

**Alma Mater Studiorum – Università di Bologna**

**DOTTORATO DI RICERCA IN  
Scienze Mediche Specialistiche**

**Ciclo 27°**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/E1**

**Settore Scientifico disciplinare: Med. 23**

**TITOLO TESI**

**ANALISI DEI FATTORI CHE INFLUENZANO LA CRESCITA DELLE  
ARTERIE POLMONARI NEI PAZIENTI CON CUORE FUNZIONALMENTE  
UNIVENTRICOLARE SOTTOPOSTI AD ANASTOMOSI CAVO-POLMONARE  
BIDIREZIONALE**

**Presentata da: Dr. GUIDO OPPIDO**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Sandro Mattioli**

**Prof. Gaetano Gargiulo**

**Esame finale anno 2014-2015**



*Dedicato ad una Stella  
che si è spenta dieci anni fa,  
ma la cui luce continua a brillare  
in tutti coloro che  
hanno avuto almeno una volta  
la fortuna di assistere  
ad una sua lezione.*

## SOMMARIO

Introduzione	pag 5
Definizione	pag 5
Anatomia	pag 5
<i>Atresia della tricuspide</i>	<i>pag 5</i>
<i>Ventricolo sinistro a doppia entrata</i>	<i>pag 6</i>
<i>Ventricolo destro a doppia entrata.</i>	<i>pag 8</i>
<i>Sindrome del cuore sinistro ipoplastico</i>	<i>pag 8</i>
<i>Ventricoli ben sviluppati</i>	<i>pag 9</i>
Fisiopatologia e Clinica	pag 10
<i>Flussi polmonare e sistemico non ostruiti</i>	<i>pag 10</i>
<i>Flusso polmonare ostruito</i>	<i>pag 10</i>
<i>Flusso sistemico ostruito</i>	<i>pag 10</i>
Trattamento Chirurgico	pag 11
Tecnica Chirurgica	pag 20
<i>Anastomosi cavo-polmonare attraverso la vena azygos</i>	
<i>(tecnica di C.Carlon)</i>	<i>pag 21</i>
<i>Anastomosi cavo-polmonare (int. di Glenn classico)</i>	<i>pag 22</i>
Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale	pag 22
<i>Fistole artero-venose polmonari</i>	<i>pag 24</i>
<i>Fistole Venovenose sistemiche</i>	<i>pag 27</i>
<i>Crescita delle Arterie Polmonari dopo BPCA</i>	<i>pag 27</i>
Flusso accessorio	pag 28
Scopo dello Studio	pag 31
Materiali e Metodi	pag 32

<i>Statistica</i>	<i>pag 33</i>
<i>Variabili esaminate</i>	<i>pag 33</i>
<i>Pazienti</i>	<i>pag 34</i>
<i>Palliazione neonatale</i>	<i>pag 37</i>
<i>Cateterismo cardiaco pre BCPA</i>	<i>pag 38</i>
<i>Dati intraoperatori BCPA</i>	<i>pag 39</i>
<i>Risultati a breve termine BCPA</i>	<i>pag 41</i>
<i>Risultati tardivi BCPA</i>	<i>pag 42</i>
<i>Cateterismo pre Fontan</i>	<i>pag 43</i>
<i>Correlazioni</i>	<i>pag 46</i>
<i>Intervento di Fontan</i>	<i>pag 49</i>
<i>Analisi variabili dicotomiche</i>	<i>pag 58</i>
<b>Discussione</b>	<b>pag 62</b>
<b>Limiti dello studio</b>	<b>pag 68</b>
<b>Conclusioni</b>	<b>pag 68</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag 69</b>



## **1) INTRODUZIONE**

### **Cuori Univentricolari**

#### **Definizione**

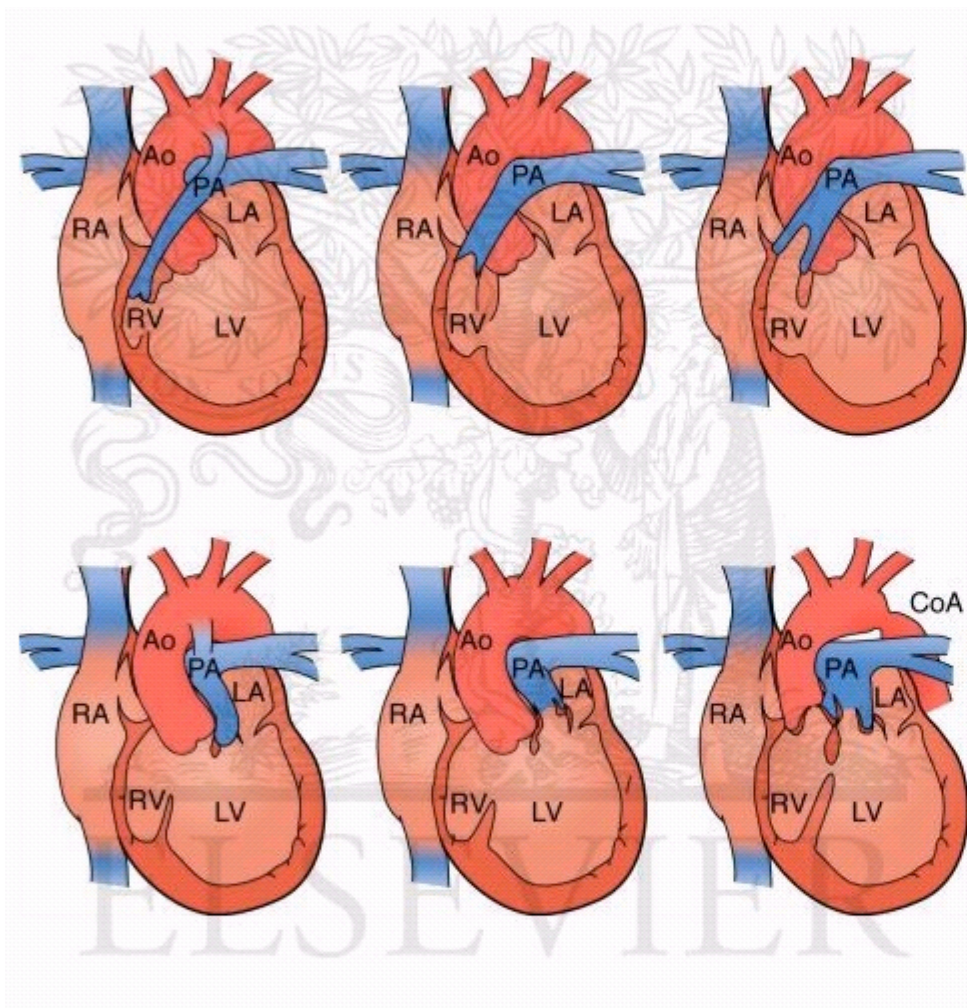
I cuori uni-ventricolari costituiscono un gruppo molto eterogeneo di cardiopatie congenite che hanno come caratteristica comune l'ipoplasia di uno dei due ventricoli, oppure la presenza di due ventricoli sviluppati ma non settabili. Pertanto il termine cuori uni ventricolari indica una condizione funzionale più che morfologica, infatti, in realtà i ventricoli sono quasi sempre due, anche se uno può essere così ipoplasico da essere identificabile solo a livello istologico.

Quello che accomuna questo gruppo di patologie è la strategia chirurgica che dopo varie palliazioni stadiate, conduce alla separazione delle circolazioni sistemica e polmonare, utilizzando il ventricolo sviluppato, sia esso di morfologia destra o sinistra, come ventricolo sistemico, mentre la circolazione polmonare viene fatta funzionare senza la spinta di una pompa ventricolare[1-3]. Nel caso di due ventricoli non settabili questi allo stesso modo vengono fatti funzionare come un'unica camera ventricolare sistemica.

#### **Anatomia**

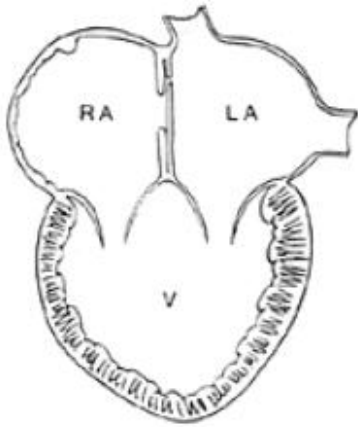
I sottotipi anatomici possono essere molteplici e molto eterogenei.

**1)** L'atresia della tricuspide è la forma di ipoplasia del ventricolo destro per eccellenza (ventricolo sinistro a singola entrata). La valvola tricuspide è imperforata ed il ventricolo destro sottostante è rappresentato dal solo infundibolo o outlet chamber. I grandi vasi possono essere normocorrelati (Tipo I) o trasposti (Tipo II), ed in entrambe i casi si differenziano i sottotipi a): con atresia polmonare ,b) con stenosi polmonare e c) con flusso polmonare non ostruito.

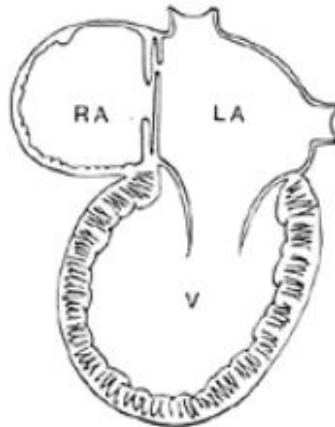


Anatomy of the various types of tricuspid atresia. *Top*, Normally related great vessels. *Bottom*, D-Transposition of the great vessels. Ao, aorta; CoA, coarctation of the aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle.

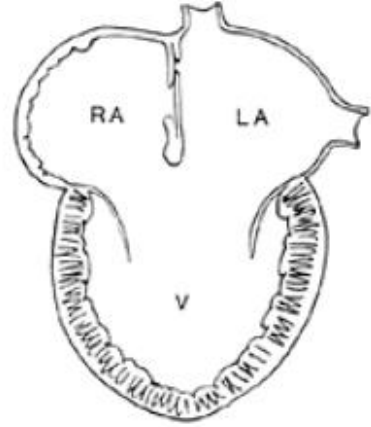
2) Ventricolo sinistro a doppia entrata (o entrata comune in caso di canale sbilanciato). Le due valvole mitrale e tricuspide si aprono entrambi nel ventricolo sinistro mentre il destro è ipoplastico (outlet chamber). I grandi vasi possono essere normocorrelati o trasposti con ostruzione polmonare (stenosi o atresia), con ostruzione sistemica (stenosi aortica, coartazione o ipoplasia arco aortico) o senza ostruzioni.



Double Inlet

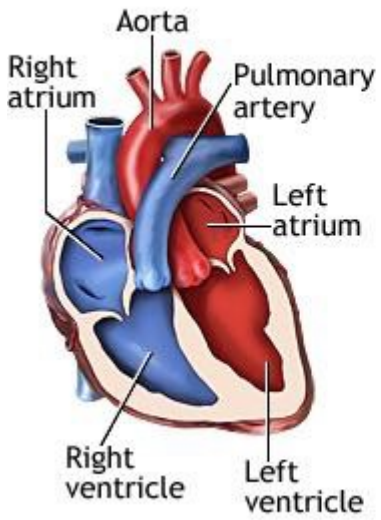


Single Inlet

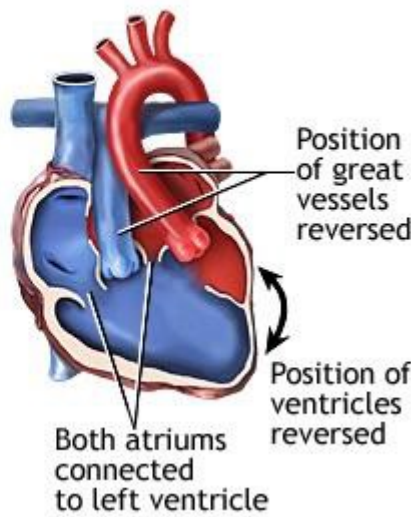


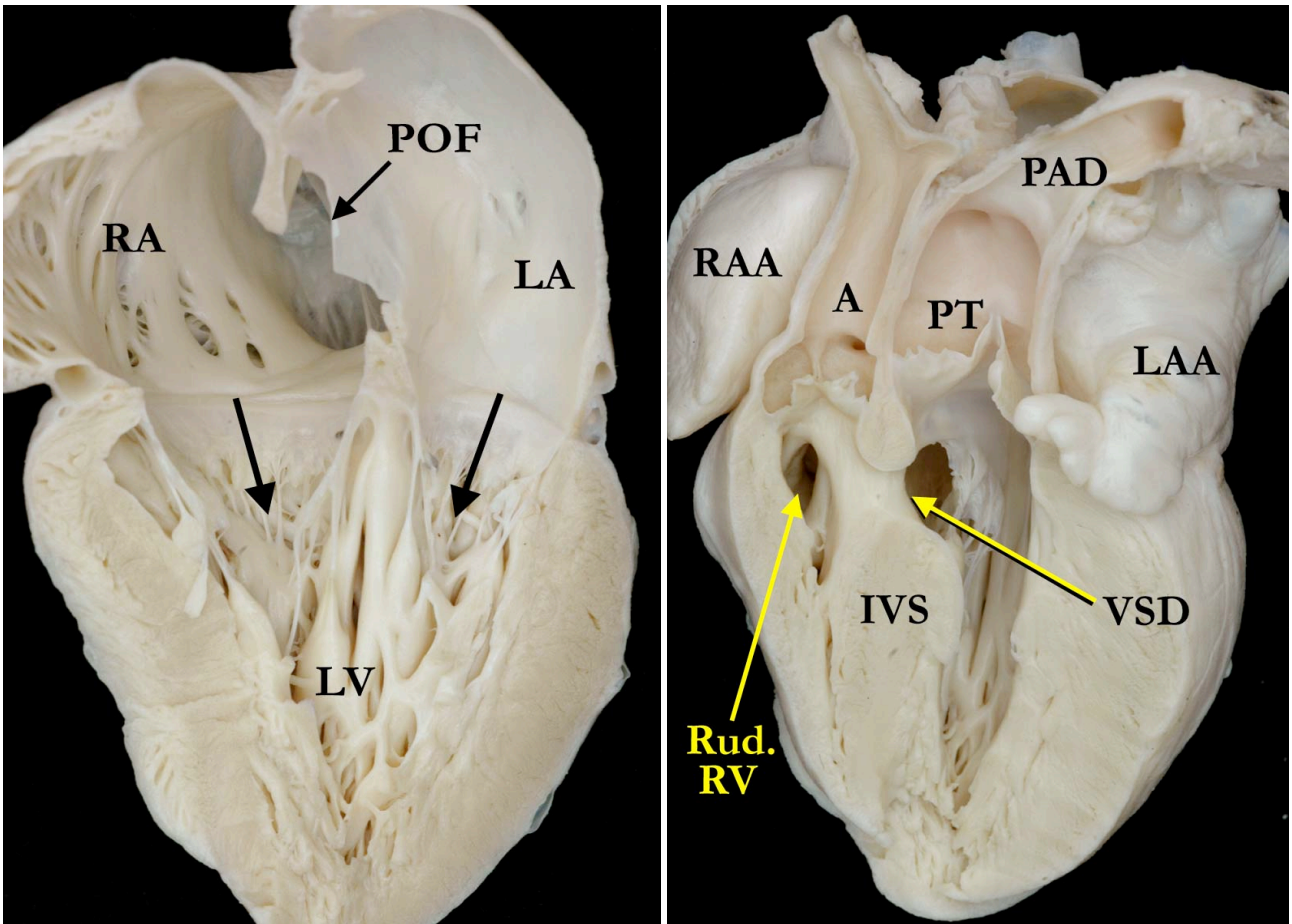
Common Inlet

Normal heart



Double inlet left ventricle

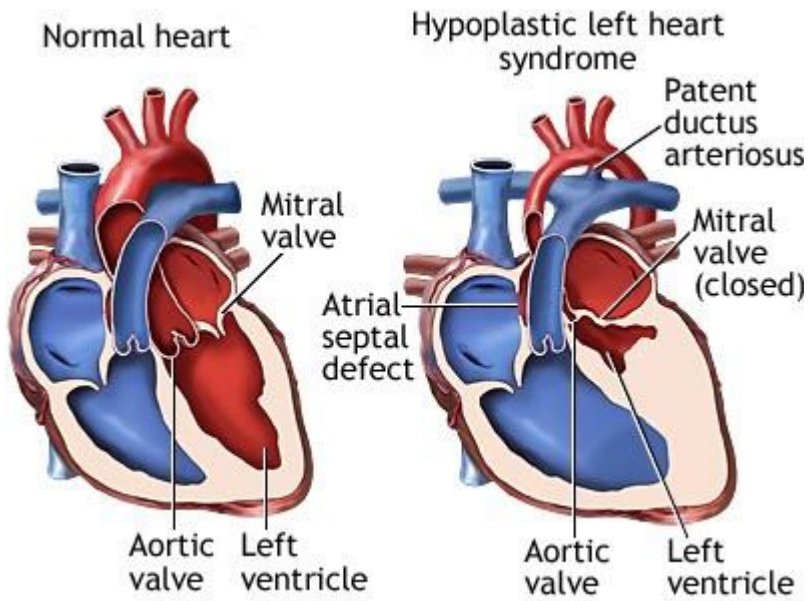




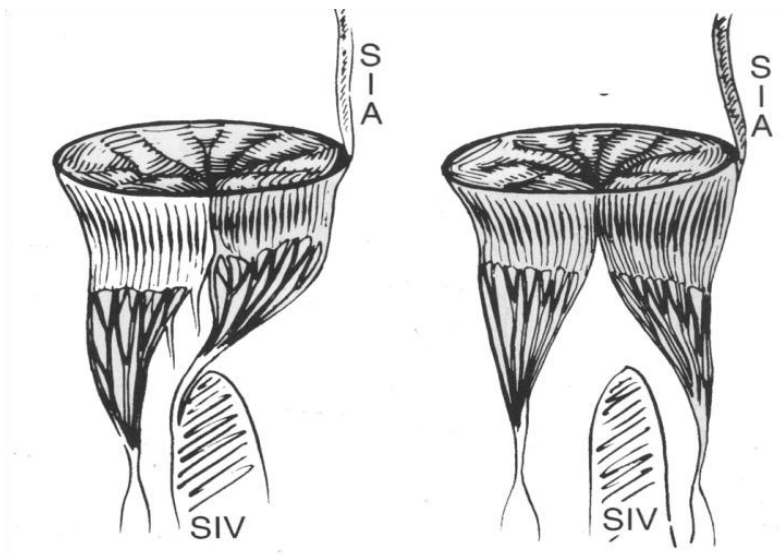
3) Ventricolo destro a doppia entrata (o entrata comune in caso di canale sbilanciato). Le due valvole mitrale e tricuspide si aprono entrambi nel ventricolo destro mentre il sinistro è ipoplasico (outlet chamber) oppure addirittura assente (identificabile talvolta soltanto a livello istologico). I grandi vasi possono essere normocorrelati o trasposti oppure nascere entrambi dal ventricolo destro. In ogni caso ci può essere ostruzione polmonare (stenosi o atresia), ostruzione sistemica (stenosi aortica, coartazione o ipoplasia arco aortico) o assenza di ostruzioni.

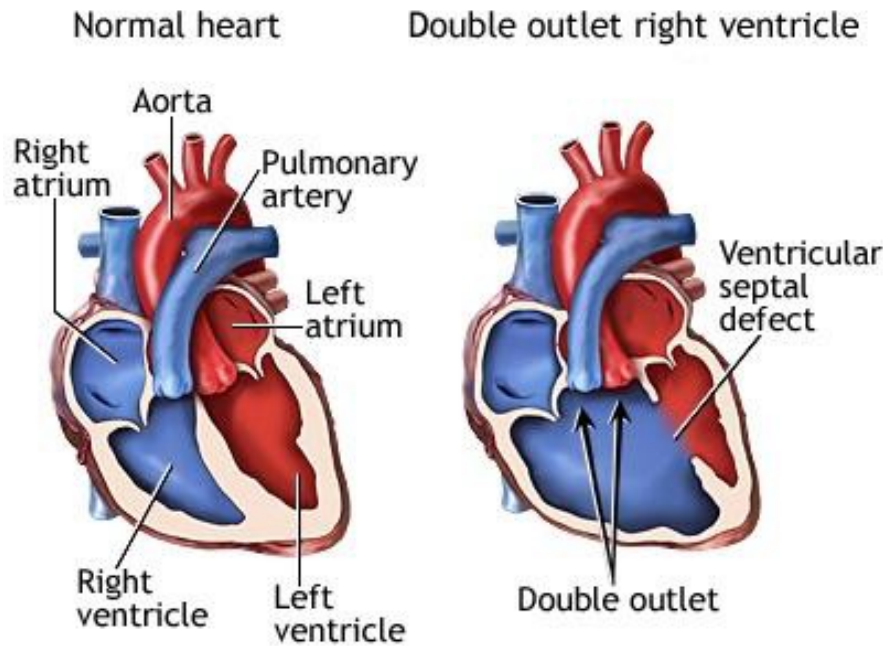
4) Sindrome del cuore sinistro ipoplastico. Il ventricolo sinistro è quello ipoplastico per atresia o stenosi della valvola mitrale e atresia o stenosi della valvola aortica. Anche l'aorta ascendente, l'arco aortico e l'istmo sono ipoplastici.





5) Ventricoli ben sviluppati ma non settabili. Cardiopatie in cui è impossibile chiudere il DIV o costruire il tunnel per correzioni intraventricolari come ad esempio: ventricolo destro a doppia uscita con DIV uncommitted oppure ventricoli destri a doppia uscita o trasposizioni dei grandi vasi con anomalie d'inserzione delle valvole mitrale o tricuspide (straddling) o di posizione rispetto al setto interventricolare (overriding).





### **Fisiopatologia e Clinica**

Il quadro fisiopatologico è altrettanto vario tuttavia si possono distinguere 4 quadri generali:

#### ***1)Flussi polmonare e sistemico non ostruiti***

Non ci sono ostruzioni e quindi i flussi polmonare e sistemico sono determinati dalle rispettive resistenze. Con il calo fisiologico delle resistenze polmonari dopo la prima settimana di vita l'iperafflusso polmonare diventa marcato con un  $QP/QS > 1$  ed un quadro clinico caratterizzato da scompenso cardiaco con tachipnea, difficoltà ad alimentarsi ed arresto di crescita.

#### ***2)Flusso polmonare ostruito***

Nelle forme estreme, ossia con atresia polmonare, si configura una situazione di dotto-dipendenza del circolo polmonare con la necessità di mantenere la pervietà del dotto arterioso di Botallo con l'infusione intravenosa di Prostaglandine. Nei restanti casi il quadro clinico dipende dal grado di stenosi polmonare, può variare da forme di ipoafflusso polmonare con grave cianosi e  $QP/QS < 1$  fino a forme bilanciate in cui il  $QP/QS$  è circa pari ad 1 con saturazione arteriosa pari ad 80-85% circa.

#### ***3)Flusso sistemico ostruito***

Anche in questo caso si va dalle forme più severe caratterizzate da dotto-dipendenza del circolo sistemico a forme più lievi. Il quadro clinico nei casi più gravi è caratterizzato da un quadro di bassa portata con oligo anuria e acidosi. Anche dal punto di vista anatomico la situazione è piuttosto varia e l'ostruzione può essere a vari livelli: valvolare o sottovalvolare ad es: dovuta ad un DIV o forame bulbo ventricolare restrittivo, ad un cono muscolare subaortico, a tessuto valvolare o ad inserzioni valvolari anomale; oppure limitata all'istmo aortico come semplice coartazione, o ancora diffusa a tutto l'arco aortico e a volte anche all'aorta ascendente.

### **Trattamento Chirurgico**

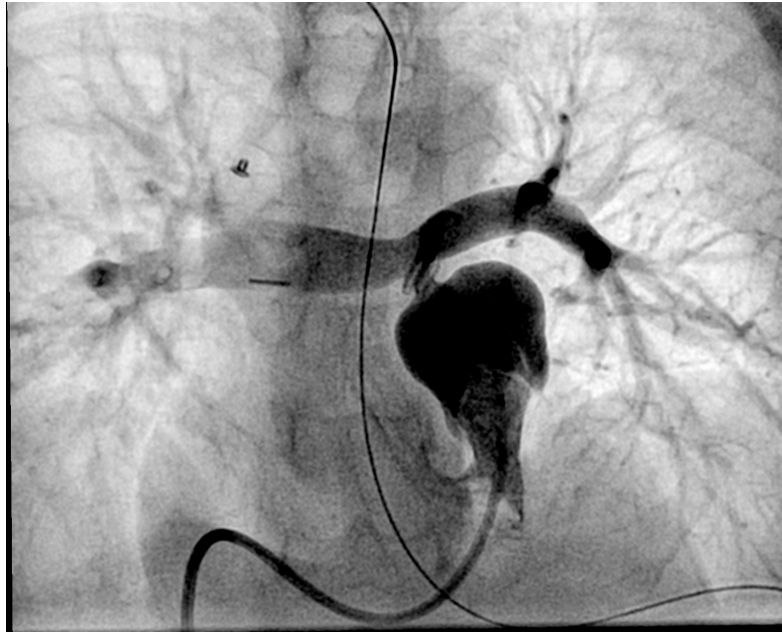
Il trattamento chirurgico è palliativo stadiato: palliativo non essendo possibile una correzione radicale anatomica e stadiato perché spesso è necessario un intervento chirurgico neonatale e poi 1 o 2 ulteriori steps chirurgici.

Quindi il trattamento chirurgico si divide in tre fasi:

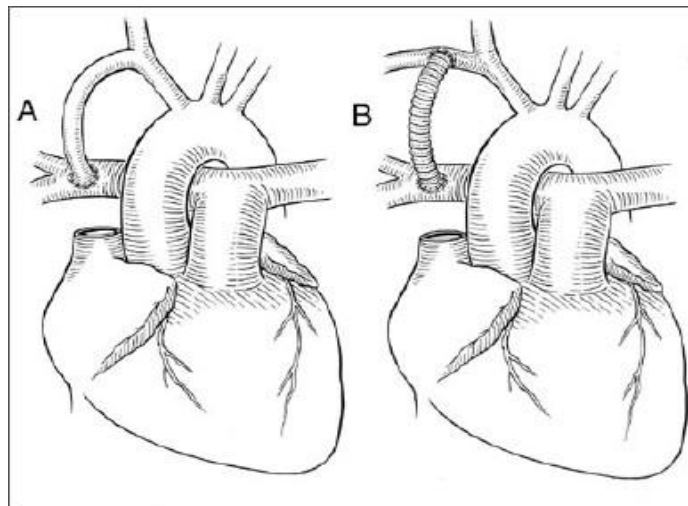
**1° fase** La fase neonatale in cui la palliazione chirurgica è dettata dal quadro fisiopatologico, che può determinare una delle 4 situazioni seguenti:

1) In caso di flussi polmonare e sistemico non ostruiti si effettua un bendaggio dell'arteria polmonare per contrastare l'iperafflusso polmonare.

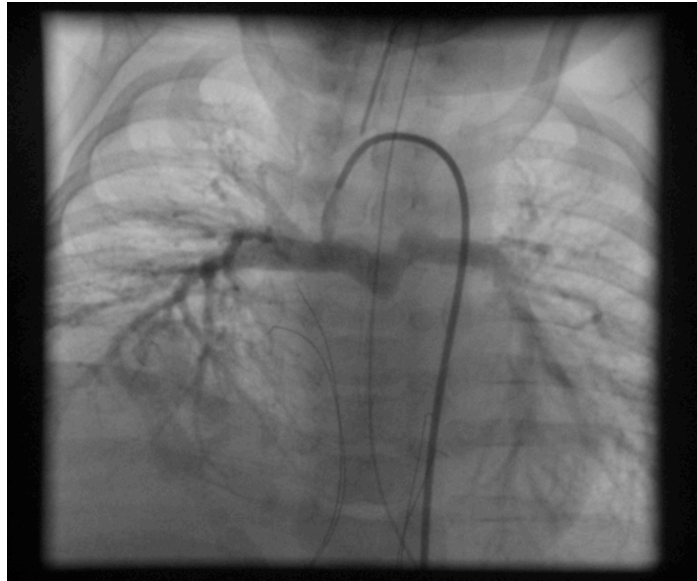




2) In caso di atresia o stenosi polmonare severa con ipoafflusso polmonare e cianosi marcata si aumenta il flusso polmonare confezionando uno shunt sistemico polmonare con un tubicino di PTFE (politetrafluoretilene) interposto fra arteria anonima e ramo polmonare omolaterale (shunt di Blalock Taussig modificato).



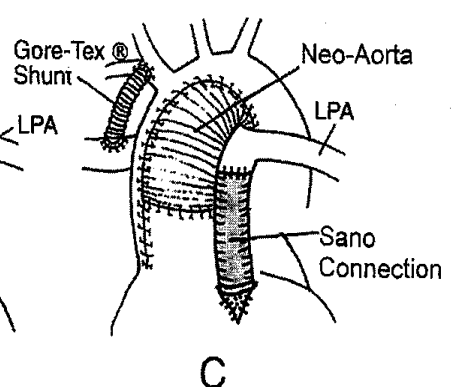
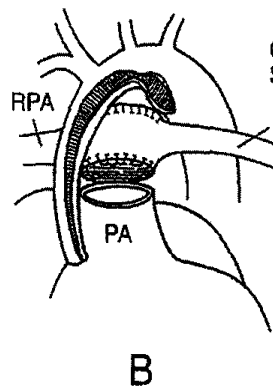
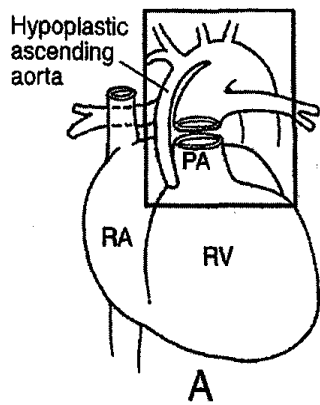
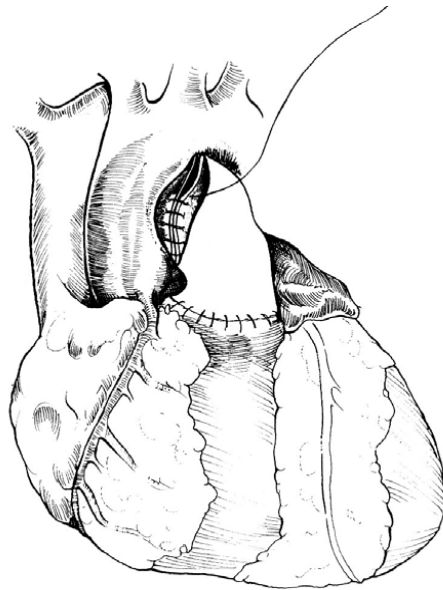
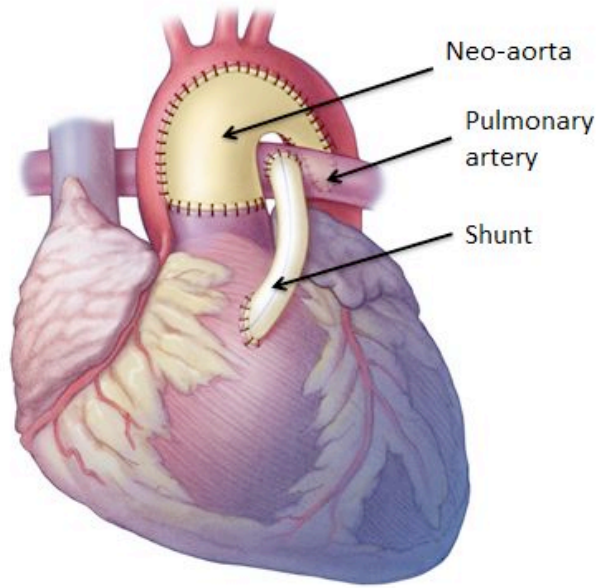




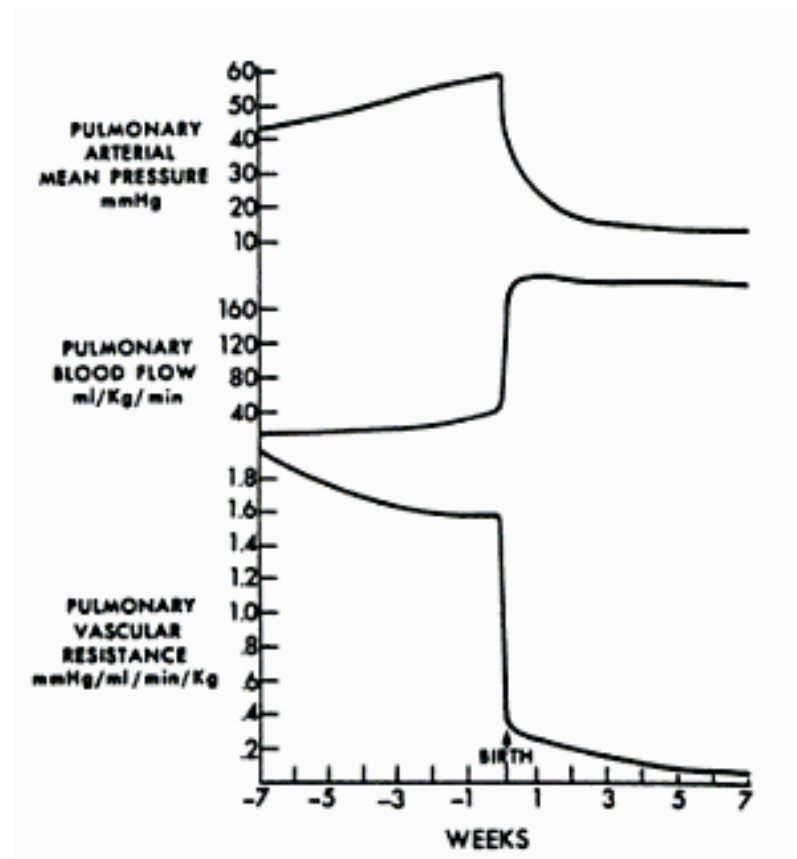
3) se la stenosi polmonare è di media entità, il flusso sistemico e polmonare sono bilanciati ( $QP/QS$  circa 1) e la saturazione arteriosa è adeguata, in questo caso non è necessario alcun intervento chirurgico neonatale.

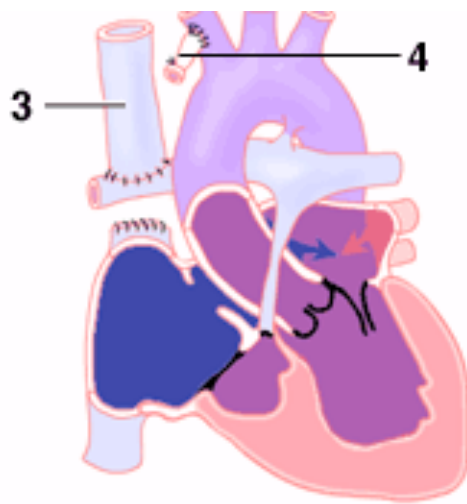
4) In caso di ostruzione sistemica invece è prioritaria la risoluzione della stessa. In base alla sede dell'ostruzione può essere sufficiente un intervento di coartectomia e bendaggio dell'arteria polmonare, oppure possono essere necessari interventi più complessi per by-passare l'efflusso sistemico utilizzando quello polmonare: Damus Key Stansel associato ad uno shunt sistemico-polmonare; oppure interventi di ricostruzione di tutta l'aorta fino all'istmo: Norwood I stadio.

# Stage I



**2° fase** Intorno al 6° mese di vita, periodo in cui le resistenze polmonari dovrebbe aver raggiunto i valori minimi, si inizia la separazione della circolazione sistemica e polmonare e conseguente riduzione del sovraccarico volumetrico del ventricolo sistemico con l'intervento di anastomosi cavo-polmonare bidirezionale o Glenn[4,5] (anastomosi della cava superiore all'arteria polmonare destra termino laterale).





#### WEEKS

**FIGURE 22-8** Changes in total pulmonary arterial pressure, pulmonary blood flow, and pulmonary vascular resistance (PVR) in the perinatal period. PVR decreases during the latter part of gestation, mainly because of an increase in the number of pulmonary vessels associated with growth. It falls dramatically at birth because of the vasodilator effect of ventilating the lungs with air; a further gradual decrease occurs as pulmonary vascular smooth muscle regresses. Pulmonary blood flow increases slightly during fetal growth, then increases dramatically after birth. Pulmonary arterial pressure falls rapidly immediately after birth and then more gradually, to reach adult levels after 6 to 8 weeks.

**3° fase** Quando le condizioni cliniche lo richiedono: per una riduzione costante della saturazione o una significativa riduzione della tolleranza allo sforzo, si completa la separazione delle due circolazioni con l'intervento di Fontan, ottenendo una saturazione prossima al 100% con una definitiva abolizione del sovraccarico volumetrico del ventricolo sistemico.

L'intervento di Fontan ha subito notevoli evoluzioni da quando venne proposto per la prima volta nel trattamento dell'atresia della tricuspide da Fontan e Baudet nel 1971[1,2] e da Kreutzer nel 1973[3], passando dall'anastomosi atrio-polmonare che provocava enormi dilatazioni dell'atrio destro con aritmie e trombosi parietali, al lateral tunnel[6] che garantendo un flusso laminare preservava l'energia cinetica nel circuito [7], fino alla Fontan extracardiaca[8] che poteva essere eseguita a prescindere dall'anatomia intra-atriale, evitando manipolazioni e lunghe linee di sutura atriali.

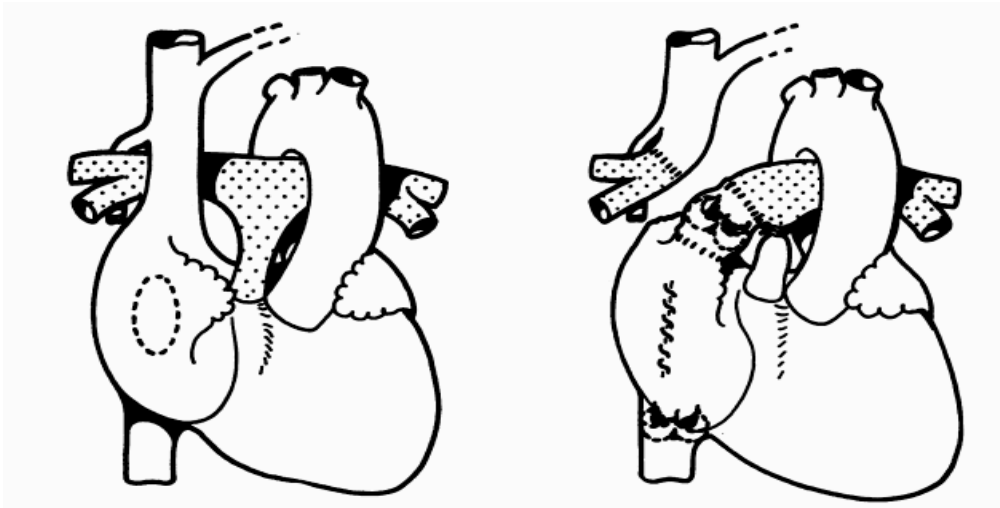
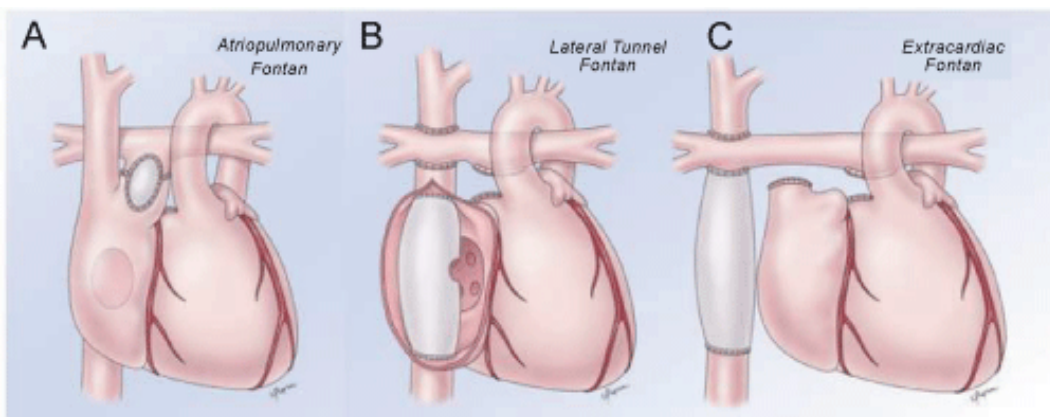
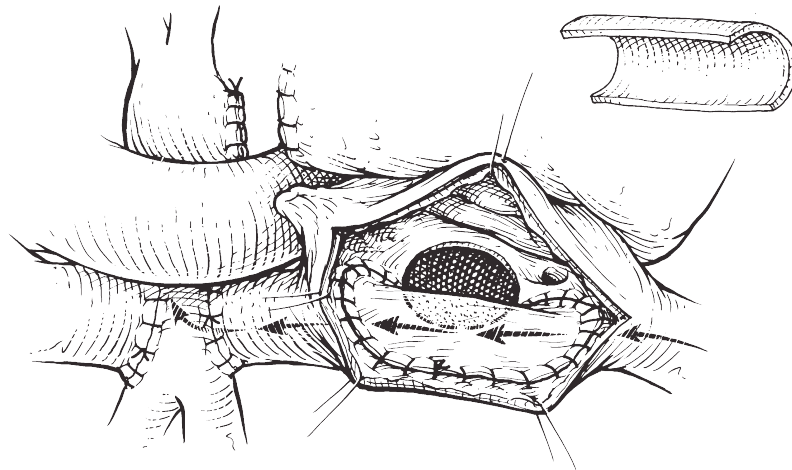


Figura disegni originali di F. Fontan ed E. Baudet





## **Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale.**

L'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale anche conosciuta come "shunt di Glenn", fu sviluppata sperimentalmente ed introdotta nella pratica clinica contemporaneamente da più chirurghi.

Colombo e W. Harvey capirono che il sangue circolava in due distinti sistemi paralleli grazie all'attività dei due ventricoli. Essi consideravano indispensabili a tale funzione sia il ventricolo destro che quello sinistro *Harvey W. An anatomical disquisition on the motion of the heart and blood in animals. (Willis R: the works of William Harvey. New York, Johnson Reprint Corp. 1965;1-86)*. L. Starr, nel 1953, dimostrava nei cani che l'estesa cauterizzazione del ventricolo destro determinava solo un modesto aumento della pressione venosa centrale *Starr L, Jeffers WA, Meade RH. (The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. Am Heart J 1953;26:291-93)*. Questo dato contrastava con la convinzione che l'insufficienza ventricolare destra fosse la causa della congestione venosa periferica che occorreva nell'insufficienza cardiaca umana.

In conformità con i risultati di questi studi Rodbard e Wagner, nel 1948, cercano di bypassare il ventricolo destro anastomizzando l'atrio destro all'arteria polmonare principale che è poi legata prossimalmente all'anastomosi (*Bakos ACT. The question of the function of the right ventricular myocardium: an experimental study. Circulation 1950;1:724-7*). Cinque cani sopravvissero per più di due mesi.

C. A. Carlon, chirurgo cardio-toracico presso l'Università di Padova, per primo sviluppò la tecnica per confezionare un'anastomosi tra la vena cava superiore e l'arteria polmonare destra, nei casi di cianosi associata a patologia cardio-vascolare.

Nel suo lavoro originale "surgical treatment of some cardiovascular diseases", pubblicato nel 1951 sul *Journal of International College of Surgeons*[9] sosteneva che: "è possibile e molto più conveniente aumentare il flusso ematico polmonare con sangue venoso invece che con sangue misto

arterioso e venoso, come sostenuto da Blalock, attraverso un'adeguata anastomosi tra un tronco venoso maggiore ed il letto arterioso polmonare destro.”

L'intervento originale prevedeva l'anastomosi termino-terminale fra la vena azygos e l'arteria polmonare destra. “La vena cava superiore è legata allo sbocco nell'atrio destro così che il sangue della parte superiore del corpo defluisce nel letto vascolare del polmone destro e ritorna alle camere sinistre del cuore attraverso le vene polmonari destre, by-passando la parte destra del cuore.”

Carlson adottò la procedura in 11 cani ed in alcuni di essi l'intervento ebbe successo, dimostrando così la possibilità di ottenere con successo un by-pass del cuore destro.

Tuttavia fu W.W.L.Glenn che, negli Stati Uniti, portò avanti i lavori sperimentali e clinici sulla metodica. Nel 1958 Glenn pubblica il suo primo caso, con una tecnica molto simile a quella di Carlson [10,11]

La prima anastomosi cavo-polmonare bidirezionale fu eseguita con successo da A. M. Dogliotti a Torino nel 1961[12]

La tecnica classica di Glenn rimase, per molti anni, il trattamento standard dei pazienti con atresia della tricuspide grazie alla sua semplicità di esecuzione, alla bassa mortalità, al miglioramento dell'ossigenazione con addirittura diminuzione del lavoro cardiaco e della pressione in arteria polmonare. Tuttavia le difficoltà di esecuzione di questo tipo di intervento nei piccoli lattanti e soprattutto l'introduzione nel 1971 dell'intervento di Fontan portò ad una forte riduzione dell'impiego dell'anastomosi cavo-polmonare.

Alla fine degli anni '80 molti centri riportarono buoni risultati con l'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale, accentrando l'attenzione sul fatto che le arterie polmonari erano lasciate in continuità e potevano facilmente essere utilizzate poi nella procedura di Fontan o sue varianti, quindi l'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale poteva essere considerata come step intermedio di preparazione alla palliazione definitiva di Fontan.

## **Tecnica chirurgica**



### **Anastomosi cavo-polmonare attraverso la vena azygos (tecnica di C. Carlon)**

Questo intervento ovviamente oggi non è più usato, ma rappresenta dal punto di vista storico il primo passo verso l'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale.

La via di accesso è toracotomica postero-laterale destra.

L'anastomosi cavo-polmonare si ottiene anastomizzando in maniera termino-terminale il moncone distale dell'arteria polmonare destra col moncone cavale della vena azygos preventivamente isolata e sezionata. La parte distale della vena azygos viene legata così come il moncone prossimale dell'arteria polmonare destra.

Eseguita l'anastomosi azygos-polmonare la vena cava superiore viene legata in prossimità del suo sbocco in atrio destro[13].

### **Anastomosi cavo-polmonare (int. di Glenn classico)**

La via d'accesso è toracotomica postero-laterale destra in IV° spazio intercostale. La pleura mediastinica ed il pericardio vengono incisi parallelamente al nervo frenico dall'apice del torace fin sotto la vena polmonare inferiore.

Il nervo frenico viene lasciato adeso al lembo pleuro-pericardico per evitarne trazioni eccessive.

La vena cava superiore viene dissecata dallo sbocco della vena anonima fino al suo ingresso nell'atrio. Il tessuto linfatico mediale e posteriore alla vena viene conservato per prevenire l'insorgenza di chilotorace post-operatorio. La vena azygos viene sezionata e suturata. L'arteria polmonare destra viene isolata dalla biforcazione fino ai rami lobari. I rami arteriosi vengono occlusi con un loop vascolare mentre il tronco principale viene chiuso con un clamp.

Constatata la buona tolleranza alla manovra occlusiva, l'arteria polmonare destra viene sezionata a livello del margine mediale della vena cava superiore. Il moncone prossimale viene chiuso con un

sopraggitto in monofilamento non riassorbibile, 6 o 7/0. La vena cava superiore viene clampata lateralmente poco sopra l'atrio, il bordo laterale della vena viene inciso e si procede all'anastomosi cavo-polmonare latero-terminale con una sutura continua in monofilamento riassorbibile 6/0 o 7/0. Il polmone destro viene ventilato e riespanso per dilatare il letto vascolare polmonare prima di declampare la vena cava. Ottenuta una buona pressione venosa si procede alla legatura definitiva della vena subito sotto l'anastomosi.

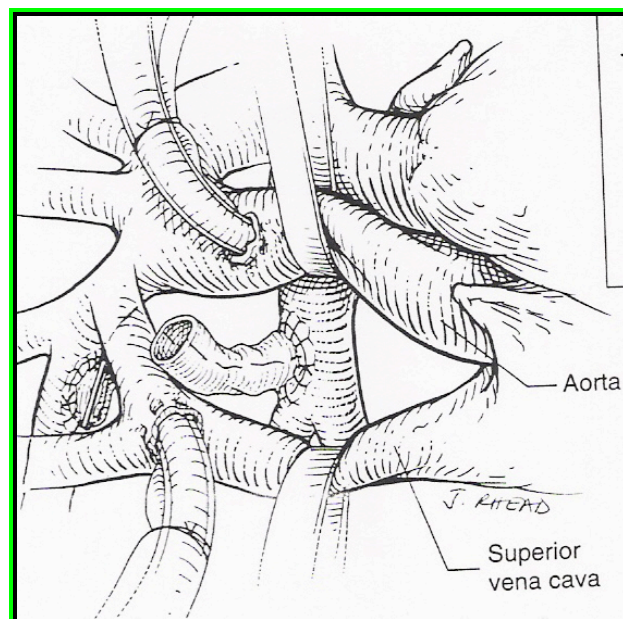
Oggi l'anastomosi cavo-polmonare secondo Glenn non è più utilizzata.

### **Anastomosi cavo-polmonare bidirezionale.**

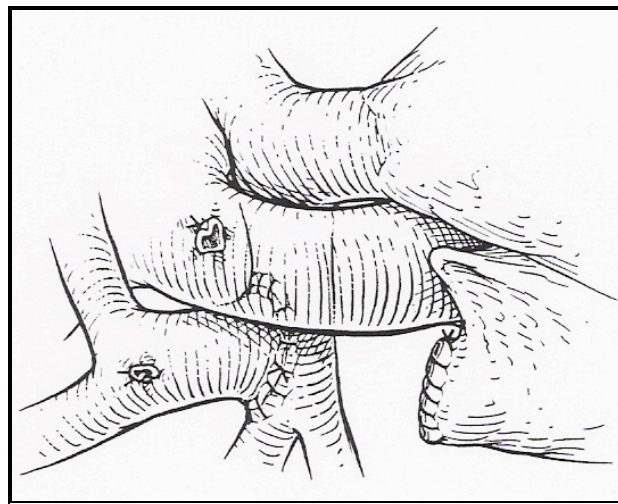
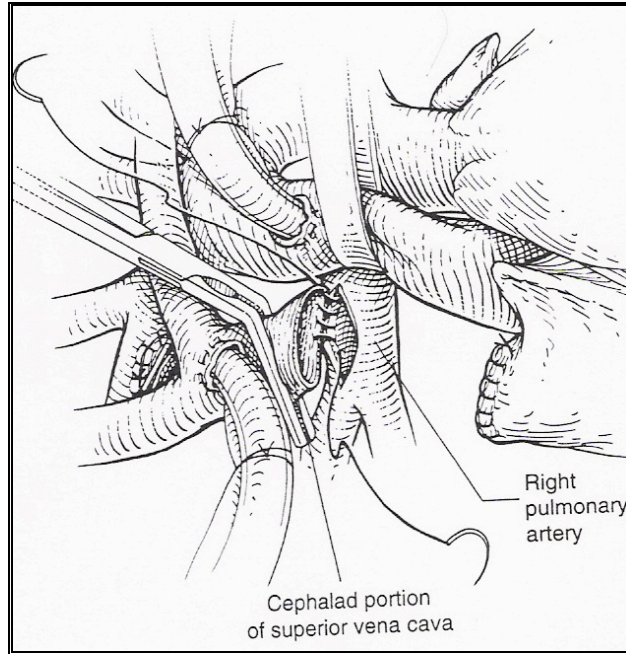
La via d'accesso è la sternotomia longitudinale mediana.

Nella maggioranza dei casi questo intervento necessita della circolazione extracorporea. In particolari situazioni è possibile evitarla stabilendo un temporaneo by-pass tra la vena cava superiore e la vena cava inferiore mediante due cannule venose connesse ad Y.

La vena azygos viene sezionata e suturata. La vena cava superiore viene chiusa con un tourniquet ed una fettuccia stretta intorno alla cannula venosa, subito sotto la confluenza della vena anonima e, con un clamp vascolare, subito sopra la sua confluenza nell'atrio destro.



La vena cava viene sezionata a livello della giunzione cavo atriale ed il moncone prossimale viene chiuso con una sutura continua in monofilamento 6/0. L'arteria polmonare viene quindi clampata ed incisa longitudinalmente lungo il suo margine superiore, successivamente si anastomizza a questa la vena cava superiore.



A volte si esegue l'anastomosi nella sede di un pregresso shunt sistemico-polmonare asportando prima tutto il materiale protesico, estendendo poi l'incisione sia prossimamente che distalmente.

Attualmente il timing dell'intervento di BCPA è intorno ai 6 mesi di vita; è necessario trovare il miglior compromesso tra tempo necessario ad ottenere un calo stabile delle resistenze polmonari

(almeno 2-3 mesi) ed evitare di sottoporre il ventricolo unico ad un sovraccarico volumetrico per un tempo eccessivamente lungo[14].

Nonostante i vantaggi della BCPA, alcuni autori nei primi anni '90 riportarono le prime osservazioni dei problemi legati alla nuova fisiologia che si veniva a creare, in particolare:

fistole artero-venose polmonari

fistole veno-venose sistemiche

diminuzione/arresto della crescita delle arterie polmonari centrali

distribuzione asimmetrica del flusso ematico polmonare



### **1) Fistole artero-venose polmonari**

Le fistole artero-venose polmonari sono comunicazioni anomale tra arterie e vene polmonari, in presenza delle quali il sangue venoso non ossigenato ritorna alle sezioni sistemiche del cuore passando direttamente attraverso le fistole e saltando il letto capillare polmonare (shunt destro sinistro). I siti anatomici in cui le fistole più frequentemente si presentano sono i lobi polmonari inferiori.

Dal punto di vista clinico alcuni pazienti non presentano segni e sintomi, altri invece manifestano una sintomatologia che dipende dall'entità dello shunt destro-sinistro che le fistole realizzano. I segni clinici più frequenti comprendono aumento della cianosi, diminuzione della tolleranza allo sforzo, comparsa di dispnea.

Altre manifestazioni rare fortunatamente comprendono lesioni emboliche cerebrovascolari ed ascessi cerebrali, mentre più frequenti sono l'emoftoe e le emottisi.

La metodica più sensibile per diagnosticare le fistole artero-venose è l'ecocardiografiografia con mezzo di contrasto. Questo esame consiste nell'iniettare rapidamente un bolo di soluzione fisiologica agitata in una vena periferica degli arti superiori, oppure direttamente in un'arteria polmonare durante cateterismo cardiaco; in presenza di fistole artero-venose il circolo polmonare non svolge la sua normale funzione di filtro, e le microbolle presenti nella soluzione fisiologica divengono visibili in atrio sinistro (o nell'atrio drenante le vene polmonari)[15].

Utile è anche l'angiografia polmonare, che in caso di positività è caratterizzata da un rapido passaggio del mezzo di contrasto attraverso le fistole con opacizzazione precoce delle vene polmonari ed atrio sinistro ed immagine tipica a reticolato del letto vascolare nella zona di parenchima polmonare interessato.

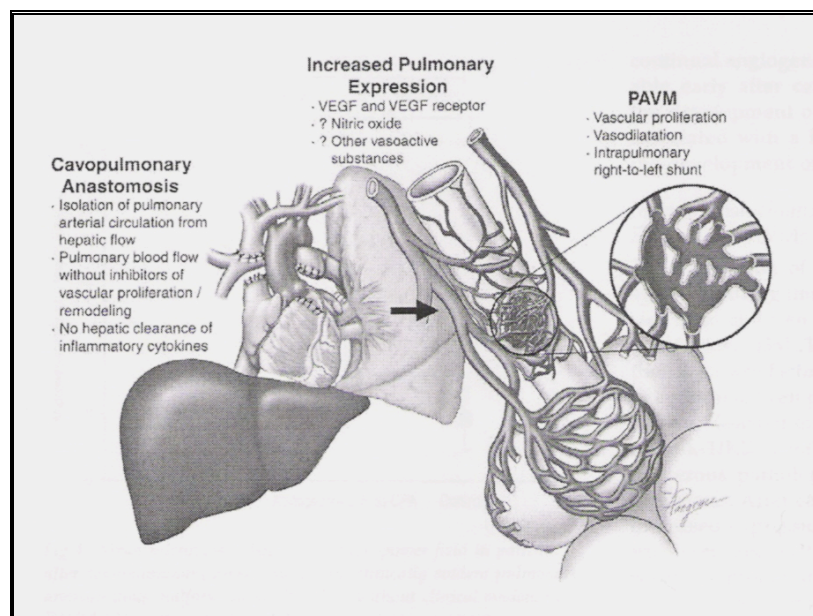
Dopo l'intervento di anastomosi cavo-polmonare bidirezionale l'incidenza di fistole artero-venose si aggira in media intorno al 10%. La patogenesi di queste alterazioni non è chiara. Sono state chiamate in causa alterazioni emodinamiche, ma spesso le pressioni intracardiache, nelle arterie e nei capillari polmonari sono normali. Alcuni autori sostengono che queste malformazioni altro non sono che la persistenza di minute comunicazioni artero-venose normalmente presenti nel polmone fetale e neonatale che, dopo l'anastomosi cavo-polmonare, evolvono in fistole causando un by-pass precapillare con desaturazione sistemica[16,17].

Certamente le alterazioni emodinamiche del flusso polmonare nell'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale sono evidenti, sia per quanto riguarda la distribuzione del sangue, che predilige i lobi

inferiori ed il polmone destro, sedi più frequenti delle fistole, sia per quanto riguarda l'assenza di pulsatilità del flusso ematico.

Interessante è l'osservazione che le stesse malformazioni vascolari si riscontrano anche in pazienti non cardiopatici affetti da atresia delle vie biliari, come pure i pazienti con cirrosi epatica sviluppano una dilatazione precapillare e capillare polmonare; in questi pazienti Krowa e collaboratori hanno evidenziato la presenza di fattori vasoattivi anomali nel sangue refluo dal fegato. Tale dato non trova riscontro nei pazienti con cardiopatie congenite complesse e fistole artero-venose, dove il fegato è tipicamente normale. Nei pazienti cirrotici trapiantati di fegato si assiste a regressione di queste dilatazioni vascolari dopo l'intervento.

Queste considerazioni suggeriscono che il sangue venoso epatico possa giocare un ruolo nella genesi delle fistole artero-venose polmonari; attraverso un "fattore" epatico dalla breve emivita plasmatica, in grado di svolgere un controllo di tipo inibitorio nei confronti di stimoli di neoangiogenesi e vasodilatazione esercitati sui capillari polmonari in situazioni di cianosi. Questo fattore sarebbe comunque velocemente inattivato e quindi non efficace nei casi in cui il sangue refluo epatico venga indirizzato alla circolazione sistemica e non a quella polmonare come nell'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale.



E' stata inoltre osservata e descritta la regressione delle fistole artero-venose polmonari in seguito a reimmissione diretta del flusso venoso delle vene sovraepatiche nel circolo polmonare, mediante intervento di Fontan, oppure mediante deviazione delle vene sovraepatiche in arteria polmonare nei pazienti con azygos continuation e già sottoposti ad intervento di Kawashima[18] oppure, infine, mediante flusso accessorio anterogrado[19]

## **2) Fistole veno-venose sistemiche**

Le fistole veno-venose sono comunicazioni venose anomale tra il distretto venoso cavale superiore ed il distretto cavale inferiore o l'atrio destro. Esse comportano un "furto" di sangue venoso dal pathway cavo-polmonare, a più alta pressione, verso il sistema venoso sistemico, con conseguente shunt destro-sinistro e riduzione di flusso effettivo polmonare. L'effetto finale è un peggioramento della cianosi.

L'eziopatogenesi di queste anomalie non è chiara; alcuni autori [20] ritengono che durante lo sviluppo embriologico della vena cava inferiore numerosi "canali" vadano incontro a regressione e chiusura, salvo poi riaprirsi una volta che la vena cava superiore è soggetta a pressioni elevate.

Inoltre, la rapidità con cui le fistole veno-venose si formano dopo BCPA depone a favore dell'ipotesi della "riapertura" di canali preesistenti.

La diagnosi è angiografica, il trattamento prevede l'embolizzazione mediante spirali delle collaterali di maggiori dimensioni.

## **3) Crescita delle arterie polmonari dopo BCPA**

Diversi studi condotti nei primi anni '90 hanno dimostrato un'ineguale distribuzione del flusso ematico cavale tra l'arteria polmonare ipsilaterale all'anastomosi e quella controlaterale, con conseguente disparità nella crescita delle arterie polmonari[21-23].

Posto che gli stimoli principali alla crescita di un vaso sono il flusso che lo attraversa e probabilmente la pressione pulsata [24,25] dopo BCPA entrambe queste variabili vengono enormemente alterate, tanto che in letteratura vengono riportati arresti di crescita delle arterie polmonari destre ed addirittura diminuzioni di calibro delle arterie polmonari sinistre. Una delle obiezioni mosse a questa osservazione è stata quella di “sottostimare” la validità delle misurazioni effettuate, asserendo che la diminuzione di calibro era in relazione solo ad una minor distensione delle arterie, sottoposte nelle BCPA a regimi pressori più bassi; in realtà si è visto che il mancato sviluppo delle arterie polmonari è tempo-dipendente, e diventa statisticamente significativo dopo 15 mesi di follow-up, screditando così l’ipotesi di una “sottodistensione” come unica ipotesi eziologia. E’ da notare che dal punto di vista clinico (saturazione di O<sub>2</sub>) ed emodinamico (pressioni e resistenze arteriose polmonari, pressioni di riempimento del ventricolo unico, ecc.) questi reperti non hanno un impatto negativo sull’outcome della BCPA; tuttavia secondo alcuni potrebbero avere un impatto negativo sulla successiva anastomosi cavo-polmonare totale, per la quale il diametro delle arterie polmonari centrali e quindi di tutto l’albero arterioso polmonare, è di cruciale importanza ai fini del successo dell’intervento.

## **FLUSSO ACCESSORIO**

Per flusso accessorio si intende una fonte di flusso polmonare ulteriore rispetto al solo ritorno venoso cavale superiore e può essere rappresentata da: uno shunt sistemico-polmonare o un dotto arterioso lasciato pervio (flusso retrogrado), l’arteria polmonare nativa, bendata o meno e a volte da un condotto ventricolo polmonare (es Sano) (flusso anterogrado).

Il ruolo, i vantaggi e gli svantaggi del flusso accessorio in associazione all’anastomosi cavo-polmonare bidirezionale sono tuttora dibattuti ed oggetto di giudizi contrastanti[26-28].



Il flusso accessorio, pur riducendo alcuni benefici dell'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale, soprattutto sulla riduzione di carico volumetrico ventricolare, sembra offrire, almeno sul piano teorico, molti più vantaggi:

migliore saturazione in ossigeno, almeno nei primi tempi[29-31]

mantenimento e possibilmente incremento della portata cardiaca durante sforzo

minor rischio di sviluppare nel tempo fistole artero-venose polmonari

impulso favorevole alla crescita delle arterie polmonari[32]

possibilità di allontanare nel tempo il completamento della palliazione mediante intervento di Fontan

1) Il flusso accessorio aumenta il flusso effettivo polmonare, causando quindi un aumento del QP/QS e riducendo pertanto la cianosi.

2) incremento della portata cardiaca durante sforzo per aumento del ritorno venoso sistemico: sangue della Vena Cava inferiore; ma anche miglior tolleranza agli aumenti patologici delle resistenze polmonari (infezioni embolie atelettasie)

3) Un altro punto a favore del flusso accessorio è la possibilità di far giungere al letto polmonare una parte del sangue refluo dalle vene sovraepatiche, e quindi con questo il "fattore" epatico responsabile del controllo e della prevenzione delle fistole artero-venose polmonari[19].

4) La crescita delle arterie polmonari sarebbe garantita in caso di flusso accessorio sia per l'aumento di flusso ematico polmonare che per l'introduzione di un flusso pulsato [33]. Tuttavia esistono pareri contrastanti sulla crescita delle arterie polmonari dopo anastomosi cavo-polmonare bidirezionale senza flusso accessorio [23,34].

Alcuni autori hanno analizzato gli effetti dei differenti tipi di flusso accessorio sulla circolazione polmonare dopo BCPA e sulla distribuzione dei flussi [35]. Quando la fonte alternativa è uno shunt sistemico-polmonare, il flusso polmonare non è pulsatile o lo è minimamente ed esiste una distribuzione prevalente verso il polmone destro del flusso della vena cava superiore e verso il polmone sinistro del flusso dello shunt. Quando invece la fonte addizionale è anterograda il flusso

polmonare è pulsatile ed i flussi dalla vena cava superiore e dall'arteria polmonare sembrano distribuirsi con più uniformità. Tale esperienza contrasta con quanto è riportato comunque da altri autori [32].

I principali problemi del flusso accessorio riportati nelle casistiche sono :

aumento del trasudato nelle cavità sierose e quindi nei drenaggi pleurici e pericardici

aumento dei giorni di ospedalizzazione

aumento di pressione nel distretto cavale superiore: sindrome cavale superiore

occasionale necessità di reintervento precoce per ridurre il flusso anterogrado

La maggiore produzione di trasudato pleurico e pericardico nel postoperatorio, e quindi la maggior durata dell'ospedalizzazione, sono stati messi in relazione ai valori più alti di pressione nel pathway della BCPA che questi pazienti presentano. Risulta spesso difficile calibrare la quantità di flusso accessorio da associare alla BCPA e questo espone ad un'alta incidenza di reinterventi precoci, necessari per ridurre il flusso polmonare accessorio [33,36,37].

Altri autori hanno invece messo in evidenza come la saturazione e la pressione nell'anastomosi cavo-polmonare, nei pazienti con flusso accessorio, non differissero in maniera significativa rispetto al gruppo di privo di flusso accessorio. Anche il flusso ematico polmonare indicizzato, rilevato con il cateterismo cardiaco, prima e dopo l'anastomosi cavo-polmonare, non cambiava significativamente tra i due gruppi [36,38-40].

La sindrome cavale superiore è dovuta all'ipertensione venosa del distretto corporeo superiore e si manifesta comunemente con dispnea, edema a mantellina, ipertensione endocranica con sonnolenza o convulsioni.

## **Scopi Dello Studio**

Il calibro delle arterie polmonari è ritenuto un fattore cruciale per l'outcome dei pazienti sottoposti a BCPA ma soprattutto a Fontan, tuttavia vari lavori non hanno confermato questa ipotesi presentando risultati molto vari e contrastanti [41-46].

Quasi unanimemente ormai l'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale è considerata una tappa obbligata nel trattamento chirurgico dei pazienti con ventricolo unico destinati alla Fontan[21,47-49]. Pertanto l'effetto della BCPA sulla crescita delle arterie polmonari potrebbe risultare cruciale sull'outcome dei pazienti sottoposti a Fontan.

Il Flusso nelle arterie polmonari è considerato il primo stimolo alla crescita delle stesse [50] e poiché il flusso nelle arterie polmonari è sicuramente ridotto dopo la BCPA, anche il tempo di durata della BCPA, prima di aumentare nuovamente il flusso con la Fontan, potrebbe risultare un fattore cruciale per la crescita delle stesse. Ovviamente tutto ciò potrebbe avere un impatto anche sulla pianificazione e sul timing dell'intervento di Fontan e sull'intervallo BCPA-Fontan.

Vari studi sono stati condotti per monitorare la variazione di dimensioni delle arterie polmonari dopo BCPA, spesso il valore indicizzato è risultato ridotto rispetto al pre BCPA, mentre il valore assoluto è risultato abbastanza variabile nei differenti studi[22,23,51].

Lo scopo del nostro studio è stato cercare di valutare l'impatto della BCPA sulla variazione di dimensioni delle arterie polmonari e cercare di individuare i fattori che sono eventualmente associati ad una crescita maggiore. Inoltre si è cercato anche di valutare l'impatto della crescita delle arterie polmonari e dei fattori che la promuovono, sull'outcome della Fontan

## MATERIALI E METODI

Questo è uno studio retrospettivo sull'esperienza dell'U.O. di Cardiochirurgia Pediatrica e dell'età evolutiva dell'Ospedale S.Orsola Malpighi di Bologna sul trattamento dei cuori funzionalmente univentricolari. In particolare la nostra analisi si concentra sullo stadio intermedio di palliazione dei cuori univentricolari, ovvero la creazione dell'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale (BCPA) ed i suoi risultati a breve e lungo termine, con particolare attenzione alla crescita delle arterie polmonari dopo BCPA.

A tale scopo sono stati raccolti i dati pre, intra e post operatori dalle cartelle cliniche dei ricoveri e dalle cartelle ambulatoriali di tutti i pazienti sottoposti ad BCPA, sono stati inoltre revisionati i cateterismi cardiaci pre-BCPA (Tempo1 T1) e pre-TCPC (Tempo1 T2), dai quali sono stati misurati i diametri delle arterie polmonari principali all'ilo, e delle arterie lobari inferiori, destra e sinistra, all'origine. Sia dei rami principali che dei lobari inferiori è stata poi calcolata l'area della sezione, presupponendo una forma vagamente circolare degli stessi ( $\text{diametro}/2 \times \text{diametro}/2 \times 3.14$ ), e l'area della sezione è stata indicizzata per la superficie corporea. Ottenendo così 4 indici al T1 e 4 indici al T2: l'indice di Nakata [area sezione arteria polmonare sinistra + area sezione arteria polmonare destra ( $\text{mm}^2$ ) / BSA], allo stesso modo il lower lobe pulmonary index destro, sinistro e totale.

Per la valutazione della differenza di dimensioni delle arterie polmonari fra T1 e T2 sono stati calcolati 4 indicatori di differenze in percentuale: il  $\delta$  Nakata [ $(\text{Nakata T2} - \text{Nakata T1}) / \text{Nakata T1} \times 100$ ], corrispondente alla variazione in percentuale del Nakata Index. Allo stesso modo sono stati calcolati il  $\delta$  lower lobe pulmonary index [(lower lobe pulmonary index T2 – lower lobe pulmonary index T1) / lower lobe pulmonary index T1 x 100], ed i  $\delta$  right and left lower lobe pulmonary indexes.

Sono state poi esaminate tutte le variabili pre- intra e post operatorie al fine di individuare eventuali fattori associati ad un maggiore o minore calibro delle arterie polmonari sia al T1 che T2 ( 4 indici

T1 e 4 indici T2), ed associati ad una maggiore o minore variazione di calibro ( $4 \delta$ ), dopo intervento di BCPA.

## **Statistica**

I dati sono presentati come media  $\pm$  deviazione standard o mediana e range.

Il T di student (a due code) per campioni appaiati è stato utilizzato per verificare la significatività della differenza fra le medie dei 4 indici al T1 rispetto al T2, mentre il T di student per campioni indipendenti è stato utilizzato per verificare la significatività della differenza fra le medie di gruppi differenti. La regressione lineare ed il test di Pearson sono stati utilizzati per valutare la significatività nelle correlazioni fra variabili continue.

Sono stati considerati significativi i valori di p inferiori o uguali a 0.05.

Il software utilizzato per l'analisi statistica è SPSS versione 18 (Spps Inc. Chicago Ill)

## **Variabili esaminate**

Sono state esaminate le seguenti variabili categoriche dicotomiche: 1) preoperatorie anatomiche (sesso, morfologia ventricolare, anatomia del tronco-cono, sindrome eterotassia) 2) Fisiopatologiche (patologie da iperafflusso polmonare, ipoafflusso, atresia polmonare), 3) Operatorie (flusso accessorio, tipo di flusso accessorio, BPCA bilaterale, Kawashima, plastica delle AAPP) 4) postoperatorie (Stenting, PLE, mortalità).

Il confronto è stato effettuato con le seguenti variabili continue:

(preoperatorie T1 preBCPA) Nakata T1; Right Lower lobe Pulmonary index T1, left Lower lobe Pulmonary index T1, Total Lower Pulmonary index T1,

(postoperatorie T2 preTCPC) Nakata T2; Right Lower lobe Pulmonary index T2, left Lower lobe Pulmonary index T2, Total Lower Pulmonary index T2,

(Variazione T1-T2 in percentuale)  $\delta$  Nakata,  $\delta$  Right Lower lobe Pulmonary index,  $\delta$  left Lower lobe Pulmonary index,  $\delta$  Lower Pulmonary index.

## Pazienti

Tra Gennaio 1998 e Giugno 2014, 148 pazienti sono stati sottoposti ad intervento di anastomosi cavo-polmonare bidirezionale nell U.O. di cardiocirurgia pediatrica e dell'età evolutiva dell'ospedale S. Orsola Malpighi di Bologna.

Di questi 148 pazienti 88 sono stati sottoposti sia a cateterismo cardiaco pre BCPA (tempo1 T1) che a cateterismo pre TCPC (tempo2 T2) offrendoci pertanto la possibilità di misurare le variazioni delle dimensioni dell'albero arterioso polmonare dopo BCPA; questi 88 pazienti costituiscono pertanto la popolazione del nostro studio.

I maschi erano 50, le femmine 38, l'età mediana all'intervento era 10.55 mesi, mentre l'età media era  $18.33 \pm 32.9$  mesi (range 3.68-273.2). Il peso all'intervento e la BSA erano rispettivamente  $10 \pm 11,9$  kg e  $0.46 \pm 0,28$  m<sup>2</sup>, rispettivamente.

N°	88
M/F	50/38
età mediana (mesi)	10.5
età media $\pm$ SD (mesi)	$18.33 \pm 32.9$
range (mesi)	(3.68-273.2)
Peso (kg)	$10 \pm 11,9$
BSA m <sup>2</sup>	$0,46 \pm 0,28$

All'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale è stato associato un flusso accessorio ogni volta che le condizioni anatomiche e chirurgiche lo consentivano: ossia in presenza di flusso anterogrado attraverso il tronco dell'arteria polmonare, evitando appunto la legatura completa dello stesso e riducendone il calibro in base alle pressioni della BCPA, oppure attraverso uno shunt sistemico polmonare di Blalock-Taussig o condotto VD-AP sec. Sano, se anastomizzati sull'arteria polmonare

sinistra o alla biforcazione delle arterie polmonari, ossia in una posizione che non interferiva con la costruzione dell'anastomosi cavo-polmonare.

L'anastomosi cavo-polmonare bidirezionale era pertanto l'unica fonte di flusso polmonare in 35/88 pazienti, nei restanti 53/88 alla BCPA era associato un flusso accessorio: 1) BT shunt in 11 pz (flusso retrogrado e non pulsato o continuo), 2) condotto VD-AP sec Sano in 2 pz (flusso anterogrado e pulsato); 3) tronco dell'arteria polmonare in 40 pazienti (di cui 2 dopo outflow patch) (flusso anterogrado e pulsato).

Flusso accessorio	Pazienti
No Flusso accessorio	35
Fl. acc. Anterogrado	42
Polmonare	40
Sano	2
Fl. acc. Retrogrado	11

Le diagnosi principali erano: Sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS) 15 pz, atresia polmonare a setto intatto (PA IVS) 11 pazienti, ventricolo sinistro a doppia entrata (DILV) 18 pazienti, atresia della tricuspide (TA) 16 pazienti, canale atrio-ventricolare sbilanciato (CAVC) 1 paziente, canale atrio-ventricolare con ventricolo destro a doppia uscita CAVC/ DORV 5 pazienti, ventricolo destro a doppia uscita DORV 18 pazienti, trasposizione dei grandi vasi TGA 2 pazienti, trasposizione congenitamente corretta ccTGA 2 pazienti,

Diagnosi	pazienti
HLHS	15
DILV	18

DORV	18
TA	16
PS IVS	11
CAV/DORV	5
TGA	2
cc TGA	2
cAVC	1
<b>Totale</b>	<b>88</b>

Pertanto la morfologia del ventricolo funzionalmente dominante era: sinistra in 49 pazienti, destra in 23, biventricolare in 16.

Morfologia ventricolare	pazienti
N° totale	88
Left	47
Right	27
Biventricular	14

In 8 pazienti la cardiopatia faceva parte di una sindrome eterotassia: asplenia in 6 e polisplenia in 2. Pertanto 8 pazienti presentavano situ viscerο-atrialis ambiguus, 2 situs inversus e 78 situs solitus. 82 pazienti avevano un D-Loop ventricolare mentre 6 pazienti avevano un L-Loop.

L'anatomia del tronco-cono era: Grandi vasi normocorrelati (NRGA) 43, Double outlet left ventricle (DOLV) 1, Double outlet right ventricle (DORV), 23 Trasposizione dei grandi vasi (TGA) 21.



## Palliazione neonatale

Le patologie di partenza avevano una fisiopatologia caratterizzata da: iperafflusso polmonare in 44 pazienti; ipoafflusso polmonare in 44 di cui 23 con atresia e 11 con stenosi polmonare.

Dodici pazienti sono stati sottoposti ad anastomosi cavo-polmonare bidirezionale come primo intervento chirurgico, 2 dei quali erano stati sottoposti a perforazione e valvuloplastica polmonare neonatale percutanea (APSI) o a chiusura del dotto arterioso di Botallo in toracotomia.

Gli altri 76 sono stati sottoposti ad interventi palliativi neonatali: 17 pazienti ad intervento di Norwood I stadio, 5 pazienti ad intervento di Damus-Kaye-Stansel e shunt, 32 pazienti ad intervento di shunt sistemico-polmonare di Blalock-Taussig modificato, 22 pazienti a banding dell'arteria polmonare.

A queste procedure principali sono stati associati: interventi di ricostruzione dell'arco aortico 2 o decoartazione aortica ed anastomosi end to end extended 6, plastica delle arterie polmonari 5, correzione RVPAP 1, allargamento infundibulo e valvola polmonare con outflow patch 1, oltre a 12 procedure associate di Raskind o atrioseptectomia chirurgica.

Interventi precedenti	n.
Palliazione neonatale	76/88
Banding	22
Shunt	33
Norwood	16
DKS e shunt	5
Nessuna	12

Altre procedure associate	n.
DeCoAo	6
Ricostr. arco	2
Out flow patch	1
Atrioseptectomia (BH o Raskind)	12
Correzione RVPAP	1
Plastica AAPP	5

### Cateterismo cardiaco pre BCPA (T1 tempo 1)

Tutti i pazienti dello studio sono stati sottoposti a cateterismo pre BCPA con arteriografia polmonare. Il valore di Nakata index medio era  $292.7 \pm 202.6$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (range 48- 1480), mentre le arterie lobari inferiori, destra e sinistra, indicizzate erano rispettivamente:  $92.0 \pm 64.1$  e  $89.7 \pm 78.0$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>. Il lower lobe pulmonary index era  $181.7 \pm 129.6$ .

N. angio T1 88	(mm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )
Nakata index	$292.7 \pm 202.6$ (range 48 - 1480)
Sezione ALI dx ind	$92.0 \pm 64.1$ (range 8 - 323)
Sezione ALI sx ind	$89.7 \pm 78.0$ (range 8 - 406)
Lower lobe pulm index	$181.7 \pm 129.6$

(range 16 - 641)

## **Dati intraoperatori**

Il flusso accessorio, come precedentemente specificato, è stato lasciato in 53 pazienti, rispettivamente: dal tronco polmonare nativo in 40, dallo shunt sistemico-polmonare in 11; da un condotto ventricolo destro-arteria polmonare posizionato durante l'intervento di Norwood mod. Sano in 2. Pertanto 42 pazienti avevano un flusso accessorio anterogrado e pulsato, 11 un flusso accessorio retrogrado continuo (BT-shunt).

In 26/88 casi sono state eseguite procedure di plastica di allargamento delle arterie polmonari: arteria polmonare destra 8, arteria polmonare sinistra 4 alla biforcazione 14.

Altre procedure associate al tempo della BCPA sono state: anastomosi aorto polmonare secondo Damus-Kaye-Stansel 2, riparazione della valvola tricuspide 1, riparazione della valvola mitrale 1, outflow patch 1; inoltre 12 pazienti sono stati sottoposti ad atrioseptectomia.

I valori di saturazione arteriosa e di pressione polmonare media misurati in sala operatoria al termine dell'intervento sono stati rispettivamente  $85 \pm 7\%$  e  $12 \pm 3$  mmHg.

Degli 88 pazienti 11 avevano un doppio distretto cavale superiore e pertanto sono stati sottoposti a BCPA bilaterale, mentre i 2 pazienti con sindrome polisplenica ed azygos continuation sono stati sottoposti ad intervento di Kawashima.

Variabili intraoperatorie

n.

BCPA	88
Bi BPCA	11
Kawashima	2
Fl. acc. Anterogrado	42
Polmonare	40
Sano	2
Fl. acc. Retrogrado	11
Proc. Associate	17
DKS	2
Outflow patch	1
Atrioseptectomia	12
Plastica AV sin	1
Chiusura valvola AV	1
Plastica AAPP	26
Destra	8
Sinistra	4
Entrambe	14
Risultati intra-op:	
PAP (mmHg)	12 ± 3
Sat. O2 %	85 ± 7

## Risultati a breve termine

Si sono verificati 5/88 decessi, 1 nell'intervallo BCPA-TCPC, 1 a 30 gg dalla TCPC e 3 a distanza dopo la TCPC.

Il tempo medio di degenza in terapia intensiva è stato  $3,72 \pm 6,85$  giorni (mediana 2, range 1-77 giorni), il tempo medio di ventilazione meccanica è stato  $30 \pm 163$  ore (mediana 4, range 1 – 1848 ore). I giorni totali di degenza ospedaliera sono stati  $19 \pm 13$  (mediana 15, range 7 – 92 giorni).

I drenaggi sono stati mantenuti in sede per  $3,2 \pm 6,5$  giorni (range 2 – 77), le perdite dai drenaggi indicizzate per la superficie corporea sono state mediamente  $244 \pm 146$  ml/m<sup>2</sup> (mediana 209, range 94 – 896 ml/m<sup>2</sup>) nelle prime 24 ore,  $327 \pm 164$  ml/m<sup>2</sup> (mediana 286, range 108 – 1283 ml/m<sup>2</sup>) nelle prime 48 ore.

I valori di saturazione arteriosa e di pressione polmonare media misurati in respiro spontaneo ed in aria ambiente sono stati rispettivamente  $85 \pm 7,9$  e  $12 \pm 3$  mmHg.

Risultati	
Decessi	5/88 (5,7%)
Degenza in TI (g)	$3,72 \pm 2,8$
Ventilazione mecc. (h)	$30 \pm 163$
Degenza ospedaliera (g)	$19 \pm 14$
Permanenza drenaggi (g)	$3,2 \pm 6,5$
Perdite a 24h/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	$244 \pm 146$
Perdite a 48h/BSA (ml/m <sup>2</sup> )	$327 \pm 164$
PAP (mmHg)	$12, \pm 3$
Sat. O <sub>2</sub> %	$85 \pm 7,9$

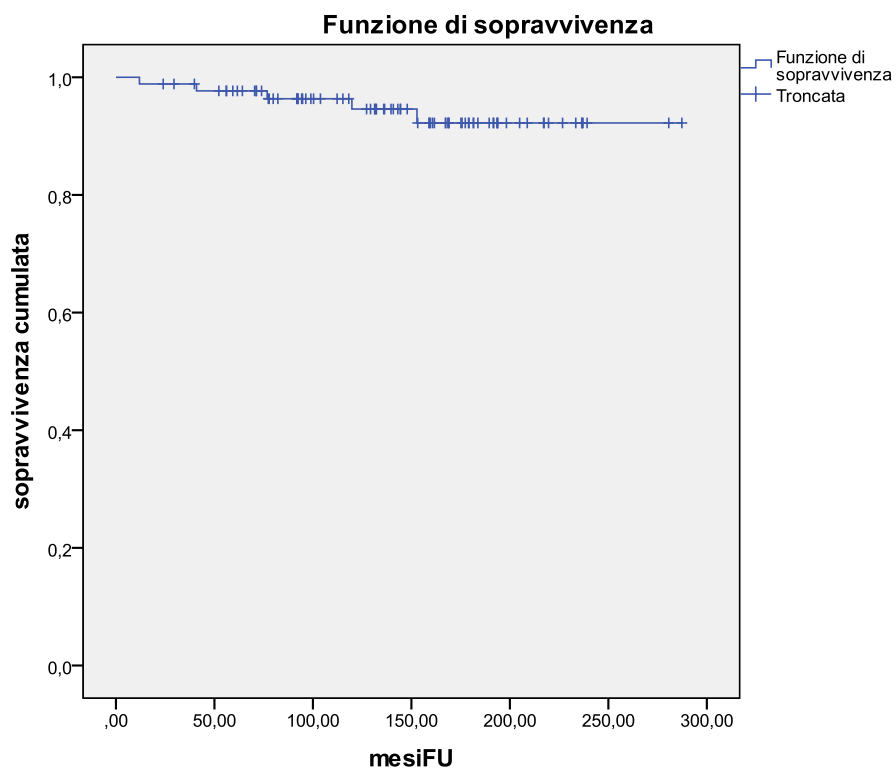
I reinterventi precoci sono stati: riduzione del flusso accessorio dall'arteria polmonare per elevate pressioni in vena cava 1 paziente, ed 1 paziente è stato rioperato per plastica delle arterie polmonari.

Reinterventi	Pop totale
Riduzione fl. acc.	1
Plastica AAPP	1

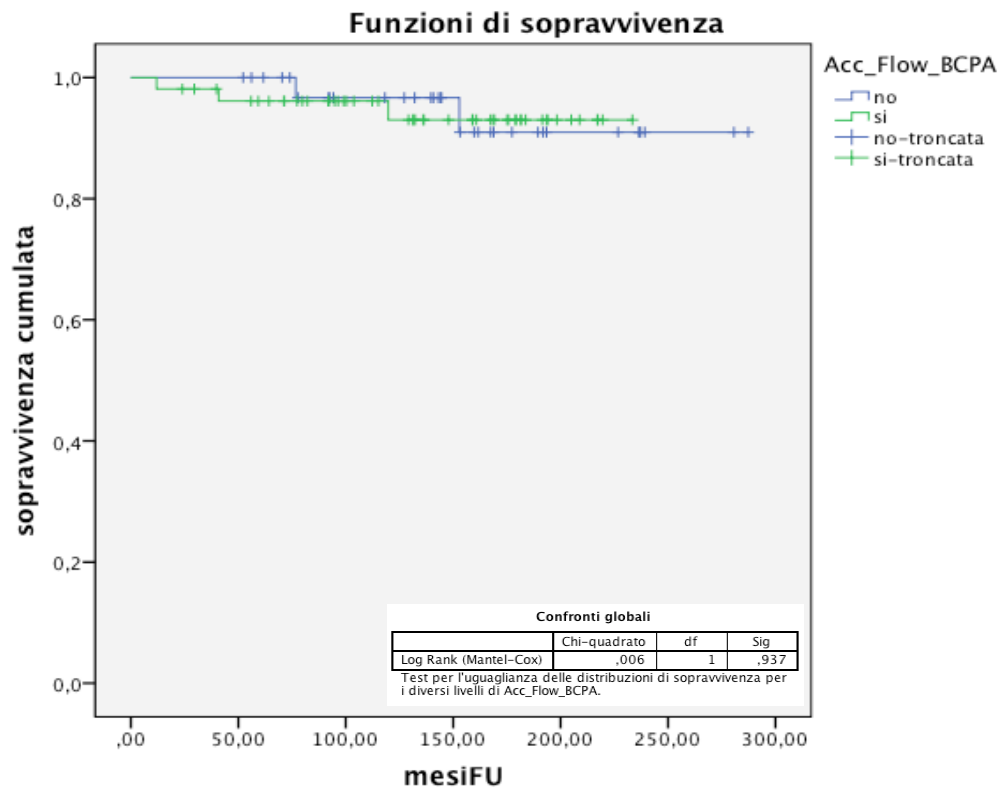
### Risultati a distanza

Il follow-up medio è stato di  $139.7 \pm 60.99$  mesi (range 11 – 218).

La sopravvivenza attuariale a 5 10 e 15 anni e' stata del  $97,7 \pm 1,6\%$ ;  $94,6 \pm 2,7\%$ ;  $92,2 \pm 3,5\%$ , rispettivamente.



Prendendo in considerazione il flusso accessorio che è uno delle variabili più importanti della BCPA, non è emersa alcuna differenza fra pz con flusso accessorio e senza in termini di sopravvivenza.



### Cateterismo pre-Fontan (T2)

Tutti ed 88 pazienti dopo BCPA, sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco con angiografia polmonare pre-Fontan ad un tempo medio di  $64 \pm 23$  mesi dalla BCPA.

L'indice di Nakata e' risultato pari a  $288,01 \pm 158.74$  mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> (range 60-918), gli altri indici sono riportati in tabella.

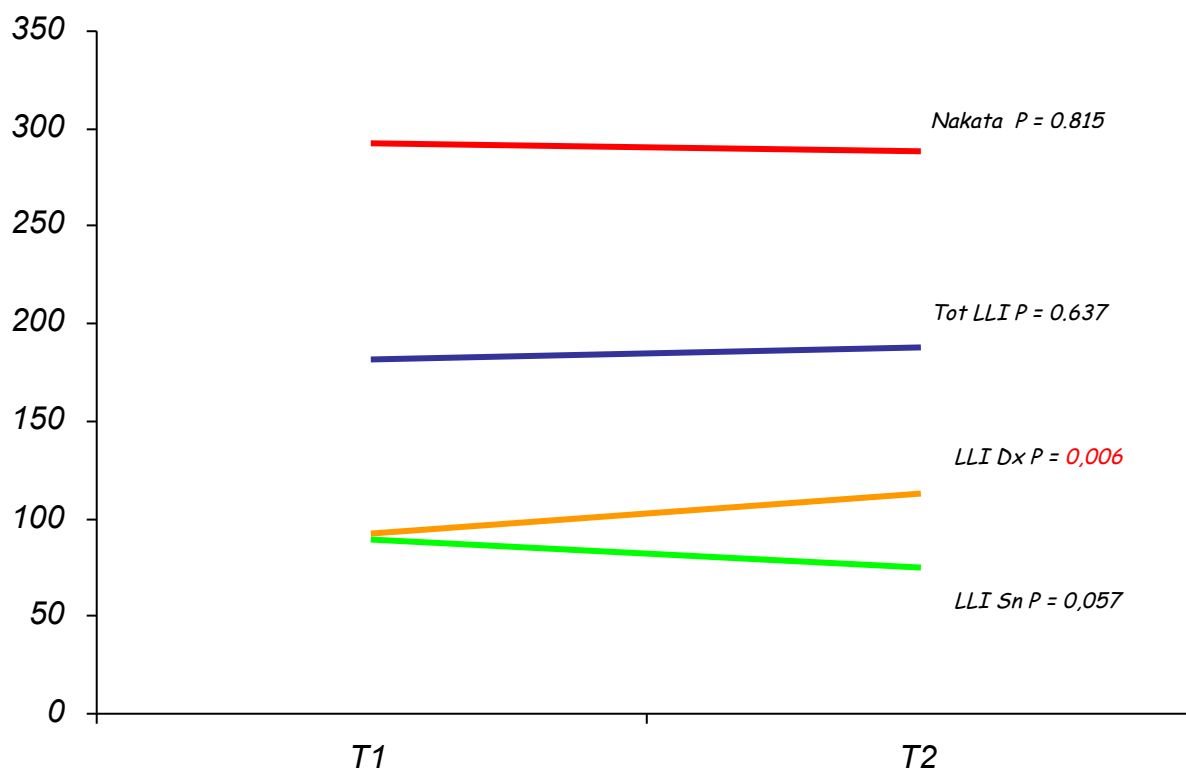


N. angio T2 88	(mm2/m2)
Nakata index	288,01 ± 158.74 (range 60-918)
Sezione ALI dx ind	112.96 ± 65.21 (4-289.8)
Sezione ALI sx ind	75.15 ± 42.28 (8.3-184.6)
Lower lobe pulm index	188.11 ± 97.72 (range 12.9- 443.9)

Il confronto fra i 4 indici calcolati al tempo 1 ed i 4 indici degli stessi pazienti calcolati al tempo 2 ha mostrato i seguenti risultati: dal T1 al T2 si è assistito ad una minima riduzione del Nakata ( $p = 0.81$ ) e una più consistente riduzione del left lower lobe pulmonary index ( $p= 0.057$ ); mentre si è assistito ad un incremento importante e significativo del right lower lobe pulmonary index ( $p = 0.006$ ).

Anche il total lower lobe pulmonary index è minimamente aumentato al T2 e senza significatività statistica ( $p=0.677$ ).





Fra  $\delta$  Nakata e  $\delta$  total lower lobe pulmonary index il secondo ha mostrato un maggiore incremento che è risultato comunque significativo ( $p=0.006$ ), mentre fra  $\delta$  right lower lobe pulmonary index e  $\delta$  left lower lobe pulmonary index la maggiore variazione del primo non è risultata significativa.

Statistiche per campioni appaiati

		Media	N	Deviazione std.	Errore std. Media
Coppia 1	Nakata_BCPA	292,6932	88	202,56518	21,59352
	Nakata_TCPC	288,0162	88	158,74803	16,92260
Coppia 2	ALIdx_indexBCPA	92,0114	88	64,13644	6,83697
	ALIdx_indexTCPC	112,9648	88	65,21049	6,95146
Coppia 3	ALIsn_indexBCPA	89,7045	88	78,04996	8,32015
	ALIsn_indexTCPC	75,1523	88	42,28840	4,50796
Coppia 4	lowerpulmonaryindexT1	181,7159	88	129,61357	13,81685
	lowerpulmonaryindexT2	188,1170	88	97,72491	10,41751
Coppia 5	Delta_Nakata	17,1462	88	61,10580	6,51390
	delta lowerpulmonaryindex	68,2489	88	189,50751	20,20157
Coppia 6	Delta_ALIdx	96,9770	88	243,39049	25,94551
	Delta_ALIsn	67,6256	88	215,18443	22,93874

Test per campioni appaiati

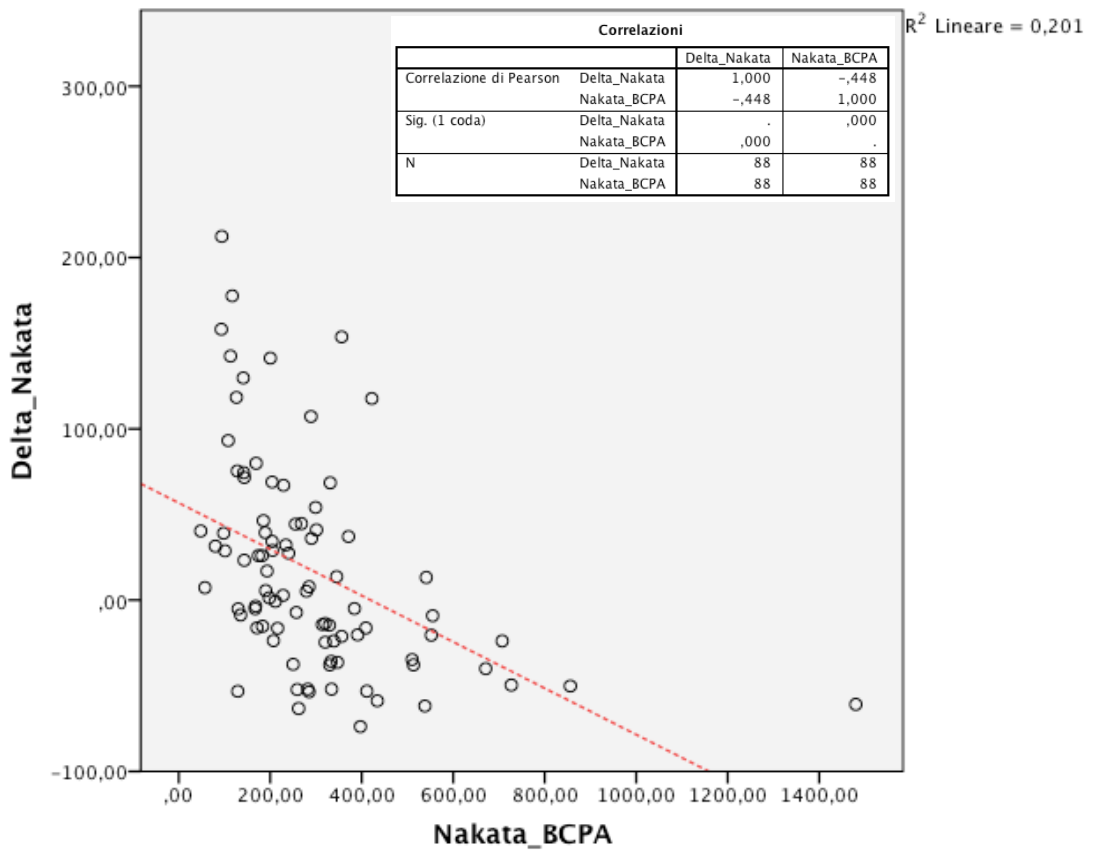
		Differenze a coppie				t	df	Sig. (2-code)	
		Media	Deviazione std.	Errore std. Media	Intervallo di confidenza per la differenza al 95%				
					Inferiore				Superiore
Coppia 1	Nakata_BCPA - Nakata_TCPC	4,67693	187,22606	19,95837	-34,99248	44,34634	,234	87	,815
Coppia 2	ALldx_indexBCPA - ALldx_indexTCPC	-20,95341	69,75653	7,43607	-35,73340	-6,17341	-2,818	87	,006
Coppia 3	ALIsn_indexBCPA - ALIsn_indexTCPC	14,55227	70,89368	7,55729	-,46866	29,57321	1,926	87	,057
Coppia 4	lowerpulmonaryindexT1 - lowerpulmonaryindexT2	-6,40114	126,81028	13,51802	-33,26967	20,46739	-,474	87	,637
Coppia 5	Delta_Nakata - deltaLowerpulmonaryindex	-51,10276	169,00259	18,01574	-86,91098	-15,29453	-2,837	87	,006
Coppia 6	Delta_ALldx - Delta_ALIsn	29,35138	204,70592	21,82172	-14,02166	72,72442	1,345	87	,182

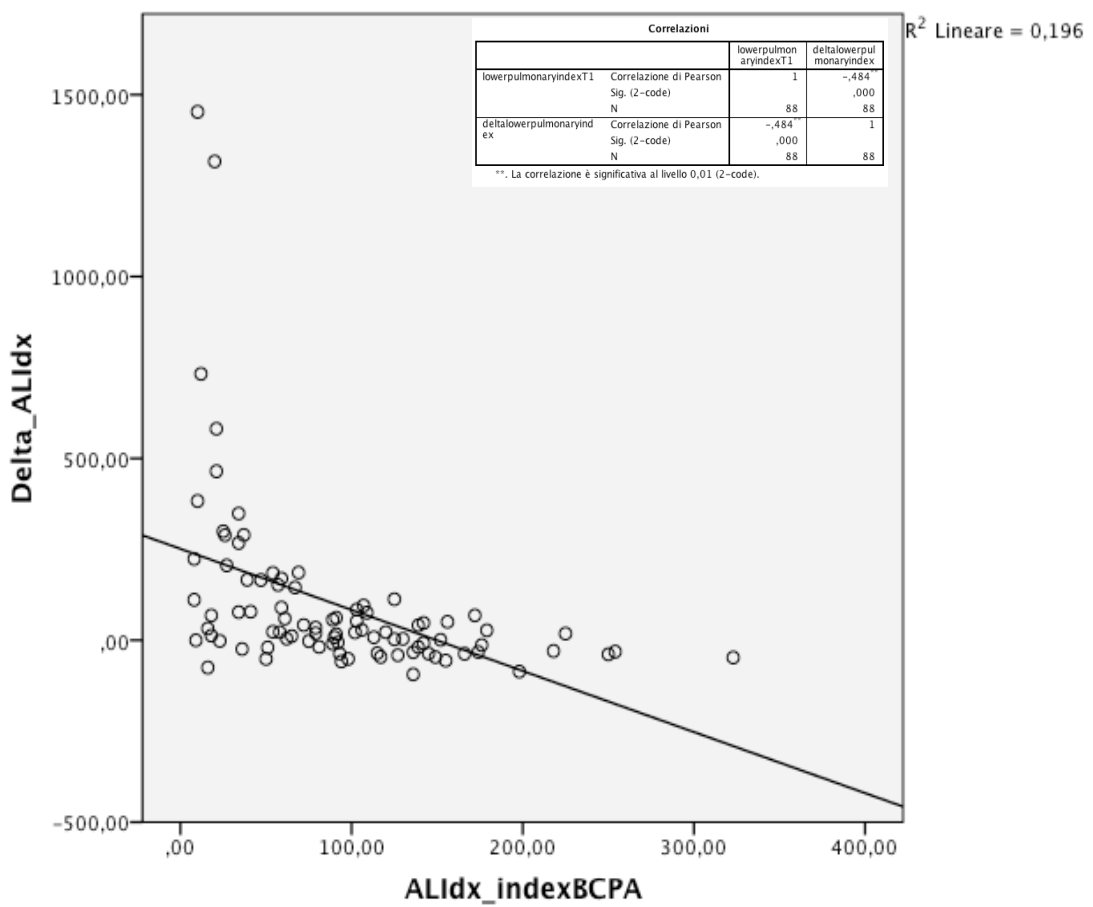
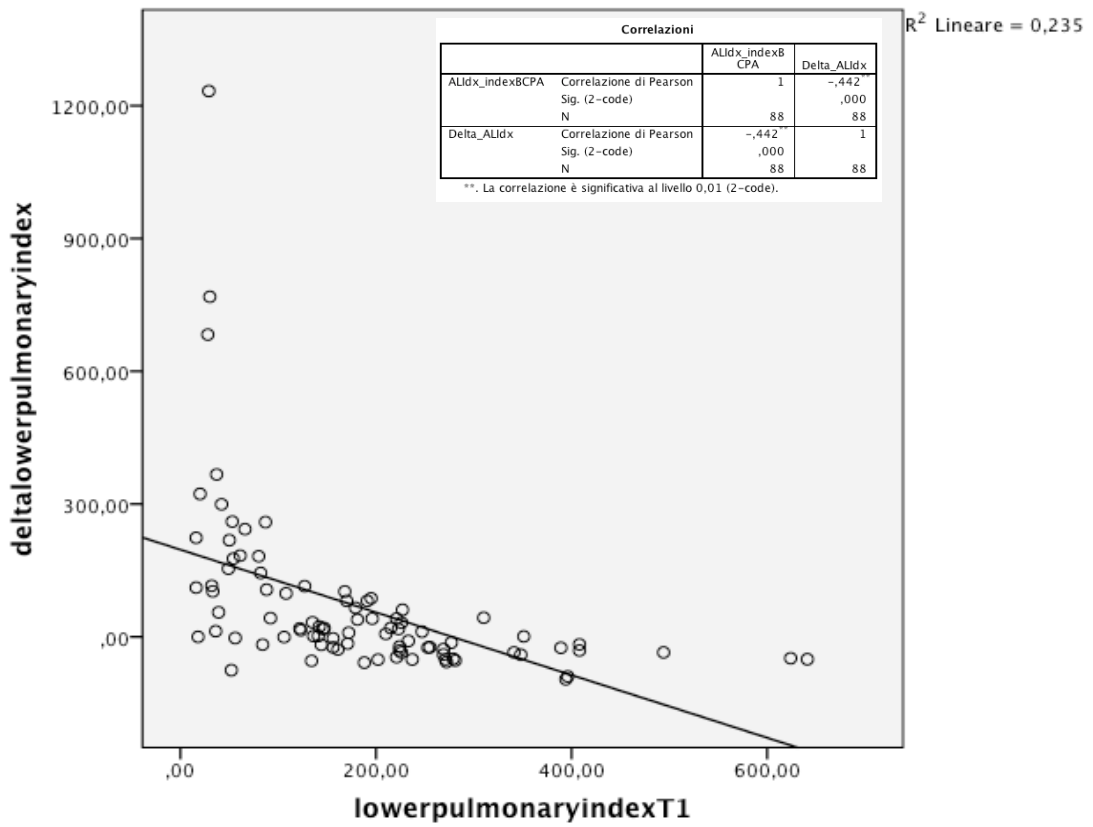
## Correlazioni

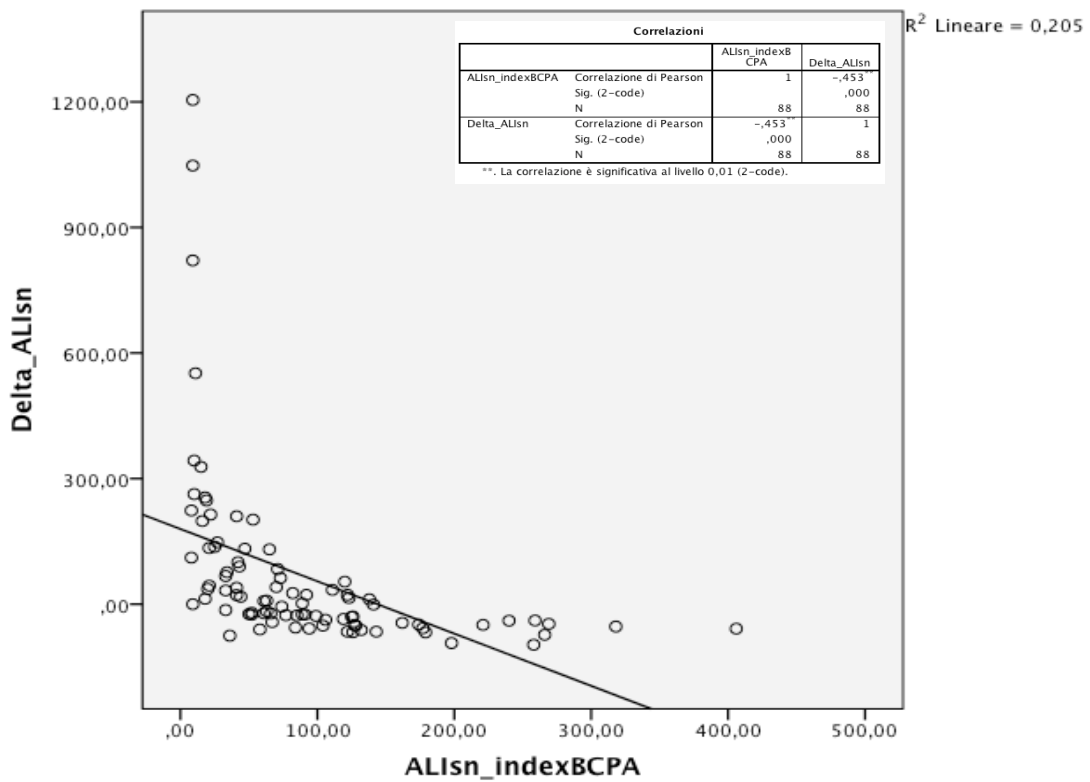
Abbiamo cercato di individuare i fattori che potevano essere associati ad un maggior incremento di calibro delle arterie polmonari o comunque ad un minor decremento. Innanzitutto abbiamo cercato di capire come variavano le dimensioni dei rami polmonari in base alle loro dimensioni iniziali, ossia se i pazienti con polmonari piccole al T1 potevano ottenere un adeguato aumento delle dimensioni delle stesse.

Correlando il  $\delta$  Nakata al Nakata al T1 si è ottenuta una correlazione inversa  $r = -0.448$ , statisticamente significativa  $p=0.000$ .

Pertanto l'aumento di calibro maggiore sarebbe stato ottenuto proprio dai pazienti con calibri di partenza inferiori, come confermato anche dalla correlazione fra  $\delta$  Lower Pulmonary index e Lower Pulmonary index T1 (correlazione inversa  $r = -0.436$ , statisticamente significativa  $p=0.000$ ) e dal  $\delta$  right end left lower lobe pulmonary index rispetto a Right e Left Lower lobe Pulmonary index T1 ( $r = -0.484$ , e  $r = -0.453$  rispettivamente; entrambi statisticamente significative  $p=0.000$ ). Quindi un calibro ridotto di partenza dei rami polmonari principali e lobari inferiori al T1 si associa ad un buon incremento di calibro degli stessi dopo la BCPA.







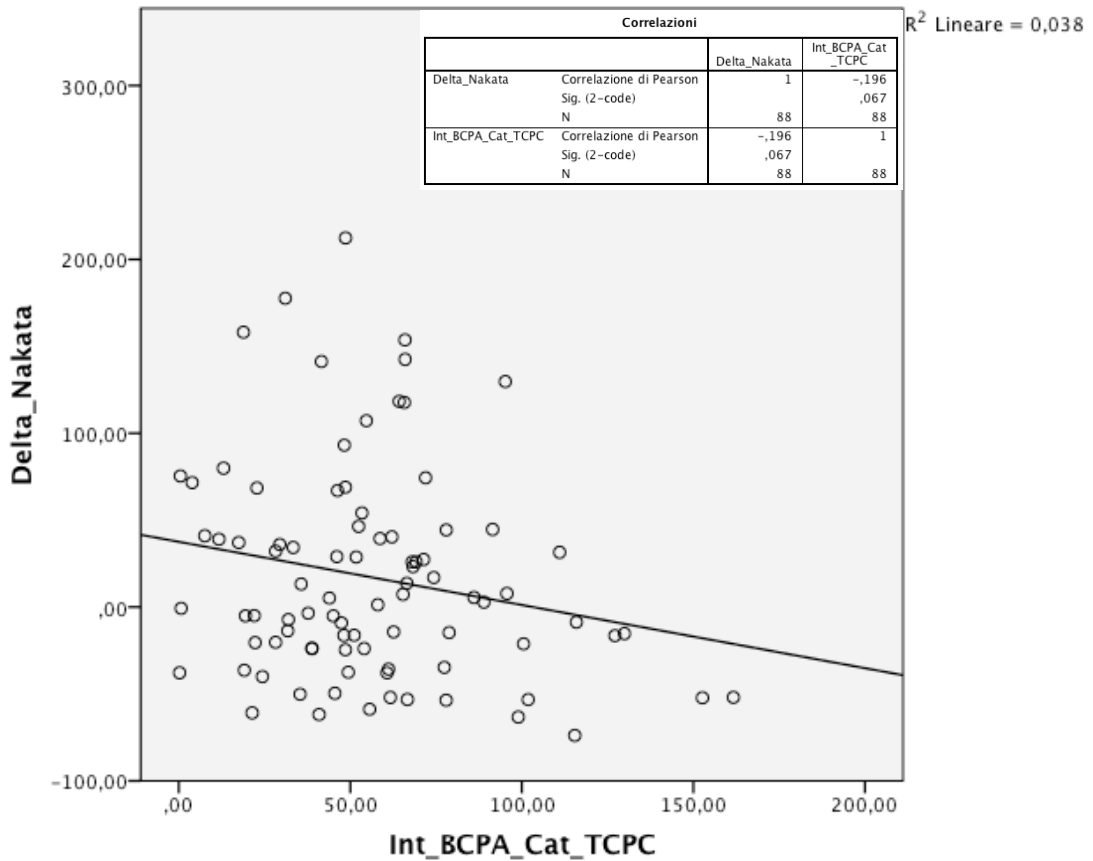
### Intervento di Fontan

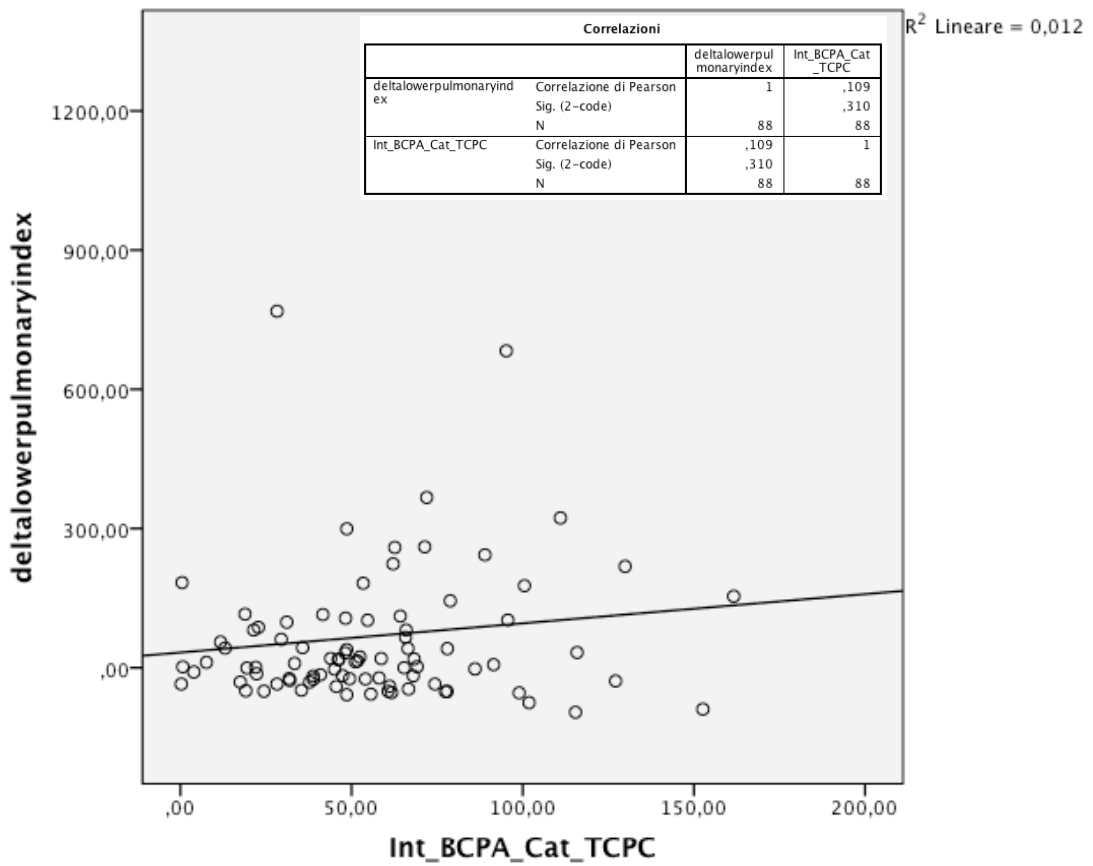
Degli 87 pazienti viventi dopo BCPA, 71 hanno completato l'iter palliativo e sono stati sottoposti ad intervento di Fontan extracardiaca; ad un intervallo di tempo medio di  $74.4 \pm 32.1$  mesi (range 19.8-162.6).



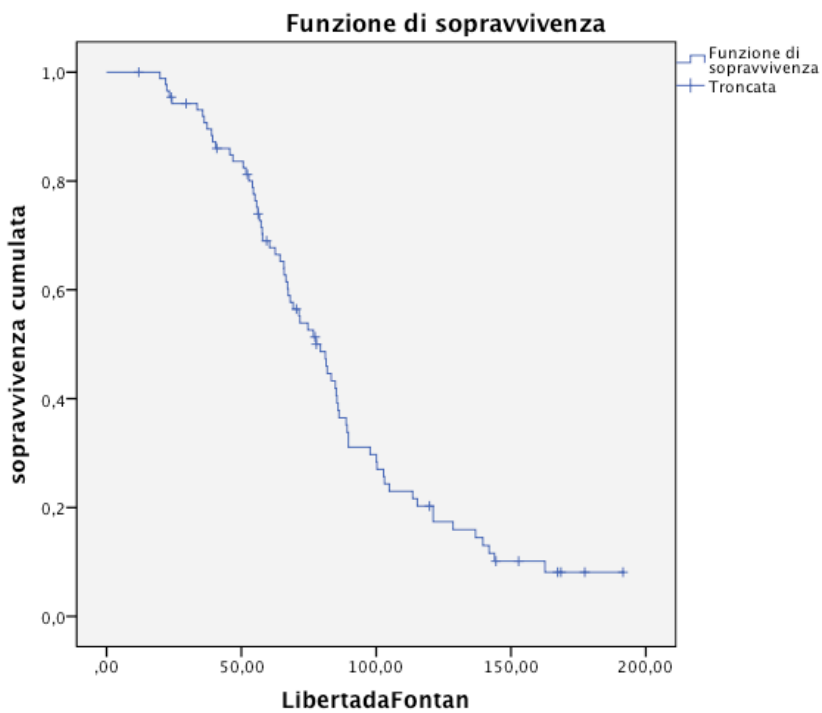
La durata della BPCA o meglio il tempo fra BPCA e studio pre Fontan (T2) è stato confrontato con il maggiore o minore incremento del calibro delle arterie polmonari principali e lobari inferiori.

Il  $\delta$  Nakata si riduceva all'aumentare del tempo di permanenza della BPCA mentre il  $\delta$  lower lobe pulmonary index aumentava, entrambi in assenza di significatività statistica.

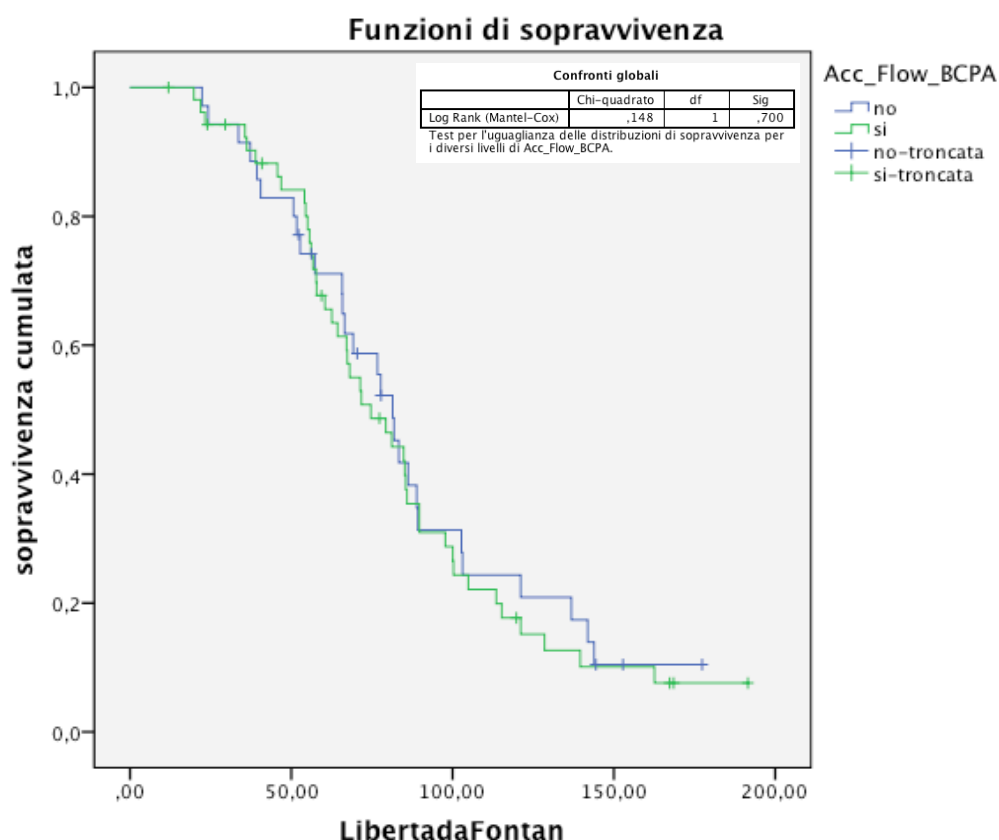




A 3, 5 e 10 anni non avevano ancora avuto bisogno della Fontan rispettivamente il  $91,9 \pm 2,9\%$ ,  $69,0 \pm 5,1\%$  e  $20,3 \pm 4,6\%$  dei pazienti.



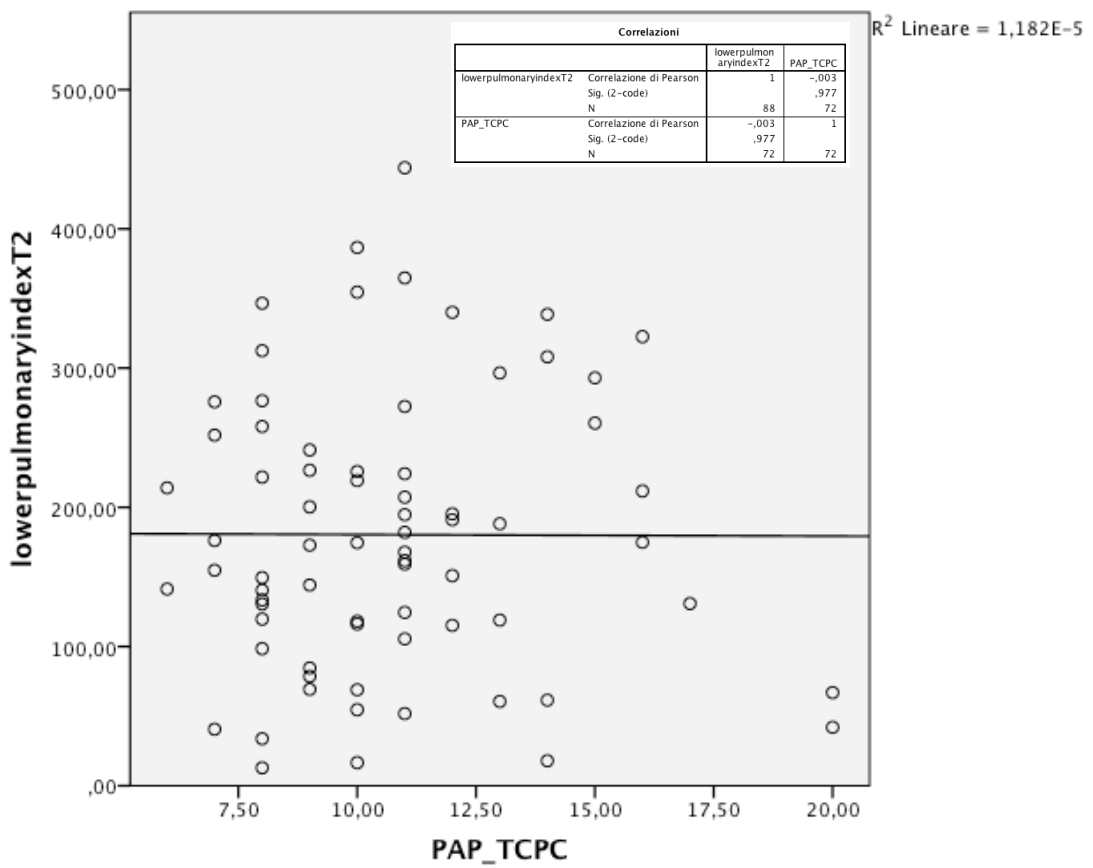
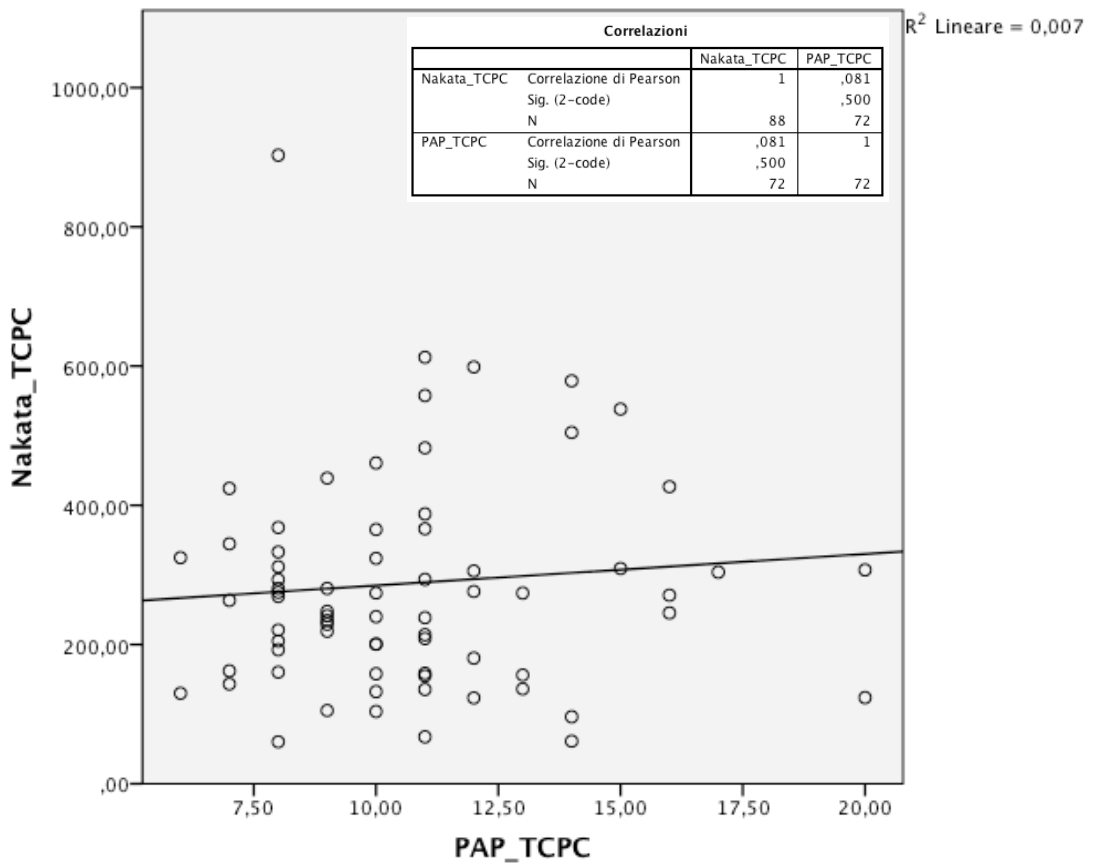
La presenza di flusso accessorio non comportava alcuna differenza nella libertà da Intervento di Fontan.

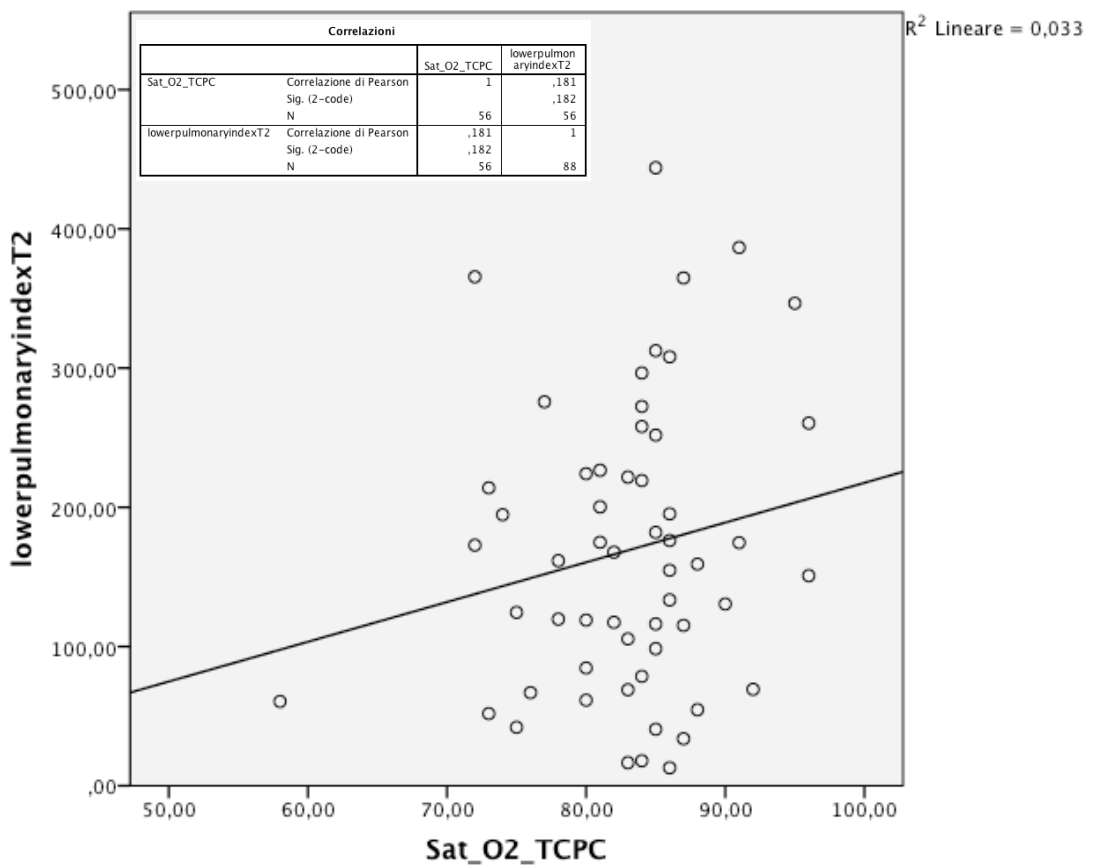
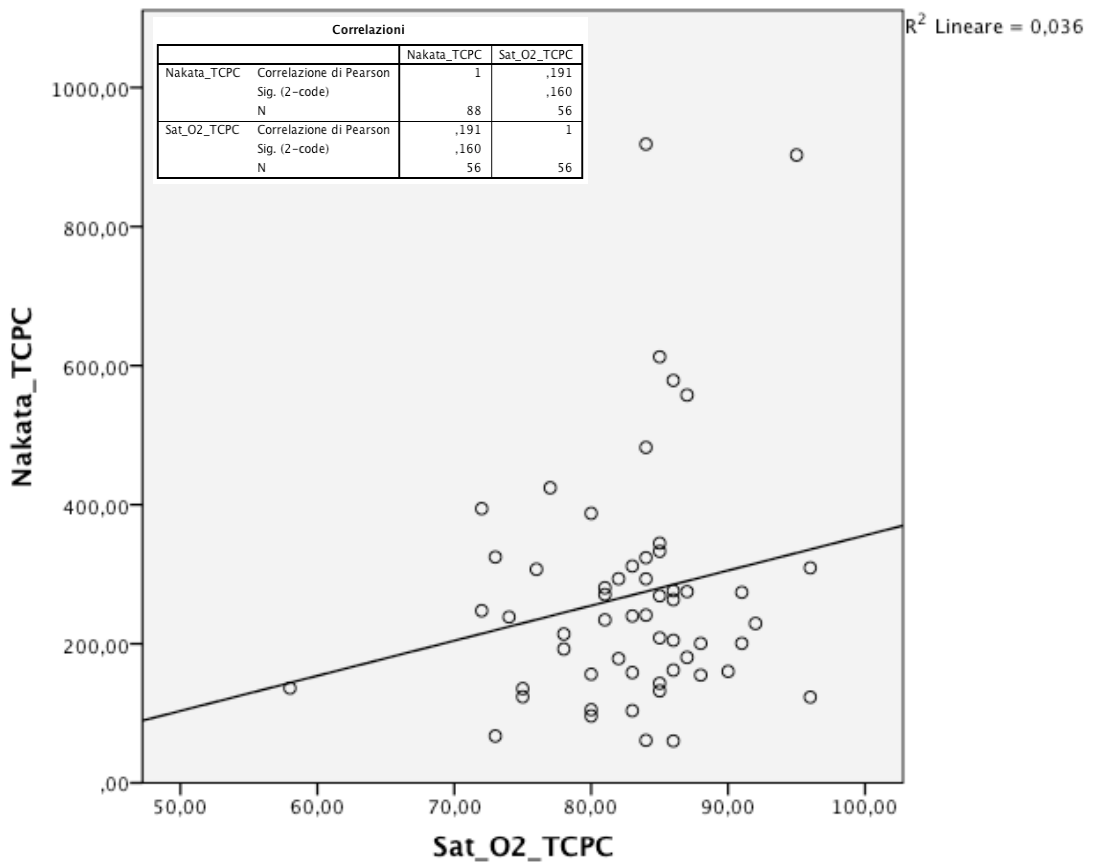


12 pazienti su 88 avevano al T2 un indice di Nakata inferiore a 150 mm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; tutti e 12 sono stati sottoposti con successo a Fontan extracardiaca con una sopravvivenza a 5 anni del 100%, senza sviluppare in nessun caso PLE.

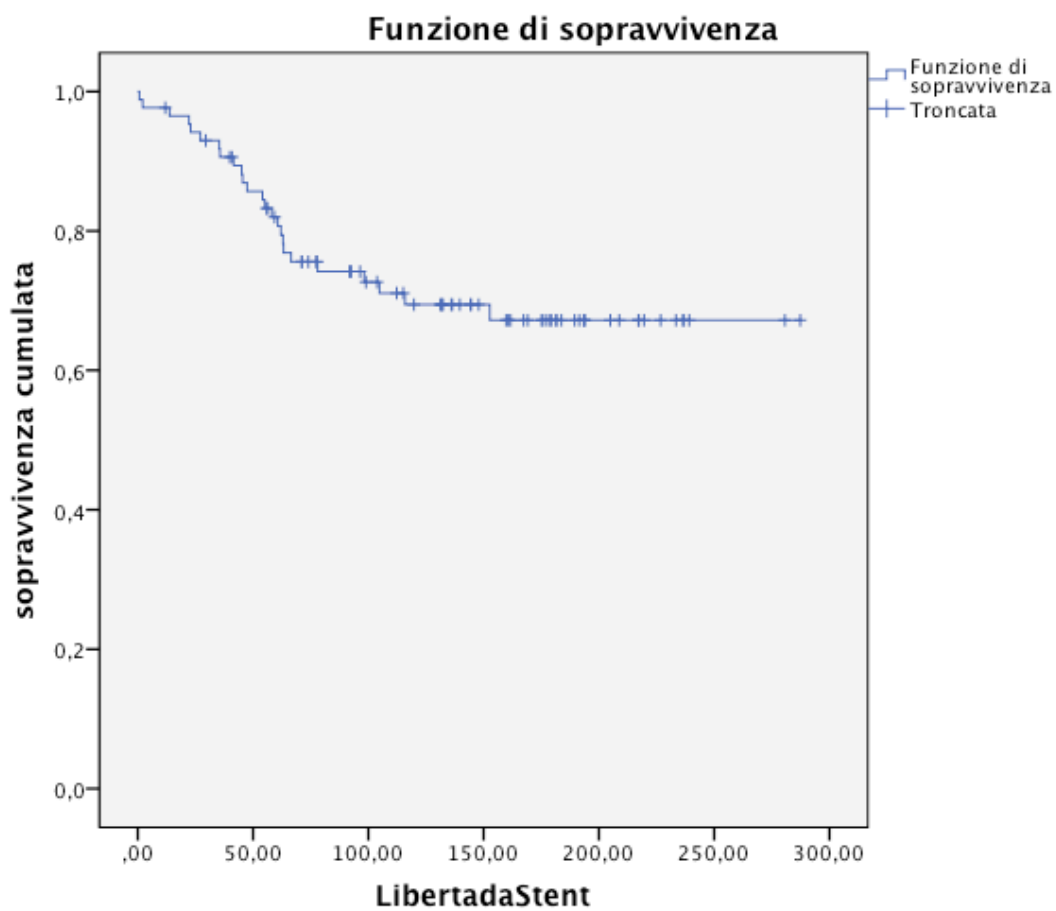
Abbiamo anche valutato come le dimensioni delle arterie polmonari principali ed i rami lobari inferiori influivano sulla saturazione e sulla pressione in polmonare dopo intervento di Fontan. Sicuramente la saturazione era correlata positivamente alle dimensioni di rami principali e lobari inferiori, mentre la pressione era meno influenzata. Non è stata raggiunta comunque alcuna significatività statistica.

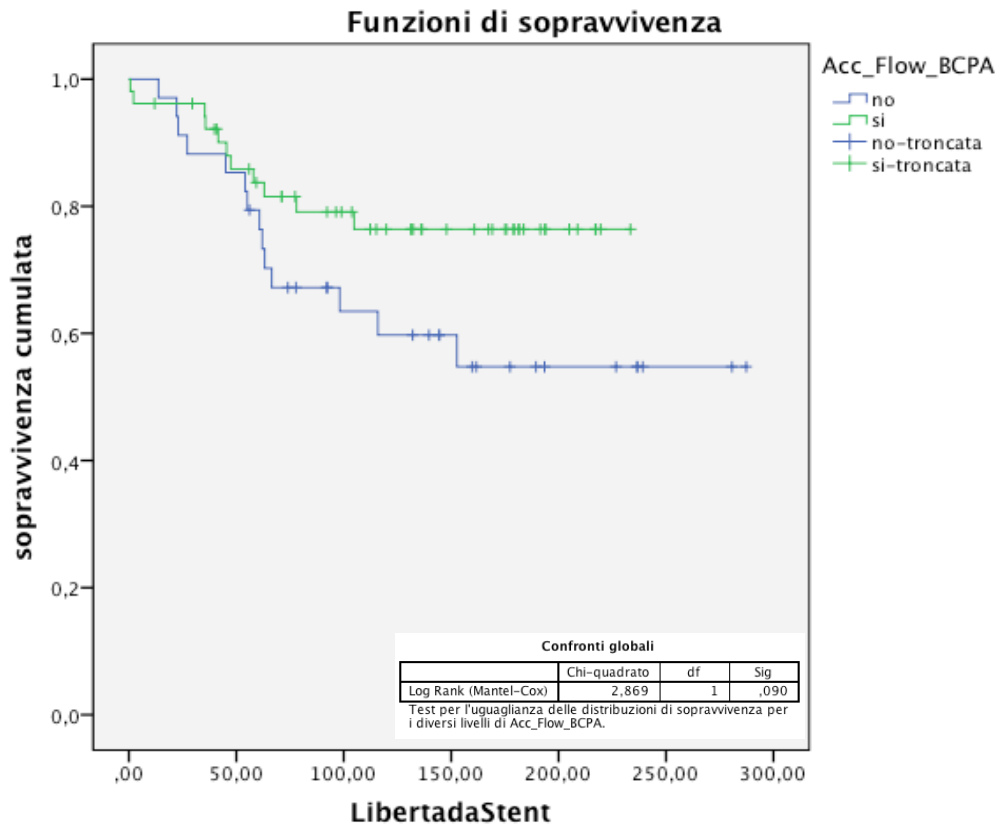




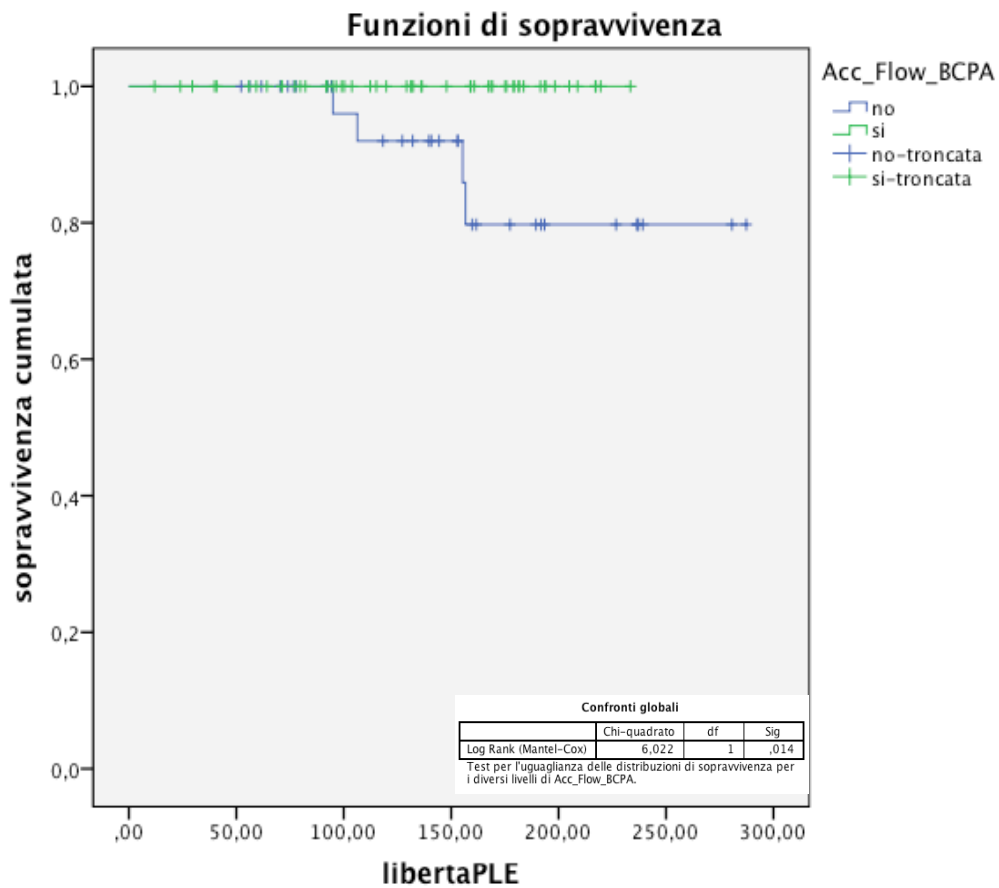
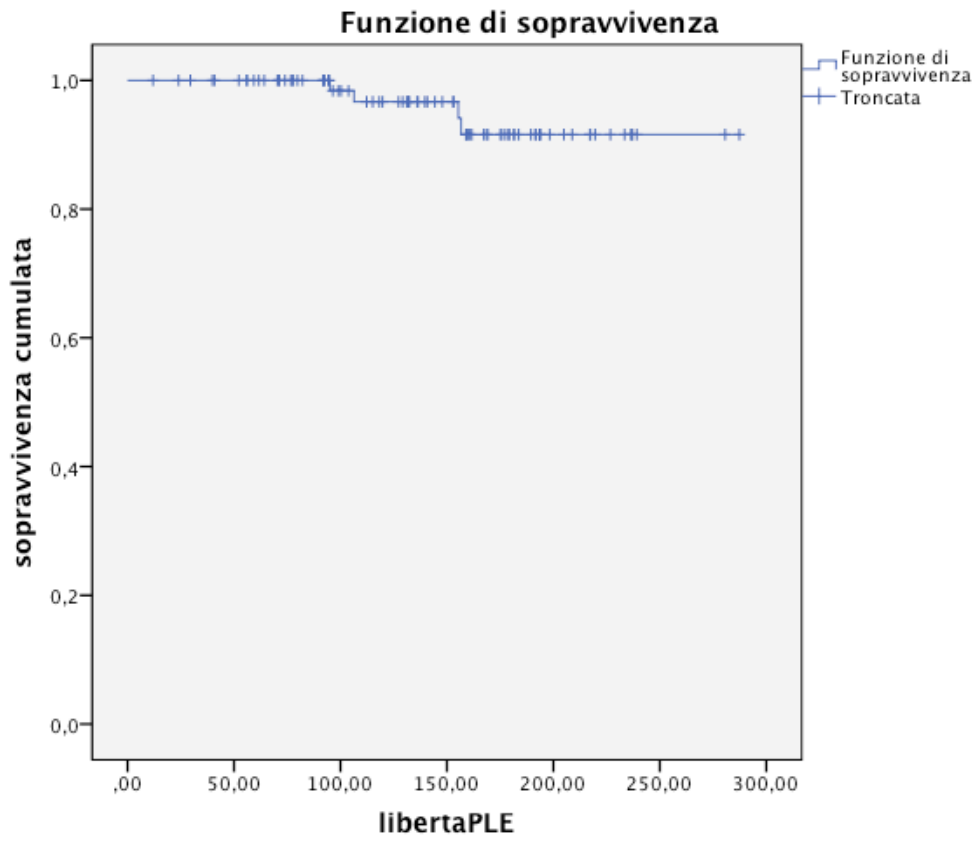


Dopo BCPA 27 pazienti hanno avuto bisogno di stenting delle arterie polmonari: sono stati posizionati pertanto 32 stents in 27 pazienti, prevalentemente nel ramo polmonare sinistro e/o alla biforcazione, essendo il destro quasi sempre occupato dalla BPCA e soprattutto suscettibile di allargamento chirurgico con l'anastomosi del condotto alla TCPC. La libertà da stenting delle arterie polmonari è stata dell'83±5,6% a 5 anni, 79±6,9% per quelli senza flusso accessorio. La differenza non è stata comunque significativa, anche se i pazienti con flusso accessorio hanno mostrato una maggiore libertà da stenting.





Dei 71 pazienti sottoposti a Fontan 1 ha sviluppato una Bronchite Plastica e 4 hanno sviluppato Protein Loosing Enteropathy PLE, tutti nel gruppo dei pazienti che non avevano avuto un flusso accessorio durante la BCPA (log rank = 0.014 ).



## **Analisi variabili dicotomiche**

Le variabili fisiopatologiche analizzate hanno mostrato che: le patologie caratterizzate da iperafflusso erano associate ad indici maggiori sia al T1 che al T2, ma con variazioni ( $\delta$ ) minori. Il dato è confermato anche dall'analisi delle patologie da ipoafflusso e con atresia polmonare che erano al contrario correlate ad indici minori sia al T1 che al T2 ma con variazioni maggiori.

Le patologie da iperafflusso erano associate ad arterie lobari inferiori sinistre al T1 di maggior calibro ( $p=0.0048$ ) mentre le patologie da ipoafflusso erano associate ad arterie lobari inf sinistre e indice lobare inferiore alla BCPA di minor calibro ( $p=0.014$   $p=0.039$ ). L'atresia polmonare era associata a Nakata T1 e T2 minori ( $p=0.055$ ).

Le variabili morfologiche non sembrano essere associate né a differenze degli indici né delle variazioni ( $\delta$ ), non raggiungendo nessuna significatività statistica. Come anche la presenza di un'azigos continuation e quindi l'intervento di Kawashima rispetto alla BCPA.

La presenza di una vena cava superiore sinistra si associava ad un maggiore incremento di calibro dei rami lobari inferiori,  $\delta$  Right Lower lobe Pulmonary index,  $\delta$  left Lower lobe Pulmonary index,  $\delta$  Lower Pulmonary index, ma senza significatività statistica.

La presenza di un Flusso accessorio era associata ad indici maggiori sia al T1 ma soprattutto al T2 e era associata anche a variazioni positive maggiori. Soprattutto il Nakata T2 era significativamente maggiore come anche il left Lower lobe Pulmonary index T2 ( $p=0.017$   $p=0.010$ ).

Il tipo di flusso accessorio, anterogrado pulsato vs retrogrado continuo non era associato ad alcuna differenza.

La plastica delle arterie polmonari all'intervento di BCPA era effettivamente associata ad un Nakata T1 inferiore ( $p=ns$ ), senza differenze nelle dimensioni dei rami lobari inferiori ( $p=ns$ ). Questo a dimostrazione del fatto che il Nakata prendendo in esame i rami principali è meno affidabile per la valutazione dello stato di sviluppo dell'albero arterioso polmonare, essendo maggiormente

influenzato da stenosi, distorsioni e restringimenti, spesso causati dagli interventi palliativi neonatali.

I pazienti che nell'intervallo Glenn - Fontan o dopo la Fontan necessitavano di impianto di uno o più stents presentavano al T1 right lower lobe index e total lower pulmonary index significativamente maggiori ( $p=0.02$   $p=0.03$ ) mentre l'incremento di calibro di ramo destro e sinistro erano significativamente minori ( $p=0.022$   $p=0.021$ ), anche nakata T2 e  $\delta$  Nakata erano inferiori a dimostrazione della necessità di stentare un ramo principale o la biforcazione spesso a causa di stenosi dovute alle palli azioni neonatali (sede di BT-shunt, migrazione del bendaggio, compressione da parte dell'aorta ricostruita).

I pazienti con PLE hanno tutti mostrato una riduzione del Nakata da T1 a T2 ( $p=ns$ ) con riduzione importante di calibro della lobare inf dx del -5% ( $p=ns$ ) sinistra -34% ( $p=ns$ ) ed entrambi -21% ( $p=ns$ ).

I 5 pazienti deceduti avevano indici inferiori sia al T1 che T2 senza però significatività statistica, e soprattutto il lower lobe pulmonary index al T2 ( $p=0.09$ ) era quasi la metà rispetto agli altri pz.

		Nakata T1	LLI Dx T1	LLI Sn T1	Tot LLI T1	Nakata T2	LLI Dx T2	LLI Sn T2	Tot LLI T2	Delta Nakata	Delta LLI Dx	Delta LLI Sn	Delta Tot LLI
Sesso	M	301,4±219,6	88,9±58,0	88,8±63,1	177,8±107,6	300,4±170,8	112,3±66,8	76,4±41,7	188,6±97,4	17,7±63,2	92,4±249,3	48,0±194,5	52,8±158,1
	F	281,3±180,0	96,1±72,0	90,8±95,1	186,9±155,3	271,7±141,9	113,9±63,9	73,6±43,6	187,5±99,4	16,5±59,1	103,0±238,6	93,5±239,9	88,6±224,9
	P=	0,648	0,607	0,906	0,745	0,405	0,910	0,762	0,956	0,929	0,841	0,328	0,383
Morfologia ventricolare	destra	293,8±159,6	91,7±54,1	90,1±64,0	181,8±110,2	301,7±178,3	125,5±73,2	81,5±43,5	206,9±102,0	20,6±66,2	120,4±270,0	85,5±240,6	100,1±253,9
	Sinistra/Bilanciati	292,2±220,2	92,2±68,5	89,5±84,0	181,7±138,2	282,0±150,5	107,4±61,2	72,4±41,8	179,8±95,4	15,6±59,2	86,6±232,3	59,7±204,6	54,2±153,2
	P=	0,974	0,973	0,972	0,996	0,594	0,233	0,355	0,231	0,729	0,552	0,606	0,297
Malposition Great Arteries	NRG A	315,7±248,3	89,7±74,1	91,0±87,8	180,8±150,6	280,0±164,4	109,9±60,8	77,5±47,0	187,4±97,3	9,1±61,3	92,5±171,6	70,1±232,6	63,0±148,5
	TGA/DOR V/DO LV	270,8±145,9	94,2±53,7	88,4±68,4	182,6±107,5	295,7±154,7	115,9±69,7	73,0±37,6	188,8±99,2	24,8±60,7	101,2±298,3	65,3±199,7	73,2±223,4
	P=	0,301	0,748	0,878	0,947	0,647	0,673	0,621	0,946	0,231	0,868	0,917	0,802
Isomerismo	Si	222,5±129,3	77,4±46,9	63,4±50,4	140,8±73,0	229,0±93,9	90,5±33,0	68,4±22,4	158,9±48,4	16,5±44,7	52,1±104,1	115,2±217,0	63,5±136,8
	No	299,7±207,7	93,5±65,7	92,3±80,0	185,8±133,6	293,9±163,0	115,2±67,3	75,8±43,8	191,0±101,1	17,2±62,7	101,5±253,1	62,9±215,8	68,7±194,7
	P=	0,307	0,502	0,320	0,351	0,272	0,310	0,637	0,378	0,977	0,587	0,515	0,941
Kawashima	Si	185,5±61,5	49,0±32,5	42,5±44,6	91,5±77,1	315,0±95,4	101,7±0,8	70,7±1,4	172,4±0,6	70,7±5,2	165,4±174,6	273,0±394,3	192,4±247,0
	No	295,2±204,2	93,0±64,5	90,8±78,5	183,8±130,1	287,4±160,2	113,2±66,0	75,3±42,8	188,5±98,8	15,9±61,3	95,4±245,3	62,9±211,1	65,4±188,9
	P=	0,452	0,340	0,390	0,322	0,809	0,806	0,881	0,819	0,212	0,690	0,174	0,352
Iperafflusso	Si	326,0±175,5	99,4±63,8	106,5±85,0	205,9±140,6	318,5±170,4	114,2±65,4	79,2±45,0	193,4±96,9	15,9±66,1	75,8±223,7	37,6±184,7	54,8±205,3
	No	260,8±222,8	85,0±64,4	73,7±68,0	158,6±115,1	258,9±142,6	111,8±65,7	71,3±39,6	183,1±99,3	18,3±56,6	117,3±261,8	96,3±239,3	81,1±174,4
	P=	0,132	0,295	0,048	0,088	0,078	0,863	0,384	0,623	0,855	0,427	0,203	0,518
Ipoafflusso	Si	257,7±224,4	83,8±64,6	69,5±62,5	153,3±110,6	262,4±142,2	114,1±64,5	72,7±38,9	186,9±97,1	20,4±55,5	122,1±262,8	100,7±240,2	85,1±174,3
	No	327,7±173,7	100,2±63,3	109,9±87,1	210,1±141,8	313,6±171,5	111,8±66,6	77,6±45,8	189,4±99,4	13,9±66,7	71,9±222,5	34,6±183,7	51,4±204,2
	P=	0,106	0,233	0,014	0,039	0,131	0,868	0,592	0,904	0,619	0,337	0,151	0,407
Atresia Polmonare	Si	223,1±127,2	88,6±74,2	64,5±65,1	153,0±116,9	233,5±103,9	114,7±59,6	71,8±33,5	186,5±86,0	19,6±54,6	175,4±347,0	144,9±297,4	116,5±219,9
	No	317,3±218,8	93,2±60,8	98,6±80,7	191,9±133,2	307,3±170,6	112,4±67,5	76,3±45,2	188,7±102,2	16,3±63,6	69,2±190,1	40,2±172,1	51,2±176,2



	P=	0,055	0,766	0,071	0,219	0,055	0,886	0,661	0,925	0,826	0,072	0,044	0,157
Tipo Flusso Accessorio	BT Shunt	224,2±79,7	86,5±56,8	80,6±62,3	167,0±82,4	253,1±97,4	127,8±80,3	87,7±39,7	215,5±106,3	23,3±53,6	203,4±428,8	124,2±317,4	130,6±369,5
	TAP/Sano	342,3±251,0	91,8±66,6	103,7±93,7	195,4±151,4	334,7±191,9	115,3±64,5	83,1±46,4	198,4±102,1	16,8±64,9	73,9±142,0	81,1±250,7	61,9±154,3
	P=	0,132	0,810	0,444	0,553	0,180	0,589	0,767	0,626	0,763	0,101	0,634	0,348
Flusso Accessorio	Si	317,8±230,7	90,7±64,2	98,9±88,1	189,5±139,7	317,7±178,8	117,9±67,5	84,1±44,7	202,0±102,2	18,1±62,3	100,8±232,5	90,1±263,2	76,2±214,0
	No	254,7±145,4	94,1±64,9	75,8±58,3	169,9±113,6	243,0±110,1	105,5±61,9	61,6±34,7	167,2±87,9	15,6±60,2	91,2±262,4	33,6±102,9	56,2±146,9
	P=	0,154	0,809	0,177	0,490	0,030	0,388	0,014	0,102	0,851	0,857	0,231	0,632
BI-Glenn	Si	238,7±114,3	66,7±40,8	81,8±77,8	148,5±114,0	214,4±104,5	82,6±51,1	57,6±36,3	140,3±83,3	6,1±64,0	159,0±441,4	78,8±207,9	92,6±235,0
	No	301,5±212,8	95,3±66,6	91,4±78,9	186,8±132,5	300,1±163,3	118,0±66,3	78,0±42,9	196,0±98,4	19,2±61,2	89,9±204,6	66,7±218,9	66,0±184,6
	P=	0,342	0,170	0,706	0,366	0,095	0,094	0,138	0,078	0,513	0,384	0,863	0,668
Stent	Si	313,4±202,4	115,8±61,0	110,0±89,8	225,8±139,9	271,6±137,8	115,1±63,1	73,9±42,7	188,9±96,8	3,0±53,0	31,2±99,8	8,5±92,2	18,0±91,9
	No	283,5±203,6	81,5±63,1	80,7±71,2	162,2±120,9	295,3±167,7	112,0±66,6	75,7±42,5	187,8±98,9	23,4±63,8	126,1±280,7	93,8±247,4	90,5±216,3
	P=	0,527	0,020	0,106	0,033	0,523	0,842	0,853	0,958	0,148	0,092	0,086	0,098
Overall Mortality	Si	196,0±114,3	80,6±89,4	61,6±80,4	142,2±165,9	205,8±138,4	68,3±93,2	49,1±46,8	117,4±139,1	14,2±39,5	51,0±113,7	120,4±167,9	70,7±112,3
	No	298,5±205,7	92,7±63,0	91,4±78,1	184,1±128,0	293,0±159,3	115,7±62,9	76,7±41,8	192,4±94,2	17,3±62,3	99,7±249,2	64,5±218,1	68,1±193,6
	P=	0,274	0,685	0,410	0,486	0,235	0,115	0,157	0,096	0,912	0,666	0,575	0,976
Plastica Arterie Polmonari	Si	253,4±169,5	91,8±72,4	95,8±92,8	187,6±144,9	273,1±158,8	108,7±67,8	65,7±38,0	174,4±95,9	34,6±79,3	144,2±325,1	35,5±108,0	67,6±164,9
	No	309,2±214,0	92,1±61,0	87,1±71,7	179,2±123,8	294,3±159,6	114,8±64,6	79,1±43,6	193,9±98,7	9,8±50,6	77,2±199,6	81,1±246,2	68,5±200,2
	P=	0,241	0,985	0,637	0,784	0,572	0,693	0,175	0,396	0,083	0,241	0,368	0,983
PLE	Si	280,0±158,1	95,3±34,5	114,0±41,5	209,2±52,8	251,2±71,1	87,5±37,9	68,2±16,3	155,7±41,5	0,3±33,8	-4,9±35,7	-34,2±28,6	-21,7±31,7
	No	293,3±205,2	91,9±65,3	88,5±79,3	180,4±132,2	289,8±161,8	114,2±66,1	75,5±43,2	189,7±99,5	18,0±62,1	101,8±248,0	72,5±219,0	72,5±192,9
	P=	0,899	0,918	0,527	0,666	0,637	0,428	0,739	0,501	0,575	0,395	0,335	0,334

## DISCUSSIONE

L'anastomosi cavo polmonare bidirezionale, utilizzata ormai da circa 20 anni routinariamente come palliazione intermedia prima della Fontan, potrebbe avere un impatto negativo sulla crescita delle arterie polmonari sia in termini di Nakata index [22,23] sia in termini di Z-score [51]. Considerando infatti che, il calibro delle arterie polmonari potrebbe essere influenzato dal flusso ematico, dalla pressione, e dalla pulsatilità, queste tre condizioni sono tutte nettamente ridotte dopo anastomosi cavo polmonare bidirezionale. Addirittura alcuni autori avrebbero individuato una ridotta crescita dell'arteria polmonare controlaterale alla Glenn rispetto a quella omolaterale[22], proprio perché il flusso preferenziale verso il ramo polmonare omolaterale comporterebbe un'ulteriore riduzione di flusso nel ramo controlaterale.

Alcuni autori hanno comunque rilevato un incremento del calibro assoluto dei vasi polmonari, tuttavia dopo l'indicizzazione alla superficie corporea diventava evidente una netta riduzione degli stessi [34].

Nel nostro studio l'indice di Nakata si è ridotto di poco T1 al T2 ( $P = 0.815$ ), mentre il Lower lobe pulmonary index è aumentato, anche se solo minimamente ( $P = 0.637$ ). Il right lower lobe Index da T1 a T2 è invece aumentato in maniera significativa ( $P = 0.006$ ) mentre il left lower lobe Index da T1 a T2 si è ridotto ( $P = 0.057$ ) e tutto ciò è compatibile con la distribuzione del flusso preferenziale verso la polmonare con la BCPA.

L'analisi della crescita delle arterie polmonari dopo BCPA potrebbe avere un impatto sul timing della stessa BCPA e sulla Fontan stessa. Una durata della BCPA superiore a 15 mesi secondo alcuni autori darebbe una maggiore riduzione di calibro rispetto a pazienti convertiti alla Fontan in meno di 15 mesi[22]. Ma anche il fattore durata della BCPA non è stato individuato da tutti gli autori come fattore associato ad una minore crescita, come evidenziato molto bene nello studio di Reddy dalla regressione lineare che non ha mostrato correlazione alcuna fra PAI or LLI e durata della BCPA[34]

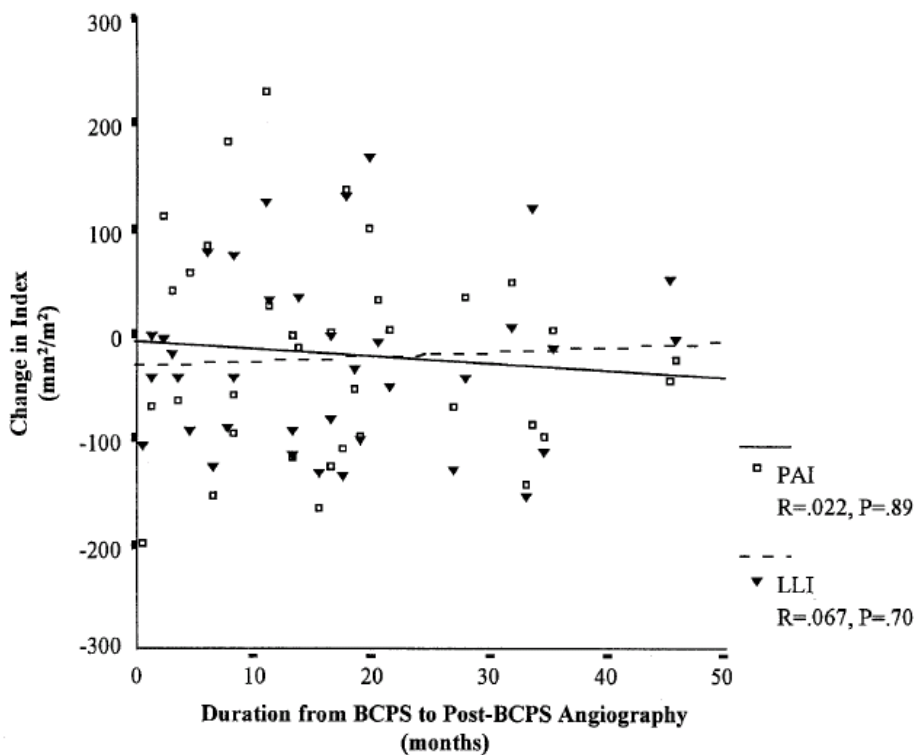


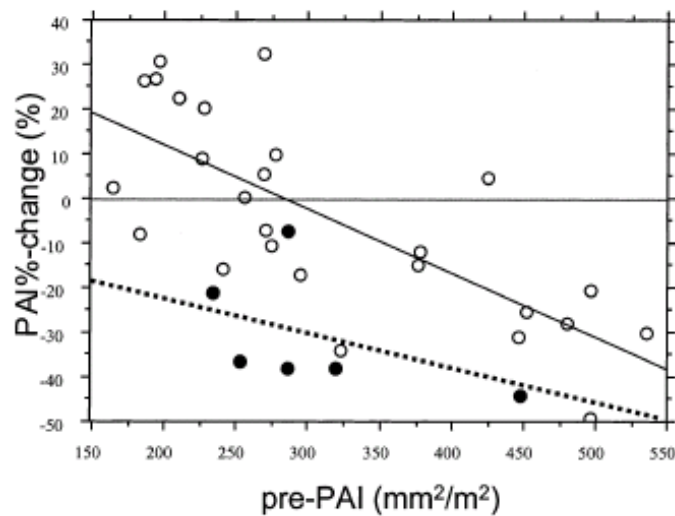
Fig. 2. Changes in total PA index (PAI) and lower lobe index (LLI) as a function of the duration of time between BCPS and post-BCPS angiography.

Nel nostro studio la correlazione fra delta Nakata ed intervallo BCPS e T2 era  $r=0.196$  con  $p=0.067$  a conferma di una possibile minore crescita.

Sicuramente la pressione ed il flusso all'interno delle arterie polmonari costituiscono lo stimolo principale alla loro distensione[52-56] pertanto sarebbe ragionevole supporre che possano costituire anche lo stimolo alla crescita delle stesse, ma lo studio di Reddy non ha dimostrato questa correlazione[34]. Dimostrando invece un significativo minor decremento o maggior incremento del calibro delle polmonari in quei pazienti che sono stati sottoposti a plastica delle arterie polmonari al tempo della BCPS[34] Nei pazienti con doppia cava superiore, sottoposti a Bi Glenn, si è assistito ad un minor decremento del calibro delle arterie polmonari sinistre[34] e questo incoraggerebbe a impiantare entrambe le vene cave sulle arterie polmonari in caso di doppia cava superiore e rinforzerebbe il concetto che il flusso ridotto in AP sinistra in caso di sola Glenn destra provocherebbe una maggiore riduzione di crescita della stessa [22].

Nella nostra casistica la presenza di una Glenn bilaterale si è associata ad un maggior sviluppo dei rami lobari inferiori ma non in maniera significativa, riteniamo comunque che la vena cava superiore persistente debba comunque essere anastomizzata all'arteria polmonare.

Il ruolo del flusso accessorio nella crescita delle arterie polmonari è anch'esso abbastanza controverso, alcuni gruppi hanno trovato una minore crescita dell'arteria polmonare sinistra soprattutto nei pazienti con assenza di flusso accessorio[51]; in altri studi non si è evidenziata invece differenza significativa anche se una certa tendenza ad un minor decremento del LLI e TPI appare sicuramente legata alla presenza di flusso accessorio[34]. Yoshida et al, hanno dimostrato che nei pazienti con flusso accessorio c'era un minor decremento del Nakata rispetto a quelli senza flusso accessorio, e soprattutto era maggiormente evidente nei pazienti con polmonari di partenza più piccole (correlazione + 0,74 fra Nakata e percentuale di variazione)[57]



*Fig 1. Correlations Between pre-PAI and PAI%-change  $PAI\%-change = (post-PAI - pre-PAI) / pre-PAI \times 100$  pre-PAI : PAI calculated from pulmonary angiography before bidirectional Glenn procedure (BDG). post-PAI : PAI calculated from pulmonary angiography after BDG. Open circles indicate the patients in group A and solid circles indicate the patients in group B. In group A,  $Y = 40.823 - 0.144 X$ ;  $n = 26$ ,  $R = 0.740$ ,  $p < 0.0001$  (solid line). In group B,  $Y = -6.128 - 0.074 X$ ;  $n = 6$ ,  $R = 0.431$ ,  $p = 0.394$  (dotted line). (PAI = pulmonary artery [Nakata] index.)*

Il flusso accessorio nella nostra casistica è stato lasciato ogni volta che le condizioni anatomiche e chirurgiche lo consentivano, pertanto i 3/5 dei pazienti hanno mantenuto un flusso accessorio alla Glenn che si è confermato pervio in tutti i casi al cateterismo pre Fontan.

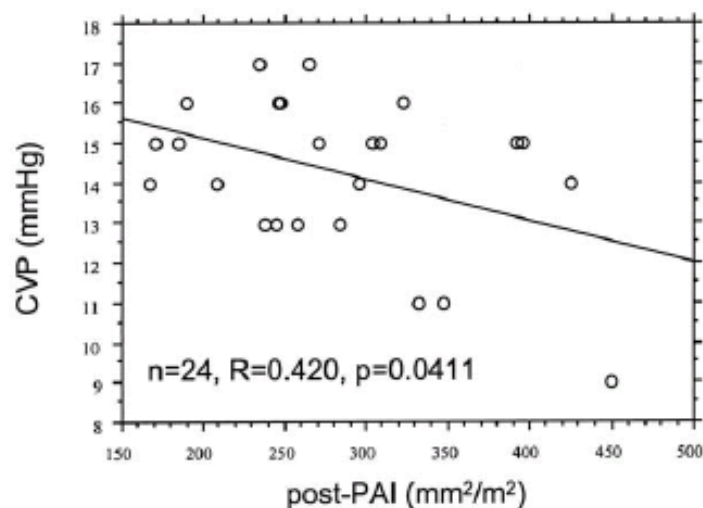
La presenza di un Flusso accessorio era associata ad indici maggiori al T1 ma soprattutto al T2 ed era associata anche a variazioni positive maggiori. Soprattutto il Nakata T2 è risultato significativamente maggiore come anche il left Lower lobe Pulmonary index T2 ( $p=0.017$   $p=0.010$ ).

La maggior dimensione del lobare inferiore sinistro, già segnalata da altri gruppi, nei pazienti con flusso accessorio eviterebbe la ridotta crescita dello stesso per lo sbilanciamento dei flussi tipico della Glenn. La presenza di flusso accessorio era anche associata nei nostri pazienti ad una maggiore libertà da PLE e da stenting dopo Fontan.

Il tipo di flusso accessorio, anterogrado pulsato vs retrogrado continuo non era associato ad alcuna differenza nella nostra popolazione.

Le dimensioni delle arterie polmonari Nakata e Lower pulmonary index al T2, hanno mostrato una correlazione positiva con la saturazione arteriosa al cateterismo pre-Fontan, mentre la pressione non sembrava essere influenzata.

Yoshida e colleghi hanno riportato invece una correlazione inversa fra PAI e pressione di Fontan[57].



*Fig 2. Correlations between (top) cardiac output, (bottom) central venous pressure (CVP), after total cavopulmonary connection (TCPC) and post-pulmonary artery index (post-PAI) in 24 patients (○). (post-PAI: PAI calculated from pulmonary angiography after bidirectional Glenn procedure, that is, before TCPC). There is no correlation between cardiac output and post-PAI (solid line in upper figure); however, there is significant correlation between CVP and post-PAI (solid line in lower figure); ( $Y = 17.174 - 0.01X$ ;  $R = 0.420$ ,  $p = 0.041$ ).*

Le ridotte dimensioni delle arterie polmonari possono nei casi più estremi rappresentare una controindicazione alla BCPA, tuttavia arterie polmonari di calibro ridotto alla BPCA hanno mostrato una maggiore tendenza ad aumentare di calibro al T2 come testimoniamo le correlazioni negative fra i  $\delta$  ed i rispettivi indici al T1 (tutti con significatività statistica).

Stesse conclusioni sono state tratte anche da Reddy e colleghi: la variazione di indice in positivo, sia TPI che LLI, era inversamente correlata all'indice misurato prima della Glenn, pertanto per valori minori di partenza si sono rilevati i maggiori incrementi o comunque minori decrementi[34] (vedi Figura).

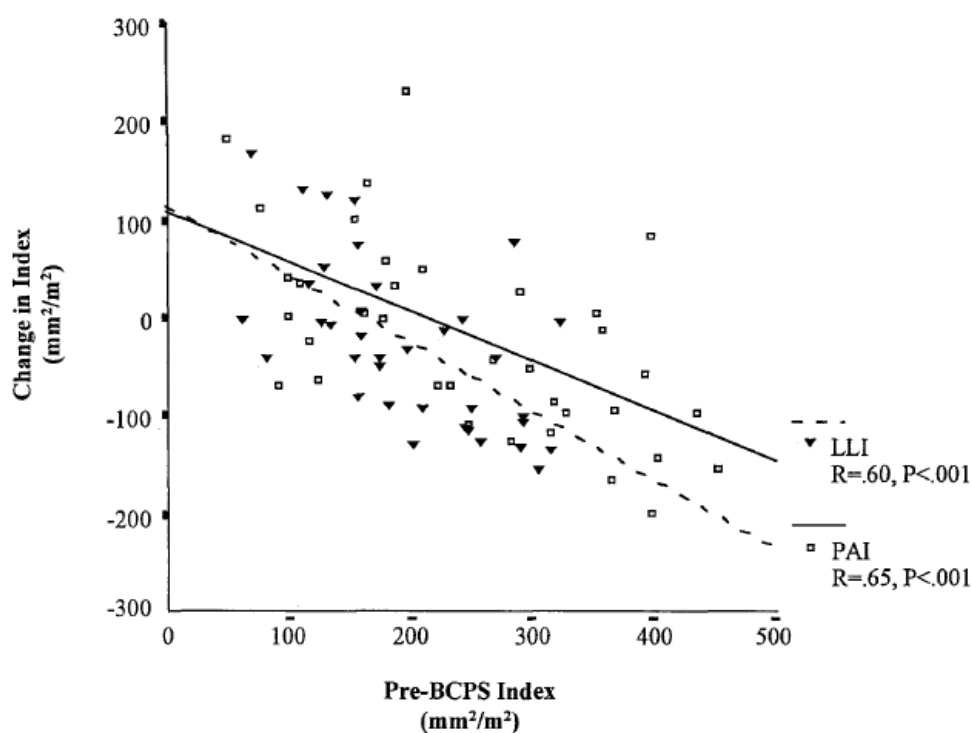


Fig. 3. Changes in total PA index (PAI) and lower lobe index (LLI) as a function of pre-BCPS PAI and LLI, respectively.

Questa correlazione era stata anche rilevata in pazienti che erano stati sottoposti ad interventi atti ad aumentare il flusso polmonare, ossia shunt sistemico polmonari: BT-Shunt[58], Waterston[59], o interventi palliativi in pazienti con Tof[60].

Tuttavia la dimostrata efficacia della BCPA nella crescita di arterie polmonari di piccolo calibro porterebbe a far riconsiderar le opzioni chirurgiche in presenza di ipoplasia dei rami polmonari, situazione in cui solitamente si preferisce uno shunt sistemico polmonare alla BCPA.

Per quanto riguarda i 71 pazienti che sono stati sottoposti a Fontan, 12 avevano un Nakata T2 inferiore a  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  confermando quanto già dimostrato da altri autori che la Fontan può essere completata con successo anche in presenza di Nakata index inferiore a  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ . Lehner e colleghi[61] non hanno trovato alcuna differenza nell'early outcome (permanenza in terapia intensiva tempo d'intubazione ospedalizzazione perdite dai drenaggi) di pz sottoposti alla Fontan con indice di Nakata inferiore a  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$  rispetto a quelli con Nakata superiore a  $150 \text{ mm}^2/\text{m}^2$ . Tuttavia l'indice più rappresentativo delle effettive dimensioni dell'albero arterioso polmonare, e pertanto dell'eventuale grado di ipoplasia, è il Lower Lobe index, poiché è meno influenzato da distorsioni, stenosi, plastiche e pregressi interventi.

L'indice di Nakata infatti addirittura in alcuni casi potrebbe sottostimare l'effettiva dimensione dell'albero arterioso polmonare essendo influenzato da eventuali stenosi discrete, mentre il LLI è ridotto solo in caso di effettiva diffusa ipoplasia dell'albero arterioso polmonare.

Comunque mentre sul ruolo delle resistenze polmonari e quindi della pressione media, nella valutazione del rischio e predizione dell'outcome della Fontan ci sono pareri piuttosto uniformi [62,63], sul ruolo delle dimensioni delle arterie polmonari ancora i pareri sono piuttosto discordanti, come discordante è l'opinione sull'opportunità di preservare il ventricolo riducendone il volume overload, oppure incrementare il flusso polmonare per promuovere la crescita delle arterie polmonari e la saturazione a discapito del lavoro ventricolare[64] (“*not too much for the ventricle not too little for the lungs*”).

## **Limiti dello studio**

I limiti di questo studio sono quelli legati dalla sua natura retrospettiva osservazionale e non randomizzata prospettica.

La misurazione al T1 dovrebbe essere ottenuta dopo la Glenn e non prima: infatti il valore di partenza al T1 potrebbe pertanto essere un valore sovrastimato perché ottenuto in presenza di flusso maggiore, a più alta pressione e pulsato.

La scelta di lasciare un flusso accessorio non è randomizzata anzi è legata a particolari situazioni anatomiche e chirurgiche e questo introduce un ulteriore bias.

## **CONCLUSIONI**

La BCPA è ormai utilizzata routinariamente come stadio intermedio della palliazione di Fontan nel trattamento dei cuori funzionalmente univentricolari e si conferma intervento a ridotta mortalità e morbilità.

La crescita delle arterie polmonari dopo BCPA è abbastanza variabile ed imprevedibile, le dimensioni indicizzate dei rami principali sembrano tendenzialmente ridotte, tranne quelle dell'arteria lobare inferiore destra, la quale beneficerebbe del flusso preferenziale della BCPA.

Proprio i pazienti con arterie polmonari più piccole mostrerebbero un maggior incremento di dimensioni delle stesse dopo BPCA.

Il ruolo ed i vantaggi del flusso accessorio nella BCPA sono ancora da definire; tuttavia sembrerebbe offrire vantaggi in termini di crescita delle arterie polmonari, soprattutto il ramo lobare sinistro, e di miglior outcome dopo TCPC.



## **Bibliografia**

1. Fontan F, Baudet E: Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971;26:240-248.
2. Sade RM, Castaneda AR: The dispensable right ventricle. *Surgery* 1975;77:624-631.
3. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, De Palma C, Laura JP: An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:613-621.
4. Haller JA, Jr., Adkins JC, Rauenhorst J: Total Bypass of the Superior Vena Cava into Both Lungs. *Surg Forum* 1964;15:264-265.
5. Glenn WW: Superior vena cava-pulmonary artery shunt. By William W. L. Glenn, 1958. *Ann Thorac Surg* 1989;47:62-64.
6. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C: Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682-695.
7. Hsia TY, Khambadkone S, Redington AN, Migliavacca F, Deanfield JE, de Leval MR: Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients. *Circulation* 2000;102:III148-153.
8. Giannico S, Corno A, Marino B, Cicini MP, Gagliardi MG, Amodeo A, Picardo S, Marcelletti C: Total extracardiac right heart bypass. *Circulation* 1992;86:II110-117.
9. Carlon CA, Mondini PG, De Marchi R: Surgical treatment of some cardiovascular diseases. *J Int Coll Surg* 1951;16:1-11.

10. Glenn WW, Ordway NK, Talner NS, Call EP, Jr.: Circulatory Bypass of the Right Side of the Heart. Vi. Shunt between Superior Vena Cava and Distal Right Pulmonary Artery; Report of Clinical Application in Thirty-Eight Cases. *Circulation* 1965;31:172-189.
11. Glenn WW: Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *N Engl J Med* 1958;259:117-120.
12. Dogliotti AM, Actis-Dato A, Venere G, Tarquini A: [The operation of vena cava-pulmonary artery anastomosis in Fallot's tetralogy and in other heart diseases]. *Minerva Cardioangiol* 1961;9:577-593.
13. Carlon CA, Mondini PG, De Marchi R: [A new vascular anastomosis for the surgical therapy of various cardiovascular defects]. *G Ital Chir* 1950;6:760-774.
14. Jonas RA: Indications and timing for the bidirectional Glenn shunt versus the fenestrated Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:522-524.
15. Van Hare GF, Silverman NH: Contrast two-dimensional echocardiography in congenital heart disease: techniques, indications and clinical utility. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:673-686.
16. Cloutier A, Ash JM, Smallhorn JF, Williams WG, Trusler GA, Rowe RD, Rabinovitch M: Abnormal distribution of pulmonary blood flow after the Glenn shunt or Fontan procedure: risk of development of arteriovenous fistulae. *Circulation* 1985;72:471-479.
17. Bernstein HS, Brook MM, Silverman NH, Bristow J: Development of pulmonary arteriovenous fistulae in children after cavopulmonary shunt. *Circulation* 1995;92:II309-314.

18. Kawashima Y, Matsuki O, Yagihara T, Matsuda H: Total cavopulmonary shunt operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1994;6:17-20.
19. Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, Murphy JD, Jacobs ML: Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection: resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:960-963.
20. Magee AG, McCrindle BW, Mawson J, Benson LN, Williams WG, Freedom RM: Systemic venous collateral development after the bidirectional cavopulmonary anastomosis. Prevalence and predictors. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:502-508.
21. Bridges ND, Jonas RA, Mayer JE, Flanagan MF, Keane JF, Castaneda AR: Bidirectional cavopulmonary anastomosis as interim palliation for high-risk Fontan candidates. Early results. *Circulation* 1990;82:IV170-176.
22. Mendelsohn AM, Bove EL, Lupinetti FM, Crowley DC, Lloyd TR, Beekman RH, 3rd: Central pulmonary artery growth patterns after the bidirectional Glenn procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1284-1290.
23. Penny DJ, Pawade A, Wilkinson JL, Karl TR: Pulmonary artery size after bidirectional cavopulmonary connection. *J Card Surg* 1995;10:21-26.
24. Furuse A, Brawley RK, Gott VL: Pulsatile cavo-pulmonary artery shunt. Surgical technique and hemodynamic characteristics. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:495-500.
25. Kurotobi S, Sano T, Kogaki S, Matsushita T, Miwatani T, Takeuchi M, Matsuda H, Okada S: Bidirectional cavopulmonary shunt with right ventricular outflow patency: the impact of pulsatility on pulmonary endothelial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1161-1168.

26. van de Wal HJ, Ouknine R, Tamisier D, Levy M, Vouhe PR, Leca F: Bi-directional cavopulmonary shunt: is accessory pulsatile flow, good or bad? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:104-110.
27. Yamada K, Roques X, Elia N, Laborde MN, Jimenez M, Choussat A, Baudet E: The short- and mid-term results of bidirectional cavopulmonary shunt with additional source of pulmonary blood flow as definitive palliation for the functional single ventricular heart. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:683-689.
28. Uemura H, Yagihara T, Kawashima Y, Okada K, Kamiya T, Anderson RH: Use of the bidirectional Glenn procedure in the presence of forward flow from the ventricles to the pulmonary arteries. *Circulation* 1995;92:II228-232.
29. Knott-Craig CJ, Fryar-Dragg T, Overholt ED, Razook JD, Ward KE, Elkins RC: Modified hemi-Fontan operation: an alternative definitive palliation for high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 1995;60:S554-557.
30. Caspi J, Pettitt TW, Ferguson TB, Jr., Stopa AR, Sandhu SK: Effects of controlled antegrade pulmonary blood flow on cardiac function after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1917-1921; discussion 1921-1912.
31. Miyaji K, Shimada M, Sekiguchi A, Ishizawa A, Isoda T: Usefulness of pulsatile bidirectional cavopulmonary shunt in high-risk Fontan patients. *Ann Thorac Surg* 1996;61:845-850.
32. Kobayashi J, Matsuda H, Nakano S, Shimazaki Y, Ikawa S, Mitsuno M, Takahashi Y, Kawashima Y, Arisawa J, Matsushita T: Hemodynamic effects of bidirectional cavopulmonary shunt with pulsatile pulmonary flow. *Circulation* 1991;84:III219-225.

33. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Uzark K, Spicer RL: Bidirectional Glenn. Is accessory pulmonary blood flow good or bad? *Circulation* 1995;92:II294-297.
34. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Petrossian E, Hanley FL: Pulmonary artery growth after bidirectional cavopulmonary shunt: is there a cause for concern? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1180-1190; discussion 1190-1182.
35. Borini I, Marasini M, Dalmonte P, Corazza G, Lerzo F, Cervo G, Moretti R, Ribaldone D, Bertolini A, Zannini L: [Differential types of pulmonary flow in bidirectional cavo-pulmonary anastomosis with an additional flow source]. *G Ital Cardiol* 1997;27:577-582.
36. McElhinney DB, Marianeschi SM, Reddy VM: Additional pulmonary blood flow with the bidirectional Glenn anastomosis: does it make a difference? *Ann Thorac Surg* 1998;66:668-672.
37. Frommelt MA, Frommelt PC, Berger S, Pelech AN, Lewis DA, Tweddell JS, Litwin SB: Does an additional source of pulmonary blood flow alter outcome after a bidirectional cavopulmonary shunt? *Circulation* 1995;92:II240-244.
38. Webber SA, Horvath P, LeBlanc JG, Slavik Z, Lamb RK, Monro JL, Reich O, Hrudá J, Sandor GG, Keeton BR, et al.: Influence of competitive pulmonary blood flow on the bidirectional superior cavopulmonary shunt. A multi-institutional study. *Circulation* 1995;92:II279-286.
39. Berdat PA, Belli E, Lacour-Gayet F, Planche C, Serraf A: Additional pulmonary blood flow has no adverse effect on outcome after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg* 2005;79:29-36; discussion 36-27.
40. Berdat PA, Belli E, Lacour-Gayet F, Planche C, Serraf A: Additional pulmonary blood flow has no adverse effect on outcome after TCPC. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:280-286.

41. Girod DA, Rice MJ, Mair DD, Julsrud PR, Puga FJ, Danielson GK: Relationship of pulmonary artery size to mortality in patients undergoing the Fontan operation. *Circulation* 1985;72:II93-96.
42. Bridges ND, Farrell PE, Jr., Pigott JD, 3rd, Norwood WI, Chin AJ: Pulmonary artery index. A nonpredictor of operative survival in patients undergoing modified Fontan repair. *Circulation* 1989;80:I216-221.
43. Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, Kurosawa H, Tezuka K, Nakazawa M, Ando M, Takao A: A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:610-619.
44. Fontan F, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, Blackstone EH, Kirklin JW: The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:711-719; discussion 719-724.
45. Knott-Craig CJ, Julsrud PR, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK: Pulmonary artery size and clinical outcome after the modified Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1993;55:646-651.
46. Senzaki H, Isoda T, Ishizawa A, Hishi T: Reconsideration of criteria for the Fontan operation. Influence of pulmonary artery size on postoperative hemodynamics of the Fontan operation. *Circulation* 1994;89:1196-1202.
47. Pridjian AK, Mendelsohn AM, Lupinetti FM, Beekman RH, 3rd, Dick M, 2nd, Serwer G, Bove EL: Usefulness of the bidirectional Glenn procedure as staged reconstruction for the functional single ventricle. *Am J Cardiol* 1993;71:959-962.

48. Reddy VM, McElhinney DB, Moore P, Haas GS, Hanley FL: Outcomes after bidirectional cavopulmonary shunt in infants less than 6 months old. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1365-1370.
49. Chang AC, Hanley FL, Wernovsky G, Rosenfeld HM, Wessel DL, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Lock JE, Castaneda AR: Early bidirectional cavopulmonary shunt in young infants. Postoperative course and early results. *Circulation* 1993;88:III149-158.
50. Jarmakani JM, Graham TP, Jr., Benson DW, Jr., Canent RV, Jr., Greenfield JC, Jr.: In vivo pressure-radius relationships of the pulmonary artery in children with congenital heart disease. *Circulation* 1971;43:585-592.
51. Slavik Z, Webber SA, Lamb RK, Horvath P, LeBlanc JG, Keeton BR, Monro JL, Tax P, Tuma S, Reich O, et al.: Influence of bidirectional superior cavopulmonary anastomosis on pulmonary arterial growth. *Am J Cardiol* 1995;76:1085-1087.
52. Heath D, Harris P, Castillo Y, Arias-Stella J: Histology, extensibility and chemical composition of the pulmonary trunk of dogs, sheep, cattle and llamas living at high altitude. *J Pathol Bacteriol* 1968;96:161-167.
53. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A: Extensibility of the human pulmonary trunk. *Br Heart J* 1965;27:651-659.
54. Harris P, Heath D, Apostolopoulos A: Extensibility of the pulmonary trunk in heart disease. *Br Heart J* 1965;27:660-666.
55. Castillo Y, Kruger H, Arias-Stella J, Hurtado A, Harris P, Heath D: Histology, extensibility, and chemical composition of pulmonary trunk in persons living at sea-level and at high altitude in Peru. *Br Heart J* 1967;29:120-128.

56. Pasierski TJ, Starling RC, Binkley PF, Pearson AC: Echocardiographic evaluation of pulmonary artery distensibility. *Chest* 1993;103:1080-1083.
57. Yoshida M, Yamaguchi M, Yoshimura N, Murakami H, Matsuhisa H, Okita Y: Appropriate additional pulmonary blood flow at the bidirectional Glenn procedure is useful for completion of total cavopulmonary connection. *Ann Thorac Surg* 2005;80:976-981.
58. Gale AW, Arciniegas E, Green EW, Blackstone EH, Kirklin JW: Growth of the pulmonary anulus and pulmonary arteries after the Blalock-Taussig shunt. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:459-465.
59. Alfieri O, Blackstone EH, Parenzan L: Growth of the pulmonary anulus and pulmonary arteries after the Waterston anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:440-444.
60. Laas J, Engeser U, Meisner H, Struck E, Sauer U, Buhlmeyer K, Zwingers T, Sebening F: Tetralogy of Fallot. Development of hypoplastic pulmonary arteries after palliation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1984;32:133-138.
61. Lehner A, Schuh A, Herrmann FE, Riester M, Pallivathukal S, Dalla-Pozza R, Kozlik-Feldmann R, Netz H, Malec E, Januszewska K: Influence of pulmonary artery size on early outcome after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg*;97:1387-1393.
62. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, Heying R, Ganame J, Budts W, La Gerche A, Gorenflo M: The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;10:428-433.
63. Ciliberti P, Schulze-Neick I, Giardini A: Modulation of pulmonary vascular resistance as a target for therapeutic interventions in Fontan patients: focus on phosphodiesterase inhibitors. *Future Cardiol*;8:271-284.



64. Gewillig M, Brown SC, Heying R, Eyskens B, Ganame J, Boshoff DE, Budts W, Gorenflo M: Volume load paradox while preparing for the Fontan: not too much for the ventricle, not too little for the lungs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*;10:262-265.