

Interwencje kardiologiczne u płodów – *state of the art*

Fetal cardiac interventions – *state of the art*

Beata Rebizant¹, Mirosław Wielgoś², Marzena Dębska³

¹II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Interwencje kardiologiczne u płodów są dynamicznie rozwijającą się dziedziną terapii prenatalnej. Wykonuje się je w coraz większej liczbie ośrodków na świecie. Celem zabiegów jest zmiana naturalnego przebiegu choroby płodu i zwiększenie szansy na skuteczniejsze leczenie dziecka po porodzie. Obecnie na świecie wykonuje się cztery rodzaje kardiologicznych zabiegów interwencyjnych u płodów: 1) balonową plastykę zastawki aortalnej; 2) balonową plastykę zastawki płucnej; 3) implantację stentu do przegrody międzyprzedsionkowej oraz 4) balonową plastykę przegrody międzyprzedsionkowej. Do zabiegów kwalifikuje się najcięższe rodzaje wad, w których z dużym prawdopodobieństwem dojdzie do znacznego uszkodzenia komory i/lub powstania serca jednokomorowego w przypadku stenoz i/lub rozwoju nadciśnienia płucnego w przypadku restrykcji otworu owalnego. Interwencje prenatalne nie wykonuje się w przypadku łagodnych postaci wad, w których odroczenie leczenia do okresu postnatalnego nie będzie miało negatywnego wpływu na rokowanie dla dziecka. Kryteria kwalifikacji do prenatalnych interwencji kardiologicznych są nieustannie ewaluowane i podlegają ciągłej modyfikacji w ramach międzynarodowych baz danych i programów prospektywnych i retrospektywnych. Skuteczność techniczna balonowych plastyk aortalnych wynosi 78–94%, balonowych plastyk płucnych 63–80%, a zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej 65–90%. Odsetek zgonów wewnątrzmacicznych związanych z kardiologicznymi zabiegami interwencyjnymi u płodów w najbardziej doświadczonych ośrodkach to około 10–11%. W większości przypadków przeprowadzone prenatalnie zabiegi nie mają negatywnego wpływu na dalszy przebieg ciąży i poród. Nie stanowią również wskazania do cięcia cesarskiego ani do wcześniejszego zakończenia ciąży. Odsetek serc dwukomorowych po technicznie skutecznych interwencjach w wiodących ośrodkach wynosi obecnie około 45–66% w przypadku balonowej plastyki zastawki aortalnej i 71–87% w przypadku balonowej plastyki zastawki płucnej. Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej wydają się poprawiać przeżywalność dzieci, jednak dane te są trudne do jednoznacznej interpretacji, gdyż rokowanie zależy nie tylko od obecności zmian w krążeniu płucnym, ale również od rodzaju wady serca i możliwości jej leczenia po porodzie.

W niektórych przypadkach wad serca możliwe jest przeprowadzenie terapii prenatalnej, która ma na celu zahamowanie progresji wady, a tym samym zwiększenie szans na przeżycie noworodka i skuteczne leczenie po porodzie. Warunkiem powodzenia terapii jest wczesne wykrycie wady, odpowiednia kwalifikacja pacjentów i współpraca między zespołem odpowiedzialnym za leczenie prenatalne a specjalistami zajmującymi się dzieckiem po urodzeniu.

Słowa kluczowe: interwencje kardiologiczne u płodów; terapia płodu; stenoz aortalna; atrezja płucna z ciągłą przegrodą międzykomorową; restrykcja otworu owalnego; zespół niedorozwoju lewego serca

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 9–17

WSTĘP

Wraz z udoskonalaniem zasad i metod diagnostyki prenatalnej zwiększa się odsetek wykrywanych wad płodu, w tym również wad serca. Wady te niejednokrotnie są rozpoznawane już na wczesnym etapie ciąży, co umożliwia ich monitorowanie i obserwację ewentualnych zmian w przebiegu ciąży.

Wady serca są najczęściej występującymi wadami wrodzonymi u płodu. Ich występowanie w populacji europejskiej ocenia się na około 7 przypadków na 1000 żywych urodzeń [1].

Wykrycie wady serca w okresie prenatalnym jest niezwykle ważne ze względu na możliwość zaplanowania czasu, sposobu i miejsca porodu, odpowiedniego leczenia po porodzie, jak również w niektórych przypadkach interwencji prenatalnej.

Niektóre wrodzone wady serca, zwłaszcza te związane z upośledzeniem napływu krwi do serca lub jej odpływu, ewoluują wraz z czasem trwania ciąży. Do takich wad należy między innymi stenoza aortalna występująca z częstością 8 przypadków na 10 000 żywych urodzeń oraz stenoza/atrezja płucna z ciągłą przegrodą międzykomorową, występująca z częstością 4–8 przypadków na 100 000 żywych urodzeń.

Zgodnie z teorią *no flow, no grow* brak odpowiedniego przepływu krwi przez struktury rozwijającego się serca niesie ze sobą ryzyko jego nieodwracalnego uszkodzenia [2]. W przypadku krytycznego zwężenia zastawki aortalnej może dojść do trwałego upośledzenia funkcji lewej komory serca, a w przypadku krytycznego zwężenia zastawki płucnej — prawej komory serca. W obu patologiach konsekwencją może być rozwój serca jednokomorowego [3]. Brak możliwości wypływu krwi z krążenia płucnego u płodów z krytyczną stenozą aortalną lub zespołem niedorozwoju lewego serca (HLHS, *hypoplastic left heart syndrome*) i restrykcją/zamknięciem otworu owalnego może skutkować śmiertelnie groźnym nadciśnieniem płucnym w okresie noworodkowym [4, 5].

Kardiologiczne zabiegi interwencyjne u płodów mają na celu przywrócenie prawidłowego przepływu krwi w sercu i zahamowanie progresji wady [6, 7], dając szanse zarówno na lepszy rozwój układu krążenia płodu, jak i na skuteczniejsze leczenie po porodzie [8–11]. W przypadku stenozy aortalnej i płucnej ostatecznym celem leczenia jest zachowanie krążenia dwukomorowego, a w przypadku restrykcji otworu owalnego niedopuszczenie do rozwoju nadciśnienia płucnego. Zabiegi te są przeprowadzane z dobrymi efektami w coraz większej liczbie ośrodków na świecie [8, 12–15].

Historia

Operacje z zakresu kardiologii dziecięcej, umożliwiające przeżycie dzieciom z sercem jednokomorowym, roz-

poczęto wykonywać na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku. Do tego czasu noworodki z zespołem niedorozwoju lewego czy prawego serca zazwyczaj umierały wkrótce po urodzeniu, a jeśli wada taka była rozpoznana w okresie ciąży, było to często uzasadnieniem do jej terminacji. Leczenie operacyjne, które wdrożono u noworodków z sercem jednokomorowym, polegało na wieloetapowym (najczęściej trzyetapowym) dostosowywaniu układu krążenia dziecka do obecności jednokomorowego serca [16]. Leczenie to jest rozłożone w czasie kilku pierwszych lat życia dziecka. Każdą z tych operacji wykonuje się na otwartym sercu i wiąże się to z istotnym ryzykiem powikłań i zgonu. Nawet w przypadku powodzenia wieloetapowego leczenia operacyjnego, osoby z krążeniem jednokomorowym mają zwiększone ryzyko różnych powikłań w dalszym życiu (m.in. niewydolność komory systemowej, zaburzenia rytmu serca, powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia neurokognitywne, enteropatia z utratą białka, dysfunkcja wątroby, plastyczne zapalenie oskrzeli), a ich wydolność fizyczna jest ograniczona [17, 18]. Około 30% z nich będzie wymagało transplantacji serca [19], która jest dodatkowo utrudniona między innymi ze względu na zmienione warunki anatomiczne po uprzednich operacjach. Przeżycie pacjentów po operacji Fontana, poddawanych transplantacji serca jest istotnie niższe niż pacjentów poddawanych transplantacji z powodu innych wrodzonych wad serca [20–22].

Ze względu na złe rokowanie dla dzieci z sercem jednokomorowym, jednocześnie z rozwojem metod kardiologii okresu noworodkowego, miały miejsce pierwsze próby interwencji prenatalnych. Były one możliwe dzięki rozwojowi ultrasonografii, za pomocą której rozpoczęto przeprowadzanie zabiegów wewnątrzmacicznych pod kontrolą ultrasonograficzną w czasie rzeczywistym.

Pierwsze publikacje dotyczące kardiologicznych interwencji prenatalnych u płodów z krytyczną stenozą aortalną pochodzą z początku lat 90. ubiegłego wieku [23, 24]. Po wykonaniu kilku pionierskich zabiegów operacje wewnątrzmaciczne zarzucono, co mogło mieć związek z równoległym rozwojem kardiologii dziecięcej, a prawdopodobnie również z trudnościami technicznymi, związanymi z jakością sprzętu, którym ówczesnie dysponowano. Prawdziwy początek i dynamiczny rozwój prenatalnych zabiegów kardiologicznych datuje się na pierwsze lata XXI wieku, kiedy to działalność rozpoczęły dwa największe ośrodki — w Bostonie [25–27] i w Linzu [28, 29].

Rodzaje wykonywanych zabiegów

Obecnie na świecie wykonywane są cztery rodzaje interwencji kardiologicznych u płodów:

- balonowa plastyka zastawki aortalnej (fBAV, *fetal balloon aortic valvuloplasty*),

- balonowa plastyka zastawki płucnej (fBPV, *fetal balloon pulmonary valvuloplasty*),
- implantacja stentu do przegrody międzyprzedsionkowej (IAS, *interatrial stent placement*),
- balonowa plastyka przegrody międzyprzedsionkowej (BAS, *balloon atrial septoplasty*).

We wszystkich ośrodkach na świecie najczęściej wykonywanym zabiegiem jest balonowa plastyka zastawki aortalnej. Z danych opublikowanych przez największe ośrodki [12–15, 30, 31] wynika, iż dotychczas przeprowadzono ich ponad trzysta. Biorąc jednak pod uwagę, że dane opublikowane nie odzwierciedlają aktualnego stanu faktycznego, liczba ta jest znacznie większa. Podczas międzynarodowego webinaru *Fetal Medicine Foundation* (<https://fetalmedicine.org/courses-n-congress/fmf-webinars>), który odbył się 14 marca 2021 roku, przedstawiciele dwóch największych ośrodków podali, że dotychczas w Bostonie wykonano 170 zabiegów balonowej plastyki zastawki aortalnej, zaś w Linzu odbyło się już 130 takich zabiegów. Liczba interwencji prenatalnych w obrębie zastawki płucnej, jak również w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, jest znacznie mniejsza ze względu na niższą częstość występowania tych wad.

Wskazania

Do prenatalnej walwuloplastyki kwalifikuje się płody, które z jednej strony mają wysokie ryzyko rozwoju serca jednokomorowego, z drugiej zaś po skutecznym zabiegu prenatalnym mają szansę na krążenie dwukomorowe po porodzie [13, 32, 33]. Interwencji prenatalnych nie wykonuje się w przypadku łagodnych postaci stenoz, w których odroczenie leczenia do okresu postnatalnego nie będzie miało negatywnego wpływu na rokowanie dla dziecka.

W przypadku krytycznej stenoz aortalnej większość ośrodków wykonujących kardiologiczne zabiegi prenatalne posługuje się kryteriami bostońskimi [25], zmodyfikowanymi o bieżące doświadczenia [8, 34–36].

Kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki zastawki aortalnej:

- drożna, jednak krytycznie zwężona zastawka aortalna (zachowany wypływ z lewej komory),
- upośledzona funkcja lewej komory,
- wielkość lewej komory prawidłowa lub nie mniejsza niż dolna granica normy dla danego wieku ciążowego,
- monofazowy napływ przez zastawkę mitralną, niedomykalność zastawki mitralnej,
- odwrócony przepływ w poprzecznej części łuku aorty,
- lewo-prawy lub obustronny przepływ na poziomie otworu owalnego.

Ze względu na małą częstość występowania krytycznej stenoz/atrezji zastawki płucnej z ciągłą przegrodą międzykomorową, kryteria kwalifikacji do interwencji

prenatalnej nie są tak jednoznaczne, jak w przypadku stenoz aortalnych [13, 35].

Najczęściej stosuje się następujące kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki płucnej:

- atrezja lub krytyczne zwężenie zastawki płucnej,
- ciągła przegroda międzykomorowa,
- wsteczny przepływ w przewodzie tętniczym,
- upośledzona funkcja prawej komory serca,
- średnica pierścienia zastawki płucnej oraz zastawki trójdzielnej minimalna dla wieku ciążowego.

Do zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej kwalifikuje się płody zagrożone rozwojem nadciśnienia płucnego.

Kryteria kwalifikacji do zabiegu balonowej plastyki przegrody międzyprzedsionkowej/implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej [33, 37]:

- HLHS lub stenoza aortalna z restrycją lub zamknięciem przegrody międzyprzedsionkowej,
- dwufazowy przepływ w żyłach płucnych.

Powyższe kryteria są nieustannie ewaluowane i podlegają ciągłej modyfikacji w ramach międzynarodowych baz danych i programów prospektywnych i retrospektywnych [13, 15, 38].

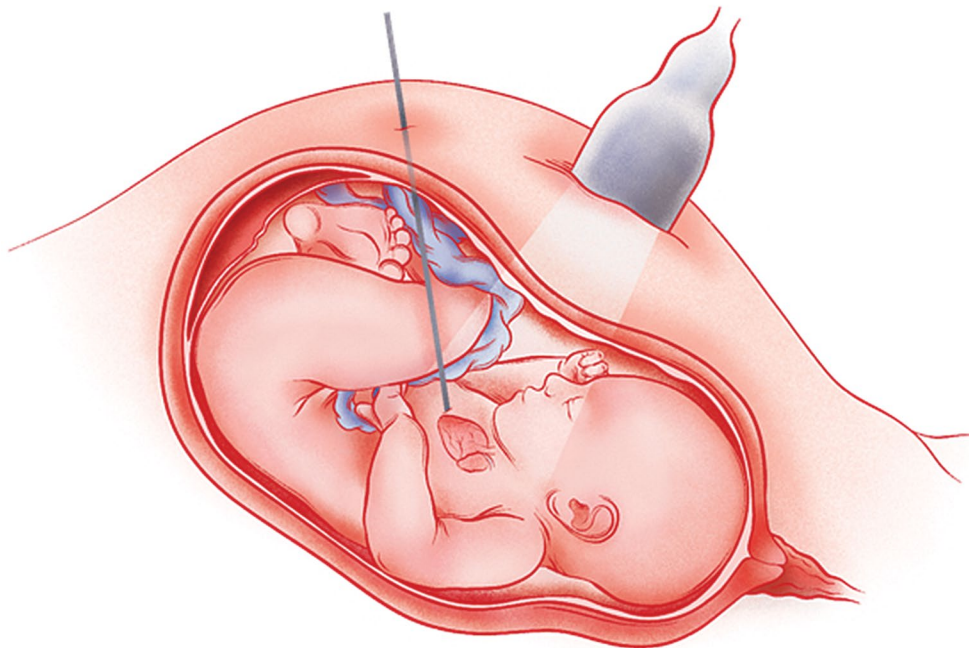
Jak przeprowadza się prenatalne interwencje kardiologiczne?

Do prenatalnych interwencji kardiologicznych używa się sprzętu rutynowo stosowanego podczas zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych u osób dorosłych. Zabiegi przeprowadza się drogą przezskórnego wkłucia przez powłoki brzuszne matki, macicę oraz ścianę klatki piersiowej płodu, pod kontrolą ultrasonograficzną (ryc. 1).

Warunki do zabiegu są optymalne, kiedy łożysko znajduje się na tylnej ścianie macicy, a płód leży klatką piersiową skierowaną ku górze. W piśmiennictwie można znaleźć historyczne już doniesienia o wykonywaniu laparotomii bądź minilaparotomii w celu optymalizacji warunków zabiegu w przypadku niekorzystnego położenia płodu. Obecnie, odstąpiono od tego typu postępowania na rzecz działań bardziej zachowawczych, takich jak rękoćny zewnętrzne, zmiana pozycji matki, zmiana pozycji płodu igłą wprowadzoną do macicy lub odroczenie zabiegu.

Zabiegi mogą odbywać się w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym matki i przezłożyskowym płodu, jak również w znieczuleniu przewodowym lub analgesodacji kobiety ciężarnej, z osobnym znieczuleniem płodu (domięśniowym lub do żyły pępowinowej).

W przypadku plastyki zastawki aortalnej igłę wkłują się przez ścianę lewej komory w okolicy koniuszka serca. Końcówka igły umieszczana jest bezpośrednio pod zwężoną zastawką. Następnie przez zastawkę przeprowadza się prowadnik wraz z balonem i poszerza zwężoną zastawkę, pompując kilkakrotnie balon (ryc. 2).



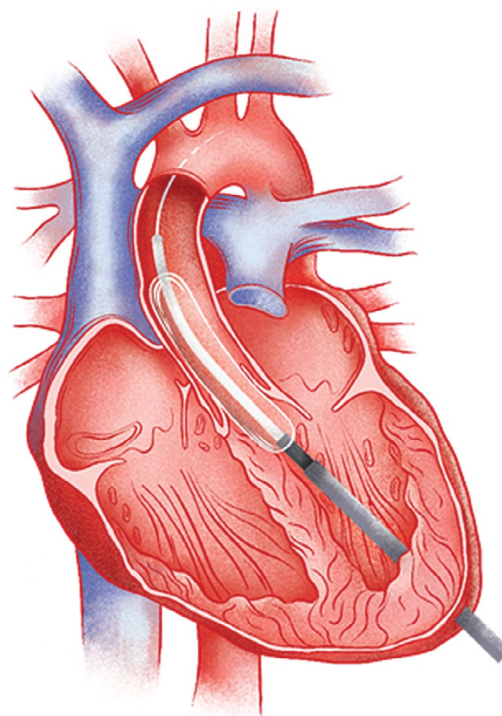
Rycina 1. Schemat interwencji kardiologicznej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)

Analogicznie postępuje się w przypadku plastyki zastawki płucnej. Iglę wkłuwają się przez drogę wypływu z prawej komory. Ponieważ najczęściej występującą wadą jest atrezja, a nie stenozą zastawki płucnej, przed wprowadzeniem przewodnika konieczna jest perforacja zastawki igłą. Skuteczność techniczną zabiegu określa się na podstawie porównania przepływu przez zastawkę przed i po zabiegu. Zabieg balonowej walwuloplastyki uważa się za skuteczny, jeśli udało się rozprężyć balon w obrębie zastawki, a parametry przepływu przez zastawkę po zabiegu poprawiły się.

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej polegają na perforacji przegrody igłą, a następnie poszerzeniu wytworzonego otworu balonem lub umieszczeniu i rozprężeniu w jego obrębie stentu. Zabieg uważa się za skuteczny technicznie, jeśli przez wytworzony otwór lub zaimplantowany stent stwierdza się przepływ krwi (w wymienionych powyżej wadach jest to przepływ lewo-prawy).

Skuteczność techniczna i bezpieczeństwo prenatalnych interwencji kardiologicznych dla płodu i matki

Skuteczność techniczna zabiegu prenatalnego nie jest równoznaczna z osiągnięciem optymalnego efektu leczenia poporodowego. Przywrócenie drożności zastawki aortalnej lub płucnej, czy umożliwienie drenażu krążenia płucnego w życiu płodowym przyczyniają się do zahamowania progresji wady, zmniejszając ryzyko uszkodzenia komory czy rozwoju nadciśnienia płucnego [39]. To, czy



Rycina 2. Balonowa plastyka zastawki aortalnej u płodu (autorka ryciny: Natalia Piaszczyk)

dziecko przeżyje i czy jego serce ostatecznie będzie dwukomorowe, zależy jednak od bardzo wielu czynników [30]. W postępowaniu prenatalnym są to: odpowiednio wczesne wykrycie wady, właściwa kwalifikacja do zabiegu

i jego skuteczne przeprowadzenie, jak również opieka doświadczonego położnika aż do porodu i w jego trakcie.

Skuteczność techniczna kardiologicznych zabiegów interwencyjnych

Balonowa plastyka zastawki aortalnej

Skuteczność techniczna balonowej plastyki aortalnej w największym na świecie ośrodku bostońskim (zabiegi u 143 płodów) wynosi 84%, zaś w materiale po 2009 roku 94% [30]. Drugi co do wielkości ośrodek w Linzu raportuje całkowitą skuteczność na poziomie 66,7%, zaś w ostatnich latach 78,6% [12]. Trzecim co do wielkości materiałem dysponuje Polski zespół – w opublikowanym materiale skuteczność techniczna balonowej plastyki zastawki aortalnej wynosiła 89% [31]. Wysoką skuteczność raportuje również zespół z Hiszpanii, gdzie sumaryczna skuteczność zabiegów wykonywanych w dwóch ośrodkach o trzecim stopniu referencyjności wyniosła 78,6% [14]. W materiale z różnych ośrodków, raportujących kardiologiczne zabiegi interwencyjne do rejestru IFCIR (International Fetal Cardiac Intervention Registry), całkowita skuteczność techniczna zabiegów fBAV wynosiła 81% [15].

Balonowa plastyka zastawki płucnej

Największy opublikowany materiał wieloośrodkowy dotyczący płodowej walwuloplastyki płucnej pochodzi z rejestru IFCIR. Znalazło się tam 58 zabiegów, z których 41 (71%) było skutecznymi technicznie [13]. Drugi co do wielkości opublikowany materiał pochodzi z Linzu, gdzie przeprowadzono 35 zabiegów u 23 płodów – skuteczność techniczna procedury wynosiła 62,9% [32]. Polski zespół przeprowadził 15 zabiegów u 13 płodów ze skutecznością techniczną 80% [31].

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej (balonowa atrioseptostomia, implantacja stentu do przegrody międzyprzedsionkowej)

Restrykcja przepływu na poziomie przedsionków występuje u około 22% płodów z HLHS [4, 40]. Największy opublikowany materiał wieloośrodkowy, dotyczący zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej, pochodzi z rejestru IFCIR. Przeanalizowano 37 zabiegów, których skuteczność techniczna wynosiła 65% [15]. W materiale opublikowanym przez ośrodek bostoński 19 spośród 21 (90%) przeprowadzonych balonowych atrioseptostomii było technicznie skutecznymi [41]. Polski zespół opublikował wyniki 19 zabiegów w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej: 5 balonowych atrioseptostomii i 14 implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej – skuteczność techniczna interwencji wynosiła odpowiednio 80% i 86% [31].

Ze względu na niską kliniczną efektywność zabiegu wewnątrzmacicznej balonowej atrioseptostomii (wtórne, samoistne zamykanie się wytworzonego otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej po zabiegu) obecnie obserwuje się trend wycofywania się z tego typu zabiegów na korzyść implantacji stentu do przegrody międzyprzedsionkowej.

Zgony płodów związane z procedurą

Odsetek zgonów wewnątrzmacicznych związanych z kardiologicznymi zabiegami interwencyjnymi u płodów w najbardziej doświadczonych ośrodkach na świecie wynosi około 10–11% [15, 31, 42–44]. W ośrodkach o mniejszym doświadczeniu śmiertelność płodów sięga 32% [14]. Mimo to zabiegi te są kontynuowane, gdyż stanowią alternatywę dla terminacji ciąży, zgonu wewnątrzmacicznego nieleczzonego płodu oraz powikłań związanych z rozwojem serca jednokomorowego. Powikłania płodowe, obserwowane podczas prenatalnej terapii kardiologicznej, są często związane z występowaniem tamponady serca – zwłaszcza w przypadku jej nieskutecznego odbarczenia.

Bezpieczeństwo matek

Prenatalne interwencje kardiologiczne należą do grupy zabiegów igłowych, które są najbezpieczniejsze dla kobiety ciężarnej spośród wszystkich zabiegów z zakresu terapii płodu. Ryzyko dla matki wiąże się z rodzajem zastosowanego znieczulenia, czasem trwania i przebiegiem samego zabiegu (liczba wkłuć do macicy) oraz możliwością wystąpienia powikłań (odpływanie płynu owodniowego, zakażenie, krwawienie). Ryzyko to jest niewątpliwie tym mniejsze, im mniej obciążający jest rodzaj znieczulenia, krótszy czas trwania zabiegu i mniejsza liczba wkłuć do macicy, co z kolei jest związane zarówno z warunkami technicznymi jak i doświadczeniem operatorów.

W światowym piśmiennictwie dostępne są jedynie dwie publikacje poświęcone ryzyku wystąpienia powikłań u matek poddawanych płodowym interwencjom kardiologicznym [45, 46]. Wynika z nich, że zabiegi te można uznać za bezpieczne dla matki. W materiale opublikowanym w powyższych publikacjach (łącznie 181 zabiegów) nie stwierdzono powikłań związanych z zabiegiem, takich jak: przedwczesne odpłynięcie płynu owodniowego, zakażenia, krwawienia wymagające przetoczenia preparatów krwiopochodnych, istotne pogorszenie dobrostanu kobiety ciężarnej. Nie odnotowano ani jednego zgonu kobiety ciężarnej, związanego z kardiologicznymi zabiegami prenatalnymi. Z opublikowanych danych wynika, że przeprowadzone prenatalnie interwencje kardiologiczne u płodów nie miały negatywnego wpływu

na dalszy przebieg ciąży i poród. Nie stanowiły również wskazania do cięcia cesarskiego ani do wcześniejszego zakończenia ciąży.

Dla porównania, odsetek powikłań matczynych po rutynowo już wykonywanych zabiegach fetoskopowej koagulacji naczyń w TTTS (*treatment of twin-twin transfusion syndrome*) sięga 17%, w tym powikłań zakwalifikowanych jako ciężkie 1,8% [47]. Odsetek ten odnosi się do ośrodków z dużym doświadczeniem i największą liczbą przeprowadzonych zabiegów, w mniejszych ośrodkach może być nawet wyższy. Mimo to, biorąc pod uwagę, że prenatalne zabiegi mają na celu głównie ratowanie życia płodu (lub płodów), bilans możliwych korzyści dla płodu *versus* potencjalne ryzyko dla kobiety ciężarnej, przemawia za ich wykonywaniem [48]. Ryzyko powikłań matczynych w przypadku interwencji wymagających minilaparotomii, laparotomii lub otwarcia jamy macicy, z oczywistych względów jest jeszcze większe [49, 50].

Wyniki odległe

Decydujące dla ostatecznego efektu leczenia jest postępowanie postnatalne. Jest ono bardzo złożone, często wieloetapowe i składają się na nie trudne decyzje terapeutyczne. Dzieci po leczeniu prenatalnym wad serca stanowią nową grupę pacjentów, u których konieczne jest odejście od dotychczasowych schematów terapeutycznych i wypracowanie nowych metod postępowania. W każdym z ośrodków przeprowadzających interwencje kardiologiczne u płodów zostały wytworzone zespoły pre- i postnatalne, wspólnie opiekujące się tymi pacjentami. Jak wynika z doświadczeń największych ośrodków, odsetek serc dwukomorowych wzrasta wraz z liczbą przeprowadzonych zabiegów i doświadczeniem zdobywanym przez oba zespoły [11]. W materiale z Bostonu odsetek serc dwukomorowych po skutecznych zabiegach fBAV wynosił 23% (5 z 22 zabiegów) w latach 2000–2005, 55%

(18 z 33 zabiegów) w latach 2006–2011 i 66% (27 z 41 zabiegów) w latach 2012–2017 [11].

Odsetek serc dwukomorowych po technicznie skutecznym zabiegu balonowej plastyki zastawki aortalnej w wiodących ośrodkach wynosi obecnie około 45–66% [30, 34]. Odległa skuteczność zabiegu fBPV jest jeszcze wyższa – według danych IF CIR [13] serce dwukomorowe ma 87% dzieci (27 z 31 żywo urodzonych po skutecznym zabiegu BPV), zaś według danych z Linzu 71,4% dzieci (15 z 22 żywo urodzonych po skutecznym zabiegu BPV) [32]. Polskie dane, dotyczące odległych wyników po zabiegach walwuloplastyki aortalnej i płucnej, są w trakcie opracowywania.

Zabiegi w obrębie przegrody międzyprzedsionkowej wydają się poprawiać przeżywalność dzieci [51], jednak dane te są trudne do jednoznacznej interpretacji, gdyż rokowanie zależy nie tylko od obecności zmian w krążeniu płucnym, ale również od rodzaju wady serca i możliwości jej leczenia po porodzie. Dostępne w piśmiennictwie wskaźniki przeżywalności wśród niemowląt z HLHS i zamkniętą przegrodą międzyprzedsionkową mają rozpiętość od 28% [52] do 50% [4], zaś w przypadku dzieci po skutecznej interwencji prenatalnej od 34% [37] do 69% [51].

PODSUMOWANIE

W niektórych przypadkach wad serca możliwe jest przeprowadzenie terapii prenatalnej, która ma na celu zahamowanie progresji wady, a tym samym zwiększenie szans na przeżycie noworodka i skuteczne leczenie po porodzie. Warunkiem powodzenia terapii jest wczesne wykrycie wady, odpowiednia kwalifikacja pacjentów i współpraca między zespołem zajmującym się leczeniem prenatalnym a specjalistami zajmującymi się dzieckiem po urodzeniu.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Abstract

Fetal cardiac interventions (FCI) are a dynamically developing field of prenatal therapy. They are performed in an increasing number of centers around the world. The aim of the therapy is to change the natural course of the fetal cardiac disease and increase the chances of more effective treatment of the child after delivery. Currently, four types of fetal cardiac interventions are performed worldwide: fetal balloon aortic valvuloplasty (fBAV), fetal balloon pulmonary valvuloplasty (fBPV), interatrial stent placement (IAS) and balloon atrial septoplasty (BAS). Only the most severe forms of heart defects are qualified for the procedures, when there is a high probability of significant damage to the ventricle and/or the formation of a univentricular circulation in the case of stenosis, and/or the development of pulmonary hypertension in the case of foramen ovale restriction. Prenatal interventions are not performed with mild forms of abnormalities, in which delaying the treatment until the postnatal period will not adversely affect the prognosis of the child. The eligibility criteria for FCIs are constantly evaluated and modified within international databases, as well as prospective and retrospective programs. The technical effectiveness

of balloon aortic valvuloplasty is 78–94%, balloon pulmonary valvuloplasty 63–80%, and procedures within the interatrial septum 65–90%. The rate of intrauterine deaths related to FCI in the most experienced centers is about 10–11%. In most cases, FCIs do not have a negative impact on the further course of pregnancy and delivery. They also do not constitute an indication for a cesarean section or preterm birth. The percentage of biventricular circulation after a technically successful FCI in leading centers is currently about 45–66% in the case of balloon aortic valvuloplasty and 71–87% in the case of balloon pulmonary valvuloplasty. Procedures within the atrial septum seem to improve the survival rate of children, but these data are difficult to interpret unequivocally, because the prognosis depends not only on the presence of changes in the pulmonary circulation, but also on the type of heart defect and its treatment options after delivery.

In some congenital heart defects prenatal therapy is feasible and aims to inhibit the progression of the heart defect, increasing the chances of the children's survival and effective postnatal treatment. The therapy can be successful in case of early detection of the defect, appropriate qualification of patients and cooperation between the team dealing with prenatal therapy and specialists caring for the child after birth.

Key words: fetal cardiac interventions, fetal therapy, aortic stenosis (AS), pulmonary atresia with intact ventricular septum (PA&IVS), foramen ovale restriction, hypoplastic left heart syndrome (HLHS)

Gin. Perinat. Prakt. 2021; 6, 1: 9–17

Piśmiennictwo

- Dolk H, Loane M, Garne E, et al. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011; 123(8): 841–849, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405), indexed in Pubmed: [21321151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21321151/).
- Crucean A, Alqahtani A, Barron DJ, et al. Re-evaluation of hypoplastic left heart syndrome from a developmental and morphological perspective. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1): 138, doi: [10.1186/s13023-017-0683-4](https://doi.org/10.1186/s13023-017-0683-4), indexed in Pubmed: [28793912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28793912/).
- Frescura C, Thiene G. The new concept of univentricular heart. *Front Pediatr*. 2014; 2: 62, doi: [10.3389/fped.2014.00062](https://doi.org/10.3389/fped.2014.00062), indexed in Pubmed: [25072035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25072035/).
- Jadczak A, Respondek-Liberska M, Sokolowski Ł, et al. International Prenatal Cardiology Collaboration Group. Hypoplastic left heart syndrome with prenatally diagnosed foramen ovale restriction: diagnosis, management and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–8, doi: [10.1080/14767058.2020.1716717](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1716717), indexed in Pubmed: [31986935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986935/).
- Goltz D, Lunkenheimer JM, Abedini M, et al. Left ventricular obstruction with restrictive inter-atrial communication leads to retardation in fetal lung maturation. *Prenat Diagn*. 2015; 35(5): 463–470, doi: [10.1002/pd.4559](https://doi.org/10.1002/pd.4559), indexed in Pubmed: [25643660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643660/).
- Viesca R, Huhta JC. Update in fetal cardiac intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006; 8(5): 379–386, doi: [10.1007/s11936-006-0042-6](https://doi.org/10.1007/s11936-006-0042-6), indexed in Pubmed: [16939676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939676/).
- Selamet Ti, Wald RM, McElhinney DB, et al. Changes in left heart hemodynamics after technically successful in-utero aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Sep 3. ; 30(5): 715–20.
- McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2009; 120(15): 1482–1490, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.848994), indexed in Pubmed: [19786635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786635/).
- Tworetzky W, McElhinney DB, Marx GR, et al. In utero valvuloplasty for pulmonary atresia with hypoplastic right ventricle: techniques and outcomes. *Pediatrics*. 2009; 124(3): e510–e518, doi: [10.1542/peds.2008-2014](https://doi.org/10.1542/peds.2008-2014), indexed in Pubmed: [19706566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19706566/).
- Prosnitz AR, Drogosz M, Marshall AC, et al. Early hemodynamic changes after fetal aortic stenosis valvuloplasty predict biventricular circulation at birth. *Prenat Diagn*. 2018; 38(4): 286–292, doi: [10.1002/pd.5232](https://doi.org/10.1002/pd.5232), indexed in Pubmed: [29436717](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29436717/).
- Beattie MJ, Friedman KG, Sleeper LA, et al. Late gestation predictors of a postnatal biventricular circulation after fetal aortic valvuloplasty. *Prenat Diagn*. 2021; 41(4): 479–485, doi: [10.1002/pd.5885](https://doi.org/10.1002/pd.5885), indexed in Pubmed: [33462820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33462820/).
- Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, et al. Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37(6): 689–695, doi: [10.1002/uog.8927](https://doi.org/10.1002/uog.8927), indexed in Pubmed: [21229549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21229549/).
- Hogan WJ, Grinenco S, Armstrong A, et al. for the IF CIR Participants. Fetal cardiac intervention for pulmonary atresia with intact ventricular septum: international fetal cardiac intervention registry. *Fetal Diagn Ther*. 2020 [Epub ahead of print]: 1–9, doi: [10.1159/000508045](https://doi.org/10.1159/000508045), indexed in Pubmed: [32634804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634804/).
- Galindo A, Gómez-Montes E, Gómez O, et al. Fetal aortic valvuloplasty: experience and results of two tertiary centers in Spain. *Fetal Diagn Ther*. 2017; 42(4): 262–270, doi: [10.1159/000460247](https://doi.org/10.1159/000460247), indexed in Pubmed: [28384638](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28384638/).
- Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M, et al. International Fetal Cardiac Intervention Registry. International fetal cardiac intervention registry: a worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(4): 388–399, doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.037](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.037), indexed in Pubmed: [26205597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26205597/).
- Graupner O, Enzensberger C, Axt-Fliedner R. New aspects in the diagnosis and therapy of fetal hypoplastic left heart syndrome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79(8): 863–872, doi: [10.1055/a-0828-7968](https://doi.org/10.1055/a-0828-7968), indexed in Pubmed: [31423021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423021/).
- Goldberg DJ, Shaddy RE, Ravishankar C, et al. The failing Fontan: etiology, diagnosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011; 9(6): 785–793, doi: [10.1586/erc.11.75](https://doi.org/10.1586/erc.11.75), indexed in Pubmed: [21714609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21714609/).

18. Alsaied T, Bokma JP, Engel ME, et al. Factors associated with long-term mortality after Fontan procedures: a systematic review. *Heart*. 2017; 103(2): 104–110, doi: [10.1136/heartjnl-2016-310108](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310108), indexed in Pubmed: [28057809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057809/).
19. Guseh SH, Friedman KG, Wilkins-Haug LE. Fetal cardiac intervention-Perspectives from a single center. *Prenat Diagn*. 2020; 40(4): 415–423, doi: [10.1002/pd.5631](https://doi.org/10.1002/pd.5631), indexed in Pubmed: [31875330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875330/).
20. Simpson K, Pruitt E, Kirklin J, et al. Fontan patient survival after pediatric heart transplantation has improved in the current era. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017; 103(4): 1315–1320, doi: [10.1016/j.athoracsur.2016.08.110](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.08.110).
21. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Christant MR, et al. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(10): 2065–2072, doi: [10.1016/j.jacc.2004.08.031](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.031), indexed in Pubmed: [15542293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542293/).
22. Lamour JM, Kanter KR, Naftel DC, et al. Cardiac Transplant Registry Database, Pediatric Heart Transplant Study. The effect of age, diagnosis, and previous surgery in children and adults undergoing heart transplantation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(2): 160–165, doi: [10.1016/j.jacc.2009.04.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.020), indexed in Pubmed: [19573734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19573734/).
23. Maxwell D, Allan L, Tynan MJ. Balloon dilatation of the aortic valve in the fetus: a report of two cases. *Br Heart J*. 1991; 65(5): 256–258, doi: [10.1136/hrt.65.5.256](https://doi.org/10.1136/hrt.65.5.256), indexed in Pubmed: [2039669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2039669/).
24. Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol*. 2000; 85(10): 1230–1233, doi: [10.1016/s0002-9149\(00\)00733-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00733-5), indexed in Pubmed: [10802006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10802006/).
25. Mäkilä K, McElhinney DB, Levine JC, et al. Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: patient selection for fetal intervention. *Circulation*. 2006; 113(11): 1401–1405, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588194), indexed in Pubmed: [16534003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16534003/).
26. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(6): 1503–113, vii, doi: [10.1016/j.pcl.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2004.08.005), indexed in Pubmed: [15561170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15561170/).
27. Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol*. 2003; 30(3): 541–550, doi: [10.1016/s0095-5108\(03\)00049-6](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(03)00049-6), indexed in Pubmed: [14533895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14533895/).
28. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, et al. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet*. 2002; 360(9345): 1567–1568, doi: [10.1016/S0140-6736\(02\)11531-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11531-5), indexed in Pubmed: [12443597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12443597/).
29. Arzt W, Tulzer G, Aigner M, et al. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 21(2): 186–188, doi: [10.1002/uog.48](https://doi.org/10.1002/uog.48), indexed in Pubmed: [12601844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601844/).
30. Pickard SS, Wong JB, Bucholz EM, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: a decision analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020; 13(4): e006127, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006127), indexed in Pubmed: [32252549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252549/).
31. Debska M, Kolesnik A, Rebizant B, et al. Fetal cardiac interventions — Polish Experience from „Zero” to the Third World Largest Program. *J Clin Med*. 2020; 9(9), doi: [10.3390/jcm9092888](https://doi.org/10.3390/jcm9092888), indexed in Pubmed: [32906670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32906670/).
32. Tulzer A, Arzt W, Gitter R, et al. Immediate effects and outcome of in-utero pulmonary valvuloplasty in fetuses with pulmonary atresia with intact ventricular septum or critical pulmonary stenosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 230–237, doi: [10.1002/uog.19047](https://doi.org/10.1002/uog.19047), indexed in Pubmed: [29569770](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569770/).
33. Szafflik K. Terapia płodu. In: Dangel J, Dębska M, Kolesnik A. ed. *Intervencje kardiologiczne u płodów*. Medical Tribune Polska 2019: 179–191.
34. Friedman KG, Sleeper LA, Freud LR, et al. Improved technical success, postnatal outcome and refined predictors of outcome for fetal aortic valvuloplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 212–220, doi: [10.1002/uog.17530](https://doi.org/10.1002/uog.17530), indexed in Pubmed: [28543953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543953/).
35. Friedman KG, Tworetzky W. Fetal cardiac interventions: Where do we stand? *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 113(2): 121–128, doi: [10.1016/j.acvd.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.007), indexed in Pubmed: [32113817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113817/).
36. Hunter LE, Chubb H, Miller O, et al. Fetal aortic valve stenosis: a critique of case selection criteria for fetal intervention. *Prenat Diagn*. 2015; 35(12): 1176–1181, doi: [10.1002/pd.4661](https://doi.org/10.1002/pd.4661), indexed in Pubmed: [26223202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223202/).
37. Jantzen DW, Moon-Grady AJ, Morris SA, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or restrictive atrial septum: a report from the international fetal cardiac intervention registry. *Circulation*. 2017; 136(14): 1346–1349, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025873](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025873), indexed in Pubmed: [28864444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864444/).
38. Gardiner HM, Kovacevic A, Tulzer G, et al. Fetal Working Group of the AEPC. Natural history of 107 cases of fetal aortic stenosis from a European multicenter retrospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(3): 373–381, doi: [10.1002/uog.15876](https://doi.org/10.1002/uog.15876), indexed in Pubmed: [26843026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843026/).
39. Dębska M, Szymkiewicz-Dangel J, Kolesnik A, et al. Fetal cardiac interventions - are we ready for them? *Ginekol Pol*. 2015; 86(4): 280–286, doi: [10.17772/gp/2074](https://doi.org/10.17772/gp/2074), indexed in Pubmed: [26117987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117987/).
40. Rychik J, Rome JJ, Collins MH, et al. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34(2): 554–560, doi: [10.1016/s0735-1097\(99\)00225-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00225-9), indexed in Pubmed: [10440172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440172/).
41. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, et al. 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(3): 253–258, doi: [10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000135471.17922.17), indexed in Pubmed: [15226215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226215/).
42. Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation*. 2014; 130(8): 638–645, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009032](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009032), indexed in Pubmed: [25052401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25052401/).
43. Schidlow DN, Freud L, Friedman K, et al. Fetal interventions for structural heart disease. *Echocardiography*. 2017; 34(12): 1834–1841, doi: [10.1111/echo.13667](https://doi.org/10.1111/echo.13667), indexed in Pubmed: [29287139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287139/).
44. Kovacevic A, Öhman A, Tulzer G, et al. Fetal Working Group of the AEPC. Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: a European multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2): 221–229, doi: [10.1002/uog.18913](https://doi.org/10.1002/uog.18913), indexed in Pubmed: [28976617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28976617/).
45. Wohlmuth C, Tulzer G, Arzt W, et al. Maternal aspects of fetal cardiac intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014; 44(5): 532–537, doi: [10.1002/uog.13438](https://doi.org/10.1002/uog.13438), indexed in Pubmed: [24920505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24920505/).
46. Rebizant B, Kolesnik A, Grzyb A, et al. Fetal cardiac interventions - are they safe for the mothers? *J Clin Med*. 2021; 10(4), doi: [10.3390/jcm10040851](https://doi.org/10.3390/jcm10040851), indexed in Pubmed: [33669554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669554/).

47. Merz W, Tchatcheva K, Gembruch U, et al. Maternal complications of fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for treatment of twin-twin transfusion syndrome (TTTS). *J Perinat Med*. 2010; 38(4): 439–443, doi: [10.1515/jpm.2010.061](https://doi.org/10.1515/jpm.2010.061), indexed in Pubmed: [20184399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20184399/).
48. Yamamoto M, Ville Y. Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12(6): 450–457, doi: [10.1016/j.siny.2007.07.005](https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.07.005), indexed in Pubmed: [17950680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950680/).
49. Golombeck K, Ball RH, Lee H, et al. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(3): 834–839, doi: [10.1016/j.ajog.2005.10.807](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.807), indexed in Pubmed: [16522421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16522421/).
50. Al-Refai A, Ryan G, Mieghem TV. Maternal risks of fetal therapy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2017; 29(2): 80–84, doi: [10.1097/gco.0000000000000346](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000346).
51. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, et al. Hypoplastic left heart syndrome with intact or highly restrictive atrial septum: surgical experience from a single center. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84(2): 581–5; discussion 586, doi: [10.1016/j.athoracsur.2007.04.017](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.017), indexed in Pubmed: [17643639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17643639/).
52. Glatz JA, Tabbutt S, Gaynor JW, et al. Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84(5): 1633–1638, doi: [10.1016/j.athoracsur.2007.06.061](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.06.061), indexed in Pubmed: [17954074](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954074/).