

Interwencje kardiologiczne u płodów – marzenia czy realna przyszłość leczenia? *Fetal cardiac interventions – wishful dreams or coming reality?*

Joanna Szymkiewicz-Dangel

Poradnia Perinatologii i Kardiologii Perinatalnej, II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Post Kardiol Interw 2009; 5, 2 (16): 70-80

Słowa kluczowe: echokardiografia płodowa, wady serca, leczenie płodu, interwencje kardiologiczne

Key words: fetal echocardiography, congenital heart defects, fetal treatment

Wstęp

Kardiologia interwencyjna jest jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się gałęzi kardiologii. Ma swoje ustalone miejsce zarówno w leczeniu osób dorosłych, jak i dzieci. W niektórych wadach wrodzonych jest metodą z wyboru, np. zwężenie zastawkowe tętnicy płucnej. W innych stanowi ważny element leczenia paliatywnego, niekiedy wystarczającego na wiele lat życia bez operacji, np. stenozę zastawki aortalnej. Ścisła współpraca kardiologiczno-kardiochirurgiczna w leczeniu dzieci z wadami wrodzonymi serca umożliwiła stworzenie metod leczenia hybrydowego, tzn. kardiochirurgii połączonej z kardiologią interwencyjną, np. u noworodków z zespołami niedorozwoju lewego serca [1].



Ryc. 1. Płód w wieku 12 tygodni 4 dni, wymiar głowowo-ogonowy (ang. *crown-rump length*, CRL) wynosi 62,1 mm

Fig. 1. A fetus 12 weeks 4 days, crown-rump length (CRL) 62.1 mm

Równie intensywnie rozwijającą się gałęzią kardiologii dziecięcej jest kardiologia prenatalna. Przestaliśmy już mówić o echokardiografii płodowej i jedynie o rozpoznawaniu patologii układu krążenia u płodów. Dzięki rozwojowi nowych technik ultrasonograficznych (USG) możliwe stało się wykrywanie wad serca już pod koniec pierwszego trymestru ciąży, gdy tzw. wymiar głowowo-ogonowy (ang. *crown-rump length*, CRL) wynosi 45–84 mm (ryc. 1.), a serce ma średnicę 3–8 mm (ryc. 2.). Dzięki temu zaczynamy rozumieć patomechanizm ewolucji wrodzonych wad serca. W pierwszym podręczniku, z którego uczyłam się o wadach wrodzonych serca [2], istotną część rozdziałów zajmują opisy objawów klinicznych wynikających z naturalnego przebiegu patologii. Obecnie w Polsce praktycznie nie widzimy starszych pacjentów z nasilonymi zmianami wtórnymi wrodzonych patologii układu krążenia, natomiast zaczynamy poznawać inną historię naturalną – prenatalną. Dynamika zmian, które zachodzą w płodowym układzie krążenia, jest zdecydowanie większa niż po porodzie i z tego względu marzeniem kardiologów dziecięcych zajmujących się diagnostyką płodów jest znalezienie skutecznych metod zmiany lub zahamowania naturalnego rozwoju – czyli najczęściej pogarszania objawów.

Zanim przejdę do przedstawienia obecnego stanu wiedzy na temat prenatalnych interwencji kardiologicznych, koniecznych jest kilka słów wyjaśnienia, czym jest kardiologia prenatalna i na jakim etapie znajduje się obecnie w Polsce. Metodą diagnostyczną jest oczywiście echokardiografia. Skuteczność prenatalnego wykrywania wad wrodzonych serca zależy wyłącznie od prawidłowo wykonywanych przez lekarzy położników przesiewowych badań USG u kobiet ciężarnych – podczas badania ok. 20. tygodnia ciąży mają oni obowiązek ocenić obraz 4 jam serca (ryc. 3.). Od 2004 r.

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr hab. n. med. Joanna Szymkiewicz-Dangel, Poradnia Perinatologii i Kardiologii Perinatalnej, II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa, tel. +48 22 596 61 67, faks +48 22 596 64 87, e-mail: jdangel@wum.edu.pl
Praca wpłynęła 10.06.2009, przyjęta do druku 11.06.2009.

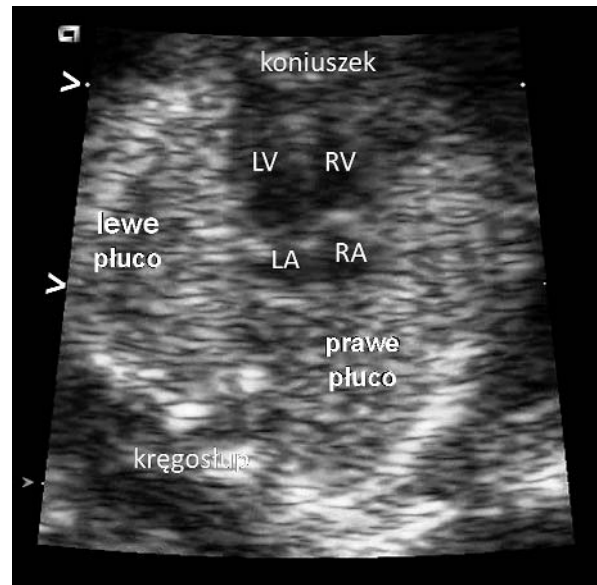
prowadzona jest Ogólnopolska Baza Danych Patologii Kardiologicznych u Płodów (<http://www.orpkp.pl>). Dzięki temu możliwa jest weryfikacja umiejętności i aktywności różnych ośrodków [3]. Na tej podstawie podzielono placówki wykonujące badania echokardiograficzne płodu na: A – badania przesiewowe, B – podstawowe badania echokardiograficzne, C – referencyjne ośrodki kardiologii prenatalnej (Warszawa, Łódź, Ruda Śląska), które ustalają ostateczną diagnozę, planują postępowanie okołoporodowe oraz, w wybranych przypadkach, terapię wewnątrzmaciczną.

W medycynie perinatalnej, zwanej również medycyną matczyno-płodową, mamy dwóch pacjentów: najczęściej zdrową matkę oraz, w interesujących nas przypadkach, chory płód. Rozważając wskazania do leczenia płodu, musimy zawsze brać pod uwagę potencjalne niebezpieczeństwo dla matki.

Terapia wewnątrzmaciczna jest możliwa wyłącznie w tych przypadkach, które zostaną zdiagnozowane w odpowiednim czasie. Obecnie w Polsce u płodów wykrywamy ok. 30% wad wrodzonych serca – czyli jeszcze wiele pracy przed nami. Spośród tych rozpoznanych w nielicznych patologich możemy myśleć o terapii prenatalnej [4]. Należą do nich: **krytyczna stenoz aortalna (SA) oraz płucna (PS), zespół niedorozwoju lewego serca (HLHS) lub przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA) z restrykcyjnym otworem owalnym (rest. Fo)**. Ze względu na to, że leczenie płodów nie jest szeroko stosowane w praktyce klinicznej i nadal najczęściej jest przeprowadzane jako terapia eksperymentalna, obarczona bardzo wysokim ryzykiem powikłań, kwalifikowane do niej przypadki muszą być bardzo precyzyjnie zdefiniowane. Po pierwsze, musimy wiedzieć, po co płód ma być leczony. W związku z tym konieczna jest wiedza dotycząca prenatalnej historii naturalnej wad serca. W literaturze [5], jak również w materiale własnym [6], są ewidentne dowody na to, że zaawansowanie zmian anatomicznych zależy od przepływu krwi przez poszczególne części płodowego układu krążenia. Niestety, problem progresji zmian anatomicznych nie jest ograniczony wyłącznie do zmian anatomicznych i hemodynamicznych. Nie możemy zapominać o roli genów odpowiedzialnych za rozwój poszczególnych części układu krążenia, które działają w różny sposób i w różnym okresie rozwoju prenatalnego [4], a dotychczas ich funkcja nie jest dokładnie wyjaśniona. Być może to one są odpowiedzialne za brak powodzenia niektórych zabiegów interwencyjnych. W tym artykule skupię się jednak głównie na możliwościach i dotychczasowych doświadczeniach w prenatalnych interwencjach kardiologicznych w trzech wymienionych powyżej patologich.

Rozważając wskazania do terapii wewnątrzmacicznej, należy odpowiedzieć na kilka podstawowych pytań:

1. Jaki jest cel terapii płodu?
2. Czy są wystarczające dane wskazujące na możliwość poprawy rokowania dla płodu po zastosowaniu terapii w porównaniu z postępowaniem klasycznym?

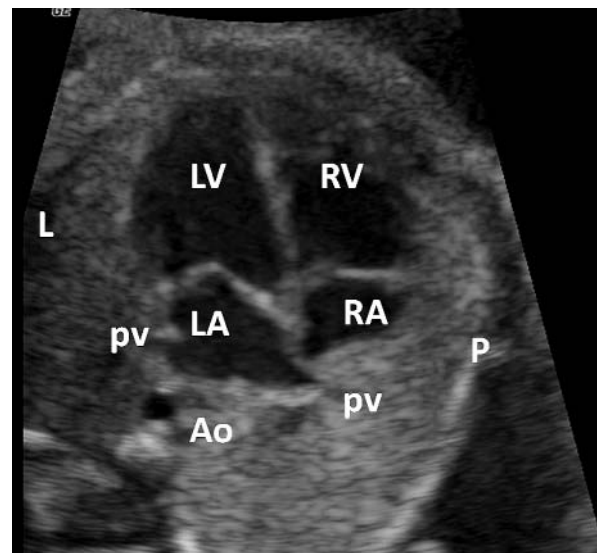


Ryc. 2. Obraz 4 jam serca u płodu w 12. tygodniu ciąży, CRL 62 mm. Białe groty strzałek po lewej stronie pokazują 1 cm – wielkość serca od podstawy do koniuszka wynosi ok. 8 mm

RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek, LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek

Fig. 2. Four chamber view, 12-week-fetus, CRL 62 mm. White arrow heads are 1 cm apart – the dimension of the heart from the base to the apex is 8 mm

RV – right ventricle, RA – right atrium, LV – left ventricle, LA – left atrium



Ryc. 3. Prawidłowy obraz 4 jam serca u płodu w 24. tygodniu ciąży. Serce zajmuje około 1/3 pola powierzchni klatki piersiowej, widoczne są oba płuca

RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek, LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek, pv – żyły płucne, P – strona prawa, L – strona lewa, Ao – aorta

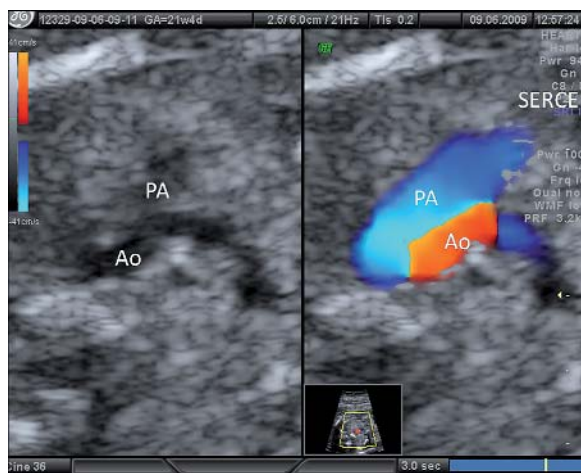
Fig. 3. 24-week-old-fetus – normal four chamber view, both lungs can be seen

RV – right ventricle, RA – right atrium, LV – left ventricle, LA – left atrium, pv – pulmonary vein, P – right site, L – left site, Ao – aorta

3. Czy są techniczne możliwości skutecznego wykonania zabiegu?
4. Czy korzyści z jego przeprowadzenia przewyższą ryzyko komplikacji dla płodu i matki?

W kolejnych częściach artykułu postaram się do nich ustosunkować, prawdopodobnie nie dając jednoznacznej odpowiedzi.

Zabiegi wewnątrzmaciczne mogą być wykonywane wyłącznie przez zespół lekarzy, którzy rozumieją ich specyfikę oraz zasady współpracy. W skład zespołu wchodzi: położnik, odpowiedzialny za pacjentkę ciężarną, a podczas zabiegu za przygotowanie płodu do procedury (ustawienie go w odpowiedniej pozycji) oraz wprowadzenie igły do ciała płodu przez powłoki matki, kardiolog prenatalny potrafiący rozpoznać wadę i monitorować cały zabieg, kardiolog interwencyjny, który wspólnie z lekarzem położnikiem i kardiologiem prenatalnym dobierze sprzęt oraz wspólnie z lekarzem położnikiem wykona zabieg, anestezjolog, neonatolog. Znieczulenie jest sprawą bardzo istotną. Wiadomo, że bodźce bólowe u płodów wywołują reakcję metaboliczną organizmu, taką jak przy odczuwaniu bólu u osobników bardziej dojrzałych [7]. Znieczulenie ogólne działa zarówno na matkę, jak i na płód, i w wielu ośrodkach ten sposób jest preferowany w trudnych zabiegach interwencyjnych. Dodatkowo płodowi podaje się domięśniowo fentanyl oraz środek zwiotczający w celu jego unieruchomienia do zabiegu.



Ryc. 4. Obraz śródpiersia u 21-tygodniowego płodu z krytyczną stenozą zastawki aortalnej i fibroelastozą lewej komory. Od przodu na niebiesko wypełnia się tętnica płucna oraz przewód tętnicy Botalla, wstecznie (na czerwono) przez przewód tętnicy wypełnia się poprzeczna część łuku aorty, która jest o około połowę węższa od łuku przewodu tętniczego. W obrazie dwuwymiarowym po lewej stronie oba naczynia są bardzo słabo widoczne

PA – tętnica płucna, Ao – aorta

Fig. 4. 21-week-old-fetus, three vessel view, critical aortic stenosis and fibroelastosis of the left ventricle. Blue – pulmonary artery, red – reverse filling of the transverse aortic arch

PA – pulmonary artery, Ao – aorta

Rozważając wskazania do zabiegów wewnątrzmacicznych, zawsze należy pamiętać o możliwości wcześniejszego porodu z powodu pęknięcia błon płodowych, odpływu płynu owodniowego, krwawienia. Wszystkie interwencje powinny być wykonywane w sposób jak najmniej obciążający matkę, aczkolwiek zespół z Bostonu postulował wykonanie tzw. minilaparotomii przy braku możliwości odpowiedniego ustawienia płodu w jamie macicy [8]. Problemem może być również lokalizacja łożyska, którego nakłucie podczas zabiegu może grozić ciężkimi powikłaniami. Po każdym zabiegu interwencyjnym konieczna jest tokoliza w celu zahamowania skurczów, które zawsze pojawiają się po manipulacjach na ciężarnej macicy.

Pierwszym prenatalnym zabiegiem interwencyjnym, opisanym w 1986 r. było założenie elektrody u płodu z prawidłową anatomią serca i całkowitym blokiem przedsionkowo-komorowym, z uogólnionym obrzękiem nieimmunologicznym spowodowanym dodatnimi przeciwciałami anti-Ro u matki [9]. Płód obumarł kilka dni później. W kolejnych latach podejmowano próby stymulowania serca u płodów, ale zabiegi te nie przynosiły spodziewanych rezultatów, więc zaprzestano ich wykonywania.

„Ewolucyjny” zespół niedorozwoju lewego serca

Jedną z najczęstszych wad serca u płodów jest HLHS. W Ogólnopolskiej Bazie Danych Patologii Kardiologicznych u Płodów w latach 2004–2009 zarejestrowano 227 płodów z HLHS, co stanowi 9% wszystkich patologii. Już w 1989 r. lekarze z Londynu opisali naturalny prenatalny przebieg tej wady serca. Polega on na tym, że zwężenie zastawki aortalnej we wczesnym okresie ciąży doprowadza do upośledzenia funkcji lewej komory (objaw, który znany jest w kardiologii dziecięcej), fibroelastozy, a w konsekwencji do zmniejszania światła komory i pod koniec ciąży obraz odpowiada HLHS [10].

W tym miejscu chciałabym podkreślić kryteria rozpoznania HLHS u płodów. Warunkiem jest stwierdzenie wstecznego wypełnienia poprzecznej części łuku aorty i aorty wstępującej od strony przewodu tętniczego (ryc. 4.), jak również lewo-prawy przepływ na poziomie otworu owalnego. Wielkość lewej komory – paradoksalnie – jest tutaj mniej istotna. Zdarzają się sytuacje, w których lewa komora jest prawidłowej wielkości, ale jej funkcja jest znacznie upośledzona (ryc. 5.) i w efekcie ostateczną metodą leczenia może być tzw. operacja Norwooda, czyli rekonstrukcja aorty i zapewnienie rzutu systemowego przez komorę prawą. Właśnie te przypadki leżą w kręgu zainteresowań kardiologów prenatalnych i interwencyjnych. Na podstawie wyników leczenia stenozy aortalnej u noworodków metodą walwuloplastyki balonowej wiadomo, że funkcja komory poprawia się po poszerzeniu zastawki. Rozumując analogicznie, uznano, że poszerzenie zastawki aortalnej przed urodzeniem powinno poprawić funkcję lewej komory i być może zapobiec powstaniu „evolucyjnego” HLHS.

Pierwszy zabieg przezskórnego poszerzenia zastawki aortalnej u płodu wykonano w Londynie w 34. tygodniu ciąży [11]. Ówczesny płód jest obecnie 17-letnią dziewczyną po dwukomorowej korekcji wady serca. Jak powiedział podczas jednego ze swoich wykładów prof. M. Tynan, zabieg skutecznej walwuloplastyki prenatalnej udowodnił, że płód może przeżyć zabieg wewnątrzmacicznego poszerzenia zastawki aortalnej, ale na pewno nie udowodnił, że to jest właśnie metoda ratująca życie. Dziewczynka wymagała kolejnej plastyki bezpośrednio po urodzeniu.

Kryteria sposobu leczenia noworodków ze stenozą aortalną zostały opracowane w 1991 r. przez Rhodesa i wsp. [12] i udoskonalone 10 lat później [13], jednak żadne nie są idealne. Przez wiele lat były one obowiązujące w wielu miejscach świata w kwalifikacji noworodków do leczenia interwencyjnego (możliwość dwukomorowej korekcji) lub chirurgicznego metodą Norwooda (rozwiązanie jednokomorowe – ostatecznie operacja Fontana). Wiadomo, że wyniki leczenia HLHS są coraz lepsze i że odległe losy pacjentów są satysfakcjonujące. Nie ma jednak pełnych danych dotyczących późnych komplikacji oraz jakości życia osób po wieloetapowym leczeniu HLHS. Z tego względu teoretyczna szansa „uratowania” lewej komory nakazuje rozważenie wskazań do prenatalnej plastyki balonowej zastawki aortalnej. Należy podkreślić, że musi zostać spełnionych kilka kryteriów [14]:

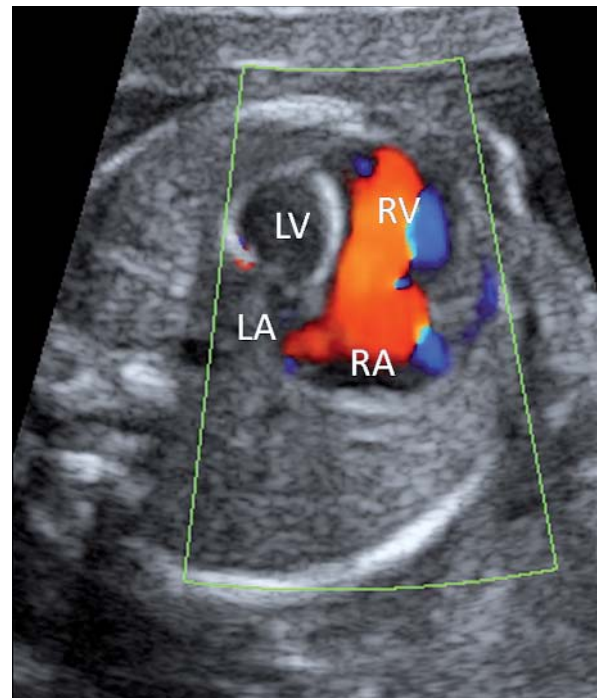
1. Diagnoza wady musi być ustalona przed uszkodzeniem mięśnia lewej komory, czyli zanim dojdzie do jej niedorozwoju i fibroelastozy (obecnie uważa się, że powinno to być między 16. a 18. tygodniem ciąży).
2. Dane z diagnozy prenatalnej muszą wskazywać na to, że jest to patologia, która doprowadzi przy urodzeniu do HLHS [15].
3. Musi być dostępna szybka i względnie bezpieczna technika wykonania zabiegu, po którym istnieje możliwość rozwoju struktur lewego serca.
4. Ze względu na fakt, że wyniki leczenia HLHS są coraz lepsze, terapia prenatalna musi być obciążona względnie małym ryzykiem, aby była etycznie akceptowalna.

W latach 1991–2001 na świecie przeprowadzono 12 prenatalnych zabiegów walwuloplastyki aortalnej, z których tylko 2 płody przeżyły [16, 17]. Bazując na tych doniesieniach oraz obserwacjach naturalnego przebiegu HLHS, zespół z Bostonu opracował precyzyjny program udoskonalenia metody interwencyjnego leczenia wewnątrzmacicznego [18].

Dzięki rozwojowi technik USG podstawowej oceny budowy serca można dokonać, jak wspomniano wyżej, od 12. tygodnia ciąży (ryc. 2.). Od ok. 16. tygodnia ciąży możliwa jest precyzyjna ocena zarówno budowy, jak i funkcji serca, i – na podstawie międzynarodowych doniesień – już wówczas należy rozpatrywać wskazania do interwencji prenatalnej. Pierwsze obszerne zestawienie planowo przeprowadzonych walwuloplastyk aortal-

nych u płodów zostało opublikowane w 2004 r. Spośród 24 płodów zakwalifikowanych do leczenia interwencyjnego, 4 pary rodziców nie wyraziły zgody na jego przeprowadzenie, z których jedna ciąża została przerwana, 3 dzieci urodziło się z HLHS. W 20 przypadkach podjęto próbę poszerzenia zastawki. U 14 płodów zabieg był technicznie udany, czyli poszerzono zastawkę aortalną, ale tylko u 3 dzieci można było wykonać dwukomorową korekcję wady serca. U 9 dzieci (6 po terapii prenatalnej, 3 po nieudanej terapii prenatalnej) przeprowadzono operację Norwooda, pozostałe nie żyją. Lewa komora została „uratowana” tylko w 3 przypadkach, ale we wszystkich pozostałych stwierdzono zdecydowanie lepszy rozwój struktur lewego serca w porównaniu z płodami, u których zabieg się nie powiódł. Być może stało się tak dlatego, że walwuloplastyka przeprowadzana była stosunkowo późno, między 21. a 26. tygodniem ciąży, gdy funkcja lewej komory była już znacznie upośledzona.

Kardiologów interwencyjnych na pewno zainteresuje opis techniki przeprowadzania wewnątrzmacicznej walwuloplastyki. Wszystkie zabiegi wykonywane są pod kontrolą USG. Poniższy opis został opracowany na podstawie artykułów z ośrodka w Bostonie [15, 19], który ma



Ryc. 5. Płód 21-tygodniowy, typowy obraz „ewolucyjnego” zespołu niedorozwoju lewego serca. Krytyczna stenozą aortalną spowodowała uszkodzenie funkcji lewej komory, która w ogóle się nie wypełnia, widoczna fibroelastoza, koniuszek utworzony głównie przez komorę prawą. Napływ na czerwono tylko do prawej komory
RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek, LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek

Fig 5. 21-week-old-fetus, characteristic picture of the ‘evolution’ of hypoplastic left heart syndrome

RV – right ventricle, RA – right atrium, LV – left ventricle, LA – left atrium

największe doświadczenie na świecie w tym zakresie (ryc. 6.). Najważniejsza jest pozycja płodu: musi on leżeć na prawym boku, tak aby lewa połowa klatki piersiowej była w górze, najlepiej główką do dołu, z rączkami ku górze, nie dalej niż 9 cm poniżej ściany brzucha ciężarnej. Powinien znajdować się w takiej pozycji, aby na ekranie USG widoczna była cała droga igły od powierzchni klatki piersiowej, poprzez koniuszek lewej komory i całą długość lewej komory do zastawki aortalnej. Po uzyskaniu optymalnej pozycji płodu zostaje on zwiolczony i znieczulony przez podanie domięśniowe leków (matka jest znieczulona ogólnie). Wówczas mierzona jest długość lewej komory oraz średnica zastawki aortalnej i na tej podstawie ostatecznie zostaje dobrany sprzęt do interwencji. Kaniulę 19 G wprowadza się poprzez powłoki matki, klat-

kę piersiową płodu, przez koniuszek do lewej komory serca i umieszcza tuż pod zastawką aortalną. Jeśli jest ona niedrożna, zostaje sferforowana na początku zabiegu (ryc. 7. A). Następnie igła zostaje usunięta, a wprowadzony przewodnik o bardzo miękkim dystalnym odcinku (*floppy-tipped guide wire*) 0,014 i ustawiony powyżej zastawki aortalnej. Po nim wprowadza się balonik do płastyki wieńcowej (ryc. 7. B). Jego wielkość jest ustalana po precyzyjnym pomiarze średnicy zastawki aortalnej, której zakresy norm w różnych tygodniach ciąży podano w tabeli 1. Stosunek średnicy balonika do średnicy zastawki aortalnej został opracowany eksperymentalnie na podstawie zabiegów wykonywanych u noworodków [19] oraz doświadczeń z 20 skutecznych technicznie zabiegów u płodów przeprowadzonych w ośrodku w Bostonie [20].

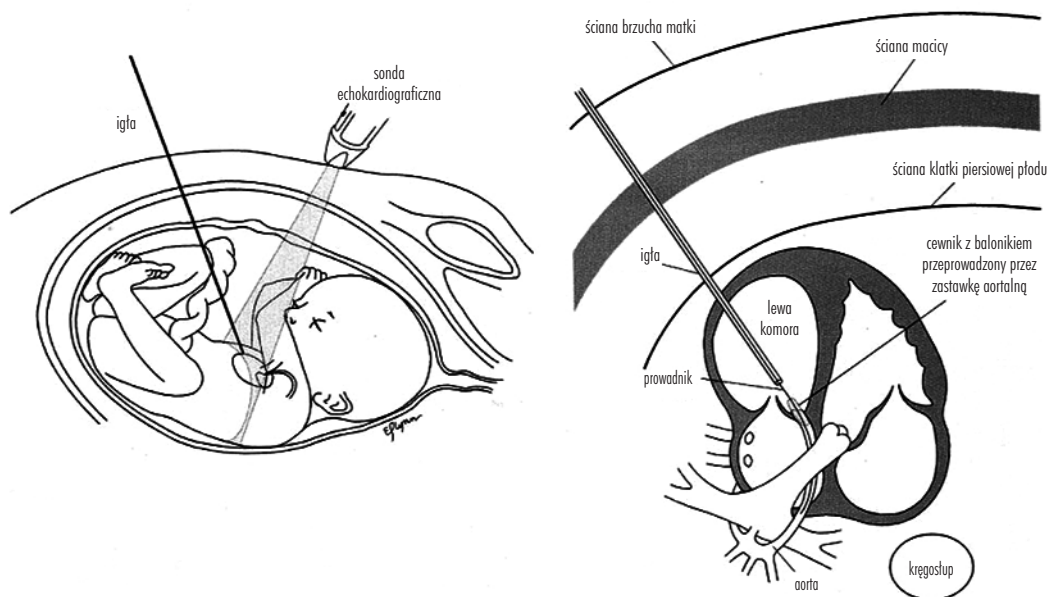
Tabela 1. Pomiary poszczególnych struktur serca u płodów w różnych tygodniach ciąży [21]

Table 1. Diameters of fetal cardiac structures in different gestational weeks [21]

Tydzień ciąży	AoV [cm]	Pulm.V [cm]	Długość LV [cm]	Długość RV [cm]
16.	0,18 – 0,27	0,21 – 0,31	0,86 – 1,35	0,74 – 1,28
18.	0,21 – 0,31	0,25 – 0,37	0,99 – 1,56	0,86 – 1,49
20.	0,24 – 0,36	0,28 – 0,42	1,12 – 1,77	0,99 – 1,70
24.	0,30 – 0,45	0,36 – 0,54	1,40 – 2,20	1,24 – 2,15
34.	0,46 – 0,7	0,58 – 0,86	2,11 – 3,33	1,94 – 3,36

AoV – średnica zastawki aortalnej, Pulm.V – średnica zastawki płucnej, długość LV – maksymalna długość od koniuszka lewej komory do pierścienia mitralnego, długość RV – maksymalna długość od koniuszka prawej komory do pierścienia trójdzielnego

AoV – aortic valve diameter, Pulm.V – pulmonary valve diameter, length LV – maximal length of the left ventricle from the apex to the mitral annulus, length RV – maximal length of the right ventricle



Ryc. 6. Schemat zabiegu wewnątrzmacicznego poszerzenia zastawki aortalnej [18]

Fig 6. Intrauterine balloon aortic valvuloplasty [18]

Uznano, że do plastyki płodowej może on być nieco większy niż w okresie noworodkowym i wynosić 0,9–1,2 (u dzieci 0,8–1) [1]. Ważne jest, aby wkłucie do serca płodu i poszerzenie zastawki trwało jak najkrócej – procedura ta doprowadza często do bradykardii płodu i może się skończyć jego zgonem. W przeciwieństwie do zabiegów po porodzie, podczas interwencji prenatalnych nie dokonuje się pomiarów ciśnień. Wszystkie obliczenia hemodynamiczne opierają się na badaniu echokardiograficznym i dopplerowskim (ryc. 7. C).

Polskie doświadczenia w dziedzinie prenatalnych interwencji kardiologicznych są małe. Grupa ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, z udziałem kardiologów prenatalnych i dziecięcych, opracowała wytyczne postępowania w przypadkach rozpoznania krytycznej stenozы aortalnej i płucnej u płodu [21]. Z informacji ustnych wiem, że dwukrotnie podejmowano próby przeprowadzenia zabiegu w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, jednak zakończyły się niepowodzeniem. W bieżącym roku przeprowadzono zabieg walwuloplastyki aortalnej u płodu z wadą serca rozpoznaną przez dr Agatę Włoch z Rudy Śląskiej w 24. tygodniu ciąży (ryc. 8. A). Ciężarnej kobiecie zaproponowano przeprowadzenie zabiegu w Klinice Kardiologii Dziecięcej w Linz w Austrii, na co się zdecydowała. Zabieg przeprowadzono w 28. tygodniu ciąży, stosując balonik o średnicy 4 mm. Po zabiegu wykonywano kontrolne badania echokardiograficzne co 2 tygodnie, ale nie uzyskano poprawy funkcji ani wzrostu lewej komory, rozpoznano HLHS (ryc. 8. B). Noworodek jest obecnie po pierwszym etapie leczenia metodą Norwooda.

Jak opisałam wyżej, zabiegi najczęściej są monitorowane sondą przezbrzuszną. Ponieważ wizualizacja struktur serca nie zawsze jest satysfakcjonująca, podejmowano próby monitorowania zabiegu z zastosowaniem echokardiografii przezprzełykowej [22]. Zarezerwowane są one jednak dla prac eksperymentalnych. Przy obecnej jakości obrazowania aparatami przezbrzusznymi wydaje się, że taka metoda nie jest potrzebna. Niewątpliwie zabiegi interwencyjne u płodów muszą być



Ryc. 7. Obrazy przygotowane z klipów z zabiegu interwencyjnego poszerzenia zastawki aortalnej przeprowadzonego w Bostonie, dzięki uprzejmości W. Tworetzky'ego. **A** – wprowadzenie koszulki z przewodnikiem przez powłoki matki i płodu, przez koniuszek lewej komory do zastawki aortalnej. **B** – wypełnienie balonika w miejscu zastawki aortalnej – nie jest widoczne charakterystyczne „wcięcie”. **C** – wypływ z lewej komory przez poszerzoną zastawkę aortalną – kolor niebieski
LV – lewa komora, AoV – średnica zastawki aortalnej

Fig 7. Pictures of fetal balloon aortic valvuloplasty performed in – courtesy of Wayne Tworetzky, Boston. **A** – introduction of vascular sheath with guidewire through the maternal abdominal wall, the fetal chest wall and the left ventricular apex to the aortic valve, **B** – inflation of the balloon at the aortic valve – incision is cannot be seen; **C** – outflow through the dilated aortic valve – coded blue
LV – left ventricle, AoV – aortic valve diameter

wykonywane pod kontrolą najwyższej klasy aparatów USG, o bardzo wysokiej rozdzielczości obrazu. Zastosowanie techniki 3D–4D (tzw. metody STIC, umożliwiającej rekonstrukcję trójwymiarowego obrazu serca płodu bez EKG) pozwala na śledzenie zabiegu z dwóch projekcji – porównywalnych z projekcjami przednio-tylną i boczną w angiografii.

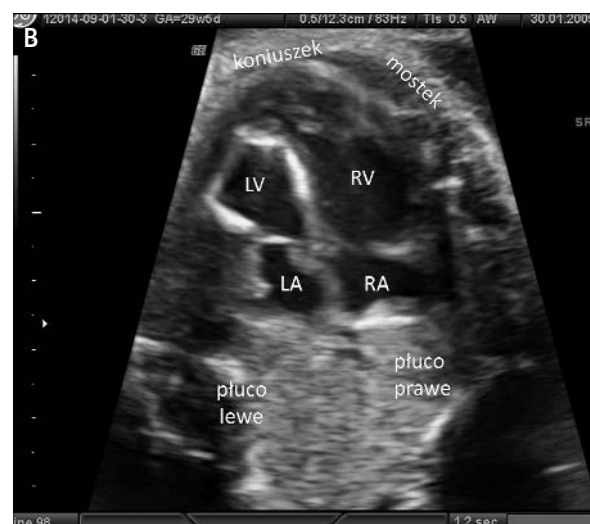
Zabiegi przeszczątkowej walwuloplastyki aortalnej u płodów zostały uznane za akceptowalną formę terapii, czego dowodem jest ich umieszczenie w wytycznych obowiązujących w wielkiej Brytanii i Irlandii przez Narodowy Instytut Zdrowia i Praktyki Klinicznej (NHS) [23].

Krytyczna stenozą płucną / zarośnięcie zastawki płucnej bez ubytku w przegrodzie międzykomorowej

Krytyczna stenozą płucną / zarośnięcie zastawki płucnej bez ubytku w przegrodzie międzykomorowej (AP & IVS) jest dużo rzadszą wadą niż HLHS. Jak wynika z zebranych międzynarodowych wyników leczenia, 5 lat przeżywa ok. 64% dzieci i tylko 1/3 z nich w 10. roku życia jest po dwukomorowej korekcji wady serca [24]. W Ogólnopolskiej Bazie Danych Patologii Kardiologicznych u Płodów zarejestrowano 27 przypadków tej wady, co stanowi 1,2% wszystkich patologii. Na podstawie prenatalnej historii naturalnej również w tej wadzie potwierdzono ewolucyjny charakter [25] (ryc. 9. A, B). Szanse dwukomoro-

wej korekcji determinuje wielkość struktur prawego serca oraz brak sinusoid, czyli połączeń prawokomorowo-wieńcowych. Zależność krążenia wieńcowego od prawej komory uniemożliwia otwarcie zastawki płucnej u noworodka, gdyż doprowadziłoby to do jego natychmiastowego zgonu. Teoretycznie należy przypuszczać, że po dekompresji prawej komory w życiu płodowym można by przywrócić prawidłową hemodynamikę krążenia wieńcowego i doprowadzić do lepszego rozwoju poszczególnych części prawej komory. Do 2007 r. na świecie zostało przeprowadzonych 14 zabiegów walwuloplastyki płucnej u płodów w 23.–30. tygodniu ciąży. Wiadomo, że spośród nich żyje 4 dzieci [26, 27], o 8 nie ma danych.

Przebieg wewnątrzmaciczny tej wady jest inny niż SA lub HLHS. Niedorozwój prawej komory serca jest dużo groźniejszy dla płodu niż niedorozwój lewej komory, co wiąże się z hemodynamiką prenatalnego układu krążenia. U płodów z AP & IVS oraz istotną niedomykalnością zastawki trójdzielnej dochodzi do podwyższenia ciśnienia żylnego, utrudnionego napływu krwi do prawego przedsionka i w efekcie do ciężkiej niewydolności krążenia z uogólnionym obrzękiem płodu włącznie. Niewydolność krążenia płodu i/lub noworodka z krytyczną wadą serca najczęściej prowadzi do zgonu. Dlatego też w takich przypadkach należy rozważyć możliwość przeprowadzenia prenatalnej terapii w celu poprawy szans chorego neurozdzonego człowieka.



Ryc. 8. **A** – obraz 4 jam serca u 24-tygodniowego płodu z krytyczną stenozą aortalną i znacznie powiększoną lewą komorą serca. Koniuszek jest utworzony przez obie komory. **B** – obraz 4 jam serca u 29-tygodniowego płodu po walwuloplastyce balonowej wykonanej w Linz w Austrii. Lewa komora zdecydowanie mniejsza niż w badaniu poprzednim, koniuszek utworzony przez prawą komorę. Obraz jak w HLHS. Obrazy z ośrodka w Rudzie Śląskiej, dr Agata Włoch

LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek, RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek

Fig. 8. A – Four chamber view in a 24-week-old-fetus with critical aortic stenosis and enlarged left ventricle. B - Four chamber view in a 29-weeks fetus after aortic balloon valvuloplasty performed in Linz, Austria – progression of HLHS, much smaller left ventricle than 5 weeks before. The four chamber view characteristic for HLHS. Courtesy of dr Agata Włoch – Ruda Śląska

LV – left ventricle, LA – left atrium, RV – right ventricle, RA – right atrium



Ryc. 9. A – obraz 4 jam serca u płodu w 20. tygodniu ciąży z zarośnięciem zastawki płucnej bez ubytku w przegrodzie międzykomorowej (AP & IVS). Mała różnica w średnicy zastawek mitralnej i trójdzielnej, zachowana część napływowa i koniuszkowa prawej komory. **B** – obraz tego samego płodu w 27. tygodniu ciąży – mniejsza średnica zastawki trójdzielnej, zarośnięta część koniuszkowa prawej komory, ewidentna progresja zmian. Dobrze rozwinięte tętnice płucne, niewidoczne na zdjęciu. Obrazy z ośrodka w Rudzie Śląskiej, dr Agata Włoch

LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek, RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek

Fig. 9. A – four chamber view in a 20-week-old-fetus with pulmonary atresia nad intact ventricular septum (AP & IVS). **B** – the same fetus at 27 weeks – progression of the defect, severely hypoplastic right ventricle, just small inlet part of the right ventricle is seen. Courtesy of dr Agata Włoch – Ruda Śląska

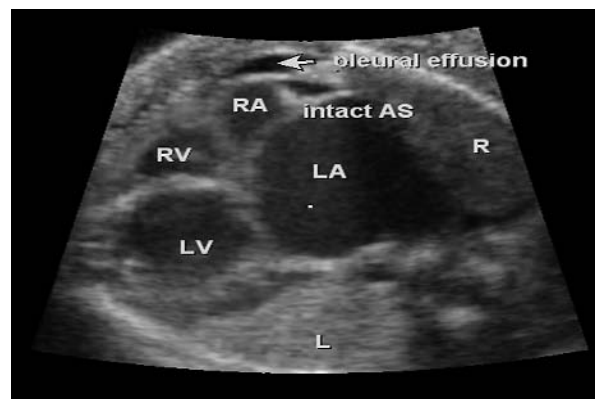
LV – left ventricle, LA – left atrium, RV – right ventricle, RA – right atrium

Restrykcyjny otwór owalny u płodu objawem bezpośredniego zagrożenia życia noworodka

Jednym z najważniejszych celów diagnostyki prenatalnej jest zapewnienie optymalnego postępowania okołoporodowego. Wiąże się to z rozumieniem objawów w badaniu echokardiograficznym płodu, które mogą być wskazówką dla lekarzy neonatologów, kardiologów dziecięcych i kardiochirurgów o konieczności natychmiastowego wdrożenia leczenia. I nie chodzi tutaj o podanie prostinu zapewniającego przepływ na poziomie przewodu tętniczego, ale o przewidzenie konieczności wykonania zabiegu interwencyjnego bezpośrednio po porodzie. Dotyczy to płodów z prenatalną restrykcją lub zamknięciem otworu owalnego w przebiegu HLHS lub TGA.

Specyfika płodowego układu krążenia zapewnia rozwój płodów nawet w przypadkach istotnego utrudnienia przepływu na poziomie Fo, ale często stan taki doprowadza do ciężkiej niewydolności serca (ryc. 10.). Wiadomo jednak, że długotrwale utrudniony już w okresie prenatalnym odpływ z żył płucnych powoduje nieodwracalne zmiany [28]. Po porodzie, gdy zdecydowanie wzrasta przepływ przez płuca noworodka, w których przy pierwszym oddechu rozpoczyna się wymiana gazowa, restrykcja międzyprzedsionkowa doprowadza do ciężkiej niewydolności oddechowej i hipoksemii. W większości przypadków dzieci tych nie udaje się uratować. W badaniu histologicznym widoczne są zaawansowane zmiany w budowie żył płucnych, z ich tzw. arterializacją.

Wiedząc o bardzo złym rokowaniu w takich przypadkach, w ośrodku bostońskim przeprowadzono 7 zabiegów prenatalnej septoplastyki przegrody międzyprzedsionkowej (ang. fetal atrial septoplasty) [29]. Sześć z nich



Ryc. 10. Obraz 4 jam serca u 24-tygodniowego płodu z krytyczną stenozą zastawki aortalnej, zamkniętą przegrodą międzyprzedsionkową oraz uogólnionym obrzękiem. Znacznie powiększony lewy przedsionek (LA) i lewa komora (LV) uciskają na struktury prawego serca (RA, RV), doprowadzając do upośledzenia ich funkcji. Widoczna ciągła gruba przegroda międzyprzedsionkowa (intact AS). Oba płuca widoczne (R – prawe, L – lewe). Po prawej stronie widoczny wysięk w opłucnej – strzałka (pleural effusion)

Fig 10. Four chamber view in the 24-week-old-fetus with critical aortic stenosis, intact interatrial septum and nonimmune hydrops. Huge left atrium (LA) and left ventricle (LV) squeezed right heart structures. Severe heart failure, pleural effusion (arrow)

było technicznie udanych, 2 dzieci przeżyło okres noworodkowy, w tym płód bez ubytku przegrody międzyprzedsionkowej po nieudanej próbie wytworzenia połączenia międzyprzedsionkowego wewnątrzmacicznie.

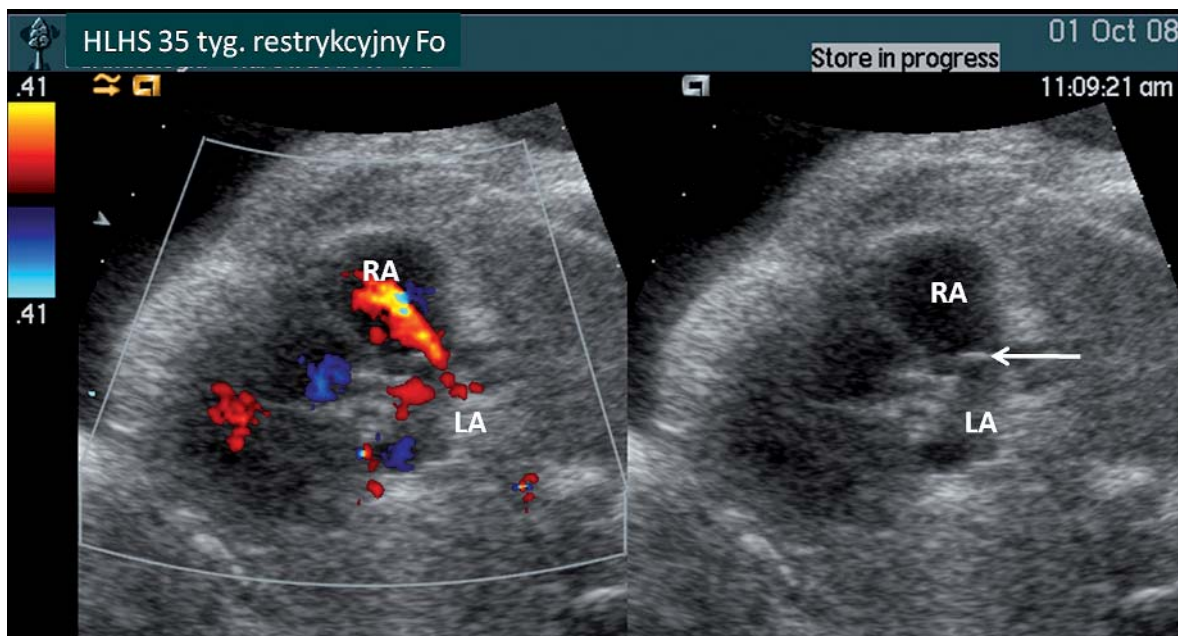
W 2007 r. zespół z Filadelfii, znając wstępne złe wyniki prenatalnej dekompresji lewego przedsionka, zaproponował strategię planowego cięcia cesarskiego z następczą natychmiastową interwencją na sali cewnikowań [30]. Spośród 7 chorych przeżyło 2 – jak w przedstawianej serii interwencji prenatalnych z Bostonu. Obie prace, jak również własne obserwacje wskazują na bardzo wysokie ryzyko zgonu noworodków z HLHS i restrykcyjnym Fo. Należy się zastanowić, czy wcześniejsza interwencja prenatalna zmieniłaby losy tych dzieci. Obecnie czynione są próby dokładniejszego badania płodowego łożyska płucnego poprzez sprawdzanie reaktywności naczyń po podaniu tlenu ciężarnej matce, ale na razie zbyt mało jest danych, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące rzeczywistych korzyści z prenatalnej dekompresji lewego przedsionka.

Istotny jest również fakt, że prawidłowej wielkości otwór owalny w połowie ciąży może stać się istotnie restrykcyjny pod koniec, co w sposób zasadniczy zmienia wyniki leczenia, a co za tym idzie – informacja o rokowaniu dla dziecka, którą matka otrzymuje w 20. tygodniu ciąży, jest zupełnie różna od ostatecznej. Stopień restrykcji Fo u płodów z HLHS oceniany jest na podstawie jego wielkości

oraz przepływu w badaniach dopplerowskich (ryc. 11.), ale najbardziej miarodajną oceną jest charakter przepływu w żyłach płucnych.

Kilka słów o technicznej stronie zabiegu. Jak we wszystkich innych interwencjach płodowych, do lewego przedsionka dostajemy się poprzez nakłucie ściany prawego przedsionka i perforację przegrody międzyprzedsionkowej ostro zakończonym przewodnikiem, który umożliwia „przeziurawienie” przegrody (ryc. 12.). Dzięki temu, że płuca płodu są bezpowietrzne i dość mocno przylegają do serca, tworzą rodzaj naturalnej hemostazy i stosunkowo rzadko dochodzi do groźnego wysięku w worku osierdziowym, ale oczywiście takie powikłanie należy brać pod uwagę. W wadach tych często nie ma odpowiedniej wielkości dołu owalnego, więc wytworzone połączenie może zamknąć się w krótkim czasie. Próbując temu zapobiec, zespół z Toronto przeprowadził eksperyment zakładania stentów do przegrody międzyprzedsionkowej u płodów owczych. Metoda ta jest na razie w fazie eksperymentu [31].

Znacznie trudniejsza do rozpoznania jest restrykcja otworu owalnego u płodów z TGA. Mamy tutaj do czynienia z wadą serca o bardzo dobrych zarówno wczesnych, jak i odległych wynikach leczenia. Na podstawie analizy leczenia noworodków z TGA zespół z Francji udowodnił, że diagnoza prenatalna poprawia wyniki ich leczenia [32]. Tym bardziej należy dążyć do zapew-



Ryc. 11. Obraz 4 jam serca u 35-tygodniowego płodu z HLHS. Typowy restrykcyjny przepływ na poziomie otworu owalnego u płodu z istotną restrykcją międzyprzedsionkową. W badaniu dopplerowskim znakowanym kolorem widoczny jest przyspieszony przepływ z lewego (LA) do prawego przedsionka (RA). Strzałka wskazuje miejsce przegrody międzyprzedsionkowej

Fig. 11. Four chamber view in a 35-week-old-fetus with HLHS. Restrictive left to right shunt at the level of the foramen ovale. Arrow – interatrial septum

nienia dzieciom zdiagnozowanym prenatalnie optymalnej opieki perinatalnej. Wiadomo, że przepływy zarówno na poziomie otworu owalnego, jak i przewodu tętniczego zmienia się i może stać się restrykcyjny pod koniec ciąży. Prawdopodobnie restrykcja Fo dotyczy ok. 10% noworodków z TGA, nie wiadomo, czy dzieje się tak częściej u płodu [33]. Przełożenie wielkich pni tętniczych jest wadą trudną do rozpoznania w rutynowym USG, gdyż obraz 4 jam serca jest prawidłowy. Jeszcze trudniejsza do rozpoznania jest płodowa restrykcja Fo w TGA, gdyż nie ma jednoznacznych kryteriów. W tym przypadku ogromną rolę odgrywa doświadczenie badającego. Restrykcja Fo u noworodka z TGA może doprowadzić do bardzo wczesnego zgonu. Zdarza się, że nawet w ośrodkach przygotowanych do wykonania atrioseptomii metodą Rashkinda czas między porodem a transportem do sali cewnikowania serca może być zbyt długi. I znowu w tego typu sytuacjach rozważane są wskazania do planowego cięcia cesarskiego w bezpośrednim sąsiedztwie sali interwencyjnej lub do interwencji prenatalnej. Dotychczas nikt jeszcze nie przeprowadził takiego zabiegu u płodu. Na pewno związane jest to z faktem, że wyniki leczenia TGA po porodzie i możliwość szybkiego wykonania zabiegu są na tyle dobre, że z etycznego punktu widzenia trudno jest przekonać zarówno siebie – czyli zespół lekarski podejmujący decyzję, jak i rodziców, że wewnątrzmaciczna, obarczona jednak nadal wysokim ryzykiem interwencja byłaby uzasadniona.

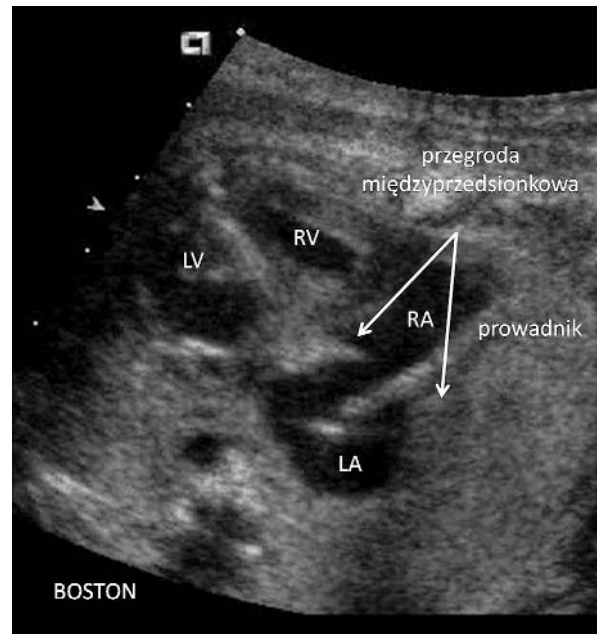
Uznane kardiologiczne interwencje wewnątrzmaciczne u płodów

Uznaną, najprostszą interwencją jest podawanie leków lub krwi do żyły pępkowej. W tej dziedzinie mamy własne doświadczenia przerwania częstoskurczu u płodu przez podanie adenozyliny bezpośrednio do żyły pępkowej – dane z literatury wskazują, że był to pierwszy płód, który przeżył tego typu leczenie [34]. Transfuzje wewnątrzmaciczne są uznaną i stosowaną metodą leczenia również w naszym kraju.

Obecnie jedyną w pełni uzasadnioną i niebudzącą wątpliwości interwencją kardiologiczną u płodów jest odbarczenie płynu z worka osierdziowego, gdy jego objętość jest niebezpieczna. Zdarza się, że płyn w worku osierdziowym wypełnia ponad połowę klatki piersiowej. Dzięki temu, że płód nie oddycha, dotychczas nie opisano w tym okresie życia tamponady serca. Nakłucie worka osierdziowego jest prostym i skutecznym zabiegiem, nie dotykamy wówczas struktur serca, a po opróżnieniu worka osierdziowego zapewniamy zarówno lepszą hemodynamikę, jak i tworzymy lepsze warunki do rozwoju płuc.

Podsumowanie

Koncepcja interwencji kardiologicznych u płodów jest pasjonująca. Każdy kardiolog dziecięcy, który musi stawić



Ryc. 12. Płód z krytyczną stenozą aortalną, dużą lewą komorą i restrykcją na poziomie przegrody międzyprzedsionkowej. Obrazy przygotowane z klipu z zabiegu interwencyjnego septoplastyki przegrody międzyprzedsionkowej przeprowadzonego w Bostonie, dzięki uprzejmości W. Tworetzky'ego.

Białe strzałki pokazują górną i dolną część przegrody międzyprzedsionkowej. Igła zostaje wprowadzona przez powłoki matki, klatkę piersiową płodu, ścianę prawego przedsionka w kierunku przegrody międzyprzedsionkowej do lewego przedsionka

LV – lewa komora, LA – lewy przedsionek, RV – prawa komora, RA – prawy przedsionek

Fig. 12. The fetus with critical aortic stenosis, big left ventricle and restrictive foramen ovale. Fetal interatrial septoplasty – courtesy of W. Tworetzky. White arrows – interatrial septum. The needle is placed through the mother's abdomen, fetal chest, right atrial wall to the left atrium

LV – left ventricle, LA – left atrium, RV – right ventricle, RA – right atrium

czoła wszystkim komplikacjom po leczeniu – najczęściej paliatywnym – złożonych, szczególnie „jednokomorowych” wad serca, chciałby móc tak zadziałać na ich przebieg, aby były one łagodniejsze u noworodka. Jak widać z pełnego przeglądu piśmiennictwa, nie ma na razie pewnych dowodów na to, że nasza koncepcja „hemodynamiczna” ewolucji prenatalnej jest słuszna. Równolegle do konstruowania coraz lepszego sprzętu do kardiologii interwencyjnej, rozwijają się metody inżynierii tkankowej oraz biologii molekularnej. Być może połączenie tych metod w przyszłości umożliwi złagodzenie objawów najtrudniejszych wad wrodzonych serca.

Gdy zaczynałam pracę, marzyliśmy jedynie o możliwości leczenia interwencyjnego dzieci, potem noworodków. Obecnie nikt nie kwestionuje, że metodą z wyboru w przypadkach zwężenia zastawki płucnej zawsze jest walwuloplastyka balonowa, podobnie w krytycznym zwężeniu

niu zastawki aortalnej u noworodków – tych, u których z nieznanych nam przyczyn nie doszło do powstania HLHS. Pomimo nienajlepszych wstępnych wyników interwencyjnego leczenia płodów wierzę, że naturalnym procesem będzie ich wprowadzenie we wczesnym okresie życia płodowego – być może razem z nowoczesnymi technikami biologii molekularnej – i uda nam się w przyszłości naprawdę wpłynąć na naturalny przebieg wad wrodzonych serca.

Podziękowania

Autorka dziękuje dr Agacie Włoch z Rudy Śląskiej oraz dr. Wayne'owi Tworetzky'emu z Bostonu za udostępnienie obrazów badań echokardiograficznych oraz interwencji kardiologicznych u płodów.

Piśmiennictwo

1. Brzezińska-Rajszyś G, Dąbrowski M, Rużyłło W, Witkowski A. Interwencyjne zabiegi ratujące życie noworodków z wadami wrodzonymi serca. W: Brzezińska-Rajszyś G, Dąbrowski M, Rużyłło W, Witkowski A. Kardiologia interwencyjna. PZWL 2009; 663-673.
2. Hoffman M, Rydlewska-Sadowska W, Rużyłło W. Wady serca. PZWL 1989.
3. Respondek-Liberska M, Szymkiewicz-Dangel J, Tobota Z, Słodki M. Założenia i wstępne wnioski Ogólnopolskiego Rejestru Patologii Kardiologicznych u Płodów (www.orpkp.pl). Pol Przegl Kardiol 2008; 10: 129-135.
4. Matsui H, Gardiner H. Fetal intervention for cardiac disease: the cutting edge of perinatal care. Semin Fetal Neonatal Med 2007; 12: 482-489.
5. Allan LD, Sharland GS, Tynan M. Natural history of hypoplastic left heart syndrome. Int J Cardiol 1989; 25: 341-343.
6. Szymkiewicz-Dangel J. Ocena przydatności badań echokardiograficznych płodów w perinatologii. Rozprawa habilitacyjna. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej w Warszawie, 2004.
7. Lowery CL, Hardman MP, Manning N i wsp. Neurodevelopmental changes of fetal pain. Semin Perinatol 2007; 31: 275-282.
8. Wilkins-Haug LE, Tworetzky W, Benson CB i wsp. Factors affecting technical success of fetal aortic valve dilation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 47-52.
9. Carpenter RJ, Strasburge JF, Garson A i wsp. Fetal ventricular pacing for hydrops secondary to complete atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 1434-1236.
10. Sharland GK, Chita SK, Fagg N i wsp. Left ventricular dysfunction in the fetus relationship to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. Br Heart J 1991; 66: 219-224.
11. Maxwell DJ, Allan LD, Tynan M. Balloon aortic valvoplasty in the fetus: a report of two cases. Br Heart J 1991; 65: 256-258.
12. Rhodes LA, Colan SD, Perry SB i wsp. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. Circulation 1991; 84: 2325-2335.
13. Lofland GK, McCrindle BW, Williams WG i wsp. Critical aortic stenosis in the neonate: a multi-institutional study of management, outcomes and risk factors. Congenital Heart Surgeons Society. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001; 121: 10-27.
14. Levine JC, Tworetzky W. Intervention for severe aortic stenosis in the fetus: Altering the progression of the left sided heart disease. Prog Pediatr Cardiol 2006; 22: 71-78.
15. Makillio K, McElhinney DB, Levine JC i wsp. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. Circulation 2006; 113: 1401-1405.
16. Kohl T, Sharland G, Allan LD i wsp. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. Am J Cardiol 2000; 85: 1230-1233.
17. Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. Heart 1997; 77: 205-210.
18. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW i wsp. 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.
19. Moore P, Egito E, Mowrey H i wsp. Midterm results of balloon dilation of congenital aortic stenosis: predictors of success. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1257-1263.
20. Marshall AC, Tworetzky W, Bergersen L i wsp. Aortic valvuloplasty in the fetus: technical characteristics of successful balloon dilation. J Pediatr 2005; 147: 535-539.
21. Respondek-Liberska M, Sysa A, Szafflik K i wsp. Krytyczne zwężenie zastawki aortalnej lub płucnej u płodu – rekomendacje postępowania. W: Aktualny stan wiedzy na temat terapii prenatalnej. Ginekologia po Dyplomie 2008; wydanie specjalne: 140-141.
22. Kohl T, Breuer J, Heep A i wsp. Fetal transesophageal echocardiography during balloon valvuloplasty for severe aortic valve stenosis at 28 + 6 weeks of gestation. Thorac Cardiovasc Surg 2007; 134: 256-257.
23. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ip/IPG175guidance.pdf>
24. Daubeney PE, Wang D, Delany DJ i wsp. UK and Ireland collaborative study of pulmonary atresia with intact ventricular septum. Pulmonary atresia with intact ventricular septum: predictors of early and medium-term outcome in a population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 1071.
25. Gardiner HM, Belmar C, Tulzer G i wsp. Morphologic and functional predictors of eventual circulation in the fetus with pulmonary atresia or critical pulmonary stenosis with intact septum. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1299-1308.
26. Gardiner HM, Kumar S. Fetal Cardiac interventions. Clin Obstet Gynecol 2005; 48: 956-963.
27. Tulzer G, Arzt W, Franklin RC i wsp. Pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact ventricular septum. Lancet 2002; 360: 1567-1568.
28. Rychik J. Hypoplastic left heart syndrome: from in-utero diagnosis to school age. Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10: 553-566.
29. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W i wsp. 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.
30. Glatz JA, Tabbutt S, Gaynor JW i wsp. Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. Ann Thorac Surg 2007; 84: 1633-1639.
31. Schmidt M, Jaeggi E, Ryan G i wsp. Percutaneous ultrasound-guided stenting of the atrial septum in fetal sheep. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 32: 923-928.
32. Bonnet D, Coltri A, Butera G i wsp. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. Circulation 1999; 99: 916-918.
33. Maeno JV, Kamenir SA, Sinclair B i wsp. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. Circulation 1999; 99: 1209-1214.
34. Dangel JH, Roszkowski T, Bieganowska K i wsp. Adenosine triphosphate for cardioversion of supraventricular tachycardia in two hydropic fetuses. Fetal Diagn Ther 2000; 15: 326-330.