

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

Tomasz Mroczek

STĘŻENIE ENDOTELINY-1 W OSOCZU NOWORODKÓW
Z ZESPOŁEM NIEDOROZWOJU LEWEGO SERCA
OPEROWANYCH SPOSOBEM NORWOODA

PRACA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. med. EDWARD MALEC

Klinika Kardiologii Dziecięcej

Katedry Chirurgii Pediatrycznej

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof. dr hab. med. Edward Malec

Kraków 2005

Spis treści

Wyjaśnienie stosowanych skrótów.

I. Wprowadzenie.....	5
I.1. Zespół niedorozwoju lewego serca.....	5
I.1.1. Definicja i dane epidemiologiczne.....	5
I.1.2. Etiologia	6
I.1.3. Anatomia.....	7
I.1.4. Patofizjologia.....	8
I.1.5. Objawy kliniczne	9
I.1.6. Leczenie i postępowanie okołoperacyjne	9
I.1.7. Czynniki ryzyka leczenia operacyjnego	13
I.2. Przełożenie dużych tętnic	14
I.3. Endotelina-1.....	15
I.3.1. Wiadomości ogólne.....	15
I.3.2. Budowa, synteza i eliminacja Et-1.....	17
I.3.3. Receptory endotelinowe i efekty komórkowe ich pobudzenia.....	18
I.3.4. Wpływ Et-1 na czynność mięśnia sercowego.....	20
I.3.5. Endotelina-1 a płuca.....	22
I.3.6. Endotelina-1 a krążenie wieńcowe.....	22
I.3.7. Endotelina-1 a niewydolność krążenia.....	23
I.3.8. Farmakologiczne blokowanie układu endotelinowego.....	24
I.3.9. Endotelina-1 a noworodek.....	24

II. Założenia i cele pracy	25
III. Materiał i metody badań.....	27
III.1. Grupa badana i grupa kontrolna	27
III.2. Proces diagnostyczny	28
III.3. Technika leczenia operacyjnego, krążenia pozaustrojowego i hipotermii.....	31
III.4. Metodyka wykonywanych oznaczeń stężenia Et-1 w osoczu	34
III.5. Zagadnienia metodologiczne.....	37
III.6. Analiza statystyczna	37
IV. Wyniki.....	38
IV.1. Stężenie Et-1 przed operacją	38
IV.2. Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego	43
IV.3. Stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym	49
IV.3.1. Et-1 a przeżycie.....	51
IV.3.2. Et-1 a średnica zespolenia systemowo-płucnego.....	64
IV.3.3. Et-1 a dopamina	70
IV.3.4. Et-1 a nitroprusydek sodu	72
IV.3.5. Et-1 a zastosowanie dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdechowych.....	74
IV.3.6. Czynniki ryzyka a przeżycie dzieci z HLHS.....	82
V. Dyskusja.....	85
V.1. Stężenie Et-1 przed operacją.....	85
V.2. Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego.....	86
V.3. Stężenie Et-1 po operacji	91
V.4. Et-1 a średnica zespolenia systemowo-płucnego.....	96
V.5. Et-1 a stosowanie nitroprusydku sodu	98
V.6. Et-1 a stosowanie dopaminy.....	98
V.7. Et-1 a leki.....	99
V.8. Et-1 a stosowanie dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdechowych.....	100

V.9. Możliwości farmakologicznej modyfikacji działania Et-1.....	101
VI. Wnioski.....	104
VII. Streszczenie.....	105
VIII. Streszczenie (wersja w języku angielskim).....	109
IX. Piśmiennictwo.....	113

Wyjaśnienie stosowanych skrótów:

Ab	-przeciwciało
Ag	-antygen
BE	- <i>base excess</i> - nadmiar zasad
CPB	- <i>cardiopulmonary bypass</i> – krążenie pozaustrojowe
ECE	- <i>endothelin converting enzyme</i> - enzym konwertujący endotelinę
ECMO	- <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> –przezłonowe natlenianie pozaustrojowe
Et-1	- <i>endothelin-1</i> ; endotelina-1
Et-2	- <i>endothelin-2</i> ; endotelina-2
Et-3	- <i>endothelin-3</i> ; endotelina-3
ET _A	-receptor endotelinowy typu A
ET _B	-receptor endotelinowy typu B
HLHS	- <i>hypoplastic left heart syndrome</i> -zespół niedorozwoju lewego serca
Ht	-wskaźnik hematokrytu
NP	-nadciśnienie płucne
NPS	-nitroprusydek sodu
N.S.	-wynik nieistotny statystycznie
pCO ₂	-ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi
PEEP	- <i>positive end-expiratory pressure</i> – dodatnie ciśnienie końcowo wydechowe
PGE ₁	-prostaglandyna E ₁
PGI ₂	-prostacyklina
pO ₂	-ciśnienie parcjalne tlenu we krwi
Q _p	- wielkość przepływu płucnego
Q _s	- wielkość przepływu systemowego

RIA	- <i>radioimmunoassay</i> - test radioimmunologiczny
SIMV	- <i>synchronized intermmittent mandatory ventilation</i> - zsynchronizowana, przerywana wentylacja obowiązkowa
st. C.	- stopień Celsjusza
T	-temperatura
TGA	- <i>transposition of great arteries</i> -przełożenie dużych tętnic
WWS	-wrodzona wada serca
ZS-P	-zespolecie systemowo-płucne

I. Wprowadzenie

I.1. Zespół niedorozwoju lewego serca

I.1.1. Definicja i dane epidemiologiczne

Zespół niedorozwoju lewego serca (HLHS) jest najczęstszą przyczyną zgonów dzieci z wrodzonymi wadami serca (WWS)^{1 2}. Występuje u 0,0016-0,036% żywo urodzonych noworodków³. Jest czwartą pod względem częstości wadą serca rozpoznawaną w okresie niemowlęcym i najczęstszą postacią wrodzonej wady serca z tzw. czynnościowo pojedynczą komorą⁴. Stanowi 1,4-8,6% wrodzonych wad serca^{5 6}. Przed erą leczenia chirurgicznego HLHS odpowiadał za 25-30% zgonów noworodków z przyczyn związanych z układem krążenia⁷. Bez leczenia wszystkie dzieci z HLHS serca umierają w pierwszych dniach lub tygodniach życia^{8 9}, a przeżycie kilkuletnie opisywane jest incydentalnie^{10 11}. Pierwszą, dużą grupę dzieci z niedorozwojem struktur lewego serca opisał w 1952 roku Lev¹² („hypoplasia of the aortic tract complex”), a termin „hypoplastic left heart syndrome” wprowadzili w 1958 roku Noonan i Nadas¹³. W Polsce autorami pierwszych klinicznych i anatomopatologicznych opisów HLHS byli Śmigła i wsp.¹⁴, Lewenfisz-Wojnarowska i wsp.¹⁵ oraz Popczyńska –Markowa i wsp.¹⁶. Zespół niedorozwoju lewego serca (wg International Nomenclature and Database Conference for Pediatric Cardiac Surgery 1999)¹⁷ to grupa wrodzonych wad serca charakteryzująca się różnego stopnia niedorozwojem

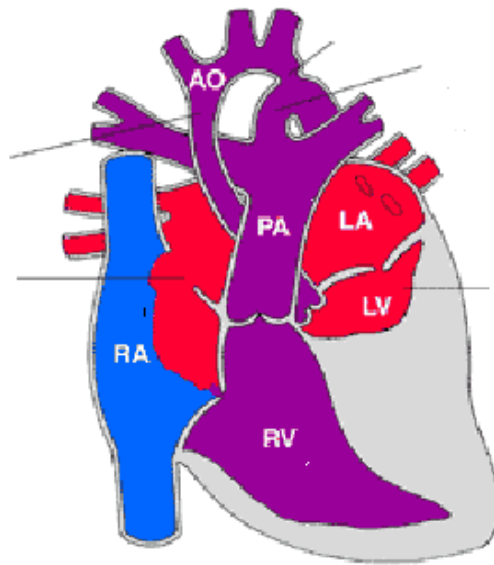
struktur lewego serca i aorty, obejmująca zarośnięcie lub niedorozwój zastawki aortalnej oraz dwudzielnej, niedorozwój lub brak lewej komory serca oraz niedorozwój aorty wstępującej i łuku aorty.

I.1.2 Etiologia

pozostaje w

nieznana¹⁸.

obecność
zaburzeń
albo wad
40%



dotyczące

powstawania HLHS opierają się na badaniu anatomopatologicznym, badaniu echokardiograficznym noworodka²⁰ oraz płodowym badaniu echokardiograficznym^{21 22}.

Etiologia HLHS

większości

przypadków

Istnieją doniesienia

stwierdzające

współistniejących

chromosomalnych

pozasercowych u

płodów z HLHS¹⁹.

Współczesne teorie

przyczyn

Zwężona cieśń aorty

Przetrwały przewód tętniczy

*Niedorozwinięta aorta
wstępująca*

*Niedorozwinięta aorta
wstępująca*

*Ubytek przegrody
międzyprzedsionkowej*

*Niedorozwinięta
lewa komora*

Rycina1. Schemat HLHS przedstawiający anatomie wady oraz mieszanie się krwi tętniczej i żylniej. Ao-aorta wstępująca. LA-lewy przedsionek. LV-lewa komora. PA-pień płucny. RA-prawy przedsionek. RV-prawa komora

Teorią najczęściej przytaczaną jest nieprawidłowe przemieszczenie się pierwotnej przegrody międzyprzedsionkowej^{23 24 25}. Spowodowany tym przemieszczeniem ograniczony napływ krwi z żyły głównej dolnej przez otwór owalny do lewego przedsionka²⁶ i lewej komory może powodować niedorozwój lewej komory serca²⁷. Wielu autorów kieruje uwagę na zwężenie lub zarośnięcie drogi wypływu z lewej komory²⁸ lub zaburzenia w rozwoju zastawki dwudzielnej jako przyczynę powstawania HLHS²⁹.

I.1.3 Anatomia

Główną cechą anatomiczną HLHS jest niedorozwój lewej komory. W skrajnych przypadkach jama lewej komory nie istnieje, najczęściej jednak pozostaje niedorozwinięta, a ocena jej zdolności do podjęcia pracy jako komora systemowa jedynie w oparciu o badanie anatomiczne jest bardzo trudna³⁰. Typowo ściana lewej komory jest przerośnięta, a masa mięśniowa zwiększona pomimo niedorozwoju jamy lewej komory. Lewy przedsionek jest zazwyczaj mały, o przerośniętych ścianach. Rzadko obserwuje się zwłóknienie wsierdzia lewego przedsionka³¹. U około 10 % noworodków z HLHS przegroda międzyprzedsionkowa pozostaje ciągła³². W przypadku ciągłej przegrody międzyprzedsionkowej odpływ krwi z lewego do prawego przedsionka może odbywać się drogą układu żylnego serca albo otwartej zatoki wieńcowej. Zastawka dwudzielna jest niedorozwinięta, zwężona lub zarośnięta³³. Za niedorozwój zastawki dwudzielnej odpowiadają wszystkie jej struktury: pierścień, płatki, struny ściągające oraz mięśnie brodawkowate.

Niedrożność może być spowodowana brakiem lewego ujścia przedsionkowo-komorowego lub zarośnięciem jego struktur. Współwystępowanie fibroelastozy (sprężyste zwłóknienie) wsierdzia lewej komory obserwuje się, gdy zastawka dwudzielna pozostaje drożna³⁴. Zwężenie drogi wypływu z lewej komory jest stałą cechą HLHS³⁵. Lewe ujście tętnicze jest znacznie niedorozwinięte lub zarośnięte³⁶. Płatki zastawki aortalnej są zazwyczaj pogrubiałe i dysplastyczne. Aorta wstępująca jest niedorozwinięta i najczęściej ma charakter pojedynczego naczynia wieńcowego. Zastawka trójdzielna może być niedomykalna³⁷. Naczynia wieńcowe są zazwyczaj prawidłowe³⁸. Niekiedy obserwuje się przetoki łączące naczynie wieńcowe ze światłem lewej komory³⁹ (częste zwłaszcza w podgrupie dzieci z zarośnięciem zastawki aortalnej i zwężeniem zastawki dwudzielnej) oraz kręty przebieg naczyń wieńcowych^{40 41}. Zwężenie cieśni aorty obserwuje się u 70% dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca^{42 43}. Typowo miejsce przewężenia jest zlokalizowane nadprzewodowo, jednak tkanka tzw. „przewodowa” może lokalizować się powyżej i poniżej miejsca przewężenia, będąc odpowiedzialną za nawracające zwężenia tej okolicy w okresie pooperacyjnym^{44 45}. Układ przewodzący serca ma typową lokalizację.

I.1.4. Patofizjologia

Noworodek z zespołem niedorozwoju lewego serca ma funkcjonalnie jedną komorę zaopatrującą zarówno krążenie systemowe jak i płucne. Ponieważ lewa komora, (jeżeli jest obecna) nie jest w stanie spełniać funkcji komory systemowej krew z żył płucnych płynie do prawego przedsionka zazwyczaj przez ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego lub poszerzony otwór owalny. Przeżycie dziecka po urodzeniu jest uzależnione od drożności przewodu tętniczego oraz odpływu krwi z płuc. Rozpoczęcie wymiany gazowej w płucach i uruchomienie czynnościowego krążenia płucnego powoduje znaczny spadek oporu w łożysku naczyniowym

płuc i wzrost przepływu płucnego kosztem systemowego⁴⁶. Ograniczenie przepływu systemowego (zamykanie się przewodu tętniczego i odcięcie łożyska) oraz spadek oporu płucnego w pierwszych dniach życia jest przyczyną stopniowego obniżania się przepływu systemowego⁴⁷. Konsekwencją przeciążenia objętościowego i ciśnieniowego prawej komory jest szybko postępująca niewydolność krążenia. Następstwem zmniejszonego przepływu systemowego jest kwasica metaboliczna, niedokrwienie serca i niewydolność wielonarządowa: niewydolność wątroby, ostrą niewydolność nerek z martwicą kanalików nerkowych, martwicze zapalenie jelit oraz niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego.

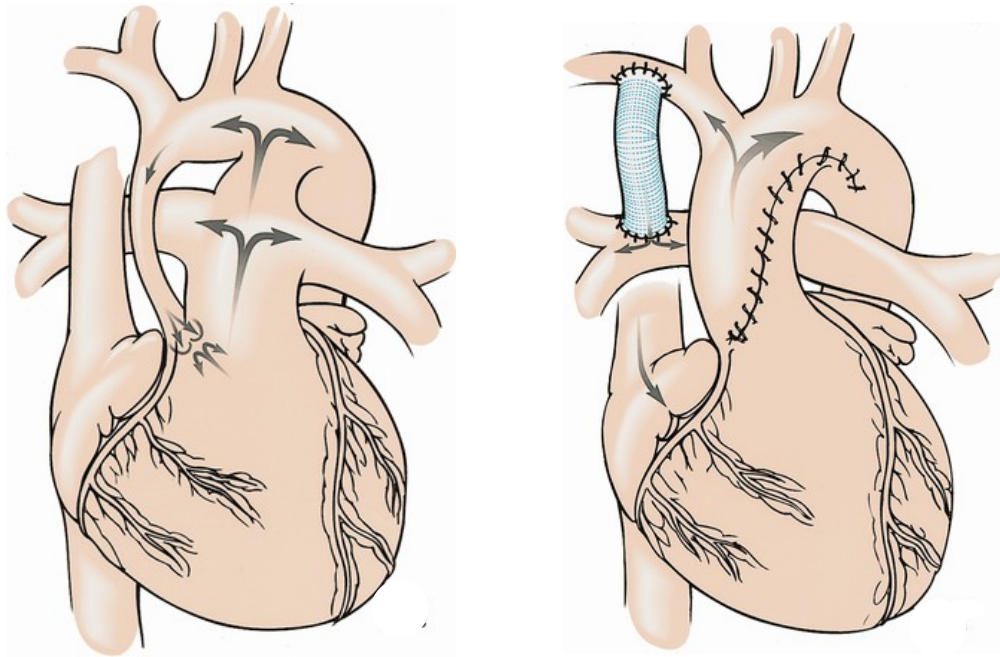
I.1.5. Objawy kliniczne

Objawy pojawiają się zwykle w pierwszych dwóch dniach po urodzeniu jako konsekwencja zamykania się przewodu tętniczego, którego drożność warunkuje przepływ systemowy. Jego zmniejszenie daje objawy małego rzutu: tachykardię, ochłodzenie kończyn, upośledzenie powrotu włośniczkowego, oligurię i kwasicę metaboliczną. Pojawia się duszność jako objaw kompensacji kwasicy metabolicznej. Dodatkowo hiperwentylacja powoduje obniżenie ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, który jest głównym czynnikiem ograniczającym przepływ w krążeniu płucnym. Niedostateczny przepływ systemowy doprowadza do rozwoju stanu zagrożenia życia dziecka. Tętno jest zwykle bardzo słabo wyczuwalne. Obraz kliniczny uzupełnia sinica ośrodkowa o małym stopniu nasilenia.

I.1.6. Leczenie i postępowanie okołoperacyjne

Sposób leczenia zmieniał się na przestrzeni lat⁴⁸ i obecnie obejmuje 5 głównych nurtów: 1. Wieloetapowe leczenie rekonstrukcyjne opierające się na fizjologii czynnościowo pojedynczej komory zapoczątkowanej przez Norwooda⁴⁹. 2. Przeszczep serca⁵⁰ 3. Korekcja dwujamowa obejmująca bardzo wąską grupę dzieci z HLHS określanych jako „*hypoplastic left heart complex*”^{51 52}. 4. Tzw. „bierna eutanazja”^{53 54} 5. Zabiegi kardiologii inwazyjnej z czasowym zwężeniem tętnic płucnych^{55 56}.

Leczenia operacyjne HLHS zapoczątkował William Norwood w roku 1981^{57 58 59}. Ma ono obecnie charakter etapowy^{60 61 62}. Etap pierwszy zwany „operacją Norwooda” wykonywany jest w pierwszych kilku tygodniach życia⁶³ i przygotowuje do leczenia operacyjnego sposobem Fontana⁶⁴ wykonywanego w dwóch etapach^{65 66 67 68 69 70 71 72}. Celem operacji Norwooda jest umożliwienie normalnego dojrzewania krążenia płucnego, zapewnienie niezależnego od przewodu tętniczego przepływu systemowego oraz zmniejszenie przeciążenia objętościowego prawej komory serca



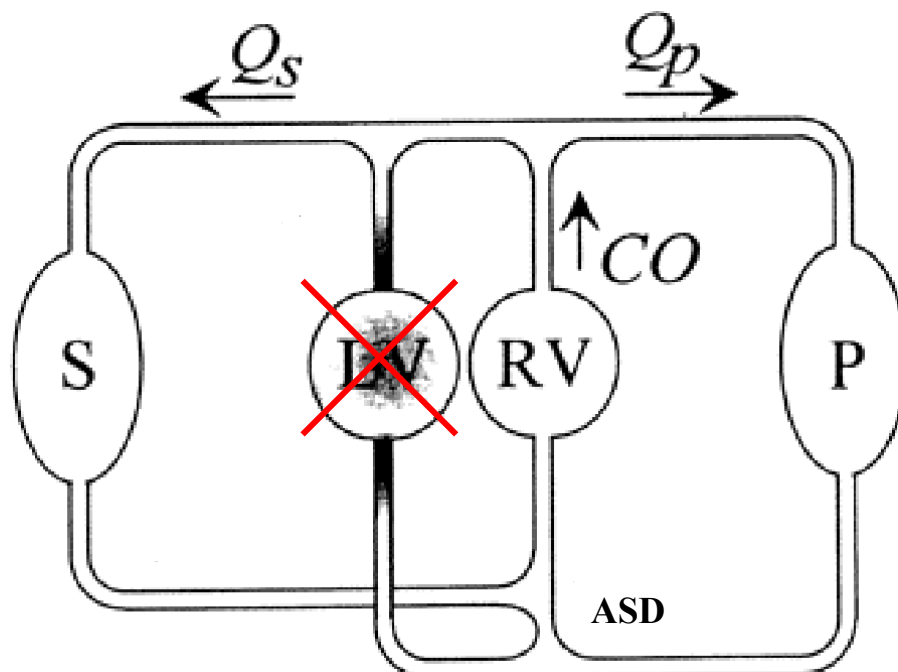
Rycina 2. Schematy porównujące fizjologię krążenia krwi u dzieci z HLHS przed (lewy) i po operacji (prawy) sposobem Norwooda. Widoczny jest wsteczny napływ krwi do aorty wstępującej przed operacją. Kolorem niebieskim zaznaczono prawostronne zespolenie systemowo-płucne stanowiące jedyne źródło napływu krwi do płuc po operacji sposobem Norwooda.

Rutynowo operację przeprowadza się w warunkach krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii. Szczegółowy opis techniczny operacji zamieszczono w rozdziale III. 3. Postępowanie przedoperacyjne ma na celu ustabilizowanie układu krążenia, aby dziecko poddane zostało operacji w optymalnym stanie klinicznym. Skupia się ono na utrzymaniu odpowiedniego rzutu systemowego. Kluczowym elementem jest wczesne rozpoczęcie ciągłego wlewu PGE_1 celem ustabilizowania przepływu systemowego zależnego od drożności przewodu tętniczego. Istotną rolę w wyjaśnieniu roli prostaglandyn oraz prostacykliny w stanach fizjologicznych oraz patofizjologicznych odegrał ośrodek krakowski kierowany przez Prof. dr hab. med. Ryszarda Gryglewskiego.

Rozpoznanie HLHS w okresie prenatalnym umożliwia rozpoczęcie wlewu PGE_1 bezpośrednio po urodzeniu^{75 76}. Ograniczenie nadmiernego

przepływu płucnego odbywającego się kosztem przepływu systemowego udaje się najczęściej osiągnąć w trakcie spontanicznego oddechu noworodka. U dzieci ze znacznie zwiększonym przepływem płucnym stosuje się kontrolowaną wentylację, sedację, porażenie farmakologiczne z równoczesnym zwiększaniem oporu płucnego⁷⁷ poprzez ograniczenie stężenia tlenu w gazach wdychowych⁷⁸, względną hiperkapnię^{79 80 81 82}, podaż w mieszaninie gazów wdychowych dwutlenku węgla⁸³ lub dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe (*PEEP*)^{84 85}. Leki inotropowe stosuje się w stanie ostrej niewydolności prawej komory po uprzednim zrównoważeniu przepływu systemowego i płucnego. Celem obniżenia oporu systemowego stosuje się nitroprusydek sodu (NS)⁸⁶ lub inhibitory fosfodiesterazy np. milrinon. W stanach ciężkiego wstrząsu kardiogenego opornego na leczenie farmakologiczne lub posocznicy wykonuje się operacje wstępne polegające na czasowym zwężeniu tętnic płucnych i utrzymaniu drożności przewodu tętniczego (ciągły wlew PGE₁ lub wprowadzeniu do przewodu „stentu” naczyniowego)⁸⁷.

Okres pooperacyjny charakteryzuje się niestabilnością hemodynamiczną, która często doprowadza do nagłych zgonów. Za ich przyczynę uznawano zespół małego rzutu spowodowany zaburzeniami równowagi między przepływem płucnym i systemowym⁸⁸. Zrozumienie równoległego charakteru przepływu krwi w tych układach uznawane było za kluczowe w skutecznym leczeniu pooperacyjnym noworodków z HLHS. Ponieważ przeciążenie objęściowe prawej komory serca jest najmniejsze, gdy przepływ płucny(Q_p) i systemowy(Q_s) pozostają zrównoważone (Q_p/Q_s=1), postępowanie kliniczne skupiało się początkowo na osiągnięciu tego celu poprzez regulację naczyniowego oporu płucnego. Strategia postępowania mająca na celu zwiększenie oporu płucnego obejmowała wentylację mieszaniną gazów o zmniejszonym stężeniu tlenu (14% do 20 % FiO₂), podaż dwutlenku węgla w gazach wdychowych^{89 90 91 92} oraz hipowentylację⁹³.



Rycina 3. Schemat fizjologii krążenia u dzieci z HLHS po operacji sposobem Norwooda. ASD– ubytek przegrody międzyprzedsionkowej. RV– prawa komora, LV – lewa komora. P- płuca. S – narządy systemowe. CO- rzut serca. Q_s - przepływ systemowy. Q_p - przepływ płucny.

Uważano, że wzrost oporu płucnego ogranicza nadmierny przepływ płucny i poprawia przepływ systemowy zwiększając stabilność hemodynamiczną⁹⁴. Postępowanie takie dawało rozbieżne wyniki⁹⁵. Dalsze doświadczenie kliniczne wskazywało, że jednokomorowy układ krążenia jest bardziej stabilny przy większym ograniczeniu przepływu płucnego ($Q_p/Q_s < 1$). Paradoksalnie, takie postępowanie zwiększa ilość tlenu dostarczaną do tkanek, pomimo istotnej sinicy⁹⁶. Dlatego zaproponowano stosowanie zespolenia systemowo-płucnego o stosunkowo mniejszej średnicy. Dalsze obserwacje wykazały, że postępowanie skupiające się jedynie na utrzymaniu równowagi pomiędzy przepływem płucnym i systemowym nie

jest wystarczające do osiągnięcia dobrych wyników. Pomimo stosowania roztworów kardioplegicznych i hipotermii, jako ochrony mięśnia sercowego, jego funkcja w okresie pooperacyjnym jest upośledzona pomimo perfekcyjnie przeprowadzonej operacji⁹⁷. Zrozumienie konieczności utrzymania całkowitego rzutu serca i minimalizowania obciążenia następczego (*afterload*) serca skłoniło do stosowania leków działających inotropowo dodatnio (dopamina, adrenalina, dobutamina)⁹⁸ z równoczesnym stosowaniem leków obniżających opór obwodowy (fenoksybenzamina, nitroprusydek sodu, milrinon)⁹⁹. W skrajnych sytuacjach stosowano wspomaganie pozaustrojowe z równoczesnym natlenianiem przezbłonowym (ECMO)^{100 101}. W ostatnim okresie zwrócono uwagę na niskie ciśnienie perfuzji wieńcowej spowodowane ucieczką krwi z krążenia systemowego do płucnego przez zespolenie systemowo-płucne w fazie rozkurczu jako przyczynę braku równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem, a wydatkiem energetycznym mięśnia sercowego^{102 103}. Dlatego zespolenie systemowo-płucne zastąpiono alternatywnym źródłem napływu krwi do płuc: połączeniem prawa komora – tętnica płucna^{104 105}.

I.1.7. Czynniki ryzyka leczenia operacyjnego

Etapowe, chirurgiczne leczenie HLHS, w tym pierwszy etap – operacja sposobem Norwooda obarczone jest wysoką śmiertelnością^{106 107 108 109 110 111 112 113 114} wynoszącą od 9 % do 47%. Największą liczbę zgonów obserwuje się w pierwszych 30 dniach po operacji^{115 116 117}, w tym około 50% w dobie operacyjnej^{118 119 120}. Od momentu rozpoczęcia leczenia przez Norwooda wyniki uległy znacznej poprawie, co potwierdzają doniesienia wielu autorów^{121 122}; (również doświadczenia własne) jednak wciąż nie są zadowalające i różnią się istotnie w zależności od ośrodka¹²³. Celem osiągnięcia lepszych rezultatów poszukiwano czynników ryzyka wpływających na leczenie operacyjne^{124 125 126}. Wymieniane są czynniki

anatomiczne: postać anatomiczna wady ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i zarośnięciem zastawki aortalnej, mała średnica aorty wstępującej, masywna niedomykalność zastawki trójdzielnej¹²⁷, restrykcyjny ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, biochemiczne: kwasica metaboliczna w okresie przedoperacyjnym oraz podwyższona wartość bilirubiny, wiek dziecka powyżej 1 miesiąca¹²⁸, wcześniactwo, niska masa urodzeniowa^{129 130}, współistniejące wady pozasercowe oraz długi okres zatrzymania krążenia pozaustrojowego i hipotermii¹³¹. Identyfikacja czynników ryzyka doprowadziła w niektórych ośrodkach do zmniejszenia śmiertelności poprzez dyskwalifikację od leczenia operacyjnego¹³² lub kierowanie dzieci z grupy ryzyka do noworodkowego przeszczepu serca¹³³. Jednak wiele ośrodków podejmuje działania mające na celu osiągnięcie lepszych wyników pomimo stwierdzonych istotnych czynników ryzyka. Obejmują one intensywną i agresywną resuscytację w okresie przedoperacyjnym, modyfikację technik operacyjnych poprawiających warunki hemodynamiczne^{134 135}, skracających lub eliminujących zatrzymanie krążenia pozaustrojowego^{136 137} oraz optymalizację postępowania pooperacyjnego¹³⁸. Wczesny okres pooperacyjny jest krytyczny dla przeżycia noworodka z HLHS. Podkreśla się istotną rolę postępowania pooperacyjnego i jego wpływ na wczesne wyniki leczenia, bowiem operacja sposobem Norwooda stwarza warunki hemodynamiczne wymagające specyficznego postępowania.

I.2.Przełożenie dużych tętnic

Przełożenie dużych tętnic (przełożenie wielkich pni tętniczych, *transposition of the great arteries - TGA*) jest to nieprawidłowe połączenie komór serca i wychodzących z nich dużych naczyń, polegające na odejściu aorty z morfologicznie prawej, a pnia płucnego z morfologicznie lewej komory serca. W TGA utlenowana krew z żył płucnych płynie przez pień płucny ponownie do płuc. Krew żylna z prawego przedsionka poprzez prawą

komorę trafia do aorty i krążenia systemowego. Układy krążenia - płucny i systemowy są rozdzielone, co daje ciężkie niedotlenienie organizmu. Bez leczenia operacyjnego 30% noworodków obarczonych tą wadą umiera w pierwszym tygodniu, a 90% do końca pierwszego roku życia. Podstawowym warunkiem przeżycia noworodka z TGA jest mieszanie się krwi pomiędzy układem krążenia płucnego i systemowego na poziomie przedsionków, komór serca lub wielkich naczyń (przetrwwały przewód tętniczy). Stopień utlenowania krwi zależy od wielkości i liczby miejsc komunikacji oraz od oporów w krążeniu płucnym i systemowym. U noworodków z TGA celem utrzymania drożności przewodu tętniczego stosuje się ciągły wlew prostaglandyny PGE₁. W stanach skrajnego niedotlenienia wykonuje się zabieg Rashkinda (septostomia balonowa-powiększenie balonem komunikacji międzyprzedsionkowej). Postępowaniem z wyboru jest obecnie korekcja anatomiczna wady-operacja sposobem Jatene^{139 140}. Polega ona na przywróceniu prawidłowych warunków anatomicznych oraz hemodynamicznych¹⁴¹. Przeprowadzana jest w warunkach krążenia pozaustrojowego i hipotermii we wczesnym okresie noworodkowym¹⁴².

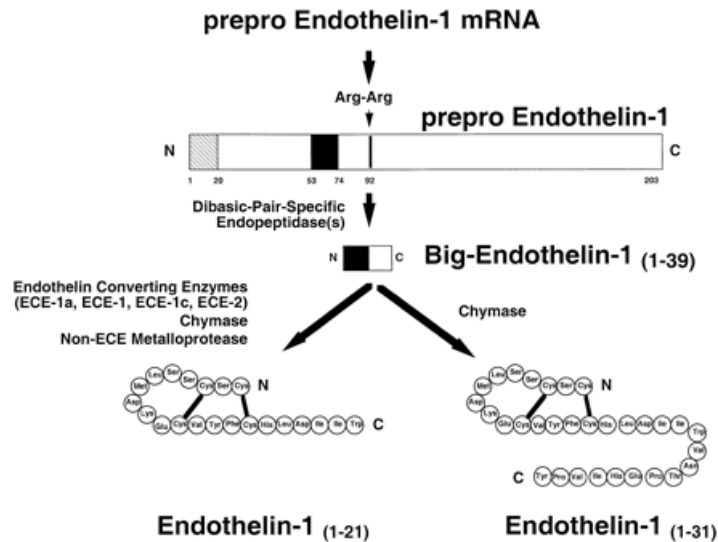
I.3. Endotelina-1

I.3.1. Wiadomości ogólne

Zdolność komórek śródbłónka do wywołania skurczu naczyń wieńcowych opisano w roku 1985¹⁴³, a następnie rolę tę przypisano peptydom uwalnianym przez komórki śródbłónka^{144 145}. W roku 1988 Yanagisawa i wsp. wyizolował i zidentyfikował rodzinę peptydów o własnościach naczynioskurczowych nazwanych endotelinami (*endothelins*)^{146 147}. Rodzina ta obejmuje endotelinę-1 (Et-1), endotelinę-2 (Et-2) i endotelinę-3 (Et-3). Są to peptydy zbudowane z 21 aminokwasów^{148 149}. Et-1 wykazuje duże podobieństwo do peptydu wyizolowanego z jadu węży *Atractaspis engaddensis*¹⁵⁰.

Niedotlenienie jest najsilniejszym czynnikiem stymulującym syntezę i uwalnianie Et-1 przez komórki śródbłonna¹⁵¹, ale również przez leukocyty¹⁵², makrofagi¹⁵³, komórki mięśni gładkich¹⁵⁴, komórki mięśnia sercowego^{155 156}, neurony i astrocyty ośrodkowego układu nerwowego, hepatocyty i komórki mezangialne nerek¹⁵⁷. Et-2 produkowana jest głównie w nerkach i jelitach, oraz w mniejszej ilości w komórkach mięśnia sercowego, łożysku i macicy. Nie ma tak sprecyzowanej funkcji fizjologicznej jak Et-1. Et-3 podobnie jak Et-1 krąży w osoczu, ale źródło jest nieznane. Et-3 została zlokalizowana w dużym stężeniu w mózgu, w przewodzie pokarmowym, nerkach oraz płucach¹⁵⁸.

Et-1 jest najsilniejszym znanym czynnikiem naczynioskurczowym, 100 razy mocniejszym niż adrenalina w równoważnych stężeniach molarnych¹⁵⁹, obkurczającym zarówno naczynia tętnicze jak i żyłne^{160 161 162 163}. Wykazano również udział Et-1 w skurczu oskrzeli¹⁶⁴. Ponadto Et-1 jest czynnikiem chemotaktycznym dla komórek układu immunologicznego¹⁶⁵ oraz aktywatorem procesów zapalnych^{166 167 168 169 170 171 172}. Uczestniczy w procesie angiogenezy^{173 174 175}. Wykazano również udział Et-1 w „remodelingu” tkanek oraz rozwoju embrionalnym^{176 177 178}. Podwyższone stężenie Et-1 w osoczu stwierdzono w pierwotnym i wtórnym nadciśnieniu płucnym^{179 180 181 182}, w zawale mięśnia sercowego^{183 184 185 186 187 188}, w niewydolności krążenia^{189 190 191 192}, w przeroście mięśnia sercowego¹⁹³, po balonowej plastyce naczyń wieńcowych, w systemowym nadciśnieniu pierwotnym, niewydolności nerek¹⁹⁴ oraz w miażdżycy^{195 196}.



Rycina 4. Schemat syntezy Et-1 w komórkach śródbłónka wg Yanagisawa i wsp. (Nature)

I.3.2. Budowa, synteza i eliminacja Et-1

Każda izoforma endoteliny jest produktem ekspresji 3 niezależnych genów. Endotelina-1 uwalniana jest przez komórki śródbłónka w kierunku komórek mięśni gładkich (ok.70%) i światła naczyń, działając auto- i parakrynnie¹⁹⁷. Komórki śródbłónka nie mają zdolności przechowywania Et-1 w zarnistościach sekretorycznych, dlatego czynniki stymulujące powodują transkrypcję mRNA Et-1, syntezę i wydzielanie Et-1 w czasie kilku minut¹⁹⁸. Okres półtrwania mRNA dla Et-1 wynosi ok. 15-20 minut, natomiast okres półtrwania Et-1 w osoczu wynosi ok. 4-7 minut¹⁹⁹. U ludzi gen dla Et-1 jest zlokalizowany na chromosomie 6²⁰⁰. Zidentyfikowano wiele czynników wpływających na transkrypcję genu dla Et-1^{201 202 203 204 205 206} i równocześnie modulujących translację mRNA dla Et-1^{207 208} (patrz rycina 6) . Bezpośrednie produkty białkowe ekspresji genów kodujących endotelinę-1 nie są ostateczne i podlegają obróbce posttranslacyjnej. Pierwotnym produktem jest zbudowana z 203 aminokwasów preproendotelina-1, ulegająca przekształceniu z udziałem specyficznych endopeptydaz do 39-aminokwasowego peptydu zwanego „dużą endoteliną” (*big endothelin*)^{209 210 211}. W przekształceniu „dużej endoteliny” w ostateczną postać uczestniczą 4 izoformy enzymu

konwertującego endotelinę (*ECE*)^{212 213 214 215 216}, proteaza serynowa-chymaza²¹⁷ oraz różne od *ECE* metaloproteinazy. Enzymy te obecne są w komórkach śródbłonka²¹⁸, mięśniówki gładkiej²¹⁹, mięśnia sercowego^{220 221}, makrofagów²²² oraz w osoczu²²³.

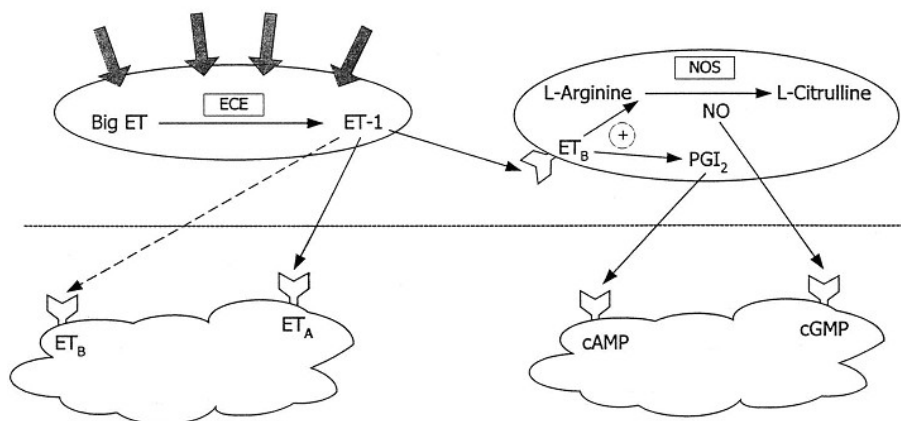
Et-1 jest rozkładana głównie w łożysku wątrobowym, trzewnym i nerkowym przy współudziale proteaz, w tym neutralnej endopeptydazy²²⁴. W stanach zapalnych Et-1 może być również inaktywowana przez leukocyty i ich enzymy (np. katepsyna G)²²⁵. Et-1 eliminowana jest również w płucach, gdzie po połączeniu z receptorami ET_B ulega internalizacji i degradacji^{226 227 228}.

I.3.3. Receptory endotelinowe i efekty komórkowe ich pobudzenia

Endotelina-1 wiąże się z dwoma typami receptorów ET_A²²⁹ i ET_B^{230 231} należących do rodziny receptorów związanych z białkami regulatorowymi G²³².

Komórki śródbłonka

niedotlenienie, cytokiny, czynniki wzrostu, siła ścinająca



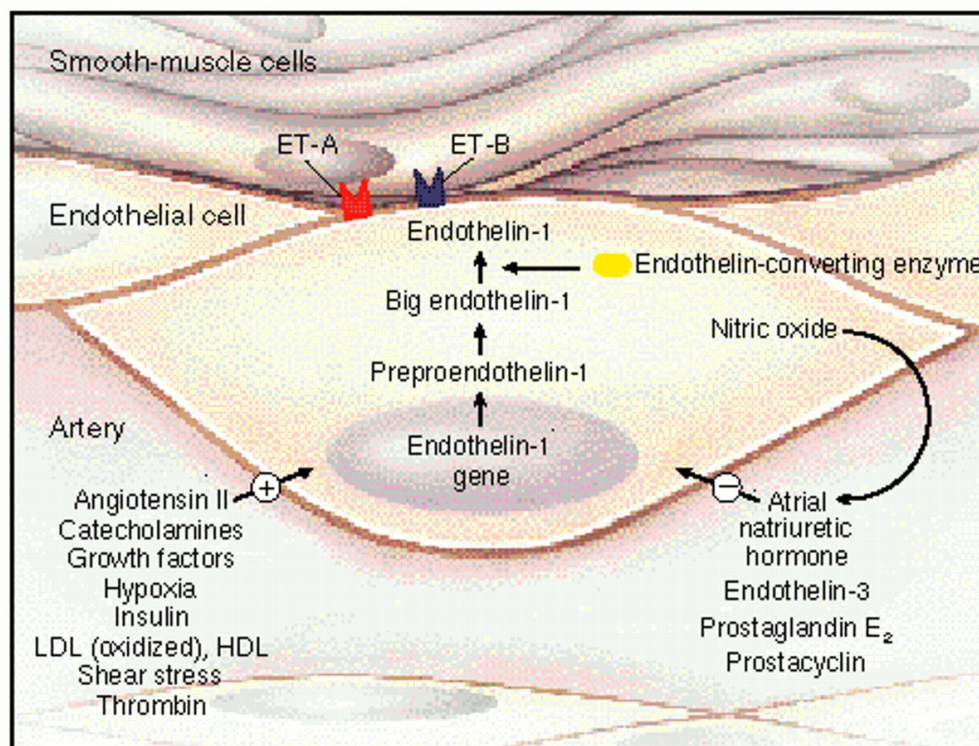
*R. Sławczak
Ogranicz. modyfikacji
Migracja*

Komórki mięśni gładkich naczyń

Rycina 5. Schemat opisujący auto i parakrynnie działanie Et-1 wydzielanej przez komórki śródbłonka.

Wykazano w badaniach eksperymentalnych, że zarówno receptory ET_A jak i ET_B mogą wiązać się z białkiem G_9 jak i G_{11} , które stymulują fosfolipazę C. Podobnie obydwaj typy receptorów mogą wiązać się z białkiem G_s , które aktywuje cyklazę adenylową. Obydwaj receptory mogą również wiązać się z białkiem G_{12} , które hamuje cyklazę adenylową. Wyniki te sugerują, że następstwa stymulacji receptorów endotelinowych mogą różnić się w poszczególnych komórkach w zależności od powiązania receptorów endotelinowych z różnymi białkami regulatorowymi G^{233} .

W układzie naczyniowym receptory ET_A zlokalizowane są na błonach komórkowych mięśni gładkich naczyń, natomiast receptory ET_B lokalizują się głównie na powierzchni komórek śródbłonna²³⁴ i w mniejszym stopniu mięśni gładkich naczyń^{235 236}. Receptory ET_A odpowiedzialne są za efekt naczynioskurczowy, ale również receptory ET_B mogą pośredniczyć w skurczu naczyń. Związanie się Et-1 z receptorem ET_A aktywuje fosfolipazę C, która zwiększa poziom 1,4,5 trifosforanu inozytolu oraz diacyloglicerolu wywołując wzrost stężenia śródkomórkowego jonów wapnia²³⁷ i długotrwały skurcz naczyń²³⁸. Skurcz naczyń utrzymuje się nawet po odłączeniu Et-1 od receptora, prawdopodobnie z powodu utrzymującego się podwyższonego stężenia jonów wapnia w komórkach²³⁹. Tlenek azotu (NO) skraca czas trwania skurczu naczyń przyspieszając powrót wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia do poziomu podstawowego²⁴⁰. Diacyloglicerol oraz jony wapnia stymulują kinazę białkową C, która jest odpowiedzialna za efekt mitogeny Et-1²⁴¹.

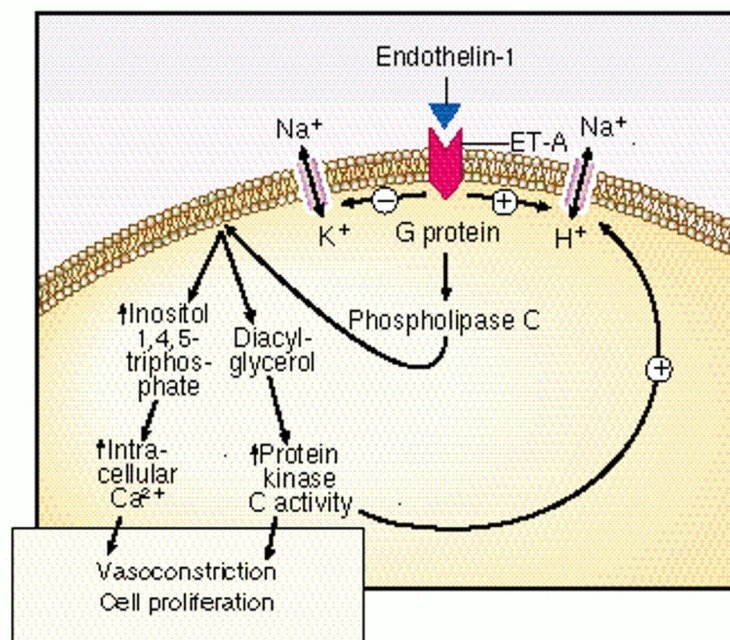


Rycina 6. Schemat ukazujący wpływ różnych czynników na syntezę i uwalnianie Et-1 przez komórki śródbłónka wg Levin'a, N Engl J Med.

Aktywacja receptora ET_B stymuluje uwalnianie tlenku azotu (NO) i prostacykliny (PGI₂)²⁴² wywołując efekt naczyniorozkurczowy^{243 244}, zapobiega apoptozie²⁴⁵ oraz hamuje ekspresję ECE w komórkach śródbłónka²⁴⁶. Regulacja syntezy receptorów endotelinowych przebiega najczęściej równolegle z syntezą Et-1²⁴⁷.

I.3.4. Wpływ Et-1 na czynność mięśnia sercowego

Endotelina-1 wpływa bezpośrednio na czynność mięśnia sercowego²⁴⁸. Wykazano metodą hybrydyzacji „in situ”, że w ludzkim sercu znajduje się mRNA receptorów ET_A i ET_B zlokalizowane w przedsionkach, komorach i komórkach układu przewodzącego²⁴⁹. Et-1 wykazuje działanie inotropowe dodatnie, lusitropowe ujemne oraz hipertroficzne na mięsień sercowy^{250 251 155}. Jednak w stanach patologicznych, takich jak niewydolność krążenia²⁶⁵ oraz w wyniku działania niedokrwienia i reperfuzji Et-1 upośledza zarówno skurczową jak i rozkurczową czynność mięśnia sercowego działając przez receptory ET_A ^{252 302}. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest znany, jednak przypuszcza się, że wynika on z przeładowania komórek mięśnia sercowego jonami wapnia, zmniejszenia zapasów energetycznych w komórkach oraz zmniejszenia wrażliwości miofibryli na jony wapnia²⁵³. Jako prawdopodobny mechanizm wskazuje się również na działanie Et-1



Rycina 7. Mechanizm komórkowy działania Et-1 wg Levin'a N Engl J Med.

przez aktywowanie Na^+/H^+ pompy²⁵⁴, bowiem zastosowanie jej inhibitora (HOE 642) blokuje spadek podatności lewej komory oraz ograniczenie upośledzenia jej kurczliwości²⁵⁵. Układ endotelinowy w sercu aktywowany jest przez przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe serca^{256 257 258}. Wykazano, że Et-1 osiąga znacznie wyższe stężenia w komórkach mięśnia sercowego w porównaniu z poziomem we krwi²⁵⁹.

I.3.5. Endotelina-1 a płuca

Et-1 jest syntetyzowana i uwalniana przez komórki śródbłonna naczyń płucnych²⁵⁴. Może powodować skurcz tętniczych i żylnych naczyń płucnych, jak również wzmacniać skurcz naczyń płucnych wywołany innymi czynnikami naczynioskurczowymi^{159 260}. Skurcz odbywa się za pośrednictwem receptorów ET_A . Et-1 wywołuje również skurcz oskrzeli i zwiększa przepuszczalność naczyń płucnych²⁶¹. Egzogenna Et-1 podana dożylnie doprowadza do obrzęku płuc, prawdopodobnie zwiększając ciśnienie w mikrokrażeniu oraz przepuszczalność naczyń włosowatych. Płuca są głównym narządem zarówno wydzielającym jak i oczyszczającym krew z krążącej Et-1²⁶². W warunkach fizjologicznych procesy te pozostają w dynamicznej równowadze, jednakże w stanach patologicznych takich jak niedotlenienie, niewydolność krążenia i nadciśnienie płucne wydzielanie endoteliny w płucach znacznie przeważa nad jej wychwytywaniem doprowadzając do wzrostu stężenia Et-1 we krwi^{263 264}.

I.3.6. Endotelina a krążenie wieńcowe

Wykazano wpływ endogennej Et-1 na naczynia wieńcowe²⁶⁵. Podanie egzogennej Et-1 do łożyska wieńcowego powoduje skurcz naczyń wieńcowych i niedokrwienie mięśnia sercowego zależne od zastosowanej dawki²⁶⁶. Egzogenna Et-1 może ograniczyć przepływ wieńcowy nawet o 90%²⁶⁷. Niedokrwienie i reperfuzja znacząco nasilają efekt

naczynioskurczowy wywierany przez Et-1 na łożysko wieńcowe poprzez wzrost ekspresji receptorów endotelinowych²⁶⁸. Noradrenalina istotnie wzmacnia naczynioskurczowe działanie Et-1²⁶⁹. Wzrost oporu naczyń wieńcowych w warunkach niewydolności krążenia spowodowany działaniem Et-1 może doprowadzać do zaburzenia równowagi między zapotrzebowaniem, a dostarczaniem odpowiedniej ilości tlenu do komórek mięśnia sercowego²⁷⁰. W stanie niewydolności krążenia serce wychwytuje Et-1, co potwierdza negatywny gradient stężenia Et-1 przez łożysko wieńcowe²⁷¹.

I.3.7. Endotelina-1 a niewydolność krążenia

Niewydolność krążenia wpływa na stężenie wielu czynników humoralnych, w tym Et-1^{272 273 274 275 276 277 278}. Obserwowany w niewydolności krążenia zastój krwi w wątrobie, która jest jednym z głównych narządów wychwytyjących Et-1, sprzyja generowaniu wysokiego stężenia we krwi, korelującego ze stopniem zaawansowania niewydolności krążenia²⁷⁹. Stężenie Et-1 jest również bardzo dobrym wskaźnikiem prawdopodobieństwa zgonu²⁸⁰, lepszym niż klasyfikacja niewydolności krążenia wg NYHA czy frakcja wyrzutowa lewej komory²⁸¹. Niewydolność krążenia jest najczęstszą przyczyną wtórnego nadciśnienia płucnego²⁸². W patomechanizmie jego powstawania uczestniczy Et-1^{283 284}, której stężenie koreluje ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej, z oporem płucnym i stosunkiem oporu płucnego do systemowego²⁸⁵. W stanach niewydolności krążenia Et-1 oddziałuje inotropowo ujemnie na mięsień sercowy^{286 287 288 289 290 291}. Efekt ten znoszony jest przez selektywne blokowanie receptora ET_A^{292 293 294 295 296 297}, co może wynikać z normalizacji wewnątrzkomórkowej homeostazy wapniowej, zmiany kinetyki wiązań aktyna-miozyna oraz zmiany ekspresji receptorów ET_A i ET_B²⁹⁸. W stanach niewydolności krążenia blokery receptorów ET_A zmniejszają opór obwodowy^{299 300}. U pacjentów z ostrą

niewydolnością krążenia zastosowanie nitroprusydku sodu zmniejszyło obciążenie wstępne (*preload*) i następcze (*afterload*) oraz stężenie Et-1 i „big” Et-1 w osoczu przywracając fizjologiczną równowagę między wychwytem, a sekrecją Et-1 w łożysku płucnym, wątrobowym, wieńcowym i obwodowym³⁰¹.

I.3.8. Farmakologiczne blokowanie układu endotelinowego

Odkrycie Et-1 oraz mechanizmów jej działania zapoczątkowało prace nad możliwością farmakologicznej modyfikacji działania układu endotelinowego poprzez stosowanie blokerów receptorów ET_A oraz ET_B³⁰², jak również blokowanie enzymu konwertującego endotelinę (ECE)^{303 304}. Blokowanie ECE przybrało mniejsze znaczenie, gdy odkryto inne enzymy mogące współuczestniczyć w syntezie Et-1. Dlatego zainteresowanie skupia się obecnie na nieselektywnych i selektywnych blokerach receptorów endotelinowych^{305 306 307}, ale brak jest jak dotąd jednoznacznej odpowiedzi, czy większe korzyści terapeutyczne przynosi selektywne blokowanie receptora Et_A, czy nieselektywne obydwóch typów receptorów endotelinowych³⁰⁸. Zablockowanie receptora Et_B ogranicza usuwanie Et-1 przez płuca oraz zmniejsza efekt naczyniorozszerzający w wyniku uwalniania tlenku azotu (NO)^{309 310}. Nie wykazano jak dotąd przydatności klinicznej selektywnego blokowania receptora Et_B³¹¹. Bosentan jest najstarszym nieselektywnym blokerem, dopuszczonym do stosowania zarówno w Stanach Zjednoczonych jak i Europie^{312 313}. Wśród selektywnych blokerów receptora ET_A najwięcej prób klinicznych dotyczy sitaxsentanu, BQ-123 oraz darusentanu. Próby kliniczne z wykorzystaniem blokerów receptorów endotelinowych dotyczą nadciśnienia systemowego^{314 315}, niewydolności nerek^{316 317}, miażdżycy³¹⁸, niewydolności krążenia³¹⁹ i nadciśnienia płucnego³²⁰.

I.3.9. Endotelina-1 a noworodek

Endotelina-1 odgrywa istotną rolę w zmianach hemodynamicznych zachodzących w organizmie noworodka po urodzeniu³²¹. Stwierdzono, że stężenie Et-1 jest znacznie wyższe we krwi pępowinowej niż we krwi matki, a Et-1 uczestniczy w mechanizmach odpowiedzialnych za zamykanie się przewodu tętniczego po urodzeniu³²², jak również w zmianach oporu systemowego i płucnego po odcięciu łożyska³²³. Stężenie Et-1 we krwi jest najwyższe u noworodków i ulega obniżeniu do wartości obserwowanej u dorosłych w wieku 3-6 miesięcy^{324 325 326}. Kojima i wsp.³²⁷ wykazał najwyższe stężenie Et-1 w pierwszej dobie po urodzeniu (8.7 +/- 3.7 pmol/l) i następnie stopniowe jego obniżanie. Yoshibayashi i wsp.³²⁸ stwierdził, że stężenie u zdrowych dzieci poniżej 1 miesiąca życia wynosi 14,27±2,37 pmol/l, w wieku 3-6 miesiąca 10,37±0,85 pmol/l, a w wieku 5-10 lat 8,29±0,97 pmol/l.

II. Założenia i cele pracy

Realizowanie celów niniejszej pracy odbyło się w oparciu o następujące założenia:

1. Zespół niedorozwoju lewego serca jest wadą letalną i stanowi najczęstszą przyczynę zgonów noworodków z wrodzonymi wadami serca. Bez leczenia niemal wszystkie dzieci umierają w pierwszych dniach lub tygodniach życia.
2. Leczenie operacyjne zespołu niedorozwoju lewego serca sposobem Norwooda obarczone jest wysoką śmiertelnością, a około 50% wczesnych zgonów ma miejsce w dobie operacyjnej. Patomechanizm nagłego załamania się układu krążenia pozostaje niewyjaśniony.
3. Endotelina-1 jest najsilniejszym znanym czynnikiem naczynioskurczowym wpływającym na naczynia płucne, systemowe oraz

wieńcowe, a także bezpośrednio oddziałującym na czynność mięśnia sercowego.

4. Zaburzenia obserwowane u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca takie jak niedotlenienie, kwasica, niewydolność krążenia i nadciśnienie płucne sprzyjają syntezie i uwalnianiu endoteliny-1.
5. Możliwa jest farmakologiczna modyfikacja działania układu endotelinowego.

Celem pracy jest prospektywna ocena zależności pomiędzy wczesną przeżywalnością, parametrami hemodynamicznymi i biochemicznymi oraz sposobem leczenia, a okołoperacyjnym stężeniem endoteliny-1 w osoczu noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca leczonych sposobem Norwooda.

Cele szczegółowe obejmują:

1. Porównanie stężenia Et-1 w osoczu u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca i przełożeniem wielkich naczyń (model serca jedno- i dwukomorowy) w okresie leczenia operacyjnego przeprowadzanego w warunkach krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii.
2. Ocenę zależności pomiędzy stężeniem Et-1 w osoczu, a wczesną śmiertelnością okołoperacyjną noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca i przełożeniem wielkich naczyń.
3. Ocenę zależności pomiędzy stężeniem Et-1 w osoczu, a podstawowymi parametrami hemodynamicznymi (systemowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, częstość pracy serca, diureza godzinowa) i biochemicznymi (pH, pCO₂, pO₂,) monitorowanymi w okresie okołoperacyjnym u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca.

4. Ocenę wpływu krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii (czas fazy ochładzania, reperfuzji, zatrzymania krążenia pozaustrojowego oraz stopień hipotermii) na stężenie Et-1 w osoczu operowanych noworodków.
5. Ocenę wpływu postępowania okołoperacyjnego (leki, dwutlenek węgla w mieszaninie gazów wdychowych, średnica zespolenia systemowo-płucnego) na stężenie Et-1 w osoczu u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca.

III. Materiał i metody badań

III.1. Grupa badana i grupa kontrolna

Prospektywnemu badaniu poddano grupę 30 dzieci z HLHS (Grupa I – Grupa badana) leczonych operacyjnie w Klinice Kardiochirurgii Dziecięcej Katedry Chirurgii Pediatrycznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w latach 1999–2002. Z badania wykluczono noworodki operowane sposobem Norwooda z powodu innych WWS. W analizowanym okresie żadne dziecko z HLHS nie zostało zdyskwalifikowane z leczenia operacyjnego. Grupę kontrolną (Grupa II) stanowiło 15 noworodków z TGA leczonych operacyjnie sposobem Jatene (korekcja anatomiczna) w analogicznym okresie w stosunku do grupy badanej. Założono, że grupa badana obejmie dwie podgrupy: Podgrupa I - dzieci z HLHS, które przeżyją dobę operacyjną, Podgrupa II – dzieci z HLHS, które nie przeżyją doby operacyjnej.

W grupie badanej (HLHS) 80% (25/5) stanowili chłopcy. Średnia masa urodzeniowa wynosiła $3,37 \pm 0,62$ kg (1,85-4,25). Z porodów wcześniaczych pochodziło 4 dzieci (13,3%). Średni czas trwania ciąży wyniósł $38,95 \pm 1,89$ tyg. (35,0-42,0). Stan dzieci po urodzeniu oceniany wg skali Apgar³²⁹ wyniósł $8,76 \pm 1,38$ pkt. (5,0-10,0). Szesnaścioro dzieci urodziło się z ciąży 1, pozostałe od 2 do 7 (średnio $1,93 \pm 1,36$). U wszystkich dzieci przed operacją zastosowano ciągły wlew prostaglandyny E₁ (allprostadil) w średniej dawce

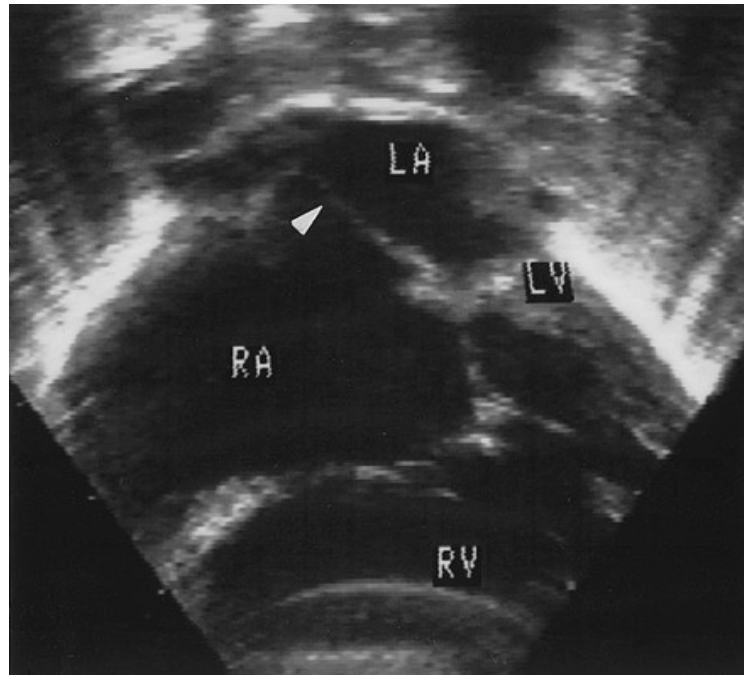
0.029±0.0091 µg/kg/min (0.0133-0.044). U 3 dzieci w okresie przedoperacyjnym stosowano ciągle wlew dopaminy w średniej dawce 3.1±0.57 µg/kg/min (2.5-3.5). Średni wiek w chwili operacji wyniósł 17.0±11.1 dni (6.0-48.0), a średnia masa ciała 3.49±0.60 kg (1.7-4.40) i była nieznacznie wyższa niż urodzeniowa masa ciała. Dane demograficzne w grupie kontrolnej nie różniły się istotnie w stosunku do grupy badanej i zostały zawarte w Tabeli 1.

Tabela I. CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ I GRUPY KONTROLNEJ

Parametr	HLHS	TGA	p
Liczba dzieci	30	15	
Wczesna śmiertelność	6/30 (20%)	0	0,11
Płeć (K/M)	5/25 (16,6%)	6/9 (66%)	0,09
Średni wiek w chwili operacji [dni]	17 (6-48)	6 (4-8)	0,001
Średnia masa urodzeniowa [kg]	3,37 (1,85-4,25)	3,32 (2,58-4,2)	0,45
Kolejność ciąży	1,93 (1-7)	2,86 (1-5)	0,02
Średni wiek ciążowy [tyg.]	38,95 (35-42)	40 (37-41)	0,06
Punktacja wg Apgar	8,76 (5-10)	8,86 (6-10)	0,96
Średnia długość ciała [cm]	55,58 (48-59)	53 (50-62)	0,11
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	0,19 (0,13-0,23)	0,19 (0,17-0,23)	0,16

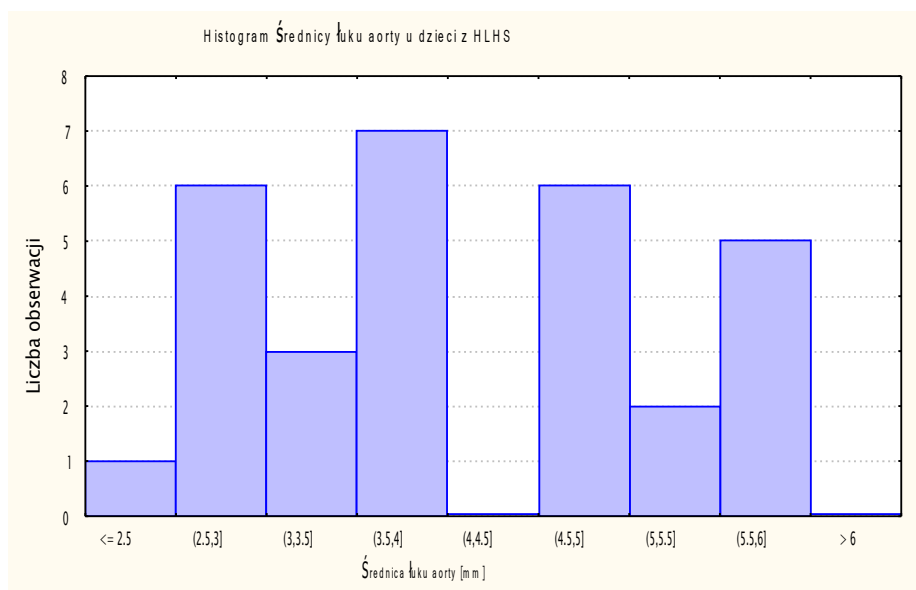
III.2. Proces diagnostyczny

Badania diagnostyczne wykonano w Klinice Kardiologii Dziecięcej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Rutynowy proces diagnostyczny obejmował badanie fizykalne, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badanie elektrokardiograficzne, echokardiograficzne i podstawowe badania biochemiczne. Decydującym o ustaleniu rozpoznania było badanie echokardiograficzne, w którym ocenie poddano parametry morfologiczne lewej komory, morfologię zastawki aortalnej i dwudzielnej, średnicę aorty wstępującej, łuku aorty i aorty zstępującej, komunikację na



poziomie przedsionków oraz dodatkowo kierunek przepływu krwi przez przetrwały przewód tętniczy oraz aortę wstępującą.

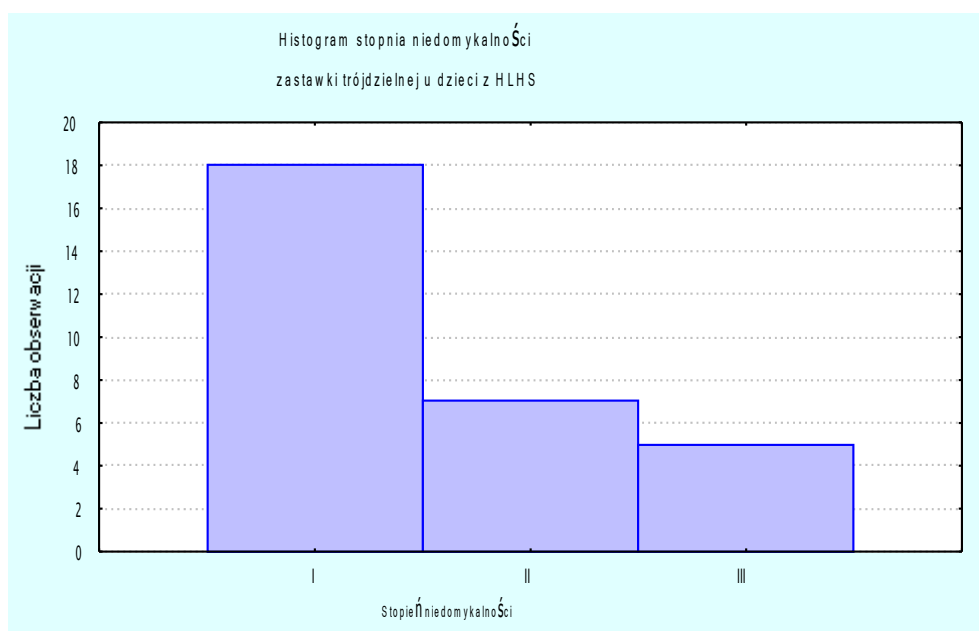
Rycina 8. Obraz echokardiograficzny (projekcja czterojamowa) u noworodka z HLHS. LA- lewy przedsionek, LV- szczytkowa lewa komora. RA- prawy przedsionek. RV- prawa komora. Strzałka wskazuje komunikację na poziomie przedsionków.



Rycina 9. Średnica łuku aorty u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca oceniana

w badaniu echokardiograficznym

U 3 (10%) dzieci wstępne rozpoznanie ustalono z wykorzystaniem płodowego badania echokardiograficznego. W grupie kontrolnej szczegółowo oceniano wielkość lewej komory, komunikację na poziomie przedsionków, anatomię odpływów z obydwóch komór oraz anatomię naczyń wieńcowych.



Rycina 10. Stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej u dzieci przed operacją oceniany badaniem echokardiograficznym³³⁰ wg trójstopniowej skali.

Tabela II. Parametry biochemiczne u dzieci z HLHS i TGA przed operacją

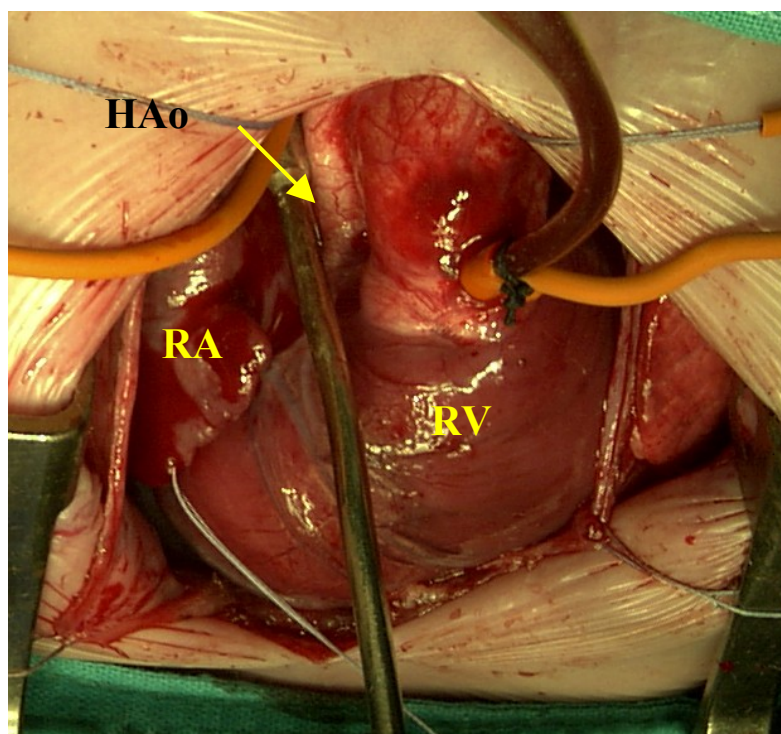
Parametr	HLHS śr. (min-maks)	TGA śr.(min-maks)	P
pH	7.39±0.05 (7.32-7.51)	7.36±0.032 (7.3-7.41)	0.135
pCO ₂ [mmHg]	39.02±7.52(25.0-53.3)	38.00±6.32(32.0-50.2)	0.543
pO ₂ [mmHg]	35.64±5.71(25.0-46.0)	28.15±4.62(23.1-36.0)	0.0002
BE [mmol/l]	-0.812±4.11(-6.4 - 10.0)	-2.83±2.12 (-5.9-0.4)	0.173
Utlonowanie krwi tętniczej [%]	67.47±10.75(42.0-83.0)	49.59±11.1 (38.5-67.0)	0.000064

III.3. Technika leczenia operacyjnego, krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii

Metoda operacyjna

Pacjentów znieczulano stosując fentanyl w dawce początkowej 25µg/kg m.c., którą następnie uzupełniano indywidualnie w zależności od reakcji biologicznej organizmu. Pancuronium zastosowano do blokady nerwowo-mięśniowej w dawce od 0,1 do 0,4 mg/kg m.c. W trakcie znieczulenia monitorowano stan dziecka wykorzystując zapis elektrokardiograficzny, bezpośredni pomiar ciśnienia w tętnicy promieniowej lub udowej, pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego, stopień wysycenia krwi tętniczej tlenem z użyciem pulsoksymetru, temperaturę w jamie nosowej, przełyku oraz w odbytnicy, stężenie tlenu w gazach wdychanych. Okresowo oznaczano wartość pH, pCO₂ i pO₂ we krwi tętniczej oraz wskaźnik hematokrytu.

Operację wykonywano z dostępu przez środkowe cięcie mostka. Po usunięciu grasicy podłączano krążenie pozaustrojowe wprowadzając kaniulę tętniczą do pnia płucnego oraz kaniulę żylną do prawego przedsionka. Rozpoczynano krążenie pozaustrojowe i równocześnie ochładzano dziecko do temperatury ok. 18 st.C. mierzonej w odbytnicy. Bezpośrednio po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego zamykano czasowo tętnice płucne. Celem ochrony mięśnia sercowego w czasie niedokrwienia podawano jednorazowo izotoniczny, hiperkaliemiczny roztwór chlorku sodu uzupełniony 16 mmol/l chlorku potasu o temperaturze 4 st. C. w dawce 15 ml/kg m.c. Po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego, w warunkach głębokiej hipotermii, przez otwór kaniulacyjny w uszku prawego przedsionka wycinano fragment przegrody pierwotnej aby zapewnić swobodny przepływ krwi między przedsionkami. Odcinano pień płucny przed rozwidleniem,



Rycina 11. Zdjęcia śródoperacyjne noworodka z HLHS w trakcie operacji sposobem Norwooda. Widoczna jest kaniula aortalna wprowadzona do pnia płucnego. HAo – niedorozwinięta aorta wstępująca. RA – prawy przedsionek. RV – prawa komora.

a powstały dystalnie otwór w tętnicy płucnej zamykano łatą z homogenego materiału. Podwiązywano przetrwały przewód tętniczy od strony tętnicy płucnej, a tkankę przewodową od strony aorty wycinano. Nacinano na krzywiznie mniejszej łuk aorty, aortę wstępującą począwszy od opuszki aorty oraz aortę zstępującą sięgając poniżej zwężenia cieśni aorty. Rekonstruowano nierozwiniętą aortę przy pomocy łaty z materiału homogenego i zespalaną ją z pniem płucnym. Wznawiano krążenie pozaustrojowe. W trakcie ogrzewania dziecka zespalano pień ramienny głowowy z prawą tętnicą płucną rurką politetrafluoroetylenową o średnicy 3,5 lub 4,0 mm. Zespolenie systemowo-płucne o średnicy 4,0 mm zastosowano u 20 dzieci, a 3,5 mm u pozostałych 10. Klatkę piersiową zamykano warstwowo lub stosowano odroczone

zamknięcie klatki piersiowej w przypadku objawów niestabilności hemodynamicznej dziecka. Zastosowano rutynową technikę krążenia pozaustrojowego wykorzystywaną w Klinice do przeprowadzania operacji WWS u noworodków^{331 332 333}. Użyto oksygenatory membranowe (Dideco 701) z układem rur poliwinylowych oraz pompę rolkową (Jostra). Układ do krążenia pozaustrojowego wypełniano heparynizowanym koncentratem krwinek czerwonych (siarczan heparyny w dawce 30 mg), do którego dodawano 20 ml 8,4% wodorowęglanu sodu, metylprednizolon w dawce 30 mg/kg m. c., cefalosporynę III generacji oraz furosemid w dawce 1 mg/kg m.c. Dodatkowo do prawego przedsionka podawano siarczan heparyny w dawce 2 mg/kg m.c. Po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego stosowano przepływ 2,4 l/min/m² powierzchni ciała stopniowo go ograniczając przy osiągnięciu temperatury ok. 18 st. C w odbyticy. Równowagę kwasowo-zasadową kontrolowano wg strategii określanej jako „pH-stat”^{334 335}

W okresie reperfuzji do układu krążenia pozaustrojowego podawano mannitol w dawce 0,5 g/kg m.c. oraz glukuronian wapnia w dawce 1 g. Po odłączeniu krążeniu pozaustrojowego działanie heparyny neutralizowano stosując protaminę w dawce 1:1 [mg] w stosunku do podanej heparyny.

W okresie pooperacyjnym wszystkich pacjentów poddawano paraliżowi farmakologicznemu stosując bromek pancuronium w dawkach podzielonych podawanych co 2-4 godziny (0,1 mg/kg m.c). Jako lek przeciwbólowy stosowano fentanyl w średniej dawce 5 µg/kg/h^{336 337}. Po 12 – 16 godzinach, gdy uzyskano stabilność hemodynamiczną wstrzymywano podaż pancuronium i fentanylu, a jako lek przeciwbólowy stosowano siarczan morfiny (100 do 300 µg/kg). W okresie pooperacyjnym stosowano zsynchronizowaną przerywaną wentylację obowiązkową (SIMV). Punkt wyjścia stanowiła wentylacja kontrolowana objętościowo (respirator Siemens 900C, Szwecja) 20 ml/kg m.c. z częstością 20/min. mieszaniną gazów o takim stężeniu tlenu, aby uzyskać utlenowanie krwi tętniczej ok. 70-75%.

Rutynowo jako profilaktykę okołoperacyjną stosowano antybiotyki (cefalosporyna III generacji). Wypełnienie łożyska naczyniowego regulowano w oparciu o wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego utrzymywanego pomiędzy 5-10 mmHg. Równocześnie rejestrowano podstawowe parametry: częstość pracy serca, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi w pomiarze bezpośrednim, godzinową diurezę, wysycenie krwi tętniczej tlenem przy pomocy pulsoksymetru, oraz wartości krwi tętniczej: pH, ciśnienie parcjalne tlenu (pO_2) oraz dwutlenku węgla (pCO_2). Podaż dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdechowych kontrolowano kapnometrem (N-1000, Nellcor, Hayward, USA).

III.4. Metodyka wykonywanych oznaczeń stężenia Et-1 w osoczu.

„Stężenie endoteliny-1 w osoczu krwi tętniczej” zwane będzie dalej dla uproszczenia „stężeniem Et-1” lub „poziomem Et-1”. Oznaczeń stężenia Et-1 dokonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Próbkę krwi pobierano równoległe z pobieraniem krwi do rutynowych badań wartości gazometrycznych krwi po uzyskaniu bezpośredniego dostępu do naczynia tętniczego, które stanowiła tętnica promieniowa lub udowa.

Oznaczeń stężenia Et-1 dokonywano:

1. bezpośrednio po znieczuleniu dziecka przed operacją
2. ok. 4 min od rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego w fazie ochładzania
3. w fazie reperfuzji po uzyskaniu temperatury ok. 35 st. C w odbytnicy
4. 2 godziny po operacji
5. 4 godziny po operacji
6. 6 godzin po operacji
7. 8 godzin po operacji
8. 12 godzin po operacji
9. 20 godzin po operacji.

Próbkę 2 ml krwi tętnicznej pobierano do szklanej, schłodzonej probówki z dodatkiem 4 mg EDTA jako antykoagulantu (POCH, Polska) i 2000 KIU aptotyminy (Sigma, USA). Probówki z krwią zabezpieczone w lodzie natychmiast przenoszono do laboratorium. Krew po dostarczeniu do laboratorium odwirowywano przy 3000 g w temperaturze +4 st. C w wirówce chłodzonej (Hereus, USA). Osocze krwi zamrażano i przechowywano w temperaturze minus 20 st. C do chwili wykonania oznaczeń. Stężenie Et-1 w osoczu krwi oznaczano Et-1 metodą radioimmunologiczną^{338 339} przy użyciu zestawów Phoenix Peptide (USA), po wcześniejszej ekstrakcji peptydu, wykonanej zgodnie z zaleceniami producenta zestawu diagnostycznego. Osocze krwi po zakwaszeniu 1% kwasem trifluoroctowym (Sigma, USA) (1:1,v/v) wirowano w wirówce chłodzonej w temperaturze +4 st. C (Hereus, USA) przy 7000 g przez 20 minut. Supernatant nakładano na kolumnienki Sep-pak Classic C18 (Waters, USA) Po trzykrotnym przepłukaniu kolumn 1% kwasem trifluoroctowym eluowano peptyd przy pomocy 60% roztworu acetonitrylu (BDH Chemicals, England) w 1 % kwasie trifluoroctowym. Eluat odparowano w atmosferze azotu. Suchą pozostałość rozpuszczano w buforze dołączonym do zestawu diagnostycznego bezpośrednio przed wykonaniem oznaczenia.

Równolegle wykonano ocenę odzysku ekstrakcji próbek. Do próbek przeznaczonych do ekstrakcji dołączano dwie dodatkowe próbki osocza: pierwsza (A) z dodatkiem roztworu wzorcowego o znanym stężeniu (1:1 v/v), a druga (B) rozcieńczona identyczną objętością buforu (1:1 v/v). Po ekstrakcji i dokonaniu oznaczeń wyniki podstawiono do wzoru jak poniżej:

$$\% \text{ odzysku} = \frac{\text{St. Et-1 w próbce A} - \text{St. Et-1 w próbce B}}{\text{St. Et-1 w roztworze wzorcowym}}$$

Odzysk z próbek osocza ekstrahowanych w celu oznaczenia Et-1 wynosił średnio 84% (+/- 4%), co uwzględniono przy obliczeniach.

Zasada oznaczeń RIA opiera się na współzawodnictwie pomiędzy peptydem znakowanym izotopem jodu ^{125}I i nieznakowanym peptydem (standard lub badana próbka) o miejsca wiązania na cząsteczkach swoistego przeciwciała.



1. Im wyższe stężenie nieznakowanego peptydu, tym mniej znakowanego peptydu zwiąże się z przeciwciałem. Kompleks antygen–przeciwciało strącano przy pomocy drugiego przeciwciała i mierzono aktywność osadów. Radioaktywność osadów mierzono przy użyciu licznika scyntylicyjnego promieniowania gamma firmy Beckman (USA). Czas pomiaru wynosił 1 minutę, a błąd zliczeń był mniejszy niż 1%. Do każdej serii oznaczeń dołączono surowice kontrolne. Na podstawie aktywności uzyskanych dla próbek wzorcowych określano standardową krzywą w oparciu, o którą określono stężenie peptydu w próbkach badanych. Po uwzględnieniu objętości materiału użytego do ekstrakcji oraz wydajności ekstrakcji przeliczano uzyskane wartości na stężenie. Stężenie pg/próbkę przeliczono stosownie do użytej objętości próbki na pmol/l. Czulość zestawu wynosiła 20-50 pg/próbkę. CV wewnątrz serii wynosiło 3,2%, a między seriami 6,7%. Producent podaje następujące możliwe reakcje krzyżowe: Endotelina 1 – 100%, Endotelina 2 – 3.5%, Endotelina 3 – 28%.

III.5. Zagadnienia metodologiczne

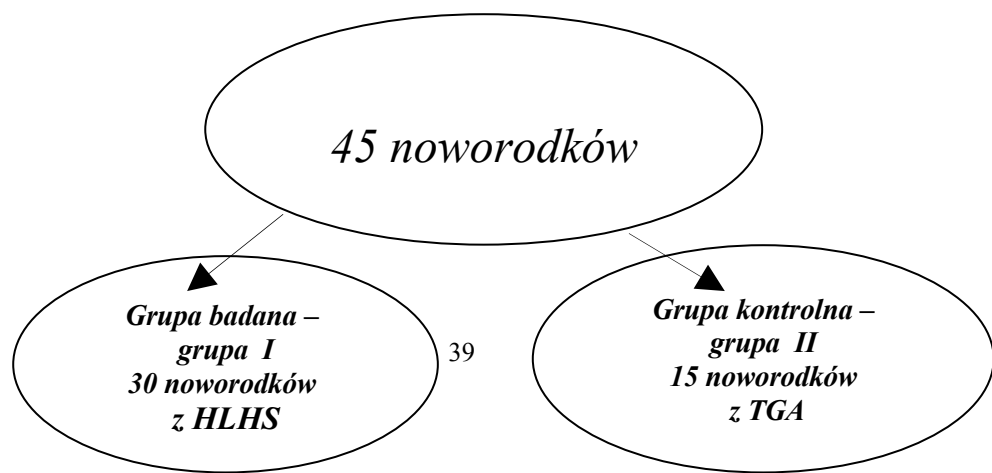
Ocena endogennej generacji Et-1 na podstawie zmian stężeń Et-1 w osoczu obarczona jest błędem, ponieważ Et-1 w sposób preferencyjny wydzielana jest przez komórki śródbłonna w kierunku sąsiadujących miocytów naczyniowych, w mniejszym stopniu do przepływającej krwi³⁴⁰. Ponadto analiza kinetyki interakcji Et-1 ze specyficznymi receptorami wydaje się wskazywać, że większość Et-1 pozostaje z nimi związana. Nie kwestionując powyższych zastrzeżeń co do wartości pomiaru Et-1 we krwi, można przyjąć, że zmienność stężenia Et-1 odzwierciedla wahania generacji tego peptydu w ustroju. W warunkach klinicznych pomiar stężenia Et-1 w osoczu jest jedynym możliwym pomiarem, który uwzględnia dynamiczne zmiany układu związane z syntezą i uwalnianiem Et-1. Stężenie Et-1 we krwi zależy od jego syntezy, oczyszczania i rozpadu Et-1.

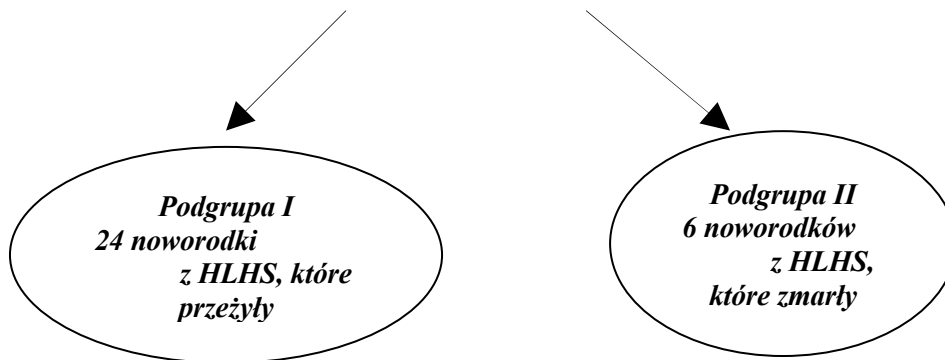
III.6. Analiza statystyczna

Wyniki dla zmiennych epidemiologicznych, hemodynamicznych oraz biochemicznych przedstawiono jako średnie arytmetyczne ± odchylenie standardowe; wartość minimalna-maksymalna). Wyniki prezentowane na wykresach obejmują średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy. Zgodność rozkładu poszczególnych zmiennych z rozkładem normalnym skontrolowano testem W Shapiro-Wilka. Ponieważ rozkład większości zmiennych był różny od rozkładu normalnego do porównania badanych grup stosowano test U Manna-Whitneya dla zmiennych niepowiązanych, oraz test Wilcoxon dla zmiennych powiązanych. Do porównania zmiennych nieparametrycznych zastosowano dokładny test Fishera. Analizę korelacji przeprowadzono stosując test rang Spearmana. Wpływ zmiennych niezależnych na przeżycie przeanalizowano z wykorzystaniem regresji logistycznej. Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej wynosiło mniej niż 5% ($p < 0,05$). Analizy statystycznej dokonano z wykorzystaniem komputerowego pakietu Statistica 5.1 (StatSoft Inc).

IV. Wyniki

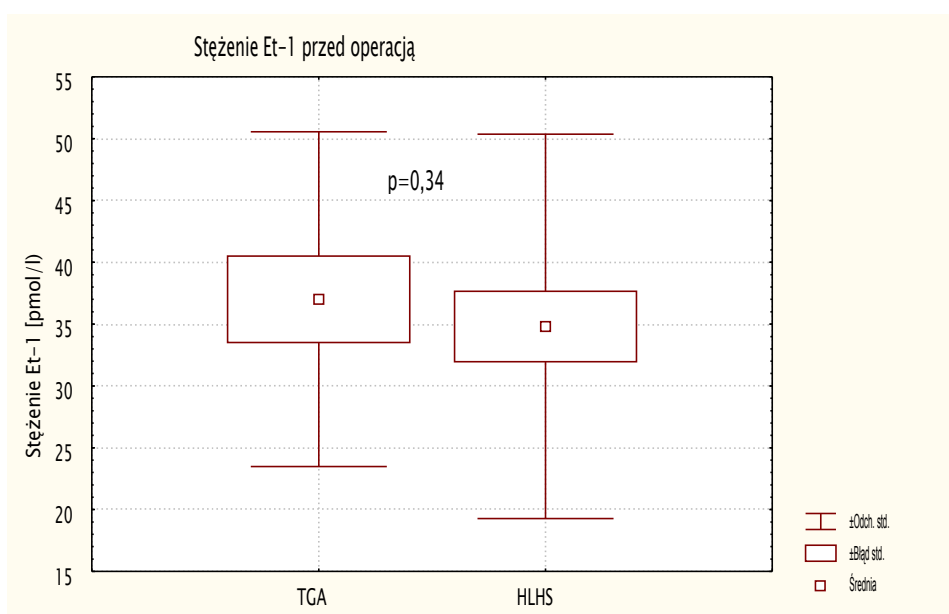
W grupie 30 dzieci z HLHS (grupa I) operowanych sposobem Norwooda w dobie operacyjnej zmarło 6 (20%) dzieci. Zgony miały miejsce w okresie 6-8 godzin po operacji, a ich przyczyną był gwałtownie przebiegający wstrząs kardiogeny. Wszystkie dzieci z TGA (grupa II) przeżyły okres okołoperacyjny.



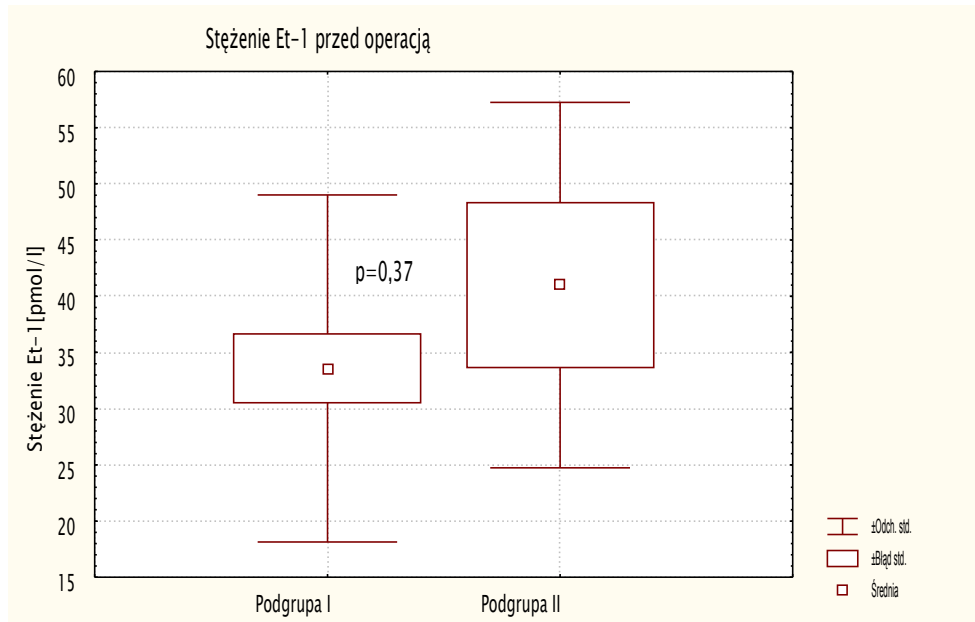


IV.1. Stężenie Et-1 przed operacją

Stężenie Et-1 przed operacją nie różniło się istotnie między grupą badaną (HLHS) i grupą kontrolną (TGA) ($37,02 \pm 13,54$ versus $34,82 \pm 15,54$ pmol/l, $p = n.s.$). U dzieci z HLHS, które zmarły (podgrupa II) wykazano nieznacznie wyższe, średnie stężenie Et-1 ($41,00 \pm 16,25$ versus $33,58 \pm 15,43$; $p > 0,05$). Nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem Et-1 w okresie przedoperacyjnym, a płcią, parametrami demograficznymi, anatomicznymi i biochemicznymi oraz całkowitą dawką zastosowanej PGE_1 w żadnej z grup.

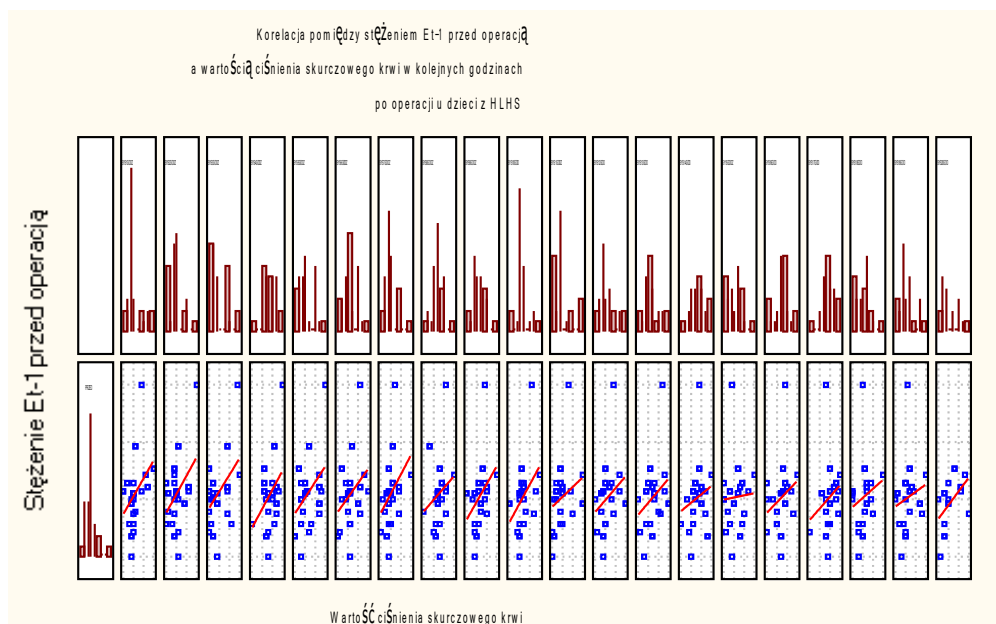


Rycina 12. Stężenie Et-1 przed operacją u dzieci z HLHS i TGA



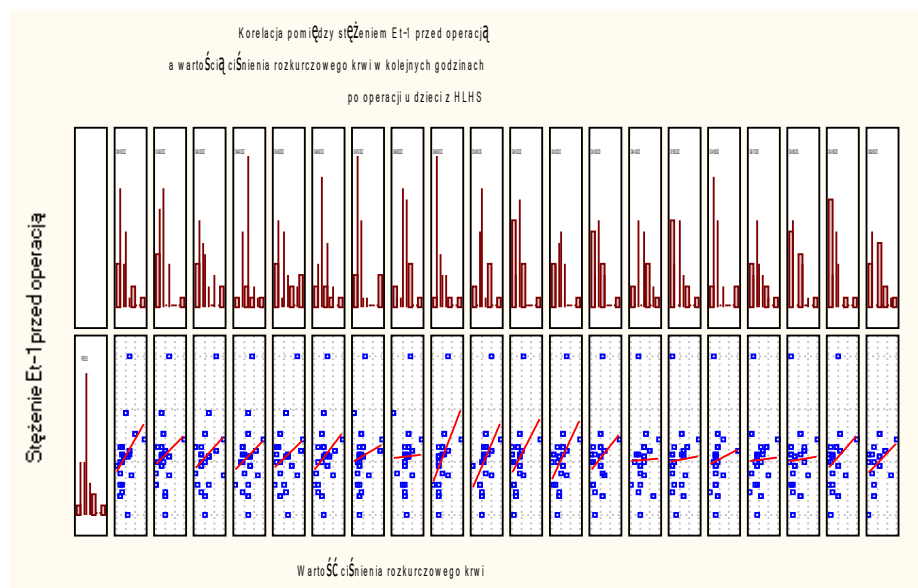
Rycina 13. Stężenie Et-1 przed operacją w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS

Również postać anatomiczna HLHS nie wpływała znacząco na stężenie Et-1 przed operacją. Jednak należy podkreślić, że wszystkie dzieci z podgrupy II pomimo braku istotności statystycznej miały postać anatomiczną HLHS z zarośnięciem zastawki aortalnej i niedorozwojem zastawki dwudzielnej. Poziom Et-1 przed operacją korelował istotnie z średnim ciśnieniem krwi w trakcie krążenia pozaustrojowego w fazie ochładzania ($R=0,52$ $p<0,005$) oraz w fazie reperfuzji ($R=0,52$, $p<0,003$) w grupie dzieci z HLHS. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem Et-1 przed



operacją, a ciśnieniem skurczowym krwi (istotną w godzinach 2,6,7,8,9,10,11,16,18,19,20,21) oraz ciśnieniem rozkurczowym krwi w okresie pooperacyjnym (istotną w godzinach 1,6,9,10,11,12,21) u dzieci z HLHS.

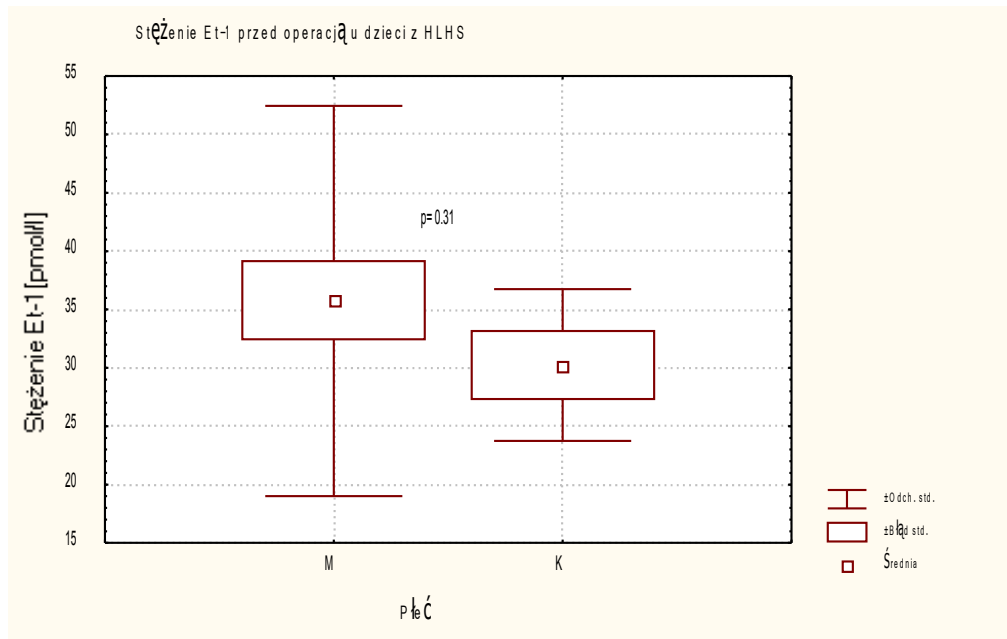
Rycina 14. Analiza korelacji stężenia Et-1 przed operacją i ciśnienia skurczowego krwi w kolejnych pomiarach po operacji u dzieci z HLHS (test Spearmana)



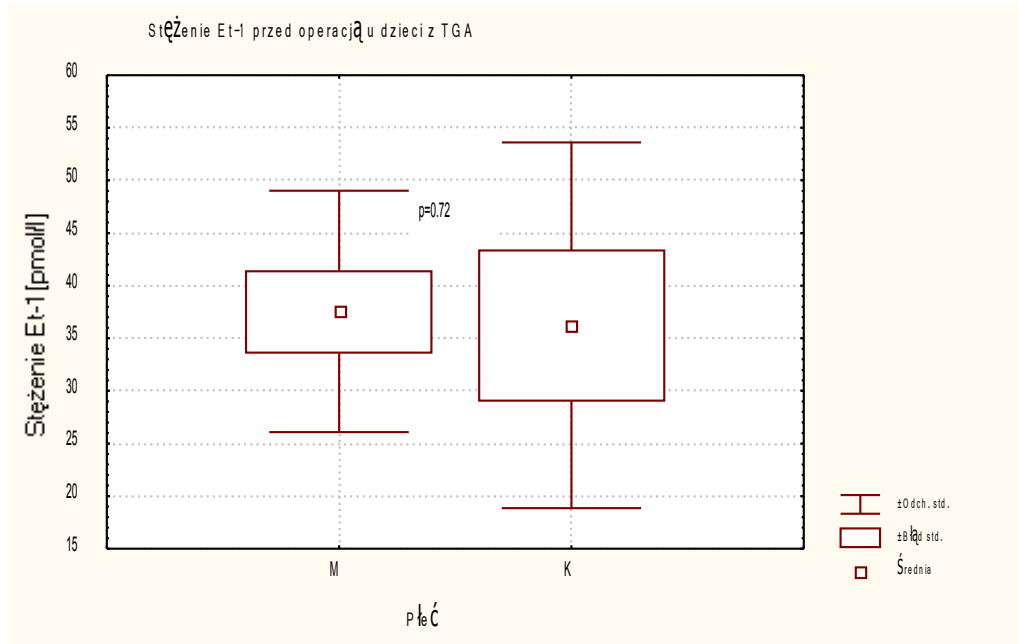
Rycina 15. Analiza korelacji stężenia Et-1 przed operacją i ciśnienia rozkurczowego krwi w kolejnych pomiarach po operacji u dzieci z HLHS (test Spearmana)

Podobne trendy obserwowane u dzieci z TGA nie uzyskały istotności statystycznej. Nie obserwowano korelacji pomiędzy pozostałymi parametrami hemodynamicznymi i biochemicznymi rejestrowanymi w okresie pooperacyjnym, a stężeniem Et-1 przed operacją. Nie stwierdzono istotnej

różnicy w stopniu niedomykalności zastawki trójdzielnej przed operacją między podgrupami, jak również nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 przed operacją, a stopniem niedomykalności zastawki trójdzielnej ocenianej badaniem echokardiograficznym. Nie wykazano korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 przed operacją a: wiekiem operowanych dzieci, powierzchnią ciała, średnią czynnością serca przed operacją, poziomem bilirubiny (średnim i maksymalnym), pO₂, pCO₂, pH krwi tętniczej przed operacją, wartością wskaźnika sercowo-płucnego przed operacją oraz diurezą godzinową w okresie pooperacyjnym.



Rycina 16. Stężenie Et-1 przed operacją w zależności od płci u dzieci z HLHS (M- płeć męska, K- płeć żeńska)



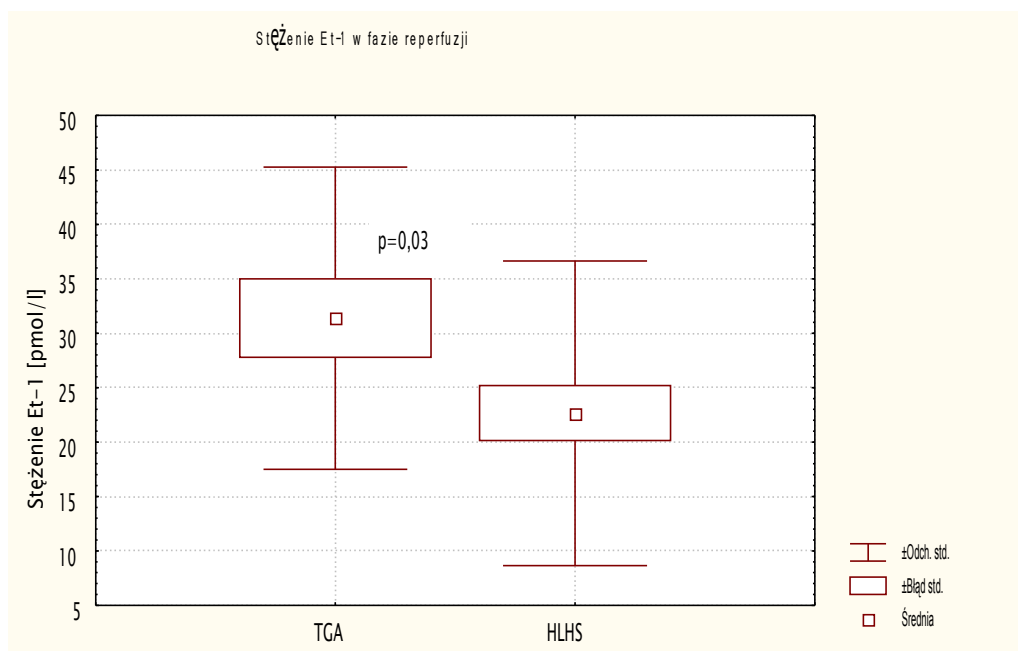
Rycina 17. Stężenie Et-1 przed operacją w zależności od płci u dzieci z TGA (M- płeć męska, K- płeć żeńska)

IV.2 Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego

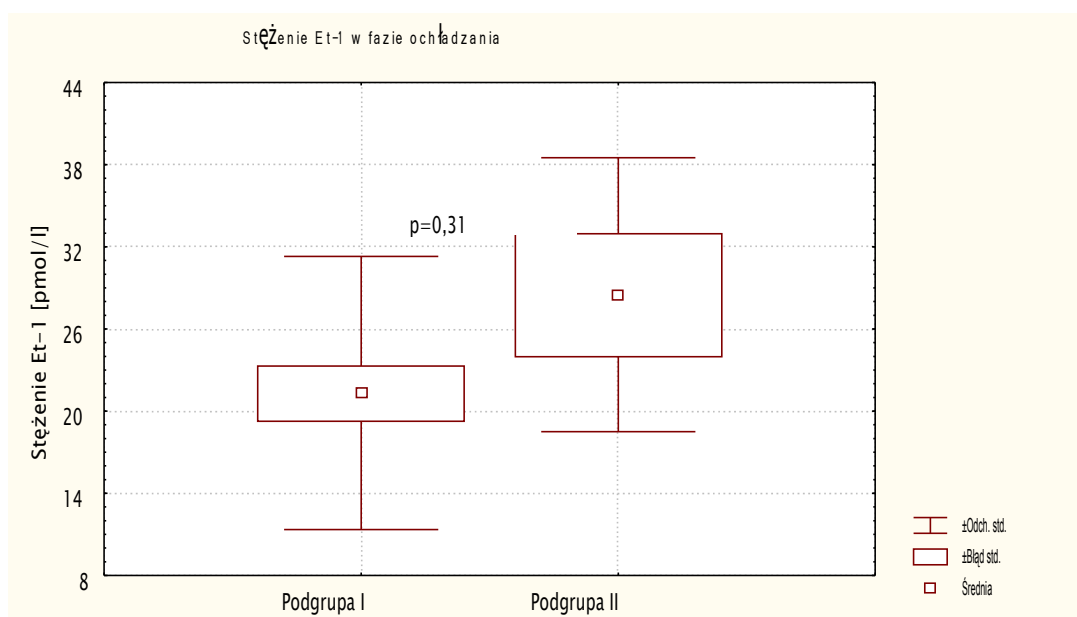
Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego, zarówno w fazie ochładzania i reperfuzji było niższe w obydwu grupach w porównaniu z okresem przed i pooperacyjnym.



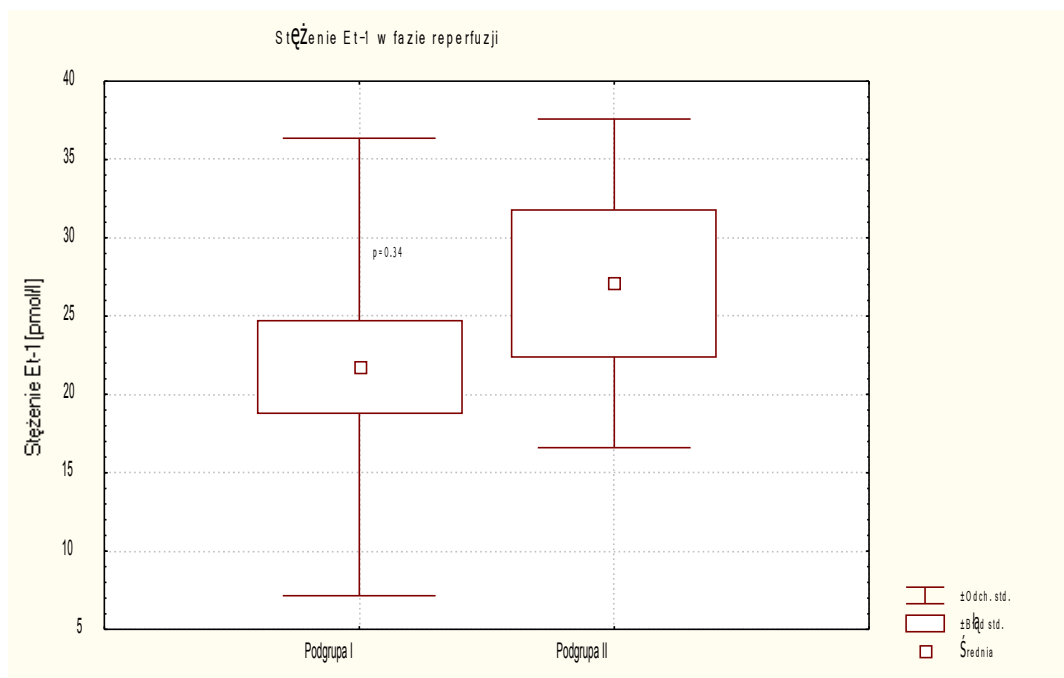
Rycina 18. Stężenie Et-1 w fazie ochładzania u dzieci z HLHS i TGA



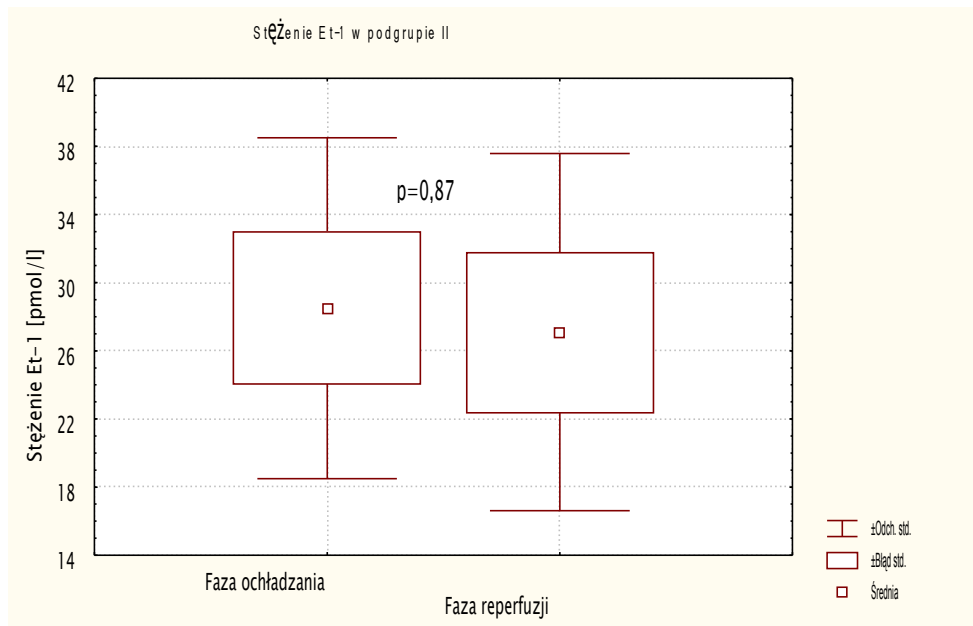
Rycina 19. Stężenie Et-1 w fazie reperfuzji u dzieci z HLHS i TGA



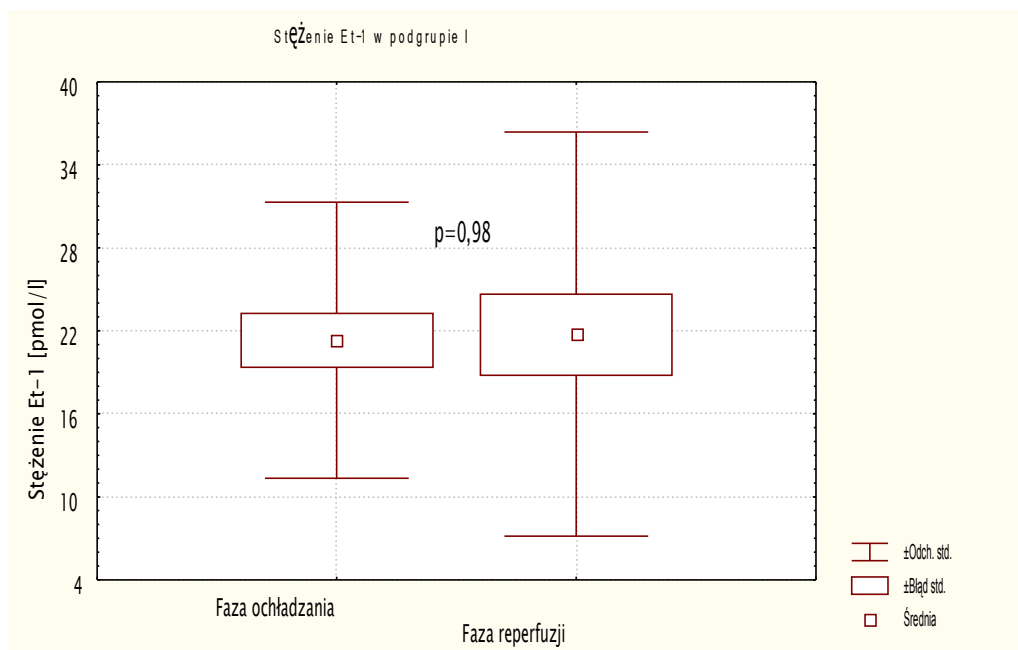
Rycina 20. Stężenie Et-1 w fazie ochładzania w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS



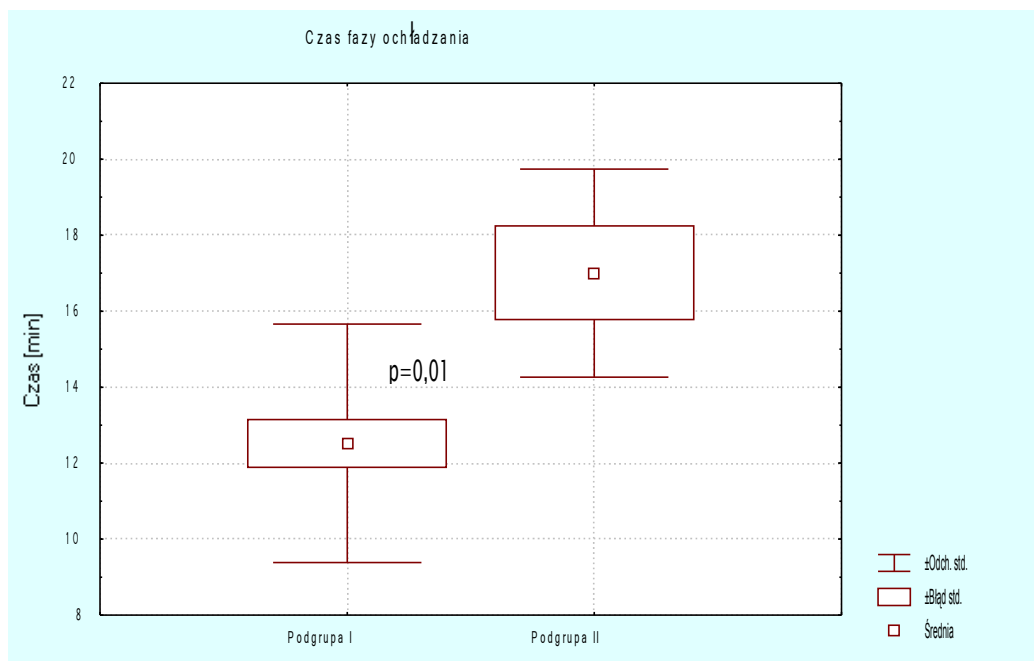
Rycina 21. Stężenie Et-1 w fazie reperfuzji w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS



Rycina 22. Stężenie Et-1 w fazie ochładzania i reperfuzji w podgrupie II dzieci z HLHS



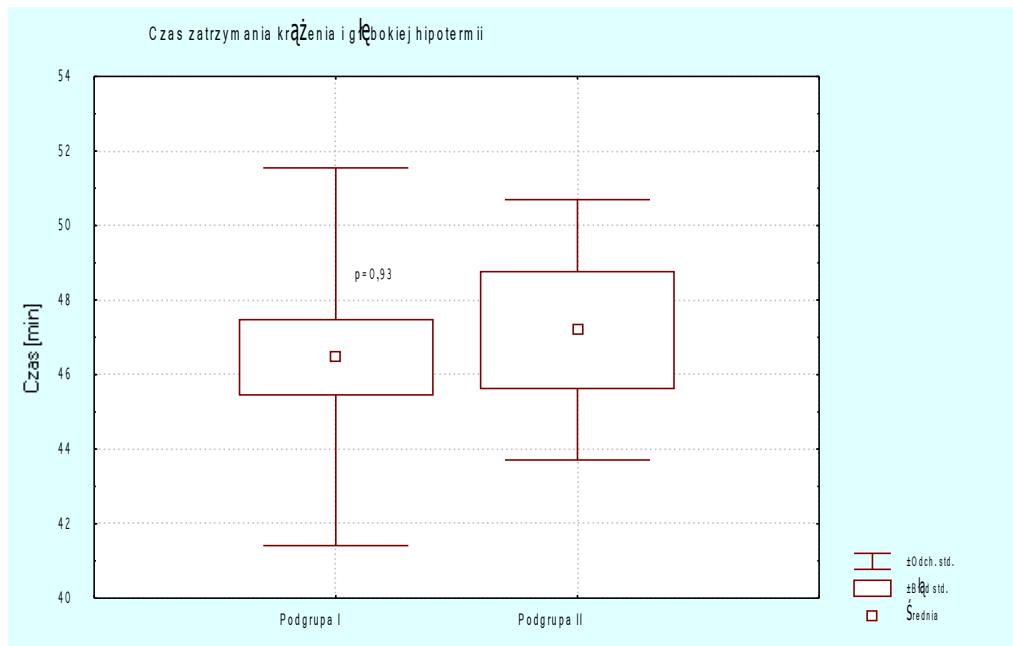
Rycina 23. Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego w podgrupie I (zgon) dzieci z HLHS



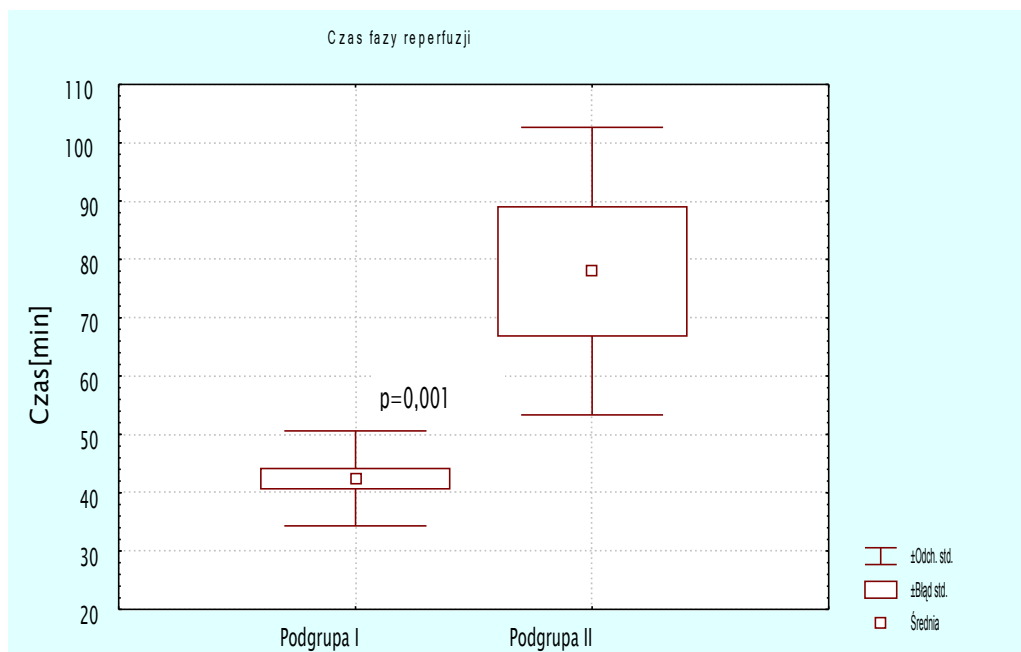
Rycina 24. Czas fazy ochładzania w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS

Porównując stężenie Et-1 między grupami w trakcie krążenia pozaustrojowego stwierdzono wyższy jej poziom zarówno w fazie ochładzania, jak i reperfuzji u dzieci z TGA. Różnica była istotna jedynie w drugim przypadku. Stężenie Et-1 u dzieci z HLHS, które zmarły było wyższe zarówno w fazie ochładzania jak i reperfuzji, natomiast nie obserwowano istotnych zmian stężenia Et-1 między fazą ochładzania i fazą reperfuzji w żadnej z podgrup.

Przebieg krążenia pozaustrojowego odbywał się według wspólnego dla wszystkich dzieci protokołu, jednak wykazano różnice w przebiegu poszczególnych faz. Fazy ochładzania ($17,00 \pm 2,73$ versus $12,52 \pm 3,13$ min; $p=0,011$) i reperfuzji ($78,00 \pm 24,64$ versus $42,44 \pm 8,13$ min, $p=,001$) były dłuższe u dzieci z HLHS, które zmarły (podgrupa II), jednak czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii nie różnił się w zależności od przeżycia ($47,20 \pm 3,49$ versus $46,48 \pm 5,06$ min, $p=0,93$).

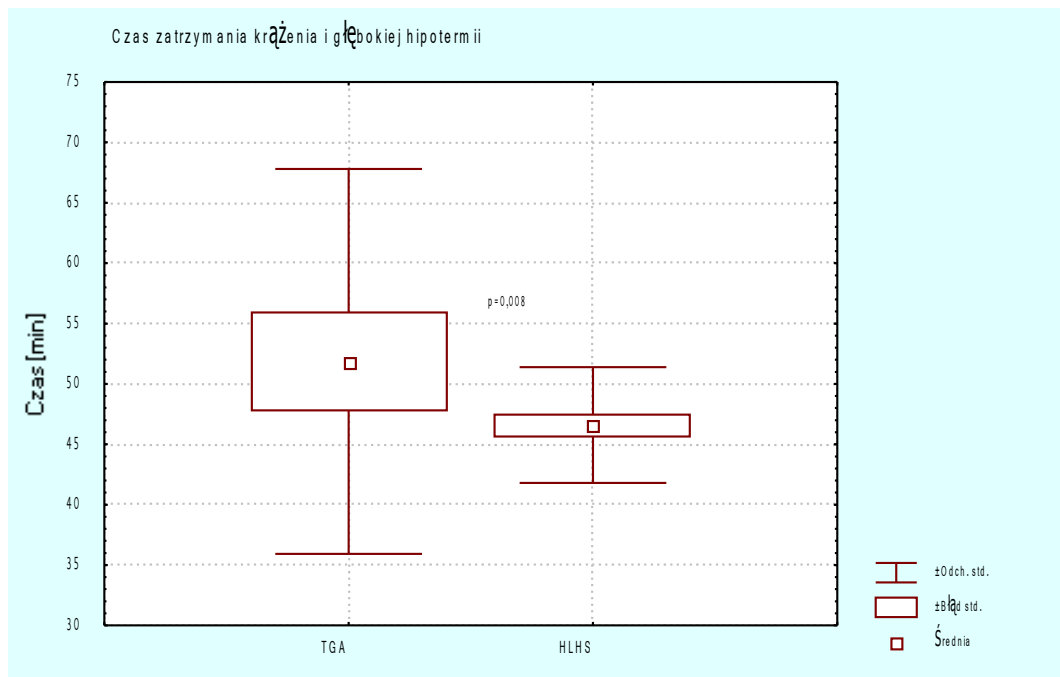


Rycina 25. Czas zatrzymania krążenia w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS



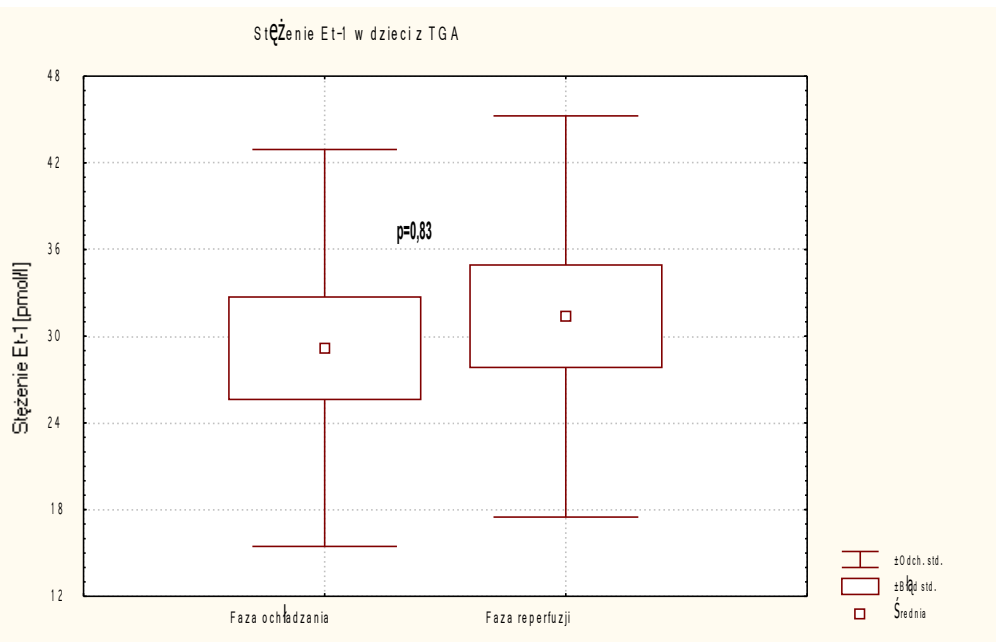
Rycina 26. Czas fazy reperfuzy w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS

Szczegółowe dane dotyczące przebiegu krążenia pozaustrojowego przedstawiono w tabeli II i III.



Rycina 27. Czas zatrzymania krążenia i głębokiej hipotermii u dzieci z HLHS i TGA

W żadnej z grup nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 w fazie reperfuzji, a czasem zatrzymania krążenia pozaustrojowego, czasem fazy ochładzania i reperfuzji oraz poziomem Et-1 przed operacją, a czasem poszczególnych faz krążenia pozaustrojowego. Nie wykazano zależności pomiędzy parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi krążenia pozaustrojowego, a stężeniem Et-1 w żadnej z grup, w tym zależności od ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej w trakcie krążenia pozaustrojowego. Nie obserwowano również korelacji pomiędzy czasami zatrzymania krążenia pozaustrojowego i reperfuzji, a stężeniem Et-1 w fazie reperfuzji oraz kolejnych pomiarach pooperacyjnych.



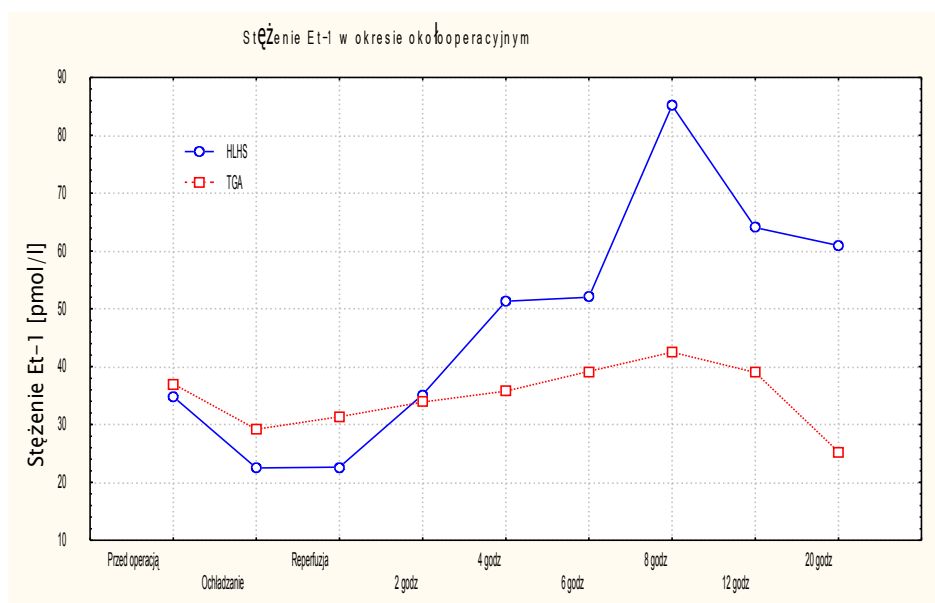
Rycina 28. Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego u dzieci z TGA

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między podgrupami w zakresie następujących parametrów krążenia pozaustrojowego: minimalnej temperatury w nosogardzieli, przełyku, odbytnicy oraz średniego ciśnienia tętniczego i pH, pO_2 , pCO_2 we krwi tętniczej zarówno w fazie ochładzania jak i reperfuzyj.

IV.3. Stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym

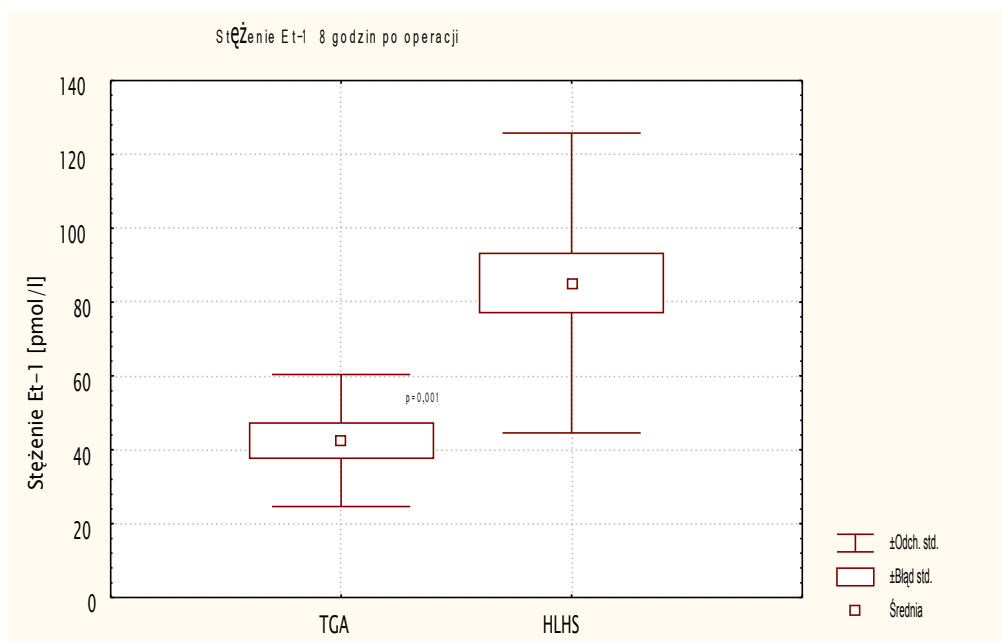
Pomiar stężenia Et-1 w okresie pooperacyjnym wykazał istotne różnice w stężeniu Et-1 u noworodków z HLHS w zależności od przeżycia i sposobu postępowania pooperacyjnego w tejże grupie oraz w stosunku do dzieci z TGA. Średnie stężenie Et-1 2 godziny po operacji było w obydwóch grupach porównywalne z wartościami przedoperacyjnymi, ale wyższe niż w trakcie krążenia pozaustrojowego. W kolejnych pomiarach średnie stężenie Et-1 w obydwóch grupach wzrastało osiągając maksymalną wartość 8 godzin po operacji, by ulec obniżeniu w 12 i 20 godzinie po operacji. Wzrost stężenia Et-1 od pierwszego pomiaru po operacji do maksymalnej wartości był istotnie

większy u dzieci z HLHS w stosunku do grupy kontrolnej (144% versus 28%). Maksymalna średnia wartość w grupie badanej (HLHS) obserwowana 8 godzin po operacji (85.1 ± 40.6 pmol/l) była istotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (TGA) $42,5 \pm 17,8$ pmol/l), $p=0,0002$. Wartość ta była równocześnie znamienne wyższa niż pozostałe pomiary w grupie badanej wykonane 2, 4, 6, 12 i 20 godzin po operacji. Stężenie Et-1 w grupie badanej było również znamienne wyższe w pomiarach wykonanych 4, 8, 12 i 20 godzin po operacji w porównaniu z grupą kontrolną.



Rycina 29. Stężenie Et-1 w okresie okołoperacyjnym u dzieci z HLHS i TGA

Należy zaznaczyć utrzymujące się wysokie średnie stężenie Et-1 20 godzin po operacji u dzieci z HLHS. Maksymalne, średnie stężenie Et-1 u dzieci z TGA obserwowane 8 godzin po operacji nie różniło się statystycznie od pomiarów wykonanych 2,4,6,12 godzin po operacji. Najniższą wartość w grupie kontrolnej stwierdzono 20 godzin po operacji 25.3 ± 10.9 (8.7-42.5) pmol/l. Była to równocześnie wartość istotnie niższa w stosunku do poziomu z przed operacji oraz maksymalnej wartości obserwowanej 8 godzin po operacji.

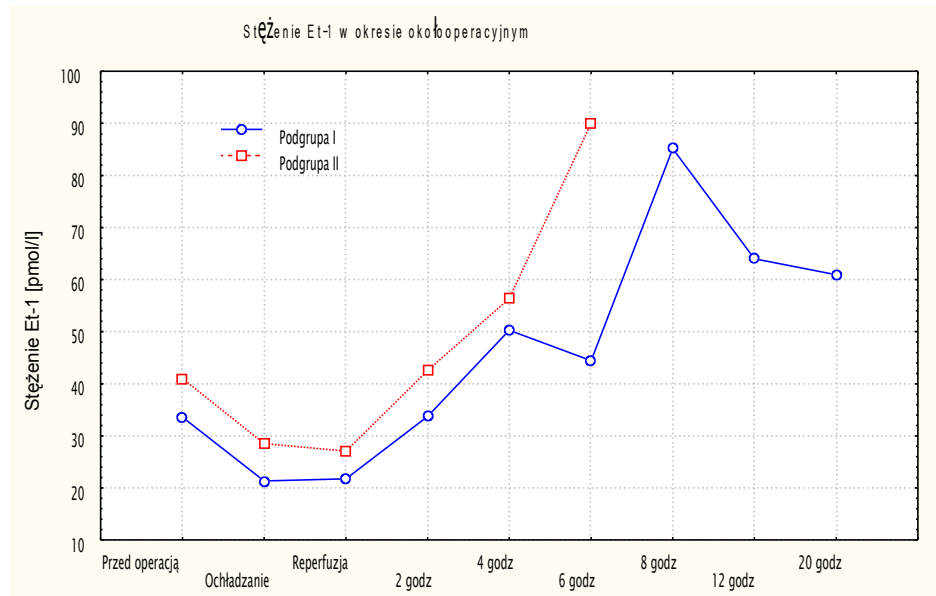


Rycina 30. Stężenie Et-1 8 godzin po operacji u dzieci z HLHS i TGA

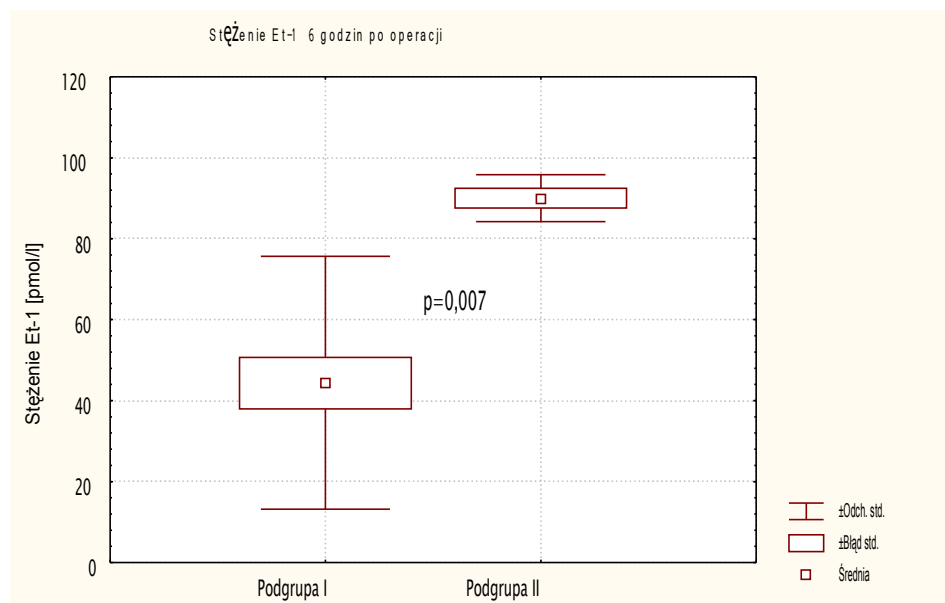
IV.3.1. Et-1 a przeżycie

Pomiarów stężenia Et-1 w podgrupie II tzn. dzieci z HLHS, które zmarły, dokonano w 2, 4 i 6 godzinie po operacji (wszystkie dzieci zmarły między 6 a 8 godziną po operacji). Średnie stężenie Et-1 w podgrupie II było wyższe we wszystkich pomiarach pooperacyjnych w porównaniu z podgrupą I, jednak różnica ta była istotna jedynie 6 godzin po operacji tzn. bezpośrednio przed zgonem. Równocześnie był to maksymalny poziom obserwowany w podgrupie II (90.0 ± 5.7 pmol/l), istotnie wyższy niż w podgrupie I (44.4 ± 31.2 pmol/l) oraz wyższy, niż średni, maksymalny poziom w podgrupie I obserwowany 8 godzin po operacji. Stężenie Et-1 w podgrupie II było istotnie wyższe 4 i 6 godzin po operacji w porównaniu z pozostałymi pomiarami. W modelu regresji logistycznej stężenie Et-1 6 godzin po operacji było istotnym czynnikiem zgonu u dzieci z HLHS. Iloraz szans równy 1,47 ($p=0,005$) informuje, że wzrost stężenia Et-1 6 godzin po

operacji o jedną jednostkę zwiększa półtorakrotnie ryzyko zgonu dzieci HLHS.



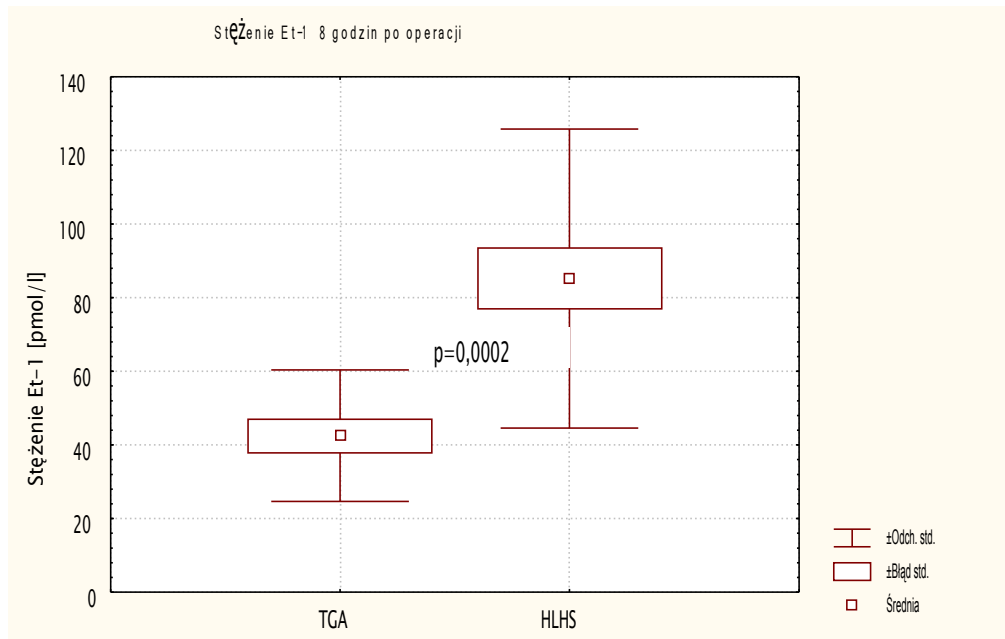
Rycina 31. Stężenie Et-1 u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia



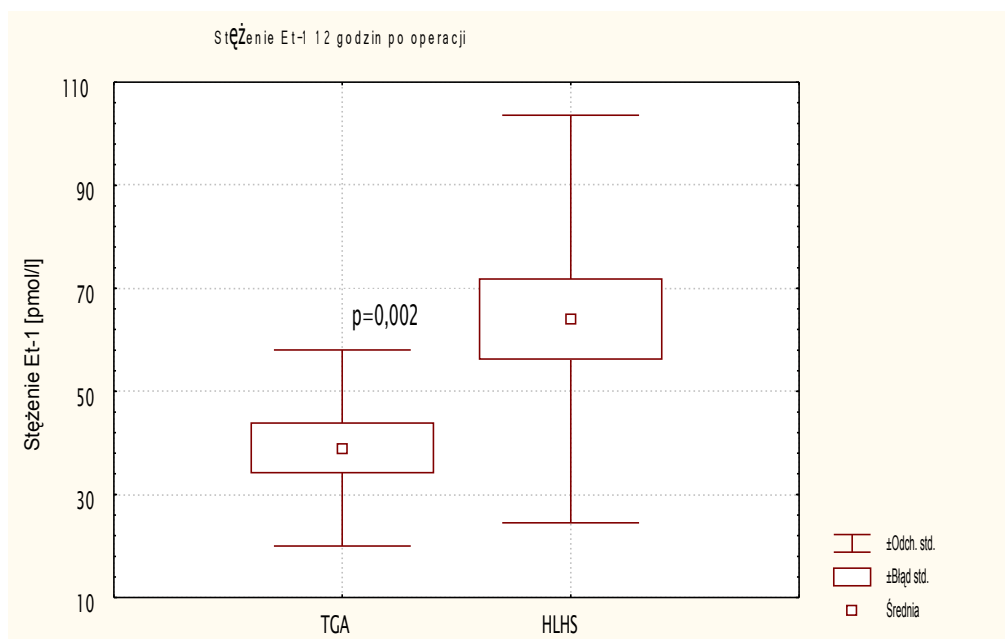
Rycina 32. Stężenie Et-1 6 godzin po operacji w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS

Maksymalne, średnie stężenie Et-1 w podgrupie I obserwowane 8 godzin po operacji było istotnie wyższe w stosunku do pozostałych pomiarów wykonanych w okresie pooperacyjnym. Średnie stężenie Et-1 nie różniło się istotnie między podgrupą I, a grupą kontrolną w pomiarach przed operacją,

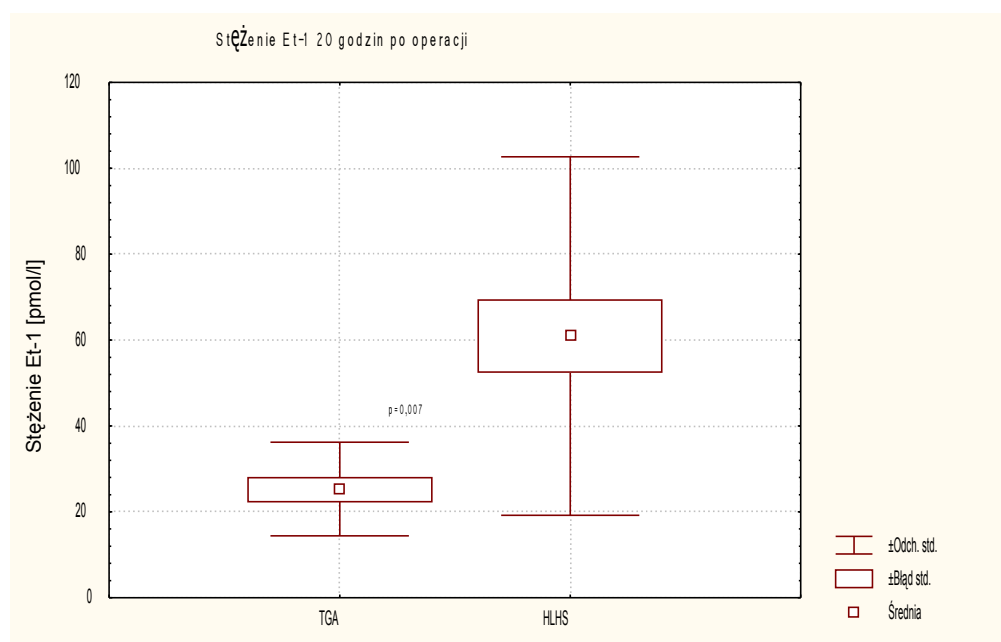
natomiast było istotnie wyższe 8,12 i 20 godzin po operacji. Stężenie Et-1 nie różniło się znacząco między podgrupą II, a grupą kontrolną przed operacją, w trakcie krążenia pozaustrojowego oraz 2 godziny po operacji, natomiast było istotnie wyższe w pomiarach wykonanych 4 i 6 godzin po operacji.



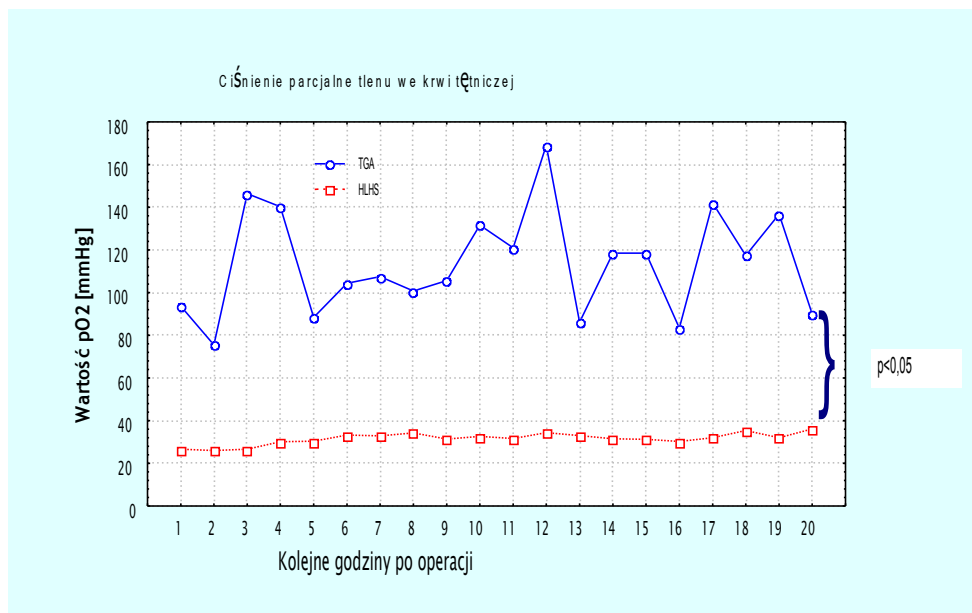
Rycina 33. Stężenie Et-1 8 godzin po operacji u dzieci z HLHS i TGA



Rycina 34. Stężenie Et-1 12 godzin po operacji u dzieci z HLHS i TGA



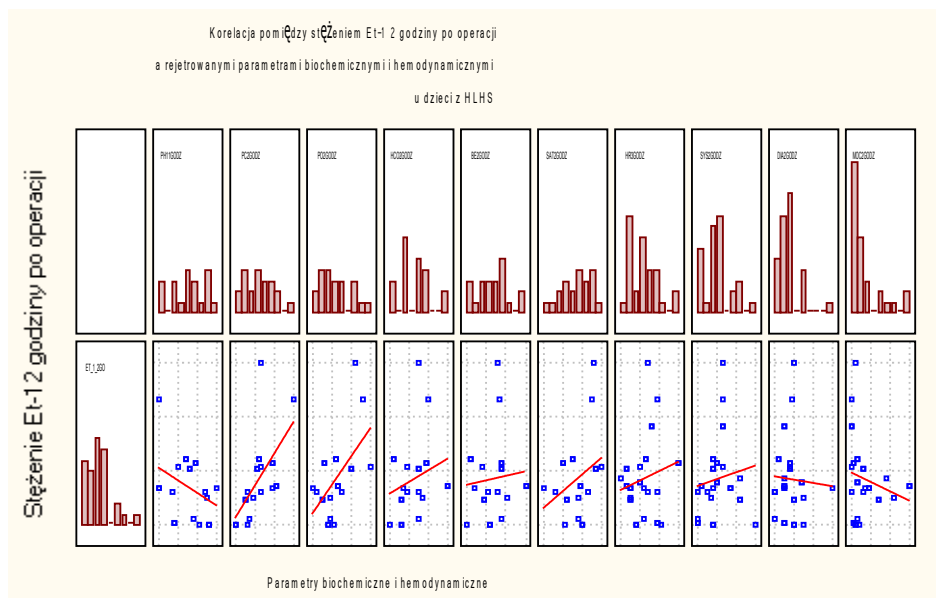
Rycina 35. Stężenie Et-1 20 godzin po operacji u dzieci z HLHS i TGA



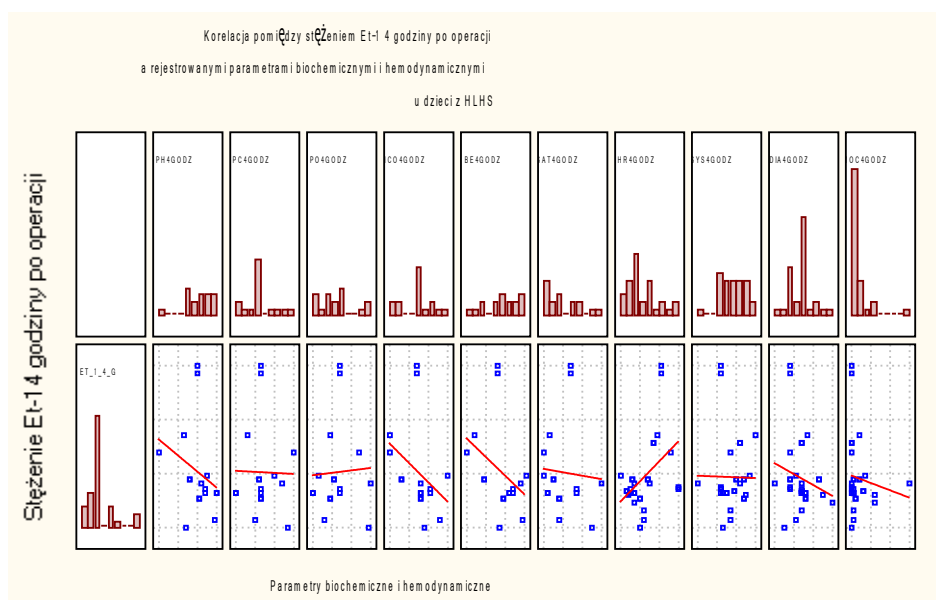
Rycina 36. Wartość ciśnienia parcjalnego tlenu po operacji u dzieci z HLHS i TGA

Stężenie Et-1 przeanalizowano również w kontekście istotnych różnic w parametrach hemodynamicznych i biochemicznych między grupami

badaną i kontrolną, wynikających z odmiennego sposobu leczenia operacyjnego i odmiennej fizjologii układu krążenia.

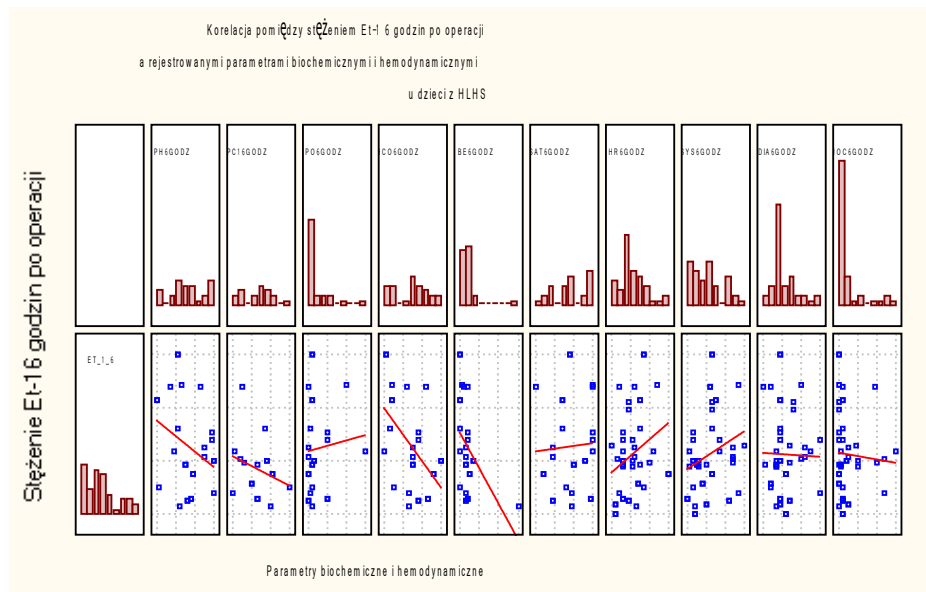


Rycina 37. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 2 godziny po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)¹



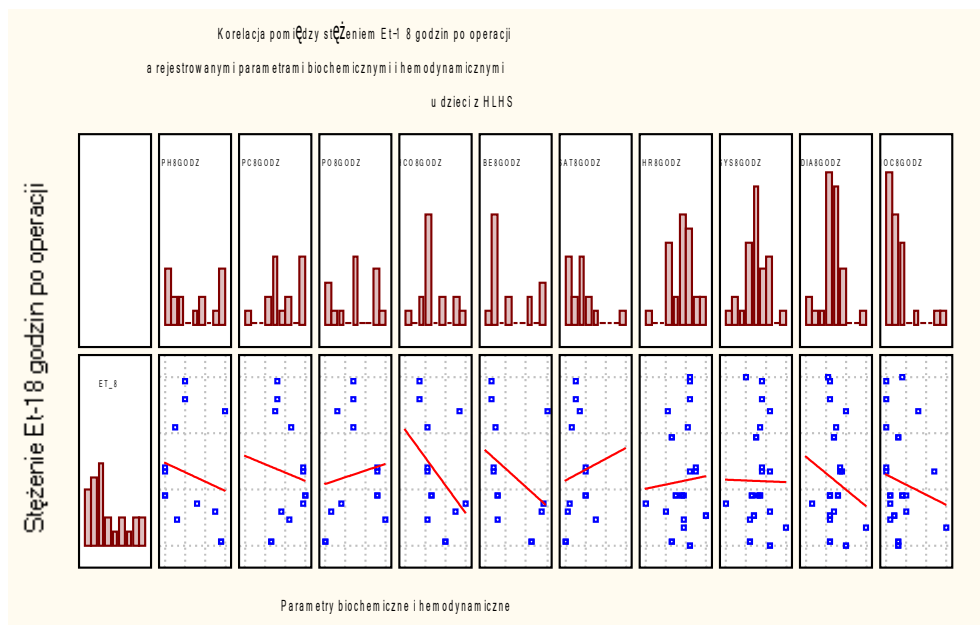
¹ Analizy korelacji na rycinach 37-42 dotyczą stężenia Et-1 w poszczególnych pomiarach oraz idąc od lewej: pH, pCO₂, pO₂, HCO₃ we krwi tętniczej, utlenowania krwi tętniczej ocenianej pulsoksymetrem, częstości pracy serca, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz diurezy godzinowej.

Rycina 38. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 4 godziny po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi

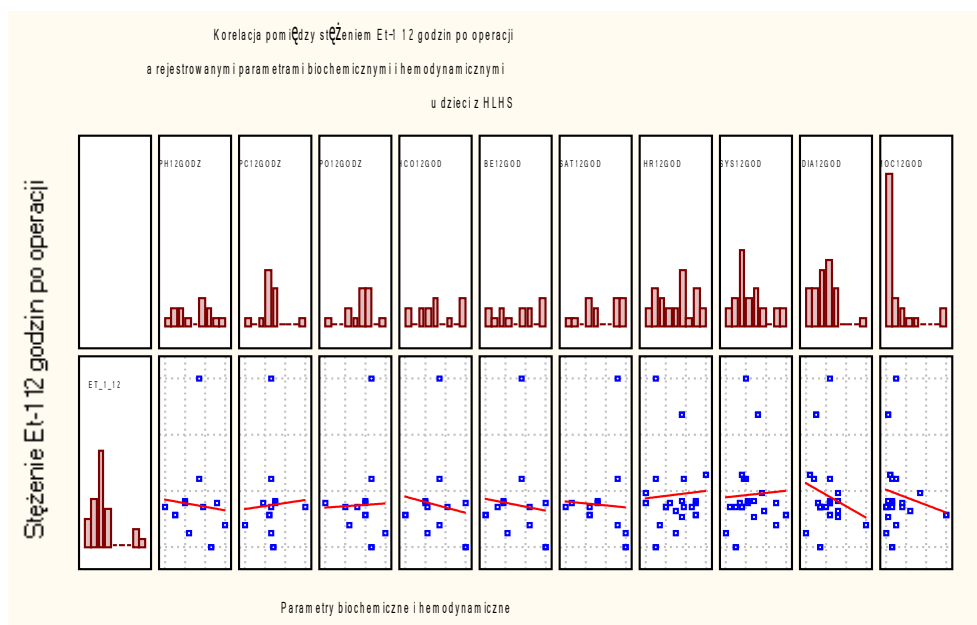


i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)*

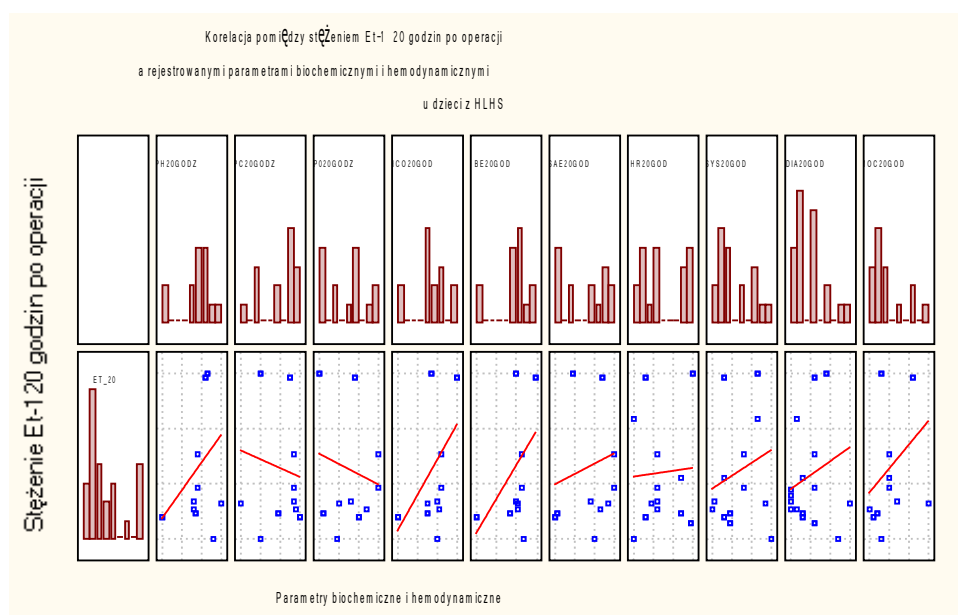
Rycina 39. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 6 godzin po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)*



Rycina 40. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 8 godzin po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)*

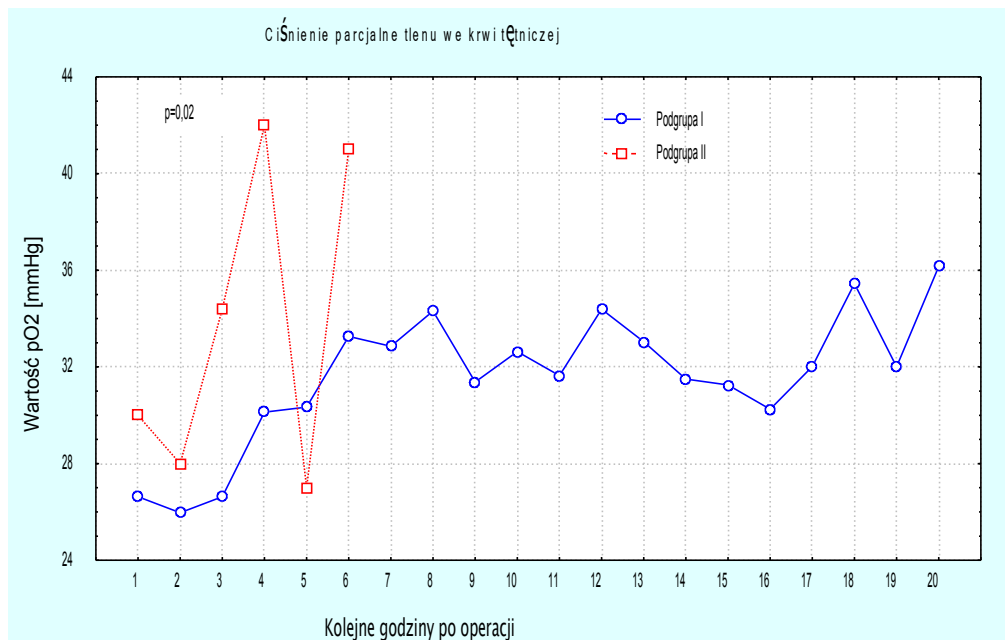


Rycina 41. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 12 godzin po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)*



Rycina 42. Wykresy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 ocenianym 20 godzin po operacji, a rejestrowanymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi w analogicznym okresie u dzieci z HLHS (test Spearmana)*

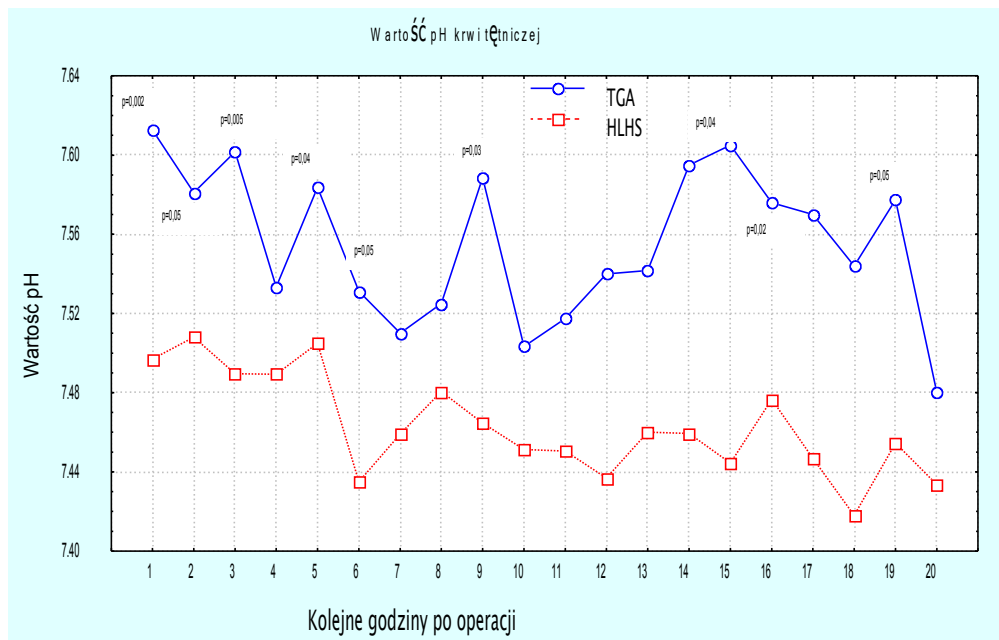
Wartość ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej (pO_2), świadcząca pośrednio o stosunku przepływu płucnego do systemowego u dzieci z HLHS, różniła się istotnie jedynie 3 godziny po operacji między podgrupami. W podgrupie I widoczna jest również tendencja do wzrastania wartości pO_2 w kolejnych godzinach po operacji.



Rycina 43. Wartość średniego ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS

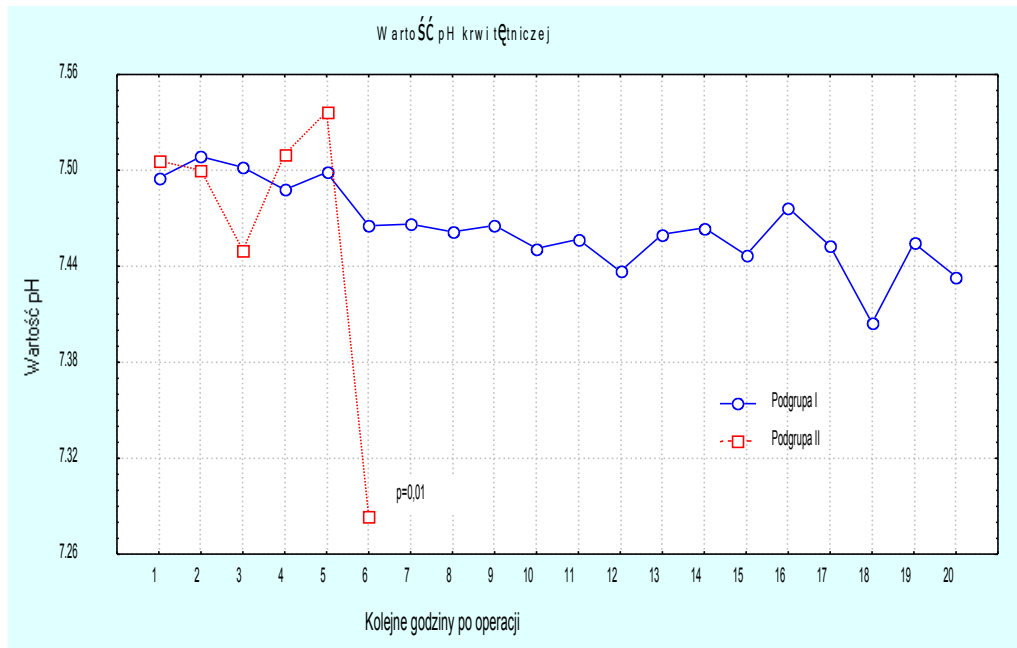
Wartość pH krwi tętniczej była wyższa w grupie kontrolnej w okresie pooperacyjnym w porównaniu z grupą badaną. Wynik ten był istotny statystycznie lub na granicy istotności w większości kolejnych pomiarów. W wyniku analizy korelacji pomiędzy stężeniem Et-1 w poszczególnych pomiarach, a głównymi parametrami biochemicznymi i hemodynamicznymi

(patrz rycina 37-42) stwierdzono istotną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wartością pH, a stężeniem Et-1 w pomiarach wykonanych 2 godziny ($R = -0.609$, $p = 0.0003$), 4 godziny ($R = -0.678$, $p = 0.001$) i 8 ($R = -0.679$, $p = 0.007$) godzin po operacji w grupie dzieci z HLHS. W pozostałych zestawieniach stopień korelacji i wyniki nie były istotne



statystycznie.

Rycina 44. Wartość pH krwi tętniczej w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS i TGA

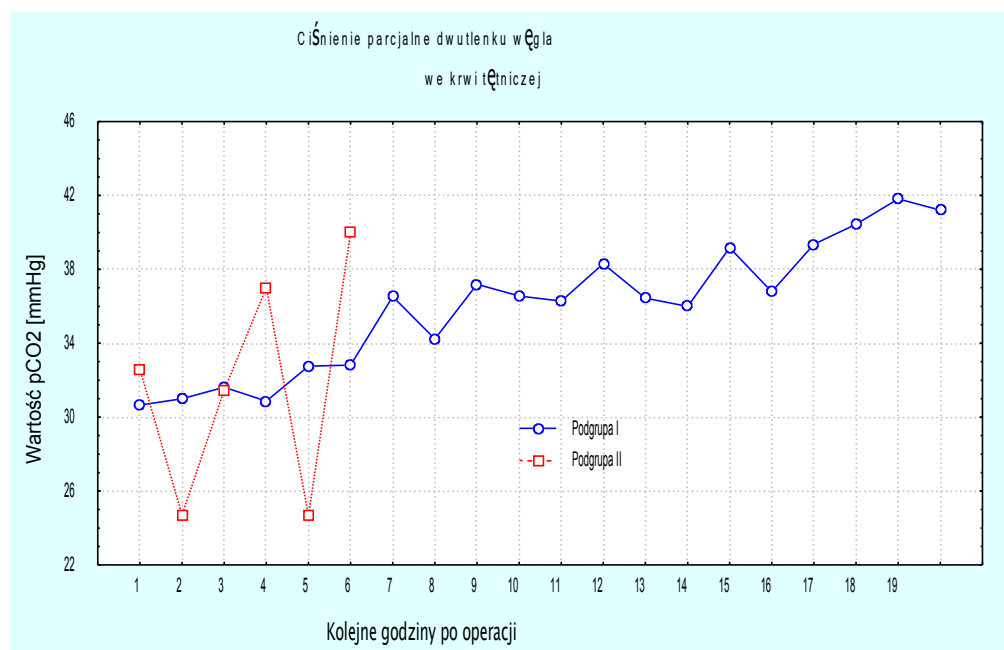


Rycina 45. Wartość pH krwi tętniczej w zależności od przeżycia u dzieci z HLHS w kolejnych godzinach po operacji

W pozostałych pomiarach podobne tendencje nie osiągały znamienności statystycznej. Nie obserwowano takiej zależności w grupie kontrolnej.

Wartość pH różniła się istotnie między podgrupami 6 godzin po operacji, bezpośrednio przed zgonem ($p=0,01$).

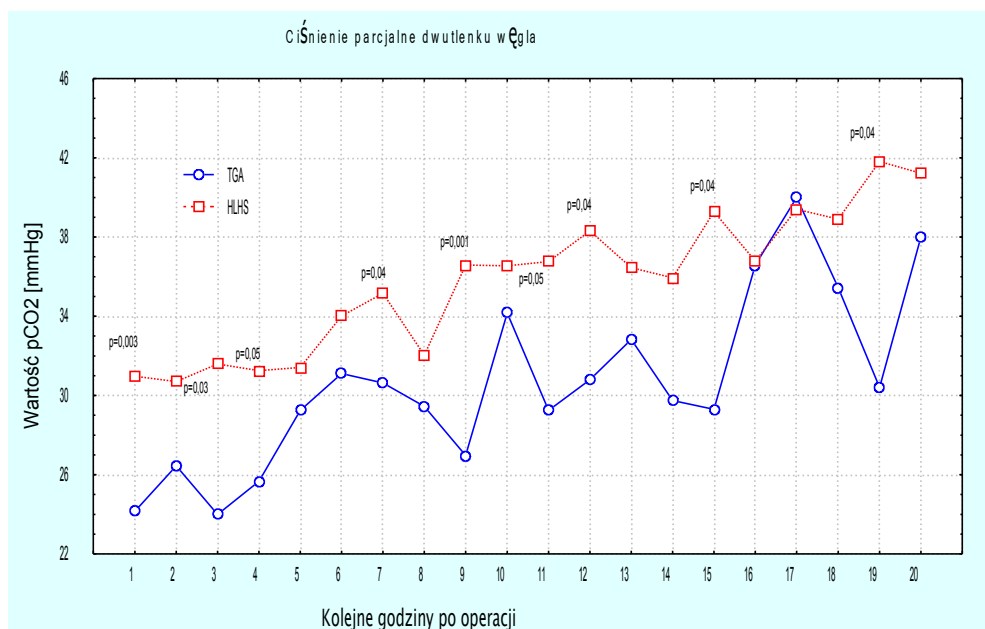
Wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej (pCO_2) była w okresie pooperacyjnym wyższa w grupie badanej (HLHS)



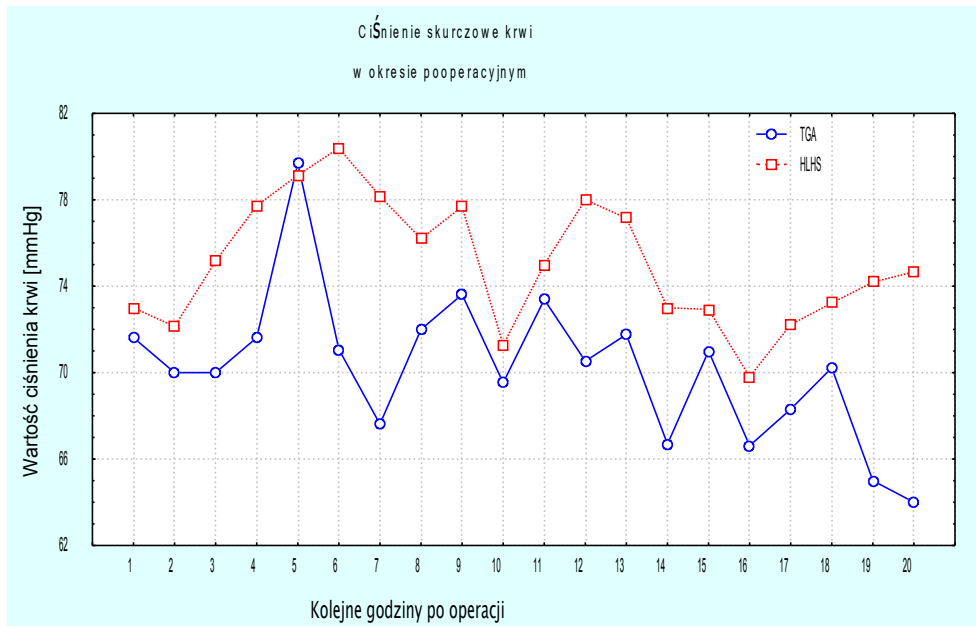
w porównaniu z grupą kontrolną (TGA). W większości pomiarów była to różnica istotna statystycznie. Widoczna jest również tendencja do wzrastania wartości $p\text{CO}_2$ w kolejnych godzinach po operacji zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, związana ze zmianą parametrów wspomaganą wentylacji. Wartość $p\text{CO}_2$ nie różniła się istotnie między podgrupami w okresie pooperacyjnym.

Rycina 46. Wartość średniego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

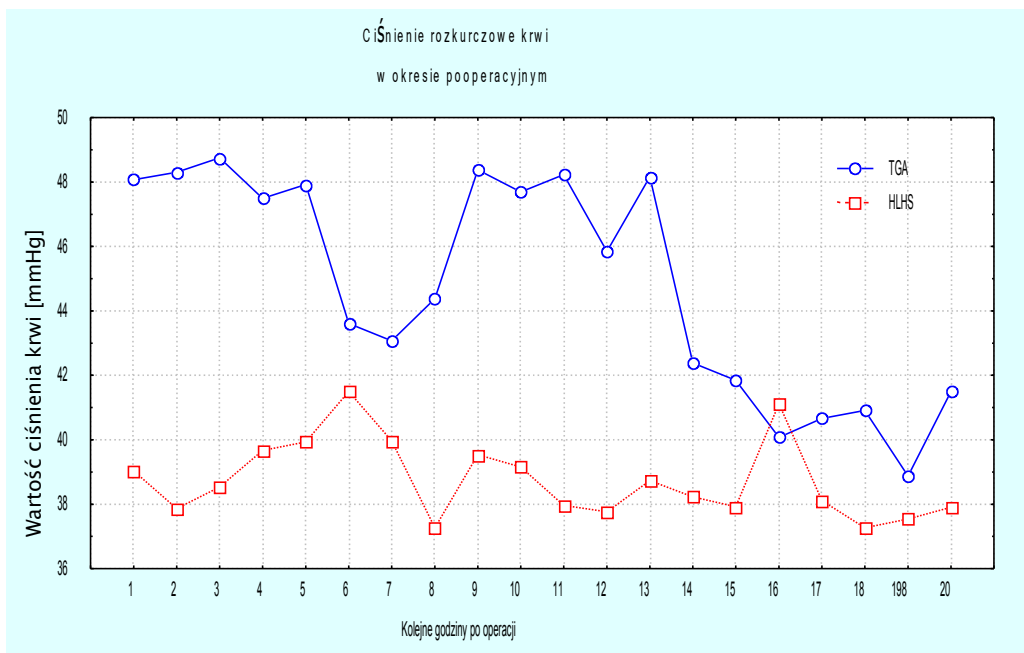
Wartości średniego ciśnienia skurczowego były wyższe w grupie badanej (HLHS) w porównaniu z grupą kontrolną (TGA).



Rycina 47. Wartość średniego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej u dzieci z HLHS i TGA w okresie pooperacyjnym



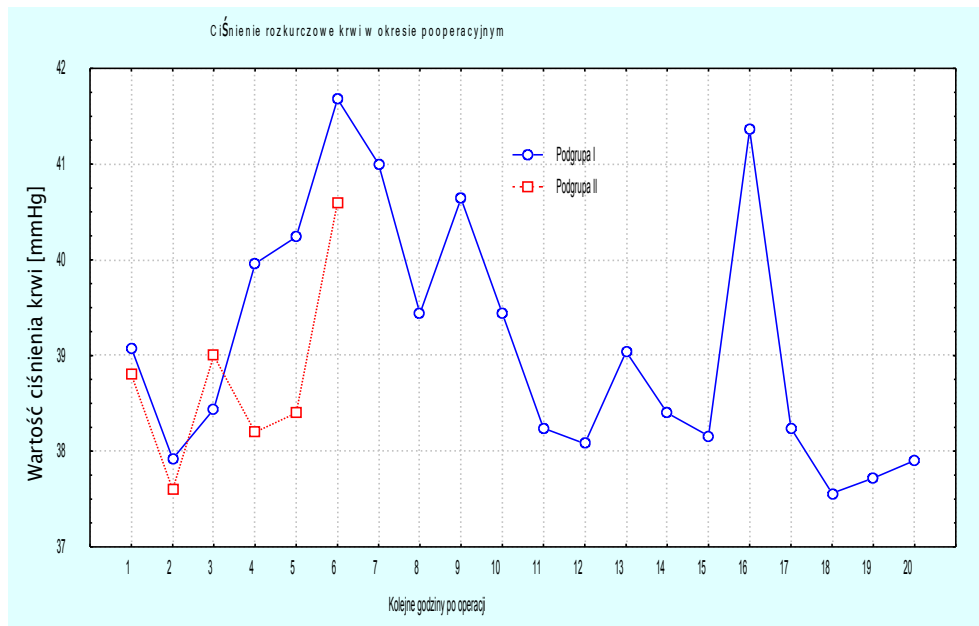
Rycina 48. Wartość średniego ciśnienia skurczowego krwi w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia



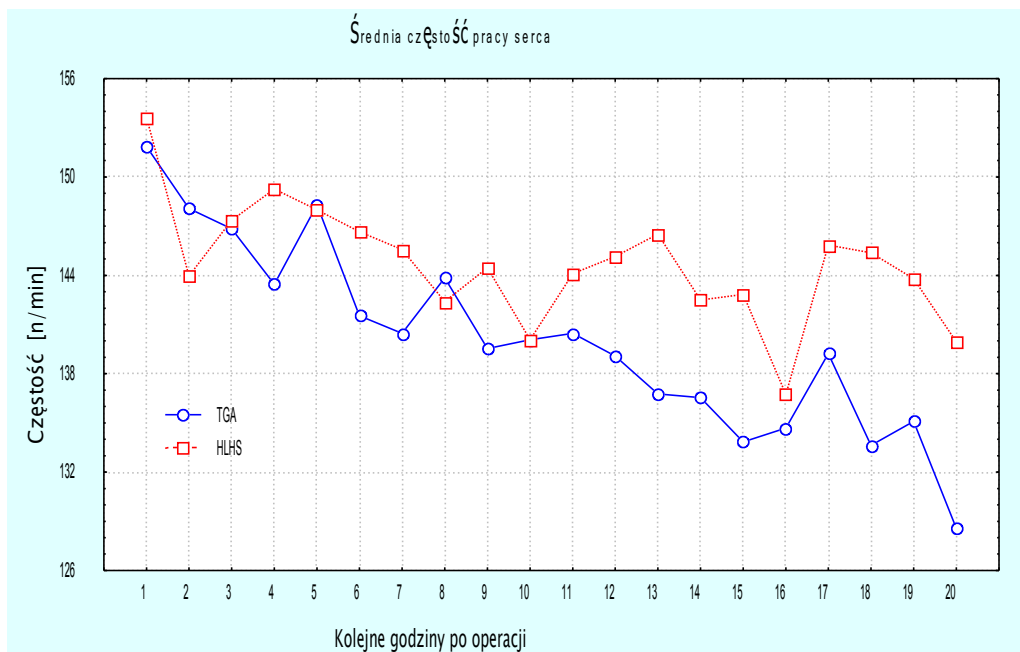
Rycina 49. Wartość średniego ciśnienia rozkurczowego krwi u dzieci z HLHS i TGA w okresie pooperacyjnym.



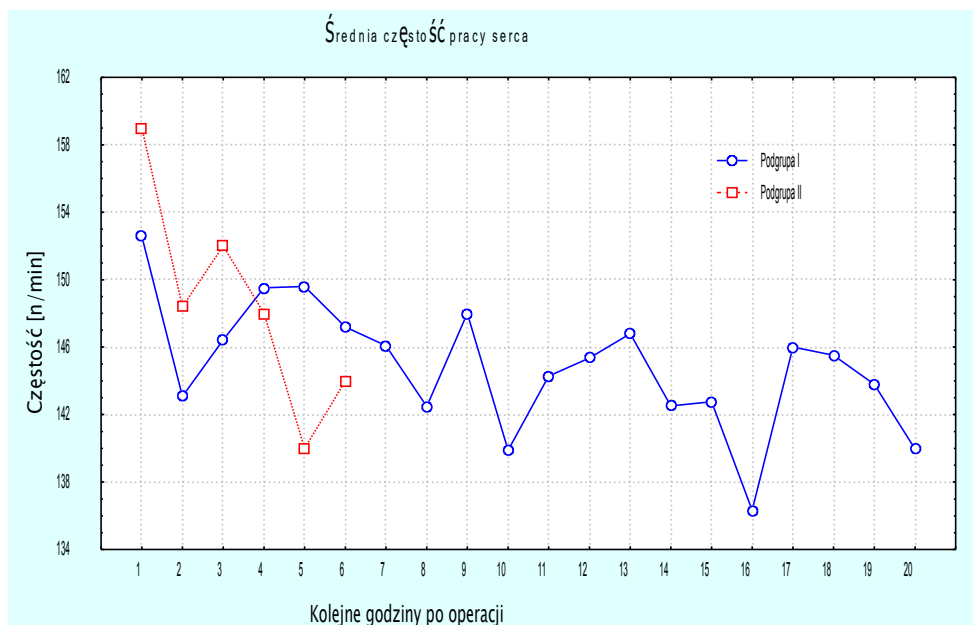
Rycina 50. Wartość średniego ciśnienia skurczowego krwi w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia



Rycina 51. Wartość średniego ciśnienia rozkurczowego krwi w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia



Rycina 52. Wartość średniej częstości pracy serca u dzieci z HLHS i TGA w okresie pooperacyjnym

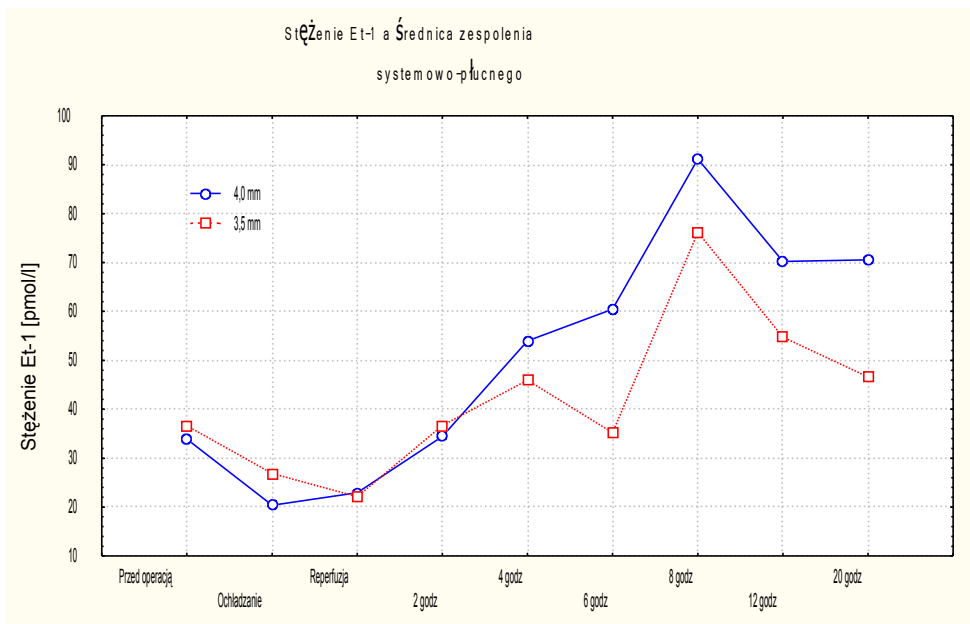


Rycina 53. Wartość średniej częstości pracy serca u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

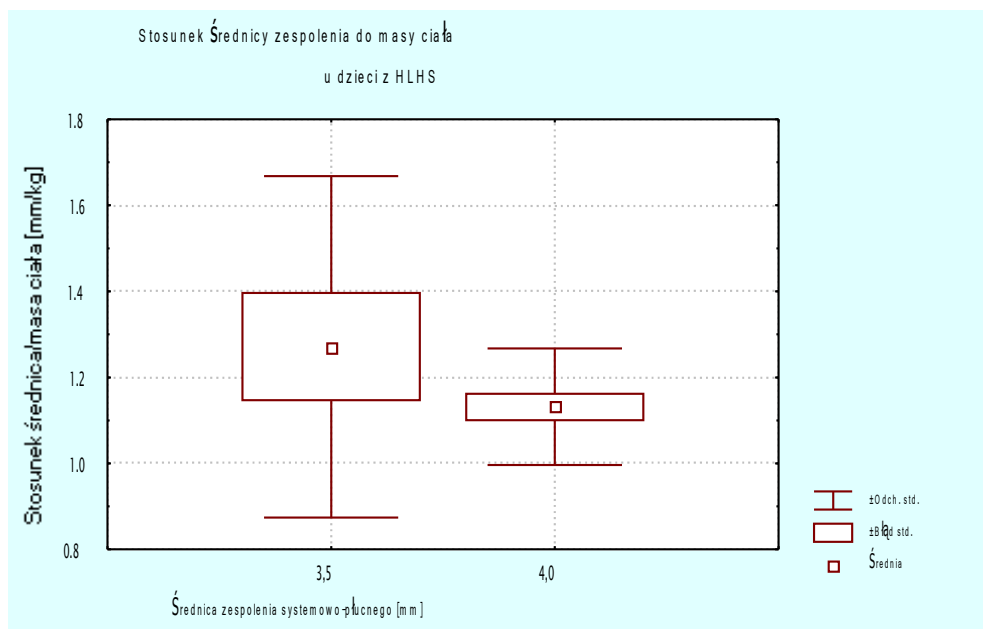
Zarówno wartość ciśnienia skurczowego jak i rozkurczowego nie różniły się istotnie między podgrupami w kolejnych 6 godzinach po operacji. Częstość pracy serca była nieznacznie wyższa w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Nie różniła się jednak istotnie między podgrupami dzieci z HLHS w pierwszych 6 godzinach po operacji. Widoczna była tendencja do obniżania częstości pracy serca w kolejnych godzinach po operacji.

IV.3.2. Et-1 a średnica zespolenia systemowo-płucnego

U 20 dzieci z HLHS zastosowano zespolenie systemowo-płucne o średnicy 4 mm, natomiast u 10 3,5 mm. Stężenie Et-1 było wyższe w pomiarach wykonanych 4,6,8,12,20 godzin po operacji w grupie dzieci, u których zastosowano zespolenie systemowo-płucne o średnicy 4 mm, jednak wynik osiągnął istotność statystyczną tylko w pomiarze wykonanym 6 godzin po operacji ($p < 0,05$).

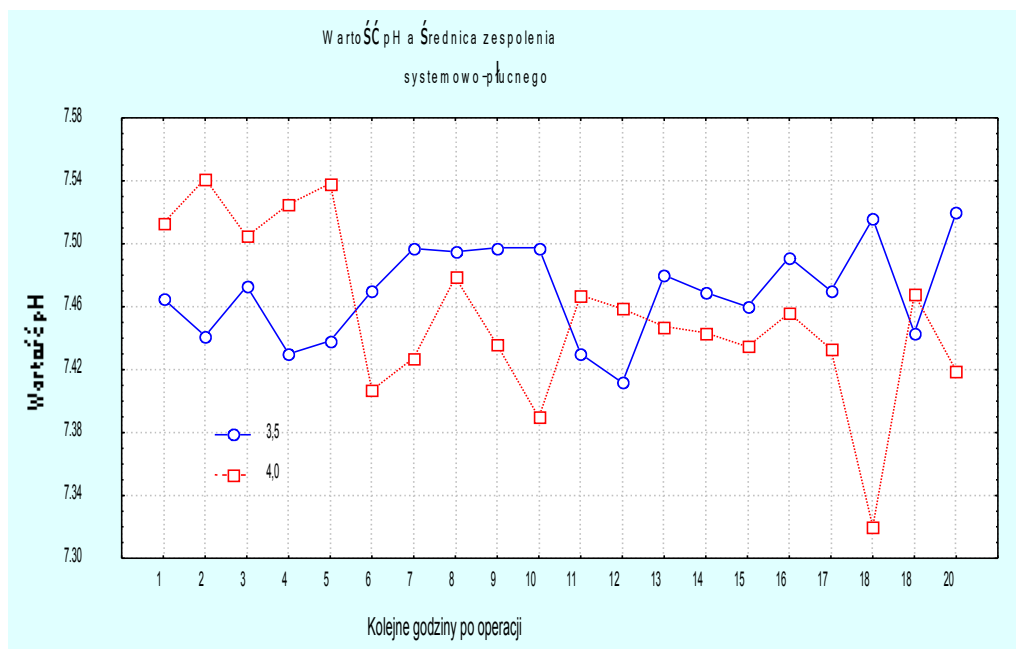


Rycina 54. Stężenie Et-1 u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zastosowanego zespolenia systemowo-płucnego

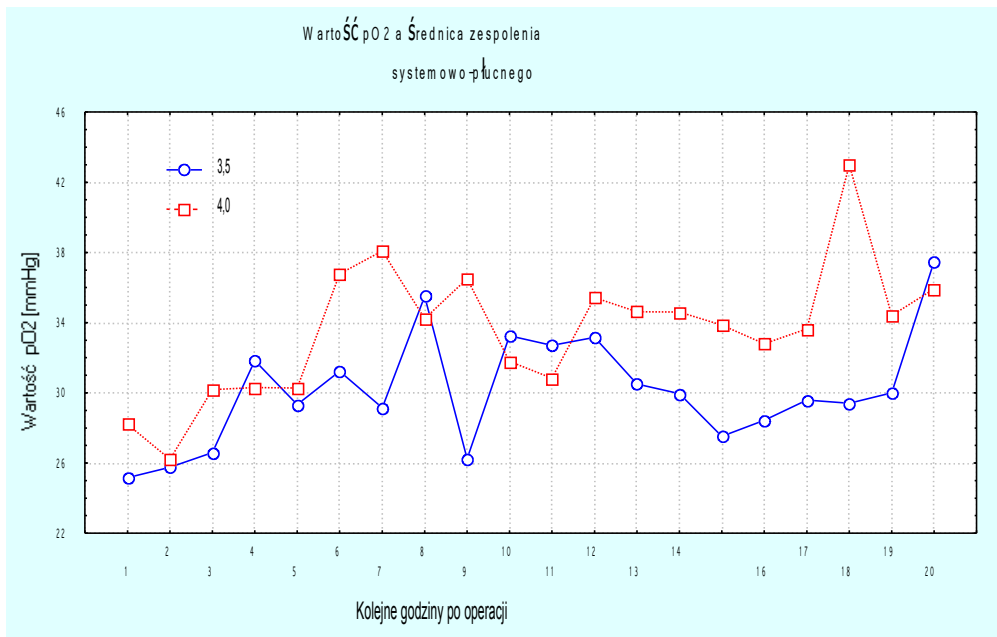


Rycina 55. Stosunek średnicy zespolenia systemowo-płucnego do masy ciała u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zastosowanego zespolenia

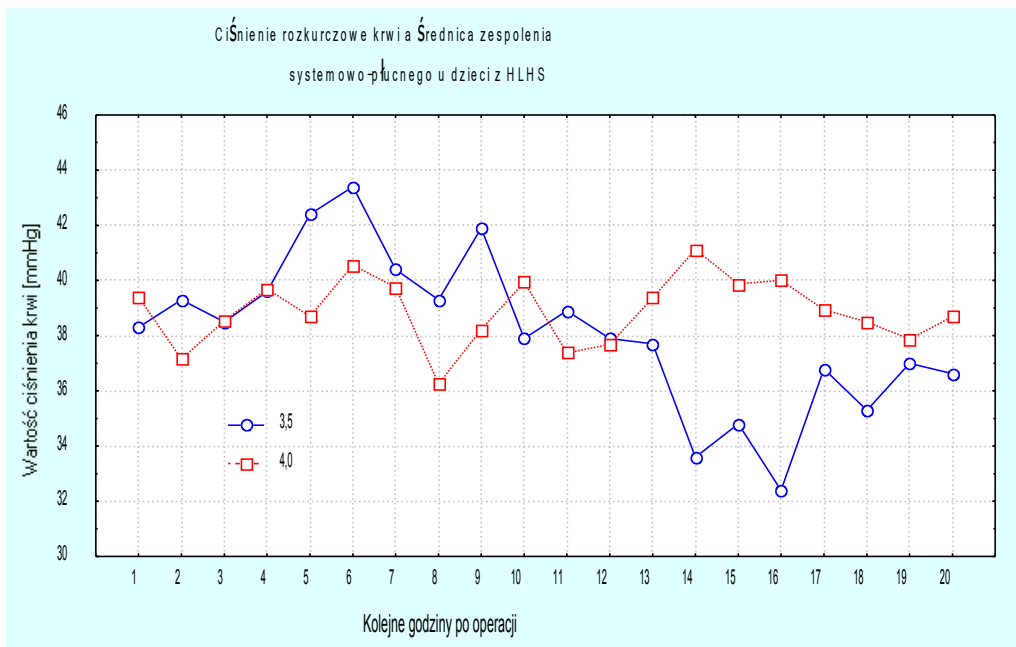
Stosunek średnicy zespolenia systemowo-płucnego do masy ciała był wyższy w grupie dzieci, u których zastosowano zespolenie o mniejszej średnicy (3,5 mm). Nie oznacza to jednak, że stosunek przepływu płucnego do masy ciała był większy w tej grupie dzieci. Wręcz przeciwnie, należy pamiętać, że zgodnie z prawem Poiseuille'a opór stawiany przez naczynie nie zmienia się liniowo, ale odwrotnie proporcjonalnie do czwartej potęgi promienia naczynia. Tak więc pomimo niższej średniej masy ciała restrykcja napływu krwi do płuc jest znacznie większa w grupie dzieci ze średnicą zespolenia 3,5 mm, dlatego przepływ płucny w przeliczeniu na masę ciała będzie istotnie mniejszy. Należy podkreślić, że dzieci ze średnicą zespolenia 3,5 mm miały niższy stosunek Q_p/Q_s , co znajduje odzwierciedlenie w niższym ciśnieniu parcjalnym tlenu w tej grupie w okresie pooperacyjnym. Bezpośrednie stosowanie wskaźnika średnica zespolenia/masa ciała do porównywania przepływu płucnego w stosunku do masy ciała u dzieci z HLHS po operacji sposobem Norwooda jest niewłaściwe.



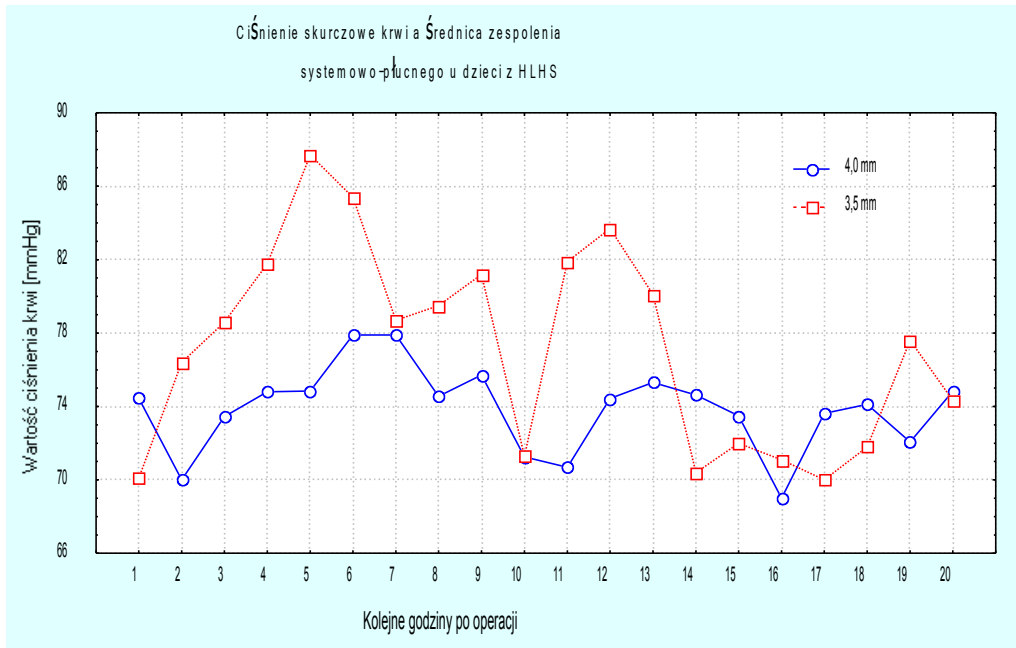
Rycina 56. Wartość pH krwi tętniczej u dzieci z HLHS po operacji w zależności od średnicy zespolenia systemowo-płucnego



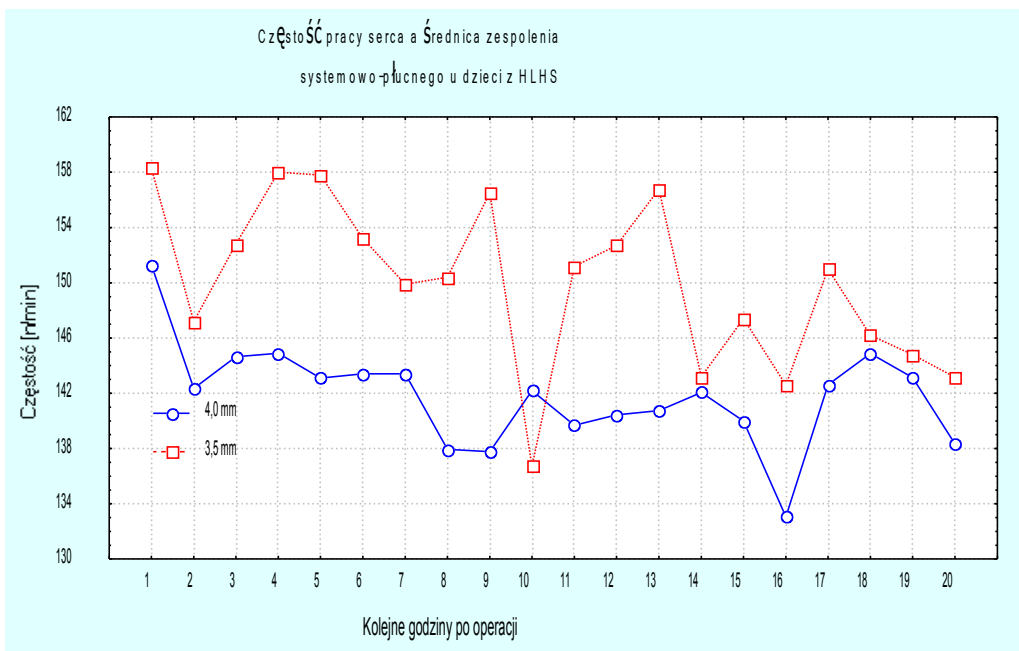
Rycina 57. Wartość ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zespolenia systemowo-płucnego



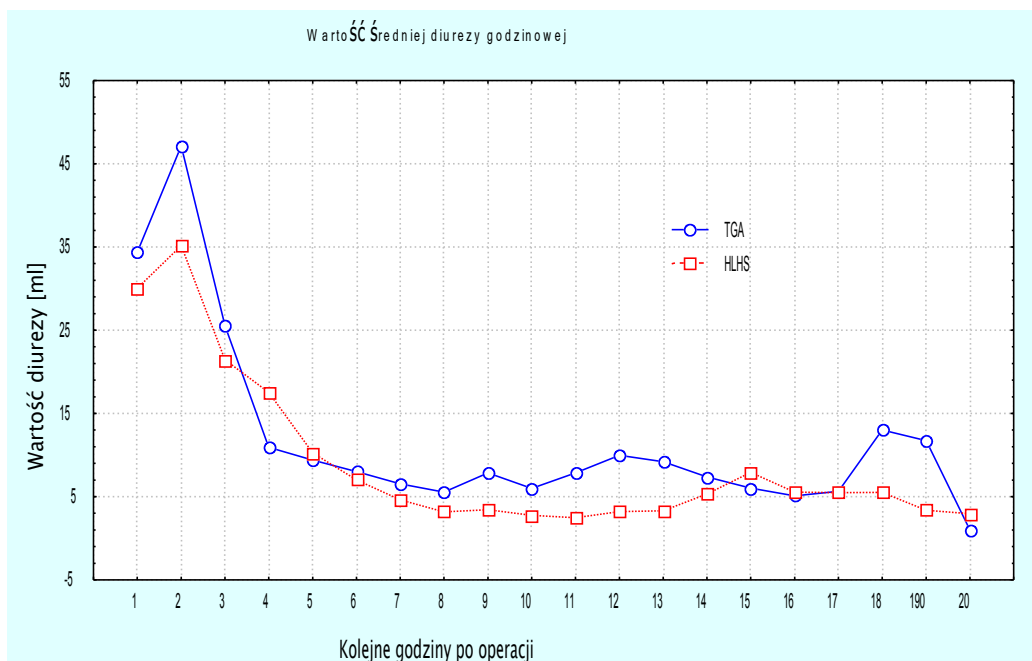
Rycina 58. Wartość ciśnienia rozkurczowego krwi u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zespolenia systemowo-płucnego



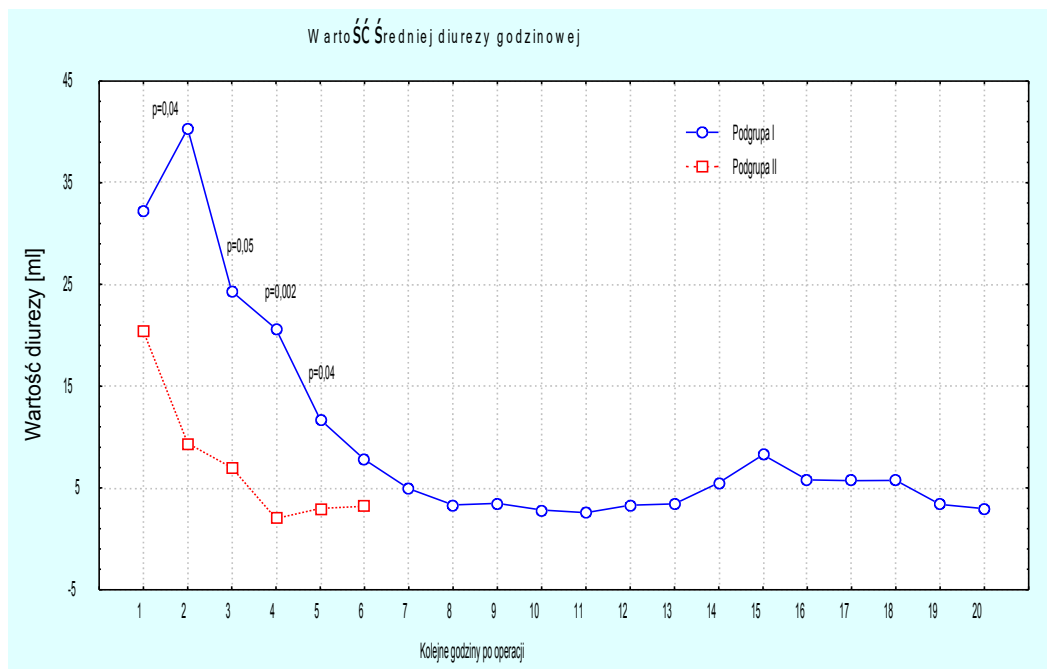
Rycina 59. Wartość ciśnienia skurczowego krwi u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zespolenia systemowo-płucnego



Rycina 60. Wartość średniej częstości pracy serca u dzieci z HLHS w zależności od średnicy zespolenia systemowo-płucnego



Rycina 61. Wartość diurezy godzinowej u dzieci z HLHS i TGA we wczesnym okresie pooperacyjnym

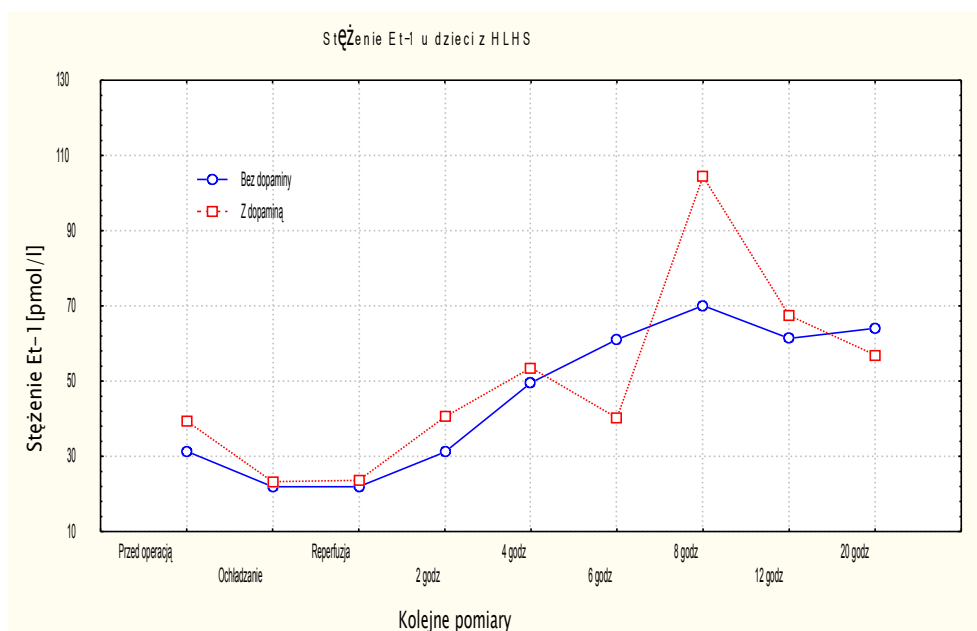


Rycina 62. Wartość diurezy godzinowej u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia w okresie pooperacyjnym

Diureza godzinowa nie różniła się istotnie w okresie pooperacyjnym między grupami. Widoczne jest stopniowe zmniejszanie diurezy po operacji w obydwu grupach w pierwszych 6 godzinach po operacji i stabilizacji od 8 godziny po operacji. Diureza godzinowa była istotnie mniejsza u dzieci z HLHS, które zmarły w 2,3,4,5 godzinie po operacji.

V.3.3. Et-1 a dopamina

Dopaminę zastosowano u 13 (43%) dzieci z HLHS, w tym u 2 dzieci, które zmarły. Średnie stężenie Et-1 w tej grupie było istotnie wyższe 8 godzin po operacji. Pozostałe pomiary nie wykazały różnic. Wskazaniem do zastosowania dopaminy były objawy małego rzutu, niskie ciśnienie systemowe krwi oraz stosowanie dopaminy przed operacją. Analizując parametry biochemiczne i hemodynamiczne stwierdzono niższą średnią wartość pH przed operacją, niższą średnią wartość pH, niższe średnie pO₂ oraz niższe średnie ciśnienie systemowe u dzieci otrzymujących dopaminę. Średnica zespolenia systemowo-płucnego nie była parametrem decydującym o zastosowaniu dopaminy. Nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciu, w zależności od stosowania dopaminy, co nie oznacza, że lek ten pozostaje bez wpływu na przeżycie. Diureza godzinowa nie różniła się istotnie, z tendencją do większej w grupie dzieci, u których stosowano dopaminę. Nie stwierdzono związku między koniecznością stosowania dopaminy, a czasem zatrzymania krążenia pozaustrojowego i hipotermii u dzieci z HLHS.



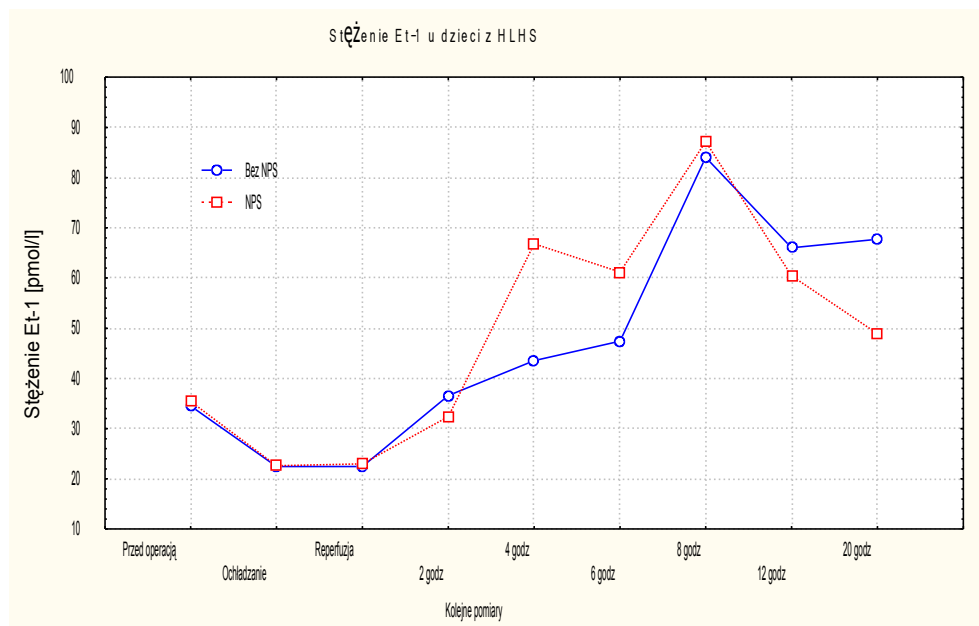
Rycina 63. Stężenie Et-1 u dzieci z HLHS w zależności od stosowania dopaminy w okresie pooperacyjnym

Tabela III. Parametry czasowe krążenia pozaustrojowego w zależności od stosowania dopaminy u dzieci z HLHS

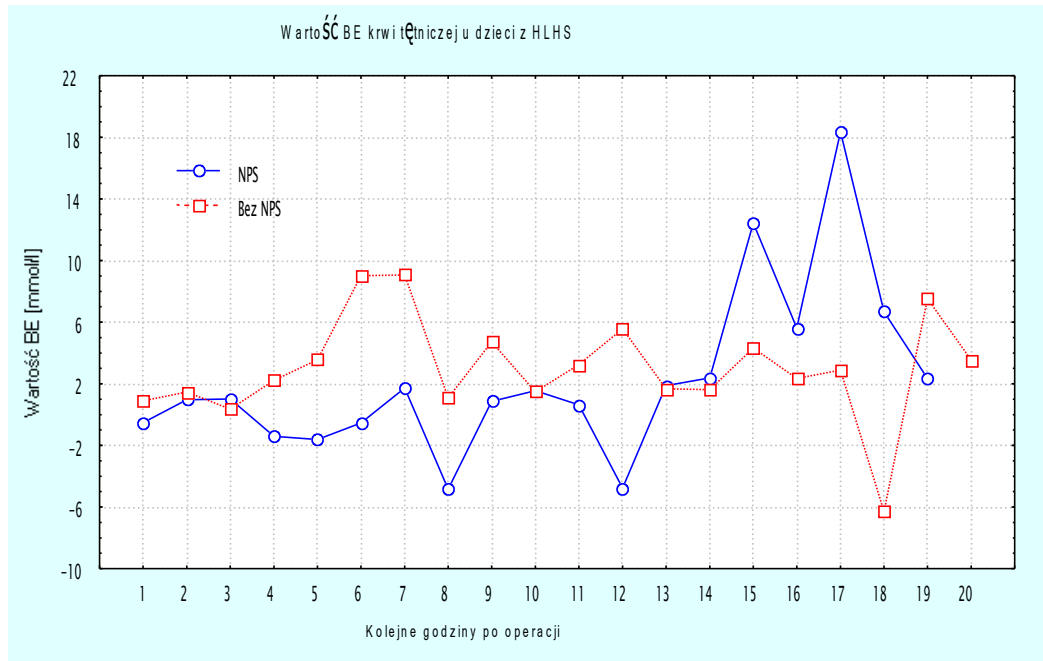
Parametr	Bez dopaminy	Z dopaminą	P
Czas ochładzania [min]	12,70±3,27 (8,0-22,0)	14,00±3,7 (10,0-20,0)	0,37
Czas zatrzymania krążenia [min]	47,05±3,56 (39,0-53,0)	46,00±6,1 (39,0-58,0)	0,55
Czas reperfuzji [min]	47,23±15,18 (25,0-75,0)	49,23±20,1 (32,0-120,0)	0,27
Łączny czas krążenia pozaustrojowego [min]	56,36±6,71 (41,0-65,0)	49,23±22,6 (38,0-142,0)	0,18

V.3.4. Et-1 a nitroprusydek sodu

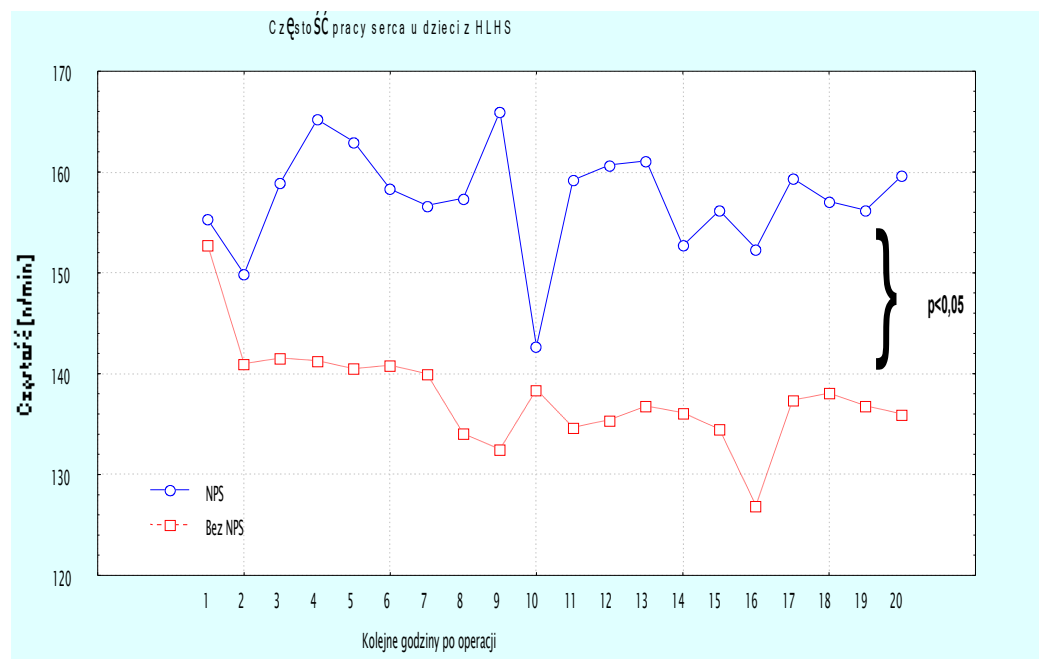
Nitroprusydek sodu (NPS) zastosowano u 10 (33%) dzieci z HLHS, w tym u jednego dziecka, które zmarło. Wskazaniem do zastosowania NPS były objawy małego rzutu serca. Obserwowane w pierwszych godzinach po operacji wyższe stężenie Et-1 w grupie dzieci otrzymujących NPS uległo w kolejnych pomiarach relatywnemu obniżeniu. Niższe średnie wartości pH w pierwszych 6 godzinach po operacji uległy wyrównaniu w kolejnych godzinach w grupie dzieci, u których zastosowano NPS. Częstość pracy serca była istotnie wyższa niemal we wszystkich pomiarach po operacji. Widoczna była tendencja do niższego ciśnienia rozkurczowego. Czas trwania krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii nie różnił się istotnie między dziećmi z HLHS w zależności od stosowania NPS.



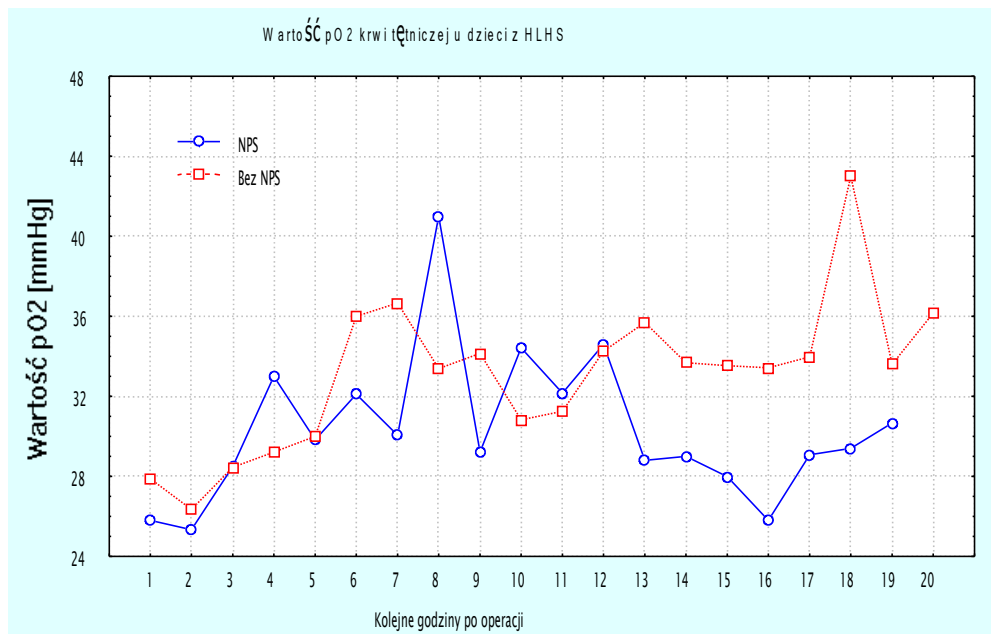
Rycina 64. Stężenie Et-1 w zależności od stosowania nitroprusydku sodu w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS



Rycina 65. Wartość nadmiaru zasad u dzieci z HLHS w pierwszych 20 godzinach po operacji



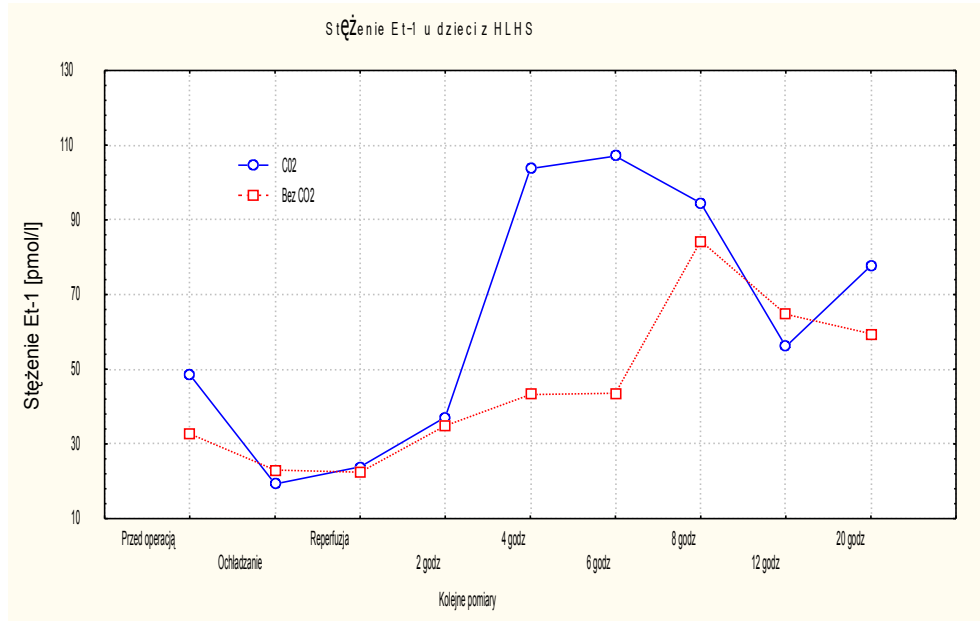
Rycina 66. Częstość pracy serca u dzieci z HLHS po operacji w zależności od stosowania nitroprusydku sodu



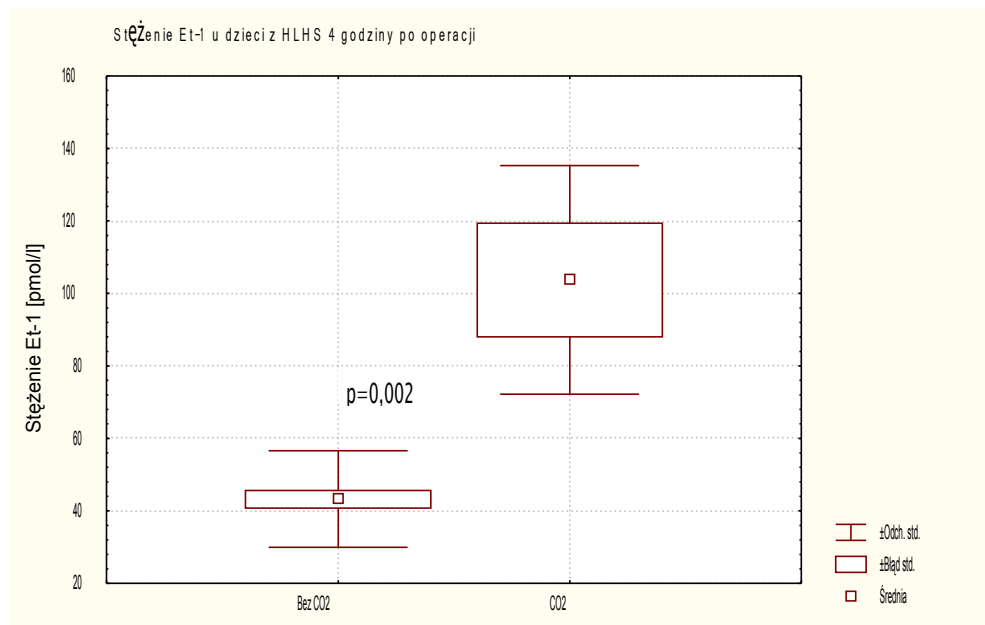
Rycina 67. Wartość ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej u dzieci z HLHS w zależności od stosowania nitroprusydku sodu w okresie pooperacyjnym

IV.3.5. Et-1 a stosowanie dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdechowych

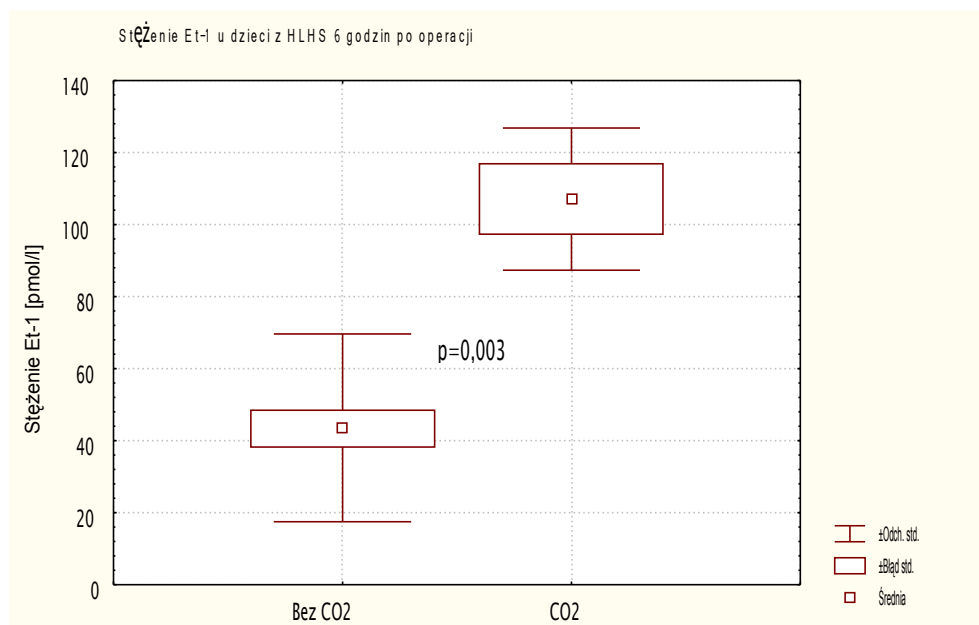
Celem ograniczenia przepływu płucnego w okresie pooperacyjnym u 9 noworodków z HLHS (30 %) z zespoleniem systemowo-płucnym o średnicy 4 mm zastosowano w mieszaninie gazów wdechowych dwutlenek węgla. Dwoje dzieci (22%) z tej grupy zmarło. Stężenie Et-1 u dzieci otrzymujących dwutlenek węgla było istotnie wyższe przed operacją ($48,55 \pm 10,33$ versus $32,70 \pm 15,24$; $p < 0,01$), nie różniło się istotnie w trakcie krążenia pozaustrojowego, natomiast było wyższe w 4 i 6 godzinie po operacji ($p < 0,003$; $p < 0,007$) osiągając w tych pomiarach swoją maksymalną wartość. Najwyższe stężenie Et-1 obserwowano w 4 ($103,75 \pm 31,56$ versus $43,23 \pm 13,32$) i 6 godzinie po operacji ($107,10 \pm 19,74$ versus $43,55 \pm 26,09$), czyli znacznie wcześniej niż w grupie dzieci nie otrzymujących dwutlenku węgla. Były to równocześnie maksymalne średnie wartości stężenia Et-1 obserwowane w całym badaniu.



Rycina 68. Stężenie Et-1 u dzieci z HLHS w okresie okołoperacyjnym w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych

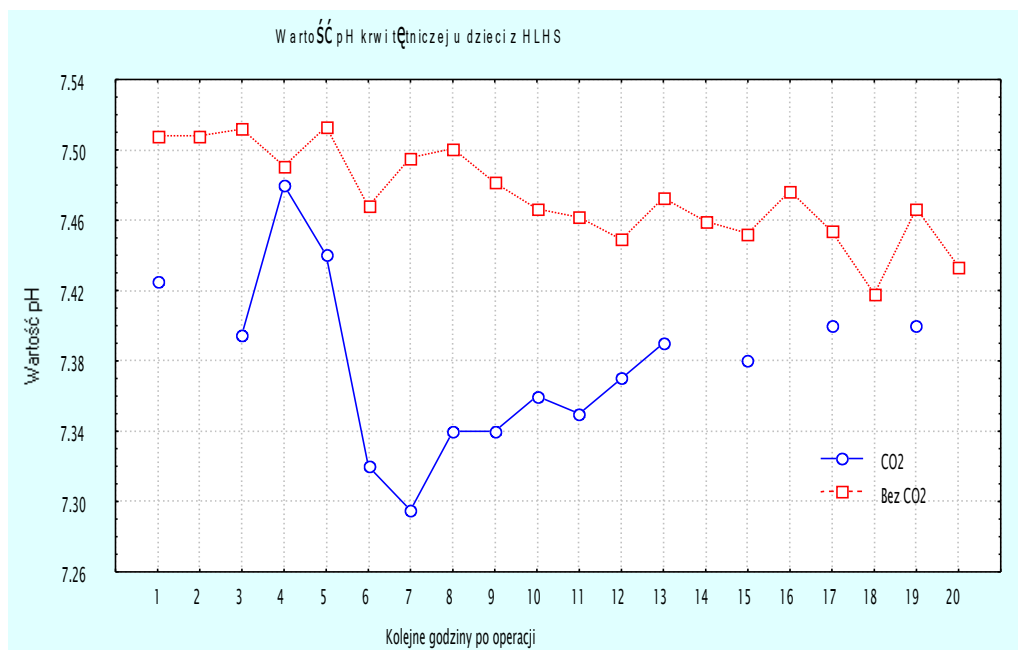


Rycina 69. Stężenie Et-1 4 godziny po operacji u dzieci z HLHS w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych

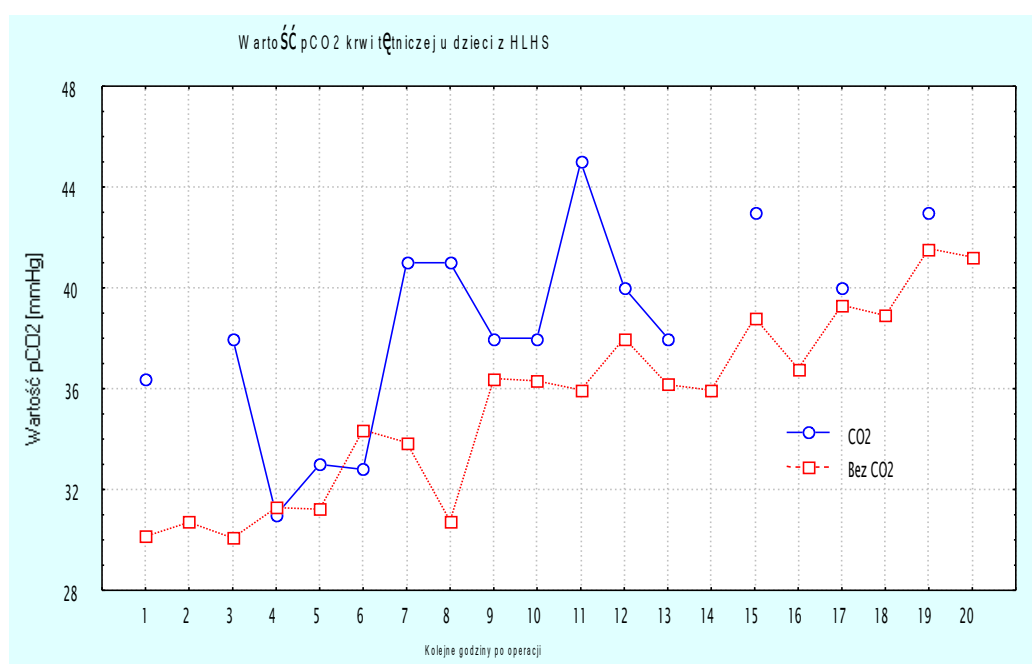


Rycina 70. Stężenie Et-1 6 godzin po operacji u dzieci z HLHS w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych

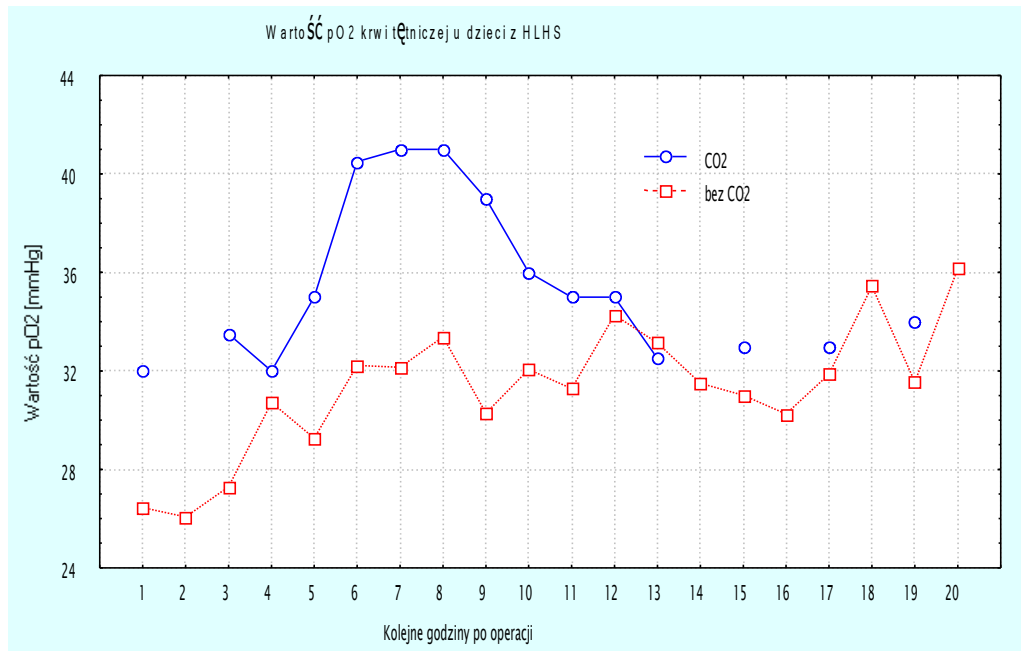
Dwutlenek węgla w mieszaninie gazów wdychanych zastosowano u dzieci z HLHS prezentujących wyjściowo gorszy stan hemodynamiczny, co potwierdzają parametry biochemiczne: niższe pH krwi tętniczej bezpośrednio po operacji, niższe wartości BE, wyższe wartości pO₂ we krwi tętniczej oraz hemodynamiczne: niższe średnie ciśnienie rozkurczowe (skurczowe nie różniło się istotnie) oraz mniejsza diureza godzinowa.



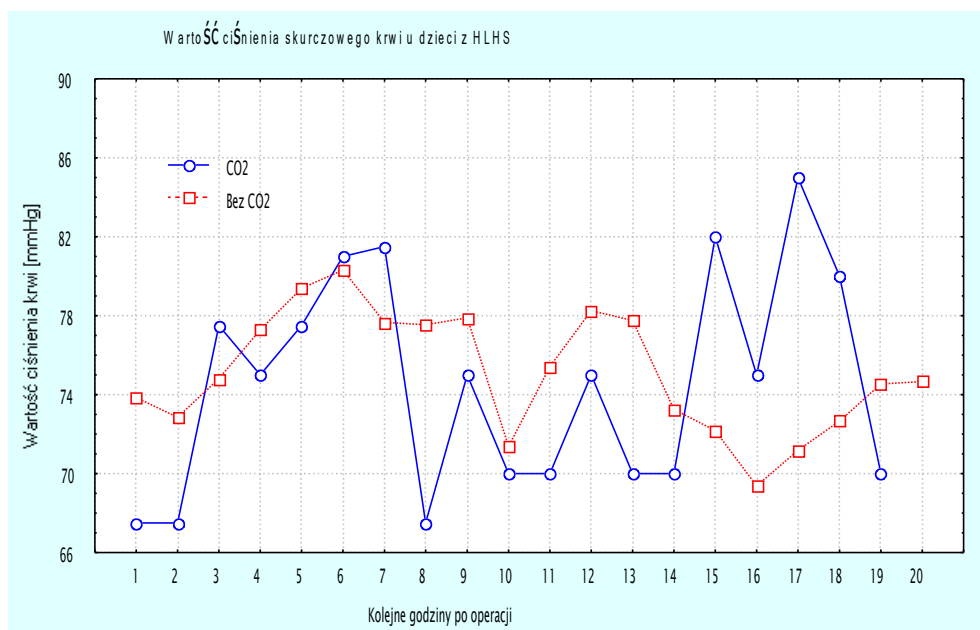
Rycina 71. Wartość pH krwi tętniczej u dzieci z HLHS po operacji w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych.



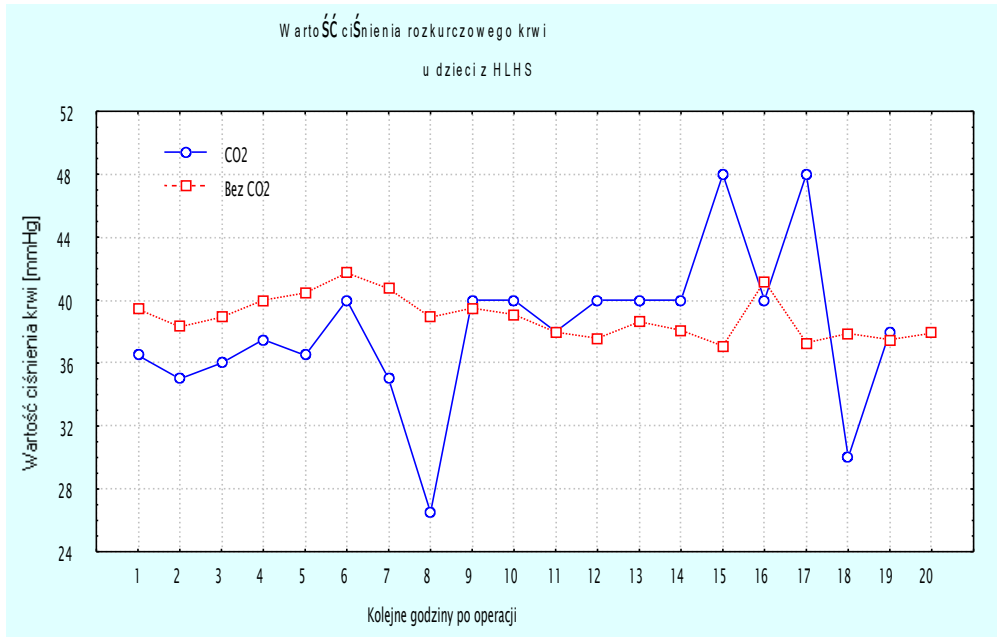
Rycina 72. Wartość ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej u dzieci z HLHS w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych



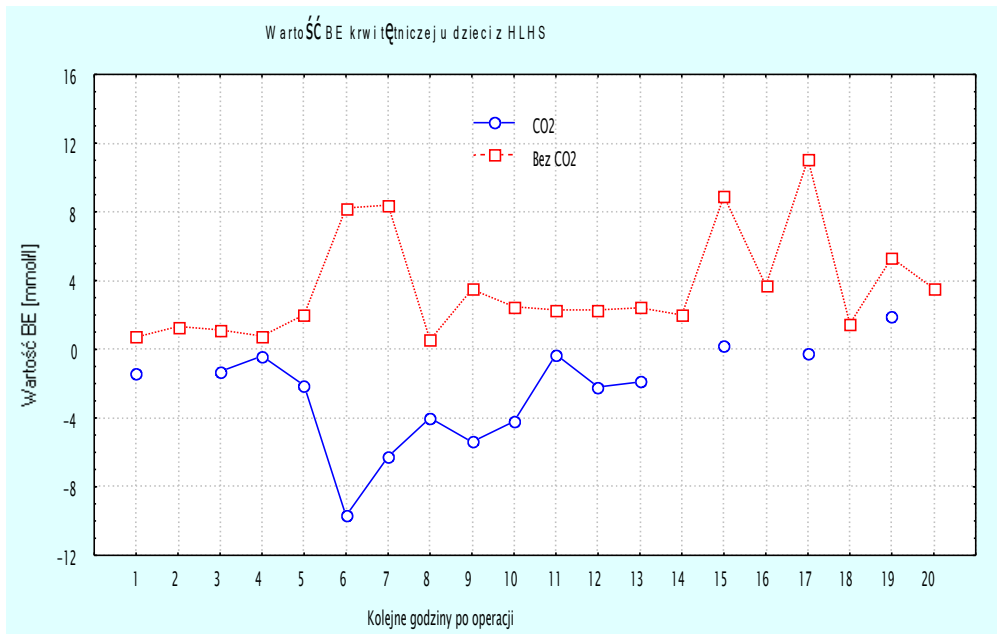
Rycina 73. Wartość ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej u dzieci z HLHS w pierwszych 20 godzinach po operacji w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychowych



Rycina 74. Wartość ciśnienia skurczowego krwi u dzieci z HLHS po operacji w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychowych



Rycina 75. Wartość ciśnienia rozkurczowego krwi u dzieci z HLHS po operacji w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych



Rycina 76. Wartość nadmiaru zasad we krwi tętniczej w okresie pooperacyjnym u dzieci z HLHS w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych

Tabela IV. Parametry dzieci z HLHS w okresie przedoperacyjnym w zależności od stosowania dwutlenku węgla w mieszaninie oddechowej

Parametr	Podaż CO₂ śr. (min-maks)	Bez CO₂ śr. (min-maks)	P
Liczba dzieci	9 (30 %)	21 (70 %)	0,01
Płeć (K/M)	2/7	3/18	0,54
Wiek operacyjny [dni]	21,0 (20,0-22,0)	16,38 (6,0-48,0)	0,06
Masa urodzeniowa [kg]	3,53 (3,26-3,80)	3,35 (1,85-4,25)	0,58
Kolejność ciąży	3,5 (3,0-4,0)	1,7 (1-7)	0,06
Wiek płodowy [tyg.]	36,5 (35,0-38,0)	39,4 (35,0-42,0)	0,01
Punktacja w skali Apgar	9,0 (9,0-9,0)	8,7 (5-10)	0,80
Długość ciała [cm]	57,0 (55,0-59,0)	55,1 (48,0-59,0)	0,30
Średnica aorty wstępującej [mm]	3,25 (2,5-4,0)	3,2 (1,5-6,5)	0,76
Średnica łuku aorty [mm]	4,0 (4,0-4,0)	4,4 (2,5-6,0)	0,51
Średnica zespolenia systemowo płucnego [mm]	4,0 (4,0-4,0)	3,8 (3,5-4,0)	0,22
Stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej [I-IV]	2 (1-3)	1,5 (1-3)	0,47
Średnia wartość pH przed operacją	7,34 (7,34-7,35)	7,39 (7,32-7,51)	0,06
Minimalna wartość pH przed operacją	7,23(7,18 - 7,28)	7,35 (7,12-7,49)	0,01
Średnia wartość pCO ₂ przed operacją [mmHg]	46,5 (39,8-53,3)	37,86 (25,00-8,66)	0,06
Średnia wartość pO ₂ przed operacją [mmHg]	34,2 (31,8-36,6)	35,86 (25,00-6,00)	0,46
Średnia wartość BE przed operacją [mmol/l]	0,0714 (-2,85- ,00)	-0,94 (-6,45- 0,00)	0,46
Średnia częstość pracy serca przed operacją [n/min]	153,4 (144,2-62,5)	150,1 (134,4-168,0)	0,51
Średnie stężenie bilirubiny przed operacją [μmol/l]	196,0 (171,0-21,0)	87,35(42,00-191,0)	0,01

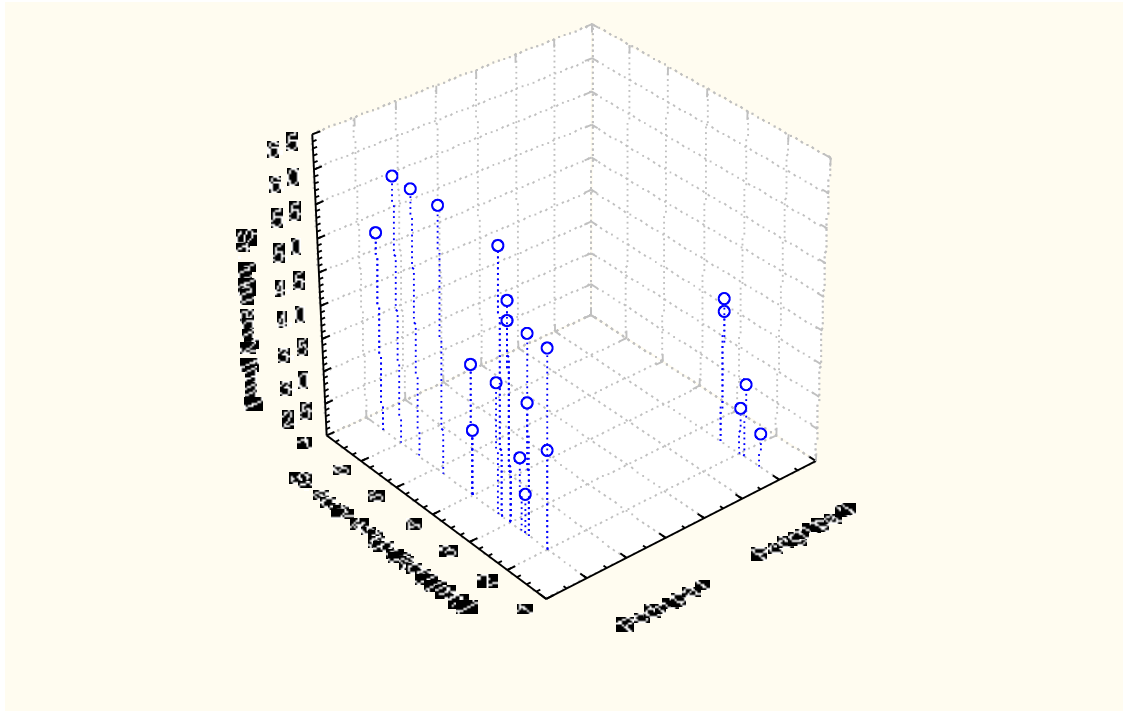
Tabela V. Parametry krążenia pozaustrojowego

Parametr	HLHS	TGA	p
Wielkość przepływu [l/min]	0,47 (0,31 – 0,55)	0,46 (0,4 – 0,55)	0,11
Czas fazy ochładzania [min]	13,26 (8 – 22)	15,26 (8,0 – 24,0)	0,09
Czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego [min]	46,6 (39 – 58)	51,86 (5 – 71)	0,01
Czas fazy reperfuzji [min]	48 (25 – 120)	45,46 (22 – 78)	0,84
Łączny czas krążenia pozaustrojowego [min]	59,92 (38 – 142)	65 (34 – 123)	0,16
Ht przed operacją [%]	35,54 (26 – 47)	42,46 (37 – 51)	0,001
Ht w trakcie krążenia [%]	25,06 (21 – 33)	25,06 (18 – 34)	0,90
Minimalna T w przelyku [st.C]	11,23 (10 – 13)	11,26 (10 – 18)	0,44
Minimalna T w odbytnicy [st.C.]	18,15 (10 – 22)	17,97 (15,3 – 25)	0,57
Minimalna T w nosie [st.C]	13,88 (10 – 22)	13,3 (11,0 – 20,0)	0,41
Ciśnienie systemowe krwi w fazie ochładzania [mmHg]	34,43 (23 – 47)	35,86 (23 – 63)	0,85
Ciśnienie systemowe krwi w fazie reperfuzji [mmHg]	48,86 (36 – 71)	43,26 (32 – 61)	0,06
pH w fazie ochładzania	7,58 (7,46-7,74)	7,56 (7,44 7,74)	0,53
PH w fazie reperfuzji	7,47 (7,35-7,62)	7,45 (7,0 – 7,65)	0,32
pCO ₂ w fazie ochładzania [mmHg]	24,56 (17,0 – 41,0)	20 (15 – 30)	0,005
pCO ₂ w fazie reperfuzji [mmHg]	23,88 (18 – 35)	22,4 (14 – 30)	0,34
pO ₂ w fazie ochładzania [mmHg]	324,00 (53-428)	357,00(249 – 440)	0,24
pO ₂ w fazie reperfuzji [mmHg]	233,60 (70-361)	248,00(218 – 309)	0,53
BE w fazie ochładzania [mmol/l]	2,38 (-8,0 - 11,0)	-4,6 (-10,0-(-1,8)	0,06
BE w fazie reperfuzji [mmol/l]	-2,69 (-7,0- 2,1)	-4,5 (-10,0 – (-1,7)	0,10

IV.3.6. Czynniki ryzyka a przeżycie dzieci z HLHS

Analizując parametry uważane za czynniki ryzyka zgonu dzieci z HLHS wykazano istotną różnicę jedynie w średnicy aorty wstępującej i łuku aorty między podgrupami. Średnica aorty wstępującej i łuku aorty okazały się istotnym czynnikiem ryzyka zgonu w modelu regresji logistycznej. Zmniejszenie średnicy aorty wstępującej o 1 mm zwiększało

osiemnastokrotnie ($p=0,002$), a łuku aorty czterokrotnie ($p=0,01$) ryzyko zgonu dzieci z HLHS.



Rycina 77. Średnica aorty wstępującej i łuku aorty u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

Nie wykazano istotności statystycznej pozostałych różnic. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że zmarli sami chłopcy, we wszystkich przypadkach była to postać HLHS z zarośnięciem zastawki aortalnej i zwężeniem zastawki mitralnej(AA,MS). U wszystkich dzieci, które zmarły zastosowano zespolenie systemowo-płucne o średnicy 4 mm. Dzieci z HLHS, które przeżyły dobę operacyjną (podgrupa I) były operowane średnio w młodszym wieku. Porównując dzieci z HLHS w podgrupach w zależności od przeżycia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zależności masy urodzeniowej, wieku płodowego, kolejności ciąży, punktacji w skali Apgar, oraz stopnia niedomykalności zastawki trójdzielnej ocenianej w okresie przedoperacyjnym badaniem echokardiograficznym. Wśród parametrów biochemicznych stwierdzono w okresie przedoperacyjnym wyższe pCO_2 oraz niższe średnie pH i minimalne pH przed operacją w podgrupie II. Nie

stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy podgrupami w dawce PGE₁, pankuronium oraz fentanylu.

Tabela VI. Parametry biochemiczne przed operacją u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

Parametr	Przeżycie		Zgon		p
	śr.(min-maks)		śr.(min-maks)		
Średnie pH	7,39	(7,32 - 7,51)	7,36	(7,34 - 7,39)	0,35
Średnie pCO ₂ (mmHg)	37,40	(25,0-48,00)	47,15	(40,25 –53,30)	0,01
Średnie pO ₂ [mmHg]	35,27	(25,00-46,00)	37,47	(29,66-42,25)	0,38
Średnie BE [mmol/l]	-1,4	(-6,4 -10,0)	2,52	(1,32-3,96)	0,03
Średnia saturacja [%]	67,3	(42,0- 83,0)	68,20	(55,33-78,25)	0,88

Tabela VII. Parametry dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

Parametr	Przeżycie		Zgon		p
	Śr. (min-maks)		Śr. (min-maks)		
Wiek w chwili operacji [dni]	16,36	(6,0-48,0)	20,2	(19,0- 21,0)	0,11
Masa urodzeniowa [kg]	3,37	(1,85-4,25)	3,4	(3,10- 3,70)	0,63
Ciąża	1,88	(1,0-7,0)	2,2	(1-3)	0,41
Wiek płodowy [tyg.]	39,05	(35,0-40,0)	38,6	(35,0- 42,0)	0,94
Punktacja Apgar	8,92	(5,0-10,0)	8,0	(6,0-10,0)	0,30
Długość ciała [cm]	55,5	(48,0-59,0)	55,8	(51,0-59,0)	0,79
Średnica łuku aorty [mm]	4,6	(2,6-6,0)	3,3	(2,5- 4,0)	0,02
Średnica aorty wstępującej [mm]	3,5	(2,0-6,5)	2,1	(1,5- 2,5)	0,01

Tabela VIII. Parametry krążenia pozaustrojowego u dzieci z HLHS w zależności od przeżycia

Parametry	Przeżycie		Zgon		p
	Śr.(min-maks)		Śr.(min-maks)		
Powierzchnia ciała [m ²]	0,19	(0,13-0,23)	0,28	(0,22-101,00)	0,01
Przepływ [l/min]	0,47	(0,31-0,55)	0,50	(0,43-0,52)	
Czas fazy ochładzania [min]	12,50	(8,0-22,0)	17,0	(15,0 –20,00)	0,01
Czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego [min]	46,4	(39,0-58,0)	47,20	(44,00-51,00)	0,93
Czas fazy reperfuzji [min]	42,44	(25,0- 55,0)	78,0	(60,00-1 20,00)	0,01
Czas krążenia pozaustrojowego [min]	55,60	(38,00-72,00)	96,0	(73,00-142,00)	0,01
Ht przed operacją [%]	36,55	(26,0-47,0)	30,50	(28,00-33,00)	0,01
Ht w trakcie krążenia pozaustrojowego [%]	25,16	(21,00-33,00)	24,60	(21,00-27,00)	0,93
Minimalna T w przetyku [st. C.]	11,44	(10,00-13,00)	10,20	(10,00-11,00)	0,02
Minimalna T w odbycie [st. C.]	18,22	(10,00-22,00)	17,80	(14,00-21,00)	0,61

Minimalna T w nosie [st. C.]	13,86 (11,00-20,00)	14,00 (10,00-22,00)	0,75
Masa ciała w chwili operacji [kg]	3,44 (1,70-4,40)	3,76 (3,18-4,10)	0,23
Średnie ciśnienie systemowe krwi w fazie ochładzania [mmHg]	33,84 (23,00-44,00)	37,4 (30,00-47,00)	0,61
Średnie ciśnienie systemowe krwi w fazie reperfuzji [mmHg]	47,28 (36,00-66,00)	56,80 (46,00-71,00)	0,06
pH krwi w fazie ochładzania	7,57 (7,46-7,70)	7,62 (7,56-7,74)	0,21
pH krwi w fazie reperfuzji	7,54 (7,38-7,61)	7,56 (7,53-7,60)	0,27
pCO ₂ w fazie ochładzania [mmHg]	24,80 (17,00-41,00)	23,40 (19,00-26,00)	0,71
pCO ₂ w fazie reperfuzji [mmHg]	23,97 (18,00-35,00)	23,40 (20,00-26,00)	0,88
pO ₂ w fazie ochładzania [mmHg]	315,68 (53,0-428,0)	367,40 (339,0-389,0)	0,15
pO ₂ w fazie reperfuzji [mmHg]	224,32 (70,0-361,0)	280,40 (256,0-315,0)	0,07
BE w fazie ochładzania [mmol/l]	1,95 (-8,0-11,0)	4,56 (2,90-6,60)	0,03
BE w fazie reperfuzji [mmol/l]	-2,85 (-7,0-2,1)	-1,88 (-3,00-0,00)	0,25
Łączna dawka pancuronium [mg]	1,41 (0,50-2,50)	1,40 (0,90-2,00)	0,95
Łączna dawka fentanylu [µg]	221 (80,0-450,0)	184,0 (130,0-250,0)	0,61

V. Dyskusja

Przeanalizowano zmiany stężenia Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z HLHS leczonych sposobem Norwooda. Pomiarów wykonano w okresie przedoperacyjnym, dwukrotnie w trakcie krążenia pozaustrojowego oraz sześciokrotnie w okresie pooperacyjnym. Wyniki porównano z analogicznymi pomiarami wykonanymi u noworodków z TGA, u których skorygowano wadę przywracając prawidłowe warunki anatomiczne i hemodynamiczne. Jak dotąd brak jest w literaturze doniesień oceniających dynamiczne zmiany stężenia Et-1 u noworodków z HLHS w okresie pooperacyjnym, pomimo że dzieci z tą wadą wydają się stanowić grupę najwyższego ryzyka aktywacji układu endotelinowego.

V.1. Stężenie Et-1 przed operacją

Stężenie Et-1 przed operacją nie różniło się istotnie pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną pomimo różnic w hemodynamice układu krążenia tych wad. Nie wykazano korelacji pomiędzy ciśnieniem parcjalnemu tlenu we krwi tętniczej, a stężeniem Et-1 przed operacją, ani w grupie badanej, ani

w grupie kontrolnej. Obserwacja ta jest zgodna z doniesieniami innych autorów, którzy również nie wykazali różnic w stężeniu Et-1 w okresie przedoperacyjnym w zależności od rodzaju WWS i wielkości przepływu płucnego spowodowanego jej obecnością³⁶¹. Podobne spostrzeżenia poczyniono w eksperymencie przeprowadzonym na zwierzętach³⁴¹. Średnie stężenie Et-1 przed operacją nie różniło się między podgrupami u dzieci z HLHS. Nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem Et-1, a uznawanymi za czynniki ryzyka cechami anatomicznymi HLHS. Zaobserwowano korelacje pomiędzy stężeniem Et-1 przed operacją, a wartością ciśnienia krwi zarówno w trakcie krążenia pozaustrojowego, jak i we wczesnym okresie pooperacyjnym. Uważa się, że Et-1 uczestniczy w utrzymaniu podstawowego napięcia naczyń obwodowych, a zastosowanie blokerów receptorów endotelinowych powoduje obniżenie średniego ciśnienia systemowego u zdrowych ochotników¹⁶⁰.

Parametry biochemiczne dzieci przed operacją nie różniły się znacząco w zależności od przeżycia w grupie dzieci z HLHS z wyjątkiem ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej. Nie stwierdzono zależności między wartością Et-1 przed operacją, a ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej po operacji w grupie dzieci z HLHS (wartość ciśnienia parcjalnego tlenu pośrednio świadczy o stosunku przepływu płucnego do systemowego). Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej w okresie pooperacyjnym zależy od wielu czynników egzogennych i endogennych. m in. średnicy zespolenia systemowo-płucnego, stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej gazów, stanu płuc, generowanego przez serce rzutu, stosowania leków inotropowych czy dwutlenku węgla w mieszaninie gazów oddechowych. Przydatność stężenia Et-1 przed operacją do prognozowania oporu płucnego w okresie pooperacyjnym w oparciu o przeprowadzone analizy nie jest możliwa. Ocena stężenia Et-1 przed operacją pozostaje bez wartości klinicznej, ponieważ nie będzie wpływała na decyzję o leczeniu operacyjnym. Aby wykazać

przydatność stężenia Et-1 jako wskaźnika rokowniczego należałoby próbki krwi pobierać znacznie wcześniej (co najmniej 24 godziny przed operacją). W tym okresie większość noworodków z HLHS nie ma bezpośredniego dostępu do krwi tętniczej

Uzyskane dane sugerują, że stężenie Et-1 przed operacją nie ma znaczenia rokowniczego co do przebiegu pooperacyjnego i oceny ryzyka zgonu dzieci z HLHS we wczesnym okresie pooperacyjnym.

V.2. Stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego

Stężenie Et-1 rejestrowane dwukrotnie w trakcie krążenia pozaustrojowego było niższe niż w pozostałych pomiarach przed i pooperacyjnych zarówno u dzieci z HLHS jak i TGA. Obniżenie wartości związane jest w znacznym stopniu z hemodilucją wynikającą z konieczności wypełnienia płynem układu do krążenia pozaustrojowego. Czynnikiem ten jest szczególnie istotny u noworodków (niska masa ciała), ponieważ stosunek objętości krwi dziecka do objętości układu do krążenia pozaustrojowego jest bardzo mały. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na niskie stężenie Et-1 w osoczu była głęboka hipotermia, która znacząco zwalnia procesy biochemiczne, w tym syntezę i uwalnianie Et-1^{342 343}.

Stosunkowo krótki czas trwania fazy ochładzania i reperfuzji nie był wystarczający do generowania wysokiego stężenia Et-1. Nie oznacza to, że krążenie pozaustrojowe pozostaje bez wpływu na układ endotelinowy. W przypadku zastosowania pozaustrojowego wspomaganie krążenia przez okres kilku godzin lub dni stężenie Et-1 istotnie przekraczało wartości obserwowane w trakcie rutynowo stosowanego krążenia pozaustrojowego. Czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie wpływał na stężenie Et-1 w fazie reperfuzji, ani w grupie badanej, ani grupie kontrolnej. Pomimo, że faza reperfuzji była istotnie dłuższa w podgrupie II nie wykazano różnic w stężeniu Et-1 w fazie reperfuzji w zależności od przeżycia dzieci z HLHS.

Nie stwierdzono też zależności pomiędzy wartością ciśnienia parcjalnego tlenu, a stężeniem Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego ani w grupie badanej ani grupie kontrolnej. Istnieją doniesienia sugerujące, że wysokie ciśnienie parcjalne tlenu w trakcie krążenia pozaustrojowego ma działanie uszkodzające zarówno na komórki śródbłonka jak i komórki mięśnia sercowego, co może wpływać na ostateczne wyniki leczenia operacyjnego³⁴⁴. W naszym badaniu nie stwierdziliśmy zależności między wartością ciśnienia parcjalnego tlenu a stężeniem Et-1 w fazie reperfuzji oraz w okresie pooperacyjnym.

Czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego był nieznacznie, jednak istotnie dłuższy w grupie kontrolnej, co wynika z różnicy techniki operacyjnej stosowanej w leczeniu TGA. Nie znalazło to odzwierciedlenia w podwyższonym stężeniu Et-1 w okresie pooperacyjnym. Brak korelacji pomiędzy czasem zatrzymania krążenia pozaustrojowego i czasem fazy reperfuzji, a stężeniem Et-1 w grupie badanej oraz grupie kontrolnej, a także niski poziom Et-1 w grupie kontrolnej w okresie pooperacyjnym potwierdzają, iż rutynowo stosowane krążenie pozaustrojowe oraz technika głębokiej hipotermii i zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie są czynnikami decydującymi o generowaniu wysokiego stężenia Et-1 w okresie pooperacyjnym. Tassani i wsp.³⁴⁵ wykazał, że technika stosowania głębokiej hipotermii wywołuje mniejszą odpowiedź zapalną niż technika małego przepływu. Obserwowane istotnie wyższe stężenie Et-1 w grupie kontrolnej w fazie reperfuzji może wynikać z różnic w technice krążenia pozaustrojowego. Płuca będące jednym z głównych narządów odpowiedzialnych za syntezę i uwalnianie Et-1, nie są perfundowane w fazie reperfuzji u dzieci z HLHS (z wyjątkiem naczyń oskrzelowych). Również brak różnic w stężeniu Et-1 pomiędzy fazą ochładzania i reperfuzji w obydwu grupach sugeruje, że krótkotrwałe krążenie pozaustrojowe nie pobudza istotnie śródbłonka do syntezy i uwalniania Et-1.

W trakcie krążenia pozaustrojowego widoczne były różnice stężenia Et-1 w podgrupach dzieci z HLHS. W podgrupie II obserwowano nieznacznie wyższe stężenie Et-1 zarówno w fazie ochładzania jak i reperfuzji. Różnica ta może wynikać z wyjściowo wyższego stężenia Et-1 przed operacją. Nadmiernie długi czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego wpływa na przebieg pooperacyjny i jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu³⁴⁶. Czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie różnił się między podgrupami, dlatego nie można uznać, że był parametrem decydującym o przeżyciu dzieci z HLHS. Dłuższy czas fazy ochładzania w podgrupie II związany jest najprawdopodobniej ze zwiększonym oporem systemowym i słabszą perfuzją obwodową, ponieważ uzyskane najniższe temperatury w odbycie nie różnią się między podgrupami. Wartość średniego ciśnienia systemowego w trakcie krążenia pozaustrojowego była nieznacznie wyższa w podgrupie II, co przy identycznym przepływie generowanym przez pompę świadczy o podwyższonym oporze systemowym. Wyższe stężenie Et-1 przed operacją w tej grupie dzieci może pośrednio świadczyć o zwiększonym oporze systemowym. Niższa temperatura rejestrowana w przelyku związana jest z dłuższym czasem trwania fazy ochładzania i w mniejszym stopniu zależy od intensywności perfuzji obwodowej. Czas reperfuzji był istotnie dłuższy w podgrupie II, co sugeruje trudności w odłączeniu krążenia pozaustrojowego spowodowane słabszą pracą serca. Należy podkreślić, że czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego we wszystkich przypadkach był bardzo zbliżony, trudno więc w oparciu o prezentowane badania wnioskować, czy czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego jest istotny w generowaniu wysokiego stężenia Et-1 w fazie reperfuzji, i w okresie pooperacyjnym. Pomimo, że czas fazy reperfuzji w podgrupie II był znacznie dłuższy niż w grupie kontrolnej nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu Et-1. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy czasem fazy reperfuzji, a stężeniem Et-1 w okresie pooperacyjnym(8h po operacji), co można interpretować w dwojaki sposób:

przedłużone krążenie pozaustrojowe było przyczyną wysokiego stężenia Et-1 w okresie pooperacyjnym albo trudności w odłączeniu krążenia pozaustrojowego spowodowane były wyjściowo gorszym stanem hemodynamicznym, co znalazło odzwierciedlenie w wysokim stężeniu Et-1 w późniejszym okresie pooperacyjnym. Brak podobnych zależności w grupie kontrolnej przemawia raczej za drugą opcją.

Zwiększone stężenie Et-1 w osoczu w trakcie krążenia pozaustrojowego jako pierwszy opisał Hynynen³²⁵. Stwierdził on istotnie wyższe wartości Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego u 6 pacjentów, u których wykonano operację pomostowania aortalno-wieńcowego. Podobnie wzrost stężenia Et-1 w trakcie pomostowania naczyń wieńcowych stwierdził Knothe³²⁴. McGowan²⁵⁹ oceniając stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego u noworodków z TGA, u których wykonano operację sposobem Jatene w warunkach głębokiej hipotermii i zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie stwierdził istotnych różnic w stężeniu Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego w stosunku do okresu przedoperacyjnego. Tonz i wsp.³⁴⁷ wykazał różnice w stężeniu Et-1 w okresie pooperacyjnym w zależności od stopnia hipotermii stosowanej w trakcie krążenia pozaustrojowego. Niższa temperatura generowała wyższy poziom Et-1 w okresie pooperacyjnym, podczas gdy u pacjentów operowanych w normotermii najwyższy poziom obserwowano w końcowej fazie krążenia pozaustrojowego. Bando i wsp.³²⁰ wykazał, że stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego nie różniło się istotnie w stosunku do okresu przedoperacyjnego, pomimo próby uwzględnienia stopnia hemodilucji. Wydaje się więc, że stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego zależy od stopnia hipotermii oraz techniki krążenia pozaustrojowego. Rutynowo stosowane krążenie pozaustrojowe i głęboka hipotermia nie powoduje istotnego wzrostu stężenia Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego. Walker i wsp. wykazał w pracy eksperymentalnej, że krążenie pozaustrojowe

i głęboka hipotermia wywołuje znacznie wyższy wzrost stężenia Et-1 w mięśniu sercowym niż we krwi tętniczej²⁵⁰.

Wykazano wielokrotnie, że krążenie pozaustrojowe doprowadza do wzrostu stężenia Et-1 we krwi po jego zakończeniu³⁴⁸. Mechanizm tego zjawiska nie jest jednoznacznie określony, jednak wiadomo, że niedotlenienie, niedokrwienie, niedociśnienie, cytokiny, katecholaminy, tromboksan uwalniany z aktywowanych płytek krwi, umiarkowana hipotermia, brak pulsacyjnego charakteru przepływu krwi pobudzają syntezę i uwalnianie Et-1³⁴⁹. Mnogość czynników, które towarzyszą krążeniu pozaustrojowemu utrudniają wytypowanie czynnika będącego w największym stopniu odpowiedzialnym za syntezę i uwalnianie Et-1^{350 351 352 353}. Krążenie pozaustrojowe i głęboka hipotermia istotnie wpływa na funkcję mięśnia sercowego oraz czynność innych narządów i śródbłónka³⁵⁴. Nadciśnienie płucne obserwowane po operacjach WWS przypisywany jest niekorzystnemu działaniu krążenia pozaustrojowego³⁵⁵, które zaburza równowagę pomiędzy czynnikami naczynioskurczowymi i naczyniorozszerzającymi³⁵⁶. Krążenie pozaustrojowe pobudza śródbłonek tętnic płucnych do uwalniania i wzrostu stężenia Et-1 we krwi po jego zakończeniu. Zastosowanie selektywnego blokera receptorów ET_A ogranicza wzrost oporu płucnego³³¹. Blokowanie receptorów ET_A może doprowadzać do obniżenia oporu płucnego poprzez dwa mechanizmy: bezpośrednio zablokowanie receptorów ET_A oraz przez uwalnianie NO i prostacykliny w wyniku stymulacji receptorów ET_B wywołaną podwyższonym stężeniem Et-1. Wykazano również na modelu zwierzęcym, że krążenie pozaustrojowe i głęboka hipotermia z zatrzymaniem krążenia pozaustrojowego nasila ekspresję receptorów endotelinowych w parenchymie płucnej^{357 358}.

V.3. Stężenie Et-1 po operacji

Podwyższone stężenie Et-1 u dzieci z WWS i istotnym przeciekiem lewo-prawym jako pierwszy wykazał Yoshibayashi i wsp.³⁵⁹ Grupa badana nie była jednak jednorodna pod względem typu wady, wieku i nie obejmowała sinicznych wad serca. Komai i wsp.³⁶⁰ zaobserwował istotny wzrost stężenia Et-1 we wczesnym okresie pooperacyjnym u dzieci z WWS i zwiększonym przepływem płucnym. Równocześnie wykazał dodatnią korelację pomiędzy stężeniem Et-1, a stosunkiem ciśnienia płucnego do systemowego. Bando i wsp.³⁶¹ uściślił te obserwacje wykazując największy wzrost stężenia Et-1 u dzieci z WWS dającymi zwiększony przepływ płucny pod wysokim ciśnieniem. Podobnie jak Komai zaobserwował korelację pomiędzy maksymalnym stężeniem Et-1 po operacji, a stosunkiem ciśnienia płucnego do systemowego. Powyższe obserwacje zostały potwierdzone w późniejszych badaniach eksperymentalnych. Wong i wsp.³⁶² wykazał zwiększone stężenie Et-1 u płodów owczych, którym „in utero” wytworzono zespolenie systemowo-płucne. Reddy i wsp.³⁶³ wykazał podwyższone stężenie Et-1 po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego u owiec ze zwiększonym przepływem płucnym, a wzrost oporu płucnego po zastosowania krążenia pozaustrojowego przypisał aktywacji układu endotelinowego³⁶⁴. Związek między krążeniem pozaustrojowym, a podwyższonym stężeniem Et-1 w okresie pooperacyjnym wykazano pierwotnie u dorosłych³⁶⁵. Hyninen i wsp. stwierdził, że podwyższone stężenie Et-1 w trakcie krążenia pozaustrojowego może wynikać ze zwiększonej aktywności sympatykomimetycznej i wysokiego stężenia endogennych katecholamin³⁶⁶. Adatia i wsp. analizując stężenie Et-1 u dzieci z WWS w zależności od wielkości przepływu płucnego początkowo nie zaobserwował różnic³⁶⁷. Jednak późniejsze badanie tego autora wykazały, że stężenie Et-1 po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego było znacząco wyższe u dzieci ze zwiększonym przepływem płucnym.

McGowan i wsp. oceniając stężenie Et-1 u noworodków z TGA operowanych sposobem Jatene stwierdził wyższe stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym, niż u starszych dzieci operowanych z powodu ubytku przegrody międzyprzedsionkowej lub u zdrowych, dorosłych ochotników²⁴⁹.

W niniejszym badaniu zaobserwowano wzrost stężenia Et-1 zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej, a maksymalny poziom obserwowano 8 godzin po operacji. We wspomnianych uprzednio doniesieniach maksymalne stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym wykazano w trzeciej i szóstej godzinie po operacji. Badania te nie obejmowały jednak okresu 8 godzin po operacji, albo ograniczały się do pojedynczego pomiaru po zakończeniu operacji. Co więcej, grupy nie były jednorodne pod względem typu WWS, rodzaju operacji oraz wieku dzieci^{368 369}. Żadne z badań nie dotyczyło HLHS.

Maksymalne stężenie obserwowane 8 godzin po operacji było istotnie wyższe u dzieci z HLHS. Biorąc pod uwagę fakt, że warunki krążenia pozaustrojowego oraz niedokrwienia i reperfuzji były podobne w grupie badanej i grupie kontrolnej, istotny wzrost stężenia Et-1 w grupie dzieci z HLHS należy wiązać ze stanem hemodynamicznym w okresie przed i pooperacyjnym, a krążenie pozaustrojowe uznać jedynie za czynnik wywołujący aktywację układu endotelinowego.

Operacja Norwooda stwarza unikalne warunki hemodynamiczne sprzyjające generowaniu wysokiego stężenia Et-1 we krwi. Przyczyną aktywacji układu endotelinowego może być niedotlenienie wynikające z niewydolności krążenia spowodowanej przeciążeniem ciśnieniowym i objętościowym prawej (systemowej) komory serca. Dodatkowo obniżone ciśnienie perfuzji wieńcowej spowodowane ucieczką krwi z łożyska systemowego do płucnego przez zespolenie systemowo-płucne upośledza czynność mięśnia sercowego. Pełne mieszanie się krwi tętniczej i żylniej sprawia, że wysycenie hemoglobiny tlenem w aorcie jest obniżone.

Zwiększony opór łożyska naczyniowego płuc dodatkowo obniża stopień utlenowania krwi tętniczej i zwiększa obciążenie następcze prawej komory serca. U noworodków z HLHS ciśnienie w tętnicy płucnej w okresie przedoperacyjnym osiąga wartość ciśnienia systemowego lub wyższą. Wysokie ciśnienie w tętnicy płucnej uznawane jest za czynnik bezpośrednio uszkadzający śródbłonek naczyń płucnych i zwiększający podatność na uszkodzenia wynikające z niedokrwienia, reperfuzji i hipotermii^{370 371}.

Okres maksymalnego stężenia Et-1 zbiega się w czasie ze spadkiem rzutu serca u dzieci z HLHS i TGA, co wykazano w przypadku obydwu typów WWS³⁷². Przyczyna spadku rzutu serca w tym okresie pozostaje niewyjaśniona. Et-1 upośledza zarówno skurczową jak i rozkurczową czynność mięśnia sercowego poddanego uprzednio niedokrwieniu i reperfuzji, co mogłoby stanowić przynajmniej częściowe wyjaśnienie przyczyny małego rzutu serca.

Utrzymujące się wysokie stężenie Et-1 u dzieci z HLHS 12 i 20 godzin po operacji wynika najpewniej z istniejących warunków hemodynamicznych.

Stężenie Et-1 u dzieci z TGA obserwowane 20 godzin po operacji osiągnęło niższą wartość niż przed operacją i obserwowaną we wczesnym okresie pooperacyjnym. Wynik ten potwierdza hipotezę, że normalizacja warunków hemodynamicznych doprowadza w stosunkowo krótkim czasie do obniżenia stężenia Et-1 w osoczu. Potwierdzają to obserwacje Changa, który wykazał obniżenie stężenia Et-1 po korekcji zastawkowych wad serca będących przyczyną biernego nadciśnienia płucnego³⁷³.

Niedotlenienie uznane jest za jeden z najsilniejszych czynników stymulujących układ endotelinowy³⁷⁴. W jednokomorowym układzie krążenia po operacji sposobem Norwooda utlenowanie krwi tętniczej pozostaje obniżone. Średnie ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej u noworodków z HLHS wyniosło 26,6 mmHg bezpośrednio po operacji i stopniowo wzrastało do 36,6 mmHg w 20 godzinie po operacji, co oznacza że

utlenowanie krwi tętniczej było znacznie obniżone. W niniejszym badaniu nie obserwowano korelacji pomiędzy stężeniem Et-1, a ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej oraz utlenowaniem krwi tętniczej. Wydaje się, że bardziej istotna w aktywacji układu endotelinowego jest całkowita ilość tlenu dostarczona do komórek lub mechanizmy regulacji komórkowej pośredniczące w rozpoznawaniu niedotlenienia, a nie jedynie niskie ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej. Całkowita ilość tlenu dostarczana do tkanek u dzieci z HLHS zależy od wielu czynników: równowagi między krążeniem płucnym i systemowym, stopnia wysycenia tlenem krwi w płucach, całkowitego rzutu serca, wskaźnika hematokrytu, powinowactwa hemoglobiny do tlenu i innych. Paradoksalnie im wyższy stopień utlenowania krwi tętniczej u dzieci z HLHS, tym mniejsza ilość tlenu dostarczana do tkanek. W grupie badanej stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartością ciśnienia parcjalnego tlenu przed operacją, a stężeniem Et-1 8 godzin po operacji. Wysokie wartości ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej przed operacją w sposób przybliżony świadczą o wysokim stosunku przepływu płucnego do systemowego. Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, że dzieci z dużym przepływem płucnym pod wysokim ciśnieniem przed operacją są narażone na istotny wzrost oporu płucnego w okresie pooperacyjnym³⁷⁵, za czym przemawiałoby wysokie stężenie Et-1. Ostatnie doniesienia Frata³⁷⁶ sugerują, że to podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej, a nie zwiększony przepływ krwi nasila syntezę Et-1 w płucach. W innym badaniu Yoshibayashi wykazał również wyższe stężenie Et-1 u dzieci poniżej 3 miesięcy w porównaniu z dziećmi starszymi i dorosłymi³²³. Wysokie stężenie Et-1 obserwowane u noworodków, a następnie jego obniżanie się z wiekiem, potwierdzili również inni autorzy³²².

Utlenowanie krwi tętniczej u dzieci z TGA (grupa kontrolna) po operacji było prawidłowe, dlatego ilość tlenu dostarczana do tkanek

zależała głównie od wielkości rzutu generowanego przez serce. Ponieważ u żadnego dziecka z TGA w okresie pooperacyjnym nie obserwowano ciężkiego zespołu małego rzutu, niedotlenienie nie było czynnikiem, który mógłby odpowiadać za generowanie podwyższonego stężenia Et-1 w okresie pooperacyjnym w grupie kontrolnej. Również pH krwi tętniczej było istotnie wyższe w grupie kontrolnej, jako konsekwencja hiperwentylacji i niższego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi.

W podgrupie II maksymalne stężenie obserwowano 6 godzin po operacji, bezpośrednio przed zgonem. Poziom ten był istotnie wyższy niż u dzieci z HLHS, które przeżyły wczesny okres pooperacyjny. Obserwacja ta sugeruje potencjalny udział Et-1 w patomechanizmach doprowadzających do wstrząsu kardiogenego. Istnieją trzy znane mechanizmy, które mogłyby tłumaczyć udział Et-1 w niekorzystnych zmianach hemodynamicznych u dzieci z HLHS. Po operacji Norwooda ciśnienie perfuzji wieńcowej jest obniżone z powodu niskiej wartości ciśnienia rozkurczowego, spowodowanego obecnością zespolenia systemowo-płucnego i ucieczką krwi z aorty do łożyska płucnego. Wykazano, że Et-1 może w sposób istotny zmniejszać przepływ wieńcowy, powodując długo utrzymujący się skurcz naczyń wieńcowych³⁷⁷. U dzieci z HLHS ciśnienie perfuzji wieńcowej jest obniżone, dlatego nieznaczny wzrost oporu naczyń wieńcowych może doprowadzić do istotnego zmniejszenia przepływu wieńcowego i zachwiania równowagi między zapotrzebowaniem, a ilością dostarczonego do mięśnia sercowego tlenu. W stanach nagłego wstrząsu kardiogenego po klasycznej operacji Norwooda, długotrwałe czynności reanimacyjne są zazwyczaj nieskuteczne, co potwierdza tezę sugerującą niedokrwienie mięśnia sercowego, jako przyczynę wstrząsu. Nieznany pozostaje mechanizm nagłego załamania układu krążenia podczas toalety drzewa oskrzelowego wykonywanego we wczesnym okresie pooperacyjnym. Nagłe zmniejszenie perfuzji wieńcowej i równoczesny wzrost oporu systemowego spowodowany

uwolnieniem endogennej Et-1 mogłyby stanowić wyjaśnienie tej reakcji. Po drugie, Et-1 może upośledzać czynność skurczową i rozkurczową mięśnia sercowego, rzut serca i doprowadzać do rozwoju kwasicy metabolicznej oraz dalszej aktywacji układu endotelinowego. Po trzecie, Et-1 może zwiększać obciążenie następcze prawej komory serca u dzieci z HLHS poprzez wzrost oporów płucnego i systemowego, co doprowadza do wzrostu zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen. Dodatkowo wysoki opór płucny zmniejsza przepływ płucny i może powodować nadmierne obniżenie utlenowania krwi tętniczej i niedokrwienie mięśnia sercowego.

V.4. Et-1 a średnica zespolenia systemowo-płucnego

Średnica zespolenia systemowo-płucnego jest decydującym czynnikiem regulującym wielkość napływu krwi do płuc po operacji sposobem Norwooda. Średnie stężenie Et-1 było niższe we wszystkich pomiarach pooperacyjnych u dzieci z HLHS, u których zastosowano mniejszą średnicę ZS-P (3,5 mm). Wynik ten sugeruje lepsze warunki hemodynamiczne u dzieci z mniejszą średnicą ZS-P. Początkowo stosowano rutynowo zespolenie o większej średnicy (4 mm), aby uniknąć bardzo niskiego wysycenia krwi tętniczej tlenem i zmniejszyć ryzyko zakrzepu zespolenia. Równocześnie brano pod uwagę fakt, iż zwiększony napływ krwi do płuc pozwoli na lepszy rozwój tętnic płucnych oraz wykonanie drugiego etapu leczenia chirurgicznego (operacja hemi-Fontana) w późniejszym wieku. Jednak w oparciu o doświadczenie kliniczne wykazano, że zastosowanie zespolenia o mniejszej średnicy zmniejszyło wczesną śmiertelność po operacji Norwooda. Zwrócono uwagę na fakt, że pomimo niższego wysycenia krwi tętniczej tlenem, dzięki zwiększonemu przepływowi systemowemu całkowita ilość tlenu dostarczona do tkanek jest większa, układ krążenia jest bardziej stabilny, rzadziej istnieje konieczność stosowania dwutlenku węgla w mieszaniu gazów wdechowych oraz manewrów wentylacyjnych mających na celu ograniczenie napływu krwi

do płuc. Mniejsza średnica zespolenia pozwala również na uzyskanie wyższego średniego ciśnienia systemowego krwi, w tym ciśnienia perfuzji wieńcowej³⁷⁸. W niniejszym badaniu poczyniono podobne obserwacje. Pomimo, że różnice nie były istotne statystycznie, to warto podkreślić fakt, że u wszystkich dzieci z HLHS, które zmarły zastosowano zespolenie o większej średnicy (4 mm). U dzieci z większym ZS-P stwierdzono wyższe wysycenie krwi tętniczej tlenem w okresie pooperacyjnym, ale niższe pH krwi tętniczej, niższe ciśnienie skurczowe krwi i niższą częstość pracy serca. Prawdopodobnie korzystniejsze warunki hemodynamiczne u dzieci z mniejszą średnicą ZS-P pozwalają na dostarczenie do tkanek (w tym do komórek śródbłonka) większej ilości tlenu, a wyższe ciśnienie perfuzji wieńcowej pozwala na lepszą pracę serca, co znajduje odzwierciedlenie w niższym stężeniu Et-1 we krwi.

V.5. Et-1 a stosowanie nitroprusydku sodu

Nitroprusydek sodu (NPS) zastosowano u 10 (33%) dzieci z HLHS, w tym u jednego dziecka(1/5), które zmarło. Wskazaniem do zastosowania NPS była kwasica metaboliczna oraz objawy centralizacji układu krążenia. Nitroprusydek sodu³⁷⁹ zmniejsza obciążenie wstępne i następcze serca. W badanym materiale obserwowano trend do relatywnego obniżania się stężenia Et-1u dzieci, u których zastosowano NPS, pomimo iż wyjściowo stężenie Et-1 było wyższe, a warunki hemodynamiczne mniej stabilne. W badaniach u dorosłych pacjentów z niewydolnością krążenia zastosowanie NPS powodowało obniżenie stężenia Et-1 w ciągu kilku godzin od rozpoczęcia infuzji, co przemawia za tezą, że na stężenie Et-1 wpływa zmiana hemodynamiki w wyniku zastosowania NPS. Stosowanie NPS wydaje się więc być korzystne we wczesnym okresie pooperacyjnym, jednak zagadnienie to wymaga dalszych badań.

V.6. Et-1 a stosowanie dopaminy

Dopaminę zastosowano u 13 (43%) dzieci z HLHS, w tym u dwojga, które zmarły. Wskazaniem do zastosowania były objawy małego rzutu serca. Stwierdzono istotnie wyższe stężenie Et-1 2 i 8 godzin po operacji w grupie dzieci otrzymujących dopaminę. Trudno jest jednoznacznie stwierdzić, czy podwyższone stężenie Et-1 jest bezpośrednim efektem stosowania katecholamin, które mogą zwiększać stężenie Et-1, czy raczej gorszych warunków hemodynamicznych (niższe pH, niższe ciśnienie skurczowe, wyższa częstość pracy serca), które były przyczyną wyjściowo wyższego stężenia Et-1. Nie stwierdzono różnic w przeżyciu w zależności od stosowania dopaminy, jednak wydaje się, że stosowanie niewielkich dawek katecholamin z równoczesnym stosowaniem leków obniżających opór systemowy może okazać się korzystne w postępowaniu pooperacyjnym. Stosowanie dopaminy u noworodków z HLHS jest kontrowersyjne, ponieważ dopamina poprzez wzrost oporu systemowego może niekorzystnie zmieniać stosunek Q_p/Q_s , doprowadzając do niedokrwienia systemowego. Jednak stosując niewielkie dawki dopaminy efekt inotropowo dodatni może przeważać nad efektem naczynioskurczowym i wzrostem oporu systemowego doprowadzając do wzrostu przepływu systemowego i większej ilości tlenu dostarczanego do tkanek. Dobutamina wyraźnie zwiększa stosunek przepływu płucnego do systemowego i w większości ośrodków kardiologicznych nie jest stosowana u dzieci z WWS o typie pojedynczej komory. Również za niekorzystne uważa się podawanie wysokich dawek noradrenaliny w postaci jednorazowych wstrzyknięć, natomiast ciągły wlew w niewielkiej dawce zmniejsza stosunek przepływu płucnego do systemowego w układzie krążenia jednokomorowego i zwiększa przepływ systemowy^{380 381}.

V.7. Et-1 a leki

W niniejszym badaniu nie wykazano wpływu innych, zastosowanych leków na stężenie Et-1. Stosowanie ciągłego wlewu PGE₁ nie wydaje się odgrywać istotnej roli w aktywacji układu endotelinowego, ponieważ nie obserwowano zależności pomiędzy stężeniem Et-1, a czasem i dawką stosowania prostaglandyny w okresie przedoperacyjnym. Podobnych zależności nie obserwowali również inni autorzy. Pearl i wsp.³⁸² wykazał korzystny wpływ stosowania metylprednizolonu na ograniczenie nadciśnienia płucnego po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii. Zastosowanie metylprednizolonu jako prewencji wiązało się również z obniżeniem stężenia Et-1 po krążeniu pozaustrojowym i głębokiej hipotermii. Metylprednizolon stosowano rutynowo zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej wg wspólnego protokołu, dlatego nie badano wpływu tego leku na stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym.

V.8. Et-1 a stosowanie dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdechowych

Dwutlenek węgla w mieszaninie gazów wdechowych zastosowano u dziewięciorga dzieci z HLHS, w tym u dwojga, które zmarły. Wskazaniem do zastosowania dwutlenku węgla były objawy nadmiernego przepływu płucnego w stosunku do systemowego. W grupie, w której stosowano dwutlenek węgla, stężenie Et-1 było szczególnie wysokie 4, 6 i 8 godzin po operacji, wyższe niż u pozostałych dzieci z HLHS w analogicznym okresie. Regulacja oporu płucnego (poza średnicą ZS-P) u dzieci z HLHS po operacji sposobem Norwooda jest istotnym czynnikiem wpływającym na wielkość przepływu płucnego w stosunku do systemowego. Strategia postępowania mająca na celu zwiększenie oporu płucnego obejmuje wykorzystanie niskiego stężenia tlenu (14-20%), wysokiego dwutlenku węgla (2-5%) w mieszaninie gazów wdechowych oraz manipulację parametrami sztucznej wentylacji.

Wysokie stężenie Et-1 u dzieci, u których zastosowano dwutlenek węgla może sugerować udział Et-1 w zwiększaniu oporu płucnego w tej grupie dzieci. Kwasica i niedotlenienie uważane są za czynniki zwiększające syntezę i uwalnianie Et-1. Równoczesne zastosowanie mieszaniny dwutlenku węgla w stężeniu 1,0-4,0% i powietrza doprowadza do obniżenia stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej. Wzrost oporu płucnego może być spowodowany zarówno zwiększonym ciśnieniem parcjalnym dwutlenku węgla (obniżonym pH) oraz obniżonym ciśnieniem parcjalnym tlenu. W opisywanym badaniu obserwowano niższe pH, jak również wyższe pCO₂ we krwi tętniczej w grupie dzieci, w której stosowano dwutlenek węgla. Ciśnienie parcjalne tlenu było znacznie wyższe w kilku pierwszych godzinach po operacji, w okresie najwyższego stężenia Et-1 w osoczu, co sugeruje nadmierny przepływ płucny w stosunku do systemowego. Nie stwierdzono istotnych różnic w wartości ciśnienia skurczowego, jednak ciśnienie rozkurczowe było niższe u dzieci otrzymujących dwutlenek węgla. Ustalenie czy podwyższony poziom Et-1 u dzieci, u których zastosowano dwutlenek węgla jest skutkiem jego podawania czy konsekwencją złego stanu hemodynamicznego wymaga dalszych badań. Ocena przydatności wykorzystania dwutlenku węgla w mieszaninie gazów wdychanych u dzieci z HLHS pozostaje niejednoznaczna. Wykazano skuteczność tego sposobu postępowania w zwiększaniu oporu płucnego, ale wpływ na przeżycie jest mniej przekonujący.

V.9. Możliwości farmakologicznej modyfikacji działania Et-1

Wysokie stężenie Et-1 u dzieci z HLHS w okresie pooperacyjnym sugeruje powiązanie układu endotelinowego z zaburzeniami hemodynamicznymi spowodowanymi obecnością wady serca. Zasadna wydaje się więc próba interwencji farmakologicznej modyfikującej działanie Et-1 u dzieci z HLHS w okresie okołoperacyjnym. Wprowadzenie do terapii

schorzeń układu krążenia zarówno selektywnych jak i nieselektywnych blokerów receptorów endotelinowych przyniosło zmienne wyniki. Pomimo korelacji pomiędzy stężeniem Et-1, a stanem klinicznym i parametrami hemodynamicznymi pacjentów z niewydolnością krążenia^{383 384 385} większość dużych prób klinicznych stosowania blokerów receptorów endotelinowych nie wykazała poprawy stanu klinicznego^{386 387 388 389 390 391}. Obiecujące wydaje się być stosowanie blokerów receptorów endotelinowych w NP^{392 393}. Większość doniesień dotyczy pierwotnego nadciśnienia płucnego^{394 395 396 397 398 399}. Najczęstszą przyczyną NP u dzieci z WWS jest zwiększony przepływ płucny. W badaniach dotyczących NP (nie obejmujących jednak noworodków z HLHS) zastosowanie blokera receptorów endotelinowych skutecznie ograniczało wzrost oporu płucnego w okresie pooperacyjnym⁴⁰⁰. Petrossian i wsp.^{401 402} wykazali, że zastosowanie blokera receptorów endotelinowych wyeliminowało wzrost oporu płucnego w okresie pooperacyjnym, jak również wzrost oporu płucnego wywołany niedotlenieniem pęcherzykowym. Ponieważ NP uważane jest za przyczynę zgonów dzieci ze zwiększonym przepływem płucnym autorzy wnioskują, że zmniejszenie oporu płucnego w wyniku zastosowanie blokerów receptorów endotelinowych może zmniejszyć śmiertelność pooperacyjną. Schulze-Neick i wsp.⁴⁰³ stosując selektywny bloker receptora ET_A, istotnie obniżył opór płucny u dzieci z WWS dającymi przeciek lewo-prawy, znacznie mocniej niż wentylacja wysokim stężeniem tlenu. Joffs i wsp.⁴⁰⁴ wykazał doświadczalnie, że selektywne zablokowanie receptorów ET_A przeciwdziała rozwojowi NP po zastosowaniu krążenia pozaustrojowego. Rondelet w swoim eksperymencie wykazał dominującą rolę układu endotelinowego w rozwoju NP spowodowanego zwiększonym przepływem płucnym⁴⁰⁵. Na modelu świńskim wykazał skuteczność nieselektywnego blokera receptorów endotelinowych bosentanu w przeciwdziałaniu NP oraz zahamowaniu przerostu warstwy mięśniowej tętnic płucnych spowodowanego zwiększonym przepływem

płucnym pod wysokim ciśnieniem. Black wsp.⁴⁰⁶ wykazali na modelu zwierzęcym udział receptorów endotelinowych w patofizjologii NP spowodowanego zwiększonym przepływem płucnym. Pearl i wsp.⁴⁰⁷ wykazał skuteczność bosentanu w przeciwdziałaniu NP wywołanego niedotlenieniem.

W innych próbach klinicznych dotyczących stosowania blokerów endotelinowych w chorobach układu krążenia wykazano, że selektywne zablokowanie receptora ET_A hamuje skurcz naczyń wieńcowych po plastyce balonowej⁴⁰⁸. Również zablokowanie receptorów endotelinowych poprawia reaktywność naczyń wieńcowych po operacjach kardiochirurgicznych przeprowadzanych w warunkach krążenia pozaustrojowego⁴⁰⁹.

Pearl i wsp. wykazał skuteczność blokerów receptorów endotelinowych w przeciwdziałaniu dysfunkcji mięśnia sercowego wywołanego niedokrwieniem i reperfuzją⁴¹⁰.

Zablokowanie receptorów ET_A w okresie pooperacyjnym mogłoby ograniczyć wzrost oporu płucnego spowodowany krążeniem pozaustrojowym i zmniejszyć stopień niedotlenienia we wczesnym okresie pooperacyjnym, zmniejszyć opór systemowy, a tym samym obciążenie następcze oraz przeciwdziałać obkurczeniu naczyń wieńcowych^{411 412}. Dlatego zastosowanie blokerów receptorów endotelinowych może okazać się pomocne w utrzymaniu równowagi procesów energetycznych mięśnia sercowego tzn. równowagi pomiędzy ilością zużywanego i dostarczanego do mięśnia sercowego tlenu. Zachwianie tej równowagi wydaje się leżeć u podstaw nagłego załamania układu krążenia u noworodków z HLHS. Zastosowanie blokerów receptorów endotelinowych już w okresie poprzedzającym krążenie pozaustrojowe i głęboką hipotermię, mogłoby ograniczyć uszkodzenia spowodowane okresem niedokrwienia i reperfuzji. Wykazano, że układ endotelinowy uczestniczy w uszkodzeniach komórek mięśnia sercowego w wyniku niedokrwienia i reperfuzji^{413 414}.

Wymienione, potencjalne korzyści mogą wpłynąć na przeżywalność okołoperacyjną, ograniczyć stopień i czasokres niewydolności krążenia w okresie pooperacyjnym oraz skrócić okres hospitalizacji.

VI. Wnioski

1. Zespół niedorozwoju lewego serca jako wrodzona wada serca o typie pojedynczej komory stwarza w okresie okołoperacyjnym (operacja sposobem Norwooda) warunki hemodynamiczne sprzyjające generowaniu wysokiego stężenia endoteliny-1 w osoczu krwi tętniczej.
2. Endotelina-1 może uczestniczyć w patomechanizmach doprowadzających do załamania układu krążenia u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca we wczesnym okresie pooperacyjnym.
3. Przywrócenie prawidłowych warunków anatomicznych i hemodynamicznych w wyniku leczenia operacyjnego wrodzonych wad serca obniża stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej.
4. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego oraz techniki głębokiej hipotermii i zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie jest czynnikiem decydującym o generowaniu wysokiego stężenia Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z wrodzonymi wadami serca.

5. Stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca przed operacją wydaje się nie mieć wartości rokowniczej co do przeżycia we wczesnym okresie pooperacyjnym.
6. Sposób leczenia pooperacyjnego wpływa na stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca.
7. Godną rozważenia jest farmakologiczna modyfikacja działania układu endotelinowego w okresie okołoperacyjnym celem uzyskania lepszych wyników leczenia.
8. Zaburzenia hemodynamiczne będące następstwem wrodzonych wad serca wpływają na stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej w okresie pooperacyjnym.

VII. Streszczenie

Zespół niedorozwoju lewego serca (HLHS) jest najczęstszą, wrodzoną wadą serca o typie pojedynczej komory i najczęstszą przyczyną zgonów dzieci z przyczyn sercowych. Operacja sposobem Norwooda poprzedzająca leczenie sposobem Fontana jest pierwszym etapem leczenia tej wady, obarczonym istotnym ryzykiem zgonu. Największą śmiertelność obserwuje się w pierwszych 24 godzinach po operacji, a jej przyczyna pozostaje niewyjaśniona. Niedotlenienie, niewydolność krążenia, nadciśnienie płucne, kwasica, krążenie pozaustrojowe i hipotermia, niedokrwienie i reperfuzja to stany, które stymulują syntezę i uwalnianie endoteliny-1, peptydu, który może wpływać bezpośrednio na krążenie wieńcowe, płucne i systemowe jak również bezpośrednio na mięsień sercowy. Wymienione czynniki występują u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca, dlatego dzieci z tą

wadą wydają się stanowić grupę największego ryzyka aktywacji układu endotelinowego.

Celem pracy jest prospektywna ocena zależności pomiędzy przeżywalnością, parametrami hemodynamicznymi i biochemicznymi, sposobem leczenia, a okołoperacyjnym stężeniem endoteliny-1 w osoczu noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca leczonych sposobem Norwooda.

1. Operacja sposobem Norwooda stwarza unikalne warunki hemodynamiczne, bowiem przepływ płucny i systemowy generowany przez jedyną, prawą komorę serca odbywa się sposób równoległy. Dlatego stężenie endoteliny-1 u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca operowanych sposobem Norwooda porównano ze stężeniem tego peptydu w osoczu noworodków z przełożeniem dużych tętnic poddanych korekcji anatomicznej wady (operacja sposobem Jatene). Operacja sposobem Jatene stwarza prawidłowe warunki anatomiczne i hemodynamiczne.

2. Leczenie operacyjne HLHS sposobem Norwooda obarczone jest wysokim ryzykiem zgonu. Dlatego analizie poddano stężenie Et-1 w osoczu noworodków w zależności od przeżycia.

3. Leczenie operacyjne wymaga zastosowania krążenia pozaustrojowego oraz techniki głębokiej hipotermii i zatrzymania krążenia pozaustrojowego. Analizie poddano stężenie Et-1 w osoczu noworodków w zależności od parametrów krążenia pozaustrojowego i hipotermii.

4. Ciężki stopień zaburzeń hemodynamicznych w okresie okołoperacyjnym wymaga intensywnego postępowania medycznego. Oceniono wpływ postępowania na stężenie Et-1 w osoczu w okresie pooperacyjnym z uwzględnieniem stosowanych leków (dopamina, nitroprusydek sodu, dwutlenek węgla) oraz techniki operacyjnej (średnica zespolenia systemowo-płucnego).

5. Oceniono stężenie Et-1 w osoczu w grupie badanej i grupie kontrolnej w zależności od parametrów biochemicznych i hemodynamicznych (pH, pCO₂, pO₂, systemowe ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, częstość pracy serca, diureza godzinowa oraz podstawowych danych (wiek, masa ciała, płeć, typ anatomiczny wady, klasyfikacja Agar, wiek płodowy, sercowo-płucny, stopień niedomykalności zastawki trójdzielnej).

Badaniem objęto 30 noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca (grupa badana) operowanych sposobem Norwooda w warunkach krążenia pozaustrojowego i głębokiej hipotermii. Prospektywnej analizie poddano dynamiczne zmiany stężenia Et-1 w osoczu krwi tętniczej. Pomiarów wykonano w okresie przedoperacyjnym, dwukrotnie w czasie trwania krążenia pozaustrojowego oraz sześciokrotnie w okresie pooperacyjnym. Otrzymane wyniki porównano z pomiarami stężenia Et-1 u noworodków z przełożeniem dużych tętnic (TGA – grupa kontrolna), u których warunki hemodynamiczne przypominają pod pewnymi względami warunki noworodka z HLHS, jednak leczenie operacyjne (operacja sposobem Jatene) w przeciwieństwie do operacji Norwooda przywraca prawidłowe warunki hemodynamiczne. Jak dotąd brak jest w literaturze doniesień oceniających dynamiczne zmiany stężeń Et-1 u noworodków z HLHS w okresie pooperacyjnym.

Wyjściowo, stężenie Et-1 nie różniło się między grupą kontrolną, a grupą badaną. W trakcie krążenia pozaustrojowego nie obserwowano wzrostu stężenia Et-1 w żadnej z grup, jednak stężenie w fazie reperfuzji było nieznacznie wyższe w grupie kontrolnej. Stężenie Et-1 w okresie pooperacyjnym rosło istotnie u wszystkich dzieci (z HLHS i TGA), jednak wzrost był istotnie statystycznie wyższy w grupie dzieci z HLHS. Średnie maksymalne stężenie obserwowano 8 godzin po operacji zarówno w grupie badanej, jak również w grupie kontrolnej. Średni wzrost stężenia Et-1 między 2 a 8 godziną po operacji wyniósł 148 % u dzieci z HLHS, a jedynie 28 %

w grupie kontrolnej (TGA). U dzieci z HLHS, które zmarły maksymalne stężenie obserwowano 6 godzin po operacji, krótko przed ich zgonem, a stężenie Et-1 w tym pomiarze okazało się być istotnym czynnikiem ryzyka zgonu. Średnie stężenie Et-1 20 godzin po operacji u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca utrzymuje się na wysokim poziomie, podczas gdy u dzieci z przełożeniem dużych tętnic osiąga najniższą wartość, niższą niż w okresie przedoperacyjnym. W grupie dzieci, u których zastosowano dwutlenek węgla w mieszaninie gazów wdychanych obserwowano wyższe stężenie Et-1 4,6,8 godzin po operacji, równocześnie osiągając w tych pomiarach maksymalną wartość.

W oparciu o uzyskane wyniki wysunięto następujące wnioski:

1. Zespół niedorozwoju lewego serca jako wrodzona wada serca o typie pojedynczej komory stwarza w okresie okołoperacyjnym (operacja sposobem Norwooda) warunki hemodynamiczne sprzyjające generowaniu wysokiego stężenia endoteliny-1 w osoczu krwi tętniczej.
2. Endotelina-1 może uczestniczyć w patomechanizmach doprowadzających do załamania układu krążenia u noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca we wczesnym okresie pooperacyjnym.
3. Przywrócenie prawidłowych warunków anatomicznych i hemodynamicznych w wyniku leczenia operacyjnego wrodzonych wad serca obniża stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej.

4. Zastosowanie krążenia pozaustrojowego oraz techniki głębokiej hipotermii i zatrzymania krążenia pozaustrojowego nie jest czynnikiem decydującym o generowaniu wysokiego stężenia Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z wrodzonymi wadami serca.
5. Stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca przed operacją wydaje się nie mieć wartości rokowniczej co do przeżycia we wczesnym okresie pooperacyjnym.
6. Sposób leczenia pooperacyjnego wpływa na stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca.
7. Godna rozważenia jest farmakologiczna modyfikacja działania układu endotelinowego w okresie okołoperacyjnym celem uzyskania lepszych wyników leczenia.
8. Zaburzenia hemodynamiczne będące następstwem wrodzonych wad serca wpływają na stężenie Et-1 w osoczu krwi tętniczej w okresie pooperacyjnym.

VIII. Abstract

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS) is the most common congenital single-ventricle-type heart defect and the most common cause of heart-associated death in pediatric population. The Norwood procedure performed prior to the Fontan operation is the first stage of HLHS treatment, associated with a significant risk of death. The highest mortality rate is characteristic for the initial 24 hours after the surgery, and the cause of death has been unexplained to date. Hypoxia, circulatory failure, pulmonary hypertension, acidosis, cardiopulmonary bypass with hypothermia, ischemia and reperfusion represent conditions that stimulate the synthesis and release of endothelin-1 (Et-1), a peptide that may directly affect the coronary,

pulmonary and systemic circulation, as well as the myocardium. The above factors are present in newborns with hypoplastic left heart syndrome and this is why children with this defect seem to constitute a group that is exposed to the highest risk of the endothelin system activation.

The objective of the thesis is a prospective evaluation of the association between survival rates, hemodynamic and biochemical parameters, therapeutic modality and perioperative serum endothelin-1 concentration in newborns with hypoplastic left heart syndrome treated employing the Norwood procedure.

1. The Norwood procedure provides unique hemodynamic conditions, since the pulmonary and systemic circulation that is generated by the single right ventricle are parallel. For this reason, endothelin-1 concentration values in newborns with HLHS operated on using the Norwood procedure were compared to serum values of the peptide in neonates with transposition of the great arteries (TGA) subjected to an anatomical correction (the Jatene procedure). The latter operation ensures normal anatomical and hemodynamic conditions.
2. The Norwood procedure in surgical treatment of HLHS is associated with a high risk of death. For this reason, the analysis included neonatal serum Et-1 concentration values in relation to survival times.
3. Surgical treatment requires the use of cardiopulmonary bypass combined with deep hypothermia and extracorporeal circulation arrest. The analysis included neonatal serum Et-1 values in relation to cardiopulmonary bypass and hypothermia parameters.
4. Severe perioperative hemodynamic disturbances require intensive medical interventions. The evaluation included the effect of such interventions on postoperative serum Et-1 levels in relation to medications employed (dopamine, sodium nitroprusside, carbon dioxide) and surgical technique (the diameter of the systemic-pulmonary anastomosis).

5. The assessment included serum Et-1 values in the investigated group and in the controls, depending on biochemical and hemodynamic parameters (pH, pCO₂, pO₂, systemic diastolic and systolic pressure, frequency of cardiac performance, hourly diuresis) and basic patient characteristics (age, body mass, sex, anatomical type of anomaly, Apgar score, gestational age, cardiopulmonary age, degree of tricuspid valve incompetence).

The investigation included 30 neonates with hypoplastic left heart syndrome (investigated group) subjected to the Norwood procedure in cardiopulmonary bypass and deep hypothermia. The prospective analysis concentrated on dynamic changes of serum Et-1 concentration levels in arterial blood. The measurements were performed preoperatively, two times in the course of cardiopulmonary bypass, and six times in the postoperative period. The results were compared with Et-1 values obtained from neonates with transposition of the great arteries (the controls), in whom hemodynamic conditions resemble to a degree the situation in HLHS newborns, yet the surgical intervention (the Jatene procedure), contrary to the Norwood operation, restores normal hemodynamic conditions. To date, the literature on the subject does not provide any reports assessing dynamic Et-1 changes in newborns with HLHS in the postoperative period.

The initial Et-1 value did not show any differences in the controls and the investigated group. No Et-1 level increase was noted in any of the groups in the course of cardiopulmonary bypass; however, during reperfusion, the concentration value was slightly higher in the controls. Postoperative Et-1 concentrations increased significantly in all the children (both with HLHS and TGA), yet the increment was statistically significant in the HLHS group. The mean peak concentration value was noted 8 hours postoperatively, both in the investigated group and in the controls. The mean increase of Et-1 concentration between hour 2 and hour 8 postoperatively amounted to 148 %

in patients with HLHS and only to 28 % in the controls (TGA). Children with HLHS that did not survive showed the peak concentration 6 hours after the surgery, just prior to death, and the Et-1 value achieved at this measurement proved a significant factor associated with the risk of death. The mean Et-1 concentration measured 20 hours postoperatively in children with hypoplastic left heart syndrome was still high, while in patients with transposition of the great arteries it reached its lowest value, being lower than preoperatively. Newborns, in whom the inhaled gas mixture contained carbon dioxide, showed higher Et-1 concentration levels upon measurements taken after 4, 6 and 8 hours postoperatively, at the same time reaching the peak values.

Based on the results, the following conclusions were formulated:

1. In the perioperative period (the Norwood procedure), hypoplastic left heart syndrome, as a congenital heart defect of a single ventricle-type, provides hemodynamic conditions favoring high serum endothelin-1 concentration values in arterial blood.
2. Endothelin-1 may contribute to the pathomechanisms leading to circulatory failure in newborns with hypoplastic left heart syndrome in the early postoperative period.
3. The restoration of normal anatomical and hemodynamic conditions as a result of surgical treatment of congenital heart defects decreases serum Et-1 concentration values in arterial blood.
4. Cardiopulmonary bypass with deep hypothermia and extracorporeal circulation arrest are not decisive factors in generating high serum Et-1 values in arterial blood of newborns with congenital heart defects.
5. Preoperative serum Et-1 concentrations in arterial blood of neonates with hypoplastic left heart syndrome seem to have no prognostic value as an indicator of survival in the early postoperative period.

6. A postoperative treatment modality affects serum Et-1 values in arterial blood of newborns with hypoplastic left heart syndrome.
7. A pharmacological modification of the perioperative endothelin system function is worthy considering in order to achieve better therapeutic results.
8. Hemodynamic disturbances resulting from congenital heart defects affect postoperative serum Et-1 concentration levels in arterial blood.

¹IX. Piśmiennictwo

Lambert EC, Canent RV, Hohn AR: Congenital cardiac anomalies in the newborn. A review of conditions causing death or severe distress in the first month of life. *Pediatrics*. 1966;37: 343-351.

² Samanek M, Slavik Z, Zborliva B, Hrobonova V, Voriskova M, Skovranek J. Prevalence, treatment, and outcome of heart disease in live-born children: a prospective analysis of 91,823 live-born children. *Pediatr Cardiol*. 1989;10:205-211.

³ Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW: Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:31-36.

⁴ Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980;65:375-461.

⁵ Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. *Pediatrics*. 1980, 65:377-461.

⁶ Brownell LG, Shokeir MH: Inheritance of hypoplastic left heart syndrome (HLHS): further observations. *Clin Genet*. 1976;9:245-249.

⁷ Mehrizi A, Hirsch MS, Taussig HB: Congenital heart disease in the neonatal period. Autopsy study of 170 cases. *J Pediatr*, 1964;65:721-726.

⁸ Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol*. 1989;97:878.

⁹ Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43: 323-332.

¹⁰ Vargas-Barron J, Rijlaarsdam M, Romeo-Cardenas A, Villegas M, Keirns C, Fernandez J, Bandin MA, Attie F: Hypoplastic left heart syndrome: report of a case of spontaneous survival to adulthood. *Am Heart J*. 1992;123: 1713-1719.

¹¹ Ehrlich M, Bierman FZ, Ellis K, Gersony WM. Hypoplastic left heart syndrome: report of a unique survivor. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:361-365.

¹² Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. *Lab Invest*. 1952;50:61-70.

¹³ Noonan JA, Nadas AS: The hypoplastic left heart syndrome. An analysis of 101 cases. *Pediatr Clin North Am*. 1958;5:1029-1056.

¹⁴ Śmigła K, Kubicka A. Przypadek zespołu niedorozwoju lewego serca ze zwężeniem lewego ujścia żylnego u noworodka. *Pol Tyg Lek*. 1968;23:1246-1247.

¹⁵ Lewenfisz-Wojnarowska T, Grzybowska J, Kapuścińsko-Czerska W, Lisiecka D, Świdorski J, Urbanik H: Zespół hipoplazji lewego serca. *Pediatrics Pol*. 1967;43:1289-1293.

¹⁶ Popczyńska-Markowa M, Marek Z, Gawrzewski W, Depowski M, Mieżyński W. Zespół niedorozwoju lewego serca u niemowląt. *Przeł Lek*. 1970;4:438-441.

Tchervenkov CI, Jacobs ML, Tahta SA: Congenital heart surgery nomenclature and database project: hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2000;69: S170-S179.

18

Clark EB. Cardiac embryology: its relevance to congenital heart disease. *Am J Dis Child.* 1986;140:41-44.

¹⁹ Natowicz M, Chatten J, Clancy R, Conrad K, Glauser T, Huff D, Lin A, Norwood W, Rorke LB, Uri A, Weinberg P, Zackai E, Kelley RI. Genetic Disorders and Major Extracardiac Anomalies Associated with the Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics.* 1988;82:698-706.

²⁰ Chin AJ, Weinberg PM, Barber G. Subcostal two-dimensional echocardiographic identification of anomalous attachment of septum primum in patients with left atrioventricular valve underdevelopment. *J AM Coll Cardiol.* 1990;15:678-81.

²¹ Danford DA, Cronican P. Hypoplastic left heart syndrome: progression of left ventricular dilatation and dysfunction to left ventricular hypoplasia in utero. *Am Heart J.* 1992;123:1712-1713.

²² Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis is made only postnatally. *Am J Cardiol.* 1999;83:1649-1653.

²³ Remmell-Dow DR, Bharati S, Davis T, Lev M, Allen HD. Hypoplasia of the eustachian valve and abnormal orientation of the limbus of the foramen ovale in hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J.* 1995;130:148-152.

²⁴ Taketazu M, Barrea C, Smallhorn JF, Wilson GJ, Hornberger LK. Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004;19:1902-1907.

²⁵ Schall S.A., Dalldorf FG: Premature closure of the foramen ovale and hypoplasia of the left heart. *Int J Cardiol.* 1984;5:103-107.

²⁶ Vlahos AP, Lock JE, McElhinney DB, van der Velde ME. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: outcome after neonatal transcatheter atrial septostomy. *Circulation.* 2004;109:2326-2330.

²⁷ Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, Jennings RW, Lock JE. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation.* 2004;110:253-258.

²⁸ Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, van der Velde ME, Marshall AC, Marx GR, Colan SD, Benson CB, Lock JE, Perry SB. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation.* 2004;110:2125-2131.

²⁹ Harh JY, Paul MH, Gallen WJ, Friedberg DZ, Kaplan S. Experimental production of hypoplastic left heart syndrome in the chick embryo. *Am J Cardiol.* 1973;73:51-56.

³⁰ Weinberg PM, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI. Postmortem echocardiography and tomographic anatomy of hypoplastic left heart syndrome after palliative surgery. *Am J Cardiol.* 1986;58: 1228-1232.

- ³¹ Sinha SN, Rusnak SL, Sommers HM, Cole RB, Muster AJ, Paul MH. Hypoplastic left ventricle syndrome. Analysis of thirty autopsy cases in infants with surgical considerations. *Am J Cardiol.* 1968;21:166-173.
- ³² Cheatham JP. Intervention in the critically ill neonate and infant with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *J Interv Cardiol.* 2001;14:357-366.
- ³³ Ruckman RN, Van Praagh R. Anatomic types of congenital mitral stenosis: report of 49 autopsy cases with consideration of diagnosis and surgical implications. *Am Journal Cardiol.* 1978;42:592-601.
- ³⁴ Eliot RS, Shone JD, Kanjuh VI, Ruttenberg HD, Carey LS, Edwards JE. Mitral atresia. A study of 32 cases. *Am Heart J.* 1965;70: 6-22.
- ³⁵ Freedom RM, Nykanen D. Hypoplastic left heart syndrome: pathologic considerations of aortic atresia and variations on the theme. *Progr Pediatr Cardiol.* 1996;5:3-18.
- ³⁶ Watson DG, Rowe RD. Aortic-valve atresia. Report of 43 cases. *JAMA.* 1962;179: 112-116.
- ³⁷ Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI. The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left heart syndrome. *Am Heart J.* 1988; 116:1563-1567.
- ³⁸ Sauer U, Gittenberger-de Groot AC, Geishauser M, Babic R, Bühlmeier K. Coronary arteries in the hypoplastic left heart syndrome. Histopathologic and histometrical studies and implications for surgery. *Circulation.* 1989;80: 168-176.
- ³⁹ O'Connor WN, Cash JB, Cottrill CM, Johnson GL, Noonan JA: Ventriculocoronary connections in hypoplastic left hearts: an autopsy microscopic study. *Circulation.* 1982;66: 1078-1086.
- ⁴⁰ Baffa JM, Chen SL, Guttenberg ME, Norwood WI, Weinberg PM. Coronary artery abnormalities and right ventricular histology in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20: 350-358.
- ⁴¹ Malec E, Mroczek T, Pająk J, Zając A, Kołcz J, Januszewska K. Hypoplastic left heart syndrome with anomalous origin of the left coronary artery. *Ann Thorac Surg.* 2001, 72:2129-2130.
- ⁴² von Rueden TJ, Knight L, Moller JH, Edwards JE. Coarctation of the aorta associated with aortic valvular atresia. *Circulation.* 1975;52: 951-954.
- ⁴³ Elzenga NJ, Gittenberger-de Groot AC. Coarctation and related aortic arch anomalies in hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol.* 1985;8:379-389.
- ⁴⁴ Lang P, Jonas RA, Norwood WI, Mayer JE Jr, Castaneda AR. The surgical anatomy of hypoplasia of aortic tract complex. *J Thorac and Cardiovasc Surg.* 1985;89:149-150.
- ⁴⁵ Machii M, Becker AE. Nature of coarctation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1995;59:1491-1494.
- ⁴⁶ Bove EL, Lloyd TR: Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results. *Ann Surg.* 1996;224: 387-395.

⁴⁷ Saied A, Folger GM. Hypoplastic left heart syndrome. Clinicopathologic and hemodynamic correlation. *Am J Cardiol.* 1972;29:190-198.

⁴⁸

Chang RK, Chen AY, Klitzner TS. Clinical management of infants with hypoplastic left heart syndrome in the United States, 1988-1997. *Pediatrics.* 2002;110:292-298.

⁴⁹

Gutgesell HP, Massaro TA. Management of hypoplastic left heart syndrome in a consortium of university hospitals. *Am J Cardiol.* 1995;76:809-811.

⁵⁰ Jenkins PC, Flanagan MF, Jenkins KJ, Sargent JD, Canter CE, Chinnock RE, Vincent RN, Tosteson AN, O'Connor GT. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1178-1185.

⁵¹ CI Tchervenkov, SA Tahta, LC Jutras and MJ Beland Biventricular repair in neonates with hypoplastic left heart complex. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:1350-1357.

⁵² Daebritz SH, Tiete AR, Rassouljian D, Roemer U, Kozlik-Feldmann R, Sachweh JS, Netz H, Reichart B. Borderline hypoplastic left heart malformations: Norwood palliation or two-ventricle repair? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;50:266-270.

⁵³ Osiovich H, Phillipos E, Byrne P, Robertson M. Hypoplastic left heart syndrome: "to treat or not to treat". *J Perinatol.* 2000;20:363-365.

⁵⁴ Connor JA, Arons RR, Figueroa M, Gebbie KM. Clinical outcomes and secondary diagnoses for infants born with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics.* 2004;114:238-244.

⁵⁵ Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, Hunter S, Hamilton JR. Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: a new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. *Br Heart J.* 1993;69:551-555.

⁵⁶ Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM, Sondheimer HM, Chan KC, Ivy DD, Pietra B, Mackenzie T. Mechanical limitation of pulmonary blood flow facilitates heart transplantation in older infants with hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:735-42.

⁵⁷ Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia – hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med.* 1983;308:23-26.

⁵⁸ Norwood WI. Technics of palliative and reparative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Modern Technics in Surgery.* 1983, 59:1-8.

⁵⁹ Lang P, Norwood WI: Hemodynamic assessment after palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 1983;68:104-108.

⁶⁰ Bove EL. Current status of staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1998, 19: 308-315.

⁶¹ Douglas WI, Goldberg CS, Mosca RS, Law IH, Bove EL: Hemi-Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome: outcome and suitability for Fontan. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1361-1368.

⁶² Fraser CD, Mee RB: Modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 546-549.

- ⁶³ Jacobs ML, Norwood WI. Hypoplastic left-heart syndrome. In: Jacobs NL, Norwood WI eds. *Pediatric Cardiac Surgery: Current Issues*. Stoneham, Mass: Butterworth-Heinmann; 1992:182–192.
- ⁶⁴ Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26: 240-248.
- ⁶⁵ Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD. Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1992;54: 1025-1030.
- ⁶⁶ Chin AJ, Franklin WH, Andrews BA, Norwood WI. Changes in ventricular geometry early after Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 1993; 56: 1359-1365.
- ⁶⁷ Seliem MA, Baffa JM, Vetter JM, Chen SL, Chin AJ, Norwood WI. Changes in right ventricular geometry and heart rate early after hemi-Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:1508-1512.
- ⁶⁸ Malec E, Januszewska K, Pająk J, Kołcz J. Fontan procedure for children with hypoplastic left heart syndrome. *Kardiol Pol*. 2000;53:129-134.
- ⁶⁹ Jacobs ML, Rychik J, Rome JJ, Apostolopoulou S, Pizarro C, Murphy JD, Norwood WI Jr. Early Reduction of the Volume Work of the Single Ventricle: The Hemi-Fontan Operation. *Ann Thorac Surg*. 1996;62: 456-461.
- ⁷⁰ Rychik J, Jacobs ML, Norwood WI Jr. Acute Changes in Left Ventricular Geometry After Volume Reduction Operation. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1267-1273.
- ⁷¹ Bove EL. Current status of staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1998;19:308-315.
- ⁷² Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, Kobayashi T, Sasaki N, Asano H, Kyo S, Yokote Y, Ishizawa A. Ventricular afterload and ventricular work in fontan circulation: comparison with normal two-ventricle circulation and single-ventricle circulation with Blalock-Taussig shunts. *Circulation*. 2002;105:2885-2892.
- ⁷³ Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol Clin*. 1989;7:377-385.
- ⁷⁴ Chang AC, Farrell PE, Murdison KA, Baffa JM, Barber G, Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome: hemodynamic and angiographic assessment after initial reconstructive surgery and relevance to modified Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17: 1143-1149.
- ⁷⁵ Verheijen PM, Lisowski LA, Plantinga RF, Hitchcock JF, Bennink GB, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Prenatal diagnosis of the fetus with hypoplastic left heart syndrome management and outcome. *Herz*. 2003;28:250-256.
- ⁷⁶ Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high risk pregnancies. *Heart*. 2004;90:921-926.
- ⁷⁷ Barnea O, Austin EH, Richman B, Santamore WP. Balancing the circulation: theoretic optimization of pulmonary/systemic flow ratio in hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004;24:1376-1381.
- ⁷⁸ Keidan I, Mishaly D, Berkenstadt H, Perel A. Combining low inspired oxygen and carbon dioxide during mechanical ventilation for the Norwood procedure. *Paediatr Anaesth*. 2003;13:58-62.

Riordan CJ, Randsbeck F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin EH. Effects of oxygen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of the univentricular heart. *J Thorac Cardiovas Surg.* 1996;112:644-654.

80

Jobes DR, Nicolson SC, Steven JM, Miller M, Jacobs ML, Norwood WI. Carbon dioxide prevents pulmonary overcirculation in hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:150-151.

81

Shime N, Hashimoto S, Hiramatsu N. Hypoxic gas therapy using nitrogen in the preoperative management of neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1:38-41.

⁸² Day RW, Barton AP, Pysher TJ. Pulmonary vascular resistance of children treated with nitrogen during early infancy. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1400-1404.

⁸³ Tabbutt, Sarah MD, PhD; Ramamoorthy, Chandra MB, BS; Montenegro, Lisa M. MD; Durning, Suzanne M. BS, RRT; Kurth, C. Dean MD; Steven, James M. MD; Godinez, Rodolfo I. MD, PhD; Spray, Thomas L. MD; Wernovsky, Gil MD; Nicolson, Susan C. MD Impact of Inspired Gas Mixtures on Preoperative Infants With Hypoplastic Left Heart Syndrome During Controlled Ventilation Circulation. 2001;104:159-164.

⁸⁴ Culver BH, Butler J. Mechanical influences on the pulmonary microcirculation. *Annu Rev Physiol.* 1980;42:187-198.

⁸⁵ Fuhrman BP, Smith-Wright DL, Venkataraman S, Howland DF. Pulmonary vascular resistance after cessation of positive end-expiratory pressure. *J Appl Physiol.* 1989;66:660-668.

⁸⁶ Starnes VA, Griffin ML, Pitlick PT, Bernstein D, Baum D, Ivens K, Shumway NE. Current approach to hypoplastic left heart syndrome. Palliation, transplantation, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:189-195.

⁸⁷ Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, Hagel KJ, Kreuder J, Vogt P, Schranz D. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. *Circulation.* 2002;105:1099-1103.

⁸⁸ Rossi AF, Sommer RJ, Lotwin A, Gross RP, Steinberg LG, Kipel G, Golinko RJ, Griep RB. Usefulness of intermittent monitoring of mixed venous oxygen saturation after stage I palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 1994;73:1118-1123.

89

Bradley SM, Simsic JM, Atz AM. Hemodynamic effects of inspired carbon dioxide after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:2088-2093.

⁹⁰ Gullquist SD, Schmitz ML, Hannon GD. Carbon dioxide in the inspired gas improves early postoperative survival in neonates with congenital heart disease following stage 1 palliation (Norwood). *Circulation.* 1992;86: 360-366.

⁹¹ Weldner PW, Myers JL, Gleason MM, Cyran SE, Weber HS, White MG, Baylen BG. The Norwood operation and subsequent Fontan operation in infants with complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:654-662.

⁹² Mora GA, Pizarro C, Jacobs ML, et al. Experimental model of single ventricle, influence of carbon dioxide on pulmonary vascular dynamics. *Circulation.* 1994;90:43-46.

⁹³ Culver BH, Butler J. Mechanical influences on the pulmonary microcirculation. *Annu Rev Physiol.* 1980;42:187-198.

⁹⁴ Chang AC, Zucker HA, Hickey PR, Wessel DL. Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery: role of carbon dioxide and hydrogen ion. *Crit Care Med.* 1995;23:568-574.

⁹⁵

Butheitel G, Scharf J, Hofbeck M. Estimation of cardiac index by means of the arterial and the mixed venous oxygen content and pulmonary oxygen uptake determination in the early post-operative period following surgery of congenital heart disease. *Intensive Care Med.* 1994;20:500-503.

⁹⁶ Riordan CJ, Randsbaek F, Storey JH. Effects of oxygen, positive end-expiratory pressure, and carbon dioxide on oxygen delivery in an animal model of the univentricular heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112: 644-654.

⁹⁷ Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove E, Kulik TJ. Postoperative hemodynamics after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 2001;87:198-202.

⁹⁸ Riordan CJ, Randsbaek F, Storey JH, Montgomery WD, Santamore WP, Austin III EH. Inotropes in the hypoplastic left heart syndrome: effects in an animal model. *Ann Thorac Surg.* 1996;62: 83-90.

⁹⁹ Wright GE, Crowley DC, Charpie JR, Ohye RG, Bove EL, Kulik T. High systemic vascular resistance and sudden cardiovascular collapse in recovering Norwood patients. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:48-52.

¹⁰⁰ Ungerleider RM, Shen I, Yeh T, Schultz J, Butler R, Silberbach M, Giacomuzzi C, Heller E, Studenberg L, Mejak B, You J, Farrel D, McClure S, Austin EH. Routine mechanical ventricular assist following the Norwood procedure--improved neurologic outcome and excellent hospital survival. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:18-22.

¹⁰¹ Pizarro C, Davis DA, Healy RM, Kerins PJ, Norwood WI. Is there a role for extracorporeal life support after stage I Norwood? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:294-301.

¹⁰² Malec E, Januszewska K, Kołcz J, Mroczek T. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt versus modified Blalock-Taussig shunt in the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome - influence on early and late haemodynamic status. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:728-733.

¹⁰³ Maher KO, Pizarro C, Gidding SS, Januszewska K, Malec E, Norwood WI Jr, Murphy JD. Hemodynamic profile after the Norwood procedure with right ventricle to pulmonary artery conduit. *Circulation.* 2003;108:782-784.

¹⁰⁴ Pizarro C, Mroczek T, Malec E, Norwood WI. Right ventricle to pulmonary artery conduit reduces interim mortality after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1959-1964.

¹⁰⁵ Pizarro C, Malec E, Maher KO, Januszewska K, Gidding SS, Murdison KA, Baffa JM, Norwood WI. Right ventricle to pulmonary artery conduit improves outcome after stage I Norwood for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2003;108:155-160.

¹⁰⁶

Meliones JN, Snider AR, Bove EL, Rosenthal A, Rosen DA. Longitudinal results after first stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 1990;82:151-156.

- ¹⁰⁷ Gutgesell HP, Massaro TA: Management of hypoplastic left heart syndrome in a consortium of university hospitals. *Am J Cardiol.* 1995;76: 809-811.
- ¹⁰⁸ Bove EL, Mosca RS. Surgical repair of the hypoplastic left heart syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 1996;5:23-35.
- ¹⁰⁹ Bove EL, Lloyd TR. Staged reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. Contemporary results. *Ann Surg.* 1996;224:387-395.
- ¹¹⁰ Weinstein S, Gaynor JW, Bridges ND, Wernovsky G, Montenegro LM, Godinez RI, Spray TL. Early survival of infants weighing 2.5 kilograms or less undergoing first-stage reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 1999;100: 167-170.
- ¹¹¹ Forbess JM, Cook N, Roth SJ, Serraf A, Mayer JE, Jonas RA: Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 1995;92:262-266.
- ¹¹² Lloyd TR: Prognosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Prog Pediatr Cardiol.* 1996;5:57-64.
- ¹¹³ Iannettoni MD, Bove EL, Mosca RS, Lupinetti FM, Dorostkar PC, Ludomirsky A, Crowley DC, Kulik TJ, Rosenthal A. Improving results with first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107: 934-940.
- ¹¹⁴ Williams DL, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Weinberg AD, Ng JH, Crawford E, Hayes CJ, Quaegebeur JM. Hypoplastic left heart syndrome: valuing the survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119:720-731.
- ¹¹⁵ Jonas RA, Lang P, Hansen D, Hickey P, Castaneda AR: First-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92: 6-13.
- ¹¹⁶ Jacobs ML, Rychik J, Murphy JD, Nicolson SC, Steven JM, Norwood WI. Results of Norwood's operation for lesions other than hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1557-1562.
- ¹¹⁷ Ralph S. Mosca, MD; Edward L. Bove, MD; Dennis C. Crowley, MD; Santinder K. Sandhu, MD; M. Anthony Schork, PhD; Thomas J. Kulik, MD Hemodynamic Characteristics of Neonates Following First Stage Palliation for Hypoplastic Left Heart Syndrome. **Circulation.** 1995;92:267-271.
- ¹¹⁸ Murdison KA, Baffa JM, Farrell PE Jr, Chang AC, Barber G, Norwood WI, Murphy JD. Hypoplastic left heart syndrome: outcome after initial reconstruction and before modified Fontan procedure. *Circulation.* 1990;82:199-207.
- ¹¹⁹ Bando K, Turrentine MW, Sun K, Sharp TG, Caldwell RL, Darragh RK, Ensing GJ, Cordes TM, Flaspohler T, Brown JW. Surgical management of hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:70-77.
- ¹²⁰ Charpie JR, Kulik TJ. Pre- and post-operative management of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Progr Pediatr Cardiol.* 1996;5:49-56.

- ¹²¹ Iannettoni MD, Bove EL, Mosca RS, Lupinetti FM, Dorostkar PC, Ludomirsky A, Crowley DC, Kulik TJ, Rosenthal A. Improving results with first-stage palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:934-940.
- ¹²² Drinkwater, DC, Jr, Aharon AS, Quisling, SV, Dodd D, Reddy VS, Kavanaugh-McHugh A, Doyle T, Patel NR., Barr FE, Kambam JK, Graham, TP, Chang, PA. Modified Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg* 2001;72:2081-2087.
- ¹²³ Malec E, Pająk J, Prokopowicz-Golus M, Kral A, Zdebska E: Własne doświadczenia w operacyjnym leczeniu noworodków z zespołem niedorozwoju lewego serca. *Pol Przegl Chir.* 1994;66:1184-1190.
- ¹²⁴ Penkoske PA. Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Ann. Thorac. Surg* 1997;63:285-286.
- ¹²⁵ Kern JG, Hayes CJ, Michler RE, Gersony WM, Quaegebeur JM. Survival and risk factor analysis for the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 1997;80:170-174.
- ¹²⁶ Jonas RA, Hansen DD, Cook N, Wessel D. Anatomic subtype and survival after reconstructive operation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:1121-1128.
- ¹²⁷ Barber G, Helton JG, Aglira BA, Chin AJ, Murphy JD, Pigott JD, Norwood WI. The significance of tricuspid regurgitation in hypoplastic left-heart syndrome. *Am Heart J.* 1988;116:1563-1567.
- ¹²⁸ Rossi AF, Sommer RJ, Steinberg LG, Gross RP, Seiden HS, Golinko RJ, Griep RB. Effect of older age on outcome for stage one palliation of hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol.* 1996;77:319-321.
- ¹²⁹ Samuel W, Gaynor JW, Bridges ND, Wernovsky G, Montenegro LM, Godinez RI, Spray TL. Early Survival of Infants Weighing 2.5 Kilograms or Less Undergoing First-Stage Reconstruction for Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation.* 1999;100:167-172.
- ¹³⁰ Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1994;124:461-466.
- ¹³¹ Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Litwin SB. Patients at risk for low systemic oxygen delivery following the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome (HLHS). *Circulation.* 1998;98:689-693.
- ¹³² Hraska V, Nosal M, Sykora P, Sojak V, Sagat M, Kunovsky P. Results of modified Norwood's operation for hypoplastic left heart syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:214-219.
- ¹³³ Ruiz CE, Gamra H, Zhang HP, Garcia EJ, Boucek MM. Stenting of the Ductus Arteriosus as a Bridge to Cardiac Transplantation in Infants with the Hypoplastic Left-Heart Syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328:1605-1608.
- ¹³⁴ Drinkwater DC, Aharon AS, Quisling SV, Dodd D, Reddy VS, Kavanaugh-McHugh A, Doyle T, Patel NR, Barr FE, Kambam JK, Graham, TP, Chang PA. Modified Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 2001;72:2081-2087.
- ¹³⁵ Sano S, Ishino K, Kawada M, Fujisawa E, Kasahara S, Nakanishi K, Arai S, Hisamochi K, Kamada M, Ohtsuki S. The modified Norwood operation for hypoplastic left heart syndrome: using right ventricle-to-pulmonary artery shunt. *Cardiol Young.* 2001;11:No 91.

Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Minami K, Yasui H. Experience with Norwood procedure without circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:879-882.

137

Kishimoto H, Kawahira Y, Kawata H, Miura T, Iwai S, Mori T. The modified Norwood procedure on a beating heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:1130-1132.

¹³⁸ Tweddell JS, Hoffman GM, Fedderly RT, Ghanayem NS, Kampine JM, Berger S, Mussatto KA, Litwin SB. Patients at risk for low systemic oxygen delivery after the Norwood procedure. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1893-1899.

¹³⁹ Williams WG, McCrindle BW, Ashburn DA, Jonas RA, Mavroudis C, Blackstone EH. Congenital Heart Surgeon's Society. Outcomes of 829 neonates with complete transposition of the great arteries 12-17 years after repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:1-9.

¹⁴⁰ Konstantinov IE, Alexi-Meskishvili VV, Williams WG, Freedom RM, Van Praagh R. Atrial switch operation: past, present, and future. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:2250-2258.

¹⁴¹ Culbert EL, Ashburn DA, Cullen-Dean G, Joseph JA, Williams WG, Blackstone EH, McCrindle BW. Congenital Heart Surgeons Society. Quality of life of children after repair of transposition of the great arteries. *Circulation.* 2003;108:857-862.

¹⁴² Duncan BW, Poirier NC, Mee RB, Drummond-Webb JJ, Qureshi A, Mesia CI, Graney JA, Malek CL, Latson LA. Selective timing for the arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1691-1696.

143

Hickey KA, Rubanyi GM, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1985;248:550-556.

¹⁴⁴ Gillespie MN, Owasoyo JO, McMurtry IF. Sustained coronary vasoconstriction provoked by a peptidergic substance released from endothelial cells in culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;236:339-343.

¹⁴⁵ O'Brien RF, Robbins RJ, McMurtry IF. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *J Cell Physiol.* 1987;132:263-270.

¹⁴⁶ Yanagisawa M., Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988;332:411-415.

¹⁴⁷ Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc Res.* 1998;39:530-533.

¹⁴⁸ Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:2863-2867.

¹⁴⁹ Saida K, Mitsui Y, Ishida N. A novel peptide, vasoactive intestinal contractor, of a new endothelin peptide family: molecular cloning, expression, and biological activity. *J Biol Chem.* 1989;264:14613-14616.

¹⁵⁰ Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M. Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science.* 1988;242:268-270.

- ¹⁵¹ Zhang Y, Oliver JR, Horowitz JD. The role of endothelin in mediating ischemia/hypoxia-induced atrial natriuretic peptide release. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43:227-233.
- ¹⁵² Sessa WC, Kaw S, Hecker M. The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;174:613–618.
- ¹⁵³ Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH. Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med.* 1990;172:1741–1748.
- ¹⁵⁴ Hahn AW, Resink TJ, Scott-Burden T. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function. *Cell Regul.* 1990;1:649-659.
- ¹⁵⁵ Ito H, Hirata Y, Adachi S. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest.* 1993;92:398-403.
- ¹⁵⁶ Fujisaki H, Ito H, Hirata Y. Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression. *J Clin Invest.* 1995;96:1059-1065.
- ¹⁵⁷ Fukunaga M, Fujiwara Y, Ochi S. Stimulatory effect of thrombin on endothelin-1 production in isolated glomeruli and cultured mesangial cells of rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17:411–413
- ¹⁵⁸ Shinmi O, Kimura S, Sawamura T. Endothelin-3 is a novel neuropeptide: isolation and sequence determination of endothelin-1 and endothelin-3 in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;164:587-593.
- ¹⁵⁹ Yang Z, Richard V, von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luescher TF. The threshold concentration of endothelin-1 potentiates contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation.* 1990;82:188-195.
- ¹⁶⁰ Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KPJ, Somerville D, Lomax CC, Webb DJ. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans. *Circulation.* 1996;93:1860–1870.
- ¹⁶¹ Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet.* 1994;344:852–854.
- ¹⁶² Haynes WG, Ferro CE, Webb DJ. Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26:183–185.
- ¹⁶³ Lerman A, Hildebrand FL Jr, Aarhus LL, Burnett JC Jr. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation.* 1991;83:1808-1814.
- ¹⁶⁴ Uchida Y, Ninomiya H, Saotome M. Endothelin, a novel vasoconstrictor peptide, as potent bronchoconstrictor. *Eur J Pharmacol.* 1998;154:227–228.
- ¹⁶⁵ Haller H, Schaberg T, Lindschau C. Endothelin increases $[Ca^{2+}]_i$, protein phosphorylation and O_2 production in human alveolar macrophages. *Am J Physiol.* 1991;261:L478–L484.
- ¹⁶⁶ Hofman FM, Chen P, Jeyaseelan R. Endothelin-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells. *Blood.* 1998;92:3064–3072.
- ¹⁶⁷ Agui T, Xin X, Cai Y. Stimulation of interleukin-6 production by endothelin in rat bone marrow-derived stromal cells. *Blood.* 1994;84:2531–2538.

- ¹⁶⁸ Lopez Farre A, Riesco A, Espinosa G. Effect of endothelin-1 on neutrophil adhesion to endothelial cells and perfused heart. *Circulation*. 1993;88:1166–1171.
- ¹⁶⁹ Knofler R, Urano T, Malyszko J. In vitro effect of endothelin-1 on collagen, and ADP-induced aggregation in human whole blood and platelet rich plasma. *Thromb Res*. 1995;77:69–78.
- ¹⁷⁰ Yuyama H, Koakutsu A, Fujiyasu N, Tanahashi M, Fujimori A, Sato S, Shibasaki K, Tanaka S, Sudoh K, Sasamata M, Miyata K. Effects of selective endothelin ET(A) receptor antagonists on endothelin-1-induced potentiation of cancer pain. *Eur J Pharmacol*. 2004;492:177-182.
- ¹⁷¹ Ferri C, Pittoni V, Piccoli A. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:829–835.
- ¹⁷² Rossi GP, Albertin G, Neri G. Endothelin-1 stimulates steroid secretion of human adrenocortical cells ex vivo via both ETA and ETB receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3445–3449.
- ¹⁷³ Matsuura A, Yamochi W, Hirata K. Stimulatory interaction between vascular endothelial growth factor and endothelin-1 on each gene expression. *Hypertension*. 1998;32:89–95.
- ¹⁷⁴ Peifley KA, Winkles JA. Angiotensin II and endothelin-1 increase fibroblast growth factor-2 mRNA expression in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242:202–208.
- ¹⁷⁵ Taylor DS, Cheng X, Pawlowksi JE. Epregrulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:1633–1638.
- ¹⁷⁶ Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature*. 1994;368:703–710.
- ¹⁷⁷ Wort SJ, Woods M, Warner TD, Evans TW, Mitchell JA. Endogenously Released Endothelin-1 from Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Promotes Cellular Proliferation. Relevance to Pathogenesis of Pulmonary Hypertension and Vascular Remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25:104-110.
- ¹⁷⁸ Kurihara Y, Kurihara H, Oda H, Maemura K, Nagai R, Ishikawa T, Yazaki Y. Aortic arch malformations and ventricular septal defect in mice deficient in endothelin-1. *J. Clin. Invest*. 1996;58:293-300.
- ¹⁷⁹ Schumacher WA, Steinbacher TE, Allen GT, Ogletree ML. Role of thromboxane receptor activation in the bronchospastic response to endothelin. *Prostaglandins*. 1990;40:71-79.
- ¹⁸⁰ Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension*. 1995;25:1135-1143.
- ¹⁸¹ Luscher TF, Seo BG, Buhler FR. Potential role of endothelin in hypertension: controversy on endothelin in hypertension. *Hypertension*. 1993;21:752-757.
- ¹⁸² Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-1739.

- ¹⁸³ Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yu TH, Chen YH, Hang CL. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Chest*. 2005 May;127:1491-1497.
- ¹⁸⁴ Khan IA. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Chest*. 2005;127:1474-1476.
- ¹⁸⁵ Watanabe T, Suzuki N, Shimamoto N, Fujino M, Imada A. Endothelin in myocardial infarction. *Nature*. 1990;344:114-115.
- ¹⁸⁶ Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS. The endothelin-1 receptor antagonist BQ-123 reduced infarct size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1993;27:1613-1618.
- ¹⁸⁷ Bruuner F, du Toit EF, Opie LH. Endothelin release during ischaemia and reperfusion of isolated of isolated perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*. 1992;24:1291-1305.
- ¹⁸⁸ Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yu TH, Chen YH, Hang CL. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Chest*. 2005;127:1491-1497.
- ¹⁸⁹ Pacher R, Bergler-Klein J, Globits S. Plasma big endothelin-1 concentration in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1993;71:1293-1299.
- ¹⁹⁰ Clavell AL, Wright RS, Thomas MR, Brandt RR, Opgenorth TJ, Burnett Jc Jr. Elevated endogenous endothelin mediates systemic vasoconstriction in experimental chronic congestive failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;172A.
- ¹⁹¹ Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickestein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994;89:1573-1579.
- ¹⁹² Parker JD, Thiessen JJ. Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:1141-1145.
- ¹⁹³ Shubeita HE, McDonogh PM, Harris AN. Endothelin induction of inositol phospholipids hydrolysis, sarcomere assembly, and cardiac gene expression in ventricular myocytes: a paracrine mechanism for myocardial cell hypertrophy. *J Biol Chem*. 1990;265:20555-20562.
- ¹⁹⁴ Schikiri M, Hirata Y, Ando K, Emori T, Ohta K, Kimoto S, Ogara M, Inoue A, Marumo F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*. 1990;15:493-496.
- ¹⁹⁵ Glowinska B, Urban M, Hryniewicz A, Peczynska J, Florys B, Al-Hwish M. Endothelin-1 plasma concentration in children and adolescents with atherogenic risk factors. *Kardiol Pol*. 2004;61:329-238.
- ¹⁹⁶ Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1991;325:997-1001.
- ¹⁹⁷ Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ, Schneider B, Waldhausl W, Binder BR. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267:16066-16068.

- Nakamura S, Naruse M., Naruse K, Demura H, Uemura H. Immunocytochemical localization of endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Histochemistry*. 1990;94:475-477.
- ¹⁹⁹ Inoue A, Yanagisawa M, Takuwa Y, Mitsui Y, Kobayashi M., Masaki T. The human preendothelin-1 gene. *J Biol Chem*. 1989;332:411-415.
- ²⁰⁰ Lee M.-E, Bloch KD, Clifford JA, Quertermous T. Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter: evidence for an endothelial cell-specific cis-acting sequence. *J Biol Chem*. 1990;265:10446-10450.
- ²⁰¹ Lee ME, Bloch KE, Clifford JA. Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter: evidence for an endothelial cell specific cis-acting enzyme. *J Biol Chem*. 1993;265:10446-10450.
- ²⁰² Inoue A, Yanagisawa M, Takuwa Y. The human preendothelin-1 gene: complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem*. 1989;264:14954-14959.
- ²⁰³ Benatti L, Fabbrini M, Patrono C. Regulation of endothelin-1 biosynthesis. *Ann NY Acad Sci*. 1993;714:109-121.
- ²⁰⁴ Dorfman DM, Wilson DB, Bruns GA. Human transcription factor GATA-2: evidence for regulation of preendothelin-1 gene expression in endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267:1279-1285.
- ²⁰⁵ Wilson DB, Dorfman DM, Orkin SH. A nonerythroid GATA-binding protein is required for function of human preendothelin-1 promoter in endothelial cells. *Mol Cell Biol*. 1990;10:4854-4862.
- ²⁰⁶ Morey AK, Razandi M, Pedram A. Oestrogen and progesterone inhibit the stimulated production of endothelin-1. *Biochem J*. 1998;330:1097-1105.
- ²⁰⁷ Hu R-M, Chuang MY, Prins B. High density lipoproteins stimulate the production and secretion of endothelin-1 from cultured bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;93:1056-1063.
- ²⁰⁸ Hu R-M, Levine ER, Pedram A, Frank HJL. Atrial natriuretic peptide inhibits the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells: mediation through the C receptor. *J Biol Chem*. 1992;267:17384-17389.
- ²⁰⁹ Xu D, Emoto N, Giaid A. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell*. 1994;78:473-485.
- ²¹⁰ Denault JB, Claing A, d'Orleans-Juste P. Processing of proendothelin-1 by human furin convertase. *FEBS Lett*. 1995;362:276-280.
- ²¹¹ Hirata Y, Kanno K, Watanabe TX. Receptor binding and vasoconstrictor activity of big endothelin. *Eur J Pharmacol*. 1990;176:225-228.
- ²¹² Xu D, Emoto N, Giaid A. ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell*. 1994;78:473-485.
- ²¹³ Schmidt M, Kroger B, Jacob E. Molecular characterization of human and bovine endothelin converting enzyme (ECE-1). *FEBS Lett*. 1995;365:238-243.

- ²¹⁴ Schimada K, Matsushita Y, Wakabayashi K. Cloning and functional expression of human endothelin-converting enzyme cDNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;207:807–812.
- ²¹⁵ Valdenaire O, Rohrbacher E, Mattei MG. Organization of the gene encoding the human endothelin-converting enzyme (ECE-1). *J Biol Chem.* 1995;270:29794–29798.
- ²¹⁶ Valdenaire O, Lepailleur-Enouf D, Egidy G. A fourth isoform of endothelin-converting enzyme (ECE-1) is generated from an additional promoter molecular cloning and characterization. *Eur J Biochem.* 1999;264:341–349.
- ²¹⁷ Nakano A, Kishi F, Ninami K. Selective conversion of big endothelins to tracheal smooth muscle-constricting 31-amino acid-length endothelins by chymase from human mast cells. *J Immunol.* 1997;159:1987–1992.
- ²¹⁸ Schweizer A, Valdenaire O, Nelbock P. Human endothelin-converting enzyme (ECE-1): three isoforms with distinct subcellular localizations. *J Biol Chem.* 1997;328:29794–29798.
- ²¹⁹ Maguire JJ, Johnson CM, Mockridge JW. Endothelin converting enzyme (ECE) activity in human vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1647–1654.
- ²²⁰ Kobayashi T, Miyauochi T, Sakai S. Endothelin converting enzyme (ECE) and angiotensin-converting enzyme in failing hearts of rats with myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:417–420.
- ²²¹ Fukuchi M, Giaid A. Expression of endothelin-1 and endothelin-converting-enzyme-1 mRNAs and proteins in failing human hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:421–423.
- ²²² Fukuchi M, Giaid A. Expression of endothelin-1 and endothelin-converting-enzyme-1 mRNAs and proteins in failing human hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:421–423.
- ²²³ Ohwaki T, Sakai H, Hirata Y. Endothelin-converting enzyme activity in human serum lipoprotein fraction. *FEBS Lett.* 1993;320:165–168.
- ²²⁴ Abassi ZA, Tate JE, Colomb E, Keiser HR. Role of neutral endopeptidase in the metabolism of endothelin. *Hypertension.* 1992;20:89-95.
- ²²⁵ Fagny C, Michel A, Nortier J, Deschodt-Lanckman M. Enzymatic degradation of endothelin-1 by activated human polymorphonuclear neutrophils. *Regul Pept.* 1992;42:27-37.
- ²²⁶ Fukuroda T, Fujikawa T, Ozaki S. Clearance of circulating endothelin-1 by ETB receptors in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:1461–1465.
- ²²⁷ Ozaki S, Ohwaki K, Ihara M. ETB-mediated regulation of extracellular levels of endothelin-1 in cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;209:483–489.
- ²²⁸ de Nucci G, Thomas R, D’Orleans –Juste P. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by release of prostacyclin and endothelium –derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:9797-9800.
- ²²⁹ Lin HY, Kaji EH, Winkel G. Cloning and expression of a vascular smooth muscle endothelin-1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:3185–3189.

- ²³⁰ Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*. 1990;348:732–735.
- ²³¹ Sakamoto A, Yanagisawa M, Sakurai T. Cloning and functional expression of human cDNA for the ETB endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;178:656–663.
- ²³² Arai H, Hori S, Aramori I. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*. 1990;348:730–732.
- ²³³ Takigawa M, Sakurai T, Kasuya Y, Abe Y, Masaki T, Goto T. Molecular identification of guanine-nucleotide-binding regulatory proteins which couple to endothelin receptors. *Eur. J. Biochem*. 1995;228:102-108.
- ²³⁴ Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of endothelin receptor. *Nature*. 1990;348:732-735.
- ²³⁵ Seo B, Oemar BS, Siebenmann R.. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation*. 1994;89:1203–1208.
- ²³⁶ Bacon CR, Cary NR, Davenport AP. Endothelin peptide and receptors in human atherosclerotic coronary artery and aorta. *Circ Res*. 1996;79:794–801.
- ²³⁷ Simonson MS, Dunn MJ. Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J*. 1990;4:2989-3000.
- ²³⁸ Pollock DM, Keith TL, Highsmith RF. Endothelin receptors and calcium signaling. *FASEB J*. 1995;9:1196–1204.
- ²³⁹ Clarke JG, Benjamin N, Larkin SW, Webb DJ, Davies GJ, Maseri A. Endothelin is a potent long lasting vasoconstrictor in men. *Am J Physiol*. 1989;257:2033-2035.
- ²⁴⁰ Goligorsky MS, Tsukahara H, Magazine H, Andersen TT, Malik AB, Bahou WF. Termination of endothelin signaling: role of nitric oxide. *J Cell Physiol*. 1994;158:485-494.
- ²⁴¹ Simonson MS, Herman WH. Protein kinase C and protein tyrosine kinase activity contribute to mitogenic signaling by endothelin-1: cross-talk between G protein-coupled receptors and pp60c-src. *J Biol Chem*. 1993;268: 9347-9357.
- ²⁴² Filep JG, Herman F, Battistini B, Chabrier PE, Braquet P, Sirois P. Antiaggregatory and hypotensive effects of endothelin-1 in beagle dogs: role for prostacyclin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17:Suppl 7:216-218.
- ²⁴³ Warner TD, Mitchell JA, de Nucci G. Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13:85–88.
- ²⁴⁴ Hirata Y, Emori T, Eguchi S. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;91:1367–1373.
- ²⁴⁵ Shichiri M, Kato M, Marumo F. Endothelin-1 as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for endothelial cells. *Hypertension*. 1997;30:1198–1203.

- ²⁴⁶ Naomi S, Iwaoka T, Disashi T. Endothelin-1 inhibits endothelin-converting enzyme-1 expression in cultured rat pulmonary endothelial cells. *Circulation*. 1998;97:234–236.
- ²⁴⁷ Aramori I, Nakanishi S. Coupling of two endothelin receptor subtypes to differing signal transduction in transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1992;267:12468-12474.
- ²⁴⁸ Goldberg AT, Bond BR, Mukherjee R, New RB, Zellner JL, Crawford FA, Spinale FG. Endothelin receptor pathway in human left ventricular myocytes: relation to contractility. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:711-716.
- ²⁴⁹ Ponick K, Vogelsang M, Beamish RE, Dhalla NS. Endothelin receptors in the failing and nonfailing human heart. *Circulation* 1998;97:744-751.
- ²⁵⁰ Kaburagi S, Hasegawa K, Morimoto T, Araki M, Sawamura T, Masaki T, Sasayama S. The role of endothelin-converting enzyme-1 in the development of alpha1-adrenergic-stimulated hypertrophy in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*. 1999;99: 292-298.
- ²⁵¹ Hafizi S, Wharton J, Chester AH, Yacoub MH. Profibrotic effects of endothelin-1 via the ETA receptor in cultured human cardiac fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2004; 14:285-292.
- ²⁵² Onishi K, Ohno M, Little WC, Cheng CP. Endogenous Endothelin-1 depresses left ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999;288:1214-1222.
- ²⁵³ Sugden PH. An overview of endothelin signaling in the cardiac myocyte. *J Molec Cell Cardiology*. 2003;47:108—119.
- ²⁵⁴ Koh E, Morimoto S, Kim S, Nabata T, Miyashita Y, Ogihara T. Endothelin stimulates Na⁺/H⁺ exchange in vascular smooth muscle cells. *Biochem Int*. 1990;20:375-380.
- ²⁵⁵ Khandoui N, Ho J, Karmazyn M. Role of Na(+)-H+ exchange in mediating effects of endothelin-1 on normal and ischemic/reperfused hearts. *Circ Res*. 1994;75:369-378.
- ²⁵⁶ Arai M, Yoguchi A, Iso T, Takahashi T, Imai S, Murata K, Suzuki T. Endothelin-1 and its binding sites are upregulated in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*. 1995;268:2084-2091.
- ²⁵⁷ Lee GR, Bell D, Kelso EJ, Argent CC, McDermott BJ. Evidence for altered ETB receptor characteristics during development and progression of ventricular cardiomyocyte hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:425-432.
- ²⁵⁸ Brown LA, Nunez DJ, Brookes CI, Wilkins MR. Selective increase in endothelin-1 and endothelin A receptor subtype in the hypertrophied myocardium of the aorto-venocaval fistula rat. *Cardiovasc Res*. 1995;29:768-774.
- ²⁵⁹ Walker CA, Baicu S.C., Goldberg AT, Widener CE, Fary DJ, Almany DK, Ergul A, Crawford FA, Spinale FG. Temporal endothelin dynamics of the myocardial interstitium and systemic circulation in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:864-871.
- ²⁶⁰ Giaid A, Michael RP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1993;341:1550-1554.
- ²⁶¹ Nally JE, McCall R, Young LC, Wakelam MJO, Thomson NC, McGrath JC. Mechanical and biochemical responses to endothelin-1 and endothelin-3 in bovine bronchial smooth muscle. *Br. J.*

Pharmacol. 1994;111:1163-1169.

262

Dupuis J, Stewart DJ, Cernacek P, et al. Human pulmonary circulation is an important site for both clearance and production of endothelin-1. *Circulation*. 1996;94:1578–1584.

²⁶³ Fratz S, Meyrick B, Ovadia B, Johengen MJ, Reinhartz O, Azakie A, Ross G, Fitzgerald R, Oishi P, Hess J, Black SM, Fineman JR. Chronic endothelin A receptor blockade in lambs with increased pulmonary blood flow and pressure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:592-597.

²⁶⁴ Von Lueder TG, Kjekshus H, Edvardsen T, Oie E, Urheim S, Vinge LE, Ahmed MS, Smiseth OA, Attramadal H. Mechanisms of elevated plasma endothelin-1 in CHF: congestion increases pulmonary synthesis and secretion of endothelin-1 *Cardiovasc Res*. 2004 1;63:41-50.

²⁶⁵ McGowan F, Davis PJ, Siewers RD, del Nido P. Coronary vasoconstriction mediated by endothelin-1 in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:88-98.

²⁶⁶ Jasmin JF, Dupuis J. Evaluation of luminal endothelin-converting enzyme activity in the pulmonary and coronary circulations. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43:21-25.

²⁶⁷ Hirata K, Matsuda Y, Akita H, Yokoyama M, Fukuzaki H. Myocardial ischemia induced by endothelin in the intact rabbit: angiographic analysis. *Cardiovasc Res*. 1990;24:879-883.

²⁶⁸ Stangl K, Dschietzig T, Laule M, et al. Pulmonary big endothelin affects coronary tone and leads to enhanced, ET_A-mediated coronary constriction in early endothelial dysfunction. *Circulation*. 1997;96:3192–3200.

²⁶⁹ Anand KJS, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1990;73:661-670.

270

Cannan CR, Burnett JC Jr, Lerman A. Enhanced coronary vasoconstriction to endothelin-B receptor activation in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 1996;93:646-651.

²⁷¹ Stangl K, Dschietzig T, Richter C, Laule M, Stangl V, Tanis E, Baumann G, Felix SB, Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure. Acute effects of vasodilator therapy. *Circulation*. 2000;102:1132-1138.

272

Zolk O, Quattek J, Sitzler G. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:2118–2123.

²⁷³ Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89:1580–1586.

²⁷⁴ Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;85:504-509.

²⁷⁵ Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1427-1433.

²⁷⁶ Nootens M, Kaufmann I, Rector T, Toher C, Judd D, Francis GS, Rich S. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1581-1585.

- ²⁷⁷ Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:577–585.
- ²⁷⁸ Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet*. 1995;346:732-736.
- ²⁷⁹ Van Beneden R, Gurme O, Selvais PL, Ahn SA, Robert AR, Ketelslegers JM, Pouleur HG, Rousseau MF. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: A 7-year follow-up study. *J Card Fail*. 2004;10:490-495.
- ²⁸⁰ Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989;161:562-567.
- ²⁸¹ Kaddoura S, Firth JD, Boheler KR, et al. Endothelin-1 is involved in norepinephrine-induced ventricular hypertrophy in vivo. *Circulation*. 1996;93:2068-2079.
- ²⁸² Staniloae C, Dupuis J, White M, Gosselin G, Dyrda I, Bois M, Crepeau J, Bonan R, Caron A, Lavoie J. Reduced pulmonary clearance of endothelin in congestive heart failure: a marker of secondary pulmonary hypertension. *J Card Fail*. 2004 ;10:427-432.
- ²⁸³ Ooi H, Colucci WS, Givertz MM. Endothelin Mediates Increased Pulmonary Vascular Tone in Patients With Heart Failure. Demonstration by Direct Intrapulmonary Infusion of Sitaxsentan. *Circulation*. 2002;106:1618-1621.
- ²⁸⁴ Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T. Relationship between endothelin-1 extraction in the peripheral circulation and systemic vascular resistance in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:530–537.
- ²⁸⁵ Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;85:504–509.
- ²⁸⁶ Thomas PB, Liu ECK, Webb ML, Mukherjee R, Spinale FG. Evidence of the endothelin-1 autocrine loop in cardiac myocytes: relation to contractile function with congestive heart failure. *Am J Physiol*. 1996;40:2629-2673.
- ²⁸⁷ Jones LG, Rozich JD, Tsutsui H, Cooper G. Endothelin stimulates multiple responses in isolated adult ventricular cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1992;263:1447-1454.
- ²⁸⁸ Takanashi M, Endoh M. Concentration and time-dependence of phosphoinositide hydrolysis induced by endothelin-1 in relation to the positive inotropic effect in the rabbit ventricular myocardium. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;262:1189-1194.
- ²⁸⁹ Watanabe T, Kusumoto K, Kitayoshi T, Shimamoto N. Positive inotropic and vasoconstrictive effects of endothelin-1 in in vivo and in vitro experiments: characteristics and the role of the L-type calcium channel. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989;13:106-111.
- ²⁹⁰ McClellan G, Weisberg A, Winegrad S. Effect of endothelin-1 on actomyosin ATPase activity: implications for the efficiency of contraction. *Circ Res*. 1996;78:1044-1050.

- ²⁹¹ Kramer BK, Smith TW, Kelly RA. Endothelin and increased contractility in adult rat ventricular myocytes: role of intracellular alkalosis induced by activation of the protein kinase C-dependent Na⁺-H⁺ exchanger. *Circ Res.* 1991;68:269-279.
- ²⁹² Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature.* 1996;384:353–355.
- ²⁹³ Borgeson DD, Grantham JA, Williamson EE. Chronic oral endothelin type A receptor antagonism in experimental heart failure. *Hypertension.* 1998;31:766–770.
- ²⁹⁴ Moe GW, Albernaz A, Naik GO. Beneficial effects of long-term selective endothelin type A receptor blockade in canine experimental heart failure. *Cardiovasc Res.* 1998;39:571–579.
- ²⁹⁵ Pönicke K, Vogelsang M, Heinroth M. Endothelin receptors in the failing and nonfailing human heart. *Circulation.* 1998;97:744–751.
- ²⁹⁶ Sakai S, Miyauchi T, Kobayashi M. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure. *Nature.* 1996;384:353–355.
- ²⁹⁷ Sütsch G, Kiowski W, Yan XW. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2262–2268.
- ²⁹⁸ Kobayashi T, Miyauchi T, Sakai S. Downregulation of ET(B) receptor, but not ET(A) receptor in congestive lung secondary to heart failure: are marked increases in circulating endothelin-1 partly attributable to decreases in lung ET(B) receptor-mediated clearance of endothelin-1? *Life Sci.* 1998;62:185–193.
- ²⁹⁹ Webb DJ. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure: endothelin antagonism in heart failure. *Circulation.* 1995;92:3372.
- ³⁰⁰ Kjekshus H, Smiseth OA, Klinge R, Øie E, Hystad ME, Attramadal H. Regulation of ET: pulmonary release of ET contributes to increased plasma ET levels and vasoconstriction in CHF. *Am. J. Physiol.* 2000;278:1299-1310.
- ³⁰¹ Thorin E, Lucas M, Cernacek P, Dupuis J. Role of ETA receptors in the regulation of vascular reactivity in rats with congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 2000;279:844-851.
- ³⁰² Mulder P, Boujedaini H, Richard V, Derumeaux G, Henry JP, Renet S, Wessale J, Opgenorth T, Thuillez C.. Selective Endothelin-A Versus Combined Endothelin-A/Endothelin-B Receptor Blockade in Rat Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2000;02: 491-493.
- ³⁰³ Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Sawaki M, Fukai D, Maeda Y, Kinoshita M. Effects of a Specific Endothelin-Converting Enzyme Inhibitor on Cardiac, Renal, and Neurohumoral Functions in Congestive Heart Failure : Comparison of Effects With Those of Endothelin A Receptor Antagonism. *Circulation.* 1999;99:570-577.
- ³⁰⁴ Ergul A, Walker CA, Goldberg A, Baicu SC, Hendrick JW, King MK, Spinale FG. ET-1 in the myocardial interstitium: relation to myocyte ECE activity and expression. *Am. J. Physiol.* 2000;278:2050-2056.

- ³⁰⁵ Borgeson DD, Grantham JA, Williamson EE, et al. Chronic oral endothelin type A receptor antagonism in experimental heart failure. *Hypertension*. 1998;31:766–770.
- ³⁰⁶ Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. New Treatments for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1209-1216.
- ³⁰⁷ Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schafers HJ. Selective Upregulation of Endothelin B Receptor Gene Expression in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2002;105:1034-1036.
- ³⁰⁸ Spinale FG. The bioactive peptide endothelin causes multiple biologic responses relevant to myocardial and vascular performance after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:1031-1034.
- ³⁰⁹ Honore JC, Fecteau MH, Brochu I, Labonte J, Bkaily G, D'orleans-Juste P. Concomitant antagonism of endothelial and vascular smooth muscle cell-etb receptors for endothelin induces hypertension in the hamster. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005. Praca w druku.
- ³¹⁰ Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade. *Circulation*. 1998;97:752–756.
- ³¹¹ Strachnan FE, Spratt JC, Wilkinson IB. Systemic blockade of the endothelin-B receptor increases peripheral vascular resistance in healthy men. *Hypertension*. 1999; 33:851–855.
- ³¹² Channick RN, Simonneau G, Sitbon O. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358:1119–1123.
- ³¹³ Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896–903.
- ³¹⁴ Li JS, Lariviere R, Schiffrin EL. Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats: evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. *Hypertension*. 1994;24:183–188.
- ³¹⁵ Yokokawa K, Tahara H, Kohno M. Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med*. 1991;114:213–215.
- ³¹⁶ Forbes JM, Leaker B, Hewitson TD. Macrophage and myofibroblast involvement in ischemic acute renal failure is attenuated by endothelin receptor antagonists. *Kidney Int*. 1999;55:198–208.
- ³¹⁷ Barton M, Vos I, Shaw S. Dysfunctional renal nitric oxide synthase as a determinant of salt-sensitive hypertension: mechanisms of renal artery dysfunction and role of endothelin for vascular hypertrophy and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:835–846.
- ³¹⁸ Best PJ, McKenna CJ, Hasdai D. Chronic endothelin receptor antagonism preserves coronary endothelial function in experimental hypercholesterolemia. *Circulation*. 1999;99:1747–1752.
- ³¹⁹ Nguyen QT, Cernacek P, Calderoni A. Endothelin A receptor blockade causes adverse left ventricular remodeling but improves pulmonary artery pressure after infarction in the rat. *Circulation*. 1998;98:2323–2330.

- ³²⁰ Williamson DJ, Wallman LL, Jones R. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102: 411–418.
- ³²¹ Fineman JR, Soifer SJ, Heymann MA. Regulation of pulmonary vascular tone in the perinatal period. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:115-134.
- ³²² Coceani F, Kelsey L. Endothelin-1 release from the lamb ductus arteriosus: are carbon monoxide and nitric oxide regulatory agents? *Life Sci*. 2000;66:2613-2623.
- ³²³ Adamson SL, Whiteley KJ, Langille BL. Endothelin-1 constricts fetoplacental microcirculation and decreases fetal O₂ consumption in sheep. *Am. J. Physiol*. 1996;270:16-23.
- ³²⁴ Rosenberg AA, Kennaugh J, Koppenhafer SL, Loomis M, Chatfield BA, Abman SH. Elevated immunoreactive endothelin-1 levels in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J. Pediatr*. 1993;123:109-114.
- ³²⁵ Evans RR, Phillips BG, Singh G. Racial and gender differences in endothelin-1. *Am J Cardiol*. 1996;78:486–488.
- ³²⁶ Domkowski PW, Cockerham JT, Kot PA, Myers JL, Hopkins RA. Characterization of the pulmonary arterial response to endothelin-1 and bosentan in neonatal pigs. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:1522-1530.
- ³²⁷ Kojima T, Isozaki-Fukada Y, Takedatsu M. Plasma endothelin-1-like immunoreactivity levels in neonates. *Eur J Pediatr*. 1992;151:913-915.
- ³²⁸ Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K. Plasma endothelin levels in healthy children: high values in early infancy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;17:404-405.
- ³²⁹ Łozińska D, Twardowska I: *Neonatologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1993, wyd. I.
- ³³⁰ Stevenson JG. Two-dimensional colour Doppler estimation of the severity of atrioventricular valve regurgitation: important effects of gain setting, pulse repetition frequency and carrier frequency. *J Am Soc Echo*. 1989;2:1-10.
- ³³¹ Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:648-54.
- ³³² Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92:2226–2235.
- ³³³ Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:648-654.
- ³³⁴ Jonas RA. Optimal pH strategy for hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121:204.

³³⁵ Zsolt L. Nagy, PhD; Mike Collins, MSc; Tracy Sharpe; Saeed Mirsadraee, MRCS; Rafael R. Guerrero, MD; John Gibbs, MRCP; Kevin G. Watterson, FRACS Effect of Two Different Bypass Techniques on the Serum Troponin-T Levels in Newborns and Children. Does pH-Stat Provide Better Protection? *Circulation*. 2003; 108:577-582.

³³⁶ Hickey PR, Hansen DB, Wessel DL, Lang P, Jonas JA, Elixson EM. Blunting of stress responses in the pulmonary circulation by fentanyl. *Anesth Analg*. 1985;64:1137-1142.

³³⁷ Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1992; 326:1-9.

³³⁸ Kokot R, Stupnicki R. Metody radioimmunologiczne i radiokompetencyjne stosowane w klinice. PZWL, Warszawa, 1979.

³³⁹ Traish AM, Moran E, Daley JT, de Las Morenas A, Saenz de Tejada I. Monoclonal antibodies to human endothelin-1: characterization and utilization in radioimmunoassay and immunocytochemistry. *Hybridoma*. 1992;11:147-163.

³⁴⁰ Wagner OF, Christ G, Wojta J, Vierhapper H, Parzer S, Nowotny PJ, Schneider B, Waldhaeusl W, Binder BR. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267:16066-16068.

³⁴¹ Hiramatsu T, Forbess J, Miura T, Roth SJ, Cioffi MA, Mayer JE. Effects of endothelin-1 and endothelin-A receptor antagonist on recovery after hypothermic cardioplegic ischemia in neonatal lamb hearts. *Circulation*. 1995;92:400-404.

³⁴² Yamada S. Impaired endothelial responses in patients with deep hypothermic cardiopulmonary bypass. *Kurume Med J*. 2004;51:1-7.

³⁴³ Duffy JY, Schwartz SM, Lyons JM, Bell JH, Wagner CJ, Zingarelli B, Pearl JM. Calpain inhibition decreases endothelin-1 levels and pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest. *Crit Care Med*. 2005;33:623-628.

³⁴⁴ Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Winkelmann B, Beyersdorf F, Sherman MP. Reduced oxygen tension during cardiopulmonary bypass limits myocardial damage in acute hypoxic immature piglet hearts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:1127-1134.

³⁴⁵ Tassani P, Barankay A, Haas F, Paek SU, Heilmaier M, Hess J, Lange R, Richter JA. Cardiac surgery with deep hypothermic circulatory arrest produces less systemic inflammatory response than low-flow cardiopulmonary bypass in newborns. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:648-654.

³⁴⁶ Malec E, Januszewska K, Kołcz J, Pająk J. Factors influencing early outcome in children with hypoplastic left heart syndrome after Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000; 18, 202-206.

³⁴⁷ Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Shaw S, Luscher TF, Turina M. Postoperative hemodynamics depend on cardiopulmonary bypass temperature: the potential role of endothelin-1. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11:157-161.

³⁴⁸

Bond BRE, Dorman BH, Clair MJ, Walker CA, Pinosky ML, Reeves ST, Walton S, Kratz JM, Zellner JL, Crumbley III AJ, Multani MM, Spinale FG. Endothelin-1 during and after cardiopulmonary bypass: association to graft sensitivity and postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:358-364.

Downing SW, Edmunds JH. Release of Vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:1236-1243.

350

Saito T, Yanagisawa M, Miyauchi T, Suzuki N, Matsumoto H, Fujino M, Masaki T. Endothelin in human circulating blood: effects of major surgical stress. *Jpn J Pharmacol.* 1989;49:215.

³⁵¹ Fyhrquist F, Saijonmaa O, Metsarinne K, Tikkanen I, Rosenlof K, Tikkanen T. Raised plasma endothelin-1 concentrations following cold pressor test. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;169:217-221.

³⁵² Shirakami G, Nakao K, Saito Y, Magaribuchi T, Jougasaki M, Mukoyama M, Arai H, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yamada T, Mori K, Imura H. Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in conscious rats. *Life Sci.* 1991;48:969-976.

³⁵³ Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients with cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:562-567.

³⁵⁴ Oishi Y, Masuda M, Yasutsune T, Boku N, Tokunaga S, Morita S, Yasui H. Impaired endothelial function of the umbilical artery after fetal cardiac bypass. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1999-2003.

³⁵⁵ Joffs C, Walker CA, Hendrick JW, Fary DJ, Almany DK, Davis JN, Goldberg AT, Crawford FA, Spinale FG. Endothelin receptor subtype A blockade selectively reduces pulmonary pressure after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:365-370.

³⁵⁶ De Nucci, Thomas R, D'Orleans-Juste D, Antunes E, Walder C, Warner TD. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:9797-9800.

³⁵⁷ Kirshbom PM, Page SO, Jacobs MT, Tsui SS, Bello E, Ungerleider RM. Cardiopulmonary bypass and circulatory arrest increase endothelin-1 production and receptor expression in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;113:777-783.

358

Kirshbom PM, Jacobs MT, Tsui SS, et al. Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium dependent vasodilation in lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:1248-1256.

359

Yoshiyoshi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, Temma S, Shirakami G, Imura H, Mikawa. Plasma endothelin concentration in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation.* 1991;84:2280-2285.

360

Komai H, Adatia IT, Elliot MJ, de Leval MR, Haworth SG. Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:473-478.

³⁶¹ Bando K, Vijayaraghavan P, Turrentiene M, Sharp T, Ensing G, Sekine Y, Szekely L, Morelock R, Brown J. Dynamic Changes of endothelin-1, nitric oxide and cyclic GMP in patients with congenital heart Disease. *Circulation.* 1997;96:346-351.

³⁶² Wong J, Reddy VM, Hendricks-Munoz K, Liddicoat JR, Gerrets R, Fineman JR. Endothelin-1 vasoactive responses in lambs with pulmonary hypertension and increased pulmonary blood flow. *Am J Physiol.* 1995;269:1965-1972.

Reddy VM, Hendricks-Munoz KD, Rajasinghe HA, Petrossian E, Hanley F, Fineman JR. Post-cardiopulmonary bypass pulmonary hypertension in lambs with increased pulmonary blood flow. A role for Endothelin 1. *Circulation*. 1997;95:1054-1061.

364

Reddy VM, Meyrick B, Wong J, Khor A, Liddicoat JR, Hanley FL, Fineman JR. In utero placement of aortopulmonary shunts: a model of postnatal pulmonary hypertension with increased pulmonary blood flow in lambs. *Circulation*. 1995;92:606-613.

³⁶⁵ Knothe CH, Blodt J, Zickmann B, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G. Endothelin plasma levels in old and young patient patients during open heart surgery: correlations to cardiopulmonary and endocrinology parameters. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:664-670.

366

Hynynen M, Saijonmaa O, Takkianen I, Heinonen J, Fyhrquist F. Increased plasma endothelin immunoreactivity during cardiopulmonary bypass: a preliminary observation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:1024-1025.

367

Adatia I, Haworth SG. Circulating endothelin in children with congenital heart disease. *Br Heart J*. 1993;69:233-236.

368

Spinale FG. The bioactive peptide endothelin causes multiple biologic responses relevant to myocardial and vascular performance after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:1031-1034.

³⁶⁹ Bond BR, Dorman BH, Clair MJ, Walker CA, Pinosky ML, Reeves ST, Walton S, Kratz JM, Zellner JL, Crumbley AJIII, Multani MM, Spinale FG. Endothelin-1 during and after cardiopulmonary bypass: Association to graft sensitivity and postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122: 358-364.

³⁷⁰ Verrier ED, Boyle EMJ. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg*. 1996;62:915-922.

³⁷¹ Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The Systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*. 1997;62:1549-1557.

³⁷² Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, Wessell DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92:2226-2235.

³⁷³ Chang H, Wu GJ, Wand SM, Hung CR. Plasma endothelin-1 level and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1993;55:450-458.

³⁷⁴ Li H, Chen SJ, Chen YF. Enhanced endothelin-1 and endothelin receptor gene expression in chronic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1994;77: 1451-1459.

³⁷⁵ Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2004;109: 159-165.

³⁷⁶ Fratz S, Geiger R, Kresse H, Roemer G, Hennig M, Sebening W, Hess J. Pulmonary blood pressure, not flow, is associated with net endothelin-1 production in the lungs of patients with congenital heart disease and normal pulmonary vascular resistance. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

2003;126:1724-1729.

- ³⁷⁷ Karwatowski-Prokopczuk E, Wennmalm A. Effects of endothelin on coronary flow, mechanical performance, oxygen uptake, and formation of purines and on outflow of prostacyclin in the isolated rabbit heart. *Circ Res.* 1990;66:46-54.
- ³⁷⁸ Jonas RA, Lang P, Hansen D, Hickey P, Castaneda AR. First stage palliation of hypoplastic left heart syndrome: the importance of coarctation and shunt size. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;92:6-13.
- ³⁷⁹ Ignarro L. J., Napoli C, Loscalzo J. Nitric Oxide Donors and Cardiovascular Agents Modulating the Bioactivity of Nitric Oxide: An Overview *Circ Res.* 2002; 90:21-28.
- ³⁸⁰ Cheung PY, Barrington KJ. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Critical Care.* 2001;5:158-166.
- ³⁸¹ Totaro R.J., Raper R.F. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:1693-1699.
- ³⁸² Pearl JM, Schwartz SM, Nelson DP, Wagner CJ, Lyons JM, Bauer SM, Duffy JY Preoperative glucocorticoids decrease pulmonary hypertension in piglets after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 2004 ;77:994-1000.
- ³⁸³ Pacher R, Stanek B, Hulsmann M. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:633-641.
- ³⁸⁴ Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1992; 85:504-509.
- ³⁸⁵ Hulsmann M, Stanek B, Frey B. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1695-1700.
- ³⁸⁶ Louis A, Cleland JG, Crabbe S. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACL, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the Am College of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:381-387.
- ³⁸⁷ Coletta AP, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the Scientific Sessions of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology—WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 and TIME. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:747-750.
- ³⁸⁸ O'Connor CM, Gattis WA, Adams KF. Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1452-1457.
- ³⁸⁹ Packer M. Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on the morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. Results of the ENABLE 1 and 2 trial program. Congress of the American College of Cardiology. 2002; Late Breaking Clinical Trials: No412.
- ³⁹⁰ Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, Ruschitzka F, Luscher TF; EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised,

double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347-354.

³⁹¹ Luscher TF, Enseleit F, Pacher R. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin (ET[A]) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106:2666-2672.

³⁹² Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR; STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-447.

³⁹³ Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;21:346:896-903.

³⁹⁴ Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, Lesenko L, Barst RJ. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2004;126:1377-1381.

³⁹⁵ Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358: 1119-1123.

³⁹⁶ Williamson DJ, Wallman LL, Jones R. Hemodynamic effects of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102: 411-418.

³⁹⁷ Humbert M, Barst RJ, Robbins IM. Safety and efficacy of bosentan combined with epoprostenol in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A441.

³⁹⁸ Barst RJ, Rich S, Widlitz A. Clinical efficacy of sitaxsentan, an oral endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;121: 1860-1868.

³⁹⁹ Barst RJ, Langleben D, Frost A. Sitaxsentan, a selective ETA antagonist improves cardiopulmonary hemodynamics in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167: A273.

⁴⁰⁰ Mehta S. Drug therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2003;124:2045–2049.

⁴⁰¹ Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, Akkersdijk GP, McMullan DM, Thompson L, Hendricks-Munoz KD, Hallak H, Hanley FL, Fineman JR. Endothelin receptor blockade prevents the rise in pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in lambs with increased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117: 314-323.

⁴⁰² Prendergast B, Newby DE, Wilson LE, Webb DJ, Mankad PS. Early therapeutic experience with the endothelin antagonist BQ-123 in pulmonary hypertension after congenital heart surgery. *Heart*. 1999;82:505-508.

⁴⁰³ Schulze-Neick I, Li J, Reader JA, Shekerdemian L, Redington AN, Penny DJ. The endothelin antagonist BQ123 reduces pulmonary vascular resistance after surgical intervention for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:435-441.

⁴⁰⁴ Joffs C, Walker CA, Hendrick JW, Fary DJ, Almany DK, Davis JN, Goldberg AT, Crawford FA Jr, Spinale FG. Endothelin receptor subtype A blockade selectively reduces pulmonary pressure after cardiopulmonary bypass *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 122:365-370.

⁴⁰⁵ Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, van Beneden R, Rimmelink M, Brimiouille S, McEntee K, Wauthy P, Salmon I, Ketelslegers JM, Naeije R. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003; 107:1329-1335.

⁴⁰⁶ Black SM, Mata-Greenwood E, Dettman RW, Ovadia B, Fitzgerald RK, Reinhartz O, Thelitz S, Steinhorn RH, Gerrets R, Hendricks-Munoz K, Ross GA, Bekker JM, Johengen MJ, Fineman JR. Emergence of smooth muscle cell endothelin B-mediated vasoconstriction in lambs with experimental congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *Circulation*. 2003;108:1646-1654.

⁴⁰⁷ Pearl JM, Wellmann SA, McNamara JL, Lombardi JP, Wagner CJ, Raake JL, Nelson DP. Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1714-1721.

⁴⁰⁸ Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Psychari SN. Coronary vasoconstriction after coronary angioplasty is attenuated by endothelin A receptor antagonism. *Am J Cardiol*. 2001;87: 1011–1013.

⁴⁰⁹ Verma S, Maitland A, Weisel RD, Fedak PWM, Li SH, Mickle DAG. Increased endothelin-1 production in diabetic patients after cardioplegic arrest and reperfusion impairs coronary vascular reactivity: reversal by means of endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:1114-1119.

⁴¹⁰ Pearl JM, Nelson DP, Wagner CJ, Lombardi JP, Duffy JY. Endothelin receptor blockade reduces ventricular dysfunction and injury after reoxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:565-570.

⁴¹¹ Fernandez N, Martinez MA, Garcia-Villalon AL, Monge L, Dieguez G. Coronary effects of endothelin-1 and vasopressin during acute hypotension in anesthetized goats. *Life Sci*. 2005;77:423-434.

⁴¹²

Wenzel RR, Fleisch M, Shaw S, Noll G, Kaufmann U, Schmitt R, Jones CR, Clozel, M, Meier B, Luscher T. F. Hemodynamic and Coronary Effects of the Endothelin Antagonist in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998;98:2235-2240.

⁴¹³ Verma S, Rao V, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Miriuka S, Li RK. Novel cardioprotective effects of pravastatin in human ventricular cardiomyocytes subjected to hypoxia and reoxygenation: beneficial effects of statins independent of endothelial cells. *J Surg Res*. 2004;119:66-71.

⁴¹⁴ Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR; STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-447.