

Συγγενής διαφραγματοκήλη. Αποτελεσματικότητα θεραπευτικού πρωτοκόλλου με εφαρμογή όρων των σύγχρονων μέσων αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξαιμίας

Ξ. Ρούσσης¹, Χ. Αγακίδης², C. Hajivassiliou³, R. Carachi³, E. Ραχμάνν¹,
E. Αγακίδου, A. Ζαβιτσανάκης¹

¹ Α' Κλινική Χειρουργικής Παιδών Α.Π.Θ.

² Neonatal Unit, Aberdeen Maternity Hospital, Scotland, U.K.

³ Department of Paediatric Surgery, Surgical Neonatal Intensive Care Unit, Royal Hospital for Sick Children (R.H.S.C.), Yorkhill, Glasgow, Scotland, U.K.

Roussis X, Agakidis Ch, Hajivassiliou C, Carachi R, Rahmani E, Agakidou E, Zavitsanakis A. Congenital diaphragmatic hernia. The effectiveness of a treatment protocol including advanced therapeutic modalities for refractory hypoxemia.

1st Pediatric Clinic of Surgery, Aristotle University of Thessaloniki, Greece, Neonatal Unit Aberdeen Maternity Hospital, Scotland, U.K.,

Department of Paediatric Surgery, Surgical Neonatal Intensive Care Unit, Royal Hospital for Sick Children (R.H.S.C.), Yorkhill, Glasgow, Scotland, U.K. *Paediatr N Gr* 2009, 21: 225-234.

Περίληψη. Νέα θεραπευτικά μέσα αντιμετώπισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως η εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) και μερικός αερισμός με υγρό (partial liquid ventilation, PLV), έχουν δώσει ελπίδες για μια πιο αποτελεσματική υποστήριξη νεογνών με συγγενή διαφραγματοκήλη (ΣΔΚ). Σκοπός: Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας πρωτοκόλλου αντιμετώπισης νεογνών με ΣΔΚ που συμπεριλαμβάνει εφαρμογή υψηλού αερισμού, εισπνεόμενου οξειδίου του αζώτου (iNO), ECMO και PLV. Ασθενείς και μέθοδοι. Μελετήθηκαν προγραμματισμένα όλα τα νεογνά με ΣΔΚ, τα οποία εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών της Χειρουργικής Παιδών του Νοσοκομείου Yorkhill, Glasgow, Scotland, μεταξύ των ετών 1997-2002. Μετά την εισαγωγή τους στη μονάδα άρχισε η αντιμετώπιση της υποξαιμίας με βάση το πρωτόκολλο και κλιμακωνόταν ανάλογα με την κλινική εκτίμηση, τα αέρια αίματος και τις τιμές των δεικτών εκτίμησης της οξυγόνωσης. Η έκβαση αξιολογήθηκε από την πορεία των δεικτών εκτίμησης της οξυγόνωσης και τη θνητότητα.

Abstract. The application of new therapeutic modalities including extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and partial liquid ventilation (PLV) has intensified the debate on the management of congenital diaphragmatic hernia (CDH). The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a treatment protocol including high frequency ventilation (HFOV), inspired NO (iNO), ECMO and PLV, scaled as required, in treating refractory hypoxemia and decreasing the mortality of infants with CDH. Patients and methods: This is a prospective study of neonates with CDH admitted over a 6-year period (1997-2002) in the Surgical Neonatal Intensive Care, Yorkhill Hospital, Glasgow, Scotland, where optimal respiratory support was available as clinically required. The oxygenation indexes were measured longitudinally and the actual mortality was compared with the predictive mortality risk (PMR). Results: Of the 43 CDH neonates admitted during the study period, 25 (58%) were treated with conventional ventilation, 16 (37%) with HFOV, and 10 were placed on ECMO (with PLV in 8/10). 42/43 were operated. 7 neo-

Αποτελέσματα. Στο διάστημα της μελέτης εισήχθησαν 43 νεογνά με ΣΔΚ. Από αυτά, 25 (58%) χρειάστηκαν συμβατικό αερισμό, 16 (37%) υψίσυχνο αερισμό και 10 χρειάστηκαν ECMO (με PLV σε 8/10). 42/43 χειρουργήθηκαν. Απεβίωσαν 7, από τα οποία τα 3 είχαν τοποθετηθεί σε ECMO/PLV. Παρατηρήθηκε προοδευτικά σημαντική βελτίωση των δεικτών οξυγόνωσης, κυρίως στα νεογνά που επιβίωσαν. Η συνολική θνητότητα (16%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την προβλεπόμενη θνητότητα (PMR 0.36) ($p=0.018$, OR = 2.89). Στα νεογνά που τοποθετήθηκαν σε PLV αυξήθηκε ο όγκος των πνευμόνων. Συμπεραίνεται ότι η εφαρμογή των νεότερων μεθόδων αντιμετώπισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως είναι ο HFOV, το iNO, η ECMO και η PLV, κλιμακούμενων ανάλογα με τις ανάγκες, αντιμετωπίζει αποτελεσματικά την ανθεκτική υποξαιμία και ελαττώνει τη θνητότητα νεογνών με ΣΔΚ.

Λέξεις-κλειδιά: Συγγενής διαφραγματοκήλη, αερισμός με υγρό, ανθεκτική υποξαιμία, εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη, θνητότητα, υψίσυχνος αερισμός.

ates died (16%), 3 of which were placed on ECMO/PLV. The oxygenation indexes showed a progressive significant improvement, more evident in the survivors. The actual mortality rate was significantly lower than the predictive mortality (PMR 0.36) ($p=0.018$, OR = 2.89). In neonates treated with PLV a significant increase in lung volume was observed. We conclude that the application of advanced treatment modalities for refractory hypoxemia including HFOV, iNO, ECMO and PLV as clinically required is effective in treating refractory hypoxemia and decreasing the mortality of neonates with CDH.

Key words: Congenital diaphragmatic hernia, extracorporeal membrane oxygenation, High frequency ventilation, liquid ventilation, mortality, refractory hypoxemia.

Εισαγωγή

Η συγγενής διαφραγματοκήλη (ΣΔΚ) έχει επίπτωση που κυμαίνεται μεταξύ 1: 2000 έως 1: 5000 σε γεννήσεις ζώντων, και είναι συχνότερη στα αγόρια από ότι στα θήλεα με αναλογία 2:1.¹ Η εμφάνισή της είναι συνήθως σποραδική και μπορεί να συνδέεται με τις τρισωμίες 18, 21 και 22, ενώ έχουν περιγραφεί και οικογενείς περιπτώσεις. Η συχνότερη ΣΔΚ είναι η διαφραγματοκήλη Bochdalek και συνοδεύεται από διάφορου βαθμού υποπλασία των πνευμόνων.

Η θνητότητα της ΣΔΚ διαφέρει σημαντικά από κέντρο σε κέντρο και κυμαίνεται από 7% μέχρι 60%.²⁻⁸ Οι σημαντικότεροι παράγοντες που καθορίζουν τη θνητότητα της νόσου είναι οι υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται η πνευμονική υποπλασία και η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση.^{9,10} Ωστόσο, οι εξελίξεις στη νεογνική καρδιο-αναπνευστική υποστήριξη έχουν δημιουργήσει νέες συνθήκες και όρους στην αντιμετώπιση της ΣΔΚ και των επιπλοκών της. Τα νέα θεραπευτικά μέσα περιλαμβάνουν τη χρήση εισπνεομένου NO (iNO), υψίσυχνου αερισμού (HFOV), επιφανειοδραστικού παράγοντα (ΕΔΠ), εξωσωματικής οξυγόνωσης δια μεμβράνης (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO), μερικού αερισμού με υγρό (partial liquid ventilation, PLV) και στοχεύουν στη βελτίωση της οξυγόνωσης και την προστασία του πνεύμονα από το βαρότραυμα.¹¹ Η συμβατική αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας των νεογνών με αναπνευστήρα εί-

ναι αρκετή για να επιτευχθεί η επιβίωση των περισσότερων από αυτά. Τα πιο σύγχρονα μέσα αντιμετώπισης της ΣΔΚ είναι η ECMO και PLV, τα οποία εφαρμόζονται μόνο σε εκείνα τα νεογνά που δεν ανταποκρίνονται σε ιδανικές συνθήκες αναπνευστικής και χειρουργικής υποστήριξης ή σε εκείνα στα οποία απαιτείται η εφαρμογή υψηλών πιέσεων του αναπνευστήρα, που μπορεί να προκαλέσει βαριά βλάβη των πνευμόνων.

Η ECMO είναι η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και ανταλλαγής των αερίων με σκοπό την προσωρινή υποστήριξη των ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Η λειτουργία της συσκευής ECMO βασίζεται στη μεταφορά του οξυγόνου στο αίμα δια μέσου μίας ημιδιαπερατής μεμβράνης. Η ECMO χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ΣΔΚ για πρώτη φορά το 1977 σε τρία νεογνά, από τα οποία επιβίωσε το ένα.¹² Ακολούθησαν πολυκεντρικές μελέτες στις Η.Π.Α., οι οποίες απέδειξαν την ανωτερότητα της θεραπείας με ECMO των πασχόντων νεογνών με σοβαρή υποξυγοναιμία σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους.¹³⁻¹⁵

Ο PLV είναι τεχνική κατά την οποία η ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες επιτυγχάνεται με τη διοχέτευση ειδικών υγρών που ονομάζονται perfluorocarbons - περφθοράνθρακες (ΠΦΑ) στους πνεύμονες διαμέσου του κυκλώματος του αναπνευστήρα. Μπορεί να εφαρμοστεί με κοινούς αναπνευστήρες, συμβατικούς ή υψίσυχνους. Οι ΠΦΑ είναι αδρανείς ουσίες, που έχουν

εξαιρετική δυνατότητα μεταφοράς O_2 και CO_2 (50 mL O_2 /dL και 160-210 mL CO_2 /dL).¹⁶ Όταν διοχετεύονται στους πνεύμονες, κατανέμονται ομοιόμορφα και μεταφέρουν O_2 και CO_2 προς και από τις κυψελίδες, αντίστοιχα, υποκαθιστώντας τη λειτουργία των αερίων που διοχετεύονται στον πνεύμονα με τους συμβατικούς τρόπους μηχανικού αερισμού. Επιπλέον, οι ΠΦΑ έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και δεν επηρεάζουν δυσμενώς την ποσότητα και λειτουργία του ΕΔΠ, ο οποίος είναι αδιάλυτος σε αυτούς.^{17,18} Ο ΠΦΑ που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι η περφλουροδεκαλίνη (ΠΦΔ). Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα ΣΔΚ έδειξαν ότι η ΠΦΔ αυξάνει την ενδοτικότητα των πνευμόνων και βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων.^{19,20} Οι Major και συν. (1995) σε νεογνώντα πρόβατα με ΣΔΚ έδειξαν ότι ο υγρός αερισμός βελτίωσε την οξεοβασική ισορροπία, την ανταλλαγή των αερίων και την επιβίωση, συγκριτικά με το συμβατικό αερισμό.¹⁹ Επιπλέον, οι Wilcox και συν. (1997) ανέφεραν ότι με τη χρήση υγρού αερισμού, εκτός από τη βελτίωση στην ανταλλαγή των αερίων και την οξεοβασική ισορροπία, ενισχύθηκε η αποτελεσματικότητα του iNO, με αποτέλεσμα περαιτέρω βελτίωση της οξυγόνωσης και ελάττωση της πνευμονικής υπέρτασης.²⁰ Ο PLV έχει χρησιμοποιηθεί σε ελάχιστα κέντρα για την αντιμετώπιση της ΣΔΚ σε νεογνά και η εμπειρία είναι πολύ μικρή.

Η μελέτη αυτή έχει σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής αντιμετώπισης νεογνών με ΣΔΚ που εφαρμόζεται σε ένα από τα πιο σύγχρονα κέντρα εντατικής νοσηλείας νεογνικής χειρουργικής, στο Royal Hospital for Sick Children (RHSC), Yorkhill της Γ्लाσκώβης της Σκωτίας. Καταγράφεται η κλημάκωση των διαθέσιμων θεραπευτικών μέτρων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται ECMO και PLV, και η επίδρασή τους στον αερισμό και την οξυγόνωση καθώς και στην επιβίωση.

Ασθενείς και μέθοδοι

Μελετήθηκαν προγραμματισμένα όλα τα νεογνά με ΣΔΚ, τα οποία εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών της Χειρουργικής Παίδων του νοσοκομείου Yorkhill, Glasgow, Scotland, μεταξύ των ετών 1997-2002. Μετά την εισαγωγή τους στη μονάδα γινόταν εκτίμηση της αναπνευστικής ανεπάρκειας με υπολογισμό των δεικτών εκτίμησης της οξυγόνωσης. Στη συνέχεια, καθοριζόταν η κατάλληλη αναπνευστική υποστήριξη, η οποία κλιμακωνόταν ανάλογα με την κλινική εκτίμηση, τα αέρια αίματος, τα συυπάρχοντα προβλήματα όπως είναι η παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, και την ανταπόκριση στην

προηγηθείσα αντιμετώπιση.

Για την υποστήριξη του αναπνευστικού χρησιμοποιήθηκε συμβατικός αερισμός (CMV, Conventional Mandatory Ventilation) ή συγχρονισμένος αερισμός (SIMV, Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation), iNO, HFOV και ECMO με PLV. Το iNO χορηγούνταν μαζί με τον συμβατικό ή υψίσυχο αερισμό, προή μετεχειρητικά, για την αντιμετώπιση της παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης. Η ECMO εφαρμόζοταν στις περιπτώσεις όπου τουλάχιστον ένας από τους δείκτες εκτίμησης της οξυγόνωσης ξεπερνούσε τα όρια που θεωρούνται ότι προδικάζουν κακή έκβαση. Κύριες αντενδείξεις εφαρμογής ECMO ήταν βάρος γέννησης μικρότερο των 2 Kg, προηγηθείς αερισμός με θετικές πιέσεις για περισσότερες από 7 ημέρες, συγγενής ή επίκτητη βλάβη του ΚΝΣ και αποδεδειγμένη NEK.

Ο PLV εφαρμόζοταν στα νεογνά μετά τη σύνδεσή τους στην ECMO. Γινόταν έγχυση ΠΦΔ στο αναπνευστικό δένδρο έως ότου γεμίσει μέχρι και τον τραχειοσωλήνα που πρόβαλλε από το στόμα του νεογνού. Στη συνέχεια εφαρμόζοταν σταθερή θετική ενδοπνευμονική πίεση ίση με 3-7 mmHg. Δύο φορές την ημέρα εφαρμόζοταν μηχανικός αερισμός για 30 λεπτά και στο τέλος του διαλείμματος αυτού γινόταν ανανέωση όλης της ποσότητας της ΠΦΔ. Ο PLV εφαρμόζοταν για όσο χρονικό διάστημα ήταν απαραίτητο, με μέγιστη διάρκεια τρεις εβδομάδες.

Η χειρουργική διόρθωση της ΣΔΚ γινόταν μετά τη σταθεροποίηση του νεογνού, και συγκεκριμένα όταν τα αέρια αίματος διατηρούσαν σε ικανοποιητικά επίπεδα με $FiO_2 \leq 0.4$ και ήπιο αερισμό και δεν υπήρχαν σημεία σοβαρής δεξιοαριστερής διαφυγής διαμέσου του αρτηριακού πόρου, ή μετά την τοποθέτηση του νεογνού σε ECMO/PLV.

Καταγράφηκαν τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά όλων των νεογνών και ο τρόπος αντιμετώπισης που απαιτήθηκε σε κάθε περίπτωση. Σε όλα τα νεογνά γινόταν έλεγχος αερίων και οξεοβασικής ισορροπίας του αίματος σε τακτά χρονικά διαστήματα, με ταυτόχρονη καταγραφή των στοιχείων του αναπνευστήρα ή της ECMO σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι χρόνοι των μετρήσεων ήταν: κατά την εισαγωγή και αμέσως πριν από τη σύνδεση με τον δικό μας μηχανικό αερισμό και στην συνέχεια στις 2, 6, 12, 24, 48 ώρες, στις 5 και 7 ημέρες και αμέσως πριν από την αποσωλήνωση του νεογνού ή την αποσύνδεσή τους από το κύκλωμα της ECMO.

Από τα αέρια αίματος και τις παραμέτρους υποστήριξης του αναπνευστικού κατά τη στιγμή της αιμοληψίας υπολογίζονταν με τη βοήθεια ηλεκτρονικού

υπολογιστή οι δείκτες οξυγόνωσης, δηλαδή ο δείκτης οξυγόνωσης [$\Delta O = (\text{MAPXFiO}_2) \times 100 / \text{PaO}_2$], το αρτηριο-κυψελιδικό πηλίκο της μερικής πίεσης του οξυγόνου a/APO_2 ($a/\text{APO}_2 = \text{PaO}_2 / (713\text{XFiO}_2) - \text{PaCO}_2$) και η κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά της μερικής πίεσης του οξυγόνου [$\text{AaDO}_2 = (713\text{XFiO}_2) - (\text{PaCO}_2) - \text{PaO}_2$]. Τιμές των δεικτών οξυγόνωσης που προδικάζουν βαριά πρόγνωση είναι $\Delta O > 40$, aADO_2 (mmHg) > 600 , $a/\text{APO}_2 < 0.05$. Αν τα νεογνά δεν βρίσκονταν σε μηχανικό αερισμό, υπολογίζονταν μόνο η AaDO_2 και το a/APO_2 .

Επίσης, υπολογίστηκε η προβλεπόμενη θνητότητα (PMR, Predictive Mortality Risk), με βάση τον τύπο που προτάθηκε από την Ομάδα Μελέτης της Συγγενούς Διαφραγματοκήλης (The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group): $\text{PMR} = 1 - 1 [1 + e^x]^{-1}$, όπου $x = 4,6751 - (\text{βάρους γέννησης} \times 0,7994) - (\text{Apgar score 5 min} \times 0,48188)$ και $e = n$ βάση των Νεπερίων λογαρίθμων (~2,7).¹⁵ Ο PMR εκτιμάται στα πρώτα 5 λεπτά μετά τη γέννηση από το βάρος γέννησης και το Apgar score στο 5^ο λεπτό και οι τιμές του κυμαίνονται από 0, που είναι η χαμηλότερη πιθανότητα θανάτου, μέχρι 1, που αντιπροσωπεύει την υψηλότερη πιθανότητα θανάτου (100%).^{15,21}

Στις περιπτώσεις όπου εφαρμόστηκε PLV, εκτιμήθηκε επιπλέον η μεταβολή της επιφάνειας του πνεύμονα με ηλεκτρονική ανασύσταση των ακτινογραφιών με το πρόγραμμα Image Tool, UTHSCSA.

Στατιστική ανάλυση

Για τις ποσοτικές μεταβλητές υπολογίστηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Η εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των ποσοτικών μεταβλητών έγινε με τις μη παραμετρικές δοκιμασίες Mann-Whitney test και την Kruskal Wallis ANOVA, γιατί δεν ακολουθούσαν όλες οι μεταβλητές κανονική κατανομή, ενώ η σύγκριση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με το Fisher's exact test. Για τις συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής Spearman. Ως όριο σημαντικότητας λήφθηκε το επίπεδο $p=0.05$. Οι υπολογισμοί και η στατιστική ανάλυση έγιναν με τη βοήθεια των προγραμμάτων Excel for Windows XP®, SPSS 16 for Windows® και GtaphPad InStat 3.

Αποτελέσματα

Κλινικά δεδομένα

Στο διάστημα της μελέτης εισήχθησαν 43 νεογνά με διαγνωσμένη ΣΔΚ. Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον πίνακα 1. Συνοδές συγγενείς ανωμαλίες υπήρχαν σε 14 νεογνά, σε 6 από τα οποία ήταν μείζονες: συγγενής καρδιοπάθεια σε 3 νεογνά, από τα οποία σε 1 ήταν κυανωτική (τετραλογία Fallot), σύνδρομο Denys Drash με WT1 μετάλλαξη σε 1 νεογνό, πεταλοειδής νεφρός και ατελής στροφή του εντέρου σε 1 και τρισωμία 21 σε 1 νεογνό. Σε 1 νεογνό διαγνώστηκε φαινοϋλκετονουρία. Σε 14 νεογνά παρουσιάστηκαν μια ή περισσότερες επιπλοκές στη διάρ-

Πίνακας 1. Περιγεννητικά χαρακτηριστικά των νεογνών με συγγενή διαφραγματοκήλη (ΣΔΚ) σε σχέση με την έκβαση.

	Νεογνά που επέζησαν	Νεογνά που απεβίωσαν	p	OR (95 % CI)
No (%)	36 (83.7)	7 (16.2)		
ΒΓ (g, x ± SD)	2786±669	2314±623	0.09	0.32 (0.08-1.26)
ΗΚ (wks, x ± SD)	37.8±2.6	36.4±2.4	0.22	0.83 (0.62-1.12)
Άρρεν φύλο [n (%)]	21 (58)	4 (57)	1.0	1.05 (0.20-5.40)
Προγεννητικά στεροειδή [n (%)]	4 (11.1)	1 (14.3)	0.39	0.75 (0.07-7.93)
Προγεννητική διάγνωση [n (%)]	12 (33.3)	4 (57.1)	0.39	0.38 (0.07-1.95)
Δεξιά εντόπιση ΣΔΚ [n (%)]	10 (27.8)	2 (28.6)	1.00	0.96 (0.16-5.79)
Αναζωογόνηση στον τοκετό [n (%)]	27 (75)	6 (85.7)	1.0	0.50 (0.05-4.73)
APGAR score 1ο min (x ± SD)	5.8±2.6	5.0±3.1	0.47	0.89 (0.65-1.21)
APGAR score 5ο min (x ± SD)	7.0±2.2	5.04±2.6	0.11	0.75 (0.52-1.08)
Ηλικία εισαγωγής (ημέρες, x ± SD)	1.36±2.2	1.29±3.0	0.95	1.02 (0.70-1.47)
Ηλικία στην εγχείρηση (ημέρες, x ± SD)	3.2±3.4	5.8±6.4	0.14	1.15 (0.95-1.40)
Διάρκεια νοσηλείας (x ± SD)	55.7±53	29.7±24.7	0.22	0.98 (0.96-1.01)
Επιφανειοδραστικός παράγοντας [n (%)]	20 (55.6)	2 (28.6)	0.24	3.12 (0.53-18.29)
ECMO ± PLV [n (%)]	7 (20.4)	3 (42)	0.39	0.32 (0.06-1.78)
Διάρκεια ECMO (ημέρες, x ± SD)	13.4±7.4 (4-25)	15.7±12.5 (3-28)	0.71	1.04 (0.88-1.22)
Διάρκεια PLV (ημέρες, x ± SD)	7.4±3.3 (5-13)	6.5±0.7 (6-7)	0.73	0.843 (0.37-1.90)

ΒΓ: Βάρος γέννησης, ΗΚ: Ηλικία κύησης, ECMO: εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης; PLV: μερικός αερισμός με υγρό

κεια της νοσηλείας τους, οι οποίες ήταν παραμένουσα πνευμονική υπέρταση (v=7), πνευμοθώρακας (v=2), εγκεφαλική αιμορραγία (1 στην εισαγωγή και 1 στη διάρκεια της ECMO), σήψη (v=2), γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (v=8), από τα οποία σε 5 έγινε θολοπύκωση του διαφράγματος κατά Nissen

Αντιμετώπιση

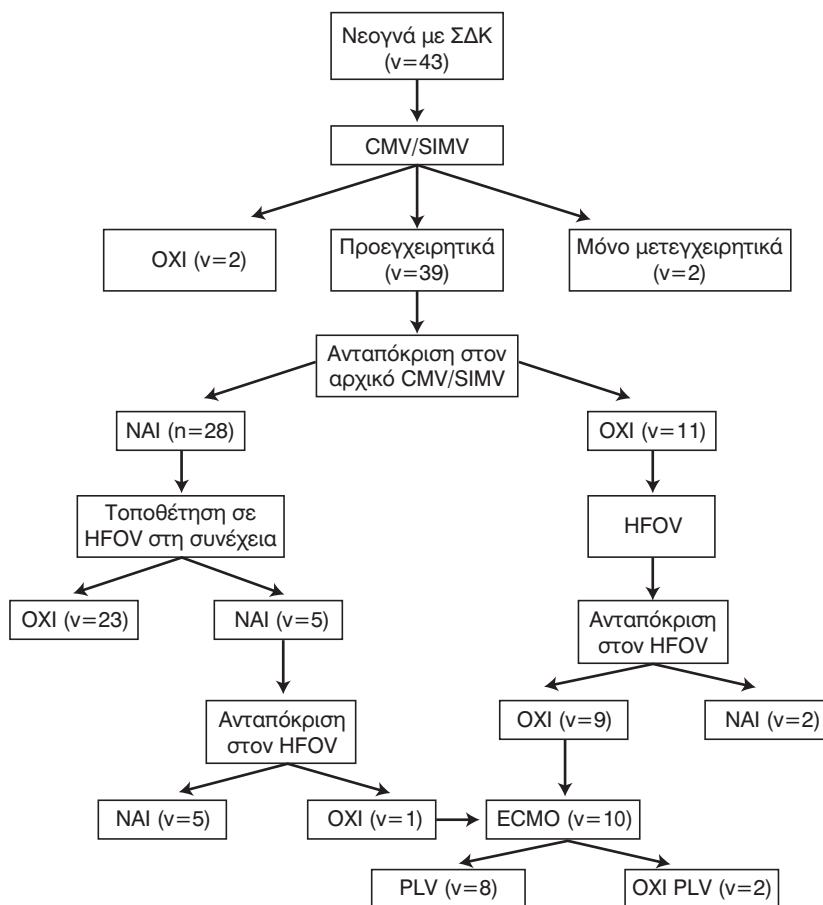
Από τα 43 νεογνά, τα 39 υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό αμέσως μετά την εισαγωγή τους, 1 δεν τοποθετήθηκε σε μηχανικό αερισμό, γιατί παρουσίαζε σοβαρή εγκεφαλική αιμορραγία κατά την εισαγωγή του στη μονάδα, ενώ 3 είχαν ήπια αναπνευστική δυσχέρεια και δεν χρειάζονταν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής προεχειρητικά. Από τα 3 τελευταία νεογνά, τα 2 υποστηρίχθηκαν με μηχανικό αερισμό μετεχειρητικά. Η κλιμάκωση της αντιμετώπισης ανάλογα με τη βαρύτητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία φαίνεται σχηματικά στην εικόνα 1. Μονοξείδιο του αζώτου (iNO) χορηγήθηκε προεχειρητικά ή μετεχειρητικά σε 9 νεογνά, από τα οποία τα δύο αντιμετωπίστηκαν με συμβατικό αερισμό και τα 7 με HFOV. Θερα-

πεία με ECMO χρειάστηκαν συνολικά 10/43 νεογνά (23.3%). Τα 5 συνδέθηκαν με φλεβο-φλεβική ECMO και τα 5 με φλεβο-αρτηριακή η οποία στη συνέχεια αλλιάχθηκε σε φλεβο-φλεβική. Οκτώ από τα 10 νεογνά που υποστηρίχθηκαν με ECMO έλαβαν PLV με ΠΦΔ. Δυο από τα νεογνά που υποβλήθηκαν σε ECMO δεν τοποθετήθηκαν σε PLV, γιατί το ένα παρουσίασε εγκεφαλική αιμορραγία και το άλλο έπασχε από τρισωμία 21.

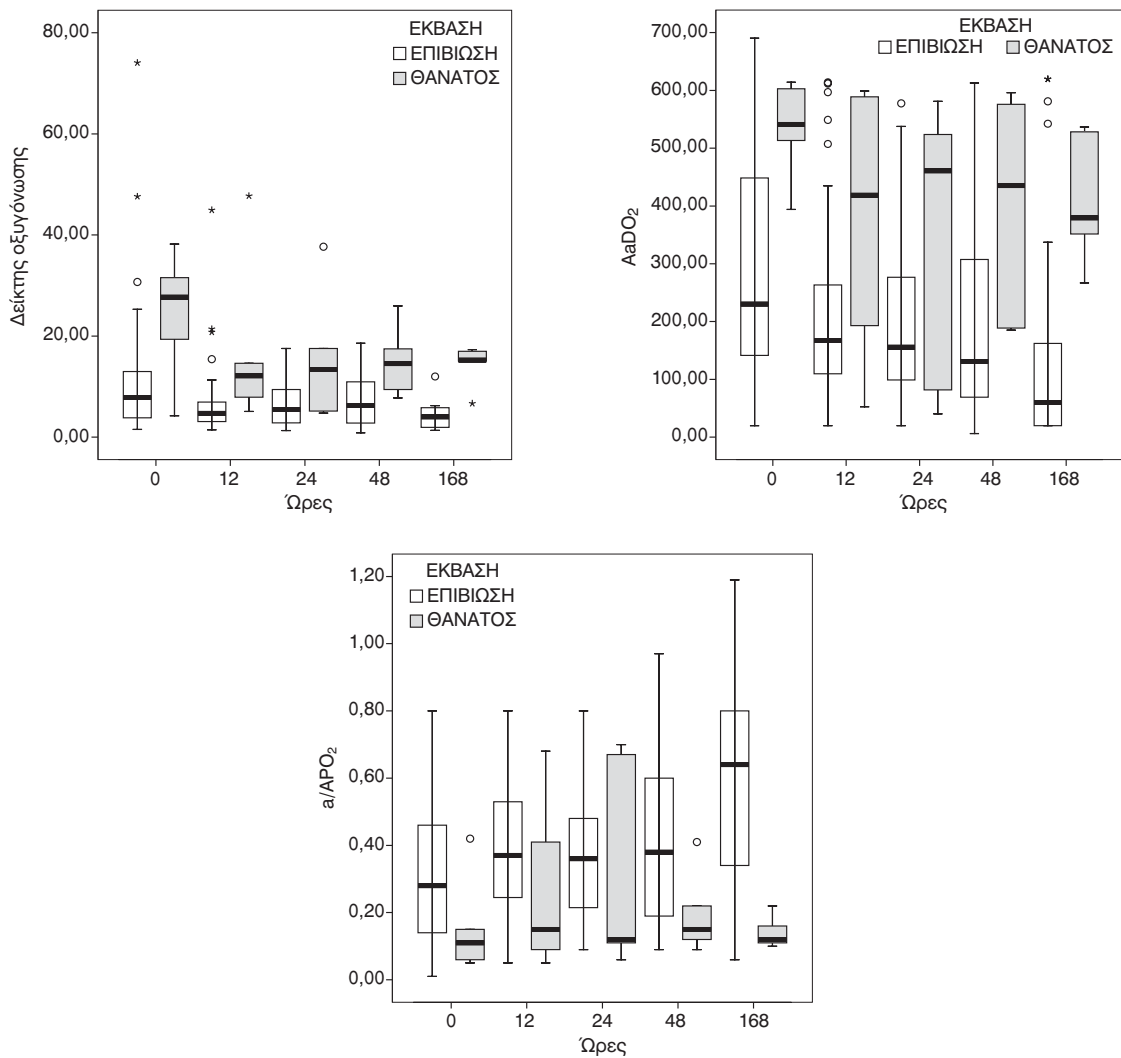
Σε χειρουργική διόρθωση της ΣΔΚ υποβλήθηκαν 42 νεογνά, ενώ 1 δεν χειρουργήθηκε, γιατί παρουσίαζε σοβαρού βαθμού εγκεφαλική αιμορραγία κατά την εισαγωγή του στη μονάδα. Στον πληθυσμό που υποστηρίχθηκε με ECMO η χειρουργική διόρθωση της ΣΔΚ γινόταν κατά τη διάρκεια σύνδεσης του ασθενούς στην εξωσωματική κυκλοφορία.

Ανταπόκριση στη θεραπεία και έκβαση

Η αποτελεσματικότητα του πρωτοκόλλου αντιμετώπισης αξιολογήθηκε με βάση την πορεία των δεικτών αερισμού και οξυγόνωσης κατά τις πρώτες 7 ημέρες μετά την εισαγωγή και με την τελική έκβαση. Στη διάρ-



Εικ. 1. Σχηματική παράσταση της αντιμετώπισης των νεογνών με ΣΔΚ που μελετήθηκαν.



Εικ. 2. Πορεία του δείκτη οξυγόνωσης, της κυψελιδο-αρτηριακής διαφοράς της μερικής πίεσης οξυγόνου (AaDO₂) και του αρτηριο-κυψελιδικού πηλίκου της μερικής πίεσης οξυγόνου (a/APO₂) κατά τις πρώτες 7 ημέρες της παρακολούθησης.

κεια της παρακολούθησης οι μέσες τιμές των δεικτών εκτίμησης αερισμού και οξυγόνωσης παρουσίασαν σημαντική βελτίωση, δηλαδή ελαττώθηκαν ο ΔO (p=0.029) και η AaDO₂ (p=0.004, Kruskal-Wallis ANOVA) και αυξήθηκε η a/APO₂ (p<0.0001). Η βελτίωση αφορούσε κυρίως τα νεογνά που επιβίωσαν, στα οποία όλοι οι δείκτες βελτιώθηκαν πολύ σημαντικά (p=0.003, p=0.003, p=0.034 για a/APO₂, AaDO₂ και ΔO, αντίστοιχα, Kruskal-Wallis ANOVA). Αντίθετα, στα νεογνά που απεβίωσαν κανένας από τους δείκτες δε μεταβλήθηκε σημαντικά κατά την παρακολούθηση (Εικ. 2).

Έξη νεογνά απεβίωσαν πριν από την έξοδο από την κλινική, σε μέση ηλικία 29.7 ημερών (SD 24.6 ημέρες, όρια 2 – 67 ημέρες), ενώ 1 που έπασχε από βαριά τετραλογία Fallot απεβίωσε σε ηλικία 12 μηνών.

Η συνολική θνητότητα ήταν 16%. Η προβλεπόμενη θνητότητα (PMR 0.36) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την πραγματική θνητότητα (p=0.018, Odds ratio = 2.89). Η σύγκριση μεταξύ των νεογνών που επέζησαν και εκείνων που απεβίωσαν έδειξε ότι οι δυο ομάδες ήταν συγκρίσιμες ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, αλλά διέφεραν σημαντικά ως προς τους παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης. Συγκεκριμένα, τα νεογνά που απεβίωσαν είχαν σημαντικά υψηλότερο PMR (p= 0.026, Πίν. 2) και παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα συγγενούς καρδιοπάθειας ή/και παραμένουσας πνευμονικής υπέρτασης, καθώς και σημαντικά χαμηλότερο a/APO₂ και AaDO₂ (Πίν. 3), ενώ δεν υπήρχε διαφορά ως προς την εντόπιση της ΣΔΚ ούτε το φύλο.

Η σύγκριση των δεικτών αερισμού και οξυγόνω-

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου για κακή έκβαση στα νεογνά με ΣΔΚ που επέζησαν και σε αυτά που απεβίωσαν

	Νεογνά που επέζησαν	Νεογνά που απεβίωσαν	p	OR (95 % CI)
No	36 (83.7)	7 (16.2)		
PMR	0.323±0.22	0.555±0.23	0.014	81.4 (1.64-4028.6)
Σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες [n (%)]	4 (11.1)	2 (28.6)	0.25	0.31 (0.04-2.18)
ΠΠΥ [n (%)]	4 (11)	3 (43)	0.07	0.17 (0.03-1.03)
ΔΟ στην εισαγωγή (x± SD)	19.8±43.8	24.7±10.8	0.77	1.00 (0.98-1.02)
AaDO ₂ στην εισαγωγή (mm Hg, x± SD)	287±199	546±78	0.002	1.00 (1.00-1.01)
a/APO ₂ στην εισαγωγή (x± SD)	0.32±0.21	0.14±0.13	0.037	0.0005 (0.00-1.64)

ΣΔΚ: συγγενής διαφραγματικήλη, PMR: προβλεπόμενος κίνδυνος θανάτου, ΠΠΥ: παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, ΔΟ: Δείκτης οξυγόνωσης, AaDO₂: κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά μερικής πίεσης του οξυγόνου, a/APO₂: αρτηριο-κυψελιδικό πηλίκο μερικής πίεσης του οξυγόνου

Πίνακας 3. Προβλεπόμενη (PMR) και πραγματική θνητότητα στα νεογνά με ΣΔΚ

	PMR	Πραγματική θνητότητα % (v/N)*	p	OR (95 % CI)
Σύνολο	0.36	0.16 (7/43)	0.018	2.89 (1.17-7.61)
Νεογνά που δεν τοποθετήθηκαν σε ECMO±PLV	0.32	0.11 (4/33)	0.026	3.41 (1.11-10.53)
Νεογνά που τοποθετήθηκαν σε ECMO±PLV	0.49	0.30 (3/10)	0.33	2.24 (0.55-9.17)

* v/N: νεογνά που απεβίωσαν/σύνολο

σης μεταξύ των νεογμών που επέζησαν και εκείνων που απεβίωσαν, έδειξε ότι σε όλη τη διάρκεια της μελέτης το a/APO₂ ήταν χαμηλότερο, ενώ, αντίθετα, οι τιμές των δεικτών AaDO₂ και ΔΟ ήταν υψηλότερες στα νεογνά που απεβίωσαν συγκριτικά με εκείνα που επέζησαν, στις αντίστοιχες χρονικές στιγμές (Εικ. 2). Οι διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων ήταν σημαντικές για τις περισσότερες χρονικές στιγμές (δοκιμασία Mann Whitney).

Η εκτίμηση του όγκου του πνευμονικού παρεγχύματος πριν και μετά την εφαρμογή της PLV έδειξε μέση εκατοστιαία αύξηση της ακτινογραφούμενης επιφάνειας του σύστοιχου πνεύμονα κατά 272% και του αντίστοιχου πνεύμονα κατά 51%.

Συζήτηση

Από τα ευρήματα της μελέτης αυτής φαίνεται ότι η εφαρμογή του υπό μελέτη πρωτοκόλλου αντιμετώπισης της ΣΔΚ, σύμφωνα με το οποίο όλα τα νεογνά ήταν δυνατικά υποψήφια για τη χρησιμοποίηση όλων των σύγχρονων μέσων αντιμετώπισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας, ανάλογα με τις ανάγκες, είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης και της επιβίωσης.

Η αποτελεσματικότητα διαπιστώθηκε καταρχήν

από την παρακολούθηση των δεικτών οξυγόνωσης μηχανικού αερισμού, δηλαδή του ΔΟ, της AaDO₂ και του a/APO₂, η οποία έδειξε ότι οι μέσες τιμές τους παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές προς την πλευρά της βελτίωσης. Επιπλέον, φάνηκε ότι η βελτίωση των δεικτών ήταν μικρότερη στα νεογνά που απεβίωσαν. Ορισμένα από τα νεογνά που δεν απάντησαν σε κανένα από τα μέσα θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν είχαν σοβαρή πνευμονική υποπλάσια και βαριά παραμένουσα πνευμονική υπέρταση, οι οποίες επιβαρύνουν σημαντικά την πρόγνωση.^{22,23} Άλλα από τα νεογνά που απεβίωσαν είχαν βαριές επιπλοκές, όπως εγκεφαλική αιμορραγία και βαριές συγγενείς διαμαρτίες, ώστε δεν πληρούσαν τα κριτήρια εφαρμογής ECMO/PLV. Επομένως στις τελευταίες περιπτώσεις, η μη βελτίωση των δεικτών οξυγόνωσης δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αποτυχία του θεραπευτικού πρωτοκόλλου.

Ένα πολύ σημαντικό κριτήριο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ήταν η επίδραση στην επιβίωση. Η αναφερόμενη στο διεθνή ιατρικό τύπο θνητότητα των νεογμών με ΣΔΚ διαφέρει πολύ μεταξύ των μελετών. Παράγοντες που συμβάλουν στις διαφορές αυτές είναι οι διαφορές στη βαρύτητα της νόσου, τα κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιού-

νται σε κάθε μελέτη, και κυρίως οι διαφορές στο τρόπο αναπνευστικής υποστήριξης, στα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας και τα κριτήρια εφαρμογής ECMO.^{14,24,25} Οι Haricharan και συν., σε ανασκόπηση των αποτελεσμάτων της μελέτης που έγινε από τον Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), βρήκαν ότι η θνητότητα μεταξύ των 2678 νεογνών με ΣΔΚ στα οποία εφαρμόστηκε ECMO ήταν 52%.⁸ Σε συστηματική ανάλυση των μη τυχαιοποιημένων μελετών, οι Morini και συν. σύγκριναν τη θνητότητα μεταξύ δυο χρονικών περιόδων, πριν και μετά την εφαρμογή της ECMO, και βρήκαν ότι η θνητότητα έπεσε από 83% στο 38% μετά την εφαρμογή της ECMO.²⁶ Οι Logan και συν. ανέλυσαν τα αποτελέσματα των μελετών από κέντρα που διέθεταν ECMO και τα οποία ανέφεραν επιβίωση τουλάχιστον 75%, δηλαδή ανέλυσαν τα αποτελέσματα κέντρων με τις υψηλότερες προδιαγραφές αντιμετώπισης νεογνών με ΣΔΚ. Βρήκαν 13 μελέτες με 763 νεογνά. Η συνολική επιβίωση νεογνών με μεμονωμένη ΣΔΚ, δηλαδή χωρίς συνοδές ανωμαλίες, ήταν 85% (όρια: 78% - 96%). Η επιβίωση εκείνων που χρειάστηκαν ECMO ήταν 73% (όρια: 33%-86%).²⁵ Στη μελέτη μας, στην οποία όλα τα νεογνά είχαν πρόσβαση σε όλα τα σύγχρονα μέσα αντιμετώπισης της ΣΔΚ συμπεριλαμβανομένης της PLV, η συνολική επιβίωση στον 1^ο χρόνο ζωής ήταν 84%, ενώ η επιβίωση εκείνων που χρειάστηκαν ECMO με ή χωρίς PLV ήταν 70% (7/10), παρά το γεγονός ότι συμπεριλήφθηκαν και νεογνά με σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες, οι οποίες συνδέονται με υψηλή θνητότητα.¹⁰

Τα δεδομένα για το ρόλο της PLV στην αντιμετώπιση της ΣΔΚ είναι πολύ περιορισμένα. Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν μόνο 4 μικρές κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριλαμβάνονται συνολικά 15 νεογνά με ΣΔΚ στα οποία εφαρμόστηκε ECMO/PLV.²⁷⁻³⁰ Στη μελέτη των Greenspan και συν., PLV εφαρμόστηκε σε 2 νεογνά με ΣΔΚ μετά την αποτυχία ανταπόκρισης στην ECMO, από τα οποία απεβίωσαν και τα 2.²⁷ Οι Fausa και συν. ανέφεραν 60% συνολική θνητότητα σε νεογνά με ΣΔΚ που αντιμετωπίστηκαν με PLV και ECMO.²⁸ Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της ECMO/PLV σε νεογνά με ΣΔΚ με εκείνη της ECMO/HFOV, η θνητότητα στα νεογνά στα οποία εφαρμόστηκε ECMO μαζί με PLV ήταν 25% (2/8) σε σύγκριση με 40% (2/5) στην ομάδα των νεογνών όπου η ECMO εφαρμόστηκε σε συνδυασμό με HFOV.²⁹ Στη μελέτη μας, η θνητότητα στα νεογνά που αντιμετωπίστηκαν με ECMO/PLV ήταν από τις χαμηλότερες που

αναφέρθηκαν σε νεογνά με ΣΔΚ τόσο σοβαρά ώστε να χρειαστούν ECMO/PLV. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην εφαρμογή της PLV αρκετά νωρίς, το συντομότερο δυνατό μετά την τοποθέτηση σε ECMO καθώς και στο γεγονός ότι όλα τα νεογνά ήταν εξαρχής υποψήφια για ECMO/PLV εάν χρειαζόταν. Οι Walker και συν., σε προηγούμενη μελέτη από το ίδιο κέντρο της Γλασκώβης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 6 νεογνά με βαριά ΣΔΚ που τοποθετήθηκαν σε ECMO/PLV μεταξύ 1998 και 2002, ανέφεραν ότι όλα επιβίωσαν.³⁰

Ένα άλλο στοιχείο της μελέτης μας, που συνηγορεί για την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου ως προς την ελάττωση της θνητότητας, είναι το εύρημα ότι η πραγματική θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη από την προβλεπόμενη με βάση τον δείκτη PMR, τόσο στο σύνολο των νεογνών όσο και στην ομάδα εκείνων που χρειάστηκαν ECMO/PLV. Ο PMR στο σύνολο των νεογνών που μελετήθηκαν καθώς και σε εκείνα που δεν χρειάστηκαν ECMO/PLV ήταν σχεδόν 3πλάσιος από την πραγματική θνητότητα. Επίσης, στα νεογνά που τοποθετήθηκαν σε ECMO/PLV, η προβλεπόμενη θνητότητα ήταν περίπου 2.5 φορές μεγαλύτερη από την πραγματική (OR=2.24). Στις διαφορές αυτές συμβάλλει και το γεγονός ότι ο δείκτης PMR στο 5^ο λεπτό μετά τη γέννηση υπολογίζεται μόνο από το Apgar score στο 5 λεπτό και το βάρος γέννησης, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο τρόπος υποστήριξης του αναπνευστικού, που αναμφίβολα έχει μεγάλη σημασία για την έκβαση. Στη σύγχρονη εποχή, όπου υπάρχουν διαθέσιμα μέσα επιθετικής αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξαιμίας, ίσως θα έπρεπε να αναθεωρηθεί η προγνωστική σημασία του PMR.

Η χρήση του υγρού αερισμού με περφθορανθρακες στην κλινική πράξη αποτελεί ιδιαίτερα ελλιποδοφόρα εξέλιξη για την αντιμετώπιση της ΣΔΚ, γιατί εκτός από τη δράση της στην οξυγόνωση και αερισμό και τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της, βοηθά στην ανάπτυξη των υποπληστικών πνευμόνων. Πολλές θεραπευτικές προσπάθειες στράφηκαν προς την κατεύθυνση της ανάπτυξης των υποπληστικών πνευμόνων, ακόμη και με ενδομήτριες επεμβάσεις. Τέτοια επέμβαση είναι η απολίπωση της τραχείας με στόχο τη διάταση των πνευμόνων, η οποία είναι σημαντική για την ανάπτυξή τους.³¹ Οι Nobuhara και συν. (1998) διερεύνησαν τη δυνατότητα διάτασης του υποπληστικού πνεύμονα μετά τη γέννηση, σε νεογέννητα πρόβατα, με τη χρήση περφθορανθράκων για 21 ημέρες. Διαπίστωσαν σημαντική αύξηση της σχέσης βάρους πνευμόνων / βάρους σώματος, του ολικού αριθμού των κυ-

ψηλίδων και της συνολικής επιφάνειας των κυψελίδων, και διατήρηση της αρχιτεκτονικής για 3-6 μήνες μετά την εφαρμογή του υγρού αερισμού.³² Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι με τη χρήση υγρού αερισμού ο χρόνος «ανάπαυσης» κατά τον οποίο ο ασθενής είναι συνδεδεμένος σε ECMO, χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του υπάρχοντος πνευμονικού ιστού. Στη μελέτη μας, η εκτίμηση του όγκου του πνευμονικού παρεγχύματος, που έγινε με τη βοήθεια ψηφιακής ανασύστασης των ακτινογραφιών θώρακος, έδειξε σημαντική αύξηση της ακτινογραφούμενης επιφάνειας του πνεύμονα, που ανήλθε κατά μέσο όρο στο 272% στον σύστοιχο πνεύμονα και στο 51% στον αντίστοιχο πνεύμονα. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η χρήση PLV επιτυγχάνει σταδιακά την αύξηση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων.

Ως αδύνατο σημείο της μελέτης θα μπορούσε να θεωρηθεί η απουσία ομάδας μαρτύρων, η οποία θα βοηθούσε στη συγκριτική αξιολόγηση της απάντησης στη θεραπεία. Ωστόσο, η δημιουργία ομάδας μαρτύρων για σύγκριση θεωρήθηκε αντίθετη με την ιατρική ηθική και δεοντολογία. Για το λόγο αυτό, δεν έγινε τυχαίοποίηση, αλλά όλα τα νεογνά ήταν υποψήφια για όλα τα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισης, ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας και την απάντηση στην προηγηθείσα θεραπεία. Αντί, λοιπόν, της σύγκρισης με ομάδα μαρτύρων η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε με βάση την πορεία των δεικτών οξυγόνωσης στη διάρκεια της παρακολούθησης στα νεογνά με ΣΔΚ.

Συμπερασματικά, από τη μελέτη μας φαίνεται ότι έχουν γίνει μεγάλες πρόοδοι στην αντιμετώπιση της ΣΔΚ. Η εφαρμογή των νεότερων μεθόδων αντιμετώπισης της αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως είναι ο HFV, το iNO, η ECMO και η PLV, όταν εφαρμόζονται έγκαιρα με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο ανάλογα με τις ανάγκες, βελτιώνει την οξυγόνωση και ελαττώνει τη θνητότητα νεογνών με ΣΔΚ. Ωστόσο, για να είναι ασφαλής η χρήση τους απαιτείται εμπειρία και σωστή επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για τη εφαρμογή τους.

Βιβλιογραφία

1. Irving IM, Booker PD. In Neonatal Surgery, Lister J. Irving I, Butterworths & Co. (publishers) Ltd, Third Edition, 1990, 203.
2. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at term or near term (Cochrane review). Cochrane Database Syst Rev 2001, 4: CD000399.
3. Frenckner B, Ehren H, Granholm T, Linden V, Palmer K. Improved results in patients who have congenital diaphragmatic hernia using preoperative stabilization, extracorporeal membrane oxygenation, and delayed surgery. *Journal of Pediatric Surgery* 1997, 32: 1185-9.
4. Downard CD, Jaksic T, Garza JJ, Dzakovic A, Nemes L, Jennings RW, et al. Analysis of an improved survival rate for congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery* 2003, 38: 729-32.
5. Javid PJ, Jaksic T, Skarsgard ED, Lee S. The Canadian Neonatal Network Boston Massachusetts and Vancouver, British Columbia. Survival rate in congenital diaphragmatic hernia: the experience of the Canadian Neonatal Network. *J Pediatr Surg* 2004, 39: 657-60.
6. Tiruvoipati R, Vinogradova Y, Faulkner G, Sosnowski AW, Firmin RK, Peek GJ. Predictors of outcome in patients with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2007, 42: 1345-50.
7. Baird R, MacNab YC, Skarsgard ED. Mortality prediction in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2008, 43: 783-7.
8. Haricharan RN, Barnhart DC, Cheng H, Delzell E. Identifying infants at a very high risk for mortality among children with congenital diaphragmatic hernia managed with extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2009, 44: 87-9.
9. Iacono JA, Cilley RE, Mauger DT, Krummel TM, Dillon PW. Postnatal pulmonary hypertension after repair of congenital diaphragmatic hernia: predicting risk and outcome. *J Pediatr Surg* 1999, 34: 349-53.
10. Karimova A, Brown K, Ridout D, Beierlein W, Cassidy J, Smith J, et al. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation: practice patterns and predictors of outcome in the UK. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009, 94: F129-32.
11. Conforti AF, Losty PD. Perinatal management of congenital diaphragmatic hernia. *Early Human Development* 2006, 82: 283-7.
12. Lally KP, Paranka MS, Roden J, Georgeson KE, Wilson JM, Lillehei CW, et al. Congenital diaphragmatic hernia stabilization and repair on ECMO. *Ann Surg* 1992, 216: 569-573.
13. UK Collaborative ECMO Trial Group. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996, 348: 75-82.
14. UK ECMO. UK collaborative ECMO group: meeting of the national perinatal epidemiology unit. *Pediatrics* 1998, 101: 1-10.
15. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group, Houston, Texas. Does extracorporeal membrane oxygenation improve survival in infants with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr Surg* 1999, 34: 720-5.
16. Nobuhara KK, Fauza DO, DiFiore JW, Hines MH, Fackler JC, Slavin R, et al. Continuous intrapulmonary distention with Perfluorocarbon accelerates neonatal (but not adult) lung growth. *J Pediatr Surg* 1998, 33: 292-298.
17. Heard SO, Puyana JC. The anti-inflammatory effects of perfluorocarbons: Let's get physical. *Crit Care Med* 2000, 28: 1241-1242.

18. Modell JH, Gollan F, Giammona ST, Parker D. Effect of fluorocarbon liquid on surface tension properties of pulmonary surfactant. *Chest* 1970, 57: 263-265.
19. Major D, Cadenas M, Cloutier R, Fournier L, Wolfson MR, Shaffer TH. Combined gas ventilation and perfluorochemical tracheal instillation as an alternative treatment for lethal congenital diaphragmatic hernia in lambs. *J Pediatr Surg* 1995, 30: 1178-1182.
20. Wilcox DT, Glick PL, Karamanoukian H, Morin FC 3rd, Fuhrman BP, Leach C. Partial liquid ventilation and nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997, 32: 1211-1215.
21. Keshen TH, Gursoy M, Shew SB, Smith EO, Miller RG, Wearden ME, et al. Does extracorporeal membrane oxygenation benefits infants with congenital diaphragmatic hernia? Application of a predictive equation. *J Pediatr Surg* 1997, 32: 818-22.
22. Steimle CN, Meric F, Hirschl RB, Bozynski M, Coran AG, Bartlett RH. Effect of extracorporeal life support on survival when applied to all patients with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994, 29: 997-1001.
23. Ahmad A, Gangitano E, Odell R, Doran R, Durand M. Survival, Intracranial lesions and neurodevelopmental outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia treated with extracorporeal membrane oxygenation. *J Perinatol* 1999, 19: 436-440.
24. Elbourne D, Field D, Mugford M. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001340.
25. Logan JW, Goldberg RN, Cotton CM. Congenital diaphragmatic hernia: a systemic review and summary of best-evidence practice strategies. *Journal of Perinatology* 2007, 47: 535-49.
26. Morini F, Goldman A, Pierro A. Extracorporeal membrane oxygenation in infants with congenital diaphragmatic hernia: a systematic review of the evidence. *Eur J Pediatr Surg* 2006, 16: 385-91.
27. Fauza DO, Hirschl RB, Wilson JM. Continuous intrapulmonary distension with perfluorocarbon accelerates lung growth in infants with congenital diaphragmatic hernia: initial experience. *J Pediatr Surg* 2001, 36: 1237-40.
28. Greenspan JS, Fox WW, Rubenstein SD, Wolfson MR, Spinner SS, Shaffer TH, et al. Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support. *Pediatrics* 1997, 99: E2.
29. Hirschl RB, Fow W, Glick PL, Greenspan J, Smith K, Thompson A, Wilson J, Adzick NS. A Prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003, 38: 283-9.
30. Walker GM, Kasem KF, O' Toole SJ, Watt A, Skeoch CH, Davis CF. Early perfluorodecalin lung distension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2003, 38: 17-20.
31. Harrison M, Mychalika G, Albanese C, Jennings RW, Farrell JA, Hawgood S, 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: 1017-23.
32. Nobuhara KK, Fauza DO, DiFiore JW, Hines MH, Fackler JC, Slavin R, et al. Continuous intrapulmonary distention with Perfluorocarbon accelerates neonatal (but not adult) lung growth. *J Pediatr Surg* 1998, 33: 292-8.

Αλληλογραφία:

Ξ. Ρούσσης
Δωδεκανήσου 7 (πρώην 28) Πλαγιάρι
575 00 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 23920 61409, 6977 265947
Fax: 2310 287282
e-mail: xenos@otenet.gr

Correspondence author:

X. Roussis
Dodekanisou 7 (before 28) Plagiari
575 00 Thessaloniki
Tel.: 23920 61409, 6977 265947
Fax: 2310 287282
e-mail: xenos@otenet.gr
