

Abstract

Introduction: *In-utero interventions are often perceived by parents as the only hope for their unborn child. Because it is neonatologists who have to deal with a sick newborn and sometimes unrealistic optimism of the parents after delivery, we have taken on the task of reviewing the current knowledge concerning fetal surgeries from the neonatologist's perspective. In the first of three parts we have analyzed the data for in-utero interventions for CDH.*

Objective: *Our main objective was to evaluate available data and to ascertain whether performing fetal surgeries for CDH is justified.*

Methods: *Review of available literature on the subject of in-utero interventions in the fetuses with CDH was performed. Pubmed and Cochrane library were searched for relevant publications, in particular for randomized controlled trials.*

Results: *In randomized controlled trial (RCT), the in-utero intervention did not improve the outcome. The results of uncontrolled clinical trials suggest that it may be beneficial in cases with severe lung hypoplasia. The RCT testing the efficacy of the procedure performed later in pregnancy in moderately severe cases is currently under way.*

Conclusions: *In-utero interventions might improve survival in a carefully selected group of patients with CDH. However, the evidence to support this claim is not strong, and until more data is available, in-utero interventions for CDH should only be performed in specialized centers as part of controlled clinical trial.*

Key words: **congenital defects / diaphragmatic hernia / prenatal diagnosis / fetal surgery / in-utero interventions /**

Wprowadzenie

Operacje wewnątrzmaciczne płodu budzą wiele nadziei u rodziców. Po porodzie u noworodków, które były poddane zabiegom wewnątrzmacicznym my neonatolodzy często musimy nie tylko prowadzić długotrwałe leczenie, ale także często borykać się z przekraczającym realne możliwości optymizmem rodziców. W związku z tym postanowiliśmy podsumować obecny stan wiedzy o operacjach wewnątrzmacicznych z punktu widzenia neonatologów i zawrzeć to w trzech artykułach.

Historia chirurgicznych interwencji wewnątrzmacicznych sięga początków XX wieku. Za jeden z ważniejszych kroków na drodze rozwoju chirurgii płodu uważa się opracowanie eksperymentalnego modelu zwierzęcego (płód owcy) przez Barcrofta w roku 1940. Ogromnym osiągnięciem i krokiem milowym w dziedzinie inwazyjnej terapii płodu była pierwsza udana transfuzja wewnątrzmaciczna wykonana w 1961 roku przez Liley [1]. Harrison i jego zespół jako pierwsi podjęli próbę wewnątrzmacicznej korekcji wad wrodzonych u płodów ludzkich. Pierwszym zabiegiem przeprowadzonym w roku 1981 była implantacja zastawki pęcherzowo-owodniowej, a drugim wytworzenie obustronnej przeskórnej ureterostomii [2]. W ciągu następnych 20 lat zakres wykonywanych zabiegów wewnątrzmacicznych znacznie się poszerzył. Podejmowano próby wewnątrzmacicznej korekcji takich wad jak: przepuklina oponowo-rdzeniowa, wrodzona przepuklina przeponowa, wrodzona gruczolakowatość torbielowata płuc, złożone wady serca, guzy okolicy krzyżowej. Czynnikiem stymulującym poszukiwanie sposobów korekcji wad wrodzonych w okresie prenatalnym było głębokie przekonanie neonatologów i perinatologów, że zabiegi wewnątrzmaciczne będą mogły zmienić naturalny przebieg niektórych anomalii wrodzonych i poprawić współczynnik przeżywalności i jakość życia pacjentów po urodzeniu. Niezwykle dynamiczny rozwój tej dziedziny medycyny był możliwy dzięki ogromnym postępom na płaszczyźnie diagnostyki prenatalnej, rozwojowi minimalnie inwazyjnych technik operacyjnych, a także dzięki lepszemu poznaniu patofizjologii i naturalnego przebiegu szeregu wad wrodzonych [3].

W naszej pracy podjęliśmy próbę oceny już ponad 20 lat doświadczeń w dziedzinie chirurgii płodu. Staraliśmy się w sposób obiektywny ocenić, czy standardy postępowania dotyczące wykonywanych obecnie zabiegów wewnątrzmacicznych oparte są na silnych dowodach naukowych, czy raczej na nie zawsze naukowo potwierdzonych przekonaniach osobistych. To podejście lekarzy w sposób żartobliwy opisali D. Isaacs i D. Fitzgerald [4]; zasługi i własne doświadczenie (pomocne siwe włosy, łysina = efekt aureoli), głośność i porywczosć wypowiedzi, elokwencja, elegancja, zrządzenie opatrności, niepewność, strach, niezachwiana pewność siebie.

Dokonałiśmy szczegółowego przeglądu publikacji dotyczących problematyki zabiegów wewnątrzmacicznych. Głównym źródłem informacji były dane w bibliotece Pubmed a także informacje dotyczące obecnie prowadzonych i ukończonych badań sponsorowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) i Eurofetus. Przy ocenie poszczególnych badań stosowaliśmy szeroko akceptowany schemat opisujący gradację siły dowodów naukowych.

- I. Wyniki z przynajmniej jednego badania randomizowanego, z grupą kontrolną.
- II-1. Wyniki badań kohortowych, albo badań kliniczno-kontrolnych z przynajmniej kilku ośrodków.
- II-2. Wyniki badań nie randomizowanych, ale dobrze kontrolowanych.
- II-3. „Dramatyczne” wyniki pochodzące z niekontrolowanego eksperymentu.
- III. Opinie ekspertów, wyniki badań opisowych albo opinie międzynarodowego komitetu ekspertów.

Klasa rekomendacji:

- A. Silne dowody przemawiające za zastosowaniem w praktyce klinicznej.
- B. Dość silne dowody przemawiające za zastosowaniem w praktyce klinicznej.
- C. Mało oczywiste dowody przemawiające za zastosowaniem w praktyce klinicznej.

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. Część I. Wrodzona Przepuklina Przeponowa.

- D. Dość oczywiste dowody, że dane postępowanie *nie powinno* znaleźć zastosowania w praktyce.
- E. Silne dowody, że dane postępowanie *nie powinno* znaleźć zastosowania w praktyce.

Zwracaliśmy szczególną uwagę na efekty lecznicze i możliwe komplikacje u płodu i noworodka, ale też na powikłania występujące u matki.

Przepuklina przeponowa

Obecność wrodzonej przepukliny przeponowej stwierdza się w 1 na 5000 żywych urodzeń. Po raz pierwszy opisana była w 1679 roku przez Lazarusa Riverius. W 1761 roku Giovanni Morgani opisał klasyczny przypadek przedniej przepukliny przeponowej, która dzisiaj nosi jego imię. Victor Bochdalek w 1848 roku opisał pacjentów z prawo- i lewostronną tylną-boczną przepukliną i została ona nazwana jego imieniem. W 95% przypadków wrodzona przepuklina przeponowa dotyczy ubytku przepony opisanego przez Bochdaleka (lewostronna – 80%, prawostronna – 13%, obustronna – 2%). Defekt obejmuje spektrum przypadków od bardzo ciężkich, gdzie śmiertelność sięga 90%, do lżejszych, gdzie okres noworodkowy przeżywa nawet do 90% pacjentów [5-7]. W większości przypadków przepuklina przeponowa występuje sporadycznie. Tylko w około 2% przypadków opisuje się rodzinne występowanie. [8] U 40% pacjentów współwystępują inne wady wrodzone albo zespoły genetyczne.

Nie do końca jasny jest mechanizm powstania zarówno ubytku w przeponie, jak i towarzyszącej hipoplazji płuc. Tradycyjnie sądzono, że pierwotną przyczyną jest brak fuzji fałdu/kanalu opłucnowo-otrzewnowego w okresie embrionalnym (8-10 tygodni), wpuklenie narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej i niedorozwój płuc na skutek mechanicznego ucisku. Tę hipotezę wydawał się potwierdzać tzw. chirurgiczny model przepukliny. Mechaniczny ucisk tkanek płuc, albo utworzenie otworu w przepuklinie w okresie pseudogruczołowym rozwoju płuc pozwalający na przemieszczenie się narządów jamy brzusznej do klatki piersiowej, skutkuje hipoplazją i niedorozwojem płuc o obrazie histologicznym podobnym do tego, jaki się obserwuje u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową [9, 10].

Wyniki badań Iritani i Kluth dotyczące przepukliny przeponowej przeprowadzane na modelu zwierzęcym wywołane podaniem Nitrofenu wydają się sugerować, że pierwotnym problemem jest hipoplazja płuc, w której efekcie dochodzi do zaburzenia rozwoju zawątrobowej płytki mezenchymalnej, z której powstaje przepona [11, 12]. Keijzer z kolei rozwinął hipotezę tzw. podwójnego urazu (*dual-hit*), wg którego najpierw dochodzi do zaburzenia procesu morfogenezy płuc w okresie embrionalnym, a następnie do dalszego zaburzenia procesu prawidłowego rozwoju płuc na skutek mechanicznego ucisku płuc przez narządy jamy brzusznej przemieszczone do klatki piersiowej. To z kolei upośledza ruchy oddechowe płodu [13].

Oddychanie Ruchy cykliczne „rociąganie” płuc u płodu pełni ważną rolę w prawidłowym rozwoju płuc.

Hipotezę tę wydają się potwierdzać obserwacje kliniczne u płodów i noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową. W badaniach Sokol i wsp. średnica tętnic płucnych u płodów z przepukliną przeponową mierzona w pierwszej połowie drugiego trymestru nie różniła się od wartości uzyskanych u zdrowych płodów. Te obserwacje sugerują, że hipoplazja płuc u płodów z przepukliną przeponową to proces postępujący

w miarę zaawansowania ciąży [14]. Płuco znajdujące się po stronie przepukliny jest zawsze bardziej uszkodzone. Nawet po korekcji chirurgicznej, u pacjentów którzy przeżywają okres noworodkowy, obserwuje się wprawdzie wzrost objętości płuc, ale nie idzie to w parze z poprawą parametrów czynnościowych, które pozostają nieprawidłowe nawet po kilku latach [15-17].

Hipoplazja płuc i nadciśnienie płucne spowodowane, przy najmniej częściowo, nieprawidłową budową naczyń płucnych (nadmierna maskularyzacja małych tętnic) to główne przyczyny wysokiej śmiertelności i dużej liczby powikłań obserwowanych u pacjentów z przepukliną przeponową. Histopatologicznie płuca wykazują cechy niedojrzałości w stosunku do wieku płodowego. Charakteryzuje je zmniejszona liczba rozgałęzień drzewa oskrzelowego, pogrubiała bariera pęcherzykowo-włośniczkowa, brak charakterystycznego dla zaawansowanych stadiów rozwoju płuc ścięnięcia śródmiąższu i niedojrzałość komórek wyścielających drogi oddechowe, a także zaburzenia unaczynienia płuc [10, 18]. Wyniki badań eksperymentalnych na modelach zwierzęcych jak również obserwacje kliniczne wydają się wskazywać, że zaburzenia dotyczą również produkcji i funkcji surfaktantu [19, 20].

Wysoka śmiertelność w tej jednostce chorobowej, a także fakt, że pacjenci z wrodzoną przepukliną przeponową przeżywający okres noworodkowy mają szereg przewlekłych problemów dotyczących nie tylko układu oddechowego, ale także przewodu pokarmowego, układu nerwowego, niedobory wzrostu i wagi stały się bodźcem do podjęcia prób wewnątrzmacicznej korekcji wady [21-24]. W założeniu miało to dać szansę nie tylko na poprawę współczynnika przeżywalności, ale też na prawidłowy, czy też zbliżony do prawidłowego, rozwój płuc przed urodzeniem. Harrison i jego zespół opracowali zwierzęcy model przepukliny przeponowej i wykazali, że wewnątrzmaciczna korekcja skutkuje zbliżonym do prawidłowego rozwojem płuc [9, 25]. Niestety próby wewnątrzmacicznej anatomicznej korekcji przepukliny przeponowej u płodów ludzkich zakończyły się niepowodzeniem. Zabieg był obciążony dużą liczbą powikłań i wysoką śmiertelnością [26, 27].

Dynamika wymiany płynów między środowiskiem a układem oddechowym u płodu pełni ważną rolę w procesie dojrzewania płuc i tworzenia pęcherzyków płucnych. Proces alveolarizacji, czyli tworzenia pęcherzyków płucnych, rozpoczyna się zwykle około 36. tygodnia ciąży i zbiega się w czasie z zahamowaniem regresji płynu z dróg oddechowych. Pacjenci z wrodzoną niedrożnością krtani mają znacznie zwiększoną objętość płuc [28]. W oparciu o te obserwacje zespoły w Stanach Zjednoczonych i Europie opracowały technikę czasowej okluzji tchawicy, tzw. PLUG (Plug the Lung Until it Grows). Zabieg miał na celu poprawę warunków wzrostu i rozwoju płuc w okresie życia płodowego [29-31]. Stosowane początkowo klipsy zewnętrzne zastąpiono balonami dotchawicznymi [32]. To pozwoliło na wyeliminowanie szeregu komplikacji obserwowanych u pacjentów, u których stosowano klipsy, takich jak uszkodzenie nerwu krtaniowego, uszkodzenie tchawicy, porażenie strun głosowych, malacja krtani i tchawicy [30, 33]. Ze względu na duże ryzyko potencjalnych powikłań tych zabiegów zarówno u płodu, jak i u matki Harrison i wsp. podjęli próbę oceny rzeczywistej skuteczności tej metody w badaniach randomizowanych. Sponsorowane przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) badania zostały przerwane przed ukończeniem pełnej rekrutacji pacjentów, gdy

okazało się, że rezultaty leczenia w grupie poddanej zabiegowi wewnątrzmacicznej okluzji były porównywalne z wynikami pacjentów w grupie kontrolnej (przeżywalność odpowiednio 73 i 77%) [34]. Efekty leczenia w grupie kontrolnej były znacznie lepsze niż przewidywano. Było to być może związane z optymalizacją opieki nad noworodkiem w warunkach kontrolowanego eksperymentu, ale także z postępami w dziedzinie opieki postnatalnej nad tą grupą noworodków. Ze względu na bardzo wysoki procent przedwczesnych porodów w grupie badanej jest też prawdopodobne, że ewentualne pozytywne efekty uzyskane dzięki okluzji tchawicy zostały zniwelowane przez fakt przedwczesnego porodu u większości pacjentów. Wydaje się to potwierdzać obserwacja, że w grupie pacjentów poddanych zabiegowi wewnątrzmacicznej okluzji stwierdzono statystycznie znaczącą poprawę czynnościowych wskaźników funkcji płuc, co jednak nie przełożyło się na wyniki leczenia [35].

Jednakże należy też zwrócić uwagę na fakt, że przynajmniej częściowo, wzrost objętości płuc obserwowany po okluzji tchawicy jest spowodowany zmianami o charakterze rozedmy i retencją płynu w płucach, a nie rzeczywistym wzrostem powierzchni oddechowej [36, 37]. Te dość nieoczekiwane rezultaty spowodowały zatrzymanie dalszych prób klinicznych w Stanach Zjednoczonych i otwarcie na nowo dyskusji na temat zasadności wykonywania tych, jak już wcześniej wspomniano, potencjalnie bardzo obciążających zabiegów.

Częściowo w oparciu o krytyczną analizę wyników badań Harrisona i po zastosowaniu nowych technik operacyjnych i zmodyfikowanych metod oceny i kwalifikacji pacjentów do zabiegów grupa badaczy z wiodących europejskich ośrodków zajmujących się terapią płodu (skupionych wokół programu Unii Europejskiej EUROFETUS) podjęła na nowo próbę oceny skuteczności okluzji tchawicy w życiu płodowym. Opublikowano dotąd wyniki zabiegów grupy około 150 pacjentów [38].

Jedną z krytycznych uwag pod adresem badań Harrisona była niewłaściwa kwalifikacja pacjentów do zabiegu. Wg niektórych opinii w grupie poddanej zabiegowi znaleźli się pacjenci, których rokowanie było dobre, także przy postępowaniu zachowawczym, co mogło zafałszować wyniki. Ocena ciężkości przepukliny przeponowej przed urodzeniem nie jest łatwa. W okresie płodowym płuca nie uczestniczą w procesie wymiany gazowej i wykonanie bezpośrednich pomiarów parametrów czynnościowych płuc jest niemożliwe i dlatego wykorzystuje się tzw. pośrednie wskaźniki wydolności płuc. Jako mierniki ciężkości wady i niewydolności płuc stosowano m.in.: wiek płodowy w momencie diagnozy, stopień przesunięcia struktur śródpiersia, obecność wielowodzia, stosunek objętości klatki piersiowej do objętości płuc, obecność żołądka i wątroby w klatce piersiowej [39-41].

W 1996 Mietkus jako pierwszy opisał i wprowadził pomiar tzw. wskaźnika LHR (*lung area-to-head circumference ratio*) mierzącego stosunek wymiaru płuca prawego do obwodu czaszki podczas badania USG [42]. W tej retrospektywnej analizie stwierdzono istnienie korelacji między LHR i współczynnikiem umieralności po urodzeniu; LHR <0,6 – przeżywalność 0%, LHR 0,6-1,35 – przeżywalność 61%, LHR >1,35 – wszyscy pacjenci przeżyli. Użyteczność LHR w ocenie ciężkości hipoplazji wydały się potwierdzić kolejne badania i publikacje [40, 43, 44].

Wskaźnik LHR stał się jednym z podstawowych parametrów stosowanych przy kwalifikacji pacjentów do zabiegów

wewnątrzmacicznych, pomimo iż związek między LHR a stopniem hipoplazji płuc i rokowaniem jest kwestionowany przez niektórych badaczy [45, 46]. Warto zauważyć, że LHR był stosowany jako kryterium kwalifikacji ciężkości wady już od 1996 roku, chociaż dopiero w roku 2005 Peralta opublikował normy LHR dla płodów w różnym wieku płodowym [47]. W badaniach Harrisona pacjenci byli kwalifikowani do zabiegu wewnątrzmacicznego przy LHR <1,4, a dzisiaj wiadomo, że LHR dla płuca prawego u zdrowego płodu mierzone w 22 tygodniu mieści się w zakresie 1,45-2,79, czyli potencjalnie do zabiegu kwalifikowani byli pacjenci z niewielką tylko patologią. LHR wzrasta w czasie ciąży, a te same normy były w przeszłości stosowane u płodów w różnym wieku, dlatego wydaje się, że należy podchodzić ostrożnie do wyników badań przeprowadzonych w okresie zanim Peralta i wsp. opublikowali normy LHR dla płodów w różnym wieku płodowym.

Ustosunkowując się do tych krytycznych opinii i ograniczeń dotyczących wcześniejszych prób klinicznych z okluzją tchawicy, grupa skupiona wokół programu EUROFETUS zaproponowała modyfikację sposobu oceny i kwalifikacji pacjentów do tych zabiegów. Wskaźnik LHR pozostaje jednym z bardzo istotnych parametrów oceny ciężkości wady, ale stosuje się jego modyfikację z uwzględnieniem norm dla wieku płodowego (obserwowany do oczekiwanego – O/E LHR) [48-50].

Pacjenci są kwalifikowani do jednej z czterech grup według ciężkości wady:

- ekstremalnie ciężka wada; O/E LHR <15%, bez szans na przeżycie, wątroba zwykle w klatce piersiowej,
- ciężka wada; O/E LHR 15-24,9%, ciężka hipoplazja płuc, około 20% szans na przeżycie (mniej jeśli wątroba znajduje się w klatce piersiowej), dysplazja oskrzelowo-płucna u około 75% pacjentów przeżywających okres noworodkowy,
- umiarkowanie ciężka wada; O/E LHR 26 do 35% (bez względu na obecność wątroby w klatce piersiowej) i O/E LHR między 36 i 45% w przypadku obecności wątroby w klatce piersiowej, szacowana przeżywalność około 50% (30-60%), u około 30% pacjentów rozwinię się dysplazja oskrzelowo-płucna,
- łagodna forma CDH; O/E LHR między 36-45% w przypadku wątroby w jamie brzusznej i O/E LHR >45% jeśli wątroba jest obecna w klatce piersiowej, szansa na przeżycie w >75% przypadków, u około 10% rozwinię się BPD.

Do lipca 2009 roku zabiegi oferowane były tylko pacjentom z O/E LHR <27-28% i obecnością wątroby w klatce piersiowej, co odpowiada LHR <1 (w badaniach Harrisona wszyscy pacjenci w grupie kontrolnej z LHR >1,07 przeżyli). Zabiegi wykonywane są zwykle między 26-28 tygodniem życia płodowego. Wyniki z dotychczas przeprowadzonych zabiegów wydają się wskazywać, że mogą one poprawiać rokowanie w tej wybranej grupie pacjentów. Około 50-55% pacjentów poddanych temu zabiegowi przeżywa w porównaniu z szacowanymi 33% w przypadku postępowania zachowawczego [51].

Mniejsza jest też liczba obserwowanych powikłań. Znaczący postęp techniczny i miniaturyzacja urządzeń stosowanych w endoskopii wyeliminowały potrzebę wykonania laparotomii u matki. W porównaniu z badaniami Harrisona przy zabiegach FETO (*Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion*) notuje się

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. Część I. Wrodzona Przepuklina Przeponowa.

znacznie mniejszą liczbę powikłań; przedwczesny poród ≤ 34 tygodnia ciąży (4% vs 100%), przedwczesne pęknięcie worka płodowego ≤ 34 tygodnia ciąży (20% vs 100%) [34, 38, 52]. Związane jest to być może z zastosowaniem mniej inwazyjnej techniki przezskórnej. Jednym z bardzo istotnych elementów protokołu postępowania jest usunięcie okluzji (kiedy to jest możliwe) około 34 tygodnia ciąży. Zastosowanie tzw. sekwencji *plug-unplug* (okluzja – usunięcie okluzji przed porodem) wydaje się eliminować, niektóre przynajmniej, negatywne jej skutki wpływające na rozwój pneumocytów II typu i produkcję surfaktantu [53-56]. Wstępne wyniki wydają się potwierdzać założenia teoretyczne i obserwacje na modelach zwierzęcych [52]. Więcej noworodków przeżyło okres noworodkowy w grupie, w której okluzję usunięto (83,3% vs 33,3%) i różnica była znacząca statystycznie ($p=0,13$). Idealnym byłaby cykliczna okluzja, ale technicznie jest to trudne do wykonania u płodów ludzkich [57].

Wciąż otwartą kwestią pozostanie optymalny czas wykonywania zabiegu okluzji. Wyniki badań na modelach zwierzęcych sugerują, że zbyt wczesne wykonanie zabiegu wywołuje szereg skutków ubocznych (m.in. zmniejszenie ilości pneumocytów typu drugiego, zaburzenie produkcji surfaktantu, zmniejszone wchłanianie płynu z płuc płodu i nieprawidłowa muskularyzacja naczyń krążenia płucnego), a zbyt późne może być nieskuteczne („za mało i za późno”) [58-60]. Proces tworzenia rozgałęzień drzewa oskrzelowego jest zakończony około 16. tygodnia ciąży, a więc, przynajmniej teoretycznie, wcześniejsza interwencja mogłaby zapobiec negatywnym skutkom obecności przepukliny przeponowej na rozwój drzewa oskrzelowego [61, 62].

Wyniki badań eksperymentalnych, jak i kliniczne doświadczenia na małej grupie pacjentów wydają się wskazywać, że także później wykonana okluzja tchawicy jest skuteczna i potencjalnie zmniejsza negatywny wpływ przedwczesnego porodu na rozwój płuc [63, 64]. Jednakże w oparciu o doświadczenia Cannie i wsp. świadczące o tym, iż okluzja tchawicy wykonana po 29 tygodniu ciąży u pacjentów z ciężką wadą jest mniej skuteczna i może mieć negatywny wpływ na rozwój płuc, nie planuje się rutynowego oferowania i wykonywania zabiegów FETO w tej grupie pacjentów w bardziej zaawansowanym wieku płodowym (przynajmniej jeśli chodzi o grupę badaczy skupioną w FETO *task group*) [65, 66]. Zaplanowano natomiast randomizowane badania wieloośrodkowe późnej okluzji tchawicy (zabieg okluzji między 30-32 tygodniem ciąży, usunięcie okluzji między 34-35 tygodniem). Rekrutacja pierwszych pacjentów do TOTAL trial (Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth) rozpoczęła się w październiku 2008 roku (www.totaltrial.eu).

Co istotne, ocena długoterminowych skutków okluzji ma być częścią protokołu badawczego. Podsumowując dotychczasowe doświadczenia badaczy europejskich z FETO, należy stwierdzić, że są bardzo zachęcające, ale jak sami podkreślają, jest to tylko punkt wyjściowy do przeprowadzenia badań randomizowanych z grupą kontrolną. Brak randomizacji i grupy kontrolnej to jedne z najczęściej wymienianych uwag krytycznych. Losowa alokacja pacjentów pozwala między innymi na korekcję zmieniających się punktów odniesienia, czyli w tym przypadku wyników leczenia przy postępowaniu zachowawczym. Niewłaściwe szacunki dotyczące grupy kontrolnej były jednym z głównych problemów w badaniach Harrisona. Nie wszyscy są zgodni co do tego, że obserwowane w ostatnich latach zmiany dotyczące postępowania z pacjentami z CDH w okresie postnatalnym miały

zasadniczy wpływ na poprawę rokowania, ale wiedząca na świecie ośrodku wydają się osiągać doskonale wyniki, opierając się tylko, albo przede wszystkim, na strategii optymalizacji opieki postnatalnej (planowe cięcie cesarskie, delikatna wentylacja, steroidy prenatalnie, surfaktant, ECMO i/albo *Exit to ECMO*, stabilizacja pacjentów przed wykonaniem zabiegu plastyki) [45, 67, 68]. Betrmieux przedstawił bardzo interesującą koncepcję tzw. planowanej natychmiastowej opieki (IPC) w przypadku noworodków z wrodzoną przepukliną przeponową zdiagnozowaną prenatalnie. Wyniki osiągnięte przez jego zespół są imponujące, przeżywalność około 92% dla przypadków izolowanej przepukliny przeponowej [69]. Taką strategię wydają się uzasadniać publikacje Beals i wsp., którzy zaobserwowali, że zarówno tkanki płuc, jak i naczynia krążenia płucnego u pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową dojrzewają i ulegają przebudowie w ciągu kilku tygodni po urodzeniu. Stwierdzili oni zwiększenie liczby pęcherzyków płucnych, jak i zwiększenie średnicy naczyń i zmniejszenie ilości mięśni gładkich w ścianie naczyń, a więc zmiany, które opisuje się po zastosowaniu okluzji tchawicy [70]. Interesujący jest też pomysł wykorzystania perfluorocarbonu w leczeniu pacjentów z wrodzoną przepukliną przeponową w okresie postnatalnym, jako jeden ze sposobów prowadzenia mechanicznej wentylacji, albo w połączeniu z ECMO jako swego rodzaju okluzja tchawicy już po urodzeniu [71-73].

Nie można też pominąć faktu, że hipoplazja płuc to nie jedyny czynnik determinujący śmiertelność i chorobowość w przypadku pacjentów z CDH. W literaturze opisywane są przypadki zgonu noworodków z CDH, u których nie stwierdzono hipoplazji płuc [74]. W miarę pojawiania się nowych informacji na temat przyczyn powstawania przepukliny przeponowej staje się jasne, że zaburzenia rozwoju płuc obserwowane u pacjentów z tą wadą, spowodowane są nie tylko uciskiem przez przemieszczone narządy jamy brzusznej do klatki piersiowej, a mechaniczne rozciąganie płuc jest tylko jednym z bodźców stymulujących ich rozwój i dojrzewanie. U płodów i noworodków z hipoplazją płuc spowodowaną np. małowodziem albo wadami układu kostnego i zaburzeniami neurologicznymi nie obserwuje się ani zaburzeń dotyczących rozwoju naczyń krążenia płucnego, ani cech niedojrzałości płuc, jak to ma miejsce w przypadku pacjentów z CDH. Nie do końca jasny jest patomechanizm zaburzeń rozwoju płuc w CDH (nieprawidłowa aktywacja/deaktywacja genu lub genów), ale ma to prawdopodobnie miejsce już w fazie embryonalnej i jej skutkiem jest zaburzona ekspresja szeregu peptydów, mediatorów i czynników wzrostu biorących udział w prawidłowym rozwoju zarówno tkanek płuc, jak i naczyń krążenia płucnego (naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna (VEGF), czynniki wzrostu fibroblastów (FGF) 7,10,18, tlenek azotu, elastyna, i inne) [75-80].

Są też eksperymentalne i kliniczne dane sugerujące, że niedobór albo zaburzony metabolizm witaminy A odgrywa istotną rolę w rozwoju CDH [81, 82]. Nie można wykluczyć możliwości, iż okluzja tchawicy nie koryguje tych zaburzeń, albo koryguje je tylko częściowo [18]. Faktem jest, że okluzja tchawicy nie zawsze skutkuje pobudzeniem wzrostu płuc, prawdopodobnie z powodu nieadekwatnej produkcji płynu przez płuca płodu [65]. Jak przyznają sami badacze, najczęściej obecnie stosowane techniki diagnostyczne, czyli ultrasonograficzna (2D) ocena wskaźnika O/E LHR i położenie wątroby (w klatce piersiowej lub jamie brzusznej), nie są doskonałe.

Precyzja wydaje się zwiększać proporcjonalnie do wieku płodowego i wskaźnik ten ma większe znaczenie prognostyczne, jeśli badanie jest wykonane w 32-33 tygodniu ciąży w porównaniu z 22-23 tygodniem życia płodowego [49, 50]. Nowe techniki takie jak pomiar objętości płuc za pomocą 3D USG czy MRI wydają się bardzo obiecujące, ale obie te metody wymagają dokładniejszej oceny i walidacji na odpowiednio dużej grupie pacjentów [83-86]. MRI pozwala na dokładną ocenę obu płuc i charakteryzuje się dobrą korelacją z rzeczywistą objętością płuc, ale jest dość kosztowne i wymaga wysoce specjalistycznego sprzętu. USG z możliwością odtworzenia obrazu trójwymiarowego jest z pewnością tańsze, ale niestety tylko w około 40-50% przypadków udaje się dokonać pomiarów płuca po stronie przepukliny [87, 88]. Nadciśnienie płucne ma obok hipoplazji płuc i niewydolności oddechowej zasadniczy wpływ na rokowanie u pacjentów z CDH. Dlatego możliwość oceny stopnia hipoplazji naczyń krążenia płucnego w okresie życia płodowego jest niesłychanie istotna prognostycznie.

W ostatnich latach opublikowano wiele prac na ten temat. Ruano i wsp. wykazali, że można ocenić unaczynienie tkanki płucnej u pacjentów zdrowych i tych z CDH, stosując 3D Doppler. Opracowali również nomogramy wymiarów tętnic płucnych w różnym wieku płodowym [89, 90]. W badaniach Sokol i wsp. średnica tętnic płucnych płodu mierzonych w trzecim trymestrze wydaje się korelować ze stopniem hipoplazji płuc i fazą niewydolności oddechowej, ale nie pozwala na ocenę ryzyka zgonu w okresie noworodkowym [91]. Nie jest jasne czy pomiary wykonane w drugiej połowie drugiego trymestru również wykazują taką korelację. Bardzo obiecująca wydaje się ocena reaktywności tętnicy płucnej na test hiperoksji u matki. Ocenia on zmianę przepływu krwi w tętnicy płucnej płodu w odpowiedzi na podawanie matce mieszanki tlenu i powietrza (FiO₂= 0,6) [92]. Niestety nie można tej metody zastosować przy kwalifikacji pacjentów do zabiegów prenatalnych u płodów z ciężką formą CDH, które są zwykle wykonywane między 22-27 tygodniem ciąży, ponieważ reaktywność tętnic płucnych płodu na hiperoksję u matki pojawia się dopiero między 2-30 tygodniem ciąży. Ten test może być pomocny przy kwalifikacji pacjentów do zabiegów TOTAL trial jak również przy podejmowaniu decyzji o przesłaniu pacjentki do porodu w ośrodku, który oferuje ECMO.

Podsumowanie i wnioski

Stosując szeroko stosowany schemat gradacji siły dowodów naukowych dostępny na temat zabiegów wewnątrzmacicznych u płodów z CDH, publikacje spełniają warunki opisane dla grupy I (badania Harrisona i wsp.) i II – 3 (doświadczenia z ośrodka w Philadelphii i ośrodków europejskich).

Do grupy I zaliczone też będą wyniki badań TOTAL trial, ale w tym przypadku dopiero rozpoczęła się rekrutacja pacjentów. Jeśli chodzi o klasę rekomendacji to obecnie należy je zakwalifikować do klasy C (mało oczywiste dowody przemawiające za zastosowaniem w praktyce klinicznej).

Wydaje się, że zabiegi wewnątrzmaciczne wykonywane u płodów z przepukliną przeponową mogą stać się alternatywą i szansą na przeżycie dla pewnej ściśle określonej grupy pacjentów. Głównym wyzwaniem w opinii autorów pozostaje precyzyjne określenie tej grupy. Dopracowania wymagają kryteria kwalifikacji pacjentów do zabiegu i czas jego wykonania. Kryteria oceny skuteczności metod leczenia powinny uwzględniać nie

tylko współczynnik przeżycia, ale także, albo przede wszystkim, jakość życia i długoterminowe komplikacje u pacjentów. Próba odpowiedzi na to pytanie jest jak się wydaje TOTAL trial, który ocenia nie tylko przeżywalność ale także m.in. stopień niewydolności układu oddechowego w okresie noworodkowym. Niesłychanie istotna będzie ocena długoterminowych skutków terapii.

Na chwilę obecną jak się wydaje eksperci są zgodni co do tego, że zabiegi wewnątrzmaciczne powinny być przeprowadzane tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach, w warunkach dobrze kontrolowanego eksperymentu medycznego.

Piśmiennictwo

1. Liley A. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J.* 1963, 2, 1107-1109.
2. Harrison M, Golbus M, Filly R. Management of the fetus with a correctable congenital defect. *JAMA.* 1981, 246, 774-777.
3. Kumar S, O'Brien A. Recent developments in fetal medicine. *Br Med J.* 2004, 328, 1002-1006.
4. Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. *Br Med J.* 1999, 319, 1618.
5. Harrison M, Langer J, Adzick N, [et al.]. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg.* 1990, 25, 47-55.
6. Harrison M, Adzick N, Estes J, Howell J. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA.* 1994, 271, 382-384.
7. Respondek-Liberska M, Forys S, Janiszewska-Skorupa J, [et al.]. Diaphragmatic hernia in reference hospital ICZMP - diagnostic problems and outcome. *Ginekol Pol.* 2008, 79, 23-30.
8. Slavotinek A. The genetics of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Perinatol.* 2005, 29, 77-85.
9. Harrison M, Jester J, Ross N. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. I. The model: Intrathoracic balloon produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery.* 1980, 88, 174-182.
10. Benachi A, Delezoide A, Chailley-Heu B, [et al.]. Ultrastructural evaluation of lung maturation in a sheep model of diaphragmatic hernia and tracheal occlusion. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999, 20, 805-812.
11. Kluth D, Tenbrinck R, von Ekesparre M, [et al.]. W: The natural history of congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypoplasia in the embryo. *J Pediatr Surg.* 1993, 28, 456-462.
12. Iritani I. Experimental study on embryogenesis of congenital diaphragmatic hernia. *Anat Embryol (Berl).* 1984, 169, 133-139.
13. Keijzer R, Liu J, Deimling J, [et al.]. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000, 156, 1299-1306.
14. Sokol J, Bohn D, Lacro R, [et al.]. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 186, 1085-1090.
15. Cortes R, Keller R, Townsend T, [et al.]. Survival of severe congenital diaphragmatic hernia has morbid consequences. *J Pediatr Surg.* 2005, 40, 36-45.
16. Trachsel D, Selvadurai H, Bohn D, [et al.]. Long-term pulmonary morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol.* 2005, 39, 433-439.
17. Muratore C, Kharasch V, Lund D, [et al.]. Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg.* 2001, 36, 133-140.
18. Danzer E, Davey M, Kreiger P, [et al.]. Fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia in humans: A morphometric study of lung parenchyma and muscularization of pulmonary arterioles. *J Pediatr Surg.* 2008, 43, 1767-1775.
19. Moya F, Thomas V, Romaguera J, [et al.]. Fetal lung maturation in congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 173, 1401-1405.
20. O'Toole S, Sharma A, Karamanoukian H, [et al.]. Tracheal ligation does not correct the surfactant deficiency associated with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996, 31, 546-550.
21. Muratore C, Utter S, Jaksic T, [et al.]. Nutritional morbidity in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001, 36, 1171-1176.
22. Hunt R, Kean M, Stewart M, [et al.]. Patterns of cerebral injury in a series of infants with congenital diaphragmatic hernia utilizing magnetic resonance imaging. *J Pediatr Surg.* 2004, 39, 31-36.
23. Jaillard S, Pierrat V, Dubois A, [et al.]. Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: A population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2003, 75, 250-256.
24. Arena F, Romeo C, Baldari S, [et al.]. Gastrointestinal sequelae in survivors of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Int.* 2008, 50, 76-80.
25. Harrison M, Bressack M, Churg A, de Lorimer A. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. *Surgery.* 1980, 88, 260-268.
26. Harrison M, Adzick N, Bullard K, [et al.]. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero VII: a prospective trial. *J Pediatr Surg.* 1997, 32, 1637-1642.
27. Harrison M, Adzick N, Flake A, [et al.]. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero: VI. Hard-earned lessons. *J Pediatr Surg.* 1993, 28, 1411-1417.

Czy operacje wewnątrzmaciczne są uzasadnione? – perspektywa neonatologa. Część I. Wrodzona Przepuklina Przeponowa.

28. Hedrick M, Ferro M, Filly R, [et al.]. Congenital high airway obstruction syndrome (CHAOS): a potential for perinatal intervention. *J Pediatr Surg.* 1994, 29, 271-274.
29. Hedrick M, Estes J, Sullivan K, [et al.]. Plug the lung until it grows (plug): A new method to treat congenital diaphragmatic hernia in utero. *J Pediatr Surg.* 1994, 29, 612-617.
30. Harrison M, Mychaliska G, Albanese C, [et al.]. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX: Fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be saved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J Pediatr Surg.* 1998, 33, 1017-1022.
31. Benachi A, Dommergues M, Delezoide A, [et al.]. Tracheal obstruction in experimental diaphragmatic hernia: an endoscopic approach in the fetal lamb. *Prenat Diagn.* 1997, 17, 629-634.
32. Harrison M, Albanese C, Hawgood S, [et al.]. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, 185, 730-733.
33. Harrison M, Sydorak R, Farrell J, [et al.]. Fetoscopic temporary tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: prelude to a randomized, controlled trial. *J Pediatr Surg.* 2003, 38, 1012-1020.
34. Harrison M, Keller R, Hawgood S, [et al.]. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med.* 2003, 349, 1916-1924.
35. Keller R, Hawgood S, Neuhaus J, [et al.]. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 2004, 56, 818-825.
36. Heerema A, Rabban J, Sydorak R, [et al.]. Lung pathology in patients with congenital diaphragmatic hernia treated with fetal surgical intervention, including tracheal occlusion. *Pediatr Dev Pathol.* 2003, 6, 536-546.
37. Cannie M, Jani J, De Keyzer F, [et al.]. Evidence and patterns in lung response after fetal tracheal occlusion: Clinical controlled study. *Radiology.* 2009, 252, 526-533.
38. Deprest J, Gratacos E, Nicolaides K, [et al.]. Changing perspectives on the perinatal management of isolated congenital diaphragmatic hernia in europe. *Clin Perinatol.* 2009, 36, 329-347.
39. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, [et al.]. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.* 2005, 40, 1827-1832.
40. Jani J, Keller R, Benachi A, [et al.]. Prenatal prediction of survival in isolated left-sided diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006, 27, 18-22.
41. Donnelly L, Sakurai M, Klosterman L, [et al.]. Correlation between findings on chest radiography and survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Roentgenol.* 1999, 173, 1589-1593.
42. Metkus A, Filly R, Stringer M, [et al.]. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996, 31, 148-151.
43. Lipshutz G, Albanese C, Feldstein V, [et al.]. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997, 32, 1634-1636.
44. Bahlmann F, Merz E, Hallermann C, [et al.]. Congenital diaphragmatic hernia: Ultrasonic measurement of fetal lungs to predict pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999, 14, 162-168.
45. Arkovitz M, Russo M, Devine P, [et al.]. Fetal lung-head ratio is not related to outcome for antenatal diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007, 42, 107-110.
46. Hedrick H, Danzer E, Merchant A, [et al.]. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 422 e421-424.
47. Peralta C, Cavoretto P, Csapo B, [et al.]. Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005, 26, 718-724.
48. Jani J, Nicolaides K, Keller R, [et al.]. Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 30, 67-71.
49. Jani J, Nicolaides K, Benachi A, [et al.]. Timing of lung size assessment in the prediction of survival in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 31, 37-40.
50. Yang S, Nobuhara K, Keller R, [et al.]. Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197, 30 e1-7.
51. Jani J, Nicolaides K, Gratacos E, [et al.]. Fetal lung-to-head ratio in the prediction of survival in severe left-sided diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO). *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 1646-1650.
52. Jani J, Gratacos E, Greenough A, [et al.]. Percutaneous fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005, 48, 910-922.
53. Luks F, Wild Y, Piasecki G, [et al.]. Short-term tracheal occlusion corrects pulmonary vascular anomalies in the fetal lamb with diaphragmatic hernia. *Surgery.* 2000, 128, 266-272.
54. Papadakis K, De Paepe M, Tackett L, [et al.]. Temporary tracheal occlusion causes catch-up lung maturation in a fetal model of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1998, 33, 1030-1037.
55. Bratu I, Flageole H, Laberge J, [et al.]. Surfactant levels after reversible tracheal occlusion and prenatal steroids in experimental diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2001, 36, 122-127.
56. Flageole H, Evrard V, Piedboeuf B, [et al.]. The plug-unplug sequence: An important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J Pediatr Surg.* 1998, 33, 299-303.
57. Nelson S, Hajivassiliou C, Haddock G, [et al.]. Rescue of the hypoplastic lung by prenatal cyclical strain. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005, 171, 1395-1402.
58. Wu J, Ge X, Verbeken E, [et al.]. Pulmonary effects of in utero tracheal occlusion are dependent on gestational age in a rabbit model of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002, 37, 11-17.
59. Roublova X, Verbeken E, Wu J, [et al.]. Effect of tracheal occlusion on peripheral pulmonary vessel muscularization in a fetal rabbit model for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004, 191, 830-836.
60. Davey M, Hedrick H, Mendoza J, [et al.]. Pulmonary epithelial liquid absorption, expressed in relation to alveolar surface area, is reduced in fetal lambs following in utero tracheal occlusion. *Pediatr Pulmonol.* 2002, 34, 278-286.
61. Baird R, Khan N, Flageole H, [et al.]. The effect of tracheal occlusion on lung branching in the rat nitrofen CDH model. *J Surg Res.* 2008, 148, 224-229.
62. Lipsett J, Cool J, Runciman S, [et al.]. Effect of antenatal tracheal occlusion on lung development in the sheep model of congenital diaphragmatic hernia: A morphometric analysis of pulmonary structure and maturity. *Pediatr Pulmonol.* 1998, 25, 257-269.
63. Kohl T, Gembruch U, Filsinger B, [et al.]. Encouraging early clinical experience with deliberately delayed temporary fetoscopic tracheal occlusion for the prenatal treatment of life-threatening right and left congenital diaphragmatic hernias. *Fetal Diagn Ther.* 2006, 21, 314-318.
64. Liao S, Luks F, Piasecki G, [et al.]. Late-gestation tracheal occlusion in the fetal lamb causes rapid lung growth with type II cell preservation. *J Surg Res.* 2000, 92, 64-70.
65. Cannie M, Jani J, De Keyzer F, [et al.]. Lung response to fetal tracheal occlusion is better prior to 29 weeks than after. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 191, S161.
66. Deprest J, Flemmer A, Gratacos E, Nicolaides K. Antenatal prediction of lung volume and in-utero treatment by fetal endoscopic tracheal occlusion in severe isolated congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009, 14, 8-13.
67. Kunisaki S, Barnewolt C, Estroff J, [et al.]. Ex utero intrapartum treatment with extracorporeal membrane oxygenation for severe congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007, 42, 98-104.
68. Boloker J, Bateman D, Wung J, Stolar C. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg.* 2002, 37, 357-366.
69. Betremieux P, Gallot T, de la Pintiére A, [et al.]. Congenital diaphragmatic hernia: Prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based study. *Prenat Diagn.* 2004, 24, 487-493.
70. Beals D, Schloo B, Vacanti J, [et al.]. Pulmonary growth and remodeling in infants with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1992, 27, 997-1001.
71. Hirschl R. Current experience with liquid ventilation. *Paediatr Respir Rev.* 2004, 5 Suppl A, S339-345.
72. Hirschl R, Philip W, Glick L, [et al.]. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003, 38, 283-289.
73. Walker G, Kasem K, O'Toole S, [et al.]. Early perfluorodecalin lung distension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2003, 38, 17-20.
74. Mahieu-Caputo D, Sonigo P, Dommergues M, [et al.]. Fetal lung volume measurement by magnetic resonance imaging in congenital diaphragmatic hernia. *BJOG.* 2001, 108, 863-868.
75. Teramoto H, Yoneda A, Puri P. Gene expression of fibroblast growth factors 10 and 7 is downregulated in the lung of nitrofen-induced diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg.* 2003, 38, 1021-1024.
76. Unger S, Copland I, Tibboel D, Post M. Down-regulation of sonic hedgehog expression in pulmonary hypoplasia is associated with congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2003, 162, 547-555.
77. Mychaliska G, Officer S, Heintz C, [et al.]. Pulmonary elastin expression is decreased in the nitrofen-induced rat model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2004, 39, 666-671.
78. Jesudason E. Challenging embryological theories on congenital diaphragmatic hernia: future therapeutic implications for paediatric surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2002, 84, 252-259.
79. Losada A, Tovar J, Xia H, [et al.]. Down-regulation of thyroid transcription factor-1 gene expression in fetal lung hypoplasia is restored by glucocorticoids. *Endocrinology.* 2000, 141, 2166-2173.
80. Muehlethaler V, Kunig A, Seedorf G, [et al.]. Impaired VEGF and nitric oxide signaling after nitrofen exposure in rat fetal lung explants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008, 294, L110-120.
81. Montedonico S, Nakazawa N, Puri P. Retinoic acid rescues lung hypoplasia in nitrofen-induced hypoplastic foetal rat lung explants. *Pediatr Surg Int.* 2006, 22, 2-8.
82. Major D, Cadenas M, Fournier L, [et al.]. Retinol status of newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int.* 1998, 13, 547-549.
83. Gorincour G, Bouvenot J, Mourot M, [et al.]. Prenatal prognosis of congenital diaphragmatic hernia using magnetic resonance imaging measurement of fetal lung volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005, 26, 738-744.
84. Ruano R, Joubin L, Sonigo P, [et al.]. Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med.* 2004, 23, 353-358.
85. Cannie M, Jani JC, De Keyzer F, [et al.]. Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology.* 2006, 241, 847-853.
86. Jani J, Cannie M, Sonigo P, [et al.]. Value of prenatal magnetic resonance imaging in the prediction of postnatal outcome in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008, 32, 793-799.
87. Lewis D, Reickert C, Bowerman R, Hirschl R. Prenatal ultrasonography frequently fails to diagnose congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997, 32, 352-356.
88. Peralta C, Jani J, Cos T, [et al.]. Left and right lung volumes in fetuses with diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006, 27, 551-554.
89. Ruano R, Aubry M, Barthe B, [et al.]. Quantitative analysis of fetal pulmonary vasculature by 3-dimensional power Doppler ultrasonography in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 1720-1728.
90. Ruano R, de Fatima Yukie Maeda M, Niigaki J, Zugaib M. Pulmonary artery diameters in healthy fetuses from 19 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2007, 26, 309-316.
91. Sokol J, Shimizu N, Bohn D, [et al.]. Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006, 195, 470-477.
92. Broth R, Wood D, Rasanen J, [et al.]. Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol.* 2002, 187, 940-945.