



Lékařská
fakulta

Univerzita Palackého
v Olomouci

**Porovnání přesnosti a úspěšnosti 2D a 3D ultrazvukového
vyšetření při zobrazení corpus callosum a vermis cerebella**

Disertační práce

MUDr. Michaela Maděrková Tozzi

Školitel: MUDr. Veronika Frisová, Ph.D.

Olomouc 2022

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

2D	dvojměrný
3D	trojměrný
4D	čtyřměrný
ACC	agenze corpus callosum
ADHD	hyperkinetická porucha
ASD	poruchy autistického spektra
BMI	body mass index
CC	corpus callosum
CCF	vzdálenost corpus callosum – fastigium
CMA	chromozomální microarray analýza
CNS	centrální nervový systém
CSP	cavum septi pelucidi
DWM	Dandy-Walkerova malformace
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology
GA	gestační stáří
MRI	magnetická rezonance
TUI	Tomographic Ultrasound Imaging
STIC	Spatiotemporal Image Correlation software
UZ	ultrazvuk
VCI-C	Volume contrast imaging-C
VOCAL	Virtual Organ Computer Aided Analysis
VS	vermis cerebella

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji své školitelce MUDr. Veronice Frisové, Ph.D, prof. MUDr. Markovi Ľubuškému, Ph.D., MHA za odborné vedení a cenné rady a prof. MUDr. Radovanovi Pilkovi, Ph.D za umožnění vědecké práce na Porodnicko-gynekologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc.

Prohlašuji, že jsem disertační práci napsala samostatně s využitím pouze uvedených a řádně citovaných pramenů a literatury a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

Obsah

1. Úvod	5
2. Současný stav řešené problematiky	6
2.1. Historický přehled vývoje využití ultrazvuku	6
2.2. Typy zobrazení při 3D ultrazvuku	7
2.3. Hlavní přednosti 3D ultrazvuku	10
2.4. Zápory 3D ultrazvuku	11
2.5. 3D ultrazvuk a neurosonogram	12
2.6. Přehled publikovaných výsledků	15
2.7. Studované anatomické struktury	18
2.7.1. Corpus callosum	18
2.7.2. Cavum septi pelucidi	25
2.7.3. Zadní jámy lební a mozeček	27
3. Cíle práce	34
4. Materiál a metodika	35
4.1. Statistické analýzy	37
5. Výsledky.....	38
6. Diskuze.....	54
7. Závěr.....	57
8. Literatura	58
9. Vědecko-výzkumná činnost autora	68
10. Seznam obrázků, grafů a tabulek.....	72
10.1. Obrázky.....	72
10.2. Tabulky	72
10.3. Grafy.....	72

1. Úvod

Ultrazvuk je v současné době stále více populární díky své dostupnosti a vysoké diagnostické výtěžnosti. Patří mezi zobrazovací metody prenatální diagnostiky, slouží ke screeningu a diagnostice vrozených vad plodu. Základní metodou je dvojrozměrné zobrazení, k němuž se v posledních letech přidává i troj-(3D) a čtyř-(4D) rozměrný ultrazvuk. Další neinvazivní metodou, která nám pomáhá v řadě případů k upřesnění diagnostiky je magnetická rezonance.

2. Současný stav řešené problematiky

2.1. Historický přehled vývoje využití ultrazvuku

Ultrazvuk je v prenatalní diagnostice používán více než 40 let a jeho význam byl již mnohokrát opakovaně prokázán¹. Ačkoliv 2D ultrazvuk prováděný podle pravidel International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology (ISUOG) představuje zlatý standard při vyšetření CNS i dalších struktur plodu (ISUOG 2007), v posledních letech se stále více přikládá význam 3D ultrazvukovému vyšetření. Použití 3D ultrazvuku v porodnictví prošlo dramatickým vývojem během posledních 20 let díky pokroku technologie. Byla navržena řada snímacích režimů a aplikována do klinické praxe. Tuto metodu je možno použít k vyšetření obličeje, mozkových struktur plodu a končetin plodu a pomocí 3D power Dopplerovského zobrazení posoudit také krevní zásobení orgánů plodu a placenty². První 3D UZ byl popsán Babou a kol. v roce 1989³. Tento systém byl sestaven z 2D sondy připevněné k mechanickému pohyblivému ramenu, které provádělo snímání přes břicho těhotné. Pomocí tohoto snímání byla získána řada snímků, ty byly poslány do počítače, kde došlo k 3D rekonstrukci snímků. Zásadní nevýhodou tohoto systému byla dlouhá doba k získání snímku a nízká kvalita obrazu, která limitovala jeho použití v klinické praxi.

V roce 1990 skupina vědců z National Cheng Kung University in Taiwan popsali první vizualizaci obličeje plodu, mozečku a krční páteře použitím konvexní volumetrické sondy na přístroji Combison 330 (Kretztechnik, Zipf, Austria), což bylo první 3 D UZ vybavení v klinické praxi¹. V roce 1991, Monteagudo a Timor-Tritsch provedli vyšetření plodu ve 2D vaginální sondou s úspěšností 76 %⁴. Nelson a Pretorius (1992), zobrazili obličej plodu a páteř^{5,6}. Malinger and Zakut provedli fetální neurosonogram transvaginálně a dokázali zobrazit CC v 95 % případů u těhotných žen mezi 18. - 42. týdnem⁷.

Merz a kol. (1995) vizualizoval rozsáhlou sérii vrozených vad plodu použitím 2D UZ i 3D UZ^{8,9}. Hafner a kol. publikovali v roce 1999 využití 3D ultrazvuku při diagnostice unilaterální megalencefalie¹⁰. V roce 2000 Hata a kol. použili 3D ultrazvukové zobrazení ve 12 případech anomálií mozku plodu ve 17. až 37. týdnu těhotenství. Závěrem bylo, že 3D ultrazvuk poskytuje nový způsob vizualizace anomálií CNS. Nicméně se nejevil jako ideální metoda při zobrazení některých anomálií CNS jako například intrakraniálních tumorů¹¹.

2.2. Typy zobrazení při 3D ultrazvuku

3D ultrazvukové vyšetření poskytuje prostorovou informaci o morfologii a anatomii plodu. Zatímco 3D ultrazvuk umožňuje pouze statické zobrazení vyšetřovaných struktur, při novějším 4D ultrazvuku je přidanou čtvrtou dimenzí pohyb. Lze jím proto „on-line“ v reálném čase hodnotit pohyblivost plodu včetně jeho mimiky a také vyšetřovat pohybující se orgány (především srdce)^{12,13}. Výrobci 3D/4D ultrazvukových přístrojů vytvořili a stále dále vyvíjí mnoho různých typů zpracování (renderingu) uložených objemových dat. Ačkoliv se názvy v současné době dostupných typů renderingu liší mezi jednotlivými výrobci, jedná se často o různé názvy naprosto identické zobrazované informace. K nejnámějším a nejvíce klinicky používaným typům 3 D/4D zobrazení patří¹²⁻¹⁶.

- a) „Orthogonal-Sectional-Multiplanar display“ (multiplanární mód) je zobrazení tří ortogonálních obrazů, respektive rovin řezu, vyšetřovanou oblastí. Tento typ zpracování objemových dat je zpravidla první a základní, teprve po něm začíná v indikovaných případech prostorová rekonstrukce či jiné zpracování dat. Umožňuje rotaci a posun ve všech zobrazených rovinách, ve středu obrázků je přitom umístěn referenční bod, ve kterém se všechny tři ortogonální roviny navzájem protínají.
- b) „Surface rendering“ (prostorová rekonstrukce) patří k nejčastěji využívaným typům zobrazení při 3D i 4D ultrazvuku. Objemová data jsou nejčastěji zpracována na prostorovou rekonstrukci vzhledu povrchu těla plodu, včetně jeho obličej, končetin atd. Tento typ zobrazení je velmi oblíben rodiči, kterým umožní vytvořit si lepší představu o vzhledu jejich vyvíjejícího se plodu. Nicméně významný je i přínos pro klinickou praxi, zvláště v oblasti diagnostiky a managementu kraniofaciálních vad (prostorová rekonstrukce transversálního řezu rtem, čelistí a patrem).
- c) „Thick slice rendering“ (rekonstrukce široké vrstvy) představuje spojení informací z několika bezprostředně na sebe navazujících paralelních rovin řezu do jedné širší prostorově rekonstruované a zobrazené vrstvy. Toto zpracování se v prenatální diagnostice používá především k zobrazení středových struktur mozku.
- d) „Volume contrast imaging-C“ (VCI-C) je 3 D ultrazvukovou aplikací firmy GE Healthcare, která znamená 3D zobrazení 2-3 mm silné selektované vrstvy z celého objemu dat. Toto zobrazení snižuje množství ultrazvukových artefaktů tím, že navzájem spojí obrazovou informaci z více vrstev objemu do jedné silnější vrstvy se zvýrazněním

kontrastu rozhraní oblastí různé echogenity a potlačením šumu pozadí. Toto zobrazení se nejčastěji využívá při vyšetření CNS plodu.

- e) „Maximum intensity mode (X-ray mode)“ (maximální mód) eliminuje ze zobrazovaného obrazu měkké tkáně a zobrazí zřetelně kostěné struktury plodu.
- f) „Transparency mode“ (transparentní mód) je kombinací povrchového a maximálního módu, a umožní tak v rekonstruovaném prostorovém obrazu nahlédnout do „hloubky“ zprůhledněním většiny obrazu a zvýrazněním pouze vyšetřovaných struktur.
- g) „3D angiography“ (3D angiografie) vzniká akvizicí objemových dat při vyšetření barevným Dopplerovským mapováním nebo energetickým Dopplerem. Výhodou 3D angiografie je možnost rotace a posunu jednotlivých ortogonálních rovin při multiplanárním zobrazení, během nichž lze hodnotit anatomii srdečních oddílů a výtokového traktu z mnoha různých perspektiv (dlouhá osa, krátká osa, čtyřdutinová projekce atd.). D angiografie se také často používá v kombinaci s transparentním módem při tzv. „Glass body“ renderingu. Tento způsob zobrazení umožňuje sledovat a hodnotit průběh cév v celé prostorově rekonstruované oblasti zájmu, kterou lze navíc rotovat a nahlížet do ní z různých perspektiv.
- h) „Inversion rendering“ (inverzní mód) v podstatě obrátí echogenitu zobrazovaných struktur a zobrazí anechogenní struktury echogenně. Této modality využívá se především při vyšetření anomálií urogenitálního systému a CNS (ventrikulomegalie).
- i) „B-flow rendering“ (B-flow) je velmi podobný inverznímu módu (zobrazí anechogenní struktury echogenně), ale na rozdíl od něj poskytuje pohyblivou dynamickou 4D ultrazvukovou informaci o průtoku krve v cévách a srdci.
- j) „Tomographic ultrasound imaging (TUI) - Multislice rendering“ (Tomografické nebo tzv. Multislice zobrazení) je metoda renderingu velmi podobná klasickému zobrazení při magnetické rezonanci či CT. Na referenčním obrázku se zpravidla nejprve nastaví počet a šířka jednotlivých na sebe navazujících vrstev, které jsou následně zobrazeny v řadách na sebe navazujících snímků na monitoru ultrazvuku. Posunem snímků ve stejné rovině zobrazení je možno postupně hodnotit různé části vyšetřované oblasti, stejně jako lze měnit šířku vrstev i zobrazovanou ortogonální rovinu řezu.
- k) „Virtual Organ Computer Aided Analysis“ (VOCAL) je speciální software, který byl vyvinut k měření objemů. Využívá se při něm rotace vyšetřovaného orgánu či struktury pod předem nastaveným úhlem, během které jsou na obrazovce ultrazvuku či počítače

ručně nebo automaticky obkreslovány okraje vyšetřované struktury. Po dokončení rotace software automaticky spočítá objem, a navíc vytvoří prostorový model změřeného objektu.

- 1) „Spatiotemporal Image Correlation software“ (STIC) je D ultrazvukovou technikou, která byla speciálně vyvinuta k dynamickému vyšetření pohybujícího se srdce ve třech ortogonálních rovinách. Možné je i provedení prostorové rekonstrukce celého pohybujícího se srdce nebo přidání informace o průtoku krve nasnímáním dat s použitím Dopplerovského zobrazení (barevné Dopplerovské mapování či energetický Doppler). „Off-line analysis“ (Off-line analýza) je zpětná analýza objemových 3D a 4D dat, která byla nasnímána během vyšetření a uložena na pevný disk do paměti ultrazvuku. Uložená data lze v ultrazvuku zpětně otevřít a zpracovávat již bez přítomnosti pacienta, a to za použití různých možností renderingu. Zároveň lze data exportovat na externí disk nebo server a pracovat s nimi v počítači s využitím softwaru poskytovaného ultrazvukovou firmou (4D View, Sonoview apod.)

2.3. Hlavní přednosti 3D ultrazvuku

Hlavní výhody 3D ultrazvukové vyšetření lze shrnout do následujících bodů^{12,14,17}:

- a) Kvalita akvizice dat je méně závislá na zručnosti a zkušenosti operátora než 2D UZ vyšetření
- b) Možnost interaktivní off-line analýzy dat bez přítomnosti pacienta
- c) Možnost využití telekomunikace
- d) Možnost výuky
- e) Snazší demonstrace vzhledu vrozené vady plodu rodičům, a tím zvýšení kvality konzultace nálezu
- f) Možnost nastavení různých rovin řezu při hodnocení anatomických struktur plodu včetně těch, které se vyskytují mimo rovinu zobrazenou při snímání dat
- g) Přesné nastavení roviny řezu vyšetřovanou oblastí (např. midsagitální rovina CNS plodu při vyšetření středových struktur mozku)
- h) Možnost rotace objemových dat zhodnocením anatomických detailů z mnoha různých perspektiv
- i) Možnost mnoha typů 3D zobrazení (tzv. renderingu), které umožní operátorovi zobrazit různé charakteristiky stejné struktury (např. jedna objemová data z oblasti zad plodu při povrchovém renderingu umožní demonstrovat zevní aspekt meningomyelokély, zatímco aplikace maximum-mode renderingu zvýrazní pod povrchem kůže ležící kostní struktury)
- j) Zvýšení přesnosti měření objemu včetně měření objemu nepravidelných struktur.

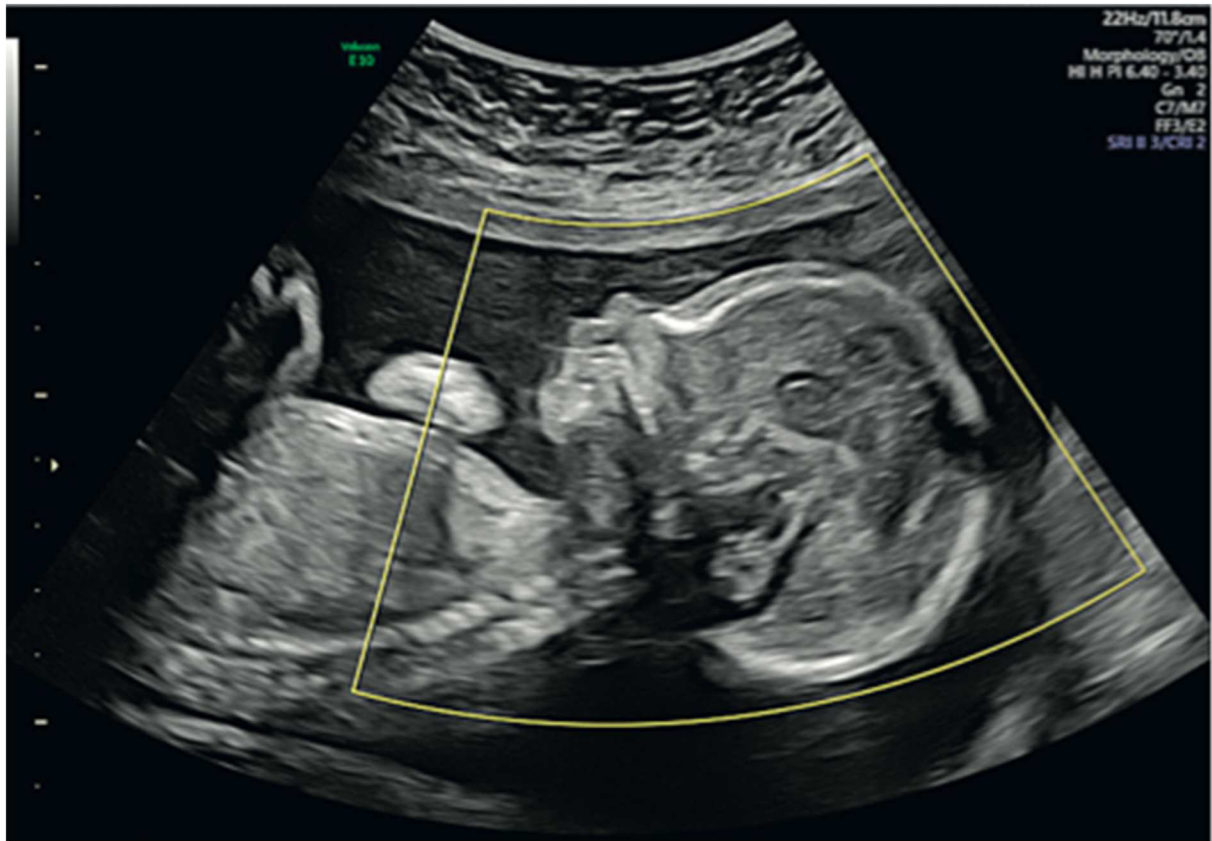
2.4. Zápory 3D ultrazvuku

Jako každá vyšetřovací metoda má i 3D ultrazvuk určité nevýhody¹²:

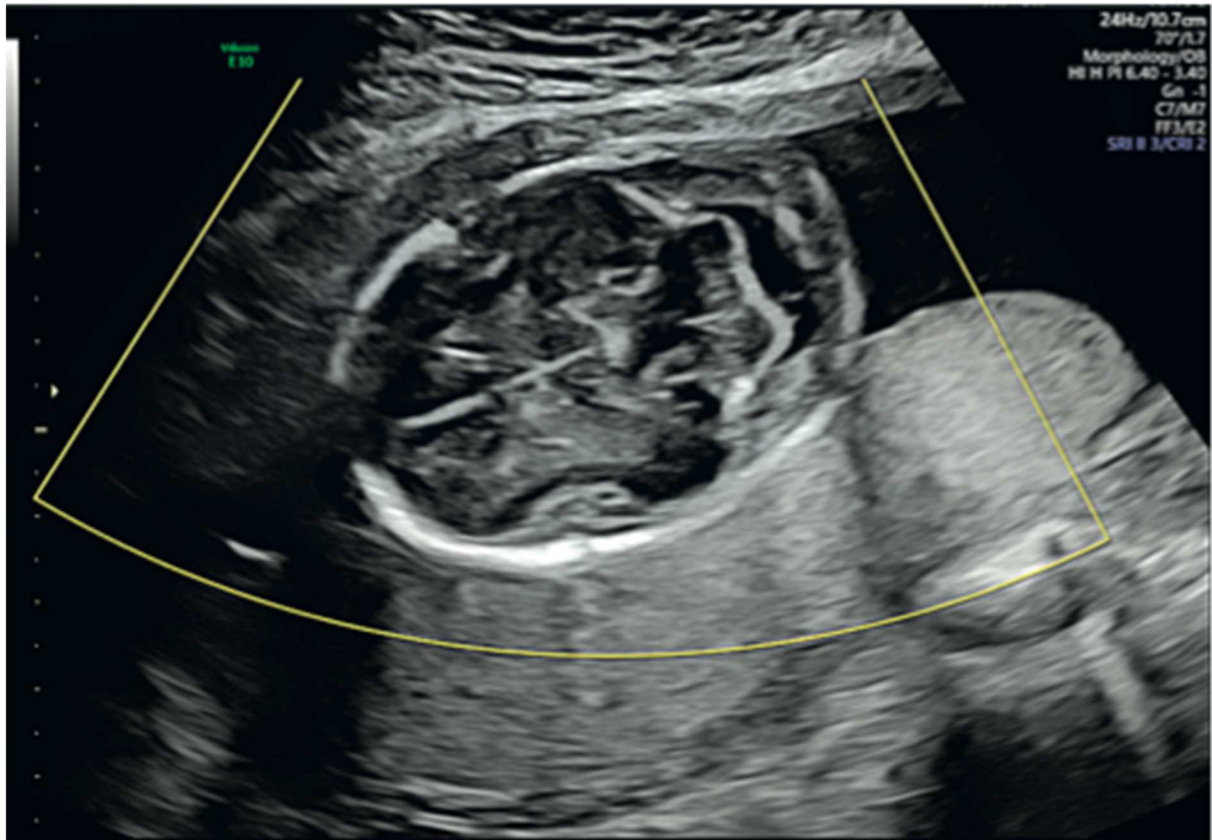
- a) Vyšší cena 3D ultrazvukových přístrojů
- b) Delší doba off-line rekonstrukce po odchodu pacienta
- c) Závislost možností a kvality off-line rekonstrukce na kvalitě uložených dat
- d) Závislost kvality uložených dat na pozici plodu a množství plodové vody
- e) Limitace možností a kvality off-line rekonstrukce zkušenostmi operátora
- f) Závislost kvality interpretace dat na erudici operátora

2.5. 3D ultrazvuk a neurosonogram

Při vyšetření anatomie mozku plodu je význam 3D ultrazvuku popisován především ve studiích zabývajících se diagnostikou abnormalit středových struktur mozku, respektive corpus callosum a vermis mozečku. 3D ultrazvuk umožňuje rychlé, snadné a exaktní nastavení midsagitálního řezu mozku plodu, které je ve 2D ultrazvuku zvláště ve druhém trimestru často obtížné¹⁶. Z tohoto důvodu je 3D ultrazvukové vyšetření vhodným doplňkem standardního 2D ultrazvuku, usnadňujícím a zpřesňujícím diagnostiku anomálií corpus callosum a zadní jámy lební (např. Blake's pouch cysta, DandyWalker malformace, cerebelární hypoplazie)^{15,18}. Výhodná je při 3D ultrazvuku také možnost snadné a rychlé analýzy anatomie celého mozku, a to jak během vyšetření („on-line“), tak i zpětně, již bez přítomnosti („off-line) pacienta. Při dobré kvalitě nasnímaných 3D dat lze při ní provést nejen základní, ale i speciální neurosonogram^{15,16}. Multiplanární a především tomografické 3D ultrazvukové zobrazení poskytuje velmi přehlednou a snadno reprodukovatelnou informaci o anatomii celého mozku i o rozsahu, velikosti a lokalizaci případné patologie. Tato informace je především v tomografickém módu navíc dobře srozumitelná i spolupracujícím specialistům (pediatřičtí neurologové a neurochirurgové), kterým usnadní plánování dalšího managementu¹³.



Obr. 1. Sagitální rovina snímání středových struktur mozku plodu



Obr. 2. Axiální rovina snímání středových struktur mozku plodu

2.6. Přehled publikovaných výsledků

Monteguado a kol. (2000) vyšetřili 34 pacientů s anamnézou mozkové abnormality nebo podezřením na ni a porovnávali 2D a 3D transvaginální neurosonogram. Došli k závěru, že klíčovým rozdílem mezi 2D a 3D je fakt, že axiální rovina může být získána pouze 3D rekonstrukcí objemových dat, protože axiální rovinu se zřídka podaří nasnímat při 2D vyšetření vaginální sondou⁵. Vinals a kol. (2007) zaznamenali, že transfrontální 3D akvizice objemových dat mozku plodu je nejvhodnější metodou pro vyšetření corpus callosum a vermis cerebella po 20. týdnu těhotenství².

Plasencia a kol. prokázali, že corpus callosum lze zobrazit rekonstrukcí midsagitální roviny u 90 % plodů skenovaných mezi 20. a 24. týdnem těhotenství¹⁹. Pílu a kol. prokázali dobrou korelaci mezi midsagitálními rovinami získanými přímo pomocí 2D a 3D ultrazvuku u 13 plodů s abnormalitami mozkové střední linie, včetně 5 s částečnou nebo úplnou agenezí corpus callosum, 6 s malformacemi zadní fossy a 2 s kombinací těchto dvou. Došli k závěru, že diagnóza je možná ve všech případech pomocí 2D nebo 3D zobrazení, ačkoli 3D zobrazení byla získána snadněji a rychleji.¹⁶ Bornstein a kol. (2010) provedli off-line analýzu mozku plodu z objemů nasnímaných pomocí transabdominálního 3D a 3D energetického Doppleru 102 normálních těhotenství mezi 20. a 23. týdnem těhotenství. Midsagitální rovina se mu podařila zobrazit ve všech případech a kvalitní diagnostické obrazy corpus callosum byly obdrženy u více než 90 % případů¹⁸. Miguelotte a kol. (2012) srovnávali proveditelnost a reprodukovatelnost měření délky corpus callosum u 46 normálních plodů vyšetřených pomocí 2D UZ i 3D UZ mezi 23. a 32. týdnem těhotenství. Midsagitální řezy byly získány buď transabdominálním nebo transvaginálním přístupem a 3D rekonstrukce pomocí multiplanárního módu a VCI technikou C-roviny z objemů získaných v axiálních rovinách. Ukázali, že corpus callosum lze měřit u 91 % transvaginálně získaných objemových dat, u 52 % transabdominálně získaných objemových dat, u 92 % multiplanárních rekonstrukcí a u 86 % VCI u rekonstrukcí technikou C-roviny. Míra úspěšnosti byla nezávislá na gestačním věku pro transvaginální akvizici a mírně závislá na gestačním věku pro techniky 3D rekonstrukce. Transabdominální akvizice však závisela na gestačním věku a poloze plodu⁴.

Omniview je nová modalita pro 3D / 4D ultrazvuk, která umožňuje získání objemových dat a současné zobrazení tří nezávislých neortogonálních rovin jakéhokoli daného orgánu. Tento software umožňuje operátorům sledovat roviny průřezu, aby získali také „virtuální“ roviny pro rekonstrukci anatomie plodu. Studie týkající se aplikace softwaru OMNIVIEW ukazuje, že tato technologie umožňuje vizualizaci hlavních středových struktur

mozku plodu během anatomického skenu druhého trimestru. Výsledky jsou v souladu s výsledky Rizzo a kol. 19, kteří pomocí stejné technologie rekonstruovali sagitální a koronální roviny mozku u 106 normálních plodů ve 18 až 24 týdnech těhotenství. Byly získány midsagitální, parasagitální, transfrontální, trancaudátové, transthalamické a transcerebelární roviny s možností vizualizace mozkových struktur 72 % až 96 % pomocí sagitálních řezů a 76 % až 91 % pomocí koronálních rovin. Míra shody mezi vyšetřujícími byla 0,93 a 0,89 pro sagitální a koronální rovinu řezu. Tito autoři byli také schopni přesně detekovat všech devět případů mozkových abnormalit, včetně úplné ageneze corpus callosum, hraniční ventrikulomegalie a klasické malformace Dandyho-Walkera. Zkušenosti s patologickými případy také potvrdily tyto předchozí výsledky, ačkoli pohyb plodu, mateřský habitus a stíny z okolních kostí mohou omezit použití této techniky^{20,21}. I další autoři, Visentainer a kol. (2010), se zabýval měřením délky corpus callosum a nastavil referenční hodnoty pro délku corpus callosum u plodu mezi 20. a 23. týdnem gestace při použití 3D UZ. Zaznamenal přitom silnou korelaci mezi délkou a oblastí corpus callosum a biparietálním průměrem²².

Correa a kol. (2006) vyšetřovali 3D ultrazvukem mozek u 202 plodů mezi 16. – 24. týdnem těhotenství a vyhodnotil tuto metodu jako velmi přínosnou pro provádění rutinního neurosonogramu. Došel k závěru, že multiplanární mód získaný transabdominálním 3D UZ se jeví jako přínosná, efektivní a jednoduchá metoda k detailnímu vyšetření anatomie mozku u plodu²³.

Tonni a kol. publikovali v roce 2014 studii, která se zabývala studiem středových struktur mozku plodu u 300 nerizikových těhotných. Prokázal, že aplikace nové techniky 3D UZ Omniview, GE Medical System, Zipf, Austria může usnadnit vyhodnocení středových struktur mozku ve 2. trimestru. Přesné off-line datové objemy pro zobrazení corpus callosum a zadní jámy lební byly v této studii ideálně získány při postprocessingu dat v sagitální a axiální rovině v 98,5 % a v 96 % případů. Výsledky získané Tonnim a kol. (2014) korelují s výsledky Rizzo a kol. (2011), kteří první použili tuto technologii k rekonstrukci sagitálních a koronálních rovin mozku u 106 normálních plodů gestačního stáří 18–24 týdnů. Shoda mezi oběma autory byla 0,93 a 0,89 pro sagitální a koronální rovinu. Rizzo a kol. (2011) byli schopni přesně detekovat všech 9 případů mozkových patologií, včetně kompletní ageneze corpus callosum, hraniční ventrikulomegalie a Dandy-Walkerova malformace^{20,24}.

Brazilští vědci provedli měření objemu postranní komory u 30 plodů stáří 20-36 týdnů gestace s šíří komor od 10 do 30 mm srovnáním 3D UZ VOCAL s měřením magnetickou rezonancí²⁵. Obě metody dobře korelovaly u plodů s ventrikulomegalií, tudíž 3D UZ VOCAL

může být použit jako pomocný diagnostický nástroj. VOCAL je počítačový program, který umožňuje provádět přesné měření objemu vyšetřovaných struktur²⁶. Výpočet hodnot mozečku plodu v různých etnikách je důležitou aplikací metody VOCAL pro konstrukci referenčního rozsahu ve vztahu ke gestačnímu věku. Tento výpočet také zlepšil přesnost prenatální diagnózy hypoplazie mozečku. Hypoplazie mozečku může být nalezena u plodu s Downovým syndromem, růstovou restrikcí plodu a mnoha genetickými onemocněními²⁷.

V longitudinální studii u 52 plodů normálních těhotenství Araujo Jr. a kol. (2007) pozorovali, že rovnice pro výpočet objemu mozečku určeny Changem a kol. (2000) pro taiwanskou populaci nemůže být aplikována na brazilskou populaci, což potvrdilo, že etnická příslušnost může být pravděpodobně predisponujícím faktorem, který může přispět ke vzniku rozdílů v objemu orgánů plodu. Při použití 3D UZ techniky mohou být získané objemy uchovány pro pozdější post-processing analýzu expertem, což zvyšuje přesnost a spolehlivost metody^{6,18,24,28,29}.

Passon a kol. (2014) v současnosti nastavili referenční hodnoty pro délku a velikost plochy cisterna magna u plodů použitím 3D UZ v multiplanárním módu u 224 normálních těhotných mezi 17. a 30. týdnem gestace. Kim a kol. popsali v roce 2008 využití 3D ultrazvuku s využitím inverzního módu pro vyšetření časného vývoje mozku u normálních těhotenství v 7. – 12. týdnu^{30,31}. Kim a kol. (2008) nedoporučovali užívat tuto metodu před 6. týdnem kvůli omezenému množství přítomné mozkové tekutiny, ani po 12. týdnu, neboť je obtížné identifikovat chorioidální plexus. Rola a kol. (2011) vyhodnocovali zobrazení sulků a gyrů mozku plodu pomocí 2D UZ, 3D UZ a antenatální MRI. Tato studie potvrzuje, že ačkoliv MRI je považováno za nejpřesnější metodu zobrazení sulků a gyrů mozku, Rolo a kol. (2011) zaznamenali, že 3D UZ rendering mód může být užitečný ke stanovení definitivní diagnózy abnormálního vývoje kůry mozkové. Ve srovnání s MRI je 3D UZ rychlejší a levnější metoda³².

Frisová a kol. v roce 2018 vyšetřili 100 pacientek s jednočetnou nekomplikovanou graviditou ve II. trimestru a došli k závěru, že nejlepší pro zobrazení corpus callosum a vermis cerebella je 3D akvizice objemových dat v sagitální rovině přes šířkový šev či velkou fontanelu s použitím 3D OVIX rekonstrukce a post-processingu³³.

2.7. Studované anatomické struktury

2.7.1. Corpus callosum

Corpus callosum (CC) je největší svazek bílé hmoty v lidském mozku, který obsahuje asi 200 milionů axonů, které spojují levou a pravou mozkovou hemisféru: sestává z přibližně 2–3 % všech kortikálních vláken³⁴. Je to jedna z pěti hlavních mozkových komisur (svazky nervových vláken, které procházejí středovou linií lidského mozku, ostatní jsou přední, zadní, hipokampální a habenuární komisury. CC je jedinečný pro placentární savce a u člověka se předpokládá, že hraje klíčovou roli v koordinaci a přenosu informací mezi dvěma mozkovými hemisférami napomáhající poznání a neurologické funkci. Tato interhemisférická komunikace je důležitá pro funkční integraci smyslových, motorických a vizuomotorických informací, jakož i vyšších kognitivních funkcí, jako je jazyk a abstraktní uvažování³⁵. CC se tradičně dělí na čtyři anatomicky definované oblasti: genum, rostrum, tělo (rozdělené na přední, střední a zadní segmenty) a splenium³⁶. CC, CSP (cavum septi pellucidi) a cingulate gyrus spolu vývojově úzce souvisí. Ve střední části se CC nachází mezi cingulárním gyrem, který je nad ním, a CSP, který je pod ním. Zpočátku je CC kompaktní hmotou tkáně, ale jak těhotenství postupuje, významně se prodlužuje. CC se vyvíjí způsobem zepředu dozadu a vytváří kryt nad střechou třetí komory; spodní část se ztenčí a vytvoří septum pellucidum. Vývoj CSP je úzce spojen s rozvojem CC; bez krycího CC nemůže existovat CSP; CC však může být přítomen v nepřítomnosti CSP, jako je tomu u septo-optické dysplázie.

Přední části corpus callosum spojují více předních oblastí mozkové kůry (např. prefrontální asociační oblasti, premotorické, doplňkové motorické oblasti a přední dolní temenní oblasti); zadní části spojují zadní asociační oblasti parietálních a temporálních laloků a okcipitálních laloků. Sonograficky je CC anechogenní. Když se přidá barevný Doppler, mohou být zobrazeny perikalózní tepny (jedna na každé hemisféře), viditelné nad CC po jejich vnitřním okraji. CC může být zobrazeno kolem 20. týdne těhotenství. CC nadále roste a dosahuje svého konečného vzhledu jako u dospělých kolem 28. postmenstruačního týdne. Calosální spojení jsou jak inhibiční (umožňující oběma hemisférám navzájem se inhibovat a fungovat nezávisle), tak excitační (umožňující integraci informací mezi hemisférami). Většina vláken je excitačních³⁷.

2.7.1.1. *Embryologie corpus callosum*

CC vzniká v 10–11 týdnech těhotenství a nejprve se vyvíjí rostrum, dále genu. Další části CC se tvoří po vyvinutí kmene a do 16 týdnů je tvar CC dobře rozpoznatelný³⁸. Během posledního trimestru těhotenství dochází k podstatným změnám ve vzhledu a propojenosti mozku plodu. Během tohoto období se kůra vyvíjí z lissencefalického stavu s rudimentárním asociativním spojením mezi regiony a dramaticky zvyšuje objem a plochu^{39,40}. U velmi předčasně narozených dětí dochází k hlavní části tohoto strukturálního vývoje zcela v postnatálním období. Nemyelinizovaná projekivní a komisurální vlákna jsou na místě na počátku vývoje mozku, stejně jako pozice hlavních sulků. Melbourne a kol. prokázali vztah mezi profilem konektivity bílé hmoty a překrývajícím se kortikálním vzorem skládání⁴⁰.

2.7.1.2. *Vrozené strukturální abnormality corpus callosum*

Vrozené strukturální abnormality CC zahrnují ACC, což může být celková ageneze (úplná absence od narození všech anatomicky definovaných oblastí CC) nebo částečná (absence od narození alespoň jedné, ale ne všech oblastí CC: PACC). Hypoplázie CC označuje tenčí CC, které má normální předozadní rozměr, což může být obtížné kvantifikovat. Další abnormalitou CC je hyperplázie CC, která může být výsledkem sníženého postnatálního prořezávání axonů. Dysgeneze CC označuje přítomnost CC, ale narušenou abnormálním vývojem. ACC může být izolovanou malformací nebo může být spojena s dalšími mozkovými malformacemi s potenciálními škodlivými účinky na neurologické funkce („komplexní ACC“). Pohled na přesnou funkci CC vychází z řady důkazů, včetně neurofyziologických a funkčních neuroanatomických studií u dětí a dospělých s vrozenými abnormalitami CC, u pacientů, kteří podstoupili chirurgické komisurální transektce a u pacientů s vývojovými poruchami, jako je autismus a schizofrenie^{41,42}. Výsledek nervového vývoje u jedinců s abnormalitami corpus callosum je velmi různorodý, i když se neuroanatomie mezi pacienty jeví jako relativně podobná. U pacientů s kompletní a parciální ACC se často významně překrývá neuropsychologický výsledek, protože neuropsychologický výsledek není u pacientů s izolovanou kompletní ACC jednoznačně horší ve srovnání s parciální ACC. Dosud není jasné, do jaké míry je tato variabilita ovlivněna rozdíly mezi pacienty v jejich kompenzační neuronální plasticitě, přesné neuroanatomii, klinických komorbiditách (např. epilepsie) a pozadí genetických a environmentálních faktorů. Další problém může spočívat v použité metodice publikovaných výzkumů: malá velikost vzorků, krátká doba sledování, nejednotnost neuropsychologických opatření, heterogenita vzorkovaných jedinců a nedostatek vhodných kontrolních skupin.

Nedávný integrační průzkum zdůraznil, že u skutečně izolovaných ACC (tj. žádné další neuroanatomické abnormality zjištěné na postnatální magnetické rezonanci) se mohou výsledky vývoje nervového systému u jedinců diagnostikovaných před porodem pohybovat od v podstatě normálního vývoje asi u 75 % jedinců po různé úrovně mentálního postižení. Přibližně 12 % jednotlivců v této sérii mělo těžké mentální postižení.⁴³ Podrobnější neuropsychologické studie identifikovaly řadu jemných behaviorálních a sociálních rozdílů u jedinců se zjevně normální inteligencí⁴⁴. I když v nálezech existuje značná heterogenita, u osob s ACC se uvádí, že mají deficity ve „vyšší“ jazykové funkci, jako je pragmatika jazyka, komplexní schopnosti zpracování informací, jako je „kognitivní zpracování informací“ (schopnost automaticky vykonávat dříve naučené kognitivní úkoly), komplexní pozornost a

paměťové dovednosti a specifické akademické dovednosti, zejména matematiku. Prevalence ageneze ACC, jak je uváděna v literatuře, je neuvěřitelně různorodá: v rozmezí od 0,5 na 10 000 v obecné populaci až 230–600 na 10 000 u dětí s poruchou vývoje nervové soustavy, což by z něj učinilo jednu z nejčastějších malformací mozku^{45,46}. Přesné odhady prevalence jsou ovlivněny rozdíly v definici typu kallosálních abnormalit mezi studii.

Největší studií prevalence byla studie z Kalifornie týkající se diagnostiky ACC v prvním roce života⁴⁷. To poskytlo data o prevalenci 1,4 na 10 000 živě narozených dětí, poté co byla diferencována ageneze CC od hypoplázie, a byly vyloučeny případy, kdy se mělo za to, že kalosální malformace je sekundární vzhledem k embryonální změně, která vedla k hlavní malformaci (např. defekt neurální trubice) nebo k destruktivní lézi (např. porencefalie). Někteří autoři se vyjádřili, že je pravděpodobné, že skutečná prevalence může být nepřesná kvůli omezením v prenatalní a postnatalní detekci ACC. Antenatální detekce je omezena citlivostí prenatalních US při různých těhotenstvích. Postnatalní zjištění anomálie je omezeno tím, že děti bez příznaků nebo s mírnými symptomy nepodstupují žádné zobrazovací vyšetření.

Uznává se, že genetické faktory přispívají k ACC ve velké většině případů^{48,49}. Méně často ACC může být výsledkem prenatalních infekcí, vaskulárních nebo toxických vlivů a stále více se uznává, že ACC, zejména izolovaná, může být v mnoha případech polygenní a v důsledku interakce vlivu genetických a environmentálních faktorů. Zapojeny jsou všechny formy genetické dědičnosti, včetně X-vázané, autozomálně recesivní a autosomálně dominantní.

Chromozomální aberace byly identifikovány jako důležitá příčina a pokročilý věk matky je zvláště spojen se zvýšenou prevalencí ACC v důsledku chromozomálních poruch⁴⁷. Abnormality CC mohou být spojeny s trisomií 13, 18 a mosaikou trisomie 8. Kalifornská studie prokázala [Glass et al., 2008] chromozomální poruchy u 17 % ACC zjištěných před koncem prvního roku života. Varianty počtu de novo detekované chromozomální microarray u 9 % postnatalních případů⁵⁰. Diagnóza syndromu stanovená ve 30–45 % ve dvou sériích případů, z nichž 20–35 % mělo identifikovatelnou monogenní příčinu^{51,52}. Mnoho případů je zjevně sporadických a je možné, že většina jedinců má ACC v důsledku de novo dominantních mutací, jak se obecně udává u postižení intelektu⁵³.

Další příčinou jsou metabolické vady. Často se jedná o hypoplazii CC. Postiženým jedincům se nedaří prospívat, mají vývojové zpoždění, opakované záchvaty a metabolickou acidózu. Mohou mít specifické dysmorfismy a další vrozené anomálie. V případě antenatální expozice alkoholu je s mikrocefalií spojeno snížení objemu bílé hmoty a hypoplázie CC

(nejzávažnější ve splenu) i částečné a úplné ACC. Postižení jedinci mohou mít výrazné kraniofaciální rysy (např. hladké philtrum, tenký horní ret) a výrazné rozdíly v chování, jako je porucha pozornosti. Antenatální infekce, například cytomegalovirus, toxoplasmóza, rubeola a chřipka jsou obvykle spojeny s jinými abnormalitami plodu. Vzácně jsou příčinami cévní /hypoxické inzulty⁵³.

2.7.1.3. *Corpus callosum u předčasně narozených novorozenců*

Výskyt narušení neurologického vývoje u přeživších předčasně narozených je významný a zahrnuje motorické a kognitivní deficity, neurosenzorická poškození, poruchy pozornosti / aktivity a poruchy učení^{54,55}. Přesné měření tvaru, vzhledu a velikosti předčasně narozeného mozku v termínu ekvivalentního věku může usnadnit vývoj prediktivních biomarkerů pro neurologické výsledky. Poškození CC je jedním z faktorů ovlivňujícím výsledek neurologického vývoje u předčasně narozených dětí⁵⁴. Podkladem funkce mozku je komunikace mezi jeho jednotlivými oddíly a CC⁵⁶. Několik studií ukázalo vztah mezi velikostí CC a vývojem motoriky u předčasně narozených dětí⁵⁷⁻⁵⁹. U předčasně narozených dětí a u malých plodů je růst mozku důležitým prediktorem postnatálního vývoje^{17,60-62}.

Přestože prenatální růst často předpovídá postnatální růst, k jejich vyhodnocení existují rozdílné normogramy pro plody a novorozence⁶³. Důvodem je hlavně nedostatek konzistentních znaků pro růst mozku, které lze použít v prenatálním i postnatálním období. Znaky růstu mozku, které lze teoreticky použít v prenatálním i postnatálním období, zahrnují obvod hlavy a několik ultrazvukových a MR zobrazovacích parametrů. Měření obvodu hlavy postnatálně však není přesné a neodpovídá dobře výsledkům neurologického vývoje^{64,65}. Prenatální a postnatální ultrazvukové markery jsou založeny na vyšetření jednotlivých mozkových struktur a odrážejí pouze růst určité části mozku^{59,66-69}. Navíc tyto mozkové struktury nejsou během prenatálního a postnatálního období důsledně měřeny kvůli absenci nastavení ultrazvukových norem.

Nedávno bylo prokázáno, že vzdálenost corpus callosum – fastigium (CCF) je spolehlivým ultrazvukovým markerem, který lze použít k monitorování růstu mozku u předčasně narozených dětí během novorozeneckých pobytů na jednotce intenzivní péče. CCF a délka CC mohou sloužit jako spolehlivé markery pro sledování prenatálního a postnatálního růstu mozku. Plody s FGR vykázaly snížený růst délky CC i CCF. Existuje velmi málo studií, které kombinují ultrazvukové znaky plodu a novorozence. Například předem odhadnutý obvod hlavy, vypočtený z biparietálního průměru a okcipitofrontálního průměru, špatně koreluje s přímými postnatálními měřeními s páskou^{65,70}. Navíc změny tvaru hlavy mohou být ovlivněny porodem (např. formování lebky, edematózní otoky a hematomy). Na rozdíl od jiných prenatálních ultrazvukových měření byla prokázána vynikající spolehlivost pro měření délky CC a CCF, srovnatelná se spolehlivostí postnatálních měření⁷¹. Lze předpokládat, že délka CCF je markerem odrážející velikost struktur mozku s různým embryologickým původem. Proto

může být délka CCF lepším prediktorem růstu mozku než předchozí sonografické markery založené na jednotlivých mozkových strukturách^{59,66,67,69,72}.

Periventrikulární leukomalacie (PVL) postihuje zejména parietální a okcipitální periventrikulární bílou hmotu, což má za následek zmenšení velikosti zadní části CC^{38,59}. Bylo také prokázáno, že objem bílé hmoty mozkové koreluje s tloušťkou korpusu CC u dětí s dětskou mozkovou obrnou a zpožděním vývoje bez ohledu na gestační věk. Vědci proto navrhli měření tloušťky CC jako rychlý způsob hodnocení bílé mozkové hmoty⁷³. Klebermass-Schrehof a kolektiv se zabýval nastavením referenčních hodnot pro CC pomocí 3D US u předčasně narozených dětí od 24 týdnů těhotenství do 3 měsíců po termínu. Výsledky studie naznačují, že všechny tři anatomické části CC rostou podle gestačního stáří (GA), rostrum a splenium vykazují rychlejší růst podle rostoucí GA než korpus. Délka CC se přechodně vyvíjela rychleji na počátku GA, což je také v souladu s literaturou^{74,75}. Poukazuje na růstový spurt po porodu a po předčasném porodu. Kromě toho byla naměřená data CC porovnávána s výsledky neurologického vývoje ve věku 5 let a byla nalezena korelace mezi rozměry různých částí CC (hlavně délkou, obvodem a objemem) s výsledkem. 3D US měření kolem termínu porodu mělo největší prediktivní hodnotu pro vývoj nervového systému. Ukázalo se také, že biometrie CC nekoreluje pouze s motorickými, ale také s kognitivními výstupními parametry⁷⁶.

2.7.2. Cavum septi pelucidi

CSP je prostor naplněný tekutinami. Jeho hranice jsou nahoře CC a po stranách dvě tenké a průsvitné membrány septum pellucidum a fornixů. Občas je vidět zadní část, která se nazývá cavum vergae. CSP je zobrazitelné již v 15. týdnu těhotenství; spolehlivě jej však můžeme zobrazovat až od 18. týdne těhotenství. U normálních těhotenství by CSP měla být pozorována u všech plodů mezi 18. a 37. postmenstruačním týdnem. Po 38. týdnu je zobrazen pouze u přibližně 70 % plodů. Bylo hlášeno, že až 50 % narozených novorozenců bude mít CSP, ale do 3–6 měsíců života bude mít CSP pouze 15 % kojenců. U dospělých je CSP zcela vyhlazený a jeví se jako echogenní linie. Velikost CSP se postupně zvětšuje od 18. týdne do 27. týdne. Průměrná šířka CSP je $5,3 \pm 1,7$ mm; proto se CSP větší než 10 mm považuje za rozšířený. Nemožnost vizualizace CSP mezi 18. a 37. týdnem těhotenství by měla vzbudit podezření, že chybí. Absence CSP je charakteristickým znakem ageneze CC, holoprosencefalie, septooptické dysplazie, schizencefalie, porencefalie / hydranencefalie, bazilárních encefalokél a těžké hydrocefalie. V současné době je prakticky nemožné použít ultrazvuk k rozlišení mezi septooptickou dysplazií a lobární holoprosencefalií přetrvává spor o významnosti rozšířeného CSP; je však spojován s chromozomální aneuploidií i vrozenými anomáliemi.⁷⁷⁻⁸¹

2.7.2.1. Diagnostický postup při zjištění vady

V ideálním případě je péče o antenatálně detekované strukturní anomálie mozku poskytována interdisciplinárním týmem zahrnující specialisty na fetální medicínu, genetiku, sociální pracovníky, neuroradiology, pathology, neurology a neonatology. V případě podezření na abnormalitu CC, je důležité rozlišovat mezi izolovaným nálezem a komplexní vadou. Doporučuje se podrobná morfologie ve specializovaném centru, kde se pátrá po extrakraniálních abnormalitách, nabízí se amniocentéza k cytogenetickému vyšetření nebo microarray analýze (CMA). Cytogenetické vyšetření karyotypu je abnormální v 17,8% případů a takové případy mají často související nálezy při zobrazovacím vyšetření⁸². Screening na vrozené infekce se také doporučuje z mateřské krve a z plodové vody, i když pravděpodobnost detekce je nízká. Mezi nejčastější mozkové anomálie spojené s CC patří anomálie zadní jámy lební, interhemisférické cysty a poruchy neuronální migrace zjištěné v 45,8 % případů podle nedávného přehledu⁸². Doporučuje se fetální MRI, protože to umožňuje přímou vizualizaci CC a může identifikovat další abnormality mozku. Prenatální MRI je vhodnější po 22. týdnu těhotenství, protože poskytuje lepší detekci dalších poruch gyryfikace a heterotopie až v 22,5 % případů. Ultrazvukové zobrazování má míru falešné positivity 20 %. ⁸² V příštích několika letech mohou být v klinické praxi k dispozici další zobrazovací modalita, které pomohou s diagnostikou (např. traktografie)⁴⁹. Přítomnost dalších nálezů US / MRI naznačuje méně příznivou prognózu, ale konkrétní diagnóza často není možná. Mnoho párů se za těchto okolností rozhodne ukončit těhotenství. Mnoho párů se rozhodlo přerušit těhotenství, a to i při absenci dalších abnormálních nálezů, z důvodů obav ze špatného neurologického vývoje. Nedávný přehled zkoumal vývojové výsledky u 132 plodů s izolovaným ACC ze 16 studií a naznačil, že 71,2 % má inteligenci v normálním rozmezí, 13,6 % má hraniční nebo střední postižení a 15,2 % má těžké postižení⁴⁹. Izolovaná ACC nebo ACC jako součást syndromu je relativně vzácný stav, který lze identifikovat prenatálně pomocí ultrazvuku a MRI mozku nebo postnatálně pomocí MRI pro vyšetřování opožděného vývoje. Není jasné kolik případů ACC není diagnostikováno v průběhu prenatální péče. Existuje mnoho stavů, ve kterých může být ACC charakteristickým znakem, mnoho z nich je rozpoznáno podle souvisejících klinických nálezů. Pokud je stanovena diagnóza, je důležitá konzultace pacientky především s ohledem na následující těhotenství a stanovení eventuálního rizika opakování vady. Průběžné sledování neurologického vývoje je doporučeno pro všechny děti s ACC / PACC bez ohledu na to, zda byly zjištěny před nebo po narození⁸³.

2.7.3. Zadní jámy lební a mozeček

2.7.3.1. Normální anatomie

Zadní jáma lební je prostor vymezený shora tentoriem, zezadu šupinou týlní kosti. Zepředu je spodina zadní jámy tvořena pyramidami kosti spánkové, dále ji tvoří ve střední čáře clivus, který je součástí os occipitale a dorsum sellae, které je součástí os sphenoidale. Za spodinu zadní jámy bývá považován velký týlní otvor. Mozeček je uložen v zadní jámě lební, dorsálně od prodloužené míchy a pontu. Je to zaoblený, dorsálně vyklenutý útvar. Na mozečku rozeznáváme oblý, podélný a úzký střední pás, oddělený hlubokými sagitálními vkleslinami. Skládá se ze symetrických hemisfér a mozečkového červa. Kraniální plocha mozečku je plošší a komunikuje se střečovitou duplikaturou tvrdé pleny mozkové – tentorium cerebelli⁸⁴.

2.7.3.2. Vrozené vady zadní jámy lební

Vrozené vady zadní jámy lební představují širokou škálu poruch. Tyto poruchy mohou zahrnovat jedinou strukturu (např. samotný mozeček) nebo kombinaci struktur (např. most a mozeček). Vrozené vady zadní jámy lební mohou být výsledkem zděděných nebo získaných příčin^{85,86}. Malformace jsou vrozené morfologické odchylky přesahující normální variabilitu spojené s významnými tvarovými a funkčními poruchami⁸⁷. Genové mutace způsobující malformace mohou být de novo (tj. nové u postiženého dítěte, spíše než přítomné nebo přenášené rodiči) nebo zděděné od rodičů. Zděděné mutace se přenášejí v různých vzorcích (např. autosomálně recesivní, spojené s X) s rozdíly v riziku recidivy pro další potomky a pro potenciální přenos mutací z pacientů na jejich děti.

Díky prenatalní diagnostice se výrazně zlepšil záchyt vrozených vad nervové soustavy u plodu, nicméně prognóza výsledků a poradenství pro ženy nesoucí plody s vrozenými vadami zadní jámy lební jsou stále obtížné.

Přesná klasifikace těchto vrozených vad je důležitá pro terapii, prognózu a genetické poradenství. Pokud nejsou splněna diagnostická kritéria pro dobře definované anomálie, je třeba upřednostnit podrobný anatomický popis a je třeba se vyhnout matoucím pojmům, které postrádají specifičnost (např. varianta Dandy-Walker, spektrum Dandy-Walker). Zdá se, že současné chápání tvorby mozečku podporuje teorii, že vývoj cerebelární vermis by měl být kompletní kolem 18. týdne těhotenství. Proto může být prenatalní zobrazování před 18–20 týdny těhotenství problematické a vést k vysokému počtu falešně pozitivních cerebelárních abnormalit. Doherty a kol. klasifikuje abnormality zadní jámy lební pomocí jednoduchého klasifikačního schématu. Tyto abnormality rozděluje na postižení převážně mozečku, mozečku

a mozkového kmene, převážně mozkového kmene, a na abnormality středního mozku. Toto klasifikační schéma je a jeví se jako praktické a dostupné pro každodenní klinickou praxi⁸⁸.

Dandy-Walkerova malformace (DWM)

DWM je nejčastější malformací zadní jámy lební a obvykle se vyskytuje pouze sporadicky, s nízkým celkovým rizikem recidivy v dalším těhotenství (1 % –5 %)⁸⁸. Klíčovými rysy DWM jsou hypoplázie nebo zřídka ageneze vermis mozečku, jež je obvykle vyvýšena a otočena nahoru a dilatace čtvrté mozkové komory, která následně může zaplnit celou zadní jámu lební. Oba nálezy jsou konzistentně přítomné a jsou klíčové pro stanovení diagnózy. Mozečkové hemisféry jsou obvykle vytěšňovány anterolaterálně, ale jejich velikost a morfologie je obvykle normální⁸⁹. Zadní jáma lební je obvykle zvětšena a tentorium, stejně jako transverzální sinus jsou elevovány⁹⁰.

DWM může být izolován nebo se může objevit jako součást chromosomálních anomálií nebo dobře definovaných Mendelianových poruch, jako je Ritscher-Schinzel nebo kranio-cerebello-kardiální syndrom (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] 220210). Kromě toho byly nalezeny vzácné mutace v šesti genech (ZIC1, ZIC4, FOXC1, FGF17, LAMC1 a NID1) u několika pacientů s DWM. Na základě funkce těchto genů může DWM představovat komplexní narušení interakce mezi vyvíjejícím se mozečkem a vyvíjejícím se mezenchymem zadní jámy lební. Většina pacientů s DWM má před 1. rokem věku známky a příznaky zvýšeného intrakraniálního tlaku⁹¹. Makrocefalie je nejčastějším projevem, který postihuje 90 % - 100 % dětí během prvních měsíců života⁹². V dnešní době je diagnostika DWM stanovena prenatalně ve stále větším počtu pacientů. Výsledek dětí s DWM je variabilní. Omezené důkazy ukazují, že normální lobulace cerebelární vermis a absence souvisejících mozkových abnormalit (zejména kallosální dysgeneze) mohou být prognostické pro normální kognitivní funkce^{93,94}. Systémové postižení (např. kardiovaskulární, urogenitální nebo skeletální anomálie) lze pozorovat u DWM, je spojeno s definovanými syndromy a také ovlivňuje prognózu.

Blake pouch cysta

Blakeova cysta je způsobena nedostatečnou fenestrací Blakeho vaku, což vede k absenci komunikace mezi čtvrtou komorou a subarachnoidálním prostorem a vede k tetraventrikulárnímu hydrocefalu. Mozeček má normální velikost a tvar. Blakeova cysta se vyskytuje sporadicky a nebylo hlášeno žádné riziko recidivy^{95,96}.

Hydrocefalus a makrocefalie jsou nejčastějšími projevy novorozeneckého období⁹⁵. Dlouhodobý výsledek závisí především na komplikacích souvisejících s neurochirurgickými výkony. Při absenci komplikací souvisejících se shuntem je prognóza obecně příznivá.

Přítomnost hydrocefalu umožňuje odlišení cysty Blakeho pouzdra od mega cisterna magna. Velikost zadní jámy lební je obvykle normální. Jiné morfologické abnormality než hydrocefalus obvykle chybí⁹⁷.

Mega cisterna magna

Jde o zvětšenou cisternu magna (nad 10 mm při středním sagitálním řezu) s intaktní vermis, normální čtvrtou komorou a u některých pacientů s rozšířenou zadní jámou lební^{96,98,99}. V důsledku toho mega cisterna magna volně komunikuje se čtvrtou komorou a cervikálním subarachnoidálním prostorem a vede k trvalé absenci hydrocefalu⁹⁹. Není hlášeno žádné riziko recidivy. Mega cisterna magna je obvykle náhodný nález a převážná většina dětí (90 % - 95 %) s izolovanou mega cisterna magna se vyvíjí normálně⁹⁴. Neuroimaging hraje klíčovou roli při identifikaci mega cisterna magna a při jeho odlišení od izolované dolní hypoplázie vermis a Blake pouch cysty. U mega cisterna magna přítomnost normálního vermis a absence hydrocefalu ji odlišuje od izolované dolní hypoplázie vermis a Blake pouch cysty.

Arachnoidální cysty zadní jámy lební

Duplikáty arachnoidální membrány produkují cysty naplněné tekutinou známé jako arachnoidální cysty. Přibližně 10 % arachnoidálních cyst u dětí se vyskytuje v zadní jámě lební a může být umístěno pod vermis, kraniálně od vermis v tentoriálním hiátu, před nebo laterálně od mozečkových hemisfér nebo před mozkovým kmenem¹⁰⁰. Arachnoidní cysty nekomunikují se čtvrtou komorou nebo subarachnoidálním prostorem. Není hlášeno žádné riziko recidivy. Makrocefalie, známky zvýšeného intrakraniálního tlaku a zpoždění vývoje jsou možné klinické nálezy u dětí s arachnoidálními cystami zadní jámy lební, zvláště pokud je omezen tok mozkomíšního moku¹⁰¹. Tyto cysty však mohou být asymptomatické a objevené náhodně. Celkově mají děti, které podstoupí operaci a zavedení shuntu, příznivý výsledek^{85,101}. Arachnoidální cysty se mohou v dětství zvětšit a působit útlak na mozeček a vermis, což může způsobit sekundární obstrukci komorového systému a hydrocefalus.

2.7.3.3. *Mozečkové malformace*

Mozeček může být hypoplastický (snížený objem mozečku), dysplastický (abnormální folikulární foliace, fissurace a architektura bílé mozečku) nebo hypodysplastický (kombinace hypoplázie a dysplázie). Každá část mozečku (vermis a hemisféry) může být hypoplastická nebo dysplastická, což má za následek globální mozečkové postižení nebo postižení převážně vermis. Převládající postižení mozečkových hemisfér je neobvyklé a je charakteristické pro pontocerebelární hypoplázií (PCH), jak ji definoval Barth¹⁰², stejně jako při narušení vývoje mozečku u velmi předčasně narozených novorozenců. Malformace obvykle postihují obě mozečkové hemisféry stejně. Hypoplázie nebo dysplázie pouze jedné mozkové hemisféry je s největší pravděpodobností následkem primární léze, jako je krvácení. V této části je potřeba se kromě DWM zmínit další cystické malformace zadní fossy (Blake`s pouch cysta, megacisterna magna a arachnoidální cesty), i když tyto další malformace charakterizuje normální mozeček. Je důležité rozlišovat mezi těmito malformacemi a skutečným DWM.

Izolovaná hypoplázie vermis mozečku

Izolovaná hypoplázie vermis mozečku je stav, která je charakterizována částečnou absencí dolní části vermis mozečku. V literatuře panují určité nejasnosti ohledně izolované hypoplázie dolní vermis, přičemž někteří autoři ji označují jako Dandy-Walkerovu variantu¹⁰³. Jak již bylo řečeno, výrazu Dandy-Walkerova varianta chybí specifičnost, vyvolává zmatek a může vést k chybné diagnóze a nesprávnému genetickému poradenství. Izolovaná hypoplázie spodní části mozečku nemá žádné riziko recidivy v dalším těhotenství, tento stav však může nastat v souvislosti s genetickými syndromy, v takovém případě s sebou nese riziko recidivy.

Více než 75 % pacientů s izolovanou hypoplázií vermis má příznivý výsledek¹⁰⁴. U některých pacientů se mohou vyskytnout mírné deficity jemné motoriky a poruchy vnímání.

Prenatální diagnostika izolované hypoplázie vermis je spolehlivá po 18.–20. týdnu těhotenství¹⁰⁴. Před 18. týdnem těhotenství může být neúplný kaudální růst dolní vermis nad čtvrtou komorou fyziologický. Prenatální diagnóza hypoplázie dolního vermis pomocí ultrazvuku není spolehlivá. Fetální MR je vhodnější metoda zobrazení, ale míra falešně pozitivních nálezů zůstává vysoká (~ 30 %).

Cerebelární dysplázie

Tato patologická podmínka zahrnuje heterogenní distribuci různých příčin, jak malformací, tak narušení, a tudíž i variabilní klinické projevy. Klinický projev cerebelární dysplázie je velmi variabilní, od náhodného nálezu až po závažné neurologické poškození.

Klíčovými neuroimagingovými nálezy cerebelární dysplázie jsou abnormální foliace, fissurace (včetně defektních, zvětšených nebo vertikálních trhlin), arborizace bílé hmoty a porucha rozhraní šedá hmota-bílá hmota. Léze mohou být fokální nebo globální¹⁰⁵. Cerebelární dysplázie v dolních mozečkových hemisférách je konzistentním nálezem u Chudley-McCulloughova syndromu (OMIM 604213), autozomálně recesivní poruchy⁸⁸. Mezi další rysy Chudley-McCulloughova syndromu patří těžká sensorineurální ztráta sluchu, mírné opoždění vývoje, částečná ageneze corpus callosum a periventrikulární heterotopie¹⁰⁶.

Cerebelární ageneze

Cerebelární ageneze je charakterizována téměř úplnou absencí cerebelární tkáně⁸⁶. Cerebelární ageneze představuje malformaci založenou na genetickém podkladě (např. Mutacemi v PTF1A) nebo poškozením (např. krvácením, ke kterému dochází během těhotenství nebo v perinatálním období)¹⁰⁷. Všichni pacienti s cerebelární agenezí jsou symptomatictí. Pacienti, kteří přežijí dětství, mají různé stupně cerebelární dysfunkce (ataxie trupu a končetin, dysartrie) i kognitivní poruchy. Novorozenci s cerebelární agenezí by měli být vyšetřeni na diabetes mellitus, protože tato asociace naznačuje mutaci v PTF1A¹⁰⁸.

2.7.3.4. *Abnormality mozečku jako příčina poruch autistického spektra*

Mozeček je již dlouho znám svou důležitostí v motorickém učení a koordinaci. V souladu s rolí v kognitivních funkcích se mozeček ukázal jako jedna z klíčových oblastí mozku postižených nemotorickými poruchami, včetně poruchy autistického spektra a poruchy pozornosti a hyperaktivity. Nedávné poznatky ukázaly, že mozeček vedle řízení motoriky zastává řadu dalších funkcí, včetně pracovní paměti, regulace emocí, načasování odezvy, plánování akce a kontroly pozornosti. Je zajímavé, že narušení těchto funkcí a dysfunkční cerebelární neuroanatomie bylo prokázáno u několika neurovývojových poruch, včetně poruchy autistického spektra (ASD) a poruchy pozornosti a hyperaktivity (ADHD)¹⁰⁹. Studie zkoumající strukturální rozdíly v mozečku in vivo pomocí zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) potvrdily, že k rozvoji ASD přispívá abnormální vývoj mozečku a poranění. Konkrétně narušení prenatálního cerebelárního vývoje může vést ke klíčovým rysům autismu a zase ovlivnit zránění jak cerebelárních struktur, tak i propojených cerebrálních oblastí¹¹⁰.

Poškození mozečku u předčasně narozených dětí bylo spojeno s nástupem příznaků ASD, přičemž nejzávažnější deficity byly spojeny s poškozením vermis. U pacientů s ASD již od 2 let i u dospělých s diagnostikovaným infantilním autismem byl zjištěn nedostatečný vývoj mozečkové vermis (vermální hypoplázie)¹¹¹.

Stejně jako u ASD jsou strukturální cerebelární rozdíly jedním z nejkonzistentnějších nálezů u ADHD^{112,113}. Bylo prokázáno, že závažnost příznaků ADHD se zvyšuje se stupněm redukce vermis mozečku¹¹³⁻¹¹⁵, jakož i s celkovým objemem mozečku a horší klinický výsledek je spojen se sníženým zadním objemem mozečku, což zdůrazňuje ústřední roli mozečku ve symptomatologii ADHD^{116,117}. Mozeček hraje důležitou roli jak v ASD, tak v ADHD, což ukazuje jak překrývající se rozdíly ve struktuře šedé hmoty, tak abnormální funkční aktivaci ovlivňující základní symptomatologii. Dále se zdá, že tyto rozdíly také funkčně ovlivňují širší mozkové sítě i v klidovém stavu. Přestože většina studií naznačuje modifikovatelnou cerebrocerebelární nedostatečnou propojenost u ADHD, nadměrná propojenost byla hlášena ve studiích ASD a metaanalýza kontrastující s oběma poruchami zdůraznila odlišné neuroanatomické profily pro obě. Výsledné narušené vzorce propojení by tedy mohly odrážet kompenzační mechanismus specifický pro poruchu a možná vývojové okno¹¹⁸. Byly také hlášeny jemné sociální rozdíly, které připomínají obtíže pacientů s autistickým spektrem^{119,120}. Vzhledem ke kognitivním obtížím hlášeným u pacientů s ACC není divu, že budou následovat sociální obtíže, protože sociální situace vyžadují rychlé zpracování velmi složitých informací, které se typicky řeší v lateralizovaných oblastech mozku. U pacientů s autismem byly také

hlášeny jemné rozdíly v kalosální neuroanatomii¹²¹. U pacientů s ACC a autismem byla prokázána překrývání základních genetických rizik^{49,50,67}. Novější funkční zobrazovací nástroje, jako je magnetoencefalografie (MEG-I) a traktografie, začínají objasňovat, že jedinci s ACC mají poruchy funkčních spojení mezi specifickými oblastmi v čelní, temenní a týlní kůře a že stupeň „nedostatečné propojenosti“ koreluje s poruchami specifických kognitivních dovedností, zejména rychlosti verbálního zpracování a výkonných funkcí, důležitých pro složitější kognitivní a sociální dovednosti³⁵.

3. Cíle práce

Hlavním cílem této práce bylo posoudit možnosti budoucí implementace 3D ultrazvukového zobrazení hlavy plodu v rámci hodnocení podrobné morfologie ve druhém trimestru. Dalším cílem studie bylo posoudit maternální charakteristiky, které by mohly ovlivnit kvalitu zobrazování.

4. Materiál a metodika

Tato prospektivní observační studie byla provedena v Centru fetální medicíny Gynekologicko-porodnické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2017-2020. V průběhu studie došlo ke sběru dat u 451 jednočetných těhotenství během rutinního skenování anomálií ve 20-22 gestačních týdnech. Těhotenství s prokázanou chromozomální nebo strukturální vadou byla vyloučena. 3D ultrazvukové zobrazování bylo provedeno jediným vyšetřujícím. Transabdominální 3D ultrazvukové získávání objemu mozku plodu bylo prováděno pomocí přístroje Voluson E 10, vybaveného transabdominálním 3D transduktorem 4–8 MHz. 3D techniku použitou k získání ultrazvuku lze popsat třemi hlavními kroky:

1. rovina řezu, který se používá k zahájení snímání objemu,
2. Úhel otáčení mechanického tažení a
3. Kvalita snímání, kterou může operátor měnit a závisí na počtu úseků získaných během akvizice.

Úhel otáčení a kvalita objemu ovlivňují dobu pořízení, a pokud je příliš dlouhá, zvyšuje se pravděpodobnost artefaktů způsobených pohybem plodu¹²². Multiplanární režim je nejčastěji používaným režimem pro zobrazení mozku plodu^{13,20,23,123}. 3D ultrazvukovým vyšetřením abdominální sondou byl získán objem v axiální rovině. Rovina byla zachycena průřezem mozku orientovaným šikmo, pod úhlem 10-30 stupňů od vodorovné roviny, přičemž mozeček byl zobrazen v bližším poli sondy. Datové soubory ze sagitální roviny byly získány přes akustické okno metopického švu, předního fontanelu nebo přes sagitální šev. Všechny získané volumy byly uloženy na pevný disk a byla provedena offline analýza pomocí specializovaného softwaru (4D View, GE). Vyšetřující byl instruován, aby neprodlužoval dobu vyšetření, která by měla trvat maximálně 30 minut vyhrazených pro provedení II. trimestrálního screeningu. Zpočátku byl získán objem šedé stupnice fetálního mozku. Nejdůležitější rovinou je sagitální, která poskytuje přesné informace o intrakraniálních strukturách ve střední linii, jako je corpus callosum a vermis cerebelli. Tuto rovinu je obvykle obtížné získat vzhledem k nepříznivé poloze plodu. Jemnou manipulací hlavy plodu rukou vyšetřujícího je možno zlepšit přístup k intrakraniálním strukturám střední linie a k zabránění akustickému stínu z čelních kostí. Obraz byl zvětšen alespoň na třetinu obrazovky. Akvizice začala, když byly obě struktury, tj. corpus callosum a vermis cerebelli dobře vizualizovány. V případě, že vyšetřující musel ke zlepšení polohy plodu použít obě ruce, se akvizice aktivovala nožním spínačem. Pokud došlo k problému s polohou plodu, použili jsme virtuální sagitální rovinu z axiálního

snímání. Jako druhý krok jsme vyhodnotili příčný pohled na hlavu plodu na úrovni transcerebelární axiální roviny. Tento objem bylo snazší získat, transcerebelární rovina je stejná jako během rutinního screeningu druhého trimestru pomocí 2D ultrazvuku.

Kvalita obrazů byla hodnocena pomocí pětibodové stupnice v každé rovině:

1. nebylo zobrazeno corpus callosum ani vermis cerebella
2. částečné zobrazení corpus callosum nebo vermis cerebella
3. corpus callosum dobře zobrazeno
4. vermis cerebella dobře zobrazeno
5. obě struktury dobře zobrazeny

4.1. Statistické analýzy

Všechny statistické analýzy byly provedeny v softwaru R, verze 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Pro popisné charakteristiky dat byly použity frekvence, procenta, střední hodnoty a standardní odchylky (sd). Normalita dat byla hodnocena vizuálně pomocí histogramů a testována Shapiro-Wilkovým testem. Normalita byla v měřítkových proměnných (věk, BMI) odmítnuta, proto byly pro analýzy použity techniky bez předpokladu normality. Pro porovnání proměnných měřítka mezi skupinami byl použit Wilcoxonův součet hodnot a Kruskal-Wallisův test s Bonferroniho korekcí pro testování více skupin. Porovnání kategoriálních proměnných bylo provedeno pomocí Pearsonova testu χ^2 . K hodnocení prediktorů kvality zobrazování byla použita binární logistická regrese. Úroveň významnosti byla nastavena na $p < 0,05$ pro všechny testy statistické významnosti.

5. Výsledky

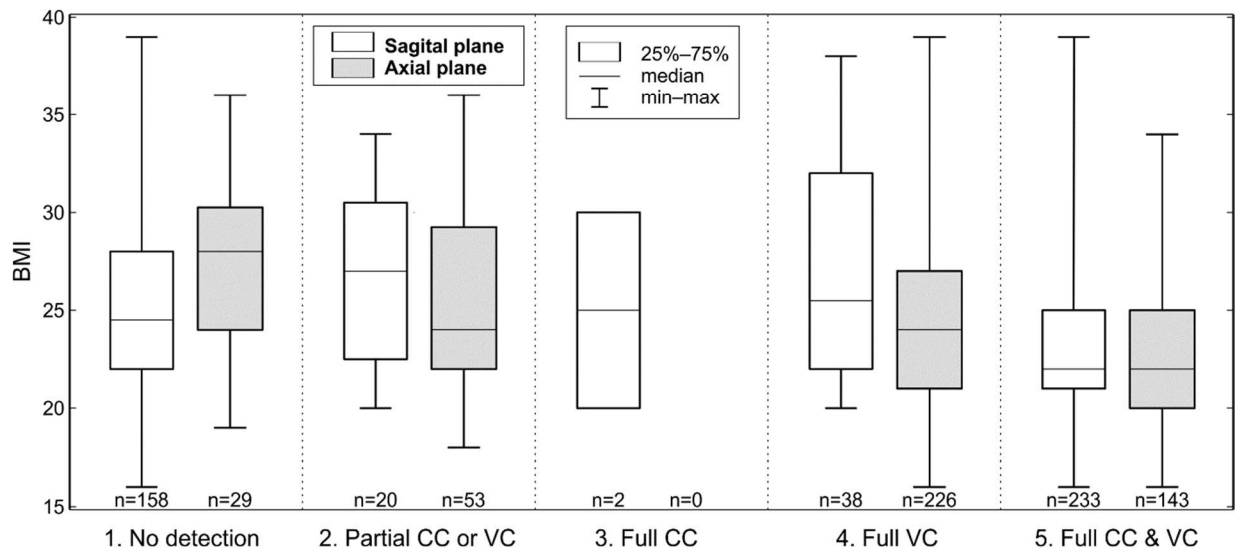
Bylo vyšetřeno celkem 451 normálních těhotenství ve středním gestačním věku 20 týdnů a 5 dnů. Počet vyšetřovaných pacientů se časem zvýšil: Bylo testováno 65 (14,4 %) těhotenství v letech 2017–2018, 84 (18,6 %) v roce 2019 a 302 (67,0 %) v roce 2020. Popisné charakteristiky studovaného vzorku jsou uvedeny v tabulce 1. Corpus callosum i vermis cerebella byly detekovány u více než poloviny vyšetření (51,7 %) v sagitální rovině a téměř třetině (31,7 %) v axiální rovině. U téměř dvou třetin vyšetření (61,9 %) byla možná alespoň částečná detekce v obou rovinách. Obě struktury (corpus callosum a vermis cerebella) byly plně detekovány v sagitální i axiální rovině v 18,6 % vyšetření.

	N (%)	Age				BMI				Parity
		min-max	mean	median	sd	min-max	mean	median	sd	min-max
Total	451 (100)	15-44	29.59	30.0	5.28	16-39	24.49	23.0	4.62	0-6
Sagittal plane quality of images										
1. CC and VC not detected	158 (35.03)	16-41	28.90	29.0	5.31	16-39	25.47*	24.5	4.85	0-6
2. Partial detection of CC or VC	20 (4.43)	20-37	29.60	30.5	4.54	20-34	27.15*	27.0	4.44	0-3
3. CC fully detected	2 (0.44)	26-31	28.50	28.5	3.54	20-30	25.00	25.0	7.07	0-1
4. VC fully detected	38 (8.43)	15-42	28.82	29.0	5.77	20-38	26.95*	25.5	5.47	0-3
5. Both structures fully detected	233 (51.66)	16-44	30.20	30.0	5.21	16-39	23.18	22.0	3.87	0-4
Axial plane quality of images										
1. CC and VC not detected	29 (6.43)	16-38	29.34	29.0	5.41	19-36	27.55*	28.0	4.70	0-2
2. Partial detection of CC or VC	53 (11.75)	17-44	30.26	31.0	5.52	18-36	25.89*	24.0	5.00	0-3
3. CC fully detected	0									
4. VC fully detected	226 (50.11)	15-44	29.19	29.0	5.08	16-39	24.81*	24.0	4.69	0-6
5. Both structures fully detected	143 (31.71)	18-44	30.03	30.0	5.46	16-34	22.83	22.0	3.71	0-4
At least partial detection in both sagittal and axial planes										
Yes	279 (61.86)	15-44	29.99	30.0	5.22	16-39	23.84*	23.0	4.41	0-4
No	172 (38.14)	16-41	28.95	29.0	5.33	16-39	25.53	25.0	4.78	0-6
Fully detected CC and VC in both sagittal and axial planes										
Yes	84 (18.63)	21-44	30.62	30.5	5.22	16-30	21.86*	21.5	3.10	0-3
No	367 (81.37)	15-44	29.36	29.0	5.27	16-39	25.09	24.0	4.71	0-6

Note: sd=standard deviation; CC=corpus callosum; VC=vermis cerebella; *Statistically significant difference ($p<0.05$) between group 5 and other groups in the quality of images, and between groups "Yes" and "No".

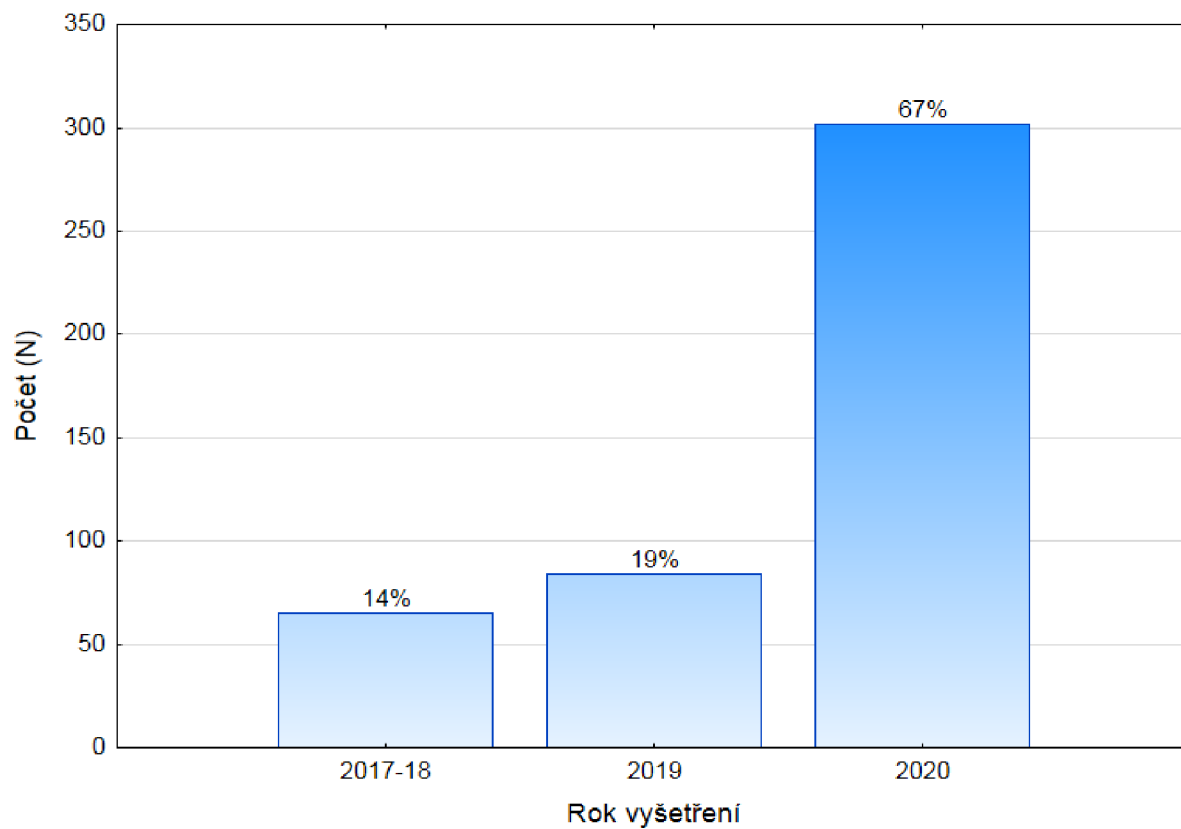
Tabulka 1. Popisné charakteristiky vzorku a neparametrické srovnání mediánů mezi skupinami (Wilcoxonovy součty a Kruskal-Wallisovy testy s Bonferroniho korekcí pro vícenásobné srovnání).

Tabulka 1 rovněž uvádí srovnání charakteristik žen s různou kvalitou zobrazení v sagitální a axiální rovině. Průměrný věk testovaných žen byl 29,6 let (\pm 5,3 let). Věk nebyl signifikantně spojen s kvalitou zobrazení ani v sagitální rovině ($H(4) = 6,33$, $p = 0,18$) ani v axiální rovině ($H(3) = 3,72$, $p = 0,29$). Průměrný BMI u žen byl 24,5 (\pm 4,6). Bylo zjištěno, že BMI je významným prediktorem kvality zobrazování jak v sagitální rovině ($H(4) = 40,89$, $p < 0,001$), tak v axiální rovině ($H(3) = 38,26$, $p < 0,001$). Vizualizace asociace BMI a kvality zobrazování je uvedena na obrázku 1. Pravděpodobnost alespoň částečné detekce corpus callosum nebo vermis cerebella v obou rovinách se zvýšila s každou jednotkou snížení BMI ($OR = 1,08$, 95 % CI: 1,04–1,13, $p < 0,001$). Šance na plně detekované corpus callosum a vermis cerebella v obou rovinách se významně zvýšily také s každou jednotkou poklesu BMI ($OR = 1,25$, 95 % CI: 1,15–1,35, $p < 0,001$). Parita vyšetřovaných žen nebyla významně spojena s kvalitou zobrazování.

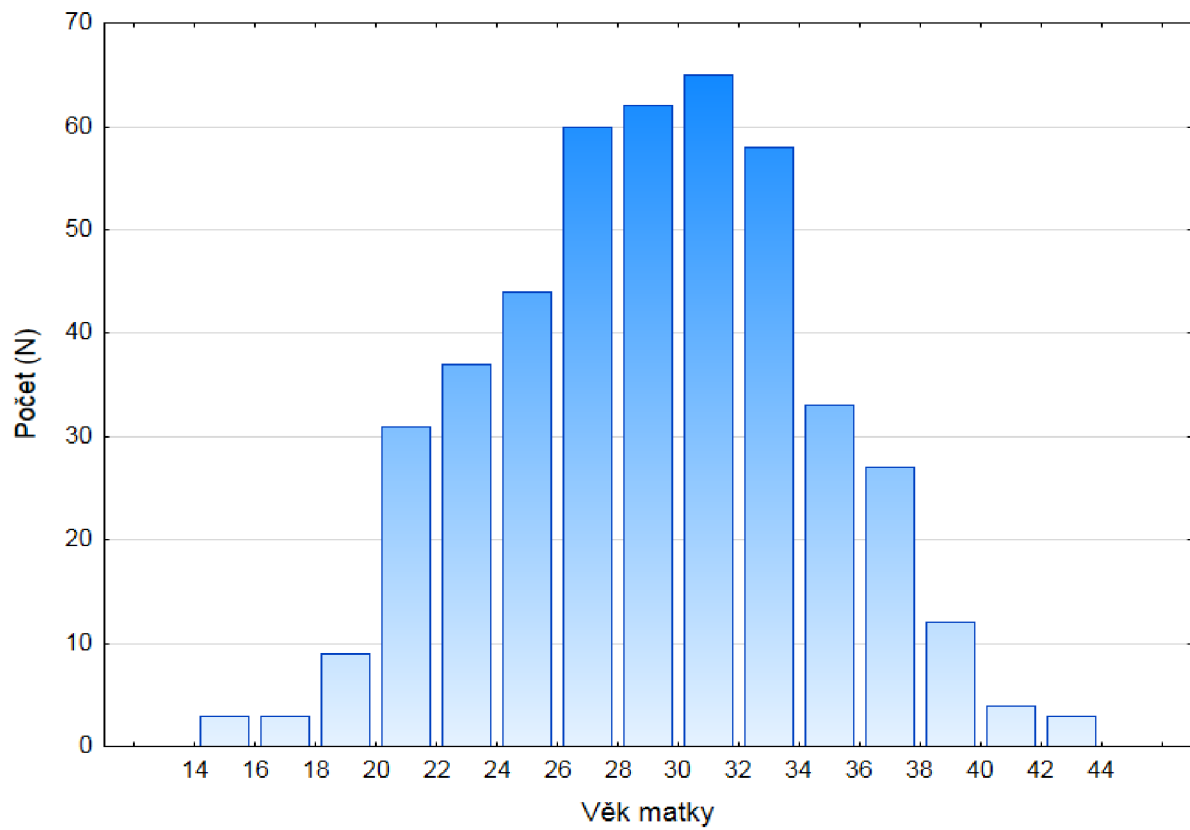


Note: CC=corpus callosum; VC=vermis cerebella

Graf č. 1. Vizualizace asociace BMI a kvality zobrazení v sagitální a axiální rovině.



Graf č. 2. Vzdávající trend počtu provedených vyšetření.



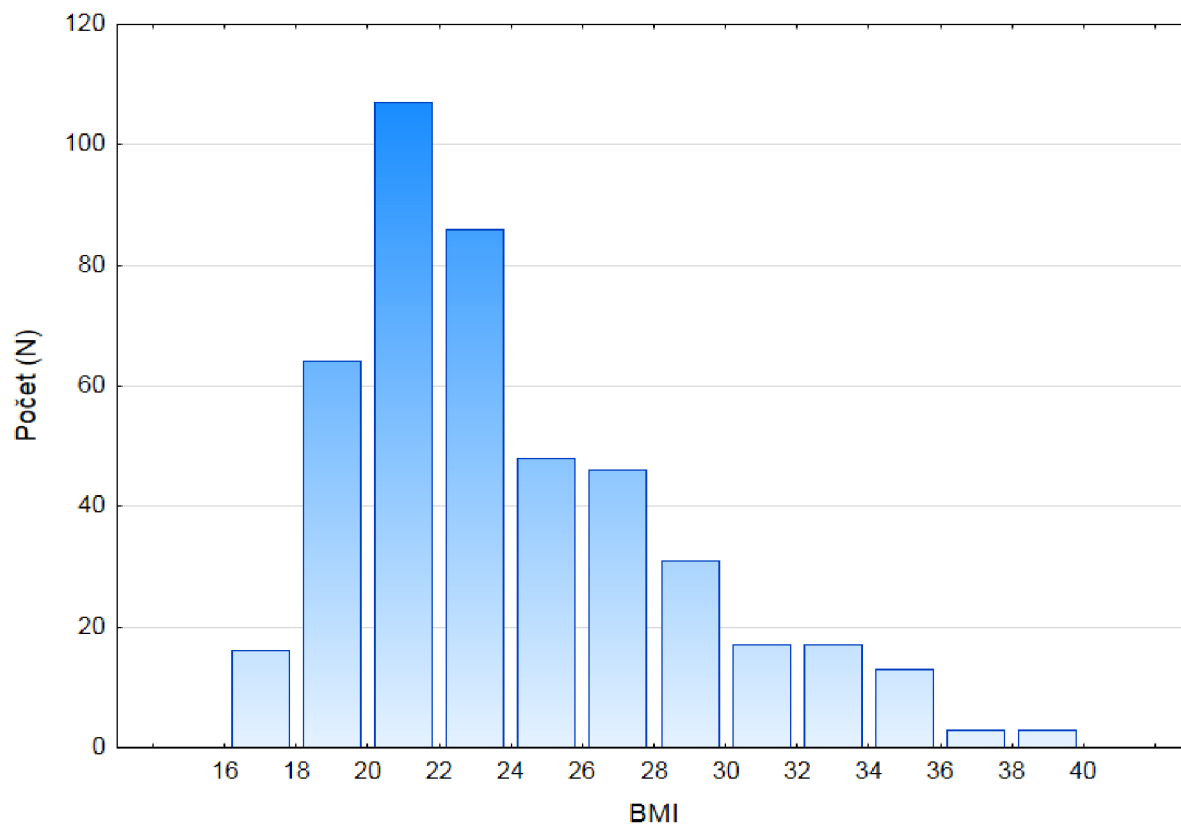
Graf č.3. Histogram věků matek v době vyšetření kategorizovaném po dvou letech. Věk matky není asociován s kvalitou zobrazení v sagitálním ani axiálním řezu ($p > 0.05$).

Parita	N	%
0	199	44.12
1	189	41.91
2	49	10.86
3	10	2.22
4	3	0.67
6	1	0.22

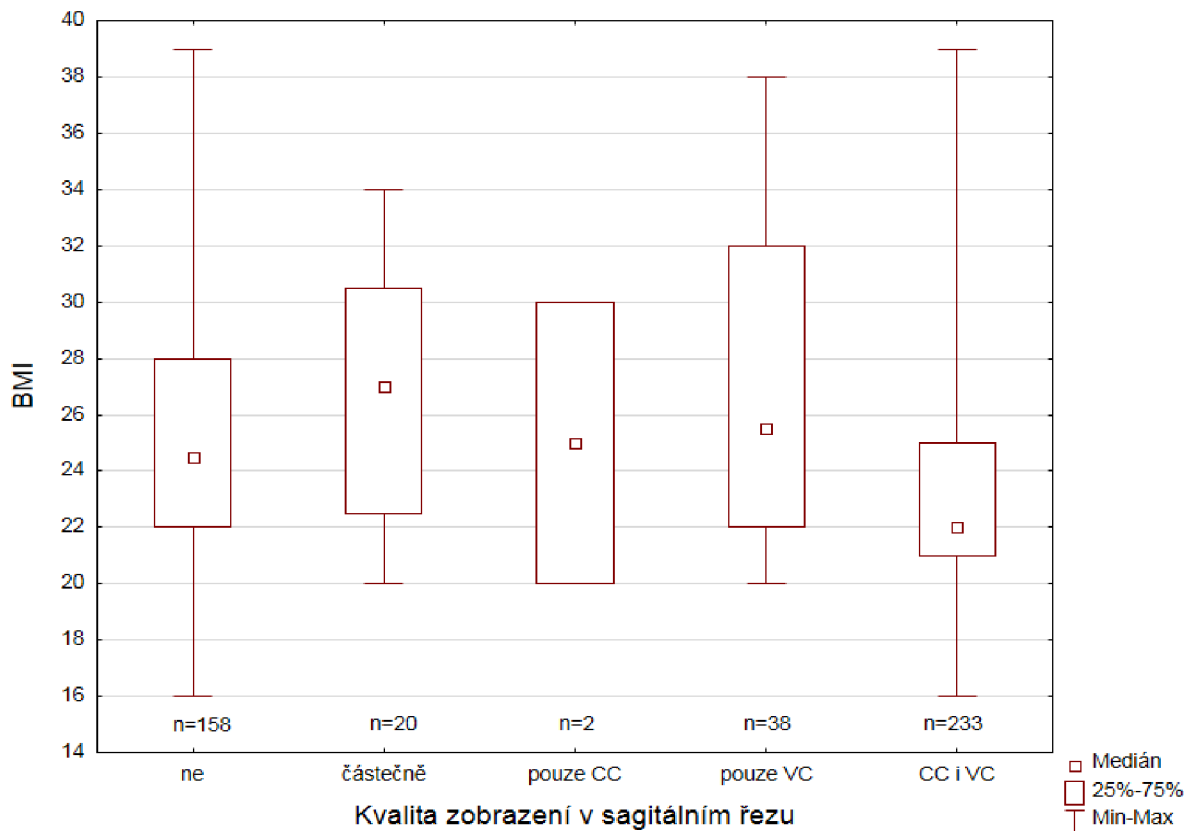
Tabulka 2: Parita těhotenství není asociována s kvalitou zobrazení (Spearmanova neparametrická korelace $r = 0.08$, $p = 0.08$).

Kvalita zobrazení	Sagitální řez		Axiální řez	
	N	%	N	%
1. nezobrazeno	158	35.03	29	6.43
2. částečně zobrazeno CC/VC	20	4.43	53	11.75
3. zobrazeno pouze CC	2	0.44	0	0.00
4. zobrazeno pouze VC	38	8.43	226	50.11
5. zobrazeno CC i VC	233	51.66	143	31.71

Tabulka 3: Neparametrická (Spearmanova) korelace mezi kvalitou v obou řezech je nízká ($r = 0.13$), ale statisticky významná ($p = 0.006$).

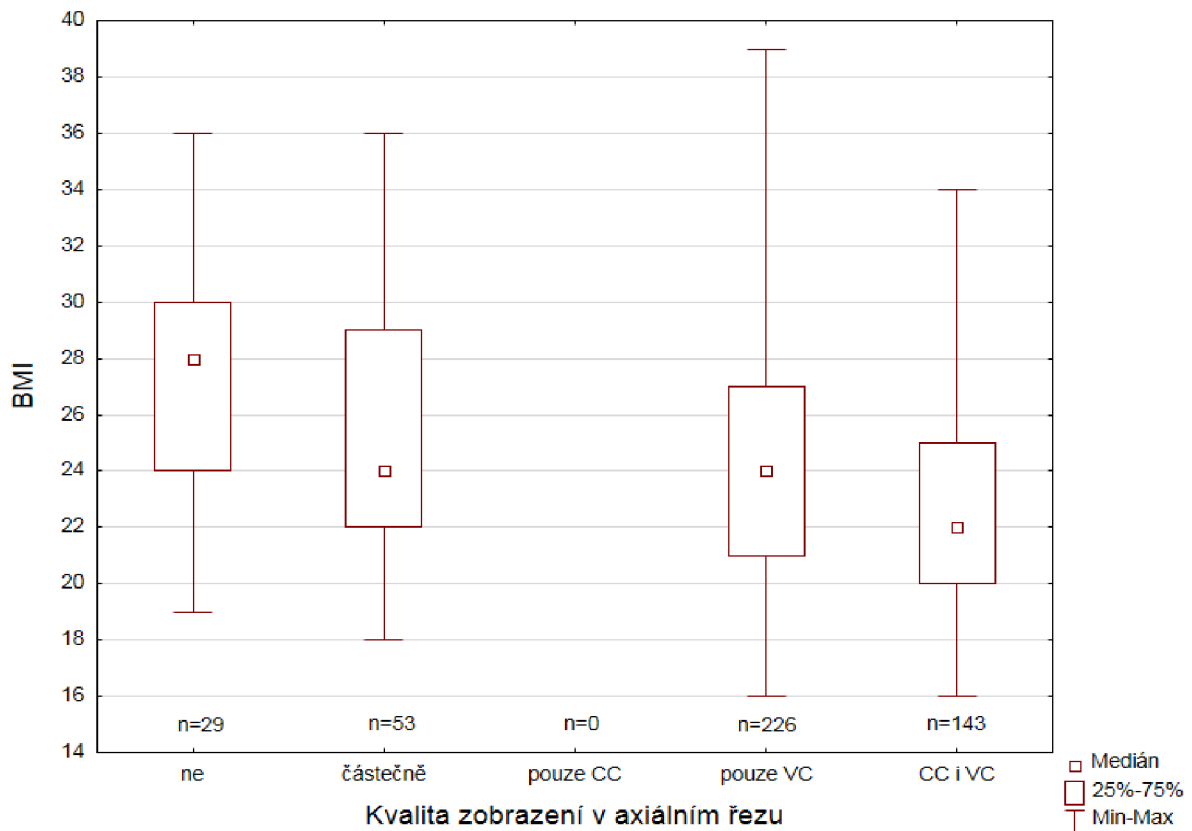


Graf č. 4. Vliv BMI na kvalitu zobrazení v obou řezech. Nejvyššího počtu zobrazení bylo dosaženo u pacientek s BMI 20 až 24.



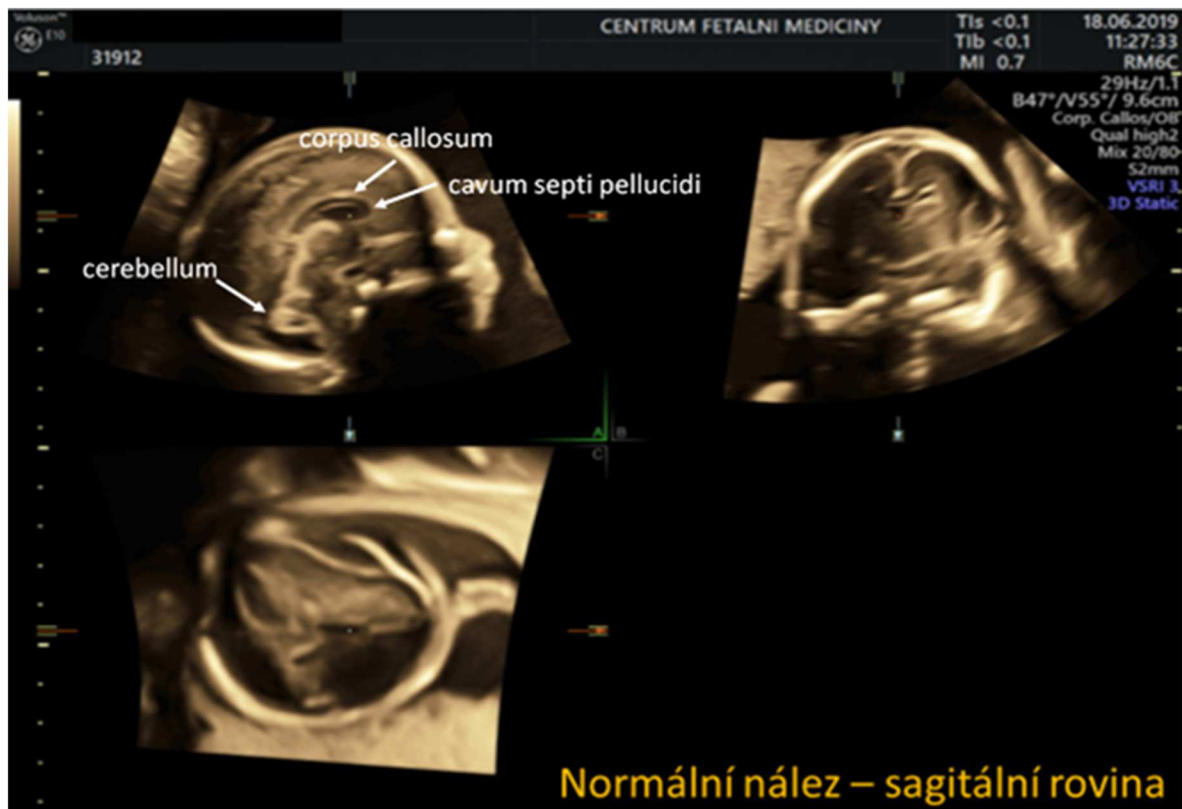
Graf č. 5. Vliv BMI na zobrazení v sagitální rovině

Skupina, u které lze zobrazit CC i VC, má signifikantně nižší hodnoty BMI než všechny ostatní skupiny (Kruskal-Wallisův test s Bonferroniho korekcí, $p < 0.001$). Skupina „pouze CC“ nebyla zahrnuta do analýzy kvůli malému počtu měření.



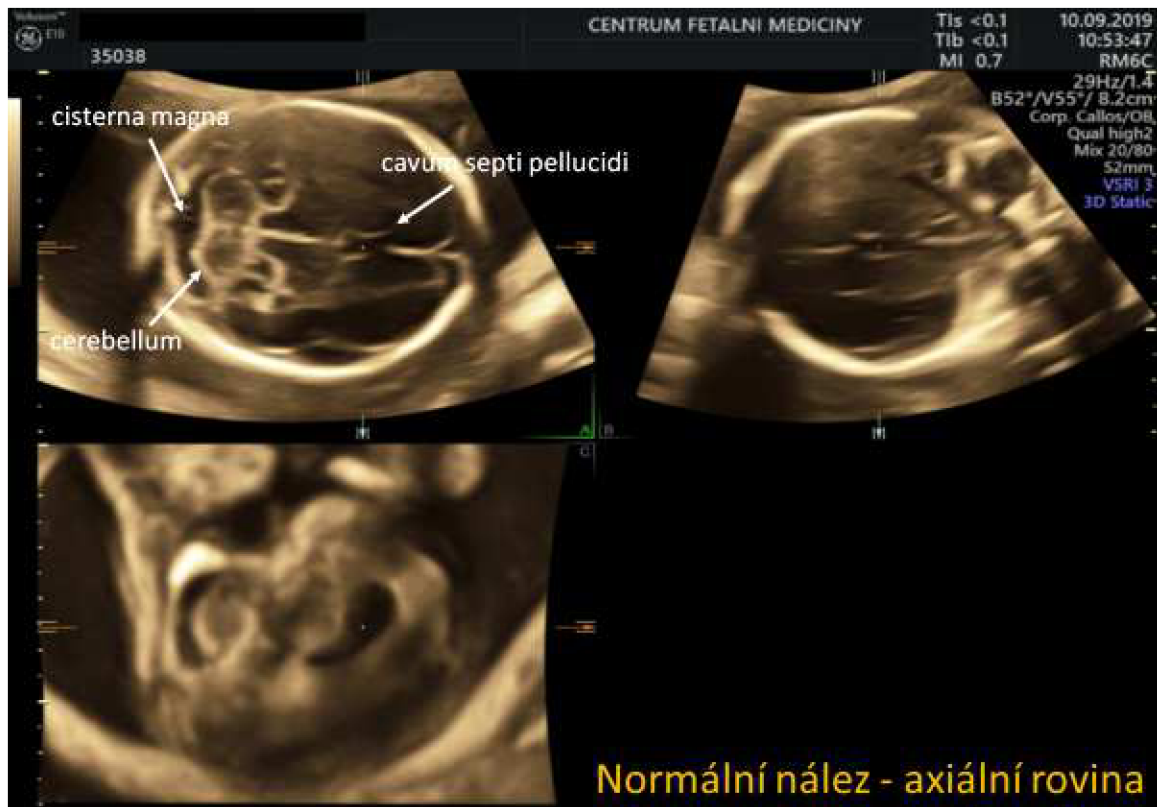
Graf č. 6. Vliv BMI na zobrazení v axiální rovině

Skupina, u které lze zobrazit CC i VC, má signifikantně nižší hodnoty BMI než všechny ostatní skupiny (Kruskal-Wallisův test s Bonferroniho korekcí, $p < 0.001$). Skupina „pouze CC“ nebyla zahrnuta do analýzy ($n=0$).

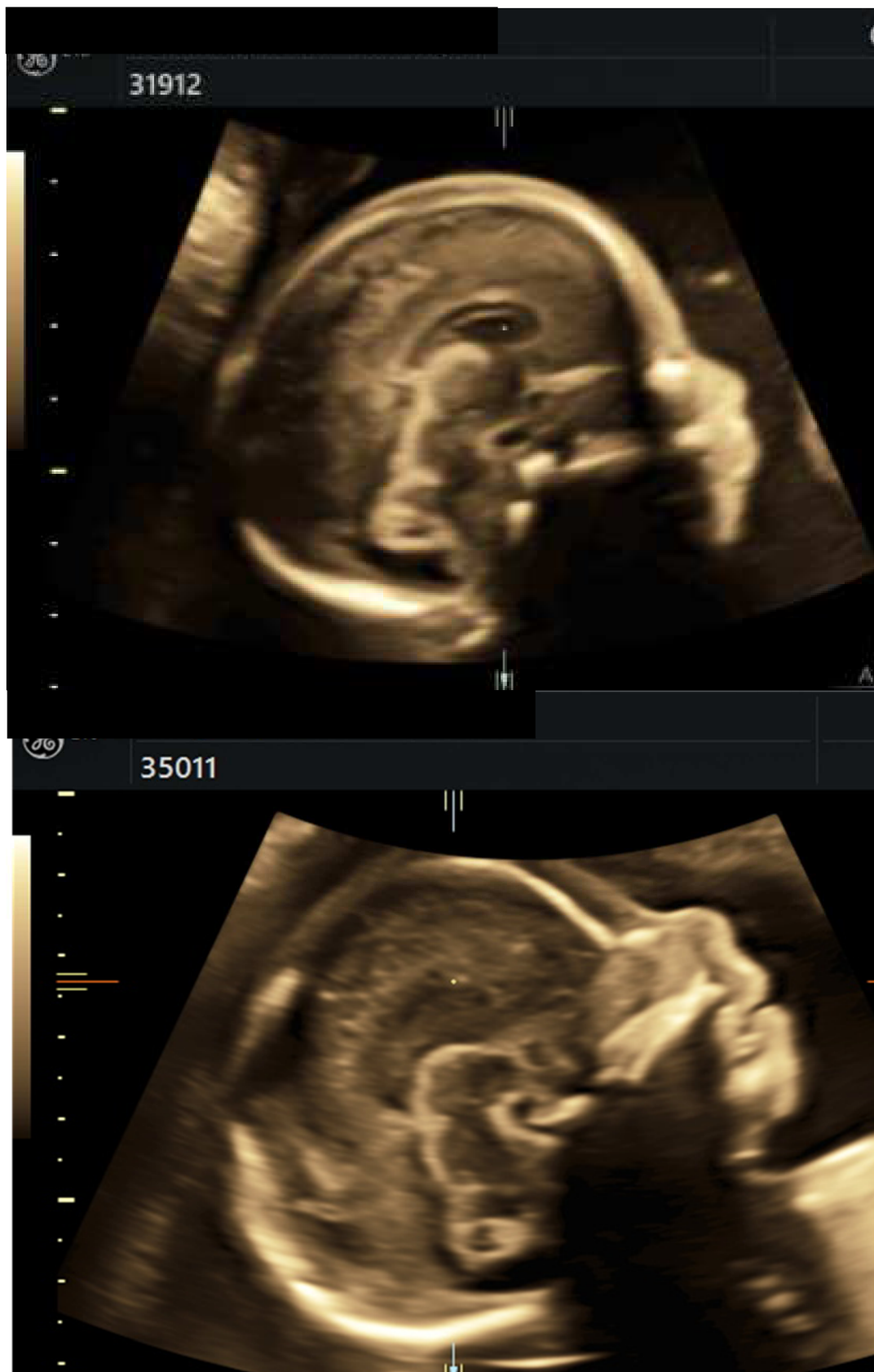


Obr. 3. Sagitální rovina snímání středových struktur mozku plodu

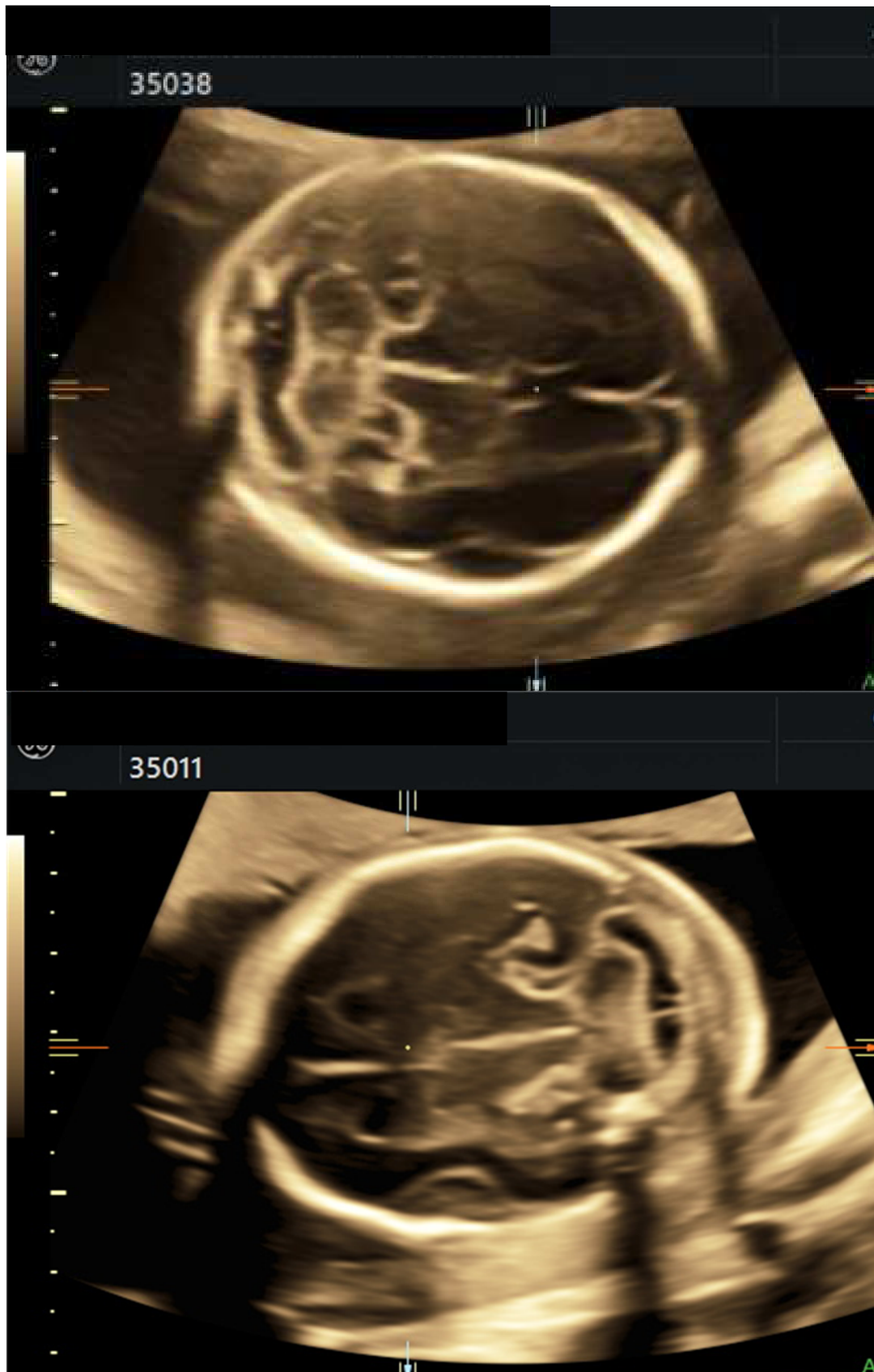
Multiplanární mód: je zobrazení tří ortogonálních obrazů, respektive rovin řezu vyšetřovanou oblastí. Tento typ zpracování objemových dat je první a základní, teprve po něm začíná v indikovaných případech prostorová rekonstrukce či jiné zpracování dat. Umožňuje rotaci a posun ve všech zobrazených rovinách, ve středu obrázků je umístěn referenční bod, ve kterém se všechny tři ortogonální roviny navzájem protínají.



Obr. 4. Axiální rovina snímání středových struktur mozku plodu



Obr. 5. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v sagitální rovině ve 3D zobrazení.



Obr. 6. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v axiální rovině ve 3D zobrazení.



Obr. 7. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v koronální rovině ve 3D zobrazení.

6. Diskuze

Ultrazvukové hodnocení mozku plodu představuje velmi důležitou součást screeningu strukturálních defektů. Mezinárodní společnost pro ultrazvuk v porodnictví a gynekologii (ISUOG)¹²⁴ zveřejnila Praktickou příručku pro rutinní vyšetření mozku plodu během skenování anomálií ve druhém trimestru. Je založen na transabdominálním vyhodnocení tří axiálních rovin mozku plodu (transventrikulární, transthalamická a transcerebelární rovina). Tyto roviny umožňují vyhodnocení více struktur, včetně tvaru hlavy plodu, středové linie falxu, thalami, cavum septi pellucidi (CSP), postranních komor s choroidními plexy, mozečku a cisterna magna a umožňují provedení biometrie hlavy plodu¹²⁴.

Ultrazvukové zobrazování představuje hlavní metodu pro hodnocení vývoje mozku plodu. Jeho cennými vlastnostmi jsou bezpečnost, hospodárnost, reálný čas a reprodukovatelnost. V současné době je diagnostika ageneze corpus callosum založena hlavně na dvourozměrném (2D) ultrazvukovém vyšetření⁷⁸. Kvalita obrazu může být ovlivněna mnoha faktory, jako je poloha plodu, BMI pacienta, gestační týden, zkušenosti lékaře nebo množství a množství plodové vody. Detekce ageneze corpus callosum v axiální rovině je založena pouze na nepřímých známkách, jako je absence cavum septi pellucidi, změny v postranních komorách, expanze třetí komory a echo mezi laterální komorou a falxem^{125,126}. Tyto nepřímé příznaky však nejsou vždy přítomny v době provádění a mohou se projevit v pozdějších fázích těhotenství. Přímé hodnocení corpus callosum není součástí provádění podrobné morfologie ve II. trimestru¹²⁷. V posledních letech se objevilo trojrozměrné (3D) ultrazvukové zobrazování, které umožňuje získat celý objem prostorových ultrazvukových informací, které lze zkoumat v reálném čase nebo uložit pro offline analýzu¹²⁸. Tato technika umožňuje simultánní prezentaci zkoumané struktury ve všech 3 ortogonálních rovinách. Jedním z nejdůležitějších pohledů během vyšetření mozku plodu je sagitální rovina, která poskytuje jedinečné informace o intrakraniálních strukturách, jako je corpus callosum a cerebelární vermis. Tuto skenovací rovinu je však obtížné získat pomocí 2D ultrazvuku¹²⁴.

Naše výsledky ukazují, že 3D zobrazení lze snadno implementovat do rutinního screeningu. Téměř ve všech případech jsme byli schopni prozkoumat alespoň jednu ze studovaných struktur v axiální rovině. Pouze u třetiny pacientů jsme byli schopni zobrazit corpus callosum jako jedinou sonolucenční strukturu ve tvaru čárky, vyznačenou nadřazenou echogenní linií.

Sagitální akvizice skrz předního fontanelu byla možná přibližně u dvou třetin pacientů. Pokud se podaří zobrazit, vidíme obě struktury ve vysoké kvalitě asi u poloviny pacientů z důvodu obtížně dosažitelné adekvátní sagitální akvizice u plodů v poloze podélné hlavičkou. Během snímání objemů jsme nebyli schopni změnit jejich polohu a získat přístup ze sagitálního řezu v přijatelném časovém rozmezí. Pokud došlo k problému s polohou plodu, použili jsme virtuální sagitální rovinu z axiálního snímání. V tomto případě je zobrazení corpus callosum poměrně obtížné a obvykle neumožňuje rozlišení mezi corpus callosum a cavum septi pellucidi. Obvykle se zobrazuje jako sonolucenční struktura ve tvaru čárky, shora ohraničenou echogenní linií. Jen zřídka je za dobrých podmínek vizualizace corpus callosum viděn jako sonolucenční proužek vložený mezi dolní dutinu septi pellucidi a horní střední linii¹²⁵. Plody v poloze podélné koncem pánevním umožnily snadné získání ve všech rovinách.

Kvalita 3D zobrazování je srovnatelná s 2D zobrazováním a navíc dokáže lépe zobrazit strukturální anomálie ve více rovinách než tradiční 2D ultrazvuk^{47,96}. Ukázalo se, že 3D ultrazvuk je užitečný při detekci anomálií mozku, zejména co se týče středových struktur mozku a abnormalit struktur zadní jámy lební^{2,5,6,11,15,18,125-129,132}. Příčný pohled na hlavu plodu nám poskytuje dobré informace o vermis cerebella, ale méně o corpus callosum. Zobrazení zadní jámy lební je ovlivněna akustickým stínem baze lební. Lze jej zlepšit nastavením úhlu snímání asi 45 stupňů mezi dopadajícím ultrazvukovým paprskem a středovou čarou.

Anomálie u plodů s prenatalní diagnostikovanou zvětšenou zadní jámou lební (PF) jsou Dandy – Walkerova malformace s prevalencí asi 1 ze 30 000 porodů; megacisterna magna s neznámou prevalencí; Blake pouch cysta s prevalencí 1 z 1 000 porodů; izolovaná hypoplazie vermis mozečku, ageneze vermis mají neznámou prevalenci; arachnoidální cysta PF má prevalenci 1 ze 100 narozených; a hypoplazie mozečku. V případě zvětšené zadní jámy lební by měla být snaha provést co nejpřesnější diagnostiku vady. Pojem „varianta Dandy – Walker“ by se již neměl používat. Plody se zvětšenou zadní jámou lební lze detekovat prenatalním ultrazvukovým screeningem. Diagnostická kritéria se změnila a přesná klasifikace zůstává výzvou. Diagnostické možnosti (získání objemových dat pomocí 3 D, MRI) se zlepšily, ale nemusí však spolu korelovat^{5,18}.

3D rekonstrukce mozku plodu abdominální sondou může poskytnout podrobné vyhodnocení anatomie mozku plodu¹³⁰. Tato studie byla plánována v souvislosti s pilotním projektem Frisové a kol.³³, kteří hodnotili, která 3D technika pro získávání a následné zpracování datových souborů fetálního mozku by byla nejjednodušší a nejspolehlivější. Ve své studii Frisova et al. dospěla k závěru, že nejlepší technika pro vizualizaci corpus callosum a

vermis mozečku v jediném snímku zahrnovala 3D akvizici objemových dat skrz sagitální šev s následným zpracováním pomocí rekonstrukce 3D OVIX. Pořizování dat bylo snazší v sagitálním řezu přes přední fontanelu a tyto obrázky byly v hodnocení kvality na druhém místě. Zahrnutí dalších sagitálních pohledů by umožnilo v přiměřené kvalitě zobrazit struktury v 90 % případů³³. Frisova a kol. dospěli k závěru, že získání 3D objemů v sagitální rovině přinese vyšší efektivitu screeningu než získání přesných 2D sagitálních řezů. 3D techniku lze aplikovat „v reálném čase“ během vyšetřování podrobné morfologie plodu. Nevyžaduje dlouhý čas pro pozdější off-line zpracování, což v klinické praxi často přináší obrovskou časovou zátěž.

Poté, co Frisova a kol. našli nejvhodnější techniku pro rutinní screening, se naše současná studie pokusila odpovědět na otázku, zda je tato technika implementovatelná jako součást rutinního skenování ve druhém trimestru. Výsledky této studie ukazují, že vyšetřující dokázal téměř ve všech případech zkoumat alespoň jednu ze studovaných struktur v axiální rovině a ve vysokém podílu byla alespoň částečná detekce struktur v obou rovinách. Podle subjektivního hodnocení vyšetřujícího navíc použití 3D zobrazování umožnilo zlepšit diagnostickou kvalitu u všech vyšetřovaných pacientek. Plasencia et al.¹⁹ použili 3D transabdominální ultrazvuk u 150 plodů ve 20. - 23. týdnu gestačního věku a zjistili, že zobrazení corpus callosum lze snadno získat u plodu obráceného k sondě. Rovněž bylo prokázáno, že rychlost zobrazení corpus callosum byla také odlišná po rekonstrukci corpus callosum různými úhly a rovinami¹⁹. Vinals et al.² zobrazil corpus callosum skrz čelní šev s použitím tomografického ultrazvukového zobrazování. Rychlost a kvalita corpus callosum byly všechny vyšší ve srovnání s ostatními 3D metodami².

Pilu a kol.¹²⁸ zjistili, že 2D ultrazvukové vyšetření bylo vynikající kvality, protože vždy bylo zobrazeno corpus callosum jako tenký sonolucenční proužek s dobře definovanými echogenními obrysy překrývajícími cavum septi pellucidi. Ve 3D středních rovinách nebylo možné corpus callosum jasně odlišit od cavum septi pellucidi¹²⁸. Užitečnou doplňkovou metodou k 2D ultrazvuku v reálném čase by mohla být offline analýza souborů 3D objemových dat¹²⁹.

7. Závěr

Tato studie prokázala, že 3D získávání obrazu fetálního mozku je prospěšné při hodnocení corpus callosum pomocí primárně sagitální roviny a je schopno poskytnout důležité informace o zadní jámě lební. Jasnou výhodou této techniky ve srovnání s 2D ultrazvukovým zobrazováním je, že mozek plodu může být postupně snímán ve všech třech paralelních ortogonálních rovinách. 3D ultrazvuk umožňuje možnost off-line analýzy. Můžeme zkonstruovat roviny, které může být obtížné získat při 2D zobrazování. Offline analýza souborů 3D objemových dat jeví jako spolehlivá metoda, kterou lze použít při hodnocení mozkových anomálií a mohla by být užitečným doplňkem 2D ultrazvuku.

Věk matky a její parita neměla vliv na kvalitu 3D zobrazení. Bylo zjištěno, že BMI je jediným významným prediktorem kvality zobrazování jak v sagitální rovině, tak v axiální rovině. Vysoké hodnoty BMI před a během těhotenství jsou spojeny s několika možnými riziky pro matku i dítě, např. gestační hypertenze, cukrovka, preeklampsie, deprese, větší riziko předčasného porodu. Systematický přehled rovněž uváděl vyšší riziko vrozených vad plodu u žen s vyšším BMI. Vyšší riziko vrozených vad plodu spolu se zhoršenou kvalitou zobrazování během těhotenského screeningu může mít pro těhotné ženy s vysokými hodnotami BMI nepříjemné následky. Je důležité snížit riziko nepříznivého vlivu vysokého BMI na zdraví matek a jejich plodů. Informace o riziku spojeném s vysokými hodnotami BMI jsou důležité při poradenství ženám plánujícím těhotenství. Ženy s vysokým BMI by měly být nabádaní k redukci hmotnosti dříve, než otěhotní, a mělo by jim být doporučeno snížit přírůstek hmotnosti během těhotenství. Informace o riziku spojeném s vysokými hodnotami BMI jsou důležité při poradenství ženám plánujícím těhotenství.

8. Literatura

1. Kuo HC, Chang FM, Wu CH, Yao BL, Liu CH. The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:880-6.
2. Vinals F, Munoz M, Naveas R, Giuliano A. Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:162-8.
3. Baba K, Satoh K, Sakamoto S, Okai T, Ishii S. Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *J Perinat Med* 1989;17:19-24.
4. Monteagudo A, Reuss ML, Timor-Tritsch IE. Imaging the fetal brain in the second and third trimesters using transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1991;77:27-32.
5. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: 'navigating' in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:307-13.
6. Salman MM, Twining P, Mousa H, et al. Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume datasets in the diagnosis of fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:165-9.
7. Malingier G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1041-3.
8. Merz E, Bahlmann F, Weber G, Macchiella D. Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med* 1995;23:213-22.
9. Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1243-70.
10. Hafner E, Bock W, Zoder G, Schuchter K, Rosen A, Plattner M. Prenatal diagnosis of unilateral megalencephaly by 2D and 3D ultrasound: a case report. *Prenat Diagn* 1999;19:159-62.
11. Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, et al. Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:635-9.
12. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med* 2007;35:10-27.
13. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Three and four-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:157-75.
14. Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? *J Ultrasound Med* 2005;24:1599-624.

15. Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:482-9.
16. Pilu G, Ghi T, Carletti A, Segata M, Perolo A, Rizzo N. Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:233-45.
17. Lee YM, Simpson LL. Major fetal structural malformations: the role of new imaging modalities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;145C:33-44.
18. Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Keeler SM, Timor-Tritsch IE. A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:201 e1-5.
19. Plasencia W, Dagklis T, Borenstein M, Csapo B, Nicolaides KH. Assessment of the corpus callosum at 20-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:169-72.
20. Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W. Second trimester fetal neurosonography: reconstructing cerebral midline anatomy and anomalies using a novel three-dimensional ultrasound technique. *Prenat Diagn* 2014;34:75-83.
21. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, et al. An algorithm based on OmniView technology to reconstruct sagittal and coronal planes of the fetal brain from volume datasets acquired by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:158-64.
22. Visentainer M, Araujo Junior E, Rolo LC, Nardoza LM, Moron AF. [Assessment of length and area of corpus callosum by three-dimensional ultrasonography]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010;32:573-8.
23. Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohi J, Pellicer A, Serra V. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:503-8.
24. Rizzo G, Abuhamad AZ, Benacerraf BR, et al. Collaborative study on 3-dimensional sonography for the prenatal diagnosis of central nervous system defects. *J Ultrasound Med* 2011;30:1003-8.
25. Haratz KK, Oliveira PS, Rolo LC, et al. Fetal cerebral ventricle volumetry: comparison between 3D ultrasound and magnetic resonance imaging in fetuses with ventriculomegaly. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1384-91.
26. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:128-33.
27. Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, Shalev J, Ben-Rafael Z, Copel JA. Fetal transcerebellar diameter in Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89:534-7.

28. Araujo Junior E, Guimaraes Filho HA, Pires CR, Nardoza LM, Moron AF, Mattar R. Validation of fetal cerebellar volume by three-dimensional ultrasonography in Brazilian population. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:5-11.
29. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2000;26:981-8.
30. Araujo Junior E, Passos AP, Bruns RF, Nardoza LM, Moron AF. Reference range of fetal cisterna magna volume by three-dimensional ultrasonography using the VOCAL method. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:1023-8.
31. Kim MS, Jeanty P, Turner C, Benoit B. Three-dimensional sonographic evaluations of embryonic brain development. *J Ultrasound Med* 2008;27:119-24.
32. Rolo LC, Araujo Junior E, Nardoza LM, de Oliveira PS, Ajzen SA, Moron AF. Development of fetal brain sulci and gyri: assessment through two and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:149-58.
33. Frisova V, Srutova M, Hyett J. 3-D Volume Assessment of the Corpus Callosum and Cerebellar Vermis Using Various Volume Acquisition and Post-Processing Protocols. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:199-207.
34. Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:409-20.
35. Hinkley LB, Marco EJ, Findlay AM, et al. The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS One* 2012;7:e39804.
36. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989;112 (Pt 3):799-835.
37. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychol Rev* 2005;15:59-71.
38. Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. *Brain* 2004;127:2080-9.
39. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006;3:e265.
40. Melbourne A, Kendall GS, Cardoso MJ, et al. Preterm birth affects the developmental synergy between cortical folding and cortical connectivity observed on multimodal MRI. *Neuroimage* 2014;89:23-34.
41. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *J Neurodev Disord* 2011;3:3-27.

42. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:287-99.
43. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:337 e1-5.
44. Siffredi V, Anderson V, Leventer RJ, Spencer-Smith MM. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: a systematic review. *Dev Neuropsychol* 2013;38:36-57.
45. Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Fisch C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr Neurosci* 1985;12:101-3.
46. Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1992;39:929-43.
47. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495-500.
48. Dobyns WB. Absence makes the search grow longer. *Am J Hum Genet* 1996;58:7-16.
49. Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ, Richards LJ. Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Brain* 2014;137:1579-613.
50. Sajan SA, Fernandez L, Nieh SE, et al. Both rare and de novo copy number variants are prevalent in agenesis of the corpus callosum but not in cerebellar hypoplasia or polymicrogyria. *PLoS Genet* 2013;9:e1003823.
51. Bedeschi MF, Bonaglia MC, Grasso R, et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. *Pediatr Neurol* 2006;34:186-93.
52. Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, et al. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2501-11.
53. de Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012;367:1921-9.
54. Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M, et al. Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age. *Pediatr Res* 2011;69:249-54.
55. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
56. Pashaj S, Merz E, Wellek S. Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:691-8.

57. Iai M, Tanabe Y, Goto M, Sugita K, Niimi H. A comparative magnetic resonance imaging study of the corpus callosum in neurologically normal children and children with spastic diplegia. *Acta Paediatr* 1994;83:1086-90.
58. Mercuri E, Jongmans M, Henderson S, et al. Evaluation of the corpus callosum in clumsy children born prematurely: a functional and morphological study. *Neuropediatrics* 1996;27:317-22.
59. Rademaker KJ, Lam JN, Van Haastert IC, et al. Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. *Semin Perinatol* 2004;28:279-87.
60. Park HW, Yoon HK, Han SB, et al. Brain MRI measurements at a term-equivalent age and their relationship to neurodevelopmental outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:599-603.
61. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 2010;20:327-48.
62. Young JM, Powell TL, Morgan BR, et al. Deep grey matter growth predicts neurodevelopmental outcomes in very preterm children. *Neuroimage* 2015;111:360-8.
63. van Uitert EM, Exalto N, Burton GJ, et al. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Hum Reprod* 2013;28:1753-61.
64. Kan E, Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. The association of growth impairment with neurodevelopmental outcome at eight years of age in very preterm children. *Early Hum Dev* 2008;84:409-16.
65. Sutter K, Engstrom JL, Johnson TS, Kavanaugh K, Ifft DL. Reliability of head circumference measurements in preterm infants. *Pediatr Nurs* 1997;23:485-90.
66. Anderson NG, Laurent I, Cook N, Woodward L, Inder TE. Growth rate of corpus callosum in very premature infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2685-90.
67. Hagmann CF, Robertson NJ, Acolet D, et al. Cerebral measurements made using cranial ultrasound in term Ugandan newborns. *Early Hum Dev* 2011;87:341-7.
68. Imamoglu EY, Gursoy T, Ovali F, Hayran M, Karatekin G. Nomograms of cerebellar vermis height and transverse cerebellar diameter in appropriate-for-gestational-age neonates. *Early Hum Dev* 2013;89:919-23.
69. Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, et al. Brain and ventricles in very low birth weight infants at term: a comparison among head circumference, ultrasound, and magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2009;123:617-26.
70. Melamed N, Yogev Y, Danon D, Mashiach R, Meizner I, Ben-Haroush A. Sonographic estimation of fetal head circumference: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:65-71.

71. Roelants JA, Koning IV, Raets MM, et al. A New Ultrasound Marker for Bedside Monitoring of Preterm Brain Growth. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1516-22.
72. Koning IV, Roelants JA, Groenenberg IAL, et al. New Ultrasound Measurements to Bridge the Gap between Prenatal and Neonatal Brain Growth Assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1807-13.
73. Panigrahy A, Barnes PD, Robertson RL, Sleeper LA, Sayre JW. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral white matter volume. *Pediatr Radiol* 2005;35:1199-207.
74. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:343-7.
75. Rizzo G, Pietrolucci ME, Capponi A, Arduini D. Assessment of corpus callosum biometric measurements at 18 to 32 weeks' gestation by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2011;30:47-53.
76. Klebermass-Schrehof K, Aumuller S, Goeral K, et al. Biometry of the corpus callosum assessed by 3D ultrasound and its correlation to neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *J Perinatol* 2017;37:448-53.
77. Callen PW, Callen AL, Glenn OA, Toi A. Columns of the fornix, not to be mistaken for the cavum septi pellucidi on prenatal sonography. *J Ultrasound Med* 2008;27:25-31.
78. Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:549-53.
79. Jou HJ, Shyu MK, Wu SC, Chen SM, Su CH, Hsieh FJ. Ultrasound measurement of the fetal cavum septi pellucidi. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:419-21.
80. Pilu G, Tani G, Carletti A, Malaigia S, Ghi T, Rizzo N. Difficult early sonographic diagnosis of absence of the fetal septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:70-2.
81. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Santoso P, Curcio J, Abulafia O. Prenatal diagnosis of dilated cavum septum pellucidum et vergae. *Am J Perinatol* 2004;21:247-51.
82. Santo S, D'Antonio F, Homfray T, et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:513-21.
83. Palmer EE, Mowat D. Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C:184-97.
84. Bosemani T, Orman G, Boltshauser E, Tekes A, Huisman TA, Poretti A. Congenital abnormalities of the posterior fossa. *Radiographics* 2015;35:200-20.

85. Boltshauser E. Cerebellum-small brain but large confusion: a review of selected cerebellar malformations and disruptions. *Am J Med Genet A* 2004;126A:376-85.
86. Poretti A, Prayer D, Boltshauser E. Morphological spectrum of prenatal cerebellar disruptions. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:397-407.
87. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A* 2013;161A:2726-33.
88. Doherty D, Millen KJ, Barkovich AJ. Midbrain and hindbrain malformations: advances in clinical diagnosis, imaging, and genetics. *Lancet Neurol* 2013;12:381-93.
89. Poretti A, Meoded A, Rossi A, Raybaud C, Huisman TA. Diffusion tensor imaging and fiber tractography in brain malformations. *Pediatr Radiol* 2013;43:28-54.
90. Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab* 2003;80:36-53.
91. Kumar R, Jain MK, Chhabra DK. Dandy-Walker syndrome: different modalities of treatment and outcome in 42 cases. *Childs Nerv Syst* 2001;17:348-52.
92. Alexiou GA, Sfakianos G, Prodromou N. Dandy-Walker malformation: analysis of 19 cases. *J Child Neurol* 2010;25:188-91.
93. Boddaert N, Klein O, Ferguson N, et al. Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation. *Neuroradiology* 2003;45:320-4.
94. Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:256-67.
95. Cornips EM, Overvliet GM, Weber JW, et al. The clinical spectrum of Blake's pouch cyst: report of six illustrative cases. *Childs Nerv Syst* 2010;26:1057-64.
96. Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A, Carini S. Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. Mega cisterna magna and persisting Blake's pouch: two separate entities. *Childs Nerv Syst* 1996;12:303-8.
97. Nelson MD, Jr., Maher K, Gilles FH. A different approach to cysts of the posterior fossa. *Pediatr Radiol* 2004;34:720-32.
98. Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:1289-300.
99. Yildiz H, Yazici Z, Hakyemez B, Erdogan C, Parlak M. Evaluation of CSF flow patterns of posterior fossa cystic malformations using CSF flow MR imaging. *Neuroradiology* 2006;48:595-605.

100. Ali ZS, Lang SS, Bakar D, Storm PB, Stein SC. Pediatric intracranial arachnoid cysts: comparative effectiveness of surgical treatment options. *Childs Nerv Syst* 2014;30:461-9.
101. Marin-Sanabria EA, Yamamoto H, Nagashima T, Kohmura E. Evaluation of the management of arachnoid cyst of the posterior fossa in pediatric population: experience over 27 years. *Childs Nerv Syst* 2007;23:535-42.
102. Barth PG. Pontocerebellar hypoplasias. An overview of a group of inherited neurodegenerative disorders with fetal onset. *Brain Dev* 1993;15:411-22.
103. Estroff JA, Scott MR, Benacerraf BR. Dandy-Walker variant: prenatal sonographic features and clinical outcome. *Radiology* 1992;185:755-8.
104. Tarui T, Limperopoulos C, Sullivan NR, Robertson RL, du Plessis AJ. Long-term developmental outcome of children with a fetal diagnosis of isolated inferior vermian hypoplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F54-8.
105. Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. *Neuroradiology* 2002;44:639-46.
106. Chudley AE, McCullough C, McCullough DW. Bilateral sensorineural deafness and hydrocephalus due to foramen of Monro obstruction in sibs: a newly described autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1997;68:350-6.
107. Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nat Genet* 2004;36:1301-5.
108. Hoveyda N, Shield JP, Garrett C, et al. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *J Med Genet* 1999;36:700-4.
109. Stoodley CJ. The Cerebellum and Neurodevelopmental Disorders. *Cerebellum* 2016;15:34-7.
110. Wang SS, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron* 2014;83:518-32.
111. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res* 2011;1380:138-45.
112. Valera EM, Faraone SV, Biederman J, Poldrack RA, Seidman LJ. Functional neuroanatomy of working memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:439-47.
113. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002;288:1740-8.
114. Bledsoe JC, Semrud-Clikeman M, Pliszka SR. Neuroanatomical and neuropsychological correlates of the cerebellum in children with attention-deficit/hyperactivity disorder--combined type. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:593-601.

115. Ivanov I, Murrough JW, Bansal R, Hao X, Peterson BS. Cerebellar morphology and the effects of stimulant medications in youths with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:718-26.
116. Mackie S, Shaw P, Lenroot R, et al. Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:647-55.
117. Rubia K, Alegria AA, Cubillo AI, Smith AB, Brammer MJ, Radua J. Effects of stimulants on brain function in attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2014;76:616-28.
118. Stoodley CJ. Distinct regions of the cerebellum show gray matter decreases in autism, ADHD, and developmental dyslexia. *Front Syst Neurosci* 2014;8:92.
119. Badaruddin DH, Andrews GL, Bolte S, et al. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007;38:287-302.
120. Lau YC, Hinkley LB, Bukshpun P, et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J Autism Dev Disord* 2013;43:1106-18.
121. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009;66:935-41.
122. D'Antonio F, Khalil A, Garel C, et al. Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:28-37.
123. Kalache KD, Eder K, Esser T, et al. Three-dimensional ultrasonographic reslicing of the fetal brain to assist prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. *J Ultrasound Med* 2006;25:509-14.
124. International Society of Ultrasound in O, Gynecology Education C. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109-16.
125. Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:289-98.
126. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:42-9.
127. Li Y, Tao GW, Pan MZ, Shao GR. Comparison of traditional 2D and 3D Omniview technique in detection of fetus corpus callosum. *Med Ultrason* 2018;20:493-7.
128. Pilu G, Segata M, Ghi T, et al. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:522-9.

129. Szabo N, Gergev G, Kobor J, Bereg E, Turi S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011;44:420-6.
130. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009;92:808-13.

9. Vědecko-výzkumná činnost autora

Práce související s disertační prací

Původní vědecké publikace v daném oboru v časopise s IF

1. Maděrková Tozzi M., Furstová J., Lubušský M. Should 3D volume assessment of the corpus callosum and cerebellar vermis be a part of a routine second trimester screening? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 May 27. Ahead of print (IF-1,245)
2. Frisová V., Tutkova Svobodova I., Maderkova Tozzi M., Raskova D., Prenatal diagnosis of Pallister – Killian syndrome in pregnancy with normal CVS result and abnormal ultrasound findings in the second trimester. Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Oct;57(5):726-729. (IF-

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

1. Maděrková Tozzi M., Frisová V., Lubušský M., Význam 3D ultrazvukového vyšetření CNS plodu, Ceska Gynekol. 2019;84(3):222-228.

Původní vědecké publikace uveřejněná v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

1. Maděrková Tozzi M., Dvořák V. jr., Klásková E., Šuláková S., Wita M., Hálek J., Vrtěl R., Curtisová V., Pilka R., Dušek L., Lubušský M. Screening vrozených vad (VV) a geneticky podmíněných onemocnění (GPO) plodu ve Fakultní nemocnici Olomouc a odesílání/hlášení do Národního registru reprodukčního zdraví v České Republice. Ceska Gynekol, 2022, 87(3), in press.

Publikovaná abstrakta

1. Maděrková Tozzi M., Frisová V., Lubušský M. Klinický význam 3D ultrazvukového zobrazení CNS plodu, PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY, 8.11.2019 v Olomouci, poster. ABSTRAKT (www.FMMolomouc.cz)

Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1. Maděrková Tozzi M., Frisová V., Lubušský M. Klinický význam 3D zobrazení CNS plodu, 40. celostátní konferenci Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP 2019 27.-29. září v Brně, přednáška

2. Maděrková Tozzi M., Frisová V., Ľubušký M. Implementace 3 D ultrazvukového zobrazení corpus callosum a vermis cerebela při podrobném hodnocení morfologie plodu ve 20.-22. týdnu těhotenství, 41. celostátní konferenci Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP 2020 2. – 4. října v Brně.

Ostatní publikace

Publikovaná abstrakta

1. Maděrková Tozzi M., Creigh cephalopolysyndactyly syndrom, XXXIV. Celostátní konference perinatologie a fetomaternální medicíny 6. – 8. dubna 2017 v Karlových Varech.
2. 34. celostátní konference PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY s mezinárodní účastí, Karlovy Vary, 6. - 8. 4. 2017, poster. Sborník abstrakt s. 19.
3. Maděrková Tozzi M., Kratochvílová T., Durdová V., Ľubušký M. Management těhotenství s rizikem rozvoje RhD aloimunizace u těhotné ženy – kazuistiky, PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY, 10.11.2017 v Olomouci, poster. ABSTRAKT (www.FMMolomouc.cz)
4. Maděrková Tozzi M., Radovan Pilka, Marek Ľubušký, Problematika diagnostiky a managementu defektu děložní stěny v oblasti jizvy po předchozím císařském řezu před plánovanou koncepcí – kazuistika 35. celostátní konference PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY s mezinárodní účastí 12.-14.4.2018 Mikulov
5. Slunská P., Maděrková Tozzi M., Kolářová V., Langová K., Ľubušký M., Umělé ukončení těhotenství Farmakologickou metodou (UUT-F) v I. trimestru-význam stanovení hCG a ultrazvukového vyšetření při diagnostice těhotenství a hodnocení výsledku UUT-F., PERINATOLOGIE A FETOMATERNÁLNÍ MEDICÍNY, 8.11.2018 v Olomouci, poster. ABSTRAKT (www.FMMolomouc.cz)

Seznam přednášek/posterů přednesených uchazečem na veřejných odborných fórech

1. Maděrková Tozzi M., Marková I., Ľubušký M. Implantace blastocysty oblasti jizvy po předchozích císařských řezech, 37. celostátní konference Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP 2016 7. – 9. října v Brně, přednáška

2. Maděrková Tozzi M., Pilka R., Ľubušký M. Diagnostika a management defektu děložní stěny v oblasti jizvy po předchozím císařském řezu před plánovanou koncepcí – kazuistika, 38. celostátní konferenci Sekce ultrazvukové diagnostiky ČGPS ČLS JEP 2017 6. – 8. října v Brně, přednáška
3. Maděrková Tozzi M., Pilka R., Ľubušký M. Problematika diagnostiky a managementu defektu děložní stěny v oblasti jizvy po předchozím císařském řezu před plánovanou koncepcí – kazuistika, 5. společné konferenci ČGPS ČLS JEP a SGPS SLS 7.-10.6.2018 v Brně, přednáška

Grantový projekt

Podané žádosti o udělení účelové podpory MZ ČR v roce 2018:

1. Možnosti využití současných a nových biochemických markerů při screeningu a predikci preeklampsie v III. trimestru u neselektované populace těhotných žen pro bezprostřední zavedení do rutinní klinické praxe.

Návrh projektu NV18-02-00273.

Projekt nebyl přijat.

10. Seznam obrázků, grafů a tabulek

10.1. Obrázky

Obr. 1. Sagitální rovina snímání středových struktur mozku plodu

Obr. 2. Axiální rovina snímání středových struktur mozku plodu

Obr. 3. Sagitální rovina snímání středových struktur mozku plodu

Obr. 4. Axiální rovina snímání středových struktur mozku plodu

Obr. 5. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v sagitální rovině ve 3D zobrazení.

Obr. 6. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v axiální rovině ve 3D zobrazení.

Obr. 7. Porovnání normálního nálezu (nahore) a ageneze CC (dole) v koronální rovině ve 3D zobrazení.

10.2. Tabulky

Tabulka 1. Popisné charakteristiky vzorku a neparametrické srovnání mediánů mezi skupinami (Wilcoxonovy součty a Kruskal-Wallisovy testy s Bonferroniho korekcí pro vícenásobné srovnání).

Tabulka 2: Parita těhotenství není asociována s kvalitou zobrazení (Spearmanova neparametrická korelace $r = 0.08$, $p = 0.08$).

Tabulka 3: Neparametrická (Spearmanova) korelace mezi kvalitou v obou řezech je nízká ($r = 0.13$), ale statisticky významná ($p = 0.006$).

10.3. Grafy

Graf č. 1. Vizualizace asociace BMI a kvality zobrazení v sagitální a axiální rovině.

Graf č. 2. Vzrůstající trend počtu provedených vyšetření.

Graf č.3. Histogram věků matek v době vyšetření kategorizovaném po dvou letech. Věk matky není asociován s kvalitou zobrazení v sagitálním ani axiálním řezu ($p > 0.05$).

Graf č. 4. Vliv BMI na kvalitu zobrazení v obou řezech. Nejvyššího počtu zobrazení bylo dosaženo u pacientek s BMI 20 až 24.

Graf č. 5. Vliv BMI na zobrazení v sagitální rovině

Graf č. 6. Vliv BMI na zobrazení v axiální rovině

Souhrn

Cíl studie:

Cílem této studie bylo posoudit možnosti budoucí implementace 3D ultrazvukového zobrazení hlavy plodu v rámci hodnocení podrobné morfologie ve druhém trimestru. Dalším cílem studie bylo posoudit maternální charakteristiky, které by mohly ovlivnit kvalitu zobrazování.

Materiál a metodika:

Tato prospektivní observační studie byla provedena v Centru fetální medicíny Gynekologicko-porodnické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc v letech 2017-2020. V průběhu studie došlo ke sběru dat u 451 jednočetných těhotenství během rutinního skenování anomálií ve 20-22 gestačních týdnech. Těhotenství s prokázanou chromozomální nebo strukturální vadou byla vyloučena. 3D ultrazvukové zobrazování bylo provedeno jediným vyšetřujícím. Transabdominální 3D ultrazvukové získávání objemu mozku plodu bylo prováděno pomocí přístroje Voluson E 10, vybaveného transabdominálním 3D transduktorem 4–8 MHz.

Výsledky:

Corpus callosum i vermis cerebella byly detekovány u více než poloviny vyšetření (51,7 %) v sagitální rovině a téměř třetině (31,7%) v axiální rovině. U téměř dvou třetin vyšetření (61,9 %) byla možná alespoň částečná detekce v obou rovinách. Bylo zjištěno, že BMI matky je jediným významným prediktorem kvality zobrazení v obou rovinách.

Závěr:

Naše výsledky ukazují, že 3D zobrazení lze snadno implementovat do rutinního screeningu. Téměř ve všech případech jsme byli schopni prozkoumat alespoň jednu ze studovaných struktur v axiální rovině. Věk matky a její parita neměla vliv na kvalitu 3D zobrazení. Bylo zjištěno, že BMI je jediným významným prediktorem kvality zobrazování jak v sagitální rovině, tak v axiální rovině.

Klíčová slova: 3D ultrazvuk, corpus callosum, vermis cerebella, screening

Summary

Objective:

The aim of this study was to assess the possibilities of future implementation of 3D ultrasound imaging of the fetal head within the evaluation of detailed morphology in the second trimester. Another aim of the study was to assess maternal characteristics that could affect the quality of imaging.

Design:

Prospective observational study

Settings:

Fetal Medicine Center of The Gynecological- Obstetrical Department of the University Hospital Olomouc

Subject and method:

The study sample was 451 consecutively scanned morphologically normal fetuses attending for routine second trimester anatomical survey at 20-22 weeks of pregnancy in years 2017-2020. A transabdominal 3D ultrasound volume acquisition of fetal brain was obtained from an axial and sagittal plane using skull sutures as an acoustic window.

Results:

Both the corpus callosum (CC) and the vermis (VC) were detected in 51.7 % of examinations in the sagittal plane, and in 31.7 % in the axial plane. In 61.9 % of the examinations, there was at least partial detection in both planes. Maternal BMI was found to be the only significant predictor of the quality of imaging in both planes.

Conclusion:

Our results show that 3D imaging can be easily implemented into routine screening. In almost all cases, we were able to examine at least one of the studied structures in the axial plane. The mother's age and parity did not affect the quality of the 3D display. BMI was found to be the only significant predictor of imaging quality in both the sagittal and axial planes.

Key words: 3D ultrasound, central nervous system examination, prenatal diagnostics, corpus callosum, cerebellar vermis

Přílohy:

Příloha číslo 1

Maděrková Tozzi M., Furstová J., Lubušský M. Should 3D volume assessment of the corpus callosum and cerebellar vermis be a part of a routine second trimester screening? Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021 May 27 Ahead of print (IF-1,245)

Příloha číslo 2

Maděrková Tozzi M., Frisová V., Lubušský M., Význam 3D ultrazvukového vyšetření CNS plodu, Ceska Gynekol. 2019;84(3):222-228.

Příloha číslo 3

Maděrková Tozzi M., Dvořák V. jr., Klásková E., Šuláková S., Wita M., Hálek J., Vrtěl R., Curtisová V., Pilka R., Dušek L., Lubušský M. Screening vrozených vad (VV) a geneticky podmíněných onemocnění (GPO) plodu ve Fakultní nemocnici Olomouc a odesílání/hlášení do Národního registru reprodukčního zdraví v České Republice. Ceska Gynekol, 2022, 87(3), in press.

Přikládám potvrzení o přijetí do časopisu Česká gynekologie. Jedná se o finální verzi, která je v redakční úpravě.

Příloha číslo 4

Frisová V., Tutkova Svobodova I., Maderkova Tozzi M., Raskova D., Prenatal diagnosis of Pallister – Killian syndrome in pregnancy with normal CVS result and abnormal ultrasound findings in the second trimester Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Oct;57(5):726-729.

Should 3D volume assessment of the corpus callosum and cerebellar vermis be a part of a routine second trimester screening?

Michaela Maderkova Tozzi^a, Jana Furstova^b, Marek Lubusky^a

Background. The majority of fetal structural defects can be detected in the second trimester, thus this is the main time for screening for structural defects. 3D imaging of the fetal brain does not create a common part of this screening.

Methods. This prospective observational study was conducted at the Fetal Medicine Center of The Gynecological-Obstetrical Department of the University Hospital Olomouc in years 2017- 2020. The study sample was 451 consecutively scanned morphologically normal fetuses attending for routine second trimester anatomical survey at 20-22 weeks of pregnancy. A transabdominal 3D ultrasound volume acquisition of fetal brain was obtained from an axial and sagittal plane using skull sutures as an acoustic window.

Results. Both the corpus callosum (CC) and the vermis (VC) were detected in 51.7% of examinations in the sagittal plane, and in 31.7% in the axial plane. In 61.9% of the examinations, there was at least partial detection in both planes. Maternal BMI was found to be the only significant predictor of the quality of imaging in both planes.

Conclusion. 3D acquisition of fetal brain images in the sagittal plane followed by manipulation of acquired volume was valuable in assessment of corpus callosum and cerebellar vermis. This allows reconstruction of the sagittal plane that can be difficult to obtain in 2D imaging.

Key words: 3D ultrasound, central nervous system examination, prenatal diagnostics, corpus callosum, cerebellar vermis

Received: February 1, 2021; Revised: May 13, 2021; Accepted: May 13, 2021; Available online: May 27, 2021

<https://doi.org/10.5507/bp.2021.033>

© 2021 The Authors; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc and University Hospital Olomouc, Czech Republic

^bOlomouc University Social Health Institute, Palacky University Olomouc, Czech Republic

Corresponding author: Michaela Maderkova Tozzi, e-mail: michaelatozzi@seznam.cz

INTRODUCTION

Central nervous system (CNS) defects are the most common of fetal structural defects¹. Therefore ultrasound assessment of the fetal brain is a very important part of the screening for structural defects. The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) has published a Practice guideline¹ for routine examination of the fetal brain during the second-trimester anomaly scan. It is based on a transabdominal evaluation of three axial planes through the fetal brain (transventricular, transthalamic, and the posteriorly tilted trans-cerebellar plane). These planes enable the evaluation of multiple structures, including the shape of the fetal head, midline falx, thalami, cavum septi pellucidi (CSP), lateral ventricles with choroids, cerebellum and cisterna magna, and permit fetal head biometry to be performed¹.

The corpus callosum, a thick plate of dense myelinated fibers, is the main connection between the cerebral hemispheres. Its formation is initiated in the embryonic period and is completed by 18-20 postmenstrual weeks². This structure plays an essential role in the integration of motor, sensory, and cognitive functions in the human brain. The prevalence of a partial or complete agenesis of the corpus callosum in the general population is 0.1-0.7% (ref.³), it is thus one of the relatively common brain

anomalies. Agenesis of corpus callosum can be caused by genetic, infectious, vascular, or toxic factors⁴. It is reported in approximately 1:4000-1:5000 in live births but higher rates (2-3%) have been reported among patients assessed for neurodevelopmental disorders^{5,6}.

Ultrasound imaging is the main method for the evaluation of fetal brain development. Its valuable features are safety, economy, real-time and reproducibility. Currently, the diagnosis of corpus callosum agenesis is based mainly on two-dimensional (2D) ultrasound examination⁷. Image quality can be influenced by many factors such as fetal position, BMI of the patient, gestational week, physician's experience, or the amount and quality of the amniotic fluid. Detection of corpus callosum agenesis in the axial plane is based only on indirect signs such as the absence of the cavum septi pellucidi, changes in lateral ventricles, the expansion of the third ventricle and the echo between the lateral ventricle and falx^{8,9}. However, these indirect signs are not always present at the time of the anatomy scan and may progress to be apparent in the later stages of pregnancy. Direct evaluation of the corpus callosum is not officially recommended as a part of the primary anatomy scan routine¹⁰.

Three-dimensional (3D) ultrasound imaging has emerged in recent years, enabling the acquisition of an entire volume of spatial ultrasound information that can

be examined in real time or stored for offline analysis¹¹. This technique allows the simultaneous presentation of the examined structure in all 3 orthogonal planes¹. One of the most important views during examination of the fetal brain is the sagittal plane which provides unique information on intracranial structures such as the corpus callosum and cerebellar vermis. This scanning plane is, however, very difficult to obtain by 2D ultrasound¹.

The aim of this study was to assess if it was beneficial to implement 3D ultrasound imaging of the fetal brain into the routine 2D ultrasound second trimester anomaly scan. An additional aim of this study was to find maternal features that could play an important role for the quality of ultrasound imaging.

MATERIALS AND METHODS

This prospective observational study was conducted in the Fetal Medicine Center of the Department of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital Olomouc between years 2017-2020. The study population comprised of 451 consecutively scanned singleton pregnancies during routine anomaly scan at 20-22 gestational weeks. Pregnancies affected by chromosomal or structural anomalies were excluded. The 3D ultrasound imaging was performed by a single sonographer.

Transabdominal 3D ultrasound volume acquisition of the fetal brain was performed using a single designated Voluson E 10 machine, equipped with a 4-8 MHz transabdominal 3D transducer. The 3D technique used to obtain an ultrasound can be described by three main elements: 1. The section that is used to start the acquisition of the volume, 2. The angle of rotation of the mechanical sweep, and 3. The quality of the acquisition that can be varied by the operator and depends on the number of sections obtained during acquisition. The angle of rotation and the quality of the volume influence the acquisition time and if this is too long, the probability of artifacts caused by fetal movements increases⁶. The multiplanar mode is the most frequently used one for imaging of fetal brain¹²⁻¹⁵.

A transabdominal 3D ultrasound volume was acquired from the axial plane. The block was captured with midline of the brain orientated obliquely, at an angle 10-30 degrees from the horizontal plane with cerebellum being imaged in the closer field of the probe. Datasets from sagittal plane were acquired through the acoustic window of the metopic suture, anterior fontanel or the sagittal suture. All volumes were stored on hard disk and offline analysis was conducted using dedicated software (4D View, GE). The sonographer was instructed not to extend time of examination, that should last a maximum 30 min dedicated for complete routine anomaly scan. Initially, a gray scale volume of the fetal brain was acquired. The most important plane is the sagittal one, which provides the exact information of midline intracranial structures such as corpus callosum and cerebellar vermis. This scanning plane is usually difficult to obtain according to unfavorable position of the fetus. Gentle manipulation of fetal head by free hand of the examiner was used to perform

access to the midline intracranial structures and to avoid acoustic shadow from the frontal bones. The image was enlarged to at least a third of the screen. The acquisition started when both structures, i.e. corpus callosum and vermis of cerebellum, were well visualized. In case the examiner had to use both hands to improve position of the fetus, the acquisition was activated by a foot switch. If there was a problem with position of the fetus, we used virtual sagittal plane from axial acquisition. As a second step we assessed the transverse view of the fetal head at the level of the transcerebellar axial plane. This volume was easier to obtain, transcerebellar plane is the same one as during a routine second trimester screening by the 2D ultrasound.

The quality of images was assessed with a 5-point scale in each plane: 1. Corpus callosum and vermis cerebella not detected; 2. Partial detection of corpus callosum or vermis cerebella; 3. Corpus callosum fully detected; 4. Vermis cerebella fully detected; 5. Both structures fully detected.

Statistical analyses

All the statistical analyses were performed in the R software, version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). For descriptive characteristics of the data, frequencies, percentages, means, and standard deviations (sd) were used. The normality of the data was assessed visually via the histograms and tested with the Shapiro-Wilk test. To compare the scale variables between groups, the Wilcoxon rank-sum and the Kruskal-Wallis test with a Bonferroni correction for multiple group testing was used. Comparison of categorical variables was conducted with the Pearson χ^2 test. Binary logistic regression was used to assess the predictors of quality of imaging. Significance level was set to $P < 0.05$ for all statistical significance tests.

RESULTS

A total of 451 normal pregnancies at median gestational age of 20 weeks and 5 days were examined. The number of examined patients increased in time: There were 65 (14.4%) pregnancies tested in years 2017-2018, 84 (18.6%) in year 2019, and 302 (67.0%) in year 2020. The descriptive characteristics of the studied sample are presented in Table 1. Both the corpus callosum and vermis cerebella were detected in over a half of the examinations (51.7%) in the sagittal plane, and almost a third (31.7%) in the axial plane. In almost two thirds of the examinations (61.9%), at least a partial detection in both the planes was possible. Both the structures (corpus callosum and vermis cerebelli) were fully detected in both the sagittal and axial planes in 18.6% of the examinations.

Table 1 also presents comparison of the characteristics of women with different quality of imaging in the sagittal and axial planes. The mean maternal age of the tested women was 29.6 years (± 5.3 years). The maternal age was not significantly associated with the quality of imaging neither in the sagittal plane ($H(4)=6.33$, $P=0.18$)

Table 1. Descriptive characteristics of the sample and nonparametric comparison of medians between groups (Wilcoxon rank-sum and Kruskal-Wallis tests with Bonferroni correction for multiple comparison).

	n (%)	min-max	Age			BMI			Parity min-max	
			mean	median	SD	min-max	mean	median		SD
Total	451 (100)	15-44	29.59	30.0	5.28	16-39	24.49	23.0	4.62	0-6
Sagittal plane quality of images										
1. CC and VC not detected	158 (35.03)	16-41	28.90	29.0	5.31	16-39	25.47*	24.5	4.85	0-6
2. Partial detection of CC or VC	20 (4.43)	20-37	29.60	30.5	4.54	20-34	27.15*	27.0	4.44	0-3
3. CC fully detected	2 (0.44)	26-31	28.50	28.5	3.54	20-30	25.00	25.0	7.07	0-1
4. VC fully detected	38 (8.43)	15-42	28.82	29.0	5.77	20-38	26.95*	25.5	5.47	0-3
5. Both structures fully detected	233 (51.66)	16-44	30.20	30.0	5.21	16-39	23.18	22.0	3.87	0-4
Axial plane quality of images										
1. CC and VC not detected	29 (6.43)	16-38	29.34	29.0	5.41	19-36	27.55*	28.0	4.70	0-2
2. Partial detection of CC or VC	53 (11.75)	17-44	30.26	31.0	5.52	18-36	25.89*	24.0	5.00	0-3
3. CC fully detected	0									
4. VC fully detected	226 (50.11)	15-44	29.19	29.0	5.08	16-39	24.81*	24.0	4.69	0-6
5. Both structures fully detected	143 (31.71)	18-44	30.03	30.0	5.46	16-34	22.83	22.0	3.71	0-4
At least partial detection in both sagittal and axial planes										
Yes	279 (61.86)	15-44	29.99	30.0	5.22	16-39	23.84*	23.0	4.41	0-4
No	172 (38.14)	16-41	28.95	29.0	5.33	16-39	25.53	25.0	4.78	0-6
Fully detected CC and VC in both sagittal and axial planes										
Yes	84 (18.63)	21-44	30.62	30.5	5.22	16-30	21.86*	21.5	3.10	0-3
No	367 (81.37)	15-44	29.36	29.0	5.27	16-39	25.09	24.0	4.71	0-6

SD - standard deviation; CC - corpus callosum; VC - vermis cerebella; *Statistically significant difference ($P < 0.05$) between group 5 and other groups in the quality of images, and between groups "Yes" and "No".

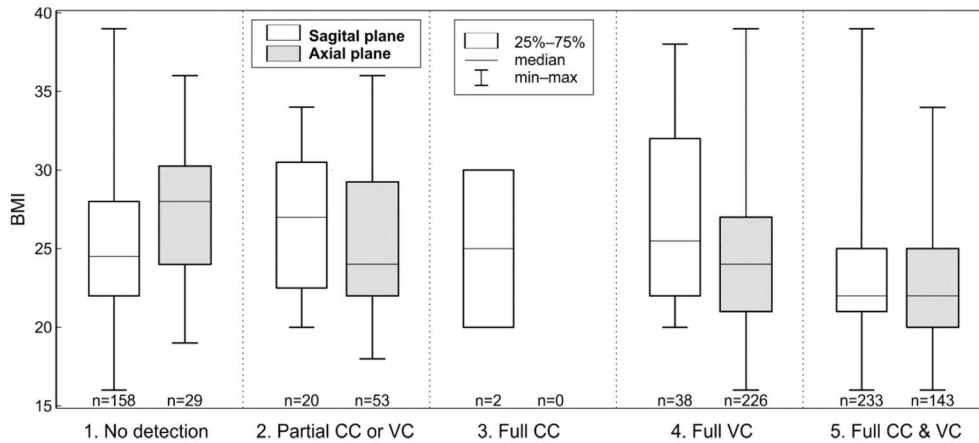


Fig. 1. Visualization of the association of BMI and quality of imaging in the sagittal and axial planes. CC - corpus callosum; VC - vermis cerebella

nor in the axial plane ($H(3)=3.72, P=0.29$). The mean BMI of the women was $24.5 (\pm 4.6)$. BMI was found to be a significant predictor of the quality of imaging in both the sagittal plane ($H(4)=40.89, P < 0.001$) and in the axial plane ($H(3)= 38.26, P < 0.001$). Visualization of the association of BMI and quality of imaging is presented in Fig. 1. The odds of at least partial detection of corpus callosum or vermis cerebella in both planes increased

with each unit of decrease in BMI (OR=1.08, 95% CI: 1.04-1.13, $P < 0.001$). The odds of fully detected corpus callosum and vermis cerebella in both planes significantly increased with each unit of decrease in BMI as well (OR=1.25, 95% CI: 1.15-1.35, $P < 0.001$). The parity of the examined women was not significantly associated with the quality of imaging.

DISCUSSION

The aim of this study was to assess the options for future implementing of 3D ultrasound imaging of the fetal head as a part of the routine second trimester screening. Another aim of the study was to assess predictors that could affect the quality of the imaging.

Our results show that the 3D imaging can be easily implemented in the routine screening. We were able to examine at least one of the studied structures in almost all cases in axial plane. Only in a third of patients we were able to display corpus callosum as a single comma-shaped sonolucent structure, delineated superiorly by an echogenic line. Sagittal acquisition through anterior fontanel was possible in approximately two thirds of patients. If displayed, we could see both structures in high quality in about half of patients. It was mainly because it is difficult to obtain adequate sagittal acquisition in fetuses in the vertex presentation. We were not able to change their position during the scan period and get sagittal access through sutures. If there was a problem with position of the fetus, we used virtual sagittal plane from axial acquisition. In this case, display of corpus callosum is quite difficult and usually does not allow differentiation between the corpus callosum and the inferior cavum septi pellucidi. Most frequently it can be seen as a single comma-shaped sonolucent structure, delineated superiorly by an echogenic line. Only rarely, in good visualization conditions is the corpus callosum seen as a sonolucent stripe inserted between the inferior cavum septi pellucidi and the superior midline⁹. Fetuses in the breech presentation enabled easy acquisition in all planes.

The quality of 3D imaging is comparable to the 2D imaging and additionally it can display structural anomalies in multiple planes better than does the traditional 2D ultrasound^{16,17}. 3D ultrasound was shown to be helpful in the detection of brain anomalies, especially in the midline brain structures and the posterior fossa^{8-11,18,19,25}. Transverse view of fetal head gives us good information about vermis of cerebellum but less about corpus callosum. Visualization of posterior fossa is affected by acoustic shadow of the skull base. It can be improved by setting the angle of acquisition of about 45 degree between the incident ultrasound beam and the midline.

Associated anomalies in fetuses with the prenatal diagnosis of enlarged posterior fossa (PF) are Dandy-Walker malformation with it's prevalence of about 1 in 30,000 births; megacisterna magna with unknown prevalence; Blake's pouch cyst with prevalence 1 in 1,000 births; isolated vermian hypoplasia and vermian agenesis have unknown prevalence; PF arachnoid cyst has prevalence 1 in 100 births; and cerebellar hypoplasia. An enlarged PF requires specific diagnoses for the best possible counseling. The term "Dandy-Walker variant" should not be used anymore. Isolated megacisterna magna and Blake's pouch cyst can either resolve or be normal variants, but may also indicate the presence of a more severe anomaly or associated malformations²¹. Fetuses with enlarged posterior fossa can be detected by prenatal ultrasound screening. Diagnostic criteria have changed, and exact classification

remains a challenge. Diagnostic abilities (volume ultrasound, MRI) have improved, but ultrasound and MRI may be discordant^{18,19}.

The transabdominal 3D reconstruction of the fetal head can provide detailed evaluation of the fetal brain anatomy²⁶. This study was planned in connection with a pilot project of Frisova et al.²⁷ who have assessed which 3D technique for acquisition and post-processing datasets of the fetal brain would be the easiest and the most reliable. In their study, Frisova et al. concluded that the best technique for visualization of both the corpus callosum and vermis of cerebellum in a single image involved 3D acquisition in a sagittal suture with post-processing using 3D OVIX reconstruction. Acquisition of data was easier in a sagittal section through anterior fontanel, and these images scored second highest in the assessment of quality. Inclusion of other sagittal views would allow imaging of the structures with adequate quality in 90% of cases²⁷. Frisova et al. concluded that acquiring 3D volumes in the sagittal plane would bring higher effectiveness of screening than acquiring precise 2D midsagittal sections. The 3D technique can be applied "real time" during completing the anomaly scan. It does not require extensive time for later off-line processing which often brings an immense time burden in clinical practice.

After finding the most appropriate technique for the routine screening by Frisova et al.²⁷, our present study attempted to answer the question whether this technique was implementable as a part of the routine second trimester scan provided by a lower-level skill operator. The results of this study show that the sonographer was able to examine at least one of the studied structures in almost all cases in axial plane, and in a high proportion there was at least partial detection in both planes. Moreover, according to a subjective assessment of the sonographer, using the 3D imaging enabled to improve diagnostic quality in all the examined participants. Plasensia et al.²⁸ used a 3D transabdominal ultrasound in 150 fetuses in the 20th-23rd week of gestational age and found that fetal corpus callosum could easily be obtained in the fetus facing to the probe, exhaling a hypoechoic band strip. It was also demonstrated that the display rate of the corpus callosum was also different after the corpus callosum was reconstructed through different angles and planes²⁸. Vinals et al.²⁹ obtained a clear corpus callosum sonogram with frontal suture as the translucent window and the use of tomography ultrasound imaging. The display rate and clarity of the corpus callosum were all higher compared with the other abdominal 3D methods²⁹. Pilu et al.¹¹ found that the 2D views were of superior quality, in that they always allowed identification of the corpus callosum as a thin sonolucent strip with well defined echogenic contours overlying the cavum septi pellucidi. In 3D median planes, the corpus callosum could not be clearly differentiated from the inferior cavum septi pellucidi. A single comma shaped sonolucent structure was seen, outlined superiorly by an echogenic line that in multiplanar analysis could be identified as the lower extremity of the midline echo¹¹. A useful complementary method to a real time 2D ultrasound could be an off-line analysis of 3D volume data sets²⁵.

Age of the mother and her parity did not affect the quality of the 3D imaging. BMI was found to be the only significant predictor of the quality of imaging in both the sagittal plane and in the axial plane. High BMI values before and during pregnancy are associated with several adverse conditions for the mother as well as the baby, e.g. gestational hypertension, diabetes, pre eclampsia, depression, a greater risk of preterm birth^{30,31}. A systematic review³⁰ also reported a higher risk of foetal defects in women with higher BMI. Higher risk of defects of the fetus together with worsened quality of imaging during the pregnancy screening may produce discomfort sequences for pregnant women with high BMI values. It is important to reduce the risk of adverse maternal and fetal outcomes caused by high BMI. The information about the risk connected to high BMI values is important when counselling women planning a pregnancy. Women with high BMI should be supported in losing weight before they become pregnant, and advised to reduce the weight gain during their pregnancy.

CONCLUSION

This study has shown that 3D acquisition of fetal brain is beneficial in assessment of the corpus callosum using primarily the sagittal plane and is able to give us important information on the posterior fossa. A clear advantage of this technique, compared with the 2D ultrasound imaging, is that the fetal brain can be sequentially sectioned in all three parallel orthogonal planes¹². 3D ultrasound enables off-line analysis. We can construct planes that may be difficult to obtain in 2D imaging. The information about the risk connected to high BMI values is important when counselling women planning a pregnancy.

Acknowledgement: I would like to thank Dr. Frisová for her help with conceptualization, visualization, methodology settings and editing the article.

Author contributions: MMT, ML: conceptualization; MMT, ML, JF: methodology; JF: data analysis, visualization; MMT, JF: original draft preparation; ML: review and editing; ML: supervision; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflict of interest statement: The authors state that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.

REFERENCES

- International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the basic examination and the fetal neurosonogram. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:109-16.
- Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, Kalscheuer VM, Muenke M, von Voss H. Agenesis and dysgenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients. *Am J Med Genet A* 2008;146A(19):2501-11. doi:10.1002/ajmg.a.32476
- Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968;10:613-16.
- Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:287-99.
- Wuest A, Surbek D, Wiest R, Weisstanner Ch, Bonel H, Steinlin M, Raio L, Tutschek B. Enlarged posterior fossa on prenatal imaging: differential diagnosis, associated anomalies and postnatal outcome. *Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology, Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2017;96:837-43.
- D'Antonio F, Khalil A, Gareil C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, Bhide A, Thilaganathan B, Manzoli L, Papageorgiou AT. Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:28-37.
- Falco P, Gabrielli S, Visentin A, Perolo A, Pilu G, Bovicelli L. Transabdominal sonography of the cavum septum pellucidum in normal fetuses in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 549-553.
- Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, Hershkovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:42-49.
- Laskin MD, Kingdom J, Toi A, Chitayat D, Ohlsson A. Perinatal and neurodevelopmental outcome with isolated fetal ventriculomegaly: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:289-98.
- Li Y, Tao GW, Pan MZ, Shao GR. Comparison of traditional 2D and 3D Omniview technique in detection of fetus corpus callosum. *Med Ultrason* 2018;20(4):493-97. doi: 10.11152/mu-1555
- Pilu G, Segata M, Ghi T, Carletti A, Perolo A, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(5):522-29.
- Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohi J, Pellicer A, Serra V. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:503-8.
- Kalache KD, Eder K, Esser T, Proquitt H, Stoltenburg-Didinger G, Hartung JP, Bamberg C. Three-dimensional ultrasonographic reslicing of the fetal brain to assist prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. *J Ultrasound Med* 2006;25:509-14.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P. Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:302-6.
- Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W. Second trimester fetal neurosonography: reconstructing cerebral midline anatomy and anomalies using a novel three-dimensional ultrasound technique. *Prenat Diagn* 2014;34:75-83.
- Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983-2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2495-500.
- Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A, Carini S. Cystic malformations of the posterior cranial fossa originating from a defect of the posterior membranous area. *Megacisterna magna* and persisting Blake's pouch: two separate entities. *Childs Nerv Syst* 1996;12:303-8.
- Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Keeler SM, Timor-Tritsch IE. A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(2):201.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.705
- Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: "navigating" in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:307-13.
- Vinals F, Munoz M, Naveas R, Shalper J, Giuliano A. The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:622-27.
- Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:482-89.
- Zalel Y, Yagel S, Achiron R, Kivilevich Z, Gindes L. Three dimensional ultrasonography of the fetal vermis at 18 to 26 weeks' gestation: time of appearance of the primary fissure. *J Ultrasound Med* 2009;28:1-8.
- Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, Hanaoka U, Ueta M, Tanaka Y,

- Kanenishi K, Kuno A, Yamashiro C, Ohnishi Y, Tanaka H, Hayashi K. Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:635-39.
24. Salman MM, Twining P, Mousa H, James D, Momtaz M, Aboulghar M, El-Sheikhah A, Bugg GJ. Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume datasets in the diagnosis of fetal brain anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:165-69.
25. Szabo N, Gergev G, Kobor J, Bereg E, Turi S, Sztriha L. Corpus callosum anomalies: birth prevalence and clinical spectrum in Hungary. *Pediatr Neurol* 2011;44:420-6.
26. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C, Pelusi G. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009;92:808-13.
27. Frisova V, Srutova M, Hyett J. 3-D Volume Assessment of the Corpus Callosum and Cerebellar Vermis Using Various Volume Acquisition and Post-Processing Protocols. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(3):199-207.
28. Plasencia W, Dagklis T, Borenstein M, Csapo B, Nicolaides KH. Assessment of the corpus callosum at 20-24 weeks' gestation by three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(2):169-72.
29. Vinals F, Munoz M, Naveas R, Giuliano A. Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(2):162-68.
30. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obesity Reviews* 2015;16(8): 621-38.
31. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity reviews* 2009;10(2):194-203.

Význam 3D ultrazvukového vyšetření CNS plodu

Impact of 3D ultrasound on fetal CNS examination

Maděrková Tozzi M., Frisová V., Lubušský M.

Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN, Olomouc, přednostka prof. MUDr. R. Pilka, Ph.D.

ABSTRACT

Objective: An overview of current knowledge about the use of 3D ultrasound examinations for the examination of fetal CNS.

Design: A review article.

Setting: Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University and Faculty Hospital Olomouc.

Methods: Literary sources related to the subject were used, especially articles indexed by Pubmed-Medline.

Conclusion: 3D ultrasound is currently used for examination of fetal CNS structures that can be only very

difficult displayed by conventional 2D ultrasound. The best for technique for visualisation of midline fetal CNS structures, respectively corpus callosum cerebellar vermis, appears to be 3D volume acquisition in a sagittal plane through the sagittal suture or large fontanel with further post-processing in multiplanar mode, OVIX (Samsung), TUI (GE Healthcare) etc.

KEYWORDS

3D ultrasound, 2D ultrasound, central nervous system examination, prenatal diagnosis, second trimester, corpus callosum, cerebellar vermis, neurosonogram

SOUHRN

Cíl studie: Přehled aktuálních poznatků o využití 3D ultrazvukového vyšetření při vyšetření CNS plodu.

Typ studie: Přehledový článek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN Olomouc.

Materiál a metodika: Využity byly literární zdroje týkající se tématu, zejména články indexované v Pubmed-Medline.

Závěr: 3D ultrazvuk je v současné době používán k vyšetření struktur mozku, které se obtížně nastavují při

konvenčním 2D ultrazvukovém vyšetření. Nejvhodnější technikou pro zobrazení středových struktur mozku, respektive corpus callosum a vermis cerebella, se jeví být nasnímání 3D (trojrozměrných) objemových dat v sagitální rovině přes šípový šev či velkou fontanelu s následným post-processingem v multiplanárním módu, pomocí OVIX (Samsung) či TUI (Ge Healthcare) apod.

KLÍČOVÁ SLOVA

3D ultrazvuk, 2D ultrazvuk, vyšetření CNS, prenatální diagnostika, druhý trimestr, corpus callosum, vermis cerebelli, neurosonogram

MUDr. Michaela Maděrková Tozzi, e-mail: Michaela.MaderkovaTozzi@fnol.cz
Čes. Gynek., 2019, 84, č. 3, s. 222–228

HISTORICKÝ PŘEHLED

Ultrazvuk se v prenatální diagnostice používá více než 40 let a jeho význam byl již mnohokrát opakovaně prokázán [17]. Ačkoliv 2D ultrazvuk prováděný podle pravidel International Society of Ultrasound in Obstetric and Gynecology (ISUOG) představuje zlatý standard při vyšetření CNS i dalších struktur plodu (ISUOG 2007) [15], v posledních letech se stále více přikládá význam 3D ultrazvukovému vyšetření. Použití 3D ultrazvuku v porodnictví prošlo dramatickým vývojem během posledních 20 let díky pokroku technologie. Byla navržena

řada snímákových režimů a aplikována do klinické praxe. Tuto metodu je možno použít k vyšetření obličejů, mozkových struktur plodu a končetin plodu a pomocí 3D power dopplerovského zobrazení posoudit také krevní zásobení orgánů plodu a placenty [39].

První 3D UZ byl popsán Babou a kol. v roce 1989 [2]. Tento systém byl sestaven z 2D sondy připevněné k mechanickému pohyblivému ramenu, které provádělo snímání přes břicho těhotné. Pomocí tohoto snímání byla získána řada snímků, ty byly posílány do počítače, kde došlo k 3D rekonstrukci

snímků. Zásadní nevýhodou tohoto systému byla dlouhá doba k získání snímku a nízká kvalita obrazu, která limitovala jeho použití v klinické praxi.

V roce 1990 skupina vědců z National Cheng Kung University in Taiwan popsali první vizualizační obličej plodu, mozečku a krční páteře použitím konvexní volumetrické sondy na přístroji Combison 330 (Kretztechnik, Zipf, Austria), což bylo první 3D UZ vybavení v klinické praxi [17]. Nelson a Pretorius (1992) zobrazili obličej plodu a páteř [23, 33]. Merz a kol. (1995) vizualizovali rozsáhlou sérii vrozených vad plodu použitím 2D UZ i 3D UZ. [21, 24]. Hafner a kol. publikovali v roce 1999 využití 3D ultrazvuku při diagnostice unilaterální megalencefalie [12]. V roce 2000 Hata a kol. použili 3D ultrazvukové zobrazení ve 12 případech anomálií mozku plodu v 17. až 37. týdnu těhotenství. Závěrem bylo, že 3D ultrazvuk poskytuje nový způsob vizualizace anomálií CNS. Nicméně se nejevilo jako ideální metoda při zobrazení některých anomálií CNS, jako například intrakraniálních tumorů [14].

TYPY ZOBRAZENÍ PŘI 3D ULTRAZVUKU

3D ultrazvukové vyšetření poskytuje prostorovou informaci o morfologii a anatomii plodu. Zatímco 3D ultrazvuk umožňuje pouze statické zobrazení vyšetřovaných struktur, při novějším 4D ultrazvuku je přidána čtvrtou dimenzí pohyb. Lze jím proto „on-line“ v reálném čase hodnotit pohyblivost plodu včetně jeho mimiky a také vyšetřovat pohybující se orgány (především srdce) [18, 36]. Výrobci 3D/4D ultrazvukových přístrojů vytvořili a stále dále vyvíjejí mnoho různých typů zpracování (renderingu) uložených objemových dat. Ačkoliv se názvy v současné době dostupných typů renderingu liší mezi jednotlivými výrobci, jedná se často o různé názvy naprosto identické zobrazované informace [7]. K nejnámější a nejvíce klinicky používaným patří následující typy 3D/4D zobrazení [10, 18, 19, 26, 28, 36].

- a) „Orthogonal-Sectional-Multiplanar display“ (multiplanární mód) je zobrazení tří ortogonálních obrazů, respektive rovin řezu, vyšetřovanou oblastí. Tento typ zpracování objemových dat je zpravidla první a základní, teprve po něm začíná v indikovaných případech prostorová rekonstrukce či jiné zpracování dat. Umožňuje rotaci a posun ve všech zobrazených rovinách, ve středu obrázků je přitom umístěn referenční bod, ve kterém se všechny tři ortogonální roviny navzájem protínají.
- b) „Surface rendering“ (prostorová rekonstrukce) patří k nejčastěji využívaným typům zobrazení při 3D i 4D ultrazvuku. Objemová data jsou nejčastěji zpracována na prostorovou rekonstrukci

vzhledu povrchu těla plodu, včetně jeho obličej, končetin atd. Tento typ zobrazení je velmi oblíben rodiči, kterým umožní vytvořit si lepší představu o vzhledu jejich vyvíjejícího se plodu. Nicméně významný je i přínos pro klinickou praxi, zvláště v oblasti diagnostiky a managementu kraniofaciálních vad (prostorová rekonstrukce transversálního řezu rtem, čelistí a patrem).

- c) „Thick slice rendering“ (rekonstrukce široké vrstvy) představuje spojení informací z několika bezprostředně na sebe navazujících paralelních rovin řezu do jedné širší prostorově rekonstruované a zobrazené vrstvy. Toto zpracování se v prenatalní diagnostice používá především k zobrazení středových struktur mozku.
- d) „Volume contrast imaging in/through the C-plane“ (VCI-C) je 3D ultrazvukovou aplikací firmy GE Healthcare, která znamená 3D zobrazení 2-3 mm silné selektované vrstvy z celého objemu dat. Toto zobrazení snižuje množství ultrazvukových artefaktů tím, že navzájem spojí obrazovou informaci z více vrstev objemu do jedné silnější vrstvy se zvýrazněným kontrastu rozhraní oblastí různé echogenity a potlačením šumu pozadí. Toto zobrazení se nejčastěji využívá při vyšetření CNS plodu.
- e) „Maximum intensity mode (X-ray mode)“ (maximální mód) eliminuje ze zobrazovaného obrazu měkké tkáně a zobrazí zřetelně kostěné struktury plodu.
- f) „Transparency mode“ (transparentní mód) je kombinací povrchového a maximálního módu, a umožní tak v rekonstruovaném prostorovém obrazu nahlédnout do „hloubky“ zprůhledněním většiny obrazu a zvýrazněním pouze vyšetřovaných struktur.
- g) „3D angiography“ (3D angiografie) vzniká akvizicí objemových dat při vyšetření barevným dopplerovským mapováním nebo energetickým dopplerem. Výhodou 3D angiografie je možnost rotace a posunu jednotlivých ortogonálních rovin při multiplanárním zobrazení, během nichž lze hodnotit anatomii srdečních oddílů a výtokového traktu z mnoha různých perspektiv (dlouhá osa, krátká osa, čtyřdutinová projekce atd.). 3D angiografie se také často používá v kombinaci s transparentním módem při tzv. glass body renderingu. Tento způsob zobrazení umožňuje sledovat a hodnotit průběh cév v celé prostorově rekonstruované oblasti zájmu, kterou lze navíc rotovat a nahlížet do ní z různých perspektiv.
- h) „Inversion rendering“ (inverzní mód) v podstatě obrátí echogenitu zobrazovaných struktur a zobrazí anechogenní struktury echogenně. Této modalitě využívá se především při vyšetření anomálií urogenitálního systému a CNS (ventrikulomegalie).

- i) „B-flow rendering“ (B-flow) je velmi podobný inverznímu módu (zobrazí anechogenní struktury echogenně), ale na rozdíl od něj poskytuje pohyblivou dynamickou 4D ultrazvukovou informaci o průtoku krve v cévách a srdci.
- j) „Tomographic ultrasound imaging (TUI) – Multislice rendering“ (tomografické nebo tzv. multislice zobrazení) je metoda renderingu velmi podobná klasickému zobrazení při magnetické rezonanci či CT. Na referenčním obrázku se zpravidla nejprve nastaví počet a šířka jednotlivých na sebe navazujících vrstev, které jsou následně zobrazeny v řadách na sebe navazujících snímků na monitoru ultrazvuku. Posunem snímků ve stejné rovině zobrazení je možno postupně hodnotit různé části vyšetřované oblasti, stejně jako lze měnit šířku vrstev i zobrazovanou ortogonální rovinu řezu.
- k) „Virtual Organ Computer Aided Analysis“ (VOCAL) je speciální software, který byl vyvinut k měření objemů. Využívá se při něm rotace vyšetřovaného orgánu či struktury pod předem nastaveným úhlem, během které jsou na obrazovce ultrazvuku či počítače ručně nebo automaticky obkreslovány okraje vyšetřované struktury. Po dokončení rotace software automaticky spočítá objem a navíc vytvoří prostorový model změřeného objektu.
- l) „Spatiotemporal Image Correlation software“ (STIC) je 4D ultrazvukovou technikou, která byla speciálně vyvinuta k dynamickému vyšetření pohyblivého se srdce ve třech ortogonálních rovinách. Možné je i provedení prostorové rekonstrukce celého pohyblivého se srdce nebo přidání informace o průtoku krve nasnímáním dat s použitím dopplerovského zobrazení (barevné dopplerovské mapování či energetický doppler). „Off-line analysis“ (off-line analýza) je zpětná analýza objemových 3D a 4D dat, která byla nasnímána během vyšetření a uložena na pevný disk do paměti ultrazvuku. Uložená data lze v ultrazvuku zpětně otevřít a zpracovávat již bez přítomnosti pacienta, a to za použití různých možností renderingu. Zároveň lze data exportovat na externí disk nebo server a pracovat s nimi v počítači s využitím softwaru poskytovatele ultrazvukovou firmou (4D View, Sonoview apod.).

VÝHODY 3D ULTRAZVUKU [10, 18, 20]

- Kvalita akvizice dat je méně závislá na zručnosti a zkušenosti operátora než 2D UZ vyšetření.
- Možnost interaktivní off-line analýzy dat bez přítomnosti pacienta.
- Možnost využití telekomunikace.
- Možnost výuky.

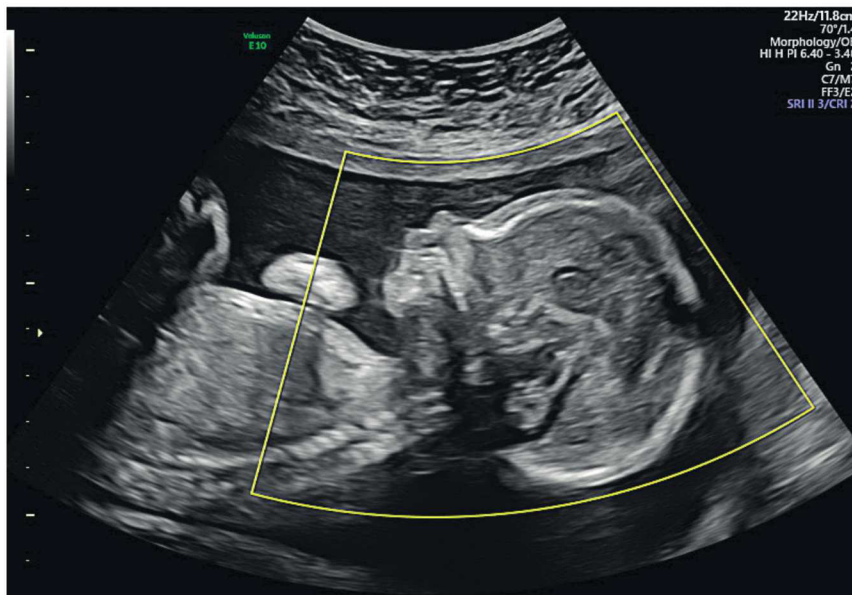
- Snazší demonstrace vzhledu vrozené vady plodu rodičům, a tím zvýšení kvality konzultace nálezů.
- Možnost nastavení různých rovin řezu při hodnocení anatomických struktur plodu včetně těch, které se vyskytují mimo rovinu zobrazenou při snímání dat.
- Přesné nastavení roviny řezu vyšetřovanou oblastí (např. midsagitální rovina CNS plodu při vyšetření středových struktur mozku).
- Možnost rotace objemových dat zhodnocením anatomických detailů z mnoha různých perspektiv.
- Možnost mnoha typů 3D zobrazení (tzv. renderingu), které umožní operátorovi zobrazit různé charakteristiky stejné struktury (např. objemová data z oblasti zad plodu při povrchovém renderingu umožní demonstrovat zevní aspekt meningomyelokély, zatímco aplikace maximum-mode renderingu zvýrazní pod povrchem kůže ležící kostní struktury.)
- Zvýšení přesnosti měření objemu včetně měření objemu nepravidelných struktur.

NEVÝHODY 3D ULTRAZVUKU [19]

- Vyšší cena 3D ultrazvukových přístrojů.
- Delší doba off-line rekonstrukce po odchodu pacienta.
- Závislost možností a kvality off-line rekonstrukce na kvalitě uložených dat.
- Závislost kvality uložených dat na pozici plodu a množství plodové vody.
- Limitace možností a kvality off-line rekonstrukce zkušenostmi operátora.
- Závislost kvality interpretace dat na erudici operátora.

3D ULTRAZVUK A STUDIE ANATOMIE FETÁLNÍHO MOZKU – NEUROSONOGRAM

Při vyšetření anatomie mozku plodu je význam 3D ultrazvuku popisován především ve studiích zabývajících se diagnostikou abnormalit středových struktur mozku, respektive corpus callosum a vermis mozečku. 3D ultrazvuk umožňuje rychlé, snadné a exaktní nastavení midsagitálního řezu mozkem plodu, které je ve 2D ultrazvuku zvláště ve druhém trimestru často obtížné [28]. Z tohoto důvodu je 3D ultrazvukové vyšetření vhodným doplňkem standardního 2D ultrazvuku, usnadňujícím a zpřesňujícím diagnostiku anomálií corpus callosum a zadní jámy lební (Blake's pouch cysta, DandyWalker malformace, cerebelární hypoplazie) [4, 26]. Výhodná je při 3D ultrazvuku také možnost snadné a rychlé analýzy anatomie celého mozku, a to jak během vyšetření (on-line), tak i zpětně,



Obr. 1 Sagitální rovina snímání skrze metopický šev

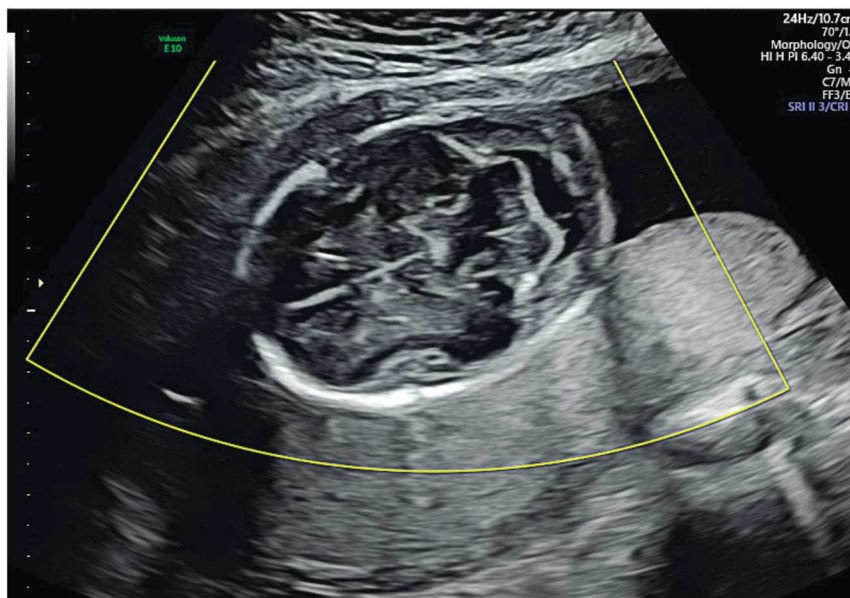
již bez přítomnosti (off-line) pacienta. Při dobré kvalitě nasnímaných 3D dat lze provést nejen základní, ale i speciální neurosonogram [4, 28]. Multiplanární a především tomografické 3D ultrazvukové zobrazení poskytuje velmi přehlednou a snadno reprodukovatelnou informaci o anatomii celého mozku i o rozsahu, velikosti a lokalizaci případné patologie. Tato informace je především v tomografickém módu navíc dobře srozumitelná i spolupracujícím specialistům (pediatři neurologové a neurochirurgové), kterým usnadní plánování dalšího managementu [36]. Sagitální rovina snímání skrze metopický šev (obr. 1), axiální rovina snímání (obr. 2).

Monteguado a kol. (2000) vyšetřili 34 pacientů s anamnézou mozkové abnormality nebo podezření na ni a porovnávali 2D a 3D transvaginální neurosonogram. Došli k závěru, že klíčovým rozdílem mezi 2D a 3D je fakt, že axiální rovina může být získána pouze 3D rekonstrukcí objemových dat, protože axiální rovinu se zřídka podaří nasnímat při 2D vyšetření vaginální sondou [23]. Vinals a kol. (2007) zaznamenali, že transfrontální 3D akvizice objemových dat mozku plodu je nevhodnější metodou pro vyšetření corpus callosum a vermis cerebella po 20. týdnu těhotenství [39].

Bornstein a kol. (2010) provedli off-line analýzu mozku plodu z objemů nasnímaných pomocí transabdominálního 3D a 3D energetického doppleru 102 normálních těhotenství mezi 20. a 23. týdnem těhotenství. Midsagitální rovina se podařila zobrazit ve všech případech a kvalitní diagnostické obrazy corpus callosum byly obdrženy u více než 90 % případů [4].

Miguelotte a kol. (2012) srovnávali proveditelnost a reprodukovatelnost měření délky corpus callosum u 46 normálních plodů vyšetřených pomocí 2D UZ i 3D UZ mezi 23. a 32. týdnem těhotenství [22]. I další autoři, Visentainer a kol. (2010), se zabývali měřením délky corpus callosum a nastavili referenční hodnoty pro délku corpus callosum u plodu mezi 20. a 23. týdnem gestace při použití 3D UZ. Zaznamenali přitom silnou korelaci mezi délkou a oblastí corpus callosum a biparietálním průměrem [40].

Correa a kol. (2006) vyšetřovali 3D ultrazvukem mozek u 202 plodů mezi 16. až 24. týdnem těhotenství a vyhodnotili tuto metodu jako velmi přínosnou pro provádění rutinního neurosonogramu. Došli k závěru, že multiplanární mód získaný transabdominálním 3D UZ se jeví jako přínosná, efektivní a jednoduchá metoda



Obr. 2 Axiální rovina snímání

k detailnímu vyšetření anatomie mozku u plodu [7].

Tonni a kol. publikovali v roce 2014 studii, která se zabývala studiem středových struktur mozku plodu u 300 nerizikových těhotných. Prokázali, že aplikace nové techniky 3D UZ Omniview, GE Medical Systém, Zipf, Austria může usnadnit vyhodnocení středových struktur mozku ve 2. trimestru. Přesné off-line datové objemy pro zobrazení corpus callosum a zadní jámy lební byly v této studii deálně získány při postprocessingu dat v sagitální a axiální rovině v 98,5 % a v 96 % případů. Výsledky získané Tonnim a kol. (2014) korelují s výsledky Rizzo a kol. (2011), kteří první použili tuto technologii k rekonstrukci sagitálních a koronálních rovin mozku u 106 normálních plodů gestačního stáří 18–24 týdnů. Shoda mezi oběma autory byla 0,93 a 0,89 pro sagitární a koronální rovinu. Rizzo a kol. (2011) byli schopni přesně detekovat všech devět případů mozkových patologií, včetně kompletní agenese corpus callosum, hraniční ventrikulomegalie a Dandy-Walkerovy malformace [29, 38].

Brazilští vědci provedli měření objemu postranní komory u 30 plodů stáří 20–36 týdnů gestace s šíří komor od 10 do 30 mm srovnáním 3D UZ

VOCAL s měřením magnetickou rezonancí [13]. Obě metody dobře korelovaly u plodů s ventrikulomegalií, tudíž 3D UZ VOCAL může být použit jako pomocný diagnostický nástroj. VOCAL je počítačový program, který umožňuje provádět přesné měření objemu vyšetřovaných struktur [27]. Výpočet hodnot mozečku plodu v různých etnikách je důležitou aplikací metody VOCAL pro konstrukci referenčního rozsahu ve vztahu ke gestačnímu věku. Tento výpočet také zlepšil přesnost prenatální diagnózy hypoplazie mozečku. Hypoplazie mozečku může být nalezena u plodu s Downovým syndromem, růstovou restrikcí plodu a mnoha genetickými onemocněními [31].

V longitudinální studii u 52 plodů normálních těhotenství Araujo Júnior a kol. (2007) pozorovali, že rovnice pro výpočet objemu mozečku určené Changem a kol. (2000) pro taiwanskou populaci nemůže být aplikována na brazilskou populaci, což potvrdilo, že etnická příslušnost může být pravděpodobně predisponujícím faktorem, který může přispět ke vzniku rozdílů v objemu orgánů plodu. Při použití 3D UZ techniky mohou být získané objemy uchovány pro pozdější post-processing analýzu expertem, což zvyšuje přesnost a spolehlivost metody [1, 4, 5, 29, 33].

Passon a kol. (2014) v současnosti nastavili referenční hodnoty pro délku a velikost plochy cisterna magna u plodů použitím 3D UZ v multiplanárním módu u 224 normálních těhotných mezi 17. a 30. týdnem gestace. Kim a kol. popsali v roce 2008 využití 3D ultrazvuku s využitím inverzního módu pro vyšetření časného vývoje mozku u normálních těhotenství v sedmém až dvanáctém týdnu [16, 25]. Kim a kol. (2008) nedoporučovali užívat tuto metodu před šestým týdnem kvůli omezenému množství přítomné mozkové tekutiny, ani po 12. týdnu, neboť je obtížné identifikovat chorioideální plexus. Rola a kol. (2011) vyhodnocovali zobrazení sulků a gyrů mozku plodu pomocí 2D UZ, 3D UZ a antenatální MRI. Tato studie potvrzuje, že ačkoliv MRI je považováno za nejpřesnější metodu zobrazení sulků a gyrů mozku, Rolo a kol. (2011) zaznamenali, že 3D UZ rendering mód může být užitečný ke stanovení definitivní diagnózy abnormálního vývoje kůry mozkové. Ve srovnání s MRI je 3D UZ rychlejší a levnější metoda [30].

Frisová a kol. v roce 2018 vyšetřili 100 pacientek s jednočetnou nekomplikovanou graviditou ve II. trimestru a došli k závěru, že nejlepší pro zobrazení corpus callosum a vermis cerebella je 3D akvizice objemových dat v sagitální rovině přes šířkový šev či velkou fontanelu s použitím 3D OVIX rekonstrukce a post-processingu [9].

ZÁVĚR

2D ultrazvuk prováděný podle pravidel International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG 2007) představuje i nadále zlatý standard při screeningu vrozených vad plodu. Z publikovaných prací, které jsou zmíněny v tomto přehledu, vyplývá, že 3D ultrazvuk umožňuje přesnější nastavení jednotlivých struktur mozku plodu, a navíc i simultánní zobrazení více rovin. V současné době je v diagnostice mozkových abnormalit používán především k vyšetření struktur mozku, které se nedají ideálně zobrazit konvenčním 2D ultrazvukovým vyšetřením. Pro zobrazení corpus callosum a vermis cerebella se jeví jako nejlepší 3D akvizice objemových dat v sagitální rovině přes šířkový šev či velkou fontanelu s použitím 3D OVIX, multiplanární či TUI rekonstrukce a post-processingu. Získaná objemová data mohou být uložena, podrobena off-line analýze, popřípadě prohlédnuta dalšími experty.

LITERATURA

1. Araujo Junior, E., Guimaraes Filho, HA., Pires, CR., et al. Validation of fetal cerebellar volume by three-dimensional ultra-

sonography in Brazilian population. Arch Gynecol Obstet, 2007a, 275, p. 5-11.

2. Baba, K., Satoh, K., Sakamoto, S., et al. Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. J Perinat Med, 1989, 17, p. 19-24.

3. Benacerraf, BR., Shipp, TD., Bromley, B. Three-dimensional US of the fetus: Volume imaging. Radiology, 2006, 238, p. 988-996.

4. Bornstein, E., Monteagudo, A., Santos, R., et al. A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. Am J Obstet Gynecol, 2010a, 202, p. 201.e1-201.e5.

5. Chang, CH., Chang, FM., Yu, CH., et al. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Med Biol, 2000, 26, p. 981-988.

6. Chitty, LS., Pillu, G. The challenge of imaging the fetal central nervous system: An aid to prenatal diagnosis, management and prognosis. Prenat Diagn, 2009, 29, p. 301-302.

7. Correa, FF., Lara, C., Bellver, J., et al. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: Potential for routine neurosonographic studies. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006, 27, p. 503-508.

8. Espinoza, J., Goncalves, LF., Lee, W., et al. A novel method to improve prenatal diagnosis of abnormal systemic venous connections using three- and four-dimensional ultrasonography and 'inversion mode'. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005, 25, p. 428-434.

9. Frisova, V., Srutova, M., Hyett, J. 3-D Volume Assessment of the Corpus Callosum and Cerebellar Vermis Using Various Volume Acquisition and Post-Processing Protocols. Fetal Diagn Ther, 2018, 43(3), p. 199-207.

10. Goncalves, LF., et al. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetric practice: does it help? J Ultrasound Med, 2005, 24(12), p. 1599-1624.

11. Goncalves, LF., Espinoza, J., Lee, W., et al. Three- and four-dimensional reconstruction of the aortic and ductal arches using inversion mode: A new rendering algorithm for visualization of fluid-filled anatomic structures. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004a, 24, p. 696-698.

12. Hafner, E., Bock, W., Zoder, G., et al. Prenatal diagnosis of unilateral megalencephaly by 2D and 3D ultrasound: a case report. Prenat Diagn, 1999, 19(2), p. 159-162.

13. Haratz, KK., Oliveira, PS., Rolo, LC., et al. Fetal cerebral ventricle volumetry: Comparison between 3-D ultrasound and magnetic resonance imaging in fetuses with ventriculomegaly. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24, p. 1384-1391.

14. Hata, T., Yanagihara, T., Matsumoto, M., et al. Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79(8), p. 635-639.

15. ISUOG 2007. Sonographic examination of the fetal central nervous system for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. Dostupné z: <https://www.isuog.org/resource/performing-basic-examination-and-the-fetal-neurosonogram-pdf.html>.

16. Kim, MS., Jeanty, P., Turner, C., Benoit, B. Three-dimensional sonographic evaluations of embryonic brain development. J Ultrasound Med, 2008, 27, p. 119-124.

17. **Kuo, HC., Chang, FM., Wu, CH., et al.** The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 166, p. 880-886.
18. **Kurjak, A., et al.** How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinatal Med*, 2007, 35(1), p. 10-27.
19. **Kurjak, A., et al.** Three- and four-dimensional ultrasonography for the structural and functional evaluation of the fetal face. *Amer J Obstet Gynecol*, 2009, 196(1), p. 16-28.
20. **Lee, YM., Simpson, LL.** Major fetal structural malformations: the role of new imaging modalities. *Amer J med Genetics Part C, Seminars in medical genetics*, 2007, 145(1), p. 33-44.
21. **Merz, E., Bahlmann, F., Weber, G., Macchiella, D.** Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med*, 1995, 23, p. 213-222.
22. **Miguelote, RF., Vides, B., Santos, RF., et al.** Feasibility and reproducibility of transvaginal, transabdominal, and 3-D volume reconstruction sonography for measurement of the corpus callosum at different gestational ages. *Fetal Diagn Ther*, 2012, 31, p. 19-25.
23. **Monteagudo, A., Timor-Tritsch, IE., Mayberry, P.** Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: 'Navigating' in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2000, 16, p. 307-313.
24. **Nelson, TR., Pretorius, DH.** Three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24, p. 1243-1270.
25. **Passos, AP., Junior, EA., Bruns, RF., et al.** Reference ranges of fetal cisterna magna length and area measurements by 3-dimensional ultrasonography using the multiplanar mode. *J Child Neurol*, 2014, 19.
26. **Paladini, D., Volpe, P.** Posterior fossa and vermian morphology in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27(5): p. 482-489.
27. **Peralta, CF., Cavoretto, P., Csapo, B., et al.** Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 wk' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006, 27, p. 128-133.
28. **Pilu, G., et al.** Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(2), p. 233-245.
29. **Rizzo, G., Abuhamad, AZ., Benacerraf, BR., et al.** Collaborative study on 3-dimensional sonography for the prenatal diagnosis of central nervous system defects. *J Ultrasound Med*, 2011a, 30, p. 1003-1008.
30. **Rolo, LC., Araujo Junior, E., Nardoza, LM., et al.** Development of fetal brain sulci and gyri: Assessment through two and three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 283, p. 149-158.
31. **Rotmensch, S., Goldstein, I., Liberati, M., et al.** Fetal trans-cerebellar diameter in Down syndrome. *Obstet Gynecol*, 1997, 89, p. 534-537.
32. **Ruano, R., Benachi, A., Aubry, MC., et al.** Volume contrast imaging: A new approach to identify fetal thoracic structures. *J Ultrasound Med*, 2004a, 23, p. 403-408.
33. **Salman, MM., Twining, P., Mousa, H., et al.** Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume data sets in the diagnosis of fetal brain abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38, p. 165-169.
34. **Steiner, H., Spitzer, D., Weiss-Wichert, PH., et al.** Threedimensional ultrasound in prenatal diagnosis of skeletal dysplasia. *Prenat Diagn*, 1995, 15, p. 373-377.
35. **Timor-Tritsch, IE., Monteagudo, A., Pilu, G., Malinger, G.** Ultrasonography of the prenatal brain. New York: McGraw-Hill, 2012.
36. **Timor-Tritsch, IE., Monteagudo, A.** Three and four-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 2007, 19(2), p. 157-175.
37. **Timor-Tritsch, IE., Monteagudo, A.** Transvaginal fetal neurosonography: Standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996, 8, p. 42-47.
38. **Tonni, G., Grisolia, G., Sepulveda, W.** Second trimester fetal neurosonography: Reconstructing cerebral midline anatomy and anomalies using a novel three-dimensional ultrasound technique. *Prenat Diagn*, 2014, 34, p. 75-83.
39. **Vifals, F., Muñoz, M., Naveas, R., Giuliano, A.** Transfrontal threedimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30, p. 162-168.
40. **Visentainer, M., Araujo Junior, E., Rolo, LC., et al.** Assessment of length and area of corpus callosum by threedimensional ultrasonography. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010, 32, p. 573-578.
41. **Yeo, L., Romero, R., Jodicke, C., et al.** Simple targeted arterial rendering (STAR) technique: A novel and simple method to visualize the fetal cardiac outflow tracts. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011a, 37, p. 549-556.
42. **Yeo, L., Romero, R., Jodicke, C., et al.** Four-chamber view and 'swing technique' (FAST) echo: A novel and simple algorithm to visualize standard fetal echocardiographic planes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011b, 37, p. 423-431.

MUDr. Michaela Maděrková Tozzi
 Gynekologicko-porodnická klinika
 FN a LF UP
 I. P. Pavlova 6
 775 20 Olomouc
 e-mail: Michaela.MaderkovaTozzi@fnol.cz



ČESKÁ GYNEKOLOGIE

Časopis české gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

Vážená paní
MUDr. Michaela Maděrková Tozzi
Porodnicko-gynekologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
779 00 Olomouc

Olomouc 31. 3. 2022

Vážená paní doktorko,

potvrzujeme Vám tímto přijetí Vaší publikace „Screening vrozených vad a geneticky podmíněných onemocnění plodu ve Fakultní nemocnici Olomouc a odesílání/hlášení do Národního registru reprodukčního zdraví v České republice“ do časopisu Česká gynekologie.

S pozdravem

ČESKÁ GYNEKOLOGIE
prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
vedoucí redaktor
Porodnicko-gynekologická klinika
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
vedoucí redaktor

Vedoucí redaktor
Prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
e-mail: radovan.pilka@fnol.cz
tel.: +420 588 442 830

Zástupce vedoucího redaktora
MUDr. Jan Vodička
e-mail: jan.vodicka@fnol.cz
tel.: +420 588 443 178

Adresa:
Porodnicko-gynekologická klinika FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc.

Screening vrozeých vad a geneticky podmíněných onemocnění plodu ve Fakultní nemocnici Olomouc a odesílání/hlášení do Národního registru reprodukčního zdraví v České republice

(Screening for congenital defects and genetic diseases of the fetus at the Palacky University Hospital in Olomouc and sending/reporting to the National register of reproductive health in the Czech Republic)

Michaela Maděrková Tozzi ¹, Vladimír Dvořák Jr. ¹, Eva Klásková ², Soňa Šuláková ³, Martin Wita ³, Jan Hálek ³, Radek Vrtěl ⁴, Václava Curtisová ⁴, Radovan Pilka ¹, Ladislav Dušek ⁵, Marek Lubušský ¹

¹ *Porodnicko-gynekologická klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc*

² *Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc*

³ *Neonatologické oddělení, Fakultní nemocnice Olomouc*

⁴ *Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc*

⁵ *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR*

Korespondující autor:

Prof. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D., MHA
CENTRUM FETÁLNÍ MEDICÍNY
Porodnicko-gynekologická klinika
Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta
Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 77520 Olomouc
Tel: +420 585 852 785
Mobil: +420 606 220 644
E-mail: marek@lubusky.com
www.lubusky.com

SOUHRN

Cíl

Cílem studie byla analýza výsledků provádění screeningu vrozených vad (VV) a geneticky podmíněných onemocnění (GPO) plodu v Centru fetální medicíny (CFM) Porodnicko-gynekologické kliniky (PGK) Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL).

Soubor a metodika:

Prospektivní kohortová studie. V období od 1. 1. 2020 do 31. 12. 2021 bylo provedeno celkem 14160 zdravotních služeb u 4916 těhotných žen. V rámci screeningu VV a GPO plodu byla u 501 těhotných žen zjištěna abnormalita vyžadující další klinický management, u 170 z nich byla diagnostikována vrozená vada (VV) plodu a ve 20 případech bylo při laboratorním genetickém vyšetření diagnostikováno i Geneticky podmíněné onemocnění (GPO). Všechny diagnostikované VV a GPO plodu byly odeslány/hlášeny podle platné metodiky Národního zdravotního informačního systému (NZIS) do Národního registru reprodukčního zdraví (NRRZ) do Modulu VV.

Výsledky

Zvýšené vypočtené individuální riziko geneticky podmíněného onemocnění plodu bylo diagnostikováno v I. trimestru těhotenství u 10,7 % plodů (319/2968), ve II. trimestru u 0,9 % plodů (27/2948). Hodnota šíjového projasnění (nuchal translucency, NT) >3,5 mm byla při ultrazvukovém vyšetření v I. trimestru těhotenství diagnostikována u 0,9 % plodů (26/2968). V rámci screeningu VV a GPO plodu byla u 501 těhotných žen zjištěna abnormalita vyžadující další klinický management, u 72,1 % žen (361/501) bylo zvýšené riziko geneticky podmíněného onemocnění plodu a bylo indikováno diagnostické vyšetření z genetického materiálu plodu získaného invazivní odběrem choriových klků (chorionic villus sampling, CVS) nebo plodové vody (amniocentesis, AMC). Celkem 31,3 % z nich (113/361) invazivní výkon odmítlo a 2,5 % (9/361) se k plánovanému výkonu nedostavilo, invazivní výkon byl proveden u 66,2 % (239/361).

Závěr

Porovnání výsledků provádění screeningu VV a GPO plodu v CFM PGK FNOL s jinými specializovanými pracovišti v České republice je v současné době obtížně proveditelné, ale informace z NRRZ by v budoucnu mohly objektivní a transparentní porovnání umožnit.

KLÍČOVÁ SLOVA

vrozená vada, geneticky podmíněné onemocnění, plod, národní registr

SUMMARY

Objective

The aim of the study was to analyze the results of screening for congenital defects (CD) and genetic diseases (GD) of the fetus in the Fetal Medicine Centre at the Department of Obstetrics and Gynecology, Palacky University Hospital in Olomouc.

Materials and methods

Prospective cohort study. In the period from 1 January 2020 to 31 December 2021, a total of 14,460 health services were performed on 4,916 pregnant women. Within the screening of CD and GD of the fetus, 501 pregnant women were found to have an abnormality requiring further clinical management, 170 of them were diagnosed with a CD of the fetus and in 20 cases a GD of the fetus was diagnosed by a laboratory genetic examination. All diagnosed fetal CD and GD were sent/reported according to the valid methodology of the National health information system (NHIS) to the National register of reproductive health (NRRH) to the CD Module.

Results

An increased calculated individual risk of genetic fetal disease was diagnosed in the first trimester of pregnancy in 10.7% of fetuses (319/2968), in the second trimester in 0.9% of fetuses (27/2948). Nuchal translucency (NT) >3.5 mm was diagnosed in 0.9% of fetuses by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy (26/2968). In fetal CD and GD screening, 501 pregnant women were found to have an abnormality requiring further clinical management, 72.1% of women (361/501) had an increased risk of genetic fetal disease, and diagnostic examination of fetal genetic material obtained by invasive procedure (chorionic villus sampling or amniocentesis) was indicated. A total of 31.3% of them (113/361) refused the invasive procedure and 2.5% (9/361) did not attend the planned procedure, the invasive procedure was performed in 66.2% (239/361).

Conclusion

Comparing the results of CD and GD fetal screening in our medical facility with other specialized medical facilities in the Czech Republic is currently difficult to do, but information from the NRRH could allow objective and transparent comparisons in the future.

KEY WORDS

congenital defect, genetic disease, fetus, national registry



Contents lists available at ScienceDirect

Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology

journal homepage: www.tjog-online.com

Case Report

Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in pregnancy with normal CVS result and abnormal ultrasound findings in the second trimester

Veronika Frisova^{a, b, *}, Ivana Tutkova Svobodova^{a, c}, Michaela Tozzi^b, Dagmar Raskova^d^a Profema - Fetal Medicine Centre, Prague, Czech Republic^b Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty Hospital, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Czech Republic^c GynCentrum, Prague, Czech Republic^d Gennet, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 4 May 2018

Keywords:

Pallister-Killian syndrome

Prenatal diagnosis

2D-3D ultrasound

FISH

Micro-array

ABSTRACT

Objective: To highlight importance of detailed ultrasound examination in fetuses with known normal karyotype (and micro-array result) from CVS. In case of markedly abnormal ultrasound result repeated karyotyping by amniocentesis should be considered. Sample should be analyzed by routine cytogenetic techniques, however also micro-array and targeted FISH should be added in order to achieve most accurate diagnosis.

Case report: We report prenatal diagnosis of Pallister-Killian Syndrome (PKS) at 18 gestational weeks. The mother asked us for second opinion scan in our centre due to finding of seven soft markers of chromosomal defects in fetus with normal CVS result. Our examination revealed asymmetrical fetal growth, normohydramnion, spastic fetal movements and several abnormalities: nuchal edema, mild bilateral hydronephrosis, omphalocele and facial anomalies. We asked for targeted genetic analysis for PKS. Amniocentesis with repeated genetic analysis confirmed PKS (80% mosaicism of tetrasomy 12p).

Conclusion: Diagnosis of PKS led mother to terminate pregnancy.

© 2018 Taiwan Association of Obstetrics & Gynecology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

We decided to describe a case of prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome in fetus with normal CVS (chorionic villus sampling result) in order to highlight importance of detailed 2D/3D ultrasound scan in fetuses with apparently normal karyotype (including micro-array analysis) as some genetic abnormalities like PKS may be missed by routine cytogenetic analysis. Combination of soft markers of Down's syndrome, small omphalocele, rhizomelic micromelia and abnormal fetal profile and face should lead clinician to ask for amniocentesis another targeted karyotyping. 3D ultrasound imaging may confirm and improve information about stigmatization of fetal face thus helps to suggest correct differential diagnosis.

Prenatal diagnosis of Pallister-Killian Syndrome (PKS) is difficult both by cytogenetic analysis and ultrasound [1]. Postnatal diagnosis

of PKS is also difficult due to the tissue-specific mosaicism and loss of isochromosome by culture aging [2,3]. Targeted FISH molecular analysis plays the key role both in prenatal and in postnatal diagnosis of PKS [1,4]. There is a wide range of ultrasound anomalies that may be connected with PKS. There are three prenatal ultrasound abnormalities typical for PKS: polyhydramnios, diaphragmatic hernia, micromelia of rhizomelic type. Typical craniofacial features of PKS has been described. Main differential diagnosis of PKS represents Fryns syndrome [1,4–6].

Case report

We report prenatal diagnoses of Pallister-Killian syndrome that was detected at 18 gestational weeks in our clinic. 28-years-old pregnant lady with unremarkable history asked us for second opinion scan due to the ultrasound finding of 7 soft markers of Down's syndrome in the other centre. She already underwent CVS due to increased nuchal translucency (NT 3.5 mm) in the first trimester. Complete result of first trimester screening of Down's syndrome by combined test was negative due to good biochemistry

* Corresponding author. Profema, Nad 20, 147 00, Prague 4, Czech Republic.
E-mail address: veronika.frisova@gmail.com (V. Frisova).

<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.08.021>

1028-4559/© 2018 Taiwan Association of Obstetrics & Gynecology. Publishing services by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

results in a young mother (PAPP-A 0.86 MoM, HCG 0.43 MoM, risk of Down's syndrome 1:550). Results of routine fetal karyotyping and also micro-array analysis were normal. Screening for deletion of exons 7 and 8 of the SMN1 gene and mutations of the FGFR3 were negative too.

Our ultrasound examination revealed asymmetrical fetal growth with shorter femur length (5. centile) compared to larger size of head and abdominal circumference (90. centile) (Fig. 1). Amniotic fluid volume was normal, however fetal movements appeared abnormal respectively spastic. Several fetal abnormalities (many different from previous centre) were found: increased nuchal fold thickness (Fig. 2a), mild bilateral hydronephrosis (Fig. 2b), omphalocele with partial herniation of the liver (Fig. 2c.) facial anomalies (flat profile, high forehead, wide flat nose with increased prenatal thickness and outer eye corners pointing downwards) (Fig. 3). Fetal echocardiography showed tricuspid regurgitation in otherwise normal heart (Fig. 2d). Fetal thymus couldn't be identified. We asked for targeted genetic analysis for Killian-Pallister, diGeorge and fragile chromosome X syndrome. Repeated genetic analysis (FISH) confirmed Pallister-Killian syndrome by finding of 80% mosaicism of tetrasomy 12p (Fig. 4).

The mother decided to terminate the pregnancy.

Discussion

Pallister-Killian syndrome (PKS) is a rare and sporadic chromosomal abnormality caused by mosaic presence of a supernumerary tissue-limited isochromosome 12p [i (12p)] (mosaic

tetrasomy 12p) [1]. This isochromosome is only rarely found in cultured lymphocytes, but mainly in skin fibroblasts or bone marrow cells of new-borns [3,7]. Clinical features of postnatal PKS include mental retardation, seizures, epilepsy, pigmentary skin lesions and brachydactyly in combination with typical craniofacial dysmorphic features such as flat face, fronto-temporal alopecia, sparse eyebrows and eyelashes, outer eye corners pointing downwards, hypertelorism, small nose with anteverted nostrils, flat nasal bridge and low set and dysplastic ears, protruding lower lip, short neck and flat occiput. Relatively frequent are also congenital structural defects, in particular diaphragmatic hernias and congenital cardiac defects [1,3,4,7,8]. Proportion of tetrasomic cells in fibroblasts and lymphocytes apparently does not correlate with severity of congenital malformations, the extent of survival and degree of psychomotor retardation [1,3,7,8].

Prenatal diagnosis of PKS is possible, however very difficult. Certain cytogenetic diagnosis can be achieved by the use of chorionic villus sampling (CVS), amniocentesis or fetal blood sampling [1,4,8], however routine cytogenetic techniques of analysis usually fail to detect this rare chromosomal abnormality [1,4]. It is necessary to perform both direct and culture analyses because of progressive decrease of the isochromosome with culture aging [4]. The rapid loss of isochromosome 12 in the course of amniocyte subculturing must be kept in mind during prenatal karyotyping due to the presence of ultrasound findings typical for this chromosomal abnormality [2]. Interphase fluorescence in situ hybridization plays the key role in molecular prenatal diagnosis of PKS, because it can remove the need of cell culture to easily detect the signal of

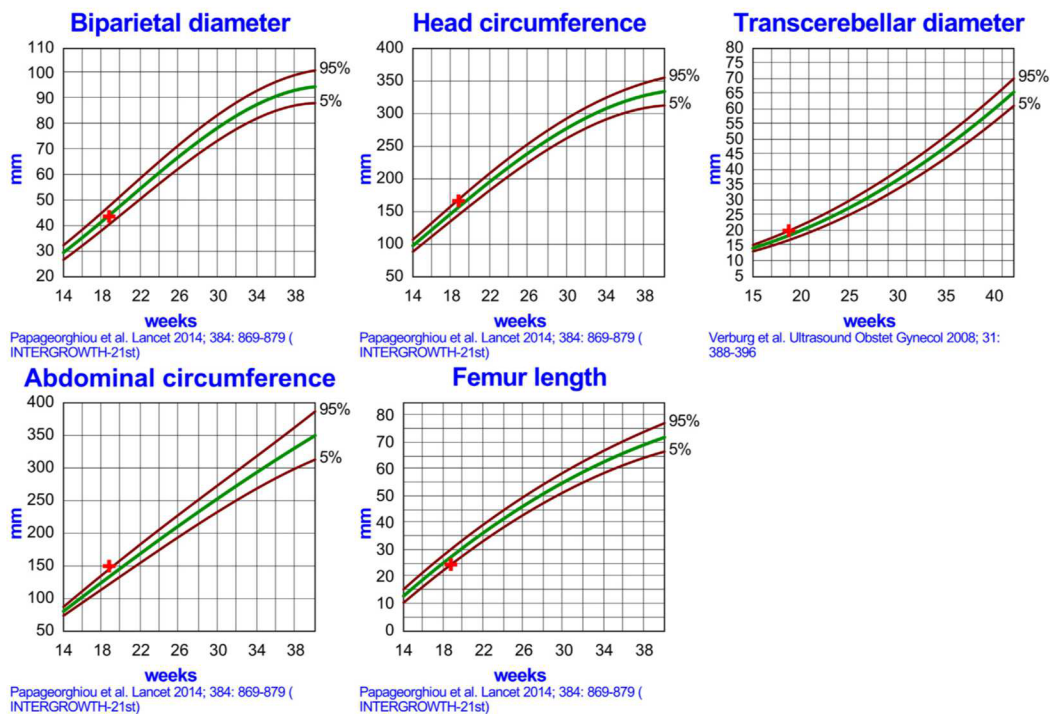


Fig. 1. Chart of fetal biometry demonstrating asymmetrical fetal growth.

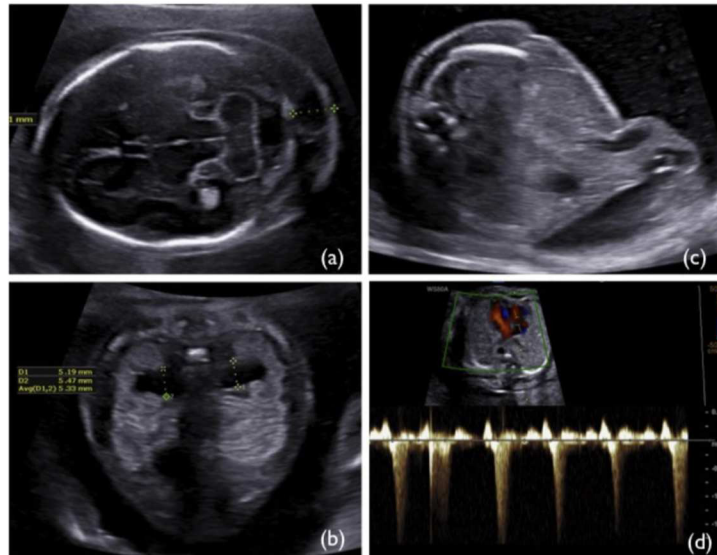


Fig. 2. 2D ultrasound image of (a) nuchal edema (increased nuchal fold thickness); (b) mild hydronephrosis of both fetal kidneys; (c) small omphalocele with partial herniation of the liver and displacement of fetal gallbladder, which remains to be in abdominal cavity however close to the abdominal wall defect; (d) Pulse Wave Doppler examination of tricuspid valve in fetal heart which is documenting presence of tricuspid regurgitation.

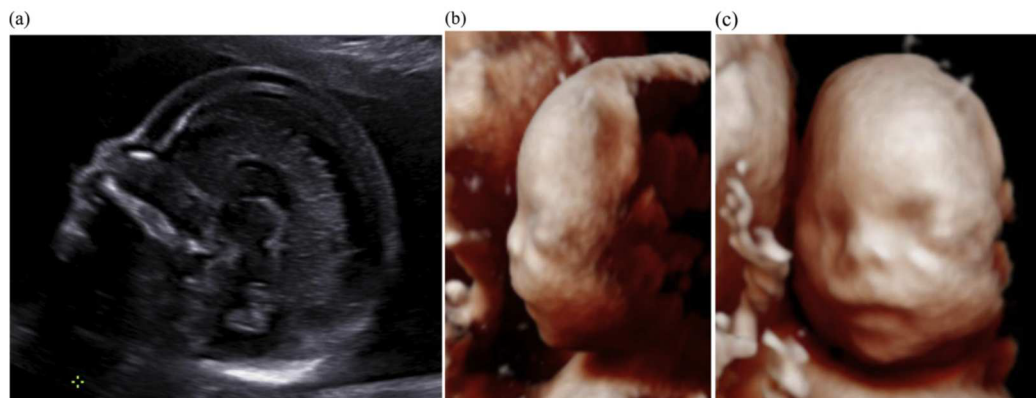


Fig. 3. (a) 2D ultrasound image of fetal profile demonstrating flat fetal face with flat nose and increased perinasal thickness; (b) 3D ultrasound image showing abnormal fetal profile respectively flat face with high forehead and flat nose; (c) 3D ultrasound image presenting abnormal fetal face with flat wide nose with anteverted nostrils and outer eye corners pointing downwards.

isochromosome 12 [1,4]. Currently, array comparative genomic hybridization based on genomic DNA extracted directly from uncultured cells can efficiently identify this mosaic as well [1].

In our case not only routine cytogenetic analysis, but surprisingly also detailed micro-array analysis of uncultured cells from CVS sample failed to detect the presence of isochromosome 12. This can be explained by the analysis of only a very small part of placenta (mainly of one villi only) in which the isochromosome may be missing.

Prenatal ultrasound diagnosis leading to targeted fetal karyotyping is difficult due to wide range of abnormalities connected with PKS [1,4–6]. There are three most frequent ultrasound indicators of possible PKS: polyhydramnios, congenital diaphragmatic hernia and micromelia of predominantly rhizomelic type [4]. However, in some pregnancies these frequent findings absent and PKS may be suspected only from presence of typical craniofacial fetal features: flat face, small nose with anteverted nostrils, and protruding lower lip. Other craniofacial anomalies include

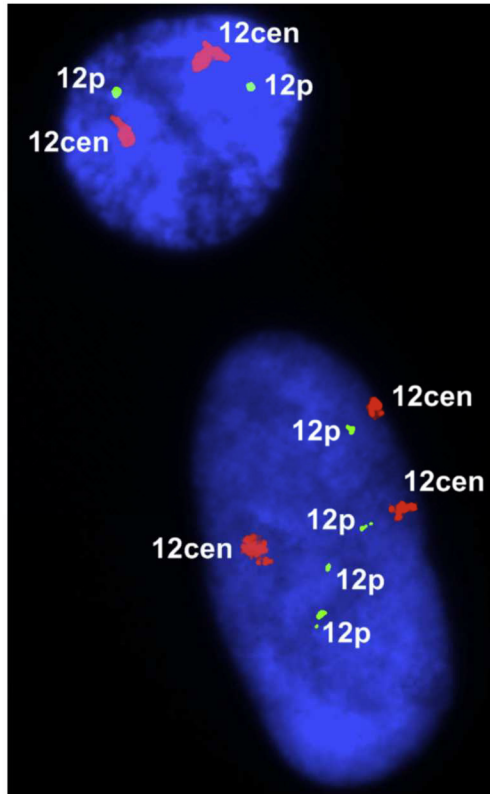


Fig. 4. FISH result representing mosaic presence of a supernumerary tissue-limited isochromosome 12p [i (12p)] (mosaic tetrasomy 12p).

hypertelorism, downward pointing eye corners, low-set ears, short neck and flat occiput [1,4–6]. Typical fetal craniofacial features of PKS can be really helpful for distinction from Fryns syndrome, that has many similarities with Pallister-Killian syndrome, particularly congenital diaphragmatic hernia, distal limb hypoplasia and polyhydramnios [1,4,5]. Less common ultrasound abnormalities of PKS include increased nuchal translucency (NT) or nuchal edema, fetal hydrops, fetal overgrowth, cardiovascular anomalies, central nervous system anomalies, omphalocele, hydronephrosis, small or absent stomach bubble, hyperechogenic bowel, ambiguous

genitalia and single umbilical artery [1,4,6]. Advanced maternal age is also considered as a risk factor of PKS [5,8].

In our case, apart from rhizomelic micromelia, the other two typical ultrasound markers of PKS were missing. However, presence of multiple abnormalities in combination with markedly abnormal fetal face led us to suspect presence of genetic abnormality. This was really surprising in fetus with apparently normal karyotype including normal result of a detailed micro-array analysis. Unusual appearance of fetal face mainly very flat profile with flat fetal nose led us to add 3D/4D ultrasound imaging. 3D/4D ultrasound helped us to retrieve detailed information about appearance of fetal face (mainly the shape of fetal profile, eyes and nose). Detailed information about fetal face features helped us to establish correct different diagnosis. We recommended repeated karyotyping by amniocentesis with targeted genetic analysis for Killian-Pallister, diGeorge and fragile chromosome X syndromes recommended repeated karyotyping with targeted FISH analysis for Pallister-Killian, diGeorge and fragile chromosome X syndrome. Repeated karyotyping with targeted FISH analysis confirmed the diagnosis of PKS, which led the mother to terminate the pregnancy.

Our case report highlights importance of repeated karyotyping by amniocentesis (including micro-array and eventually targeted FISH analysis) in case of normal karyotype and even micro-array result from CVS sample in the fetus with markedly abnormal ultrasound findings in second trimester.

Conflict of interest

None.

References

- [1] Chih-Ping Chen S-CC. Prenatal sonographic features of Pallister-Killian syndrome. *J Med Ultrasound* 2010;18:43–53.
- [2] Polityko AD, Goncharova E, Shamingina L, Drozdovskaja N, Podleschuk L, Abramchik E, et al. Pallister-Killian syndrome: rapid decrease of isochromosome 12p frequency during amniocyte subculturing. Conclusion for strategy of prenatal cytogenetic diagnostics. *J Histochem Cytochem* 2005;53:361–4.
- [3] Horn D, Majewski F, Hildebrandt B, Korner H. Pallister-Killian syndrome: normal karyotype in prenatal chorionic villi, in postnatal lymphocytes, and in slowly growing epidermal cells, but mosaic tetrasomy 12p in skin fibroblasts. *J Med Genet* 1995;32:68–71.
- [4] Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, De Geeter B, Spizzo M, et al. Pallister-Killian syndrome: difficulties of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2002;22:470–7.
- [5] Paladini D, Borghese A, Arienzo M, Teodoro A, Martinelli P, Nappi C. Prospective ultrasound diagnosis of Pallister-Killian syndrome in the second trimester of pregnancy: the importance of the fetal facial profile. *Prenat Diagn* 2000;20:996–8.
- [6] Chen CP, Su YN, Hsu CY, Tsai FJ, Chien SC, Chern SR, et al. Abnormally flat facial profile on two- and three-dimensional ultrasound and array comparative genomic hybridization for the diagnosis of Pallister-Killian syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49:124–8.
- [7] Schinzel A. Tetrasomy 12p (Pallister-Killian syndrome). *J Med Genet* 1991;28:122–5.
- [8] Park IY, Shin JC, Kwon JY, Koo BK, Kim M, Lim J, et al. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome associated with pulmonary stenosis and right ventricular dilatation. *Korean J Lab Med* 2009;29:366–70.

