

胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰

竹田津未生¹⁾, 岩本 洋一¹⁾, 石戸 博隆¹⁾, 増谷 聡¹⁾
 先崎 秀明¹⁾, 小林 俊樹¹⁾, 岩崎 美佳²⁾, 栢岡 歩²⁾
 鈴木 孝明²⁾, 加藤木利行²⁾

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科¹⁾, 小児心臓外科²⁾

Key words:

prenatal diagnosis, fetal heart disease, mitral regurgitation, atrioventricular valve regurgitation, outcome

Postnatal Outcome of Prenatally Detected Systemic Atrioventricular Valve Regurgitation

Mio Taketazu,¹⁾ Yoichi Iwamoto,¹⁾ Hirotaka Ishido,¹⁾ Satoshi Masutani,¹⁾ Hideaki Senzaki,¹⁾
 Toshiki Kobayashi,¹⁾ Mika Iwazaki,²⁾ Ayumu Masuoka,²⁾ Takaaki Suzuki,²⁾ and Toshiyuki Katogi²⁾

Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology, and ²⁾Pediatric Cardiac Surgery, Saitama International Medical Center,
 Saitama Medical University, Saitama, Japan

Background: Fetal atrioventricular valve regurgitation (AVVR) of the pulmonary ventricle can be ameliorated by the fall in pulmonary vascular resistance after birth. In contrast, fetal AVVR of a systemic ventricle may increase after birth due to the disruption of the placental circulation. The purpose of this study is to evaluate the postnatal outcome of fetal systemic AVVR.

Methods: Twenty-seven fetuses diagnosed with systemic AVVR at Saitama Medical University since 2002 were identified, and the relationship between the severity of the AVVR and the clinical outcome of the affected fetuses was evaluated. AVVR severity was classified into Grades I – IV by color flow mapping.

Results: At the first prenatal examination, 11 fetuses had Grade I AVVR, six had Grade II, four had Grade III, and four had Grade IV. The severity of AVVR in three fetuses changed prenatally, and two fetuses died in utero. In addition, AVVR appeared at late gestation in two fetuses that did not have AVVR at the first examination. The final prenatal examination showed 13 fetuses with Grade I, five with Grade II, four with Grade III, and three with Grade IV. There were no significant differences in clinical characteristics or cardiac morphologies among the fetuses with Grade I, II, or >III AVVR. Among the 13 fetuses with Grade I AVVR at the last prenatal examination, 12 fetuses did not require surgical intervention, and one with a corrected transposition of the great arteries required pulmonary artery banding because of advanced AVVR. Among the fetuses with Grade II, two did not require surgical intervention, and three required valvuloplasty at infancy or at early childhood. Among the seven with Grade III or IV, three died soon after birth, and three died after surgical valvuloplasty in the neonatal period. Only one with severe aortic valve stenosis survived because of a balloon aortic valvuloplasty performed at birth.

Conclusion: Fetuses with systemic AVVR higher than Grade II often worsened after birth and needed surgical intervention. Fetuses with AVVR higher than Grade III were critically ill after birth. They often needed emergency surgical intervention and had poor outcomes.

要 旨

背景: 胎児期に見られる Ebstein 奇形などの三尖弁逆流では出生後に肺血管抵抗の低下とともに逆流が軽減することが知られている。反して、体心室房室弁逆流では、出生後後負荷、前負荷の増加により逆流が増強する可能性がある。

方法: 2002～2008 年に経験した胎児体心室房室弁逆流 27 例を対象とした。胎児房室弁逆流の重症度は、カラードプラ検査により I～IV 度に分類し、I 度、II 度、III 度以上の 3 群に分け逆流の重症度と出生後転帰の関係を検討した。

結果: 初回検査時、逆流(-)2 例、I 度 11 例、II 度 6 例、III 度 4 例、IV 度 4 例であったが、3 例で重症度の変化、2 例で子宮内胎児死亡があり、最終検査時は、I 度 13 例、II 度 5 例、III 度 4 例、IV 度 3 例であった。最終検査時 I

別刷請求先：〒 350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 竹田津未生

度、II度、III度以上の3群で在胎週数、出生体重、合併疾患、体心室構造、流出路構造、area-shortening fractionに差はなかった。I度の13例中、12例は出生後外科的治療を要さなかったが、修正大血管転位の1例でIII度に進行し、肺動脈絞扼術を施行した。II度の5例中、2例は外科的治療を要さなかったが、3例は出生後進行し、乳幼児期に外科的介入を要した。III度以上の7例中、3例が生後数時間～1週間で死亡、3例で循環不全のため新生児期に外科的介入を行ったが救命できず、大動脈弁狭窄に合併した1例のみ、出生早期からの大動脈弁に対するカテーテル治療により救命が可能であった。

結語：体心室房室弁逆流は胎児期中等度以上となるものでは出生後増悪し、外科的介入を要するものが多い。胎児期III度以上のものでは外科的介入不可であったりごく早期の形成術が必要で、救命できない症例も多かった。

はじめに

Ebstein 奇形に代表される肺循環側の房室弁逆流では、胎児期、右室が体循環と血管抵抗の高い肺循環を担っているのを反映し逆流が強く、しばしば心不全に伴う胎児水腫や、子宮内胎児死亡の原因となるが¹⁻³⁾、肺低形成を伴わない例では、出生後、右室は体循環には関与しなくなり、血管抵抗が下がった肺循環のみを担うようになるため、房室弁逆流が軽減することが知られている^{4,7)}。一方、いわゆる単心室や房室中隔欠損でしばしば見られるような胎児期の体心室の房室弁逆流では、出生後房室弁逆流が増悪する可能性があると考えられる。例えば、単心室の房室弁逆流では胎児期に血管抵抗の低い胎盤が体循環と並列につながって後負荷が軽減されているが、出生後は胎盤の喪失による後負荷の増大で逆流が増悪する可能性がある。また、二心室症例では、胎児期に肺循環側の心室も体循環を担っていること、肺血流が少なく前負荷が軽減されていることなどにより逆流が軽減されているにも、生後胎児循環から肺循環へ移行することに伴う前負荷・後負荷の変化により逆流の重症度が変化する可能性が考えられる。しかし、胎児期の体心室房室弁逆流の出生後転帰についての報告は見当たらない。

胎児期の体心室房室弁逆流と予後との関連が明らかになれば、胎児心疾患の管理上有用と思われるため、当院における胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰について検討した。

対象と方法

2002年1月～2008年12月に埼玉医科大学病院、または埼玉医科大学国際医療センターにて胎児心臓超音波検査を施行した胎児385例のうち、胎児期に体心室房室弁逆流が見られ、妊娠継続・積極的治療が選択された27例、受診時19～39(中央値26)週、母体年齢19～41(中央値30)歳を対象とした。胎児期に見られた房室弁逆流の重症度により、27例を胎児期の房室弁

流がI度、II度、III度以上の3群に分け、臨床的背景、体心室形態、流出路形態、体心室 area-shortening fraction(area-SF)につき比較検討を行い、さらに胎児期・出生後の房室弁逆流の転機、臨床経過を診療録より後方視的に検討した。体心室 area-SFは、四腔断面より得られた体心室の拡張期・収縮期面積より計測した⁸⁾。出生後の体心室房室弁逆流は、生後1週以内、1カ月、その後の3点で重症度判定を行い、出生後の弁逆流の経過を検討した。検討にあたり、房室弁に対し外科的治療が行われた時点、あるいは死亡時を end point とし、外科的介入のない場合は、end point を2009年8月現在とした。

胎児期、出生後の心臓超音波検査には、Philips社製 Sonos 7500、または iE33 を用いた。体心室房室弁逆流の評価には S8、S4(Sonos 7500)、C5-2、S8-3、S5-1(iE33)のプロローベを使用し、Table 1のごとく I～IV 度に分類した。

3群間の比較検討には、Kruskal-Wallis 検定、Fisher の直接確率計算法を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

結 果

右室型単心室13例、純型肺動脈閉鎖3例、房室中隔欠損9例、修正大血管転位2例の27例で、胎児期より体心室房室弁逆流を合併し、妊娠継続・出生後の積極的治療が選択された。

胎児期の経過は、初回検査時に逆流が見られなかったもの2例、I度11例、II度6例、III度4例、IV度4例であったが、心筋炎に合併したと思われる肺動脈閉鎖・僧帽弁逆流III度の1例で胎児期観察中にI度に軽快、進行性大動脈弁下狭窄の2例で初回検査時に僧帽弁逆流が見られず、流出路狭窄の進行とともに逆流が出現、I度、III度の逆流に進行したほか、房室弁逆流II度、IV度の例で子宮内胎児死亡がそれぞれ1例あり、分娩前の最終検査時(34～39週)の体心室房室弁逆流の重症度は、I度13例、II度5例、III度4例、IV度3例であった(Fig. 1)。胎児水腫は、36週の

Table 1 Severity classification of systemic atrioventricular valve regurgitation by color flow mapping

Grade	Definition
I	Regurgitant jet does not reach the middle of the atrium
II	Central jet that does not impinge upon lateral wall
III	Eccentric jet that extends up to the 1st pulmonary / hepatic vein
IV	Eccentric jet that encircles the atrium, extending beyond the pulmonary / hepatic vein

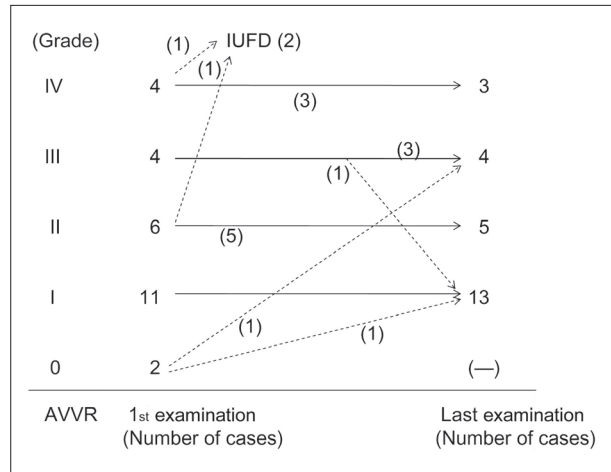


Fig. 1 Changes in systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR) severity before birth. IUFDF: intrauterine fetal diagnosis

Table 2 Demographic data of fetuses with systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR)

AVVR grade	I (n=13)	II (n=5)	>III (n=7)	p
GA (weeks)	37 (31–40)	39 (37–39)	37 (36–38)	0.1013
BW (g)	2,445 (1,678–3,168)	2,708 (1,824–3,310)	2,362 (1,980–3,334)	0.9387
Cesarean Section	5 (38%)	2 (40%)	7 (100%)	0.0293
Associated heart defects	SRV (7) AVSD (4) PAIVS (1) cTGA (1)	SRV (4) AVSD (1)	SRV (1) AVSD (3) PAIVS (2) cTGA (1)	
Heterotaxy	6 (46%)	4 (80%)	2 (28%)	0.1928
Chromosome	1 (8%)	0	2 (29%)	0.2553
Systemic ventricle	R (8)/ L(5)	R (4)/ L (1)	R (2)/ L (5)	0.1658
PS/PA	7 (54%)	4 (80%)	6 (86%)	0.2654
AS	2 (15%)	0	2 (29%)	0.4108
Single ventricle*	10 (77%)	4 (80%)	7 (100%)	0.3912
Area-SF	0.399 (0.21–0.62)	0.38 (0.29–0.55)	0.43 (0.23–0.58)	0.9228
Interventions	BTS (5) PAB (2) DKS (1) ICR (2) Others (2) None (1)	BTS (4) ICR (1)	BTS+Valv. (2) BAV (1) Valv. (1) None (3)	
Valvuloplasty	0	3 (60%)	3 (43%)	0.0110
Outcome	LD (3) Alive (10)	LD (1) Alive (4)	NND (6) Alive (1)	0.0004

The values shown are the median (range) or a number (%). GA (weeks): gestational age at birth (weeks), BW: birth weight, SRV: single right ventricle, AVSD: atrioventricular septal defect, PAIVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum, cTGA: corrected transposition of great arteries, Chromosome: chromosomal abnormality, R: right ventricle, L: left ventricle, PS: pulmonary stenosis, PA: pulmonary atresia, AS: aortic stenosis, Single ventricle*: a heart with one severely hypoplastic ventricle, Area-SF: area-shortening fraction, BTS: Blalock-Taussig shunt, PAB: pulmonary artery banding, DKS: Damus-Kaye-Stansel shunt, ICR: intracardiac repair, Valv.: valvuloplasty of atrioventricular valve, BAV: balloon aortic valvuloplasty, LD: death after neonatal period, NND: neonatal death

初診時にすでに IV 度の逆流があり、胎児水腫を呈していたため緊急帝王切開となった修正大血管転位・肺動脈閉鎖の 1 例で見られた。

出生前の体心室房室弁逆流の重症度が I 度、II 度、III 度以上の 3 群における臨床像を Table 2 に示す。在

胎週数、出生体重に有意な差はなく、帝王切開にて出生したのは I、II 度で 40% 程度であったが、III 度以上では房室弁逆流の重症度を考慮し全例で帝王切開による分娩が選択されていた。生後早期に外科的処置を要する、あるいは心外外科疾患の合併はなく、染色体異

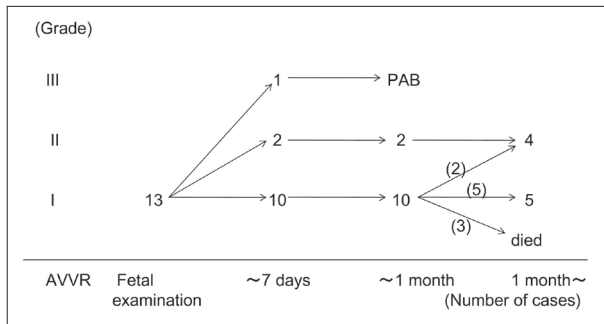


Fig. 2 Postnatal outcome of patients with Grade I systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR). PAB: pulmonary artery banding

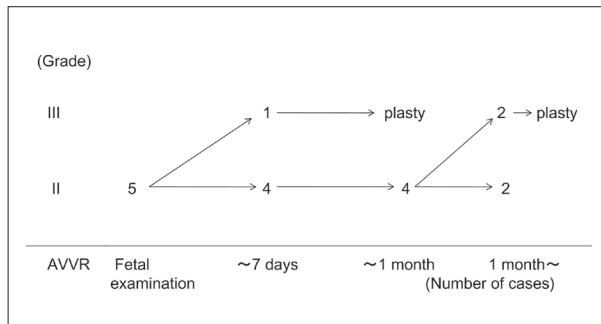


Fig. 3 Postnatal outcome of patients with Grade II systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR). plasty: atrioventricular valve plasty

常・内臓錯位症候群の合併率に差は見られなかった。体心室形態、流出路形態にも有意な差はなく、area-SFでも3群間で差は見られなかった。弁形成術を施行したのはI度のものと比較しII度以上で有意に多く、予後と比較すると新生児死亡はIII度以上にのみ見られていた。

胎児期の最終検査時にI度の逆流であった13例の臨床経過をFig. 2に示す。出生後逆流の消失した例はなく、3~68カ月の経過観察中、12例がI~II度の比較的軽度で経過し、逆流に対する外科的介入を要さなかった。修正大血管転位の1例で、出生後は体心室房室弁である三尖弁逆流がIII度に重症化し、生後55日に肺動脈絞扼術を施行し、逆流が軽快した。

II度の房室弁逆流は5例で見られ、2例でII度のまま外科的治療を要さず経過したが、房室中隔欠損の1例で生後早期にIII度の逆流となり、4カ月時に心内修復術を行った。残る2例は乳児期に房室弁逆流が重症化し、0.8, 2.2歳に弁形成術を要した(Fig. 3)。

III度以上の逆流が見られた7例中、肺動脈閉鎖に大動脈弁下狭窄を合併し胎児期後期に僧帽弁逆流が出現、出生前III度に至っていた1例と、修正大血管転位、肺動脈閉鎖にEbstein奇形を合併し出生前IV度の三尖弁(体心室弁)逆流を呈していた1例で、生後2, 3時間で循環が成り立たず死亡、13トリソミーの1例は外科的介入不可のまま生後1週間で死亡した。3例で循環不全のため生後1, 14, 17日に房室弁逆流に対する外科的介入を行い、2例は術後の循環不全で、1例は心不全のコントロールは比較的良好であったが敗血症のため救命できなかった。生存例は肺動脈閉鎖、大動脈弁狭窄に胎児期III度の僧帽弁逆流を合併した1例のみで、出生当日、生後4カ月に大動脈弁に対するカテーテル治療を行い、僧帽弁逆流は徐々に改善、現在外来経過観察中である(Fig. 4)。

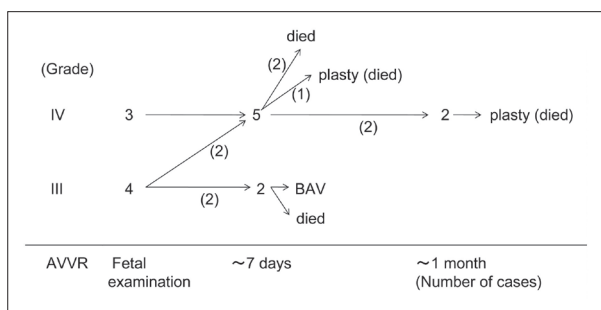


Fig. 4 Postnatal outcome of patients with Grade III and IV systemic atrioventricular valve regurgitation (AVVR). plasty: atrioventricular valve plasty, BAV: balloon aortic valvuloplasty

考 察

胎児循環では、肺がガス交換に寄与しないため、肺血管抵抗は高く肺血流は総心拍出量の10%程度に抑えられ、代わりに胎盤がガス交換器官として機能している。出生後の循環と比較して、胎児循環は右室にとっては高肺血管抵抗に加え体血流をも担っているため後負荷が大きく、そのためEbstein奇形、三尖弁異形成などで見られる肺循環側の房室弁逆流では、胎児期に比較的重度の逆流が見られても、肺低形成を伴わなければ、出生後房室弁逆流が軽減することが知られている⁴⁻⁷⁾。これは、右室では出生後、肺循環のみが後負荷となり、肺血管抵抗が低下すると胎児期に比較し後負荷が軽減するためとされている。

それに反して、正常心構造における左室では、胎児期には脳血管抵抗が後負荷として大きく関与しているが、出生後は酸素飽和度上昇とともに脳血管抵抗が増大し⁹⁾、さらに動脈管閉鎖とともに右室がおもに担っていた下半身への血流供給が左室にゆだねられる。ま

た、出生と同時に起こる肺血流の増加により、左室への前負荷も増大する。単心室症例においては、胎盤循環の消失による血管抵抗の増加が脳血管抵抗の増加とともに体心室の後負荷となる。この出生前後での体心室の後負荷・前負荷の変化は、胎児期に見られた体心室房室弁逆流の程度に影響を与えると考えられるが、調べた限りでまとまった報告はなく、胎児期体心室房室弁逆流の出生後予後についてはいまだ不明である。体心室房室弁逆流は、左心低形成症候群^{10, 11)}、房室中隔欠損¹²⁾、心房内臓錯位症候群^{13, 14)}などで生命予後や手術のタイミングを左右する重要な因子とされ、胎児期の体心室房室弁逆流の出生後転帰を知ることは、出生前カウンセリング、出生後の治療計画などのうえで最も重要な情報の一つとなると思われる。

本検討で、胎児期の体心室房室弁逆流がI度の症例では、修正大血管転位の1例を除く全例で房室弁逆流はI~II度にとどまったのに対し、II度の症例では5例中3例が乳児期までにIII度に進行し、外科的介入を要した。III度以上の症例は全例で生後早期に死亡の転帰をとるか、外科あるいはカテーテル治療を要した。すなわち、胎児期の体心室房室弁逆流は、II度以上では、多くが乳児期または幼児期早期までに外科的介入を要すると考えられる。なかでも、III度以上の例では外科的介入の難しいものも多く、術後の予後も厳しい。しかしながら、近年は新生児房室弁手術での救命例も報告が散見され^{15, 16)}、今回の症例でも、新生児房室弁形成術後に死亡した3例中2例は初期に行った手術で心不全死亡となったが、最近行った1例では最終的に敗血症性ショックで失ったものの術後の経過は比較的良好であった。救命できた純型肺動脈閉鎖、大動脈弁狭窄、僧帽弁逆流の1例は、僧帽弁そのものに対する治療は今なお行い得ていないが、大動脈弁に対する超早期カテーテル治療により僧帽弁逆流による低心拍出状態をなんとか乗り越えることができた。胎児期の重度体心室房室弁逆流では、胎児期より出生後の重症化を十分に考慮し、症例によっては、出生前から治療計画を練り生直後からの積極的介入の準備を整えておくことで救命し得る症例もあると考えられる。

また、体心室房室弁逆流は出生後遠隔期にさらに進行することも多いとされる¹⁷⁾。われわれの症例では、出生前の胎児心臓超音波検査でI度の症例では、修正大血管転位の1例を除き出生後に外科的介入の必要となった例はないが、II度の症例では、新生児期には変化がなく、乳児期に入って急速に房室弁逆流が進行する例が見られた。さらに、本研究では流出路狭窄を合併する例も見られるが、流出路狭窄は胎児期・出生後

ともに進行することも知られており^{18, 19)}、流出路狭窄性病変の進行も房室弁逆流の増悪に関与し得ると考えられる。今回の検討で、大動脈狭窄を合併し出生前に大動脈狭窄の進行とともに房室弁逆流が悪化した例が2例あり、胎児期の体心室房室弁逆流では、出生前後を通して、逆流の進行に十分な注意を払うことが必要と考えられた。

今回の対象のうち、胎児期の体心室房室弁逆流が軽度であるにもかかわらず出生後は重度で早期に外科的介入を要したのは、心室中隔欠損、肺動脈狭窄を有さない修正大血管転位の1例のみであった。修正大血管転位では胎児期に三尖弁逆流が見られないか軽度の場合でも、出生後三尖弁逆流が重症化したとの報告もあり^{20, 21)}、肺動脈絞扼術により左室圧を上げることで三尖弁逆流が減少する²²⁾現象と関連付けられ、興味深い。

本研究では、3群間で臨床像、体心室形態を含む心内構造、area-SFで示されるような見かけ上の心収縮に明らかな違いはなく、妊娠後期に見られる胎児期の房室弁逆流の重症度のみが房室弁逆流の予後におもに関与していた。ただ、この結果の解釈においては、修正大血管転位の1例に見られるような例外の症例や、生後の観察期間が短い症例が含まれており、出生後の房室弁逆流の転帰を胎児期に予測するにあたっては、疾患群別の検討を加えより多くの症例で検討する必要があると考えられる。

結 語

胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰につき検討した。体心室房室弁逆流は胎児期に中等度以上となる例では出生後増悪し、外科的介入を要することが多かった。重度の例ではごく早期の形成術を要したり外科的介入の困難な例もあり、救命できない症例が多かった。今後、多数例での前方視的な検討を行い、他の因子も考慮に入れた検討を加えていきたい。

本論文の要旨は、第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月、福島県)のシンポジウムにおいて講演した。

謝 辞

今回の検討にあたり、多大なるご協力を賜りました板倉敦夫・埼玉医科大学産婦人科教授に、深謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Sharland GK, Chita SK, Allan LD: Tricuspid valve dysplasia or displacement in intrauterine life. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 944-949

- 2) Lang D, Oberhoffer R, Cook A, et al: Pathologic spectrum of malformations of the tricuspid valve in prenatal and neonatal life. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 1161–1167
- 3) Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, et al: Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 167–173
- 4) Schiebler GL, Adams PJ, Anderson RC, et al: Clinical study of twenty-three cases of Ebstein's anomaly of the tricuspid valve. *Circulation* 1959; **19**: 165–187
- 5) Newfeld EA, Cole RB, Paul MH: Ebstein's malformation of the tricuspid valve in the neonate. Functional and anatomic pulmonary outflow tract obstruction. *Am J Cardiol* 1967; **19**: 727–731
- 6) Smallhorn JF, Izukawa T, Benson L, et al: Noninvasive recognition of functional pulmonary atresia by echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; **54**: 925–926
- 7) Wald RM, Adatia I, Van Arsdell GS, et al: Relation of limiting ductal patency to survival in neonatal Ebstein's anomaly. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 851–856
- 8) Harada K, Rice MJ, Shiota T, et al: Two-dimensional echocardiographic evaluation of ventricular systolic function in human fetuses with ductal constriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 247–253
- 9) Iwamoto HS, Teitel D, Rudolph AM: Effects of birth-related events on blood flow distribution. *Pediatr Res* 1987; **22**: 634–640
- 10) Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al: Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; **103**: 1269–1273
- 11) Walsh MA, McCrindle BW, Dipchand A, et al: Left ventricular morphology influences mortality after the Norwood operation. *Heart* 2009; **95**: 1238–1244
- 12) Fortuna RS, Ashburn DA, Carias De Oliveira N, et al: Atrioventricular septal defects: effect of bridging leaflet division on early valve function. *Ann Thorac Surg* 2004; **77**: 895–902; discussion 902
- 13) Anagnostopoulos PV, Pearl JM, Octave C, et al: Improved current era outcomes in patients with heterotaxy syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; **35**: 871–877; discussion 877–878
- 14) Koudieh M, McKenzie ED, Fraser CD Jr.: Outcome of Glenn anastomosis for heterotaxy syndrome with single ventricle. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; **14**: 235–238
- 15) Ota N, Ikai A, Hirose K, et al: Retrospective analysis of stage I Norwood procedures with tricuspid valve insufficiency in the past 5 years. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; **6**: 121–123
- 16) Oppido G, Davies B, McMullan DM, et al: Surgical treatment of congenital mitral valve disease: midterm results of a repair-oriented policy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **135**: 1313–1320; discussion 1320–1321
- 17) Moak JP, Gersony WM: Progressive atrioventricular valvular regurgitation in single ventricle. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 656–658
- 18) Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, et al: In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 739–745
- 19) Freedom RM, Pelech A, Brand A, et al: The progressive nature of subaortic stenosis in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 1985; **8**: 137–148
- 20) Chiappa E, Micheletti A, Sciarrone A, et al: The prenatal diagnosis of, and short-term outcome for, patients with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young* 2004; **14**: 265–276
- 21) Mellander M: Perinatal management, counselling and outcome of fetuses with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; **10**: 586–593
- 22) Poirier NC, Mee RB: Left ventricular reconditioning and anatomical correction for systemic right ventricular dysfunction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2000; **3**: 198–215