

Η Δυσμενής Επίπτωση της Ηλικίας Διενέργειας της Τροποποιημένης Επέμβασης Fontan στην Ανώτερη Λειτουργική Κατάσταση των Ασθενών που Τεκμηριώνεται με την Καρδιοπνευμονική Δοκιμασία Κόπωσης

ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ Γ. ΣΦΥΡΙΔΗΣ¹,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΟΝΤΖΟΓΛΟΥ²,
ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΚΟΥΡΑΚΛΗΣ²,
ΧΡΙΣΤΟΣ Κ. ΡΟΚΚΑΣ³,
ΓΕΩΡΓΙΟΣ Η. ΣΑΡΡΗΣ⁴

¹ Τμήμα Καρδιοχειρουργικής Παιδών & Συγγενών Καρδιοπαθειών, Παιδιατρικό Νοσοκομείο «Μπτέρα», Αθήνα, Ελλάδα.

² Δεύτερη Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Λαϊκό», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα.

³ Τμήμα Καρδιοθωρακικής Χειρουργικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν» Αθήνα, Ελλάδα.

⁴ Τμήμα Καρδιοχειρουργικής Παιδών & Συγγενών Καρδιοπαθειών, Παιδιατρικό Νοσοκομείο «Ιασώ», Αθήνα, Ελλάδα.

Λέξεις Ευρετηρίου:

Καρδιοπνευμονική Δοκιμασία Κόπωσης, Fontan

Παναγιώτης Γ. Σφυρίδης MD, PhD
Καρδιοχειρουργός

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Νοσοκομείο «Μπτέρα»
Ερυθρού Σταυρού 6, Μαρούσι, Αθήνα, 151 23
Τηλ: +03 210-6869348
Fax: +03 210-6869936
E-mail: pgsfyridis@yahoo.gr

Η πλήρης κοιλο-πνευμονική σύνδεση (TCPC), μία τροποποιημένη επέμβαση της αρχικής Fontan που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον de Leval και συνεργάτες το 1988, αποτελεί την σύγχρονη χειρουργική επιλογή για την παρηγορητική αντιμετώπιση των ασθενών με λειτουργικά μονήρη κοιλία (UVH).¹ Παρά το γεγονός ότι δεν είναι θεραπευτική, η εφαρμογή της TCPC είναι διεθνώς αποδεκτή καθώς βελτιώνει τη λειτουργική κατάσταση και επιτρέπει σχεδόν φυσιολογική καθημερινή δραστηριότητα των ασθενών αυτών.^{2,3} Η TCPC εφαρμόζεται είτε με την τεχνική της ενδοκολπικής πλευρικής σφραγδας (ILT), είτε με την τεχνική του εξωκαρδιακού σωληνωτού συνθετικού μοσχεύματος (ECC). Όμως, η μακρόχρονη εμπειρία με την επέμβαση Fontan έχει δείξει ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν ελαττωμένη συσταλτικότητα της μονήρους κοιλίας και μειωμένη ανοχή στην κόπωση.²⁻⁶ Επίσης, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες (των Fontan ασθενών συμπεριλαμβανομένων) που έχουν μειωμένη ανοχή στην κόπωση έχουν αυξημένο κίνδυνο για νοσηρότητα και θνητότητα.⁷⁻⁹ Ως συνέπεια, είναι πολύ σημαντικό να διαπιστώσουμε ποιοι από τους ασθενείς Fontan έχουν μειωμένη δοκιμασία κόπωσης και να διερευνήσουμε τους παράγοντες που επιδρούν καθοριστικά στη διαταραχή αυτή.¹⁰

Οι προηγούμενες μελέτες που αφορούν την καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης (CPET) σε ασθενείς με τις σύγχρονες τεχνικές TCPC, περιελάμβαναν μικρά δείγματα ασθενών ή αφορούσαν αποτελέσματα ασθενών που είχαν υποβληθεί τόσο στις σύγχρονες τεχνικές όσο και σε παλαιότερες χειρουργικές τεχνικές τροποποιημένης Fontan.^{4,5}

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η CPET σε δείγμα ασθενών που έχουν υποβληθεί σε εξωκαρδιακού τύπου Fontan (ECC). Επειδή δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως η βέλτιστη χρονική στιγμή ηλικιακά για την ολοκλήρωση της Fontan, σκοπός μας είναι να προσδιορίσουμε την επίπτωση της ηλικίας Fontan στα αποτελέσματα της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης που διενεργείται όψιμα (σε ανώτερη παρακολούθηση) μετά την επέμβαση, σε δύο διαφορετικές ηλικιακές ομάδες.

Μέθοδοι

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Εξήντα επτά επεμβάσεις Fontan επιτελέστηκαν από την καρδιοχειρουργική κλινική μας από το 1997 έως το 2009 σε δύο τριτοβάθμια κέντρα καρδιοχειρουργικής συγγενών καρδιοπαθειών (1997 - 2007 στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο και 2007 - 2009 στο νοσοκομείο Παιδών «Μπτέρα»).

Τα κριτήρια επιλογής [ολοκλήρωση της TCPC με την εξωκαρδιακή τεχνική, ηλικία κατά τον επανέλεγχο με CPET \geq 8 ετών (έτσι ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης συνεργασία του ασθενούς) και να έχουν παρέλθει τουλάχιστον \geq 4 έτη μετά την

ολοκλήρωση της TCPC] εκπληρούσαν 60 ασθενείς.

Έξι (6) ασθενείς με εμμένουσα ταχυαρρυθμία ή και κολποκοιλιακό αποκλεισμό (του 1^{ου} βαθμού εξαιρουμένου), μόνιμο βηματοδότη και παράθυρο αποσυμφόρησης [με διαφυγή από δεξιά προς τα αριστερά στο επίπεδο των κόλπων που τεκμηριώνεται υπερηχοκαρδιογραφικά, με τομογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRI) ή καθετηριασμό και αρτηριακό κορεσμό κατά την ανάπαυση <90%] αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς με αντενδείξεις για τη δοκιμασία κόπωσης, καθώς και εκείνοι με νοσηρή υστέρηση ή σύνδρομο που επηρεάζουν τη συνεργασία κατά τον CPET έλεγχο, επίσης αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη (ένας ασθενής). Δέκα (10) ασθενείς δεν μπόρεσαν να επιτύχουν τα όρια της μέγιστης κόπωσης (μέγιστο αναπνευστικό ηλικίο ανταλλαγής, $RR_{peak} \geq 1.00$) και δεν περιλήφθηκαν στην έρευνα. Τελικά, το δείγμα των ασθενών της μελέτης μας αποτελείται από 43 ασθενείς (από τους 60 που αρχικά επιλέχθηκαν για CPET) ηλικίας (κατά την Fontan) από 3 ετών έως 29,4 έτη, με διάμεση τιμή ηλικίας τα 5,8 έτη.

Η επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου αναφοράς ενέκρινε τη συγκεκριμένη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς, οι ίδιοι και/ή οι γονείς τους υπέγραψαν τη σχετική με τη μελέτη δήλωση συναίνεσης. Επίσης, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινικό έλεγχο ρουτίνας πριν την CPET. Η κλινική εξέταση περιελάμβανε μέτρηση του σωματικού βάρους, ύψους, αρτηριακής πίεσης και κορεσμό αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο. Η καρδιακή συχνότητα σε ανάπαυση μετρήθηκε με κλασικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών με τον ασθενή σε ύπτια θέση.

Για να αξιολογηθεί η επίπτωση της ηλικίας Fontan στα απώτερα αποτελέσματα, το δείγμα των ασθενών διαχωρίστηκε σε δύο ομάδες με κριτήριο τη διάμεση ηλικία των ασθενών κατά την ολοκλήρωση της Fontan η οποία ήταν 5,8 έτη: Ομάδα Α, ηλικία $\leq 5,8$ years, Ομάδα Β, ηλικία $>5,8$ έτη.

ΚΑΡΔΙΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΚΟΠΩΣΗΣ

Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης (CPET) επιτελέστηκε σε ηλεκτρονικά ελεγχόμενο κυλιόμενο τάπητα (σε ορθία θέση) σύμφωνα με το τροποποιημένο πρωτόκολλο κατά Bruce με κριτήριο διακοπής την έναρξη συμπτωμάτων και σύμφωνα με τις Οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης Θωρακοχειρουργών και Πνευμονολόγων.¹¹ Μετρήθηκαν οι παράμετροι αερισμού, η κατανάλωση O_2 και η παραγωγή CO_2 με συνεχή καταγραφή, με τη χρήση αναπνευστικού σπεκτόμετρου μάζας (Amis 2000; Innovision, Odense, Denmark). Η καρδιακή συ-

χνότητα και ο ρυθμός καταγράφηκαν με συνεχές ΗΚΓ 12 απαγωγών και ο αρτηριακός κορεσμός σε O_2 λαμβάνονταν με συνεχή καταγραφή σε παλμικό οξύμετρο. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε επαναλαμβανόμενα κάθε 2 λεπτά. Οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να φτάσουν σε επίπεδα κόπωσης μέχρι εξάντλησης. Κάθε δοκιμασία χωρίστηκε σε αρχική φάση ήρεμης προσπάθειας 1 λεπτού, σε φάση δοκιμασίας με προοδευτική αύξηση έργου από 10 σε 15 W/min και σε φάση αποκατάστασης από την κόπωση διάρκειας 3 λεπτών. Η δοκιμασία θεωρείται ως μέγιστη και έγκυρη όταν ο ασθενής έφθανε την αναερόβια ουδό που ορίστηκε εκείνη κατά την οποία το μέγιστο αναπνευστικό ηλικίο ανταλλαγής $RR_{peak} \geq 1.00$. Οι τιμές της μέγιστης CPET αξιολογήθηκαν μόνο για τους ασθενείς που πληρούσαν αυτό το κριτήριο (δηλαδή εκπλήρωσαν το όριο της μέγιστης κόπωσης). Ο νεώτερος ασθενής κατά την CPET στην ομάδα Α ήταν 8.05 ετών και στην ομάδα Β 11.36 ετών.

Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_{2peak}) και ο μέγιστος κατά λεπτό αερισμός (VE_{peak}) μετρήθηκαν από το μέσο όρο των τιμών τους τα τελευταία 30 δευτερόλεπτα της δοκιμασίας. Το αναπνευστικό ισοδύναμο του CO_2 (V_E/V_{CO_2} slope) καθορίστηκε με τις μετρήσεις από το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας μέχρι την επίτευξη του ορίου για το αναπνευστικό ηλικίο ανταλλαγής. Το αναπνευστικό ισοδύναμο του O_2 υπολογίστηκε από τη γραμμική σχέση του VO_2 ως προς το λογάριθμο του κατά λεπτό αερισμού, χρησιμοποιώντας τις τιμές από το δεύτερο λεπτό της δοκιμασίας και μέχρι την ολοκλήρωση του 90% της κόπωσης.⁶⁻¹²

Η αναπνευστική αναερόβια ουδός είναι η στιγμή κατά την οποία το VCO_2 αυξάνεται δυσανάλογα σε σχέση με το VO_2 , καθορίζεται χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του αναπνευστικού ισοδυναμίου και εκφράζεται με το VO_2 .¹³

Οι τιμές που λαμβάνονται από την CPET συγκρίθηκαν με τις προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές από τον Wasserman και συν.¹⁴ Σοβαρά μειωμένη ανοχή στην κόπωση θεωρείται όταν $VO_{2max} < 85\%$ των προβλεπόμενων τιμών.¹⁴

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη διερεύνηση στατιστικά σημαντικών διαφορών σε άτομα με ηλικία κάτω (ομάδα Α) και πάνω (ομάδα Β) από τη διάμεση ηλικία κατά την επέμβαση Fontan (5.78 έτη στα 43 άτομα) χρησιμοποιήθηκε t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα. Στις περιπτώσεις όπου οι κατανομές απέκλιναν της κανονικής χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Mann-Whitney. Σε δεύτερο στάδιο αξιολογήθηκαν οι διαφορές αυτές σταθμίζοντας

για την ηλικία Fontan του κάθε ασθενή με χρήση γραμμικής παλινδρόμησης. Σε μονοπαραγοντικό επίπεδο έγινε επίσης διερεύνηση γραμμικής συσχέτισης της ηλικίας κατά την επέμβαση Fontan με τις παραπάνω παραμέτρους με χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Spearman. Τέλος, μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση γραμμικής συσχέτισης των προηγούμενων παραμέτρων με την ηλικία του ασθενούς κατά την διενέργεια CPET.

Όλοι οι έλεγχοι είναι αμφίπλευροι και σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $\alpha=5\%$.

Αποτελέσματα

Από τους 60 ασθενείς που αρχικά επιλέχθηκαν για την μελέτη, τελικά οι 43 από αυτούς πληρούσαν τα κριτήρια για να περιληφθούν στην τελική αξιολόγηση. Η θνητότητα στις 30 ημέρες και μεσοπρόθεσμα, μετά την TCPC, έχει καταγραφεί σε δύο πρόσφατες αναδρομικές μελέτες μας που αποδεικνύουν την απουσία σοβαρών όψιμων επιπλοκών καθώς και τα εξαιρετικά μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα, όσον αφορά την κλινική κατάσταση, σε πρόσφατο έλεγχο αυτών των Fontan ασθενών.^{15,16} Οι 43 ασθενείς του τελικού δείγματος υποβλήθηκαν με επιτυχία στη δοκιμασία κόπωσης και εκπλήρωσαν το κριτήριο $RER_{peak} \geq 1.00$.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 1. Η μέση μετεγχειρητική περίοδος παρακολούθησης ήταν $9,6 \pm 3$ έτη. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την μορφολογία της μονήρους κοιλίας μεταξύ των 2 ηλικιακών ομάδων (chi-square, $p = 0.173$). Ο επικρατών τύπος της μονήρους κοιλίας δεν φαίνεται να συσχετίζεται με την επί τις εκατό (%) προβλεπόμενη μέγιστη VO_2 . Τριάντα τέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε αμφίδρομη κοιλο-πνευμονική αναστόμωση τύπου Glenn ως ενδιάμεσου σταδίου παρηγορητική επέμβαση (ομάδες A και B, $n = 18$ και $n = 16$, αντίστοιχα). Η κατανομή της ενδιάμεσης παρηγορητικής επέμβασης (Glenn shunt) δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0.9313$).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΗ ΜΕΓΙΣΤΗ ΚΟΠΩΣΗ

Τα αποτελέσματα των παραμέτρων της μέγιστης δοκιμασίας κόπωσης για όλους τους ασθενείς με διαστρωμάτωση ανά ηλικιακή ομάδα (A και B) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων A και B, με εξαίρεση τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο ($SaO_2\%$) κατά την ανάπαυση.

Οι ασθενείς με διάμεση ηλικία ≤ 5.8 είχαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερη απόλυτη τιμή $SaO_2\%$ στην ανάπαυση ($95,1 \pm 2,6$ έναντι $92,9 \pm 3,0$; $p = 0.014$).

Η μετεγχειρητική μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_{2peak}) ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα A ($37,3 \pm 7$ mL/kg/min έναντι $29,9 \pm 7,7$ για την ομάδα B; $p = 0.003$, ή $88 \pm 19,8$ των προβλεπόμενων τιμών έναντι $74,5 \pm 14,7$ για την ομάδα B; $p = 0.016$; Εικ. 1α). Η εφεδρεία του καρδιακού ρυθμού (HRR) ήταν 83.8 ± 18.5 για την ομάδα A και 66.2 ± 22.4 για την ομάδα B; $P = 0.009$. Οι τιμές αυτές ήταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό υψηλότερες για τους ασθενείς της ομάδας A.

Οι ασθενείς της ομάδας A είχαν μεγαλύτερη μέση απόλυτη τιμή VE_{peak} ($p = 0.001$) και επί τις εκατό (%) VE_{peak} ($p = 0.007$) από εκείνους της ομάδας B. Οι υπόλοιπες παράμετροι της μέγιστης δοκιμασίας κόπωσης δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Παρατηρήθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών κατά την Fontan με την VO_{2peak} και την % προβλεπόμενη VO_{2peak} ($r = -0.50$, $p = 0.001$ και $r = -0.41$, $p = 0.007$, αντίστοιχα, Εικ. 1β).

Επίσης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας των ασθενών κατά την Fontan και τον $SaO_2\%$ κατά την ανάπαυση καθώς και με την εφεδρεία του καρδιακού ρυθμού (HRR) στη μέγιστη κόπωση ($r = -0.39$, $P = 0.010$ και $r = -0.39$, $P = 0.009$, αντίστοιχα). Η VE_{peak} και η επί τις εκατό (%) VE_{peak} εμφάνισαν στατιστικά σημαντική ελάττωση με την αύξηση της ηλικίας διενέργειας της Fontan ($r = -0.49$, $p = 0.001$ και $r = -0.51$, $p = 0.001$, αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις υπόλοιπες λειτουργικές παραμέτρους της μέγιστης CPET και της ηλικίας Fontan.

Συζήτηση

Η αερόβια ικανότητα κόπωσης (ή άσκησης) είναι χρήσιμος δείκτης της μετεγχειρητικής κατάστασης του ασθενούς και αποτελεί δείκτη καλύτερης πρόγνωσης μακροπρόθεσμα.¹⁷ Η καρδιοπνευμονική δοκιμασία κόπωσης (CPET) παρέχει παραμέτρους της μέγιστης ικανότητας κόπωσης, όπως η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ($peak\ VO_2$) και η εφεδρεία του καρδιακού ρυθμού (HRR). Οι παράμετροι αυτοί αποτελούν σπουδαίους παράγοντες της κλινικής αξιολόγησης και έχουν ισχυρή προγνωστική δύναμη υπό την προϋπόθεση ότι έχει επιτευχθεί μέγιστο αναπνευστικό πηλίκιο ανταλλαγής $RER_{peak} \geq 1.00$.¹⁷⁻¹⁹ Πρόσφατα ο Diller και συν. έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ικανότητας κόπωσης και του κιν-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών και αποτελέσματα της δοκιμασίας κόπωσης

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΣΥΝΟΛΟ	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β	p-value	p-value**
Βασικά χαρακτηριστικά					
Σύνολο ασθενών	43	22	21		
Άρρενες	25	15	10		
Ηλικία Fontan (έτη)	7.3±5.5	4.6±0.9	10.1±6.9		
Ηλικία κατά τη μελέτη (έτη)	16.8±7.2	14.3±2.6	19.4±9.5		
Έτη από τη Fontan	9.6±3.0	9.8±2.7	9.3±3.3		
BSA (m ²)	1.5±0.3	1.5±0.3	1.5±0.3	0.970	0.677
HR ανάπαυσης (bpm)	101.0±13.3	100.5±11.9	101.6±14.9	0.778	0.387
SaO ₂ % ανάπαυσης	94.0±3.0	95.1±2.6	92.9±3.0	0.014 ^s	0.005 ^s
Επικρατούσα κοιλία					
Αριστερή	30	14	16		
Δεξιά	11	6	5		
Απροσδιόριστη	2	2			
Ανατομική διάγνωση					
Αιρροσία τριγώνικης	12	5	7		
Αιρροσία πνευμονικής	6	3	3		
Διπλοείσοδος αριστερή LV	8	5	3		
Διπλοείσοδος RV	8	5	3		
Άλλη	9	4	5		
Μέγιστη κόπωση					
HRR (bpm)	75.2±22.1	83.8±18.5	66.2±22.4	0.009* ^s	0.028 ^s
Μέγιστη RER	1.1±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0	0.423	0.498
Μέγιστη VO ₂ (ml/min/kg)	33.7±8.1	37.3±7.0	29.9±7.7	0.003* ^s	0.021 ^s
Μέγιστη VO ₂ (% προβλ/νhs)	81.4±18.6	88.0±19.8	74.5±14.7	0.016 ^s	0.018 ^s
Μέγιστο O ₂ παλμού (% προβλ/νhs)	95.5±22.8	96.5±17.8	94.3±27.6	0.560*	0.572
Μέγιστη VE (% προβλ/νhs)	105.7±67.1	135.1±69.3	74.8±49.4	0.007* ^s	0.009 ^s
Μέγιστη VE (l/min)	72.6±27.2	87.1±25.6	57.5±20.0	<0.001* ^s	<0.001 ^s
Κλίση VE/VCO ₂	38.0±4.9	38.5±5.6	37.4±4.1	0.496	0.313
Κλίση VE/VCO ₂ (% προβλ/νhs)	140.5±25.8	142.6±26.0	138.2±26.1	0.587	0.530
VAT	22.0±4.0	23.0±3.7	20.9±4.1	0.095	0.715
Αναπνευστική εφεδρεία %	22.9±11.5	22.0±12.5	23.9±10.5	0.715*	0.655

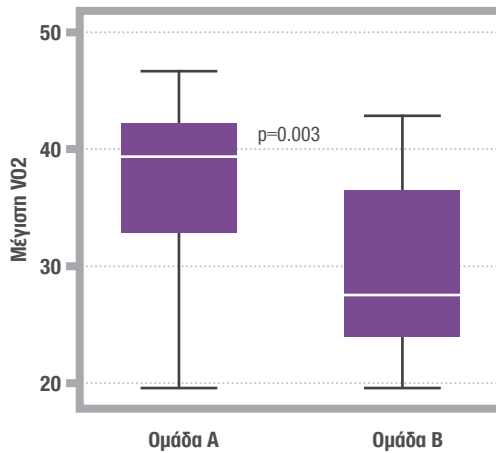
Τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν $\bar{x} \pm$ σταθερή απόκλιση. Ομάδα Α, ηλικία ≤ 5.8 έτη και Ομάδα Β, ηλικία > 5.8 έτη. BSA, δείκτης επιφάνειας σώματος; SaO₂, αρτηριακός κορεσμός σε οξυγόνο; HRmax μέγιστη καρδιακή συχνότητα; HRR, εφεδρεία καρδιακού ρυθμού; LV, αριστερή κοιλία; RV, δεξιά κοιλία; RERpeak, μέγιστο αναπνευστικό πηλικο αναλλαγή; VO₂peak, μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου; VEpeak, μέγιστος κατά λεπτό αερισμός; VE/VCO₂ slope, αναπνευστικό ισοδύναμο του CO₂; VO₂, πρόσληψη οξυγόνου; VAT, αναπνευστική αναστολή οξυγόνου. ^s Στατιστικά σημαντικά, * Δοκιμασία Mann-Whitney, ** προσαρμοσμένη για την ηλικία στη CPET.

δύνου για ανάγκη ενδονοσοκομειακής νοσηλείας, αλλά καμία συσχέτιση με την θνητότητα ή την ανάγκη για μεταμόσχευση των ασθενών Fontan.⁹ Στην παρούσα μελέτη τεκμηριώσαμε ότι η ολοκλήρωση της Fontan σε πρώιμη ηλικία (3 έτη) συνδέεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με υψηλότερες τιμές των παραμέτρων κόπωσης (βελτιωμένη απόδοση στην άσκηση) όπως η HRR και η % προβλεπόμενη μέγιστη VO₂.

Παρά το γεγονός ότι η ικανότητα κόπωσης μετά την Fontan έχει διερευνηθεί σε προηγούμενες μελέτες,^{5,9,20-22} στη μελέτη αυτή όλοι οι ασθενείς έχουν χειρουργηθεί με την σύγχρονη, ευρέως χρησιμοποιούμενη τροποποιημένη εξωκαρδιακή τεχνική

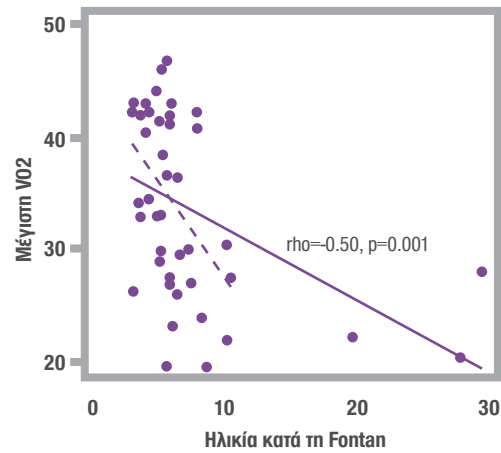
Fontan (ECC) και όλοι εκπλήρωσαν το επιθυμητό όριο για να θεωρηθεί η κόπωση επαρκής (RER ≥ 1.00).^{6,17}

Γενικά στους ασθενείς μας, η μέγιστη ικανότητα κόπωσης όπως εκτιμήθηκε από τη μέγιστη VO₂ ήταν καλύτερη από αυτή που αναφέρεται στα λειτουργικά αποτελέσματα της CPET στις περισσότερες από τις προγενέστερες μελέτες, αλλά εξίσου ικανοποιητική με την πλειονότητα των πρόσφατων σχετικών ερευνών.^{5,6,9,20-22} Οι παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις είναι πιθανότερο ότι αντανακλούν διαφοροποιήσεις του δείγματος των ασθενών, αλλά ίσως επίσης υποδηλώνουν ότι με τη σύγχρονη τροποποιημένη εξωκαρδιακή τεχνική Fontan (ECC), η ικανότητα



Εικόνα 1α

ΕΙΚΟΝΑ 1Α: Μετεγχειρητική ικανότητα κόπωσης (CPET). Η τιμή της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO2peak) είναι μεγαλύτερη σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στην ομάδα Α σε σχέση με την ομάδα Β (37.3 ± 7 mL/kg/min έναντι 29.9 ± 7.7 για την ομάδα Β; $p = 0.003$).



Εικόνα 1β

ΕΙΚΟΝΑ 1Β: Η ηλικία ολοκλήρωσης της Fontan και η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO2peak) συσχετίζονται ανίστροφα ($r = -0.50$, $p = 0.001$).

κόπωσης των ασθενών Fontan είναι περισσότερο βελτιωμένη στη μεσοπρόθεσμη παρακολούθηση σε σχέση με μελέτες προηγούμενων ετών.⁶

Η απόδοση κατά την κόπωση των ασθενών Fontan, επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να σχετίζονται με την χειρουργική τεχνική της TCPC, τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, τη μορφολογία της μονήρους κοιλίας, την ηλικία του ασθενούς και τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της κυκλοφορίας Fontan.^{20,23,24} Επίσης, άλλοι παράγοντες που επιδρούν στην κόπωση περιλαμβάνουν την εγγενή λειτουργικότητα της μονήρους κοιλίας, τη διαταραχή της σύνδεσης μεταξύ κόλπων και κοιλιών (ventriculoarterial coupling) και την επάρκεια της χρονότροπης ανταπόκρισης.^{20,25}

Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ελαττωμένη ικανότητα κόπωσης στους ασθενείς της ομάδας Β σε σχέση με την ομάδα Α όταν συγκρίναμε τις παραμέτρους στη μέγιστη CPET. Έτσι, ασθενείς που χειρουργήθηκαν στην πρώιμη παιδική ηλικία εμφάνισαν σαφώς υψηλότερη ικανότητα κόπωσης μακροπρόθεσμα. Η επίδραση αυτή της ηλικίας θα μπορούσε να αποδοθεί στην πρώιμη εξάλειψη της κυάνωσης και της υπερφόρτωσης σε όγκο της μονήρους κοιλίας, που εξασφαλίζουν καλύτερη συστολική λειτουργία του μυοκαρδίου, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει σε υψηλότερη απόδοση κατά την CPET, παρά το γεγονός ότι η Fontan παραμένει μία παρηγορητική επέμβαση.^{26,27-29}

Όσον αφορά την επίπτωση της ηλικίας Fontan, ο Onroutski και συν. διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στην ικανότητα κόπωσης μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση Fontan στην πρώιμη παιδική ηλικία σε σχέση με εκείνους που χειρουργήθηκαν μεταγενέστερα, αλλά η πιο σημαντική παρατήρηση είναι ότι η ελάττωση της ικανότητας κόπωσης επιταχύνθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, όταν η Fontan διενεργήθηκε σε έφηβους ή ενήλικους ασθενείς σε σχέση με την ολοκλήρωση της επέμβασης στην παιδική ηλικία.²⁶ Σε άλλη πρόσφατη ερευνητική μελέτη, τεκμηριώθηκε ότι ο καρδιακός δείκτης παρέμεινε αμετάβλητος όταν η Fontan διενεργείται στα πρώτα 3 έτη της ζωής, ενώ εμφανίσε προοδευτική μείωση όταν διενεργείται σε μεγαλύτερες ηλικίες.³⁰

Η συνήθης τακτική μας είναι να αποφεύγουμε την ολοκλήρωση της TCPC πριν την ηλικία των 3 ετών, διότι δεν επιθυμούμε να εμφυτεύσουμε ένα εξωκαρδιακό σωληνωτό συνθετικό μόσχευμα μικρότερο από 18 χιλιοστά (mm) σε διάμετρο, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν μελέτες που συνηγορούν ότι κάτι τέτοιο μπορεί με ασφάλεια να εφαρμοσθεί.³⁰⁻³² Η θεσμική πολιτική μας για την ηλικία ολοκλήρωσης της TCPC είναι μεταξύ 3-5 ετών, με την προϋπόθεση ότι ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂%) παραμένει ικανοποιητικός. Στην έρευνά μας, οι μισοί από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε Fontan σε ηλικία > 5.8 ετών, όχι από επιλογή, αλλά συνήθως από καθυστερημένη παραπομπή.

Όλοι οι ασθενείς μας υποβλήθηκαν σε εξωκαρδιακού τύπου (ECC) Fontan, η οποία θεωρείται ότι έχει την βέλτιστη αιμοδυναμικά TCPC γεωμετρία όσον αφορά την κατανάλωση ενέργειας, σε σύγκριση με την ενδοκαρδιακή τεχνική της ενδοκολπικής πλευρικής σήραγγας (ILT). Επίσης, με την ενδοκαρδιακή τεχνική πολύ συχνά παρατηρείται διάταση του ενδοκολπικού διαφράγματος.^{6,33} Έτσι, τα αποτελέσματα της μελέτης μας μπορούν να αποτελέσουν σημείο αναφοράς για σύγκριση με άλλες ομάδες ασθενών μικρότερης ηλικίας που όμοια έχουν υποβληθεί σε εξωκαρδιακού τύπου Fontan.

Η έρευνά μας τεκμηρίωσε μία αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ηλικίας Fontan και της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου (VO_{2peak}). Η σχέση αυτή παρατηρήθηκε για τις παραμέτρους της CPET στη μέγιστη κόπωση. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την TCPC σε ηλικία ≤ 5.8 έτη εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές της % προβλεπόμενης VO_{2peak} από εκείνους που υποβλήθηκαν σε Fontan σε ηλικία >5.8 έτη. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο συμπέρασμα ότι η ολοκλήρωση της κυκλοφορίας Fontan στην πρώιμη παιδική ηλικία είναι ευεργετική στην ικανότητα κόπωσης (CPET) μακροπρόθεσμα. Η αδυναμία συσχέτισης σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ της ηλικίας Fontan και του % προβλεπόμενου O_2 παλμού υποδηλώνει ότι η επίδραση της ηλικίας Fontan στην CPET δεν προκαλείται από μεταβολές στον όγκο παλμού.

Στην πλειονότητα των ασθενών και στις δύο ηλικιακές ομάδες Α και Β, είχε διενεργηθεί αμφίδρομη κοιλο-πνευμονική παράκαμψη τύπου Glenn ως ενδιάμεσου σταδίου παρηγορητική επέμβαση αποφόρτισης όγκου για τη μονήρη κοιλία. Όμως, η παράκαμψη τύπου Glenn διαπιστώσαμε ότι δεν επιδρά στις παραμέτρους της δοκιμασίας κόπωσης στα πλαίσια της έρευνάς μας. Στο συμπέρασμα αυτό καταλήγει μεταξύ άλλων και πρόσφατη μελέτη σύμφωνα με την οποία, η ολοκλήρωση της Fontan στην πρώιμη παιδική ηλικία συνδέεται εμφανώς με καλύτερη CPET μακροπρόθεσμα, ανεξάρτητα εάν οι ασθενείς έχουν ενδιάμεσα υποβληθεί σε επέμβαση αποφόρτισης όγκου της μονήρους κοιλίας (παράκαμψη τύπου Glenn).¹⁸

Παρά το ότι οι ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια του τύπου της μονήρους κοιλίας συγκαταλέγονται μεταξύ εκείνων με τον υψηλότερο κίνδυνο για όψιμη σοβαρή έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές που να σχετίζονται με την υποκείμενη μορφολογία ή τα ανατομικά γνωρίσματα της κοιλίας.³⁴ Η υποκείμενη ανατομία και μορφολογία της μονήρους κοιλίας δεν διαπιστώθηκε να έχει προγνωστική αξία για τη μέγιστη VO_2 μεταξύ των ασθενών μας. Η διαπίστωση αυτή συμ-

φωνεί πλήρως με τα ευρήματα αντίστοιχων μελετών, όπου η μορφολογία της μονήρους κοιλίας (δεξιά ή αριστερή κοιλία) δεν είχε καμία διαφορετική επίπτωση στις παραμέτρους της CPET.^{3,35} Όμως ο Giardini και συν., περιέγραψαν μία απότομη ελάττωση της ικανότητας κόπωσης με την πάροδο του χρόνου σε ενήλικες ασθενείς με Fontan στους οποίους η μονήρης κοιλία ήταν μορφολογικά δεξιά κοιλία.⁴

Ένας άλλος περιοριστικός παράγοντας της δοκιμασίας κόπωσης είναι η υστέρηση της χρονότροπης ανταπόκρισης (όπως αυτή μετράται με την HRR), η οποία είναι κοινό εύρημα σε ασθενείς Fontan.^{20,36} Στους ασθενείς μας παρατηρήσαμε μείωση στην HRR με την ηλικία. Εντούτοις, επειδή η μείωση στην HRR με την ηλικία αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο στους ενήλικους, για τους ασθενείς με Fontan ο συνδιασμός της διαταραχής στην αύξηση του όγκου παλμού με την υστέρηση της χρονότροπης απόκρισης, ίσως εν μέρει μπορεί να ερμηνεύσει την μειωμένη ικανότητα κόπωσης με την ηλικία που περιγράφεται σε προηγούμενες μελέτες.^{4,23,38} Ακολούθως, τεκμηριώσαμε ότι η ηλικία ολοκλήρωσης της Fontan σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την HRR. Το εύρημα αυτό συνηγορεί υπέρ της σύστασης κατευθυντήριων οδηγιών για συνεχή παρακολούθηση μακροπρόθεσμα όλων των ασθενών με Fontan.³⁹ Αυτό είναι αναμενόμενο σύμφωνα με την εξίσωση του Fick όπου η καρδιακή παροχή, η μέγιστη καρδιακή συχνότητα (HR_{max}) και ο όγκος παλμού αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες της μέγιστης VO_2 σε ασθενείς με κυκλοφορία Fontan.⁶ Η αιτιολογία για την υστέρηση της χρονότροπης ανταπόκρισης είναι πιθανά πολυπαραγοντική και μπορεί να περιλαμβάνει: α) έναν προσαρμοστικό μηχανισμό στη φυσιολογία Fontan με περιορισμό του προφόρτιου που επιτρέπει επαρκή πλήρωση της μονήρους κοιλίας, β) την μετασυναπτική απευαισθητοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων και γ) ένα ανασταλτικό αντανακλαστικό που ενεργοποιείται από τους τασειποδοχείς της καρδιάς σε απάντηση στην αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της μονήρους κοιλίας.^{18,40-42}

Συμπεράσματα

Η μελέτη μας τεκμηρίωσε ότι η ικανότητα άσκησης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση Fontan σε μικρότερη ηλικία και ότι η ηλικία της ολοκλήρωσης της επέμβασης Fontan επηρεάζει σημαντικά την μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου (VO_{2peak}) σε μεσοπρόθεσμα παρακολούθηση. Αν και οι τιμές των παραμέτρων της CPET των ασθενών μας με Fontan, ήταν συνολικά στα ίδια επίπεδα

με αυτές από άλλες πρόσφατες μελέτες, τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η ελαττωμένη ικανότητα άσκησης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε Fontan μεταγενέστερα στη ζωή τους (κυρίως μετά την ηλικία των 5 ετών) παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα, ακόμη και με τις σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές TCPC. Είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός προοπτικών μελετών ώστε να εκτιμηθεί αντικειμενικά εάν το όφελος για τη δοκιμασία κόπωσης (CPET) από την ολοκλήρωση της Fontan σε μικρότερη ηλικία επεκτείνεται και στην ενήλικη ζωή.

Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Ο μικρός αριθμός ασθενών του τελικού δείγματος δεν μπορεί να αγνοηθεί. Οι παράμετροι της καρδιοπνευμονικής δοκιμασίας κόπωσης δεν θα μπορούσαν να συγκριθούν με την ηλικία όταν λαμβάνεται ως συνεχή μεταβλητή. Ο διαχωρισμός των ασθενών σε ομάδες είναι αυθαίρετος και βασίζεται στη διάμεση ηλικία του δείγματος. Είναι σημαντικό, αν και δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά την υποκείμενη ανατομία, ότι στη μελέτη μας δεν περιλαμβάνονται ασθενείς με την υποκείμενη διάγνωση του συνδρόμου υποπλαστικής αριστερής κοιλίας (HLHS), καθώς οι κυήσεις με αυτή τη διάγνωση διακόπτονται σχεδόν καθολικά στη χώρα μας. Τέλος, ο μέσος χρόνος που μεσολαβεί από την Fontan είναι σχετικά μικρός και δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της ικανότητας άσκησης με την πάροδο του χρόνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Από την άποψη αυτή, είναι πιθανό ότι τα αποτελέσματά μας μπορεί να αντανακλούν εν μέρει το "σφάλμα χρόνου διάγνωσης": δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι, όταν ο νεότερος ασθενής της μελέτης μας φτάσει στην ηλικία του μεγαλύτερου ασθενή μας, θα παρουσιάσει επίσης τη σχετικά ελαττωμένη ικανότητα κόπωσης (μικρότερες τιμές των παραμέτρων της CPET) που δείξαμε ότι εμφανίζουν σήμερα οι μεγαλύτεροι ηλικιακά ασθενείς Fontan.

Βιβλιογραφία

1. 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;96:682-95.
2. Anderson PA, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure: a Pediatric Heart Network study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:85-98.
3. Robbers-Visser D, Kapusta L, van Osch-Gevers L, Strengers JL, Boersma E, de Rijke YB, et al. Clinical outcome 5 to 18 years after the Fontan operation on children younger than 5 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:89-95.
4. Giardini A, Hager A, Pace Napoleone C, Picchio FM. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:818-21.
5. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams RV, Blaufox A, Li JS, et al. A cross-sectional study of exercise performance during the first 2 decades of life after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:99-107.
6. Bossers SS, Helbing WA, Duppen N, Kuipers IM, Schokking M, Hazekamp MG, Bogers AJ, Ten Harkel AD, Takken T. Exercise capacity in children after total cavopulmonary connection: Lateral tunnel versus extracardiac conduit technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan 15 [Epub ahead of print]
7. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. *Circulation* 2012;125(2):250-9.
8. Fernandes SM, Alexander ME, Graham DA, Khairy P, Clair M, Rodriguez E, et al. Exercise testing identifies patients at increased risk for morbidity and mortality following Fontan surgery. *Congenit Heart Dis* 2011;6(4):294-303.
9. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, Gargiulo G, Müller J, Derrick G, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J* 2010;31(24):3073-83.
10. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, LiW, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112:828-35.
11. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;167:211-77.
12. Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, et al. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1567-72.
13. Ohuchi H, Nakajima T, Kawade M, Matsuda M, Kamiya T. Measurement and validity of the ventilatory threshold in patients with congenital heart disease. *Cardiol.* 1996;17:7-14.
14. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 250-55.
15. Sfyridis PG, Lytrivi ID, Avramidis DP, Zavaropoulos PN, Kirvassilis GV, Papagiannis JK, Sarris GE. The Fontan procedure in Greece: early surgical results and excellent mid-term outcome. *Hellenic J Cardiol.* 2010

- Jul-Aug;51(4):323-9.
16. Impact of age at fontan completion on functional status at mid-term follow up. Lytrivi ID, Sfyridis PG, Papagiannis J, Kirvassilis G, Zavaropoulos P, Sarris GE. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Mar-Apr;52(2):118-22.
 17. Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults with Congenital Heart Disease: Can We Prognosticate and Improve Prognosis? Jonathan Rhodes *Circulation*. 2012;125:210-211.
 18. Madan P, Stout KK, Fitzpatrick AL. Age at Fontan procedure impacts exercise performance in adolescents: results from the Pediatric Heart Network Multicenter study. *Am Heart J*. 2013 Aug;166(2):365-372.
 19. Akkerman M, van Brussel M, Bongers BC, Hulzebos EH, Helder PJ, Takken T. Oxygen uptake efficiency slope in healthy children. *Pediatr Exerc Sci*. 2010;22:431-41.
 20. Takken T, Takken MH, Blank AC, Hulzebos EH, Strengers JL, Helder PJ. Exercise limitation in patients with Fontan circulation: a review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8:775-81.
 21. Gewillig MH, Lundstrom UR, Bull C, Wyse RK, Deanfield JE. Exercise responses in patients with congenital heart disease after Fontan repair: patterns and determinants of performance. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1424-32.
 22. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease: relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J*. 2012;33:1386-96.
 23. Fernandes SM, McElhinney DB, Khairy P, Graham DA, Landzberg MJ, Rhodes J. Serial cardiopulmonary exercise testing in patients with previous Fontan surgery. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:175-80.
 24. Giardini A, Odendaal D, Khambadkone S, Derrick G. Physiologic decrease of ventilatory response to exercise in the second decade of life in healthy children. *Am Heart J*. 2011;161:1214-9.
 25. Szabo G, Buhmann V, Graf A, Melnitschuk S, Bahrle S, Vahl CF, et al. Ventricular energetics after the Fontan operation: contractility-afterload mismatch. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1061-9.
 26. Ovroutski S, Ewert P, Miera O, Alexi-Meskishvili V, Peters B, Hetzer R, Berger F. Long-term cardiopulmonary exercise capacity after modified Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Jan;37(1):204-9.
 27. Sluysmans T, Sanders SP, van der Velde M, Matitua A, Parness IA, Spevak PJ, et al. Natural history and patterns of recovery of contractile function in single left ventricle after Fontan operation. *Circulation*. 1992;86(6):1753-61.
 28. Goldstein BH, Connor CE, Gooding L, Rocchini AP. Relation of systemic venous return, pulmonary vascular resistance, and diastolic dysfunction to exercise capacity in patients with single ventricle receiving fontan palliation. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1169-75.
 29. Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(5):1087-94.
 30. Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, Kitamura S. Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. *Ann Thorac Surg*. 2009 Feb;87(2):555-60; discussion 560-1.
 31. Mahle WT, Wernovsky G, Bridges ND, Linton AB, Paridon SM. Impact of early ventricular unloading on exercise performance in preadolescents with single ventricle Fontan physiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(5):1637-43.
 32. Wallace MC, Jaggars J, Li JS, Jacobs ML, Jacobs JP, Benjamin DK, et al. Center variation in patient age and weight at Fontan operation and impact on postoperative outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1445-52.
 33. Whitehead KK, Pekkan K, Kitajima HD, Paridon SM, Yoganathan AP, Fogel MA. Nonlinear power loss during exercise in single-ventricle patients after the Fontan: insights from computational fluid dynamics. *Circulation*. 2007;116:1165-71.
 34. Giardini A, Specchia S, Berton E, Sangiorgi D, Coutsoumbas G, Gargiulo G, et al. Strong and independent prognostic value of peak circulatory power in adults with congenital heart disease. *Am Heart J*. 2007;154:441-7.
 35. Muller J, Christov F, Schreiber C, Hess J, Hager A. Exercise capacity, quality of life, and daily activity in the long-term follow-up of patients with univentricular heart and total cavopulmonary connection. *Eur Heart J*. 2009;30:2915-20.
 36. Romeih S, Groenink M, Roest AA, van der Plas MN, Hazekamp MG, Mulder BJ, et al. Exercise capacity and cardiac reserve in children and adolescents with corrected pulmonary atresia with intact ventricular septum after univentricular palliation and biventricular repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:569-75.
 37. Robbers-Visser D, Jan Ten Harkel D, Kapusta L, Strengers JL, Dalinghaus M, Meijboom FJ, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging combined with low-dose dobutamine stress to detect an abnormal ventricular stress response in children and young adults after Fontan operation at young age. *Am J Cardiol*. 2008;101:1657-62.
 38. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:153-6.
 39. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
 40. La Gerche A, Gewillig M. What Limits Cardiac Performance during Exercise in Normal Subjects and in Healthy Fontan Patients? *Int J Pediatr*. 2010;2010.
 41. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. *Circulation*. 1989;80(2):314-23.
 42. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):90-102.

Αντίθεση Συμφερόντων: Καμία

Σχόλιο Σύνταξης

Με την επιτευχθείσα σημαντική μείωση της περιεγχειρητικής θνησιμότητας στην επέμβαση Fontan έχει υπάρξει ικανός αριθμός ασθενών με μονήρη κοιλία που επιβιώνει πλέον με συνεπακόλουθη την επιβίωση στην 10 ετια να υπερβαίνει το 90%, και αναλόγως αναμενόμενη επιβίωση περί τα 40 έτη έως και 60%.

Κολπικές αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια επιπλέον την πορεία σε συνδυασμό με την επιβάρυνση της συστηματικής φλεβικής κυκλοφορίας. Συνεπακόλουθα αποτελούν η ηπατική δυσλειτουργία, εντεροπάθεια και βρογχοπάθεια με απώλεια λευκώματος καθώς και η πνευμονική υπέρταση.

Σε πληθυσμό 127 ασθενών (διάμεσης ηλικίας 17 έτη) με χρόνο παρακολούθησης 4 έτη και 9% σιμώματα (10 θάνατοι και 2 μεταμοσχεύσεις), οι πλέον ακριβείς παράμετροι για την ταυτοποίηση της κακής προγνώσεως υπήρξαν σε συνδυασμό ο τελοδιαστολικός όγκος της μονήρους κοιλίας υπολογιζόμενος με μαγνητική τομογραφία και η περιμετρική τάση (strain) της μονήρους κοιλίας υπερηχοκαρδιογραφικά εκτιμώμενη.

Κατά κανόνα μετά την επέμβαση βελτιώνεται η ικανότητα ασκήσεως, ωστόσο παραμένει σχετική μειωμένη καρδιοαναπνευστική εφεδρεία. Συνήθως η μεγίστη κατανάλωση οξυγόνου μετεγχειρητικά αντιστοιχεί στο 60% της προβλεπομένης για την ηλικία με περαιτέρω

αναμενόμενη ανά έτος περί το 2-3%. Το ποσοστό μείωσης αυτής σχετίζεται απόλυτα με την επιβίωση.

Ωστόσο υφίστανται απόψεις ότι συμμετέχει και το σύστημα των περιφερικών σκελετικών μυών στην απορρύθμιση της συνολικής ικανότητας ασκήσεως, όπως ακριβώς και στην καρδιακή ανεπάρκεια άλλων αιτιολογιών και κατά συνέπεια η συστηματική άσκηση ενδεχομένως είναι επιβεβλημένη ως παράλληλος θεραπευτικός στόχος.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία:

1. Circulation. 2014 Oct 21;130(17):1525-8. Late consequences of the Fontan operation. Rychik J, Goldberg DJ.
2. Am J Cardiol. 2015 Oct 1;116(7):1132-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.011. Epub 2015 Jul 16. Comparison Between Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Transplant-Free Survival After the Fontan Operation. Ghelani SJ, Harrild DM, Gauvreau K, Geva T, Rathod RH.
3. Can J Cardiol. 2006 May 1;22(6):489-95. Exercise capacity and impact of exercise training in patients after a Fontan procedure: a review. Brassard P, Bédard E, Jobin J, Rodés-Cabau J, Poirier P.
4. Circulation. 2014 Oct 21;130(17):1525-8. Late consequences of the Fontan operation. Rychik J, Goldberg DJ.