

Άρθρο Ανασκόπησης

Εγχείρηση Fontan

ΜΕΛΕΤΙΟΣ Α. ΚΑΝΑΚΗΣ¹, ΑΝΔΡΕΑΣ Χ. ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΣ², ΦΩΤΙΟΣ Α. ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ³¹Κέντρο Πειραματικής Χειρουργικής, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών²Τμήμα Παιδιατρικής Καρδιολογίας και Συγγενών Καρδιοπαθειών, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών³Παιδοκαρδιοχειρουργικό τμήμα, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Λέξεις ευρετηρίου:
Εγχείρηση Fontan,
κυκλοφορία Fontan,
ολική κοίλο-
πνευμονική
αναστόμωση,
επιπλοκές.

Πριν από 38 χρόνια εφαρμόστηκε για πρώτη φορά η εγχείρηση Fontan για την αντιμετώπιση της ατρησίας της τριγλώχινας για να καθιερωθεί ως μία επαναστατική χειρουργική θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με φυσιολογία μονήρους κοιλίας. Έκτοτε, μέσα από κλινικές και πειραματικές μελέτες που στόχο έχουν την καλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας της κυκλοφορίας Fontan, η εγχείρηση έχει επιδειχθεί αρκετές τροποποιήσεις και βελτιώσεις προκειμένου να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών. Παρόλα αυτά, η ανεπάρκεια της κυκλοφορίας Fontan είναι γεγονός: η αυξημένη συστηματική φλεβική πίεση και πνευμονικές αντιστάσεις, το ελαττωμένο προφόρτιο και το αυξημένο μεταφόρτιο είναι οι παράμετροι που θα απασχολούν τους ειδικούς, προκειμένου να βελτιστοποιήσουν την κυκλοφορία. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί, επικεντρωνόμαστε στα προβλήματα της εγχείρησης και στα ερωτήματα που προκύπτουν μέσα από τη μελέτη της κυκλοφορίας Fontan.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 10 Ιανουαρίου 2008
 Ημερ. αποδοχής:
 20 Φεβρουαρίου 2009

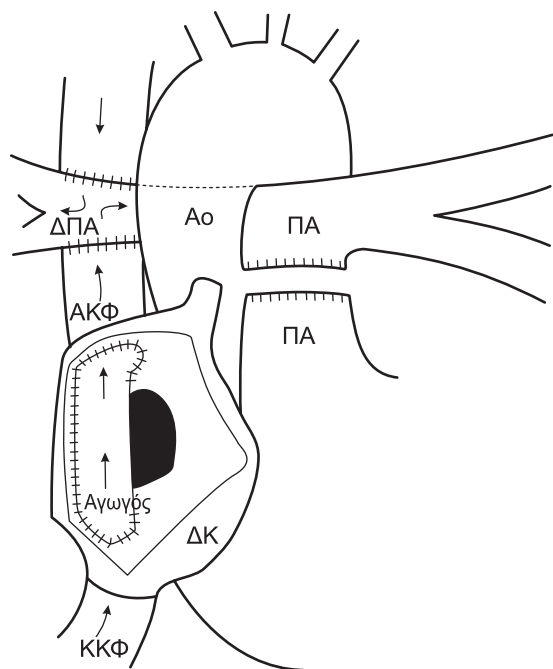
Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Μελέτιος Κανάκης

Ρούσβελτ 16
 Κορυδαλλός, 181 20
 Πειραιάς
 e-mail:
meletis_kanakis@yahoo.gr

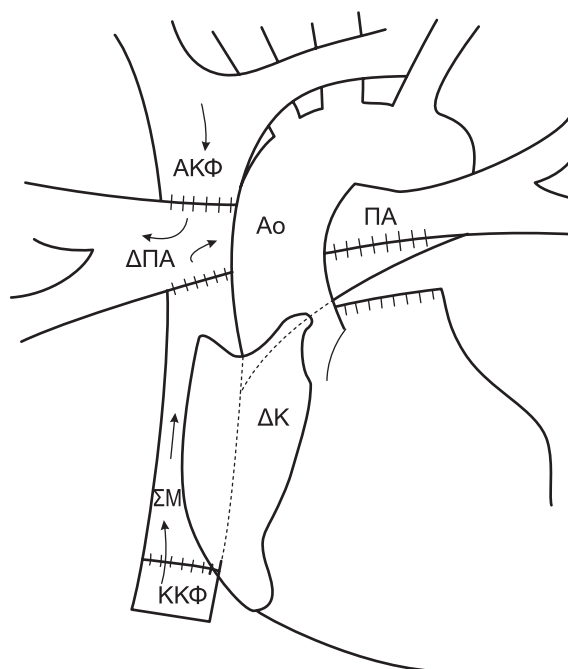
Η εγχείρηση Fontan εφαρμόστηκε το 1968 για τη διόρθωση της ατρησίας της τριγλώχινος βαλβίδας και περιγράφηκε από τους Fontan και Baudet το 1971. Περιελάμβανε την αναστόμωση του δεξιού κόλπου στην πνευμονική αρτηρία με τη μεσολάβηση ενός αορτικού ή πνευμονικού βαλβιδοφόρου ομοιομοσχεύματος στο χώρο εισόδου και εξόδου του δεξιού κόλπου.¹ Λίγο αργότερα, οι Kreutzer και συνεργάτες περιέγραψαν απλούστερα, τη χρήση της πνευμονικής βαλβίδας ενός ασθενούς με ατρησία τριγλώχινας για τη σύνδεση του δεξιού κόλπου με την πνευμονική αρτηρία.²

Οι παραπάνω επεμβάσεις και πολλές παραλλαγές της, που ακολούθησαν, βασίζονταν στην αρχή του ότι ο δεξιός κόλπος μπορεί να αποτελέσει την αντλία για την πνευμονική κυκλοφορία. Στη συνέχεια, ο ρόλος αυτός αμφισβητήθηκε³ και βάσει αυτού, στο σύγχρονο σχεδιασμό της εγχείρησης Fontan, η άνω κοίλη φλέβα αναστομώνεται απευθείας στην πνευ-

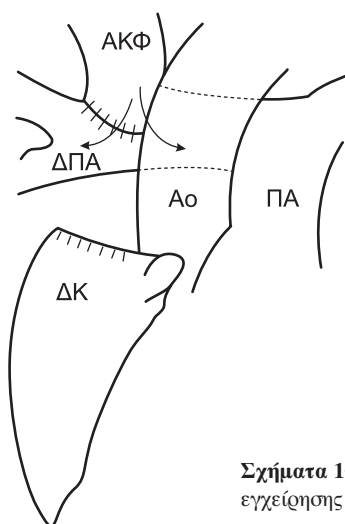
μονική αρτηρία και η κάτω κοίλη φλέβα με τη χρήση μίας πλαγίας σήραγγας που δημιουργείται εντός του κόλπου (baffle) παροχετεύεται, επίσης προς την πνευμονική αρτηρία (τεχνική της πλαγίας σήραγγας/lateral tunnel technique) (Σχήμα 1α). Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνικής είναι ο μειωμένος κίνδυνος θρόμβωσης, λόγω της μικρότερης στάσης του αίματος και επιπλέον χαμηλή έκθεση του δεξιού κόλπου σε υψηλές φλεβικές πιέσεις ελαττώνοντας με αυτόν τον τρόπο τον κίνδυνο ανάπτυξης υπερχοιλιακών αρρυθμιών. Επίσης, ο στεφανιαίος κόλπος παραμένει εντός χαμηλών πιέσεων χωρίς να δημιουργούνται προβλήματα στη φλεβική αποχέτευση του μυοκαρδίου.³ Η πιο πρόσφατη τροποποίηση στην τεχνική της εγχείρησης Fontan περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός εξωκαρδιακού σωληνωτού αγωγού (extracardiac conduit technique) (Σχήμα 1β) μεταξύ της κάτω κοίλης φλέβας και της πνευμονικής αρτηρίας.⁴



Σχήματα 1α. Σχηματική απεικόνιση της εγχείρησης Fontan (α: τεχνική της πλαγίας ενδοκαρδιακής σήραγγας).



Σχήματα 1β. Σχηματική απεικόνιση της εγχείρησης Fontan (β: τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού).



Σχήματα 1γ. Σχηματική απεικόνιση της εγχείρησης Fontan (γ: εγχείρηση Glenn).

(Αο: Αορτή, ΠΑ: Πνευμονική αρτηρία, ΔΠΑ: Δεξιά πνευμονική αρτηρία, ΔΚ: Δεξιός κόλπος, ΑΚΦ: Άνω κοίλη φλέβα, ΚΚΦ: Κάτω κοίλη φλέβα, ΣΜ: Σωληνωτό μόσχευμα)

Στις μέρες μας, οι δύο προαναφερόμενες τεχνικές της ολικής κοιλο-πνευμονικής αναστόμωσης έχουν καθιερωθεί ως επεμβάσεις εκλογής, ώστε η τεχνική της αναστόμωσης μεταξύ του κόλπου και της πνευμονικής αρτηρίας (atriopulmonary connection)

να έχει πια εγκαταλειφθεί. Λόγω ανάπτυξης επιπλοκών πολλοί ασθενείς, που είχαν χειρουργηθεί με την τεχνική της κολπο-πνευμονικής αναστόμωσης, οδηγούνται σε εγχειρήσεις μετατροπής προς ολική κοιλο-πνευμονική αναστόμωση.^{5,6}

Το παράδοξο της κυκλοφορίας Fontan

Η καλή αιμοδυναμική κατάσταση της φυσιολογικής κυκλοφορίας χαρακτηρίζεται από χαμηλές πιέσεις, ιδιαίτερος στην κάτω κοίλη φλέβα (<10 mmHg) και η μέση πίεση στη πνευμονική αρτηρία τουλάχιστο 15mmHg, προκειμένου να διατηρηθεί βατό το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο σύμφωνα με τις ζώνες του West. Το παράδοξο που συμβαίνει στην κυκλοφορία Fontan είναι η ύπαρξη συστηματικής φλεβικής υπέρτασης και συνυπότασης στην πνευμονική αρτηρία.⁷

Κριτήρια χειρουργικής επέμβασης Fontan

Ασθενείς στους οποίους μόνο η μία κοιλία έχει κολποκοιλιακή σύνδεση και έχει ικανό μέγεθος και ισχύ προκειμένου να παρέχει έργο όταν τοποθετηθούν σε σειρά η πνευμονική και η συστηματική φλεβική κυκλοφορία, είναι υποψήφιοι για την επέμβαση Fontan. Στους περισσότερους ασθενείς η καρδιά τους περιλαμβάνει μία λειτουργικά μονήρη κοιλία, και η πλειοψηφία αυτών των ασθενών έχει ατρησία της τριγλώχινας βαλβίδας.

Η εγχείρηση Fontan μπορεί να έχει ένδειξη και σε μερικούς ασθενείς με φυσιολογικές ή μη φυσιολογικές κολποκοιλιακές συνδέσεις στους οποίους η κοιλία είναι πολύ μικρού μεγέθους ή δυσπλαστική και αδυνατεί να παράγει ικανό έργο στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία.⁸

Στοιχεία υποστηρίζουν πως όταν το μέγεθος της υποπλαστικής δεξιάς κοιλίας είναι λιγότερο από το 30% της φυσιολογικής, η υποπλαστική κοιλία δεν μπορεί να συνεισφέρει ικανό έργο στην κυκλοφορία, και στις συγκεκριμένες περιπτώσεις θα πρέπει να εφαρμόζεται η εγχείρηση Fontan.⁹

Τα αρχικά κριτήρια επιλογής για την εγχείρηση Fontan διατυπώθηκαν από τους Choussat και συ-

νεργάτες για τους ασθενείς με ατρησία της τριγλώχινας, ήταν ιδιαίτερα αυστηρά (Πίνακας 1).¹⁰ Με την ολοένα και αυξανόμενη εμπειρία τα κριτήρια έχουν γίνει περισσότερο ελαστικά, παρόλα αυτά λόγω της ιδιαίτερης φυσιολογίας που συνοδεύει την κυκλοφορία Fontan, η κατάλληλη επιλογή των ασθενών παραμένει κρίσιμη.

Η ιδανική ηλικία για την εγχείρηση Fontan παραμένει αντιφατική, αλλά παρόλα αυτά το καλύτερο και νωρίτερο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί όταν η ανατομία μαζί με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους είναι κατάλληλες για την παραγματοποίηση της κυκλοφορίας Fontan. Το πνευμονικό αγγειακό δέντρο αναπτύσσεται κατά τους πρώτους μήνες της ζωής,¹¹ αλλά οι επιτυχείς εγχειρήσεις Fontan πραγματοποιούνται από την ηλικία των 7 μηνών και εντεύθεν, όπου εμφανίζουν κλινικά ολοένα και αυξανόμενη κυάνωση σε συνδυασμό με κατάλληλες αιμοδυναμικές παραμέτρους.¹²

Τα πνευμονικά αγγεία και η λειτουργικότητα της κοιλίας παραμένουν ως σήμερα τα σπουδαιότερα κριτήρια στην επιλογή των ασθενών για επιτυχές αποτέλεσμα μετά από εγχείρηση Fontan. Η αντίσταση στα πνευμονικά αρτηριόλια πρέπει να είναι < 4 units/m² και η μέση πνευμονική πίεση μικρότερη από 15mmHg.¹³

Το μέγεθος των πνευμονικών αγγείων είναι επίσης προγνωστικός παράγοντας της έκβασης μετά από εγχείρηση Fontan και εκφράζεται με το πηλίκο McGoon (το πηλίκο που λαμβάνεται από το άθροισμα των διαμέτρων της αριστερής και δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας στο σημείο αμέσως πριν δώσουν τους σύστοιχους κλάδους διά τη διάμετρο της κατιούσας θωρακικής αορτής αμέσως ύπερθεν του διαφράγματος). Αναδρομική μελέτη των Fontan και συνεργατών έδειξε ότι ο κίνδυνος προώρου θανάτου, καθώς και ο κίνδυνος κατάρρευσης της κυκλοφο-

Πίνακας 1. Πρωταρχικά κριτήρια για την επιλογή των ασθενών με ατρησία τριγλώχινας που πρόκειται να υποβληθούν σε εγχείρηση Fontan

1. Ελάχιστο όριο ηλικίας τα 4 έτη
2. Φλεβοκομβικός ρυθμός
3. Φυσιολογική κυκλοφορική ροή στις συστηματικές φλέβες
4. Δεξιός κόλπος φυσιολογικού όγκου
5. Μέση πνευμονική πίεση ≤ 15 mmHg
6. Πνευμονική αντίσταση < 4U/m²
7. Πηλίκο διαμέτρου της πνευμονικής αρτηρίας προς αυτής της αορτής ≥ 0,75
8. Φυσιολογική λειτουργία της κοιλίας (κλάσμα εξώθησης > 0,60)
9. Στεγανή κολποκοιλιακή βαλβίδα
10. Χωρίς αρνητικά αποτελέσματα από την ύπαρξη παλαιότερων επικοινωνιών (shunts) για την ανατομία και φυσιολογία των πνευμονικών αγγείων

ρίας Fontan ανξανόταν κατακόρυφα, όταν το πηλίκο McGoon ήταν λιγότερο του 1.8.^{14,15}

Η λειτουργικότητα της κοιλίας είναι καθοριστικός παράγοντας για μία επιτυχή κυκλοφορία Fontan. Παρόλα αυτά, η κοιλιακή δυσλειτουργία δεν είναι πάντοτε αντένδειξη, ειδικά όταν συσχετίζεται με υπερφόρτωση όγκου σε περίπτωση ύπαρξης αορτοπνευμονικού shunt (αορτοπνευμονικής διαφυγής). Μερικοί από τους συγκεκριμένους ασθενείς μπορούν να γίνουν υποψήφιοι για μία σταδιακή εφαρμογή της εγχείρησης Fontan, αν σε ένα πρώτο στάδιο εφαρμοστεί η επίτευξη διπλής κατεύθυνσης κοιλοπνευμονικής αναστόμωσης (bidirectional cavopulmonary anastomosis) (Σχήμα 1γ) (όπου οι ενδείξεις είναι περισσότερο ελαστικές έναντι της εγχείρησης Fontan)¹⁶ και συνδοό επιδιόρθωση του αορτοπνευμονικού shunt (αορτοπνευμονικής διαφυγής). Η υπερτροφία της κοιλίας έχει επίσης αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην ανεπάρκεια της κυκλοφορίας Fontan.^{17,18}

Λόγω ακριβώς της απουσίας ενιαίων κριτηρίων υποψηφίων για εγχείρηση Fontan τα περισσότερα κέντρα στον κόσμο χρησιμοποιούν ένα συνδυασμό των προαναφερθέντων κριτηρίων και διαβαθμίζουν τους ασθενείς σε χαμηλού/μέσου/υψηλού κινδύνου για την εγχείρηση Fontan.

Έκβαση μετά την εγχείρηση Fontan

Μετά τα 40 χρόνια από την εισαγωγή της εγχείρησης Fontan,¹ η διεγχειρητική θνητότητα έχει σταθερά κατέλθει περίπου στο 5%.¹⁹⁻²¹ Το ποσοστό αυτό είναι μετά την απελευθέρωση των πρωταρχικών κριτηρίων επιλογής ασθενών για την εγχείρηση και για

ασθενείς που πάσχουν και από άλλες μορφές καρδιοπάθειας με μονήρη κοιλία, πέραν της ατηρησίας της τριγλώχινας. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, αλλά θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι όλοι εκείνοι οι ασθενείς που τελικά υποβλήθηκαν σε εγχείρηση Fontan ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι. Η πρόωγη νοσηρότητα που συνδέεται με την εγχείρηση Fontan περιλαμβάνει πλευριτική και περικαρδιακή συλλογή, χαμηλή καρδιακή παροχή, βλάβη στο φλεβόκομβο και απόφραξη στο σύστημα των πνευμονικών και συστηματικών φλεβών.²² Ο πίνακας 2 δείχνει τους παράγοντες που συνδέονται με την απώτερη νοσηρότητα μετά την εγχείρηση Fontan.^{23,24}

Παράγοντες που έχουν οδηγήσει σε βελτίωση της έκβασης είναι οι πιο αποδοτικές επεμβάσεις της τεχνικής δημιουργίας της πλαγίας σήραγγας εντός του δεξιού κόλπου (lateral tunnel/ με τη χρήση αγωγού-baffle στο δεξιό κόλπο)³ και της τεχνικής του εξωκαρδιακού αγωγού (extracardiac conduit).⁴ Επιπλέον, η μείωση στη χρήση του αποκλεισμού της αορτής, καθώς και στη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας με την τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού συνέβαλαν με τη σειρά τους στη βελτίωση των αποτελεσμάτων. Επίσης η τεχνική της δημιουργίας θυρίδας αριστερο-δεξιάς διαφυγής (fenestration) στον αγωγό (baffle) και η εφαρμογή προκαταρκτηκών επεμβάσεων, όπως η αναστόμωση της άνω κοίλης φλέβας με τη δεξιά πνευμονική αρτηρία (εγχείρηση Glenn διπλής κατεύθυνσης) (σχήμα 1γ), καθώς και η συνδοός κατάργηση τυχόν παράπλευρης αορτοπνευμονικής κυκλοφορίας^{20,25-32} φαίνεται να συντελούν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων μετά από εγχείρηση Fontan.

Πίνακας 2. Παράγοντες που σχετίζονται με την απώτερη νοσηρότητα μετά από εγχείρηση Fontan

- προοδευτική δυσλειτουργία της κολποκοιλιακής σύνδεσης
- διάταση του δεξιού κόλπου
- συμπίεση του πνευμονικού φλεβικού δικτύου
- παρουσία θρομβοεμβολικών επεισοδίων
- επιδεινούμενη κνάνωση λόγω:
 1. υπέρξεως-χειρουργικά δημιουργηθείσας- θυρίδας επικοινωνίας μεταξύ του εξωκαρδιακού σωληνωτού αγωγού από την κάτω κοίλη φλέβα και του τοιχώματος του δεξιού κόλπου (Fenestration)
 2. δημιουργίας παραπλεύρων αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων τόσο στην συστηματική όσο και στην πνευμονική κυκλοφορία.
- μείωση της ανοχής στην άσκηση
- ψυχονοητική υστέρηση ως απότοκος, αφενώς της παθοφυσιολογίας της βασικής νόσου και αφετέρου της αθροιστικής διεγχειρητικής εγκεφαλικής ισχαιμίας.
- εντεροπάθεια με απώλεια λευκώματος
- προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατική ανεπάρκεια
- «πλαστική» βρογχίτιδα

Επιπλοκές της κυκλοφορίας Fontan

Με τη βελτίωση της χειρουργικής θνητότητας μετεβλήθησαν και τα όψιμα αποτελέσματα της εγχείρησης Fontan. Στη δεκαετία του 1990, δηλαδή δύο δεκαετίες μετά την εφαρμογή της επέμβαση, ο πρωτεργάτης Fontan ανέφερε ότι στους ασθενείς που υποβλήθησαν στην εγχείρηση εμφανιζόταν μία πρόωμη έκπτωση της λειτουργικής κατάστασης της εγκατεστημένης κυκλοφορίας Fontan με επιπτώσεις και στην επιβίωση.³³ Ακόμα και στις περιπτώσεις όπου η εγχείρηση διεξάγονταν κάτω από «ιδανικές» συνθήκες υπήρχε μία προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας της κυκλοφορίας και η επιβίωση ήταν στο 86%, 81% και 73%, αντιστοίχως στα 5, 10 και 15 έτη μετά την επέμβαση.³³ Οι ακριβείς λόγοι που αφορούν στη βαθμιαία έκπτωση της λειτουργικότητας της κυκλοφορίας Fontan δεν είναι γνωστοί, σαφώς όμως είναι πολυπαραγοντικοί και πολύπλοκοι. Η μακρόχρονη άνοδος της συστηματικής φλεβικής πίεσης φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο και αντανακλά σε πολλές εμφανιζόμενες επιπλοκές, όπως η διάταση του δεξιού κόλπου, η διάταση του στεφανιαίου κόλπου, η ηπατική δυσλειτουργία και η αυξημένη σπλαγχνική φλεβική πίεση.^{31,32}

Οι Maier και συνεργάτες περιέγραψαν τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου, που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη των επιπλοκών μετά την εγχείρηση Fontan:

- Η ηλικία του ασθενούς πριν την εγχείρηση
- Ύπαρξη προηγούμενων παρηγορητικών εγχειρήσεων
- Η ανατομία σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών (η ατρησία τριγλώχινας από μόνη της δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου)
- Σύνδρομο ετεροταξίας
- Αυξημένη πίεση της πνευμονικής αρτηρίας πριν τη επέμβαση
- Ανεπάρκεια της κολποκοιλιακής σύνδεσης
- Λειτουργική κλάση κατά New York Heart Association III ή IV πριν την επέμβαση.³³

Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες, η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας, η ανεπάρκεια της κοιλίας, η εντεροπάθεια με απώλεια λευκωμάτων, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και η πλαστική βρογχίτιδα είναι οι πιο πολυσυζητημένες επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν μετά την εγχείρηση Fontan.

Αρρυθμίες

Ο διατεταμένος κόλπος είναι ευάλωτος στην ανά-

πτυξη αρρυθμιών και μάλιστα στην περίπτωση όπου υπάρχουν εντός του εκτεταμένες ραφές. Οι προκαλούμενες κολπική μαρμαρυγή και οι υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες είναι δύσκολο να ελεγχθούν με συντηρητική αγωγή και μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια της μονήρους κοιλίας.³⁴ Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη υπερκοιλιακών αρρυθμιών αποτελούν η υποκείμενη συγγενής καρδιοπάθεια, αν λάβει κανείς υπόψη του ότι τα σύνδρομα ετεροταξίας και οι συγγενείς ανωμαλίες της κολποκοιλιακής βαλβίδας συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά ανάπτυξης τέτοιων αρρυθμιών και ενδεχομένως και η ίδια η τεχνική της πλαγίας σήραγγας, λόγω της τοποθέτησης ραμμάτων εντός του κόλπου.³⁵ Βραδυαρρυθμία έχει επίσης παρατηρηθεί και σε εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονται στην τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού.³⁶ Έχει προταθεί η βηματοδότηση του κόλπου για να αποφευχθούν μετρίου βαθμού βραδυαρρυθμίες που συνεισφέρουν με τη σειρά τους στην ανάπτυξη κολπικής ταχυκαρδίας.³⁷

Η χειρουργική αντιμετώπιση των αρρυθμιών, καθώς και η μετατροπή της κυκλοφορίας Fontan από κολπο-πνευμονική σε ολική κοιλο-πνευμονική αναστόμωση, σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να ανακουφίσει από τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Λόγω της υψηλής επίπτωσης των υπερκοιλιακών αρρυθμιών σε κάθε επέμβαση μετατροπής δύναται να πραγματοποιηθεί και εγχείρηση αντιμετώπισης αρρυθμιών (εγχείρηση τύπου Maze), έστω και αν η λειτουργικότητα του φλεβοκόμβου διατηρείται.³² Με την επικράτηση των τεχνικών της πλαγίας σήραγγας και του εξωκαρδιακού αγωγού και ενδεχομένως και με την εφαρμογή της τεχνικής της δημιουργίας θυρίδας αριστερο-δεξιάς διαφυγής (fenestration), τα ποσοστά των κολπικών αρρυθμιών αναμένεται να μειωθούν. Πράγματι, σε μελέτη όπου οι ασθενείς μετεβλήθησαν σε εγχείρηση με την τεχνική της πλαγίας σήραγγας, τα ποσοστά ελευθερίας υπερκοιλιακών αρρυθμιών άγγιξαν το 96% και 91% στα 5 και 10 έτη αντίστοιχα.³² Οι κοιλιακές αρρυθμίες είναι σπάνιες στους ασθενείς με εγχείρηση Fontan και όταν εμφανίζονται συσχετίζονται με βαρεία κοιλιακή δυσλειτουργία.³⁸

Παράπλευρη κυκλοφορία

Οι επικοινωνίες είναι δυνατό να αναπτυχθούν μεταξύ των φλεβών υψηλότερης πίεσης του συστήματος της άνω κοιλίας φλέβας και των φλεβών χαμηλότερης πίεσης του συστήματος της κάτω κοιλίας φλέβας, του αριστερού κόλπου ή των πνευμονικών φλε-

βών.^{39,40} Η αιτιολογία τους παραμένει αδιευκρίνιστη, αλλά ο αποκλεισμός της εκβολής των ηπατικών φλεβών στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα.^{41,42} Όλες από τις παραπάνω δημιουργούμενες μορφές παράπλευρης κυκλοφορίας μπορούν να επιφέρουν σημαντική διαφυγή από τα δεξιά προς τα αριστερά (shunt) με επακόλουθη υποξυγοναιμία και κυάνωση.

Παράπλευρη κυκλοφορία, μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μεταξύ της αορτής και των κλάδων της προς την πνευμονική κυκλοφορία, λόγω των ήδη προϋπαρχόντων επικοινωνιών, λόγω ατελούς απολίπωσης της κυρίως πνευμονικής αρτηρίας ή λόγω αποτυχίας σύγκλεισης προηγούμενων shunts.³⁸ Αυτού του είδους οι επικοινωνίες λειτουργούν ως σημαντική διαφυγή από αριστερά προς τα δεξιά (shunt) και επιβαρύνουν το φορτίο της συστηματικής κοιλίας.

Όταν οι ασθενείς με κυκλοφορία Fontan παρουσιάζουν προοδευτικά εξελισσόμενη κυάνωση ή καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να υποβάλλονται σε καρδιακό καθετηριασμό και αγγειογραφία προκειμένου να αναζητηθεί η ύπαρξη σημαντικών επικοινωνιών παράπλευρης κυκλοφορίας.

Ανεπάρκεια της κοιλίας

Όπως και σε άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες, έτσι και στις συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί το μυοκάρδιο να έχει ενδογενώς διαταραχή στη λειτουργικότητά του.⁴³ Επιπλέον, ανατομικά και δομικά χαρακτηριστικά της κοιλίας μπορεί να μη της επιτρέπουν να αποδώσει στις συνθήκες της κυκλοφορίας Fontan. Την ίδια στιγμή η καρδιά με το μειωμένο προφόρτιο θα πρέπει να ανταπεξέλθει σε ένα υψηλό μεταφόρτιο, λόγω του ότι η συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία βρίσκονται πια σε σειρά.^{7,44} Οι μεγαλύτερες ενεργειακές απαιτήσεις της μονήρους κοιλίας στην κυκλοφορία Fontan, το υψηλότερο μεταφόρτιο καθώς και το περιορισμένο προφόρτιο που εισέρχεται εντός της κοιλίας, καθιστούν τη μονήρη κοιλία μετά από εγχείρηση Fontan λιγότερο αποδοτική.^{7,44} Η παραπάνω κατάσταση μπορεί να εκδηλωθεί σε προώρα, αλλά και σε όψιμα στάδια, στις περισσότερες όμως περιπτώσεις εμφανίζεται στα 8 έτη από την αρχική επέμβαση.³¹

Παρόλο την επιτυχία της εγχείρησης Fontan, ακόμα και οι ασυμπτωματικοί ασθενείς έχουν μη φυσιολογική καρδιοαναπνευστική απόκριση στην άσκηση.⁴⁵ Πολλές μελέτες έχουν εκτιμήσει την αιμοδυναμική και καρδιοπνευμονική απάντηση στην

άσκηση των ασθενών με κυκλοφορία Fontan.^{46,47} Η ινότροπος και χρονότροπος πρόκληση με δοβουταμίνη μπορεί να αποκαλύψει αιμοδυναμικές διαταραχές καθώς και διαταραχές του ρυθμού.⁴⁸ Ασθενείς που έχουν υποστεί την τεχνική της δημιουργίας θυρίδας αριστερο-δεξιάς διαφυγής (fenestration) θυριδοποίησης είναι δυνατό να ελαττώσουν τον κορεσμό τους κάτω από συνθήκες άσκησης ή ταχυκαρδίας.⁴⁹ Πρόσφατα, η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη των ασθενών αυτών μετά από πρόκληση με δοβουταμίνη, περιγράφηκε ως μία ασφαλής μέθοδος εκτίμησης των αποθεμάτων καρδιακής λειτουργίας τους.⁴⁸

Μέτρα που λαμβάνονται για την επίτευξη του παραπάνω στόχου είναι η έγκαιρη και όσο το δυνατό ταχύτερη διόρθωση δομικών ανωμαλιών, όπως η ανεπάρκεια κολποκοιλιακής βαλβίδας και η στένωση του χώρου εξόδου της κοιλίας. Ινότροπα, β-αναστολείς αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες και φάρμακα που οδηγούν στη μείωση του μεταφορτίου έχουν προταθεί στη συντηρητική αντιμετώπιση της ανεπαρκούς συστηματικής κοιλίας, χωρίς όμως ιδιαίτερο αποτέλεσμα.³⁸

Εντεροπάθεια με απώλεια λευκωμάτων

Η εντεροπάθεια με απώλεια λευκωμάτων εμπλέκει την απώλεια πρωτεϊνών μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα και μπορεί να εμφανιστεί από εβδομάδες ως και χρόνια μετά την εγχείρηση Fontan με υψηλά ποσοστά θνητότητας.^{50,51} Ακριβείς λόγοι εμφάνισής της δεν είναι γνωστοί, παρόλα αυτά η αυξημένη φλεβική πίεσης στο σπλαγγνικό αγγειακό δίκτυο,⁷ και η μετεγχειρητικά χαμηλή καρδιακή παροχή.⁵¹

Οι κλινικές εκδηλώσεις συνδεόνται με το βαθμό της υποπρωτεϊναιμίας έτσι μπορεί να έχουμε την εμφάνιση ασκίτη, περιφερικού οιδήματος, πλευριτικών συλλογών, ανοσοανεπάρκειας και διαταραχών της πηκτικότητας. Η αύξηση της α1-αντιθρομβίνης στα κόπρανα επιβεβαιώνει την απώλεια πρωτεϊνής από το έντερο.²⁶ Μπορεί να χρειαστεί να γίνει θυριδοποίηση, βηματοδότηση ή ακόμα και μεταμόσχευση. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη χορήγηση διουρητικών και διαιτητικών συμπληρωμάτων. Τα κορτικοστεροειδή και η ηπαρίνη έχουν εμπειρικά δείξει να ελαττώνουν την απώλεια λευκώματος σε κάποιους ασθενείς.^{52,53} Η πρόγνωση όμως εξακολουθεί να παραμένει πτωχή. Πρόσφατα, αναφέρθηκε περίπτωση βελτίωσης των συμπτωμάτων της εντεροπάθειας από απώλεια λευκωμάτων μετά από χορήγηση σιλδεναφίλης.⁴⁸

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορεί να συμβούν βραχυπρόθεσμα ή και μακροπρόθεσμα σε οποιοδήποτε σημείο της κυκλοφορίας Fontan, στην πνευμονική αρτηρία και εγκεφαλικά θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορούν να παρουσιαστούν με την αντίστοιχη κλινική συμπτωματολογία, πολλά όμως τέτοια συμβάματα μπορεί και να μην αναγνωριστούν.^{55,56} Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική συμπεριλαμβάνοντας διαταραχές στη ροή του αίματος στην κυκλοφορία Fontan, αρρυθμίες, κνάνωση, παρουσία ξένου υλικού στην κυκλοφορία, προϋπάρχουσες διαταραχές της πηκτικότητας και ηπατική δυσλειτουργία.⁵⁴

Η αναφερόμενη κλινική επίπτωση των παραπάνω καταστάσεων ποικίλει μέσα από διάφορες μελέτες από το 3% ως το 16% για τις φλεβικές θρομβώσεις^{51,52} και από το 3% ως το 19% για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁵³

Ασθενείς με μία κοιλία είναι γνωστό ότι μπορεί να βρίσκονται σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας, με ανεπάρκεια στις πρωτεΐνες C και S, έλλειψη αντιθρομβίνης III και υψηλά επίπεδα του παράγοντα VIII.⁵⁷ Η κλινική επίπτωση των παραπάνω καταστάσεων ποικίλει μέσα από διάφορες μελέτες από 3 ως και 16% για τις φλεβικές θρομβώσεις^{58,59} και από 3% ως και 19% για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁶⁰ Συνήθως, οι συγκεκριμένες επιπλοκές εμφανίζονται τους πρώτους 32 μήνες, αλλά αναφέρονται ακόμα και 16 έτη μετά την επέμβαση.⁶¹

Η αποτελεσματικότητα της προληπτικής χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής δεν έχει πάντως διερευνηθεί με συστηματικό τρόπο. Η ασπιρίνη, η βαρφαρίνη και η ηπαρίνη αναφέρονται στη βιβλιογραφία σε διάφορα δοσολογικά σχήματα, και παρόλα αυτά τα θρομβοεμβολικά επεισόδια εξακολουθούν να υφίστανται.⁶² Επιπλέον, η αντιπηκτική αγωγή ενέχει τον κίνδυνο αιμορραγίας, που θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, ειδικά σε ένα παιδί με ενεργητικότητα και ενδεχόμενη κνάνωση ή καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να καταστήσουν τον έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής δύσκολο. Η καθημερινή χορήγηση 80mg ασπιρίνης είναι ίσως το πιο ασφαλές και αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα.⁶³

Πλαστική βρογχίτιδα

Η πλαστική βρογχίτιδα οδηγεί σε απόφραξη των αεραγωγών και προκαλείται από τη δημιουργία ινώδων και βλεννώδων σχηματισμών που λαμβάνουν το εκμαγείο της τραχείας και των βρόγχων. Είναι μία

ακόμα επιπλοκή που δεν έχει κατανοηθεί ο μηχανισμός της.⁶⁴ Η συμπτωματική θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει το βρογχοσκοπικό καθαρισμό και την αναπνευστική φυσικοθεραπεία. Υποχώρηση του φαινομένου έχει παρατηρηθεί μετά από μεταμόσχευση καρδιάς.⁵⁶

Τα προαναφερθέντα προβλήματα ήταν περισσότερο συνήθη και έντονα στα πρώτα βήματα της εγχείρησης Fontan όταν κυριαρχούσε η κολπο-πνευμονική αναστόμωση, ενώ τα αποτελέσματα της ολικής κοιλο-πνευμονικής αναστόμωσης φαίνεται ότι είναι καλύτερα.^{7,31,44} Η μετατροπή της ανεπαρκούς κολπο-πνευμονικής Fontan προς ολική κοιλο-πνευμονική Fontan με συνοδό αντιαρρυθμική χειρουργική επέμβαση και διόρθωση όλων των υπολοίπων τυχόν διαταραχών, προτείνεται ως μία αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος.^{5,6}

Στην περίπτωση που η καρδιακή ανεπάρκεια κυριαρχεί, η μεταμόσχευση της καρδιάς αποτελεί την τελική θεραπευτική επιλογή. Σημειώνουμε ότι η μεταμόσχευση καρδιάς μπορεί να μην επιφέρει τη λύση του προβλήματος στην περίπτωση της εμφάνισης εντεροπάθειας με απώλεια λευκωμάτων.⁵¹

Σύγχρονη τεχνική της εγχείρησης Fontan και προοπτικές

Η εγχείρηση Fontan μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες παραλλαγές. Στις μέρες μας, η πιο αποδεκτή μέθοδος είναι εκείνη της τεχνικής της ενδοκαρδιακής πλαγίας σήραγγας και του εξωκαρδιακού αγωγού, τεχνικές που διαπραγματεύονται την ολική κοιλο-πνευμονική σύνδεση (Σχήματα 1α και 1β).

Η αιμοδυναμική υπεροχή της ολικής κοιλο-πνευμονικής αναστόμωσης με ολική παράκαμψη της δεξιάς καρδιάς (total right heart bypass) έναντι της κολπο-πνευμονικής αναστόμωσης⁷ είναι γενικώς αποδεκτή και η πλειονότητα των καρδιοχειρουργών εκτελεί κάποιας μορφής κοιλο-πνευμονικής αναστόμωσης με πλήρη αποκλεισμό των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων. Η τεχνική της πλαγίας ενδοκαρδιακής σήραγγας (Σχήμα 1α) δημιουργεί άριστη ροή προς την πνευμονική αρτηρία, διατηρεί συνθήκες χαμηλών πιέσεων στο στεφανιαίο κόλπο και ενέχει χαμηλό κίνδυνο βλάβης του κολποκοιλιακού κόμβου. Τα ίδια ακριβώς πλεονεκτήματα προσφέρει και η τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού, όπου ο σχεδιασμός της βασίστηκε στην αποφυγή απόφαξης των πνευμονικών φλεβών σε ασθενείς με μικρό δεξιό κόλπο.⁴ Η τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού (Σχήμα 1β) έχει

το επιπρόσθετο πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται ενδοκαρδιακή πρόσβαση και έτσι μπορεί να εκτελεστεί χωρίς αποκλεισμό της αορτής (aortic cross-clamping) και σε ορισμένες περιπτώσεις χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.^{66,67} Τα πειραματικά μας δεδομένα (μη δημοσιευμένα) δείχνουν ότι ολική κοιλο-πνευμονική αναστόμωση μπορεί να επιτευχθεί με την τεχνική της πάλλουσας καρδιάς χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας ή ακόμα και με τη χρήση προσωρινής παράκαμψης (temporary bypass). Ένα ακόμη πλεονέκτημα της τεχνικής του εξωκαρδιακού αγωγού είναι το ότι αποφεύγεται η τοποθέτηση ραμμάτων στο εσωτερικό του δεξιού κόλπου, που είναι δυναμικά αρρυθμογόννα,³⁵ παρόλα αυτά σε αυτήν την τεχνική έχουν παρατηρηθεί βραδυαρρυθμίες.³⁶ Μειονέκτημα της τεχνικής του εξωκαρδιακού αγωγού είναι η τάση δημιουργίας θρόμβων εντός του προσθετικού μοσχεύματος, όπως και η αδυναμία του μοσχεύματος να παρακολουθεί τη σωματική αύξηση του παιδιού. Η τοποθέτηση υπερμεγέθους μοσχεύματος είναι μεν δελεαστική, ενέχει δε τον κίνδυνο διαταραχής στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, όπως και στην ανάπτυξη θρόμβων εντός αυτού.^{68,69}

Μία πρόσφατη αναδρομική μελέτη που συγκρίνει την τεχνική της πλαγιάς σήραγγας με αυτή του εξωκαρδιακού αγωγού, από δύο ινστιτούτα δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη θνητότητα και επιβίωση.⁶⁹ Η ανάγκη για επανεισαγωγή των ασθενών αυτών λόγω χυλοθώρακα, αρρυθμιών, νευρολογικών συμβαμάτων και άλλων προβλημάτων κατά τη διάρκεια μακρόχρονης παρακολούθησης ήταν η ίδια. Μία μικρή τάση για περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια υπήρχε στην ομάδα της τεχνικής με την τεχνική του εξωκαρδιακού αγωγού.⁶⁹ Παρόλα αυτά η μελέτη αυτή εμπεριέχει μεθοδολογικά σφάλματα, καθώς τα στοιχεία συνελέχθησαν από δύο ινστιτούτα με μη τυχαίοποιημένο τρόπο και οι επεμβάσεις διεξήχθησαν από τέσσερις χειρουργούς, που η επιλογή της τεχνικής επηρεάζεται από την προσωπική επιλογή του κάθε χειρουργού.

Συμπεράσματα

Η εγχείρηση Fontan ήταν μία επαναστατική χειρουργική θεραπεία που σαφώς βελτίωσε την έκβαση των ασθενών με φυσιολογία μονήρους κοιλίας. Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην εξέλιξη των κριτηρίων επιλογής, στην ανάπτυξη των χειρουργικών τεχνικών και στο σχεδιασμό της κυκλοφορίας Fontan. Παρόλα αυτά υπάρχει μα-

κρύς δρόμος στην πλήρη κατανόηση της φυσιολογίας και ανεπάρκειας της κυκλοφορίας Fontan. Η κλινική εμπειρία και η πειραματική μελέτη σε συνδυασμό με τη συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων της Ιατρικής, αλλά και των άλλων θετικών επιστημών, οπωσδήποτε αναμένεται να βοηθήσει και άλλο την εξέλιξη. Η αυξημένη συστηματική φλεβική πίεση, οι πνευμονικές αντιστάσεις, το ελαττωμένο προφόρτιο της συστηματικής κοιλίας και το αυξημένο μεταφόρτιο είναι οι παράμετροι που θα μονοπωλούν το ενδιαφέρον των ειδικών. Επιπλέον η ακριβής κατάσταση της φυσιολογίας του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και οι επιδράσεις της μη σφυγμικής ροής στην πνευμονική κυκλοφορία χρειάζονται να μελετηθούν επισταμένα.

Σε μία φυσιολογική αμφικοιλιακή κυκλοφορία η μέση πίεση στις κοίλες φλέβες είναι κάτω από 10 mmHg και η μέση αρτηριακή πίεση είναι τουλάχιστο 15 mmHg προκειμένου να διατηρείται βατό το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Το παράδοξο της Fontan, όπως προαναφέρθηκε είναι συστηματική φλεβική υπέρταση (ιδιαίτερα στο σπλαγγχνικό σκέλος) με σχετική πνευμονική αρτηριακή υπόταση. Σύμφωνα με τον πρωτοπόρο ερευνητή και χειρουργό de Leval, το παράδοξο της κυκλοφορίας Fontan ενδεχομένως θα μπορούσε να αντιστραφεί, αν τοποθετούταν μία μηχανική συσκευή υποβοήθησης, όπου θα υποβάθμιζε κατά 5mmHg την πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα και θα παρήγαγε μία άνοδο κατά 5 επίσης mmHg στις πνευμονικές αρτηρίες.^{7,44} Πάνω σε αυτό το επίπεδο ήδη έχουν ξεκινήσει πολλά ερευνητικά πρωτόκολλα.⁷⁰⁻⁷⁴ Προς το παρόν βέβαια, η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί τη λύση για μία μη αναστρέψιμη ανεπαρκούσα κυκλοφορία Fontan.

Βιβλιογραφία

1. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 1971; 26: 240-248.
2. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, et al. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 613-621.
3. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 682-695.
4. Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior vena cavopulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 228-232.
5. Mavroudis C, Backer SL, Deal BJ, Johnsrude CL. Fontan conversion to cavopulmonary connection and arrhythmia circuit cryoablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 547-556.
6. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL. The beneficial effects of

- total cavopulmonary conversion and arrhythmia surgery for the failed Fontan. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2002; 5: 12-24.
7. de Leval MR. The Fontan Circulation: What have we learned? What to expect? *Pediatr Cardiol* 1998; 19: 316-320.
 8. Alboliras ET, Julsrud PR, Danielson GK, et al. Definitive operation for pulmonary atresia with intact ventricular septum. Results in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 454.
 9. Ilbawi MN, Idriss FS, DeLeon SY, et al. When should the hypoplastic right ventricle be used in a Fontan operation? An experimental and clinical correlation. *Ann Thorac Surg* 1989; 47: 533.
 10. Choussat A, Fontan F, Besse P, et al. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds): *Paediatric Cardiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978, pp.559-566.
 11. Haas GS, Hess H, Black M, et al. Extracardiac conduit Fontan procedure: early and intermediate results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 648-654.
 12. Pearl JM, Laks H, Drinkwater DC, et al. Modified Fontan procedure in patients less than 4 years of age. *Circulation* 1992; 86(Suppl): II100-105.
 13. Mair DD, Hagler DJ, Julsrud PR, et al. Early and late results of the modified Fontan procedure for double-inlet left ventricle: the Mayo Clinic experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1727-1732.
 14. Piehler JM, Danielson GK, McGoon DC, et al. Management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and hypoplastic arteries by right ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 552-567.
 15. Fontan F, Fernandez G, Costa F, et al. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 711-719.
 16. Freedom RM. Subaortic obstruction and the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 649-652.
 17. Kirklin JK, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. The Fontan operation. Ventricular hypertrophy, age, and date of operation as risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 1049-1064.
 18. Seliem M, Muster AJ, Paul MH, Benson DW Jr.: Relation between preoperative left ventricular muscle mass and outcome of the Fontan procedure in patients with tricuspid atresia. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 750-755.
 19. Harake B, Kuhn MA, Jarmakani JM, et al. Acute hemodynamic effects of adjustable atrial septal defect closure in the lateral tunnel Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1671-1676.
 20. van Arsdell GS, McCrindle BW, Einarson KD, et al. Interventions associated with minimal Fontan mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 568-574.
 21. Yetman AT, Drummond-Webb J, Fiser WP, et al. The extracardiac Fontan procedure without cardiopulmonary bypass: technique and intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: S1416-1421.
 22. Franklin RCG, Spiegelhalter DJ, Sullivan ID, et al. Tricuspid atresia presenting in infancy: survival and suitability for the Fontan operation. *Circulation* 1993; 87: 427-439.
 23. Gentles TL, Mayer JE Jr, Gauvreau K, Newburger JW, Lock JE, Kupferschmid JP, et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114: 376-391.
 24. Wernovsky G, Stiles KM, Gauvreau K, Gentles TL, duPlessis AJ, Bellinger DC, et al. PhD; Cognitive Development After the Fontan Operation. *Circulation* 2000; 102: 883-889
 25. Bradley SM, McCall MM, Sistino JJ, Radtke WAK. Aortopulmonary collateral flow in the Fontan patient: does it matter. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 408-415.
 26. Bridges ND, Mayer JE Jr, Lock JE, et al. Effect of baffle fenestration on outcome of the modified Fontan operation. *Circulation* 1992; 86: 1762-1769.
 27. Hsu DT, Quaegebeur JM, Ing FF, et al. Outcome after the single-stage, nonfenestrated Fontan. *Circulation* 1997; 96: II335-340.
 28. Hill RE, Hercz A, Corey ML, et al. Fecal clearance of alpha 1-antitrypsin: A reliable measure of enteric protein loss in children. *J Pediatr* 1981; 99: 416-418.
 29. Kanter KR, Vincent RN, Raviele AA. Importance of acquired systemic to pulmonary artery collaterals in the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 969-974.
 30. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, et al. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation* 2002; 105: 207-212.
 31. Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, et al. Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation* 1990; 81: 1520-1536.
 32. Stamm C, Friehs I, Mayer JE, et al. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 28-41.
 33. Mair DD, Puga FJ, Danielson GK. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 933-939.
 34. Deal BJ, Mavroudis C, Baker CL, et al. Comparison of anatomic isthmus block with modified right atrial Maze procedure for late atrial tachycardia in Fontan patients. *Circulation* 2002; 106: 575-579.
 35. Rodefeld MD, Bromberg BI, Schuessler RB, et al. Atrial flutter after lateral tunnel construction in the modified Fontan operation: a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 514-526.
 36. Shirai LK, Rosenthal DN, Reitz BA, et al. Arrhythmias and thromboembolic complications after the extracardiac Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 499-505.
 37. Silka MJ, Manwill JR, Kron J, McAnulty JH. Bradycardia-mediated tachyarrhythmias in congenital heart disease and responses to chronic pacing at physiologic rates. *Am J Cardiol* 1990; 65: 488-493.
 38. Gewillig M. The Fontan Circulation. *Heart* 2005;91: 839-846.
 39. Magee AG, McCrindle BW, Benson LN, et al. Systemic venous collaterals after bidirectional cavopulmonary anastomosis. Prevalence and predictors. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 502-508.
 40. McElhinney DB, Reddy VM, Hanley FL, Moore P. Systemic venous collateral channels causing desaturation after bidirectional cavopulmonary anastomosis: evaluation and management. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 817-824.
 41. Srivastana D, Preminger TJ, Lock JE, et al. Hepatic venous blood and the development of pulmonary arteriovenous malformations in congenital heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1217-1222.
 42. Shah MJ, Rychik J, Fogel MA, et al. Pulmonary AV malformations after superior cavopulmonary connection: resolution after inclusion of hepatic veins in the pulmonary circulation [comment]. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 960-963.
 43. Akiba T, Becker AE. Disease of the left ventricle in pulmonary atresia with intact ventricular septum. The limiting

- factor for long-lasting successful surgical intervention? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1-8.
44. de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nature Clinical Practice* 2005; 2: 202-208.
 45. Chatzis AC, Giannopoulos NM, Tsoutsinos AI, et al. Successful surgical correction of congenital heart disease in adults: seven years' experience. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 128-134
 46. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified Fontan operation. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 80-85.
 47. Senzaki H, Masutani S, Ishido H, et al. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2528-2535.
 48. Brili SV, Alexopoulos NA, Barberis VI et al. Dobutamine stress echocardiography for the evaluation of cardiac reserve late after Fontan operation. *Hellenic J Cardiol* 2007; 48: 252-257.
 49. Soukias N, Hornung TS, Kilner PJ et al. Determinants of atrial arrhythmia late after the atriopulmonary Fontan operation. *Hellenic J Cardiol* 2004; 45: 384-390.
 50. Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, et al. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 672-680.
 51. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: An international multicenter study. PLE Study Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 1063-1073.
 52. Rychik J, Piccoli DA, Barber G. Usefulness of corticosteroid therapy for protein-losing enteropathy after the Fontan surgery. *Am J Cardiol* 1991; 68: 819-821.
 53. Donnelly JP, Rosenthal A, Castle VP, Holmes RD. Reversal of protein-losing enteropathy with heparin therapy in three patients with univentricular hearts and Fontan palliation. *J Pediatr* 1997; 130: 474-478.
 54. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: e39-e40.
 55. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, et al. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 74-752.
 56. Fyfe DA, Kline CH, Sade RM, Gillette PC. Transesophageal echocardiography detects thrombus formation not identified by transthoracic echocardiography after Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1733-1737.
 57. Odegard KC, McGowan FX, Zurakowski D, et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: Increased factor VIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1260-1267.
 58. Dobell ARC, Trusler GA, Smallhorn JF, Williams WG. Atrial thrombi after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 664-667.
 59. Rosenthal D, Friedman AH, Kleinman S, et al. Thromboembolic complications after Fontan operation. *Circulation* 1995; 92 (Suppl): II287-293.
 60. du Plessis AJ, Chang AC, Wessel DL, et al. Cerebrovascular accidents following the Fontan operation. *Pediatr Neurol* 1995; 12: 230-236.
 61. Monagle P, Andrew M. Coagulation abnormalities after Fontan procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Mar;115: 732-733.
 62. Monagle P, Cochrane A, McCrindle B, et al. Thromboembolic complications after Fontan procedures-The role of prophylactic anticoagulation (editorial). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 493-498.
 63. Jacobs ML, Pourmoghadam KK, Geary EM, et al. Fontan's operation: is aspirin enough? Is coumadin too much? *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73: 64-68.
 64. Colloridi V, Roggini M, Formigari R, et al. Plastic bronchitis as a rare complication of Fontan's operation. *Pediatr Cardiol* 1990; 11: 228.
 65. Freedom RM, Hamilton R, Yoo S-J, et al. The Fontan procedure: analysis and cohorts and late complications. *Cardiol Young* 2000; 10: 307-331.
 66. Tam VKH, Miller BE, Murphy K. Modified Fontan without use of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1698-1703.
 67. Uemura H, Yagihara T, Yamashita K, et al. Establishment of total cavopulmonary connection without use of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 504-508.
 68. Alexi-Meskishvili V, Ovroutski S, Ewert P, et al. Optimal conduit size for extracardiac Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 690-695.
 69. Fiore AC, Turrentine M, Rodefeld M, et al. Fontan operation: A comparison of lateral tunnel with extracardiac conduit. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 622-630.
 70. Myers CD, Boyd JH, Presson RG, et al. Neonatal cavopulmonary assist: pulsatile versus steady-flow pulmonary perfusion. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 257-263.
 71. Myers CD, Mattix K, Presson RG, et al. Twenty-four hour cardiopulmonary stability in a model of assisted newborn Fontan circulation. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 264-271.
 72. Rodefeld MD, Boyd JH, Myers CD, et al. Cavopulmonary assist: circulatory support for the univentricular Fontan circulation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1911-1916.
 73. Rodefeld MD, Boyd JH, Myers CD, et al. Cavopulmonary assist in the neonate: An alternative strategy for single-ventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 705-711.
 74. Riemer RK, Amir G, Reichenbach SH, Reinhartz. Mechanical support of total cavopulmonary connection with an axial flow pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 351-354.