

VU Research Portal

Fetal pulmonary hypoplasia

Gerards, F.A.

2009

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Gerards, F. A. (2009). *Fetal pulmonary hypoplasia*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, VUmc].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Nederlandse samenvatting

Bij foetale en neonatale long hypoplasia is het aantal long cellen, luchtwegen en alveoli verminderd hetgeen resulteert in een verminderd long volume en gewicht. Long hypoplasie is een primair of secundair fenomeen. Meestal is het een gevolg van congenitale afwijkingen of complicaties gedurende de zwangerschap, die zorgen voor compressie van de thorax, verminderde foetale ademhalingsbewegingen of een te groot verlies van longvocht. Voorbeelden van afwijkingen of complicaties geassocieerd met long hypoplasie zijn vroegtijdig gebroken vliezen, nier- en urineweg afwijkingen, skelet- en neuromusculaire aandoeningen, intrathoracale ruimte innemende processen zoals congenitale hernia diaphragmatica en andere afwijkingen die de foetale longen comprimeren.

Meerdere conventionele 2-dimensionale (2D) echoscopische technieken zijn onderzocht om long hypoplasie aan te tonen. De beste resultaten werden geboekt met de thoracale omtrek (TC) versus de zwangerschapsduur (GA) of femur lengte (FL), de thoracale/abdominale omtrek (TC/AC) ratio, en de thoracale/hart oppervlakte (TA/HA) ratio. Maar geen van deze technieken was goed genoeg voor het stellen van de diagnose long hypoplasie. Met MRI daarentegen kunnen long volumes prenataal goed worden gemeten. Maar in de praktijk zal het minder worden gebruikt door de hoge kosten. Recente studies hebben de waarde van 3-dimensionale (3D) echoscopie bij het meten van orgaan volumina aangetoond, een technologie die dezelfde voordelen heeft als conventionele echoscopie; goedkoop, makkelijk te gebruiken en goede acceptatie door patiënten. Met 3D echoscopie kunnen we gelijktijdig zowel het totale volume als de orthogonale doorsneden (*multiplanar imaging*) afbeelden. Met de zogenoemde *volume rendering* methode kunnen we de volumes van verschillende organen meten.

Het doel van dit proefschrift is om te bepalen of 3D echoscopie geschikt is voor het meten van long volumes en of deze ook reproduceerbaar zijn. Daarnaast willen we bepalen of we met long volume metingen, door middel van 3D echoscopie, long hypoplasie ten gevolge van congenitale afwijkingen en complicaties tijdens de zwangerschap kunnen aantonen.

Hoofdstuk 1 bevat een korte introductie over de etiologie en pathogenese van long hypoplasie en de postnatale en prenatale diagnostische technieken die onderzocht zijn. Daarnaast zijn de doelstellingen van dit proefschrift beschreven.

Grafieken en tabellen van foetale long volumes tussen de 18 tot 34 weken zwangerschapsduur longitudinaal gemeten met behulp van *multiplanar* 3D echoscopie worden weergegeven in **Hoofdstuk 2**. Zeven en tachtig vrouwen met ongecompliceerde zwangerschappen hebben drie tot vier 3D echoscopische onderzoeken gehad voor dit onderzoek. Goede beeld kwaliteit is verkregen in 594 van de 616 gemeten rechter en linker longen (96,4%) en de betrouwbaarheid was goed met een *intraobserver* variabiliteit van minder dan 3% en 5% voor respectievelijk de rechter en linker longvolumes. In dit hoofdstuk geven we ook valide referenties van volume metingen van de rechter en linker long in mannelijke en vrouwelijke foetussen. Het is bekend dat het gewicht van vrouwelijke foetussen gemiddeld 2-3% minder is dan mannelijke foetussen voor elke zwangerschapsduur. Er wordt gesuggereerd dat het gebruik van geslachtsafhankelijke nomogrammen het voorspellen van foetale groei prenataal zou verbeteren. Het gemiddelde long volume van mannelijke foetussen is voor de zwangerschapsduur significant (4,3%) groter dan van vrouwelijke foetussen. Het verschil is niet significant als de long volumes worden afgezet tegen het geschatte foetale gewicht. Of deze kleine verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke foetussen klinisch relevant zijn moet nog worden onderzocht.

In **Hoofdstuk 3** worden de long volumina van 10 ongecompliceerde zwangerschappen gemeten met behulp van zowel MRI als *multiplanar* 3D echoscopie. Elke patiënt met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 34 weken is eenmaal onderzocht voor dit onderzoek. Als we de long volumes gemeten met behulp van MRI en 3D echoscopie vergelijken dan is de intraclass correlatie coëfficiënt voor de rechter long 0.92 (95% BI 0.71-0.98) en 0.95 (95% BI 0.82-0.99) voor de linker long. *The proportionate limits of agreement* tussen de twee methodes zijn voor de rechter long -32.57 tot 20.03% en voor de linker long -21.26 tot 17.13%. Voor zowel de MRI als 3D echoscopie zijn de *inter- and intraobserver agreement* van de metingen hoog. Daarom zal in de praktijk 3D echoscopie de eerste keus zijn om long volumes te meten, maar als dat door beperkte beeldvorming niet mogelijk is dan is MRI een goed alternatief. Long volume metingen van 10 ongecompliceerde zwangerschappen door de *free-hand with positioning* techniek en de *integrated mechanical sweep* techniek zijn vergeleken in **Hoofdstuk 4**. Ook the overeenkomst tussen de 2 meetmethodes, de *multiplanar* methode en de *rotational* (VOCAL) methode, is bepaald. Opnieuw werd elke patiënt met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 34 weken eenmaal onderzocht voor dit onderzoek. De intraclass correlatie coëfficiënt tussen de *free-hand with positioning* techniek en de *integrated mechanical sweep* techniek is voor de rechter long 0.95 (95% BI 0.79-0.99) en voor de linker long 0.94 (95% BI 0.79-0.98). De *proportionate limits of agreement* tussen de technieken is

voor de rechter long -19.44 % tot 34.87 % en voor de linker long -28.26% tot 22.82 %. De intraclass correlatie coëfficiënt tussen de *multiplanar* methode en de *rotational* methode is voor de rechter long 0.96 (95% BI 0.85-0.99) en 0.90 (95% BI 0.65-0.97) voor de linker long. De *proportionate limits of agreement* tussen de methodes zijn voor de rechter long -31.49 % tot 32.43 % en voor de linker long -38.02% tot 32.73 %. Hoewel maar 10 ongecompliceerde zwangerschappen werden onderzocht in deze studie kunnen we concluderen dat doordat beide technieken dezelfde resultaten geven, de *integrated mechanical sweep* techniek de eerste keuze moet zijn, omdat het makkelijker te gebruiken is in de dagelijkse praktijk. Om long volumes te meten moet de *multiplanar* methode worden overwogen vanwege de hogere *interobserver* correlatie ten opzichte van de *rotational* methode.

Een vergelijking tussen 3D long volume metingen en 2D biometrie (thoracale omtrek versus zwangerschapsduur of femur lengte, de thoracale / abdominale omtrek ratio en de thoracale / hart oppervlakte ratio) en de voorspellende waarde tav long hypoplasie in zwangerschappen gecompliceerd door PPROM is beschreven in **Hoofdstuk 5**. Achttien zwangerschappen gecompliceerd door PPROM bij gemiddeld 21 weken zwangerschapsduur (reikwijdte 14-32 weken) werden prospectief onderzocht en in totaal werden 32 long scans gemaakt. De incidentie van long hypoplasie was 33.3%. De beste diagnostische test voor het voorspellen van long hypoplasie was 3D long volume versus zwangerschapsduur (sensitiviteit van 83%, specificiteit van 100%, positief voorspellende waarde van 100% en negatief voorspellende waarde van 92%). Van de 2D biometrie was de thoracale/hart oppervlakte ratio de beste diagnostische parameter, met een sensitiviteit van 100%, specificiteit van 58%, positief voorspellende waarde van 54% en negatief voorspellende waarde van 100%. Concluderend lijkt het erop dat 3D long volume metingen veel belovend zijn in het voorspellen van long hypoplasie prenataal in zwangerschappen gecompliceerd door PPROM.

In **Hoofdstuk 6** worden 3D long volume metingen vergeleken met 2D metingen (thorax omtrek versus zwangerschapsduur of femur lengte, de thoracale / abdominale omtrek ratio en de thoracale / hart oppervlakte ratio) ten aanzien van de voorspellende waarde van long hypoplasie secundair ten gevolge van congenitale afwijkingen of complicaties gedurende de zwangerschap. In een prospectieve studie zijn 33 zwangerschappen gecompliceerd door verscheidene afwijkingen en complicaties met betrekking tot long hypoplasie (intra-uteriene groeivertraging (IUGR) (n=8), nierafwijkingen (n=11), skelet en neuromusculaire malformaties (n=8) en verschillende afwijkingen zoals hydrops foetalis en gastroschisis (n=6)) onderzocht en werden in totaal 54 long scans gemaakt. Long hypoplasie werd aangetoond in 16 (48.5%) kinderen. 3D long volume metingen hadden een betere

voorspellende waarde ten aanzien van long hypoplasie (sensitiviteit 94%, specificiteit 82%, positief voorspellende waarde 83% en negatief voorspellende waarde 93%) vergeleken met de beste 2D meting: de thoracale/hart oppervlakte ratio (sensitiviteit 94%, specificiteit 47%, positief voorspellende waarde 63% en negatief voorspellende waarde 89%).

De prognostische waarde van 2D long oppervlakte metingen en 3D long volume metingen van de contralaterale long bij 6 kinderen met congenitale hernia diaphragmatica wordt beschreven in **Hoofdstuk 7**. Er werden in totaal 19 foetale long volume metingen van 5 linkszijdige en 1 rechtszijdige hernia diaphragmatica onderzocht. Drie kinderen bleven in leven en 3 kinderen overleden tussen de 16e en 20e levensdag. Long volume metingen versus zwangerschapsduur waren onder de 5^e percentieel bij de overleden kinderen en binnen de grenzen van het normale bij de overlevende kinderen. Als we de gemeten/verwachte long volume en long oppervlakte ratio van de eerste meting met de ratios van de laatste meting voor de geboorte vergelijken, dan zijn de ratios voor de overleden kinderen dalende terwijl de ratios van de overlevende kinderen onveranderd of stijgende zijn. De klinische waarde van longitudinaal gemeten long volume metingen, met behulp van 3D echoscopie, en long oppervlakte metingen bij foetussen met congenitale hernia diaphragmatica zal verder moeten worden geëvalueerd.

Long hypoplasie wordt ook gekenmerkt door veranderingen in de snelheidsprofielen van de bloedstroom door een verminderde omvang van het long vaatbed, het gereduceerd aantal vaten per eenheid long weefsel en de verhoogde muscularisatie van de perifere vaten. In **Hoofdstuk 8** wordt de vraag of de *pulsatility index* (PI) of de *resistance index* (RI) van de ductus arteriosus long hypoplasie secundair aan congenitale afwijkingen of complicaties gedurende de zwangerschap kan voorspellen beantwoord. Zeven en tachtig ongecompliceerde zwangerschappen en 51 zwangerschappen gecompliceerd door verscheidene afwijkingen of complicaties mbt long hypoplasie werden longitudinaal bestudeerd mbv Doppler sonografie tussen de 18 en 35 weken zwangerschapsduur. Een PI en RI boven de 97.5^e percentieel was abnormaal. Met behulp van het multilevel model werden gebaseerd op 301 metingen, referentie curves van de PI en RI gemaakt. Van de 51 gecompliceerde zwangerschappen werden 22 kinderen (43 %) gediagnostiseerd met long hypoplasie. Voor de PI werd een sensitiviteit van 36%, een specificiteit van 93%, een positief voorspellende waarde van 80% en een negatief voorspellende waarde van 66% gevonden. Voor de RI werd een sensitiviteit van 32%, een specificiteit van 100%, een positief voorspellende waarde van 100% en een negatief voorspellende waarde van 66% gevonden. Onze data laten zien dat PI en RI van de

ductus arteriosus niet bruikbaar zijn bij het voorspellen van long hypoplasie secundair aan congenitale afwijkingen of complicaties gedurende de zwangerschap.