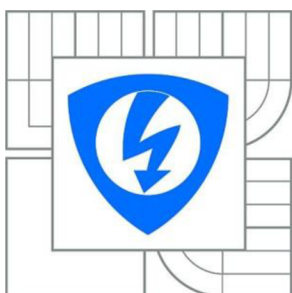


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

VYUŽITÍ 3D ULTRASONOGRAFIE PRO MĚŘENÍ NUCHÁLNÍ TRANSLUCENCE

UTILIZATION OF 3D ULTRASONOGRAPHY FOR NUCHAL TRANSLUCENCY MEASUREMENT

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

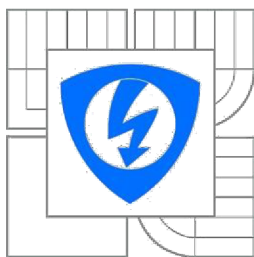
ANNA ŠIRŮČKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. RADIM KOLÁŘ, Ph.D.

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor

Biomedicínská technika a bioinformatika

Studentka: Anna Širůčková

ID: 144274

Ročník: 3

Akademický rok: 2014/2015

NÁZEV TÉMATU:

Využití 3D ultrasonografie pro měření nuchální translucence

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši v oblasti aktuálně používaných metod ultrazvukového měření nuchální translucence v prvním trimestru těhotenství. Soustředte se na nejnovější prakticky používané metody měření pomocí 3D ultrazvuku. 2) Nastudujte způsoby posouzení možných nepřesností jednotlivých způsobů měření nuchální translucence. 3) Navrhněte protokol prospektivní studie, umožňující srovnání přesnosti měření nuchální translucence pomocí 2D a 3D sonografie včetně posouzení ekonomického. 4) Statisticky vyhodnoťte reálné výsledky měření NT, získané dle navrženého protokolu od spolupracujících lékařů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] NICOLAIDES, K. UZ screening v 11.-13+6. gestačním týdnu, UP Olomouc, 2004.

[2] MATEJKOVÁ, M. Posouzení nejistoty ultrazvukového měření nuchální translucence, Bakalářská práce VUT Brno, 2011

[3] KOLÁŘOVÁ, D. Optimalizovaná metodika umístění kaliperů pro ultrazvukové měření nuchální translucence, Bakalářská práce VUT Brno, 2012

Termín zadání: 9.2.2015

Termín odevzdání: 29.5.2015

Vedoucí práce: doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.

Konzultanti bakalářské práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

UPOZORNĚNÍ: *Předseda oborové rady*

Autor semestrální práce nesmí při vytváření semestrální práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ŠIRŮČKOVÁ, A. *Využití 3D ultrasonografie pro měření nuchální translucence*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2015. 49 s. Vedoucí bakalářské práce doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D..

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji práci Posouzení přínosu nejnovějších metod 3D ultrasonografie pro měření nuchální translucence jsem zpracovala samostatně s pomocí vedoucího a několik odborných konzultantů bakalářské práce a pouze z uvedených zdrojů.

Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne 29. května 2015

.....
podpis autorky

Poděkování

Děkuji vedoucímu semestrálního projektu doc. Ing. Radimu Kolářovi, Ph.D. za odborné vedení při psaní bakalářské práce. Velké dík patří konzultantovi Ing. Janovi Mikulcovi, Ph.D. za věcné připomínky, vstřícnost při konzultacích a doporučené kontakty. Ráda bych poděkovala MUDr. Veronice Frisové, Ph.D. a MUDr. Martinovi Hynkovi za poskytnutá data a odborné konzultace.

V Brně dne 29. května 2015

.....
podpis autorky

Obsah

ÚVOD.....	6
1 PRVOTRIMESTRÁLNÍ SCREENING.....	7
1.1 Chromozomové aberace.....	7
1.1.1 Markery	8
2 ULTRAZVUK	10
3 NT SCREENING	13
3.1 2D ultrazvuk	14
3.1.1 Pre processing nastavení přístroje na pro NT	16
3.1.2 Měření NT (stanoveno FMF)	17
3.1.3 Sono NT	19
3.2 3D ultrazvuk	21
3.2.1 3D v prenatalní diagnostice	21
3.2.2 3D NT screening.....	22
3.2.3 Volume NT	22
3.2.4 5D ultrazvuk.....	23
3.3 Porovnání 2D A 3D.....	25
4 HODNOCENÍ KVALITY MĚŘENÍ ŠÍJOVÉHO PROJASNĚNÍ	27
4.1 Kvalitativní	27
4.2 Kvantitativní.....	28
4.2.1 Retrospektivní nástroje	29
4.2.2 Prospektivní nástroje.....	29
5 STUDIE.....	33
5.1 Sběr dat	33
5.2 Protokol 1.....	33
5.3 Protokol 2.....	35
6 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	36
6.1 Protokol 1.....	36
6.2 Protokol 2.....	40
ZÁVĚR	43

Seznam obrázků

Obrázek 1 Ultrazvuk 12. týden, měření CRL.....	9
Obrázek 2 Fresnelova a Fraunhoferova oblast ultrazvuku.....	10
Obrázek 3 Základní schéma ultrazvuku.....	11
Obrázek 4 Měření NT 2D ultrazvukem a posouzení přítomnosti NB	13
Obrázek 5 Správné umístění kaliperů.....	14
Obrázek 6 Seznam registrovaných zemí u FMF.....	15
Obrázek 7 Plod se zvýšenou NT šířkou	18
Obrázek 8 Kritéria pro správné určení mediosagitální roviny	18
Obrázek 9 Umístění oblasti zájmu po manuálním nalezení mediosagitální roviny	20
Obrázek 10 Vrchní obrázek zobrazuje nalezení nejkratší vertikální vzdálenosti mezi dvěma liniemi v každém bodě nuchální membrány. Spodní obrázek zobrazuje výběr nejdelší vertikální vzdálenosti pro NT měření	20
Obrázek 11 Algoritmus měření NT pomocí Volume NT	23
Obrázek 12 Snímání dat z objemu.....	24
Obrázek 13 Úprava rovin.....	24
Obrázek 14 Určení NT.....	25
Obrázek 15 Volume NT měření	26
Obrázek 16 Klasifikace Herman skóre.....	28
Obrázek 17 Krabicový graf testovaných souborů.....	37
Obrázek 18 Intravariabilita 2D manuální metody	38
Obrázek 19 Intravariabilita 2D Sono NT metody.....	38
Obrázek 20 Intervariabilita 2D manuální metody	39
Obrázek 21 Intervariabilita 2D Sono NT metody.....	39
Obrázek 22 Graf středních hodnot pro 2D manuální metodu a Volume NT.....	40

Seznam tabulek

Tabulka 1 Typy sond	12
Tabulka 2 Herman skóre.....	27
Tabulka 3 Soubor naměřených hodnot pro Volume NT.....	41

ÚVOD

Měření nuchální translucence je jeden z klíčových markerů pro stanovení individuálního rizika vrozených vývojových vad v prvním trimestru těhotenství. Úspěšnost měření závisí na subjektivním úsudku vyšetřujícího sonografisty. I přes doporučený protokol o provedení vyšetření, tréninky a audity, je stále rozhodující člověk, který způsobuje variabilitu výsledku. Ultrazvukové společnosti se snaží přijít na trh s automatickým měřením, který odstraní tento faktor a zvýší reprodukovatelnost dat.

V následujících kapitolách Vás budu informovat o prvotrimestrálním screeningu se zaměřením na nuchální translucenci a jejím nejnovějším trendem 3D ultrazvukem. Vyšetření v prvním trimestru se stává z kombinace biochemických a ultrazvukových markerů. Od počátku se využívala konvenční metoda, kdy sonografista zachytí obraz v B-módu 2D ultrazvukem. V dnešní době prvotrimestrální screening odhalí 90% vrozených vývojových vad, zahrnující defekty srdce, chromozomové aberace, skeletální dysplazie a jiné deformace. S postupným technickým rozvojem a rychlejší počítačovou analýzou, je snaha zařadit 3D ultrazvuku jako primární volbu pro toto vyšetření. Inovátoři slibují větší senzitivitu vyšetření, a tím i přesnější stanovení rizika vývojové vady. V mnohých studiích se však prokázalo, že efektivita 3D ultrazvuku není lepší, než klasický konvenční přístup.

Zaměřila jsem se také na metody pro hodnocení kvality měření nuchální translucence. Již malá nepřesnost má za následek značnou změnu efektivity, a proto je nutné provádět pravidelné kontroly. Nadace fetální medicíny (FMF) definovala doporučené nástroje pro kontrolu kvality, ale dle posledních studií se doporučují jiné metody.

Nastudovanou teorii jsem využila k navržení studie, která srovnává aktuálně používané techniky pro měření nuchální translucence. 3D technika již byla zahrnuta do několika nestranných studií, kde se nepotvrdil velký přínos pro měření NT. Většina lékařů tuto techniku v protokolu měření NT nevyužívá, proto nebylo lehké získat data nahraná z objemu a analyzovat je pomocí Volume NT softwaru. Mezi další nástroje patří Sono NT, který se postupem času prokazuje slibnými výsledky pro zlepšení přesnosti měření.

1 PRVOTRIMESTRÁLNÍ SCREENING

Kombinací ultrazvukových a biochemických markerů jsou lékaři schopni poskytnout matce individuální riziko vrozených vývojových vad, již v prvním trimestru těhotenství. Jedná se o nejméně zatěžující vyšetření pro matku i plod. S postupnou modernizací přístrojového zařízení a zlepšení struktury školení, je schopno odhalit až 90% vrozených vývojových vad. [16]

Ultrazvukový prenatalní screening sám o sobě určuje počet plodů v děloze, velikost plodu, plod se prohlédne a vyloučí se nejnápadnější odchylky od normálního anatomického vývoje (vývoj hlavy, trupu, končetin). Dále se posoudí množství plodové vody, a zda pupečník odsupuje z placenty. Někdy je možné zachytit i žaludeční bublina, ledviny a močový měchýř. Defekty v oblasti obličeje a menších defektů páteře jsou viditelné až kolem 20. - 22. týdne, takže sledujeme jiné markery. Součástí prvotrimestrálního screeningu je odběr krve a určení hladiny specifických hormonů. Screening je dokončen ultrazvukovým měřením šíjového projasnění tzv. NT měřením, který je primárním markerem pro stanovení individuálního rizika vrozených vývojových vad. [13] Screening je v 97% negativní a žena je pozvána na další ultrazvukové vyšetření ve 20. – 22. týdnu. Při pozitivním výsledku, není jasné, zda je plod poškozený, nebo se jedná o falešně pozitivní test. Z tohoto důvodu jsou následně vyšetřovány další markery a jako poslední je těhotným nabídnuta invazivní diagnostika – amniocentéza, nebo biopsie choria. [3] Tenkou jehlou pod ultrazvukem se odebere vzorek plodové vody, nebo placenty. K těmto invazivním vyšetřením se přistupuje až druhotně a na přání matky, protože je zde nemalé riziko spontánního potracení. Bohužel zatím jako jediné dokáže stoprocentně potvrdit chromozomovou odchylku. Novinkou je krevní test, kdy z krve matky dokážou vyšetřit krev plodu. Nevýhodou je ovšem vysoká cena a málokterý pár si může tuto variantu dovolit. [13]

Kvůli nejasným výsledkům z prvotrimestrálního screeningu se někdy lékaři obrací na Triple test. Tento krevní test může vést k přesnějšímu stanovení individuálního rizika, ale má ovšem vysokou falešnou pozitivitu. Triple test určuje koncentraci hormonů vyskytujících se až ve druhém trimestru, proto se většinou využívá pro těhotné, které přijdou v pozdějším stádiu gravidity. Senzitivita se uvádí okolo 70%, což je nesrovnatelné s prvotrimestrální screeningem (až 90%). Zkoumá se hladina tří hormonů: HCG celkový choriogonadotropin, AFP alfa-1-fetoprotein a uE3 nekonjugovaný estriol. [2]

Určit individuální riziko v prvním trimestru je důležité i z psychologického hlediska rodičů. Ti mají před sebou složitou volbu o životě plodu, ale také o jejich vlastním. Možnost potratu je do 24. týdne gravidity. [2]

1.1 CHROMOZOMOVÉ ABERACE

V 90. letech byly vysledovány na ultrazvuku v prvním trimestru charakteristické znaky pro nejčastější chromozomovou aberaci Downův syndrom. Na ultrazvukovém vyšetření je

patrné zhuštění prosáknutí záhlaví. Jedná se o kolekci tekutiny shromážděné v šíjové oblasti. Nejvhodnější období pro sledování tohoto jevu je v 11^{·+0} až 13^{·+6} týdnu. [1]

Downův syndrom – trizomie 21

Genetická úprava, kde díky extra kopii na 21. chromozomu dojde k vývojové abnormalitě plodu. To má za následek odbočení od fyziologické tělesné struktury, funkce a je často doprovázeno mentální retardací. Downův syndrom je čistě náhodný jev a zatím nebyly prokázány žádné specifické příčiny. Jediná souvislost, je patrná s rostoucím s věkem rodičů - u žen nad 35 let a u mužů nad 50 let. Statisticky je šance výskytu Downova syndromu 1:800 až 1:1000. [3]

Edwardsův syndrom – trizomie 18

Druhá nejčastější trizomie lokalizována na 18. chromozomu je Edwardsův syndrom. Projevy jsou charakterizované četnými vadami a malformacemi vnitřních orgánů. Výskyt je asi 1:6000 a postihuje 3 – 4 krát více ženy než muže. Většina postižených embryí, či plodů je samovolně potracena. V případě narození plodů 90% dětí zemře do 6. měsíce. [3]

Pataaův syndrom – trisomie 13

Pataaův syndrom je trizomií 13. chromozomu. Četnost tohoto onemocnění je 1:22500 a polovina dětí umírá během prvního měsíce života. Projevuje se těžkou růstovou a mentální retardací a také postižením centrálního nervového systému. [3]

1.1.1 MARKERY

Markery rozdělujeme na biochemické a ultrazvukové.

Biochemické markery

K získání biochemických markerů se odebírá krev matky kolem 10. týdnu. Provádí se analýza, která určuje koncentraci těhotenského plazmatického proteinu A (PAPP-A) a volné beta podjednotky těhotenského hormonu hCG. [1]

- *Volná β-podjednotka hCG* – produkce placentárním trofoblastem – vyšší koncentrace s Downovým syndromem - okolo poloviny než neovlivněné těhotenství
- *Plazmatický protein PAPP-A* - nízká hodnota pro těhotenství s Downovým syndromem – okolo poloviny než neovlivněné těhotenství

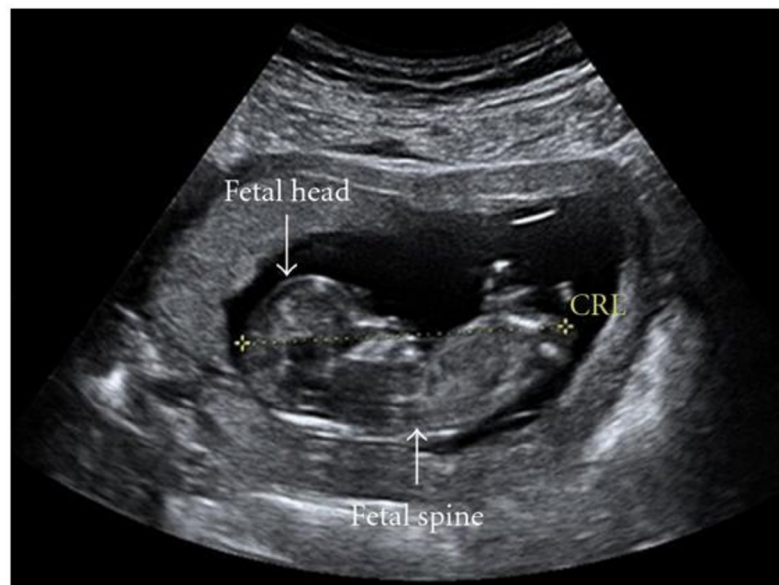
Pro lepší přehled uvedu i hormony vyšetřované u Triple testu v druhém trimestru. [16]

- *Alfafetoprotein* – produkován plodem - hodnota nízká s Downovým syndromem, asi ¾ od nezasáhnutých těhotenství
- *HCG celkový choriogonadotropin* - produkce placentou
- *uE3 nekonjugovaný estriol* – produkce plodem a placentou

Díky speciální technice biochemické analýzy může být výsledek krve znám již do 30 minut. Právě tato technika v kombinaci s ultrazukovým vyšetřením, dala za vznik klinikám OSCAR (One-Stop Clinic for Assessment for Risk), kde poskytují komplexní vyšetření pro stanovení rizika během jednoho dne.[2]

Sonografické markery

- **CRL** - crown rump length - temeno-kostrční délka - určuje délku gestace – od temene po zadeček plodu
- **NT** - nuchal translucency - nuchální translucence – šíjové projasnění – kolekce tekutiny pod kůží krku
- **NB** – nasal bone – nosní kůstka - 60 – 70% plodů s trizonií 21 nemá přítomno nosní kůstku
- Posouzení frontomaxilárního/obličejového úhlu - vychází z poznatku, že jedinci s Downovou chorobou mají plošší obličej
- Trikuspidální regurgitace – sledujeme tok na trojčipé chlopni srdce, kde hodnotíme průtok krve mezi pravou srdeční síní a komorou
- Doppler Ductus versus - žilní spojka ve fetálním oběhu, která spojuje pupečnickovou žílu a dolní dutou žílu



Obrázek 1 Ultrazvuk 12. týden, měření CRL

Všechny tyto markery zlepšují výstupní hodnotu prvotrimestrálního screeningu reprezentující riziko vývojové vady plodu.[1]

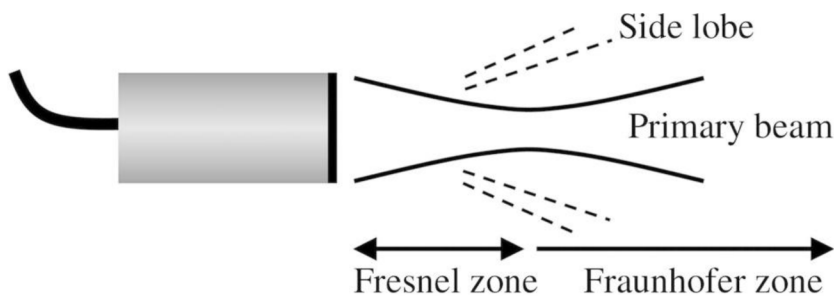
Výsledek prvotrimestrálního screeningu můžeme kategorizovat jako pozitivní, negativní, nebo na rozmezí. Asi u 15 žen ze sta může vyjít NT screening ani pozitivně ani negativně, v tomto případě se doplňuje vyšetření o další markery.[3]

2 ULTRAZVUK

Ultrazvuk je mechanické vlnění s frekvencí vyšší než 20 kHz. V medicíně se využívá k diagnostice a terapii. [24]

Kmity se pružným prostředím např. měkkými tkáněmi, šíří v podobě vlnění podélného, ve srovnání s prostředím pevným (kost), kde se šíří jako vlnění příčné. K diagnostickému účelu se využívají frekvence v řádech MHz. Ultrazvukový obraz je tvořen rozdílem akustické impedance dvou prostředí. Odražená vlna je registrována sondou, která obsahuje piezoelektrický krystal. Intenzita odrazu se rovná velikosti rozdílu rozhraní tkání. Vzdálenost rozhraní od zdroje je definováno časem od vysílání k návratu k sondě. Diagnostické informace jsou poskytnuty zachycením, zpracováním a zobrazením ultrazvukových vln odražených od tkáňových rozhraní.[17] [24]

Jak již bylo řečeno, ultrazvuk se šíří jako tlaková vlna. Rozlišujeme dvě podoby této vlny. Přímou za měničem se nachází Fresnelova oblast - blízké pole. V této oblasti se vlny šíří válcovitým charakterem a jsou charakterizované vysokými tlakovými výkyvy. Vzdálené pole se nazývá Fraunhoferova oblast. Ta se naopak projevuje rozbíhavým svazkem a homogennějším tlakovým polem. K zobrazování se využívá Fraunhoferova oblast. Vzhledem k využití vysokých kmitočtů a miniaturizaci měničů je Fresnelova oblast velmi krátká. [17]



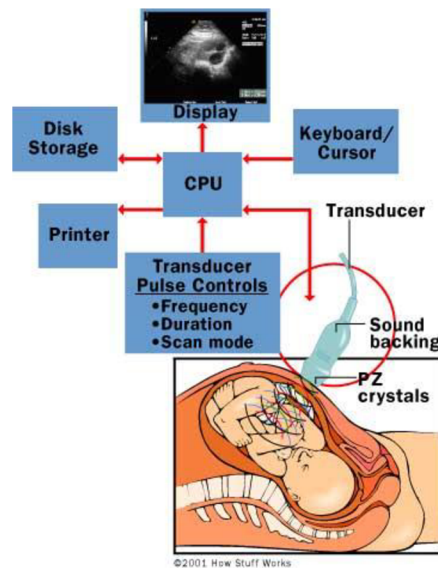
Obrázek 2 Fresnelova a Fraunhoferova oblast ultrazvuku

Ultrazvukové vlny reagují s biologickými tkáněmi různými způsoby. Záleží na charakteru tkáňových struktur. Na akusticky homogennějších větších strukturách, površích tkání a orgánů dochází k odrazu a lomu. Při přechodu ultrazvukové vlny z akusticky hustšího prostředí do akusticky řidšího dochází k lomu ke kolmici (opačný jev než u světla). V případě, že struktura je menší než dopadající vlnová délka, dochází k Rayleighovu rozptylu. To způsobuje artefakty v podobě skvrn větších než reálný objekt. [17]

K útlumu ultrazvukového vlnění dochází v každém prostředí a je způsoben dvěma jevy – rozptylem a pohlcením akustické energie. Dále také může dojít k difrakci (ohybu ultrazvukových vln), která přispívá ke vzniku artefaktů. Útlum je závislý na vysílaném kmitočtu, který omezuje hloubku zobrazení. Na ultrazvukovém monitoru pozorujeme echostrukturu tkáně. Vzhledem k výše zmíněným jevům a následně vznikajícím artefaktům, není vhodné použít výraz histologická struktura. Rozdílná echogenita zobrazuje struktury roviny.

Rozlišujeme izoechogenní tkáně - stejně odrazivé, hyperechogenní tkáně - silně odrazivé, hypoechogenní tkáně - slabě odrazivé a anechogenní tkáně - bez odrazových struktur. Dynamické B zobrazení je schopno rozlišit 256 – 512 stupňů šedi. [17]

Samotný ultrazvukový přístroj se skládá z analogové části, která slouží jako detekční systém. Zde elektrickým buzením piezoelektrického měniče vzniká ultrazvukový signál, následuje zachycení jeho odrazu a přeměnění v elektrický signál. Dále navazuje A/D převodník přeměňující elektrický signál do digitální podoby. Počítačová technologie signál zpracuje a zobrazí. Výhody počítačové technologie spočívají v pre- a post-processingu. [24]



Obrázek 3 Základní schéma ultrazvuku

Využití ultrazvuku v medicíně je mnohočetné. Sondy jsou tvarem a pracujícími frekvencemi přizpůsobeny pro jednotlivé specializace. Rozlišujeme sondy neinvazivní - konvexní, sektorové, lineární, ale také endokavitální – transvaginální, transrektální, transesofageální, peroperacní, laparoskopické. [17]

Pro diagnostiku plodu se využívá především sonda sektorová, která přes poměrně malé okno zobrazuje široký řez tkání. V určitých situacích může lékař zvolit sondu vaginální. Pro 3D ultrazvuk je nutná speciální sonda se snímačem polohy, protože musíme znát informaci o poloze jednotlivých řezů. [4]

V gynekologii se ultrazvuku využívá velice hojně, jelikož nejsou prokázány žádné biologické účinky na živé tkáně a diagnostický výstup této techniky je dostačující. Přesto jsou prokázány jisté vlivy při užití vysokých frekvencí, jako ohřev tkáně a kavitace. Je aplikován princip ALARA, kdy lékař musí použít nejnižší možnou frekvenci pro získání diagnostické informace. Ultrazvuk je charakterizován mechanickým a tepelným indexem. Vzhledem k odlišné interakci s různými strukturami tkání, u tepelného indexu rozlišujeme 3 druhy. Jako příklad bych uvedla TIB - Bone Thermal Index, který představuje vzrůst teploty kostí, je-li ultrazvukový svazek fokusován na rozhraní měkká tkáň – kost. Tato situace může nastat u

vyšetření plodu v II. a III. trimestru těhotenství, nebo při vyšetřování pohybového ustrojí kojenců.[17]

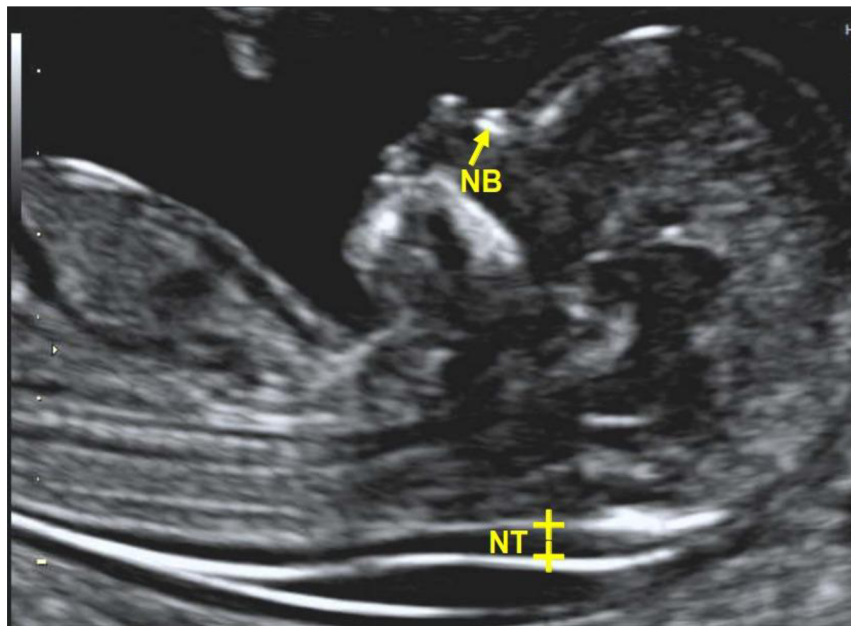
Sonda	Typ sondy	Frekvence
Abdominální Porodnicko- gynekologické Kardiologické	Sektorové Konvexní	2-6 Mhz
Povrchové	Linární	7,5 – 14 MHz
Oční, agio		až do 40 MHz

Tabulka 1 Typy sond

3 NT SCREENING

Tento test vychází z pozorování, že plody s chromozomálními aberacemi, principiálně trizomií 21, projevují zvýšení podkožní tekutiny v oblasti krku během 11.⁺⁰ až 13.⁺⁶ týdnu gestace. Zvýšená NT hodnota je také spojována se skupinou strukturálních abnormalit, genetických předpokladů a kardiologických abnormalit. Nuchální šířka je nejdůležitějším ultrazvukovým markerem aneuploidie a má největší vliv na nové apriorní riziko vady plodu. [1]

Měření NT by mělo následovat striktní postupy, speciální certifikované licence a audity pro vyšetřující lékaře (FMF). [9]



Obrázek 4 Měření NT 2D ultrazvukem a posouzení přítomnosti NB

Nuchální oblast se pod ultrazvukem zobrazuje jako hypoechoická vrstva – na obrázku se projeví tmavě. Základní volbou je vyšetření transabdominálně, ale při špatné poloze plodu se může přistoupit i k transvaginálnímu vyšetření. [16]

S rostoucím gestačním stářím tloušťka NT roste, proto se jako první určuje stáří plodu pomocí měření CRL. [1]

Při určení rizika se kombinují tři proměnné:

- Věk matky
- Biochemické markery
- NT měření

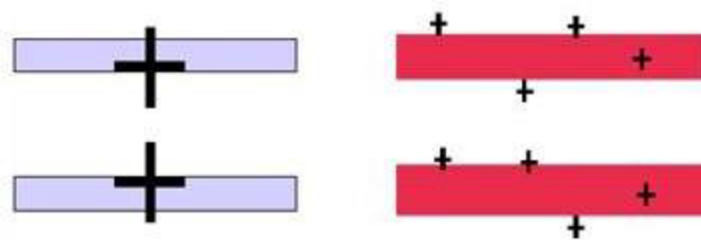
Algoritmus pro získání rizika je na matematickém základu. Program je založen na srovnání dvou populací – plody s Downovým syndromem, bez Downova syndromu. Počítáme s apriorním rizikem daným věkem matky a délkou gestace. Riziko spojené s věkem je zjištěno pomocí observativních studií, které stanovily, že výskyt trizomie se s věkem matky zvyšuje. Násobíme apriorního riziko a koeficienty pravděpodobnosti. Koeficienty pravděpodobnosti

jsou stanoveny na základě vyšetření prováděných v prvním trimestru tj. odchylky naměřeného NT plodu od očekávaného mediánu pro dané CRL. Kvantifikace rozdílu naměřeného NT od očekávaného mediánu se provádí vydělením naměřeného NT očekávaným mediánem a dále se počítá s takto získaným násobkem mediánu MoM (Multiples of Median). [3]

Dle výsledku individuálního rizika je možnost dalšího vyšetření v podobě dopplerovského vyšetření fetálního srdce, přítomnost nosní kůstky a měření fronto-maxilárního úhlu, nebo využít jednu z invazivních metod. [16]

Rozhodující faktory ovlivňující kvalitu měření NT:

- Nalezení správné mediasagitální roviny
- Maximální vertikální vzdálenost
- Přesné umístění kaliperů



Obrázek 5 Správné umístění kaliperů

3.1 2D ULTRAZVUK

V dnešní praxi se pro NT screening využívá především 2D ultrazvuk. I přes propracování metody se 5 % výsledků se projeví jako falešně pozitivních. U biochemických markerů se nemusíme potýkat s otázkou variability měření, jelikož se jedná o automatizovanou analýzu. Šíjové projasnění je subjektivní měření a záleží na posouzení každého sonografisty. I malé odchylky významně ovlivní efektivitu screeningu.

Aby se zabránilo variabilitě a dosáhlo uspokojivé efektivnosti kvalifikovaní sonografisté by měli vlastnit certifikát od Nadace fetální medicíny a řídit se definovanými doporučenými standardizovanými mezinárodními postupy. Tato organizace řídí celosvětový trend v NT screeningu. Poskytuje školicí, akreditační a kontrolní programy. [9]

Registration by country

The course was attended by 60610 health care professionals from 196 countries. The most frequent were:

United States	9292
United Kingdom	6053
India	3990
Russian Federation	3767
Italy	2912
Canada	2852
Brazil	2415
Germany	1697
Spain	1613
Poland	1434
Argentina	1177
Mexico	1065
Viet Nam	997
Colombia	969
Turkey	850
Australia	716
Romania	706
Iran	675
China	675
Portugal	670
Netherlands	666
Chile	620
Greece	592
Egypt	585
Austria	576
Peru	557
Czech Republic	520
France	493
New Zealand	450

Obrázek 6 Seznam registrovaných zemí u FMF

3.1.1 PRE PROCESSING NASTAVENÍ PŘÍSTROJE NA PRO NT

Není reálné stanovit jednotné nastavení, jelikož každý jedinec má jiný somatický typ a útlum tkáně - individuální echogenitu tkáně.

Na ultrazvukovém obrazu můžeme nastavit tyto parametry:

GAIN - celkové zesílení je parametr, kterým nastavujeme zesvětlení či ztmavení obrazu. Ideální nastavení by mělo umožnit využití celé dynamiky monitoru. Při maximálním zesvětlení je dynamika zhoršena zesílením šumu, a tak některé struktury v obraze mohou být zcela překryty šumem. V případě extrémně tmavých snímků se některé struktury v obraze nemusí vůbec zobrazit.

Dynamický rozsah je parametr ovlivňující kontrast, což reprezentuje počet stupňů šedé barvy v zobrazeném snímku. Vysoký dynamický rozsah je vhodný pro měkké zobrazení s více detaily a nízkým kontrastem. Na druhé straně nízký dynamický rozsah poskytuje vysoký kontrast, ale snižuje možnost lékařů rozlišit detail.

Díky nastavení **výstupního výkonu** ovlivňujeme celkový vysílací výkon, což představuje celkovou energii předanou tkáním. Čím vyšší výstupní výkon nastavíme, tím získáme lepší poměru signál/šum. Většinou se doporučuje nastavené poblíž maxima, ale ne úplně, vzhledem k životnosti sondy.

Princip **harmonického zobrazení** spočívá v potlačení odrazů základní vysílané frekvence detekčním systémem, ale přijímání kmitů druhé harmonické frekvence. I když je amplituda přijatého signálu nižší, výhoda spočívá u lepšího poměru signál/šum, než u zpracování základní frekvence. Harmonické zobrazení se využívá při vyšetření málo echogenních pacientek. Harmonickým módem snižujeme rozlišovací schopnost, protože obraz se jeví jako více vyhlazený a bez harmonického módu ostré hranice se rozmazávají. To snižuje přesnost měření monografistů nepřesným umístěním kaliperů na hranici nuchální oblasti. FMF zakazuje vyšetření se zapnutým harmonickým módem.

Reject Level je funkce na odfiltrování nízké úrovně signálu. Zobrazují se pouze silné odražené signály, a díky tomu jsme schopni snížit úroveň šumu v obraze.

Nastavení **frekvence** se typicky pohybuje od 2 MHz do 10 MHz. Je nutné najít optimální nastavení, jelikož při vyšší frekvenci, obdržíme nižší vlnovou délku, a tím padám lepší odraz na anatomických rozhraních a zvýší se rozlišovací schopnost. Zvýší se i útlum ultrazvukového vlnění ve tkáních, a tím pádem jsou hlubší struktury hůře viditelné.

Fokusace slouží k nastavení polohy fokusační zóny do oblasti zájmu. To ovlivňuje nejen rozlišení při příjmu, ale také disperzi energie při vysílání. Přístroje dovolují nastavit několik fokusací. Pro NT měření se používá nastavení s jedním fokusem.

Transformační funkce je to převodní funkce, která charakterizuje závislost velikosti výsledného parametrického pole na velikosti primárního parametru. Transformační funkce má různé tvary. Konkrétní nastavení záleží na preferencích vyšetřujícího. Parametry

transformačních křivek nejsou jednotné a liší se podle výrobce ultrazvukového přístroje (je těžké charakterizovat jejich tvar).

Digitální filtrace zlepšuje psychosenzorický vjem díky selektivnímu zvýraznění či potlačení určitých frekvencí v obraze. Je možné redukovat šum v obraze, zостřovat struktury či jej vyhladit.

Ze sondy generovaný signál je obsahuje celé spektrum frekvencí a proto je potřeba přijatý signál filtrovat, jinak by docházelo ke zkreslení obrazu. Full Spectrum Imaging je filtrace, která zlepšuje poměr signál/šum.

Edge enhancement – zvýraznění hran je funkce sloužící ke zvýraznění detailu a lepšího diagnostického posouzení. Pomocí zостřovacích operátorů se zvyšuje podíl složek s vyššími frekvencemi, protože právě ty, nesou informace o hranách a detailech. Nevýhodou je, že šumové složky se vyznačují taky vyššími frekvencemi, a proto se při zvýraznění hran, zvyšuje i šum v obraze. Proto je nutné najít správný poměr. [3]

3.1.2 MĚŘENÍ NT (STANOVENO FMF)

- Gestáční stáří 11.⁺⁰ až 13.⁺⁶ týdnů
- CRL 45 – 84 mm (pro měření se používá sagitální řez)
- Přístroj - vysoké rozlišení, možnost měření na jedno desetinné místo
- Mediosagitální řez plodem
- Zobrazení hlavy a horní části hrudníku plodu
- Hlava v neutrální pozici
- Zvětšení obrazu co nejmenší (nejmenší pohyb kaliperem posun pouze o 0,1 mm)
- Při zvětšování by se měla snížit hodnota gainu, aby se zabránilo umístění kaliperů na neostrý okraj. Tím by mohlo dojít ke zkreslení výsledku hodnoty NT.
- Plod nesmí být v blízkosti amnionového obalu (případně se požádá matka, aby zakašlala)

Hodnoty NT v normě – medián/95% percentil

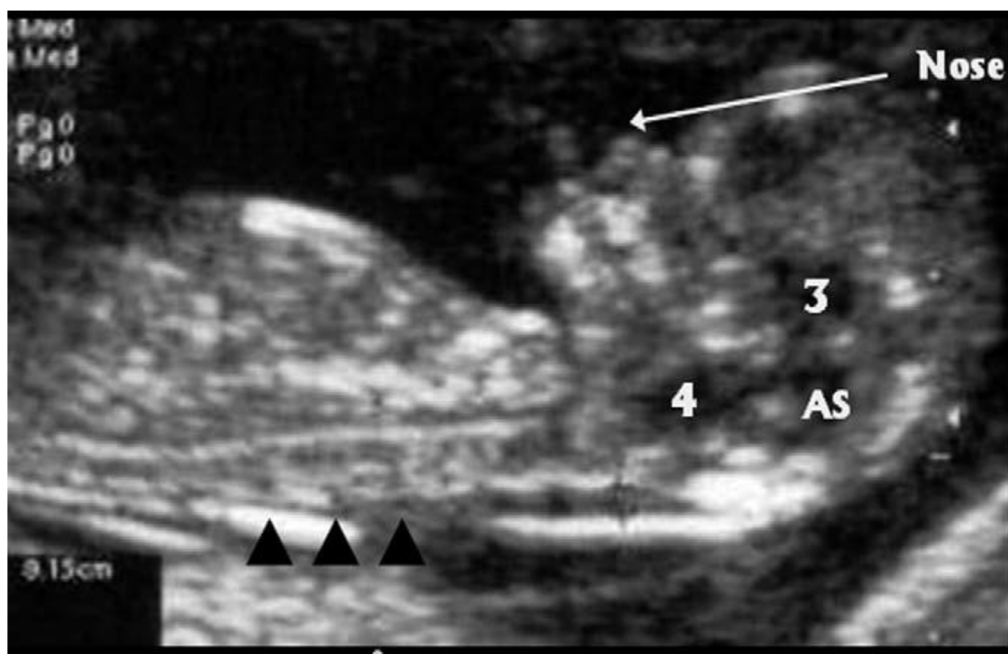
- Pro 45 mm – 1,2/2,1 mm
- Pro 84 mm – 1,9/2,7 mm [1]



Obrázek 7 Plod se zvýšenou NT šířkou

Ultrazvuk musí být nastaven, tak aby okraje pro měření NT byly co nejlépe čitelné. Je vhodné umístit cílenou oblast doprostřed obrazu. Pro optimální obrazové rozlišení úhel ultrazvukových vln je v pravém uhlu k NT oblasti. Nastavení vyšší frekvence pomáhá optimalizovat obraz.

Abychom mohli určit, že měření provádíme ve správné mediální rovině, snímek musí obsahovat sagitální pohled na krční a hrudní páteř, vrchol nosu fetálního obličeje a třetí a čtvrtou mozkovou komoru včetně Sylviova kanálku. Naopak neměli bychom vidět žebra, žaludek a srdce, to jsou známky nepřesnosti.



Obrázek 8 Kritéria pro správné určení mediosagitální roviny

Jedno z kritérií nařizuje měřit NT na snímku, kde většinu zabírá hlava, krk a hrud' plodu. Zvětšení obrazu pomáhá přesnějšímu měření. Parametry ovlivňující tento požadavek jsou hloubka ultrazvukového obrazu, zmenšení sektorové šířky skenovaného řezu a zvětšení

obrazu před naměřením NT. Při zvětšení obrazu pre/post freeze zoom je nutné snížit gain. To zabrání chybě umístění kaliperu na rozmazanou hranici linie a následnému podcenění.

Dále je důležité zachytit neutrální pozici hlavy. Hyperflexe je pozice, kdy se hlava plodu nachází ve flexi, což znamená, že mezi vrchní částí hrudníku, předním krkem a bradou plodu není volné místo a obsažená plodová voda. Ve výsledku by NT bylo podhodnocené.

Hyperextenze je definovaná úhlem mezi předním krkem a bradou, který musí být větší než 90° . NT by bylo nadhodnocené.

Další požadavek na pozici plodu, je umístění plodu dál od amnionového obalu. Blízkost způsobuje přecenění výsledku. Plodový obal, by mohl být shledán jako vnější hranice NT oblasti. Při potížích může pomoci zvýšení frekvence na transduceru.

Umístění kaliperů je asi nejdůležitější. Správná pozice je pravoúhle na osu krku. Vertikální linka spojující dva kalipery by měla být v pravém úhlu na podélnou osu plodu. Největší délka se měří na vnitřní hranici NT linky, kde kaliper horizontálně nepřesahuje hranici NT (černá oblast na ultrazvuku). Při samotném měření, musím být na monitoru pouze kalipery pro NT měření. [20]

Dle FMF, je proces měření NT opakován několikrát, a pro výpočet apriorního rizika vycházíme z nejdelší délky. Výsledek je vysoce reprodukovatelný, když je vyšetření prováděno dobře trénovaným sonografikem. [7]

Jediným nedostatkem dnešní manuální metody je omezení intervariabilitou a intavariabilitou sonografistů, proto se firmy snaží do popředí prosadit ultrazvuk s 3D technikou, snímající data ze tří rovin nebo vyvinout softwary měřící šijové projasnění automaticky. [14]

3.1.3 SONO NT

Firma General Electric přišla na trh s pomocným softwarem Sono NT pro přesnější měření nuchální translucence 2D technikou. Vyšetřující následuje protokol vyšetření dle FMF až po nalezení mediasagitální roviny. Po určení správné roviny, umístí box zájmu do nuchální oblasti a software vyhodnotí nejdelší šířku. [19]

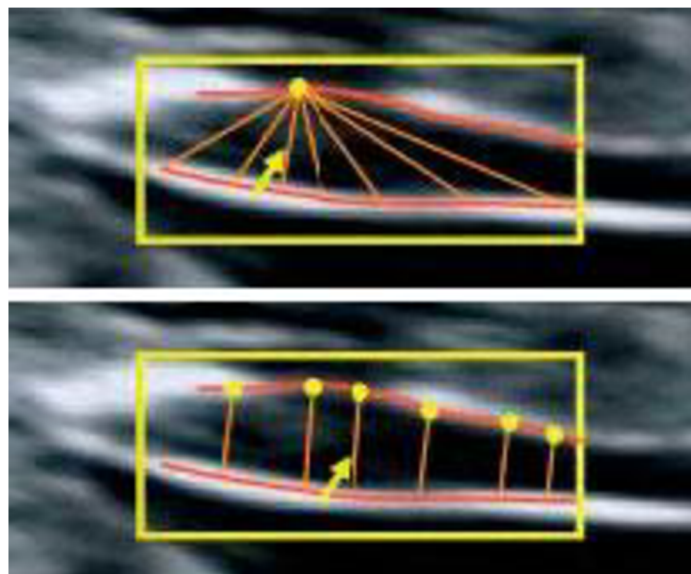
Při klasickém přístupu, po nalezení mediasagitální roviny je nutné obraz většinou zvětšit (může být pre i post freeze zoom), to způsobí, že rozlišitelná hranice nuchální membrány a měkké tkáně na krční páteři je tlustší a hůře rozlišitelná pro správné umístění kaliperu na hranici. Nuchální hranice se tímto krokem zmenší a je pravděpodobnější, že výsledek bude podceněný. Hranice nejsou většinou paralelní, a už to ztěžuje úsudek.

S poloautomatickým systémem vyšetřující umístí oblast zájmu do nuchální oblasti a software je schopen najít nejdelší NT délku. Systém vede linii prostředkem nuchální

membrány. Další linie je vytvořena na hranici měkké tkáně ležící na krční páteři. Algoritmus detekuje hranice na základě jasů vevnitř boxu. Systém vypočítá nejdelší vertikální vzdálenost mezi těmito liniemi. Každý bod na linii je virtuálně spojen se všemi možnými body na druhé linii a vybere nejkratší. Konečný výsledek je nejdelší z minimálních vzdáleností.[18]



Obrázek 9 Umístění oblasti zájmu po manuálním nalezení mediosagitální roviny



Obrázek 10 Vrchní obrázek zobrazuje nalezení nejkratší vertikální vzdálenosti mezi dvěma liniemi v každém bodě nuchální membrány. Spodní obrázek zobrazuje výběr nejdelší vertikální vzdálenosti pro NT měření

Software Sono NT byl navržen pro snížení intravariability a intervariability monografisty. FMF jej nově zařadila do svých doporučení.

3.2 3D ULTRAZVUK

Konec 80. let minulého století proběhly první pokusy ve 3D zobrazení. Problémem doby byla nízká rychlost zpracování údajů ze tří ortogonálních rovin. Postupně se rychlost datové analýzy zvyšovala a byla také umožněna následná virtuální manipulace tzv. postprocessing. V 90. letech už zpracování dosahuje 25 obrázků za vteřinu, čímž přidáváme čtvrtou proměnou čas a objekt jsme schopni sledovat ve 3D v reálním čase. Tento mód se nazývá real time 4D. Od této doby se 3D sonografie stala více populární. [16] Otázkou však je, kde je 3D obraz nezbytný a kde jde jen o vymoženost bez záruky lepších diagnostických výsledků.

Pro snímání dat z objemu jsou potřeba speciální snímací sondy s jiným uspořádáním piezoelektrických krystalů. [17]

Mezi primární výhody 3D ultrazvuku patří možnost lepšího následného zpracování obrazu díky datům získaných z objemu. [21]

3.2.1 3D V PRENATÁLNÍ DIAGNOSTICE

Nevýhoda konvenční metody 2D je ztráta dat jednoho rozměru, proto se snažíme o snímání ve 3D rovině za předpokladu lepšího výsledku.

V prenatální diagnostice se 3D ultrazvuk využívá především jako rozšíření pro diagnostiku vrozených vývojových vad plodu, ale také na žádost budoucích rodičů bez významného medicínského záměru. Umožňuje zobrazení plodu ve třech na sobě kolmých rovinách. [10]

Aby byl 3D ultrazvuk výhodná volba pro lékaře, v první řadě by měl mít rekonstruovaný snímek vyšší klinickou hodnotu pro diagnózu než B-mód. Od této techniky se očekává menší závislost na lidských dovednostech skrz automatické počítačové vyhodnocení, čímž by se zmenšila variabilita NT měření. 2D ultrazvuk může být limitující pro nalezení správné mediasagitální roviny, zde může najít uplatnění 3D metoda - vizualizace a měření není omezeno polohou plodu. V některých případech totiž není možné určit šijové projasnění, protože plod je v nevhodné pozici a sonografista nemůže najít mediasagitální rovinu. Některé plody mají pupeční šňůru omotanou kolem krku, což ovlivňuje měření. Vyšetření nosní kůstky také spadá pod standardy FMF a jedno z pravidel se týká úhlu sondy a hřebu nosu. Když je odlišný od ideálních 90°, je na místě využít 3D ultrazvuk. Stejně by se řešila situace s posouzením frontomaxilárního úhlu. [4][14]

Mnohem platnější je 3D ultrazvuk ve druhém trimestru, kdy poskytuje přesnější sledování fetálních dysmorfologických parametrů např. technika rendering mode – zdůraznění povrchových komponent orgánu plodu – orofacialní rozštěpy, končetinové anomálie, atypie

zevního genitálu atd.; kontrast mode – skeletární dysplazie, poruchy uzávěru neuralní trubice. Lékař je schopen určit rozsah postižení, případně navrhnout řešení, ještě před porodem dítěte. [15]

3.2.2 3D NT SCREENING

Měření NT pomocí 3D ultrazvuku se v praxi příliš nevyužívá. Lékař musí manuálně nelézt mediosagitální rovinu stejně jako při 2D ultrazvuku, protože už při 20° zrotování od mediosagitální roviny je NT neidentifikovatelné a neměřitelné. Jakmile je rovina nalezená, nasnímají se data z objemu a manuálně se změří NT šířka. Předpoklad pro tuto techniku byl více dat = přesnější měření. Zatím ovšem 3D ultrazvuk nepřináší přesnější výsledek.

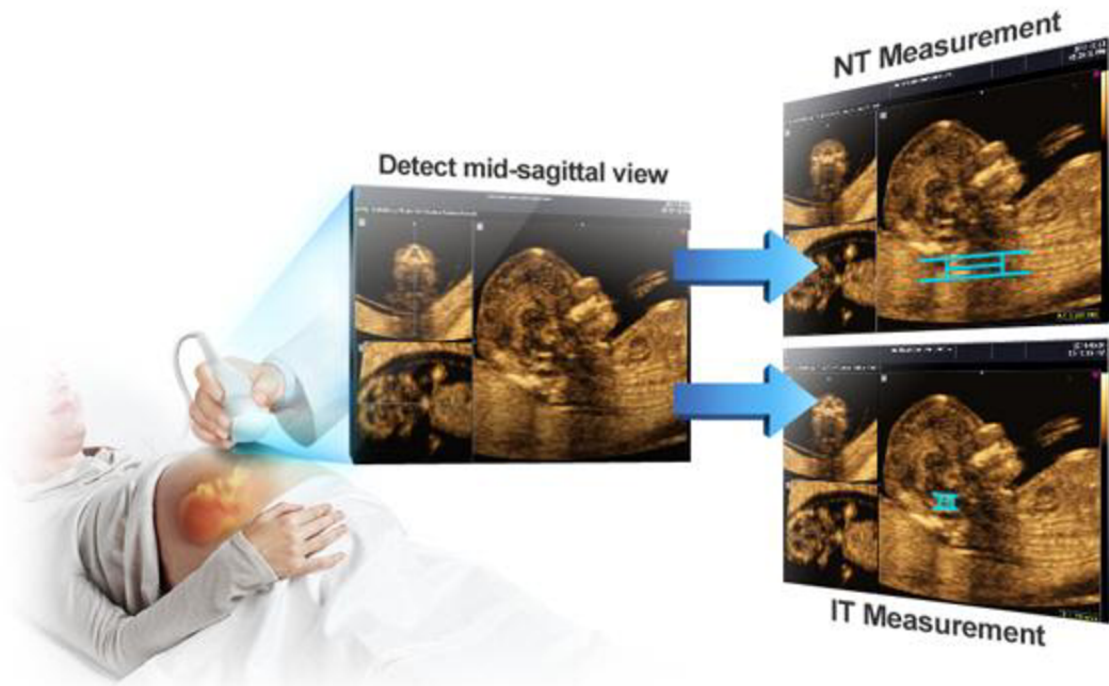
3.2.3 VOLUME NT

Volume NT je automatická technika, která se snaží o zjednodušení a zkvalitnění měření NT. Zatím se ale spíše využívá jako doplněk při algoritmu prenatalní detekce chromozomálních aberací plodu a závažných genetických syndromů. Tato technika poskytuje semiautomatické NT měření a šetří lékaři čas. V některých studiích se prokazuje redukce variability vyšetřujícího lékaře ve srovnání s manuálním měřením. Většinou ale pouze u méně zkušených lékařů, pro které se tato technika jeví jako pomůcka a mohou z ní těžit. Pro zkušené sonografisty nemá Volume NT větší význam.

Semiautomatické měření redukuje vliv sonografisty, protože mediosagitální rovina a NT délka je vypočítána automaticky poté, co umístíme oblast zájmu (ROI) do vybraného okna. Měří NT je provedeno v maximální vzdálenosti s minimální manipulací. Volume NT technika je reprodukovatelná a srovnatelná s 2D manuálních přístupem.

Průběh měření

- V přibližné, mediosagitální sekci předurčenou konvenčním 2D modem, vyšetřující zmáčkne Volume NT tlačítko, po kterém jsou 3D data nasnímány sondou
- Po nalezení nejvíce reprezentativní mediosagitální sekce (a nastavení rovin v diencefalon/thalamus), sonografista umístí ROI box do nuchální oblasti a systém automaticky vybere nejdelší měření
- Horní kaliper je automaticky umístěn na vnitřní hranici horní echogenické linie
- Dolní kaliper je automaticky umístěn na vnitřní hranici nižší echogenické linie



Obrázek 11 Algoritmus měření NT pomocí Volume NT

I přes snahu vylepšit NT měření, nejvíce efektivní je stále oko lékaře. Volume NT může lékařům ulehčit práci najít správnou mediosagitální rovinu, ale zásadní vliv patří lékařům. [12] [14] [23]

3.2.4 5D ULTRAZVUK

Firma Samsung uvedla na trh nový 5D ultrazvuk, nabízející intuitivní řešení a snadné určení NT délky, která se měří na podobném principu jako Volume NT. Technika lokalizuje automaticky mediosagitální rovinu z objemových dat a změří maximální NT vzdálenost v několika sekundách (4 s) ve výběru ROI v nuchální oblasti (umístěno sonografistou). 5D ultrazvuk by měl poskytovat přesnější diagnózu, ale jelikož se jedná o nový produkt, ještě nebyly provedeny žádné nestranné studie. Benefity se předpokládají v redukcí vlivu lékaře, minimálním interpretačním čase a zvýšením Herman skóre na 8.

Průběh měření

- B mód snímek - výběr přibližné oblasti blízko hledání ROI – akvizice objemových dat
- 5D NT tlačítko pro NT
- Sonografista – manuální nastavení diencefalon bodu (správné nastavení rovin)
- Automatické nalezení mediosagitální roviny, zoom
- Nastavení měřicího boxu NT

Jedna se o téměř stejnou techniku jako Volume NT. [25]



Obrázek 12 Snímání dat z objemu



Obrázek 13 Úprava rovin



Obrázek 14 Určení NT

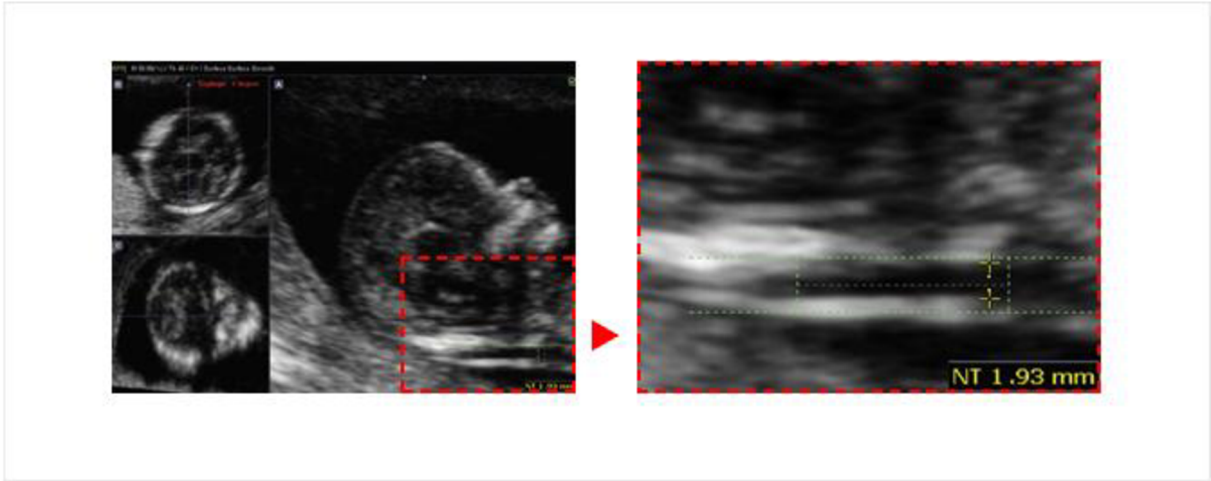
3.3 POROVNÁNÍ 2D A 3D

Klasická metoda dle FMF je pracná. Manuálně se určuje mediosagitální zobrazení, měří CRL, zvětší se obrazu pro měření NT a pak se teprve umístí kalipery. Tento proces se opakuje 3x a vybírá se největší délka.

Mezi výhody Volume NT softwaru patří již zmíněné automatické určení správné mediosagitální roviny a naměření NT v maximální délce (s minimální manipulací). U Volume NT také odpadá zvětšení, a tím i zdroj dalších nepřesností. Všechna nasnímaná data je možné si uložit a následně zpracovávat offline. Při jakékoliv nejasnosti se NT může změřit NT znovu. Bylo ovšem vyzorováno, že Volume NT technika kontinuálně podceňuje NT, a tím snižuje efektivitu vyšetření.

Může se ale stát, že i oblast zájmu pro Volume NT není zobrazena uspokojivě a pro nedostatek splněných kritérií FMF nelze NT měřit. Úspěšnost Volume NT se pohybuje kolem 86 %. Data pro 3D nemůžou být nasnímaná s odchylkou vyšší než 20° od správné mediosagitální roviny. Další komplikace může nastat, když je obličej plodu příliš blízko k placentě a Volume NT technika není schopná rozeznat přítomné obličejové znaky.

Odborníci se domnívají, že 3D měření budou k užítku, ale stále na nich musí zpracovat.[22][23]



Obrázek 15 Volume NT měření

4 HODNOCENÍ KVALITY MĚŘENÍ ŠÍJOVÉHO PROJASNĚNÍ

V praxi máme několik způsobů, jak hodnotíme kvalitu měření šíjového projasnění. Kontrolu kvality můžeme rozdělit na kvalitativní a kvantitativní. [26]

4.1 KVALITATIVNÍ

Jedná se o bodové ohodnocení kvality ultrazvukových obrázků podle předem daných kritérií vyškoleným expertem. I když se předpokládalo, že Herman skóre bude jako nástroj k hodnocení NT měření, v praxi se téměř nepoužívá.




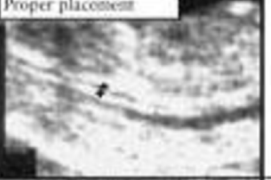








Nezávislá osoba hodnotí výřez určený pro NT měření dle následujících kritérií. [5]

Tabulka 2 Herman skóre

Řez	postranní	0	mediosagitální	2
Umístění kaliperů	špatné	0	správné	2
Linie kůže	pouze šíjové	0	šíjové a záda	2
Velikost obrázku	neuspokojující	0	uspokojující	1
Amnion	neviditelný	0	viditelný	1
Pozice hlavy	flexe	0	přímo	1

Finální skóre se rozdělovalo do čtyř skupin dle kvality:

- Excelentní 8-9
- Přijatelné 4-7
- Střední 2-3
- Nepřijatelné 0-1

Criteria	Finding	Score	Finding	Score
Section	Oblique 	0	Mid-sagittal 	2
Caliper placement	Misplaced 	0	Proper placement 	2
Skin line	Nuchal only 	0	Nuchal and back 	2
Image size	Unsatisfactory 	0	Satisfactory 	1
Amnion	Not demonstrated 	0	Demonstrated 	1
Head position	Flexion/hyperextension 	0	Straight 	1

Obrázek 16 Klasifikace Herman skóre.

4.2 KVANTITATIVNÍ

Kvantitativně hodnotíme naměřené hodnoty NT s referenčními hodnotami nebo ve zhodnocení jejich distribuce. [26]

Na začátku studie hodnocení se aplikovali metody statistické regulace procesů používané pro kvalitu kontroly výrobků. Jedním z používaných byl regulační diagram Shewhartova typu. Regulační diagramy slouží jako nástroj pro zvyšování kvality, ale také k její kontrole. Na diagramu se zobrazuje centrální linie CL, charakterizována očekávanou cílenou hodnotou charakteristiky znaku kvality a dvě regulační meze – horní UCL a dolní LCL. Ty vymezují interval, ve kterém se nachází procesy v požadovaném stavu. Pokud je

hodnota mimo znaky kvality, je nutné najít příčinu a proces přehodnotit. Charakteristika znaku kvality může být určena průměrem (\bar{x} diagram), směrodatnou odchylkou (s diagram), variačním rozpětí (R diagram) aj. Nevýhodou metody diagramů je nízká citlivost k detekci malých změn, proto je vhodnější využít speciální typy regulačních diagramů, které pracují s kumulativními součty (CUSUM) a exponenciálně váženým pohyblivým průměrem (EWMA). Tyto dvě metody detekují i malé změny, protože pracují se všemi předchozími body vnesenými do diagramu. To je důvod většího využití pro hodnocení NT, jelikož klasické regulační diagramy využívají pouze informaci z posledního bodu v diagramu.

4.2.1 RETROSPEKTIVNÍ NÁSTROJE

FMF

Jako první kontrola v praxi byla založena na ročním stanovení podílu naměřených hodnot NT nad a pod určitými percentily. Počítá se podíl NT nad a pod očekávaným mediánem (očekávaných je 50%, přípustné rozmezí 40-60%), nad očekávaným 95. percentilem a pod očekávaným 5. percentilem (očekávaných je 5% s akceptovatelným rozmezím 4-6%).

WIHRI

Metoda pojmenovaná podle americké nemocnice Women and Infants Hospital of Rhode Island, kde byla poprvé odzkoušena. Využívá pro hodnocení kvality tři epidemiologické parametry, jako pro monitoring biochemických markerů, zastoupeny mediánem NT MoM, logaritmem směrodatné odchylky NT MoM ($SD \log_{10} (NT \text{ MoM})$) a procentuálním nárůstem tloušťky NT za gestační týden (očekáváno 20% za týden).

4.2.2 PROSPEKTIVNÍ NÁSTROJE

Metody statistické regulace procesů SPC se využívaly v medicíně již dříve, především pro sledování úspěšnosti a četnosti komplikací u výkonů a operací. Velkou výhodou SPC diagramů je včasná detekce odchýlení od požadovaného stavu a následná včasná korekce. Sledovaným znakem kvality u SPC metod je \log_{10} NT MoM, kde předpokládáme normální rozdělení. Pro konstrukci diagramů musíme znát cílový průměr měření μ a směrodatnou odchylku σ , kterými se určuje požadovaný stav a následně stanoví CL, UCL a LCL. $SD \log_{10}$ NT MoM se určuje z konkrétního souboru materiálu. Je prokázáno, že dnes vychází nižší, než SD určené před 13 lety Nicolaidem. Tento jev si lze vysvětlit technickým pokrokem ultrazvukových přístrojů s vyšším rozlišením, možností postprocessingu a v neposlední řadě také propracovanější strukturou výcviků a kontrol. Pro návrh regulačních diagramů se používá takový počet hodnot, aby bylo indikováno překročení regulačních mezí ARL (average run length – průměrná délka kroku). Udává průměrný počet bodů, dokud některý nepadne mimo regulační meze, nebo dojde k rozpoznání změny CL. ARL pro nulovou hypotézu, značeno jako ARL_0 , je počet hodnot procesu, potřebných

k tomu, aby extrémní hodnota přirozené variability procesu v požadovaném stavu byla interpretována mimo meze (chyba I. druhu). Hypotéza ARL1 je ARL pro alternativní hypotézu, která představuje počet hodnot stavu, který je v diagramu zobrazen v rozmezí regulačních mezí, ačkoli ve skutečnosti je proces mimo požadovaný stav (chyba II. druhu). Metoda funguje při správném určení regulačních mezí. Snahou je co nejnižší ARL1 a zároveň co nejvyšší ARL0.

Regulační diagramy Shewhartova typu (\bar{x} , s diagram)

Pro hodnocení kvality NT měření je vhodné využít kombinaci Shewhartových \bar{x} a s regulačních diagramů. Je třeba si určit dílčí výběry o velikosti N a u každého z nich vypočítat výběrové průměry \bar{x} a směrodatné odchylky s . Následně je vyneseme do grafu společně s CL, UCL, LCL. Použití dílčích výběrů má výhodu ve variabilitě výběrového průměru, který je \sqrt{N} -krát nižší než variabilita populace, ze které je dílčí výběr.

Pro regulační diagram \bar{x} platí

$$UCL = \mu + k \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad (1)$$

$$CL = \mu \quad (2)$$

$$LCL = \mu - k \frac{\sigma}{\sqrt{N}} \quad (3)$$

k je vzdálenost regulačních mezí od centrální linie vyjádřená v násobcích směrodatné odchylky (obvykle se volí $k = 3$)

Pro regulační diagram s platí

$$UCL = c_4\sigma + k\sigma\sqrt{1 - c_4^2} \quad (4)$$

$$CL = c_4\sigma \quad (5)$$

$$LCL = c_4\sigma - k\sigma\sqrt{1 - c_4^2} \quad (6)$$

c_4 konstanta zajišťující nevychýlenost výběrové směrodatné odchylky definované jako

$$c_4 = \frac{\Gamma(\frac{N}{2}\sqrt{\frac{2}{N-1}})}{\Gamma(\frac{N-1}{2})} \quad (7)$$

Γ je gama funkce

Pro zvýšení citlivost Shewartových regulačních diagramů k detekci nenáhodných změn je navržena řada pomocných pravidel, které je možné využít. [6]

EWMA

Exponenciálně vážený pohyblivý průměr EWMA představuje efektivní, jednoduchý a srozumitelný nástroj pro hodnocení kvality NT měření. Výhodou je vysoká citlivost detekce odchylky od požadovaného stavu a nízká falešná pozitivita. Tuto metodu je výhodné aplikovat i pro dlouhodobé sledování v reálném čase. Její interpretace a grafické prostředí není vůbec složité. EWMA diagram dokáže rychle zareagovat na měření mimo určené meze, ale také na měření, kdy se kvalita dostane zpátky do požadovaného stavu. Sonografista dostane jasnou zpětnou vazbu o svém měření (podhodnocování, nadhodnocování, zlepšení kvality měření). Při využití EWMA diagramu je dokázaná zlepšená kvalita měření u sonografistů s primárně špatným měření. EWMA diagramy byly zhodnoceny jako efektivní nástroj pro prospektivní sledování kvality měření NT. Pravidelné audity vedou ke zlepšení a udržení výkonnosti. [8]

Diagram exponenciálně váženého pohyblivého průměru je považován za nejlepší volbu pro hodnocení kvality NT měření, protože ne vychází z posledního bodu, ale započítávají se v určité míře i předchozí hodnoty. Exponenciálně vážený průměr je přepočítáván s každou novou naměřenou hodnotou dle uvedené rovnice

$$Z_t = \lambda x_t + (1 - \lambda)Z_{t-1} \quad (8)$$

λ konstanta určující váhu ($0 < \lambda \leq 1$)

Počáteční hodnota EWMA v $t = 0$ je $Z_0 = \mu$ (cílový průměr)

Dle studií se λ volí 0,2 nebo 0,25. Když zvolíme $\lambda = 1$, z EWMA diagramu se stává Shewartův regulační diagram pro aritmetické průměry. Čím nižší je λ , tím méně je výrazná reakce Z_t na místní změny ve sledovaném procesu, z čehož vyplývá lepší schopnost upozornit na systematické dlouhodobé změny. [6]

Regulační meze vypočítáme

$$UCL = \bar{x} + k \frac{\sigma}{\sqrt{\lambda/(2 - \lambda)}} \quad (9)$$

$$LCL = \bar{x} - k \frac{\sigma}{\sqrt{\lambda/(2 - \lambda)}} \quad (10)$$

k je vzdálenost regulačních mezí od centrální linie vyjádřená v násobcích směrodatné odchylky (obvykle se volí $k = 3$)

CUSUM

Metoda kumulativního součtu CUSUM patří k prvním použitých pro NT měření. Nejprve byla navržena pro kontrolu kvality dle vyčíslení odchylky v mm od očekávaného mediánu. Později se začalo využívat odchylky udávané v MoM.

Stejně jako EWMA, i metoda CUSUM započítává hodnoty z předchozích měření.

V každém čase se počítá t skóre S_t definované jako

$$S_t = \max(0; S_{t-1} + W_t) \quad (11)$$

$$S_0 = 0 \quad (12)$$

W_t váha představující míru odchylky pozorování od cílové hodnoty

V každém t CUSUM testuje nulovou hypotézu, že proces je v požadovaném stavu proti alternativní hypotéze, kdy je mimo tento stav. Pokud je S_t rovné nebo větší než tzv. rozhodná mez h , nulová hypotéza je zamítnuta a proces je považován za neuspokojivý. To trvá do té doby, než nulová hypotéza není zamítnutá a proces je v požadovaném stavu. Modernější regulační diagramy pracují s kumulativním součtem standardizovaných odchylek od cílového průměru μ .

Předpokládáme normalizovanou veličinu

$$z_t = \frac{x_t - \mu}{\sigma} \quad (13)$$

doplňenou o dvojici kumulativních součtů $S_{H,t}$ pro detekci pozitivního posunu a $S_{L,t}$ pro detekci negativního posunu.

$$S_{H,t} = \max[0; (z_t - K) + S_{h,t-1}] \quad (14)$$

$$S_{L,t} = \max[0; (-z_t - K) + S_{l,t-1}] \quad (15)$$

Počáteční hodnoty $S_{H,t} = S_{L,t} = 0$

K referenční hodnota definovaná jako $K = \delta/2$ (δ velikost posunu, detekovaný v násobcích σ) obvykle se volí $K = 0,5 - 2,0$ ($1 - 4 \sigma$)

Regulační meze jsou určeny rozhodnými mezemi h , které se stanoví simulací. Snažíme se zachovat schopnost časně detekce posunu a zároveň minimum falešných alarmů.

[6]

5 STUDIE

Cílem navřené studie je posoudit nynější techniky pro NT měření. Aktuální mezinárodní doporučení je stále měření NT 2D ultrazvukem. V poslední době se do popředí dostává nástroj Sono NT od firmy General Electric. V již doposud provedených studiích má pozitivní ohlasy potvrzující vyšší reprodukovatelnosti dat. Trend 3D ultrazvuku se neprosazuje, jelikož měření automatickým Volume NT vykazuje horší výsledky ve srovnání s manuálním měřením. Lékaři se na 3D techniku dívají skepticky a nikdo ji nevyužívá jako primární volbu.

5.1 SBĚR DAT

V České republice se nachází minimum sonografistů snímající 3D data za účelem měření NT. Proto nebylo lehké data sehnat, ale s ochotou dvou předních českých odborníků jsem nakonec data získala. Jejich dvě pracoviště nespolupracují a poskytly mi jiné soubory dat, proto jsem je srovnávala individuálně a vytvořila dva protokoly.

5.2 PROTOKOL 1

Využití Sono NT pro měření nuchální translucence

Cílem této studie je posoudit přínos Sono NT pro měření nuchální translucence. Srovnávat budeme dvě metody měření NT.

- 2D technika
- 2D technika s využitím softwaru Sono NT

Pro všechny měření je nutné splnit následující:

- Ultrazvukový přístroj - vysoké rozlišení, funkce video smyčky a posuvné měřítko - možnost měření na jedno desetinné místo - **GE Voluson Expert**
- Gestační stáří 11.⁺⁰ až 13.⁺⁶ týden – určeno měřením CRL 45 – 84 mm
- Vyšetření provedené transabdominálně 2D nebo 3D sondou
- Vyšetření anatomické struktury plodu
- Nutné nalezení mediasagitálního řezu plodem
- CRL a další ultrazvukové markery
- Na monitoru zobrazení hlavy a horní části hrudníku plodu
- Hlava v neutrální pozici
- Plod nesmí být v blízkosti amnionového obalu
- Měříme maximální tloušťku subkutánní translucence mezi pokožkou a měkkou tkání překrývající páteř

- Příčka umístěného kaliperu by měla splývat s bílou čarou okraje, ne s nuchální tekutinou
- Nutné provést více než jedno měření a vybrat nejdelší měření
- V případě, že plod má pupeční šňůru omotanou kolem krku (vysoké riziko falešné hodnoty) použijeme průměr dvou hodnot
- Plod v nevhodné pozici – čekáme, případné použití vaginální sondy

1. 2D protokol dle FMF

- Zvětšení obrazu co největší (nejmenší pohyb kaliperem posun pouze o 0,1 mm)
- Při zvětšování obrazu by se měla snížit hodnota gainu, aby se zabránilo umístění kaliperů na neostrý okraj. Tím by mohlo dojít ke zkreslení výsledku hodnoty NT.
- Manuální měření NT

2. 2D protokol s využitím Sono NT

- Nalezení mediosagitální roviny
- Umístění ROI do nuchální oblasti a automatické nalezení maximální šířky

K dispozici máme měření od 2 sonografistů – A, B.

Srovnáváme:

- **Intertechnique variability** – srovnání dvou technik, stejný sonografista
 - o 2D, 2D SonoNT
- **Intravariabilita** - naměřit NT po časové prodlevě (3-5 dní), stejná technika, stejný sonografista
- **Intervariabilita** – naměřit NT kolegů
- Úspěšnost měření NT - 2D, 2D + SonoNT; procento vyšetřitelnosti různými metodami

Sono NT

- Sonography-based Nuchal Translucency, pomocný nástroj firmy GE, který by měl redukovat inter- a intra-sonografovu variability

Byla použita sonda RAB-4-8-D.

Provádíme offline analýzu na monitorech na přístroji.

Při opakovaném měření by sonografista neměl vidět předchozí výsledek, jelikož by měl tendenci naměřit stejně.

Sonografisté A a B měli k dispozici stejné pacientky, kterým naměřili NT manuálně z 2D a následně s pomocí Sono NT. Po časovém odstupu celý proces sonografista B zopakoval. Pomocí těchto dat srovnáme techniky a intravariabilitu sonografisty.

Sonografista A

Pacientka1

1. 2D dle FMF – 3x – výběr maxima
2. 2D + Sono NT – 3x – výběr maxima
3. Po 3 – 5 dnech, opakujeme stejný postup, vycházíme z uložených dat

Sonografista B

Pacientka1 (stejná, co měřil sonografista A)

1. 2D dle FMF – 3x – výběr maxima
2. Sono NT – 3x – výběr maxima

5.3 PROTOKOL 2

Protokol 2 se věnuje srovnání 2D manuální techniky a nástroje Volume NT od firmy Samsung. Pro tuto studii byl použit přístroj Accuvix A30 se sondou USP-V048F0A/WR a pro naměření ultrazvukový přístroj Volume NT UGEO WS80A. Jedná se o nejnovější ultrazvuk firmy Samsung.

Pro 2D měření platí stejný postup jak v Protokolu 1.

Pro 3D měření je potřeba nasnímat data v přibližné mediasagitální rovině. Při odchylce větší jak 20° od mediasagitální roviny nedokáže Volume NT měřit správně. Následně sonografista upraví roviny dle diencephalonu a spustí měření Volume NT. Nejprve program po kliknutí do diencephalonu nalezne správnou mediasagitální rovinu, a pak sonografista umístí box do oblasti zájmu. Program automaticky vypočítá nejdelší šířku.

Sonografistka – 1 pacientka

1. 2D dle FMF – 3x
2. 3D Volume NT – 3x

6 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

V této kapitole prezentuji statistické zpracování neměřených dat v programu STATISTICA pro oba soubory dat.

6.1 PROTOKOL 1

Tento protokol má srovnávat dvě metody a dále intravariabilitu a intervariabilitu těchto metod.

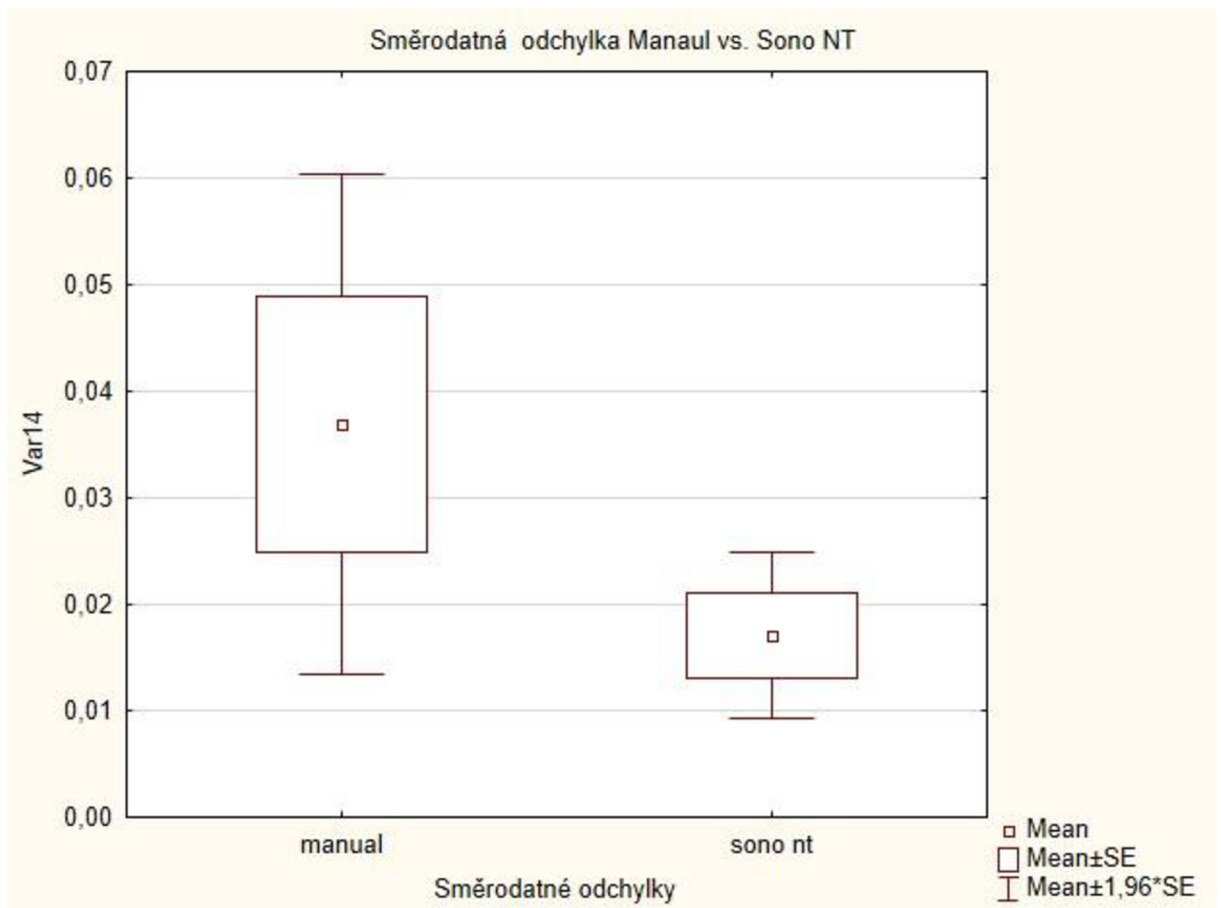
Nejprve je nutné testovat normální rozložení. U všech proměnných jsem to provedla pomocí Lilieforsova a Sharpio-Wilkova testu normality. Naměřené hodnoty jsou reprezentovány normálním rozdělením.

Nejvýhodnější je pro srovnání využít směrodatné odchylky, které se následovně ohodnotíme párovým t-testem. Tím budeme hodnotit, jestli Sono NT má vliv na změnu velikosti směrodatné odchylky. Zvolili jsme si nulovou hypotézu, že směrodatné odchylky měření se pomocí různých technik významně neliší. Alternativní hypotéza tvrdí, že se významně liší.

$$H_0: \mu_{\sigma_{man}} = \mu_{\sigma_{Sono}}$$

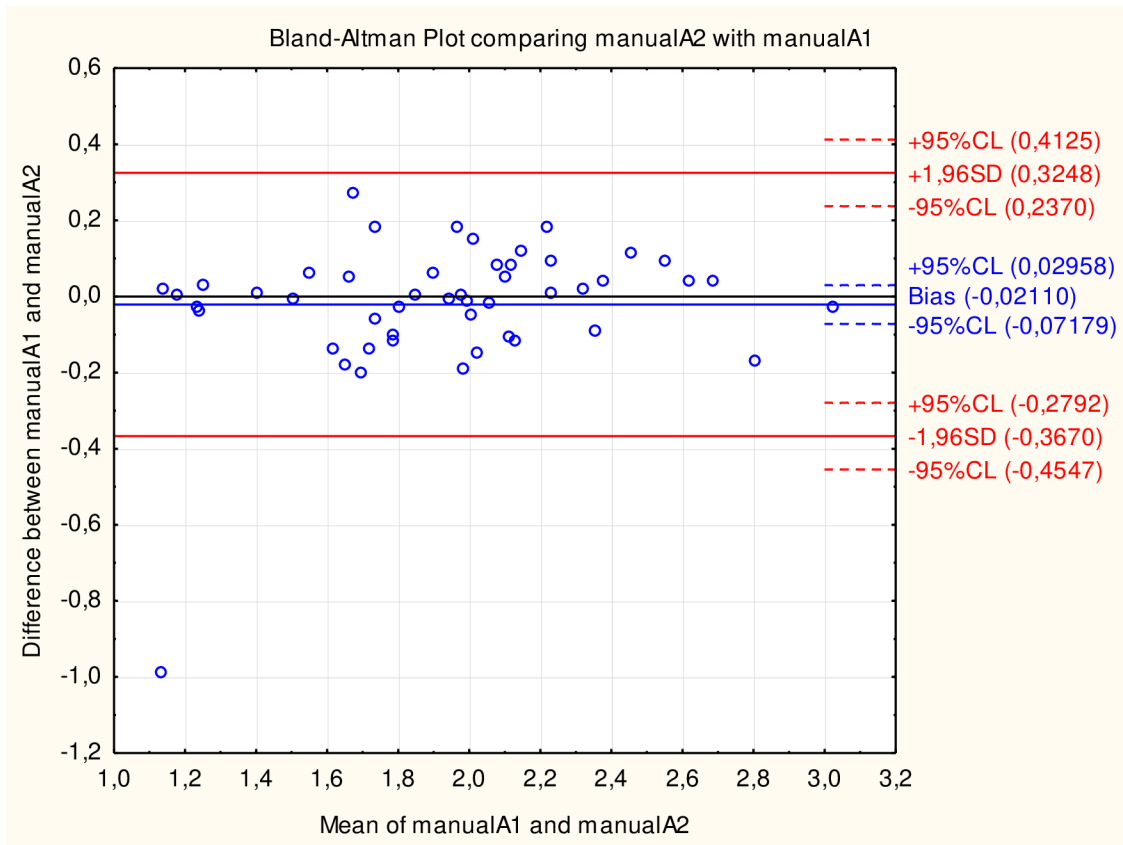
$$H_1: \mu_{\sigma_{man}} \neq \mu_{\sigma_{Sono}}$$

Tabulková hodnota pro stupeň volnosti 40 se na hladině významnosti 5% udává $t_{0,975(40)} = 2,021$. V t- testu nám vyšla hodnota $t = 1,57$. Tímto zamítáme alternativní hypotézu a můžeme konstatovat, že metody měření se významně neliší.

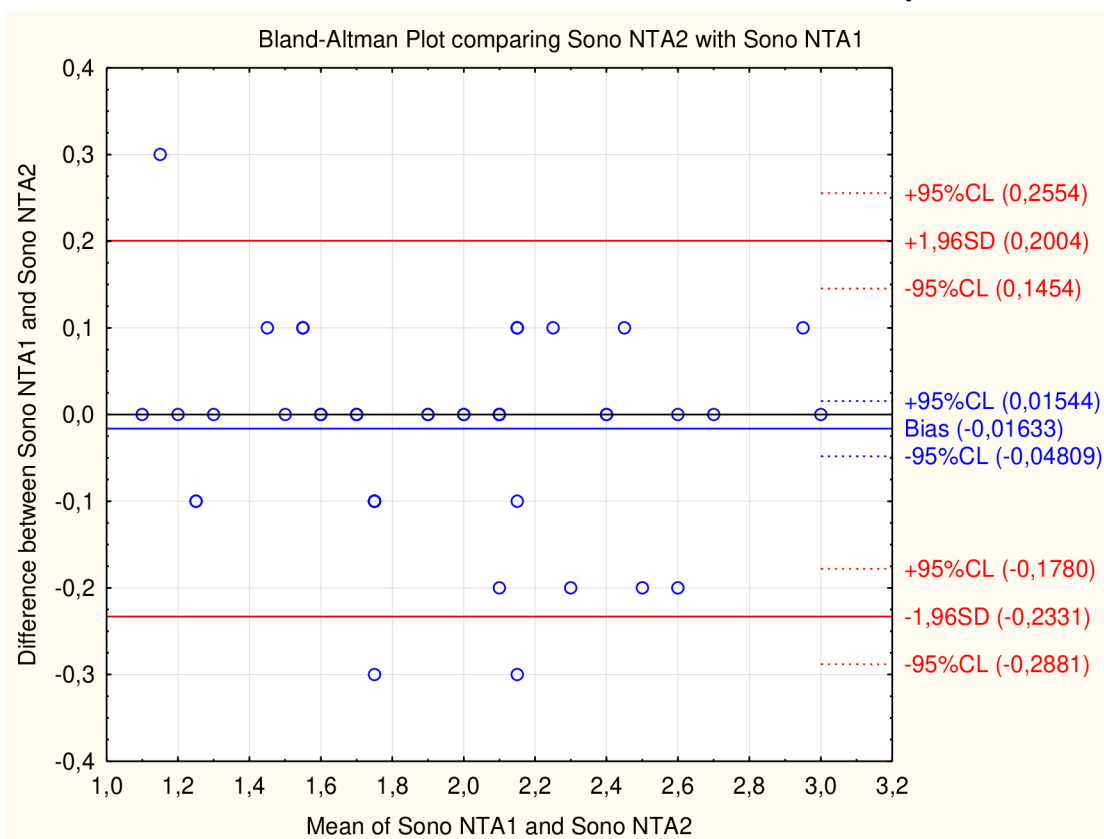


Obrázek 17 Krabicový graf testovaných souborů

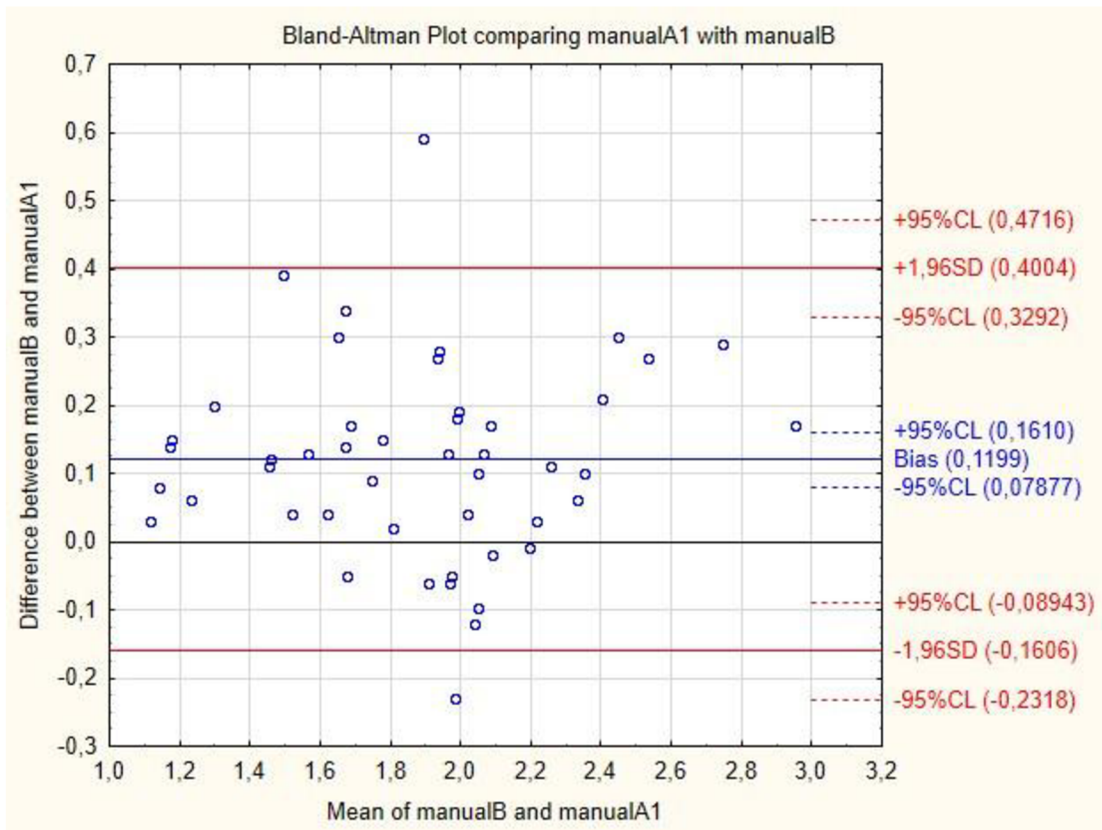
V následujících grafech je zobrazena intravariabilita a intervariabilita sonografisty. Využili jsme Bland-Altman graf. Jedná se grafické znázornění dat pomocí modifikace grafu residuálních hodnot pro regresi. Na osu Y nanášíme rozdíl hodnot $x-y$ získaných referenční a srovnávanou metodou a na osu X jejich průměr $(x+y)/2$, abychom vyrušili jev regrese k průměru a umělou korelaci mezi hodnotami $(x-y)$ a x . Bland-Altmanův graf někdy nazývaný rozdílový graf, hodnotí nepodobnost měření mezi oběma metodami. Metody jsou srovnatelné, pokud většina porovnání leží v pásmu mezi $\pm 1,96$ směrodatné odchylky (SD). Bias značí průměrný rozdíl dvou porovnávacích metod. U každé line je ještě vyznačen 95% interval spolehlivosti.



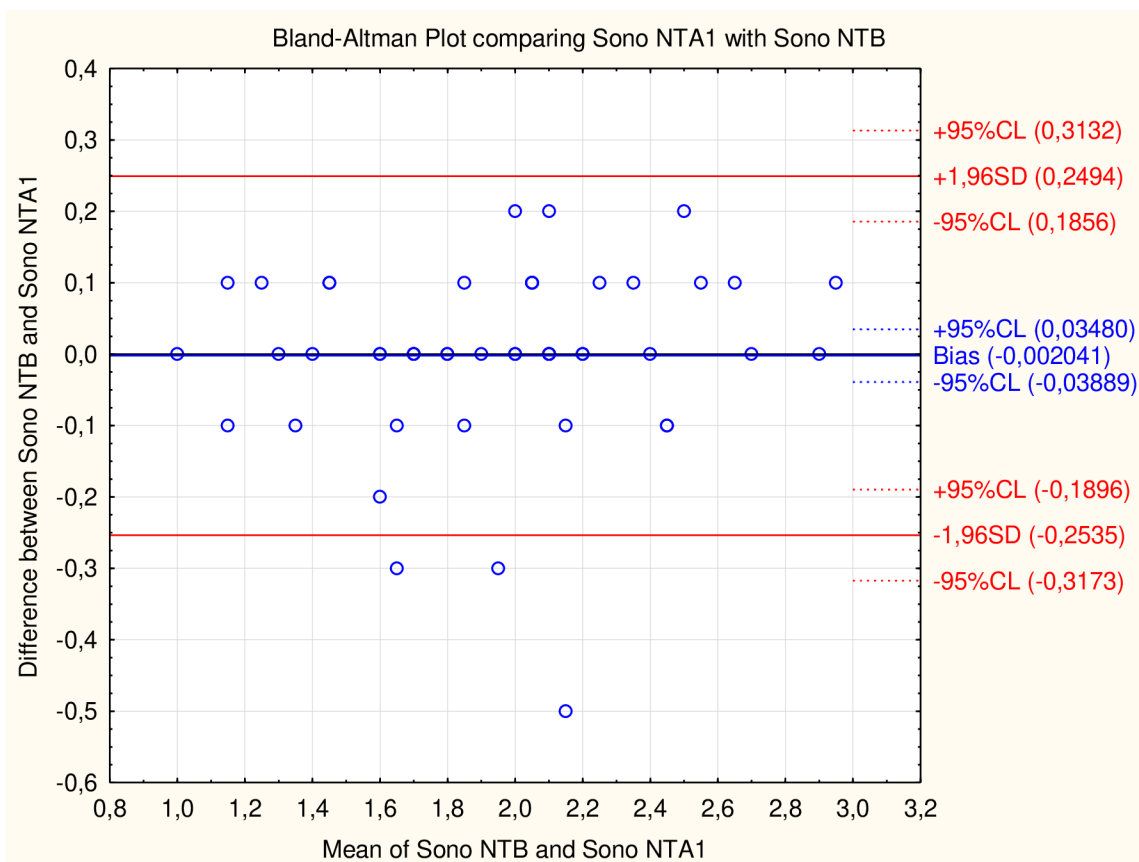
Obrázek 18 Intravariabilita 2D manuální metody



Obrázek 19 Intravariabilita 2D Sono NT metody



Obrázek 20 Intervariabilita 2D manuální metody



Obrázek 21 Intervariabilita 2D Sono NT metody

Ze statistik lze usoudit, že intravariabilita i intervariabilita metody Sono NT je nižší než u klasické manuální metody.

Vyšetření jsme provedli u 50 pacientek a pouze u jedné Sono NT zklamalo. Celková úspěšnost měření je tedy 98%. Výsledky nám říkají, že měření nástrojem Sono NT je vysoce reprodukovatelné a snižuje intravariabilitu a intervariabilitu, která je momentálně největší nevýhodou měření NT.

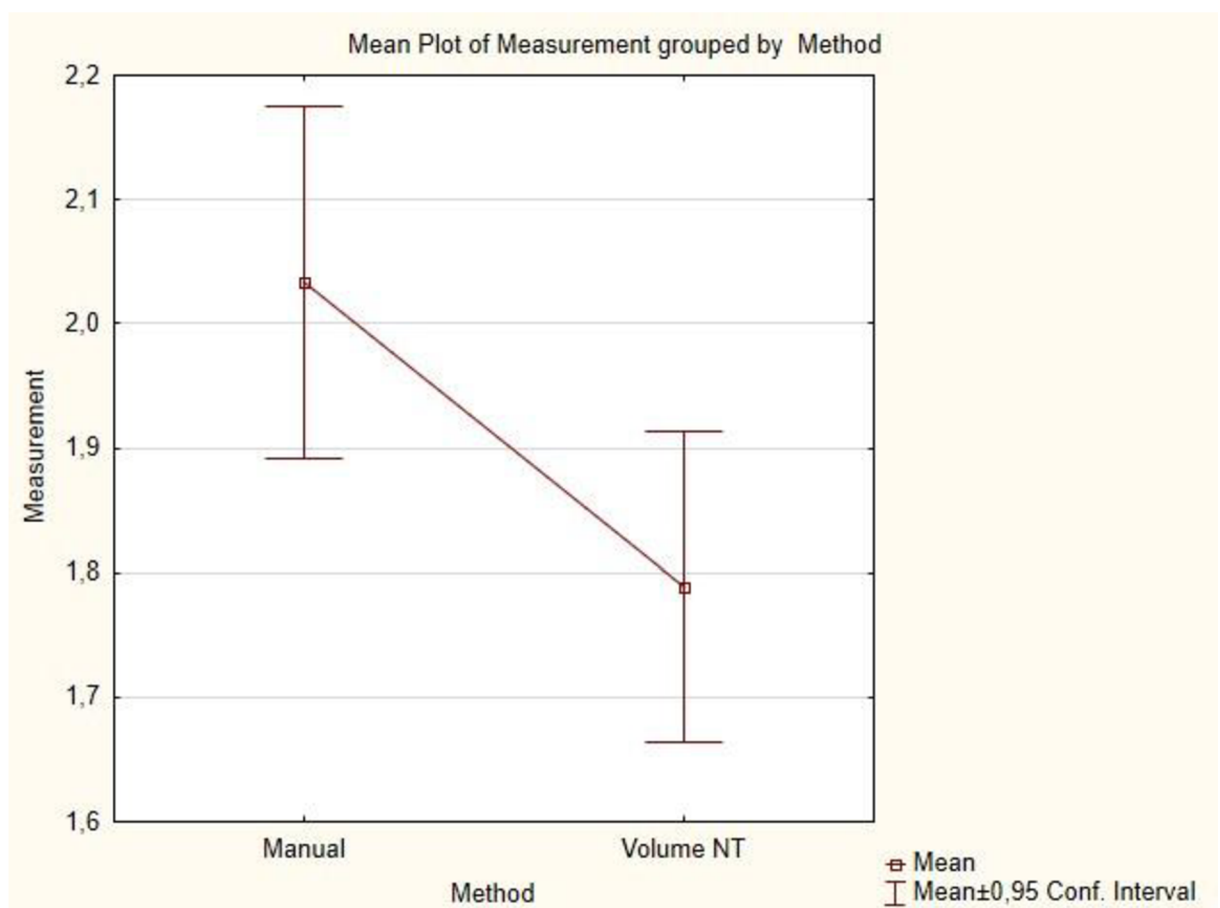
6.2 PROTOKOL 2

V této části jsme porovnávali metodu 2D manuálního měření a metodu Volume NT z 3D objemu dat.

Nejprve jsme testovali normální rozložení dat pomocí Kolmogorov-Smirnov, Lilieforsův a Sharpio-Wilkův testu normality. Distribuce hodnot manuálního měření má normální rozdělení, což ovšem neplatí pro distribuci měření Volume NT. Výsledky testu viz příloha.

Dále jsme sestrojili graf pro srovnání středních hodnot, který demonstruje významné podhodnocení Volume NT metodou. Vzhledem k tomu, že manuální metoda je brána jako „zlatý standard“ podhodnocení je dosti významné. To nám potvrzuje i Tabulka 3, kde jsme vybrali maxima jednotlivých metod měření a udělali jejich průměr a následně rozdíl dvou metod měření. Většina hodnot je záporných (podcenění měření).

Obrázek 22 Graf středních hodnot pro 2D manuální metodu a Volume NT.



Tabulka 3 Soubor naměřených hodnot pro Volume NT

	Manuálně 2D	Volume NT	Průměr	Rozdil
1	1.71	N/A	N/A	N/A
2	2.02	1.69	1.855	-0.33
3	2.08	1.59	1.835	-0.49
4	1.86	1.57	1.715	-0.29
5	2.14	2.15	2.145	0.01
6	1.81	1.49	1.65	-0.32
7	1.59	1.68	1.635	0.09
8	1.67	1.67	1.67	0.00
9	1.72	1.93	1.825	0.21
10	2.90	2.19	2.545	-0.71
11	1.92	1.64	1.78	-0.28
12	1.72	N/A	N/A	N/A
13	2.01	N/A	N/A	N/A
14	1.74	N/A	N/A	N/A
15	2.02	1.95	1.985	-0.07
16	1.47	N/A	N/A	N/A
17	1.80	N/A	N/A	N/A
18	1.57	1.13	1.35	-0.44
19	2.42	N/A	N/A	N/A
20	1.54	N/A	N/A	N/A
21	2.21	1.58	1.895	-0.63
22	2.56	2.18	2.37	-0.38
23	1.40	1.29	1.345	-0.11
24	1.64	1.62	1.63	-0.02
25	2.31	2.34	2.325	0.03
26	1.57	1.34	1.455	-0.23
27	2.33	2.23	2.28	-0.10
28	2.48	2.11	2.295	-0.37
29	1.81	1.54	1.675	-0.27
30	2.10	1.58	1.84	-0.52
31	2.44	2.20	2.32	-0.24
32	1.63	1.56	1.595	-0.07
33	2.60	2.43	2.515	-0.17
34	1.93	1.60	1.765	-0.33
35	1.56	1.46	1.51	-0.10
36	1.54	N/A	N/A	N/A
37	2.16	1.76	1.96	-0.40
38	2.47	2.05	2.26	-0.42
39	1.70	N/A	N/A	N/A
40	1.97	N/A	N/A	N/A
41	1.89	1.66	1.775	-0.23
42	2.66	2.26	2.46	-0.40

Celkem jsem měla k dispozici 42 měření. Manuálním měřením byly vyšetřeny všechny pacientky, i když někdy je to časově náročnější vzhledem k pohybu plodu. Ze 42 pacientek 11 jich nešlo vyšetřit pomocí Volume NT. Úspěšnost proveditelnosti automatického Volume NT byla 74% a neprojevila se jako výhodná.

Cena prenatalního screening se liší dle zařízení. Na většině pracovišť se cena pohybuje okolo 2000 Kč. Cena nezáleží na použité technice měření.

Všechny průběžné grafy a výpočty jsou součástí přílohy.

ZÁVĚR

V projektu jsem uvedla metody využívané pro prvotrimestrální screening. Nejvíce jsem se věnovala měření hlavního markeru nuchální translucence. Soustředila jsem se na novější techniku 3D, která se v závěru neprojevila jako efektivnější.

Pro toto měření NT je vhodné mít zpětnou vazbu a kontrolu, jelikož už malé nepřesnosti vedou k významnému snížení efektivity. Například podcenění o 25% snižuje senzitivitu o 1,1%. Můžeme si vybrat z řady vhodných nástrojů pro hodnocení měření NT.

Na tuto semestrální práci bude navazovat bakalářská práce, kde prokážu získané teoretické znalosti. Navrhnou protokol prospektivní studie, umožňující srovnání měření nuchální translucence pomocí 2D a 3D sonografie včetně posouzení ekonomického. Použiji metodu kvantitativního hodnocení EWMA, která je byla posouzena jako nejvhodnější nástroj.

Cílem bylo stanovit nejvýhodnější metodu měření nuchální translucence. Současné doporučení je využití 2D manuální metody. Technika je založená na subjektivním umístění kaliperu. I když se jedná o metodu téměř dovedenou k dokonalosti, stále se potýkáme s problémem intravariability, tedy když sonografista měří po časovém odstupu. Je logické, že ve většině případů nenaměří stejný výsledek. Dále je problém intervariability. Zde posuzujeme výsledek měření vzhledem k měření jednoho snímku dvěma sonografisty. Každý má jiné tendence. Někteří sonografisté podceňují měření a někteří nadhodnocují. K distribuci tohoto problému slouží EWMA hodnocení, který je schopné zachytit změny mimo povolené meze.

V mojí práci jsem měla k dispozici dva aktuální nástroje na měření NT. Nástroj Sono NT měřil na základě 2D obrazu a nástroj Volume NT zpracovával data z objemu. Většina firem prokazuje svými studiemi výhodnost jejich přídatné funkce, ale v praxi se zatím tyto novinky moc neprosazují.

Nástroj Sono NT je vytvořen firmou GE a dle mého srovnání poskytuje kvalitní výsledky. Měření Sonem NT se snížila intra- i inter- variabilita sonografisty. Nástroj pracuje spolehlivě s úspěšností vyšetření v 98%

Volume NT je nástroj firmy Samsung a snaží se o plně automatické měření. Záměr je vynechat lidský faktor a spoléhat se plně na techniku. Výsledek je ovšem neuspokojivý. Volume NT ve většině případů podceňuje měření a to není přípustné, jelikož již malá nepřesnost ovlivní celkové riziko signifikantně. U Volume NT je také problém, že tool nalézá mediosagitální rovinu automaticky a neúspěch při měření je způsobem odchylkou větší než 20° od správné mediosagitální roviny. Pouze v 74% bylo Volume NT schopné naměřit hodnotu. Metoda 2D manuálně musí být provedena vždycky, čili její úspěšnost je 100%.

Žádný ze současných lékařů nevolí jako primární metodu pro vyšetření pomocný nástroj. Zásadní faktor o reprodukovatelnosti měření je trénovanost a zkušenosti sonografisty. Poté je výsledek velice spolehlivý a někteří sonografisté dosahují spolehlivosti až 98%.

V momentální situaci, bych doporučila nástroj Sono NT pro ulehčení měření zkušeným sonografistům a také začínajícím sonografistům, kterým tento nástroj pomůže zlepšit kvalitu měření. Volume NT je prozatím nástroj nedovedený k dokonalosti.

Použitá literatura

- [1] NICOLAIDES, K. UZ screening v 11.-13+6. gestačním týdnu, UP Olomouc, 2004
- [2] MATEJKOVÁ, M. Posouzení nejistoty ultrazvukového měření nuchální translucence, Bakalářská práce VUT Brno, 2011
- [3] KOLÁŘOVÁ, D. Optimalizovaná metodika umístění kaliperů pro ultrazvukové měření nuchální translucence, Bakalářská práce VUT Brno, 2012
- [4] LAI, Khin Wee, Supriyanto, Eko . Detection of Fetal Abnormalities Based on Three Dimensional Nuchal Translucency. London: Springer, 2013. ISBN 978-981-4021-95-1. Prenatal Medicine. New York: CRC Press, 2006. ISBN 9781420016369.
- [5] HERMAN, A., R. MAYMON, E. DREAZEN, E. CASPI, I. BUKOVSKY a Z. WEINRAUB. Nuchal translucency audit: a novel image-scoring method. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998, vol. 12, issue 6, s. 398-403. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1998.12060398.x.
- [6] HYNEK, Martin. Hodnocení kvality měření šíjového projasnění v prvním trimestru těhotenství. Hodnocení kvality měření šíjového projasnění v prvním trimestru těhotenství. 2011, roč. 7, č. 1.
- [7] D'ALTON, Mary E. a Jane CLEARY-GOLDMAN. Education and Quality Review for Nuchal Translucency Ultrasound. *Seminars in perinatology*. 2005.
- [8] HYNEK M, Smetanová D, Stejskal D, Zvárová J. Kvalita měření nuchální translucence v I. trimestru. *Actual Gyn*. 2014;6:83
- [9] FMF. [online]. [cit. 2015-01-05]. Dostupné z: <https://fetalmedicine.org/nuchal-translucency-scan>
- [10] Zdraví E15. [online]. [cit. 2015-01-05]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/sijove-projasneni-plodu-a-prinos-pocitacove-3d-sonografie-124436>
- [11] Hindawi [online]. [cit. 2015-01-05]. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/962923/fig2/>
- [12] Samsung. [online]. [cit. 2015-01-05]. Dostupné z: <http://www.samsungmedison.com/ultrasound/ob-gyn/accuvix-xg/>
- [13] THILAGANATHAN, Patricia Chudleigh and Basky. *Obstetric ultrasound: how, why and when*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. ISBN 9780443054716.

- [14] CHO, H.Y. a kol. *Comparison of nuchal translucency measurements obtained using Volume NT and two- and three-dimensional ultrasound*. *Ultrasound in Obstetrics*. 2012, 39(2): 175-180. DOI: 10.1002/uog.8996.
- [15] POLÁK, P. a kol. *Význam ultrazukového 3D-vyšetření pro diagnostiku vrozených vad plodu*. *Prakt Gyn*. 2007, 11(5).
- [16] VUGT, John M a Lee P SHULMAN. *Prenatal medicine*. New York: Taylor & Francis, c2006, xxiii, 617 p., [4] p. of plates. ISBN 9780824728441.
- [17] HRAZDIRA, Ivo. *Biofyzikální základy ultrasonografie: jak pracovat s ultrazukovým diagnostickým přístrojem: praktická příručka s teoretickým úvodem pro stáž připravenou v rámci projektu: "Prohloubení odborné spolupráce a propojení ústavů lékařské biofyziky na lékařských fakultách v České republice"*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2011, 69 s. ISBN 9788024428956.
- [18] MORATALLA, J. a kol. *Semi-automated system for measurement of nuchal translucency thickness*. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010, 36(4). DOI: 10.1002/uog.7737.
- [19] CHEN, P.W. a kol. *Effect of image settings on nuchal translucency thickness measurement by a semi-automated system: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2012, 39(2): 169-174. DOI: 10.1002/uog.9088.
- [20] ABUHAMAD, Alfred. *Technical Aspects of Nuchal Translucency Measurement*. *Seminars in Perinatology*. 2005, 29: 376-379. DOI: 10.1053/j.semperi.
- [21] SHAW, Sheng-Wen a kol. *Measurement of nuchal volume in the first trimester Down screening using three-dimensional ultrasound*. *Prenatal Diagnosis*. 2009, 29: 69-73. DOI: 10.1002/pd.2120.
- [22] KEIRSBILCK, Joachim Van, Veerle DEWULF, Kristel Van CALSTEREN a Luc De CATTE. *Comparison and Reproducibility of Nuchal Translucency Measurements Using Two-Dimensional and Volume Nuchal Translucency Ultrasound: A Prospective Study*. *Fetal Diagnosis and Therapy* [online]. 2013, vol. 34, issue 2, s. 103-109 [cit. 2015-05-24]. DOI: 10.1159/000353234.
- [23] WON, Hye-Sung a kol. *The Clinical Usefulness of Volume NT™ Using Three-dimensional (3D) Ultrasound (US)*. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea. 2010.
- [24] HRAZDIRA, Ivo. *Úvod do ultrasonografie pro studenty lékařské fakulty*, Brno 2008.

- [25] HAAR, Liza. *More Functionality in 5D Ultrasound* [online]. 2015 [cit. 2015-03-24].
Dostupné z: <http://www.diagnosticimaging.com/ultrasound/more-functionality-5d-ultrasound>.
- [26] HERMANN, Monika, Nicolas FRIES, Raphaëlle MANGIONE, Philippe BOUKOBZA, Yves VILLE a Laurent J. SALOMON. Nuchal translucency measurement: are qualitative and quantitative quality control processes related? *Prenatal Diagnosis*. 2013, 33(8): 770-774. DOI: 10.1002/pd.4121. ISSN 01973851. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4121>

Seznam použitých zkratek

NT	Nuchální translucence – šíjové projasnění
FMF	Nadace Fetální Medicíny
HCG	Choriogonadotropin
PAPP-A	Plazmatický protein A
AFP	Alfafetoprotein
uE3	Nekonjugovaný estriol
OSCAR	One-Stop Clinic for Assesment for Risk
CRL	Temeno-kostrční délka
NB	Nosní kůstka
MoM	Násobky mediánu
ROI	Oblast zájmu
CL	Centrální linie
LCL	Dolní regulační mez
UCL	Horní regulační mez
SPC	Statistické regulace procesů
EWMA	Metoda exponenciálního váženého pohyblivého průměru
CUSUM	Metoda kumulativního součtu

Seznam příloh

Příloha A	Obsah přiloženého CD
------------------	----------------------

A Obsah přiloženého CD

Anna_Siruckova_BP.pdf

Kapitola 6

Sono NT

Volume NT