

出生前診断に基づいたカテーテル治療

松井 彦郎¹⁾, 里見 元義¹⁾, 安河内 聡¹⁾, 長谷山圭司¹⁾,
金子 幸栄¹⁾, 原田 順和²⁾, 打田 俊司²⁾, 中村 友彦³⁾,
菊池 昭彦⁴⁾, 大畑 淳⁵⁾

長野県立こども病院循環器科¹⁾, 心臓血管外科²⁾, 新生児科³⁾,
産科⁴⁾, 麻酔科⁵⁾

Key words :

prenatal diagnosis, catheter
intervention, perinatal team,
prospective medicine

Scheduled Catheter Intervention Based on Prenatal Diagnosis

Hikoro Matsui,¹⁾ Gengi Satomi,¹⁾ Satoshi Yasukochi,¹⁾ Keiji Haseyama,¹⁾ Sachie Kaneko,¹⁾
Yorikazu Harada,²⁾ Syunji Uchita,²⁾ Tomohiko Nakamura,³⁾ Akihiko Kikuchi,⁴⁾ and Jun Ohata⁵⁾
Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology, ²⁾Cardiovascular Surgery, ³⁾Neonatology, ⁴⁾Gynecology, and ⁵⁾Anesthesiology,
Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

Background: Many neonates who require catheter intervention (CI) have critical conditions, and a treatment plan based on a long-term strategy is important.

Purpose: The aim of this study was to review the course following scheduled CI based on prenatal diagnosis in the neonatal period, examine the utility of fetal diagnosis, and consider future issues.

Subjects: The subjects were 21 infants who were diagnosed prenatally and underwent CI in the neonatal period.

Results: The gestational age at the time of fetal diagnosis was 32 ± 6 weeks, and in all cases the perinatal treatment plan was explained to the parents at the time of diagnosis. Five patients were diagnosed as needing CI soon after birth based on fetal echocardiography. Of these 5 infants, 2 died after CI. The 2 patients with fetal onset of critical AS underwent balloon catheterization immediately after scheduled delivery (67 and 53 minutes after delivery). Sixteen patients underwent elective postnatal CI, and all survived.

Discussion: Neonates who require CI immediately after birth have serious conditions. However, their morbidity can be reduced and their prognosis improved by a treatment plan based on precise prenatal diagnosis. The prediction based on an accurate prenatal diagnosis, the preparation that enables the treatment plan to be carried out, and the perinatal team to perform the treatment are all essential for scheduled catheter intervention in the neonatal period.

Conclusion: CI based on prenatal diagnosis can raise the treatment efficacy and improve the prognosis for severe congenital heart disease of prenatal onset.

要 旨

背 景：新生児期にカテーテル治療を必要とする症例は重症例が多く、長期的戦略に基づいた治療計画が重要である。

目 的：出生前診断に基づいて新生児期の治療を計画したcatheter intervention(CI)例における経過を検討し、胎児診断の有用性と今後の課題について考察する。

対 象：出生前診断を行い新生児期にCIを施行した21例。

結 果：胎児診断週数は在胎 32 ± 6 週で、全例診断時に周産期以後の治療計画について両親に説明した。胎児心エコーにより出生直後のCIが必要と診断した症例は5例で、うち2例がCI後に死亡した。胎児期発症critical ASの2例は計画的分娩直後、ただちにバルーン拡大術を行い(出生後67分および53分)退院可能となった。出生後electiveにCIを行った16例は全例生存した。

考 察：新生児期にCIを必要とする例は重症で予後不良なことが多いが、正確な出生前診断に基づいて治療計画を立てることにより、患児の生命予後を改善しmorbidityを軽減できると考える。新生児期の計画的CIには、正確な診断に基づく予測(prediction), 実現可能とするための準備(preparation), 実行するための周産期チーム(perinatal team)が必須である。

結 語：出生前診断に基づいた計画的CIは、出生前に診断された重症心疾患の治療有効率を向上させ生命予後を改善し得る。

平成18年1月15日受付
平成18年5月15日受理

別刷請求先：Hikoro Matsui, Imperial College of London,
IRDB, Hammer-Smith Campus, Du Cane Road, W12ONN, London, UK

Table 1 Demographic data of the subjects

	Patient No.	Sex	Diagnosis	Gestation	Birth weight	Catheter intervention	Days	Prognosis	Cesarian section
Critical	1	M	Critical AS with HF <i>in utero</i>	34 W 0 D	2,574	BAV	0	alive	scheduled
	2	F	Critical AS with HF <i>in utero</i>	37 W 0 D	2,655	BAV	0	alive	scheduled
	3	M	Persistent truncus arteriosus, AS	30 W 1 D	1,978	BAV	0	dead	scheduled
	4	F	Critical PS, TV dysplasia, fetal HF	34 W 5 D	2,500	BPV	1	alive	scheduled
	5	M	HLHS with restrictive PFO	38 W 1 D	2,782	BAS	0	dead	no
Stable	6	M	PA with IVS (tiny RV)	32 W 3 D	2,755	BAS	24	alive	no
	7	F	PA with IVS (tiny RV)	38 W 2 D	2,438	BAS	16	alive	no
	8	M	PA with IVS (tiny RV)	40 W 6 D	3,038	BAS	29	alive	no
	9	M	PA with IVS (tiny RV)	39 W 3 D	2,986	BAS	18	alive	no
	10	M	PA with IVS (tiny RV)	41 W 1 D	3,124	BAS	15	alive	no
	11	F	TA1c	38 W 0 D	2,876	BAS	11	alive	emergent
	12	M	SRV	38 W 4 D	2,914	BAS	18	alive	no
	13	M	TA	39 W 5 D	2,668	BAS	12	alive	no
	14	M	MS, multiple VSD	38 W 0 D	2,498	BAS	23	alive	emergent
	15	F	MA, DORV	38 W 0 D	2,600	BAS	28	alive	scheduled
	16	F	Criss-Cross	40 W 0 D	3,596	BAS	12	alive	no
	17	M	Asplenia, MA, DORV	37 W 3 D	1,982	BAS	18	alive	scheduled
	18	M	PA with IVS (large RV)	40 W 0 D	2,824	BPV	5	alive	no
	19	F	PS with IVS (large RV)	38 W 1 D	2,586	BPV	7	alive	no
	20	F	PS with IVS (large RV)	39 W 3 D	3,222	BPV	4	alive	emergent
	21	M	PS with IVS (large RV)	37 W 0 D	2,582	BPV	4	alive	no

AS: aortic stenosis, HF: heart failure, PS: pulmonary stenosis, TV: tricuspid valve, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, PFO: patent foramen ovale, PA: pulmonary atresia, IVS: intact ventricular septum, RV: right ventricle, TA: tricuspid atresia, SRV: single right ventricle, MS: mitral stenosis, VSD: ventricular septal defect, MA: mitral atresia, DORV: double outlet from right ventricle, BAV: balloon aortic valvuloplasty, BPV: balloon pulmonary valvuloplasty, BAS: balloon atrial septostomy

背景

胎児心臓病学は、超音波診断機器と診断技術の進歩とともに発展してきた。先天性心疾患の胎児診断(出生前診断)は、もっぱら超音波診断に依存するところが大きく¹⁾、診断時期が早期に移行することによって、治療計画も変化を遂げていると思われる。

今回、われわれは当院で専門的心臓出生前診断に基づいて周産期以後の治療を計画したカテーテルインターベンション例における経過を後方視的に検討し、出生前診断により治療計画がどのように変化してきたかを検討し、今後の展望と課題について考察した。

対象

長野県立こども病院開設(1993年5月28日)以来、2005年6月30日までの73カ月間に出生前診断を施行した479例(先天性心疾患150例)のうち、専門的心臓出生前診断をもとに計画的カテーテル治療を行った21例を対象と

した。男児13名女児8名、初回診断在胎週数；平均32±6週、在胎週数；平均37週5日±6週、出生時体重；平均2,704±386gであった(Table 1)。

また、同期間に当院にて新生児期にカテーテル治療を行った90例に関して、出生前診断の有無による臨床経過を比較検討した。

1. 胎児心エコー診断に基づくカテーテル治療計画および実施

全例、専門的胎児心エコー検査により胎児心臓形態診断および胎児血行動態診断を行い、出生後の新生児血行動態の予測から、新生児期にカテーテル治療が必要であると診断した。このうち出生後24時間以内にカテーテル治療が必要と予測した群(critical group)と出生直後は安定した血行動態が得られ予定カテーテル治療で対応可能と予測した群(stable group)とに分別した。多部門にわたる事前のカンファレンスを重ねたうえで、特にcritical groupに対しては、事前に予測した重症度とカテーテル治療に

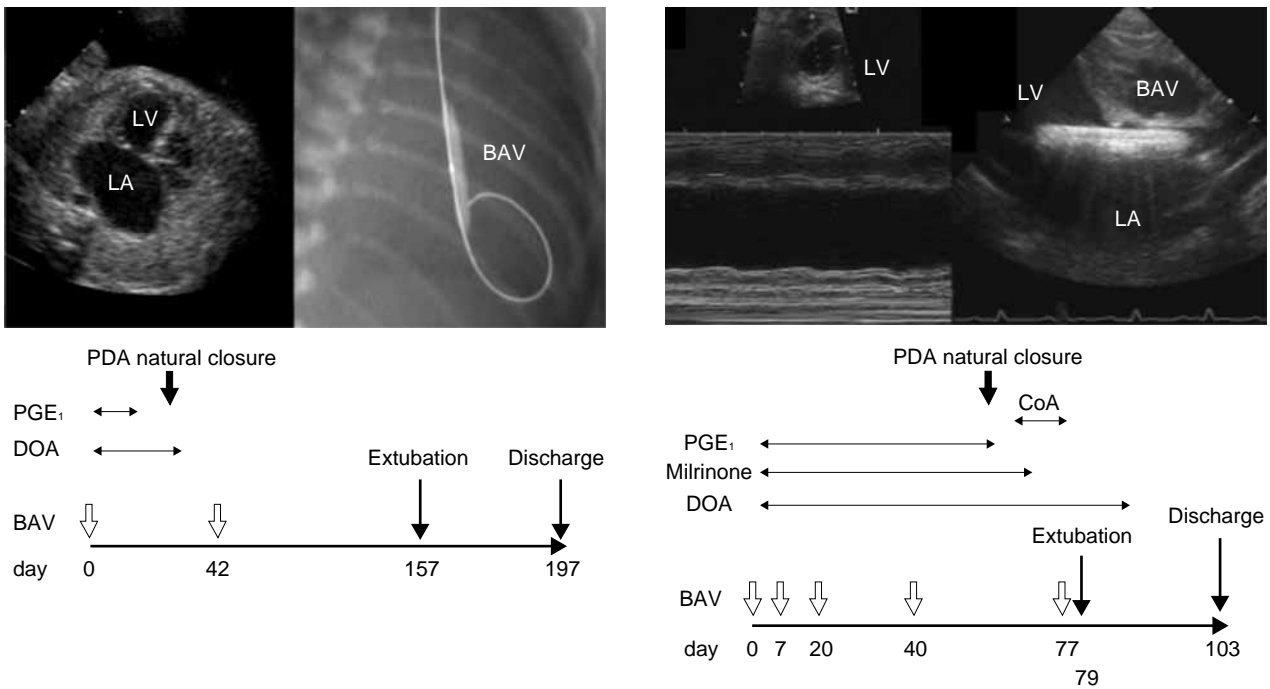


Fig. 1 Cases of critical aortic stenosis diagnosed *in utero*. The strategy for critical aortic stenosis in Nagano Children’s Hospital is as follows: after birth or at diagnosis of afterload mismatch, BAV should be performed as soon as possible with a balloon just large enough to improve the afterload mismatch. BAV is repeated as necessary.
 Case 1: Gestational age was 34 weeks and birth weight was 2,574g. Critical aortic stenosis was diagnosed at gestational age 32 weeks, and BAV was performed 67 minutes after birth. Another BAV was performed at age 42 days (left side).
 Case 2: The patient was diagnosed *in utero* as having critical aortic stenosis, and BAV was performed immediately after birth (53 minutes) at gestational age 37 weeks. We performed BAVs a total of 5 times for discharge (right side).

応じた出生前 分娩 出生後の治療計画を作成し，計画遂行に必要な準備を行うことで対応した．

2. 検討方法

- 1) critical groupとstable groupのそれぞれにおいて，帝王切開を選択した頻度とその理由を検討した．
- 2) critical groupとstable groupのそれぞれにおいて実施したカテーテル治療の種類，実施した日齢，結果について検討した．
- 3) 新生児期のカテーテル治療例のなかで，出生前診断された21例と，されていなかった69例との間での相違につき検討した．

結 果

1) critical groupは5例，stable groupは16例であった．critical groupは4例(80%)で計画的予定帝王切開を行ったが，一方stable groupで計画的帝王切開を行ったのは2例(13%)のみで，いずれも児の治療計画とは関係ない理由によるものであった(帝王切開希望および前回帝王切開)．最終的に，stable groupでの帝王切開は5例(31%)

に行われた．

2) critical groupとstable groupともに，施行したカテーテル治療はすべてバルーンを使用した拡大術であった(バルーン大動脈弁形成術(balloon aortic valvuloplasty: BAV)，バルーン肺動脈弁形成術(balloon pulmonary valvuloplasty: BPV)，バルーン心房中隔裂開術(balloon atrial septostomy: BAS))．新生児期死亡例はcritical groupでは2例のみで，遠隔期死亡はなかった．一方，stable groupでは新生児期死亡および遠隔期死亡はなかった．

critical groupのカテーテル治療
 critical groupの5例に対しては，すべて生後24時間以内にカテーテル治療が行われていた．疾患の内訳は重症大動脈弁狭窄症の胎児発症2例，重症肺動脈弁狭窄症の胎児心不全1例，総動脈幹症の胎児心不全1例，左心低形成症候群の心房間交通狭窄1例であった．出生時の平均在胎週数34週6日，平均体重2,497gであった．

全例，事前に胎児診断のもと多部門間でカンファレンスを行い，シナリオ(time table)を作成したうえで出生に備え，多部門が待機したなかで予定帝王切開を行う方法で実施した(Fig. 1~4)．

<u>胎児診断症例に対する超緊急心臓カテーテルインターベンション</u>	
患者	■■■■ベビー(DOB:■■■■, 推定体重2.7kg)
胎児診断:	Critical AS, parachute mitral valve, restrictive PFO, PDA
施行術式:	予定帝王切開後、Balloon Aortic Valvuloplasty (BAV)
目的:	BAVにより左室の afterload mismatch を改善する
<u>Time Table:</u>	
12:30	母体入室 執刀の際には必ず心カテ室の準備が出来ている事を確認する。
13:30	<u>児検出 (帝王切開)</u> 直ちに新生児科医師で挿管呼吸補助・静脈ライン確保を行う。末梢は2本確保する。新生児科医師が血型交差検体採取し、直ちに検査科に移送、MAP 1 単位を交差照射し、心カテ室に届ける。心カテにて臍静脈を使用する可能性があるため、一本も末梢確保不能の際には臍静脈カテーテル (Arrow, 4F, 13cm ダブルルーメン) も考慮する。Lipo PGE1 5ng/kg/min で開始する。 蘇生を含めて 10 分以内に留置不能であれば、直ちに移動開始する。確保が速やかに行われた際には、時間を待たずに移送する。移送の際にはカテ室に必ず連絡をする。
13:45	<u>心カテ室到着</u> 心臓血管外科医・循環器科医は心カテ室にて待機。各種準備を行う。到着後、麻酔科医師の管理下で、心臓血管外科医による右総頸動脈のカットダウンによるシース確保を行う。Supine 体位・右頭部伸展・上肢は単上しない。シースは 5F。頭動脈シース確保中に経胸壁エコーにて確定診断・大動脈弁輪径を確認し、最終バルーンサイズを決定する。 <見到着前の用意> 心カテ室の保温(30℃前後) 頭部カットダウンの準備 心カテ用意 (事前にバルーン以外はすべて用意しておく)
14:05	<u>カテーテルインターベンション開始</u> 頭動脈シースより 0.014 もしくは 0.018 ガイドワイヤーを大動脈弁に通過。最初は bare で行う。ガイドワイヤーが通過したら、そのまま BAV を施行。ガイドワイヤーが通過しない場合には multi purpose catheter 等を駆使して、ガイドワイヤーを通過し・exchange 行い、BAV を敢行する。目標バルーン径は弁輪径の 80%。 BAV にて状態不安定・酸素化が保たれない場合には必要に応じて BAS 治療を行う場合もあり得る。
14:30	<u>手技終了・頭動脈処理・退室・ICU 入室</u> インターベンション終了後はラインの確保・頭動脈処理を行う。退室後は ICU にて集中治療管理とする。

Fig. 2. Timetable for catheter intervention for critical aortic stenosis diagnosed *in utero*.

Our objective was to perform the catheter intervention within 60 minutes after birth, and it actually took 53 minutes. The conference included a pediatric cardiologist, cardiovascular surgeon, obstetrician, neonatologist, anesthesiologist, intensive care unit staff, and many co-medical staff. We focused on communication and precise medical technique.

stable groupのカテーテル治療

全例計画的に予定カテーテル治療を行った。単心室血行動態を呈する疾患12例に対してBASを施行し(施行日齢12~28日), 痕跡的でない右室を有する肺動脈弁狭窄および閉鎖に対しBPVを施行した(施行日齢4~7日)。平均在胎週数38週4日, 平均出生時体重2,793gで

あった。

3 新生児期カテーテル治療例における胎児診断の有無での比較

新生児期にカテーテル治療を施行した90例中, 専門的出生前診断が施行されたのは21例(出生前診断群)で, 残りの69例は出生後に心疾患が判明し搬送入院となっ

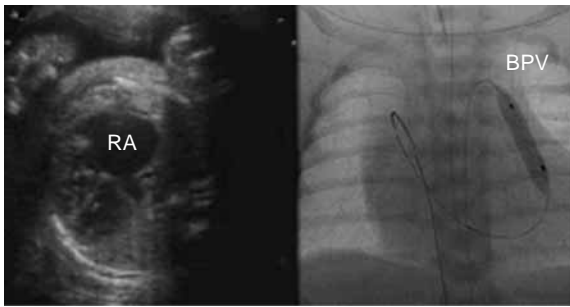


Fig. 3 Case of severe, critical pulmonary stenosis. The patient had super-systemic right ventricular pressure (120 torr) and fetal heart failure from severe tricuspid regurgitation (left). Scheduled catheter intervention and PDA ligation were performed after birth, after which the patient's circulation improved dramatically (right).

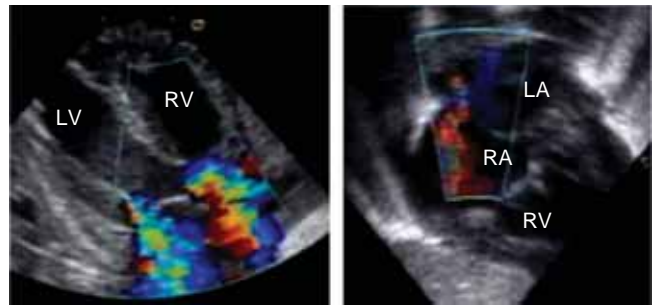


Fig. 4 Cases of death after catheter intervention. A case of fetal heart failure from severe aortic stenosis and mitral regurgitation with persistent truncus arteriosus (left). The patient died at the age of one day after scheduled BAV after birth. A case of restrictive foramen ovale in hypoplastic left heart syndrome. Circulatory failure occurred during scheduled catheter intervention (balloon atrioseptostomy), and the patient died after the Norwood procedure at the age of 8 days.

た(非出生時診断群)(Table 2)。出生時体重・在胎週数に差はなかったが、BAVの比率が出生前診断群で高かった。血行動態的に不安定かつ集中治療および緊急のカテーテル治療を必要とした症例は、非出生前診断群にはなく、出生前診断群で5例であった。新生児期死亡例は非出生前診断群では1例、出生前診断群は2例であった。ductal shockを来した症例は非出生前診断群で2例であったのに対し、出生前診断群ではなかった。

考 察

胎児心臓病の出生前診断は、小児循環器学の基礎の元、超音波検査の技術的進歩とともに発展してきた。断層エコーの出現により心機能診断や心臓形態診断が可能となり、Mモードエコーを併用することにより胎児不整脈の診断も行われるようになった²⁻⁴⁾。加えてDoppler法の応用による胎児血流診断は、形態診断のみならず、心機能診断にも応用されている⁵⁾。現在では胎児心エコーによる胎児心臓診断は、スクリーニングによる疾患のピックアップや単なる形態診断にとどまらず、胎児特殊循環を踏まえた、より専門的な胎児血行動態評価が行われるようになった。胎児循環動態を踏まえた正確な先天性心疾患の形態診断は、出生後の児の病態を予測することも可能にしたといえる。

カテーテル治療は先天性心疾患治療においては無視することのできない治療法の一つであり、その適応となる症例は増加している。同時に母児を一緒に包括的に診療することを目的とした周産期センターの設立により、患児にとっては出生前から周産期・生後を一貫

Table 2 Catheter intervention in neonatal period in Nagano Children's Hospital (90 cases)

Prenatal diagnosis (+)		Prenatal diagnosis (-)	
21 cases		69 cases	
13 (62%)	BAS	47 (68%)	
5 (24%)	BPV	15 (22%)	
3 (14%)	BAV	3 (4%)	
	other	4 (6%)	
2,810 ± 450 g	BW	2,892 ± 627 g	
37.6 ± 3 w	GA	39.1 ± 2 w	
5	Critical	0	
2	Mortality	1	
0	Ductal shock	2	

In the prenatal diagnosis group, 2 of 5 critical patients died after catheter intervention; however, in the non-prenatal diagnosis group, one patient died in spite of there being no critical patient. No patient with ductal shock was in the prenatal diagnosis group.

して診断・管理・治療を施すことが可能となった。

今回、われわれの施設では、出生後カテーテル治療を必要とする症例は、全出生前診断の4.3%(21/479)であった。特に出生後24時間以内にカテーテル治療を必要とする最重症例は、全出生前診断の1.0%(5/479)であり、先天性心疾患症例の3.3%(5/150)であった。専門的心臓出生前診断の100人に1人が最重症例であり、そのうちの先天性心疾患と診断された30人に1人が最重症例であることを意味しており、決して頻度の低いものではないことを認識し、必要な医療体制を整備するか、適切に治療

可能施設に引き継ぐことを日頃から準備しておく必要があることを示している。

予定帝王切開はcritical groupにおいては80%(4/5)であった。出生後に濃厚治療の必要性が予測される例に対しては、多数の診療科医師および医療スタッフが時と場所を統一して待機することが要求される。これが予定帝王切開が選択された大きな理由である。また、予定外の分娩進行により、生直後に病態が増悪することを避けたかったことも理由に挙げられる。一方、stable groupでは予定帝王切開は2例であり、その理由は帝王切開歴および帝王切開希望であり、いずれも母子の病状を反映するものではなかった。また、stable groupには3例の産科的適応・胎児適応の緊急帝王切開があった。これは当院の平均緊急帝王切開率(0.58)を下回っており、心疾患による帝王切開の増加の可能性は低いと考えられる。

出生後、早期のカテーテル治療を行うための、まず第一歩となるものは、正確な専門的胎児心臓診断である。今回対象の21例のカテーテル治療はすべてバルーンを使用したものであった。特に大動脈弁形成術(BAV)に際しては大動脈弁逆流を生じないようにafterload mismatchを軽減しなければならないために、ミリ単位以下のバルーン選択が必要となり、これに対応するカテーテルデバイスを事前に用意しなければならない⁶⁾。正確な形態診断・血行動態診断・心内計測が必須であることは言うまでもない。三次元超音波の出現は、より正確に発展する可能性も有している⁷⁾。

出生前診断から治療につなげるために、症例ごとにカンファレンスを開催し、各部署との連携を図ることが大切である。特にcritical groupについては、考えられる病態とそれに対する治療方針・社会的フォローを十分にdiscussionしたのち、綿密なtime tableを作成し、治療を過不足なく施行することが必須である。これらの一連の経過に関しては、産科医・助産師といった産科医療従事者をはじめとして、新生児科医・小児循環器科医・心臓血管外科医・麻酔科医・集中治療医・臨床工学師・関係部署看護師・ケースワーカーといったさまざまな部署が一つの目的に向けて認識を統一しておくことが重要であり、そのためには各部署間の綿密な連絡・連携が必須と考えられる。

新生児期早期は心疾患のみならず、生後の急激に変化する環境に適応するために、病状が刻一刻と変化することも予想される。侵襲に対する許容も低く、新生児期(特に早期新生児期)のカテーテル治療は高度な専門的技術を要する。現在、心臓カテーテル器具を用いたカテーテル治療は増加傾向を示し、より一般的になっ

ていることは、新生児カテーテル治療の向上にも貢献しているであろう。加えて、治療材料の改良や方法の多様化が進むことで、より安全に、さまざまな予測に対応したカテーテル治療が可能となった。このことも、今回、われわれの治療が高い成功率(90%:19/21)を示すことができた一因であると考えられる。

stable groupにおいては出生前診断により、病状を増悪させることなく、予定治療を行うことができ、予後も良好であった。また、critical groupの疾患はいずれも極めて予後不良と考えられている疾患であるが、このうち3例(60%)を救命し長期生存を得られた意味は大きい⁸⁾。特に、極めて予後不良の胎内発症重症大動脈弁狭窄症に対する出生前からの評価と計画的managementが、病態を増悪させることなく治療を施行できたことは、「予測のもとで計画的予定医療を行う」という出生前診断の前方視的医療(prospective medicine)を実現化し、さらなる臨床の発展性を期待させるものである。しかし、一方では、心房間交通が狭小化した左心低形成症候群など治療不応性の疾患も存在し、カテーテルを含んだ現行治療の限界があることも経験した⁹⁾。今後はカテーテル治療の限界とそれ以外の治療の可能性をどのようにして出生前診断で判別するかが課題となるであろう。

以上のことから、最重症疾患への対応も含めたうえで、出生前診断に基づいたカテーテル治療を実行するためには、以下の3つの要素が必要不可欠であると考えられる。第1は正確な出生前診断に基づいた、出生前後の血行動態のあらゆる可能性を予測(prediction)することである。第2は予測に基づいた治療を具体的に施行するための準備(preparation)である。これは、具体的な機器のみでなく、可能な限りless invasiveに施行するカテーテル治療技術も含まれる。第3に計画的治療を実行するだけの周産期チーム(perinatal team)である。これは具体的医療組織のみならず、母児ともに総合的に社会的サポートする組織も含んでいる。母体に対する社会的・精神的サポートを医療従事者だけでなく、ソーシャルワーカーや家族等とともに行うことが、周産期母児医療に必要不可欠であろう。

新生児期にカテーテル治療を行った90例中、出生前診断を行った21例には5例のcritical caseがあったが、出生前診断を行わなかった69例にはcritical caseはなかった。これは、出生前診断により重症疾患をピックアップすることができることを示している。同時に、出生前診断が行われない症例は重症であるがために治療まで辿り着かない可能性を暗示している。また、出生前診断を行わない場合には重症例がないにもかかわらず

死亡例があり，ductal shockといった予防可能な合併症も存在した．すなわち出生前診断によりmortalityおよびmorbidityが改善することを示している．

最近，胎児の狭窄弁に対するバルーン治療を行うことで，左心低形成症候群や右心低形成症候群の予防を行うことをもくろんだ胎児治療の試みも報告されている^{10, 11)}．これらについては技術的問題もさることながら，出生前に胎内で侵襲的治療を行うことの倫理的問題や経母体子宮経由の治療である問題も含んでおり，今後の推移を見守りたい．

結 語

正確な胎児診断に基づいた出生前診断による予測 (prediction)，予測に基づいた治療に対する準備 (preparation)，そしてそれらを実行可能とする周産期チーム (perinatal team) の条件をそろえることにより (prediction-preparation-perinatal team : 3Ps)，出生前診断に基づいた計画的な心臓カテーテル治療は，出生前に診断された重症心疾患の病態を増悪させることなく，治療有効率を向上させ生命予後を改善し得る．

【参考文献】

- 1) Rudolph AM: The changes in the circulation after birth: Their importance in congenital heart disease. *Circulation* 1970; 41: 343–359
- 2) Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC et al: Echocardiographic studies of the human fetus: Prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980; 65: 1059–1067
- 3) Sahn DJ, Lange LW, Allen HD, et al: Quantitative real-time cross-sectional echocardiography in the developing normal human fetus and newborn. *Circulation* 1980; 62: 588–597
- 4) Lange LW, Sahn DJ, Allen HD, et al: Qualitative real-time cross-sectional echocardiographic imaging of the human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation* 1980; 62: 799–806
- 5) Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, et al: Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: Diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:167–173
- 6) Freedom RM: Balloon therapy of critical aortic stenosis in the neonate. The therapeutic conundrum resolved? *Circulation* 1989; 80: 1087–1088
- 7) Bhat AH, Corbett V, Carpenter N, et al: Fetal ventricular mass determination on three-dimensional echocardiography: Studies in normal fetuses and validation experiments. *Circulation* 2004; 110: 1054–1060
- 8) Satomi G, Yasukochi S, Imai T, et al: Interventional treatment for fetus and newborn infant with congenital heart disease. *Pediatr Int* 2001; 43: 553–557
- 9) Taketazu M, Barrea C, Smallhorn JF, et al: Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1902–1907
- 10) Gardiner HM, Wimalasundera R, Pasquini L, et al: Images in cardiovascular medicine. Pericardiocentesis at 14 weeks: Effective treatment of pericardial effusion complicating right ventricular diverticulum. *Circulation* 2005; 112: e120
- 11) Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al: Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: Potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: Candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125–2131