

GIÁ TRỊ CỦA TỈ SỐ PHỔI ĐẦU TRONG TIỀN LƯỢNG KẾT QUẢ THAI NGHÉN VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH THOÁT VỊ HOÀNH BẨM SINH BẰNG SIÊU ÂM

Trần Danh Cường⁽¹⁾, Ngô Toàn Anh⁽²⁾

(1) Trường Đại học Y Hà Nội, (2) Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI 10.46755/vjog.2019.3.1066

Từ khóa: Chỉ số phổi đầu; thoát vị hoành bẩm sinh; siêu âm; kết quả thai nghén.
Keywords: Lung-to-heart ratio; congenital diaphragmatic hernia; ultrasound; pregnancy outcome.

Tóm tắt

Thoát vị hoành bẩm sinh xảy ra với tần suất 0,8-5/10.000 trẻ sinh, thường gặp ở bên trái, có tỷ lệ tử vong cao và nhiều ảnh hưởng đến phát triển sau này của trẻ.

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của tỷ số phổi đầu (LHR) bao gồm tỷ số phổi đầu đo được (oLHR) và tỷ số phổi đầu quan sát/kỳ vọng (o/eLHR) trong chẩn đoán trước sinh thoát vị hoành bẩm sinh bằng siêu âm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu thực hiện trên 99 thai phụ được chẩn đoán thai có thoát vị hoành và đo tỷ số phổi đầu ở những trường hợp này.

Kết quả: oLHR ở nhóm giữ thai cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($1,22 \pm 0,60$ so với $0,78 \pm 0,3$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,0012$). o/eLHR ở nhóm giữ thai cũng cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($0,30 \pm 0,12$ so với $0,26 \pm 0,11$), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,1168$). Trong số trẻ sơ sinh ổn định sau đẻ có oLHR là 1,6 lớn hơn trẻ chết sau sinh có ý nghĩa thống kê với $p>0,0002$ và o/e LHR là 0,37 với $p>0,0005$. Tại giá trị cut-off oLHR là 1,2 có độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 93,7% và AUC là 83,2% với $p=0,0001$ có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ em. o/eLHR tại giá trị cut-off 0,29 có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 87,5% và AUC là 83,9% với $p=0,001$, kết quả này cũng có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ.

Kết luận: Tỷ số phổi đầu (oLHR và o/eLHR) rất có giá trị trong tiên lượng kết quả thai nghén ở thai phụ được chẩn đoán thoát vị hoành.

Từ khóa: Chỉ số phổi đầu; thoát vị hoành bẩm sinh; siêu âm; kết quả thai nghén.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Trần Danh Cường, email:

trandanhcuong.pstw@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 20/04/2019

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):

29/04/2019

Ngày bài báo được chấp nhận đăng

(accepted): 03/05/2019

Abstract

EVALUATING THE VALUE OF LUNG TO HEART RATIO IN PROGNOSIS AND PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA VIA ULTRASOUND

Incidence of congenital diaphragmatic hernia is 0.8-5/10,000 live birth, frequently recorded on the left side. This malformation owned a high rate of mortality and morbidity perinatally. Objective: To evaluate the value of lung to heart ratio (LHR) including observed LHR (oLHR) and observed/expected LHR (o/eLHR) in prognosis and prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia via ultrasound.

Methodology: This is a retrospective study in 99 pregnant women who were diagnosed with diaphragmatic hernia in Center for Prenatal diagnosis. Observed and Observed/expected Lung to heart ratio were recorded in those cases.

Results: oLHR in group of maintained pregnancy was significantly higher than that in group of selective abortion (1.22 ± 0.60 vs 0.78 ± 0.3 ; $p < 0.001$). o/eLHR in group of maintained pregnancy was also statistically higher in selective abortion (0.30 ± 0.12 vs 0.26 ± 0.11 ; $p > 0.05$). Among stable newborns, mean of oLHR was 1,6 versus 0,37 in mortality group ($p < 0.001$). According to ROC curve, perinatal outcomes could be prognosed via oLHR and o/eLHR. oLHR cut-off was 1.2 with sensitivity of 76.9% and specificity of 93.7% and AUC was 83.2% ($p < 0.0001$). o/eLHR cut-off was 0.29 with 84.6% sensitivity and 87.5% specificity and AUC of 83.9% ($p < 0.001$).

Conclusion: Lung-to-heart ratio was valuable in prognosis and prenatal diagnosis of diaphragmatic hernia.

Keywords: Lung-to-heart ratio; congenital diaphragmatic hernia; ultrasound; pregnancy outcome.

1. Đặt vấn đề

Thoát vị hoành bẩm sinh (TVHBS) xảy ra với tần suất 0,8-5/10.000 trẻ sinh, thường gặp ở bên trái, chiếm khoảng 80%, có tỷ lệ tử vong cao và nhiều ảnh hưởng đến phát triển sau này [1][2]. Tỷ lệ tử vong thay đổi theo các trung tâm từ 20% đến 40%. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong gồm thiếu sản phổi, tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh, các dị dạng khác.

Cùng với sự phát triển ngày càng mạnh của siêu âm bào thai, chẩn đoán trước sinh thoát vị cơ hoành không khó khăn bằng sử dụng siêu âm 2D [3], cho nên ngày càng có nhiều trường hợp thoát vị hoành bẩm sinh được chẩn đoán trong thời kỳ bào thai [1]. Đa số thoát vị hoành là đơn độc trên 60%, còn khoảng 40% là phối hợp các bất thường khác, nhiều khi nằm trong bệnh cảnh của đa dị dạng. Sau khi thai nhi được chẩn đoán là thoát vị hoành bẩm sinh, cần tiếp tục tìm kiếm các dị tật bẩm sinh (DTBS) khác kèm theo.

Có một số phương pháp được ứng dụng để đánh giá tình trạng thiếu sản phổi: siêu âm 3D đánh giá

thể tích của phần phổi còn lại, IRM [4][5]. Gần đây người ta sử dụng tỷ số phổi đầu mà được đo bằng siêu âm 2D để đánh giá phổi còn lại rất có giá trị. Tỷ số phổi đầu (LRH) được mô tả lần đầu tiên vào năm 1996 bởi Metkus [5]. Sử dụng LHR để đánh giá khả năng sống sót, của trẻ thoát vị hoành trái đơn độc. Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ Sản Trung ương bước đầu sử dụng siêu âm 2D để đo chỉ số phổi đầu ở thai nhi được chẩn đoán trước sinh phát hiện thoát vị hoành để giúp cho người thầy thuốc tiên lượng khả năng sống của trẻ sau đẻ, tư vấn cho gia đình cách xử trí đối với thai nhi. Chính vì vậy, đề tài được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá vai trò của tỉ số phổi đầu ở thai nhi thoát vị cơ hoành bẩm sinh tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, trong thời gian từ 2016-2018.

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các sản phụ được chẩn đoán trước sinh có thai nhi bị thoát vị hoành đơn độc, được đo chỉ số phổi đầu tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

- Trẻ đẻ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai nhi có kèm theo các DTBS khác.

- Thai nhi được chẩn đoán thoát vị hoành đơn độc nhưng chỉ định đình chỉ thai do bệnh mẹ.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu mô tả dựa trên số liệu thu thập được từ các hồ sơ bệnh án phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và số thai phụ được chẩn đoán trước sinh là thoát vị hoành được theo dõi tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh.

2.3. Cỡ mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: thai phụ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.4. Biến số nghiên cứu

- Nhóm tuổi thai phụ.

- Tuổi thai phát hiện.

- Vị trí thoát vị hoành.

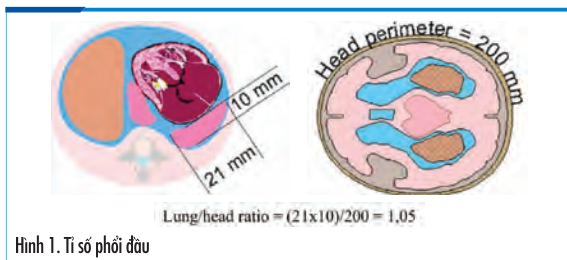
- Cơ quan nằm trong lồng ngực.

- Xử trí.

- Liên quan giữa tình trạng trẻ sơ sinh và chỉ số phổi đầu.

2.5. Phương pháp đánh giá trong nghiên cứu

- Cách đo tỉ số phổi đầu.



Hình 1. Tỉ số phổi đầu

• Đo diện tích phổi: Nhân kích thước lớn nhất của phổi còn lại với kích thước lớn nhất vòng góc với nó.

• Chu vi đầu được đo trên đường cắt ngang đầu qua đồi thị.

- Cách tính chỉ số phổi đầu:

Tỉ số phổi/đầu (lung/head ratio) = $D_{AP(mm)} \times D_{trans(mm)} / HC_{(mm)}$

$D_{AP(mm)}$: độ dài trước sau.

$D_{trans(mm)}$: độ dài vòng góc.

$HC_{(mm)}$: chu vi vòng đầu.

1. Lựa chọn thoát vị hoành bên ◀ bên trái ▶ bên phải	
Nhập số đo diện tích phổi	
2. Đo các kích thước Nhập số đo thứ nhất 1 <input type="text"/> mm Nhập số đo thứ 2 <input type="text"/> mm	3. Đo diện tích bề mặt Nhập tính diện tích = <input type="text"/> mm ²
4. Nhập chu vi đầu <input type="text"/> mm	
5. Nhập tuổi thai <input type="text"/> tuần <input type="text"/> ngày	
<input type="button" value="Clear"/> (1 cm ² = 100 mm ²)	
Calculations	
Longest Diameter Method	Tracing Method
Observed LHR= <input type="text"/>	Observed LHR= <input type="text"/>
Expected LHR <input type="text"/>	Expected LHR <input type="text"/>
O/E LHR = <input type="text"/> %	O/E LHR = <input type="text"/> %
QLI= <input type="text"/>	QLI= <input type="text"/>
- Tỉ số phổi đầu (LHR) đo được = diện tích phổi / chu vi đầu Nhập số liệu vào 1, 2, 3, 4 rồi nhấn "Calculate"	
- o/e LHR = (Observed/Expected LHR) X 100. đo LHR quan sát/LHR mong đợi X 100 Nhập số liệu vào 1, 2, 3, 4, 5 rồi nhấn "Calculate"	

2.6. Kỹ thuật thu thập số liệu

Xây dựng bộ công cụ để thu thập số liệu bao gồm các thông tin cần thiết cho kết quả nghiên cứu.

Thai phụ được chẩn đoán trước sinh có thai nhi bị thoát vị hoành đơn độc được đo tỉ số phổi đầu theo cách tính ở mục

2.7. Phân tích, xử lý số liệu

Các thông tin và số liệu điều tra qua bộ câu hỏi được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và các test thống kê thường dùng trong nghiên cứu Y học.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, sự dụng các số liệu có sẵn trên hồ sơ bệnh án, không can thiệp trực tiếp vào đối tượng nghiên cứu, vì vậy không vi phạm đạo đức nghiên cứu.

Tất cả các thông tin đều được mã hóa và giữ bí mật.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu 2016-2018, tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ Sản Trung

ương thu thập được 99 thai phụ có thai nhi được chẩn đoán thoát vị hoành bẩm sinh đơn độc.

3.1. Tuổi thai phụ và tuổi thai phát hiện thoát vị hoành

Nhóm tuổi	Số lượng	Tỷ lệ %
< 24 tuổi	22	22,22
25-29 tuổi	41	41,41
30-34 tuổi	22	22,22
> 35 tuổi	14	14,14
Tổng	99	100,0
Trung bình	28,3±4,8	1841

- Thai phụ trong nhóm tuổi 25-29 có tỉ lệ thai nhi bị thoát vị hoành bẩm sinh cao nhất là 41,41%.
- Thai nhi bị thoát vị hoành bẩm sinh đa phần gặp ở thai phụ nhóm tuổi dưới 35 là 85,86%.

	Trung bình ± SD	Min - Max
Tuổi thai (tuần)	25,8±6,1	14-38

Tuổi thai phát hiện thoát vị hoành trung bình 25,8 tuần. Trong đó sớm nhất khi thai 14 tuần và muộn nhất khi 38 tuần.

3.2. Vị trí và cơ quan nằm trong lồng ngực

Vị trí thoát vị hoành	Số lượng	Tỷ lệ %
Trái	96	96,97
Phải	3	3,03
Tổng	99	100,0

Thoát vị hoành bên trái gặp 96,97%, chỉ có 3,03% là thoát vị hoành phải.

Cơ quan	Số lượng	Tỷ lệ %
Dạ dày	46	46,46
Ruột non	23	23,23
Gan	1	1,01
Dạ dày và ruột non	25	25,25
Ruột non và gan	1	1,01
Nhiều cơ quan	1	1,01
Khác	2	2,02
Tổng	99	100,0

- Chỉ có dạ dày nằm trong lồng ngực chiếm tỉ lệ cao nhất: 46,46%.
- Có cả dạ dày và ruột non trong lồng ngực đứng thứ 2: 25,25%.
- Chỉ có ruột non nằm trong lồng ngực chiếm tỉ lệ 23,23%.

Xử trí	Số lượng	Tỷ lệ %
Giữ thai	54	54,55
- Mất sau sinh	34	64,15
- Ổn định	20	35,85
ĐCTN	45	45,45
Tổng	99	100,0

- 54,55% thoát vị hoành được giữ thai. Trong số đó 64,15 % mất sau sinh, 35,85% ổn định.
- 45,45% chỉ định đình chỉ thai nghén.

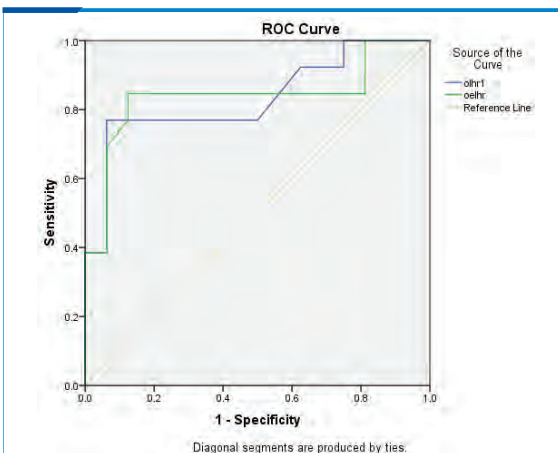
3.3 Vai trò của của tỉ số phối đầu

	Giữ thai	ĐCTN	p
oLHR	1,22±0,60	0,78±0,3	0,0012
o/eLHR	0,3±0,12	0,26±0,11	0,1168

Chỉ số phối đầu ở nhóm có hướng xử trí giữ thai cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén (1,22±0,60 so với 0,78±0,3), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,0012$). Tỷ lệ chỉ số phối đầu quan sát/chỉ số phối đầu mong đợi ở nhóm giữ thai cũng cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén (0,3±0,12 so với 0,26±0,11), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,1168$).

	Giữ thai		p
	Chết sau sinh	Ổn định	
oLHR	0,98±0,34	1,60±0,72	0,0002
o/eLHR	0,25±0,081	0,37±0,14	0,0005

Trong số trẻ sơ sinh ổn định sau đẻ có chỉ số phối đầu là 1,6 lớn hơn trẻ chết sau sinh có ý nghĩa thống kê với $p>0,0002$ và o/e LHR là 0,37 với $p>0,0005$.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC tìm giá trị cutoff của LHR trong tiên lượng tử vong của trẻ sau sinh

Tại giá trị cut-off chỉ số phổi đầu là 1,2 có độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 93,7% và diện tích dưới đường cong ROC là 83,2% với $p=0,0001$ có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ em.

Tỷ lệ chỉ số đầu phổi quan sát/chỉ số đầu phổi mong đợi tại giá trị cut-off là 0,29 có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 87,5% và diện tích dưới đường cong ROC là 83,9% với $p=0,001$, kết quả này cũng có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ.

4. Bàn luận

4.1 Tuổi thai phụ và tuổi thai phát hiện thoát vị hoành

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình thai phụ phát hiện thai nhi bị TVHBS trung bình là $28,3\pm 4,8$, thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất là 41 tuổi. Theo nghiên cứu của Sven Kehl [6] tuổi mẹ trung bình là $29,3\pm 5,6$, thấp nhất là 17 tuổi, cao nhất là 43 tuổi, như vậy TVHBS có thể gặp ở mọi lứa tuổi nào của người mẹ, không phụ thuộc vào tuổi người mẹ lớn hay không.

Tuổi thai phát hiện TVHBS khác nhau tùy theo nghiên cứu, trong nghiên cứu này, tuổi thai trung bình là $25,8\pm 6,1$ tuần, sớm là 14 tuần, muộn nhất là 38 tuần. Theo F.A. Byrne [7] thì tuổi thai phát hiện sớm nhất là 16 tuần, muộn nhất là 37 tuần. Việc phát hiện ra TVHBS có thể sớm khi mà có thể thấy được dạ dày của thai nhi (sau 12 tuần).

4.2 Cơ quan nằm trong lồng ngực

Các tác giả đều cho thấy tiên lượng và chỉ định tiếp tục giữ thai trong TVHBS phụ thuộc vào cơ quan nằm trong lồng ngực. thoát vị nặng gồm có gan nằm trong lồng ngực. 99 thai nhi bị TVHBS trong nghiên cứu có 1 trường hợp có gan nằm trong lồng ngực, chỉ có dạ dày chiếm 46,46% là cao nhất. Tuy nhiên tỉ lệ đình chỉ thai trong nghiên cứu này chiếm tới 45,45%.

Trong 54 trường hợp giữ thai cho đến khi thai nhi được đẻ ra thì có tới 64,15 % mất sau sinh, 35,85% ổn định.

4.3 Vai trò của của tỉ số đầu phổi

Theo Emily A Partridge và cộng sự [8], LHR được coi như một marker để tiên lượng cho trẻ. Trong nghiên cứu này cho thấy chỉ số phổi đầu

ở nhóm có hướng xử trí giữ thai cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($1,22\pm 0,60$ so với $0,78\pm 0,3$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,0012$). Tỷ lệ chỉ số phổi đầu quan sát/chỉ số phổi đầu mong đợi ở nhóm giữ thai cũng cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($0,3\pm 0,12$ so với $0,26\pm 0,11$), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,1168$).

Trong số thai nhi được giữ thai đến khi đẻ, trẻ sơ sinh ổn định sau đẻ có chỉ số phổi đầu là 1,6 lớn hơn trẻ chết sau sinh có ý nghĩa thống kê với $p>0,0002$ và o/e LHR là 0,37 với $p>0,0005$.

Tại giá trị cut-off chỉ số phổi đầu là 1,2 có độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 93,7% và diện tích dưới đường cong ROC là 83,2% với $p=0,0001$ có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ sơ sinh.

Tỷ lệ chỉ số đầu phổi quan sát/chỉ số đầu phổi mong đợi tại giá trị cut-off 0,29 có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 87,5% và diện tích dưới đường con ROC là 83,9% với $p=0,001$, kết quả này cũng có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ.

Các nghiên cứu của một số tác giả cho thấy, khi: LHR < 1 thì tỷ lệ sống sót < 15%. LHR trong khoảng 1-1,3 thì tỷ lệ sống sót 65%. LHR trong khoảng 1,4-1,6 tỷ lệ sống sót 80 %. LHR thay đổi là phụ thuộc vào tuổi thai cho nên người ta đề xuất đo LHR quan sát/LHR mong đợi (o/eLHR) tỷ số này không phụ thuộc vào tuổi thai.

5. Kết luận

Thai nhi bị TVH bẩm sinh gặp ở thai phụ có tuổi trung bình thai phụ trung bình là $28,3\pm 4,8$, thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất là 41 tuổi. Tuổi thai phát hiện sớm từ 14 tuần. Dạ dày nằm trong lồng ngực là cao nhất chiếm 46,46%

Chỉ số phổi đầu ở nhóm có hướng xử trí giữ thai cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($1,22\pm 0,60$ so với $0,78\pm 0,3$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,0012$). Chỉ số phổi đầu quan sát/chỉ số phổi đầu mong đợi ở nhóm giữ thai cũng cao hơn so với nhóm đình chỉ thai nghén ($0,3\pm 0,12$ so với $0,26\pm 0,11$), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,1168$).

Giá trị cut-off chỉ số phổi đầu là 1,2 có độ nhạy 76,9%, độ đặc hiệu 93,7% và diện tích dưới đường cong ROC là 83,2% với $p=0,0001$ có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ em. Tỷ lệ chỉ số đầu phổi quan sát/chỉ số đầu

phổi mong đợi tại giá trị cut-off 0,29 có độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 87,5% và diện tích dưới đường con ROC là 83,9% với $p=0,001$, kết quả này cũng có giá trị trong tiên lượng thoát vị hoành ở trẻ.

Tài liệu tham khảo

1. Lưu Thị Hồng, Lê Quang Vinh, Các dị tật bẩm sinh thường gặp và thái độ xử trí, Nhà xuất bản Y học, 2012.
2. Badillo A, Gingalewski C. Congenital diaphragmatic hernia: treatment and outcomes. *Semin Perinatol.* 2014; 38(2):92-96. [PubMed]
3. Ruano R, Takashi E, da Silva MM, et al. Prediction and probability of neonatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using multiple ultrasound parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39(1):42-49. [PubMed]
4. Benachi A, Cordier AG, Cannie M, et al. Advances in prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Fetal Neonatal med.* 2014; 19(6):331-337. [PubMed]
5. Metkus AP et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1996 Jan; 31(1):148-51; PMID: 8661111
6. Sven Kehl, MD, et al. New Formulas for Calculating the Lung-to-Head Ratio in Healthy Fetuses Between 20 and 40 Weeks' Gestation. *The American Institute of Ultrasound in Medicine | J Ultrasound Med.* 2013; 32:1939-1943 0278-4297
7. F. A. Byrne et al. Severe left diaphragmatic hernia limits size of fetal left heart more than does right diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 688–694 Published online 9 November 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14790
8. Emily A. Partridge et al. Rate of increase of lung-to-head ratio over the course of gestation is predictive of survival in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery.* 2016; 51, 703-705