

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

ΘΕΜΑ

«Συγκριτική μελέτη της κλασικής υπερηχογραφίας δύο διαστάσεων (2D) με τις νεότερες υπερηχογραφικές τεχνικές τεσσάρων διαστάσεων (4D STIC) για την απεικόνιση της φυσιολογικής ανατομίας και την ανίχνευση της παθολογικής ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς στο 1^ο και στο 2^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης»

Υποψήφιος Διδάκτωρ

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΕΠΕΣ, Ιατρός, Μαιευτήρας-Γυναικολόγος

Επιβλέπων Καθηγητής

Α. ΜΑΚΡΥΓΙΑΝΝΑΚΗΣ, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

Ι. ΓΕΡΜΑΝΑΚΗΣ, Αν. Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας

Φ. ΠΑΡΘΕΝΑΚΗΣ, Καθηγητής Καρδιολογίας

Αφιερώνεται

*στη σύζυγο μου Νίκη, στο γιο μου Γιώργο και στην κόρη μου Αλεξάνδρα
για την κατανόηση, τη συμπαράσταση και τη στήριξή τους.*

Στους αγαπημένους μας γονείς, για την υποστήριξή τους

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή

κ. Μακρυγιαννάκη Αντώνιο, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας

και τους συνεπιβλέποντες καθηγητές

κ. Γερμανάκη Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής –Παιδοκαρδιολογίας

κ. Παρθενάκη Φραγκίσκο, Καθηγητή Καρδιολογίας

για την επιστημονική καθοδήγησή τους, υπομονή, ενθάρρυνση και εμπιστοσύνη τους, χωρίς τα οποία η παρούσα διδακτορική διατριβή δεν θα είχε ολοκληρωθεί.

Θερμές ευχαριστίες στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης και τον Τομέα Μητέρας Παιδιού, διδάσκοντες και προσωπικό, για την έγκριση και υποστήριξη της διδακτορικής διατριβής σε όλες τις φάσεις της.

Θερμές ευχαριστίες στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου και τον Ιατρικό Σύλλογο Χανίων για την υποστήριξή τους

Θερμές ευχαριστίες στο προσωπικό της εταιρείας GE Healthcare για τις τεχνικές πληροφορίες αλλά και την υποστήριξη των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων που αναπτύχθηκαν από την ερευνητική ομάδα κατά την εκπόνηση της διατριβής.

Τέλος θερμές ευχαριστίες στις οικογένειες που συμμετείχαν στη μελέτη, στα ανώνυμα υπερηχογραφικά δεδομένα των οποίων στηρίχθηκε η παρούσα διατριβή και σχετικές δημοσιεύσεις. Ευελπιστούμε τα αποτελέσματα της παρούσας και ακόλουθης έρευνας στο θέμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, να συμβάλλουν στη βελτίωση της προγεννητικής διάγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών και της πρόγνωσης των πασχόντων παιδιών, ως ελάχιστη ανταπόδοση της ερευνητικής μας προσπάθειας στο κοινωνικό σύνολο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΙΔΕΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8-14
EXTENDED ABSTRACT	15-20
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ	
ΙΑ. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	21-28
ΙΒ. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ	29-59
ΙΓ. ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ	59-61
II. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ	
IIΑ. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	62-64
IIΒ. ΕΠΙΠΕΔΑ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	64
IIΓ. ΒΑΣΙΚΗ-ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	65
IIΓ.Α. ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (BASIC FETAL HEART IMAGING)	65-74
IIΓ.Β. ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (EXTENDED BASIC)	74-84
IIΔ. ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ	84
IIΔ.α. Βασική απεικόνιση –εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα	84-85
IIΔ.β. Ενδείξεις εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος	86-90
IIΔ.γ. Εμβρυικό Υπερηχοκαρδιογράφημα-Τεχνική	91
IIΔ.γ.1. Απεικόνιση εγκάρσιων τομών βασικούς-εκτενούς βασικής μελέτης	92-93
IIΔ.γ.2 Απεικόνιση Αορτής, Βοτάλειου, Κοίλων Φλεβών	94

IIΔ.γ.3 Απεικόνιση βραχέως άξονα καρδιάς	95-96
IIΕ. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ	97-103
III. ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΕΜΒΡΥΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ	103-110
IV. ΤΕΧΝΙΚΗ 4D- STIC ΤΕΤΡΑΔΙΑΣΤΑΤΗ ΕΜΒΡΥΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ	
IV.α. Βασικές αρχές 4D STIC.	111-112
IV.β. Θεωρητικά πλεοντεκτήματα 4D STIC συγκριτικά με 2D μελέτη	113-116
IV.γ. Τεχνικές εξελίξεις 4D-eSTIC	117-118
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΣΚΟΠΟΣ	119-120
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	121
A. ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ-ΦΑΣΗ ΕΚΜΑΘΗΣΗΣ-ΥΠΟΜΕΛΕΤΕΣ 1-4	121-124
B. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ	
B1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ 4D ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ (Hardware)	124
B2. ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΛΗΨΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (Software)	125
B3. ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (Software)	125
Γ. ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	126
Δ. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	127-129
E. ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (2D)	129
E1. Βασική-εκτενής βασική (basic-extended basic)	130
E2. Εμβρυικό Υπερηχοκαρδιογράφημα (fetal echocardiogram)	131

ΣΤ. ΤΡΙΣΔΙΑΤΑΤΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ 4D STIC (STIC/eSTIC)	131
ΣΤ1. Λήψη-αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων	131-133
ΣΤ2. Εξαγωγή ανώνυμων τρισδιάστατων όγκων	134
ΣΤ3. Ανασύσταση, αξιολόγηση όγκων+εκπαίδευση 4D STIC	134-141
Ζ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	142-144
Η. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	144-146
Ζ. ΗΘΙΚΗ –ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	146-148
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
Υπομελέτη 1.	149-154
Υπομελέτη 2.	155-166
Υπομελέτη 3	167-169
Υπομελέτη 4	169
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	170
Υπομελέτη 1	175-179
Υπομελέτη 2	180-182
Υπομελέτη 3	182-183
Υπομελέτη 4	183
ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑ -ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	184-192
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	198-199
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	200-217

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΔΙΕΘΝΗΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	218-227
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	228-243
ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ 4D STIC –ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΕΩΝ	244-247

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η αξιολόγηση των νεότερων τεχνικών υπερηχογραφικής απεικόνισης και ειδικότερα της τρισδιάστατης ανασύστασης από δισδιάστατη σάρωση (4D STIC και 4D eSTIC) συγκριτικά με την καθιερωμένη δισδιάστατη τεχνική απεικόνισης για τον έλεγχο της καρδιαγγειακής ανατομίας του εμβρύου, σε σχέση α) με την ηλικία κύησης β) με την παρουσία ή όχι υποκείμενης ανατομικής ανωμαλίας διάπλασης του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου (συγγενούς καρδιοπάθειας). Επιμέρους υπομελέτες που αναφέρονται στη μεθοδολογία (1-4) αφορούσαν ειδικότερα α) Αξιολόγηση της εφικτότητας, ποιότητας και διαγνωστικής ακρίβειας της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC συγκριτικά με την συμβατική απεικόνιση (και σύγκριση STIC με eSTIC) με βάση την ανασύσταση σε υπολογιστή όγκων STIC/eSTIC που έχουν ληφθεί κατά τη διάρκεια της βασικής απεικόνισης ρουτίνας β) Απευθείας συγκριτική αξιολόγηση χρόνων επιτέλεσης και αποτελεσματικότητας μελετών που επιτελούνται με τη συμβατική συγκριτικά με τη νέα τεχνική, τόσο σε επίπεδο βασικής απεικόνισης ρουτίνας, όσο και σε επίπεδο εξειδικευμένης απεικόνισης γ) Συγκριτική αξιολόγηση μετρήσεων εμβρυικών καρδιαγγειακών δομών με τη συμβατική τεχνική (2D) και τις νέες τεχνικές (STIC/eSTIC) δ) Αξιολόγηση των απαιτήσεων εκπαίδευσης και δυνατότητας ιατρών με διαφορετικά επίπεδα εμπειρίας στην προγεννητική υπερηχογραφική απεικόνιση, να αναγνωρίζουν τις κύριες ανατομικές δομές των συνιστώμενων επιπέδων βασικής απεικόνισης ρουτίνας της εμβρυικής καρδιάς, και να επιτελούν επιτυχείς ανασυστάσεις τρισδιάστατων όγκων 4D STIC.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλοποιήθηκαν οι ακόλουθες φάσεις της έρευνας με τέσσερις επιμέρους υπομελέτες αντίστοιχα με τους επιμέρους στόχους (α-δ) της διατριβής: **Φάση**

εκμάθησης. Εξοικείωση χρηστών (ερευνητής 1-λήψη τρισδιάστατων μελετών, ερευνητής 2 – ανασύσταση τρισδιάστατων μελετών) στην τεχνική-βελτιστοποίηση παραμέτρων απεικόνισης. **Υπομελέτη 1. Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας:** Λήψη και αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων εμβρυικής καρδιάς (ερευνητής 1-γυναικολόγος-ειδικός εμβρυομητρικής) με B-Mode και Color Doppler STIC αρχικά (συμβατικό ηχοβολέα) και ακόλουθα λήψη αντίστοιχων όγκων με ηλεκτρονικό ηχοβολέα κατά τη διάρκεια 33 διαδοχικών υπερηχογραφικών μελετών ρουτίνας , μέσου τριμήνου κύησης (μέση ηλικία 23 εβδομάδες, εύρος 13-31). 66 διαθέσιμα ζεύγη (STIC-eSTIC) όγκων (33 ζεύγη B-Mode, 33 ζεύγη Color D), αξιολογήθηκαν αργότερα ως ανώνυμα δεδομένα (ερευνητής 2- εξειδικευμένος στην εμβρυική καρδιολογία παιδοκαρδιολόγος). Καταγράφηκε η εφικτότητα ανασύστασης, η παρουσία κίνησης (artifacts), η υποκειμενική ποιότητα εικόνας (κλίμακα 1-4: 1 –καλύτερη, 4- μη διαγνωστική) και η τελική διάγνωση, για την απευθείας σύγκριση των δύο τεχνικών STIC-eSTIC όταν εφαρμόζονται σύγχρονα στα ίδια άτομα με τις ίδιες συνθήκες απεικόνισης συγκριτικά με τη συμβατική απεικόνιση. **Υπομελέτη 2. Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση** Αξιολογήθηκαν συνολικά 22 περιπτώσεις (διάμεσος ηλικία κύησης 25.3 εβδομάδες, εύρος 18-37) που παραπέμφθηκαν για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα (διάρκεια 1 μήνας). Οι δύο ίδιοι ερευνητές επιτέλεσαν διαδοχικά την βασική απεικόνιση (ερευνητής 1) και το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα (ερευνητής 2), καταγράφοντας τη διάρκεια μελέτης, την παρουσία παθολογικών ευρημάτων και υποκειμενική εκτίμηση ποιότητας απεικόνισης (5 βάρη κλίμακα). Ο ερευνητής 1 έκανε λήψη και αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων (διαδοχικά STIC και eSTIC), 2D και color Doppler τους οποίους μελέτησε σε δεύτερο χρόνο ο ερευνητής 2 καταγράφοντας την εφικτότητα και τον απαιτούμενο χρόνο για 4 συνολικά τύπους ανασύστασης (2D STIC, Color STIC, 2D

eSTIC, color eSTIC) τόσο α) για τη βασική μελέτη, β) για τις πρόσθετες τομές του εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος. **Υπομελέτη 3. Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία** Ανάλυση μετρήσεων από 10 ανώνυμες τυχαία επιλεγθείσες μελέτες μέσου τριμήνου κύησης (διάμεσος ηλικία κύησης 22.6 εβδομάδες, εύρος 21.9-23.9 εβδομάδες) από τη βάση δεδομένων του ερευνητή 1, με πληροφορίες δισδιάστατης και τρισδιάστατης απεικόνισης (STIC και eSTIC) Οι μετρήσεις έγιναν από τις αποθηκευμένες στο σύστημα υπερηχοκαρδιογραφίας εικόνες και τρισδιάστατους όγκους. Ο ερευνητής κατέγραψε τρεις διαδοχικές μετρήσεις που πραγματοποίησε, για κάθε μέθοδο καταγραφής (2D, STIC, e-STIC) των διαστάσεων των βαλβίδων του εμβρύου (μιτροειδής, τριγλώχινα, αορτική και πνευμονική). **Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς** Καταγράφει τα αποτελέσματα του 1ου θερινού σχολείου που διοργανώθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης από την ερευνητική ομάδα της διδακτορικής διατριβής, με θέμα "Εισαγωγή στην 4D Εμβρυική Υπερηχοκαρδιογραφία- Introduction in 4D Echocardiography" 12-16 Σεπτεμβρίου 2022. Επιλέχθηκαν και συμμετείχαν 27 σύνεδροι πτυχιούχοι Ιατρικής, 18 (66%) κάτοχοι τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών ή διδακτορικής διατριβής (μαιευτήρες- γυναικολόγοι (14, 52%, παιδίατροι 10, 37% , καρδιολόγοι 2, 7% και ακτινολόγοι 1 ,3.5%). Καταγράφηκε η ικανότητα των συμμετεχόντων να αναγνωρίζουν και να επιτελούν επιτυχείς ανασυστάσεις όγκων 4D STIC βασικής-εκτενούς βασικής απεικόνισης, και (ανώνυμα) ο βαθμός ικανοποίησης από το εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Υπομελέτη 1. Οι όγκοι eSTIC και τα αντίστοιχα video κατά την ανασύσταση είχαν καλύτερη δειγματοληψία (37 έναντι 24 εικόνες/sec, $p < .001$), λιγότερη κίνηση (12 έναντι 20 περιπτώσεις, O.R.7.0, $p = .002$) και καλύτερη ποιότητα εικόνας (1,9 έναντι 2,2, $p = 0,006$) σε σύγκριση με τους όγκους STIC. Η τεχνική eSTIC συνοδεύτηκε από

αυξημένη επιτυχία ανασύστασης εικόνων (n = 55, 86%) σε σχέση με την συμβατική τεχνική STIC (n = 52, 78.8%). Ο μέσος χρόνος ανασύστασης των όγκων δεν διέφερε (4.96 έναντι 4.94 λεπτά). Στην απευθείας υποκειμενική σύγκριση της ποιότητας εικόνας κατά το αρχικό επίπεδο σάρωσης (A) και κατά τα επίπεδα εικονικής ανακατασκευής με τη χρήση του ειδικού λογισμικού (B και C) η τεχνολογία e STIC ήταν ανώτερη σε 22 (33%), 39 (59%) και 21 (38%) αναλύσεις. Οι υπόλοιπες ήταν αντίστοιχης ποιότητας και μόνο σπάνια (<10%) το STIC υπερτερούσε σε κάποιο από τα επίπεδα απεικόνισης (A,B,C). Ο τρόπος απεικόνισης (με ή χωρίς τη χρήση έγχρωμου Doppler) και η ηλικία κύησης είχαν παρόμοιο αντίκτυπο τόσο στην απόδοση του eSTIC όσο και στο STIC: διαγνωστικά αποδεκτές μελέτες καταγράφηκαν σε 49 (75,8%) έναντι 48 (72,2%) αναλύσεις με B-Mode, 60 (90,9%) έναντι 56 (84,8%) με Color Doppler Mode, 8 (62.5%) έναντι 10 (50%) στο 1ο τρίμηνο, 38 (95%) έναντι 38 (95%) στο 2ο τρίμηνο, και 7 (70%) έναντι 6 (60%) στο 3ο τρίμηνο της κύησης. Και στις έξι περιπτώσεις εμβρυϊκών καρδιακών παραλλαγών/ανωμαλιών, τόσο το STIC όσο και το eSTIC κατέγραψαν παθολογικών ευρημάτων. Σε δύο περιπτώσεις η ανάλυση 4D STIC παρείχε πρόσθετη ανατομική πληροφορία, ήσωνος (παραλλαγές μεγάλων αγγείων) σε σύγκριση με τις διαγνώσεις του αρχικού 2D B επιπέδου υπερηχογραφήματος ρουτίνας. Η διαγνωστική συμφωνία των δύο τεχνικών STIC ήταν συγκρίσιμη (αντίστοιχη διάγνωση σε 40 από τις 48 αναλύσεις, kappa 0.657) με όλες τις παθολογικές διαγνώσεις STIC να έχουν επιβεβαίωση από εμβρυϊκή ή/και μετά τη γέννηση υπερηχοκαρδιογραφία.

Υπομελέτη 2. Ο μέσος χρόνος συμβατικής βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης και εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος (ερευνητής 1) ήταν 5.6 λεπτά (2.3-11.1) και 6.8 λεπτά (1.6-14.3) αντίστοιχα. Παθολογικά ευρήματα καταγράφηκαν σε 4 περιπτώσεις (3 από μεγάλα αγγεία, 1 βαλβιδική ανεπάρκεια). Ο μέσος χρόνος λήψης όγκων STIC και eSTIC ήταν 4.6 λεπτά (4-8) and 4.04 λεπτά (3-6) αντίστοιχα (p=0.009). Οι χρόνοι τρισδιάστατης ανασύστασης σε επίπεδο βασικής

υπερηχογραφικής μελέτης (2D και Color D) ήταν (μέση/διάμεση τιμή) 0.99/0.68 λεπτά (0.33-2.55) για το STIC και 0.54/0.46 (0.31-1.33) για το eSTIC ($p = 0.05$). Αποτυχία ανασύστασης (αμφότερων 2D και color D) καταγράφηκε σε 2/22 (9%) περιπτώσεων STIC και 3/22 (13%) περιπτώσεων eSTIC (αντιστοιχούσαν σε όγκους χαμηλής ποιότητας συμβατικών μελετών). Οι χρόνοι ανασύστασης βασικής μελέτης με STIC ή eSTIC ήταν συντομότεροι του χρόνου της αντίστοιχης συμβατικής μελέτης ($p < 0.001$). Ο συνολικός χρόνος τρισδιάστατης βασικής μελέτης (λήψη όγκων+ ανάλυση) δεν διέφερε για το STIC, αλλά ήταν συντομότερος για το eSTIC συγκριτικά με το χρόνο συμβατικής μελέτης ($p = 0.03$). Αποτυχία ανασύστασης πρόσθετων τομών εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας (2D και colorD) καταγράφηκε σε 7/22 (31%) περιπτώσεις STIC και 9/22 (41%) περιπτώσεις eSTIC. Ο χρόνος ανασύστασης όλων των τομών εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας (2D και ColorD) ήταν 4.13/3.06 λεπτά (2.3-10.9,) και 2.8/2.7 (1.44-3.79) λεπτά για το STIC και eSTIC αντίστοιχα (n.s). Οι χρόνοι ανασύστασης τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC/eSTIC ήταν συντομότεροι της αντίστοιχης συμβατικής εξέτασης ($p < 0.02$), ο συνολικός όμως χρόνος τρισδιάστατης μελέτης (λήψη όγκων+ανασύσταση) δεν διέφερε. Σε όλες πλην μίας περιπτώσεις (υποπλασία αορτής, υποδιαγνωστική ποιότητα STIC) υπήρχε διαγνωστική συμφωνία eSTIC/STIC με το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα.

Υπομελέτη 3 Δεν υπήρξε διαφορά στις μετρήσεις των βαλβίδων, μεταξύ STIC/eSTIC/2D υπερηχοκαρδιογραφίας για την μιτροειδή MV (5.1/5.2/5.3mm), τριγλώχινα TV (5.6/5.7/5.8mm), αορτική βαλβίδα AoV (4/3.9/4mm) και πνευμονική βαλβίδα PV (4.3/4.3/4.5mm). Οι τιμές συσχέτισης μεταξύ των μετρήσεων με διαφορετικές μεθόδους (R square) κυμάνθηκαν από 0.58-0.84, ο δείκτης ICC (μεταβλητότητας μετρήσεων ερευνητού) ήταν 0.69-0.78 για 2D , 0.77-0.84 για STIC και 0.86-0.89 για eSTIC μετρήσεις.

Υπομελέτη 4 Η ανώνυμη ποιοτική αξιολόγηση του προγράμματος βασικής εκπαίδευσης στην βασική απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς με χρήση 4D STIC ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντική, με 96% να το αξιολογούν ως άριστο και 4% ως πολύ

καλό, Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να αναγνωρίσουν τις συνιστώμενες τομές βασικής και εκτενούς βασικής απεικόνισης, και να προβούν σε ανασύσταση των τρισδιάστατων όγκων με επιτυχία στα αντίστοιχα επίπεδα τομών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία 4D STIC μπορεί να προσφέρει συγκρίσιμες ή και πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες με την συμβατική δισδιάστατη υπερηχογραφία, τόσο σε επίπεδο βασικής-εκτενούς βασικής ρουτίνας όσο και επίπεδο εξειδικευμένης απεικόνισης του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος, εφόσον επιτελείται από έμπειρους χρήστες και περιορίζεται στην ανάλυση μελετών υψηλής ποιότητας απεικόνισης μέσου τρίμηνου κύησης. Επιτρέπει την επιτέλεση πλήρους ανατομικής μελέτης τόσο στα εγκάρσια επίπεδα της αρχικής σάρωσης-λήψης δεδομένων (βασικής μελέτης) όσο και σε πρόσθετα επίπεδα εικονικής ανασύστασης (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα). Ο χρόνος επιτέλεσης της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης (λήψης + ανάλυσης εικόνων) είναι αντίστοιχος του χρόνου της συμβατικής δισδιάστατης υπερηχογραφικής μελέτης, τόσο σε επίπεδο βασικής όσο και σε επίπεδο εξειδικευμένης μελέτης. Η πρόσθετη χρήση του έγχρωμου Doppler και ηχοβόλων κεφαλών ηλεκτρονικής σάρωσης βελτιώνει περαιτέρω την διαγνωστική ακρίβεια της τρισδιάστατης απεικόνισης. Έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση είναι εφικτή η ανασύσταση και αξιολόγηση των συνιστώμενων τομών βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς από χρήστες ανεξάρτητα επιπέδου εμπειρίας στην υπερηχογραφική απεικόνιση. Παρά το γεγονός ότι ο ρόλος της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας περιγράφεται ως πιθανά συμπληρωματικός της βασικής απεικόνισης και ως ερευνητικό εργαλείο στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής υποστηρίζουν την προστιθέμενη αξία της μεθόδου ως διαγνωστικό και εκπαιδευτικό εργαλείο σε σχέση με τη συμβατική δισδιάστατη απεικόνιση. Περαιτέρω μελέτη των παραμέτρων που επηρεάζουν την αποδοτικότητα της μεθόδου, αναμενόμενες

εξελίξεις στην υπολογιστική ισχύ των συστημάτων υπερηχογραφίας και μείωση του κόστους του εξοπλισμού αναμένεται να οδηγήσουν στην ευρεία αποδοχή και χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης, ως μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση της ανατομίας και στην εμβρυική καρδιολογία.

COMPERATIVE STUDY OF CONVENTIONAL 2D ULTRASOUND WITH THE NEWER TECHNIQUES OF 4D ULTRASOUND (4D STIC) FOR NORMAL AND ABNORMAL FETAL HEART ANATOMY IMAGING, DURING THE 1ST AND 2ND TRIMESTER OF PREGNANCY

PhD Thesis, School of Medicine, University of Crete, Greece

PhD Student. Spyridon Pepes

Supervisor. Prof. A. Makrygiannakis

Co-supervisors. Assoc. Prof. I. Germanakis, Prof. F. Parthenakis

EXTENDED ABSTRACT

AIM

Aim of the present PhD Thesis is the evaluation of the performance of advanced ultrasound imaging, namely 4D STIC and 4D e-STIC (acquisition and reconstruction of 3D volumes with temporal information -4D- based on mechanical -STIC- or electronic-eSTIC- cross sectional sweep of fetal thoracic area by using Spatial Temporal Image Corellation-STIC technology) against conventional 2D imaging. We studied also the impact of gestational age (trimester) on the 4D STIC performance to document normal and abnormal anatomy. The PhD Thesis included four substudies to evaluate: a) feasibility and diagnostic accuracy of 4D STIC against 2D ultrasound imaging (and comparison between STIC and eSTIC) b) Direct comparison of STIC/eSTIC against 2D ultrasound imaging in terms of time required for each technique in both levels of fetal heart imaging (basic-extended basic and fetal echocardiogram), c) Comparison of 2dimensional measurments of cardiac structures (heart valves) by each technique (2D, STIC, eSTIC), d) evaluation of 4DSTIC as a

teaching tool, allowing reconstruction of all recommended basic-extended basic fetal heart imaging and recognition of key features of normal anatomy in each plane, by physicians of various levels of expertise in fetal ultrasound imaging.

METHODS.

In order to address the main study hypothesis (4D STIC is equal or superior to 2D ultrasound fetal heart imaging) and evaluate factors that can influence its performance, the study included four sub-studies which followed an learning curve period: **Learning Curve Period.** During this period the key investigators (Observer 1. PhD Candidate S.P, obstetrician-fetal medicine expert, Observer 2. Co-Supervisor. I.G. pediatrician-pediatric/fetal cardiology expert) performed several 4D STIC volume acquisitions (Investigator 1) and off-line reconstructions (Investigator 2), with interim analysis, fine tuning and standardization of image acquisition presetings, up to a level of a satisfactory (best possible) and steady (as demonstrated in several subsequent interim analysis) performance. **Sub-study 1. Direct comparison of fetal heart 4D Ultrasound Imaging (STIC): electronic (eSTIC) vs conventional (STIC) 4D image acquisition.** Pairs of B-Mode and Color Doppler STIC volumes were acquired sequentially by STIC and eSTIC in 33 obstetric scans (median gestational age 23 (range 13-31) weeks. 66 fetal heart volume pairs were blindly assessed by a fetal cardiologist. The reconstruction feasibility, motion or artifact presentation, the subjective image quality (4-level scale: 1-best to 4-non-diagnostic) and the final diagnosis were documented, enabling paired comparison of STIC and eSTIC in same subjects under same conditions. **Sub-study 2. 2D vs 4D STIC fetal heart imaging feasibility.** A total of 22 singleton pregnancies, median maternal age 30 (19-39) yrs, referred for fetal echocardiogram, at a median gestational age 25.3 wks (range 18-36, IQR: 22.2-29.5wks) have been consecutive evaluated by an expert fetal sonographer (Obs.1) and a fetal cardiologist (Obs.1). Each observer documented the time required for basic (Obs.1) and extended (Obs.2) fetal heart imaging. Acquisition of STIC and eSTIC (2D and color Doppler) volumes was also documented (Obs.1).

Stored 4D volumes have been off-line analyzed regarding feasibility and reconstruction time for basic and extended fetal heart imaging (Obs.2), **Sub-study 3. Comparison of 4D STIC and 2D fetal heart measurements.** A total of 10 fetal echocardiograms of normal mid-term singleton pregnancies (median gestational age 22.6 wks, range 21.9-23.9wks) with stored 2D cine loops and STIC / eSTIC fetal heart 4D volumes (transverse acquisition plane) obtained by a single expert sonographer (Observer 1) have been retrospectively reviewed by the same observer. Linear 2D dimensions of mitral (MV), tricuspid (TV) in diastole, aortic (AoV) and pulmonary (PV) valve in systole were measured repeatedly (3 times) from a) 2D cine loops obtained by conventional fetal echocardiography (2D) and from 4D volumes obtained during b) STIC and c) e-STIC 4D fetal echocardiography. Intraobserver variability for each set of measurements and each mode has been assessed (ICC: intraclass correlation coefficient), average measurements have been compared for significant differences (related samples Friedman's test) and the regression of STIC and eSTIC values against each other and 2D values has been assessed. **Sub-study 4. 4D STIC in Basic Fetal Heart Imaging Teaching.** Documentation of the first structured teaching of basic and extended basic routine fetal heart imaging, based on visual evaluation of reconstructed 4D fetal heart volumes (4D STIC), during the summer school entitled "Introduction in 4D Fetal Echocardiography", School of Medicine, University of Crete, Heraklion 12-16th September 2022, organized by the PhD Thesis research team. Participants were 27 certified physicians and trainees (66% PhD level), including obstetricians (52%) paediatricians (37%) cardiologists (7%) and one radiologist. Throughout the course their ability to reconstruct and correctly interpret the recommended cross-sectional views of basic-extended basic fetal heart imaging was evaluated, while a quality evaluation of the seminar was performed by anonymized questionnaires.

RESULTS

Sub-study 1. : eSTIC volumes were of higher temporal resolution (37 vs. 24 FPS, $p < .001$), with less motion (12 vs. 20 cases, O.R. 7.0, $p = .002$) and of better quality (1.9 vs. 2.2, $p = .006$) compared to STIC volumes. Feasibility (diagnostic reconstructions) of eSTIC was higher ($n = 55$, 86%) compared to STIC ($n = 52$, 78.8%), $p = .001$. Off-line evaluation time did not differ (mean 4.96 vs. 4.94 min in STIC and eSTIC respectively). In direct image quality comparison regarding original acquisition (A) and reconstructed planes B and C e STIC was superior in 22 (33%), 39 (59%) and 21 (38%) volumes, respectively. Remaining cases were of similar quality, with only <10% in each plane favoring STIC. A similar impact of imaging mode and gestational age on both eSTIC and STIC performance was documented: Feasible studies were documented in 49 (75.8%) vs. 48 (72.2%) obtained by B-Mode, 60 (90.9%) vs. 56 (84.8%) obtained by Color Doppler, 8 (62.5%) vs. 10 (50%) of early, 38 (95%) vs. 38 (95%) of mid-gestation, and 7 (70%) vs. 6 (60%) of third trimester studies. All 6 cases of fetal heart abnormal findings were documented by STIC and eSTIC. In 2 cases 4D STIC allowed for additional anatomy abnormality detection (great artery variants) compared to 2D routine ultrasound evaluation. STIC and e STIC had comparable diagnostic performance (40/48 concordant diagnoses, kappa 0.657) all confirmed by fetal and/or postnatal echocardiography.

Sub-study 2. The mean time for basic-extended basic fetal heart imaging (Obs 1) and for fetal echocardiogram (Obs 2) was 5.6 min (2.3-11.1) and 6.8 min (1.6-14.3), respectively. Anbormal findings were documented in 4 cases (3 great artery variants, 1 tricuspid regurgitation). The mean time of STIC and eSTIC volume acquisition was 4.6 min (4-8) and 4.04 min (3-6) ($p=0.009$). The STIC and eSTIC volume reconstruction time (for basic-extended basic imaging, including 2D and Color D) was (mean/median, range) 0.99/0.68 (0.3-2.5) and 0.54/0.46 (0.31-1.33), $p=0.05$. Reconstruction failure due to suboptimal image quality (both 2D and Color D) was documented in 2/22 (9%) and 3/22 (13%) regarding STIC and eSTIC, respectively.

When comparing STIC/eSTIC reconstruction times to real time basic 2D ultrasound imaging, 4D STIC techniques were faster than 2D imaging ($p < 0.0001$). However, total 4D STIC time (including acquisition and reconstruction time) was shorter only when comparing eSTIC against real time 2D imaging ($p = 0.03$). Regarding the performance of 4D STIC to reconstruct the additional image planes used in fetal echocardiography, reconstruction failure due to suboptimal image quality (both 2D and Color D) was documented in 7/22 (31%) and 9/22 (41%) regarding STIC and eSTIC, respectively. When comparing STIC/eSTIC reconstruction times (basic-extended basic plus additional fetal echocardiography views, 2D and Color D) to real time fetal echocardiography, 4D STIC techniques were faster than 2D imaging ($p < 0.02$). However, total 4D STIC fetal echocardiography time (including acquisition and reconstruction time) did not differ to real time fetal heart imaging. In all but one case (aortic arch hypoplasia, suboptimal imaging), 4D STIC (both techniques) had diagnostic concordance with 2D fetal echocardiogram.

Sub-study 3. Intraobserver variability was in ascending order average to good for 2D measurements (ICC 0.69-0.78), good for STIC (ICC: 0.77-0.84) and e-STIC (ICC: 0.86-0.89). There was not any significant difference between median measurements of MV (5.1/5.2/5.3mm), TV (5.6/5.7/5.8mm), AoV (4/3.9/4mm) and PV (4.3/4.3/4.5mm) obtained by STIC/eSTIC/2D echocardiography, respectively. R square values of linear regression analysis comparing measurement methods ranged from 0.58-0.84

Sub-study 4. All participants could effectively reconstruct and appropriately recognize normal anatomy key features in all recommended basic –extended basic fetal heart imaging views following a 10 hour-structured interactive teaching course. They validated the 4D-STIC based fetal echocardiography course as excellent (95) or very good (4%).

CONCLUSIONS.

Based on the results of the PhD Thesis, three-dimensional ultrasound imaging (4D STIC) can offer comparable or additional diagnostic information compared to conventional 2D ultrasound fetal heart imaging, in both levels of routine basic-extended basic fetal heart imaging as well during advanced fetal heart imaging (fetal echocardiogram), provided that a) both image acquisition and 4D volume analysis is performed by experts in the corresponding fields b) high quality images of c) mid-trimester fetuses are evaluated. The performance of the technique in other than the above settings is suboptimal. 4D STIC allows for a complete fetal heart anatomy evaluation, based on 2D cross sectional ultrasound “sweep” (mechanical or electronic-based) of the fetal thorax. The time for a complete fetal heart 4D study (including acquisition and reconstruction) is comparable to real time 2D ultrasound study, at each level of evaluation (routine, expert). Including color Doppler 4DSTIC imaging and using of e-STIC further improves the technique’s performance. Following structured, supervised teaching courses, physicians of various levels of fetal sonography expertise are capable to reconstruct and correctly interpret basic and extended –basic fetal heart views, by using 4D STIC associated PC –software (4D View). Current practice guidelines regarding fetal echocardiography classify 4D ultrasound imaging of the fetal heart as “complementary” advanced imaging method to evaluate anatomy and or “research tool”. Based on the results of the present PhD Thesis, 4D STIC (and 4D fetal echocardiography in general) could represent a powerful teaching and diagnostic tool with additive value over standard 2D ultrasound fetal heart imaging. Further research regarding factors with impact on 4D STIC performance, along with technical advances in computer technology and 4D ultrasound imaging combined with expected lower cost of the technology could result into establishment of 4D ultrasound imaging as the standard of care in fetal cardiology in the near future.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

ΙΑ. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η αρχική χρήση των υπερήχων στην ιατρική διάγνωση και στη διάγνωση της ανατομίας του εμβρύου. Οι εξελίξεις έως σήμερα.

Η μελέτη των ήχων και της αντήχησής τους πιθανολογείται πως ξεκίνησε στην αρχαιότητα από τον Αριστοτέλη.[1] Με βάση, όμως, τα διαθέσιμα στοιχεία η μελέτη τους άρχισε το 1794 από τον Lazzaro Spallanzani, ο οποίος κατέγραψε την κίνηση των νυχτερίδων χρησιμοποιώντας υπερηχητικά κύματα.[2] Το 1826 ο Jan-Daniel Colladon, Ελβετός φυσικός, χρησιμοποίησε επιτυχώς έναν υποθαλάσσιο κώδωνα, για να καταγράψει την ταχύτητα του ήχου στα νερά της λίμνης της Γενεύης[3] και στη συνέχεια μέχρι το 1880 είχαν ήδη θεμελιωθεί οι αρχές της πιεζοηλεκτρικής μετάδοσης και ανάκλασης των ηχητικών κυμάτων με τις ανάλογες μαθηματικές εξισώσεις από τις έρευνες και τις μελέτες μιας πλειάδας αξιόλογων επιστημόνων όπως ο Pierre Curie.

Οι σαρωτές υπερήχων ήταν μία μορφή ιατρικών σόναρ, που η χρήση τους ανάγεται στον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο για την πλοήγηση των υποβρυχίων. Σε πρακτικό επίπεδο σαρωτές υπερήχων χαμηλής συχνότητας χρησιμοποιήθηκαν από τον Reginald Fessenden μετά τη βύθιση του Τιτανικού το 1912, για την ασφαλή πλοήγηση των επιβατικών και εμπορικών πλοίων. Την ίδια εποχή για την κατασκοπεία των πλοίων εφευρέθηκε από τους Paul Langévin και Constantin Chilowsky το υδρόφωνο, το οποίο εξέπεμπε ηχητικά κύματα υψηλής συχνότητας περί τα 150kHz[4]. Με την έναρξη του Β΄ Παγκόσμιου Πόλεμου χρησιμοποιήθηκαν εκτεταμένα μαζί και με τους ραδιοεντοπιστές (radar) για στρατιωτικούς σκοπούς. Θεωρούνται οι προπομποί των ιατρικών συστημάτων υπερήχων, τα οποία εμφανίστηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1940 σε συνδυασμό

με την εμφάνιση των πρώτων ψηφιακών υπολογιστών (ENIAC,1945) και των transistor το 1947. Το 1928 οι έρευνες του Ρώσου Sergei Y Sokolon στον τομέα των υπερήχων, ο οποίος εστίασε το ενδιαφέρον του στον έλεγχο της ακεραιότητας της μεταλλικής γάστρας των πλοίων και των πολεμικών πανοπλιών, είχαν ως αποτέλεσμα την κατασκευή από τον Floyd A Firestone συσκευών υπερήχων, που ανίχνευαν τις ρωγμές στα μεταλλικά αντικείμενα.[5]

Στην Ιατρική οι υπέρηχοι χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για εφαρμογές περισσότερο θεραπευτικές παρά διαγνωστικές, ασκώντας ρηκτικές και θερμικές τάσεις στους ζωικούς ιστούς. Οι νευροχειρουργοί William Fry και Russell Meyers των Πανεπιστημίων του Illinois και της Iowa αντίστοιχα, χρησιμοποίησαν το 1950 τους υπερήχους υψηλής εντάσεως ως εργαλείο μερικής καταστροφής των βασικών γαγγλίων σε ασθενείς με παρκινσονισμό. Για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας από τον Jerome Gersten το 1953 και της νόσου του Meniere από τον Peter Wells επίσης χρησιμοποιήθηκαν συσκευές υπερήχων, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά.

Ο Karl Theodore Dussik, νευρολόγος-ψυχίατρος του Πανεπιστημίου της Βιέννης, το 1940, εισήγαγε πρώτος τους υπερήχους στη διαγνωστική ιατρική. Εντόπισε όγκους στον εγκέφαλο, επειδή κατάφερε να μετρήσει τη μετάδοση των υπερήχων στην κρανιακή κοιλότητα.[6] Η έρευνά του, όμως, διακόπηκε, γιατί κατά τον έλεγχο των πειραμάτων τα αποτελέσματά τους έδιναν συχνά λανθασμένα στοιχεία.

Για πρώτη φορά η ταχύτητα μετάδοσης του ήχου σε ζωικούς μαλακούς ιστούς μετρήθηκε το 1950 από τους Hueter, Bolt, Ballantine και Ludwig του MIT και καθορίστηκε μεταξύ 1500 και 1600 μέτρων ανά δευτερόλεπτο[7]. Η εντατική έρευνα βοήθησε στην κατασκευή των πρώτων συσκευών A-mode. Αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την έρευνα των εγκεφαλικών κακώσεων, των καρδιακών και οφθαλμικών παθήσεων και για την εξέταση της κοιλιακής χώρας και της πύελου.

Την ίδια περίοδο ο χειρουργός John J Wild διαπίστωσε ότι ο κακοήθης ιστός ήταν περισσότερο ηχογενής σε σχέση με τον καλοήθη και αποκαλύφθηκε ότι ο κακοήθης ιστός δεν μπορούσε να χαλαρώσει και να κάνει συσπάσεις.[8] Με τη συνεργασία του μηχανικού John Reid κατασκευάστηκε η πρώτη επιχείρια συσκευή B-mode[9], η οποία είχε τη δυνατότητα να παράγει εικόνες όγκων σαρώνοντας από άκρη σε άκρη ολόκληρη την περιοχή του γυναικείου στήθους. Τον Απρίλιο του 1953 έγινε δυνατή η εμφάνιση εικόνων πραγματικού χρόνου σε καρκινική μάζα της περιοχής του μαστού.[10] Το 1955 η συσκευή A-mode εφαρμόστηκε διορθικά και διακοπικά και δύο χρόνια αργότερα ο Joseph Holmes, νεφρολόγος στο Veterans Administration Hospital, δημιούργησε το Pan-scanner, στο οποίο ο ηχοβολέας γύριζε τροχοειδώς γύρω από τον ασθενή. Για την ανακάλυψη αυτή ο Joseph Holmes βραβεύτηκε το 1958 από τον Αμερικανικό Ιατρικό Σύλλογο. Η συσκευή αυτή αναπαρήγαγε ακριβείς εικόνες δύο διαστάσεων, αλλά είχε το μειονέκτημα ότι ο ασθενής έπρεπε να είναι μερικώς βυθισμένος σε νερό και να μένει συνεχώς ακίνητος. Ακολούθησαν έρευνες για τη βελτίωση της συσκευής και το 1963 οι Wright and Meyerdirk κατασκεύασαν το πολυαρθρωτό χέρι-σαρωτή επαφής, που παρείχε πρακτικότητα και διευκόλυνε πολύ τον χειριστή του.

Οι σαρωτές πραγματικού χρόνου αποτέλεσαν μία μεγάλη καινοτομία στην ιατρική. Αυτό επιτεύχθηκε με τον ταχύ B-mode σαρωτή, που αναπτύχθηκε από τον Walter Krause και τον Riehard Soldner. Μέσω αυτού ανιχνεύονταν οι κινήσεις ενός εμβρύου, γεγονός επαναστατικό στον τομέα της μαιευτικής. Λίγο αργότερα καθιερώθηκε η εφαρμογή των υπερήχων, οι οποίοι είχαν χρησιμοποιηθεί στη μαιευτική και στη γυναικολογία από το 1960 με τη σάρωση A-mode. Αυτή η εφαρμογή έγινε στη Μεγάλη Βρετανία, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, στην Ιαπωνία, στην Αυστραλία και αλλού, με σκοπό την έγκαιρη αξιολόγηση της εγκυμοσύνης (ανίχνευση του εμβρυϊκού καρδιακού παλμού, εντοπισμός του πλακούντα και βιομετρία του εμβρύου). Το 1962 η ομάδα του Ian Donald και MacVicar στη Γλασκώβη απεικόνισε τον εμβρυϊκό σάκο με υπέρηχους B-mode[11].

Το 1969 Οι Lou M. Heldman και M. Kobayashi περιέγραψαν τη διάμετρο του σάκου για την εκτίμηση της εμβρυϊκής ωριμότητας σε σχέση με τις πρώιμες επιπλοκές της εγκυμοσύνης. Το 1970 ο Kenneth Gottesfeld του Πανεπιστημίου του Denver διέγνωσε σε μία μεγάλη ομάδα εγκύων γυναικών τον ενδομήτριο εμβρυϊκό θάνατο μέσω σάρωσης με δισταθείς bistable υπέρηχους. Η αναγνώριση και επιβεβαίωση της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας σε πολύ πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης ακόμα και σήμερα θεωρείται ως μία από τις περισσότερο ουσιώδεις εφαρμογές του υπερηχογραφήματος. Από πολλές ιατρικές ερευνητικές ομάδες είχε αναφερθεί ήδη το 1964 η ανίχνευση του εμβρυϊκού καρδιακού παλμού μέσω σαρωτών A-mode και Doppler υπερήχων. Το 1972 όμως ο Hugh Robinson στη Γλασκώβη εισήγαγε ένα πρότυπο ανίχνευσης 100% του εμβρυϊκού παλμού νωρίς από τις επτά εβδομάδες της κύησης. Ο εντοπισμός του εμβρύου πραγματοποιούνταν αρχικά με υπέρηχους B-mode και ο καρδιακός παλμός με απευθείας ηχοβόληση με A-mode και M-mode.[12]

Μέσω αυτής της ανακάλυψης αντιμετώπιστηκαν πρώιμα οι αιμορραγίες στην εγκυμοσύνη και οι επαπειλούμενες κυήσεις. Η πλακουντογραφία B-mode εισήχθη επιτυχώς το 1966 από την ομάδα του Denver [13] και το 1967 από την ομάδα του Ian Donald. Ακολούθησε το 1968 η δημοσίευση ορόσημο του Stuart Campbell, που περιέγραψε τη χρήση αμφότερων των σαρώσεων A- και B-mode για τη μέτρηση της εμβρυϊκής αμφιβρεγματικής διαμέτρου, βελτιώνοντας τη μέθοδο της εμβρυϊκής κεφαλομετρίας με υπέρηχους[14]. Η χρήση αυτών των σαρώσεων καθιερώθηκε στην καθημερινή πρακτική για την εξέταση του εμβρύου. Το 1971 με συμπληρωματικές βελτιώσεις στις συσκευές υπερήχων οι Campbell και Newman σχημάτισαν νορμογράμματα για την αμφιβρεγματική διάμετρο από τις δεκατρείς εβδομάδες της κυοφορίας, γεγονός που μετέτρεψε την κεφαλομετρία σε ένα πρότυπο εργαλείο για την αξιολόγηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης και ωρίμανσης. Το 1973 περιγράφηκε από τον Hugh Robinson η μέτρηση CRL του εμβρυϊκού ύψους στο 1ο τρίμηνο [15] και ο Horace Thompson του Πανεπιστημίου του Denver

εισήγαγε το 1965 τη μέτρηση της θωρακικής περιφέρειας ως μέθοδο παρακολούθησης και αξιολόγησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Ο Thompson, επίσης, εισήγαγε τον υπολογισμό του βάρους του εμβρύου σε συνάρτηση με την θωρακική περιφέρεια με μετρήσεις που είχαν ένα σχετικά καλό βαθμό ακριβείας. Δυστυχώς, όμως, την περίοδο εκείνη η χαμηλή ακόμα ανάλυση των εικόνων δεν επέτρεπε την επακριβή μέτρηση του εμβρυϊκού κορμού. Στη Γερμανία ο Manfred Hansmann περιέγραψε το 1972 επιτυχή εμβρυϊκή μετάγγιση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση. [16] Με τη χρήση της Β-σάρωσης, ο Campbell κατόρθωσε να διαγνώσει ένα έμβρυο 17 εβδομάδων με ανεγκεφαλία [17] το 1972 και τρία χρόνια αργότερα το 1975 ένα έμβρυο με δισχιδή ράχη [18] (και τα δύο δημοσιεύτηκαν στο Lancet). Πρόκειται για τις πρώτες περιπτώσεις παγκοσμίως, όπου η ορθή διάγνωση με τη χρήση υπερήχων οδήγησε αποτελεσματικά στον τερματισμό της εγκυμοσύνης. Το 1975 η ομάδα του Campbell συνέστησε τον υπολογισμό της κοιλιακής περιφέρειας AC, η οποία έκτοτε παραμένει ως η σημαντικότερη παράμετρος αξιολόγησης του εμβρυϊκού βάρους [19]. Οι μετρήσεις της σωματικής περιφέρειας του εμβρύου θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστες από τις αντίστοιχες μετρήσεις της διαμέτρου, καθώς οι πρώτες επηρεάζονται λιγότερο από την αλλαγή του σχήματος του σώματος του εμβρύου.

Σημαντική εξέλιξη των σαρωτών υπερήχων ήταν ο μετατροπέας σάρωσης, μέσω του οποίου στην αρχή παράγονταν διαβαθμίσεις του γκρι με τη χρήση ενός ταλαντοσκοπίου. Το ταλαντοσκόπιο έδινε 4 διαβαθμίσεις του γκρι, αλλά η όλη διαδικασία ήταν δύσκολο να ελεγχθεί και τα αποτελέσματα ήταν απρόβλεπτα. Η επεξεργασία και αναπαραγωγή των εικόνων επιτεύχθηκε λίγο αργότερα με τον αναλογικό μετατροπέα. Η διαβάθμιση του γκρι εφαρμόστηκε σε όλες τις εικόνες και η τελική άρχισε να καταγράφεται σε βιντεοκασέτα ή σε θερμικό φιλμ polaroid. Στην Αυστραλία το 1975 ο George Kossoff κατασκεύασε το Octoson ένα μηχάνημα με phased array ηχοβολείς που παρήγαγε τις καλύτερες υπερηχογραφικές εικόνες της εποχής του. Αυτή η νέα κατασκευή απέδιδε με ακρίβεια την εμβρυϊκή βιομετρία και

έδινε τη δυνατότητα για την αξιολόγηση των εμβρυϊκών συγγενών ανωμαλιών και της γυναικολογικής παθολογίας.[20]

Με την εξέλιξη της πληροφορικής ο αναλογικός αντικαταστάθηκε από τον ψηφιακό μετατροπέα σάρωσης. Ο πρώτος ψηφιακός μετατροπέας κατασκευάστηκε το 1976 από τον Albert Waxman με τη βοήθεια και άλλων ερευνητών. Αυτός μπορούσε να απεικονίσει έως και 32 διαβαθμίσεις του γκρι. Ο ταχύς σαρωτής B-mode χρησιμοποιούσε τους υπερήχους σε πραγματικό χρόνο (real-time). Με τρεις περιστρεφόμενες ηχοβόλες κεφαλές, που απέδιδαν καλή βαθμονόμηση του γκρι, μπορούσε να παράγει μέχρι και 15 εικόνες το δευτερόλεπτο σε ανάλυση 120 γραμμών. Οι εμβρυϊκές κινήσεις μπορούσαν να παρατηρηθούν πλέον με ευκολία. Ερευνητές χρησιμοποιώντας το σαρωτή Vidison υπέδειξαν το 1969 την απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας ήδη από τις 12 εβδομάδες. Αυτή η συσκευή χρησιμοποιήθηκε για τα επόμενα 10 χρόνια σε πολλές χώρες της Ευρώπης, δίνοντας τη δυνατότητα στον χειριστή της να παράγει και να μελετά εικόνες της εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας, των αδρών κινήσεων του εμβρύου και εμβρυϊκών αναπνευστικών κινήσεων. Πολύ σύντομα η τεχνολογική βελτίωση και η ελάττωση του μεγέθους των real-time υπερηχοτομογράφων οδήγησε στην εμπορική επικράτησή τους από τη δεκαετία του 1980 σε ολόκληρο τον κόσμο. Το 1985 παρήχθη η πρώτη real-time κολπική κεφαλή υπερήχων για γυναικολογική χρήση αλλά και για χρήση στις περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης IVF. Η real-time υπερηχογραφία συνέβαλε σημαντικά και στην ασφαλέστερη πραγματοποίηση των επεμβατικών τεχνικών, όπως η αμνιοπαρακέντηση (1972), η εμβρυοσκόπηση (1974), η ομφαλιδοπαρακέντηση (1983), η βιοψία τροφοβλάστης-χοριακών λαχνών (1984), η καυτηρίαση αγγείων (1988), ο διαχωρισμός των αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων του πλακούντα με laser (1991) αλλά και όλων των ολοένα και αυξανόμενων σε αριθμό ενδομήτριων εγχειρήσεων.

Μία πολύ σημαντική εξέλιξη ήταν η εισαγωγή στην υπερηχογραφία από το 1955 στην Osaka της Ιαπωνίας του φαινομένου Doppler που είχε ανακαλυφθεί από τον

αυστριακό φυσικό Christian Andreas Doppler το 1842. [21]Με τη νέα τεχνολογία έγινε εφικτή η απεικόνιση με τη μορφή κυμάτων της ροής του αίματος διαμέσου των αγγείων του εμβρύου και του πλακούντα. Το 1967 κατασκευάστηκε το Dopitone[22], η συσκευή που αντικατέστησε το ξύλινο κοιλιοσκόπιο από το 1895 του Pinard [23]με την οποία οι μαιές σε όλο τον κόσμο μπορούν πλέον να ακούνε εύκολα τους χτύπους της καρδιάς του εμβρύου. Στις αρχές του 1980 η μέτρηση της αιματικής ροής, διαμέσου αγγείων του πλακούντα και του εμβρύου, μπορούσε να προβλέψει την πιθανότητα ενδομήτριας υποξίας του εμβρύου[24], προεκλαμψίας της μητέρας, αλλά και εμβρυϊκού θανάτου[25]. Το πρώτο υπερηχογραφικό μηχάνημα με δυνατότητα real-time έγχρωμου Doppler κατασκευάστηκε το 1985 και έδωσε επιπλέον δυνατότητες στην απεικόνιση της αιματικής ροής. Αυτή η τεχνολογία χρησιμοποιείται σήμερα σε όλους τους υπερηχοτομογράφους με την προσθήκη και άλλων τεχνικών όπως Power Doppler, Pulsed-Wave, Blood-Flow, Motion-Mode, High-Definition Flow και Tissue Doppler.

Το 1964 ο Σουηδός Bertil Sunden με τη χρήση των υπερήχων στον προγεννητικό έλεγχο μελέτησε την πιθανότητα τερατογένεσης στα έμβρυα.[26] Όλες οι έρευνες απέδειξαν την ασφάλεια της εμβρυϊκής υπερηχογραφίας και οδήγησαν στην ευρεία αποδοχή της τόσο από το επιστημονικό προσωπικό, όσο και από τις έγκυες σε όλο τον κόσμο. Ήδη από τις αρχές του 1980 υπήρχαν περισσότερες από 50 εταιρίες κατασκευής μηχανημάτων υπερηχογραφίας. Η τεχνολογική πρόοδος οδήγησε στη δυνατότητα ολοένα καλύτερης ανατομικής απεικόνισης και κατά συνέπεια μεγαλύτερης ακρίβειας στη διάγνωση των συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών. Παράλληλα, με τη βελτίωση των υπερηχοτομογράφων κατέστη σαφές ότι ήταν απαραίτητη και η σωστή εκπαίδευση των ιατρών που τα χρησιμοποιούσαν. Πολλές υπερηχογραφικές ιατρικές εταιρίες ιδρύθηκαν με σκοπό την εξασφάλιση ενός υψηλού επιπέδου γνώσεων και ικανοτήτων από τα μέλη τους. Διεθνή πρότυπα καθιερώθηκαν που πιστοποιούσαν την επιστημονική επάρκεια των ιατρών που χρησιμοποιούσαν κλινικά τους υπερήχους. Το πρώτο διεθνές συνέδριο στη

μαιευτική και τη γυναικολογική υπερηχογραφία (ISUOG) πραγματοποιήθηκε από τον Stuart Campbell το 1990 στο Λονδίνο.[27] Δύο χρόνια αργότερα ο Kypros Nicolaides από το Kings College Hospital δημοσίευσε στο British Medical Journal ένα άρθρο σχετικά με τη σημασία της μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας στις 11-14 εβδομάδες της εγκυμοσύνης για τη διάγνωση του συνδρόμου Down. Από αυτό το χρονικό σημείο η εμβρυϊκή υπερηχογραφία εκτός από την ανίχνευση ανατομικών ανωμαλιών στο δεύτερο τρίμηνο άρχισε να χρησιμοποιείται και στο πρώτο τρίμηνο για τον προσδιορισμό της πιθανότητας ύπαρξης χρωμοσωμικών και γενετικών παθήσεων.[28]

Η πρώτη προσπάθεια τρισδιάστατης 3D απεικόνισης του εμβρύου έγινε το 1973 από τον Tom Brown με το multiplanar scanner. Ήταν όμως ανεπιτυχής, γιατί οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές εκείνης της εποχής δεν ήταν αρκετά ισχυροί ακόμα. Με την σταδιακή πρόοδο της τεχνολογίας το 1986 ο Kazunori Baba ήταν ο πρώτος που κατάφερε μετά από επεξεργασία 12 λεπτών να απεικονίσει τρισδιάστατα το πρόσωπο εμβρύου[29]. Δέκα χρόνια αργότερα ο ίδιος δημοσίευσε το 1996 στο Lancet τις πρώτες επιτυχημένες real-time τρισδιάστατες εμβρυϊκές απεικονίσεις. Η ρεαλιστική τετραδιάστατη απεικόνιση των εμβρυϊκών κινήσεων και εκφράσεων του προσώπου συνέβαλε πολύ στο συναισθηματικό δέσιμο των γονέων με το αγέννητο παιδί τους, αλλά βοήθησε και τους ιατρούς να διαγιγνώσκουν συχνότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διάφορες ανατομικές ανωμαλίες. Στον τομέα της εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας, που είχε ξεκινήσει ήδη από την Lindsey Allan το 1980, έδωσε ιδιαίτερα μεγάλη ώθηση η εισαγωγή από τις αρχές του 2000 των νεώτερων απεικονιστικών τεχνικών 3D, 4D, STIC και e-STIC (spatiotemporal image correlation).[30]

ΙΒ. ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ

Στις μέρες μας η υπερηχογραφία στον κλάδο της μαιευτικής είναι ένα καθημερινό χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση της εγκυμοσύνης. Η εξέταση της εγκύου με τη χρήση υπερήχων από τους εμβρυομητρικούς ιατρούς, τους ακτινολόγους και τους γυναικολόγους γίνεται βάσει συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών, οι οποίες είναι καταγεγραμμένες στην καθιερωμένη βιβλιογραφία. Αναφέρονται στις παραμέτρους, των οποίων ο έλεγχος με τον υπερηχογράφημα είναι απαραίτητος.[31, 32]

Στο πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ο σκοπός της υπερηχογραφίας στον κλάδο της μαιευτικής είναι να ελεγχθεί η μήτρα, ο πλακούντας και το κυοφορούμενο έμβρυο, για να έχουμε προγεννητικές πληροφορίες, ώστε η κατάληξη της κυοφορίας να είναι η καλύτερη τόσο και το νεογέννητο βρέφος, όσο και για τη μητέρα.

Επιβάλλεται να ελέγχονται με υπερηχογράφημα και στα τρία τρίμηνα της εγκυμοσύνης τα παρακάτω:

1. Πώς λειτουργεί η καρδιά στο έμβρυο.
2. Σε περιπτώσεις που έχουμε πολύδυμη εγκυμοσύνη ελέγχουμε πόσα είναι τα έμβρυα και γίνεται έλεγχος της χοριονικότητάς τους. [33]
3. Πώς αναπτύσσεται το έμβρυο και οι πιθανότητες βιωσιμότητάς του.
4. Ποια είναι η ανατομία του και αν υπάρχουν χρωμοσωμικοί δείκτες.
5. Σε ποια θέση είναι ο πλακούντας και τα χαρακτηριστικά του, καθώς και πόσο αμνιακό υγρό υπάρχει.
6. Ποιες είναι οι αντιστάσεις ροής του αίματος στα πιο καίρια αγγεία τόσο στον πλακούντα, όσο και στο έμβρυο.

Κλίμακες (ή βαθμίδες) ενός υπερηχογραφήματος κατά τον μαιευτικό έλεγχο

Πρώτη βαθμίδα ενός υπερηχογραφήματος (βασικό υπερηχογράφημα). Με αυτό προσδιορίζεται επακριβώς ο χρόνος της εγκυμοσύνης, γίνεται έλεγχος της βιωσιμότητας και της ανάπτυξης του εμβρύου, καθώς και της ανατομίας του. Το υπερηχογράφημα γίνεται από τον μαιευτήρα σε εξωτερικό ιατρείο, όσο διαρκεί η κύηση.

Δεύτερη βαθμίδα (εξειδικευμένο υπερηχογράφημα). Μ' αυτό εξετάζονται όλες οι έγκυες γυναίκες, ελέγχεται κάθε όργανο του εμβρύου, καθώς και η ύπαρξη δεικτών για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Το πραγματοποιούν ιατροί που έχουν εξειδίκευση στον προγεννητικό έλεγχο.

Τρίτη βαθμίδα (εντοπισμένο υπερηχογράφημα). Μ' αυτό διαγιγνώσκονται και θεραπεύονται συγκεκριμένα όργανα του εμβρύου (targeting ultrasound scan). Το πραγματοποιούν ιατροί άλλων ειδικοτήτων, όπως παιδοκαρδιολόγοι, παιδονευρολόγοι, παιδονεφρολόγοι, παιδοορθοπεδικοί κ.ά.

Όροι απαραίτητοι για τον υπερηχογραφικό έλεγχο της κύησης

A. Μηχανήματα

Οι σύγχρονοι υπερηχοτομογράφοι είναι απαραίτητο να εκπληρώνουν όλες τις αναγκαίες παρακάτω προδιαγραφές.

1. Να απεικονίζουν σε πραγματικό χρόνο την υπερηχογραφία με διαβαθμίσεις του γκρι.
2. Να έχουν διακοιλιακές ηχοβόλες κεφαλές στη συχνότητα 1-12 MHz.
3. Να μπορούν να μεταβάλλουν την ακουστική ένταση και την απεικόνισή τους.

4. Να μπορούν να παγώνουν την εικόνα.
5. Να έχουν ηλεκτρονικούς δείκτες καταμέτρησης.
6. Να έχουν τη δυνατότητα να εκτυπώνουν και να αποθηκεύουν εικόνες.
7. Για να λειτουργεί το μηχάνημα, πρέπει να συντηρείται τακτικά και να αναβαθμίζεται. Πολύ σημαντική, επίσης, είναι και η αναβάθμιση του λογισμικού.

B. Αναγκαία προσόντα και εμπειρία του ιατρού.

Για την πραγματοποίηση των μαιευτικών υπερηχογραφήματων σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο ιατρός που τα εκτελεί είναι απαραίτητο να έχει την επαρκή εκπαίδευση και την εμπειρία ως χειριστής. Για την επιτυχία των καλύτερων αποτελεσμάτων οφείλει να πληροί τα παρακάτω:

1. Εκπαίδευση στη διαγνωστική υπερηχογραφία σε μαιευτική – γυναικολογία και τα στα συνδεόμενα με αυτή όργανα.
2. Να έχει πραγματοποιήσει πολλά υπερηχογραφήματα.
3. Να γνωρίζει την ανατομία του εμβρύου και τους χρωμοσωμικούς δείκτες του και να μπορεί να ανιχνεύει ύποπτες ή παθολογικές καταστάσεις, για τις οποίες απαιτείται η παραπομπή της εγκύου , ώστε να γίνουν άλλες λεπτομερείς εξετάσεις.
4. Να εκπαιδεύεται συνεχώς συμμετέχοντας σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια ή σεμινάρια που έχουν σχέση με τους διαγνωστικούς υπερήχους της μαιευτικής, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 30 μόρια σε τρία χρόνια.
5. Να ελέγχεται συνεχώς η ποιότητα και η ικανότητα των υπηρεσιών που προσφέρει, όπως οι εμβρυϊκές μετρήσεις και οι εικόνες των οργάνων, στα οποία πραγματοποίησε τον έλεγχο.

Ο γιατρός που εξετάζει υπερηχογραφικά την έγκυο οφείλει να την παραπέμπει σε εξειδικευμένα κέντρα, εάν αναγνωρίσει κάποια ύποπτη ή παθολογική κατάσταση, την οποία αδυνατεί να διαχειριστεί ή εάν αμφιβάλλει για την διάγνωσή του.

Γ. Το πόρισμα από την υπερηχογραφική εξέταση

1. Εκτύπωση

Σε κάθε υπερηχογραφική εξέταση ο εξεταστής συντάσσει πόρισμα υπογεγραμμένο, στο οποίο αναγράφει συνοπτικά την εξέταση, που εκτέλεσε, με τα παρακάτω στοιχεία:

1. Όνομα και επίθετο της κυοφορούσας και πληροφορίες που έχουν σχέση με τη μαιευτική.
2. Την ηλικία της κύησης και την πιθανή ημερομηνία τοκετού (ΠΗΤ).
3. Τη θέση του πλακούντα και την ποσότητα του αμνιακού υγρού.
4. Την εμβρυϊκή ανατομία και τους υπερηχογραφικούς δείκτες που έχουν ελεγχθεί,
5. Τις παρατηρήσεις, τους πιθανούς αναγκαίους επανελέγχους ή την παραπομπή της εγκύου σε εξειδικευμένα κέντρα.
6. Το πόρισμα πρέπει να συνοδεύεται από αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες ή και βίντεο.

2. Αποθήκευση

Αντιπροσωπευτικές εικόνες της υπερηχογραφικής εξέτασης πρέπει να αποθηκεύονται ηλεκτρονικά, εφόσον υπάρχει η δυνατότητα αυτή, ώστε να πιστοποιούν τις μετρήσεις και την ελεγχθείσα εμβρυϊκή ανατομία.

Καλό είναι να γίνεται η ηλεκτρονική αποθήκευση των εικόνων της υπερηχογραφίας, για να πιστοποιούνται οι μετρήσεις και η ελεγχθείσα ανατομία του εμβρύου.

Αρχόμενη εγκυμοσύνη

Με το υπερηχογράφημα, που πραγματοποιεί ο γυναικολόγος στην έγκυο, όταν τον επισκέπτεται για πρώτη φορά, στοχεύει στα εξής:

1. Να επιβεβαιώσει αν παρουσιάζεται ενδομήτρια κύηση.
2. Να αποκλείσει μια έκτοπη εγκυμοσύνη και άλλες ανωμαλίες στην αρχή της κύησης, όπως μύλη κύησης, ανωμαλία διάπλασης της μήτρας, παθολογία εξαρτημάτων κ.ά.

Η υπερηχογραφική εξέταση στην αρχόμενη κύηση πραγματοποιείται δίκωλιακά ή διακολπικά και αυτή έχει σχέση με την ηλικία της κύησης και την ανατομία ή την ιδιαιτερότητα της κυοφορούσας.

Στον ενδομήτριο σάκο πρέπει να ελέγχεται:

1. Αν υπάρχει λικιθικός ασκός.
2. Αν υπάρχει εμβρυϊκός πόλος και να γίνεται μέτρηση της κεφαλουριαίας διαμέτρου του (CRL).

Ιδιαίτερος πρέπει να προσεχθούν οι περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες μέσα στον ενδομήτριο σάκο δεν υπάρχει παρουσία εμβρύου ή λικιθικού σάκου. Σ' αυτήν την περίπτωση αποκλείεται το σύνδρομο κενού σάκου ή ψευδοσάκου, που έχει σχέση με την έκτοπη κύηση.

3. Πραγματοποίηση ελέγχου της λειτουργίας της καρδιάς και των εμβρυϊκών παλμών.

Εάν κατά τον έλεγχο βρεθεί ότι το μήκος του εμβρύου είναι μεγαλύτερο των 5 mm, τότε γίνεται αντιληπτή η λειτουργία της καρδιάς του εμβρύου κατά την εκτέλεση του διακολλικού υπερηχογραφήματος. Όταν η κεφαλουριαία διάμετρος (CRL) είναι μικρότερη από 5 mm και δεν μπορεί να παρατηρηθεί η λειτουργία της καρδιάς, συνιστάται να επαναληφθεί το υπερηχογράφημα μετά από μία εβδομάδα.

4. Ο αριθμός των σάκων και καθορισμός της χοριονικότητάς μιας πολύδυμης κύησης.

Πριν από τη 10η εβδομάδα ο καθορισμός αυτός, γίνεται με την παρουσία διαφορετικών σάκων και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους, ενώ από τη 10η μέχρι τη 14η με το σχήμα της μεμβράνης που χωρίζει τους σάκους. Στην περίπτωση μονοχοριακών διδύμων αναζητείται το σημείο T και στην περίπτωση διχοριακών διδύμων αναζητείται το σημείο Λ.

4. Έλεγχος του αριθμού των σάκων και η οριονικότητα μιας πολύδυμης κύησης.

Πριν η κύηση πλησιάσει τη δέκατη εβδομάδα, πρέπει να γίνει καθορισμός του αριθμού των σάκων και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους. Μετά τη δέκατη εβδομάδα και μέχρι τη δέκατη τέταρτη αντιλαμβανόμαστε το σχήμα της μεμβράνης, που διαχωρίζουν τους σάκους. Όταν έχουμε μονοχοριακά δίδυμα, τότε εντοπίζουμε το σημείο T και όταν έχουμε διχοριακά δίδυμα εντοπίζουμε το σημείο Λ.

5. Πώς καθορίζεται η υπερηχογραφική ηλικία της κύησης

Η μέτρηση του χρόνου που έχει διανύσει η έγκυος ως κυοφορούσα αρχίζει από την πρώτη ημέρα που η γυναίκα είχε την τελευταία περίοδο. Στην περίπτωση της εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) καθορίζεται από τη στιγμή που έγινε η ωοληψία. Όταν έχουμε αναντιστοιχία κεφαλουριαίας διαμέτρου και υπολογιζόμενης ηλικίας κύησης, και ιδιαιτέρως όταν υπάρχει διαφορά μεγαλύτερη ή μικρότερη κατά 5 ημέρες, τότε η πιθανή ημερομηνία τοκετού (ΠΗΤ) καθορίζεται με βάση την ηλικία που προσδιορίζουμε υπερηχογραφικά. Αυτό πρέπει να το

επιβεβαιώνουμε σε διάστημα μεγαλύτερο τουλάχιστον των δύο εβδομάδων. Αν έχουμε δίδυμη κύηση, τότε καθορίζουμε την ηλικία της κύησης, λαμβάνοντας υπόψη το CRL του μεγαλύτερου διδύμου.

Όταν εξετάζεται υπερηχογραφικά μια αρχόμενη κύηση, ελέγχεται το τοίχωμα της μήτρας, ο τράχηλος και τα παραμήτρια μέρη, για τυχόν εύρεση ινομυωμάτων, παραμήτριων μαζών ή γίνεται εξέταση για τη πιθανότητα να υπάρχουν ωχρά σωματίδια κύησης.

Αφού καθοριστεί με το υπερηχογράφημα η ηλικία της κύησης, γίνεται προγραμματισμός για τους επόμενους βασικούς υπερηχογραφικούς ελέγχους. [34]

Για να γίνει μια υπερηχογραφική εξέταση απαιτούνται προϋποθέσεις, οι οποίες περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο, το οποίο ισχύει μέχρι σήμερα. Εν πρώτοις το πρωτόκολλο αναφέρει την εκπαίδευση του ιατρού, τη συνεχή ενημέρωσή του, τον τρόπο καταγραφής και της αποθήκευσης των δεδομένων του υπερηχογραφήματος. Σ' αυτό παρουσιάζεται αναλυτικά πώς γίνονται οι υπερηχογραφικές τομές, ώστε η απεικόνιση να είναι αξιόπιστη. Παράλληλα, επισημαίνεται η προσοχή και η επιμονή του ιατρού στη διάγνωση των εμβρυϊκών ανωμαλιών μέσω του υπερηχογραφήματος. Γι' αυτό τα υπερηχογραφήματα διακρίνονται σε βασικά υπερηχογραφήματα και σε ειδικά υπερηχογραφήματα.

Το βασικό υπερηχογράφημα της κύησης

Οι ενδείξεις: άγνωστη ηλικία κύησης, έλεγχος της εμβρυϊκής βιωσιμότητας, κλινική υποψία για ρήξη θυλακίου, κλινική υπόνοια για ανώμαλη προβολή, άλγος κοιλιακό, αιμόρροια κοιλιακή, συνυπάρχοντα προβλήματα γυναικολογικά (κύστεις ωοθηκών, ινομύωματα).

Οι στόχοι: παροχή πρόσθετης βεβαίωσης μιας ενδομήτριας κύησης, παροχή πρόσθετης βεβαίωσης της λειτουργίας της καρδιάς, ακριβής προσδιορισμός της ηλικίας κύησης, υπολογισμός του ποσού του αμνιακού υγρού, υπολογισμός της θέσης του πλακούντα, υπολογισμός της προβολής του εμβρύου στο Γ' τρίμηνο, ανάπτυξη και βιομετρία.

Την υπερηχογραφική αυτή εξέταση πραγματοποιεί ιατρός, ο οποίος, κατά τον χρόνο της ειδικότητάς του, εκπαιδεύτηκε στην εκτέλεση των υπερήχων.

Στην αρχή της κύησης, όταν το έμβρυο είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 5mm, ο ιατρός μπορεί να δει την καρδιακή του λειτουργία, τον εμβρυϊκό πόλο, αλλά μπορεί να τον δει μόνον, εάν ο εμβρυϊκός σάκος είναι μεγαλύτερος ή ίσος με 30mm. Σε περίπτωση που η μέγιστη διάμετρός του είναι μικρότερη από 30mm και δεν απεικονίζεται ο εμβρυϊκός πόλος στις αλληπάλληλες υπερηχογραφικές εξετάσεις με μεσοδιάστημα επτά ημερών, γίνεται διάγνωση για παλίνδρομη κύηση. Ο ενδομήτριος σάκος κύησης πρέπει να είναι θεατός κατά τη διάρκεια του διακολλιακού υπερηχογραφήματος, εάν η τιμή της β-hCG είναι μεγαλύτερη από 1000iu. Διαφορετικά, η κύηση χρειάζεται να παρακολουθείται συνεχώς με διαδοχικά υπερηχογραφήματα και με μετρήσεις της β-hCG, έως ότου γίνει εντοπισμός της θέσης του κυοφορούμενου εμβρύου.

Η ηλικία της κύησης έχει σχέση με τον τελευταίο κύκλο της περιόδου της εγκύου. Εάν, όμως, η έγκυος δεν είναι σίγουρη, γιατί ο κύκλος της δεν είναι σταθερός ή εάν η σύλληψη έγινε κατά τη διάρκεια του θηλασμού ή έγινε έπειτα από μία προηγούμενη εγκυμοσύνη χωρίς να παρέλθει το λιγότερο ένα τρίμηνο ή έγινε σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα από τη στιγμή που διέκοψε την αντισυλληπτική αγωγή, εφόσον η διαφορά ανάμεσα στην υπερηχογραφική και ημερολογιακή ηλικία είναι μεγαλύτερη από πέντε ημέρες, τότε η ηλικία της κύησης προσδιορίζεται με το υπερηχογράφημα και τα αποτελέσματα της υπερηχογραφικής χρονολόγησης είναι αξιόπιστα έως την 24^η εβδομάδα. Σε αυτά τα χρονικά πλαίσια, μέχρι την 13^η

εβδομάδα της κύησης, είναι προτιμότερο η χρονολόγηση να γίνεται με βάση το κεφαλουριαίο μήκος. Από την 14^η εβδομάδα, όμως, και ύστερα είναι καλύτερα η χρονολόγηση να προσδιορίζεται από την αμφιβρεγματική διάμετρο ή από την περίμετρο της κεφαλής.

Όσον αφορά τις μετρήσεις που γίνονται για την περίμετρο της κοιλιάς και του μηριαίου οστού, δεν είναι επιτρεπτό να τις αποδεχόμαστε, γιατί δέχονται τις επιρροές από την ανάπτυξη του εμβρύου.

Εάν στο Γ' τρίμηνο δεν έχει προηγηθεί υπερηχογραφική εξέταση και δεν είναι γνωστός ο τελευταίος κύκλος της εγκύου, το αποτέλεσμα της χρονολόγησης της κύησης δεν είναι αξιόπιστο. Τότε η χρονολόγηση γίνεται με βάση την αμφιβρεγματική διάμετρο ή την περίμετρο της κεφαλής και, για να επιβεβαιωθεί, γίνεται υπερηχογραφικός επανέλεγχος σε δυο εβδομάδες.

Στο Β' και Γ' τρίμηνο γίνεται έλεγχος της απόστασης του πλακούντα από το έσω στόμιο του τραχήλου. Με το υπερηχογράφημα Β' επιπέδου στο Β' τρίμηνο υπάρχει υπόνοια για μια χαμηλή πρόσφυση του πλακούντα. Ακριβής διάγνωση, όμως, γίνεται στο Γ' τρίμηνο ύστερα από τις 32 εβδομάδες. Όταν, όμως, ο ιατρός υποψιάζεται την ύπαρξη προδρομικού πλακούντα, τότε είναι απαραίτητο να παραπέμπεται η έγκυος για επανεξέταση από έναν εξειδικευμένο ιατρό. Στο α' τρίμηνο η θέση του πλακούντα δεν έχει κάποια κλινική σημασία και είναι προτιμότερο να μην αναφέρεται στην έγκυο, γιατί της προκαλεί άγχος, εκτός εάν η θέση του πλακούντα είναι έμπροσθεν ή όπισθεν του τοιχώματος της μήτρας.

Το αποτέλεσμα για την ποσότητα του αμνιακού υγρού είναι αξιόπιστο, μόνο όταν η υπερηχογραφική εξέταση γίνει από έμπειρο εξεταστή. Οι αντικειμενικοί δείκτες μέτρησης της ποσότητας του αμνιακού υγρού (βαθύτερη λίμνη, δείκτης αμνιακού υγρού AFI) λαμβάνονται υπόψη τόσο στο δεύτερο, όσο και στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.

Η εμβρυική βιομετρία περιλαμβάνει αντίστοιχα με την ηλικία μίας κύησης τις κάτωθι μετρήσεις: κεφαλουριαίο μήκος, αμφιβρεγματική διάμετρο, περίμετρο κεφαλής, περίμετρο κοιλιάς και μήκος μηριαίου οστού.

Όταν ο ιατρός, στο βασικό υπερηχογράφημα που εκτελεί, υποψιαστεί εξωμήτριο ή μη βιώσιμη κύηση, ανωμαλία στον αμνιακό υγρό ή εμβρυϊκή ανωμαλία, τότε θα πρέπει να παραπέμπει την έγκυο σε εξειδικευμένο υπερηχογραφοειδίτη.

Ειδικά Υπερηχογραφήματα

Ο θεράπων ιατρός, πριν αρχίσει την εξέταση, οφείλει να ενημερώνει την έγκυο για τις δυνατότητες που έχουν αυτά τα υπερηχογραφήματα και ποσο σημαντικά είναι για την εξέλιξη της κύησης. Αυτά είναι το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων, το υπερηχογράφημα του Β' επιπέδου και το υπερηχογράφημα 3ου τριμήνου κύησης ή υπερηχογράφημα ανάπτυξης.

Μετά τη βασική ιατρική εκπαίδευση, υπάρχει η ειδική εκπαίδευση διενέργειας υπερήχων, η οποία διαρκεί τουλάχιστον ένα εξάμηνο. Μέσω αυτής ένας ιατρός αποκτά τις κατάλληλες πιστοποιήσεις και είναι πλέον σε θέση να διενεργεί αυτά τα ειδικά υπερηχογραφήματα.

Το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων

Τη 11^η-14^η εβδομάδα γίνεται ένα υπερηχογράφημα για να μετρηθεί η αυχενική διαφάνεια και ελέγχονται οι βιοχημικοί δείκτες (β-hCG και PAPP-A) στο μητρικό αίμα. Γίνεται με αιματολογικές εξετάσεις της εγκύου. Αυτά πρέπει να κάνουν όλες οι έγκυες, γιατί έτσι ξεχωρίζουν όσες είναι ύποπτες για σύνδρομο Down. Εάν το υπερηχογράφημα γίνει μετά την 14^η εβδομάδα κύησης, τότε θα πρέπει να

αναζητηθούν άλλοι επιστημονικοί τρόποι για την ανίχνευση του συνδρόμου Down. Αυτοί οι τρόποι είναι: το Άλφα τεστ, με το οποίο ελέγχονται οι βιοχημικοί δείκτες στο δεύτερο τρίμηνο στο αίμα της εγκύου. Επίσης, μπορεί να γίνει ένας μη επεμβατικός έλεγχος του free DNA (NIPT), για να υπολογιστεί η πιθανότητα ύπαρξης τρισωμίας 21.[35]

Οι κύριοι στόχοι της υπερηχογραφικής εξέτασης, που γίνεται στις 11-14 εβδομάδες, είναι να εκτιμηθούν τυχόν χρωμοσωμικές ανωμαλίες και να ελεγχθεί η ανατομία του εμβρύου. Εάν η υπερηχογραφική αυτή εξέταση είναι η πρώτη που γίνεται στην έγκυο, τότε ταυτόχρονα επιβεβαιώνεται και η ηλικία της κύησης. Στις πολύδυμες κυήσεις επιβάλλεται να εκτιμηθεί και η χοριονικότητα, εξετάζοντας τα σημεία T και Λ, αντίστοιχα, για τις μονοχοριακές και τις διχοριακές κυήσεις.

Μία χρωμοσωμική ανωμαλία εκτιμάται ως πιθανή, αν συνδυαστούν οι βιοχημικοί και υπερηχογραφικοί δείκτες. Με τον συνδυασμό αυτόν μπορεί να επιτευχθεί ακρίβεια μεγαλύτερη του 90%- 95% για την ανίχνευση του συνδρόμου Down. Ο υπολογισμός μιας πιθανής χρωμοσωμικής ανωμαλίας με αυτόν τον επιστημονικό τρόπο δίνει έναν καλό συνδυασμό ευαισθησίας/ειδικότητας και επιβάλλεται να γίνει μια εξέταση ρουτίνας για όλες τις έγκυες γυναίκες. Με βάση τα αποτελέσματα του υπερηχογραφήματος των 11-14 εβδομάδων θα αποφασιστεί εάν θα χρειαστεί να γίνει και επεμβατικός έλεγχος του εμβρύου με βιοψία τροφοβλάστης ή με αμνιοπαρακέντηση.[36]

Στο υπερηχογράφημα που γίνεται την 11^η-14^η εβδομάδα καταγράφεται η καρδιακή συχνότητα, μετριέται το κεφαλουριαίο εμβρυϊκό μήκος, όπως ορίζουν οι οδηγίες του Fetal Medicine Foundation και ελέγχεται η ανατομία του εμβρύου. Αυτό το υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων επιβάλλεται να το πραγματοποιούν μόνο εξειδικευμένοι υπερηχογραφιστές, αντίστοιχα, εκπαιδευμένοι και πιστοποιημένοι.

Το μηχάνημα, με το οποίο εκτελούνται τα υπερηχογραφήματα, πρέπει να έχει τη δυνατότητα μεγέθυνσης της εικόνας σε ικανοποιητικό βαθμό, καθώς επίσης και τη

δυνατότητα εκτέλεσης ακριβών μετρήσεων του 0,1 χιλιοστού. Επίσης, να έχει τη δυνατότητα να αποθηκεύει τις εικόνες ή ηλεκτρονικά ή σε εκτύπωση.

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων δίνονται από τον ειδικό ιατρό, που τις εκτέλεσε, γραπτώς και υπογεγραμμένα στην έγκυο, καθώς και στον θεράποντα ιατρό της.

Αφού ο ιατρός χρησιμοποιεί το λογισμικό του Fetal Medicine Foundation (FMF, www.fetalmedicine.org) είναι αναγκαία η αντίστοιχη πιστοποίηση και ο διαρκής έλεγχος κάθε χρόνο στα αποτελέσματα, ώστε να υπάρχει η ανανέωση της αδειοδότησης. Η σχετική άδεια χορηγείται από το FetalMedicineFoundation μετά από κατάλληλες εξετάσεις και είναι προσωπική αυστηρά. Στο κείμενο που συντάσσει ο ιατρός, περιγράφοντας το αποτέλεσμα της υπερηχογραφικής εξέτασης του 1^{ου} τριμήνου, αναγράφεται το όνομα και το επίθετό του, καθώς και ο αριθμός της αδείας του.

Ο έλεγχος των βιοχημικών δεικτών (free-βhCG, PAPP-A, PLGF) επιβάλλεται να γίνεται με αναλυτές Kryptor ή Delfia ή Roche σε περίπτωση που έχουμε λογισμικό του FMF, οι οποίοι είναι συμβατοί με το λογισμικό υπολογισμού πιθανοτήτων.

Οι λοιποί υπερηχογραφικοί δείκτες που γίνονται για τρισωμία (ρινικό οστό, ροή στην τριγλώχινα βαλβίδα και ροή στο φλεβώδη πόρο) επιβάλλεται να ελέγχονται μόνον από εξειδικευμένους στον προγεννητικό έλεγχο ιατρούς με κατάλληλες πιστοποιήσεις και δυνατότητα συμβουλευτικής στην εγκυμονούσα.

Τα αποτελέσματα πρέπει να επεξηγούνται από το ιατρό που διενήργησε το υπερηχογράφημα αλλά και από τον θεράποντα μαιευτήρα. Αυτοί έχουν την ευθύνη να εξηγήσουν τη σημασία τους στην έγκυο. Όλοι αυτοί οι υπερηχογραφικοί δείκτες είναι σημαντικοί, γιατί μειώνεται το ποσοστό για ψευδώς θετικά αποτελέσματα και αντίστοιχα εξακολουθεί να είναι μεγάλη η ακρίβεια αυτής της μεθόδου.

Το να ελεγχθεί η ανατομία του εμβρύου είναι, βέβαια, το ίδιο σημαντικό με το να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο μιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας. Μελέτες που έχουν γίνει

έδειξαν ότι σχεδόν στο 50% από τις σοβαρές εμβρυϊκές ανατομικές ανωμαλίες μπορεί να γίνει διάγνωση ήδη στο υπερηχογράφημα που γίνεται την 11^η - 14^η εβδομάδα.[37]

Το υπερηχογράφημα Β' επιπέδου

Η εξέταση που γίνεται για να ελεγχθεί η εμβρυϊκή ανατομία στο β' τρίμηνο, γνωστή ως εξέταση Β' επιπέδου, έχει χωρίς αμφιβολία μεγάλη σημασία, όπως και άλλες πολύ σημαντικές υπερηχογραφικές εξετάσεις που γίνονται όσο διαρκεί η κύηση.

Τα κύρια ερωτήματα είναι τα εξής:

1. Για ποιο σκοπό γίνεται το υπερηχογράφημα.
2. Ποιες εγκυμονούσες είναι απαραίτητο να το κάνουν.
3. Σε ποιο χρόνο της κύησης επιβάλλεται να γίνει.
4. Από ποιον είναι σωστό να εκτελείται αυτό.
5. Με ποιο τρόπο θα γίνει η πιστοποίηση των υπερηχογραφικών ευρημάτων.
6. Ποιες απεικονιστικές τομές χρειάζονται να γίνουν.
7. Σε τι ποσοστό μπορούν να ανιχνευθούν οι ανωμαλίες.

1. Ο σκοπός του αναλυτικού υπερηχογραφήματος Β' επιπέδου.

Το αναλυτικό υπερηχογράφημα στο Β' τρίμηνο έχει ως σκοπό να αντληθούν διαγνωστικές πληροφορίες, εις τρόπον ώστε να βελτιωθεί ο προγεννητικός έλεγχος και έτσι να προκύψουν τα καλύτερα, κατά το δυνατόν, αποτελέσματα για τη μητέρα και το έμβρυο. Βασικός σκοπός του υπερηχογραφήματος Β' επιπέδου είναι να

ελεγχθεί η εμβρυϊκή ανατομία, η θέση του πλακούντα και η ποσότητα του αμνιακού υγρού.

Ο καθορισμός της ηλικίας κύησης μπορεί να πραγματοποιηθεί στο υπερηχογράφημα Β' επιπέδου στην περίπτωση που δεν έχει γίνει άλλου υπερηχογράφημα κατά την προηγούμενη περίοδο, από το οποίο και θα προέκυπτε ακριβέστερη χρονολόγηση.

Στις περιπτώσεις πολύδυμης κύησης εφόσον δεν έχει γίνει εκτίμηση της χοριονικότητας από το πρώτο τρίμηνο, η εξέταση Β' επιπέδου μπορεί να μας δώσει χρήσιμες πληροφορίες (φύλο εμβρύων, θέση πλακούντων, παραμονή σημείου λάμδα).

Η πρόσφυση του πλακούντα χαρακτηρίζεται υψηλή, όταν η απόσταση του κατώτερου άκρου του από το έσω στόμιο του τραχήλου είναι μεγαλύτερη των 25mm και χαμηλή, όταν η απόσταση είναι μικρότερη των 25mm. Επιπλέον, καλό είναι να γίνεται έλεγχος της εισόδου του ομφαλίου λώρου στον πλακούντα. Αν αυτή είναι στο άκρο του πλακούντα ή είναι υμενώδης, είναι αναγκαίο να γίνεται έλεγχος της πορείας των πλακουντιακών αγγείων, για να αποκλειστούν προδρομικά αγγεία. Εάν σε προηγούμενη κύηση έχει γίνει καισαρική τομή και ο πλακούντας έχει πρόσθια χαμηλή πρόσφυση, είναι καλύτερα να γίνεται έλεγχος για το αν υπάρχουν υπερηχογραφικοί δείκτες διεισδυτικού πλακούντα.

Επιπλέον υπάρχει η δυνατότητα με την εκτίμηση της αιματικής ροής στις μητριάιες αρτηρίες να γίνει πρόβλεψη της πλακουντιακής νόσου, όπως η προεκλαμψία και η ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, μπορεί, μέσω αυτής της εξέτασης, να προβλεφθεί και η πιθανότητα για πρόωρο τοκετό.

2. Για ποιες έγκυες είναι απαραίτητη η παραπάνω εξέταση

Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες αποδείχτηκε ότι ένα ποσοστό 90% από τα έμβρυα που παρουσιάζουν συγγενείς ανατομικές γεννιούνται από γυναίκες που δεν υπόκεινται σε κάποιον παράγοντα κινδύνου. Έτσι, είναι επιβεβλημένο όλες οι έγκυες να κάνουν το υπερηχογράφημα του Β' επιπέδου.

3. Σε ποιο χρόνο της κύησης είναι απαραίτητο να γίνει η συγκεκριμένη εξέταση.

Η συγκεκριμένη εξέταση καθιερώθηκε να γίνεται ανάμεσα στις 20 και 24 εβδομάδες εγκυμοσύνης, γιατί αυτές οι εβδομάδες το έμβρυο έχει αναπτυχθεί αρκετά, ώστε να είναι δυνατόν να υπολογιστεί σε ικανοποιητικό βαθμό η ανατομία του, εις τρόπον ώστε να μπορεί να ελεγχθεί ταυτόχρονα η ροή του αίματος στις αρτηρίες της μήτρας και το μήκος του μητριάου τραχήλου. Σε ειδικές περιπτώσεις η εξέταση αυτή είναι δυνατόν να γίνει πιο νωρίς (18 εβδομάδες), αν παρουσιάζονται ευρήματα στο υπερηχογράφημα του α' τριμήνου ή στο μαιευτικό ιστορικό.

Για να γίνει μια ικανοποιητική εκτίμηση της ανατομίας του εμβρύου, να ελεγχθεί η ροή των μητριάων αρτηριών και να εκτιμηθεί το μήκος του τραχήλου της μήτρας, η Β επιπέδου θα πρέπει να γίνεται μεταξύ των είκοσι και είκοσι τεσσάρων εβδομάδων της κύησης. Σπανιότερα η εξέταση αυτή μπορεί να γίνει νωρίτερα, στην δέκατη όγδοη εβδομάδα της κύησης, ιδιαίτερα όταν έχουμε παθολογικά ευρήματα από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας ή όταν υπάρχει κάποια υποψία από το ιατρικό ιστορικό της εγκύου.

4. Από ποιον είναι πρόπον να εκτελείται η ανωτέρω εξέταση

Για να διαγνωστεί η παθολογία του εμβρύου μέσω αυτής της εξέτασης, ο αρμόδιος ιατρός επιβάλλεται να είναι γνώστης της ανατομίας και της φυσιολογίας του

εμβρύου. Με βάση τα προτεινόμενα για τους διενεργούντες το υπερηχογράφημα του Β' τριμήνου, αυτοί οφείλουν να έχουν βασική θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση, να προβαίνουν σε συνεχή ενημέρωση, να έχουν συμπληρώσει ένα επαρκή αριθμό εκτελεσθέντων υπερηχογραφήματων, να παραπέμπουν σε περαιτέρω εξειδικευμένη εξέταση, όταν υπάρχει υποψία ανωμαλίας και να υφίστανται τακτικούς ελέγχους ποιότητας. Όσον αφορά τον χρόνο που πρέπει να διαθέτει ο ιατρός για την εξέταση, αυτός επιβάλλεται να είναι επαρκής, για να γίνουν οι ανατομικές τομές που χρειάζονται. Πρόσφατες αναφορές από τον ΠΟΥ δείχνουν ότι τέτοιες υπερηχογραφικές εξετάσεις γίνονται ακόμα από ιατρούς, οι οποίοι έχουν μικρή ή ανύπαρκτη εκπαίδευση στο συγκεκριμένο αντικείμενο. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι οι ιατροί, οι οποίοι έχουν τη διαπιστευμένη επάρκεια για την εξέταση του υπερηχογραφήματος Β' επιπέδου, συμμορφώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό στις δημοσιευμένες οδηγίες και στα πρότυπα για την εκτέλεση αυτών των υπερηχογραφήματων.

5. Πώς θα πιστοποιηθούν τα ευρήματα

Για να γίνει πιστοποίηση αυτών των ευρημάτων, πρέπει αυτά να καταγραφούν ως εικόνες σε χαρτί, σε φιλμ ή και ηλεκτρονικά, για να υπάρχει η δυνατότητα, ώστε αυτά να μπορούν να αναζητηθούν και να αξιοποιηθούν σε έναν μεταγενέστερο χρόνο. Το αρχείο, που θα δημιουργηθεί, θα έχει ένα δυναμικό χαρακτήρα, επειδή θα εμφανίζει μια πληρότητα της εξέτασης, ακόμα και στην περίπτωση που έχουμε ανύπαρκτη παθολογία. Ο χρόνος που διατηρείται αυτό το αρχείο κάθε φορά εξαρτάται από το ισχύον νομικό πλαίσιο δίωξης και κυρώσεων για αμέλεια ιατρού που προς το παρόν είναι πέντε χρόνια.

6. Ποιες τομές απεικόνισης είναι αναγκαίες

Για να διαπιστωθεί η βιομετρία του εμβρύου και να γίνει έλεγχος της ανατομίας του, χρειάζεται απαραίτητα να παρθούν συγκεκριμένες απεικονιστικές τομές. Η εκτέλεσή τους γίνεται με κριτήρια αυστηρά και με καθορισμένο τρόπο. Απαραίτητη είναι και η πιστοποίηση των απεικονιστικών τομών με αντίστοιχες φωτογραφίες

7. Σε τι ποσοστό είναι δυνατόν να ανιχνευθούν οι ανωμαλίες

Οι ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου στο σύνολό τους δεν διαγιγνώσκονται ή δεν μπορούν να αποκλειστούν, τουλάχιστον μέχρι τώρα, μέσω της υπερηχογραφικής εξέτασης. Από μια μεγάλη έρευνα, που εκπονήθηκε μέσω 36 μελετών, που εξέτασαν ή παρακολούθησαν 900.000 βρέφη, προέκυψε ότι η υπερηχογραφική εξέταση Β' τριμήνου μπορούσε να δώσει μια διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου σε ποσοστό μόλις 40% και είχε μια διακύμανση μεταξύ 13% και 80%. Αυτή η διακύμανση οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο ορισμού της μείζονος και ελάσσονος ανωμαλίας και στο γεγονός ότι οι εξετάσεις δεν γίνονται πάντα από εξειδικευμένους ιατρούς.

Όπως είναι αναμενόμενο, όταν οι εξετάσεις γίνονται στα τριτοβάθμια κέντρα υγείας από ιατρούς εξειδικευμένους, οι ανατομικές ανωμαλίες του εμβρύου ανιχνεύονται και διαγιγνώσκονται με μεγαλύτερη ακρίβεια. Μεγάλη σημασία, επίσης, έχει το εξεταζόμενο σύστημα, στο οποίο ανιχνεύονται οι ανατομικές ανωμαλίες και γι' αυτό υπάρχει η ευαισθησία της ανίχνευσης. Έτσι, παραδείγματος χάρη, οι ανωμαλίες των νεφρών και του κεντρικού νευρικού συστήματος ανιχνεύονται πιο συχνά από τις ανωμαλίες της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Αυτή η ευαισθησία της υπερηχογραφικής εξέτασης για τις σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες έχουν συνοψιστεί σε πίνακες που αναφέρονται από τα Κολλέγια Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

Το σύνδρομο Down με την υπερηχογραφική εξέταση του Β' τριμήνου ανιχνεύεται σε ποσοστό μικρότερο του 50%. Η μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών παρουσιάζεται στο υπερηχογράφημα των 11-14 εβδομάδων, όταν μετράται η αυχενική διαφάνεια και ελέγχονται οι βιοχημικοί δείκτες. Κατά το δεύτερο τρίμηνο ανιχνεύονται ελάσσονες υπερηχογραφικοί δείκτες. Αυτοί είναι: οι κύστεις των χοριοειδών πλεγμάτων, η υπερηχογενής εστία στην καρδιά, η οπισθοοισοφάγειος δεξιά υποκλείδιος αρτηρία, το υπερηχογενές έντερο, η κλινοδακτυλία, το βραχύ μηριαίο ή το βραχύ βραχιόνιο οστό, η ήπια υδρονέφρωση, η κοιλιομεγαλία και η πάχυνση της αυχενικής πτυχής. Οι δείκτες αυτοί έχουν κάποια συσχέτιση με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά παρουσιάζονται και σε έμβρυα χωρίς ανωμαλίες. Αν αυτά τα ευρήματα έχουν προκύψει από ένα αξιόπιστο έλεγχο κατά το πρώτο τρίμηνο και είναι μεμονωμένα τίθενται υπό αμφισβήτηση και αυξάνουν την πιθανότητα για χρωμοσωμική ανωμαλία, κυρίως όταν γίνεται συνδυασμός δύο τουλάχιστον δεικτών.

Έλεγχος ανατομίας του εμβρύου

Στο υπερηχογράφημα του Β' τριμήνου της κύησης ελέγχονται, τουλάχιστον, τα παρακάτω ανατομικά μέρη του εμβρύου :

Κεφαλή του εμβρύου

Κρανίο

Κατά τη διάρκεια των μετρήσεων στο εμβρυϊκό κρανίο και του ελέγχου του εγκεφάλου θα πρέπει να αξιολογούνται:

- Το μέγεθος του κρανίου: προσδιορίζεται από τις μετρήσεις της BPD και της OFD.
- Σχήμα κρανίου: το εμβρυϊκό κρανίο είναι σχήματος ωοειδούς, χωρίς προεκβολές ή ανωμαλίες και διακόπτεται μόνο από την παρουσία των ραφών του κρανίου.

Υποπτα σχήματα κρανίου, όπως σχήμα λεμονιού ή σχήμα φράουλας πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω.

- Ακεραιότητα κρανίου: δεν πρέπει να παρατηρούνται ελλείμματα.
- Πυκνότητα: Η κανονική φυσιολογία του κρανίου δείχνει στην εξέταση μια συνεχή υπερηχογενή γραμμή, η οποία διακόπτεται μόνο από τις ραφές του κρανίου σε συγκεκριμένες ανατομικές τομές.

Εγκέφαλος

Ο έλεγχος στην ανατομία του εγκεφάλου γίνεται στα 3 επίπεδα του χώρου εγκαρσίως, στεφανιαία και οβελιαίως με τομές που, για να αξιολογηθούν, πρέπει να ληφθούν τα ακόλουθα ανατομικά στοιχεία:[38, 39]

- Πλάγιες κοιλίες, στο ύψος των οπίσθιων κεράτων συμπεριλαμβανομένου των χοριοειδών πλεγμάτων με εύρος φυσιολογικό < 10mm)

- Διαφανές διάφραγμα
- Μέση γραμμή του εγκεφάλου
- Θάλαμοι
- Παρεγκεφαλίδα
- Μεγάλη δεξαμενή

Πρόσωπο

Τα βασικά μέρη του προσώπου που πρέπει να ελεγχθούν είναι το άνω χείλος και η άνω γνάθος, για να αποκλειστεί η υπερωιοχειλεοσχιστία (με στεφανιαία τομή), το εμβρυϊκό προφίλ, οι οφθαλμικές κόγχες, οι οφθαλμικοί φακοί και το ρινικό οστόν.

Θώρακας

Όσον αφορά τον θώρακα αυτός είναι φυσιολογικός, όταν εμφανίζεται κυκλικός σε εγκάρσια τομή και έχει μία ομαλή μετάβαση προς την κοιλιά. Τα 2/3 του θώρακα πρέπει να αποτελούν τους δύο πνεύμονες, οι οποίοι πρέπει να απεικονίζονται με ομοιογένεια και να μην υπάρχουν υπεζωκοτικές συλλογές, ούτε υπερηχογενείς ή υποηχογενείς παθολογίες. Το διάφραγμα πρέπει να απεικονίζεται φυσιολογικά ως μια υποηχογενής γραμμή μεταξύ του θώρακα και της κοιλιάς.

Καρδιά

Ο έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου περιλαμβάνει τον βασικό και τον εξειδικευμένο υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο με στόχο τη βελτιστοποίηση της ανίχνευσης των συγγενών καρδιοπαθειών. Θα παρουσιαστεί αναλυτικά στη συνέχεια καθώς σχετίζεται άμεσα με το θέμα της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής. [40, 41]

Κοιλιά

Πρέπει να ελέγχεται η θέση των ενδοκοιλιακών οργάνων. Η ανίχνευση της φυσαλίδας του στομάχου επιβάλλεται να γίνεται εκεί που φυσιολογικά είναι, δηλαδή προς τα αριστερά, ως περιγεγραμμένη μαύρη σφαιρική δομή. Η φυσιολογική θέση του λεπτού και παχέος εντέρου βρίσκεται μέσα στην ενδοκοιλιακή κοιλότητα και ο ομφάλιος λώρος εισέρχεται φυσιολογικά διά μέσου ενός ακέραιου πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Εάν αποκαλυφθεί κάποιο άλλο κυστικό μόρφωμα στην κοιλιακή χώρα, τότε επιβάλλεται να διενεργηθεί πιο εξειδικευμένος έλεγχος. Εάν, επίσης, διαπιστωθεί στην είσοδο του ομφαλίου λώρου κάποια ομφαλοκήλη ή γαστροσχισή, ως ανωμαλίες στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, τότε διενεργείται, εκτός του κανονικού, και ένας περισσότερο ενδελεχής έλεγχος.

Νεφροί και ουροδόχος κύστη

Οι δύο νεφροί υπόκεινται σε έλεγχο. Όταν παρουσιάζεται διόγκωση στην ουροδόχο κύστη ή σε ένα από τους δύο νεφρούς, τότε γίνεται καταγραφή της. Στην περίπτωση

που δεν μπορεί να γίνει απεικόνιση της ουροδόχου κύστεως, τότε χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος, για να αποκλειστεί η περίπτωση εκτροφής της.

Σπονδυλική στήλη

Η απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης σε στεφανιαία αλλά και επιμήκη διατομή είναι απαραίτητη για τη διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών της, με συχνότερη τη μηνιγγομυελοκήλη, δισχιδή ράχη.

Άνω και κάτω άκρα

Στα άνω και κάτω άκρα, και όταν παρουσιάζονται και όταν απουσιάζουν, πάντα γίνεται ο έλεγχος και η απεικόνισή τους. Όλα τα δάκτυλα στα χέρια και στα πόδια είναι θεμιτό να καταμετρώνται στο υπερηχογράφημα του 2^{ου} τριμήνου.

Έλεγχος δεικτών για την αξιολόγηση του κινδύνου χρωμοσωμικών ανωμαλιών

Όταν κατά την υπερηχογραφική εξέταση ανευρίσκονται εμβρυϊκές ανευπλοεδιείς, αυτές, ως επί το πλείστον, έχουν σχέση και με σοβαρές ανωμαλίες της ανατομίας του εμβρύου. Ωστόσο, ελάχιστα μη ειδικά υπερηχογραφικά ευρήματα συσχετίζονται με εμβρυϊκές ανευπλοειδίες και συγκεκριμένα με την τρισωμία 21 (σύνδρομο Down). Αυτά τα υπερηχογραφικά ευρήματα, τα ονομαζόμενα υπερηχογραφικοί δείκτες (softmarkers) , είναι συνήθως παροδικά και μη ειδικά ευρήματα.

Οι υπερηχογραφικοί δείκτες του 2ου τριμήνου είναι:

1. Αυξημένη πτυχή του αυχένα

Ένας σημαντικός υπερηχογραφικός δείκτης στο 2ο τρίμηνο, ως πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα της τρισωμίας 21, αποτελεί η πάχυνση του δέρματος του αυχένα. Αν η αυχενική πτυχή είναι μεγαλύτερη από 6 mm, λογίζεται αυξημένη. Αυτή η μέτρηση

γίνεται στο διαπαραγκεφαλικό επίπεδο. Αυτό ως εύρημα μεμονωμένο αυξάνει την πιθανότητα για τρισωμία 21 κατά τέσσερις φορές.[42]

2. Υπερηχογενές έντερο

Σε φυσιολογικά διαπιστώνεται υπερηχογένεια του εντέρου. Αυτό θεωρείται ένας μη ειδικός δείκτης και συμβαίνει στην περίπτωση κατάποσης αίματος. Σε έμβρυα με τρισωμία 21 παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα και αυτό σχετίζεται με την ατρησία του εντέρου, με συγγενείς ιογενείς λοιμώξεις, με κυστική ίνωση και με την ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης του βάρους των εμβρύων. Η υπερηχογένεια του εντέρου θα πρέπει να έχει ηχογένεια μεγαλύτερη ή παρόμοια με αυτήν των οστών. Παρουσιάζεται, συνήθως, σε ένα τμήμα του εντέρου.[43]

3. Βραχεία μακρά οστά

Μη ειδικός δείκτης είναι το μήκος των μακρών οστών. Συνήθως αυτά είναι βραχεία προγεννητικά σε έμβρυα με τρισωμία 21. Το μήκος αυτών εξαρτάται από την ηλικία της κύησης, τη φυλή και το φύλο του εμβρύου. Πιο ειδικός δείκτης είναι περισσότερο η βράχυνση του βραχιονίου οστού και λιγότερο η βράχυνση του μηριαίου οστού. Το μήκος του βραχιονίου οστού λογίζεται βραχύ, όταν έχει τρεις ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις κάτω της μέσης τιμής για την ηλικία της κύησης.[44]

4. Διάταση των νεφρικών πυέλων

Στον υπερηχογραφικό έλεγχο του 2ου τριμήνου ένα συχνό εύρημα είναι η αμφοτερόπλευρη διάταση των νεφρικών πυέλων. Αυτή έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής ανευπλοειδίας και πιο ειδικά της τρισωμίας 21. Οι νεφρικοί πύελοι μετρούνται στην προσθιοπίσθια διάμετρο, με προτίμηση οι νεφροί και η σπονδυλική στήλη να είναι στραμμένοι προς την κεφαλή των υπερήχων. Η μέτρηση είναι παθολογική, όταν δίνει αποτέλεσμα μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών.[45]

5. Κοιλιομεγαλία

Μεμονωμένη μέτρηση των πλάγιων κοιλιών του εγκεφάλου πάνω από 10 χιλιοστά αυξάνει τον κίνδυνο για το σύνδρομο Down κατά 3,8 φορές.[46]

6. Υποπλαστικό ρινικό οστό

Την περίοδο που γίνεται το υπερηχογράφημα του 2ου τριμήνου, το μήκος του ρινικού οστού είναι περίπου στα 6 χιλιοστά, που αποτελεί και το φυσιολογικό όριο. Εάν το μήκος του ρινικού οστού είναι κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση, τότε αυξάνεται ο κίνδυνος για το σύνδρομο Down κατά 6,6 φορές.[47]

7. Αποκλίνουσα οπισθοοισοφάγιος δεξιά υποκλείδιος αρτηρία (ARSA)

Όταν υπάρχει η δεξιά υποκλείδιος αρτηρία, τότε υπάρχει κίνδυνος τέσσερις φορές περισσότερο για εμφάνιση συνδρόμου Down και παράλληλα υπάρχει σχέση με το γενετικό σύνδρομο Di George.[48] Επιπρόσθετα, έχουν παρατηρηθεί και άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών, στις οποίες περιλαμβάνονται η κλινοδακτυλία, η πολυδακτυλία κ.ά.

Σε περίπτωση ανεύρεσης κάποιου από αυτούς τους υπερηχογραφικούς δείκτες η εγκυμονούσα επιβάλλεται να παραπεμφθεί σε ένα εξειδικευμένο στον προγεννητικό έλεγχο κέντρο. Όταν ανιχνεύεται οποιοσδήποτε τέτοιος δείκτης, τότε επιβάλλεται να γίνει πιο ενδελεχής έλεγχος για να διερευνηθούν και άλλοι δείκτες.

Όταν ανευρίσκονται ανάλογοι δείκτες υπολογίζεται ξανά ο κίνδυνος για το σύνδρομο Down, όπως προέκυψε από τη υπερηχογραφική εξέταση του 1^{ου} τριμήνου με βάση την τελευταία μετανάλυση από τους Agathokleous et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013. Η τροποποιημένη πιθανότητα για τρισωμία 21 από το υπερηχογράφημα του Β' επιπέδου συνυπολογίζεται, αν πολλαπλασιάσουμε το θετικό LR (likelihoodratio) για κάθε δείκτη που βρέθηκε και με το αρνητικό LR (likelihoodratio) για κάθε δείκτη που δεν βρέθηκε, καθώς επίσης και ο υπάρχων κίνδυνος που προέκυψε από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας και από

τη βιοχημεία της εγκύου. Επιδρούν ελάχιστα στην τελική τροποποιημένη πιθανότητα για σύνδρομο Down, μεμονωμένοι υπερηχογραφικοί δείκτες: η υπερηχογενής εστία, το υπερηχογενές έντερο, η ήπια υδρονέφρωση και το βραχύ μηριαίο. Στις περιπτώσεις που δεν εντοπιστεί κανένας από τους softmarkers, τότε το ενδεχόμενο για την την τρισωμία 21 ελαττώνεται κατά 7.7 φορές. [49]

Μέτρηση του τραχηλικού μήκους (εκτίμηση της πιθανότητας για πρόωρο τοκετό)

Για να μετρηθεί το μήκος του τραχήλου της μήτρας χρειάζεται να γίνει ένα διακολπικό υπερηχογράφημα. Είναι μία διαδικασία απολύτως ασφαλής για την κύηση.

Το υπερηχογράφημα αυτό γίνεται κυρίως σε γυναίκες, οι οποίες αντιμετωπίζουν υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, στις πολύδυμες κυήσεις, όταν υπήρξε πρόωρος τοκετός, στις ανατομικές ανωμαλίες στη μήτρα ή στις περιπτώσεις που έχουν προηγηθεί χειρουργικές επεμβάσεις στον τράχηλο.

Ο χρόνος εξέτασης του τραχήλου της μήτρας είναι κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος Β' επιπέδου. Όταν, όμως, έχουμε γυναίκες που έχουν ένα ιστορικό πρόωρου τοκετού, τότε η εξέταση αυτή πρέπει να γίνεται νωρίτερα με υπερηχογραφήματα που ξεκινούν ήδη από την 16η εβδομάδα της εγκυμοσύνης.

Η διακολπική μέτρηση του μήκους του τραχήλου επιβάλλεται να γίνει στο υπερηχογράφημα Β' επιπέδου από εξειδικευμένο ιατρό, ώστε να τεκμηριωθεί μια αξιόπιστη εκτίμηση για την πιθανότητα ενός πρόωρου τοκετού. Οι μελέτες που έχουν γίνει για τη χορήγηση προγεστερόνης σε έγκυες, στις οποίες ενώ δεν υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για πρόωρο τοκετό ανιχνεύθηκαν με βραχύ τράχηλο, δείχνουν ότι με τη χορήγησή της μειώνεται σημαντικά η πιθανότητα πρόωρου τοκετού.[50, 51]

Έλεγχος των αγγειακών Dopplers (υπολογισμός του κινδύνου για προεκλαμψία, καθυστέρηση ανάπτυξης)

Όταν μετρηθούν οι αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες, τότε γίνεται ανίχνευση του πληθυσμού υψηλού κινδύνου για περιπτώσεις υπερτασικής νόσου κύησης, για προεκλαμψία και για ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης βάρους του εμβρύου. Το όφελος που προκύπτει είναι ότι αναγνωρίζονται εγκαίρως οι περιπτώσεις αυτές με τη συχνότερη υπερηχογραφική παρακολούθηση της ανάπτυξης του εμβρύου αλλά και της αρτηριακής πίεσης της μητέρας.[52]

Στις περιπτώσεις που οι πιθανότητες για περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (μικρό σωματικό βάρος του εμβρύου) και προεκλαμψία στη μητέρα (υψηλή πίεση) είναι σχετικά αυξημένες, η έγκυος μπορεί να ωφεληθεί από την προφυλακτική χορήγηση δόσης ασπιρίνης (150 mg) κάθε βράδυ έως την 36η εβδομάδα κύησης.[53]

Δεν αποκλείονται, όμως, εντελώς οι επιπλοκές, ακόμα και αν οι μετρήσεις του τραχηλαίου μήκους και οι τιμές των αντιστάσεων των αρτηριών της μήτρας είναι φυσιολογικές. Οι επιπλοκές αυτές είναι: ο πρόωρος τοκετός και η νόσος του πλακούντα, Γι' αυτό τον λόγο είναι απαραίτητο κάθε έγκυος να παρακολουθείται συνεχώς.

Υπερηχογράφημα 3ου τριμήνου κύησης ή υπερηχογράφημα ανάπτυξης του εμβρύου

Όταν προβαίνουμε σε υπερηχογραφικό έλεγχο, που γίνεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, τότε αυτό το ονομάζουμε υπερηχογράφημα ανάπτυξης. Η καλύτερη χρονική περίοδος για την εκτέλεσή του είναι ανάμεσα στην 28η και 32η εβδομάδα της κύησης και επιδιώκουμε να ελέγξουμε την ανάπτυξη του εμβρύου, να υπολογίσουμε το βάρος του, την ποσότητα του αμνιακού υγρού, να καταγράψουμε

το βιοφυσικό προφίλ, να ελέγξουμε την αιματική ροή (Doppler) στα σημαντικότερα εμβρυϊκά αγγεία και τέλος να κάνουμε τον επανέλεγχο της εμβρυϊκής ανατομίας. Η εκτίμηση όλων αυτών των παραμέτρων γίνεται συνολικά και δεν τις εκτιμούμε μεμονωμένα. Προσέχουμε και ελέγχουμε ιδιαίτερα τα ακόλουθα:

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Υπέρτασης της κύησης
- Σακχαρώδους διαβήτη κύησης
- Ενδομήτριας βραδύτητας της αύξησης βάρους
- Ελάττωσης των εμβρυϊκών κυήσεων
- Υποψίας ρήξης των εμβρυϊκών υμένων
- Κολπικής αιμόρροιας ή αιμορραγίας
- Επιβεβαίωσης προβολής του εμβρύου
- Οποιασδήποτε παθολογικής κατάστασης της εγκύου ή του εμβρύου.

A. Έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου

Το υπερηχογράφημα ανάπτυξης είναι πολύ σημαντικό για τον έλεγχο της υγείας του εμβρύου. Η ανάπτυξη ενός εμβρύου επηρεάζεται από παράγοντες που είναι γενετικοί, που σχετίζονται με τους γονείς, τη φυλή, το περιβάλλον, τη διατροφή της εγκύου, το κάπνισμα αλλά και με το φύλο του εμβρύου. Παρ' όλους τους παραπάνω παράγοντες, η ανάπτυξη του εμβρύου είναι προβλέψιμη, ιδιαίτερα κατά το πρώτο μισό της κύησης. Ο συνολικός έλεγχος του εμβρυϊκού μεγέθους μπορεί να εκτιμηθεί με βάση το βάρος που προκύπτει από τις υπερηχογραφικές μετρήσεις. Από τις πολλές διαφορετικές φόρμουλες υπολογισμού, που έχουν προταθεί κατά καιρούς,

έχει πλεονέκτημα, μεταξύ αυτών, μία φόρμουλα υπολογισμού που χρησιμοποιεί τις παρακάτω 4 παραμέτρους :

- Η αμφιβρεγματική διάμετρος (BPD)
- Η περίμετρος της κεφαλής (HC)
- Η περίμετρος της κοιλιάς (AC)
- Το μήκος του μηριαίου οστού (FL).

Οι παραπάνω μετρήσεις, απαιτούν βέβαια τη χρήση αυστηρών κριτηρίων και συγκεκριμένων τομών των εμβρυϊκών δομών, ώστε να καταστούν αξιόπιστες. Εφόσον η ηλικία της κύησης δεν έχει προσδιορισθεί από προηγούμενο υπερηχογραφικό έλεγχο, αυτή μπορεί να καθορισθεί στο υπερηχογράφημα 3ου τριμήνου βάσει των μετρήσεων του εμβρυϊκού κρανίου.[31]

B. Έλεγχος του αμνιακού υγρού

Η αξιολόγηση της ποσότητας του αμνιακού υγρού γίνεται, όπως περιγράφεται και κατά το 2ο τρίμηνο, είτε με την κάθετη μέτρηση της βαθύτερης λίμνης αμνιακού υγρού, είτε με τον προσδιορισμό της ποσότητας του αμνιακού υγρού. Για να αξιολογηθεί η ποσότητα του αμνιακού υγρού, όπως αυτή καθορίζεται στο 2ο τρίμηνο, διενεργούμε ή την κάθετη μέτρηση της βαθύτερης λίμνης αμνιακού υγρού ή προσδιορίζουμε τον δείκτη του αμνιακού υγρού (AmnioticFluidIndex - AFI).[54]

Σε αντίθεση, η παρουσία πολυδραμνίου είναι συνήθης σε περιπτώσεις μεγάλων για την ηλικία (LargeforGestationalAge - LGA) της κύησης εμβρύων, σακχαρώδους διαβήτη κύησης, αν και μπορεί να συνυπάρχει με χρωμοσωμική-γενετική ή ανατομική εμβρυϊκή ανωμαλία, όπως ατρησία οισοφάγου. Επειδή το αμνιακό υγρό σχετίζεται και με το μέγεθος του εμβρύου, αποτελεί έναν βασικό παράγοντα στην αξιολόγηση της ανάπτυξης του εμβρύου. Για τη διάγνωση της ενδομήτριας

υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR) λαμβάνεται υπόψη συνδυαστικά η χρόνια εμβρυϊκή υποξία, που προκαλεί συνήθως ολιγάμνιο και υπολειπόμενη αύξηση του βάρους.

Γ. Έλεγχος αιματικής ροής (Doppler) της ομφαλικής αρτηρίας, της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, του φλεβώδους πόρου και των μητριάων αρτηριών.

Ο έλεγχος Doppler δεν αποτελεί εξειδικευμένη μέθοδο για τη διάγνωση IUGR (IntrauterineGrowthRestricted) εμβρύων, με εξαίρεση ίσως του Doppler των μητριάων αρτηριών. Ο έλεγχος Doppler εμφανίζει μεγαλύτερη ειδικευση μετά τη διάγνωση ενός IUGR εμβρύου. Ο έλεγχος στις μητριάες αρτηρίες είναι μια μη αιματηρή μέθοδος, για να αξιολογηθεί η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία.[55]

Στην κάθε μία φυσιολογική εγκυμοσύνη, η αντίσταση της ροής αίματος στις μητριάες αρτηρίες ελαττώνεται με την πρόοδο της κύησης. Ο έλεγχος πρέπει να πραγματοποιείται στο επίπεδο της διασταύρωσης των μητριάων αγγείων με την έσω λαγόνιο αρτηρία. Η αιματική ροή στις ομφαλικές αρτηρίες αποτελεί μία ένδειξη της αντίστασης της ροής προς τον πλακούντα. Ο έλεγχος της αιματικής ροής της ομφαλικής αρτηρίας καταδεικνύει ελαττωμένες αντιστάσεις κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης. Στις περιπτώσεις καταστάσεων παθολογικών, όπως σε IUGR έμβρυα ή στην προεκλαμψία, εμφανίζονται αυξημένες αντιστάσεις στη ροή του αίματος με την απεικόνιση και μετασυστολικών εγκοπών. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της αιματικής ροής στον φλεβώδη πόρο αποτελεί η συσχέτιση της απουσίας ή της ανάστροφης ροής του αίματος σε περιπτώσεις εμβρύων χαμηλού βάρους, με την πιθανότητα επικείμενου ενδομήτριου ή νεογνικού θανάτου. Αυτοί που μπορούν, και επιβάλλεται, να εκτιμήσουν την αιματική ροή στα αγγεία του εμβρύου είναι οι κατάλληλα εκπαιδευμένοι εξειδικευμένοι ιατροί.[56]

Δ. Βιοφυσικό προφίλ εμβρύου

Για να ελεγχθεί η εμβρυϊκή υποξία, χρησιμοποιείται η μέθοδος του βιοφυσικού προφίλ. Με τη χρήση υπερήχων γίνεται έλεγχος σε 5 παραμέτρους, κατά τον Manning, οι οποίες στην κλίμακα βαθμολογίας από 0 έως 10 έχουν βαρύτητα από 0 έως 2.

Οι πέντε αυτοί παράμετροι είναι οι κάτωθι :

- οι κινήσεις άκρων του εμβρύου (με έκταση και επαναφορά των άκρων)
- οι κινήσεις του σώματος του εμβρύου (με έκταση και επαναφορά της σπονδυλικής στήλης)
- οι αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου
- η διαφοροποίηση των καρδιακών παλμών στο καρδιοτοκογράφημα (NST)
- η ποσότητα του αμνιακού υγρού (AFI)

Η φιλοσοφία της αξιολόγησης αυτής βασίζεται στο γεγονός ότι, όταν το έμβρυο αιματώνεται κανονικά από τον πλακούντα εμφανίζει τις παραπάνω κινήσεις και έχει μία βαθμολογία πάνω από 8. Σε περίπτωση όμως μειωμένης παροχής οξυγόνου το έμβρυο αρχίζει σταδιακά να περιορίζει τις παραπάνω κινήσεις και έτσι ελαττώνεται η βαθμολογία του βιοφυσικού προφίλ. [57]

Σε περιπτώσεις υπολειπόμενης ανάπτυξης, ελαττωμένου αμνιακού υγρού ή ανώμαλων αρτηριακών ροών αίματος Dopplers απαιτείται μία άμεση αξιολόγηση από εξειδικευμένο ιατρό, με σκοπό την περαιτέρω υπερηχογραφική εκτίμηση της κύησης.[58]

Η εξέταση των ανατομικών δομών του εμβρύου σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική δεν διασφαλίζει την προγεννητική διάγνωση όλων των συγγενών ανωμαλιών και συνδρόμων. Υπάρχουν μείζονες ανωμαλίες που δεν διαγιγνώσκονται ή διαγιγνώσκονται - επιδεινώνονται μετά από τη χρονική περίοδο

που πραγματοποιείται το υπερηχογράφημα 2ου τριμήνου. Οι διαταραχές στην ωρίμανση του εγκεφάλου, η υδροκεφαλία, οι εγκεφαλικές αιμορραγίες, η κρανιοσυνοστέωση, οι βαλβιδικές στενώσεις της καρδιάς, η ισθμική στένωση της αορτής, η διαφραγματοκλήη, οι νεφρικές δυσπλασίες, οι αποφράξεις του γαστρεντερικού, τα νευρολογικά σύνδρομα και όλοι οι εμβρυϊκοί όγκοι είναι ανωμαλίες που διαγιγνώσκονται ή μπορούν να επιδεινωθούν μετά την 24η εβδομάδα της κύησης. Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες δεν ανιχνεύονται πάντα και παράλληλα υπάρχουν ανωμαλίες που δεν ανιχνεύονται καθόλου, όπως είναι: η εγκεφαλική παράλυση, η πνευματική καθυστέρηση, η κώφωση, η τύφλωση και ο αυτισμός.[59]

Επίσης, η υπερηχογραφική εξέταση εκτελείται σε πραγματικό χρόνο και ένεκα αυτού θεωρείται μια εξέταση υποκειμενική που στηρίζεται σε πολλαπλές αλληπάλληλες λήψεις (τομές). Εξ αιτίας αυτού ακόμα και οι εξειδικευμένοι στον προγεννητικό έλεγχο δεν μπορούν εκ των υστέρων να εξάγουν συμπεράσματα για τη διάγνωση κάποιας πάθησης ή συνδρόμου με βάση τις υπερηχογραφικές εικόνες, καθώς η αποτύπωση της στιγμής δεν δύναται να αποδώσει την εκτίμηση του εξεταστή, όσο διαρκεί η εξέταση.

ΙΓ. ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΜΒΡΥΟΥ

Με την πρόοδο της τεχνολογίας το 1986 ο Kazunori Baba ήταν ο πρώτος που πέτυχε να απεικονίσει τρισδιάστατα το πρόσωπο εμβρύου. Δέκα χρόνια αργότερα, το 1996, ο ίδιος δημοσίευσε στο Lancet τις πρώτες επιτυχημένες real-time 3D εμβρυϊκές απεικονίσεις. Η ρεαλιστική απεικόνιση των εμβρυϊκών κινήσεων και εκφράσεων του προσώπου συνέβαλε πολύ στο συναισθηματικό δέσιμο των γονέων με το αγέννητο παιδί τους, αλλά βοήθησε και τους ιατρούς να διαγιγνώσκουν συχνότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διάφορες ανατομικές ανωμαλίες. Οι εφαρμογές της τρισδιάστατης απεικόνισης της εμβρυϊκής ανατομίας συμπεριλαμβάνουν σχεδόν το σύνολο των οργάνων του εμβρύου:

- Πρόσωπο
- Εγκέφαλος και νωτιαίος μυελός
- Καρδιά και αγγειακό σύστημα
- Σκελετός (σπονδυλική στήλη, πλευρές, κρανίο, μακρά οστά)
- Θώρακας (πνεύμονες)
- Κοιλία (γαστρεντερικό και ουροποιογεννητικό σύστημα)

Η 3D υπερηχογραφία του προσώπου περιλαμβάνει εκτός από τις όμορφες προφίλ και enface φωτογραφίες του εμβρύου (η χρήση της υπερηχογραφίας και της τρισδιάστατης για λόγους αποκλειστικά «αναμνηστικής φωτογραφίας» επί απουσίας ιατρικών ενδείξεων, και επί επιτέλεσης της εξέτασης από μη εξουσιοδοτημένο για την εξέταση προσωπικό απαγορεύεται αυστηρά) , την απεικόνιση της ανατομικής αρτιότητας των οφθαλμών, της μύτης, των ώτων, της άνω και κάτω γνάθου, των χειλέων και του στόματος. Μπορούμε να διαγνώσουμε με μεγαλύτερη ευκολία μικροφθαλμία, εξοφθαλμία, υπερτελορισμό, υποτελορισμό, θόλωση των φακών, κυκλωπία, υποπλασία του ρινικού οστού, αρρινία, μικρωτία,

ωτοκεφαλία, χειλεοσχιστία, υπερωιοσχιστία, μικροστομία, μικρογναθία, οπισθογναθία και ασυμμετρία του προσώπου.

Η λήψη τρισδιάστατων όγκων από τον εμβρυϊκό εγκέφαλο μας επιτρέπει την ανασύσταση πολλαπλών τομών σε οποιοδήποτε εγκάρσιο, οβελιαίο ή μετωπιαίο επίπεδο. Με τη βοήθεια νεότερων τεχνολογικών εξελίξεων, όπως Multiplanar Display, Rendering, Volume Contrast Imaging (VCI), Glass Body Mode, Inversion, Maximum-Minimum Mode, Silhouette, Tomographic Imaging (TUI), SonoAVC και Omniview, μπορούμε να έχουμε απεικονίσεις σχεδόν εφάμιλλες μιας μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Είναι πλέον ευκολότερη η διάγνωση της απλασίας-υποπλασίας του μεσολοβίου και του διαφανούς διαφράγματος, της εγκεφαλοκήλης, της κοιλιομεγαλίας, της υδροκεφαλίας, της πορευκεφαλίας, της ολοπροσεγκεφαλίας, της σχιζεγκεφαλίας, της λισσεγκεφαλίας, της πολυμικρογυρίας, της λευκομαλακίας και της νευρωνικής ετεροτοπίας.

Μπορούμε με μεγαλύτερη αξιοπιστία να απεικονίσουμε αιμορραγίες, θρομβώσεις, φλεγμονές, αρτηριοφλεβικές δυσπλασίες, καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους, αραχνοειδείς, ενδοκρανιακές, περικολιακές ή κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων.

Είναι δυνατόν να απεικονίσουμε με μεγαλύτερη ευκρίνεια ανωμαλίες του οπίσθιου βόθρου, όπως Megacysterna Magna, Blake's Pouch κύστη, δυσπλασία Dandy-Walker, υποπλασία του σκώληκα και της παρεγκεφαλίδας.

Εντυπωσιακές είναι οι τρισδιάστατες εικόνες από την περιοχή της σπονδυλικής στήλης στις περιπτώσεις ύπαρξης ανοιχτής ή κλειστής μηνιγγομυελοκήλης, κρανιοραχίσχισης, ημισπονδύλου, διαστηματομυελίας και ιερής αγενεσίας.

Όλα τα οστά του εμβρυϊκού σκελετού μπορούν να απεικονιστούν ευκρινέστερα με την 3D υπερηχογραφία και έτσι μπορούμε να διαγνώσουμε ευκολότερα μία σκολίωση ή κύφωση της σπονδυλικής στήλης, μία απλασία ή υποπλασία πλευρών,

τις διάφορες μορφές κраниοσυνοστέωσης, τον αριθμό και το σχήμα όλων των μακρών οστών, μία πολυδακτυλία, ολιγοδακτυλία ή συνδακτυλία, μία ραιβοποδία, ιπποποδία και κατάγματα που μπορεί να υποκρύπτουν κάποιο γενετικό σύνδρομο.

Στη θωρακική περιοχή μπορεί να φανεί πειστικότερα μία υποπλασία ή μετατόπιση πνεύμονα λόγω διαφραγματοκήλης, μία ατρησία λάρυγγα (CHAOS), μία κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία (CCAM), ένα βρογχοπνευμονικό απόλυμα και ο υδροθώρακας.

Όσον αφορά την κοιλιακή χώρα στο γαστρεντερικό σύστημα γίνεται ευκρινέστερη η απεικόνιση μιας ατρησίας του δωδεκαδακτύλου, των αποφράξεων του λεπτού και του παχέος εντέρου, μιας ομφαλοκήλης ή γαστρόσχισης και ειδικά σε περιπτώσεις ασκίτη οι τρισδιάστατες εικόνες προσομοιάζονται με μία εικονική λαπαροσκόπηση.

Στο ουροποιογεννητικό σύστημα μπορούμε να πετύχουμε εντυπωσιακές εικόνες σε παθολογικές καταστάσεις, όπως πυελεκτασία, υδρονέφρωση, κυστεοουρητηρική παλινδρόμηση, ουρητηροκήλη, διπλό πυελοκαλυκικό σύστημα, μεγακύστη, πεταλοειδή και πυελικά ή πολυκυστικά νεφρά.

Τέλος, η 3D υπερηχογραφία βοηθάει και στη διάγνωση ανωμαλιών από το εξωτερικό και το εσωτερικό γεννητικό σύστημα, όπως ο υποσπαδίας στα άρρενα έμβρυα και οι κύστεις ωοθηκών στα θήλεα έμβρυα.[60]

II. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΕΜΒΡΥΟΥ

IIA. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Το 1954 ο καρδιολόγος Edler και ο φυσικός Hertz από το Πανεπιστήμιο Lund της Σουηδίας ήταν οι πρώτοι που κατάφεραν, χρησιμοποιώντας το ρεφλεκτοσκόπιο, να καταγράψουν τις κινήσεις των καρδιακών τοιχωμάτων με M-mode.[61]

Το 1972 ο Wang στην Κίνα και ο Winsberg στις ΗΠΑ ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν την M-mode υπερηχοκαρδιογραφία σε έμβρυα.[62]

Την ίδια χρονιά οι Nanda και Gramiak από το Πανεπιστήμιο του Rochester συνδύασαν την M-mode με την 2D υπερηχογραφία για την απεικόνιση της καρδιάς.[63]

Ωστόσο, χρειάστηκαν άλλα 8 χρόνια για να εφαρμοστεί η νέα real-time τεχνολογία από την Allan στη Μεγάλη Βρετανία [64] και τον Kleinman στις ΗΠΑ, το 1980, για την επιτυχή ανίχνευση καρδιακών ανωμαλιών σε έμβρυα.[65]

Ήδη από το 1974 οι Rushmer, Franklin, Baker από το Πανεπιστήμιο του Seattle ξεπέρασαν τις τεχνικές αδυναμίες του continuous-wave spectral Doppler αναπτύσσοντας το pulsed Doppler, το οποίο ο Barber συνδύασε με τη δισδιάστατη υπερηχογραφία στην κλινική πράξη.[66]

Δέκα χρόνια αργότερα το 1984 πρώτος ο Maulik και τον επόμενο χρόνο ο Huhta, ο Silverman, καθώς και ο Reed το 1986 χρησιμοποίησαν αυτήν την duplex Doppler υπερηχογραφία για την εκτίμηση της ταχύτητας ροής στις βαλβίδες της καρδιάς του εμβρύου. [67]

Το 1979 ο Brandestini από το Seattle και οι Angelsen και Kristoffersen από τη Νορβηγία εξέλιξαν τον συνδυασμό της δισδιάστατης με την έγχρωμη color Doppler

υπερηχογραφία. Ο Bommer χρησιμοποίησε το 1982 και σκιαγραφικούς παράγοντες για καλύτερη απεικόνιση. Η τεχνική εξελίχθηκε ακόμα περισσότερο από τους Namekawa και Omoto το 1984 στην Ιαπωνία και από τον Nanda στην Alabama και τον Sahn στην Arizona το 1985.[68]

Ένα χρόνο αργότερα ο Maulik ήταν ο πρώτος χρησιμοποίησε την color flow Doppler υπερηχογραφία σε έμβρυα και το 1987 ο DeVore επιβεβαίωσε τη χρησιμότητα αυτής της τεχνικής για τη διάγνωση συγγενών καρδιακών ανωμαλιών ήδη από τις 16 εβδομάδες της ενδομήτριας ζωής.[69]

Από τις αρχές του 1970 ερευνητές, όπως οι Dekker, Matsumoto, Ghosh κ.ά., προσπάθησαν να απεικονίσουν τρισδιάστατα τις καρδιακές δομές χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές προσεγγίσεις.

Η πρώτη μέθοδος βασίστηκε στην offline ανασύσταση 3D εικόνων από πολλές διαδοχικές 2D εικόνες μετά από περίπλοκη υπολογιστική επεξεργασία.

Το 1996 οι Nelson, Pretorius και Sklansky μελέτησαν πρώτοι με τη μέθοδο αυτή την ανατομία και τη λειτουργία της εμβρυϊκής καρδιάς.[70]

Μία πολύ σημαντική καινοτομία προήλθε το 2003 με την εισαγωγή από τους Goncalves, DeVore, Falkensammer και Platt της τεχνικής χωροχρονικής συσχέτισης εικόνων (spatiotemporal image correlation ή STIC). Αυτή η τεχνολογία εξελίχθηκε πολύ στα επόμενα χρόνια, αλλά έχει περιορισμούς στις περιπτώσεις που το έμβρυο δεν είναι εντελώς ακίνητο.[71]

Το 1991 αναπτύχθηκε από τον von Ramm η δεύτερη μέθοδος τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας, η real-time 3D echocardiography, που με τη χρήση matrix array ηχοβολέων, αρχικά με 256 και αργότερα από το 2003 με 3000 ηλεκτρονικά στοιχεία, κατέστη δυνατή η παραγωγή τρισδιάστατων εικόνων αληθούς χρόνου. Την ίδια χρονιά οι Maulik, Nanda, Singh και το 2005 ο Acar χρησιμοποίησαν με επιτυχία την τεχνική αυτή για τη live 3D απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς.[72]

Το 2010 οι Herberg, Steinweg, Berg και Breuer, από τη Βόννη της Γερμανίας, έκαναν αναλυτική σύγκριση των δύο αυτών τρισδιάστατων τεχνικών (STIC και live 3D) και διαπίστωσαν την καλύτερη ευαισθησία και τη μεγαλύτερη ακρίβειά τους σε σύγκριση με την δισδιάστατη 2D εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία.[73]

Μία σπουδαία τεχνολογική εξέλιξη αποτέλεσε η κατασκευή το 2015 της πρώτης ηλεκτρονικής υπερηχογραφικής κεφαλής, χάρη στην οποία μπορούμε να αποκτήσουμε 3-4 φορές ταχύτερα ένα πολύ μεγαλύτερο όγκο ανατομικών πληροφοριών. Αυτή η πολλά υποσχόμενη νέα τεχνολογία βρήκε ευρεία εφαρμογή ιδιαίτερα στην απεικόνιση της καρδιάς των εμβρύων με την χρήση του eSTIC.[74]

II.B. ΕΠΙΠΕΔΑ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ : ΑΠΟ ΤΟΝ ΒΑΣΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΣΤΗΝ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς διακρίνεται σε δύο επίπεδα υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, ανάλογα με τους στόχους της μελέτης, την έκταση του ελέγχου και την εξειδίκευση του επιτελούντος τη μελέτη ιατρού. Το πρώτο επίπεδο μελέτης (**βασική-εκτενής βασική μελέτη**) εντάσσεται στα πλαίσια του συνολικού ανιχνευτικού ελέγχου της ανατομίας του εμβρύου (ανατομικό υπερηχογράφημα, ή εξέταση β-επιπέδου) στο μέσο της κύησης [41, 75] . Αποτελεί ανιχνευτικό έλεγχο ρουτίνας, με στόχο την ανίχνευση (όχι ειδική διάγνωση) της πιθανής παρουσίας ανατομικής ή λειτουργικής ανωμαλίας του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου. Βασίζεται στην λήψη συγκεκριμένων εγκάρσιων τομών του εμβρυϊκού θώρακα και αξιολόγηση συγκεκριμένων καρδιαγγειακών δομών σε κάθε εγκάρσια τομή. Επιτελείται από ιατρούς με εξειδίκευση στην εμβρυομητρική απεικόνιση. Το δεύτερο επίπεδο μελέτης (**εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα**) είναι εξειδικευμένη και λεπτομερής εξέταση του εμβρυϊκού καρδιαγγειακού συστήματος, πραγματοποιείται μόνο έπειτα από συγκεκριμένες ενδείξεις που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας εμβρυϊκής συγγενούς

καρδιοπάθειας, μεταξύ των οποίων και η εντύπωση μη φυσιολογικής ανατομίας στον ανιχνευτικό έλεγχο ρουτίνας (όπως αναφέρθηκε ανωτέρω). Περιλαμβάνει πρόσθετα επίπεδα τομών απεικόνισης, πρόσθετες τεχνικές απεικόνισης και επιτελείται από ιατρούς με εξειδίκευση στην εμβρυική καρδιολογία. Θεωρητικά αποτελεί «διαγνωστική» εξέταση, δεν παύει όμως να απεικονίζει την ανατομία σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο της εμβρυικής ανάπτυξης. Παράγοντες που επηρεάζουν τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης, όπως και η αδυναμία σαφούς πρόβλεψης της εξέλιξης κάθε μεμονωμένης ανατομικής ανωμαλίας με την κύηση ή και μετά τον τοκετό ορίζουν την εξειδικευμένη μελέτη μάλλον ως βέλτιστη δυνατή ανατομική απεικόνιση τη συγκεκριμένη στιγμή της εξέτασης παρά «διαγνωστική» εξέταση. [76-80]

Τα δύο επίπεδα υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης θα αναλυθούν με λεπτομέρεια στη συνέχεια, περιλαμβανόμενης της αναλυτικής παρουσίασης της τεχνικής και ενδείξεων επιτέλεσης, καθώς αφορούν άμεσα τη μεθοδολογία της παρούσας διδακτορικής διατριβής, στην οποία έγινε αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας για τις ανάγκες τόσο της βασικής όσο και της εξειδικευμένης μελέτης.

ΙΙΓ. ΒΑΣΙΚΗ-ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Βασική-εκτενής βασική μελέτη είναι ο συνήθης ανιχνευτικός έλεγχος της καρδιαγγειακής ανατομίας του εμβρύου από εξειδικευμένο μαιευτήρα-γυναικολόγο ή ακτινολόγο σε κάθε κύηση, στα πλαίσια του ανατομικού ανιχνευτικού ελέγχου (β-επιπέδου).

ΙΙΓ.Α. ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (BASIC FETAL HEART IMAGING)

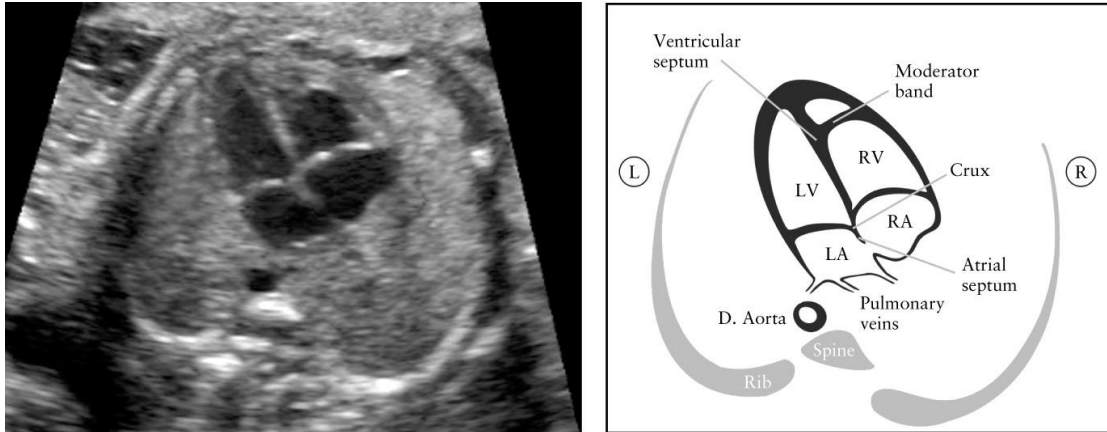
Η Διεθνής Εταιρεία Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology -ISUOG) έχει δώσει ήδη από το 2006 κατευθυντήριες οδηγίες για την ορθή απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς. [75]

Η εξέταση ιστορικά περιλάμβανε απρόμαυρη δισδιάστατη απεικόνιση (2D) αρχικά μόνο μιας εγκάρσιας τομής του εμβρυικού θώρακα στο επίπεδο των κόλπων-κοιλιών (απεικόνιση τεσσάρων κοιλοτήτων), για να ελεγχθεί η θέση της καρδιάς στο θώρακα, ο καρδιακός άξονας, η συμμετρία και η σχέση των κοιλιών και των κόλπων **(βασική μελέτη)**

Η βασική απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς στο επίπεδο των 4 κοιλοτήτων παραμένει ως απαραίτητο και βασικό στοιχείο της πλήρους εξέτασης της εμβρυικής καρδιαγγειακής ανατομίας τόσο κατά τον έλεγχο ρουτίνας με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG[41] αλλά και του Αμερικανικού Ινστιτούτου Υπερήχων στην Ιατρική (A.I.U.M) [81]. Η εξέταση βασίζεται ακόμα και σήμερα στην χρήση των συμβατικών υπερηχογραφικών τεχνικών, δηλαδή της ασπρόμαυρης τομογραφικής απεικόνισης (2D), με τη χρήση έγχρωμου Doppler να ενθαρύνεται, χωρίς όμως να είναι υποχρεωτική. [41]

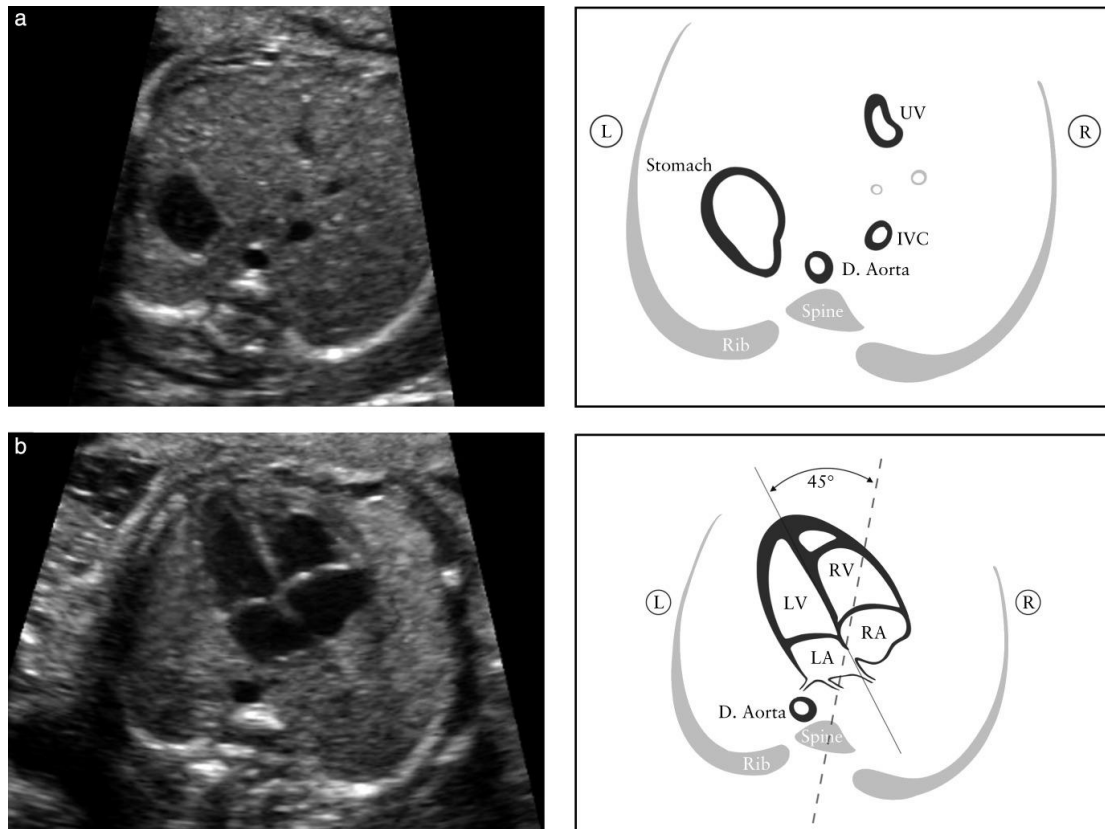
Η τομή απεικόνισης στο επίπεδο 4-κοιλοτήτων με τα βασικά ανατομικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν την φυσιολογική ανατομία παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1**. Η τομή απεικόνισης λίγο κατώτερα του επιπέδου 4 κοιλοτήτων, αποτελεί πρόσθετη λήψη που αναφέρεται ως απεικόνιση άνω κοιλίας (upper abdominal view) και παρουσιάζεται στην **Εικόνα 2**. Οι δύο αυτές λήψεις αποτελούν την βασική απεικόνιση (basic fetal heart imaging)

ΕΙΚΟΝΑ 1. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ 4 ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ-FOUR CHAMBER VIEW.



Τα κύρια στοιχεία της φυσιολογικής απεικόνισης 4-κοιλοτήτων στο μέσο τρίμηνο κύησης περιλαμβάνουν 1) εμβαδόν (area) καρδιάς όχι μεγαλύτερο από το ένα τρίτο του εμβαδού θώρακα 2) περίπου ίσες αριστερές και δεξιές καρδιακές δομές (μέγεθος κοιλοτήτων και πάχος τοιχωμάτων) 3) βαθύ ωσειδές τρήμα με την βαλβίδα του να προβάλλει στον αριστερό κόλπο, 4) ακέραιο σταυρό (crux) της καρδιάς (το κεντρικό τμήμα ένωσης βαλβίδων –διαφραγμάτων σ.σ) με 5) φυσιολογική πρόσφυση των δύο κολποκοιλιακών βαλβίδων και 6) ακέραιο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα. 7) Η μορφολογικά δεξιά κοιλία (RV) χαρακτηρίζεται από την παρουσία της κορυφαίας μυικής δοκίδας (moderator band) και από την τριγλώχινα βαλβίδα, η οποία προσφύεται στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα περισσότερο κορυφαία σε σχέση με την μιτροειδή βαλβίδα (φυσιολογική πρόσφυση). D. Aorta, descending aorta; L, left; LA, left atrium; LV, left ventricle; R, right; RA, right atrium. *Ultrasound in Obstet & Gyne*, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG).

ΕΙΚΟΝΑ 2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΑΝΩ ΚΟΙΛΙΑΣ (UPPER ABDOMINAL VIEW)



Λήψη διαδοχικών εγκάρσιων τομών- επιπέδων άνω κοιλίας (a) και 4-κοιλοτήτων (b). Στο επίπεδο τομής άνω κοιλίας (a) ελέγχεται η φυσιολογική σχέση των σπλαχνικών δομών (abdominal situs). Αφού πρώτα ορισθεί με ασφάλεια η θέση του εμβρύου και καθορισθεί το δεξιό –αριστερό τμήμα του στην εικόνα, τότε μόνο ακολουθεί η επιβεβαίωση ότι το στομάχι του εμβρύου είναι αριστερά, στο ίδιο ημιμόριο με την κατιούσα αορτή (D. Aorta) ενώ η κάτω κοίλη φλέβα (IVC) βρίσκεται δεξιά της σπονδυλικής στήλης. Στην ίδια τομή εμφανίζεται ένα μικρό τμήμα της ομφαλικής φλέβας. Στο επίπεδο 4 κοιλοτήτων (b) ελέγχεται η θέση της καρδιάς και ο καρδιακός άξονας: Η καρδιακή σιλουέτα βρίσκεται κυρίως στην αριστερή μεριά του θώρακα. Η καρδιακή κορυφή (apex) βρίσκεται επίσης αριστερά, σε γωνία $45 \pm 20^\circ$ σε σχέση με τον προσθιοπίσθιο άξονα του θώρακα. LA, left atrium; LV, left ventricle; R, right; RA, right atrium; RV, right ventricle. *Ultrasound in Obstet & Gyne, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG).*

Η απεικόνιση 4 κοιλοτήτων (με προσθήκη της τομής άνω κοιλίας για εξακρίβωση του σπλαχνικού situs-σχέσεων σπλαχνικών δομών), απαιτεί ορθή τεχνικά απόλυτα εγκάρσια λήψη του εμβρυϊκού θώρακα και άνω κοιλίας, και λεπτομερή αξιολόγηση

των ακόλουθων ανατομικών χαρακτηριστικών όπως αναφέρονται συνοπτικά στον **Πίνακα 1** και αναλυτικά στη συνέχεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΒΑΣΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ –ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (ISUOG 2013)[41]

Situs-Γενικά Χαρακτηριστικά	Κόλποι	Κοιλίες	Κολποκοιλιακές συνδέσεις-βαλβίδες
Τεκμηρίωση δεξιού-αριστερού τμήματος εμβρύου	Δύο κόλποι, περίπου ίσοι	Δύο κοιλίες, περίπου ίσες	Ακέραιο κέντρο (crux)-σταυρός ένωσης διαφραγμάτων-πρόσφυσης βαλβίδων
Στομάχι αριστερά	Βαλβίδα ωοειδούς τμήματος στον αριστερό κόλπο	Απουσία υπερτροφίας τοιχωμάτων	Δύο κολποκοιλιακές βαλβίδες ανοίγουν και κινούνται ελεύθερα
Καρδιά κυρίως αριστερά	Παρουσία πρωτογενούς μεσοκολπικού διαφράγματος (εγγύς κέντρου-crux)	Μικρή δοκίδα moderator band στην κορυφή δεξιάς κοιλίας	Διαφορά ύψους πρόσφυσης κολποκοιλιακών βαλβίδων. Η τριγλώχινα περισσότερο κορυφαία πρόσφυση
Σχέση επιφάνειας καρδιάς/θώρακα:1/3	Είσοδος πνευμονικών	Ακέραιο μεσοκοιλιακό	

	φλεβών στον αρ. κόλπο	διάφραγμα (από κορυφή ως κέντρο-cruix)	
Καρδιακός άξονας (κορυφή) προς τα αριστερά $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$			
Παρουσία 4 κοιλοτήτων			
Ρυθμική καρδιακή δραστηριότητα			
Απουσία περικαρδιακής συλλογής			

Η αναλυτική αξιολόγηση όπως περιγράφηκε στον ανωτέρω πίνακα περιλαμβάνει:

A. Αξιολόγηση σπλαχνικού situs και γενικών χαρακτηριστικών. Απαραίτητος αρχικά ο καθορισμός του αριστερού-δεξιού τμήματος στο έμβρυο. Στη συνέχεια ελέγχεται η παρουσία στομάχου και της καρδιάς στο αριστερό τμήμα του εμβρύου. Η καρδιά δεν είναι μεγαλύτερη από το 1/3 του θώρακα. Η καρδιά βρίσκεται κυρίως στο αριστερό ημιθώρακιο και ο άξονάς της σε σχέση με τον προσθιοπίσθιο άξονα σχηματίζει γωνία $45 \pm 20^{\circ}$ (2 SD). Η καρδιακή συχνότητα είναι ρυθμική, εύρους 120-160 σφ/λεπτό (στο μέσο της κήσης). Ήπια βραδυκαρδία μπορεί να παρατηρηθεί στο 2^ο τρίμηνο κήσης.

B. Αξιολόγηση κόλπων

Οι δύο κόλποι έχουν το ίδιο περίπου μέγεθος, και διακρίνονται από την πρόσφυση δύο τουλάχιστον πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο. Η απεικόνισή τους είναι τεχνικά δύσκολη στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας με σύσταση της

απεικόνιση 2 τουλάχιστον φλεβών όπου τεχνικά εφικτό «when technically feasible». Σημαντική είναι η απεικόνιση ιστού του πρωτογενούς μεσοκοιλιακού διαφράγματος, που ενώνεται στον «σταυρό» -crux της καρδιάς με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και την πρόσφυση των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Η βαλβίδα του ωοειδούς τρήματος (πρακτικά το λεπτό α-γενές διάφραγμα που καλύπτει τμηματικά το κεντρικό β-γενές μεσοκοιλιακό έλλειμα) προβάλλει στον αριστερό κόλπο (επιτρέποντας τη ροή οξυγονωμένου αίματος από την ομφαλική-κάτω κοίλη φλέβα-μέσω του δεξιού στον αριστερό κόλπο).

Γ. Αξιολόγηση κοιλιών.

Οι δύο κοιλίες έχουν περίπου το ίδιο μέγεθος (ήπια επικράτηση δεξιάς κοιλίας στο τέλος κύησης είναι φυσιολογική) και πάχος τοιχωμάτων. Η δεξιά κοιλία είναι δοκιδώδης με παρουσία στην κορυφή της μυικής δοκίδας (moderator band). Η αριστερή κοιλία έχει λεπτά τοιχώματα, και φθάνει ως την κορυφή της καρδιάς. Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα είναι συμπαγές χωρίς ελλείματα, με το παχύτερο κορυφαίο

Δ. Αξιολόγηση κολποκοιλιακών βαλβίδων-σταυρού καρδιάς

Αξιολογείται η παρουσία δύο κολποκοιλιακών βαλβίδων, δεξιάς (τριγλώχινα) και αριστεράς (μιτροειδής), που ανοίγουν ελεύθερα και χωρίζονται μεταξύ τους. Η τριγλώχινα εμφανίζει πρόσφυση της διαφραγματικής της γλωχίνας στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, σε χαμηλότερη (κορυφαία) θέση σε σχέση με την πρόσφυση της μιτροειδούς, η οποία δεν εμφανίζει πρόσφυση γλωχίνων της στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Η ακεραιότητα του κεντρικού τμήματος πρόσφυσης κολποκοιλιακών βαλβίδων στην ένωση μεσοκοιλιακού-μεσοκοιλιακού διαφράγματος (crux) που περιγράφεται ως «σταυρός» της καρδιάς είναι σημαντική.

Διαγνώσεις:

Με την εφαρμογή της βασικής απεικόνισης 4 κοιλοτήτων ως τμήμα της υπερηχογραφικής ανιχνευτικής μελέτης ρουτίνας έγινε εφικτή η έγκαιρη ανίχνευση των συγγενών καρδιοπαθειών των οποίων η ανατομία δεν είναι φυσιολογική αναφορικά με τα ανατομικά στοιχεία που αξιολογούνται στην συγκεκριμένη τομή. Τυπικά παραδείγματα συγγενών καρδιοπαθειών που μπορεί να ανιχνευθούν στην τομή αυτή αποτελούν ελλείματα του μεσοκοιλιακού, μεσοκολπικού διαφράγματος, πλήρεις μορφές κολποκοιλιακού καναλιού, ατρησία τριγλώχινος, σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας. Η δυνατότητα ανίχνευσης εξαρτάται πάντα από το μέγεθος του ελλείματος, τη βαρύτητα της πάθησης, των συνθηκών απεικόνισης.

Ειδικότερα, και αναφορικά με τα επιμέρους στοιχεία αναλυτικής αξιολόγησης του Πίνακα Α, η διαγνωστική συμβολή τους συμβολή είναι σημαντική αναλυτικά:

Διαταραχές του situs των σπλαχνικών οργάνων-θέσης καρδιάς υπάρχουν σε σύνδρομο ισομέρειας (ασπληνίας, πολυσπληνίας).

Διαταραχές της γωνίας του καρδιακού άξονα συνοδεύονται από αυξημένη πιθανότητα συγγενών καρδιοπαθειών, ιδίως όσων αφορούν τους χώρους εξόδου-συνδέσεις μεγάλων αγγείων, αλλά και αυξημένη πιθανά πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Παρεκτόπιση της καρδιάς στο θώρακα καταγράφεται και σε εξωκαρδιακή παθολογία όπως διαφραγματοκήλη, γαστρόσχιση, οφθαλοκήλη, κυστική αδеноματοειδής δυσπλασία πνεύμονα, αγενεσία η υποπλασία πνεύμονα.

Σοβαρή δυσαναλογία κοιλιών παρατηρείται σε σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας, υποπλαστικής δεξιάς κοιλίας, ενώ θέτει την υποψία πιθανής στένωσης ισθμού αορτής ή πρώιμης σύγκλεισης βοταλίου πόρου (στο 3^ο τρίμηνο κύησης). Απουσία τεσσάρων κοιλοτήτων (ανίχνευση μίας έως τρεις κοιλότητες) παρατηρείται σε σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής ή δεξιάς κοιλίας, μονήρους κοιλίας, μονήρους κόλπου, σοβαρής μορφής κολποκοιλιακού καναλιού.

Διαταραχή του λόγου επιφάνειας καρδιά/θώρακα εμφανίζεται σε καρδιομεγαλία ή υποπλασία πνευμόνων.

Σε σχέση με την αξιολόγηση του ρυθμού, παρουσία μόνιμης βραδυκαρδίας (κάτω από 110 σφύξεις /λεπτό) ή ταχυκαρδίας (άνω των 180 σφ.λ) είναι ένδειξη παραπομπής (αποκλεισμός συγγενούς κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή παθολογικής ταχυκαρδίας αντίστοιχα). Επιβρανδύσεις της καρδιακής συχνότητας στο 3^ο τρίμηνο πρέπει να αποκλείεται ότι οφείλονται σε εμβρυική υποξία. Μεμονωμένες έκτακτες συστολές δεν είναι σπάνιες, δεν συνδέονται με πιθανή συγγενή καρδιοπάθεια και έχουν καλή πρόγνωση. Οι ενδείξεις παραπομπής αρρυθμιών περιγράφονται αναλυτικά στην παρουσίαση της εξειδικευμένης μελέτης (εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος) [79]

Περιορισμοί:

Παρά το γεγονός ότι η εφαρμογή της βασικής καρδιαγγειακής απεικόνισης επέτρεψε για πρώτη φορά την ανίχνευση των συγγενών καρδιοπαθειών σε επίπεδο γενικού πληθυσμού προγεννητικά, έγινε αντιληπτό ότι συγκεκριμένες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών, ενίοτε συνοδεύομενες με ένδειξη άμεσης διάγνωσης και θεραπείας στη νεογνική ήδη ηλικία δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευθούν. Οι παθήσεις που δυνητικά διαγιγνώσκονται με την απεικόνιση 4-κοιλοτήτων αφορούν ως το 50% περίπου των εμβρυϊκών συγγενών καρδιοπαθειών, οι οποίες παρουσιάζουν ανωμαλίες διάπλασης στο επίπεδο των κόλπων-κοιλιών και των μεταξύ τους βαλβίδων και διαφραγμάτων, Το συγκεκριμένο επίπεδο τομής όμως δεν μπορεί να ανιχνεύσει συγγενείς καρδιοπάθειες με ανώμαλη διάπλαση ή σχέση των μεγάλων αγγείων, όπως μετάθεση μεγάλων αρτηριών, κοινός αρτηριακός κορμός, τετραλογία του Fallot, αγγειακός δακτύλιος κ.ά. Εξ αυτών η μετάθεση των μεγάλων αγγείων, βαρειές μορφές τετραλογίας Fallot, ατρησίας πνευμονικήςα συνοδεύονται με σοβαρής κυάνωσης, ενώ υποπλασία-στένωση ή διακοπή του αορτικού τόξου με σοβαρή οξέωση-υπόταση κατά τη νεογνική ηλικία.

Περαιτέρω επιμέρους περιορισμοί αφορούν την αδυναμία διάγνωσης μικρών μεσοκοιλιακών επικοινωνιών (1-2mm), την λανθασμένη διάγνωση μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε περίπτωση παράλληλης πορείας ηχητικής δέσμης με το μεμβρανώδες μεσοκοιλιακό διάφραγμα, της διάγνωσης δυσαναλογίας κοιλιών σε λανθασμένη όχι απόλυτα εγκάρσια τομή του εμβρυικού θώρακα, της αδυναμίας απεικόνισης της σύνδεσης των πνευμονικών φλεβών, δυσχερούς διάγνωσης ατελών μορφών κολποκοιλιακού καναλιού κτλ. Η χρήση έγχρωμου Doppler , η προσοχή στην διασφάλιση ορθών εγκάρσιων τομών του εμβρυικού θώρακα και η απεικόνιση σε διάφορες προβολές του καρδιακού άξονα σε σχέση με την πορεία της ηχοβόλου δέσμης βελτιώνει την διαγνωστική ακρίβεια της μελέτης.

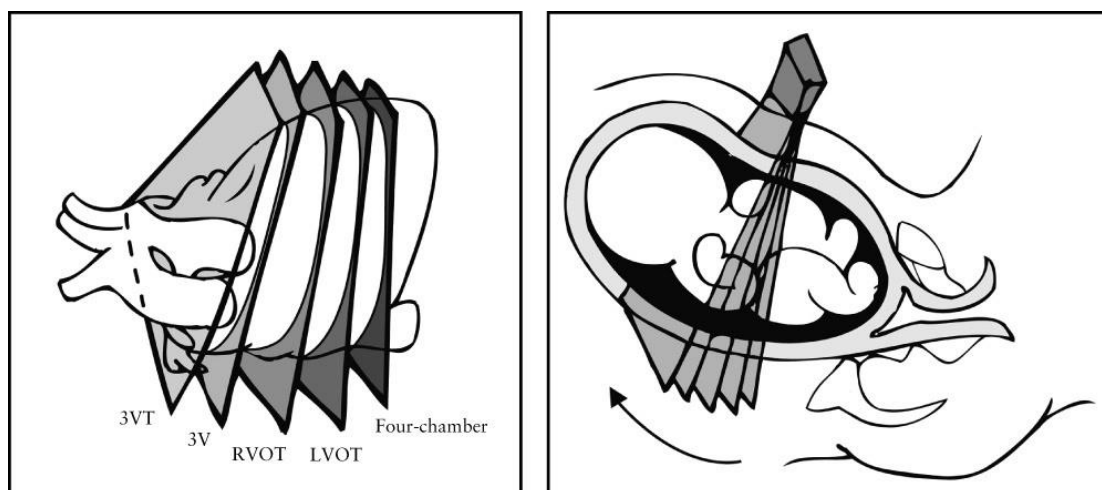
III.β. ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ (EXTENDED BASIC FETAL HEART IMAGING) .

Η απεικόνιση του χώρου εξόδου των κοιλιών και των συνδέσεών τους με τα μεγάλα αγγεία δεν ήταν υποχρεωτική στις αρχικές κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά συνιστώμενη «εφόσον εφικτή».[75] Οι πλέον πρόσφατες (κατά την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής) κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG[41] αλλά και του Αμερικανικού Ινστιτούτου Υπερήχων στην Ιατρική (A.I.U.M) [81] περιλαμβάνουν πρόσθετες τομές του χώρου εξόδου των μεγάλων αγγείων, ενώ η απεικόνιση των σχέσεων των μεγάλων αγγείων στο ανώτερο επίπεδο τομών (3 vessel view) είναι είτε υποχρεωτική [41], είτε υποχρεωτική εφόσον εφικτή “if technicaly feasible” [81]

Η εκτεινής βασική μελέτη βασίζεται στην υπερηχογραφική σάρωση διαδοχικών επιπέδων απεικόνισης (views) σε ανώτερες θέσεις της απεικόνισης 4-κοιλοτήτων. Η διαδοχική αυτή σάρωση γίνεται με προς τα άνω γωνίωση της ηχοβόλου κεφαλής από την ίδια θέση, ή /και μετακίνησής της σε ανώτερες θέσεις. Στην **Εικόνα 3** παρουσιάζεται αναλυτικά η τεχνική διαδοχικής σάρωσης του εμβρυικού θώρακα, με τις αντίστοιχα επίπεδα απεικόνισης, των οποίων τα αναλυτικά ανατομικά χαρακτηριστικά που ελέγχονται για την ανίχνευση πιθανά παθολογικής ανατομίας

θα αναφερθούν στη συνέχεια αναλυτικά για κάθε επίπεδο σάρωσης. Παράλληλα θα αναφερθούν οι σημαντικότερες συγγενείς καρδιοπάθειες που εμφανίζουν παθολογικά ανατομικά χαρακτηριστικά σε κάθε ένα από τα επίπεδα τομών, όπως και διαγνωστικές παγίδες –διαγνωστικοί περιορισμοί.

ΕΙΚΟΝΑ 3. ΤΕΧΝΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΚΑΡΔΙΑΣ (ΔΙΑΔΟΧΙΚΗ ΣΑΡΩΣΗ)

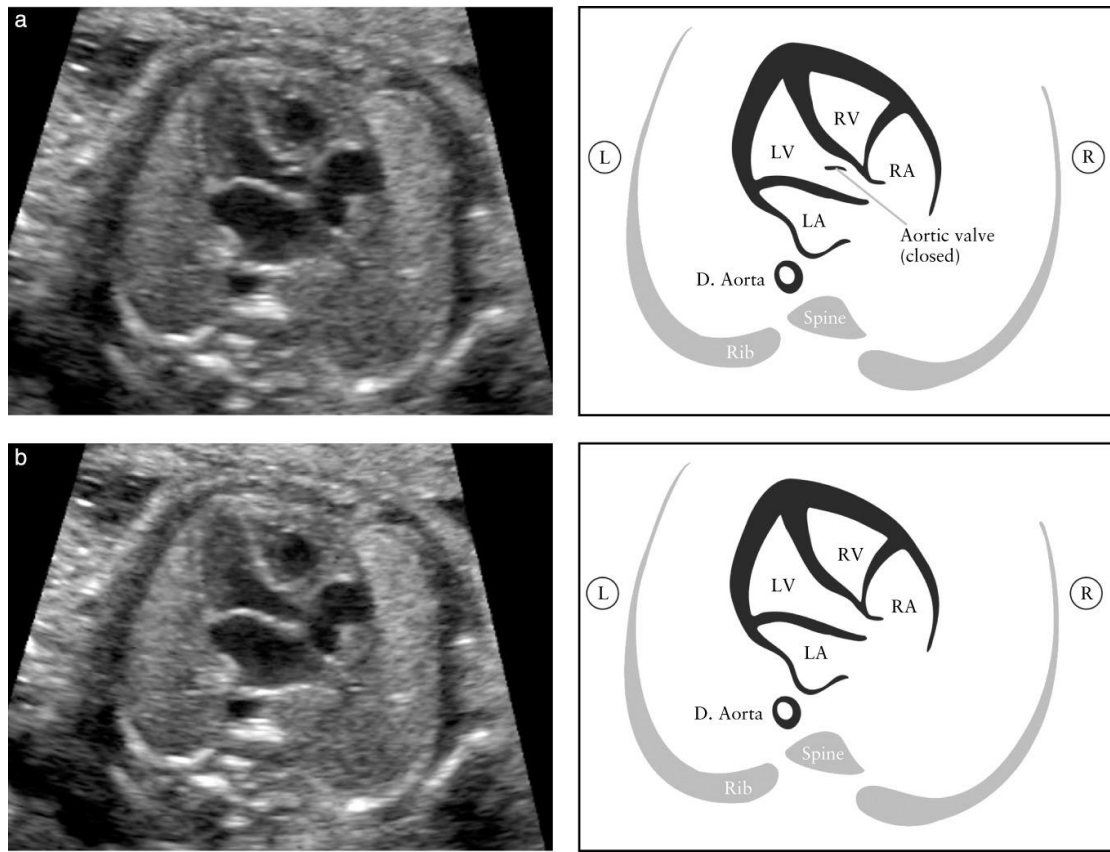


Η απεικόνιση 4 –κοιλοτήτων (four chamber view) βασίζεται σε εγκάρσια σάρωση του εμβρυικού θώρακα. Η γωνίωση της ηχοβόλου κεφαλής (tilting) προς την κεφαλή του εμβρύου, από τη θέση 4-κοιλοτήτων (4 chamber-view), δίνει διαδοχικά τις απεικονήσεις του α) εξόδου αριστερής κοιλίας (left ventricular outflow tract -LVOT), β) του χώρου εξόδου δεξιάς κοιλίας (right ventricular outflow tract -RVOT), γ) της απεικόνισης τριών αγγείων (three-vessel -3V) και δ) της απεικόνισης τριών αγγείων και τραχείας (three vessels and trachea -3VT) . *Ultrasound in Obstet & Gyne, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/υογ.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG).*

IIIβ1. Απεικόνιση εξόδου αριστερής κοιλίας-LVOT

Με την κεφαλική (προς την κατεύθυνση της κεφαλής του εμβρύου) γωνίωση της ηχοβόλου κεφαλής, αρχικά εμφανίζεται η σύνδεση του πρώτου μεγάλου αγγείου (αορτής σε φυσιολογική ανατομία) από τον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Στην **Εικόνα 4** παρουσιάζεται αναλυτικά το συγκεκριμένο επίπεδο απεικόνισης και τα ανατομικά χαρακτηριστικά που ελέγχονται.

ΕΙΚΟΝΑ 4. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΧΩΡΟΥ ΕΞΟΔΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (LVOT).



.Η απεικόνιση χώρου εξόδου αριστερής κοιλίας (LVOT) δείχνει τη σύνδεση ενός αγγείου με την αριστερή κοιλία (LV). Σημαντική είναι η ανάδειξη της συνέχειας μεσοκοιλιακού διαφράγματος με το πρόσθιο τοίχωμα του αγγείου, το οποίο σε φυσιολογική ανατομία είναι η αορτή. Η αορτική βαλβίδα είναι λεπτή και ανοίγει ελεύθερα. Απεικονίζεται στη θέση σύγκλεισης (a) και στη θέση διάνοιξης (b). D. Aorta, descending aorta; L, left; LA, left atrium; R, right; RA, right atrium; RV, right ventricle. *Ultrasound in Obstet & Gyne, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG).*

Στην τομή αυτή ελέγχεται η συνέχεια ιστού μεταξύ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πρόσθιου τοιχώματος του αγγείου, που υπο φυσιολογικές συνθήκες είναι η αορτή. Παράλληλα ελέγχεται οπτικά η αορτική βαλβίδα με κίνηση των μη πεπαχυσμένων γλωχίνων της στο επίπεδο του αορτικού δακτυλίου.

Διαγνώσεις: Η συγκεκριμένη τομή απεικόνισης μπορεί να αναδείξει την παρουσία ευμεγέθων μεσοκοιλιακών ελλειμάτων κάτω από το μεγάλο αγγείο (φυσιολογικά αορτή) που χαρακτηρίζουν τα κωνο-αρτηριακά ελλείματα (όπως τετραλογία Fallot, ατρησία τριγλώχιнос με μεσοκοιλιακό έλλειμα, κοινό αρτηριακό κορμό).

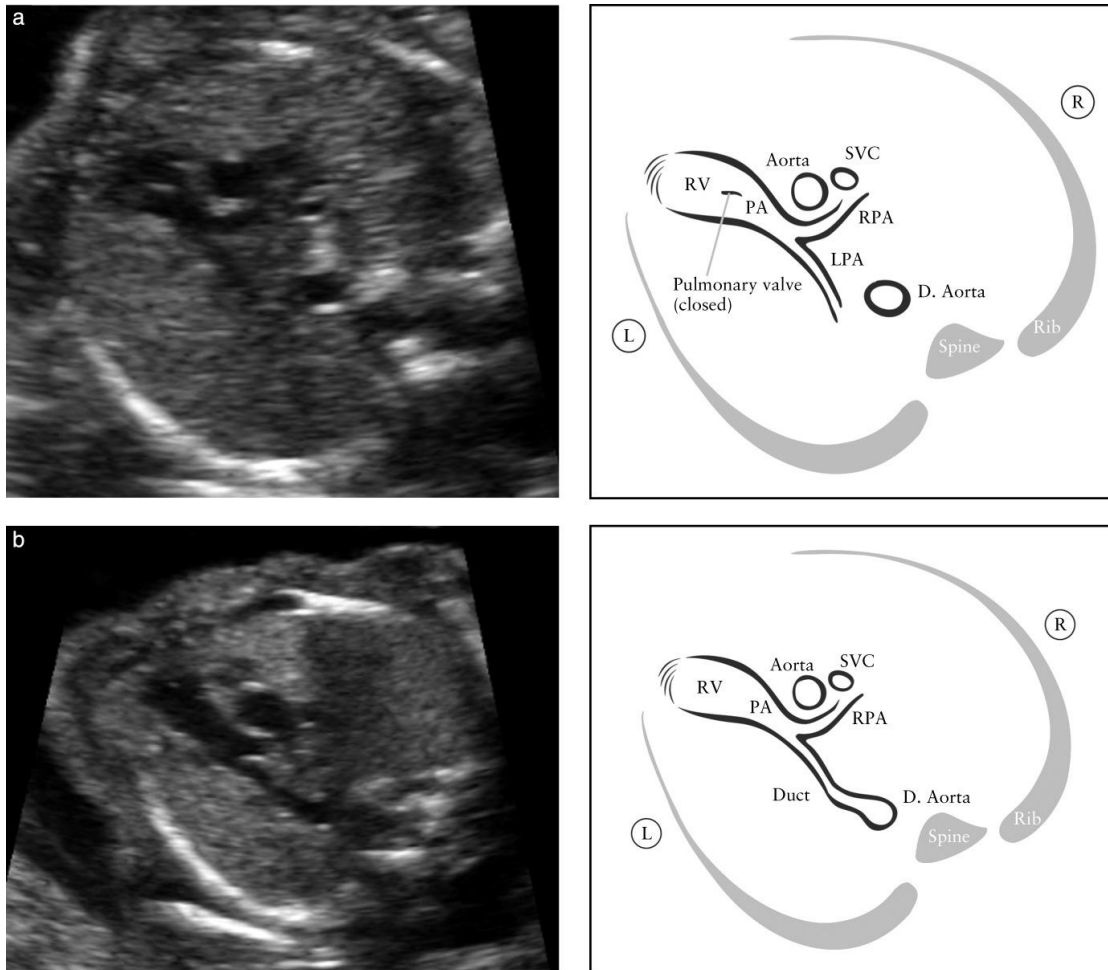
Περιορισμοί: α) Δεν είναι αυτονόητο ότι το πρώτο αγγείο είναι η αορτή. Μπορεί να είναι η πνευμονική αρτηρία, σε ανάστροφη σύνδεση των μεγάλων αγγείων (μετάθεση μεγάλων αγγείων) και να διαφύγει η διάγνωση της σοβαρότατης αυτής πάθησης. Για την ασφαλή ταυτοποίηση του κάθε μεγάλου αγγείου απαιτείται η ανίχνευση της πορείας του αγγείου και ο έλεγχος της έκφυσης των κλάδων του ως το μεσοθωράκιο, ή η λήψη πρόσθετων οβελιαίων τομών (sagittal views). Η ταυτοποίηση όμως αυτή προς το παρών δεν θεωρείται υποχρεωτική στο πλαίσιο της απεικόνισης ρουτίνας του καρδιαγγειακού συστήματος «identification of these aortic arch vessels is not considered as a routine part of the cardiac examination»[41] β) η ανάδειξη συνέχειας αορτής-μεσοκοιλιακού σε μία εγκάρσια τομή δυνητικά δεν αποκλείει την παρουσία υπαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε επίπεδο τομής λίγο κάτωθεν ή άνωθεν της ληφθείσας τομής. Ο πλήρης έλεγχος της ακεραιότητας του υπαορτικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος γίνεται με προσθήκη εγκάρσιων τομών στο βραχύ άξονα της καρδιάς, που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εξειδικευμένης μόνο μελέτης, εφόσον πάντα εφικτό (όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια. Έτσι η φαινομενική συνέχεια αορτής-μεσοκοιλιακού στη συγκεκριμένη τομή δεν μπορεί με ασφάλεια να αποκλείσει την παρουσία υπαορτικής μεσοκοιλιακής επικοινωνίας γ) αντίστροφα η παρουσία φαινομενικού ελλείματος στη δισδιάστατη μελέτη υπαορτικά μπορεί να είναι ψευδής εικόνα (artifact) καθώς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα υπαορτικά είναι ιδιαίτερα λεπτό (μεμβρανώδες) και σε παράλληλη πορεία της ηχοβόλου σάρωσης με το διάφραγμα εμφανίζεται ψευδώς ως μεσοκοιλιακό έλλειμα. Κάθετη σάρωση της περιοχής και χρήση έγχρωμου Doppler μπορεί να βοηθήσει την διάκριση ψευδο-ελλείματος και αληθούς μεσοκοιλιακής επικοινωνίας.

IIΓβ2. Απεικόνιση εξόδου δεξιάς κοιλίας-RVOT

Με περαιτέρω κεφαλική (προς την κατεύθυνση της κεφαλής του εμβρύου) γωνίωση της ηχοβόλου κεφαλής, άμεσα μετά το επίπεδο LVOT εμφανίζεται η σύνδεση του δευτέρου μεγάλου αγγείου (πνευμονικής σε φυσιολογική ανατομία) από τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας. Στην **Εικόνα 5** παρουσιάζεται αναλυτικά το συγκεκριμένο επίπεδο απεικόνισης και τα ανατομικά χαρακτηριστικά που ελέγχονται.

Η απεικόνιση αυτή αναδुकνείει τη σύνδεση ενός μεγάλου αγγείου (φυσιολογικά πνευμονικής) από τη δεξιά κοιλία. Η πνευμονική αρτηρία εκφύεται σε ανώτερο επίπεδο έμπροσθεν και αριστερά σε σχέση με την έκφυση της αορτής η οποία εκφύεται χαμηλότερα και περισσότερο οπίσθα. Η πνευμονική αρτηρία είναι συνήθως λίγο μεγαλύτερη από την αορτική ρίζα και διασταυρώνεται στην έκφυσή της με γωνίωση των αξόνων των μεγάλων αγγείων. Στο επίπεδο αυτό μπορεί να αναδειχθεί και η άνω κοίλη φλέβα (SVC) δεξιά της αορτής. (**Εικόνα 5**) Η κίνηση των γλωχίνων της πνευμονικής βαλβίδας πρέπει να απεικονίζεται και οι γλωχίνες να μην είναι παχυσμένες. Η αναγνώριση του αγγείου που συνδέεται με τη δεξιά κοιλία ως πνευμονική αρτηρία μπορεί να βασισθεί μόνο στην διχοτόμησή του σε δύο κλάδους, σύντομα μετά την έκφυσή του. Η πνευμονική αρτηρία συνεχίζεται προς τα πίσω με τον βοτάλειο πόρο και τη σύνδεσή του με την κατιούσα αορτή.

ΕΙΚΟΝΑ 5. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΧΩΡΟΥ ΕΞΟΔΟΥ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (RVOT)



Η απεικόνιση αυτή δείχνει ένα αγγείο σε σύνδεση με τη δεξιά κοιλία (RV). Στην φυσιολογική ανατομία, το αγγείο αυτό διασταυρώνεται (είναι άνωθεν και σε γωνία) με την αορτή, γεγονός που βοηθάει την ταυτοποίησή του ως το στέλεχος της πνευμονικής αρτηρίας (PA). Η πνευμονική βαλβίδα δεν είναι παχυσμένη και οι γλωχίνες της κινούνται ελεύθερα. Στην τομή (a) ο διχασμός της πνευμονικής αρτηρίας στους δύο κλάδους της είναι εμφανής. Στην τομή (b) η σάρωση έχει γίνει σε λίγο ανώτερο (κεφαλικά) επίπεδο. Απεικονίζεται η πνευμονική αρτηρία (PA) η δεξιά πνευμονική αρτηρία (RPA) και ο βοτάλειος (αρτηριακός) πόρος (duct). D. Aorta, descending aorta; L, left; LPA, left pulmonary artery; R, right; SVC, superior vena cava. *Ultrasound in Obstet & Gyne*, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403) *Ultrasound in Obstet & Gyne*, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG).

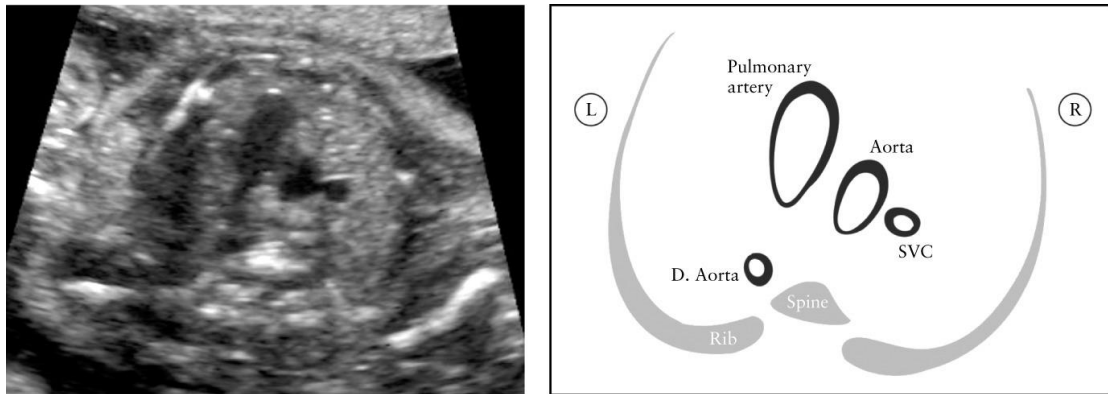
Διαγνώσεις: Η απουσία φυσιολογικής διασταύρωσης των μεγάλων αγγείων στην έκφυσή τους, ή η μη αναμενόμενη πορεία (προσθιοπίσθια αριστερά) της πνευμονικής αρτηρίας ιδίως σε συνδυασμό με αδυναμία ανάδειξης της έκφυσης των κλάδων της θέτει την υποψία ανώμαλης θέσης των μεγάλων αγγείων, που χαρακτηρίζει την μετάθεση μεγάλων αγγείων, διπλοέξοδο δεξιά κοιλία ή άλλες σύμπλοκες καρδιοπάθειες. Η σύγκριση του μεγέθους των μεγάλων αγγείων και η εμφανής ασυμμετρία μεταξύ τους θέτει την υποψία υποπλασίας –στένωσης της πνευμονικής, υποπλασίας –στένωσης της αορτής, τετραλογίας Fallot, αρτηριακού κορμού κτλ.

Περιορισμοί : Η ταυτοποίηση του δεύτερου αγγείου που συνδέεται με τη δεξιά κοιλία δεν είναι αυτονόητη, αν δεν ταυτοποιηθεί η έκφυση των κλάδων του όπως αναφέρθηκε πριν. Εάν πρόκειται για την αορτή τότε η διάγνωση σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας τύπου μετάθεσης μεγάλων αγγείων μπορεί να διαφύγει της διάγνωσης. Επίσης ο οπτικός έλεγχος της βαλβίδος ως λεπτή και ελεύθερα κινούμενης δεν μπορεί να αποκλείσει την πιθανότητα ύπαρξης βαλβιδικής στένωσης (ιδίως δεδομένης της εξελικτικής πορείας των συγγενών καρδιοπαθειών στη διάρκεια της κύησης). Πρόσθετα χαρακτηριστικά της βαλβιδικής στένωσης είναι η μεταστενωτική διάταση του αγγείου, όχι πάντα εμφανής ή παρούσα κατά την εμβρυική ζωή.

IIΓβ3. Απεικόνιση τριών αγγείων -3V View

Η απεικόνιση τριών αγγείων και τα κύρια σημεία ελέγχου παρουσιάζονται στην **Εικόνα 6**. Η διαγνωστική συμβολή της απεικόνισης αυτής και οι περιορισμοί της παρουσιάζονται μαζί με την στενά σχετιζόμενη με αυτήν επόμενη τομή, των τριών αγγείων –τραχείας, που θα παρουσιασθεί στη συνέχεια.

ΕΙΚΟΝΑ 6. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ 3 ΑΓΓΕΙΩΝ (3V View)

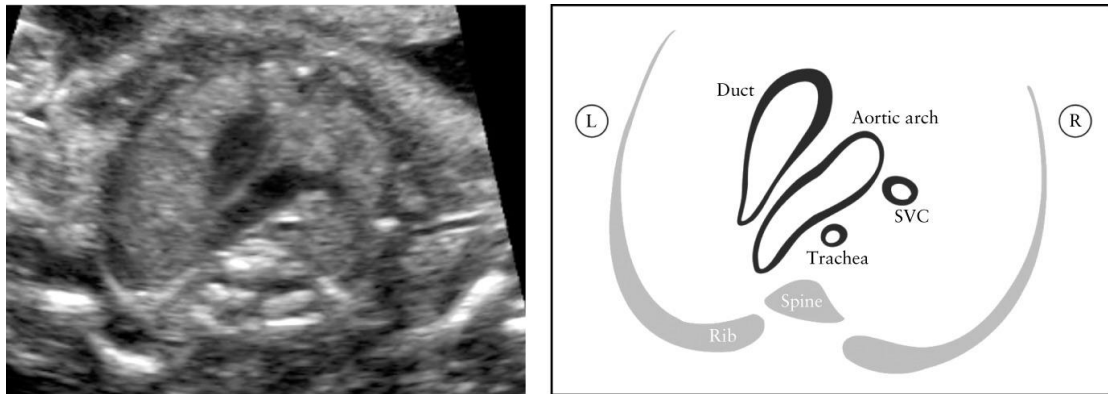


Η απεικόνιση τριών αγγείων (3 Vessel view) παρουσιάζει την σχέση μεταξύ πνευμονικής αρτηρίας, αορτής και άνω κοίλης φλέβας (SVC) στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Σημαντική είναι η αξιολόγηση της σωστής θέσης (από αριστερά προς τα δεξιά πνευμονική, αορτή, άνω κοίλη φλέβα, η πνευμονική πρόσθια θέση, άνω κοίλη οπίσθια) και του σχετικού τους μεγέθους (η πνευμονική μεγαλύτερη, η άνω κοίλη φλέβα μικρότερη) D. Aorta, descending aorta. *Ultrasound in Obstet & Gyne, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uoq.12403) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG)*

IIΓβ4. Απεικόνιση τριών αγγείων και τραχείας-3VT view

Η απεικόνιση τριών αγγείων και τραχείας (3VT view) αποτελεί τροποποιημένη λήψη της απεικόνισης τριών αγγείων, με απεικόνιση της τραχείας και της συμβολής των μεγάλων αγγείων σε γωνία μεταξύ τους που θυμίζει το λατινικό γράμμα V (V-sign), αριστερά της τραχείας. Το επίπεδο τομής παρουσιάζεται στην **Εικόνα 7**

ΕΙΚΟΝΑ 7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΡΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ-ΤΡΑΧΕΙΑΣ-3VT VIEW



Στο επίπεδο τομής 3VT-view, απεικονίζεται το εγκάρσιο αορτικό τόξο και η σχέση του με την τραχεία. Φυσιολογικά τόσο το αορτικό τόξο (aortic arch) όσο και το τόξο του βοταλείου (duct) συγκλίνουν αριστερά της τραχείας σε σχήμα V. L, left; R, right; SVC, superior vena cava. *Ultrasound in Obstet & Gyne, Volume: 41, Issue: 3, Pages: 348-359, First published: 04 March 2013, DOI: (10.1002/uog.12403)) reproduced with permission (Αναπαραγωγή με άδεια ISUOG)*

Διαγνώσεις

Οι δύο σχετιζόμενες μεταξύ τους τομές του άνω μεσοθωρακίου μπορούν να θέσουν την υποψία συγγενών καρδιοπαθειών που διαφεύγουν της ανίχνευσης στη βασική απεικόνιση 4 κοιλοτήτων και χαρακτηρίζονται είτε από ανώμαλη σχέση μεγάλων αγγείων –τραχείας (μετάθεση μεγάλων αγγείων, δεξιό αορτικό τόξο, αγγειακός δακτύλιος) είτε σοβαρή δυσαναλογία μεγέθους μεγάλων αγγείων (υποπλασία-στένωση αορτής, υποπλασία πνευμονικής πχ σε Τετραλογία Fallot, ατρησία πνευμονικής, σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας με υποπλασία αορτής κτλ). Επίσης η ανίχνευση μονήρους ή πρόσθετου αγγείου δεξιά του βοταλείου θέτει την υποψία εμμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας, ενώ η παρουσία αγγείων όπισθεν της τραχείας-οισοφάγου θέτει την υποψία έκτοπης έκφυσης υποκλειδίων αρτηριών με οπισθοοισοφαγική πορεία. Η προγεννητική υπερηχογραφική

απεικόνιση στο επίπεδο του ανώτερου μεσοθωρακίου επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση και παραπομπή αγγειακών παραλαγών που αναφέρθησαν για εξειδικευμένο έλεγχο, προσφέροντας μοναδικά πλεονεκτήματα προγεννητικής διάγνωσης: Η αεροπλήθεια του πνεύμονα μετά τον τοκετό και η σύγκλιση του βοτάλειου καθιστά σχεδόν αδύνατη την ασφαλή υπερηχογραφική απεικόνιση και διάγνωση αγγειακών δακτυλίων και παραλλαγών έκφυσης και πορείας της αορτής στον υπερηχογραφικό έλεγχο μετά τον τοκετό.

Περιορισμοί

Οι απεικονίσεις τριών αγγείων-τριών αγγείων τραχείας που περιγράφηκαν, αποτελούν τμήμα της εκτενούς βασικής μελέτης, υποχρεωτικού τμήματος της αξιολόγησης ρουτίνας στα πλαίσια του ανατομικού υπερηχογραφήματος μέσου κύησης. Η τεχνική όμως δυσχέρεια, ο πρόσθετος χρόνος λήψης των τομών αυτών και η ανάγκη εκπαίδευσης του χρήστη για τη λήψη τους έχουν ως συνέπεια είτε την αναγνώριση της δυσχερούς λήψης τους στις κατευθυντήριες οδηγίες όπου είναι υποχρεωτικές ως λήψεις[41], είτε στην επιθυμητή λήψη τους εφόσον εφικτές στις κατευθυντήριες οδηγίες όπου δεν είναι υποχρεωτικές ως λήψεις.[81]

ΙΙΔ. ΒΑΣΙΚΗ-ΕΚΤΕΝΗΣ ΒΑΣΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η καταγραφή της μελέτης αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση ορθής ιατρικής πρακτικής. Προβλέπεται η καταγραφή τόσο μεμονωμένων εικόνων όσο και βίντεο που καταγράφουν τουλάχιστον ένα καρδιακό κύκλο, για κάθε επίπεδο συνιστώμενων τομών της βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης της ανατομίας του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου, σε κάθε έλεγχο ρουτίνας (β-επιπέδου). [41, 81] Η απεικόνιση βασίζεται στην δισδιάστατη πάντα υπερηχογραφική μελέτη, με επιθυμητή (όχι υποχρεωτική) την προσθήκη και αποθήκευση και έγχρωμου Doppler στα αντίστοιχα επίπεδα τομών. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλάβει όλα τα στοιχεία φυσιολογικής ανατομίας του πίνακα 1.

IIΔ. ΤΟ ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ –ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗΗ

Εμβρυϊκή Καρδιολογία είναι πεδίο, στο οποίο συνεργάζονται δημιουργικά και αλληλοεπιδρούν συναφείς ιατρικές ειδικότητες (Παιδιατρική, Καρδιολογία, Μαιευτική, Ακτινολογία, Εμβρυομητρική, Περιγεννητική Ιατρική, Γενετική κτλ.),

Το εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι η πληρέστερη δυνατή μελέτη της ανατομίας, των αγγειακών ροών και της μυοκαρδιακής λειτουργικότητας που γίνεται από καλά εξειδικευμένους στην εμβρυϊκή καρδιολογία ιατρούς (συνήθως παιδοκαρδιολόγους αλλά και ακτινολόγους ή μαιευτήρες-γυναικολόγους με εξειδίκευση στην εμβρυομητρική ιατρική –εμβρυϊκή καρδιολογία).

Στη συνέχεια θα παρουσιασθούν οι ομοιότητες και διαφορές της εξειδικευμένης από τη βασική απεικόνιση, οι ενδείξεις και η τεχνική (περιληπτικά) του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος. Οι ενδείξεις και η τεχνική απεικόνισης διέπονται από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες που ανανεώνονται διαρκώς για να περιλάβουν την πλέον πρόσφατη επιστημονική γνώση και τεχνολογικές εξελίξεις. [76-80, 82]. Οι ενδείξεις του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος [79] και η τεχνική απεικόνισης [79, 80] που παρουσιάζονται στη συνέχεια, βασίζονται στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες κατά την ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

IIΔα. Σύγκριση βασικής απεικόνισης και εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος

Ομοιότητες: και τα δύο επίπεδα απεικόνισης βασίζονται στη συμβατική δισδιάστατη υπερηχογραφία (2D) . Τα εγκάρσια επίπεδα τομών που περιγράφηκαν στην βασική-εκτενή βασική απεικόνιση αποτελούν απαραίτητο στοιχείο και του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος. Και στα δύο επίπεδα απεικόνισης απαιτείται εκπαίδευση του προσωπικού που επιτελεί την εξέταση (ανάλογα με επίπεδο απεικόνισης), τήρηση προδιαγραφών ασφαλούς απεικόνισης, καταγραφής δεδομένων και εκπαίδευση –ενημέρωση για την ακόλουθη συμβουλευτική.

Διαφορές: α) Ενδειξη ελέγχου: Η βασική-εκτενής βασική απεικόνιση αφορά τον έλεγχο κάθε κύησης (εξέταση ρουτίνας). Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα επιτελείται έπειτα από συγκεκριμένες ενδείξεις β) Εξειδικευμένο προσωπικό: Η βασική απεικόνιση επιτελείται από ιατρούς ή εκπαιδευμένους υπερηχογραφιστές (sonographers) με εμπειρία στην ανατομική απεικόνιση του εμβρύου γενικότερα. Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα από ιατρούς με ιδιαίτερη εμπειρία στην παιδοκαρδιολογία και ειδικότερα στην εμβρυική καρδιολογία, καθώς και ιατρούς που επιτελούν την βασική απεικόνιση με πρόσθετη εμπειρία και εκπαίδευση στην εμβρυική καρδιολογία. γ) Τομές απεικόνισης: Η βασική-εκτενής βασική μελέτη βασίζεται όπως αναφέρθηκε αναλυτικά ανωτέρω στην σάρωση του εμβρυικού θώρακα σε 5 διαδοχικά εγκάρσια επίπεδα απεικόνισης, με αξιολόγηση ανατομικών στοιχείων φυσιολογικής ανατομίας. Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα βασίζεται εκτός από τα ανωτέρω εγκάρσια επίπεδα (τομές) και σε κάθετες στον επιμήκη άξονα της καρδιάς τομές, αλλά και οβελιαίες τομές κατά μήκος της πορείας των αγγειακών τόξων. δ) Τεχνικές απεικόνισης: Στη βασική μελέτη η χρήση του έγχρωμου Doppler ενθαρύνεται. Στο εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα είναι υποχρεωτική, όπως και η χρήση παλμικού Doppler (PW-Doppler). Η χρήση προσθετων τεχνικών (όπως συνεχούς Doppler, ιστικού Doppler, strain, μελέτη M-Mode –TAPSE-MAPSE, και τέλος τρισδιάστατης απεικόνισης) είναι στη διάθεση του απεικονιστή, ανάλογα των ενδείξεων (και εμπειρίας στις ανωτέρω τεχνικές). ε) χρόνος εξέτασης: η βασική-εκτενής βασική απεικόνιση γίνεται σύγχρονα με το ανατομικό υπερηχογράφημα του εμβρύου (β-επιπέδου) στο μέσο της κύησης. Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα γίνεται κάθε χρονική στιγμή, άμεσα επί συγκεκριμένων ενδείξεων (ευρημάτων από καρδιά ή άλλα συστήματα εμβρύου) ή ανάλογα της ένδειξης στο 1^ο, 2^ο ή και τρίτο τρίμηνο κύησης, όπως θα παρουσιασθεί αναλυτικά στη συνέχεια.

IIΔβ. Ενδείξεις εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος

Η ανίχνευση της παρουσίας μίας συγγενούς καρδιοπάθειας γίνεται με τη βασική ή εκτενή μελέτη. Με το εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα κάνουμε τη βέλτιστη δυνατή ανατομική διάγνωση κατά το χρόνο επιτέλεσης της μελέτης. Δεν εκτελείται, όμως, ως μια εξέταση ρουτίνας. Γίνεται μόνον όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις αυξημένης πιθανότητας για ύπαρξη εμβρυϊκής συγγενούς καρδιοπάθειας. Όταν σε μία κύηση υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συγγενών καρδιοπαθειών στο έμβρυο, τότε πρέπει να γίνεται αναλυτικός έλεγχος της καρδιαγγειακής ανατομίας του εμβρύου με παραπομπή της εγκύου άμεσα ή έπειτα από προγραμματισμό (ανάλογα της ένδειξης, ευρημάτων) για εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα. Η πλέον αναλυτική πρόσφατη ανασκόπηση των ενδείξεων του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος περιγράφεται στην λεπτομερή ανασκόπηση της διάγνωσης και θεραπείας των εμβρυϊκών καρδιοπαθειών, της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (AHA) [79]. Οι ενδείξεις (Class of Recommendation, C.O.R) επιτέλεσης του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος ταξινομούνται σε ανάλογα με την πιθανότητα εύρεσης συγγενούς καρδιοπάθειας στο έμβρυο σε συγκεκριμένη εξέταση (pre-test probability), συγκριτικά με την ίδια πιθανότητα στο γενικού πληθυσμού (baseline risk), η οποία εκτιμάται στο 1% (0.3-1.2%). Η σύσταση για επιτέση της μελέτης ορίζεται ως τάξης I (πρέπει να γίνεται- should be performed) σε πιθανότητα ευρημάτων >3%, τάξης IIa (σχετική ένδειξη-reasonable) σε πιθανότητα 2-3%, τάξης IIb (λιγότερο πιθανή ένδειξη –maybe considered) σε πιθανότητα 1-2% και τάξης III (απουσία ένδειξης-no benefit/harm) σε πιθανότητα <1%. Για κάθε τάξη σύστασης (C.O.R) αντιστοιχεί και ένα επίπεδο τεκμηρίωσης (Level of Evidence, L.O.E) της αντίστοιχης σύστασης με βάση την βιβλιογραφική τεκμηρίωση: A: Τυχαιοποιημένες μελέτες, μετααναλύσεις, B: Τυχαιοποιημένη μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες C: Μελέτη περιπτώσεων, γνώμη ειδικών. Η επιστημονική τεκμηρίωση είναι φθίνουσα από το A στο C. Οι ενδείξεις κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με την προέλευσή τους, εμβρυϊκές, μητρικές και

οικογενειακές. Παρουσιάζονται αναλυτικά στη συνέχεια σε επιμέρους πίνακες ανάλογα της προέλευσης ένδειξης (**Πίνακες 2,3,4**) με την τάξη σύστασης, επίπεδο τεκμηρίωσης, πιθανότητα ευρημάτων και συνιστώμενο χρόνο επιτέλεσης του εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος. [79]

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ-ΕΜΒΡΥΟ

ΕΝΔΕΙΞΗ	C.O.R	L.O.E	Πιθανότητα	Παραπομπή Εμβρ. Υπερηχοκαρδ. (εβδ)
Υποψία καρδιοπάθειας στη βασική απεικόνιση ρουτίνας	I	B	>40%	Άμεση παραπομπή (Επανελέγχος κατά την κύηση)
Άλλες ανατομικές ανωμαλίες εμβρύου στη βασική απεικόνιση ρουτίνας	I	B	20-45% (ανάλογα)	Άμεση παραπομπή
Χρωμοσωμικές ανωμαλίες εμβρύου	I	C	ως 90%	12-14 ^η εβδ. και /ή 18-22 ^η εβδ.
Αυξημένη αυχενική διαφάνεια 3-3.4 (+ανώμ.DV)	IIa (I)	A	3%	18-22 ^η εβδ.
>3.5	I	A	6%	12-14 ^η εβδ. και /ή
> 6	I	B	24%	18-22 ^η εβδ.
>8.5	I	B	>60%	
Μονοχοριονικά δίδυμα	I	A	2-10%	12-14 ^η εβδ. και /ή 18-22 ^η εβδ.
Εμβρυικός ιδρωπας	I	B	15-25%	18-22 ^η εβδ.
Εμβρυική ταχυκαρδία	I	C	1%	Άμεση παραπομπή
Εμβρυική βραδυκαρδία	I	C	50-55%	Άμεση παραπομπή
Εμβρυική αρρυθμία Συχνές έκτακτες (>1/5)	I	C		Άμεση παραπομπή

Εμμένουσα	IIa	C		Σε 1-2 εβδομάδες
Ανωμαλίες φλεβικού συστήματος, DV, μονήρης ομφαλική αρτηρία	IIb		Ως 4%	18-22 ^η εβδ.

C.O.R : Τάξη σύστασης (Class of Recommendation); L.O.E: Επίπεδο Τεκμηρίωσης (Level of Evidence); Πιθανότητα: Πιθανότητα ευρημάτων από καρδιά εμβρύου στη συγκεκριμένη ένδειξη; Παραπομπή: Σύσταση για χρόνο επιτέλεσης εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στη συγκεκριμένη ένδειξη. Σύνοψη από M. T. Donofrio MT. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014 Vol. 129 Issue 21 Pages 2183-242 [79]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ-ΜΗΤΕΡΑ

ΕΝΔΕΙΞΗ	C.O.R	L.O.E	Πιθανότητα	Παραπομπή
Σακχαρώδης Διαβήτης Ινσουλινοεξ, Προυπάρχων ή 1 ^{ου} τριμήνου (HbA1c > 6%)	I (IIa)	A	3-5%	18-22 ^η εβδ (3ο τρίμηνο)
Σ. Διαβήτης κύησης (HbA1c > 6%)	III (IIa)	B		Όχι (3ο τρίμηνο)
Φαιτυλοκετονουρία (>10mg/dl)	I	A	12-14%	18-22 ^η εβδ
SLE/ Sjogrens syndrome + SSA/SSB	IIa	B	1-5%	16-28 ^η εβδ (ανά 2 εβδ)
SSA/SSB +προηγ. Κύηση με νεογν SLE/κ.κ. αποκλεισμό	I	B	11-19%	16-28 ^η εβδ (κάθε εβδ)
Εξωσωματική (IVF)	IIa	A	1.1-3.3%	18-22 ^η εβδ

Λήψη φαρμάκων				
NSAIDS (Μ.Σ.Αντιφλ)				
1 ^ο τρίμηνο	IIb	B	1-2%	18-22 ^η εβδ
3 ^ο τρίμηνο	I	A	5-50%	PDA constr.
Ρετινοϊκό	I	B	8-20%	18-22 ^η εβδ
ACE αναστολείς	IIa	B	3%	18-22 ^η εβδ
Αντιεπιληπτικά	IIa	A	<2%	18-22 ^η εβδ
Λίθιο	IIb	B	<2%	18-22 ^η εβδ
Βιτ Α (>10.000 IU/d)	IIb	B	<2%	18-22 ^η εβδ
Paroxetine	IIb	A	R.R 3.3	18-22 ^η εβδ
SSRIs	III	A	1-2%	Όχι
Κουμαρινικά αντιπηκτ.	III	B	<1%	Όχι
Ιογενείς λοιμώξεις				Όχι
Ερυθρά	I	C		18-22 ^η εβδ
+μυοπερικαρδίτιδα εμβρύου	I	C		18-22 ^η εβδ

C.O.R : Τάξη σύστασης (Class of Recommendation); L.O.E: Επίπεδο Τεκμηρίωσης (Level of Evidence); Πιθανότητα: Πιθανότητα ευρημάτων από καρδιά εμβρύου στη συγκεκριμένη ένδειξη; Παραπομπή: Σύσταση για χρόνο επιτέλεσης εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στη συγκεκριμένη ένδειξη. Σύνοψη από M. T. Donofrio MT. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014 Vol. 129 Issue 21 Pages 2183-242 [79]

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΜΒΡΥΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑΤΟΣ-ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΗ	C.O.R	L.O.E	Πιθανότητα	Παραπομπή
Ιστορικό Συγγενους Καρδιοπάθειας				
Μητέρα	I	B	3-7%	18-22εβδ
Πατέρας	I	B	2-3%	18-22εβδ
Άλλο τέκνο	I	B	2-3%	18-22εβδ
Συγγενής α-βαθμού	IIb	B	<2%	18-22εβδ
Συγγενής β-βαθμού	IIIb	B	1%	18-22εβδ
Γενετικά ή Χρωμοσωμικά Νοσήματα με καρδιακές εκδηλώσεις στην οικογένεια (+ 1ου, 2 ^{ου} βαθμού συγγενείς)	I	C	<50%	18-22εβδ

C.O.R : Τάξη σύστασης (Class of Recommendation); L.O.E: Επίπεδο Τεκμηρίωσης (Level of Evidence); Πιθανότητα: Πιθανότητα ευρημάτων από καρδιά εμβρύου στη συγκεκριμένη ένδειξη; Παραπομπή: Σύσταση για χρόνο επιτέλεσης εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος στη συγκεκριμένη ένδειξη. Σύνοψη από M. T. Donofrio MT. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2014 Vol. 129 Issue 21 Pages 2183-242 [79]

IIΔγ. ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ-ΤΕΧΝΙΚΗ

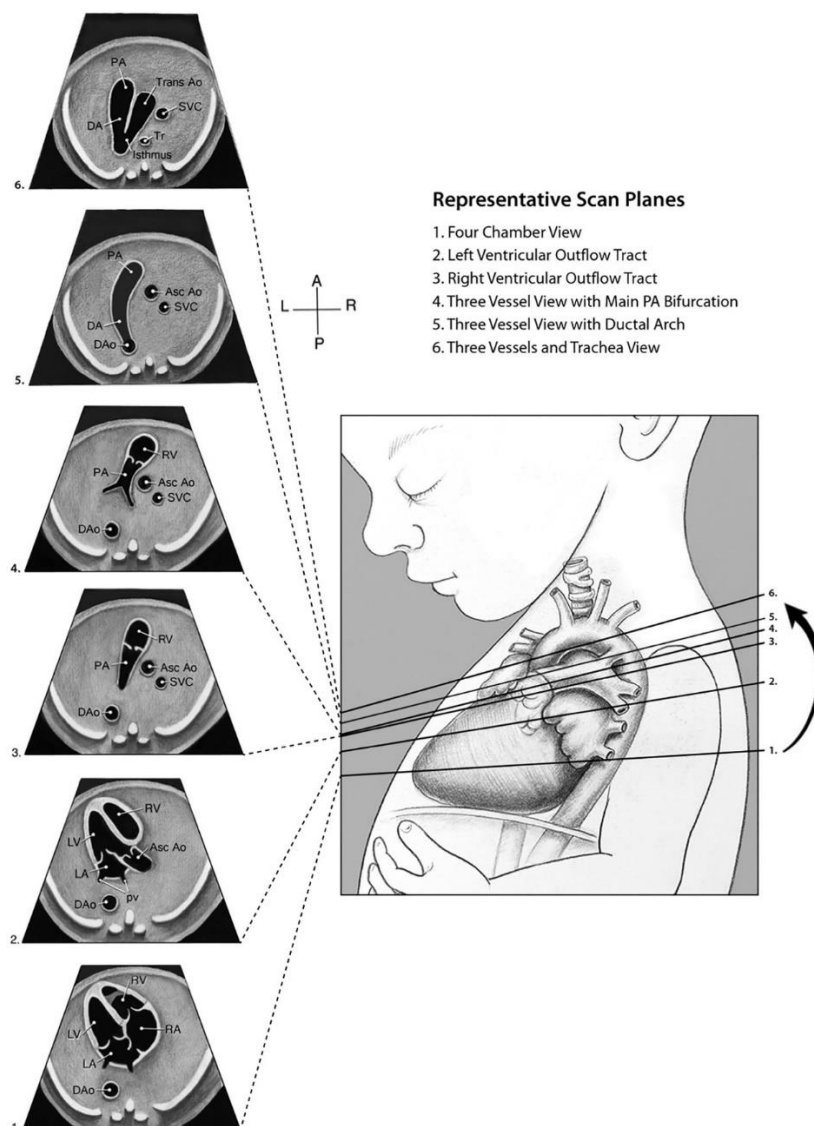
Όπως αναφέρθηκε, το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα βασίζεται επίσης στην δισδιάστατη τομογραφική απεικόνιση του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος, με τη χρήση πρόσθετων επιπέδων τομών (πλην των εγκάρσιων τομών της βασικής μελέτης), χρήση πρόσθετων μεθόδων απεικόνισης (ανάλογα ειδικών απαιτήσεων – κλινικών ερωτημάτων) και επιτέλεση από ειδικά εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό στην παιδοκαρδιολογία-εμβρυική καρδιολογία.

Καθώς η περιγραφή των επιμέρους τεχνικών και των ειδικότερων ευρημάτων κάθε συγγενούς καρδιοπάθειας είναι ιδιαίτερα εκτενής στην βιβλιογραφία, ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης παραπέμπεται στις συνόψεις των περιγραφών τους στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που διέπουν την εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία. [76-80] η παρούσα διδακτορική διατριβή περιορίζεται στην συνοπτική παρουσίαση μόνο των τομογραφικών επιπέδων που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της εξειδικευμένης μελέτης, καθώς περιγράφονται στην μεθοδολογία της παρούσας διατριβής, και των οποίων η ανασύσταση θα ελεγχθεί αν είναι εφικτή από την λήψη δισδιάστατων εγκάρσιων τομών με τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας. Παράλληλα η περιγραφή τους παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους ιατρούς που επιτελούν και την βασική υπερηχογραφική εξέταση ρουτίνας, καθώς είναι σχεδόν βέβαιο ότι οι πρόσθετες τομές θα περιληφθούν (όλες ή μερικές) στην βασική μελέτη ρουτίνας στο εγγύς μέλλον (αντίστοιχα με την διαχρονική ενσωμάτωση των τομών του χώρου εξόδου κοιλιών και μεγάλων αγγείων στη βασική μελέτη 4 κοιλοτήτων, όπως αναφέρθηκε.

IIΔγ1 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΓΚΑΡΣΙΩΝ ΤΟΜΩΝ ΒΑΣΙΚΗΣ-ΕΚΤΕΝΟΥΣ ΒΑΣΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα περιλαμβάνει όλες τις εγκάρσιες τομές που περιγράφηκαν στην βασική-εκτενή βασική μελέτη, με την λεπτομερέστερη δυνατή αξιολόγηση της φυσιολογικής ανατομίας, την περιγραφή της παθολογικής ανατομίας και λειτουργικότητας, όπως και με την χρήση πρόσθετων τεχνικών απεικόνισης όπως περιγράφηκαν. Η **εικόνα 8** παρουσιάζει συνοπτικά το σύνολο των εγκάρσιων τομών του εμβρυικού θώρακα

ΕΙΚΟΝΑ 8. ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ-ΕΓΚΑΡΣΙΕΣ ΤΟΜΕΣ

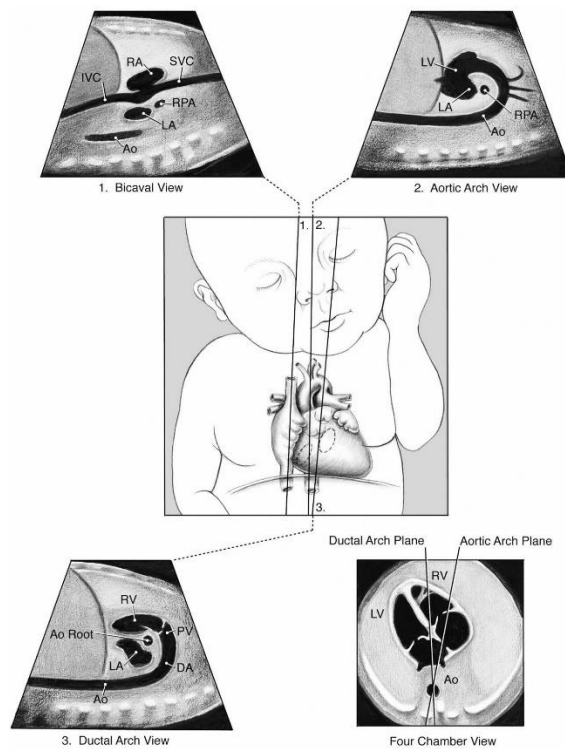


Επίπεδα τομών εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος (εγκάρσια) με αξιολόγηση της τομής 4-κοιλοτήτων (1), των χώρων εξόδου αριστερής και δεξιάς κοιλίας (2 και 3 αντίστοιχα), δύο παραλλαγών της τομής 3 αγγείων, μία με απεικόνιση διχασμού της πνευμονικής αρτηρίας (4) και μια πρόσθετη σε ανώτερο επίπεδο με απεικόνιση του τόξου του βοτάλειου (4) και των 3 αγγείων –τραχείας (6). Δεν είναι εφικτό να παρθούν όλες οι τομές με μια απλή κεφαλική κίνηση (σάρωση) της ηχοβόλου κεφαλής, καθώς χρειάζονται μικρές αλλαγές στη θέση και κατεύθυνση του ηχοβολέα, ανάλογα με τις ανατομικές παραλλαγές και την προβολή του εμβρύου. Asc Ao indicates ascending aorta; DAo, descending aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle; and Tr, trachea . AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *J of Ultrasound Medicine*, Volume: 39, Issue: 1, Pages: E5-E16, First published: 17 December 2019, DOI: (10.1002/jum.15188) with permission (αναπαραγωγή με έγκριση AIUM). [80]

IIΔγ2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ- ΟΒΕΛΙΑΙΑ -ΑΟΡΤΗΣ, ΒΟΤΑΛΕΙΟΥ, ΚΟΙΛΩΝ ΦΛΕΒΩΝ

Η οβελιαία (sagittal) απεικόνιση της αορτής, βοτάλειο και κοίλων φλεβών αποτελεί πρόσθετη απεικόνιση της εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας και βασίζεται στην περιστροφή της ηχοβόλου κεφαλής περίπου κατά 90° –κάθετα στο αρχικό επίπεδο εγκάρσιας απεικόνισης, με μικρές προσαρμογές της ηχοβόλου κεφαλής ώστε να αναδειχθεί το αορτικό τόξο, το τόξο του αρτηριακού –βοτάλειου πόρου καθώς και η σε οβελιαίο επίπεδο σύνδεση της άνω-κάτω κοίλης φλέβας με τον δεξιό κόλπο, όπως παρουσιάζεται αναλυτικά στην **Εικόνα 9**.

ΕΙΚΟΝΑ 9. ΕΜΒΡΥΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ-ΟΒΕΛΙΑΙΕΣ ΤΟΜΕΣ (SAGITAL VIEWS) ΑΟΡΤΗΣ, ΒΟΤΑΛΕΙΟΥ, ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ



Οβελιαίες απεικονίσεις (Sagittal views) της άνω και κάτω κοίλης φλέβας -superior and inferior venae cavae (1), του αορτικού τόξου -aortic arch (2), και του τόξου του βοταλείου -ductal arch (3). Η γωνία σάρωσης μεταξύ των τομών του τόξου του βοταλείου και της αορτής κυμαίνεται μεταξύ 10° και 19° κατά την κύση, όπως απεικονίζονται (τα αντίστοιχα επίπεδα σάρωσης) στην εγκάρσια τομή 4 κοιλοτήτων (κάτω δεξιά) . Ao , descending aorta; Ao Root, aortic root; DA, ductus arteriosus; IVC, inferior vena cava; LA, left atrium; LV, left ventricle; PV, pulmonary valve; RA, right atrium; RPA, right pulmonary artery; RV, right ventricle; and SVC, superior vena cava. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. J of Ultrasound Medicine, Volume: 39, Issue: 1, Pages: E5-E16, First published: 17 December 2019, DOI: (10.1002/jum.15188) with permission (αναπαραγωγή με έγκριση AIUM)[80]

IIΔγ3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΒΡΑΧΕΩΣ ΑΞΟΝΑ ΚΑΡΔΙΑΣ –ΥΨΗΛΗ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΗ ΘΕΣΗ.

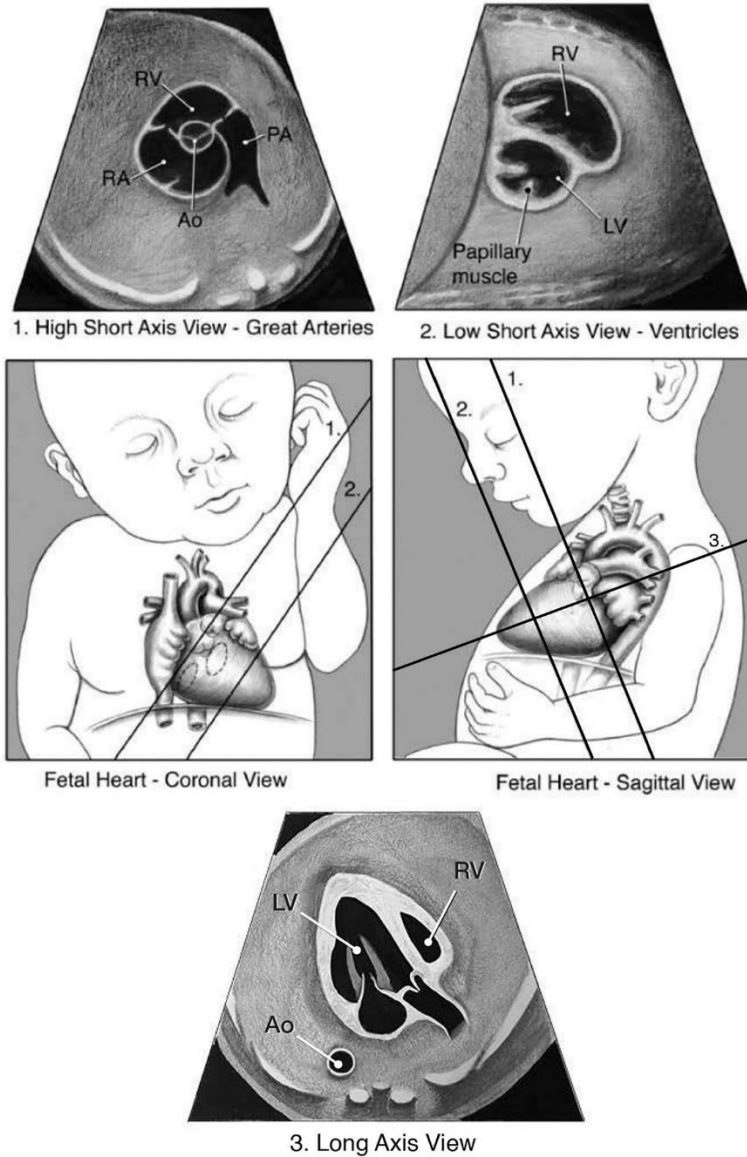
Οι τομές του βραχέως άξονα της καρδιάς αποτελούν επίσης πρόσθετη απεικόνιση της εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας και βασίζεται στην τομογραφική απεικόνιση σε κάθετα κατά τον επιμήκη άξονα της εμβρυικής καρδιάς επίπεδα, με τις κυριότερες τομές να αφορούν την τομή στην βάση της καρδιάς (στο επίπεδο

αορτικού δακτυλίου) και στο μέσο της καρδιάς. Πρόσθετες τομές σάρωσης κάθετα στον επιμήκη άξονα της καρδιάς συμβάλουν στην κατανόηση των σχέσεων των καρδιαγγειακών δομών σε περίπτωση παθολογικής ανατομίας. Τα επίπεδα σάρωσης κατά τον βραχύ άξονα της καρδιάς παρουσιάζονται στην εικόνα Η.

IIΔγ3. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΠΙΜΗΚΟΥΣ ΑΞΟΝΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

Η απεικόνιση σε επίπεδο τομής επιμήκους άξονα της καρδιάς, αποτελεί πρόσθετη απεικόνιση της εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας, και λαμβάνεται εφόσον κλινικά απαραίτητη (if clinically relevant) [80] Η τομή αυτή προσεγγίζει την κλασική απεικόνιση του επιμήκους άξονα της αριστερής κοιλίας, στην υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση μετά τον τοκετό. Παρουσιάζεται επίσης στην **Εικόνα 10**.

ΕΙΚΟΝΑ 10. ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ-ΤΟΜΕΣ ΒΡΑΧΕΩΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΗΚΟΥΣ ΑΞΟΝΑ ΚΑΡΔΙΑΣ



Απεικόνιση κατά τον βραχύ άξονα της εμβρυικής καρδιάς. Υψηλή θέση -High short-axis view (1), και χαμηλή θέση- low short-axis view (2), και απεικόνιση κατά τον επιμήκη άξονα- long-axis view (3). Ao , aortic valve; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; and RV, right ventricle. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. J of Ultrasound Medicine, Volume: 39, Issue: 1, Pages: E5-E16, First published: 17 December 2019, DOI: (10.1002/jum.15188) with permission (αναπαραγωγή με έγκριση AIUM)[80]

ΙΙΕ. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΩΝ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Με τις τεχνολογικές εξελίξεις στην προγεννητική υπερηχογραφική απεικόνιση και τη δυνατότητα εξέτασης στα πλαίσια της λεπτομερέστατης δυνατής προγεννητικής απεικόνισης (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα), θεωρητικά θα αναμέναμε το σύνολο των συγγενών καρδιοπαθειών να διαγιγνώσκεται προγεννητικά. Στην πράξη όμως ακόμα και σήμερα η προγεννητική διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών συνολικά δεν υπερβαίνει το 50% (μέσος όρος διεθνώς με βάση την ανασκόπηση βιβλιογραφίας) [83]. Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα όμως αποτελεί εξέταση που πραγματοποιείται μόνο με συγκεκριμένες ενδείξεις, που αναφέρθηκαν αναλυτικά. Μόνο το 10% των εμβρύων με συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν ένδειξη εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος, το υπόλοιπο 90% αφορά κυήσεις χωρίς καμία ένδειξη ειδικότερου ελέγχου. [79]. Η ανίχνευσή τους βασίζεται στην εκπαίδευση και τη λεπτομερή απεικόνιση κατά τη διάρκεια του ανατομικού ελέγχου ρουτίνας, γεγονός που επιβάλλει την επαρκή πιστοποιημένη εκπαίδευση και την τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών βασικής-εκτενούς βασικής απεικόνισης, όπως αναλυτικά αναφέρθηκαν στην παρούσα διδακτορική διατριβή. Παράλληλα τονίζεται η σημασία της λήψης ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, ήδη κατά την πρώτη επίσκεψη της εγκύου στο γυναικολόγο της, κατά προτίμηση με τη χρήση ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου στο οποίο οι θετικές απαντήσεις αφού διευκρινηστούν θέτουν έγκαιρα την ένδειξη αλλά και το χρόνο παραπομπής για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα (Πίνακες 2-4). Πρώτυπο ερωτηματολογίου που χρησιμοποιεί η ερευνητική ομάδα (Ιατρείο Εμβρυικής Καρδιολογίας ΠαΓΝΗ) επισυνάπτεται στο παράρτημα. Παράλληλα πρέπει να υπάρχει άμεση επικοινωνία θεράποντος γυναικολόγου-ιατρού εμβρυομητρικής απεικόνισης, ώστε να ακολουθεί άμεση παραπομπή για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα και συμβουλευτική από ειδικό στην εμβρυική καρδιολογία, ιδίως επί υποψίας

συγγενούς καρδιοπάθειας κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφικού ελέγχου β-επιπέδου, ή κάθε υπερηχογραφικού ελέγχου (Πίνακας 2).

Η πιθανότητα συνεπώς έγκαιρης προγεννητικής διάγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών εξαρτάται από την α) πιθανότητα επιτέλεσης προγεννητικού υπερηχογραφικού ελέγχου κατά την κύηση (συνίσταται στις περισσότερες χώρες, αλλά δεν πραγματοποιείται πάντα), β) την πιθανότητα ανίχνευσης –υποψίας της συγγενούς καρδιοπάθειας κατά τη διάρκεια του ελέγχου ρουτίνας. Αυτή με τη σειρά της εξαρτάται από το είδος της συγγενούς καρδιοπάθειας (πιθανότερη η ανίχνευση αν συνοδεύεται με εμφανώς παθολογική απεικόνιση στην τομή 4-κοιλοτήτων, λιγότερο πιθανή η ανίχνευση σε παθολογία χώρου εξόδου κοιλιών-μεγάλων αγγείων), την ποιότητα απεικόνισης (οι περιορισμοί υπερηχογραφικής απεικόνισης λόγω αυξημένου σωματικού βάρους εγκύου, ηχοανάκλασης, δυσμενούς εμβρυικής προβολής έχουν πρόσθετη αρνητική επίδραση σε συνθήκες λεπτομερούς απεικόνισης όπως στην απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς) αλλά και την ηλικία κύησης που επιτελείται η μελέτη. [83]

Στην παρούσα μελέτη, περιλάβαμε ως υπομελέτη, και την αξιολόγηση της σημασίας των σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης, στην ιατρική εκπαίδευση και στην τεκμηρίωση της επάρκειας των ιατρών να αναγνωρίζουν τα επίπεδα συνιστώμενης απεικόνισης κατά τη διάρκεια της βασικής –εκτενούς βασικής μελέτης, αναγνωρίζοντας ότι κύριος ερευνητικός-εκπαιδευτικός στόχος πρέπει να αποτελεί η βελτίωση της ανίχνευσης των συγγενών καρδιοπαθειών κατά τη διάρκεια του βασικού ελέγχου.

Η σημασία της προγεννητικής διάγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών.

A. Συγγενείς καρδιοπάθειες-επιδημιολογία

Η πιθανότητα συγγενούς καρδιοπάθειας (CHD-congenital heart disease) σε ένα νεογνό μπορεί να φτάσει στο 1:100 (8 στα 1000). Από αυτές τις περιπτώσεις το 25%

αντιπροσωπεύει σοβαρές μορφές συγγενών καρδιοπαθειών (critical) , που θα εκδηλωθούν με σοβαρή κυάνωση ή υπόταση-οξέωση άμεσα τις πρώτες ημέρες ζωής, με τη σύγκλιση των ενδομήτριων (ενδοκαρδιακών και εξωκαρδιακών) επικοινωνιών μεταξύ της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας.

Σε μία από τις πρώτες μελέτες επιπολασμού συγγενών καρδιοπαθειών, κατά την περίοδο έναρξης της εκτενούς χρήσης της υπερηχογραφικής διάγνωσης (Baltimore–Washington Infant Study, 1981-89),[84] ως συχνότερες μορφές συγγενών καρδιοπαθειών (διαγνώσεις ανά 10.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών) καταγράφηκαν οι παρακάτω:

- Μεσοκοιλιακή επικοινωνία (15) (συχνότερα η περιμεμβρανώδης),
- Ατρησία πνευμονικής βαλβίδας (5,8),
- Στένωση πνευμονικής αρτηρίας (3,8),
- Ατρησία τριγλώχινος βαλβίδας (3,6),
- Κολποκοιλιακό κανάλι (3,3),
- Μετάθεση των μεγάλων αγγείων (2,6),
- Τετραλογία του Fallot (2,6),
- Μεσοκολπική επικοινωνία (2,3),
- Σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας (1,8),
- Ισθμική στένωση αορτής (1,4),
- Σύνδρομα ισομέρειας (1,4),
- Ανοικτός αρτηριακός πόρος (0,8),
- Στένωση αορτικής βαλβίδας (0,8),

- Κοινός αρτηριακός κορμός (0,7),
- Διπλοέξοδος δεξιά κοιλία (0,5),
- Ανωμαλία του Ebstein (0,5).

B. Η σημασία της προγεννητικής διάγνωσης στην επιδημιολογία των συγγενών καρδιοπαθειών.

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες υπάρχουν ήδη από τη στιγμή της ολοκλήρωσης του σχηματισμού του καρδιαγγειακού συστήματος το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ο επιπολασμός τους, όμως, στην εμβρυϊκή ηλικία διαφέρει από τον επιπολασμό τους κατά τη νεογνική ηλικία. . Επειδή τα έμβρυα με συγγενείς καρδιοπάθειες παρουσιάζουν συχνά χρωμοσωμικές ανωμαλίες (σε ποσοστό εως 30%) ή δυσπλασίες άλλων λειτουργικών συστημάτων, σε ένα ποσοστό τα έμβρυα αυτά δεν θα επιζήσουν ως τον τοκετό, επειδή θα υπάρξει αυτόματη αποβολή. Παράλληλα ιδιαίτερα σημαντική αρνητική επίδραση στην πιθανότητα ολοκλήρωσης της κύησης έχει η πιθανότητα προγεννητικής διάγνωσης. Η διακοπή κύησης λόγω προγεννητικής διάγνωσης δεν έχει μελετηθεί αναλυτικά στη βιβλιογραφία, μπορεί όμως να αφοράει σχεδόν το σύνολο των βαρύτατων μορφών συγγενών καρδιοπαθειών εφόσον διαγνωσθούν έγκαιρα. Η απόφαση για διακοπή ή όχι της κύησης επηρεάζεται σημαντικά από την ηθική-θρησκευτική θεώρηση της οικογένειας, την διαθεσιμότητα ιατρικών υπηρεσιών πλήρους και δωρεάν υποστήριξης των καρδιοπαθών παιδιών, την προγεννητική συμβουλευτική κτλ. Λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα επιτέλεσης προγεννητικού ελέγχου, την πιθανότητα διάγνωσης συγγενών καρδιοπαθειών προγεννητικά στα πλαίσια του ελέγχου ρουτίνας (μέσος όρος 35%) και την πιθανότητα διακοπής της κύησης επί διαγνώσεως (μέσος όρος 43%) αναμένεται η μείωση της συχνότητας των συγγενών καρδιοπαθειών τουλάχιστον κατά 15%, που φθάνει το 20% επί πρώιμης διάγνωσης.

[83]

Γ. Η σημασία της προγεννητικής διάγνωσης στην βελτίωση της πρόγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών.

Η σημασία της προγεννητικής διάγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών στη διεθνή βιβλιογραφία ταυτίζεται με την βελτίωση της επιβίωσης και ποιότητας ζωής των πασχόντων νεογνών στα οποία η σοβαρή συγγενής καρδιοπάθεια έχει διαγνωσθεί προγεννητικά.

Η διάγνωση των εμβρυϊκών καρδιοπαθειών προγεννητικά, σε πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης, είναι πολύ σημαντική. Οι γονείς, αφού ενημερωθούν λεπτομερώς, έχουν τη δυνατότητα ή να επιλέξουν διακοπή της εγκυμοσύνης ή να ακολουθήσουν τον προτεινόμενο θεραπευτικό προγραμματισμό από τους ειδικούς. Προτείνεται δηλαδή να γίνει προγραμματισμός της γέννησης σε ένα κατάλληλο κέντρο με δυνατότητα τριτοβάθμιας μονάδας εντατικής νοσηλείας νεογνών, με τακτική παιδοκαρδιολογική παρακολούθηση από την αρχή της ζωής, για να υπάρχει η δυνατότητα αντιμετώπισης επειγουσών καταστάσεων. Ο τελικός σκοπός είναι να διατηρηθεί το νεογνό σε μια άριστη προεγχειρητική κατάσταση, για να υπάρξει, αν παραστεί ανάγκη, η δυνατότητα να αντιμετωπιστεί η καρδιακή πάθηση έγκαιρα, προτού εμφανιστούν συμπτώματα που θα απειλήσουν τη ζωή του. Εφόσον κριθεί απαραίτητη μία χειρουργική αντιμετώπιση, τότε θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα ασφαλούς αλλά και ταχείας διακομιδής από το κέντρο γέννησης σε ένα ειδικό παιδοκαρδιοχειρουργικό κέντρο.

Αν γίνει έγκαιρα η διάγνωση και ακολουθηθεί άμεση θεραπευτική αγωγή εξασφαλίζεται η επιβίωση των νεογνών με σοβαρές συγγενείς καρδιοπάθειες (58). Επειδή οι παθήσεις αυτές εκδηλώνονται άμεσα μετά από τη σύγκλιση των ενδομήτριων ενδοκαρδιακών (ωοειδές τρήμα) και εξωκαρδιακών (βοτάλειος πόρος) επικοινωνιών, στόχος της άμεσης θεραπευτικής προσέγγισης των συγγενών καρδιοπαθειών είναι η διατήρηση των επικοινωνιών αυτών ανοικτών, για να σταθεροποιηθεί το νεογνό (αποφυγή υποξίας-οξέωσης) και εφόσον χρειαστεί, να

αποκατασταθεί η καρδιοπάθεια χειρουργικά. Όταν οι ενδομήτριες επικοινωνίες μείνουν ανοικτές, εξασφαλίζεται η αιματική ροή στο σύστημα που πάσχει, αφού αποκαθίσταται η κυκλοφορία στο πάσχον σύστημα από το μη πάσχον διά των επικοινωνιών αυτών. Όταν η απόφραξη της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι σοβαρή, η βατότητα του βοτάλειου αιματώνεται από την αορτή με την αριστεροδεξιά διαφυγή. Όταν υπάρχει απόφραξη στη συστηματική κυκλοφορία, η βατότητα του βοτάλειου πόρου είναι που εξασφαλίζει την πρόσθετη αιμάτωση στην αορτή με δεξιοαριστερή διαφυγή από την πνευμονική αρτηρία. Η βατότητα του ωοειδούς τρήματος εξασφαλίζει την ανάμιξη της αιματικής ροής στο επίπεδο των κόλπων, η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική σε πλήρη απόφραξη της εισόδου στη δεξιά (ατρησία τριγλώχινος) ή στην αριστερή κοιλία (ατρησία μιτροειδούς-σύνδρομο υποπλαστικής αριστερής κοιλίας) αλλά και σε κάθε άλλη περίπτωση συγγενούς βαριάς κυανωτικής ή αποφρακτικής συγγενούς καρδιοπάθειας.[85]

Η βατότητα του αρτηριακού πόρου, που συγκλείεται λίγο μετά τον τοκετό, επειδή παρουσιάζεται πτώση των επιπέδων των κυκλοφορικών προσταγλανδινών και αύξηση της μερικής τάσης του οξυγόνου, εξασφαλίζεται, ενδοφλεβίως, με την άμεση χορήγηση προσταγλανδινών PGE1. Οι προσταγλανδίνες πρέπει να χορηγούνται άμεσα, μόλις υπάρξει υποψία σοβαρής νεογνικής συγγενούς καρδιοπάθειας χωρίς καμία καθυστέρηση και χωρίς χρονοτριβή εν αναμονή της οριστικής υπερηχοκαρδιογραφικής διάγνωσης. Η διακομιδή των νεογνών με υποψία σοβαρής συγγενούς καρδιοπάθειας γίνεται πάντα με χορήγηση PGE1, η οποία μπορεί να διακοπεί, εάν η διάγνωση δεν τεκμηριωθεί στο τριτοβάθμιο κέντρο παραπομπής. Όταν υπάρχουν περιπτώσεις προγεννητικής διάγνωσης σοβαρών (ποροεξαρτώμενων) συγγενών καρδιοπαθειών, με αναστροφή της αιματικής ροής είτε στο βοτάλειο πόρο (ενδεικτική σοβαρής απόφραξης πνευμονικής κυκλοφορίας) είτε στο αορτικό τόξο (ενδεικτική σοβαρής απόφραξης συστηματικής κυκλοφορίας), η έναρξη χορήγησης PGE1 πρέπει να ξεκινήσει άμεσα μετά τον τοκετό, επειδή υπάρχει μεγάλη πιθανότητα για κλινική αποδιοργάνωση του πάσχοντος νεογνού.

Με βάση πρόσφατα στοιχεία του κέντρου καταγραφής νοσημάτων CDC των ΗΠΑ, η επιβίωση των βρεφών με συγγενείς καρδιοπάθειες εξαρτάται από τη βαρύτητα της πάθησης, το χρόνο της διάγνωσης και το είδος της θεραπείας που προσφέρθηκε. Περίπου το 97% των βρεφών με μη απειλητική για τη ζωή (non critical CHD) συγγενή καρδιοπάθεια αναμένεται να επιβιώσει ως το πρώτο έτος και το 95% των βρεφών με μη απειλητική για τη ζωή (non critical CHD) συγγενή καρδιοπάθεια αναμένεται να επιβιώσει ως το 18ο έτος, ενώ περίπου το 75% των βρεφών με απειλητική για τη ζωή (critical CHD) συγγενή καρδιοπάθεια αναμένεται να επιβιώσει ως το πρώτο έτος ζωής και το 69% των βρεφών με απειλητική για τη ζωή (critical CHD) συγγενή καρδιοπάθεια αναμένεται να επιβιώσει ως το 18ο έτος ζωής. Διαχρονικά, η περίθαλψη των νεογνών με σοβαρές συγγενείς καρδιοπάθειες βελτιώνεται συνεχώς. Μεταξύ των ετών 1979 και 1993 μόνο το 67% των βρεφών με απειλητική για τη ζωή συγγενή καρδιοπάθεια επιβίωσε ως το πρώτο έτος ζωής. Το ποσοστό αυτό ανήλθε σε 83% μεταξύ των ετών 1994 και 2005.[85]

III. ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η διαγνωστική ακρίβεια στην απεικόνιση του εμβρυϊκού καρδιαγγειακού συστήματος παραμένει χαμηλή, παρ' όλες τις προόδους που έχουν συντελεστεί στην προγεννητική διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου με τη χρήση των υπερήχων. Η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία τεχνικά είναι μία από τις δυσκολότερες συνιστώσες της ανατομικής εμβρυϊκής υπερηχογραφικής απεικόνισης λόγω των μικρών διαστάσεων της εμβρυϊκής καρδιάς και της περίπλοκης τρισδιάστατης ανατομίας. Τα τελευταία χρόνια έχουν βελτιωθεί τεχνολογικά οι υπερηχοτομογράφοι παρέχοντας ολοένα και μεγαλύτερες δυνατότητες απεικόνισης. Επιπλέον, επειδή έχουν αναπτυχθεί και προηγμένα λογισμικά επεξεργασίας της εικόνας, η αξιολόγηση της εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας είναι πολύ πιο αποτελεσματική [86].

Οι σύγχρονες τεχνικές εξελίξεις στην υπερηχογραφία με την ανάπτυξη τεχνικών τρισδιάστατης απεικόνισης (3D) σε πραγματικό χρόνο (4D) έχουν σημαντικές εφαρμογές και στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία.[87] Η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί ένα μοναδικό μέσο ακριβούς προσδιορισμού των ενδοκαρδιακών όγκων και των σχέσεων των κοιλοτήτων και των μεγάλων αγγείων, γιατί μέσω αυτής κατανοούμε καλύτερα τη σύμπλοκη ανατομία των συγγενών καρδιοπαθειών. Επειδή έχουμε τη δυνατότητα σάρωσης της εμβρυϊκής καρδιάς και των αγγείων σε ελάχιστο χρόνο και σε δεύτερο χρόνο την πλήρη ανασύσταση κάθε επιθυμητού επιπέδου απεικόνισης, μπορούμε να πετύχουμε εμείς οι ίδιοι την πλήρη «εικονική» επανάληψη της μελέτης, σε κάθε τομογραφικό επίπεδο ή με τη βοήθεια της τηλεϊατρικής να επιτευχθεί από άλλο εμπειρότερο χρήστη, χωρίς την ανάγκη παραπομπής της εγκύου.[88-90]

Η ανθρώπινη όραση είναι αντικειμενικά μια τρισδιάστατη αίσθηση που ικανοποιείται ακόμα και με την ψευδαίσθηση της τρίτης διάστασης (προοπτική στην τέχνη). Η τρισδιάστατη απεικόνιση στην εμβρυϊκή καρδιαγγειακή ανατομία παρουσιάζει πλεονεκτήματα σε σχέση με την τομογραφική, τη δισδιάστατη απεικόνιση. Με την τρισδιάστατη απεικόνιση έχουμε άμεση αντίληψη της θέσης στον χώρο των καρδιαγγειακών δομών. Με τη δισδιάστατη απεικόνιση απαιτείται να έχουμε νοητή ανασύσταση και φαντασία, ώστε να κατανοήσουμε τη σχέση των διαδοχικών δισδιάστατων τομών. Η τρισδιάστατη (3D) εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία εν πρώτοις μας παρέχει τρισδιάστατες αναπαραστάσεις των καρδιαγγειακών δομών, που εύκολα τις αντιλαμβανόμαστε. Το πλεονέκτημα, όμως, που είναι σημαντικό, έγκειται στο γεγονός πως μπορούμε να έχουμε λήψεις (σαρώσεις) όλου του τρισδιάστατου όγκου του θώρακα του εμβρύου. Με τη βοήθεια του κατάλληλου λογισμικού μπορούμε να κάνουμε ανασύσταση σε μορφή δισδιάστατων ή τρισδιάστατων εικόνων κάθε δομής, αφού έχουμε τον αρχικό όγκο της σάρωσης. Λαμβανομένου υπόψη ότι ο χρόνος είναι η τέταρτη διάσταση, επειδή υπάρχουν κινούμενες 3D καρδιαγγειακές δομές, μπορεί να ειπωθεί, ότι είναι 4D

υπερηχοκαρδιογραφία η ταχεία αλληλουχία 3D εικόνων με αντίληψη της κίνησης της καρδιάς.

Η κλασική υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση είναι η δισδιάστατη απεικόνιση (2D) ενός τρισδιάστατου (3D) οργάνου που αλλάζει μορφή στο χρόνο (4D). Γι' αυτό ο υπερηχογραφεστής θα πρέπει να έχει όχι μόνο άριστη γνώση της φυσιολογικής και παθολογικής ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς, αλλά κυρίως να διαθέτει την ικανότητα για νοητή ανασύσταση της πλήρους τρισδιάστατης ανατομίας με βάση διαδοχικές δισδιάστατες τομές. Η εξελικτική διαδικασία της απεικόνισης από τη μονοδιάστατη (M-mode) στην δισδιάστατη απεικόνιση (2D-mode) συνεχίστηκε με την τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία, που έχει πλέον ευρεία εφαρμογή στην απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος παιδιών και ενηλίκων. Η εμβρυϊκή τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία εφαρμόζεται με δύο διαφορετικές τεχνικές, που αναλύονται παρακάτω:

1) Τεχνική STIC (spatio-temporal-image correlation). Αυτή η τρισδιάστατη απεικόνιση βασίζεται στη σωστή χρονική και τοπική επαναδιάταξη διαδοχικών δισδιάστατων (2D) εικόνων. Η στροφική κίνηση των κρυστάλλων της ηχοβόλου κεφαλής επιτρέπει τη διαδοχική σάρωση ενός όγκου διαδοχικών 2D επιπέδων, με υψηλής συχνότητας δειγματοληψία (frame rate). Ειδικό λογισμικό επιτρέπει την ανασύσταση ενός πλήρους καρδιακού κύκλου για κάθε επίπεδο τομής. Η επαναδιάταξη των εικόνων βασίζεται στη σωστή αναγνώριση των συστολικών εικόνων, αφού το ηλεκτροκαρδιογράφημα απουσιάζει. Μολονότι η αρχική σάρωση γίνεται σε ένα αρχικό επίπεδο (επίπεδο A), το λογισμικό επιτρέπει την εκ των υστέρων (off-line) ανασύσταση ενός καρδιακού κύκλου και σε πρόσθετα, κάθετα στο αρχικό και μεταξύ τους, επίπεδα (B, C) αλλά και σε κάθε επίπεδο δυνητικά.[91-94]

2) Τρισδιάστατη υπερηχογραφία αληθούς χρόνου (real time 3D). Βασίζεται στη χρήση ενόςειδικού ηχοβολέα (matrix probe) που περιέχει διαδοχικά επίπεδα κρυστάλλων σε διάταξη πυραμίδας και επιτυγχάνει την ταυτόχρονη σάρωση ενός

συγκεκριμένου όγκου. Επειδή ο όγκος των δεδομένων λαμβάνεται ταυτόχρονα, θεωρητικά στον χρήστη είναι διαθέσιμα άπειρα επίπεδα τομών με πραγματική σύγχρονη πληροφορία και η απουσία σημείου χρονικής αναφοράς δεν αποτελεί μειονέκτημα.[95, 96]

Η τρισδιάστατη εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία έχει θεωρητικά και πρακτικά σαφή πλεονεκτήματα, που είναι τα παρακάτω:

α) Ταχύτατη λήψη (<15 sec) όλης της απαιτούμενης πληροφορίας για την ολοκλήρωση της μελέτης και μείωση του χρόνου υπερηχητικής έκθεσης του εμβρύου.

β) Ανασύσταση όλων των συνιστώμενων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, τομών για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού συστήματος στην οθόνη του υπολογιστή.

γ) Ταυτόχρονη απεικόνιση σε τρία κάθετα μεταξύ τους επίπεδα της περιοχής ενδιαφέροντος καθώς και επιτέλεσης αξιόπιστων ογκομετρικών μετρήσεων (μυοκαρδιακής μάζας, κοιλιοτήτων κ.ά.).

δ) Δυνατότητα αναπαραγωγής στον υπολογιστή του αποτελέσματος όλων των θεωρητικών κινήσεων του ηχοβολέα, που δεν πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της πραγματικής εξέτασης (περιστροφή, κλίση, μετακίνηση του ηχοβολέα).

ε) Δυνατότητα ανασύστασης και επιπέδων τομής πρακτικά αδύνατων να ληφθούν στην πραγματικότητα με τη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, όπως και τροποποιημένων επιπέδων που αναδεικνύουν αδιαμφισβήτητα την ανώμαλη ανατομία σε περιπτώσεις συγγενών καρδιοπαθειών.

στ) Δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύστασης συγκεκριμένων δομών, με επιλέξιμο πάχος τομής (rendering), όπως των κολποκοιλιακών βαλβίδων, του μεσοκοιλιακού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Παράλληλα, η ταυτόχρονη λήψη κατά τη

σάρωση πληροφοριών αιματικής ροής άμεσα (B-flow) ή με τη χρήση Doppler (color, power Doppler), επιτρέπει, έπειτα από επεξεργασία, την τρισδιάστατη παρουσίαση ως εκμαγείων των μεγάλων αγγείων και των σχέσεων μεταξύ τους.

ζ) Η σημαντικότερη κλινική χρησιμότητα της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας είναι η δυνατότητα αποστολής όλου του όγκου των αρχικών δεδομένων. Αυτά στη συνέχεια και κατ' επέκταση μπορούν να ανασυσταθούν και να αξιολογηθούν από απόσταση, με τη χρήση ειδικού λογισμικού, από εξειδικευμένους στην εμβρυϊκή καρδιολογία ιατρούς.

Η τηλεϊατρική εφαρμογή είναι και πρακτικά και ερευνητικά χρήσιμη, ιδιαίτερα για τη χώρα μας, στην οποία οι εξειδικευμένες υπηρεσίες υγείας είναι συγκεντρωμένες σε πολύ λίγα κέντρα και το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού μας δυσκολεύεται να έχει πρόσβαση σ' αυτές[97]

Σε σύγκριση των δύο τεχνικών 3D της εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας, αυτή του πραγματικού χρόνου 3D θεωρητικά πλεονεκτεί. Ωστόσο, και οι δύο τεχνικές εντάσσονται στους περιορισμούς που θέτει αυτή καθ' εαυτή η υπερηχογραφία. Η ποιότητα και η ποσότητα των πληροφοριών σε σχέση με τις διαγνωστικές προτεραιότητες που θέτει ο χρήστης είναι αντιστρόφως ανάλογη.

Η πραγματική χρόνου 3D, μέχρι τώρα τουλάχιστον, μας δίνει εικόνες χαμηλότερης ανάλυσης και ρυθμό δειγματοληψίας επίσης χαμηλότερο σε σχέση με την τεχνική STIC. Δεν υπάρχει, επίσης, η δυνατότητα χρησιμοποίησης πληροφοριών για την αιματική ροή. Η τεχνική STIC δεν ενδείκνυται για την περίπτωση που θέλουμε να ελέγξουμε εμβρυϊκές αρρυθμίες ή να δούμε την αυξημένη κινητικότητα του εμβρύου. Η ανάλυση, επίσης, στα επίπεδα B και C είναι χαμηλότερη από το επίπεδο A πραγματικής σάρωσης. Εν τέλει, η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, παρά τους μέχρι τώρα τεχνικούς περιορισμούς, τα πλεονεκτήματά της θα καταστήσουν αυτή ως το βασικό εργαλείο των ιατρών που θα κάνουν μελλοντικά τις προγεννητικές υπερηχοκαρδιογραφικές εξετάσεις.

Επειδή οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες επιτέλεσης του εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος αφορούν μόνο τη δισδιάστατη απεικόνιση, η τρισδιάστατη απεικόνιση, πριν την γενίκευση της χρήσης της, πρέπει να έχει αποδεδειγμένα συγκρίσιμη διαγνωστική ευαισθησία με τη δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Μεμονωμένες μελέτες έχουν δείξει συγκρίσιμη ευαισθησία και ειδικότητα της 3D και 2D εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας, όταν επιτελούνται από εξειδικευμένο προσωπικό. Η πολυκεντρική μελέτη (COFEND Study) με συμμετοχή 7 κέντρων από 4 χώρες, κατέγραψε ευαισθησία 93%, ειδικότητα 97% και άριστη συμφωνία διαγνώσεων ($\kappa=0.97$) σε μελέτη κυήσεων 18-26 εβδομάδων. Οι συγγραφείς της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα της άριστης διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου (και ως τηλεϊατρικής εφαρμογής) με την προϋπόθεση της τελικής αξιολόγησης μόνο από κέντρα αναφοράς. [98]

Επειδή η αυξημένη αυχενική διαφάνεια έχει αναγνωριστεί ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμβρυϊκή συγγενή καρδιοπάθεια, συστήνεται να γίνεται, νωρίς στην κύηση, πρώιμο εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα, στον χρόνο που επιτελείται η αυχενική διαφάνεια. Υπάρχουν, βέβαια, τεχνικοί περιορισμοί για τη διαγνωστική ακρίβεια του πρώιμου εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος. Παρ' όλα αυτά, επειδή μπορούμε να απεικονίσουμε τις βασικές καρδιαγγειακές δομές, τις φυσιολογικές τους σχέσεις και τις συμμετρίες τους, μπορούμε να αποκλείσουμε, σχεδόν με ασφάλεια, την πλειονότητα των συγγενών καρδιοπαθειών με δυσμενή πρόγνωση. Η πρώιμη απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς είναι εφικτή και με την 3D-4D υπερηχοκαρδιογραφία.[99] Η διακολπική υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση με την τεχνική STIC έχει 90% ευαισθησία και 96% ειδικότητα στη διάγνωση συγγενών καρδιοπαθειών σε μέση ηλικία κύησης 13 εβδομάδων, ενώ ικανοποιητικά αποτελέσματα έχει και η διακοιλιακή απεικόνιση. [100]

Για να γίνει η σωστή απεικόνιση και διάγνωση με τις δύο αυτές μεθόδους απαιτείται ο εκτελών αυτές να γνωρίζει τους τεχνικούς περιορισμούς και να έχει αντίληψη των διαγνωστικών προτεραιοτήτων. Η ποιότητα και η ποσότητα της

πληροφορίας είναι αντίστροφα ανάλογες και ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων, που πρέπει να συλλεχθεί σε σύντομο διάστημα, δεν μπορεί παρά να γίνει σε βάρος άλλης πληροφορίας (διακριτικής ικανότητας στο χώρο, χρόνο, πληροφορία αιματικής ροής κτλ). Για να ληφθεί ένας απαραίτητος τρισδιάστατος όγκος STIC, ο χρόνος είναι 5 λεπτά και ο χρόνος για να αξιολογηθούν πλήρως τα δεδομένα από έναν έμπειρο χρήστη είναι 10 λεπτά. Όσον αφορά το κόστος για την απόκτηση των συστημάτων της 3D υπερηχοκαρδιογραφίας μαζί με τα απαραίτητα λογισμικά είναι πολύ υψηλό, πράγμα που περιορίζει την ευρεία χρήση τους. Όσον αφορά το κόστος για την απόκτηση των συστημάτων της 3D – 4D υπερηχοκαρδιογραφίας μαζί με τα απαραίτητα λογισμικά είναι ακόμα πολύ υψηλό, γεγονός που περιορίζει προς το παρόν την ευρεία χρήση τους.

Η σημερινή τεχνολογία της εμβρυϊκής τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας προσφέρει εξαιρετικές εικόνες ανατομίας αλλά και τη δυνατότητα συντόμευσης του χρόνου εξέτασης και αναλυτικής διάγνωσης από τις αποθηκευμένες εικόνες. Μας δίνεται η δυνατότητα να ανταλλάσσουμε απόψεις και να παρέχουμε ή να δεχόμαστε συμβουλευτική εξ αποστάσεως. Επί πλέον, οι νέες μέθοδοι αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου βοηθούν στην κατανόηση των μηχανισμών της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας του εμβρύου με αποτέλεσμα την έγκαιρη ανίχνευση των περιπτώσεων που θα έχουν δυσμενή έκβαση.

Παρά τις σύγχρονες εξελίξεις η προγεννητική διάγνωση και συμβουλευτική σε περιπτώσεις ανατομικής ή λειτουργικής εμβρυϊκής καρδιοπάθειας δεν πρέπει να εξαντλείται ή να περιορίζεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα, αλλά απαιτεί την αρμονική συνεργασία πολλών συναφών ιατρικών ειδικοτήτων με στόχο την παροχή υψηλού επιπέδου ιατρικών υπηρεσιών.

Η τρισδιάστατη απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς δεν ικανοποιεί μόνο την αισθητική μας αντίληψη, αλλά πράγματι προσφέρει πολύτιμες πρόσθετες ή μοναδικές διαγνωστικές πληροφορίες συγκριτικά με την δισδιάστατη εμβρυϊκή

υπερηχοκαρδιογραφία. Η τρισδιάστατη απεικόνιση της ανατομίας συμβάλλει στην ακριβέστερη τελική ανατομική διάγνωση, ενώ η δυνατότητα σύντομης ολοκλήρωσης της μελέτης και αποστολής των δεδομένων για εξ αποστάσεως συμβουλευτική συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της προγεννητικής ανίχνευσης των συγγενών καρδιοπαθειών. Προϋπόθεση, όμως, επιτυχούς κλινικής της εφαρμογής είναι η σωστή εκπαίδευση, η κατανόηση των ενδείξεων και των περιορισμών της νέας αυτής τεχνικής και η επιτέλεσή της μόνο από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό, όπως άλλωστε πρέπει να ισχύει για κάθε ιατρική πράξη.[87] Η τρισδιάστατη απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς δεν προσφέρει τυπικά μόνον μια αισθητική αντίληψη. Η ουσιαστική της προσφορά είναι οι πρόσθετες πολύτιμες πληροφορίες, που είναι μοναδικές και τις οποίες δεν μπορεί να αποδώσει η δισδιάστατη εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία. Έχουμε ακριβέστερη τελική ανατομική διάγνωση, ολοκληρώνουμε τη μελέτη σε συντομότερο χρονικό διάστημα και μπορούμε να αποστέλλουμε δεδομένα για εξ αποστάσεως συμβουλευτική. Όλα αυτά την καθιστούν σημαντική για την προγεννητική ανίχνευση των συγγενών καρδιοπαθειών. Για να είναι, όμως, επιτυχής η κλινική εφαρμογή της απαιτείται σωστή εκπαίδευση, γνώση και κατανόηση των ενδείξεων και των περιορισμών αυτής της νέας τεχνικής που πρέπει να επιτελείται μόνο από καλά εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό.

IV. ΤΕΧΝΙΚΗ 4D- STIC -ΤΕΤΡΑΔΙΑΣΤΑΤΗ ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

IVα. Βασικές τεχνικές αρχές απεικόνισης 4D STIC. Τι είναι και πώς λαμβάνονται οι εικόνες στην τεχνική STIC.

Η τετραδιάστατη (4D) υπερηχογραφία είναι μια τεχνολογία που ενσωματώνει κίνηση στην τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση. Η χωροχρονική συσχέτιση εικόνων (spatiotemporal image correlation - STIC) είναι μια πρόσφατη τεχνολογική πρόοδος που επιτρέπει τη δυναμική πολυεπίπεδη αλλά και επιφανειακή απεικόνιση της καρδιακής ανατομίας. Με μία και μόνο αυτοματοποιημένη σάρωση του ηχοβολέα συλλέγονται τρισδιάστατοι όγκοι δεδομένων της εμβρυϊκής καρδιάς. Οι χωρικές και χρονικές πληροφορίες συνδυάζονται μεταξύ τους για την εμφάνιση δυναμικών εικόνων που δημιουργούνται από αυτά τα σύνολα δεδομένων όγκου. Τυποποιημένες τομές προβολής, όπως αυτές που συνιστώνται από τους διεθνείς οργανισμούς όπως το ISUOG και το AIUM, μπορούν να αναλυθούν με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών μετά το πέρας της εξέτασης, ακόμα και όταν δεν είναι παρών ο ασθενής. Επιπλέον, μπορούν να δημιουργηθούν απεικονιστικά επίπεδα που δεν είναι εφικτά με την κλασική δισδιάστατη (2D) υπερηχογραφία.

Η απόκτηση ενός συνόλου όγκου δεδομένων του καρδιαγγειακού συστήματος πετυχαίνεται με το ενσωματωμένο στους νεότερους υπερηχοτομογράφους λογισμικό STIC, αφού αναλυθούν και συσχετιστούν πολλές εικόνες από διαφορετικούς καρδιακούς κύκλους, που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μιας αυτοματοποιημένης σάρωσης. Η διάρκεια της σάρωσης μπορεί να προσαρμοστεί αναλόγως από τον εξεταστή σε 7.5, 10, 12.5 ή 15 δευτερόλεπτα, όπως και η γωνία της, που μπορεί να κυμαίνεται από 15° έως 40° μοίρες. Ο παρεχόμενος όγκος δεδομένων περιλαμβάνει τελικά έναν και μόνο υποθετικό καρδιακό κύκλο, ο οποίος ανακατασκευάζεται από επιλεγμένες εικόνες του επιπέδου απόκτησης (A-plane) κατά τη διάρκεια πολλών διαφορετικών φάσεων του καρδιακού κύκλου.

Η ποιότητα του συνολικού όγκου δεδομένων εξαρτάται από τον ρυθμό σάρωσης της δισδιάστατης (2D) εικόνας, τη γωνία απεικόνισης αλλά και τον απαιτούμενο χρόνο. Όσο περισσότερες εικόνες αποθηκεύονται ανά περίοδο σάρωσης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο διαθέσιμος αριθμός τους για την ανακατασκευή ενός όγκου δεδομένων και τόσο καλύτερη είναι η απεικονιστική ευκρίνεια. Η χρήση έγχρωμου Doppler συνεπάγεται βραδύτερο ρυθμό σάρωσης σε σύγκριση με την ασπρόμαυρη υπερηχογραφία, γεγονός που οδηγεί αναπόφευκτα σε μείωση της ποιότητας της εικόνας στο έγχρωμο STIC σε σύγκριση με το grayscale STIC. Μόλις ληφθεί με επιτυχία ένας όγκος δεδομένων, εμφανίζεται στην οθόνη με μορφή πολυεπίπεδης εικόνας, παρουσιάζοντας έναν καρδιακό κύκλο που πάλλεται στα τρία ορθογώνια επίπεδα. Το A-plane είναι το πλάνο απόκτησης και έχει την καλύτερη ποιότητα εικόνας (πάνω αριστερά). Τα επίπεδα B (πάνω δεξιά) και C (κάτω αριστερά) είναι τα ορθογώνια επίπεδα που έχουν ανακατασκευαστεί από το σύστημα.

Ως εκ τούτου, η ποιότητα του αποκτώμενου όγκου μπορεί να εκτιμηθεί αναλύοντας απευθείας το B-επίπεδο. Ο εξεταστής μπορεί να επαναλάβει τη διαδικασία σάρωσης, εάν είναι απαραίτητο, όπως για παράδειγμα, εάν υπάρχουν εμβρυϊκές κινήσεις κατά τη διάρκειά της. Η γωνία σάρωσης μπορεί να διευρυνθεί, εάν είναι πολύ στενή και η μητέρα μπορεί να κληθεί να κρατήσει για λίγα δευτερόλεπτα την αναπνοή της, εάν αναγνωριστούν μητρικές κινήσεις. Το σύνολο των δεδομένων όγκου της εμβρυϊκής καρδιάς μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως μία εικόνα 3D/4D ανάγλυφης επιφάνειας ή ως ένας διαφανής όγκος, μέσα στον οποίο μπορούν να καταδειχθούν και πληροφορίες έγχρωμου Doppler (glass-body mode).[101]

IVβ. Θεωρητικά πλεονεκτήματα 4D STIC σε σχέση με την 2D εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία.

Τα πρώτα βήματα στην τρισδιάστατη 3D υπερηχογραφία έγιναν πριν από τριάντα χρόνια με offline ανακατασκευή του προσώπου του εμβρύου μετά από την απόκτηση παρακείμενων περιοχών ενδιαφέροντος με ειδικό μηχανικό ηχοβολέα. Μια άλλη προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε λίγο αργότερα στα μέσα της δεκαετίας του '90, όταν με έναν αισθητήρα συνδεδεμένο σε έναν κανονικό ηχοβολέα λαμβάνονταν δεδομένα και αναλύονταν μετά το πέρας της εξέτασης από ηλεκτρονικό υπολογιστή. Αρχικά, ο υπολογισμός των δεδομένων διαρκούσε πολλές ώρες αλλά αργότερα μόνο μερικά λεπτά. Με την πρόοδο της επιστήμης των υπολογιστών στα τέλη της δεκαετίας του '90, και ειδικότερα με την έλευση των γρήγορων μικροεπεξεργαστών, ο απαιτούμενος χρόνος για τον υπολογισμό μειώθηκε σε λίγα μόλις δευτερόλεπτα. Ο συνδυασμός της τεχνολογίας 3D με τη δύναμη του έγχρωμου Doppler άνοιξε νέες δυνατότητες για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού συστήματος.

Με την εφεύρεση του STIC και την κατασκευή Matrix ηχοβολέων πραγματοποιούνται τα πρώτα βήματα στο νέο πεδίο της τρισδιάστατης (3D) καρδιακής απεικόνισης. Η σύγχρονη προσέγγιση, εμπνευσμένη σε μεγάλο βαθμό από τον Bernard Benoit και τον Rabih Chaoui, θεωρεί το 3D υπερηχογράφημα όχι ως τέχνασμα για να δει το πρόσωπο του μωρού, αλλά ως τεχνολογία που επιτρέπει την απόκτηση και αποθήκευση πληροφοριών με τη μορφή ακατέργαστου όγκου δεδομένων για τη μεταγενέστερη ανάλυσή τους. Η απόκτηση όγκου δεδομένων της εμβρυϊκής καρδιάς μπορεί να επιτευχθεί σήμερα με στατική 3D, με STIC ή με live 4D τεχνική. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για τις διάφορες απεικονίσεις μοιάζουν με εφαρμογές smartphone ή tablet και επιτρέπουν διαφορετική εξαγωγή και χρήση πληροφοριών. Ο Alfred Abuhamad και η ομάδα του πιστεύουν ότι το τεράστιο δυναμικό της τεχνολογίας 3D έγκειται στην ικανότητα τυποποίησης των ληφθέντων

τομών καρδιακού όγκου, με την αυτόματη ανακατασκευή των απαραίτητων υπερηχογραφικών πλάνων.

Σε μια εποχή κατά την οποία η τεχνητή νοημοσύνη έχει αρχίσει να διεισδύει στην ιατρική, το υπερηχογράφημα όγκου δεδομένων είναι δυνητικά ο καλύτερος εκφραστής της εφαρμογής της στην εμβρυϊκή απεικόνιση. Η μετέπειτα αξιολόγηση των υπερηχογραφικών δομών μετά τη σάρωση και η ανάλυση των ακατέργαστων δεδομένων εκτός σύνδεσης επιτρέπουν τη σύγκριση των αποκτηθεισών εικόνων με άλλες από παλαιότερα γνωστές φυσιολογικές και μη περιπτώσεις. Η πρόσφατη χρήση της τεχνολογίας μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στην εμβρυϊκή καρδιά, μόνη της ή σε συνδυασμό με υπερήχους ως τεχνολογία σύντηξης (fusion), είναι πιθανό να επιτρέψει τη δημιουργία νέων πλατφορμών απόκτησης δεδομένων για μηχανές εκμάθησης. Σήμερα, δεν μπορούμε να αντισταθούμε στον αυτοματισμό και την τεχνητή νοημοσύνη στην ιατρική. Όπως πριν από 30 χρόνια υπήρχε δυσκολία αποδοχής του διαδικτύου και των ηλεκτρονικών υπολογιστών, έτσι και σήμερα δυσκολευόμαστε να δεχτούμε τις αλλαγές που φέρνει ο αυτοματισμός και η τεχνητή νοημοσύνη (artificial intelligence) στην ιατρική. Ωστόσο, ο δικός μας ρόλος, ως ειδικοί, είναι να κατανοήσουμε πώς η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να βελτιώσει την καθημερινή μας εργασία, βοηθώντας μας να αποκτήσουμε ολοένα καλύτερες εικόνες για να επιτύχουμε ακριβέστερες διαγνώσεις.

Τα παλαιότερα συστήματα για την εξαγωγή όγκου δεδομένων χρησιμοποιούσαν στατική σάρωση ή φασματικό Doppler ή καρδιοτοκογραφία. Η χρήση του grayscale STIC κατέδειξε σαφώς την ευκολία χρήσης και τα πλεονεκτήματα αυτής της νέας τεχνικής στην παροχή πληροφοριών 3D/4D για την εμβρυϊκή καρδιά. Η συνεχής βελτίωση της ισχύος των ηλεκτρονικών υπολογιστών είχε ως αποτέλεσμα τη χρήση της τεχνολογίας STIC σε συνδυασμό με το έγχρωμο Doppler για την παροχή τρισδιάστατης και τετραδιάστατης απεικόνισης της καρδιαγγειακής ροής σε φυσιολογικά και μη έμβρυα. Η χρωματική προσέγγιση Doppler STIC επιτρέπει την

ταχεία, ηλεκτρονική απόκτηση εικόνων και την εμφάνιση πληροφοριών ενδοκαρδιακής ροής.

Η τεχνολογία STIC σε συνδυασμό με το έγχρωμο Doppler έλυσε τα περισσότερα από τα προβλήματα των παλαιότερων μεθόδων. Το STIC μπορεί να οριστεί ως ένα online σύστημα με έμμεση σάρωση όγκου και χωροχρονική συσχέτιση μετά την απόκτηση των υπερηχογραφικών πληροφοριών. Εάν ο εξεταστής έχει εμπειρία με τις ρυθμίσεις Doppler χρώματος στην εικόνα 2D, η καμπύλη εκμάθησης της τεχνικής είναι πολύ σύντομη. Τα κύρια πλεονεκτήματα του συστήματος είναι η χρήση ενός μόνο ηχοβολέα για τις εξετάσεις 2D, 3D και 4D με ενσωματωμένο λογισμικό, και ο σύντομος χρόνος απόκτησης και προβολής, ο οποίος επιτυγχάνεται εντός 10-15 δευτερολέπτων αντί των 15-30 λεπτών που χρειαζόταν με τις παλαιότερες τεχνικές.

Έτσι, μπορεί να καθιερωθεί αυτό το σύστημα ως ένα νέο εργαλείο που μπορεί να εισαχθεί στον συνήθη εμβρυϊκό καρδιακό έλεγχο, με κύριο πλεονέκτημά του τη δυνατότητα αποθήκευσης όγκων ενός μέσου καρδιακού κύκλου με έγχρωμες πληροφορίες Doppler. Οι μελέτες έδειξαν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις (90%) φυσιολογικής ή παθολογικής ανατομίας επιτυγχάνεται μια αξιόπιστη offline ανασύσταση των πληροφοριών, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις αιμοδυναμικές αλλαγές που συνέβησαν κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Οι πληροφορίες που αποκτώνται από έναν τέτοιο όγκο δεδομένων είναι πολύ περισσότερες από αυτές που μπορούν να ληφθούν από μια σειρά παγωμένων εικόνων ή βιντεοκλίπ που είναι αποθηκευμένα σε ένα ψηφιακό σύστημα αρχειοθέτησης. Το έγχρωμο Doppler STIC είναι το μόνο διαθέσιμο εργαλείο που δίνει τη δυνατότητα στον εξεταστή να αναδημιουργήσει αξιόπιστα την έγχρωμη Doppler εξέταση της εμβρυϊκής καρδιάς offline και να την επεξεργαστεί αργότερα.

Συνοπτικά, ο συνδυασμός του STIC με το έγχρωμο Doppler παρέχει στον εξεταστή ένα σύνολο δεδομένων όγκου, μέσω των οποίων συνδυάζονται πληροφορίες σχετικά με την καρδιακή δομή αλλά και τη δυναμική της ενδοκαρδιακής ροής

αίματος. Μετά από την κατάλληλη ρύθμιση του έγχρωμου Doppler η τεχνική είναι εύκολη στη χρήση της και παρέχει αξιόπιστα υπερηχογραφικά δεδομένα. Αυτά μπορούν να απεικονιστούν σε πολλαπλά επίπεδα επιτρέποντας την επανεκτίμησή τους μετά το πέρας της εξέτασης και χρησιμοποιούνται από έναν συμβατικό ηλεκτρονικό υπολογιστή. Με τη χρήση της τεχνολογίας STIC είναι πλέον εφικτό να αποδοθεί τρισδιάστατα η επιφάνεια των καρδιακών δομών αλλά και συγχρόνως να απεικονιστεί με διαφάνεια το εσωτερικό ανάγλυφό τους, παρέχοντας έτσι στην επιστημονική κοινότητα τη δυνατότητα εξέτασης της εμβρυϊκής καρδιάς σε μια νέα χωροχρονική διάσταση.

Η τεχνολογία STIC έχει, όμως, ορισμένους περιορισμούς και μπορεί να αποδώσει πλασματικά ευρήματα που είναι συχνά στις περιπτώσεις εμβρυϊκής αρρυθμίας, γιατί κατά την απόκτηση τρισδιάστατων 3D όγκων μπορεί να υπάρχουν εμβρυϊκές ή μητρικές κινήσεις. Άλλοι περιορισμοί, όπως μια μη επαρκώς μεγενθυμένη καρδιά, ένας σύντομος χρόνος έκθεσης και μια ευρεία γωνία σάρωσης, είναι δυνατόν να αποφευχθούν με τη βελτιστοποίηση της εικόνας πριν από την απόκτηση του υπερηχογραφικού όγκου. Περιορισμοί που σχετίζονται ειδικά με το έγχρωμο STIC είναι η απώλεια του σήματος Doppler, όταν τα αιμοφόρα αγγεία είναι κάθετα προς τη δέση των υπερήχων. Λόγω του προσανατολισμού της καρδιάς, αυτό το τεχνούργημα είναι δύσκολο να μην εμφανιστεί σε τουλάχιστον μία από τις τρεις ορθογώνιες κατόψεις. Για να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα, ο εξεταστής πρέπει να τοποθετήσει τον ηχοβολέα με γωνία κατάλληλη, ώστε να έχει μία πολύ καλή απεικόνιση της ροής του αίματος. Μια άλλη μέθοδος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί είναι η απόκτηση πολλών υπερηχογραφικών τομών από διαφορετικές οπτικές γωνίες, οι οποίες είναι πιθανόν να περιλαμβάνουν τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν. Αυτή η πιθανότητα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν, ιδιαίτερα όταν οι όγκοι αποστέλλονται μέσω του διαδικτύου, για να ληφθεί μια δεύτερη γνώμη από έναν ειδικό στην εμβρυϊκή καρδιολογία. Αυτό το μειονέκτημα υπάρχει μόνο στο color Doppler και δεν βρίσκεται στο grayscale STIC,

με το οποίο η απόκτηση μίας καλής υπερηχογραφικής εικόνας μπορεί να επιτευχθεί από οποιαδήποτε γωνία. [91]

IVγ. Τεχνικές εξελίξεις: 4D e-STIC. Τι είναι και ποια τα πλεονεκτήματά του.

Το e-STIC βασίζεται στην ταχεία ηλεκτρονική σάρωση της περιοχής ενδιαφέροντος, συγκριτικά με την σχετικά αργότερη μηχανική σάρωση της ηχοβόλου κεφαλής που χαρακτηρίζει την STIC τεχνολογία. Οι τεχνικοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό περιλαμβάνουν θεμελιώδεις διαφορές στον σχεδιασμό απόκτησης των 4D όγκων μεταξύ των δύο τεχνικών (ηλεκτρονική σάρωση υποόγκου χωρίς artefact στο eSTIC σε σύγκριση με την επιρρεπή σε artefact συνολική σάρωση όγκου στο STIC). Η ανάλυση με το eSTIC θεωρητικά παρέχει σημαντικά καλύτερες διαγνωστικά απεικονίσεις σε σύγκριση με το STIC, ειδικά στις πιο δύσκολες σαρώσεις του 1ου και 3ου τριμήνου, κάτι που οφείλεται στην σπανιότερα εν κινήσει εικόνα αλλά και στη βελτιωμένη αποτύπωσή της τόσο στο αρχικό, όσο και στα δύο κάθετα μεταξύ τους ανακατασκευασμένα επίπεδα. Η κατάλληλη ηλικία κύησης με βέλτιστη το 2ο τρίμηνο αποτελεί πλεονέκτημα στη διαγνωστική ικανότητα και των δύο προσεγγίσεων. Οι υπερηχογραφικές πληροφορίες επηρεάζονται εκτός από την ηλικία κύησης και από την εμβρυϊκή προβολή, την κινητικότητα του εμβρύου, τη λειτουργία απεικόνισης (B-mode, color-Doppler, power-Doppler) και την εμπειρία του εξεταστή τόσο κατά την απόκτηση, όσο και κατά την off-line ανακατασκευή και ερμηνεία του STIC. Το χρησιμοποιούμενο υποστηρικτικό διαγνωστικό λογισμικό (όπως το 4D View της General Electric) μπορεί, επίσης, να επηρεάσει την απόδοση.

Ελάχιστες μελέτες έχουν αξιολογήσει την τεχνολογία e-STIC στην εμβρυϊκή καρδιολογία. Στη μελέτη των Guasina et al. [102] διαπιστώθηκε η ανωτερότητα στην απόδοση του eSTIC 94% έναντι 76% του STIC σε διαφορετικά, αν και τυχαίοποιημένα, άτομα που εξετάστηκαν στο 2ο τρίμηνο της κύησης με φυσιολογική καρδιακή ανατομία.

Το eSTIC επιτυγχάνει θεωρητικά τη βελτίωση της offline ανακατασκευής των οδών εκροής και των μεγάλων αρτηριών (στις εγκάρσιες αλλά και στις επιμήκεις τομές). Οι εγκάρσιες απεικονίσεις μεγάλων αγγείων είναι υποχρεωτικές πλέον στις τελευταίες κατευθυντήριες συστάσεις του ISUOG για το εμβρυϊκό υπερηχογράφημα Β επιπέδου, αλλά εξακολουθούν να αποτελούν μία τεχνική πρόκληση για πολλούς υπερηχογραφιστές με αποτέλεσμα αυξημένο χρόνο εξέτασης και χαμένες διαγνώσεις συγγενών καρδιακών παθήσεων. Το πλεονέκτημα που παρέχει το STIC (και ιδιαίτερα το eSTIC) έγκειται στην offline ανακατασκευή των δυσκολότερων απεικονιστικά πλάνων ώστε να παράσχει διαγνωστική υποστήριξη τόσο στον μαιευτήρα, όσο και στον ειδικό εμβρυϊκό καρδιολόγο.

Συνοπτικά, με το eSTIC επιτυγχάνεται θεωρητικά μια πιο αποτελεσματική 4D απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς λόγω της μειωμένης πιθανότητας εμβρυϊκής κίνησης χάρη στην ταχύτερη σάρωση του ηλεκτρονικού ηχοβολέα και λόγω της ανώτερης ποιότητας εικόνας σε όλα τα επίπεδα, μετά από άμεση σύγκριση με το απλό STIC.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής «Συγκριτική μελέτη της υπερηχογραφίας δύο διαστάσεων (2D) με τις νεότερες υπερηχογραφικές τεχνικές τεσσάρων διαστάσεων (4D STIC) για την απεικόνιση της φυσιολογικής ανατομίας και την ανίχνευση της παθολογικής ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς στο 1ο και στο 2ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης», όπως περιγράφεται περιληπτικά στον τίτλο της είναι η αξιολόγηση των νεότερων τεχνικών υπερηχογραφικής απεικόνισης συγκριτικά με την καθιερωμένη –συνιστώμενη τεχνική απεικόνισης για τον έλεγχο της καρδιαγγειακής ανατομίας του εμβρύου, σε σχέση α) με την ηλικία κύησης β) με την παρουσία ή όχι υποκείμενης ανατομικής ανωμαλίας διάπλασης του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου (συγγενούς καρδιοπάθειας).

Η βασική τεχνική (standard imaging) απεικόνισης είναι η δισδιάστατη (2D) υπερηχογραφική απεικόνιση, με κίνηση (δισδιάστατη απεικόνιση με χρονική πληροφορία), χωρίς (2D) ή με πρόσθετες πληροφορίες ταχυτήτων αιματικής ροής εντός των μελετούμενων δομών (2D-Color Doppler).

Η υπό έλεγχο νέα τεχνική (advanced imaging) απεικόνισης είναι η τρισδιάστατη (3D) υπερηχογραφική απεικόνιση, με κίνηση (τρειςδιάστατη απεικόνιση με χρονική πληροφορία, αναφέρεται ως 4D), χωρίς (4D) ή με πρόσθετες πληροφορίες ταχυτήτων αιματικής ροής (4D-Color Doppler). Από τις δύο διαθέσιμες νέες τεχνικές 4D απεικόνισης (αληθούς χρόνου-real time, ανασύστασης από δισδιάστατες λήψεις –STIC), στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε μόνο η δεύτερη τεχνική (STIC).

Η παρούσα διατριβή έχει ως στόχο να απαντήσει τα ακόλουθα κύρια (υπόθεση εργασίας) και δευτερεύοντα ερωτήματα:

1. Κύριο ερώτημα: Είναι η νεότερη υπό έλεγχο τεχνική απεικόνισης καλύτερη από την συμβατική τεχνική, σε σχέση με τα κύρια χαρακτηριστικά που καθορίζουν την ποιότητα, διαγνωστική ακρίβεια αλλά και σχέση κόστους –όφελους της απεικονιστικής μελέτης για την απεικόνιση της φυσιολογικής και παθολογικής εμβρυικής καρδιαγγειακής ανατομίας στο σύνολο της διάρκειας της κύησης;

2. Δευτερεύοντα ερωτήματα: Συγκριτική αξιολόγηση των τεχνικών απεικόνισης (νεότερη έναντι συμβατικής) σε σχέση α) με τους επιμέρους καθιερωμένους δείκτες ποιοτικής αξιολόγησης απεικονιστικών τεχνικών: εφικτότητα-feasibility, ποιότητα απεικόνισης-quality imaging, διαγνωστική ακρίβεια-accuracy, σχέση κόστους-όφελους περιλαμβανόμενου της ανάλυσης των απαιτήσεων εκπαίδευσης, χρόνου ανάλυσης, κόστους). β) με τις επιμέρους συνθήκες της μελέτης που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα: ηλικία κύησης, παρουσία υποκείμενης παθολογίας, ποιότητα λήψης πρωτογενών εικόνων.

Καθώς τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής υπήρξαν περαιτέρω τεχνολογικές εξελίξεις στην τρισδιάστατη STIC υπερηχογραφία σε σχέση με την τεχνική λήψης των εικόνων (ηλεκτρονική σάρωση για λήψη όγκων, e-STIC), η διατριβή περιέλαβε και την συγκριτική αξιολόγηση της νεότερης τεχνικής (eSTIC) σε σχέση με την υπό έλεγχο τεχνική (STIC) και την συμβατική (2D) απεικόνιση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

A. ΔΙΑΡΘΡΩΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ-ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΥΠΟΜΕΛΕΤΕΣ

Καθώς το κύριο και τα δευτερεύοντα ερωτήματα της μελέτης απαιτούν την καταγραφή επιμέρους συνιστωσών της ποιότητας και διαγνωστικής ακρίβειας απεικόνισης, αλλά και της επίδρασης επιμέρους παραγόντων στην τελική τους απόδοση, σχεδιάστηκαν και υλοποιήθηκαν οι ακόλουθες φάσεις της έρευνας και οι σχετικές επιμέρους υπομελέτες

ΦΑΣΗ 1. Φάση Εκμάθησης (learning curve).

Καθώς τόσο οι συμβατικές όσο και οι νεώτερες τεχνικές απεικόνισης απαιτούν την εξοικείωση του /των χρήστη-ων, η αρχική φάση της διδακτορικής διατριβής ήταν η περίοδος εκμάθησης-εξοικείωσης με τις νέες τεχνικές, αναφορικά τόσο με την βελτιστοποίηση της λήψης των πρωτογενών δεδομένων όσο και με την ανασύστασή τους με τη χρήση ειδικού λογισμικού ανάλυσης τρισδιάστατων STIC εικόνων. Μετά την απόκτηση σχετικής εμπειρίας και οριστικοποίησης παραμέτρων απεικόνισης, η ακόλουθη λήψη δεδομένων χρησιμοποιήθηκε για την απάντηση των ερωτημάτων της διδακτορικής διατριβής, με την διενέργεια τριών επιμέρους υπομελετών, που παρουσιάζονται ακόλουθα

ΦΑΣΗ 2. Υπομέλετη 1.

Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας.

Αξιολόγηση της εφικτότητας, ποιότητας και διαγνωστικής ακρίβειας της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC (και σύγκριση STIC με eSTIC) με βάση την ανασύσταση σε υπολογιστή (εξ αποστάσεως, σε δεύτερο χρόνο) όγκων

STIC/eSTIC που έχουν ληφθεί κατά τη διάρκεια αληθούς χρόνου υπερηχογραφικής εξέτασης.

ΦΑΣΗ 3. Υπομελέτη 2. Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Απευθείας συγκριτική αξιολόγηση χρόνων επιτέλεσης και αποτελεσματικότητας μελετών που επιτελούνται με τη συμβατική και τη νέα τεχνική, τόσο σε επίπεδο βασικής απεικόνισης ρουτίνας, όσο και σε επίπεδο εξειδικευμένης απεικόνισης (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα).

ΦΑΣΗ 4. Υπομελέτη 3. Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Συγκριτική αξιολόγηση μετρήσεων εμβρυικών καρδιαγγειακών δομών όπως προκύπτουν από την συμβατική τεχνική (2D) και την ανασύσταση εικόνων με τις νέες τεχνικές (STIC/eSTIC)

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Αξιολόγηση των απαιτήσεων εκπαίδευσης και δυνατότητας ιατρών με διαφορετικά επίπεδα εμπειρίας στην προγεννητική υπερηχογραφική απεικόνιση, να αναγνωρίζουν τις κύριες ανατομικές δομές των συνιστώμενων επιπέδων βασικής απεικόνισης ρουτίνας της εμβρυικής καρδιάς, και να επιτελούν επιτυχείς ανασυστάσεις τρισδιάστατων όγκων 4D STIC σε υπολογιστή.

Στη συνέχεια αφού παρουσιασθεί αναλυτικότερα η φάση I, παρουσιάζονται αναλυτικά η κοινή μεθοδολογία λήψης και ανάλυσης εικόνων για όλες τις

υπομελέτες, και οι διαφορές στις υπομελέτες 1 και 2 αναφορικά με την λήψη των δεδομένων.

ΦΑΣΗ 1. Φάση Εκμάθησης (learning curve). Η περίοδος εκμάθησης-εξοικείωσης με τις νέες τεχνικές, αναφορικά τόσο με την βελτιστοποίηση της λήψης των πρωτογενών δεδομένων όσο και με την ανασύστασή τους με τη χρήση ειδικού λογισμικού ανάλυσης τρισδιάστατων STIC εικόνων, έγινε μελετώντας τα τεχνικά εγχειρίδια χρήσης των νέων τεχνικών (STIC, e STIC), διαδικτυακές πηγές, και τη σχετική βιβλιογραφία. Ακόλουθα ξεκίνησε η συλλογή πρωτογενών δεδομένων (Ερευνητής 1. Σπύρος Πεπερς, Υποψήφιος διδάκτωρ) και η ακόλουθη ανάλυσή και ανασύστασή τους (Ερευνητής 2. Ιωάννης Γερμανάκης, Συνεπιβλέπων). Κατά την περίοδο εκμάθησης υπήρχε συνεχής διαδραστική επικοινωνία μεταξύ των δύο ερευνητών, με καθορισμένους ενδιάμεσους χρονικούς σταθμούς, στους οποίους είχε ολοκληρωθεί η ανάλυση από τον ερευνητή 2 των πρωτογενών δεδομένων που συνέλεξε ο ερευνητής 1. Ο ερευνητής 2 κατέγραφε σε φύλλο εργασίας ΧΙ για κάθε περίπτωση (όγκο STIC) αναλυτικά την εφικτότητα ή μη της ανασύστασης, την ποιότητα της εικόνας, την τελική διάγνωση (παρουσία παθολογίας ή όχι και αναλυτικής διάγνωσης). Έπειτα από την αξιολόγηση συγκεκριμένου αριθμού πρωτογενών δεδομένων (10 ανασυστάσεις), οι δύο ερευνητές αξιολογούσαν τα συνολικά αποτελέσματα, ενώ γινόταν συζήτηση και ανασκόπηση των περιστατικών σε σχέση με τη βέλτιστη δυνατή πρωτογενή λήψη δεδομένων (ενδιάμεσες αξιολογήσεις ποιότητας διαδικασίας). Ακόλουθα γίνονταν προσαρμογή όπου ήταν απαραίτητο στις τεχνικές συνθήκες λήψης εικόνων και ακολουθούσε νέα περίοδος λήψης πρωτογενών δεδομένων από τον ερευνητή 1, ακόλουθη ανάλυσή τους από ερευνητή 2, ανασκόπηση και συζήτηση αποτελεσμάτων κ.ο.κ. Ως τελικό σημείο της περιόδου εκμάθησης-βελτιστοποίησης της τεχνικής ετέθη η προϋπόθεση 2 διαδοχικών ενδιάμεσων ανασκοπήσεων εφικτότητας-ποιότητας στις οποίες είχε επιτευχθεί η βέλτιστη διαχρονικά, και σταθερή μεταξύ των ανασκοπήσεων απόδοση των ερευνητών τόσο στη λήψη όσο και στην ανασύσταση των εικόνων. Το

χρονικό σημείο αυτό θεωρήθηκε ως αντιπροσωπευτικό της βέλτιστης απόδοσης των χρηστών (ερευνητών 1,2) έπειτα από την περίοδο εκμάθησης και χρονικό σημείο έναρξης συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για να απαντηθούν τα ερωτήματα της μελέτης, μέσω των υπομελετών που παρουσιάζονται ακόλουθα. Συνολικά για την επίτευξη του στόχου απαιτήθηκε η συλλογή και ανάλυση 60 τρισδιάστατων όγκων 4D STIC, κατά τη διάρκεια του πρώτου 6 μήνου της διδακτορικής διατριβής. Η έναρξη συλλογής και ανάλυσης δεδομένων για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής (και δημοσιοποίησης σχετικών αποτελεσμάτων) όπως παρουσιάζεται ακόλουθα στις επιμέρους υπομελέτες, ακολούθησε την ανωτέρω περίοδο εκμάθησης (learning curve) και βελτιστοποίησης της τεχνικής τόσο στην λήψη πρωτογενών δεδομένων όσο και στην ανασύστασή τους (standardization).

B. ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

B1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ 4D ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑΣ (HARDWARE)

Τα συστήματα υπερηχογραφικής απεικόνισης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν α) Voluson E8 (BT09) και β) Voluson E10 (BT16 και BT19) της εταιρίας GE HealthCare , εξοπλισμένα με ηχοβόλες κεφαλές α) RAB4-8D, wide band convex volume probe, 192 στοιχείων, συχνοτήτων 2-8MHz (σύστημα E8), β) matrix ηχοβόλο κεφαλή RM6C, wide band convex volume probe with matrix array technology, 960 στοιχείων, συχνοτήτων 1-7MHz (σύστημα E10) και γ) eM6C, wide band convex volume probe with active 2D electronic matrix array technology, 8192 στοιχείων, συχνοτήτων 1-6MHz, για την λήψη-αποθήκευση είτε συμβατικών όγκων STIC (κεφαλές RAB4-8D και RM6C συστημάτων E8 και E10, αντίστοιχα) είτε όγκων eSTIC (κεφαλή eM6C, σύστημα E10)

Η φάση 1 και οι υπομελέτες 1 και 3 πραγματοποιήθηκαν με διαθέσιμο ιδιόκτητο εξοπλισμό του υποψήφιου διδάκτορα, με συστήματα E8 και E10 BT16 (φάση 1) και σύστημα E10 BT16 (υπομελέτη 1 και 3). Η υπομελέτη 2 πραγματοποιήθηκε με σύστημα E10 BT19 που διατέθηκε για περιορισμένο χρόνο από την εταιρεία GE HealthCare (demo system)

B2. ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΛΗΨΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΟΓΚΩΝ STIC (SOFTWARE)

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό STIC (Spatial Temporal Image Correlation) της GE Healthcare, που είχε εγκατασταθεί στα αντίστοιχα συστήματα υπερηχογραφίας. Το λογισμικό αυτό επιτρέπει την χρονική και ανά επίπεδο τομής αναδιάταξη των δισδιάστατων εικόνων (χωρο-χρονική συσχέτιση εικόνων-STIC) που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια μιας «σάρωσης» της περιοχής ενδιαφέροντος (όγκου) και της αποθήκευσης των σχετικών πληροφοριών σε ειδικό τύπο αρχείου (.vol). Τα αποθηκευμένα στο αρχείο αυτό δεδομένα επιτρέπουν την εκ των υστέρων ανασύσταση εικόνων και βίντεο είτε στο επίπεδο αρχικής σάρωσης (A), ή σε κάθετα στο αρχικό και μεταξύ τους επίπεδα (B,C), τόσο στο ίδιο το σύστημα υπερηχογραφίας που έγινε η αποθήκευση, όσο και σε υπολογιστή μετά την εξαγωγή των αρχείων και τη χρήση ειδικού λογισμικού, όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

B3. ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΟΓΚΩΝ (SOFTWARE)

Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό ανασύστασης τρισδιάστατων όγκων σε υπολογιστή 4D View της GE Healthcare (εκδόσεις 4d View 9, 4d View 5.3 και 4d View 14ext4), με τις νεότερες εκδόσεις του να υποστηρίζουν και την ανάλυση όγκων eSTIC. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικός υπολογιστής (PC) με τις απαραίτητες τεχνικές προδιαγραφές (κάρτα μνήμης, RAM κτλ) σύμφωνα με τις προδιαγραφές του εκάστοτε λογισμικού 4d View.

Γ. ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

Υπεύθυνοι για τη λήψη και ανασύσταση των δεδομένων με τη συμβατική και νέες τεχνικές ήταν δύο ερευνητές:

Ερευνητής 1. Σπυρίδων Πεπές, Ιατρός, Γυναικολόγος, εξειδικευθείς στην εμβρυομητρική ιατρική, υποψήφιος διδάκτωρ. Υπεύθυνος για την πραγματοποίηση των εμβρυικών υπερηχογραφικών μελετών περιλαμβανόμενης της βασικής απεικόνισης του καρδιαγγειακού συστήματος και τη λήψη τρισδιάστατων όγκων STIC/eSTIC κατά τη διάρκεια των υπερηχογραφικών μελετών, σε όλες τις φάσεις της διδακτορικής διατριβής

Ερευνητής 2. Ιωάννης Γερμανάκης, Ιατρός, Παιδίατρος, εξειδικευθείς στην παιδιατρική και εμβρυική καρδιολογία, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Παιδοκαρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, συνεπιβλέπων της δ.δ (τριμελής επιτροπή). Υπεύθυνος για την ανασύσταση-ανάλυση τρισδιάστατων όγκων. Υπεύθυνος για την εξειδικευμένη απεικόνιση του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα) κατά τη διάρκεια της υπομελέτης 2, αλλά και σε μεμονωμένα περιστατικά που είχαν ένδειξη παραπομπής για εξειδικευμένη εξέταση προγεννητικά αλλά και μετά τον τοκετό καθόλη τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής.

Δ. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Φάση 1 Μελέτης . Ανάλυση 60 ανώνυμων όγκων 4D STIC , με αναπροσαρμογή τεχνικής έπειτα από ενδιάμεσες αξιολογήσεις κάθε δεκάδας αναλύσεων, όπως περιγράφηκε στην φάση 1-περίοδος εκμάθησης.

Υπομελέτη 1. Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας.

Η μελέτη έλαβε την έγκριση της επιτροπής δεοντολογίας και ηθικής της έρευνας (717/19), συμπεριλαμβανομένης της άδειας για αναδρομική ανάλυση ανωνυμοποιημένων υπερηχογραφήματων. Μετά από συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, 33 έγκυες γυναίκες που ήρθαν διαδοχικά για συνήθεις μαιευτικές υπερηχογραφικές εξετάσεις συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία κύησης κατά την εξέταση ήταν 23 εβδομάδες (εύρος 13- 31). Οκτώ (24%) ήταν πρώιμης (<18^η εβδομάδα), είκοσι (61%) ήταν μέσης (18^η-26^η εβδομάδα) και πέντε (15%) ήταν προχωρημένης (>27^η εβδομάδα κύησης).

Υπομελέτη 2. Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Αξιολογήθηκαν συνολικά 22 έγκυες γυναίκες (μονήρεις κυήσεις) που παραπέμφθηκαν για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα κατά την περίοδο της συγκεκριμένης υπομελέτης (1 μήνας, 8-9/2019). Η διάμεση ηλικία τους ήταν 30 έτη (εύρος 19-39 ετών), η διάμεσος ηλικία κύησης 25.3 εβδομάδες (εύρος 18-37, IQR: 22.2-29.5) κατά την εξέταση (Παράρτημα Εικόνα 1). Ενδείξεις παραπομπής για

εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα ήταν υποψία παθολογίας εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος (n=3), παρουσία ηχογενών εστιών (n=1), διαφυγής τριγλώχινος (n=2), παθολογικών ευρημάτων από άλλα συστήματα (n=3) ή υποδιαγνωστική / αδύνατη απεικόνιση (n=3) κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο ρουτίνας 2^{ου} τριμήνου κύησης (ανατομικό υπερηχογράφημα), αυξημένη αυχενική διαφάνεια (n=2), ιστορικό μητρικού ΣΕΛ (n=2), διαβήτη κύησης (n=2), ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας σε μητέρα ή συγγενή α-βαθμού (n=3), επιθυμία οικογένειας (n=1).

Υπομελέτη 3 Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Ανάλυση μετρήσεων από 10 ανώνυμες τυχαία επιλεγθείσες μελέτες μέσου τριμήνου κύησης (διάμεσος ηλικία κύησης 22.6 εβδομάδες, εύρος 21.9-23.9 εβδομάδες) από τη βάση δεδομένων του ερευνητή 1, με πληροφορίες δισδιάστατης και τρισδιάστατης απεικόνισης (STIC και eSTIC)

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Η μελέτη αυτή καταγράφει τα αποτελέσματα της πρώτης χρήσης της τεχνικής STIC στη χώρα μας, για την εκπαίδευση ιατρών με ενδιαφέρον ή εμπειρία στην προγεννητική υπερηχογραφική απεικόνιση, στην λήψη, ανασύσταση και ορθή αξιολόγηση των συνιστώμενων τομών βασικής απεικόνισης του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος. Καταγράφει τα αποτελέσματα του 1ου θερινού σχολείου που διοργανώθηκε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, με θέμα "Εισαγωγή στην 4D Εμβρυική Υπερηχοκαρδιογραφία- Introduction in 4D

Echocardiography" 12-16 Σεπτεμβρίου 2022, που προσφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα της διδακτορικής διατριβής (επιστημονικά υπεύθυνος αν.καθηγ. Ι. Γερμανάκης, συνεπιβλέπων, Επιστημονική Επιτροπή καθηγ. Α. Μακρυγιαννάκης, επιβλέπων, καθηγ. Ε. Γαλανάκης, εκπαιδευτής τεχνικής υποψήφιος διδάκτωρ Σ. Πεπές).

Επιλέχθηκαν και συμμετείχαν 27 σύνεδροι (έναντι πρόβλεψης 20 συμμετεχόντων στην αρχική αίτηση, λόγω αυξημένης ζήτησης). 8 σύνεδροι (30%) ήταν εκτός Κρήτης (Θεσσαλονίκη 3, Αθήνα 2, Ιωάννινα 2, εξωτερικό UK 1).

Όλοι οι σύνεδροι (13 άντρες, 14 γυναίκες) ήταν πτυχιούχοι Ιατρικής, εξ αυτών 18 (66%) ήταν κάτοχοι τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών ή διδακτορικής διατριβής.

Ανά ειδικότητα συμμετείχαν μαιευτήρες- γυναικολόγοι (14, 52% συνολικά, ειδικευόμενοι (3), με τίτλο ειδικότητας (11, εξ αυτών 4 με εξειδίκευση εμβρυομητρικής), παιδίατροι (10, 37% συνολικά, ειδικευόμενοι (3), με τίτλο ειδικότητας (7, όλοι με εξειδίκευση παιδοκαρδιολογίας ή νεογνολογίας), καρδιολόγοι (2, 7/5%) και ακτινολόγοι 1 (3.5%), με εξειδίκευση επίσης. Η θέση εργασίας ήταν στο ΕΣΥ/ΑΕΙ (66%) ή στον ιδιωτικό τομέα (33%).

E. ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ (2D)

Κατά τη διάρκεια της διδακτορικής διατριβής, στον πληθυσμό μελέτης (όπως θα περιγράφεται στη συνέχεια) προσφέρθηκε βάση ενδείξεων α) βασική –εκτενής βασική απεικόνιση της καρδιαγγειακής ανατομίας στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης (ερευνητής 1) β) εξειδικευμένη απεικόνιση –εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα επί ενδείξεων (ερευνητής 2). Πρόσθετες πληροφορίες εξειδικευμένης απεικόνισης των νεογνών μετά τον τοκετό, που πραγματοποιήθηκαν επί ενδείξεων, καταγράφησαν επίσης εφόσον ήταν διαθέσιμες. Τόσο η βασική μελέτη όσο και η εξειδικευμένη μελέτη αποτελούν την συνιστώμενη δισδιάστατη απεικόνιση, έναντι της οποίας οι νέες τεχνικές θα συγκριθούν.

E1. Βασική-εκτενής βασική απεικόνιση ρουτίνας (Basic –Extended Basic Fetal Heart Imaging)

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για τη συνιστώμενη δισδιάστατη απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου, που γίνεται στο μέσο της κύησης κατά τη διάρκεια του ανατομικού υπερηχογραφήματος (γνωστό ως υπερηχογράφημα β-επιπέδου-anomaly scan) σε κάθε κύηση. Περιγράφηκε αναλυτικά στο γενικό μέρος της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Περιλαμβάνει την απεικόνιση και αξιολόγηση ανατομικών δομών και των μεταξύ τους σχέσεων που χαρακτηρίζουν την φυσιολογική ανατομία σε διαδοχικά επίπεδα εγκάρσιων τομών του εμβρυϊκού θώρακα (transverse views), από την ανώτερη κοιλιακή χώρα ως το μεσοθωράκιο. Περιληπτικά περιλαμβάνεται η αξιολόγηση στο επίπεδο των 4 κοιλοτήτων της εμβρυϊκής καρδιάς, αναφερόμενη ως βασική απεικόνιση (ιστορικά το πρώτο και μόνο επίπεδο απεικόνισης-4 chamber view) με τομές και στο επίπεδο του άνω επιγαστρίου (abdominal view). Με βάση τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες η βασική απεικόνιση συμπληρώνεται με πρόσθετα επίπεδα τομών (εκτενής βασική, extended basic), που περιλαμβάνουν την ανάδειξη των αναμενόμενων ανατομικών σχέσεων κατά την έξοδο των μεγάλων αγγείων από τις αντίστοιχες κοιλίες (χώρου εξόδου αριστερής και δεξιάς κοιλίας, LVOT-Ao /RV-PA views αντίστοιχα), και των μεγάλων αγγείων-τραχείας στο ανώτερο μεσοθωράκιο (τριών αγγείων, τριών αγγείων-τραχείας, 3 vessel –trachea views αντίστοιχα). Η τρέχουσα βασική-εκτενής βασική απεικόνιση ρουτίνας περιλαμβάνει δισδιάστατη (2D) μελέτη χωρίς και με χρήση έγχρωμου Doppler για την απεικόνιση-αξιολόγηση και της αιματικής ροής εντός των μελετούμενων δομών.

E2. Εξειδικευμένη απεικόνιση-Εμβρυικό Υπερηχοκαρδιογράφημα (Fetal Echocardiogram)

Η εξέταση περιλαμβάνει τόσο την λήψη των συνιστώμενων εγκάρσιων επιπέδων τομών (transverse views) της βασικής-εκτενούς βασικής απεικόνισης, όσο και τη λήψη πρόσθετων επιπέδων τομών, κάθετα στον επιμήκη άξονα της καρδιάς (short axis fetal heart views) και κατά την πορεία των μεγάλων αγγείων (aorta , ductal arch views). Η εξειδικευμένη απεικόνιση αληθούς χρόνου έγινε στην παρούσα μελέτη μόνο έπειτα από ενδείξεις και από εξειδικευμένο στην εμβρυική καρδιολογία ιατρό (ερευνητής 2) στα πλαίσια της υπομελέτης 3. Τα επίπεδα πρόσθετων τομών, παρουσιάστηκαν αναλυτικά στο γενικό μέρος. Η εξέταση έγινε με τη χρήση δισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης, χωρίς και με τη χρήση έγχρωμου Doppler, αλλά και πρόσθετων τεχνικών ανάλογα της ένδειξης (power Doppler, PW-Doppler, Tissue Doppler Imaging-TDI, M-Mode).

ΣΤ. ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ STIC/eSTIC (4D)

Εκτός της συνιστώμενης βασικής –εκτενούς βασικής δισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης ρουτίνας, στο σύνολο του πληθυσμού μελέτης, έγινε και πρόσθετη λήψη τρισδιάστατων όγκων STIC κατά τη διάρκεια της ίδιας υπερηχογραφικής εξέτασης, αποθήκευση και εξαγωγή τους ως ανώνυμα δεδομένα με ακόλουθη ανασύσταση και αξιολόγησή τους (τρειςδιάστατη μελέτη, STIC), όπως παρουσιάζεται αναλυτικότερα στη συνέχεια. Η τελική ανασύσταση και αξιολόγηση σε δεύτερο χρόνο των αποθηκευμένων όγκων που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια προηγηθείσας εξέτασης αποτελεί τη νέα, υπό αξιολόγηση, υπερηχογραφική τεχνική (4D STIC) της παρούσας μελέτης.

ΣΤ1. Λήψη-αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων STIC/eSTIC

Μετά την ολοκλήρωση κάθε δισδιάστατης υπερηχογραφικής μελέτης, ένα ζευγάρι (ένα με B-Mode και ένα με έγχρωμο Doppler) τρισδιάστατων όγκων εμβρυϊκής καρδιάς αποθηκεύτηκε στο εκάστοτε σύστημα υπερήχων, χρησιμοποιώντας τόσο τη συμβατική όσο και την ηλεκτρονική ηχοβόλο κεφαλή (λήψη STIC και eSTIC όγκων αντίστοιχα) Η εναλλαγή των δύο ηχοβόλων κεφαλών για τη λήψη των αντίστοιχων όγκων (STIC και eSTIC, αντίστοιχα), γίνονταν άμεσα και διαδοχικά, διατηρώντας πανομοιότυπες ρυθμίσεις σάρωσης εικόνας, βάθους πεδίου και σχεδόν πανομοιότυπη εμβρυϊκή προβολή καρδιάς σε σχέση με τη δέσμη υπερήχων λόγω της γρήγορης εναλλαγής των ηχοβόλων κεφαλών.

Η έναρξη λήψης όγκων STIC (σάρωσης) έγινε πάντα από την εγκάρσια τομή του εμβρυϊκού θώρακα, στο επίπεδο των τεσσάρων κοιλοτήτων της καρδιάς. Η επιλογή χρόνου σάρωσης (7,5 έως 15 δευτερολέπτα) και το εύρος σάρωσης (συνήθης γωνία σάρωσης 15 έως 25 μοίρες), βασίστηκε στις συνιστώμενες εργοστασιακές προεπιλογές (pre-settings) ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα της επιτελούμενης εξέτασης (ηλικία κύησης εμβρύου). Οι συγκεκριμένες προεπιλογές (ανά τρίμηνο κύησης), με δυνατότητα προσαρμογής τους, επιτρέπουν η γωνία και χρόνος σάρωσης (και ο τρισδιάστατος όγκος STIC) να περιλαμβάνει το σύνολο των συνιστώμενων τομών βασικής και εκτενούς βασικής απεικόνισης, με αύξηση της έκτασης-χρόνου σάρωσης ανάλογα με εκτιμώμενο μέγεθος εμβρύου). Η γωνία κάθε σάρωσης STIC έτσι περιέλαβε σε κάθε λήψη εγκάρσιες τομές της εμβρυϊκής καρδιάς από την άνω κοιλιακή χώρα (προβολή τεσσάρων καρδιακών κοιλοτήτων και εξόδους αγγείων) συμπεριλαμβανομένου και του μεσοθωρακίου (κάτοψη τριών αγγείων και τραχείας).

Περαιτέρω εξαρτώμενες από το χρήστη βέλτιστες ρυθμίσεις του δισδιάστατου και έγχρωμου Doppler είχαν αποθηκευτεί ως προεπιλογές όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στη Φάση 1 (περίοδος εκμάθησης) της μελέτης, με ιδιαίτερη φροντίδα αντίστοιχες ρυθμίσεις να αφορούν τόσο τις προεπιλογές τόσο της δισδιάστατης όσο και της

τρισδιάστατης απεικόνισης. Γενικές ρυθμίσεις που αφορούν την τεχνικά ορθή λήψη όγκων STIC περιλαμβάνουν α) την βελτιστοποίηση της δισδιάστατης (2D) απεικόνισης (contrast, gain, depth κτλ), β) επιλογή προεπιλογής Fetal Cardiac γ) αύξηση συχνότητας δειγματοληψίας (frame rate), άνω των 75Hz (2D) ή άνω των 20Hz (color Doppler) γ) επιλογή γωνίας σάρωσης περίπου ίση με ηλικία κύησης εμβρύου +5-10 μοίρες δ) η περιοχή ενδιαφέροντος (ROI) να περιλαμβάνει όλο το θώρακα, ε) έλεγχος το έγχρωμο Doppler να καλύπτει μόνο τις κοιλότητες (Color Doppler submenu, Fall 4-5). Περαιτέρω ελάχιστονες προσαρμογές που χρειάστηκε να γίνουν σε κάθε δισδιάστατη εξέταση για τη βέλτιστη δυνατή απεικόνιση με βάση τις ιδιαίτερες συνθήκες κάθε μεμονωμένης απεικόνισης, γίνονταν αντίστοιχα και κατά τη διάρκεια της λήψης των τρισδιάστατων όγκων. Οι κοινές μεταβλητές, δισδιάστασης και τρισδιάστατης απεικόνισης αφορούσαν την συχνότητα (frequency, Mhz), το εστιακό βάθος (depth), τη χρήση αρμονικών συχνοτήτων (harmonic imaging), την επιλογή έγχρωμης κωδικοποίησης (color flow maps), καθώς και περαιτέρω μεταβλητών της υπερηχογραφικής απεικόνισης (flow resolution, artifact, line filter, line density, smooth rise, smooth fall, ensemble, balance, quality, WMF).

Κατά τη διάρκεια της λήψης του τρισδιάστατου όγκου STIC, ο ερευνητής αξιολόγησε την πιθανή παρουσία κινητικότητας του εμβρύου ή την παρουσία σημαντικών ηχοανακλάσεων στα πεδία σάρωσης, πριν την αποδοχή και μόνιμη αποθήκευση του εκάστοτε όγκου. Ο μέγιστος αριθμός προσπαθειών λήψης STIC όγκων στις ανωτέρω περιπτώσεις περιορίστηκε στις 4 προσπάθειες. Με την ολοκλήρωση κάθε υπερηχογραφικής μελέτης, είχε ληφθεί ένα ζεύγος όγκων STIC (χωρίς και με χρήση έγχρωμου Doppler, B-Mode και color D, αντίστοιχα), με κάθε μία τεχνική λήψης (STIC και eSTIC). Συνολικά 4 όγκοι STIC ήταν διαθέσιμοι: δύο ζεύγη χωρίς πληροφορίες αιματικής ροής (B-Mode STIC, B-Mode eSTIC) και δύο ζεύγη με έγχρωμες πληροφορίες αιματικής ροής Doppler χρώματος (color D STIC, color D eSTIC).

ΣΤ2. Εξαγωγή ανώνυμων τρισδιάστατων όγκων STIC/eSTIC

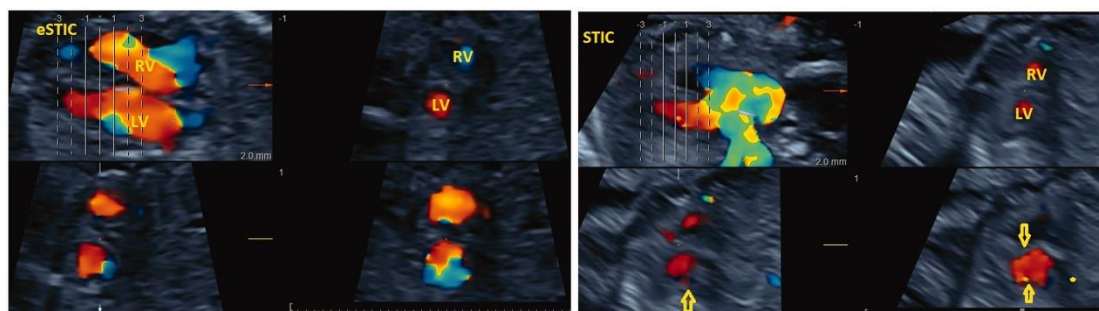
Μετά την αποθήκευση των όγκων STIC έγινε εξαγωγή τους ως ανώνυμη μελέτη (anonymized). Για κάθε υπερηχογραφική μελέτη, δημιουργήθηκε ένας ανώνυμος φάκελος με μοναδικό αριθμό ταυτότητας για την αποθήκευση των τεσσάρων ανώνυμων αρχείων όγκων STIC, ενός ζεύγους B-Mode 4DSTIC-eSTIC και ενός ζεύγους color 4DSTIC-eSTIC σε προσωπικό υπολογιστή (PC).

ΣΤ3. Ανασύσταση, αξιολόγηση όγκων STIC/eSTIC

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 1. Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας. Το σύνολο των φακέλων με όγκους STIC που ελήφθησαν από τον ερευνητή 1 και αντιστοιχούσαν σε κάθε φάση της έρευνας, μεταφέρθηκε με εξωτερικό σκληρό δίσκο (USB STIC) σε υπολογιστή (PC) με ενσωματωμένο το αντίστοιχο ανά περίοδο μελέτης λογισμικό ανασύστασης εικόνων 4D View, όπως περιγράφηκε ανωτέρω, για την αξιολόγηση της ικανότητας ανασύστασης συνιστώμενων τομών απεικόνισης (feasibility) , ποιοτικής αξιολόγησης και τελικής διάγνωσης από τον ερευνητή 2. Συνολικά 33 φάκελοι, που περιλάμβαναν 132 αρχεία STIC (33 B-Mode και 33 color STIC-eSTIC ζεύγη), ήταν διαθέσιμοι για αναδρομική off-line ανάλυση από τον ερευνητή 1, χρησιμοποιώντας το λογισμικό 4D View (Έκδοση 18, της GE Healthcare Austria GmbH). **Ποιοτική αξιολόγηση** Σε κάθε ένα διαθέσιμο όγκο STIC κάθε μελέτης καταγράφηκε α) η προβολή της εμβρυϊκής καρδιάς (γωνία μεταξύ μεσοκοιλιακού διαφράγματος και δέσμης υπερήχων 0-360 μοίρες, στο αρχικό επίπεδο σάρωσης A), β) η παρουσία παρεμβολών (artifacts) λόγω εμβρυϊκής κίνησης (ιδίως στα επίπεδα ανασύστασης B και γ) υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητας της εικόνας (σε κλίμακα τεσσάρων επιπέδων, 1 καλύτερη έως 4 μη διαγνωστική). Η αξιολόγηση των μεταβλητών β και γ έγινε χωριστά για κάθε ένα από τα τρία επίπεδα (A,B,C) ενός συγκεκριμένου αρχείου όγκου. Τέλος έγινε απευθείας υποκειμενική σύγκριση της ποιότητας

εικόνας μεταξύ των ζευγών eSTIC και STIC για κάθε ζεύγος όγκων (B -mode και color D), με τρεις επιλογές κατάταξης (STIC ανώτερο, eSTIC ανώτερο, και τα δύο ίσα), για καθένα από τα τρία επίπεδα (A,B,C). (Εικόνα 11, VIDEO διαθέσιμο Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison, supplementary material 2,3 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1752656>))

ΕΙΚΟΝΑ 11



Εικόνα 11. Σύγκριση έγχρωμου Doppler eSTIC vs STIC – επίπεδο B. Έγχρωμο Doppler eSTIC (αριστερά) και STIC (δεξιά), B-plane (άνω δεξιά και κάτω πλαίσια) ανακατασκευασμένων εικόνων που λαμβάνονται με ταχεία αλληλουχία κατά τη διάρκεια της ίδιας μελέτης, που αντιστοιχούν σε προβολές βραχέος άξονα των κοιλιών της εμβρυϊκής καρδιάς (LV: αριστερή κοιλία· RV: δεξιά κοιλία). Είναι προφανής η παραμόρφωση του κοιλιακού περιγράμματος στην ανακατασκευή B-επιπέδου (βέλη δεξιά) σε πλαίσια STIC με αποτέλεσμα την κατώτερη ποιότητα εικόνας σε σύγκριση με τα αντίστοιχα πλαίσια eSTIC B-plane.

Διαγνωστική ακρίβεια Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας, σε κάθε μελετώμενο όγκο έγινε αναλυτική αξιολόγηση αν η ανασύσταση ήταν ή όχι εφικτή, εάν συγκεκριμένες και βιβλιογραφικά συνιστώμενες λεπτομέρειες της εμβρυϊκής καρδιακής ανατομίας μπόρεσαν να καταδειχθούν επιτυχώς (ναι/όχι) και εάν εμφανίστηκαν φυσιολογικές (ναι/όχι). Η αξιολόγηση έγινε τόσο στο αρχικό επίπεδο σάρωσης (A) όσο και στα κάθετα μεταξύ τους και με επίπεδο A επίπεδα ανασύστασης (B, C), χωρίς (B-Mode) και με τη χρήση έγχρωμου Doppler (Color 2D). Απαραίτητες προσαρμογές στην ποιότητα της εικόνας των ανασυστάσεων τόσο στο B-Mode, όσο και στο color D

ήταν εφικτές με τη χρήση των αντίστοιχων λειτουργιών του λογισμικού (επιλογές ρύθμισης zoom, gain, contrast) για τη βέλτιστη ανάδειξη της υποκείμενης ανατομίας και πληροφοριών αιματικής ροής.

Αξιολόγηση αρχικού επιπέδου σάρωσης A. Η αναπαραγωγή των επιπέδων τομών στο επίπεδο αρχικής σάρωσης A, αντιστοιχεί πρακτικά σε «εικονική» εξέταση βασικής και εκτενούς βασικής υπερηχογραφικής μελέτης ρουτίνας [103], καθώς κατά τη λήψη του αντίστοιχου όγκου περιλαμβάνονται όλα τα συνιστώμενα επίπεδα τομών ενώ η ανασύσταση-αναπαραγωγή των εικόνων στο αρχικό επίπεδο σάρωσης A γίνεται με τις ίδιες ακριβώς συνθήκες υψηλής ποιότητας απεικόνισης που χαρακτηρίζουν τη δισδιάστατη σάρωση STIC. Το λογισμικό 4D View επιτρέπει την παράλληλα την επιλογή οποιουδήποτε μεταξύ των διαδοχικών επιπέδων και στο επίπεδο αρχικής εγκάρσιας σάρωσης, διατηρώντας τη βέλτιστη ευκρίνεια της δισδιάστατης αρχικής λήψης. Η αξιολόγηση ως εκ τούτου της διαγνωστικής ακρίβειας της 4D STIC μελέτης ξεκίνησε με την αξιολόγηση του αρχικού επιπέδου σάρωσης A. Ανάλογα με το επίπεδο ανασύστασης, ελέγχθηκαν α) η σχέση της αορτής και της κάτω κοίλης φλέβας σε σχέση με τη σπονδυλική στήλη και τη θέση του στομάχου (ανώτερο επιγάστριο-upper abdominal view), β) τα ανατομικά χαρακτηριστικά της απεικόνισης τεσσάρων κοιλοτήτων, περιλαμβανόμενων της συμμετρίας μεγέθους κόλπων-κοιλιών, θέση πρόσφυσης των κολποκοιλιακών βαλβίδων, απεικόνιση δύο πνευμονικών φλεβών, της κίνησης της μεμβράνης του ωοειδούς τρήματος και της παρουσίας ακέραιου μεσοκοιλιακού διαφράγματος (4 chamber view), γ) οι χώροι εξόδων των κοιλιών και οι συνδέσεις τους με τα αντίστοιχα μεγάλα αγγεία (LVOT-Ao και RV-PA views), και δ) η φυσιολογική απεικόνιση των τριών μεγάλων αγγείων και τραχείας.

Αξιολόγηση ανασυστάσεων επιπέδων B, C Τα ανακατασκευασμένα υπερηχογραφικά επίπεδα B και C επιτρέπουν την εικονική ανασύσταση πρόσθετων τομών, πρακτικά σε κάθε επίπεδο (με την επιλογή αντίστοιχων λειτουργιών περιστροφής άξονα όγκου σε 3 επίπεδα). Η ανασύσταση πρόσθετων επιπέδων απεικόνισης (που δεν ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της αρχικής εγκάρσιας

σάρωσης) είναι εφικτή. Τα πρόσθετα επίπεδα απεικόνισης που περιλαμβάνει η εξειδικευμένη απεικόνιση (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα) μπορεί θεωρητικά να ανασυσταθούν και να αξιολογηθούν. Έγινε ακόλουθα ανασύσταση α) επιπέδων του βραχέως άξονα της καρδιάς (short axis views), από την βάση ως την κορυφή (απεικόνιση μορφολογίας της μιτροειδούς, τριγλώχινας, αορτικής και της πνευμονικής βαλβίδας) και β) απεικόνιση κατά τον επιμήκη άξονα (sagittal views) του αρτηριακού πόρου (AD) και του αορτικού τόξου (AoA) [104].

Τελική διάγνωση Ο ερευνητής 2, έχοντας ολοκληρώσει για κάθε όγκο STIC ως ανωτέρω, έχοντας προς επιλογή και τη δυνατότητα ταυτόχρονης αξιολόγησης επιλεγμένων δομών και στα τρία κάθετα μεταξύ τους επίπεδα ή και της πολυεπίπεδης σύγχρονης απεικόνισης (στατικών εικόνων ή κινούμενων video loop, κατέληξε σε μία από τις ακόλουθες 4 τελικές διαγνώσεις α) φυσιολογική β) ενδεχόμενα παθολογική γ) παθολογική ανατομία δ) τεχνικά αδύνατη αξιολόγηση. Παράλληλα κατέγραψε και τον απαιτούμενο χρόνο ανάλυσης για κάθε όγκο STIC.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2- Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση. Διαφορές στη μεθοδολογία.

1. Σύγχρονη επιτέλεση βασικής και εξειδικευμένης δισδιάστατης μελέτης.

Κατά την υπομελέτη 2, οι δύο ερευνητές επιτέλεσαν διαδοχικά την βασική απεικόνιση (ερευνητής 1) και το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα (ερευνητής 2) στα ίδια περιστατικά (πληθυσμός μελέτης με ένδειξη παραπομπής για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα).

α. Βασική απεικόνιση

Ο ερευνητής 1 κατέγραψε αναλυτικά τη διάρκεια κάθε μελέτης, την παρουσία παθολογικών ευρημάτων και την υποκειμενική του εκτίμηση της ποιότητας απεικόνισης (σε 5 βάρη κλίμακα, 1: μη διαγνωστική, 2: ελλιπής, 3: μέτρια, 4: καλή, 5: άριστη απεικόνιση). Στο τέλος της δισδιάστατης μελέτης ο ερευνητής έκανε λήψη και αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων της εμβρυικής καρδιάς τόσο 2D

όσο και με προσθήκη color Doppler, με διαδοχική χρήση της συμβατικής (STIC) και ηλεκτρονικής (eSTIC) τρισδιάστατης κεφαλής (όπως σε υπομελέτη 1). Ο ερευνητής αποθήκευε από ένα έως 3 όγκους σε κάθε είδος μελέτης με μέγιστο διαθέσιμο χρόνο τρισδιάστατων λήψεων 10 λεπτών, και καταγραφή του απαιτούμενου χρόνου για τη λήψη όγκων με την τεχνική STIC και eSTIC χωριστά.

β. Εκτενής απεικόνιση (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα).

Η απεικόνιση από τον ερευνητή 2 βασίστηκε σε δισδιάστατη απεικόνιση (2D) με προσθήκη και έγχρωμου Doppler (color Doppler) καθώς και πρόσθετων τεχνικών (PW, power Doppler) και τη λήψη των εγκάρσιων τομών του εμβρυικού θώρακα όπως περιγράφησαν στην βασική απεικόνιση, αλλά και κάθετων τομών (sagittal) απεικόνισης του βραχέως άξονα της αριστερής κοιλίας, του χώρου εξόδου μεγάλων αγγείων, καθώς και του αορτικού τόξου και του τόξου του βοτάλειου πόρου (όπως στην υπομελέτη 2). Ο ερευνητής κατέγραφε αναλυτικά το χρόνο διάρκειας της αναλυτικής μελέτης, όπως και την παρουσία παθολογικών ευρημάτων.

Ανάλυση τρισδιάστατων όγκων (4D STIC). Η ανάλυση των αποθηκευμένων τρισδιάστατων μελετών έγινε από τον ίδιο ερευνητή, με την ίδια τεχνική και τις ίδιες μεταβλητές, καταγράφοντας την εφικτότητα και τον απαιτούμενο χρόνο για 4 συνολικά τύπους ανασύστασης (2D STIC, Color STIC, 2D eSTIC, color eSTIC) τόσο α) για τη βασική μελέτη, β) για τις πρόσθετες τομές του εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος και τους χρόνους ανάλυσης και χρόνου επιλογής του βέλτιστου όγκου από το σύνολο των διαθέσιμων).

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 3- Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία Διαφορές στη μεθοδολογία.

Συγκριτικές μετρήσεις από τον ίδιο ερευνητή.

Οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο ερευνητή (υποψήφιο διδάκτορα) μετά την ολοκλήρωση της κάθε μελέτης, από τις αποθηκευμένες στο σύστημα υπερηχοκαρδιογραφίας εικόνες. Ο ερευνητής κατέγραψε κάθε μία από τις τρεις

διαδοχικές μετρήσεις που πραγματοποίησε, για κάθε μέθοδο καταγραφής (2D, STIC, e-STIC) και για κάθε καρδιαγγειακή δομή της οποίας οι διαστάσεις μετρήθηκαν. Δομές των οποίων οι διαστάσεις μετρήθηκαν ήταν οι κολποκοιλιακές βαλβίδες μιτροειδής (MV) και τριγλώχινα (TV) και οι αρτηριακές βαλβίδες, αορτική (AoV) και πνευμονική (PV), μετρούμενες κατά τη διάνοιξή τους στο επίπεδο του δακτυλίου της κάθε βαλβίδας (στη διαστολή για τις κολποκοιλιακές, στη συστολή για τις αρτηριακές βαλβίδες).

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Κατά τη διάρκεια του θερινού σχολείου παρουσιάστηκαν οι βασικές αρχές υπερηχογραφικής απεικόνισης του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου, με στόχο τη βελτίωση της ανίχνευσης των εμβρυικών καρδιοπαθειών στα πλαίσια του συνήθους υπερηχογραφικού ελέγχου.

Βασικές γνώσεις εμβρυολογίας, συγγενών καρδιοπαθειών, ενδείξεων ειδικότερου διαγνωστικού ελέγχου, ασφάλειας των υπερήχων στην εγκυμοσύνη και σημασίας της προγεννητικής διάγνωσης παρουσιάστηκαν στις θεωρητικές διαλέξεις από διακεκριμένους προσκεκλημένους ομιλητές από ακαδημαϊκά Ιδρύματα της χώρας μας

Η πρακτική άσκηση περιέλαβε επίδειξη της τεχνικής βασικής μελέτης καρδιαγγειακής ανατομίας εμβρύου και ακολούθησε εικονική εξέταση ανώνυμων τρισδιάστατων υπερηχοκαρδιογραφημάτων, με τη χρήση ειδικού λογισμικού ανασύστασης τρισδιάστατων μελετών (STIC), στην αίθουσα υπολογιστών της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης.

Το θερινό σχολείο προσφέρθηκε δωρεάν για τους συμμετέχοντες, χωρίς αμοιβή για τους διδάσκοντες.

Το αναλυτικό πρόγραμμα παρουσιάζεται στον πίνακα 5

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΘΕΡΙΝΟΥ ΣΧΟΛΕΙΟΥ

SUMMER SCHOOL "INTRODUCTION IN 4D FETAL ECHOCARDIOGRAPHY"		
12th-16th September 2022 School of Medicine, Heraklion		
	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ-ΩΡΑ	ΤΙΤΛΟΣ	
ΔΕΥΤΕΡΑ 12.9.22 (απόγευμα)	Σύγχρονη διαδραστική τηλεεκπαίδευση (zoom platform)	
5.00-5.10	Εισαγωγή	
5.10-6.00	Υπερηχογραφία- Βασική θεωρία	
6.00-6.20	Υπερηχογραφία-Ασφάλεια εξέτασης	
6.20-6.40	Η ιστορία των υπερήχων στην Μαιευτική	
6.40-7.00	Προσδιορισμός Ηλικίας Κύησης-Βιομετρία	
7.00-7.30	3D US of fetal Thorax	
7.30-8.00	3D Fetal echocardiography	
ΤΡΙΤΗ 13.9.22 (απόγευμα)	Σύγχρονη διαδραστική τηλεεκπαίδευση (zoom platform)	
5.00-5.30	Προγεννητική διάγνωση ΣΚ-πλεονέκτημα επιβίωσης	
5.30-6.00	Προγεννητική διάγνωση και επιδημιολογία ΣΚ	
6.00-6.30	Εμβρυολογία Συγγενών Καρδιοπαθειών (ΣΚ)	
6.30-7.00	Ενδείξεις Εμβρικού Υπερηχοκαρδιογραφήματος	
7.00-8.00	Βασική απεικόνιση εμβρυικής καρδιάς	
ΤΕΤΑΡΤΗ 14.9.22 (πρωί)	Πρακτική άσκηση. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης	
9.30 πμ- 2.00μμ	4D View -ανασύσταση τρισδιάστατων όγκων STIC / εξομοίωση εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφικής εξέτασης	
ΠΕΜΠΤΗ 15.9.22 (πρωί)	Πρακτική άσκηση. Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης	
9.30 πμ – 2.00μμ	Επίδειξη λήψης όγκων STIC /ανασύστασης εικόνων σε 4D υπερηχογραφικά συστήματα * Industry supported session	
	Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών από συνέδρους -Διαδραστική συζήτηση	
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 16.9.22	Πρακτική άσκηση. Ιατρική Σχολή	

(πρωί)	Πανεπιστημίου Κρήτης	
9.30 πμ – 2.00μμ	4D View -ανασύσταση τρισδιάστατων όγκων STIC / εξομείωση εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφικής εξέτασης	
	Εξετάσεις πιστοποίησης συμμετεχόντων (βασική θεωρία)	

Στο τέλος του θερινού σχολείου πιστοποιήθηκε επάρκεια βασικών θεωρητικών γνώσεων και πρακτικών ικανοτήτων ανασύστασης των συνηστώμενων εικόνων βασικής υπερηχογραφικής απεικόνισης της εμβρυικής καρδιάς, με γραπτές εξετάσεις και ατομική εξέταση τεχνικής επάρκειας αντίστοιχα.

Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκαν βεβαιώσεις παρακολούθησης με αναγνώριση 2ECTS credits. Το επιστημονικό πρόγραμμα αξιολογήθηκε ως πρωτοπόρο από τις αντίστοιχες επιστημονικές εταιρείες (Ελληνικής Μαιευτικής –Γυναικολογικής Εταιρείας και Εταιρείας Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία) θέτοντας επίσης το εκπαιδευτικό πρόγραμμα υπό την αιγίδα

Στο τέλος του σεμιναρίου οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συμπληρώσουν ανώνυμο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης του σεμιναρίου (google forms).

Z. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Υπομελέτη 1. Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας.

Όλα τα δεδομένα της ανασύστασης των τρισδιάστατων όγκων που αφορούν τη δυνατότητα και ποιότητα ανασυστάσεων, χρόνο ανασύστασης, δυνατότητα ανασύστασης τομών βασικής –εκτενούς βασικής μελέτης (βασιζόμενη στις ανασυστάσεις επιπέδου A), δυνατότητα ανασύστασης πρόσθετων τομών εξειδικευμένου εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος (βασιζόμενη σε τροποποιημένες ανασυστάσεις επιπέδων B, C) και η τελική διάγνωση καταγράφηκαν αναλυτικά σε φύλο εργασίας XL, με αριθμητική κωδικοποίηση κάθε μεταβλητής για την ευκολότερη ακόλουθη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων (SPSS). Τα διαθέσιμα 4 αρχεία όγκων STIC κάθε μελέτης καταχωρήθηκαν σε 2 γραμμές εργασίας xls: Σε μία γραμμή καταχωρήθηκαν συνολικά τα αποτελέσματα της δισδιάστατης ανασύστασης των δύο σχετιζόμενων όγκων (B-Mode) κάθε μελέτης που ελήφθησαν με την τεχνική STIC και την τεχνική eSTIC. Σε μια επόμενη γραμμή καταχωρήθηκαν αντίστοιχα τα αποτελέσματα της ανασύστασης των δύο σχετιζόμενων όγκων (Color D) κάθε μελέτης που ελήφθησαν με την τεχνική STIC και την τεχνική eSTIC. Οι στήλες του πίνακα αντιστοιχούν στις μεταβλητές που καταγράφηκαν και κωδικοποιήθηκαν αριθμητικά, με τον ίδιο αριθμό μεταβλητών να αφορούν την κάθε τεχνική (STIC/ eSTIC).

Πρόσθετες μεταβλητές που καταχωρήθηκαν (και στις δύο γραμμές κάθε μελέτης) με την ολοκλήρωση όλων των αναλύσεων και καταχωρήσεων από τον ερευνητή A, περιέλαβαν πρόσθετες πληροφορίες όπως δημογραφικά δεδομένα κύησης (ηλικία κύησης, τρίμηνο κύησης), την τελική διάγνωση της συμβατικής δισδιάστατης απεικόνισης (με βάση πληροφορίες αρχείου ερευνητού 1) όπως και πρόσθετων διαγνώσεων πρόσθετων απεικονίσεων κατά την κύηση (εμβρυικό υπερηχογράφημα) ή και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα μετά τον τοκετό (με βάση πληροφορίες αρχείου ερευνητού 2).

Συνολικά 99 στήλες μεταβλητών καταχωρήθηκαν για κάθε γραμμή στο φύλλο εργασίας xls, για την υπομελέτη 1, με διατήρηση της αντίστοιχης κατηγοριοποίησης στο αντίστοιχο φύλλο στατιστικής επεξεργασίας SPSS (**Παράρτημα**)

Υπομελέτη 2 Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Καταχώρηση μίας γραμμής για κάθε περιστατικό που αξιολογήθηκε, με καταγραφή σε στήλες α) ανώνυμων δημογραφικών δεδομένων (περιλαμβανόμενης της ένδειξης παραπομπής για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα, ηλικίας κύησης) β) μεταβλητών της διαδοχικής δισδιάστατης υπερηχογραφικής αξιολογήσεως από κάθε ερευνητή (χρόνος, ποιότητα απεικόνισης, τελική διάγνωση), γ) μεταβλητών αναφορικά με ανασύσταση τρισδιάστατων όγκων (με ή χωρίς έγχρωμο Doppler) για κάθε τύπο εξέτασης (STIC/eSTIC). Οι μεταβλητές ήταν αριθμητικά λιγότερες σε σχέση με υπομελέτη 1, περιέλαβαν κυρίως την εφικτότητα ή μη της ανασύστασης κάθε όγκου συνολικά και την καταγραφή των χρόνων ανασύστασης ανά επίπεδο απεικόνισης (βασική μελέτη, πρόσθετες τομές εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος). Συνολικά 42 στήλες μεταβλητών καταχωρήθηκαν για κάθε γραμμή στο φύλλο εργασίας (**Παράρτημα**)

Υπομελέτη 3. Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Καταχώρηση μιας γραμμής για κάθε μελέτη, με καταγραφή σε στήλες των τριών διαδοχικών μετρήσεων και του μέσου όρου τους, για κάθε μία από τις 4 βαλβίδες των οποίων οι διαστάσεις μετρήθηκαν από τον ερευνητή 1. Συνολικά 53 στήλες μεταβλητών καταχωρήθηκαν για κάθε γραμμή στο φύλλο εργασίας

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια επάρκειας βασικών γνώσεων επιτέλεσης βασικής υπερηχογραφικής μελέτης ρουτίνας, και ερωτηματολόγιο ανώνυμης αξιολόγησης του εκπαιδευτικού προγράμματος στο τέλος του θερινού

σχολείου (google form). Η ικανότητα χρήσης του λογισμικού ανασύστασης εικόνων και ορθής επιλογής και αναγνώρισης των απαιτούμενων ανατομικών δομών σε κάθε ένα από τα πέντε συνιστώμενα επίπεδα τομών ελέγχονταν καθόλη τη διάρκεια της πρακτικής άσκησης από τον επιστημονικά υπεύθυνο του θερινού σχολείου. Όλοι οι συμμετέχοντες, ανεξάρτητα επιπέδου βασικής εκπαίδευσης στο τέλος του σεμιναρίου αξιολογήθηκαν ως ικανοί να αναγνωρίζουν τα επίπεδα συνιστώμενων τομών και τις ανατομικές δομές σε ανάλυση ανώνυμων όγκων φυσιολογικών εμβρυικών υπερηχοκαρδιογραφημάτων. Οι πλέον έμπειροι ήταν σε θέση να αναγνωρίσουν σωστά την παθολογική ανατομία κατά την επίδειξη αντίστοιχων περιστατικών.

ΣΤ. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Έπειτα από την καταχώρηση των δεδομένων σε φύλλα εργασίας Χ1 όπως παραγράφηκε ανωτέρω, και την κωδικοποίηση των ποιοτικών μεταβλητών σε ποσοτικές, έγινε εξαγωγή των δεδομένων σε πρόγραμμα στατιστικής επεξεργασίας SPSS (SPSS 18.0, SPSS 26) με διατήρηση της αριθμητικής κωδικοποίησης των ποιοτικών μεταβλητών.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 1 Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας. Συγκρίθηκαν το συνολικό, το αναλόγως με την ηλικία κύησης και το αναλόγως με την απεικονιστική μέθοδο ποσοστό επιτυχίας των αναλύσεων με STIC και eSTIC. Για τη σύγκριση της απόδοσης του STIC έναντι του eSTIC χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλες δοκιμές (Crosstabs Chi square test, Odds ratio, Mc Nemar test, paired t-test). Η τιμή Kappa υπολογίστηκε ως δείκτης του επιπέδου διαγνωστικής συμφωνίας μεταξύ των μεθόδων. Οι off-line διαγνώσεις με το STIC και το eSTIC συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες διαγνώσεις με 2D υπερηχογραφή και τα παθολογικά καρδιακά ευρήματα με την τελική επιβεβαιωτική διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής ή/και νεογνικής υπερηχοκαρδιογραφίας

(όπου η πληροφορία ήταν διαθέσιμη). Τιμή p-value <,05 θεωρήθηκε ως το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2 Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση. Για τη σύγκριση του συνολικού χρόνου της τρισδιάστατης μελέτης με την δισδιάστατη αληθούς χρόνου, προστέθηκαν ο χρόνος λήψης και ο χρόνος ανασύστασης των εικόνων, ως συνολικός χρόνος κάθε τρισδιάστατης μελέτης. Η σύγκριση των χρόνων ανασύστασης εικόνων μεταξύ των τεχνικών STIC (STIC , eSTIC) και κάθε μίας με τον χρόνο της δισδιάστατης μελέτης έγινε με χρήση paired tests (Wilcoxon signed rank test, paired t-Test, ανάλογα με την κατανομή των μεταβλητών). Η αξιολόγηση του βαθμού συμφωνίας μεταξύ των μεθόδων (εφικτότητα, φυσιολογικά ευρήματα, διχοτομική μεταβλητή ναι/όχι) έγινε με χρήση Chi-square.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 3. Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

A. Μεταβλητότητα Μετρήσεων. Ως δείκτης μεταβλητότητας μετρήσεων του ίδιου ερευνητή (intraobserver variability) για κάθε μέθοδο μέτρησης εικόνων και για κάθε μελετηθείσα δομή χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης I.C.C (intraclass correlation coefficient) με βάση μετρήσεις Anova Analysis Mean Square και ακόλουθης εξαγωγής ICC (XL, <https://www.statology.org/intraclass-correlation-coefficient-excel/>). Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων θεωρήθηκε άριστη σε τιμές ICC > 0.9, καλή: 0.75-0.9, μέτρια: 0.5-0.75, φτωχή <0.5.

B. Σύγκριση δισδιάστατων και τρισδιάστατων μετρήσεων. Για κάθε ανατομική δομή που μελετήθηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων που λήφθηκαν με κάθε μέθοδο καταγράφηκε ως τελική μέτρηση της συγκεκριμένης δομής με τη συγκεκριμένη μέθοδο. Για την αξιολόγηση της ύπαρξης στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των μετρήσεων κάθε δομής με τις τρεις διαφορετικές τεχνικές (2D, STIC, e-STIC) για τις περιπτώσεις που αξιολογήθηκαν, χρησιμοποιήθηκε ανάλυση σχετιζόμενων μετρήσεων (related samples Friedman's test και paired –T test για συγκρίσεις κατά

ζεύγη), με τιμή $p < 0.05$ ως όριο στατιστικά σημαντικών διαφορών. Ο βαθμός συσχέτισης των μετρήσεων που προκύπτουν από κάθε μέθοδο, ανά ζεύγη μεθόδων (2D vs STIC, 2D vs e-STIC, STIC vs e-STIC), αξιολογήθηκε με το δείκτη συσχέτισης R^2 (R square) της γραμμικής συσχέτισης των μετρήσεων (Linear Regression Analysis). Η ανάλυση έγινε με λογισμικό SPSS 26.

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς Σύνοψη (περιγραφική) των αποτελεσμάτων της ποιοτικής αξιολόγησης του σεμιναρίου από τους συμμετέχοντες (google forms). Το ανώνυμο ερωτηματολόγιο κατέγραψε ως 5-βάθμια κατηγορική μεταβλητή (ordered categorical, 1 διαφωνώ πλήρως/ δεν μου άρεσε καθόλου, έως 5 συμφωνώ απόλυτα/ εξαιρετικό) το βαθμό ικανοποίησης των συμμετεχόντων, με ελεύθερο πεδίο κειμένου επίσης διαθέσιμο για πρόσθετα σχόλια, κριτική κτλ. Το ερωτηματολόγιο (με τα αποτελέσματα) παρουσιάζεται στο Παράρτημα.

Z. ΗΘΙΚΗ-ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ

Κατά την υποβολή και έγκριση της διδακτορικής διατριβής δεν απαιτήθηκε έγκριση από επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας καθώς πρόκειται για την ανάλυση ανώνυμων δεδομένων από υπερηχογραφικό έλεγχο που γίνεται με κλινικές ενδείξεις. Η δισδιάστατη υπερηχογραφική μελέτη στην οποία βασίζεται η λήψη των εικόνων των τρισδιάστατων όγκων είναι ασφαλής για το έμβρυο, ενώ οι αρχές της ελαχιστοποίησης της έκθεσης σε ακουστική ενέργεια (ALARA) όπως εκφράζονται με τους θερμικούς (TI index) και μηχανικούς (MI index) δείκτες που καταγράφονται στην εξέταση στα συστήματα υπερηχογραφίας βρίσκουν αντίστοιχη εφαρμογή και κατά τη λήψη των δισδιάστατων εικόνων που αποτελούν τη βάση της τρισδιάστατης ανασύστασης. Τα συστήματα υπερηχογραφίας που χρησιμοποιήθηκαν πληρούν τις Ευρωπαϊκές προδιαγραφές αντίστοιχης ιατρικής απεικόνισης. Σε όλες τις περιπτώσεις η λήψη δεδομένων γίνονταν έπειτα από ενημέρωση και συγκατάθεση

των οικογενειών για τους σκοπούς της μελέτης και την αποθήκευση-επεξεργασία ως ανώνυμων δεδομένων των τρισδιάστατων εξετάσεων. Η χρήση της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας τόσο στα πλαίσια βασικής εξέτασης (και τηλεδιάγνωσης) (AIUM) [80] όσο και ως συμπληρωματικής εξέτασης κατά τη διάρκεια της εξειδικευμένης απεικόνισης (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα) επί ενδείξεων (AIUM, AHA, ISUOG) [41, 79, 80], αποτελεί συμπληρωματική και αποδεκτή μέθοδο απεικόνισης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες, παρά το γεγονός ότι η ακριβής διαγνωστική της συμβολή δεν είναι επακριβώς τεκμηριωμένη.

Η αποθήκευση των δεδομένων ως ανώνυμα αρχεία από τον ερευνητή 1 και η μεταφορά τους σε συγκεκριμένο ηλεκτρονικό υπολογιστή του ερευνητή 2, με ηλεκτρονικό μέσο αποθήκευσης (USB-κάρτα), με αυστηρή αποφυγή ανάρτησης ή ανταλλαγής δεδομένων μέσω διαδικτύου. Η πρόσβαση στο συγκεκριμένο αρχείο του υπολογιστή προστατεύτηκε πρόσφατα με πρόσθετο κωδικό πρόσβασης, ο υπολογιστής είναι ατομικής και αποκλειστικής χρήσης του ερευνητή, ευρισκόμενος στο ατομικό γραφείο του εργασίας, στο οποίο πρόσβαση έχει μόνο ο ίδιος.

Μετά την εφαρμογή του Γενικού Κανονισμού για την Προστασία των Δεδομένων GDPR, λήφθηκε πρόσφατη έγκριση από τον Ιατρικό Σύλλογο Χανίων, για το τμήμα της έρευνας που αφορούσε τη λήψη δεδομένων στο ιδιωτικό ιατρείο του υποψήφιου διδάκτορα (717/19) καθώς και από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ΠαΓΝΗ (658, 13.11.19 απόφαση ΔΣ) για την αντίστοιχη λήψη δεδομένων από το Παιδοκαρδιολογικό Ιατρείο-Ιατρείο Εμβρυικής Καρδιολογίας, Μονάδας Παιδοκαρδιολογίας Παιδιατρικής Κλινικής ΠαΓΝΗ.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ Τόσο ο υποψήφιος διδάκτωρας όσο και τα μέλη της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής διατριβής δηλώνουν ότι δεν έχουν καμία άμεση ή έμμεση σύγκρουση συμφερόντων.

Αναλυτικότερα, ο εξοπλισμός (σύστημα υπερηχογραφίας) που χρησιμοποιήθηκε για τους σκοπούς της μελέτης (φάση εκμάθησης, υπομελέτη 1, υπομελέτη 3) είναι ιδιόκτητος εξοπλισμός του υποψήφιου διδάκτορα, ως ιατρός γυναικολόγος με

εξειδίκευση στην εμβρυομητρική, απαραίτητος για την καθημερινή άσκηση του κλινικού του έργου. Το τμήμα της έρευνας (υπομελέτη 2) που υλοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός που διατέθηκε χωρίς κόστος από την εταιρεία GE Healthcare, για βραχύ χρονικό διάστημα, ως demo σύστημα (βραχείας δοκιμής) μετά από σχετική έγκριση ΠαΓΝΗ. Αντίστοιχο demo σύστημα υπερηχογραφίας διατέθηκε από την ίδια εταιρεία, για μια ημέρα, παρουσία τεχνικών της εταιρείας, χωρίς κόστος για την Ιατρική Σχολή, για τις ανάγκες εκπαίδευσης κατά τη διάρκεια του θερινού σχολείου εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας (υπομελέτη 4) Το λογισμικό ανασύστασης των εικόνων που χρησιμοποιήθηκε 4D STIC ήταν demo εκδόσεις (δωρεάν), με απενεργοποιημένες τις προηγμένες δυνατότητές του (όχι τις βασικές που σχετίζονταν με την παρούσα μελέτη). Τα συστήματα υπολογιστών και το λογισμικό επεξεργασίας SPSS που χρησιμοποιήθηκαν ανήκαν στον ερευνητή 2. Τα έξοδα διεθνούς δημοσίευσης (ως ελεύθερης πρόσβασης δημοσίευση) στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής (επισυναπτόμενη στο παράρτημα) καλύφθηκαν από τους συγγραφείς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 1 Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας.

Τα 33 μαιευτικά υπερηχογραφήματα πραγματοποιήθηκαν σε μέσο όρο ηλικίας 23 (με εύρος από 13 μέχρι 31) εβδομάδων κύησης. Οκτώ (24%) ήταν πρώιμης (<18^η εβδομάδα), είκοσι (61%) ήταν μέσης (18^η-26^η εβδομάδα) και πέντε (15%) ήταν προχωρημένης (>27^η εβδομάδα κύησης). Επτά έμβρυα είχαν ανώμαλα ηχογραφικά ευρήματα, έξι από τα οποία επιβεβαιώθηκαν με εμβρυϊκή ή/και νεογνική υπερηχοκαρδιογραφία. Λεπτομέρειες παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

Τα αρχεία όγκων με eSTIC ήταν μεγαλύτερου μεγέθους (63 Mbytes έναντι 37 Mbytes) και υψηλότερης χρονικής ανάλυσης (37 Hz έναντι 24 καρτέ ανά δευτερόλεπτο) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα ζεύγη όγκων STIC ($p < .001$).

Η γωνία του καρδιακού άξονα στο αρχικό επίπεδο σάρωσης (A-plane) ήταν σχεδόν πανομοιότυπη (189 έναντι 200 μοιρών, $p = .183$) στην σάρωση με eSTIC και με STIC. Η σπονδυλική στήλη ήταν ευνοϊκά κάτω σε 15 από τις 33 μελέτες (45%), με μόνο 7 (21%) στη βέλτιστη θέση μεταξύ 5^{ης} και 7^{ης} ώρας [105]. Κίνηση του εμβρύου κατά την σάρωση παρατηρήθηκε λιγότερο συχνά στην απόκτηση eSTIC σε σύγκριση με το STIC (12 έναντι 20 από τις 66 συνολικά περιπτώσεις, O.R:7.0, 95% CI: 1.7-27.2, $p = .002$).

Η υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητας της εικόνας τεκμηριώθηκε ως ανώτερη στην eSTIC σε σύγκριση με την ανάλυση STIC, στο αρχικό επίπεδο σάρωσης A (1,45 έναντι 1,67, $p = .022$) καθώς και στα ανακατασκευασμένα επίπεδο σάρωσης B (2,44 έναντι 2,79, $p = .008$) και επίπεδο σάρωσης C (3,56 έναντι 3,77, $p = .015$). Η μέση ποιότητα των ανακατασκευασμένων εικόνων (μέσος όρος των βαθμολογιών ποιότητας εικόνας στα τρία επίπεδα) ήταν επίσης ανώτερη στο eSTIC σε σύγκριση με το STIC (1,94 έναντι 2,27, $p = .006$)

Το eSTIC συσχετίστηκε με ανώτερη ποιότητα εικόνας σε άμεση σύγκριση των ζευγών όγκων σε 22 (33%), 39 (59%) και 21 (32%) όγκους, στα επίπεδα A, B και C, αντίστοιχα, με τις υπόλοιπες περιπτώσεις να ταξινομούνται είτε ως παρόμοιας ποιότητας είτε υπέρ του STIC (<10% σε κάθε επίπεδο) όπως παρουσιάζεται στον **Πίνακα 7**. Η επιτυχία στην ανακατασκευή των εμβρυϊκών υπερηχοκαρδιογραφικών τομών και στην αναγνώριση των μορφολογικών λεπτομερειών παρουσιάζεται στον **Πίνακα 8**. Το eSTIC ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην αναδημιουργία εμβρυϊκών υπερηχοκαρδιογραφικών τομών που λήφθηκαν κανονικά από οβελιαία και λοξά επίπεδα εικόνας, όπως οι προβολές του αρτηριακού πόρου και του αορτικού τόξου. Συνολικά, η ανάλυση eSTIC παρείχε διαγνωστικές ανακατασκευές όγκων συχνότερα σε σύγκριση με το STIC σε 55 από 66 (83,3%) έναντι 52 από 66 (78,8%). Η μέθοδος απεικόνισης και η ηλικία κύησης επηρέασαν ομοίως τις επιδόσεις του eSTIC και του STIC: συνολικά, η ανάλυση με το B-Mode ήταν λιγότερο επιτυχής [$n = 49$ (75, 8%)/ $n = 48$ (72, 2%)] από το Color Doppler [$n = 60$ (90, 9%)/ $n = 56$ (84, 8%)], με το eSTIC/ και STIC αντίστοιχα. Οι σαρώσεις ενδιάμεσης εβδομάδας κύησης ήταν συχνότερα διαγνωστικές [$n = 38$ (95%)/ $n = 38$ (95%)] σε σύγκριση με τις πρώιμης εβδομάδας σαρώσεις [$n = 8$ (62, 5%)/ $n = 10$ (50%)] και τις σαρώσεις προχωρημένης εβδομάδας κύησης [$n = 7$ (70%)/ $n = 6$ (60%)], τόσο με το eSTIC όσο και με το STIC. Ο πίνακας 6 συνοψίζει την εφικτότητα της κάθε προσέγγισης, ανάλογα με την ηλικία κύησης και τις μεθόδους απεικόνισης.

Ο μέσος χρόνος της off-line ανάλυσης ήταν παρόμοιος και για τις δύο προσεγγίσεις (4,94 λεπτά, εύρος 2-12 έναντι 4,96 λεπτά, εύρος 2,2-9,3 λεπτά, για STIC και eSTIC, αντίστοιχα, $p = .896$).

Οι μελέτες ορίστηκαν ως φυσιολογικές ή παθολογικές (συμπεριλαμβανομένων των οριστικών παθολογικών και πιθανώς παθολογικών). Υπήρξαν 40 σύμφωνες ερμηνείες (φυσιολογικές: 24, παθολογικές: 16) σε σύγκριση με 8 διαφωνίες (4 παθολογικές από κάθε προσέγγιση), υποδεικνύοντας σχετικά καλή συμφωνία ($\kappa = 0,657$, $p < .001$).

Συγκρίθηκαν οι διαγνώσεις του αρχικού 2D υπερηχογραφήματος μαζί με τις αντίστοιχες διαγνώσεις eSTIC και STIC (με απεικόνιση B-Mode και με color Doppler) αλλά και την επιβεβαιωτική διάγνωση με εμβρυϊκό ή/και νεογνικό υπερηχοκαρδιογράφημα για κάθε περίπτωση (Πίνακας 6). Και στις έξι περιπτώσεις εμβρυϊκών καρδιακών παραλλαγών/ανωμαλιών, τόσο το STIC όσο και το eSTIC κατέγραψαν επίσης την παρουσία των παθολογικών ευρημάτων: σε τέσσερις περιπτώσεις είχαν σύμφωνες διαγνώσεις και σε δύο περιπτώσεις η ανάλυση 4D STIC παρείχε πρόσθετη ήσσονος σημασίας (παρουσία οπισθοοισοφαγικής πορείας του αρτηριακού πόρου και παρεκκλίνουσα αριστερή υποκλείδιο αρτηρία από δεξιό αορτικό τόξο) αλλά και μείζονος σημασίας πληροφορίες (παρουσία κολποκοιλιακού ελλείματος), σε σύγκριση με τις διαγνώσεις του αρχικού 2D B επιπέδου υπερηχογραφήματος ρουτίνας. Οι διαφορετικές διαγνώσεις μεταξύ 2D και STIC/eSTIC περιέλαβαν μικρά μεσοκοιλιακά ελλείματα που ανιχνεύθηκαν μόνο κατά τη διάρκεια της offline ανακατασκευής όγκων με έγχρωμο 4D Doppler STIC (**Εικόνα 12**, VIDEO διαθέσιμο Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison, supplementary material 1 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1752656>))

Πίνακας 6. Διαγνωστική συμφωνία μεταξύ STIC, e STIC και βασικής υπερηχογραφικής (δισδιάστατης μελέτης) /τελικής διάγνωσης

CASE	GW†	MODE‡	Anomaly Scan/Confirmation diagnosis	STIC diagnosis	eSTIC diagnosis
1	13	2D	Normal	Susp. AVSD	Failed
		C	Normal	Normal	Normal
2	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Normal	Failed
3	13	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
4	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
5	13	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
6	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
7	14	2D	Normal	Failed	VSDm,
		C	Normal	VSDm	Failed
8	14	2D	Early scan only / not available	Failed	Susp. AVSD, Ventric. & GA dispr.
		C	Early scan only-TR/not available	Failed	GA dispr. (PA no flow)
9	22	2D	Normal	VSDm	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
10	22	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
11	22	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
12	22	2D	RAO / RAO	RAO	RAO
		C	RAO / RAO	RAO, susp. VSDperim.	RAO, retr. PDA
13	23	2D	CCAM dextroposition/CCAM dextroposition	CCAM dextroposition	CCAM dextroposition
		C	CCAM dextroposition/CAM dextroposition	CCAM dextroposition	CCAM dextroposition
14	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
15	23	2D	Normal	Susp. VSDperim.	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
16	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
17	23	2D	Normal	VSD	Normal
		C	Normal	Normal	VSDm
18	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
19	23	2D	Normal	GA not visualized	Failed
		C	Normal	Normal	Normal
20	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDperim & VSDm	VSD perim and VSDm
21	23	2D	Normal	Susp. PS, GA dispr., Aorta not visualized	Susp. PS, GA dispr. (AO < PA),VSDm
		C	Normal	Susp. PS, GA dispr. (AO < PA)	Susp. PS, GA dispr. (AO < PA),VSDm
22	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	GA dispr. (Ao > PA), VSDperim	GA dispr. (Ao > PA)
23	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
24	23	2D	Normal	VSDm	Failed
		C	Normal	VSDm	Normal
25	23	2D	RAO/ RAO, ε,DA, ALSCA	Susp. RAO	RAO
		C	RAO/ RAO, ε,DA, ALSCA	RAO, ε,DA, ALSCA	RAO, ε,DA, ALSCA, VSDm
26	23	2D	Susp. CoA/unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia
		C	Susp. CoA/unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia, MR, TR
27	23	2D	TR/TR	Failed	Normal
		C	TR/TR	TR	TR
28	24	2D	PLSVC/PLSVC, GA dispr. Ao < PA	GA dispr. (Ao < PA), susp. VSDperim.	Dilated CS, GA dispr. Ao < PA, susp. VSDperim.
		C	PLSVC / PLSVC, GA dispr. Ao < PA	TR, PLSV, GA dispr. Ao < PA	Dilated CS, PLSVC, VSDm
29	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
30	31	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Failed
31	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
32	31	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
33	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	MR

: † GW: Gestational week; ‡ MODE: B Mode: B Mode Imaging, Colord: Color Doppler ALSCA: aberrant left subclavian artery, Ao: aorta, Aoarch: Aortic Arch, ASD: atrial septal defect, AVSD: atrioventricular septal defect, CCAM: congenital cystic adenomatous malformation lung, CS: coronary sinus, GA dispr: great artery disproportion, MR: mitral regurgitation, PA:

pulmonary artery, PLSVC: persistent left superior vena cava, PS: valvar pulmonary stenosis, RAO: right aortic arch, r.DA: retroesophageal arterial duct, susp.: suspected finding, TR: tricuspid regurgitation, Ventr disrp: ventricular disproportion, VSD: ventricular septal defect (VSDm: muscular, VSDper.:perimembranous)

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σύγκριση ποιότητας εικόνας σε ανασυστάσεις ζευγών STIC/Estic

STIC plane	eSTIC better N (%)	STIC better N (%)	Both equal N (%)
A plane	22 (33.3)	6 (9.1)	38 (57.6)
B plane	39 (59.1)	7 (10.6)	20 (30.3)
C plane	21 (31.8)	5 (7.6)	40 (60.6)

STIC, Spatial Temporal Image Correlation; A plane-original transverse image acquisition plane (x-axis), B plane-reconstructed sagittal plane (y-axis), C plane-reconstructed coronal plane (z-axis).

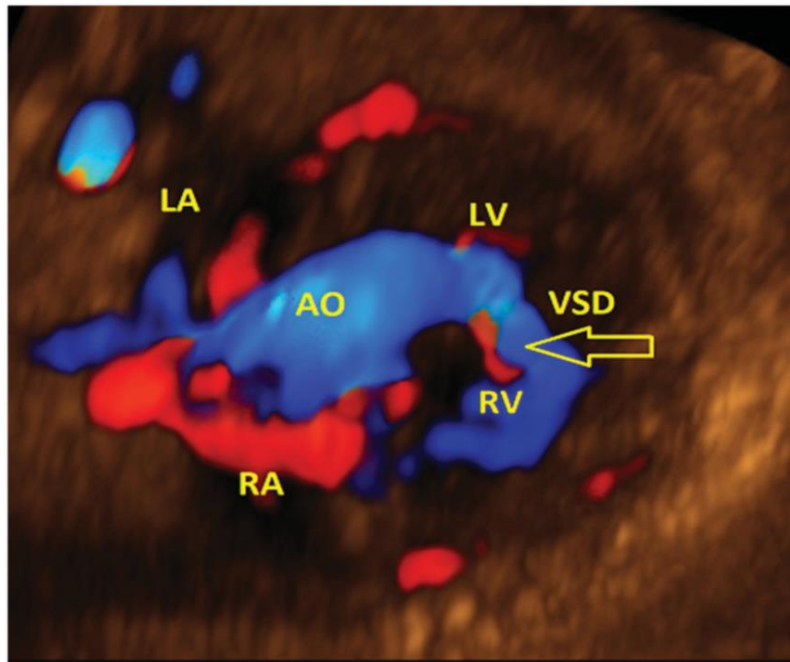
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σύγκριση ζευγών STIC και eSTIC στην ανάδειξη ανατομικών

δομών (B-Mode) και ροών (Color Doppler) εμβρυικών καρδιαγγειακών δομών.

Fetal echocardiography features†	STIC (N)	%	eSTIC (N)	%	p-Value
B-mode imaging (B-mode/Color flow removed, 66 pairs)					
Abdominal situs	62	93.9	63	95.5	n.s
Four chamber view	59	89.4	58	87.9	n.s
AV-valve offset	49	74.2	51	77.3	n.s
Atrial Symmetry	60	90.9	61	92.4	n.s
Ventricular Symmetry	60	90.9	62	93.9	n.s
Ventricular Septum	50	75.8	50	75.8	n.s
Foramen ovale	50	75.8	50	75.8	n.s
Pulmonary veins	47	71.2	51	77.3	n.s
LVOT view*	45	68.2	55	83.3	.013
Aortic valve morphology*	22	33.3	36	54.5	.004
Arterial crossover transv.	50	75.8	57	86.4	n.s
High short axis view of fetal heart*	23	34.8	43	65.2	.001
RVOT view*	56	84.8	63	96.5	.039
Sagital ductal arch*	27	40.9	45	68.2	.004
Pulmonary valve morphology	28	42.2	34	51.5	n.s
Great artery symmetry	56	84.8	61	92.4	n.s
Three vessel -trachea	52	78.8	59	89.4	n.s
Sagital aortic arch*	44	66.7	56	84.8	.004
Color Doppler imaging (33 pairs)					
MV flow	32	97	32	97	n.s
TV flow	32	97	32	97	n.s
AO flow	26	78.8	29	87.9	n.s
PA flow	29	87.9	31	93.3	n.s
Arterial duct flow	26	78.8	25	75.8	n.s
3 Vessel -trachea view	27	81.8	29	87.9	n.s

*Ao: aorta, LV: left ventricle, MV: mitral valve, TV: tricuspid valve, DA: arterial duct, PA: pulmonary artery, RV: right ventricle * significant differences in paired comparison of STIC- eSTIC performance (Mc Nemar test)*

ΕΙΚΟΝΑ 12. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία – 4D STIC (Color Doppler) ανασύσταση



Εικόνα 12. Ανάλυση off-line έγχρωμου Doppler eSTIC: έλλειμα μυϊκού μεσοκοιλιακού διαφράγματος (βέλος). LA: αριστερός κόλπος. RA: δεξιός κόλπος. LV: αριστερή κοιλία. RV: δεξιά κοιλία. AO: Αορτή. VSD: έλλειμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2 Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Η ποιότητα της αρχικής υπερηχογραφικής αξιολόγησης, κατά τη διάρκεια της οποίας ελήφθησαν οι όγκοι για την τρισδιάστατη μελέτη αξιολογήθηκε ως χαμηλή-μέτρια στην πλειοψηφία (82%) των περιπτώσεων (ελλιπής:7, μέτρια: 11, καλή :3, άριστη:1)

Τα δημογραφικά δεδομένα των μελετών, η ποιότητα απεικόνισης, η εφικτότητα των επιμέρους μελετών με τον αντίστοιχο χρόνο ανάλυσης, καθώς και οι τελικές διαγνώσεις παρουσιάζονται αναλυτικά στον **Πίνακα 9**.

Πίνακας 9. Δημογραφικά δεδομένα, ποιότητα απεικόνισης, εφικτότητα –χρόνος ανάλυσης και τελικές διαγνώσεις τρισδιάστατης (STIC, eSTIC) συγκριτικά με δισδιάστατη μελέτη (βασική, εκτενής απεικόνιση).

ID	AGE/R/S	GW	INDICATION	2D Image Quality	Diagnosis	2D Diagnosis	STIC Diagnosis	eSTIC Diagnosis	STICD	STICCOL	STICa2D	STICaCOL	eSTICD	eSTICCOL	STICa2D	eSTICa2D	eSTICaCOL
1	29.7	30.9	echogenic foci	moderate		normal	normal	normal	1.52	0.4	impossible	2.08	impossible	0.26	impossible	impossible	impossible
2	25.6	29.3	maternal CHD	moderate		normal	normal	normal	0.5	0.43	1.3	1.59	0.31	0.43	1.09	impossible	1.05
3	37.0	26.9	TI	moderate		normal	normal	normal	0.34	0.34	9	1.2	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible
4	30.0	18.1	maternal wish	very difficult		normal	normal	normal	impossible	0.24	impossible	1.42	0.34	0.3	2.06	impossible	impossible
5	23.2	21.1	increased NT	very difficult		normal	normal	normal	0.26	0.25	impossible	1.4	0.26	0.21	impossible	impossible	impossible
6	27.1	19.7	increased NT	excellent		normal	normal	normal	0.51	0.22	1.23	1.03	0.34	0.32	2.2	impossible	1.1
7	25.1	22.6	SEL	moderate		normal	normal	normal	0.2	0.21	1.14	impossible	impossible	0.52	impossible	impossible	impossible
8	35.7	34.0	impossible imaging	very difficult		normal	n.a	n.a	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible
9	31.9	21.4	impossible imaging	very difficult		normal	normal	normal	impossible	1.23	impossible	impossible	impossible	0.58	impossible	impossible	impossible
10	35.6	24.9	ventricular disproportion	moderate	hypopl LV4a	abnormal	normal	normal	1.1	1.05	impossible	impossible	impossible	0.45	impossible	impossible	impossible
11	35.3	23.4	family history CHD	very difficult		normal	normal	normal	0.37	2.1	1.14	2.29	0.45	0.17	impossible	impossible	1.48
12	21.4	28.3	SEL	moderate		normal	normal	normal	0.18	0.19	1.58	1.17	0.26	0.2	1.27	impossible	1.59
13	36.9	22.6	suspected fetal CHD	good	ARSA	abnormal	abnormal	abnormal	0.19	0.14	1.28	1.39	0.45	0.31	1.45	impossible	1.58
14	34.0	23.6	oligohydramio/ reduced imaging	very difficult		normal	normal	normal	impossible	0.45	impossible	impossible	1.06	0.27	impossible	impossible	1.1
15	27.1	25.7	suspected fetal CHD	moderate	RAO	abnormal	abnormal	abnormal	1.5	1.05	impossible	2.5	0.27	0.53	2.26	impossible	impossible
16	19.1	25.7	single umbilical artery	good	TI	abnormal	abnormal	abnormal	0.2	0.28	1.34	0.47	0.2	0.18	1.15	impossible	1.2
17	33.1	28.3	gestational diabetes	moderate		normal	normal	normal	0.18	0.15	1.25	1.16	0.14	0.24	1.24	impossible	impossible
18	22.4	36.1	maternal HD	moderate		normal	n.a	n.a	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible	impossible
19	35.7	36.6	gestational diabetes	moderate		normal	normal	normal	0.17	0.39	1.02	1.3	0.18	0.16	1.1	impossible	1.19
20	25.5	20.4	TI	good		normal	normal	normal	1.12	0.14	1.14	1.35	0.19	0.17	0.55	impossible	0.53
21	39.4	30.4	extracardiac anatomy	moderate		normal	normal	normal	0.43	0.18	impossible	impossible	0.29	0.36	impossible	impossible	impossible
22	34.0	25.0	reduced imaging	very difficult		normal	normal	normal	0.22	0.48	impossible	impossible	0.15	0.17	impossible	impossible	1.2

-1

Δισδιάστατη απεικόνιση –αληθούς χρόνου

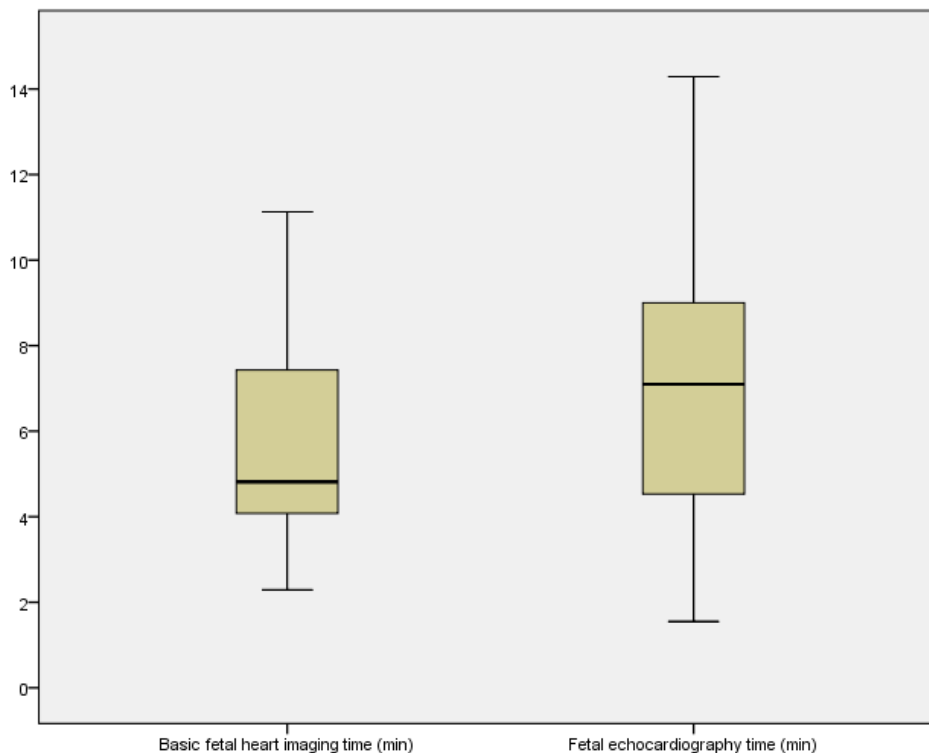
Χρονική διάρκεια μελέτης (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

A. Βασική μελέτη: 5.6/4.8 min (εύρος 2.3-11.1, IQR: 4-7.5).

B. Εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα: 6.8/7.1 min (εύρος 1.6-14.3, IQR: 4.5-9)

Η διαφορά χρόνου δεν ήταν στατιστικά σημαντική(Wilcoxon test $p=0.306$)(Εικόνα 1)

Εικόνα 13. Χρόνος βασικής και εκτενούς υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης



Διαγνώσεις

Παθολογικά ευρήματα υπήρξαν σε 4 περιπτώσεις (18%): Έκτοπη δεξιά υποκλείδιος από αριστερό αορτικό τόξο (1), Δεξιό αορτικό τόξο (1), υποπλασία αορτικού τόξου (1), ανεπάρκεια τριγλώχινος (1).

2 Λήψη τρισδιάστατων όγκων

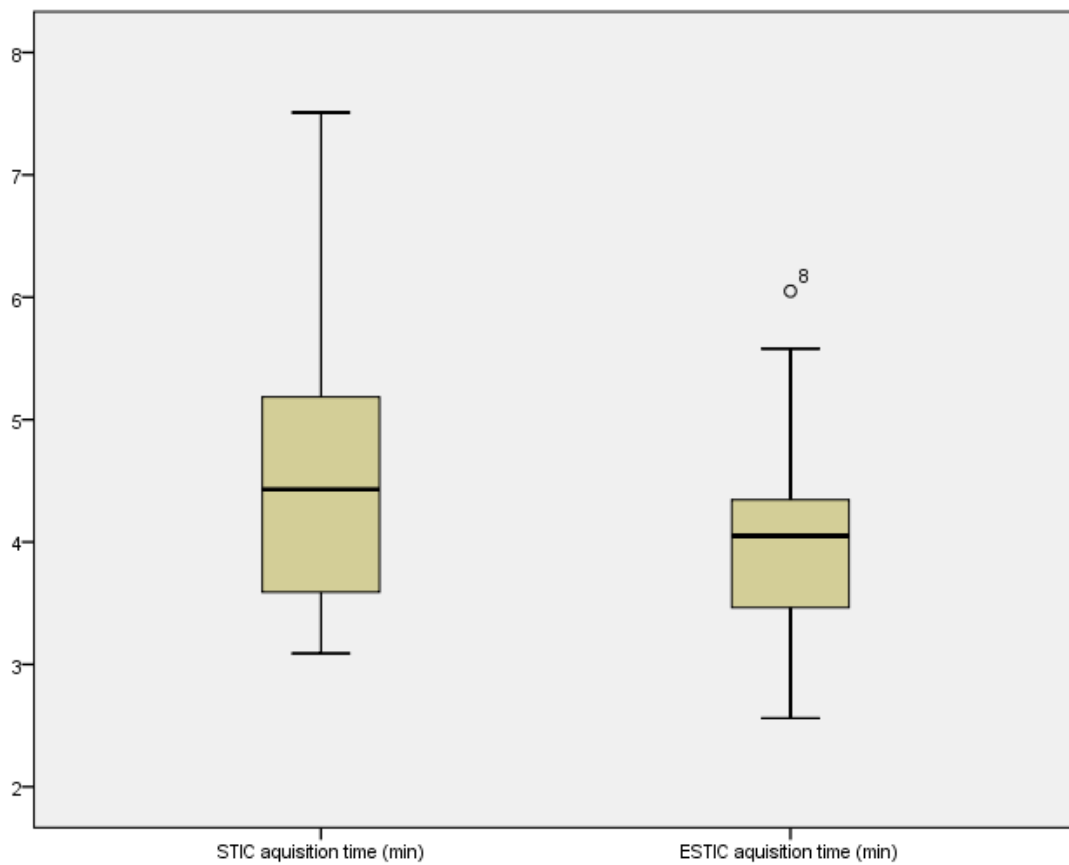
Χρονική διάρκεια λήψεων (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

A. STIC: 4.6 /4.4 min (εύρος 4-8, IQR: 3.6-5.1)

B. eSTIC: 4.04/4.05 min (εύρος 3-6, IQR: 3.4-4.3)

Η διαφορά χρόνου λήψης όγκων ήταν σημαντικά μειωμένη με την τεχνική eSTIC συγκριτικά με STIC ($p=0.009$).

Εικόνα 14. Χρόνος λήψης τρισδιάστατων όγκων με STIC και eSTIC (box plots)



3. Ανασύσταση τρισδιάστατων εικόνων-Βασική Μελέτη

3A. STIC

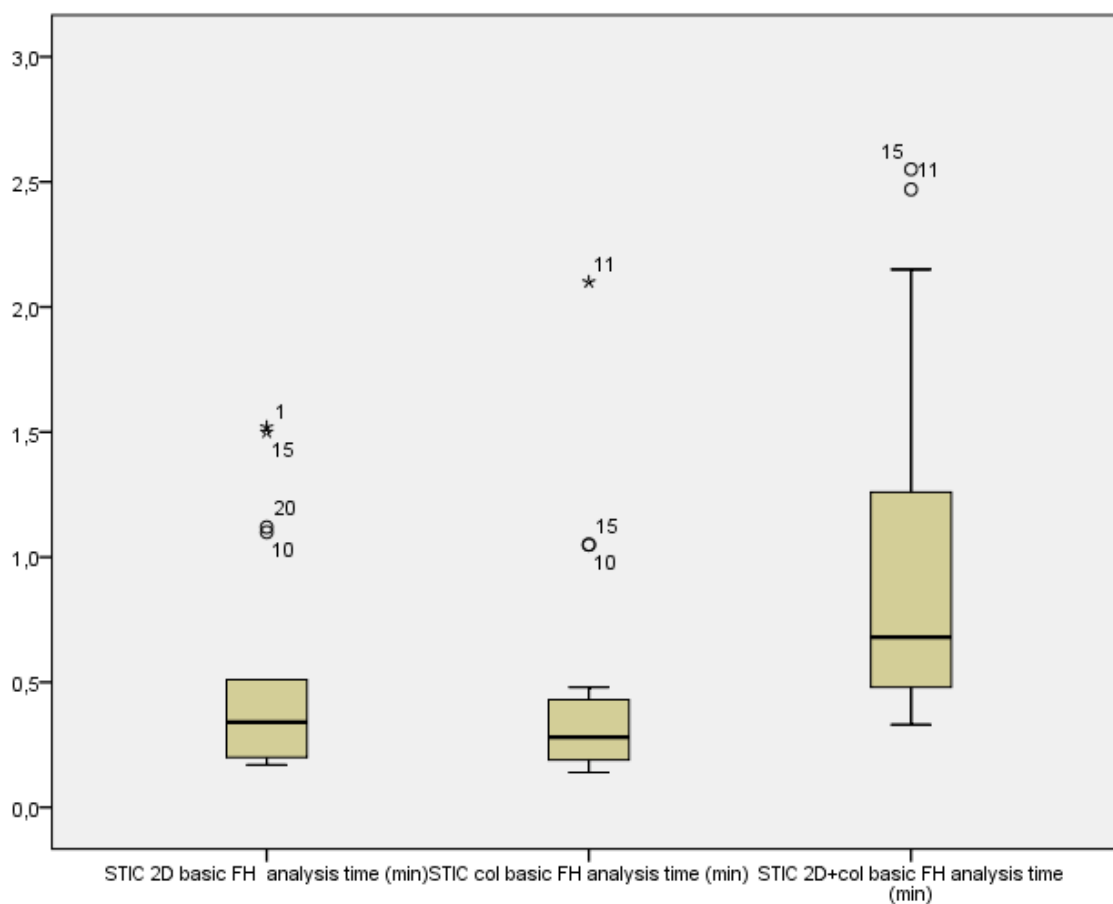
- Χρονική διάρκεια ανασύστασης (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

A1. 2D STIC: 0.52/0.34 min (0.17-1.52, IQR: 0.19-0.8)

A2. Color STIC: 0.49/0.31 min (0.1-2.1, IQR: 0.14-0.47)

A3. Ολικός χρόνος (2D+Color)STIC: 0.99/0.68 min (0.33-2.55, IQR: 0.44-1.6)

Εικόνα 15. Χρόνοι ανασύστασης βασικής μελέτης με STIC



- Εφικτότητα ανασυστάσεων

Αποτυχία ανασύστασης διαγνωστικών τομών βασικής απεικόνισης καταγράφηκε σε 5/22 (22%) ανασύστασης 2D STIC και σε 2/22 (9%) ανασύστασης color STIC. Συνδυαστική αποτυχία ανασύστασης STIC στην βασική απεικόνιση (τόσο 2D όσο και Color STIC) καταγράφηκε σε 2/22 (9%) περιπτώσεις. Και στις δύο αυτές περιπτώσεις η πρωτογενής μελέτη λήψης εικόνων ήταν μειωμένης ποιότητας απεικόνισης (Πίνακας 1)

3B. eSTIC

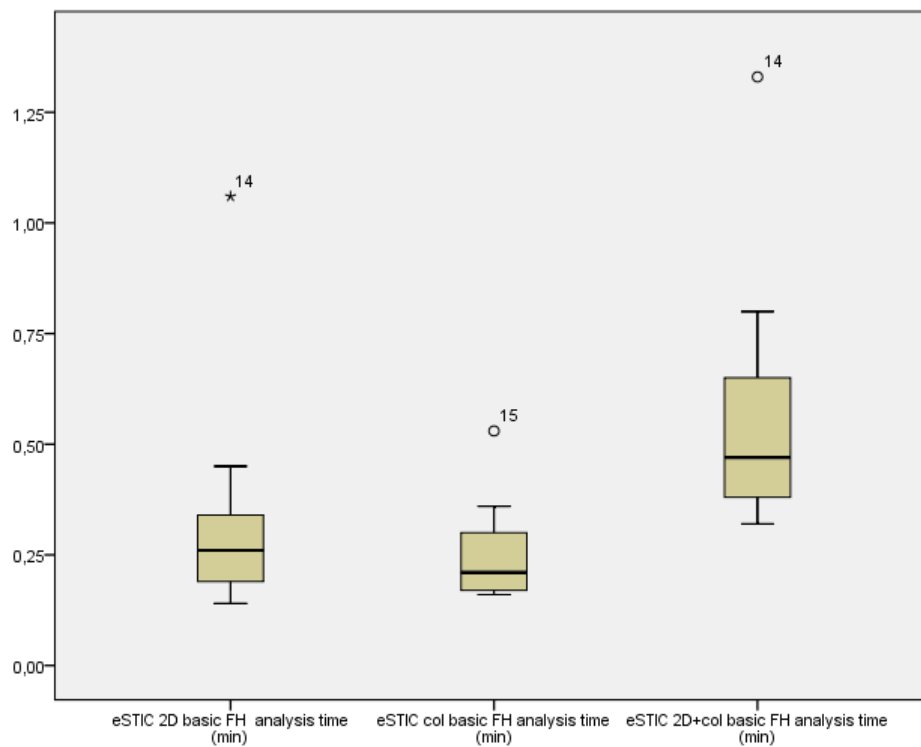
- Χρονική διάρκεια ανασύστασης (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

B1. 2D eSTIC: 0.33/0.27 min (0.14-1.06, IQR: 0.19-0.37)

B2. Color eSTIC: 0.29/0.26 (range 0.16-0.58, IQR: 0.18-0.34)

B3. Ολικός χρόνος (2D+Color) eSTIC: 0.54/0.46 (0.31-1.33, IQR: 0.34-0.65)

Εικόνα 16. Χρόνοι ανασύστασης βασικής μελέτης με eSTIC



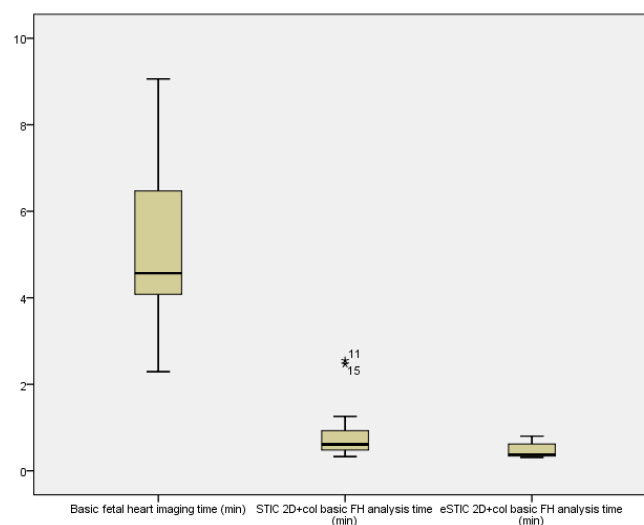
- Εφικτότητα ανασυστάσεων

Αποτυχία ανασύστασης διαγνωστικών τομών βασικής απεικόνισης καταγράφηκε σε 7/22 (31%) ανασύστασης 2D eSTIC και σε 3/22 (13%) ανασύστασης color eSTIC. Συνδυαστική αποτυχία ανασύστασης STIC στην βασική απεικόνιση (τόσο 2D όσο και Color STIC) καταγράφηκε σε 3/22 (13%) περιπτώσεις. Και στις περιπτώσεις η πρωτογενής μελέτη αντιστοιχούσε σε μειωμένης ποιότητας απεικόνιση

3Γ. Σύγκριση STIC/e STIC/2D βασικής απεικόνισης

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά χρόνων ανασύστασης εικόνων βασικής απεικόνισης μεταξύ STIC και eSTIC αναφορικά με τις ανασυστάσεις 2D και Color χωριστά, ενώ η διαφορά στους ολικούς χρόνους συνολικής μελέτης (2D+Color) ήταν στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.05$) υπέρ συντομότερης διάρκειας του eSTIC. Ο συνολικός χρόνος ανασύστασης εικόνων βασικής απεικόνισης ήταν σημαντικά μικρότερος και με τις δύο τεχνικές (STIC/eSTIC) συγκριτικά με την δισδιάστατη μελέτη αληθούς χρόνου ($p < 0.001$).

Εικόνα 17. Χρόνοι ανασύστασης τρισδιάστατης βασικής μελέτης συγκριτικά με αληθούς χρόνου δισδιάστατη βασική μελέτη



Με την προσθήκη του χρόνου λήψης των τρισδιάστατων όγκων στο χρόνο ανάλυσης, ο συνολικός απαιτούμενος χρόνος της εμβρυικής τρισδιάστατης βασικής απεικόνισης (λήψης και ανασύστασης) δεν διέφερε του χρόνου της αληθούς χρόνου δισδιάστατης βασικής απεικόνισης για την εφαρμογή STIC, ενώ ήταν μικρότερος στην εφαρμογή eSTIC ($p=0.03$) λόγω συντομότερου χρόνου λήψης 3D όγκων.

4. Ανασύσταση τρισδιάστατων εικόνων- Εκτενής Μελέτη-Πρόσθετα επίπεδα

4A. STIC –πρόσθετα επίπεδα εκτενούς μελέτης

- Χρόνος ανασύστασης πρόσθετων τομών (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

A1. 2D STIC: 1.94/1.25min (1-9, IQR: 1.1-1.34)

A2. Color STIC: 1.45/1.37 (0.47-2.5, IQR: 1.16-1.71)

A3. Ολικός χρόνος (2D+Color) STIC: 3.32/2.58 (1.8-10.2, IQR: 2.3-2.58)

- Εφικτότητα ανασυστάσεων πρόσθετων τομών
- Αποτυχία ανασύστασης πρόσθετων τομών εκτενούς απεικόνισης καταγράφηκε σε 11/22 (50%) ανασύστασης 2D STIC και σε 8/22 (16%) ανασύστασης color STIC. Συνδυαστική αποτυχία ανασύστασης STIC σε πρόσθετες τομές εκτενούς απεικόνισης (τόσο 2D όσο και Color STIC) καταγράφηκε σε 7/22 (31%) περιπτώσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις η πρωτογενής μελέτη ήταν μειωμένης ποιότητας απεικόνισης

4B. eSTIC –πρόσθετα επίπεδα εκτενούς μελέτης

- Χρόνος ανασύστασης πρόσθετων τομών (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

B1. 2D eSTIC: 1.43/1.25min (range 0.55-2.26, IQR: 1.09-2.09)

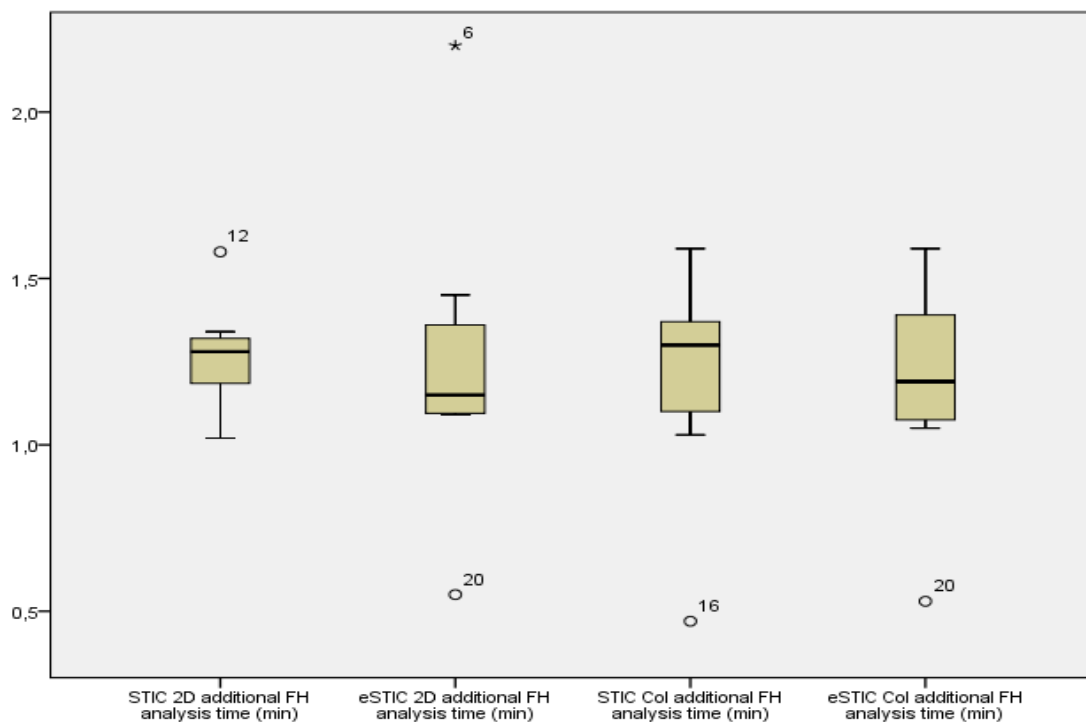
B2. Color eSTIC: 1.2/1.19 (range 0.53-1.59, IQR: 1.08-1.5)

B3. Ολικός χρόνος (2D+Color) eSTIC: 2.43/2.35 (1.08-3.3, IQR: 2.1-3.03))

Εφικτότητα ανασυστάσεων

Αποτυχία ανασύστασης διαγνωστικών τομών βασικής απεικόνισης καταγράφηκε σε 12/22 (54%) ανασύστασης 2D eSTIC και σε 12/22 (54%) ανασύστασης color eSTIC. Συνδυαστική αποτυχία ανασύστασης STIC στην βασική απεικόνιση (τόσο 2D όσο και Color STIC) καταγράφηκε σε 9/22 (41%) περιπτώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές η πρωτογενής μελέτη αντιστοιχούσε σε μειωμένης ποιότητας απεικόνιση

Εικόνα 18 Χρόνος ανασύστασης πρόσθετων τομών εκτενούς απεικόνισης



4Γ. Ανασύσταση τρισδιάστατων εικόνων- Βασική+Εκτενής (Εμβρυικό Υπερηχοκαρδιογράφημα)

Το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα ως πλήρη μελέτη περιλαμβάνει τόσο την βασική απεικόνιση όσο και τα πρόσθετα επίπεδα τομών της εκτενούς μελέτης.

Χρόνος ανασύστασης εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος (μέση/ διάμεση τιμή, εύρος, IQR)

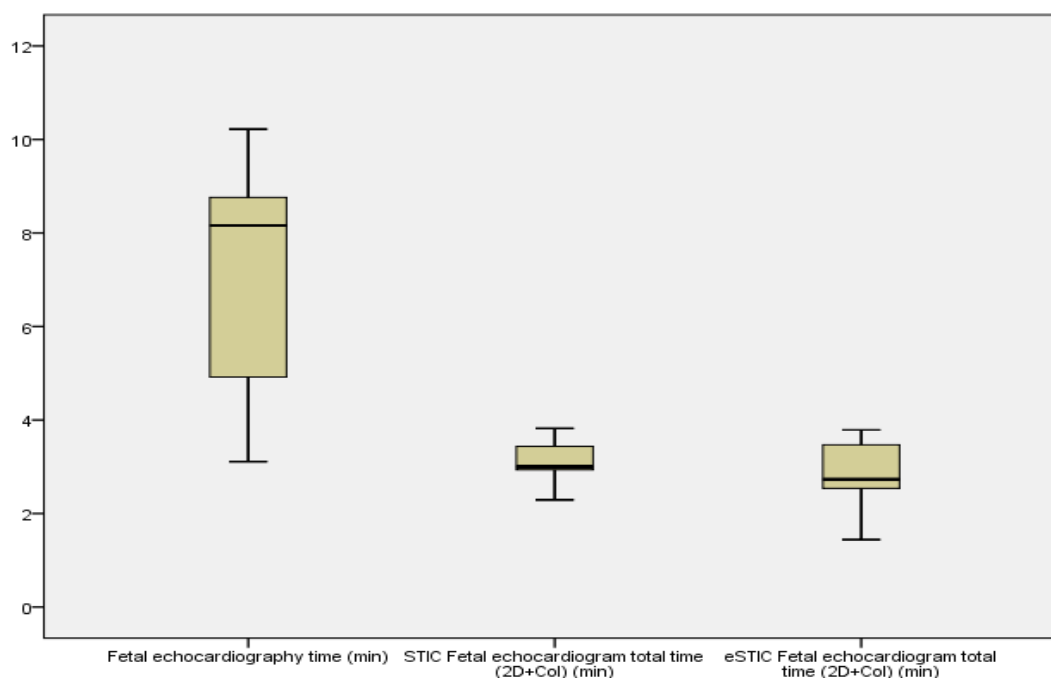
A. STIC: 4.13/3.06 (2.3-10.9, IQR: 2.8-4.3)

B. eSTIC: 2.8/2.7 (1.44-3.79, IQR:2.45-3.62)

4Δ. Σύγκριση STIC/e STIC/2D εκτενούς απεικόνισης.

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ STIC και eSTIC για την ανασύσταση των πρόσθετων επιπέδων ανάλυσης εκτενούς απεικόνισης, τόσο αναφορικά με την 2D όσο και την έγχρωμη (Color Doppler) αλλά και την συνολική (2D+Color Doppler) απεικόνιση. Ο συνολικός χρόνος ανασύστασης βασικών + πρόσθετων τομών (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα) ήταν συντομότερος εκείνου που αντιστοιχούσε στο αληθούς χρόνου δισδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα τόσο για το STIC όσο και για το eSTIC ($p < 0.02$).

Εικόνα 19. Χρόνος της ανασύστασης τρισδιάστατου 3D εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος συγκριτικά με αληθούς χρόνου δισδιάστατη μελέτη



Συνυπολογίζοντας όμως στο χρόνο ανάλυσης και το χρόνο λήψης των τρισδιάστατων όγκων, ο χρόνος της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης (λήψης και ανάλυσης) τόσο του STIC όσο και του eSTIC δεν διέφερε εκείνον του αληθούς χρόνου εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος

5. Διαγνωστική ακρίβεια τρισδιάστατης απεικόνισης συγκριτικά με δισδιάστατη.

Σε 3 από τις 4 περιπτώσεις παθολογικών ευρημάτων κατά την δισδιάστατη απεικόνιση, η ανασύσταση των τρισδιάστατων εικόνων ανέδειξε την ίδια ακριβώς παθολογία. Στην μόνη περίπτωση αποτυχίας διάγνωσης με STIC/eSTIC (υποπλασία αορτικού τόξου) η ποιότητα απεικόνισης ήταν χαμηλή ενώ υπήρξε αδυναμία ανασύστασης των πρόσθετων επιπέδων της εκτενούς μελέτης. Η διαγνωστική συσχέτιση μεταξύ αληθούς χρόνου δισδιάστατης μελέτης με κάθε μία από τις τρισδιάστατες τεχνικές (STIC, eSTIC) ήταν καλή ($k=0.828$) ενώ οι δύο τρισδιάστατες τεχνικές είχαν άριστη μεταξύ τους συσχέτιση ($k=1$). Η συσχέτιση 2D / 3D απεικόνισης εξαρτάται απόλυτα από το επίπεδο ποιότητας απεικόνισης: σε υποανάλυση ανάλογα με ποιότητα απεικόνισης η συσχέτιση είναι χαμηλή ($k=0.615$) σε μέτρια ποιότητα, και άριστη ($k=1$) σε καλή ποιότητα απεικόνισης.

6. Εφικτότητα τρισδιάστατης απεικόνισης ανάλογα ποιότητας αρχικής μελέτης

Στον πίνακα 1 η συσχέτιση ποιότητας εικόνας αρχικής μελέτης και εφικτότητας τρισδιάστατης απεικόνισης γίνεται εύκολα αντιληπτή. Οι μελέτες ($n=4$) με καλή ή άριστη απεικόνιση συνδυάζονται με ανασύσταση όλων των τομών (βασικών και πρόσθετων εκτενούς μελέτης), 2D και Color Doppler, τόσο με STIC όσο και με eSTIC. Οι μελέτες με μέτρια απεικόνιση ($n=10$) συνδυάζονται είτε με δυνατότητα πλήρους ανασύστασης όπως περιγράφηκε στις καλύτερης ποιότητας μελέτες ($n=3$), με δυνατότητα πλήρους ανασύστασης με μία έστω τεχνική (συνήθως STIC, $n=2$), με δυνατότητα ανασύστασης μόνο βασικών τομών ($n=4$), ή πλήρους αδυναμίας ανασύστασης ($n=1$). Τέλος στο σύνολο των μελετών χαμηλής ποιότητας απεικόνισης ($n=7$) ήταν εφικτή η μερική μόνο ανασύσταση τομών βασικής απεικόνισης (με 2D ή Color Doppler). Η προχωρημένη ηλικία κύησης κατά την αρχική μελέτη επηρεάζει περαιτέρω την πιθανότητα μέτριας ποιότητας μελετών να οδηγήσουν σε διαγνωστική τρισδιάστατη ανασύσταση

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 3 Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Το σύνολο των μετρήσεων που ελήφθησαν για κάθε ανατομική δομή και με κάθε μέθοδο σε σύνολο 10 μελετών παρουσιάζεται στο Παράρτημα.

A. Μεταβλητότητα Μετρήσεων

Η μεταβλητότητα μετρήσεων ήταν (κατά αύξουσα σειρά) μέτρια έως καλή για τις μετρήσεις με δισδιάστατη (2D) υπερηχοκαρδιογραφία (ICC: 0.69-0.78), καλή για τις μετρήσεις με τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, STIC (ICC:0.77-0.84) και e-STIC (ICC: 0.86-0.89). Στον **Πίνακα 10**, παρουσιάζονται οι τιμές της μεταβλητότητας εντός ερευνητή (intraobserver variability- ICC) για κάθε δομή που αξιολογήθηκε, με κάθε μέθοδο μέτρησης.

Πίνακας 10. Μεταβλητότητα εντός ερευνητή Intraobserver variability –ICC

	MV	TV	AOV	PV
STIC	0,81	0,84	0,77	0,81
eSTIC	0,86	0,88	0,89	0,86
2D	0,72	0,78	0,69	0,78

B. Σύγκριση δισδιάστατων και τρισδιάστατων μετρήσεων.

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διάμεσες τιμές μετρήσεων για καμία από τις δομές που αξιολογήθηκαν μεταξύ των τριών μεθόδων (STIC/ e-STIC/ 2D). Οι κατανομές των μετρήσεων με τις τρεις μεθόδους ανά δομή παρουσιάζεται στο Γράφημα 1.

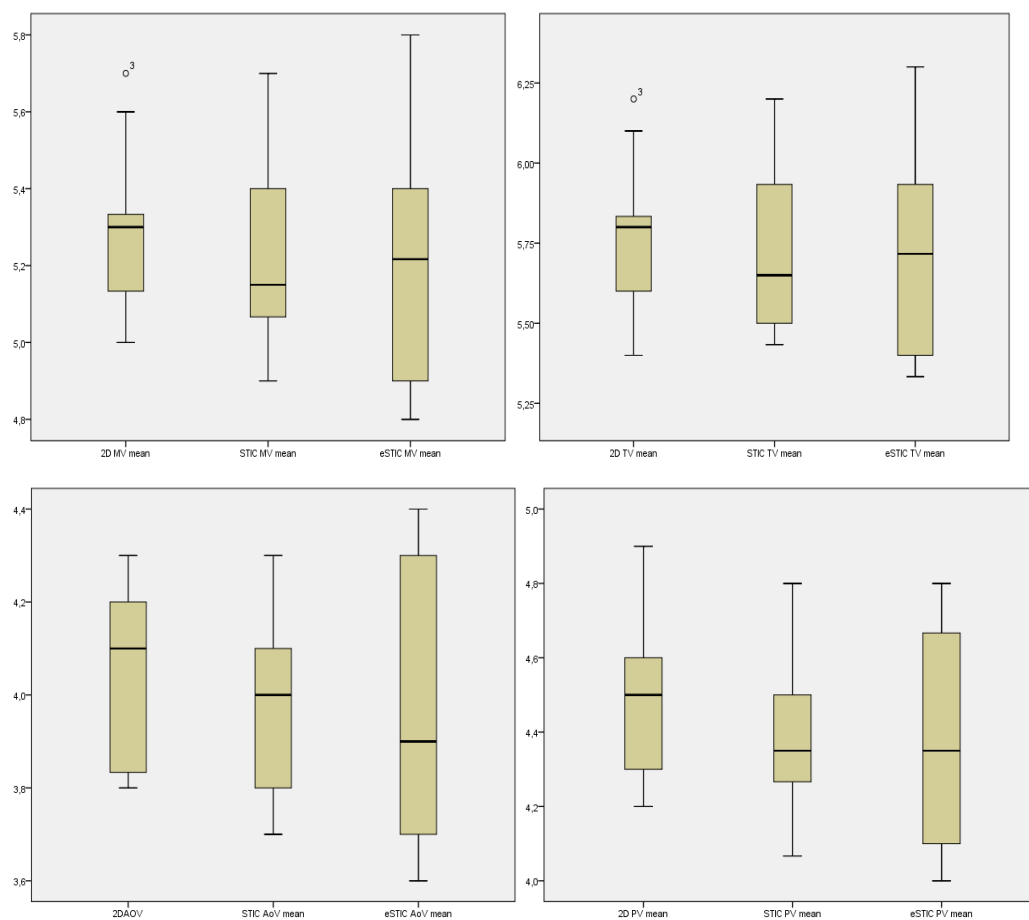
Οι αντίστοιχες διάμεσες τιμές ήταν για την μιτροειδή βαλβίδα (MV) 5.1/ 5.2/ 5.3mm, την τριγλώχινια (TV) 5.6 / 5.7 / 5.8mm για την αορτική βαλβίδα (AoV) 4 / 3.9

/ 4mm και την πνευμονική βαλβίδα (PV) 4.3 / 4.3 / 4.5mm, με STIC / eSTIC /2D αντίστοιχα.

Σε σύγκριση των μετρήσεων ανά ζεύγη μεθόδων (Wilcoxon test), επίσης δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (με μόνη εξαίρεση στις μετρήσεις της πνευμονικής βαλβίδος μεταξύ 2D vs STIC $p=0.01$ και 2D vs eSTIC $p=0.05$)

Ο βαθμός συσχέτισης των μετρήσεων ανά ζεύγη μεθόδων (R^2) και ανά δομή που αξιολογήθηκε κυμάνθηκε από 0.58-0.84. Αναλυτικά τα αποτελέσματα της σχετικής στατιστικής ανάλυσης επισυνάπτονται στον **Πίνακα 11**

Εικόνα 20. Κατανομή μετρήσεων (box plots) ανά δομή και μέθοδο απεικόνισης.



Πίνακας 11. Συσχέτιση μετρήσεων (R^2) ανά δομή και μέθοδο απεικόνισης

	2D vs STIC	2D vs eSTIC	STIC vs eSTIC
MV	0,82	0,74	0,7
TV	0,8	0,82	0,74
AoV	0,58	0,74	0,63
PV	0,84	0,71	0,77

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Η ανώνυμη ποιοτική αξιολόγηση του θερινού σχολείου ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντική, με 96% να το αξιολογούν ως άριστο και 4% ως πολύ καλό, με την πλειοψηφία να δηλώνει επιθυμία περαιτέρω ενασχόλησης με το ειδικό γνωστικό αντικείμενο του θερινού σχολείου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται για λόγους συντομίας στο παράρτημα. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να αναγνωρίσουν τις συνιστώμενες τομές βασικής και εκτενούς βασικής απεικόνισης, και να προβούν σε ανασύσταση των τρισδιάστατων όγκων με επιτυχία στα αντίστοιχα επίπεδα τομών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τρισδιάστατη απεικόνιση έχει σαφή πλεονεκτήματα έναντι της δισδιάστατης: Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι συνηθισμένος στο να αντιλαμβάνεται τον κόσμο ως τρισδιάστατη εμπειρία, ενώ η νοητή ανασύσταση τρισδιάστατων αντικειμένων από διαδοχικές δισδιάστατες τομές απαιτεί εμπειρία, ταλέντο και εξάσκηση από τον χρήστη. Η τρισδιάστατη απεικόνιση της ανατομίας μπορεί να προσφέρει μοναδικές εικόνες πραγματικής τρισδιάστατης ανασύστασης της επιφάνειας των μελετώμενων δομών (rendering), την εικονική επιτέλεση τομών από το χρήστη ελεγχόμενου πάχους τομών, και την συγκριτική αξιολόγηση ενός ευρήματος ταυτόχρονα και στα τρία κάθετα μεταξύ τους επίπεδα τομών που τέμνονται στην περιοχή ενδιαφέροντος. Παράλληλα προσφέρει τη δυνατότητα ογκομετρικών μετρήσεων με απόλυτη ακρίβεια, ιδίως σε δομές ακανόνιστου σχήματος που δεν αντιστοιχούν σε σαφή γεωμετρικά σχήματα. [87]

Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι ιατρικής ανατομικής απεικόνισης βασίζονται στην τρισδιάστατη απεικόνιση: η μαγνητική και η αξονική τομογραφία, προσφέρουν τη δυνατότητα της τρισδιάστατης ανασύστασης, και του ελέγχου της περιοχής ενδιαφέροντος σε τεμνόμενα μεταξύ τους επίπεδα τομών. Παρά το γεγονός της ανάπτυξης και εξέλιξης συστημάτων τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης, η υπερηχοτομογραφία γενικότερα ως ιατρική απεικόνιση βασίζεται, σε αντιδιαστολή με τις ανωτέρω τεχνικές, ακόμα και σήμερα κυρίως στην δισδιάστατη απεικόνιση. Η εξάρτηση στην δισδιάστατη απεικόνιση είναι μεγαλύτερη ιδίως όταν πρόκειται για υπερηχογραφική απεικόνιση κινούμενων δομών (όπως η καρδιά) λόγω αυξημένων τεχνικών απαιτήσεων για την καταγραφή και της συνιστώσας του χρόνου (4D). Τα σύγχρονα συστήματα υπερηχογραφίας, όπως και τα ιστορικά πρώτα συστήματα που αναπτύχθηκαν, εξαρτώνται πάντα από τον χρόνο διάδοσης της υπερηχητικής δέσμης στους ιστούς και την αντανάκλασης –επιστροφής τους στην ηχοβόλο κεφαλή για τον υπολογισμό του εστιακού βάθους της περιοχής ηχοανάκλασης. Ο χρόνος αυτός δεν μπορεί τεχνικά να συντομευθεί καθώς

καθορίζεται από την φυσική διάδοσης των υπερήχων σε συμπαγή όργανα. Επίσης η διαθέσιμη ανά εποχή υπολογιστική τους απόδοση, μονολότι διαρκώς αυξάνεται, εξαρτάται και περιορίζεται από μια ισορροπία προτεραιοτήτων απεικόνισης, καθοριζόμενη από τον χρήστη: όσο μικρότερο το εύρος του πεδίου απεικόνισης, τόσο μεγαλύτερος ο ρυθμός δειγματοληψίας (και μεγαλύτερος ο αριθμός εικόνων που το σύστημα ανασυνθέτει ανά μονάδα χρόνου). Η προσθήκη πρόσθετης πληροφορίας στην δισδιάστατη ασπρόμαυρη εικόνα, με την πληροφορία κωδικοποιημένης σε έγχρωμο Doppler αιματικής ροής, ακόλουθα οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό δειγματοληψίας. Οι περιορισμοί αυτοί στην περίπτωση της τρισδιάστατης απεικόνισης μεγενθύνονται δυσανάλογα, καθώς υπάρχει ανάγκη σάρωσης ταυτόχρονα διαδοχικών επιπέδων απεικόνισης. Η ένδειξη προσθήκης πληροφοριών έγχρωμου Doppler, οδηγεί ακόλουθα σε περαιτέρω σημαντική έκπτωση του ρυθμού δειγματοληψίας, ενίοτε και κάτω του αριθμού των εικόνων ανά δευτερόλεπτο όπου ο ανθρώπινος εγκέφαλος αντιλαμβάνεται μια κίνηση ως συνεχή. Παράλληλα οι ηχοβόλες κεφαλές τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης είναι ογκώδεις και αυξημένου βάρους συγκριτικά με εκείνες της δισδιάστατης, ενώ τα συστήματα τρισδιάστατης υπερηχογραφίας είναι αυξημένου κόστους. Έτσι οι εφαρμογές της τρισδιάστατης γενικότερα υπερηχογραφίας, παρά τις τεχνικές εξελίξεις, περιορίζονται σε μελέτη στατικών δομών, προσφέροντας μοναδικές πληροφορίες σχήματος και όγκου κυστικών δομών, αγγειακών δομών κτλ. Οι εφαρμογές τους στην μελέτη κινούμενων δομών –της κινούμενης καρδιάς– αντιμετωπίζουν σοβαρούς περιορισμούς σχετιζόμενους κυρίως με τη συχνότητα δειγματοληψίας προς το παρών.

Στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία αντίστοιχα οι τεχνικές απαιτήσεις μελέτης της εξαιρετικά γρήγορα κινούμενης εμβρυικής καρδιάς (120-180 bpm) καθιστά ακόμα τεχνικά δυσκολότερη τη χρήση της αληθούς χρόνου (real time) υπερηχογραφικής απεικόνισης. Η ήδη μειωμένης συχνότητας δειγματοληψία για τις ανάγκες της μετά τον τοκετό τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης (καρδιακή

συχνότητα 70bpm) επηρεάζει περαιτέρω την μελέτη της εμβρυικής καρδιάς (με τουλάχιστον διπλάσια καρδιακή συχνότητα, αλλά και σε συνδυασμό με την αυξημένη κινητικότητα του εμβρύου).

Συνακόλουθα, από την πρώτη περιγραφή της ως σήμερα η τρισδιάστατη εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία βασίζεται κυρίως στην τεχνική STIC, της τρισδιάστατης εκ των υστέρων ανασύστασης όγκων που έχουν ληφθεί με δισδιάστατη σάρωση του εμβρυικού θώρακα με τη χρήση ειδικών ηχοβόλων κεφαλών. Η χρήση της αληθούς χρόνου (real time) σάρωσης και ταυτόχρονης ανασύστασης των εικόνων ενώ σαφέστατα πλεονεκτεί θεωρητικά [95] επιτρέποντας είτε την ταυτόχρονη απεικόνιση σε δύο επίπεδα [106] είτε την πραγματικού χρόνου ανασύσταση τομών συγκεκριμένου πάχους [96, 107] προς το παρόν δεν βρίσκει γενικευμένη εφαρμογή λόγω τεχνικών περιορισμών σχετιζόμενων με την υπολογιστική ισχύ των διαθέσιμων συστημάτων υπερηχογραφίας, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω.

Παρά το γεγονός ότι η τεχνική 4D STIC είναι περιγράφηκε προ 25ετίας (1996)[70] και είναι κλινικά διαθέσιμη από 20ετίας (2003) [94] η θέση της ακόμα και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την επιτέλεση της εξειδικευμένης απεικόνισης του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος παραμένει ως συμπληρωματική (complementary) τεχνική απεικόνισης, υπό συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις (if clinical relevant) (AIUM Guidelines 2020) [80] για την απεικόνιση της ανατομίας και ποσοτικών μετρήσεων (πχ καρδιακής παροχής, μυοκαρδιακής μάζας κτλ) [108, 109] (AIUM Guidelines 2020, AHA Guidelines 2014) [79, 80]. Εκτός των ανωτέρω ενδείξεων, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες επιτέλεσης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας, η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία «έχει τη δυνατότητα (potential) να βελτιώσει την ανίχνευση συγγενών καρδιοπαθειών σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου, ιδίως όταν συνδυασθεί με εφαρμογές τηλε-ιατρικής και αλγόριθμους αυτόματης ανασύστασης των – συνιστώμενων προσθ. συγγραφέως-επιπέδων απεικόνισης από τον διαθέσιμο τρισδιάστατο 3D/4D όγκο δεδομένων» (AHA Guidelines 2014) [79]. Η τεχνική μπορεί

να εφαρμοσθεί «can be used» στην μελέτη κύψεων στο μέσο και τελευταίο τρίμηνο κύησης [79]. Η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία (3D/4D), παρά τις ανωτέρω μεμονωμένες ενδείξεις χρήσης της, κατά την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής (2022) με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες παραμένει ένα «ερευνητικό εργαλείο (research tool), χωρίς να είναι επαρκής (adequate) για χρήση ως εναλλακτική μέθοδος απεικόνισης (alternative) στη θέση της συμβατικής (δισδιάστατης σ.σ) απεικόνισης». Η θέση της είναι σαν «πιθανά χρήσιμο τεχνική (maybe useful) στην βελτίωση της ανίχνευσης των συγγενών καρδιοπαθειών (στον έλεγχο ρουτίνας σ.σ) ή σαν συμπληρωματική (complementary) απεικόνιση σε έμβρυα με διαγνωσθείσα συγγενή καρδιοπάθεια» [79]

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αξιολόγησε την εφικτότητα (feasibility) και διαγνωστική ακρίβεια μίας εκ των δύο τεχνικών τρισδιάστατης εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας, της τεχνικής STIC, βασιζόμενη στην τρισδιάστατη εκ των υστέρων ανασύστασης όγκων που έχουν ληφθεί με δισδιάστατη σάρωση του εμβρυϊκού θώρακα με τη χρήση ειδικών ηχοβόλων κεφαλών. Η τεχνική αυτή περιγράφεται ως «νέα τεχνική απεικόνισης» καθώς κατά την έναρξη της διδακτορικής διατριβής αλλά και κατά την ολοκλήρωσή της, παραμένει όπως αναφέρθηκε «ερευνητικό εργαλείο», με ιδιαίτερες ανάγκες αναφορικά με τον εξοπλισμό και την εκπαίδευση των χρηστών πριν την πρακτική της εφαρμογή σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (AHA) [79]

Κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, για να περιληφθούν οι πλέον πρόσφατες τεχνολογικές εξελίξεις στην τεχνολογία STIC με την εμπορική κυκλοφορία ηχοβόλων κεφαλών ταχείας ηλεκτρονικής σάρωσης (περιορίζοντας την πιθανότητα artifact κίνησης κατά την λήψη της εικόνας), περιλήφθηκε στην ανάλυση και η νέα τεχνολογία (eSTIC) η οποία αξιολογήθηκε επίσης συγκριτικά με τη συμβατική τεχνική (STIC), όπως και συγκριτικά μεταξύ τους ως τεχνικές (STIC vs eSTIC). Η μελέτη αυτή, τα αποτελέσματα της οποίας περιγράφονται και στην

πρότυπη διεθνή δημοσίευση της παρούσας διδακτορικής διατριβής [110] αποτελεί και την πρώτη συγκριτική (τα ίδια περιστατικά με τις ίδιες συνθήκες λήψης) αξιολόγηση των δύο τεχνικών στη διεθνή βιβλιογραφία.

Η ανάλυση έγινε αναφορικά και με τα δύο επίπεδα κλινικής εφαρμογής της υπερηχογραφικής απεικόνισης του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος: α) της βασικής και εκτενούς βασικής απεικόνισης, ως τμήμα της συνιστώμενης αξιολόγησης της ανατομίας κάθε εμβρύου στο μέσο της κύησης (ανατομικό υπερηχογράφημα/β-επιπέδου). Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στο γενικό μέρος, η μελέτη αυτή περιλαμβάνει την αξιολόγηση των καρδιαγγειακών δομών σε 5 διαδοχικά εγκάρσια επίπεδα τομών, με τη χρήση ασπρόμαυρης δισδιάστατης μελέτης (2D) και ενθάρυνσης (όχι υποχρεωτικής προς το παρών) χρήσης έγχρωμου Doppler (Color D). [41] β) του εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος, της εξειδικευμένης και πληρέστερης δυνατής μελέτης που επιτελείται επί συγκεκριμένων ενδείξεων από εξειδικευμένους στην εμβρυική καρδιολογία ιατρούς. Η μελέτη περιλαμβάνει εκτός από την αξιολόγηση των 5 εγκάρσιων επιπέδων τομών της βασικής απεικόνισης, πρόσθετα επίπεδα τομών, κάθετα στον επιμήκη άξονα της καρδιάς και κατά μήκος των αγγειακών τόξων. Εκτός από το ασπρόμαυρο (2D) και έγχρωμο Doppler (Color D) γίνεται χρήση και παλμικού (PW) Doppler για τη διαλβιδική μελέτη ροών [76, 79, 80, 82].

Η ανάλυση περιέλαβε την αξιολόγηση της εφικτότητας της 4D STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στα τρία τρίμηνα κύησης, επεκτείνοντας το αρχικό ερώτημα του της διδακτορικής διατριβής (1^ο και 2^ο τρίμηνο) και στο τρίτο τρίμηνο, δεδομένης της πιθανότητας καθυστερημένης διάγνωσης ή εξέλιξης συγγενών καρδιοπαθειών και στο τρίτο τρίμηνο, στο οποίο επίσης η μελέτη της μυοκαρδιακής υπετροφίας του εμβρύου (πχ σε αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη κύησης) επιβάλλει πρόσθετη υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Για την αξιολόγηση της εφικτότητας ανασυστάσεων STIC έπειτα από εκπαίδευση χρηστών διαφορετικού επιπέδου ενασχόλησης με την προγεννητική υπερηχοκαρδιογραφία, η διδακτορική διατριβή περιέλαβε και τα αποτελέσματα της πρώτης στη χώρα μας εκπαιδευτικής προσπάθειας στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία με χρήση «εικονικής εξέτασης» επιπέδου βασικής απεικόνισης, με χρήση STIC.

Στη συνέχεια, αφού σχολιασθούν τα ευρήματα κάθε υπομελέτης χωριστά (ενότητα Α) ακολουθεί η συζήτηση της σύνοψης των αποτελεσμάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής συνολικά και συγκριτικά με την υπάρχουσα βιβλιογραφική γνώση κατά την ολοκλήρωση της διατριβής, με έμφαση στη συμβολή της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας στην επιστημονική γνώση, στους περιορισμούς της παρούσας έρευνας καθώς και στην ανάγκη περαιτέρω έρευνας και εκπαίδευσης στο αντικείμενο της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας. (ενότητα Β)

ΕΝΟΤΗΤΑ Α. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΥΣ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΥΠΟΜΕΛΕΤΩΝ

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 1 Άμεση σύγκριση τεχνικών Τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC: ηλεκτρονική (eSTIC) συγκριτικά με συμβατική (STIC) λήψη 4D δεδομένων εικόνας.

Σε αυτή την άμεση σύγκριση διαδοχικών υπερηχοκαρδιογραφήματων 4DSTIC και eSTIC, των ίδιων εμβρύων κάτω από σχεδόν πανομοιότυπες ρυθμίσεις εικόνας και την off-line ανάλυσή τους από ειδικό, ελέγχθηκαν η **εφικτότητα** (feasibility) και **διαγνωστική ακρίβεια** των δύο τεχνικών 4D STIC **απέναντι στην βασική –εκτενή βασική μελέτη**, καθώς και η **άμεση μεταξύ τους σύγκριση**. Η εφικτότητα της 4D STIC υπερηχοκαρδιογραφίας, στην ανασύσταση όλων των απαιτούμενων τομών του εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος κυμάνθηκε από 79 έως 86% (για STIC, eSTIC, αντίστοιχα) για το σύνολο της διάρκειας κύησης, ανεξάρτητα τριμήνου εξέτασης. Ειδικότερα για το μέσο τρίμηνο κύησης, το συνιστώμενο χρόνο υπερηχογραφικής απεικόνισης της εμβρυικής καρδιάς (βασική και εξειδικευμένη) και οι δύο τεχνικές

είχαν αντίστοιχη και εξαιρετικά υψηλή εφικτότητα ανασυστάσεων (95%). Και οι δύο τεχνικές είχαν άριστη διαγνωστική ακρίβεια, ίση ή ανώτερη της αρχικής εξέτασης ρουτίνας, με την ανάδειξη των παθολογικών εξετάσεων στο σύνολο των περιπτώσεων (6/6) ενώ στις 2/6 περιπτώσεις η τεχνική STIC επέτρεψε την ανάδειξη πρόσθετων ανατομικών παραλλαγών ή παθήσεων, που δεν είχαν ανιχνευθεί στην αληθούς χρόνου υπερηχογραφική εξέταση ρουτίνας. Η ευαισθησία του 4D STIC ήταν 100%, η ειδικότητα 83% για το σύνολο της κύησης (1 ψευδώς θετική διάγνωση κολποκοιλιακού καναλιού στο 1^ο τρίμηνο κύησης)

Η χρήση του eSTIC συγκριτικά με το STIC συνοδεύτηκε από βελτίωση εφικτότητας ανασυστάσεων (κατά 7%), υψηλότερη δειγματοληψία-(frame rate), καλύτερη ποιότητα εικόνας σε όλα τα επίπεδα, ιδίως τα επίπεδα εικονικής ανασύστασης, και μειωμένη καταγραφή κίνησης (λόγω ταχύτερης σάρωσης). Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη διαφορά αυτή μεταξύ των τεχνικών περιλαμβάνουν θεμελιώδεις διαφορές στην τεχνολογία σάρωσης 4D όγκων μεταξύ των δύο τεχνικών (ηλεκτρονική σάρωση υποόγκων χωρίς artifact στο eSTIC σε σύγκριση με τη μηχανική σάρωση συνολικού όγκου επιρρεπή σε artifacts στο STIC) [111]. Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε ότι η ανάλυση eSTIC παρείχε σημαντικά πιο διαγνωστικά αποδεκτές 4D ανακατασκευές σε σύγκριση με το STIC, ειδικά στις δυσκολότερες σαρώσεις πρώιμων και όψιμων εβδομάδων κύησης, καθώς συσχετίστηκε με λιγότερο κινούμενες (O.R 7) και καλύτερα ανακατασκευασμένες εικόνες τόσο στο αρχικό A όσο και στα δύο ανακατασκευασμένα B και C επίπεδα. Η ηλικία κύησης (πλεονέκτημα απεικόνισης στις ενδιάμεσες εβδομάδες κύησης) και η μεθοδολογία απεικόνισης (καλύτερη με χρήση έγχρωμου Doppler) είχαν αντίκτυπο στη διαγνωστική επιτυχία και των δύο 4D προσεγγίσεων. Η χρήση έγχρωμου Doppler συνοδεύτηκε από τουλάχιστον 10-15% αύξηση της εφικτότητας ανάλυσης και για τις δύο τεχνικές (85-91%, STIC –eSTIC, αντίστοιχα), συγκριτικά με την χρήση μόνο ασπρόμαυρης 2D ανάλυσης (72-76%, STIC-eSTIC, αντίστοιχα). Η ηλικία κύησης είχε εξίσου σημαντική επίδραση, με υψηλότερη πιθανότητα διαγνωστικών ανασυστάσεων στο μέσο τρίμηνο κύησης (95%) , ακολουθούμενη από

ανασυστάσεις 3^{ου} τριμήνου (60-70% , STIC-eSTIC, αντίστοιχα) και τις ανασυστάσεις 1^{ου} τριμήνου (50-72% , STIC-eSTIC, αντίστοιχα).

Στην υπομελέτη αυτή έγινε προσπάθεια μείωσης της μεταβλητότητα στις συνθήκες σάρωσης (ένας ερευνητής, βελτιστοποίηση τεχνικής έπειτα από περίοδο εκμάθησης –όπως αναφέρθηκε στη μεθοδολογία) για να επιτρέψουμε μια πραγματική σύγκριση των επιδόσεων του eSTIC και του STIC [105, 112]. Η εφικτότητα ανακατασκευής και η διαγνωστική πληροφόρηση είναι γνωστό ότι επηρεάζονται από την εμβρυϊκή προβολή, την κίνηση του εμβρύου [112] την ηλικία κύησης [100], τη λειτουργία απεικόνισης (B-mode, έγχρωμο color-power Doppler) [91], και την εμπειρία του εμπλεκόμενου ιατρού τόσο κατά την απόκτηση 4D όγκων STIC, την εκτός σύνδεσης ανακατασκευή τους, όσο και την ερμηνεία τους [113]. Επιπρόσθετα, το υποστηρικτικό διαγνωστικό λογισμικό μπορεί επίσης να επηρεάσει την απόδοση [114, 115].

Η μελέτη μας συμφωνεί με τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης από τους Guasina et al. [102], οι οποίοι εκτίμησαν ανώτερη την απόδοση του eSTIC συγκριτικά με το STIC (94% έναντι 76%) σε διαφορετικές, αν και τυχαιοποιημένες, εγκύους που εξετάστηκαν στη μέση της κύησης με φυσιολογική εμβρυϊκή καρδιακή ανατομία. Ωστόσο, όταν περιορίσαμε την ανάλυσή μας μόνο σε ενδιάμεσες εβδομάδες κύησης, βρήκαμε παρόμοια διαγνωστική απόδοση στο 90% τόσο για το eSTIC όσο και για το STIC συγκρίνοντας τα ίδια έμβρυα υπό σχεδόν πανομοιότυπες συνθήκες απεικόνισης. Η υπεροχή του eSTIC όσον αφορά την επιτυχία διάγνωσης σε πρώιμες και όψιμες εβδομάδες κύησης είναι λογικό να αποδοθεί στην μειωμένη πιθανότητα κίνησης του εμβρύου κατά τη διάρκεια της ταχύτερης σάρωσης τρεις με τέσσερις φορές σε συνδυασμό με τη βελτιωμένη ικανότητα ανακατασκευής απεικονιστικών τομών κάθετων του αρχικού επιπέδου σάρωσης, ενώ οι περισσότερες αποτυχίες ανακατασκευής με τη χρήση του eSTIC θα μπορούσαν να αποδοθούν σε δυσμενή ενδομήτρια θέση του εμβρύου . Οι 4D αναλύσεις στο πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν είναι γενικά επιτυχείς.

Αξιολογήσαμε την επίδραση της εβδομάδας κύησης και της έγχρωμης απεικόνισης Doppler, στις περιπτώσεις μη φυσιολογικής καρδιακής ανατομίας. Και οι δύο προσεγγίσεις διέγνωσαν σωστά όλες τις εμβρυϊκές καρδιακές δυσπλασίες. Ωστόσο, η χρήση του eSTIC είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της off-line 4D ανακατασκευής των οδών εκροής και των μεγάλων αρτηριών (σε εγκάρσιες και οβελιαίες τομές). Οι τομές αυτές είναι υποχρεωτικές σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την ορθή διενέργεια του υπερηχογραφήματος Β επιπέδου (εγκάρσιες τομές ως εκτενής-βασική μελέτη [103, 116] ενώ οι οβελιαίες και κατά τον βραχύ άξονα της καρδιάς αποτελούν αντικείμενο της εξειδικευμένης μόνο εξέτασης-εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος. Οι πρόσθετες τομές της εκτενούς βασικής απεικόνισης, εξακολουθούν να αποτελούν συχνά μία τεχνική πρόκληση γικατά τη διάρκεια του ελέγχου ρουτίνας με αποτέλεσμα την αύξηση του απαιτούμενου χρόνου για την εξέταση, χαμένες διαγνώσεις συγγενών καρδιακών παθήσεων και την ανάγκη για περαιτέρω επενδύσεις στη συνεχή ιατρική εκπαίδευση. Το ιδιαίτερο πλεονέκτημα που έχει το STIC (και ιδιαίτερα το eSTIC) είναι η δυνατότητα off-line 4D ανακατασκευής των πλέον απαιτητικών απεικονιστικών ανατομικών επιπέδων (εγκάρσιων, οβελιαίων και κατά το βραχύ άξονα) παρέχοντας έτσι διαγνωστική υποστήριξη τόσο στα πλαίσια της βασικής όσο και της εξειδικευμένης μελέτης.

Στην παρούσα υπομελέτη, το eSTIC οδήγησε σε τρεις πρόσθετες διαγνωστικές ανακατασκευές κατά τη διάρκεια 52 επιτυχημένων αναλύσεων STIC, που αντιστοιχούν σε μία σχετική βελτίωση 6%. Αν και το μέγεθος της διαγνωστικής βελτίωσης που προσφέρει το eSTIC φαίνεται σχετικά μικρό, ο αναμενόμενος κλινικός αντίκτυπός του θα μπορούσε να είναι πολύ πιο σημαντικός, εάν συμβάλει στην πρωιμότερη και καλύτερη απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς [83] μειώνοντας τη σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα που σχετίζεται με μία αδιάγνωστη εμβρυϊκή συγγενή καρδιακή νόσο [117]. Η επιπλέον προσθήκη και χρώματος οδήγησε σε περαιτέρω βελτίωση τουλάχιστον κατά 10% τόσο της ανάλυσης με STIC όσο και αυτής με eSTIC, σύμφωνα με προηγούμενες [91, 118].

Οι περιορισμοί της παρούσης μελέτης περιλαμβάνουν το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος (που αντιμετωπίζεται εν μέρει από τον σχεδιασμό της συζευγμένης ανάλυσης), την αναδρομική ανάλυση των όγκων STIC, την εκτίμηση από δύο μόνον παρατηρητές και τις ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με την τελική έκβαση όλων των περιπτώσεων που συμπεριλήφθηκαν.

Έναν επιπλέον περιορισμό αντιπροσωπεύει η έλλειψη ενός αντικειμενικού μέτρου σύγκρισης –“goldstandard”–διαγνωστικού ελέγχου με τον οποίο θα μπορούσαν να συγκριθούν τόσο οι διαγνωστικές επιδόσεις του STIC όσο και του eSTIC: αν και όλες οι περιπτώσεις Β επιπέδου υπερηχογραφημάτων με υποψία παθολογικής εμβρυϊκής καρδιακής ανατομίας έλαβαν επιβεβαιωτική διάγνωση μετά από εμβρυϊκή ή/ και νεογνική υπερηχοκαρδιογραφία που αντιστοιχεί, επομένως, σε "πραγματικά θετικές" διαγνώσεις STIC και eSTIC, η πιθανότητα και η έκταση των "ψευδώς θετικών" διαγνώσεων STIC δεν μπορεί να εκτιμηθεί στη μελέτη μας. Οι περιπτώσεις υποψίας κολποκοιλιακής επικοινωνίας (AVSD) σε σαρώσεις πρώτου τριμήνου από ανάλυση STIC (περίπτωση 1, Πίνακας υπομελέτης) ή από ανάλυση eSTIC (περίπτωση 8), αντιπροσώπευαν είτε ψευδώς θετικά ευρήματα (περίπτωση 1, με φυσιολογική απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιάς στο δεύτερο τρίμηνο) είτε μη επιβεβαιωμένα ευρήματα λόγω τερματισμού της εγκυμοσύνης (περίπτωση 8). Η διάγνωση μίας κολποκοιλιακής επικοινωνίας (AVSD) είναι μια πρόκληση κατά τη διάρκεια μιας υπερηχογραφικής εξέτασης πρώτου τριμήνου (συμπεριλαμβανομένου του STIC), λόγω της έλλειψης της διαφορικής πρόσφυσης (offsetting) των κολποκοιλιακών βαλβίδων στην πρώιμη εμβρυϊκή ζωή. Ο αυξημένος επιπολασμός κολποκοιλιακών ελλειμμάτων στις αναλύσεις με STIC και eSTIC μπορεί να αντιπροσωπεύει αληθή (αν και κλινικά μη σημαντικά) ευρήματα που δεν ανιχνεύθηκαν κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος ρουτίνας ή ψευδή artefact εικόνας που παράγονται κατά τη διαδικασία απόκτησης ενός 4D όγκου. Δεδομένων των πρόσθετων διαγνωστικών πληροφοριών που παρείχαν και οι δύο προσεγγίσεις STIC/eSTIC σε δύο ύποπτες εμβρυϊκές καρδιακές ανωμαλίες, οι οποίες και επιβεβαιώθηκαν, θεωρούμε ότι τα ευρήματα διαφωνίας (κυρίως περιπτώσεις

μεσοκοιλιακών επικοινωνιών VSDs) αντιπροσωπεύουν πιθανώς αληθινά αν και κλινικά ασήμαντα ευρήματα, ειδικά αν υπάρχουν τόσο στην απεικόνιση B-Mode όσο και στο έγχρωμο Doppler. Τέλος, δεν πραγματοποιήθηκε κάποια ανάλυση κόστους - αποτελεσματικότητας λόγω του μικρού μεγέθους του πληθυσμιακού δείγματος.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2. Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) και δισδιάστατης (2D) εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Στην παρούσα υπομελέτη έγινε σύγκριση της συμβατικής υπερηχογραφίας (βασικής απεικόνισης και εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος) με την τρισδιάστατη 4D STIC-Estic ανασύσταση **βασικής και εξειδικευμένης υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, συγκριτικά με απαιτούμενο χρόνο, εφικτότητα και διαγνωστική ακρίβεια (αληθούς χρόνου vs εικονικής ανασύστασης)**, σε τυχαίο μη επιλεγμένο πληθυσμό με ένδειξη παραπομπής για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα. Ο χρόνος της λήψης πρόσθετων εικόνων για μελλοντική τρισδιάστατη ανασύσταση ήταν περιορισμένος, ώστε να αντιστοιχεί στον ελάχιστο διαθέσιμο χρόνο ενός πολυάσχολου ιατρού προγεννητικής διάγνωσης. **Ο σημαντικότερος παράγοντας που συσχετίστηκε με την πιθανότητα επιτυχούς τρισδιάστατης ανασύστασης, τόσο στην βασική απεικόνιση, όσο και στις πρόσθετες τομές της εκτενούς απεικόνισης ήταν η ποιότητα της αρχικής υπερηχογραφικής μελέτης κατά τη διάρκεια της οποίας έγινε η λήψη των τρισδιάστατων όγκων.** Όλες οι μελέτες με καλή ή άριστη ποιότητα απεικόνισης οδήγησαν σε επιτυχείς ανασυστάσεις και διαγνωστικές τρισδιάστατες μελέτες, σε αντίθεση με τις μέτριας ή χαμηλής ποιότητας απεικόνισης μελέτες στις οποίες ιδιαίτερα η ανασύσταση των πρόσθετων τομών απεικόνισης ήταν συχνά ανέφικτη και οι μελέτες περιορίστηκαν στην ανασύσταση μόνο των βασικών τομών, ή ήταν τεχνικά ανέφικτες συνολικά. Η ποιότητα της αρχικής απεικόνισης

συσχετίζονταν αντίστροφα με την ηλικία κύησης κατά την μελέτη, την προβολή του εμβρύου και τον σωματότυπο της εγκύου, παράγοντες που επηρεάζουν επίσης αντίστοιχα και την δισδιάστατη απεικόνιση.

Στις περιπτώσεις που η ανασύσταση των τρισδιάστατων όγκων ήταν εφικτή, **ο συνολικός χρόνος λήψης των όγκων και ανασύστασής τους ήταν συγκρίσιμος με τον χρόνο της πλήρους αληθούς χρόνου δισδιάστατης μελέτης, τόσο στην βασική απεικόνιση όσο και στην εκτενή απεικόνιση (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα).**

Ο χρόνος ανασύστασης των τρισδιάστατων όγκων ήταν σημαντικά συντομότερος του χρόνου της πλήρους δισδιάστατης μελέτης, γεγονός που καθιστά ελκυστική την τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία ως μέθοδο αποθήκευσης και αρχειοθέτησης μελετών, αλλά και αποστολής τους για εξ αποστάσεως συμβουλευτική (τηλεδιάγνωση) από ειδικούς στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση.

Στην υπομελέτη αυτή, που περιέλαβε κυήσεις 2^{ου} και 3^{ου} τριμήνου, με ένδειξη παραπομπής για εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα, η εφικτότητα (feasibility) ανασυστάσεων ήταν χαμηλότερη της υπομελέτης 1, τόσο για την δισδιάστατη ασπρόμαυρη απεικόνιση (46-50%) όσο και για την έγχρωμη με Color Doppler (46-84%) για το eSTIC/STIC αντίστοιχα (η εφικτότητα του eSTIC ήταν χαμηλότερη εκείνης του STIC). Η εφικτότητα τουλάχιστον μιας τεχνικής (σε χρήση και των δύο) ήταν 69%. Η μειωμένη εφικτότητα και των δύο τεχνικών στην υπομελέτη αυτή, αποδίδεται στον πληθυσμό μελέτης (2^ο και 3^ο τρίμηνο κύησης), στον ελάχιστο διαθέσιμο χρόνο των μελετών (συνθήκες περιορισμένου χρόνου μελέτης και λήψης εικόνων στα πλαίσια πολυάσχολου ιατρού εμβρυικής καρδιολογίας), Η μη αναμενόμενη τεχνική υστέρηση στην εφικτότητα ανασυστάσεων του eSTIC αποδόθηκε στη χρήση εξοπλισμού (demo version, βραχείας διαθεσιμότητας) στον οποίο οι λήψεις έγιναν με τις εργοστασιακές επιλογές, χωρίς την λεπτομερή ρύθμιση των τεχνικών απεικόνισης που έγινε στο διαθέσιμο σύστημα της υπομελέτης 1.

Η διαγνωστική ακρίβεια και των δύο τεχνικών 4D STIC , θέτοντας ορθά την ίδια διάγνωση με την αληθούς χρόνου εξέταση σε ¾ των περιπτώσεων παθολογίας, και

σε όλες τις περιπτώσεις με φυσιολογική ανατομία ήταν αντίστοιχη. Η εκτιμώμενη ευαισθησία ήταν 75% και ειδικότητα 100%. Να τονισθεί όμως ότι η μεμονωμένη περίπτωση διαγνωστικής αστοχίας STIC/eSTIC αφορούσε περίπτωση δυσχερούς απεικόνισης αληθούς χρόνου, με μέτρια ποιότητα εικόνας, στην οποία η δισδιάστατη ασπρόμαυρη 2D STIC ήταν αδύνατη στις τομές βασικής και εξειδικευμένης μελέτης, και μόνο η έγχρωμη 2DSTIC ανασύσταση, χαμηλής ποιότητας, στις τομές βασικής απεικόνισης ήταν εφικτή.

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 3 Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Με βάση την παρούσα ανάλυση, οι μετρήσεις διαστάσεων εμβρυικών καρδιαγγειακών δομών δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους ανεξάρτητα της μεθόδου λήψης εικόνων (δισδιάστατη ή τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία) ενώ η επαναληψιμότητα των μετρήσεων είναι επίσης συγκρίσιμη.

Η γενίκευση όμως των αποτελεσμάτων μας οφείλει να γίνει πάντα λαμβάνοντας υπόψη το μικρό μέγεθος δείγματος της μελέτης αλλά και τον πρόσθετο περιορισμό των μετρήσεων με βάση το αρχικό επίπεδο σάρωσης: οι μετρήσεις της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας που έγιναν στην παρούσα μελέτη, αφορούν ανασύσταση εικόνων από λήψεις όγκων από το αρχικό –εγκάρσιο πάντα- επίπεδο αρχικής σάρωσης εικόνας, και όχι από τα 2 άλλα δύο επίπεδα, κάθετα στο αρχικό σάρωσης, που αποτελούν προϊόν αμιγούς ανασύστασης εικόνων και υπολογιστικής επεξεργασίας. Καθώς οι εικόνες τρισδιάστατης απεικόνισης λήφθηκαν από το ίδιο επίπεδο σάρωσης με την δισδιάστατη απεικόνιση, στη διάρκεια της ίδιας εξέτασης, και με ηχοβόλες κεφαλές αντίστοιχης συχνότητας, πρακτικά δεν αναμένεται θεωρητικά να υπάρχει διαφορά στις μετρήσεις, καθώς πρόκειται για μετρήσεις δισδιάστατων αποθηκευμένων εικόνων που λαμβάνονται είτε κατά την σάρωση ενός επιπέδου μόνο (2D), είτε διαδοχικών επιπέδων με την κίνηση «σάρωσης», μηχανική (STIC) ή ηλεκτρονική (e STIC) της ειδικής τρισδιάστατης ηχοβόλου

κεφαλής. Το εμπορικό λογισμικό ανασύστασης εικόνων (4D view) της εταιρείας επισημαίνει με έμφαση ότι δεν αποτελεί διαγνωστικό εργαλείο με κάθε επιφύλαξη των όποιων μετρήσεων επιτελούνται με αυτό.

Συμπερασματικά, η τρισδιάστατη εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να προσφέρει αξιόπιστες, συγκρίσιμες και επαναλήψιμες μετρήσεις στο αρχικό επίπεδο σάρωσης, συγκριτικά με λήψεις στα ίδια επίπεδα σάρωσης που λαμβάνονται με δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία. Μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται για την τεκμηρίωση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, ενώ ιδιαίτερη επιφύλαξη χρειάζεται σε μετρήσεις που επιτελούνται σε εικόνες από τα άλλα επίπεδα ανασύστασης εικόνων (B,C).

ΦΑΣΗ 5. Υπομελέτη 4. Πρακτική εφαρμογή της STIC υπερηχοκαρδιογραφίας στην ιατρική εκπαίδευση βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς

Η δυνατότητα όλων των εκπαιδευόμενων, και μάλιστα ανεξάρτητα προηγούμενης ή όχι έκθεσης στην προγεννητική υπερηχογραφική απεικόνιση, να προβούν σε επιτυχή ανασύσταση όλων των επιπέδων τομών βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης και να αναγνωρίσουν όλες τις ανατομικές δομές που αξιολογούνται σε κάθε επίπεδο τομής, έπειτα από εντατική εκπαίδευση, αναδुकνείει τη δυνατότητα της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας 4D STIC, ως εκπαιδευτικό αλλά και κλινικό εργαλείο βασικής απεικόνισης ρουτίνας. Οι αναλυτικές απαντήσεις των συμμετεχόντων είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικές για την εφαρμογή του STIC ως εκπαιδευτικό και κλινικό εργαλείο, υποστηρίζοντας την βασική απεικόνιση, προσφέροντας τη δυνατότητα της «εικονικής» υπερηχοκαρδιογραφικής εξέτασης του εμβρύου, αλλά και για τη δημιουργία ερευνητικών συνεργασιών με στόχο την αξιολόγηση της τεχνικής ως εργαλείο τηλεδιάγνωσης.

ΕΝΟΤΗΤΑ Β. ΣΥΝΟΨΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Με βάση τη σύνθεση της συζήτησης των επιμέρους υπομελετών και των ευρημάτων τους ακολουθεί η παράθεση των κύριων-δευτερόντων ερωτημάτων της παρούσας διδακτορικής διατριβής, με τον σχολιασμό –συζήτηση της απάντησης σε κάθε ερώτημα, όπως δόθηκε στην παρούσα διδακτορική διατριβή :

1. Κύριο ερώτημα: *Είναι η νεότερη υπό έλεγχο τεχνική απεικόνισης καλύτερη από την συμβατική τεχνική, σε σχέση με τα κύρια χαρακτηριστικά που καθορίζουν την ποιότητα, διαγνωστική ακρίβεια αλλά και σχέση κόστους –όφελους της απεικονιστικής μελέτης για την απεικόνιση της φυσιολογικής και παθολογικής εμβρυικής καρδιαγγειακής ανατομίας στο σύνολο της διάρκειας της κύησης;*

2. Δευτερεύοντα ερωτήματα: *Συγκριτική αξιολόγηση των τεχνικών απεικόνισης (νεότερη έναντι συμβατικής) σε σχέση α) με τους επιμέρους καθιερωμένους δείκτες ποιοτικής αξιολόγησης απεικονιστικών τεχνικών: εφικτότητα-feasibility, ποιότητα απεικόνισης-quality imaging, διαγνωστική ακρίβεια-accuracy, σχέση κόστους-όφελους περιλαμβανόμενου της ανάλυσης των απαιτήσεων εκπαίδευσης, χρόνου ανάλυσης, κόστους). β) με τις επιμέρους συνθήκες της μελέτης που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα: ηλικία κύησης, παρουσία υποκείμενης παθολογίας, ποιότητα λήψης πρωτογενών εικόνων.*

Για την απάντηση στο κύριο ερώτημα της γενικότερης κρίσης για τη θέση της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας 4D STIC, η απάντηση των δευτερευόντων ερωτημάτων που σχετίζονται με την εφικτότητα/ διαγνωστική ακρίβεια της μελέτης και των παραγόντων που την επηρεάζουν είναι σημαντική και συνοψίζεται στη συνέχεια.

ΕΦΙΚΤΟΤΗΤΑ. Στην παρούσα μελέτη (διατριβή), η εφικτότητα των ανασυστάσεων 4D STIC μελετήθηκε στις υπομελέτες 1 και 2, σε επίπεδο βασικής και εξειδικευμένης μελέτης (εγκάρσιων τομών βασικής-εκτενούς μελέτης, πρόσθετων τομών εμβρυικού

υπερηχοκαρδιογραφήματος). Για τις απαιτήσεις ανασύστασης τομών της εξειδικευμένης μελέτης (της πλέον απαιτητικής), η βέλτιστη εφικτότητα καταγράφηκε στην υπομελέτη 1, για το δεύτερο τρίμηνο κύησης (95%), ενώ για το σύνολο της κύησης ανεξάρτητα τριμήνου ήταν επίσης ικανοποιητική (79-86%). Η επιτευχθείσα εφικτότητα ανασυστάσεων 4D STIC είναι βιβλιογραφικά από τις υψηλότερες αναφερθείσες. **Παράγοντες που μελετήθηκαν και επηρεάζουν την εφικτότητα** είναι α) η **Ποιότητα λήψης πρωτογενών τρισδιάστατων όγκων**. Η εξοικείωση με την μέθοδο, η επιβλεπόμενη περίοδος εκμάθησης με διαρκές ανατροφοδότηση (feedback) από τον ειδικό στην εμβρυική καρδιολογία που επιτελεί τις ανασυστάσεις, η λεπτομερής ρύθμιση (standardization) κάθε μεταβλητής στην λήψη των πρωτογενών δισδιάστατων εικόνων, η απόριψη λήψεων που συνοδεύτηκαν από κίνηση εμβρύου κατά τη σάρωση είναι εξαιρετικά σημαντικές παράμετροι επιτυχούς ανασύστασης. Κάθε απεικονιστική μέθοδος επηρεάζεται στην επιτυχή ανάλυση των εικόνων από την ποιότητά τους (στα αγγλοσαξωνικά αναφέρεται ως η αρχή του “rubbish in –rubbish out”, δίνοντας έμφαση στην απευθείας απόριψη μη ποιοτικών εικόνων (σκουπιδιών) πριν από κάθε ανάλυση. Ιδιαίτερα η τεχνική 4D STIC, που βασίζεται στην ανασύσταση επιπέδων τομών που δεν λήφθησαν κατά την αρχική σάρωση, είναι εξαιρετικά εξαρτώμενη από την άριστη ποιότητα πρωτογενούς σάρωσης. Στην υπομελέτη 2, σε συνθήκες εξαιρετικά περιορισμένου χρόνου μελέτης και απουσίας προηγούμενης ρύθμισης των παραμέτρων απεικόνισης, η εφικτότητα ανασυστάσεων ήταν χαμηλότερη (50-84%), με καταγραφή συσχέτισης εφικτότητας με ποιότητα αρχικής αληθούς χρόνου μελέτης επίσης. β) **Ηλικία κύησης**. Η ηλικία κύησης επηρεάζει την τρισδιάστατη απεικόνιση αντίστοιχα με τους περιορισμούς που θέτει στην δισδιάστατη συμβατική απεικόνιση: Στο 1^ο τρίμηνο κύησης, το μικρό μέγεθος του εμβρύου (μέγεθος καρδιαγγειακών δομών ελάχιστα χιλιοστά) σε συνδυασμό με την αυξημένη κινητικότητά του, καθιστά ιδίως την εξέταση της κινούμενης καρδιάς ως τον δυσκολότερο στόχο της υπερηχογραφικής απεικόνισης. Η απεικόνιση φθάνει στα όρια της διακριτικής ικανότητας των ηχοβόλων κεφαλών, με απαιτήσεις χρήσης

υψίσυχνων κεφαλών (με μειωμένο όμως εστιακό βάθος). Η αυξημένη κινητικότητα του εμβρύου αποκλείει σχεδόν την πιθανότητα ποιοτικής σάρωσης. Οι ανατομικές πληροφορίες βασίζονται κυρίως στην μελέτη των κοιλοτήτων –αγγείων με τη χρήση έγχρωμου Doppler, καθώς η δισδιάστατη 2D απεικόνιση έχει υποδιαγνωστική διακριτική ικανότητα. Αντίστοιχα με την περιορισμένη διαγνωστική ικανότητα της εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας όταν επιτελείται νωρίς στην κύηση (early fetal echocardiography) ιδίως διακοιλιακά, είναι και η εφικτότητα της τρισδιάστατης απεικόνισης. Στη παρούσα μελέτη υπό βέλτιστες συνθήκες απεικόνισης (υπομελέτη 1) η εφικτότητα του 4D STIC ήταν λίγο μεγαλύτερη του 50% (50-62%). Στο τρίτο τρίμηνο κύησης αντίστοιχα η αυξημένη ηχοανάκλαση και επιπροβολή άλλων δομών (άκρων πχ) ιδίως σε μη ιδεώδη προβολή του εμβρύου σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα τόσο στην δισδιάστατη όσο και στην εφικτότητα του 4D STIC. Καταγράψαμε εφικτότητα σε 60-70% ανασυστάσεων 3^{ου} τριμήνου σε συνθήκες ιδεώδους ποιότητας λήψεων (υπομελέτη 1). γ) **Χρήση έγχρωμου Doppler.** Η προσθήκη πληροφοριών έγχρωμου Doppler, και χρωματικής κωδικοποίησης της αιματικής ροής εντός των καρδιακών κοιλοτήτων και αγγείων, προσφέρει πολύτιμη διαγνωστική πληροφορία της αιματικής ροής αλλά και πρόσθετες ανατομικές πληροφορίες, ιδίως σε πρώιμη απεικόνιση όπως αναφέρθηκε αλλά και αναδεικνύοντας δυσχερώς απεικονίσιμες ανατομικές δομές (πχ πνευμονικές φλέβες) ή παθολογία μη ανιχνεύσιμη ευχερώς στην δισδιάστατη ασπρόμαυρη απεικόνιση (πχ μεσοκοιλιακές επικοινωνίες, έκτοπα αγγεία κτλ). Η χρήση του έγχρωμου Doppler συνοδεύτηκε από 10-15% βελτίωση της εφικτότητας ανασυστάσεων (υπομελέτη 1). δ) **Χρήση ηλεκτρονικής σάρωσης eSTIC** Η χρήση ηχοβόλων κεφαλών και λογισμικού ηλεκτρονικής σάρωσης (eSTIC) συνοδεύτηκε από βελτίωση εφικτότητας κατά 7% (υπομελέτη 1) με συνοδό αυξημένη δειγματοληψία, βελτίωση ποιότητας εικόνας επιπέδων αρχικής σάρωσης αλλά και ανασύστασης κυρίως λόγω μείωσης πιθανότητας artifact κίνησης (λόγω ταχείας σάρωσης). Προυπόθεση η έμφαση στην ποιότητα λήψης α-γενών δεδομένων (στην υπομελέτη 2 η τεχνική eSTIC δεν εμφάνισε πλεονέκτημα έναντι της τεχνικής STIC). ε)

ανασυστάσεις από εξειδικευμένο στην εμβρυική καρδιολογία ιατρό. Η ικανότητα ανασύστασης των επιπέδων τομών εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας και αναγνώρισης της παθολογικής ανατομίας έχει ως προϋπόθεση η ανασύσταση και διάγνωση να γίνεται από ιατρό με προηγούμενη εμπειρία στην εμβρυική καρδιολογία και σχετική απεικόνιση. Στ) **Εφικτότητα ανασυστάσεων βασικής απεικόνισης από κάθε χρήστη μετά από κατάλληλη εκπαίδευση.** Στην υπομελέτη 4 καταγράφηκε η ικανότητα ανασύστασης 4D STIC επιπέδου βασικής μελέτης, από χρήστες κάθε επιπέδου, ακόμα και χωρίς ουδεμία προηγούμενη εμπειρία υπερηχογραφικής απεικόνισης του εμβρύου, με την προϋπόθεση της δομημένης εκπαίδευσης στην τεχνική ανασύστασης αλλά και θεωρητικής διδασκαλίας των απαιτήσεων απεικόνισης στα πλαίσια της βασικής μελέτης

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Με την προϋπόθεση ότι η ανασύσταση τρισδιάστατων εικόνων είναι εφικτή, το επόμενο ερώτημα είναι ποια είναι η διαγνωστική ακρίβεια της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας 4D STIC έναντι της συμβατικής δισδιάστατης απεικόνισης. Η δυσχερής απεικόνιση κατά την δισδιάστατη αληθούς χρόνου μελέτη, καθορίζει επίσης ως υποδιαγνωστική την τρισδιάστατη ανασύσταση (με βάση την υπομελέτη 2). Ως εκ τούτου εφόσον η μελέτη αληθούς χρόνου είναι ποιοτικά υποδιαγνωστική ή ακόμα περισσότερο μη διαγνωστική, η λήψη τρισδιάστατων όγκων και η ανάλυσή τους δεν αναμένεται να προσφέρει πρόσθετη πληροφορία, και οφείλει να θεωρηθεί ως αντένδειξη επιτέλεσης. Σε συνθήκες ποιοτικής πρωτογενούς πληροφορίας, η ανασύσταση 4D STIC αποτελεί εξαιρετικό διαγνωστικό εργαλείο με βάση την παρούσα μελέτη, συνοδευόμενη με ευαισθησία 100% (υπομελέτη 1) και ειδικότητα 83%-100% (υπομελέτες 1 και 2) για το σύνολο της κήσης. Παράλληλα προσφέρει πρόσθετες ανατομικές πληροφορίες που δεν είχαν περιγραφεί στον αρχικό έλεγχο ρουτίνας (υπομελέτη 1). Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν εφόσον η ανασύσταση και αξιολόγηση των εικόνων γίνεται από έμπειρο στην εμβρυική καρδιολογία ιατρό, ενώ η λήψη των εικόνων γίνονται από έμπειρο στην προγεννητική απεικόνιση ιατρό

με άριστη ρύθμιση συνθηκών λήψης πρωτογενών δεδομένων. Σε συνθήκες υποδιαγνωστικών πρωτογενών δεδομένων και περαιτέρω ποιοτικά μη αποδεκτών ανασυστάσεων η ευαισθησία ελαττώνεται σημαντικά (υπομελέτη 2).

Στην υπομελέτη 3 έγινε εκτίμηση ακρίβειας των δισδιάστατων μετρήσεων ανατομικών δομών, μεταξύ αληθούς χρόνου απεικόνισης και τρισδιάστατης ανασύστασης, με άριστη συσχέτιση των μετρήσεων μεταξύ των δύο τεχνικών. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκαν μόνο οι μετρήσεις που ελήφθησαν στο αρχικό επίπεδο πρωτογενούς σάρωσης. Καθώς η τεχνική STIC βασίζεται σε αλγόριθμους ανασύστασης των επιπέδων B, C, η ακρίβεια μετρήσεων στα επίπεδα αυτά δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη.

ΣΧΕΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΟΦΕΛΟΥΣ

Στην παρούσα μελέτη έγινε περιορισμένη μόνο εκτίμηση της σχέσης κόστους – όφελους ως συγκριτική αξιολόγηση του χρόνου επιτέλεσης βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης και εμβρυικού υπερηχοκαρδιογραφήματος έναντι **χρόνου ανασυστάσεων STIC** για τα ίδια επίπεδα μελέτης (υπομελέτη 2). Η μεταβλητή χρόνος εξέτασης θεωρείται ότι εντάσσεται στην έννοια του «κόστους» (απαιτήσεις χρόνου). Ο συνολικός χρόνος ανασυστάσεων STIC ήταν συντομότερος της αληθούς χρόνου εξέτασης για κάθε επίπεδο απεικόνισης. Αν περιληφθεί όμως και ο χρόνος λήψης των τρισδιάστατων όγκων (άθροισμα χρόνου λήψης-χρόνου ανασύστασης) ως πραγματικός απαιτούμενος χρόνος 4DSTIC απεικόνισης, τότε η αληθούς χρόνου απεικόνιση και η 4D STIC απεικόνιση επιτελούνται στον ίδιο χρόνο εξέτασης. Οι συνθήκες αυτές ισχύουν όταν ο ίδιος έμπειρος στην εμβρυική καρδιολογία ιατρός επιτελεί το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα και την ανασύσταση των 4D STIC εικόνων, συγκριτικά με το χρόνο του ίδιου όταν επιτελεί αληθούς χρόνου εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα και συγκριτικά με βασική μελέτη που επιτελείται από έμπειρο ιατρό εμβρυομητρικής ιατρικής. Περαιτέρω μεταβλητή απαιτήσεων χρόνου είναι **ο χρόνος εκπαίδευσης** στην τεχνική STIC. Στα διαδραστικά σεμινάρια

(υπομελέτη 4) ο χρόνος εκπαίδευσης στην τεχνική STIC για ανασύσταση τομών βασικής μελέτης ήταν 8 ώρες πρακτική άσκηση, και 2 ώρες θεωρία (10 ώρες). Για την ανασύσταση τομών επιπέδου εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας χρειάστηκε περίοδος εκμάθησης με ανασύσταση 60 τρισδιάστατων όγκων , με ενδιάμεσες αξιολογήσεις ποιότητας ανά 10 μελέτες ως την επίτευξη της βέλτιστης και σταθερής διαχρονικά απόδοσης των ερευνητών, τόσο στη λήψη όσο και στην ανασύσταση τρισδιάστατων εικόνων, όπως αναλυτικά αναφέρεται στη Μεθοδολογία.

Στην μεταβλητή «κόστος» εκτός από την ανάλυση απαιτήσεων εκπαιδευμένου προσωπικού (υποχρεωτική προαπαιτούμενη εμπειρία στην προγεννητική υπερηχογραφία για την λήψη τρισδιάστατων όγκων, και στην εμβρυική καρδιολογία για την ανασύσταση –αξιολόγησή τους), περιλαμβάνεται ο απαιτούμενος χρόνος εκπαίδευσης στην τεχνική (learning curve) και ο χρόνος λήψης τρισδιάστατων όγκων και ανάλυσης των τρισδιάστατων μελετών. Περαιτέρω μεταβλητές «κόστους» αποτελεί το πραγματικό κόστος αγοράς του σχετικού εξοπλισμού για την επιτέλεση της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας STIC, που στην περίπτωση του eSTIC είναι περαιτέρω δαπανηρός. Ο σχετικός εξοπλισμός (hardware και software) είναι ακριβότερος εκείνου του συμβατικού δισδιάστατης απεικόνισης τουλάχιστον σε επίπεδο βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης. Σε περίπτωση διαθεσιμότητας εξοπλισμού προγεννητικής υπερηχοκαρδιογραφίας κατάλληλου για τρισδιάστατη απεικόνιση (συνηθες σε ιατρεία εμβρυομητρικής ιατρικής, για τρισδιάστατη απεικόνιση προσώπου εμβρύου ως ελάχιστη εφαρμογή της 3D απεικόνισης), το επιπλέον κόστος αφοράει την αναβάθμιση με λογισμικό STIC, αποτελώντας μικρό σχετικά επιπλέον ποσό σε σχέση με την αρχική επένδυση.

Στη σχέση «όφελος» μπορούν να καταγραφούν οι ακόλουθες συνιστώσες α) δυνατότητα επιτέλεσης βασικής-εκτενούς βασικής μελέτης, μέσω εικονικής ανασύστασης των αποθηκευμένων όγκων, σε συντομότερο χρόνο της βασικής αληθούς χρόνου μελέτης, έπειτα από σύντομη εκπαίδευση (υπομελέτη 4), για την επιβεβαίωση της φυσιολογικής ανατομίας από τον ίδιο τον χρήστη στο διαθέσιμο

σύστημα υπερηχογραφίας β) δυνατότητα τηλεδιάγνωσης-τηλεσυμβουλευτικής, με αποστολή του αποθηκευμένου όγκου σε ειδικό στην εμβρυική καρδιολογία και εικονική επιτέλεση πλήρους υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης, σε επίπεδα τομών που δεν ελήφθησαν στην αρχική μελέτη ρουτίνας, αλλά είναι εφικτό να ανασυσταθούν με την τεχνική 4D STIC γ) ανάπτυξη ερευνητικών συνεργασιών δ) ανάδειξη πρόσθετων ανατομικών στοιχείων της παθολογικής ανατομίας σε σχέση με την αληθούς χρόνου υπερηχογραφική εξέταση ε) δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύστασης σύμπλοκης ανατομίας και τρισδιάστατης εκτύπωσης των ανασυστάσεων –ιδίως παθολογίας μεγάλων αγγείων στ) αποθήκευση τρισδιάστατων όγκων, που επιτρέπουν την εκ των υστέρων επιβεβαίωση της ορθότητας της εκάστοτε αληθούς χρόνου δισδιάστατης μελέτης, για ιατρο-νομικούς λόγους (medico-legal issues).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΑΡΧΟΥΣΑ ΓΝΩΣΗ

Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μας έγινε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με τελευταία ανανέωση της σχετικής βιβλιογραφικής αναζήτησης κατά την ολοκλήρωση συγγραφής της διδακτορικής διατριβής (2/2023). Η πλέον πρόσφατη αναζήτηση στη βάση δεδομένων «Pub Med» (2/2023) συναφών ερευνών έδωσε μέγιστο αριθμό 198 δημοσιεύσεων, ανάλογα με κριτήρια αναζήτησης: α) «4D STIC» 104 δημοσιεύσεις, β) «STIC AND FETAL HEART» 198 δημοσιεύσεις, γ) «4D STIC AND FETAL HEART» δ) 83 δημοσιεύσεις, ε) «Spatial Image Corellation STIC» 15 δημοσιεύσεις. Η αναζήτηση ως «STIC» έδωσε 755 δημοσιεύσεις, όμως η πλειοψηφία ήταν μη σχετιζόμενες με τη μελέτη μας (ως STIC περιγράφεται και το serous tubal intraepithelial carcinoma). Η σύγκριση των σχετιζόμενων αναζητήσεων (α-ε) για κοινές καταχωρήσεις οδήγησε στην καταγραφή 198 δημοσιεύσεων σχετιζόμενων με την τεχνική 4D STIC [86, 89-93, 97, 98, 102, 105, 108-112, 114, 118-287], περιλαμβανώμενης και της πρότυπης δημοσίευσης της παρούσας διατριβής [110]. Από τις μελέτες αυτές 13 αφορούσαν εφαρμογές STIC μη σχετιζόμενες με απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς χρήσεις [128] [122] [140, 187, 188, 190, 193,

196, 197, 199-201, 259]. Από τις 185 δημοσιεύσεις με χρήση του 4D STIC στην εμβρυική καρδιολογία 8 ήταν σε άλλη πλην της αγγλικής γλώσσας (πλήρες κείμενο). Οι 177 δημοσιεύσεις περιλάμβαναν μελέτες περιπτώσεων (n=21, 12%) και ανασκοπήσεις (n=17, 10%), εξ αυτών 2 συστηματικές ανασκοπήσεις αξιολόγησης της τεχνικής STIC έναντι της συμβατικής τεχνικής [245, 251]. Πρωτότυπες ως εκ τούτου ερευνητικές εργασίες ήταν 139 συνολικά (78% των αγγλόφωνων δημοσιεύσεων). Ένα σημαντικό τμήμα των δημοσιεύσεων αυτών αφορά εφαρμογές 4D STIC στην επιτέλεση μετρήσεων ενδοκαρδιακών όγκων, μυοκαρδιακής μάζας και καρδιακής λειτουργίας (κλάσμα εξώθησης) στην εμβρυική καρδιολογία (31/139, 22%), εφαρμογών λογισμικών ημιαυτόματης ανασύστασης των συνιστώμενων επιπέδων τομών (FINE κτλ) (15/139, 10%) ή χρήσης τεχνικών απεικόνισης (ανασύστασης τύπου rendering, inversion mode, b-flow, μετρήσεων επιφάνειας βαλβίδων κτλ) (21/139, 15%), μη σχετιζόμενες άμεσα με την μεθοδολογία και τους στόχους της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Σχετιζόμενες με την παρούσα διδακτορική διατριβή και τη μεθοδολογία της είναι 72 διεθνείς πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες (εξαιρούμενων των μελετών περιπτώσεων), περιλαμβανόμενων 2 συστηματικών ανασκοπήσεων.

Παράλληλα έγινε αναζήτηση αντίστοιχης έρευνας στην εμβρυική καρδιολογία στη χώρα μας, με αναζήτηση από το Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών (<https://www.didaktorika.gr/eadd/>). Καταγράφηκαν δύο διδακτορικές διατριβές (σε σύνολο 49.322 , Φεβρουάριος 2023) σχετιζόμενες με τη συμβατική δισδιάστατη απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς [288, 289]

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, και ιδίως με τις μεθοδολογικά αρτιότερες πρωτότυπες δημοσιεύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναφορικά με την **εφικτότητα ανασυστάσεων** αλλά και τους παράγοντες που την επηρεάζουν (όπως αναφέρθηκαν) είναι αντίστοιχα με την διεθνή βιβλιογραφία. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη πληθυσμιακά μελέτη των Inubashiri και συν. περιέλαβε 1124 έμβρυα (20-38 εβδομάδων), με αποτυχία λήψης ποιοτικών

τρισδιάστατων όγκων εως 1 στις 5 περιπτώσεις (19%). Κυριότεροι παράγοντες αποτυχίας ήταν οι κινήσεις του εμβρύου, το αυξημένο σωματικό βάρος της εγκύου, προχωρημένη ηλικία κύηση και ηχοανακλάσεις από πρόσθια θέση πλακούντα. [289]. Κυμαινόμενα ποσοστά ανεπιτυχών λήψεων (14%-28%) τρισδιάστατων όγκων έχουν αναφερθεί σε πλέον πρόσφατες μελέτες αξιολόγησης ημιαυτόματων λογισμικών ανασύστασης εικόνων [120, 141]. Πολυκεντρική μελέτη εφικτότητας της τεχνικής 4D STIC, με επαρκές μέγεθος πληθυσμού μελέτης (452 έγκυες, 20-38^η εβδομάδα κύησης), κατέγραψε αποτυχία λήψης αξιολογήσιμων όγκων σε ποσοστό 22%. [236]. Συστηματική ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν την εφικτότητα της μεθόδου κατέγραψε αντίστοιχα αποτυχία λήψης διαγνωστικών όγκων σε 24% συνόλου 148 περιπτώσεων[275]. Η εφικτότητα ανασυστάσεων στο 1^ο τρίμηνο κύησης είναι χαμηλότερη, ιδίως στην χρήση μόνο ασπρόμαυρης (B-Mode) απεικόνισης (έως 60% αποτυχία ανασύστασης)[253] Στην παρούσα μελέτη (υπομελέτη 1) το μικρότερο ποσοστό αποτυχίας λήψης διαγνωστικών τρισδιάστατων όγκων καταγράφηκε στο δεύτερο τρίμηνο κύησης (5%), για το σύνολο της κύησης κυμάνθηκε από 14-21%. Η χρήση έγχρωμου Doppler και η εμπειρία του χρήστη όπως και η ποιότητα των πρωτογενών εικόνων ως παράγοντες επιτυχών ανασυστάσεων έχουν επίσης περιγραφεί στην βιβλιογραφία.

Με την προϋπόθεση της επιτυχούς λήψης τρισδιάστατων όγκων, η **διαγνωστική ακρίβεια** της μεθόδου ποικίλει στη βιβλιογραφία και εξαρτάται ιδίως από την ποιότητα των πρωτογενών δεδομένων και την εμπειρία του χρήστη στην προγεννητική διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών. [145, 243]. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η **συγκριτική διαγνωστική αξιολόγηση της συμβατικής** δισδιάστατης απεικόνισης με **την τρισδιάστατη ανασύσταση 4D STIC**. Στην μεταανάλυση των Liu και συν. 42 μελετών συνολικά, η συμβατική δισδιάστατη υπερηχογραφία (βασική απεικόνισης) είχε μέτρια ευαισθησία 68.1% (95% CI 59.6-75.5) και υψηλή ειδικότητα 99.9% (99.7-99.9) στη διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών προγεννητικά. Η διαγνωστική ευαισθησία αυξάνεται ανάλογα με τον

αριθμό των επιπέδων τομών που αξιολογούνται: 48.7% για την απεικόνιση 4 κοιλιοτήτων (4CV); 58.0% για συνδυασμό τομών 4CV και τομών εξόδου μεγάλων αγγείων (OTV); 73.5% για συνδυασμό τομών 4CV, OTV και 3 αγγείων-τραχείας (3VTV). Η ευαισθησία της εκτενούς μελέτης φθάνει το 77.1%. Η τεχνική 4D STIC έχει συγκριτικά ανώτερη ευαισθησία στην μετα-ανάλυση αυτή (89.6%). [245] Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης πρέπει να αξιολογηθούν με το δεδομένο της πραγματοποίησης των ανασυστάσεων STIC από εξειδικευμένους στην εμβρυική καρδιολογία χρήστες, σε αντίθεση με την περιγραφόμενη διαγνωστική ακρίβεια της βασικής απεικόνισης, που αφοράει την ανίχνευση καρδιοπαθειών σε επίπεδο βασικού ανιχνευτικού ελέγχου. Στην μετα-ανάλυση των Li και συν. από 81 μελέτες, η διαγνωστική ευαισθησία τόσο του STIC, όσο και της βασικής –εκτενούς βασικής μελέτης (4 CV+OTV+3 VTV) ήταν το ίδιο υψηλή, περίπου 90%. Το STIC εμφάνισε χαμηλότερη όμως ειδικότητα (92%) συγκριτικά με την βασική-εκτενή βασική μελέτη (100%). [245]. Οι περιορισμοί όμως της ανωτέρω επίσης μετα-ανάλυσης είναι αντίστοιχα η συναξιολόγηση μελετών με διαφορετικά επίπεδα επάρκειας και εμπειρίας χρηστών τόσο στη βασική απεικόνιση, όσο και στην ανασύσταση των τρισδιάστατων όγκων. Μελέτες στις οποίες έμπειροι στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία χρήστες επιτελούν και την ανάλυση STIC, καταγράφουν την προστιθέμενη αξία της τρισδιάστατης απεικόνισης στην ακριβέστερη ανατομική περιγραφή σύμπλοκων συγγενών καρδιοπαθειών, και στην καλύτερη πρόβλεψη των χειρουργικών προσεγγίσεων που θα χρειαστούν [130]. Παράγοντες που επηρεάζουν την δυνατότητα ανασυστάσεων, όπως η χρήση έγχρωμου Doppler και η ηλικία κύησης επηρεάζουν επίσης και τη διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου, ανεξάρτητα εμπειρίας χρήστη [136]. Αντίστοιχα με την μειωμένη πιθανότητα διαγνωστικών ανασυστάσεων είναι και η διαγνωστική αξία του STIC στην πρώιμη κύηση. Σε μελέτη 139 εμβρύων (27 με συγγενή καρδιοπάθεια) ηλικίας 11-14 εβδομάδων η διαγνωστική ακρίβεια του 4D-STIC ήταν 88.7%, μικρότερη εκείνης της συμβατικής υπερηχοκαρδιογραφίας 94.2% [100].

Η **αξιοπιστία μετρήσεων** της μεθόδου 4D STIC διαστάσεων εμβρυικών καρδιακών δομών έχει επίσης αξιολογηθεί με την αναφορά φυσιολογικών τιμών είτε χωρίς σύγκριση με μετρήσεις συμβατικής δισδιάστατης απεικόνισης [155, 205] είτε συγκριτικά με την δισδιάστατη απεικόνιση [256], με καλή αναπαραγωγικότητα των μετρήσεων, αντίστοιχα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σε σχέση με την υπάρχουσα γνώση και βιβλιογραφία σχετικά με τις εφαρμογές 4D STIC, η παρούσα διδακτορική διατριβή με βάση την γνώση της ερευνητικής μας ομάδας (to the best of our knowledge) αξιολόγησε για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία, α) την νέα τεχνική eSTIC σε συνθήκες ελαχιστοποίησης μεταβλητότητας εξαρτώμενης από χρήστες, τόσο σε επίπεδο λήψης εικόνων όσο και σε επίπεδο ανάλυσης εικόνας (περίοδος εκμάθησης, έμπειροι ερευνητές), όσο και σε επίπεδο πληθυσμού μελέτης: τα ίδια περιστατικά αξιολογήθηκαν διαδοχικά από τους 2 ερευνητές (υπομελέτη 1 και 2). β). Για πρώτη φορά έγινε αξιολόγηση χρόνων βασικής και εξειδικευμένης απεικόνισης δισδιάστατης αληθούς χρόνου, συγκριτικά με τον ολικό χρόνο τρισδιάστατης μελέτης, για τα αντίστοιχα επίπεδα απεικόνισης. γ) Αποτελεί τη μόνη μελέτη που αξιολόγησε την απόδοσή της τεχνικής 4D ανά τρίμηνο κύησης, ανά τεχνική απεικόνισης (color έναντι B-Mode) ανά εφαρμογή (STIC vs eSTIC) και ανά επίπεδο απεικόνισης (βασική-εξειδικευμένη) από τους ίδιους ερευνητές δ) Αποτελεί από τις ελάχιστες μελέτες αξιολόγησης της εκπαιδευτικής εφαρμογής της τεχνικής 4D STIC στη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, και ειδικότερα στην εκπαίδευση επιτέλεσης βασικής-εκτενούς βασικής απεικόνισης της εμβρυικής καρδιάς, ως «εικονική εξέταση», και την πρώτη στη χώρα μας, γεγονός που επιτρέπει την εκπαίδευση χωρίς την ταλαιπωρία των εγκύων γυναικών κατά την αληθούς χρόνου υπερηχογραφική εκπαιδευτική διαδικασία. δ) Αποτελεί τη μόνη μελέτη της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας που έχει υλοποιηθεί στη χώρα μας έως τώρα και μία από

τις ελάχιστες διατριβές συνολικά σχετιζόμενη με την προγεννητική υπερηχογραφία γενικότερα [288, 289]

[288] Η συμβολή της στην ιατρική γνώση μπορεί να συνοψισθεί ως περαιτέρω τεκμηρίωση της διαγνωστικής και εκπαιδευτικής συμβολής της τεχνολογίας 4D STIC, στην εμβρυική καρδιολογία, με την προϋπόθεση επαρκούς εκπαίδευσης των χρηστών και χρήση της τεχνικής στο μέσο της κύησης και μόνο σε μελέτες που χαρακτηρίζονται από υψηλής ποιότητας πρωτογενή δεδομένα.

Τέλος, αντίστοιχα με τα ενθαρυντικά ευρήματα της παρούσας μελέτης στην **εκπαιδευτική αξία του 4D STIC** σε επίπεδο βασικής απεικόνισης, με την παρακολούθηση δομημένου εκπαιδευτικού προγράμματος καταγράφονται και στη βιβλιογραφία [241, 272].

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Τα αποτελέσματα των υπομελετών της παρούσας διδακτορικής διατριβής, και τα γενικά της συμπεράσματα πρέπει να αξιολογηθούν λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς της μελέτης συνολικά: α) αξιολογήθηκε η εφικτότητα και διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου, καταγράφοντας από τα υψηλότερα βιβλιογραφικά ποσοστά εφικτότητας (95%) στο β- τρίμηνο κύησης, και από τα υψηλότερα ποσοστά διαγνωστικής ευαισθησίας και ειδικότητας (ως 100%). Ο περιορισμός της μελέτης είναι ότι τα ποσοστά αυτά είναι εξαρτώμενα από τους χρήστες (ερευνητές) οι οποίοι στην παρούσα μελέτη ήταν επιπέδου ειδικού, όχι μόνο αναφορικά με την δισδιάστατη βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση, όσο και σε επίπεδο εξοικείωσης και εμπειρίας στην τρισδιάστατη απεικόνιση και ανασύσταση 4D STIC μελετών. Η απόδοση της μεθόδου όταν επιτελείται από χρήστες διαφορετικού επιπέδου εμπειρίας και εκπαίδευσης δεν καταγράφηκε στην παρούσα μελέτη β) Η διαγνωστική ακρίβεια ήταν υψηλή, όταν έγινε ανάλυση υψηλής ποιότητας πρωτογενών δεδομένων. Στην συνήθη κλινική ρουτίνα, ο περιορισμένος χρόνος εξέτασης και η δυσμενείς συνθήκες απεικόνισης που τη χαρακτηρίζουν (όπως στην

υπομελέτη 2) αναμένεται η διαγνωστική ακρίβεια και εφικτότητα της τρισδιάστατης ανασύστασης εικόνων 4D STIC να είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη της παρούσας μελέτης. γ) Το δείγμα πληθυσμού που αξιολογήθηκε ήταν μικρό και το ποσοστό των παθολογιών διαγνώσεων σε αυτό επίσης μικρό. Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, ιδιαίτερα της δυνατότητας διάγνωσης συγγενών καρδιοπαθειών απαιτείται ο σχεδιασμός μεγάλης προοπτικής μελέτης, πολυκεντρικής, με εκπαίδευση χρηστών και ακόλουθα αποστολής υψηλής ποιότητας τρισδιάστατων όγκων από ποικιλία εμβρυικών συγγενών καρδιοπαθειών, για την αξιολόγησή τους από ομάδα ειδικών στην εμβρυική καρδιολογία και στην τρισδιάστατη ανασύσταση 4D STIC. Η καταγραφή της διακύμανσης μεταξύ ερευνητών (interobserver variability) και εντός του ίδιου ερευνητή (intra-observer variability) τόσο στην ποιοτική λήψη τρισδιάστατων όγκων, όσο και στην διαγνωστική τους ανασύσταση και αξιολόγηση θα επιτρέψει την ακριβότερη εκτίμηση της μεταβλητότητας της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας. δ) μελετήθηκε η τεχνική 4D STIC χρησιμοποιώντας μία εμπορική εφαρμογή της σχετικής τεχνολογίας. Δεν αξιολογήθηκαν συγκριτικά διαθέσιμες εμπορικές εφαρμογές από όλους τους διαθέσιμους παρόχους αντίστοιχης τεχνολογίας αλλά και έναντι της αληθούς χρόνου τρισδιάστατης απεικόνισης. Η πιθανότητα τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας να βρίσκουν εφαρμογή μόνο για την συγκεκριμένη εφαρμογή που ελέγχθηκε, δεν μπορεί να αποκλεισθεί. ε) Αξιολογήθηκε μόνο η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία βασιζόμενη στην τεχνική STIC, της λήψης δηλαδή τρισδιάστατων όγκων με βάση τη δισδιάστατη τομογραφική σάρωση του εμβρυικού θώρακα και της αναδιάταξης των ληφθέντων εικόνων με τη χρήση ειδικού αλγόριθμου, εικόνων που λαμβάνονται σε διαφορετικά επίπεδα και διαφορετικές χρονικές στιγμές. Η αληθούς χρόνου εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία (real time 4D imaging) δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη, λόγω μη διαθέσιμου σχετικού εξοπλισμού αλλά και πρόσθετων περιορισμών της αληθούς χρόνου της τρισδιάστατης εμβρυικής

υπερηχοκαρδιογραφίας κατά την χρονική περίοδο της διδακτορικής διατριβής-όπως αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή μελέτησε αναλυτικά τους παράγοντες που επηρεάζουν την εφικτότητα της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης, την αξιοπιστία των μετρήσεων, την απόδοσή της σε πραγματικές συνθήκες πολυάσχολου ιατρού, την εκπαιδευτική της αξία και (με τους περιορισμούς μικρού μεγέθους πληθυσμού) την διαγνωστική της αξία.

Η δυνητική συμβολή της τρισδιάστατης προγεννητικής υπερηχοκαρδιογραφίας στην βελτίωση της προγεννητικής διάγνωσης των συγγενών καρδιοπαθειών έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη χώρα μας, λόγω γεωγραφικών περιορισμών (ιδίως νησιωτικής χώρας και ορεινών περιοχών) και έλλειψης υπηρεσιών τριτοβάθμιας προγεννητικής καρδιολογικής διάγνωσης και συμβουλευτικής. Στόχος της ερευνητικής ομάδας παραμένει η ανάπτυξη και αξιολόγηση των δυνατοτήτων τηλεδιάγνωσης και τηλε-συμβουλευτικής [88-90, 97, 161, 281] έπειτα από την παροχή αντίστοιχης εκπαίδευσης στους ιατρούς που επιτελούν την βασική-εκτενή βασική απεικόνιση ρουτίνας. Η βελτίωση του επιπέδου ανίχνευσης των συγγενών καρδιοπαθειών στη χώρα μας προγεννητικά και ο προγραμματισμός του τοκετού πλησίον καρδιοχειρουργικών κέντρων θα βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των πασχόντων παιδιών, με παράλληλη εξοικονόμηση πολύτιμων πόρων για το σύστημα υγείας στη χώρα μας (αποφυγή αεροδιακομιδών, άσκοπων μετακινήσεων για συμβουλευτική).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία 4D STIC μπορεί να προσφέρει συγκρίσιμες ή και πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες με την συμβατική δισδιάστατη υπερηχογραφία, τόσο σε επίπεδο βασικής-εκτενούς βασικής ρουτίνας όσο και επίπεδο εξειδικευμένης απεικόνισης του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος, εφόσον επιτελείται από έμπειρους χρήστες και περιορίζεται στην ανάλυση μελετών υψηλής ποιότητας απεικόνισης μέσου τρίμηνου κύησης. Επιτρέπει την επιτέλεση πλήρους ανατομικής μελέτης τόσο στα εγκάρσια επίπεδα της αρχικής σάρωσης-λήψης δεδομένων (βασικής μελέτης) όσο και σε πρόσθετα επίπεδα εικονικής ανασύστασης (εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα). Ο χρόνος επιτέλεσης της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφικής μελέτης (λήψης + ανάλυσης εικόνων) είναι αντίστοιχος του χρόνου της συμβατικής δισδιάστατης υπερηχογραφικής μελέτης, τόσο σε επίπεδο βασικής όσο και σε επίπεδο εξειδικευμένης μελέτης. Η πρόσθετη χρήση του έγχρωμου Doppler και ηχοβόλων κεφαλών ηλεκτρονικής σάρωσης βελτιώνει περαιτέρω την διαγνωστική ακρίβεια της τρισδιάστατης απεικόνισης. Έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση είναι εφικτή η ανασύσταση και αξιολόγηση των συνιστώμενων τομών βασικής απεικόνισης εμβρυικής καρδιάς από χρήστες ανεξάρτητα επιπέδου εμπειρίας στην υπερηχογραφική απεικόνιση. Παρά το γεγονός ότι ο ρόλος της τρισδιάστατης εμβρυικής υπερηχοκαρδιογραφίας περιγράφεται ως πιθανά συμπληρωματικός της βασικής απεικόνισης και ως ερευνητικό εργαλείο στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής υποστηρίζουν την προστιθέμενη αξία της μεθόδου ως διαγνωστικό και εκπαιδευτικό εργαλείο σε σχέση με τη συμβατική δισδιάστατη απεικόνιση. Περαιτέρω μελέτη των παραμέτρων που επηρεάζουν την αποδοτικότητα της μεθόδου, αναμενόμενες εξελίξεις στην υπολογιστική ισχύ των συστημάτων υπερηχογραφίας και μείωση του κόστους του εξοπλισμού αναμένεται να οδηγήσουν στην ευρεία αποδοχή και χρήση

της τρισδιάστατης υπερηχογραφικής απεικόνισης, ως μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση της ανατομίας και στην εμβρυική καρδιολογία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Johnstone, M., *Aristotle on Sounds*. 2013, Philpapers. p. 1-24.
2. Riccucci, M., *Lazzaro Spallanzani*. Bat Research News, 2008: p. 192.
3. Sarasin, E.D., *Jean Daniel Colladon*. Nature, 1893. **48**(1243): p. 396-397.
4. Langévin, M.P., *Lés ondes ultrasonores*. Rev Gen Elect 1928(23): p. 626.
5. Firestone, F.A., *The supersonic reflectoscope, an instrument of inspecting the interior of solid parts by means of sound waves*. J. Acoust. Soc. Am., 1945(17): p. 287-299.
6. Dussik KT, D.F., Wyt L., *Auf dem Wege zur Hyperphonographie des Gehirnes [Towards hyperphonography of the brain]*. Wien Med Wochenschr, 1947. **4**(97(38-39)): p. 425-9.
7. Ludwig, G.D., *The Velocity of Sound through Tissues and the Acoustic Impedance of Tissues*. The Journal of the Acoustical Society of America, 1950. **22**(6): p. 862-866.
8. Wild, J.J., *The use of ultrasonic pulses for the measurement of biological tissues and the detection of tissue density changes*. Surgery, 1950(27): p. 183-188.
9. Wild, J.J.a.R., J.M., *Current developments in ultrasonic equipments of medical diagnosis*. IRE Trans. Ultrason. Engng., 1957(5): p. 44-56.
10. Holmes, J.H., Howry, D.H., Posakony, G.J. and Cushman, C.R., *The ultrasonic visualization of soft tissue structures in the human body*. . Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc., 1954(66): p. 208-223.
11. Donald, I., *Clinical applications of ultrasonic techniques in obstetrical and gynaecological diagnosis*. . Br. J. Obstet. Gynaecol, 1962(69): p. 1036.
12. Robinson, H.P., *Detection of Fetal Heart Movement in First Trimester of Pregnancy using Pulsed Ultrasound*. British Medical Journal, 1972. **4**(5838): p. 466.
13. Gottesfeld, K.R., et al., *Ultrasonic placentography - a new method for placental localization*. Am. J. Obstet. Gynecol., 1966(96): p. 538-547.
14. Campbell, S., *An improved method of fetal cephalometry by ultrasound*. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1968(75): p. 568-576.
15. Robinson, H.P., *Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in the first trimester of pregnancy*. Br. Med. J., 1973(4): p. 28-31.
16. Hansmann, M. and N. Lang, *[Intrauterine transfusion controlled by ultrasound]*. Klin Wochenschr, 1972. **50**(19): p. 930-2.
17. Campbell, S., et al., *Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management*. Lancet, 1972. **2**(7789): p. 1226-7.
18. Campbell, S., et al., *ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF SPINA BIFIDA*. The Lancet, 1975. **305**(7915): p. 1065-1068.
19. Campbell, S. and D. Wilkin, *ULTRASONIC MEASUREMENT OF FETAL ABDOMEN CIRCUMFERENCE IN THE ESTIMATION OF FETAL WEIGHT*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1975. **82**(9): p. 689-697.
20. Kossoff, G., Carpenter, D., Robinson, D., and Garrett, W.J. *A new multi-transducer water coupling echoscope*. in *Pro 2nd Eurp Congr on Ultrasonics in Medicine*. . 1975 Kazner, E., Muller, H.R. and de Vlieger, M., eds., Munich. Abstract no. 17.
21. Coman, I.M., *Christian Andreas Doppler – the man and his legacy*. European Journal of Echocardiography, 2005. **6**(1): p. 7-10.
22. Hunt, K.M., *Doptone foetal pulse recorder*. Nurs Mirror Midwives J, 1968. **126**(10): p. 38-9.

23. Abbasov, P., Shadrina, S., Belogolova, A., Shelygin, M.S., Bogdanova, E.M., & Dolgov, G.V., *Outstanding French obstetrician, professor Adolphe Pinard. General question of world science* . 2022.
24. Wladimiroff JW, T.H., Stewart PA . *Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus*. Br J Obstet Gynaecol, 1986. **93**(5): p. 471.
25. Kiserud T, E.-N.S., Blass HG, et al . *Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus*. Lancet, 1991. **338** (8780): p. 1412.
26. Sundén, B., *On the diagnostic value of ultrasound in obstetrics and gynæcology*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1964. **43**(S6): p. 1-191.
27. Queenan, J.T., *First World Congress of ISUOG: a personal view*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 1991. **1**(2): p. 151-152.
28. Nicolaides KH, A.G., Byrne D, Mansur C, Marks K., *Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy*. BMJ., 1992. **304** (6831): p. 867–9.
29. Baba K, S.K., Sakamoto S, et al . *Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus*. J Perinat Med 1989 **17**(1): p. 19.
30. *Obstetric Ultrasound History Web (ob-ultrasound.net)*.
31. Salomon, L.J., et al., *ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **53**(6): p. 715-723.
32. Salomon, L.J., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022. **59**(6): p. 840-856.
33. Khalil, A., et al., *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(2): p. 247-63.
34. Whitworth, M., L. Bricker, and C. Mullan, *Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(7): p. CD007058.
35. Salomon, L.J., et al., *ISUOG consensus statement on the impact of non-invasive prenatal testing (NIPT) on prenatal ultrasound practice*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(1): p. 122-3.
36. Ghi, T., et al., *ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(2): p. 256-68.
37. Salomon, L.J., et al., *ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(1): p. 102-13.
38. Malinger, G., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **56**(3): p. 476-484.
39. Paladini, D., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **57**(4): p. 661-671.
40. Lee, W., et al., *ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(2): p. 239-42.
41. International Society of Ultrasound in, O., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 348-59.
42. Society for Maternal-Fetal Medicine . Electronic address, p.s.o., et al., *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #57: Evaluation and management of isolated*

- soft ultrasound markers for aneuploidy in the second trimester: (Replaces Consults #10, Single umbilical artery, October 2010; #16, Isolated echogenic bowel diagnosed on second-trimester ultrasound, August 2011; #17, Evaluation and management of isolated renal pelviectasis on second-trimester ultrasound, December 2011; #25, Isolated fetal choroid plexus cysts, April 2013; #27, Isolated echogenic intracardiac focus, August 2013).* Am J Obstet Gynecol, 2021. **225**(4): p. B2-B15.
43. Nyberg, D.A. and V.L. Souter, *Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester.* J Ultrasound Med, 2001. **20**(6): p. 655-74.
 44. Bromley, B., et al., *The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester.* J Ultrasound Med, 2002. **21**(10): p. 1087-96; quiz 1097-8.
 45. Orzechowski, K.M. and V. Berghella, *Isolated fetal pyelectasis and the risk of Down syndrome: a meta-analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(6): p. 615-21.
 46. Sonek, J. and C. Croom, *Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy.* Clin Obstet Gynecol, 2014. **57**(1): p. 159-81.
 47. Moreno-Cid, M., et al., *Systematic review and meta-analysis of performance of second-trimester nasal bone assessment in detection of fetuses with Down syndrome.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(3): p. 247-53.
 48. Chaoui, R., et al., *Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 257-63.
 49. Agathokleous, M., et al., *Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 247-61.
 50. Kagan, K.O., et al., *Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length.* BJOG, 2006. **113 Suppl 3**: p. 52-6.
 51. Coutinho, C.M., et al., *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2022. **60**(3): p. 435-456.
 52. Sotiriadis, A., et al., *ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. **53**(1): p. 7-22.
 53. Rolnik, D.L., et al., *ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(4): p. 492-495.
 54. Kirshenbaum, M., T. Ziv-Baran, and E. Katorza, *Amniotic fluid index measurements in the second and third trimester and correlation to fetal biometric parameters - new reference based on a big retrospective data.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(25): p. 8176-8180.
 55. Bhide, A., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. **58**(2): p. 331-339.
 56. Baschat, A.A., et al., *Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **16**(5): p. 407-13.
 57. Manning FA, P.L., Sipos L, *Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile score.* Am J Obstet Gynecol., 1980(136): p. 787-795
 58. Lees, C.C., et al., *ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **56**(2): p. 298-312.
 59. Ficara, A., et al., *Value of routine ultrasound examination at 35-37 weeks' gestation in diagnosis of fetal abnormalities.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2020. **55**(1): p. 75-80.

60. Heling, R.C.a.K.-S., *3D Ultrasound in Prenatal Diagnosis A Practical Approach*.
61. Edler, I. and C.H. Hertz, *The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of the movements of heart walls*. 1954. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2004. **24**(3): p. 118-36.
62. Winsberg, F., *Echocardiography of the fetal and newborn heart*. *Invest Radiol*, 1972. **7**(3): p. 152-8.
63. Gramiak, R., *Cardiovascular Applications of Ultrasound*. *Radiology*, 1975. **114**(2): p. 422-422.
64. Allan LD, T.M., Campbell S, et al . *Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus*. *Br Heart J*, 1980(44): p. 444.
65. Kleinman, C.S., et al., *Echocardiographic Studies of the Human Fetus: Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease and Cardiac Dysrhythmias*. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1981. **36**(3).
66. Barber, F.E., et al., *Ultrasonic duplex echo-Doppler scanner*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1974. **21**(2): p. 109-13.
67. Maulik D, N.N., Moodley S, Saini VD, Thiede HA, *Application of Doppler echocardiography in the assessment of fetal cardiac disease*. *Am J Obstet Gynecol*, 1985. **151**(7): p. 951-7. .
68. Sahn, D.J., *Real-time two-dimensional Doppler echocardiographic flow mapping*. *Circulation*, 1985. **71**(5): p. 849-53.
69. DeVore GR, H.J., Siassi B, Platt LD . *Fetal echocardiography. VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease*. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. **156**(5): p. 1054.
70. Nelson TR, P.D., Sklansky M, Hagen-Ansert S . *Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis and display*. *J Ultrasound Med*, 1996(15): p. 1.
71. Devore, G.R., Falkensammer, P., Sklansky, M.S., & Platt, L.D., *Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2003. **22**: p. 380-387.
72. Acar, P., Dulac, Y., Taktak, A. and Abadir, S., *Real-time three-dimensional fetal echocardiography using matrix probe*. *Prenat. Diagn.*, 2005(25): p. 370-375.
73. Herberg U, S.B., Berg C, Breuer J., *Echocardiography in the fetus-a systematic comparative analysis of standard cardiac views with 2D, 3D reconstructive and 3D real-time echocardiography*. *Ultraschall Med.*, 2011. **Jun;32**(3): p. 293-301. .
74. Maulik, D., N.C. Nanda, and G. Vilchez, *A brief history of fetal echocardiography and its impact on the management of congenital heart disease*. *Echocardiography*, 2017. **34**(12): p. 1760-1767.
75. *Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(1): p. 107-113.
76. Allan, L., et al., *Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe*. *Cardiol Young*, 2004. **14**(1): p. 109-14.
77. Rychik, J., et al., *American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(7): p. 803-10.
78. Wood, D., et al., *Perinatal echocardiography: protocols for evaluating the fetal and neonatal heart*. *J Perinat Med*, 2009. **37**(1): p. 5-11.

79. Donofrio, M.T., et al., *Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2014. **129**(21): p. 2183-242.
80. *AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography*. *J Ultrasound Med*, 2020. **39**(1): p. E5-E16.
81. *AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU Practice Parameter for the Performance of Standard Diagnostic Obstetric Ultrasound Examinations*. *J Ultrasound Med*, 2018. **37**(11): p. E13-E24.
82. American Institute of Ultrasound in, M., *AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography*. *J Ultrasound Med*, 2013. **32**(6): p. 1067-82.
83. Germanakis, I. and S. Sifakis, *The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease*. *Pediatr Cardiol*, 2006. **27**(4): p. 465-72.
84. Ferencz, C., et al., *Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study*. *Am J Epidemiol*, 1985. **121**(1): p. 31-6.
85. Γερμανάκης, Ι., *Εισαγωγή στην Παιδοκαρδιολογία*.
86. Yeo, L. and R. Romero, *New and advanced features of fetal intelligent navigation echocardiography (FINE) or 5D heart*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022. **35**(8): p. 1498-1516.
87. Γερμανάκης, Ι., *Νεώτερες εξελίξεις στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία. Υπερηχογραφία*, 2008.
88. Viñals, F., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link: a pilot study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **25**(1): p. 25-31.
89. Vinals, F., *Current experience and prospect of internet consultation in fetal cardiac ultrasound*. *Fetal Diagn Ther*, 2011. **30**(2): p. 83-7.
90. Inamura, N., T. Taniguchi, and N. Takada, *The telediagnosis of double aortic arch using spatio-temporal image correlation*. *Echocardiography*, 2021. **38**(6): p. 1081-1083.
91. Chaoui, R., J. Hoffmann, and K.S. Heling, *Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC)*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. **23**(6): p. 535-45.
92. Goncalves, L.F., et al., *Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart with spatiotemporal image correlation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **189**(6): p. 1792-802.
93. Vinals, F., P. Poblete, and A. Giuliano, *Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **22**(4): p. 388-94.
94. DeVore, G.R., et al., *Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. **22**(4): p. 380-7.
95. Sklansky, M.S., et al., *Real-time three-dimensional fetal echocardiography: initial feasibility study*. *J Ultrasound Med*, 1999. **18**(11): p. 745-52.
96. Sklansky, M.S., G.R. DeVore, and P.C. Wong, *Real-time 3-dimensional fetal echocardiography with an instantaneous volume-rendered display: early description and pictorial essay*. *J Ultrasound Med*, 2004. **23**(2): p. 283-9.
97. Inamura, N., et al., *The Evaluation of Fetal Cardiac Remote Screening in the Second Trimester of Pregnancy Using the Spatio-Temporal Image Correlation Method*. *Pediatr Cardiol*, 2020. **41**(5): p. 979-984.

98. Espinoza, J., et al., *Collaborative study on 4-dimensional echocardiography for the diagnosis of fetal heart defects: the COFEHD study*. J Ultrasound Med, 2010. **29**(11): p. 1573-80.
99. Espinoza, J., et al., *Collaborative Study of 4-Dimensional Fetal Echocardiography in the First Trimester of Pregnancy*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2014. **33**(6): p. 1079-1084.
100. Votino, C., et al., *Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(6): p. 669-78.
101. Gonçalves, L.F., et al., *Examination of the fetal heart by four-dimensional (4D) ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC)*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2006. **27**(3): p. 336-48.
102. Guasina, F., et al., *Electronic spatiotemporal image correlation improves four-dimensional fetal echocardiography*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018. **51**(3): p. 357-360.
103. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 348-59.
104. Force, F.E.T., et al., *AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography*. J Ultrasound Med, 2011. **30**(1): p. 127-36.
105. Yeo, L. and R. Romero, *How to Acquire Cardiac Volumes for Sonographic Examination of the Fetal Heart: Part 1*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(5): p. 1021-42.
106. Xiong, Y., et al., *Real-time three-dimensional echocardiography using a matrix probe with live xPlane imaging of the interventricular septum*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(5): p. 534-7.
107. Tang, H., et al., *Prenatal evaluation of fetal atrioventricular valves by real-time 4D volume imaging with electronic matrix probe*. Cardiovasc Ultrasound, 2021. **19**(1): p. 11.
108. Hamill, N., et al., *Fetal cardiac ventricular volume, cardiac output, and ejection fraction determined with 4-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(1): p. 76 e1-10.
109. Molina, F.S., et al., *Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(2): p. 181-7.
110. Pepes, S., et al., *Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(7): p. 1310-1317.
111. DeVore, G.R., G. Satou, and M. Sklansky, *4D fetal echocardiography-An update*. Echocardiography, 2017. **34**(12): p. 1788-1798.
112. Yeo, L. and R. Romero, *How to Acquire Cardiac Volumes for Sonographic Examination of the Fetal Heart: Part 2*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(5): p. 1043-66.
113. Novaes, J.Y., et al., *Screening of Congenital Heart Diseases by Three-Dimensional Ultrasound Using Spatiotemporal Image Correlation: Influence of Professional Experience*. Echocardiography, 2016. **33**(1): p. 99-104.
114. Veronese, P., et al., *A Prospective Study of the Use of Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) to Obtain Standard Fetal Echocardiography Views*. Fetal Diagn Ther, 2017. **41**(2): p. 89-99.

115. Yeo, L., D. Markush, and R. Romero, *Prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia using: Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE)*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(21): p. 3699-3702.
116. Medicine, A.I.o.U.i., *AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography*. J Ultrasound Med, 2013. **32**(6): p. 1067-82.
117. Plana, M.N., et al., *Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **3**: p. CD011912.
118. Yeo, L. and R. Romero, *Color and power Doppler combined with Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) to evaluate the fetal heart*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(4): p. 476-491.
119. Veronese, P., et al., *Prenatal Diagnosis and Fetopsy Validation of Complete Atrioventricular Septal Defects Using the Fetal Intelligent Navigation Echocardiography Method*. Diagnostics (Basel), 2023. **13**(3).
120. Gembicki, M., et al., *Maximal Reduction of STIC Acquisition Time for Volumetric Assessment of the Fetal Heart-Benefits and Limitations of Semiautomatic Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) Static Mode*. J Clin Med, 2022. **11**(14).
121. Nogue, L., et al., *Feasibility of 4D-Spatio Temporal Image Correlation (STIC) in the Comprehensive Assessment of the Fetal Heart Using FetalHQ((R))*. J Clin Med, 2022. **11**(5).
122. Leung, K.Y. and Y.L. Wan, *Update on Color Flow Imaging in Obstetrics*. Life (Basel), 2022. **12**(2).
123. Chen, L., et al., *Prenatal diagnosis of ductal origin of distal pulmonary artery: presentation of three cases and literature review*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2022. **60**(2): p. 284-290.
124. Thammavong, K., S. Luewan, and T. Tongsong, *Performance of Fetal Cardiac Volume Derived from VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided AnaLysis) in Predicting Hemoglobin (Hb) Bart's Disease*. J Clin Med, 2021. **10**(20).
125. Weichert, J. and A. Weichert, *A 'holistic' sonographic view on congenital heart disease - How automatic reconstruction using fetal intelligent navigation echocardiography (FINE) eases the unveiling of abnormal cardiac anatomy part I: Right heart anomalies*. Echocardiography, 2021. **38**(8): p. 1430-1445.
126. Weichert, J. and A. Weichert, *A "holistic" sonographic view on congenital heart disease: How automatic reconstruction using fetal intelligent navigation echocardiography eases unveiling of abnormal cardiac anatomy part II-Left heart anomalies*. Echocardiography, 2021. **38**(5): p. 777-789.
127. Dodaro, M.G., et al., *Fetal speckle-tracking echocardiography: a comparison between two-dimensional and electronic spatio-temporal image correlation (e-STIC) technique*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(25): p. 6090-6096.
128. Liu, B., et al., *A denoising and enhancing method framework for 4D ultrasound images of human fetal heart*. Quant Imaging Med Surg, 2021. **11**(4): p. 1567-1585.
129. Tang, H., et al., *Prenatal diagnosis of fetal aortopulmonary window by two- and four-dimensional echocardiography with spatiotemporal image correlation*. Echocardiography, 2020. **37**(5): p. 732-737.
130. Karmegaraj, B., et al., *3D/4D spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography provides incremental benefit over 2D fetal echocardiography in*

- predicting postnatal surgical approach in double-outlet right ventricle. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021. 57(3): p. 423-430.*
131. Bravo-Valenzuela, N.J., et al., *Fetal cardiac function by three-dimensional ultrasound using 4D-STIC and VOCAL - an update. J Ultrason, 2019. 19(79): p. 287-294.*
 132. Chaoui, R., et al., *Recent Development in Three and Four Dimension Fetal Echocardiography. Fetal Diagn Ther, 2020. 47(5): p. 345-353.*
 133. Lobo, L., et al., *Four-Dimensional Ultrasound for Evaluating Newborn Cardiac Output: A Pilot Study of Healthy Infants. Neonatology, 2019. 116(2): p. 115-122.*
 134. Araujo Junior, E., et al., *Assessment of Fetal Congenital Heart Diseases by 4-Dimensional Ultrasound Using Spatiotemporal Image Correlation: Pictorial Review. Ultrasound Q, 2018. 34(1): p. 11-17.*
 135. Inubashiri, E., et al., *Feasibility assessment for successfully visualizing the fetal heart utilizing spatiotemporal image correlation. J Med Ultrason (2001), 2018. 45(2): p. 269-279.*
 136. Wang, Y., et al., *Prenatal screening of fetal ventriculoarterial connections: benefits of 4D technique in fetal heart imaging. Cardiovasc Ultrasound, 2017. 15(1): p. 17.*
 137. Yeo, L., et al., *Prenatal Diagnosis of Dextrocardia with Complex Congenital Heart Disease Using Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) and a Literature Review. Fetal Diagn Ther, 2018. 43(4): p. 304-316.*
 138. Hu, G., et al., *Evaluation of fetal cardiac valve anomalies by four-dimensional echocardiography with spatiotemporal image correlation (4DSTIC). Echocardiography, 2016. 33(11): p. 1726-1734.*
 139. Adriaanse, B.M., J.M. van Vugt, and M.C. Haak, *Three- and four-dimensional ultrasound in fetal echocardiography: an up-to-date overview. J Perinatol, 2016. 36(9): p. 685-93.*
 140. Lai, C.Q., et al., *Fluid mechanics of blood flow in human fetal left ventricles based on patient-specific 4D ultrasound scans. Biomech Model Mechanobiol, 2016. 15(5): p. 1159-72.*
 141. Garcia, M., et al., *Prospective evaluation of the fetal heart using Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE). Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. 47(4): p. 450-9.*
 142. Gomez, O., et al., *Accuracy of Fetal Echocardiography in the Differential Diagnosis between Truncus Arteriosus and Pulmonary Atresia with Ventricular Septal Defect. Fetal Diagn Ther, 2016. 39(2): p. 90-9.*
 143. Zhang, D., et al., *Prenatal Diagnosis of Fetal Interrupted Aortic Arch Type A by Two-Dimensional Echocardiography and Four-Dimensional Echocardiography with B-Flow Imaging and Spatiotemporal Image Correlation. Echocardiography, 2016. 33(1): p. 90-8.*
 144. Tongsong, T., et al., *Cardio-STIC (spatio-temporal image correlation) as genetic ultrasound of fetal Down syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. 28(16): p. 1943-9.*
 145. Rocha, L.A., et al., *Assessment of Quality of Fetal Heart Views by 3D/4D Ultrasonography Using Spatio-Temporal Image Correlation in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. Echocardiography, 2015. 32(6): p. 1015-21.*
 146. Rolo, L.C., et al., *Fetal cardiac interventricular septum: volume assessment by 3D/4D ultrasound using spatio-temporal image correlation (STIC) and virtual organ*

- computer-aided analysis (VOCAL)*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(12): p. 1388-93.
147. Rolo, L.C., et al., *Viewing rate and reproducibility of papillary muscle areas in foetal atrioventricular valves using spatio-temporal image correlation in the rendering mode in congenital heart disease*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(12): p. 1375-80.
 148. Rolo, L.C., et al., *Viewing rate and reference ranges for papillary muscle areas of the fetal heart using four-dimensional ultrasound in the rendering mode*. Prenat Diagn, 2014. **34**(12): p. 1153-60.
 149. Qin, Y., et al., *Four-dimensional echocardiography with spatiotemporal image correlation and inversion mode for detection of congenital heart disease*. Ultrasound Med Biol, 2014. **40**(7): p. 1434-41.
 150. Turan, S., et al., *First-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation, tomographic ultrasound and color Doppler imaging for the diagnosis of complex congenital heart disease in high-risk patients*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **44**(5): p. 562-7.
 151. Crispi, F., et al., *Ultrasound assessment of fetal cardiac function*. Australas J Ultrasound Med, 2013. **16**(4): p. 158-167.
 152. Ahmed, B.I., *The new 3D/4D based spatio-temporal imaging correlation (STIC) in fetal echocardiography: a promising tool for the future*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(11): p. 1163-8.
 153. Yeo, L. and R. Romero, *Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE): a novel method for rapid, simple, and automatic examination of the fetal heart*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(3): p. 268-84.
 154. Araujo Junior, E., et al., *Fetal cardiac evaluation by 3D/4D ultrasonography (STIC): what is its real applicability in the diagnosis of congenital heart disease?* Rev Bras Cir Cardiovasc, 2013. **28**(1): p. III-V.
 155. Trairisilp, K., et al., *Reference ranges of ductus arteriosus derived by cardio-spatiotemporal image correlation from 14 to 40 weeks of gestation*. Gynecol Obstet Invest, 2013. **76**(1): p. 25-31.
 156. Luewan, S., et al., *Fetal Hemodynamic Response to Anemia in Early Gestation: Using Hemoglobin Bart's Disease as a Study Model*. Ultraschall Med, 2021.
 157. Araujo Junior, E., et al., *Comparison between multiplanar and rendering modes in the assessment of fetal atrioventricular valve areas by 3D/4D ultrasonography*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012. **27**(3): p. 472-6.
 158. Zhang, Y., et al., *Evaluation of normal fetal pulmonary veins using B-flow imaging with spatiotemporal image correlation and by traditional color Doppler echocardiography*. Prenat Diagn, 2012. **32**(12): p. 1186-91.
 159. Hongmei, W., et al., *Novel application of four-dimensional sonography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in the assessment of fetal congenital heart defects*. Echocardiography, 2012. **29**(5): p. 614-9.
 160. Schoonderwaldt, E.M., et al., *Reproducibility of echocardiographic measurements of human fetal left ventricular volumes and ejection fractions using four-dimensional ultrasound with the spatio-temporal image correlation modality*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **160**(1): p. 22-9.

161. Adriaanse, B.M., et al., *Interobserver agreement in detailed prenatal diagnosis of congenital heart disease by telemedicine using four-dimensional ultrasound with spatiotemporal image correlation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **39**(2): p. 203-9.
162. Simioni, C., et al., *Fetal cardiac function assessed by spatio-temporal image correlation*. *Arch Gynecol Obstet*, 2011. **284**(1): p. 253-60.
163. Yagel, S., et al., *Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. **37**(4): p. 432-7.
164. Markov, D., [*Spatio-temporal image correlation (STIC) and tomographic ultrasound imaging (TUI)--combined clinical implementation in 3D/4D fetal echocardiography*]. *Akush Ginekol (Sofiiia)*, 2010. **49**(1): p. 3-10.
165. Hata, T., et al., *Four-dimensional volume-rendered imaging of the fetal ventricular outflow tracts and great arteries using inversion mode for detection of congenital heart disease*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2010. **36**(3): p. 513-8.
166. Bennasar, M., et al., *Intra- and interobserver repeatability of fetal cardiac examination using four-dimensional spatiotemporal image correlation in each trimester of pregnancy*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **35**(3): p. 318-23.
167. Uittenbogaard, L.B., et al., *Validation of volume measurements for fetal echocardiography using four-dimensional ultrasound imaging and spatiotemporal image correlation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **35**(3): p. 324-31.
168. Volpe, P., et al., *Fetal interrupted aortic arch: 2D-4D echocardiography, associations and outcome*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **35**(3): p. 302-9.
169. Ionescu, C., *The benefits of 3D-4D fetal echocardiography*. *Maedica (Bucur)*, 2010. **5**(1): p. 45-50.
170. Bennasar, M., et al., *Feasibility and accuracy of fetal echocardiography using four-dimensional spatiotemporal image correlation technology before 16 weeks' gestation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **33**(6): p. 645-51.
171. Turan, S., et al., *Standardization of the first-trimester fetal cardiac examination using spatiotemporal image correlation with tomographic ultrasound and color Doppler imaging*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **33**(6): p. 652-6.
172. Gindes, L., et al., *Three and four dimensional ultrasound: a novel method for evaluating fetal cardiac anomalies*. *Prenat Diagn*, 2009. **29**(7): p. 645-53.
173. Rizzo, G., et al., *Examination of the fetal heart by four-dimensional ultrasound with spatiotemporal image correlation during routine second-trimester examination: the 'three-steps technique'*. *Fetal Diagn Ther*, 2008. **24**(2): p. 126-31.
174. Hata, T., et al., *Four-dimensional sonography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation for visualization of the fetal heart*. *J Clin Ultrasound*, 2008. **36**(4): p. 204-7.
175. Araujo Junior, E., et al., *Prenatal diagnosis of Ebstein's anomaly using spatio-temporal image correlation (STIC) and inversion mode*. *Arch Gynecol Obstet*, 2008. **278**(4): p. 387-91.
176. Markov, D., [*Spatio-temporal image correlation (STIC)--first experience in fetal echocardiography in Bulgaria*]. *Akush Ginekol (Sofiiia)*, 2008. **47 Suppl 3**: p. 9-15.
177. Rizzo, G., et al., *Fetal cardiac stroke volume determination by four-dimensional ultrasound with spatio-temporal image correlation compared with two-dimensional and Doppler ultrasonography*. *Prenat Diagn*, 2007. **27**(12): p. 1147-50.

178. Volpe, P., et al., *Two- and four-dimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. **30**(6): p. 830-7.
179. Messing, B., et al., *Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. **30**(2): p. 142-51.
180. Chaoui, R. and K.S. Heling, *[Basics of 3D and 4D fetal echocardiography using spatial and temporal image correlation (STIC) software]*. *Ultraschall Med*, 2006. **27**(4): p. 340-6.
181. Volpe, P., et al., *Novel application of 4D sonography with B-flow imaging and spatio-temporal image correlation (STIC) in the assessment of the anatomy of pulmonary arteries in fetuses with pulmonary atresia and ventricular septal defect*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **28**(1): p. 40-6.
182. Goncalves, L.F., et al., *Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart using a novel Tomographic Ultrasound Imaging display*. *J Perinat Med*, 2006. **34**(1): p. 39-55.
183. Goncalves, L.F., et al., *Examination of the fetal heart by four-dimensional (4D) ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC)*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(3): p. 336-48.
184. Chaoui, R. and K.S. Heling, *New developments in fetal heart scanning: three- and four-dimensional fetal echocardiography*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2005. **10**(6): p. 567-77.
185. Shih, J.C. and C.P. Chen, *Spatio-temporal image correlation (STIC): innovative 3D/4D technique for illustrating unique and independent information and diagnosing complex congenital heart diseases*. *Croat Med J*, 2005. **46**(5): p. 812-20.
186. Vinals, F., et al., *Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link: a pilot study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **25**(1): p. 25-31.
187. Bhat, A.H., et al., *Validation of volume and mass assessments for human fetal heart imaging by 4-dimensional spatiotemporal image correlation echocardiography: in vitro balloon model experiments*. *J Ultrasound Med*, 2004. **23**(9): p. 1151-9.
188. Leung, K.Y., *Imaging of placental circulations by 4D sonography with high-definition flow and spatiotemporal image correlation technology*. *J Clin Ultrasound*, 2023. **51**(1): p. 91-95.
189. Kudla, M.J., et al., *4D Doppler Ultrasound in High Grade Serous Ovarian Cancer Vascularity Evaluation-Preliminary Study*. *Diagnostics (Basel)*, 2021. **11**(4).
190. Janas, K., et al., *Spatio-temporal image correlation (STIC) in evaluation of advanced neuroendocrine tumours*. *Endokrynol Pol*, 2019. **70**(3): p. 219-223.
191. Chen, Z., et al., *Modeling of coarctation of aorta in human fetuses using 3D/4D fetal echocardiography and computational fluid dynamics*. *Echocardiography*, 2017. **34**(12): p. 1858-1866.
192. Sun, X., et al., *Role of four-dimensional echocardiography with high-definition flow imaging and spatiotemporal image correlation in detecting fetal pulmonary veins*. *Echocardiography*, 2017. **34**(6): p. 906-914.
193. Pittyanont, S., S. Luewan, and T. Tongsong, *Cardio-STIC Based Reference Ranges of Fetal Thymus Size in Singleton Pregnancies*. *J Ultrasound Med*, 2017. **36**(6): p. 1181-1188.

194. Kudla, M.J., A. Los, and J.L. Alcazar, *Are Results of 4-D Ultrasound Angiography Examinations Dependent on the Doppler Technology Applied? Comparison of Results Obtained from an In Vivo Model*. *Ultrasound Med Biol*, 2016. **42**(2): p. 447-50.
195. Yeo, L. and R. Romero, *Intelligent navigation to improve obstetrical sonography*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. **47**(4): p. 403-9.
196. Polanski, L.T., et al., *4-D Assessment of Endometrial Vascularity Using Spatiotemporal Image Correlation: A Study Comparing Spherical Sampling and Whole-Tissue Analysis*. *Ultrasound Med Biol*, 2015. **41**(11): p. 2798-805.
197. Kudla, M.J., T. Kandzia, and J.L. Alcazar, *Comparison of two methods for calculating the mean vascularization index of ovarian stroma on the basis of spatio-temporal image correlation high-definition flow technology*. *Ultrasound Med Biol*, 2013. **39**(11): p. 2202-4.
198. Peng, R., et al., *Four-dimensional sonography with spatiotemporal image correlation and tomographic ultrasound imaging in the prenatal diagnosis of anomalous pulmonary venous connections*. *J Ultrasound Med*, 2012. **31**(10): p. 1651-8.
199. Welsh, A., et al., *Use of four-dimensional analysis of power Doppler perfusion indices to demonstrate cardiac cycle pulsatility in fetoplacental flow*. *Ultrasound Med Biol*, 2012. **38**(8): p. 1345-51.
200. Alcazar, J.L. and M.J. Kudla, *Ovarian stromal vessels assessed by spatiotemporal image correlation-high definition flow in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **40**(4): p. 470-5.
201. Kudla, M.J. and J.L. Alcazar, *Spatiotemporal image correlation with spherical sampling and high-definition flow: new 4-dimensional method for assessment of tissue vascularization changes during the cardiac cycle: reproducibility analysis*. *J Ultrasound Med*, 2012. **31**(1): p. 73-80.
202. Buyens, A., et al., *Difficult prenatal diagnosis: fetal coarctation*. *Facts Views Vis Obgyn*, 2012. **4**(4): p. 230-6.
203. Zhang, Y., et al., *Prenatal diagnosis of fetal congenitally corrected transposition of the great arteries*. *Prenat Diagn*, 2011. **31**(6): p. 529-35.
204. Moszura, T., et al., *Prenatal diagnosis of major aortopulmonary collateral arteries*. *Kardiol Pol*, 2011. **69**(2): p. 146-51.
205. Tongprasert, F., et al., *Reference ranges of fetal aortic and pulmonary valve diameter derived by STIC from 14 to 40 weeks of gestation*. *Prenat Diagn*, 2011. **31**(5): p. 439-45.
206. Achiron, R., et al., *Three- and four-dimensional ultrasound: new methods for evaluating fetal thoracic anomalies*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **32**(1): p. 36-43.
207. Pooh, R.K. and A. Korai, *B-flow and B-flow spatio-temporal image correlation in visualizing fetal cardiac blood flow*. *Croat Med J*, 2005. **46**(5): p. 808-11.
208. Chagas, C.C., et al., *Assessment of fetal heart aortic and pulmonary valve annulus area by three-dimensional ultrasonography: reference curves and applicability in congenital heart diseases*. *J Perinat Med*, 2023.
209. Swor, K., et al., *Fetal intelligent navigation echocardiography (FINE) has superior performance compared to manual navigation of the fetal heart by non-expert sonologists*. *J Perinat Med*, 2022.
210. Koh, J.H., et al., *Prenatal Diagnosis of Right-Sided Congenital Ventricular Diverticulum (CVD) Assisted by Spatiotemporal Image Correlation (STIC) Acquisition*

- and the Speckle-Tracking Technique to Assess Fetal Cardiac Function: A Case Report.* Diagnostics (Basel), 2022. **12**(10).
211. Li, T.G., B. Ma, and L.G. Yao, *An unusual case of prenatal diagnosis of isolated subaortic left brachiocephalic vein with HDlive flow and spatiotemporal image correlation (STIC).* Echocardiography, 2022. **39**(1): p. 122-124.
 212. Ziyu, T., *Assessment of left ventricular function by spatio-temporal image correlation in fetuses with fetal growth restriction.* Echocardiography, 2022. **39**(9): p. 1240-1244.
 213. Bravo-Valenzuela, N.J., et al., *Fetal Interventricular Septum Volume Evaluated by Three-Dimensional Ultrasound Using Spatiotemporal Image Correlation and Virtual Organ Computer-Aided Analysis in Fetuses From Pre-Gestational Diabetes Mellitus Pregnant Women.* J Cardiovasc Imaging, 2022. **30**(2): p. 125-134.
 214. Tie, H.X., et al., *Prenatal diagnosis of fetal inferior vena cava malformation using HDlive flow combined with spatiotemporal image correlation.* Echocardiography, 2022. **39**(5): p. 685-690.
 215. Vikraman, S.K. and N. Kadiyala, *Prenatal diagnosis of fetal ascending aortic aneurysm with 2D ultrasound and spatio-temporal corelation imaging.* J Clin Ultrasound, 2022. **50**(4): p. 502-504.
 216. Leung, K.Y., *Imaging of fetal precordial venous system by four-dimensional ultrasound with spatiotemporal image correlation technology.* J Clin Ultrasound, 2022. **50**(2): p. 193-197.
 217. Sennaiyan, U.N. and M.R. Krishna, *Univentricular atrioventricular connection to a dominant left ventricle through a common AV valve and pulmonary atresia: A rare anomaly on fetal echocardiogram with three dimensional spatio-temporal imaging correlation (STIC).* Echocardiography, 2021. **38**(12): p. 2112-2114.
 218. Yang, S.H., et al., *Prenatal diagnosis of type A fetal interrupted aortic arch by four-dimensional echocardiography with HD-flow STIC: A case report.* J Clin Ultrasound, 2022. **50**(2): p. 198-200.
 219. Li, T.G., et al., *Prenatal diagnosis of complete vascular ring using high-definition flow render mode and spatiotemporal image correlation.* Echocardiography, 2021. **38**(3): p. 488-492.
 220. Bravo-Valenzuela, N.J.M., et al., *Fetal cardiac function by mitral and tricuspid annular plane systolic excursion using spatio-temporal image correlation M-mode and left cardiac output in fetuses of pregestational diabetic mothers.* Obstet Gynecol Sci, 2021. **64**(3): p. 257-265.
 221. Rotar, I.C., et al., *First trimester fetal heart evaluation. A pictorial essay.* Med Ultrason, 2020.
 222. Hu, W.Y., et al., *Reliability of Sonography-based Volume Computer Aided Diagnosis in the Normal Fetal Heart.* J Ultrasound Med, 2021. **40**(5): p. 953-962.
 223. Bravo-Valenzuela, N.J., et al., *Fetal Cardiac Function and Ventricular Volumes Determined by Three-Dimensional Ultrasound Using STIC and VOCAL Methods in Fetuses from Pre-gestational Diabetic Women.* Pediatr Cardiol, 2020. **41**(6): p. 1125-1134.
 224. Carrilho, M.C., et al., *Assessment of the quality of fetal heart standard views using the FAST, STAR, and FINE four-dimensional ultrasound techniques in the screening of congenital heart diseases.* Echocardiography, 2020. **37**(1): p. 114-123.
 225. Melo Junior, J.F., et al., *References Values of Fetal Heart Myocardial Volume by Three-Dimensional Ultrasound using Spatiotemporal Image Correlation and Virtual*

- Organ Computer-Aided Analysis Methods and Their Applicability in Pregestational Diabetic Women.* Am J Perinatol, 2021. **38**(7): p. 721-727.
226. Huang, C., et al., *Is Fetal Intelligent Navigation Echocardiography Helpful in Screening for d-Transposition of the Great Arteries?* J Ultrasound Med, 2020. **39**(4): p. 775-784.
227. Li, T.G., et al., *Evaluation of right ventricular function in fetuses with isolated single umbilical artery using spatiotemporal image correlation M-mode.* Cardiovasc Ultrasound, 2019. **17**(1): p. 14.
228. Melo Junior, J.F., et al., *Reference range of fetal myocardial area by three-dimensional ultrasonography and its applicability in fetuses of pre-gestational diabetic women.* J Perinat Med, 2019. **47**(4): p. 422-428.
229. Tseng, J.J., H.W. Peng, and S.L. Jan, *An In-depth Perspective of Aortic Arch Branching in Fetal Vascular Rings Using Spatiotemporal Image Correlation Combined With High-definition Flow Imaging: Report of 4 Cases.* J Ultrasound Med, 2019. **38**(8): p. 2217-2224.
230. Bezerra, M.S., et al., *Evaluation of fetal heart geometry during pregnancy by three-dimensional ultrasound using the STIC rendering mode.* Echocardiography, 2018. **35**(4): p. 494-500.
231. Zhang, Y., et al., *Prenatal diagnosis of total anomalous pulmonary venous connection by 2D and 3D fetal echocardiography.* Echocardiography, 2017. **34**(12): p. 1852-1857.
232. Tedesco, G.D., et al., *Fetal Heart Function by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Ventricular Shortening Fraction Using STIC M-Mode: Reference Ranges and Validation.* Am J Perinatol, 2017. **34**(13): p. 1354-1361.
233. Tanis, J.C., et al., *Online versus offline spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode for the evaluation of cardiac longitudinal annular displacement in fetal growth restriction.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(14): p. 1845-1850.
234. Tedesco, G.D., et al., *Reference Ranges of Fetal Cardiac Biometric Parameters Using Three-Dimensional Ultrasound with Spatiotemporal Image Correlation M Mode and Their Applicability in Congenital Heart Diseases.* Pediatr Cardiol, 2017. **38**(2): p. 271-279.
235. Velipasaoglu, M., R. Ayaz, and H.M. Tanir, *Evaluation of interventricular septum movements in structurally normal fetuses during second and third trimester of pregnancy: A prospective observational study().* J Obstet Gynaecol, 2017. **37**(3): p. 320-326.
236. Zhao, L., et al., *Feasibility Study on Prenatal Cardiac Screening Using Four-Dimensional Ultrasound with Spatiotemporal Image Correlation: A Multicenter Study.* PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157477.
237. Hata, T., et al., *HDlive Silhouette Mode With Spatiotemporal Image Correlation for Assessment of the Fetal Heart.* J Ultrasound Med, 2016. **35**(7): p. 1489-95.
238. Sirilert, S., et al., *Fetal septum primum excursion (SPE) and septum primum excursion index (SPEI) as sonomarkers of fetal anemia: using hemoglobin Bart's fetuses as a study model.* Prenat Diagn, 2016. **36**(7): p. 680-5.
239. Zhang, J., et al., *Evaluation of right ventricular function in fetal hypoplastic left heart syndrome using spatio-temporal image correlation (STIC).* Cardiovasc Ultrasound, 2016. **14**: p. 12.

240. Acar, P., K. Hadeed, and Y. Dulac, *Advances in 3D echocardiography: From foetus to printing*. Arch Cardiovasc Dis, 2016. **109**(2): p. 84-6.
241. Avnet, H., et al., *Evaluating Spatiotemporal Image Correlation Technology as a Tool for Training Nonexpert Sonographers to Perform Examinations of the Fetal Heart*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(1): p. 111-9.
242. Adriaanse, B.M., et al., *Prenatal examination of the area and morphology of the atrioventricular valves using four-dimensional ultrasound in normal and abnormal hearts*. Prenat Diagn, 2015. **35**(8): p. 741-7.
243. Novaes, J.Y., et al., *Screening of Congenital Heart Diseases by Three-Dimensional Ultrasound Using Spatiotemporal Image Correlation: Influence of Professional Experience*. Echocardiography, 2016. **33**(1): p. 99-104.
244. Zhang, J., et al., *[Assessment of the right ventricle function of fetus by spatiotemporal image correlation]*. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2015. **40**(5): p. 486-94.
245. Liu, H., et al., *Fetal echocardiography for congenital heart disease diagnosis: a meta-analysis, power analysis and missing data analysis*. Eur J Prev Cardiol, 2015. **22**(12): p. 1531-47.
246. Barros, F.S., et al., *Reference ranges for the volumes of fetal cardiac ventricular walls by three-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis and its validation in fetuses with congenital heart diseases*. Prenat Diagn, 2015. **35**(1): p. 65-73.
247. Barros, F.S., et al., *Fetal myocardial wall area: constructing a reference range by means of spatiotemporal image correlation in the rendering mode*. Fetal Diagn Ther, 2015. **37**(1): p. 44-50.
248. Thathan, N., et al., *Screening for hemoglobin Bart's disease among fetuses at risk at mid-pregnancy using the fetal cardiac diameter to biparietal diameter ratio*. BMC Pregnancy Childbirth, 2014. **14**: p. 230.
249. Araujo Junior, E., L.M. Nardoza, and A.F. Moron, *Three-dimensional ultrasound STIC-HDlive rendering: new technique to assessing of fetal heart*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2013. **28**(4): p. v-vii.
250. Acar, P., et al., *Real-time three-dimensional foetal echocardiography using a new transabdominal xMATRIX array transducer*. Arch Cardiovasc Dis, 2014. **107**(1): p. 4-9.
251. Li, Y., et al., *Performance of different scan protocols of fetal echocardiography in the diagnosis of fetal congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e65484.
252. Hata, T., et al., *Three-dimensional HDlive rendering images of the fetal heart*. Ultrasound Med Biol, 2013. **39**(8): p. 1513-7.
253. Lima, A.I., et al., *Assessment of the fetal heart at 12-14 weeks of pregnancy using B-mode, color Doppler, and spatiotemporal image correlation via abdominal and vaginal ultrasonography*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(7): p. 1577-82.
254. Messing, B., et al., *Fetal tricuspid annular plane systolic excursion (f-TAPSE): evaluation of fetal right heart systolic function with conventional M-mode ultrasound and spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(2): p. 182-8.
255. Rolo, L.C., et al., *Reference ranges of atrioventricular valve areas by means of four-dimensional ultrasonography using spatiotemporal image correlation in the rendering mode*. Prenat Diagn, 2013. **33**(1): p. 50-5.

256. Wang, N., et al., *Accuracy, agreement, and reliability of fetal cardiac measurements using 4-dimensional spatiotemporal image correlation*. J Ultrasound Med, 2012. **31**(11): p. 1719-26.
257. Simioni, C., et al., *Fetal cardiac output and ejection fraction by spatio-temporal image correlation (STIC): comparison between male and female fetuses*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012. **27**(2): p. 275-82.
258. Xiong, Y., et al., *Comparison of real-time three-dimensional echocardiography and spatiotemporal image correlation in assessment of fetal interventricular septum*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(11): p. 2333-8.
259. Bataeva, R., et al., *Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(2): p. 172-6.
260. Messing, B., et al., *Fetal heart ventricular mass obtained by STIC acquisition combined with inversion mode and VOCAL*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **38**(2): p. 191-7.
261. Tongsong, T., et al., *Fetal ventricular shortening fraction in hydrops fetalis*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(1): p. 84-91.
262. Yeo, L., et al., *Simple targeted arterial rendering (STAR) technique: a novel and simple method to visualize the fetal cardiac outflow tracts*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(5): p. 549-56.
263. Yeo, L., et al., *Four-chamber view and 'swing technique' (FAST) echo: a novel and simple algorithm to visualize standard fetal echocardiographic planes*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **37**(4): p. 423-31.
264. Jantarasangaram, S. and K. Vairojanavong, *Eleven fetal echocardiographic planes using 4-dimensional ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC): a logical approach to fetal heart volume analysis*. Cardiovasc Ultrasound, 2010. **8**: p. 41.
265. Zhang, M., et al., *Four-dimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in the assessment of congenital heart defects*. Prenat Diagn, 2010. **30**(5): p. 443-8.
266. Uittenbogaard, L.B., et al., *Reliability of fetal cardiac volumetry using spatiotemporal image correlation: assessment of in-vivo and in-vitro measurements*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **36**(3): p. 308-14.
267. Rizzo, G., et al., *Role of sonographic automatic volume calculation in measuring fetal cardiac ventricular volumes using 4-dimensional sonography: comparison with virtual organ computer-aided analysis*. J Ultrasound Med, 2010. **29**(2): p. 261-70.
268. Tonni, G., G. Centini, and F. Taddei, *Can 3D ultrasound and doppler angiography of great arteries be included in second trimester ecocardiographic examination? A prospective study on low-risk pregnancy population*. Echocardiography, 2009. **26**(7): p. 815-22.
269. Cohen, L., et al., *Satisfactory visualization rates of standard cardiac views at 18 to 22 weeks' gestation using spatiotemporal image correlation*. J Ultrasound Med, 2009. **28**(12): p. 1645-50.
270. Hamill, N., et al., *Repeatability and reproducibility of fetal cardiac ventricular volume calculations using spatiotemporal image correlation and virtual organ computer-aided analysis*. J Ultrasound Med, 2009. **28**(10): p. 1301-11.

271. Uittenbogaard, L.B., et al., *Fetal cardiac function assessed with four-dimensional ultrasound imaging using spatiotemporal image correlation*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009. **33**(3): p. 272-81.
272. Paladini, D., et al., *Cardiac screening by STIC: can sonologists performing the 20-week anomaly scan pick up outflow tract abnormalities by scrolling the A-plane of STIC volumes?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **32**(7): p. 865-70.
273. Wanitpongpan, P., et al., *Spatio-temporal image correlation (STIC) used by general obstetricians is marginally clinically effective compared to 2D fetal echocardiography scanning by experts*. *Prenat Diagn*, 2008. **28**(10): p. 923-8.
274. Shih, J.C., et al., *'Big-eyed frog' sign on spatiotemporal image correlation (STIC) in the antenatal diagnosis of transposition of the great arteries*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **32**(6): p. 762-8.
275. Uittenbogaard, L.B., et al., *A systematic analysis of the feasibility of four-dimensional ultrasound imaging using spatiotemporal image correlation in routine fetal echocardiography*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(6): p. 625-32.
276. Wu, Y., et al., *[Application of spatio-temporal image correlation in normal fetal heart ultrasonography]*. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2008. **30**(1): p. 75-9.
277. Karmegaraj, B., V. Udhayakumar, and G. Selvan, *First Trimester Prenatal Diagnosis of a Conotruncal Anomaly Using Spatiotemporal Image Correlation Imaging Confirmed by Conventional Autopsy*. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022. **41**(2): p. 346-350.
278. Li, T.G., et al., *An unusual case of prenatal diagnosis of right coronary artery to right ventricle fistula with HD-flow render mode and spatiotemporal image correlation (STIC)*. *Echocardiography*, 2020. **37**(7): p. 1105-1108.
279. Huang, J., et al., *Three-Dimensional Printed Model Fabrication and Effectiveness Evaluation in Fetuses With Congenital Heart Disease or With a Normal Heart*. *J Ultrasound Med*, 2021. **40**(1): p. 15-28.
280. Yagel, S., et al., *Rendering in fetal cardiac scanning: the intracardiac septa and the coronal atrioventricular valve planes*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **28**(3): p. 266-74.
281. Vinals, F., et al., *Simple approach to prenatal diagnosis of transposition of the great arteries*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **28**(1): p. 22-5.
282. Paladini, D., et al., *The role of spatio-temporal image correlation (STIC) with tomographic ultrasound imaging (TUI) in the sequential analysis of fetal congenital heart disease*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(5): p. 555-61.
283. Mitkowska-Wozniak, H. and J. Brazert, *[Fetal cardiac defects in pregnancy complicated by diabetes mellitus]*. *Ginekol Pol*, 2005. **76**(10): p. 828-37.
284. Ghi, T., et al., *Inversion mode spatio-temporal image correlation (STIC) echocardiography in three-dimensional rendering of fetal ventricular septal defects*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **26**(6): p. 679-80.
285. Messing, B., et al., *Mild tricuspid regurgitation: a benign fetal finding at various stages of pregnancy*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **26**(6): p. 606-9; discussion 610.
286. Goncalves, L.F., et al., *Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2005. **17**(5): p. 323-31.

287. DeVore, G.R., et al., *The 'spin' technique: a new method for examination of the fetal outflow tracts using three-dimensional ultrasound*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. **24**(1): p. 72-82.
288. Γερεντέ, Α., *Μελέτη των παραγόντων οι οποίοι δυσχεραίνουν την εφαρμοσιμότητα της εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας*, in *Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ)* 2018.
289. Κιάφφα, Μ., *Ο ρόλος της εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση των συγγενών καρδιοπαθειών στην Ελλάδα, Διδακτορική Διατριβή*, in *Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)*. 2014.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πρωτότυπη Διεθνής Δημοσίευση Διδακτορικής Διατριβής

Original Articles. Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison. Spiridon Pepes, Fragiskos Parthenakis, Antonis Makrigiannakis & Ioannis Germanakis. Pages 1310-1317 | Received 04 Jan 2020, Accepted 03 Apr 2020, Published online: 15 Apr 2020. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1752656>



Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison

Spiridon Pepes, Fragiskos Parthenakis, Antonis Makrigiannakis & Ioannis Germanakis

To cite this article: Spiridon Pepes, Fragiskos Parthenakis, Antonis Makrigiannakis & Ioannis Germanakis (2022) Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 35:7, 1310-1317, DOI: [10.1080/14767058.2020.1752656](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1752656)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1752656>



© 2020 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.



[View supplementary material](#)



Published online: 15 Apr 2020.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 1303



[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)



Citing articles: 2 [View citing articles](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>

Electronic versus conventional spatiotemporal image correlation (STIC) fetal echocardiography: a direct comparison

Spiridon Pepes^a, Fragiskos Parthenakis^a, Antonis Makrigiannakis^b and Ioannis Germanakis^c

^a School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece; ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece; ^cDepartment of Pediatrics, School of Medicine, University of Crete, Heraklion, Greece

ABSTRACT

Objectives: Recent advances in Spatial Temporal Image Correlation (STIC) 4D fetal echocardiography include the application of eSTIC based on electronic probe image acquisition. We aimed to directly compare the performance of conventional STIC versus eSTIC technique (B-Mode and color Doppler imaging) during off-line reconstruction of STIC/eSTIC fetal heart volume pairs.

Methods: Pairs of B-Mode and Color Doppler STIC volumes were acquired sequentially by firstly conventional (STIC) followed by electronic (eSTIC) probes during 33 consecutive obstetric scans at median 23 (range 13–31) gestational weeks. The resulting 66 fetal heart volume pairs were assessed blindly off-line by a fetal cardiologist who documented feasibility of reconstruction, presence of motion artifacts, subjective image quality on a 4-level scale: 1–best to 4–non-diagnostic and morphological diagnosis, to enable a paired comparison of STIC and eSTIC in the same fetus under similar scanning conditions.

Results: eSTIC volumes had higher temporal resolution (37 vs. 24 frames per second, $p < .001$), less motion during acquisition (12 vs. 20 cases, O.R. 7.0, $p = .002$) and better average image quality (1.9 vs. 2.2, $p = .006$) compared to STIC volumes. More diagnostic reconstructions were achieved by eSTIC ($n = 55$, 86%) than STIC ($n = 52$, 78.8%), $p = .001$, in a comparable analysis time (mean 4.96 vs. 4.94 min). During a comparison of image quality of the original acquisition (A) and reconstructed planes (B and C planes) eSTIC was superior in 22 (33%), 39 (59%) and 21 (38%) volumes, respectively, with the remaining cases being of similar quality (<10% in each plane in favor of STIC). Imaging mode and gestational age had a similar impact on both eSTIC and STIC performance: diagnostically acceptable studies in 49 (75.8%) vs. 48 (72.2%) by B-Mode, 60 (90.9%) vs. 56 (84.8%) by Color Doppler Mode, 8 (62.5%) vs. 10 (50%) in early scans, 38 (95%) vs. 38 (95%) in mid-gestation scans, and 7 (70%) vs. 6 (60%) in third trimester scans. Eight obstetric scans identified a fetus with a cardiac variant or structural abnormality. Diagnostic concordance of the two STIC approaches was comparable (40/48 concordant interpretations, kappa 0.657) all confirmed by fetal and/or postnatal echocardiography.

Conclusions: eSTIC was associated with more effective 4D fetal heart reconstruction due to reduced motion artifacts and superior image quality in all planes, when compared to STIC. Early gestation reconstructions were not generally successful using either technology. Further study is needed to define the cost-effectiveness and diagnostic impact of eSTIC over conventional STIC and their role over, or in addition to, screening 2D fetal echocardiography by appropriately trained sonographers.

ARTICLE HISTORY

Received 4 January 2020
Accepted 3 April 2020

KEYWORDS


STIC; spatial temporal image correlation; electronic; eSTIC; comparison; 4D echocardiography; fetal echocardiography; fetal heart disease

Introduction

Since its first description as an off-line 4D fetal echocardiography technique [1], Spatial Temporal Image Correlation (STIC) analysis has been validated as a useful clinical tool [2], offering remote evaluation of digitally stored fetal heart volumes by experts [3], improved imaging of complex vascular malformations [4], unique views of the fetal heart valves and interventricular

septum [2,5,6]. It also represents a promising research tool, allowing for fetal heart volumetry [7], biometry [8] and assessment of systolic ventricular function [9,10], while it enhances fetal echocardiography teaching [11] and morphological interpretation especially when assisted by designated software applications [12,13]. Recent modification of electronic probes to enable electronic STIC (eSTIC) may address the current limitations due to faster acquisition [1,14]

CONTACT Ioannis Germanakis  yannis.germanakis@gmail.com, germanai@uoc.gr  Irakli 18 A Mastabas, Heraklion Crete, 71305, Greece

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2020 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

The main aim of this study is to compare the feasibility of acquisition and diagnostic concordance in fetal heart volumes obtained consecutively using STIC and eSTIC during routine obstetric sonography. Secondary aims include the impact of imaging mode (2D, color Doppler) and of gestational age (early, mid-, late gestation) on the performance of each STIC approach.

Methods

The study received Institutional Research Board approval (717/19) including permission for retrospective analysis of anonymized sonograms. Following informed consent, 33 pregnant women presenting consecutively for routine obstetric sonographic studies were included in the study.

All sonographic studies were performed for clinical indications by a single certified obstetric sonographer, with prior expertise in STIC volume acquisition, using a GE Voluson E10 ultrasound system, equipped with a standard mechanical 4D probe (RMC 6 C) and an electronic 4D probe (eM6C), capable of conventional and eSTIC volume acquisition, respectively. After the completion of a 2D sonographic study, a pair (one B-Mode and one color Doppler) of STIC fetal heart volumes was acquired using the standard and electronic 4D probes consecutively under identical image acquisition settings, scanning depth and almost identical fetal heart projection relative to the ultrasound beam. The angle of each STIC sweep was chosen to include transverse views from the upper abdomen through the fetal heart (4chamber view and outflows) including the mediastinum (3 vessel-trachea view). Four STIC volumes were available: two volume pairs (B-Mode STIC-eSTIC) and two color Doppler volume pairs (col.D STIC-eSTIC). Following each sonographic study, an

anonymized folder with a unique ID (acquisition order-fetal gestational week) was created to store the 4 anonymized STIC volume (vol) files, one B-Mode and one col.D pair (eSTIC-STIC). A total of 33 folders including 132 STIC vol. files (33 B-Mode and 33 col.D eSTIC-STIC pairs) were available for retrospective off-line analysis by a single pediatric cardiologist with expertise in fetal cardiology including STIC volume analysis using 4D View software (Version 14, GE Healthcare Austria GmbH & Co OG). Each STIC volume was examined to grade image quality, reconstruction feasibility and diagnostic interpretation.

Specifically, the fetal heart projection (angle between intraventricular septum and ultrasound beam 0–360 degrees, plane A), the presence of fetal motion artifacts and subjective image quality assessment (4-level scale, 1 best to 4 non-diagnostic) was documented for each plane (A,B,C) of a given volume file including an image quality comparison between eSTIC and STIC pairs in the 2D and color volume pairs (STIC superior, e STIC superior, both equal), for each of the three planes. (Figure 1, Supplementary Video 1(a,b))

The observer documented whether specific recommended fetal heart anatomy details could be successfully demonstrated (yes/no) and appeared normal (yes/no). In the A plane structures sought included abdominal situs (the relationship of aorta and inferior caval vein to the spine and stomach position in the transverse view), 4 chamber view details (atrial and ventricular size symmetry, AV valve offsetting, 2 pulmonary veins, foramen ovale flap motion, intact intraventricular septum), left and right ventricular outflow details (concordant ventriculoarterial connections with identifiable crossover and of similar size), and 3 vessel and trachea view (transverse aortic and ductal arches of similar sizes passing to the left of the trachea with a right-sided superior caval vein and identifiable

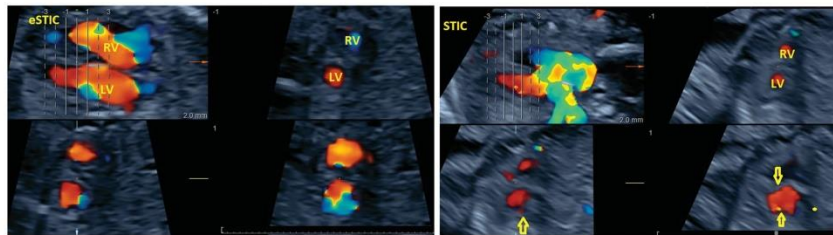


Figure 1. Paired comparison of color Doppler eSTIC vs STIC – plane B. Color Doppler e STIC (left) and STIC (right), B-plane (upper right and lower frames) reconstructed images obtained in a rapid sequence during the same study, corresponding to short axis (sagittal) views of fetal heart ventricles (LV: left ventricle; RV: right ventricle). Obvious distortion of ventricular contour in B-plane reconstruction (arrows right) in STIC frames resulting in inferior image quality compared to corresponding eSTIC B-plane frames.

brachiocephalic vein and normal sized thymus just cephalad) [15]. The reconstructed planes B and C were evaluated to assess the short axis views of the aortic, mitral and tricuspid valve morphology and sagittal views of the arterial duct (AD) and aortic arch (AoA) [16]. In addition to the anatomical details, flow patterns through the valves (mitral, tricuspid, aortic, pulmonary), foramen ovale, arterial duct, aortic isthmus and in the 3 vessel view flows were evaluated from the color Doppler volumes. The observer made a final diagnosis of normal, possibly abnormal, abnormal, impossible to interpret and the off-line analysis time for each volume. The off-line STIC diagnoses were compared to their corresponding 2D anomaly scan diagnoses, and abnormal fetal heart findings to the confirmatory diagnosis including fetal and/or neonatal echocardiography (which followed only in the presence of abnormal findings in routine sonographic fetal heart imaging)

Statistical analysis

The overall as well as the gestational age- and imaging mode-based success rate of STIC and eSTIC analysis were compared. Appropriate tests (Cross tabs Chi square test, Odds ratio, Mc Nemar test, paired *t*-test) were used to compare STIC vs eSTIC performance (SPSS 18.0). Kappa value was estimated to show the level of agreement (diagnostic concordance). A *p*-value <.05 was considered as level of statistical significance

Results

The 33 obstetric sonograms were performed at median age 23 (range 13–31) gestational weeks (GW). Eight (24%) were early (<18th GW), twenty (61%) were mid gestation (18–26thGW) and five (15%) late gestation (>27thGW) sonographic studies. Seven fetuses had abnormal sonographic findings, 6 of which were confirmed by fetal and/or neonatal echocardiography. Details are presented in Table 1.

The eSTIC volume files were of larger size (63 vs. 37 MB) and of higher temporal resolution (37 vs. 24 frames per cycle) compared to their corresponding STIC volume pairs (*p* < .001).

The original acquisition plane (A) heart axis angle was almost identical (189 vs. 200 degrees, *p* = .183) in eSTIC and STIC acquisition. The spine was down in 15/33 (45%) studies with only 7 (21%) having a favorable fetal heart projection for STIC acquisition (spine between 5-7 o'clock). [17] Motion during acquisition was less frequently observed in eSTIC vs STIC

acquisition (12/66 vs. 20/66 cases, O.R: 7.0, 95% CI: 1.7–27.2, *p* = .002).

Subjective image quality assessment was documented as superior in eSTIC compared to STIC analysis, in the original acquisition plane A (1.45 vs. 1.67, *p* = .022) as well as the reconstructed planes B (2.44 vs. 2.79, *p* = .008) and C (3.56 vs. 3.77, *p* = .015). The average reconstruction image quality (average of individual plane image quality scores) was also superior in eSTIC compared to STIC (1.94 vs. 2.27, *p* = .006)

eSTIC was associated with superior image quality in a direct comparison of volume pairs in 22 (33%), 39 (59%) and 21 (32%) volumes, in planes A, B and C, respectively, with the remaining cases being classified either as of similar performance or in favor of STIC (<10% in each plane) as presented in Table 2. The success of reconstruction of the fetal echocardiography views and recognition of morphological details is presented in Table 3. eSTIC was particularly effective in the reconstruction of fetal echocardiography views obtained normally from sagittal and oblique image planes such as ductal and aortic arch views. Overall, eSTIC analysis provided diagnostic reconstructions more frequently compared to STIC (55/66 (83.3%) vs. 52/66 (78.8%) cases, *p* = .001). The imaging mode and gestational age affected eSTIC and STIC performance similarly; overall, B Mode-based analysis was less successful [*n* = 49 (75.8%)/*n* = 48 (72.2%)] than Color Doppler [*n* = 60 (90.9%)/*n* = 56 (84.8%)], by both eSTIC/STIC, respectively. Mid-gestation scans were more often diagnostic [*n* = 38 (95%)/*n* = 38 (95%)] compared to early scans [*n* = 8 (62.5%)/*n* = 10 (50%)] and late-gestation scans [*n* = 7 (70%)/*n* = 6 (60%)], by both eSTIC/STIC. Table 4 summarizes the feasibility of each approach, according to gestational age and imaging mode groups.

Average off-line analysis time was similar for both approaches (4.94 min, range 2–12 vs. 4.96 min, range 2.2–9.3 min, for STIC and eSTIC, respectively, *p* = .896).

The studies were defined as normal or abnormal (including definitive abnormal and probable abnormal). There were 40 concordant interpretations (normal: 24, abnormal: 16) compared with 8 discordant (4 abnormal by each approach), indicating relatively good agreement (kappa = 0.657, *p* < .001).

Table 1 presents the original 2D anomaly scan diagnoses along with corresponding eSTIC/STIC diagnoses (B Mode and color Doppler imaging), and the confirmatory diagnosis (fetal and/or neonatal echocardiogram) for each case. In all 6 cases of fetal heart variants/abnormalities, both STIC and eSTIC also documented the presence of abnormal findings: 4 cases had

Table 1. Diagnostic concordance between STIC, e STIC and anomaly scan/confirmatory fetal echocardiography.

CASE	GW [†]	MODE [‡]	Anomaly Scan/Confirmation diagnosis	STIC diagnosis	eSTIC diagnosis
1	13	2D	Normal	Susp. AVSD	Failed
		C	Normal	Normal	Normal
2	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Normal	Failed
3	13	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
4	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
5	13	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
6	13	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
7	14	2D	Normal	Failed	VSDm,
		C	Normal	VSDm	Failed
8	14	2D	Early scan only / not available	Failed	Susp. AVSD, Ventr. & GA dispr.
		C	Early scan only-TR/not available	Failed	GA dispr. (PA no flow)
9	22	2D	Normal	VSDm	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
10	22	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
11	22	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
12	22	2D	RAO / RAO	RAO	RAO
		C	RAO / RAO	RAO, susp. VSDperim.	RAO, retr. PDA
13	23	2D	CCAM dextroposition/CCAM dextroposition	CCAM dextroposition	CCAM dextroposition
		C	CCAM dextroposition/CAM dextroposition	CCAM dextroposition	CCAM dextroposition
14	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
15	23	2D	Normal	Susp. VSDperim.	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
16	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
17	23	2D	Normal	VSD	Normal
		C	Normal	Normal	VSDm
18	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDm	VSDm
19	23	2D	Normal	GA not visualized	Failed
		C	Normal	Normal	Normal
20	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	VSDperim & VSDm	VSD perim and VSDm
21	23	2D	Normal	Susp. PS, GA dispr.-, Aorta not visualized	Susp. PS, GA dispr. (AO < PA),VSDm
		C	Normal	Susp. PS, GA dispr. . (AO < PA)	Susp. PS, GA dispr. (AO < PA),VSDm
22	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	GA dispr. (Ao > PA), VSDperim	GA dispr. (Ao > PA)
23	23	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
24	23	2D	Normal	VSDm	Failed
		C	Normal	VSDm	Normal
25	23	2D	RAO/ RAO, r.DA, ALSCA	Susp. RAO	RAO
		C	RAO/ RAO, r.DA, ALSCA	RAO, r.DA, ALSCA	RAO, r.DA, ALSCA, VSDm
26	23	2D	Susp. CoA/unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia
		C	Susp. CoA/unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia	Unbalanced AVSD with aortic arch hypoplasia, MR, TR
27	23	2D	TR/TR	Failed	Normal
		C	TR/TR	TR	TR
28	24	2D	PLSVC/PLSVC, GA dispr. Ao < PA	GA dispr. (Ao < PA), susp. VSDperim.	Dilated CS , GA dispr. Ao < PA, susp. VSDperim.
		C	PLSVC / PLSVC, GA dispr. Ao < PA	TR, PLSV, GA dispr. Ao < PA	Dilated CS, PLSVC, VSDm
29	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
30	31	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Failed
31	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	Normal
32	31	2D	Normal	Failed	Failed
		C	Normal	Failed	Normal
33	31	2D	Normal	Normal	Normal
		C	Normal	Normal	MR

Legend: [†]GW: gestational week; [‡]MODE 2D: B mode imaging; C: Color Doppler imaging; ALSCA: aberrant left subclavian artery, Ao: aorta; Aoarch: Aortic Arch; ASD: atrial septal defect; AVSD: atrioventricular septal defect; CCAM: congenital cystic adenomatous malformation lung; CS: coronary sinus; GA dispr: great artery disproportion; MR: mitral regurgitation; PA: pulmonary artery; PLSVC: persistent left superior vena cava; PS: valvar pulmonary stenosis; RAO: right aortic arch; r.DA: retro-sophageal arterial duct; susp.: suspected finding; TR: tricuspid regurgitation; Ventr dispr.: ventricular disproportion; VSD: ventricular septal defect (VSDm: muscular; VSDper.:perimembranous).

concordant diagnoses and in 2 cases STIC analysis provided additional minor (presence of retroesophageal course of arterial duct and aberrant left subclavian artery from right aortic arch) and major (presence of atrioventricular septal defect) information, compared with the initial routine anomaly scan diagnoses (cases 25, 26 of Table 1).

Discordant anomaly scan (normal) and STIC/eSTIC (abnormal) diagnoses included mainly small ventricular septal defects, detected only during off-line STIC (color Doppler) volume reconstruction (Figure 2, Supplementary Video 2).

Discussion

In this direct paired comparison of consecutive eSTIC and STIC 4D fetal echocardiograms, of the same subjects under almost identical image settings and their off-line analysis by a single expert we have demonstrated the expected superiority of eSTIC over STIC.

Table 2. Comparison of subjective image quality between eSTIC and STIC pairs, during off-line analysis.

STIC plane	eSTIC better N (%)	STIC better N (%)	Both equal N (%)
A plane	22 (33.3)	6 (9.1)	38 (57.6)
B plane	39 (59.1)	7 (10.6)	20 (30.3)
C plane	21 (31.8)	5 (7.6)	40 (60.6)

STIC: spatial temporal image correlation; A plane-original transverse image acquisition plane (x-axis); B plane-reconstructed sagittal plane (y-axis); C plane-reconstructed coronal plane (z-axis).

Table 4. Comparison of successful STIC volume reconstruction between STIC-eSTIC.

Imaging mode	STIC successful N (%) Gestational group			eSTIC successful N (%) Gestational Group		
	Early	Mid	Late	Early	Mid	Late
B mode (2D)	3 (37.5)	18 (90)	3 (60)	4 (50)	18 (90)	3 (60)
Color Doppler mode	5 (62.5)	20 (100)	3 (60)	6 (75)	20 (100)	4 (80)

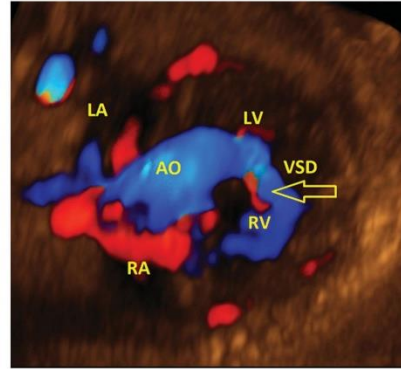


Figure 2. Color Doppler eSTIC off-line analysis: Muscular ventricular septal defect (arrow), off-line color Doppler eSTIC analysis. LA: left atrium; RA: right atrium; LV: left ventricle; RV: right ventricle; VSD: ventricular septal defect.

Table 3. Paired comparison between STIC and eSTIC off-line analysis to demonstrate fetal cardiac morphology.

Fetal echocardiography features†	STIC (N)	%	eSTIC (N)	%	p-Value
B-mode imaging (B-mode/Color flow removed, 66 pairs)					
Abdominal situs	62	93.9	63	95.5	n.s
Four chamber view	59	89.4	58	87.9	n.s
AV-valve offset	49	74.2	51	77.3	n.s
Atrial Symmetry	60	90.9	61	92.4	n.s
Ventricular Symmetry	60	90.9	62	93.9	n.s
Ventricular Septum	50	75.8	50	75.8	n.s
Foramen ovale	50	75.8	50	75.8	n.s
Pulmonary veins	47	71.2	51	77.3	n.s
LVOT view*	45	68.2	55	83.3	.013
Aortic valve morphology*	22	33.3	36	54.5	.004
Arterial crossover transv.	50	75.8	57	86.4	n.s
High short axis view of fetal heart*	23	34.8	43	65.2	.001
RVOT view*	56	84.8	63	96.5	.039
Sagittal ductal arch*	27	40.9	45	68.2	.004
Pulmonary valve morphology	28	42.2	34	51.5	n.s
Great artery symmetry	56	84.8	61	92.4	n.s
Three vessel -trachea	52	78.8	59	89.4	n.s
Sagittal aortic arch*	44	66.7	56	84.8	.004
Color Doppler imaging (33 pairs)					
MV flow	32	97	32	97	n.s
TV flow	32	97	32	97	n.s
AO flow	26	78.8	29	87.9	n.s
PA flow	29	87.9	31	93.3	n.s
Arterial duct flow	26	78.8	25	75.8	n.s
3 Vessel -trachea view	27	81.8	29	87.9	n.s

Legend: Ao: aorta; LV: left ventricle; MV: mitral valve; TV: tricuspid valve; DA: arterial duct; PA: pulmonary artery; RV: right ventricle; LVOT: left ventricular outflow tract; RVOT: right ventricular outflow tract

*Significant differences in paired comparison of STIC- eSTIC performance (Mc Nemar test).

The technical factors contributing to this include fundamental differences in 4D volume acquisition design of the two techniques (electronic artefact-free sub-volume sweep in eSTIC compared with the mechanical artefact-prone total volume sweep in STIC) [2]. In our study we found eSTIC analysis provided significantly more diagnostically acceptable reconstructions compared to STIC, especially in the more difficult early and late scans, and was associated with less motion and superior image reconstruction in the original and in both reconstructed planes. Gestational age (mid gestational imaging advantage) and imaging mode (in favor of color Doppler), both had an impact on the diagnostic feasibility of both approaches.

We designed this study to minimize variability in scanning conditions to enable a true comparison of eSTIC and STIC performance [17]. Feasibility and diagnostic information is known to be affected by fetal projection, motion [1–5], gestational age [18], imaging mode (B-mode, color-, power-Doppler Mode) [4], personnel experience both during STIC acquisition, off-line reconstruction and its interpretation [19]. Additional supporting diagnostic software may also affect performance [12,13].

Our study concurs with the results of a previous study by Guasina et al. [14], who reported superior eSTIC with STIC performance (94 vs. 76%) in different, though randomized, subjects scanned at mid-gestation with normal cardiac anatomy. However, when we limited our analysis to only the mid-gestational scans, we found similar diagnostic performance at 90% for both eSTIC and STIC when compared within the same subjects under almost identical imaging conditions. The superiority of eSTIC in terms of diagnostic feasibility in early and later gestational ages is likely to be attributed to reduced motion artifacts during a more rapid acquisition combined with improved reconstruction of imaging planes other than the original acquisition plane, while most failures of eSTIC reconstruction could be attributed to unfavorable fetal position [2,14].

We assessed the impact of gestational age and color Doppler imaging, in the abnormal cardiac studies. Both approaches diagnosed all fetal cardiac malformations correctly. However, eSTIC resulted in improved off-line reconstruction of the outflow tracts and of great arteries (transverse and sagittal views). These views are mandatory in the complete mid-trimester anomaly scan guidelines [15,16], but still represent a technical challenge for many obstetric sonographers resulting in increased scanning time, missed diagnoses of congenital heart disease and considerable investment in continuous medical education.

The unique advantage that STIC (and especially eSTIC) provides is in off-line reconstruction of the more challenging imaging planes and can provide diagnostic support for both the obstetric sonographer as well as the expert fetal cardiologist.

In the present study, eSTIC resulted in three additional diagnostic reconstructions over the 52 successful STIC analysis, corresponding to a relative improvement of 6%. Although the magnitude of diagnostic improvement offered by eSTIC seems relative small, the expected clinical impact of eSTIC could be more important if it aids earlier and better fetal cardiac imaging [20] and reduces the considerable morbidity and mortality associated with undiagnosed fetal congenital heart disease. [21] The application of color STIC resulted in a relative improvement of at least 10% in both STIC and eSTIC analysis, in accordance with previous studies [4,13].

The limitations of the present study include a relatively small sample size (partially addressed by the paired analysis design), retrospective analysis of STIC volumes, single observer analysis, and incomplete information regarding final outcome of all cases we included.

A further limitation represents the lack of a “gold standard” diagnostic test against which both STIC and STIC diagnostic performance could be compared: although all abnormal routine anomaly scans with associated fetal heart abnormalities received confirmatory diagnostic imaging (fetal and/or neonatal echocardiography) corresponding therefore to “true positive” STIC and eSTIC diagnoses, the possibility and extent of “false positive” STIC diagnoses cannot be assessed in our study. Cases of suspected AVSD in early scans by STIC (case 1) or by eSTIC (case 8) analysis, represented either false positive (case 1, with normal following mid-gestation fetal heart imaging) or not confirmed findings (case 8, pregnancy termination). The diagnosis of AVSD is a challenging during early sonographic fetal evaluation (including STIC), due to lack of atrioventricular valve offsetting in early fetal life. (The increased prevalence of ventricular septal defects in STIC/eSTIC analysis might represent true (though clinically insignificant) findings which were not detected during the routine anomaly scan, or image artifacts associated with volume acquisition. Given the additional diagnostic information that both STIC approaches provided in two suspected fetal cardiac abnormalities, which were confirmed, we consider the discordant findings (mostly of VSDs) to represent probably true though clinically insignificant findings, especially if present in both B-Mode and color

Doppler imaging. Finally, a cost effectiveness analysis was not performed due to the small sample size.

We believe that in certain conditions (superior image quality, absence of artifacts, analysis by an expert fetal cardiologist) eSTIC (and STIC) could provide more reliable diagnostic information compared to real time fetal heart sonographic screening by obstetric sonographers; however we must emphasize that despite the large body of available literature supporting the clinical and research applications of STIC, the technique (including eSTIC) should still not be considered as a stand-alone diagnostic tool, replacing 2D fetal echocardiography performed by experts [22].

Conclusions

eSTIC was associated with more effective 4D fetal heart reconstruction due to reduced motion artifacts and superior image quality in all planes, when directly compared to STIC. Early gestation reconstructions were not generally successful. Further study is needed to define the cost-effectiveness and diagnostic impact of eSTIC over conventional STIC and their role over, or in addition to, screening 2D fetal echocardiography by appropriately trained sonographers.

Acknowledgments

We would like to thank Prof. H. Gardiner for her valuable comments regarding the submitted manuscript, School of Medicine University of Crete and Chania Medial Association, for approving and supporting the presented research.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

References

- [1] DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, et al. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):380–387.
- [2] DeVore GR, Satou G, Sklansky M. 4D fetal echocardiography-an update. *Echocardiography.* 2017;34(12):1788–1798.
- [3] Viñals F, Mandujano L, Vargas G, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease using four-dimensional spatio-temporal image correlation (STIC) telemedicine via an Internet link: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):25–31.
- [4] Chaoui R, Hoffmann J, Helling KS. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(6):535–545.
- [5] Rolo LC, Santana EF, da Silva PH, et al. Fetal cardiac interventricular septum: volume assessment by 3D/4D ultrasound using spatio-temporal image correlation (STIC) and virtual organ computer-aided analysis (VOCAL). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1388–1393.
- [6] Adriaanse BM, Uittenbogaard LB, Tromp CH, et al. Prenatal visualization of the pulmonary and aortic valves and leaflets is feasible using 4-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2016;35(3):497–504.
- [7] Araujo Júnior E, Novoa Y, Novoa VA, Barros FS, Rocha LA, et al. Reference values for the volumes of foetal heart atrial wall by three-dimensional ultrasound using STIC and VOCAL methods between 20w0d and 33w6d weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3076–3083.
- [8] Tedesco GD, de Souza Bezerra M, Barros FS, et al. Reference ranges of fetal cardiac biometric parameters using three-dimensional ultrasound with spatio-temporal image correlation M mode and their applicability in congenital heart diseases. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(2):271–279.
- [9] Tanis JC, Mohammed N, Bennisar M, et al. Online versus offline spatiotemporal image correlation (STIC) M-mode for the evaluation of cardiac longitudinal annular displacement in fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1845–1850.
- [10] Molina FS, Faro C, Sotiriadis A, et al. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):181–187.
- [11] Avnet H, Mazaaki E, Shen O, et al. Evaluating spatio-temporal image correlation technology as a tool for training nonexpert sonographers to perform examinations of the fetal heart. *J Ultrasound Med.* 2016;35(1):111–119.
- [12] Veronese P, Bogana G, Cerutti A, et al. A prospective study of the use of Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE) to obtain standard fetal echocardiography views. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(2):89–99.
- [13] Yeo L, Markush D, Romero R. Prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia using: Fetal Intelligent Navigation Echocardiography (FINE). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3699–3702.
- [14] Guasina F, Bellussi F, Morganelli G, et al. Electronic spatiotemporal image correlation improves four-dimensional fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):357–360.
- [15] Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, et al. S. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):348–359.
- [16] Fetal Echocardiography Task Force; American Institute of Ultrasound in Medicine Clinical Standards Committee; American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal-Fetal Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2013;32:1067–1082.

- [17] Yeo L, Romero R. How to acquire cardiac volumes for sonographic examination of the fetal heart: Part 1. *J Ultrasound Med.* 2016;35(5):1021–1042.
- [18] Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, et al. Use of spatiotemporal image correlation at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):669–678.
- [19] Novaes JY, Zamith MM, Araujo Júnior E, et al. Congenital heart diseases by three-dimensional ultrasound using spatiotemporal image correlation: influence of professional experience. *Echocardiography.* 2016;33(1):99–104.
- [20] Germanakis I, Sifakis S. The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol.* 2006; 27(4):465–472.
- [21] Plana MN, Zamora J, Suresh G, et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD011912.
- [22] Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(21): 2183–2242.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ-ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 1. ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ XLS-SPSS

STIC vs ESTIC vs Diagnosis.sav

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values
1	name	String	4	0	name initials	None
2	ID	Numeric	2	0	case ID	None
3	date	Numeric	9	0	date	None
4	Trimester	Numeric	1	0	Trimester	{1, early sca...
5	GW	Numeric	2	0	gestational week	None
6	sticfile	String	8	0	stic file	None
7	size	Numeric	32	2	STIC file size	None
8	Esticfile	String	8	0	E stic file	None
9	Esize	Numeric	31	2	eSTIC file size	None
10	COLOUR	Numeric	1	0	colorDoppler	{1, no}...
11	STICAnalsi...	Numeric	31	3	STIC analysis ti...	None
12	ESTICAnaly...	Numeric	31	2	eSTIC analysis ...	None
13	STICApplanev...	Numeric	3	0	STIC A plane h...	None
14	STICquarter	Numeric	1	0	STIC heart axis ...	{1, upper rig...
15	STIC4chup	Numeric	1	0	STIC4ch supine	{1, yes-spin...
16	Aquality	Numeric	1	0	STIC A quality	{1, good}...
17	Bquality	Numeric	1	0	STIC B quality	{1, good}...
18	Cquality	Numeric	1	0	STIC C quality	{1, good}...
19	QualityAqui...	Numeric	3	1	STICaverageq...	None
20	eSTICApplan...	Numeric	3	0	eSTIC A plane ...	None
21	eSTICquarter	Numeric	1	0	eSTIC heart taxi...	{1, upper rig...
22	Esticspineup	Numeric	1	0	eSTIC supine	{1, yes-spin...
23	Aqualitye	Numeric	1	0	eSTIC A quality e	{1, good}...
24	Bqualitye	Numeric	1	0	eSTIC B quality e	{1, good}...
25	Cqualitye	Numeric	1	0	eSTIC C quality e	{1, good}...
26	QualityAqui...	Numeric	3	1	eSTICaverage...	None
27	ASSOCFIN...	String	25	0	Associated Fin...	None
28	FETECHOIN...	Numeric	8	2	Fetal Echocardi...	{1,00, yes}...
29	INTERPRlive	Numeric	8	0	Anomaly Scan ...	{1, normal}...
30	DIAGNOSIS...	String	8	0	Anomaly Scan ...	None
31	INTERPR	Numeric	1	0	STIC diagnostic...	{1, normal}...
32	DIAGNOSIS	String	51	0	STIC diagnosis ...	None
33	INTERPRestic	Numeric	1	0	eSTIC diagnosti...	{1, normal}...
34	DIAGNOSIS...	String	35	0	eSTICdiagnosi...	None
35	MOTION	Numeric	1	0	STIC motion in ...	{1, yes}...
36	MOTIONe	Numeric	1	0	eSTIC motion in...	{1, yes}...
37	abdsitus	Numeric	1	0	abd situs STIC	{1, normal}...
38	abdsitus_A	Numeric	1	0	abd situs eSTIC	{1, normal}...
39	@4chview	Numeric	1	0	4ch-viewSTIC	{1, normal}...

2/5/23 9:04 PM

1/6

STIC vs ESTIC vs Diagnosis.sav

	Name	Type	Width	Decimals	Label	Values
40	@4chview_A	Numeric	1	0	4ch-vieweSTIC	{1, normal}...
41	AVvalveoffset	Numeric	1	0	AV valve offset ...	{1, normal}...
42	AVvalveoffse..	Numeric	1	0	AV valve offset ...	{1, normal}...
43	atrialsymm	Numeric	1	0	atrial symm STIC	{1, normal}...
44	atrialsymm_A	Numeric	1	0	atrial symm eS...	{1, normal}...
45	ventric.symm	Numeric	1	0	ventric. symm ...	{1, normal}...
46	ventric.sym...	Numeric	1	0	ventric. symm e...	{1, normal}...
47	IVS	Numeric	1	0	IVS STIC	{1, normal}...
48	IVS_A	Numeric	1	0	IVSeSTIC	{1, normal}...
49	PFOproj	Numeric	1	0	PFO projection ...	{1, normal}...
50	PFOproj_A	Numeric	1	0	PFO projection ...	{1, normal}...
51	@2pv	Numeric	1	0	2pv STIC	{1, normal}...
52	@2pv_A	Numeric	1	0	2pveSTIC	{1, normal}...
53	@5chview	Numeric	1	0	5ch-vieweSTIC	{1, normal}...
54	@5chview_A	Numeric	1	0	5ch-vieweSTIC	{1, normal}...
55	AoVmorph	Numeric	1	0	AoVmorph STIC	{1, normal}...
56	AoVmorph_A	Numeric	1	0	AoVmorpheSTIC	{1, normal}...
57	GACrossover	Numeric	1	0	GA crossover S...	{1, normal}...
58	GACrossove...	Numeric	1	0	GA crossover e...	{1, normal}...
59	AoPAshaxis	Numeric	1	0	Ao-PA shaxis S...	{1, normal}...
60	AoPAshaxis...	Numeric	1	0	Ao-PA shaxis e...	{1, normal}...
61	RVPA	Numeric	1	0	RV- PA STIC	{1, normal}...
62	RVPA_A	Numeric	1	0	RV- PA eSTIC	{1, normal}...
63	RVPAshaxis	Numeric	1	0	RV-PA shaxis ...	{1, normal}...
64	RVPAshaxi...	Numeric	1	0	RV- PAshaxis e...	{1, normal}...
65	PAmorp	Numeric	1	0	PA morp STIC	{1, normal}...
66	PAmorp_A	Numeric	1	0	PA morp eSTIC	{1, normal}...
67	GAsymm	Numeric	1	0	GA symm STIC	{1, normal}...
68	GAsymm_A	Numeric	1	0	GA symm eSTIC	{1, normal}...
69	@3vessview	Numeric	1	0	3 vess view STIC	{1, normal}...
70	@3vessview...	Numeric	1	0	3 vess view eSTIC	{1, normal}...
71	sagitalAoArch	Numeric	1	0	sagital AoArch ...	{1, normal}...
72	sagitalAoAr...	Numeric	1	0	sagital AoArch ...	{1, normal}...
73	Mvcol	Numeric	1	0	MVcol STIC	{1, normal}...
74	Mvcol_A	Numeric	1	0	Mvcol eSTIC	{1, normal}...
75	Tvcol	Numeric	1	0	TVcol STIC	{1, normal}...
76	Tvcol_A	Numeric	1	0	TVcol eSTIC	{1, normal}...
77	Aocol	Numeric	1	0	Aocol STIC	{1, normal}...
78	Aocol_A	Numeric	1	0	Aocol eSTIC	{1, normal}...

STIC vs ESTIC vs Diagnosis.sav

	Missing	Columns	Align	Measure	Role
79	None	5	Right	Nominal	Input
80	None	7	Right	Nominal	Input
81	None	6	Right	Nominal	Input
82	None	5	Right	Nominal	Input
83	None	8	Right	Nominal	Input
84	None	7	Right	Nominal	Input
85	None	6	Right	Nominal	Input
86	None	8	Right	Nominal	Input
87	None	7	Right	Nominal	Input
88	None	9	Right	Nominal	Input
89	None	8	Right	Nominal	Input
90	None	7	Right	Nominal	Input
91	None	7	Right	Nominal	Input
92	None	5	Right	Scale	Input
93	None	5	Right	Nominal	Input
94	None	11	Right	Nominal	Input
95	None	12	Right	Nominal	Input
96	None	13	Right	Nominal	Input
97	None	8	Right	Nominal	Input
98	None	14	Right	Nominal	Input
99	None	15	Right	Nominal	Input

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2. ΠΙΝΑΚΑΣ ΚΑΤΑΧΩΡΗΣΗΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ XLS-SPSS

STIC demosystem project DATA FINAL.sav

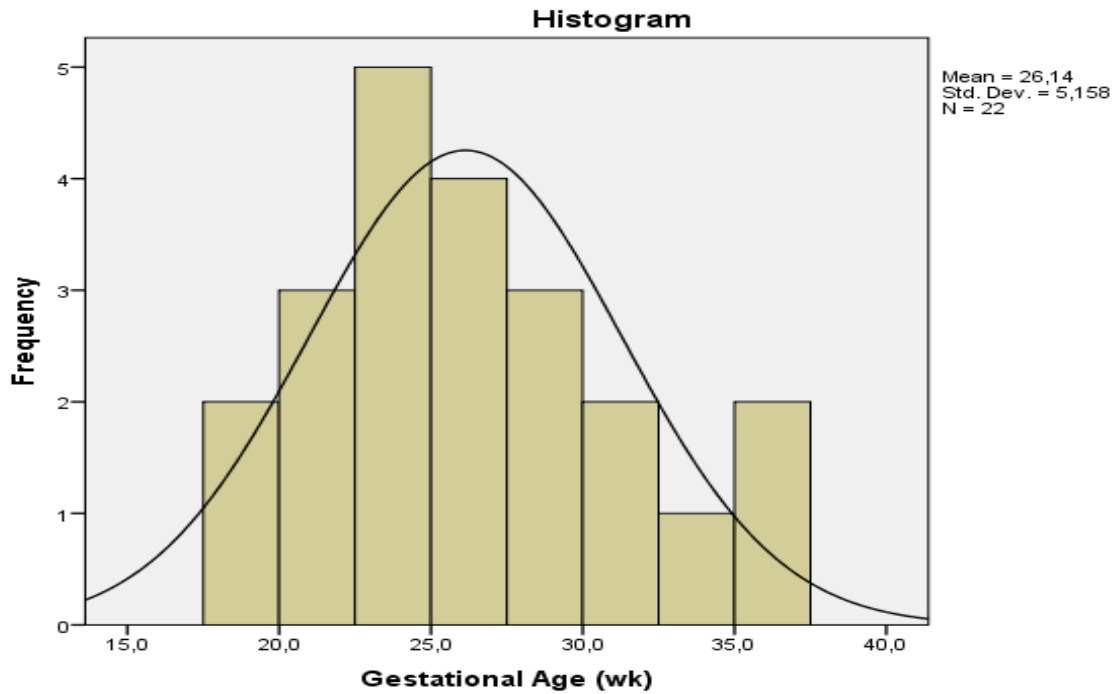
	Name	Type	Width	Decimals
1	ID	Numeric	11	0
2	patient	String	2	0
3	AGEYRS	Numeric	11	1
4	TRIMESTER	Numeric	11	1
5	GW	Numeric	11	1
6	INDICATION	String	30	0
7	INDICCATEG	Numeric	11	1
8	@2DIMAGI...	Numeric	11	0
9	@2DDIAGN	Numeric	11	0
10	STICDIAGN	Numeric	11	0
11	ESTICDIAGN	Numeric	11	0
12	Diagnosis	String	12	0
13	STICtime	Numeric	22	0
14	eSTICtime	Numeric	22	0
15	ROUTINEH...	Numeric	11	1
16	FETALECHO	Numeric	11	1
17	STIC2DANA...	Numeric	11	0
18	STICCOLAN...	Numeric	11	0
19	STICANYP...	Numeric	11	0
20	STIC2DTIME	Numeric	11	2
21	STICCOLTIME	Numeric	11	1
22	STICCardtime	Numeric	11	2
23	STIC2DADA...	Numeric	11	0
24	STICCOLAD...	Numeric	11	0
25	STICADANY...	Numeric	11	0
26	STICad2D	Numeric	11	1
27	STICadCOL	Numeric	11	2
28	STICadviews	Numeric	11	1
29	STICfetECH...	Numeric	11	1
30	ESTIC2DAN...	Numeric	11	0
31	ESTICCOLA...	Numeric	11	0
32	ESTICANYP...	Numeric	11	0
33	eSTIC2D	Numeric	22	0
34	eSTICCOL	Numeric	22	0
35	eSTICCardti...	Numeric	11	2
36	ESTIC2DAD...	Numeric	11	0
37	ESTICCOLA...	Numeric	11	0
38	ESTICADP...	Numeric	11	0
39	eSTICad2D	Numeric	11	2

2/5/23 10:26 PM

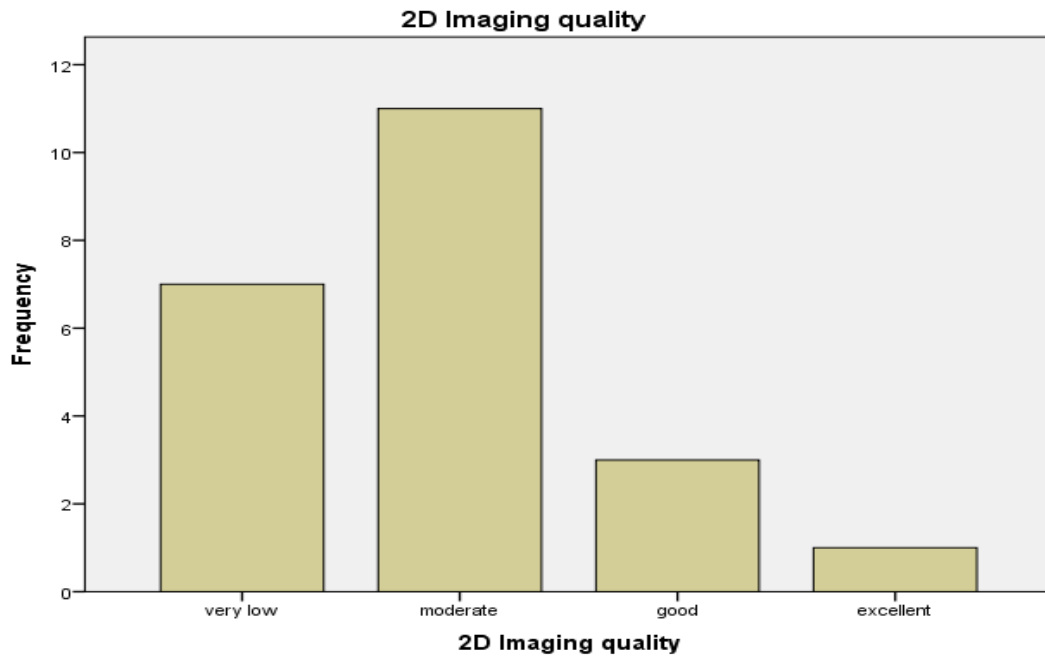
1/6

ΥΠΟΜΕΛΕΤΗ 2. Συγκριτική μελέτη τρισδιάστατης (3D) συγκριτικά με δισδιάστατη (2D) υπερηχοκαρδιογραφία στην καθημερινή πράξη: βασική και εξειδικευμένη απεικόνιση.

Κατανομή μελετών κατά ηλικία κύησης (εβδομάδα).



Ταξινόμηση μελετών ανάλογα με την ποιότητα απεικόνισης



Υπομελέτη 3. Συγκριτικές Μετρήσεις Διαστάσεων Εμβρυικών Καρδιαγγειακών Δομών με δισδιάστατη (2D) και τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία

Πίνακας 1. Σύνολο Μετρήσεων

Case	STIC	STIC MV1	STIC MV2	STIC MV3	STIC TV1	STIC TV2	STIC TV3	STIC AV1	STIC AV2	STIC AV3	STIC PV1	STIC PV2	STIC PV3
CASE 1 11815		5,1	5,2	5	5,5	5,6	5,4	4	4,1	3,9	4,4	4,5	4,3
	eSTIC	4,9	5	5,1	5,3	5,4	5,5	3,8	3,9	4	4,2	4,3	4,4
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,3	5,2	5,1	5,7	5,6	5,5	4,2	4,1	4	4,6	4,5	4,4
CASE 1 8509		5,2	5,1	5,3	5,6	5,7	5,8	4	3,9	4,1	4,4	4,3	4,2
	eSTIC	5,5	5,3	5,4	5,9	5,8	6,1	4,2	4,4	4,3	4,6	4,4	4,5
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,4	5,3	5,2	5,7	5,8	5,9	4,1	4,3	3,9	4,4	4,6	4,2
CASE 3 6420		5,7	5,6	5,5	6,1	6	6,2	4,2	4,3	4,4	4,7	4,9	4,8
	eSTIC	5,5	5,3	5,4	5,9	6,1	6	4,1	4,2	4,3	4,8	4,7	4,6
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,9	5,7	5,5	6	6,4	6,2	4,4	4,3	4,2	4,8	4,8	5
CASE 4 8459		4,9	5	5,1	5,5	5,4	5,6	3,8	3,9	3,7	4,3	4,2	4,1
	eSTIC	5	4,9	4,8	5,4	5,5	5,4	3,6	3,7	3,8	4,1	4	4,2
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,1	5	5,3	5,7	5,6	5,5	3,9	3,8	3,7	4,2	4,4	4,3
CASE 5 11776		4,9	5,1	5,2	5,6	5,5	5,7	3,8	3,7	3,9	4,4	4,3	4,2
	eSTIC	5,1	5,2	5,4	5,7	5,6	5,9	3,9	4	3,8	4,3	4,4	4,5
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,3	5,4	5,3	5,8	6	5,7	4	4,2	4,1	4,6	4,5	4,4
CASE 6 6899		5,7	5,6	5,8	6,1	6,2	6,3	4,3	4,4	4,2	4,7	4,6	4,8
	eSTIC	5,8	5,9	5,7	6,4	6,3	6,2	4,4	4,3	4,5	4,8	4,9	4,7
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,6	5,7	5,5	6,2	6,1	6	4,2	4,1	4,3	4,6	4,7	4,6
CASE 7 8475		5	4,9	4,8	5,4	5,6	5,3	3,8	3,7	3,6	4,1	3,9	4,2
	eSTIC	4,8	4,7	4,9	5,3	5,4	5,3	3,6	3,5	3,7	3,9	4	4,1
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		4,9	5	5,1	5,5	5,4	5,6	3,8	3,9	3,8	4,2	4,3	4,2
CASE 8 4514		5,2	5,1	5,3	5,7	5,6	5,8	4	4,1	4,2	4,6	4,5	4,4
	eSTIC	5,6	5,4	5,2	5,9	6,1	5,8	4,2	4,3	4,4	4,5	4,7	4,8
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,3	5,5	5,2	5,8	5,7	6	4,3	4,2	4,1	4,6	4,7	4,5
CASE 9 3855		5,5	5,3	5,4	6,1	5,9	5,8	4	4,1	4,2	4,4	4,5	4,3
	eSTIC	5,2	5,1	5,3	5,7	5,6	5,8	3,9	4	3,8	4,3	4,2	4,4
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		5,4	5,3	5,2	5,7	5,8	5,9	4	3,9	4,1	4,5	4,6	4,5
CASE 10 8676		5,1	5,2	4,9	5,5	5,6	5,4	3,9	4,1	3,8	4,3	4,2	4,3
	eSTIC	5	4,9	4,8	5,2	5,3	5,5	3,7	3,8	3,6	4,2	4,1	4
	2D	2D MV1	2D MV2	2D MV3	2D TV1	2D TV2	2D TV3	2D AV1	2D AV2	2D AV3	2D PV1	2D PV2	2D PV3
		4,9	5,1	5,2	5,5	5,4	5,3	3,8	3,7	3,9	4,3	4,1	4,2

Σύνοψη μετρήσεων ανά μέθοδο απεικόνισης για κάθε δομή

Μιτροειδής Βαλβίδα (MV)

	STIC	MV	eSTIC	MV	2D	MV
	mean		mean		mean	
N	Valid	10	10	10	10	
	Missing	0	0	0	0	
Mean		5,223	5,203		5,297	
Median		5,150	5,217		5,300	
Std. Deviation		,2625	,3093		,2197	
Minimum		4,9	4,8		5,0	
Maximum		5,7	5,8		5,7	

Τριγλώχινα Βαλβίδα (TV)

	STIC	TV	eSTIC	TV	2D	TV
	mean		mean		mean	
N	Valid	10	10	10	10	
	Missing	0	0	0	0	
Mean		5,717	5,710		5,767	
Median		5,650	5,717		5,800	
Std. Deviation		,2714	,3315		,2519	
Minimum		5,4	5,3		5,4	
Maximum		6,2	6,3		6,2	

Αορτική Βαλβίδα (AoV)

	STIC	AoV	eSTIC	AoV	2DAOV
	mean		mean		
N	Valid	10	10	10	

Missing	0	0	0
Mean	4,003	3,990	4,043
Median	4,000	3,900	4,100
Std. Deviation	,2039	,2885	,1792
Minimum	3,7	3,6	3,8
Maximum	4,3	4,4	4,3

Πνευμονική Βαλβίδα (PV)

	STIC	PV	eSTIC	PV	2D	PV
	mean		mean		mean	
N	Valid	10	10	10	10	
	Missing	0	0	0	0	
	Mean	4,393	4,387	4,480		
	Median	4,350	4,350	4,500		
	Std. Deviation	,2232	,2768	,2098		
	Minimum	4,1	4,0	4,2		
	Maximum	4,8	4,8	4,9		

Σύγκριση μετρήσεων με τις 3 μεθόδους για κάθε δομή

(μη παραμετρικό τεστ Friedman)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of STIC MV mean, eSTIC MV mean and 2D MV mean are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,199	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of STIC TV mean, eSTIC TV mean and 2D TV mean are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,273	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of STIC AoV mean, eSTIC AoV mean and 2DAoV are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,388	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of STIC PV mean and 2D PV mean are the same.	Related-Samples Friedman's Two-Way Analysis of Variance by Ranks	,150	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Πίνακας 4. Σύγκριση ανά ζεύγη μετρήσεων για κάθε δομή (Wilcoxon test)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D MV mean and STIC MV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,068	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D MV mean and eSTIC MV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,091	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between STIC MV mean and eSTIC MV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,796	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D TV mean and STIC TV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,296	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D TV mean and eSTIC TV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,282	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between eSTIC TV mean and STIC TV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	1,000	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2DADV and STIC AoV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,429	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2DADV and eSTIC AoV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,323	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between eSTIC AoV mean and STIC AoV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,754	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D PV mean and STIC PV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,011	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between 2D PV mean and eSTIC PV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	,058	Retain the null hypothesis.

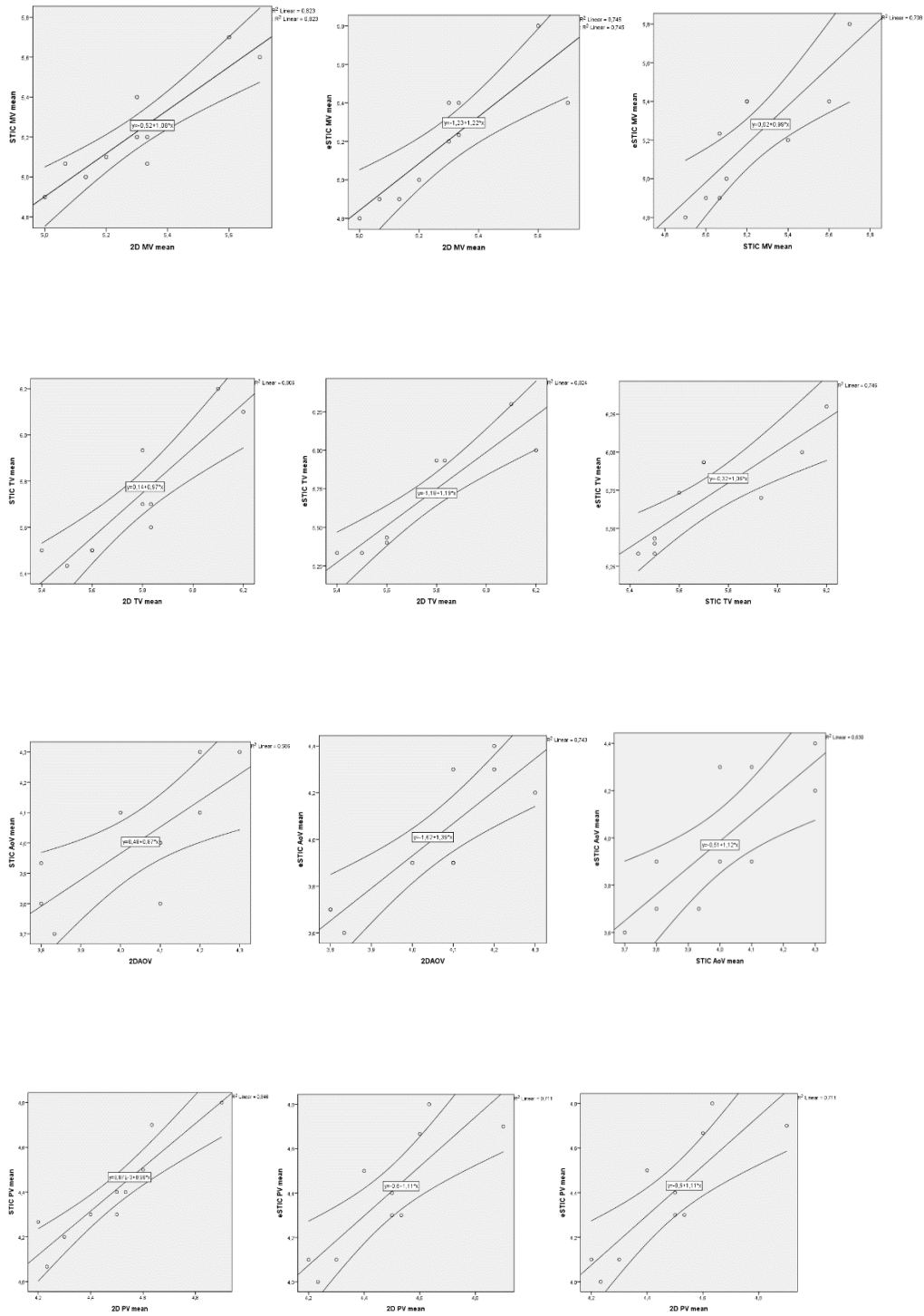
Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The median of differences between eSTIC PV mean and STIC PV mean equals 0.	Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test	1,000	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Γραμμική συσχέτιση (scatter plots) μετρήσεων ανά ζεύγη μεθόδων



**ΠΡΟΤΥΠΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΠΑΡΑΠΟΜΠΗΣ ΓΙΑ
ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ-ΜΟΝΑΔΑ ΠΑΙΔΟΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΓΝΗ**



:

ΕΝΤΥΠΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Όνοματεπώνυμο:.....**Επώνυμο Συζύγου**.....

Ημ. Γέννησης:.....

Ημερομηνία τελευταίας εμμήνου ρύσεως.....

Διεύθυνση:.....

Τηλέφωνο:.....

Αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού.....

Θεράπων γυναικολόγος.....

Υπεύθυνος ακτινολόγος...(απεικόνιση εμβρύου).....

Φυσιολογική Αυχενική διαφάνεια; NAIOXI...

Έγινε αμνιοκέντηση ή λήψη χορ. λάχνης NAIOXI...

Εάν έγινε αμνιοκέντηση είχε παθολογικά ευρήματα; NAIOXI...

Υπάρχουν παθολογικά ευρήματα στο υπέρηχο β επιπέδου; NAIOXI

Υπάρχει συγγενής, άλλο παιδί με συγγενή καρδιοπάθεια NAIOXI

Λαμβάνετε κάποια φαρμακευτική αγωγή; NAIOXI

Υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης κύησης; NAIOXI

Σύλληψη με εξωσωματική; NAIOXI

Προηγούμενη διακοπή κύησης /αποβολή για σύνδρομο NAIOXI

Αριθμός κυήσεων ως τώρα.....αριθμός γεννηθέντων παιδιών.....

Υπάρχει συγγενής / άλλο παιδί με συγγενή καρδιοπάθεια NAIOXI

Εάν ναι, ποιος /οι , τι ακριβώς έχει/ουν.....

Ευρήματα.

.....

Οδηγίες

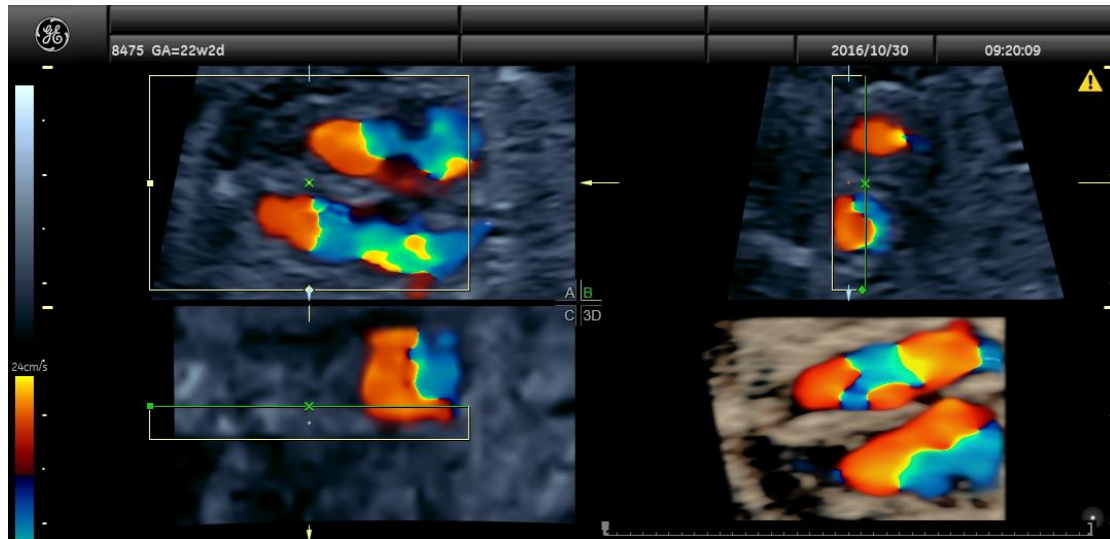
.....

Ημερομηνία εξέτασης.....

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ 4D STIC ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΕΩΝ (Ερευνητής 2. Ι.Γερμανάκης)

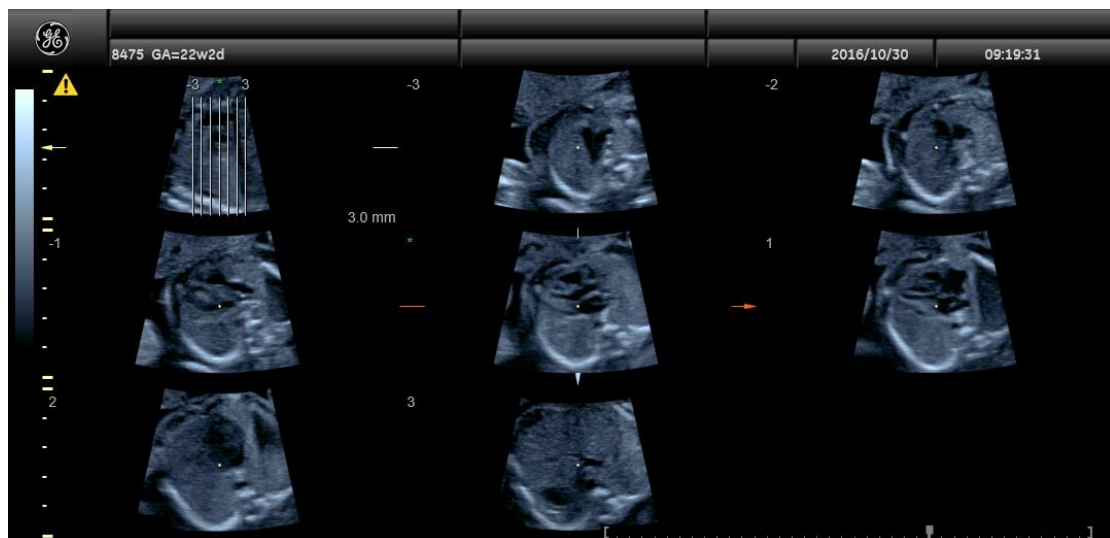
ΕΙΚΟΝΑ Α . 4D STIC COLOR Doppler. ΠΟΛΥΕΠΙΠΕΔΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (MULTIPLANAR)

Επίπεδα A (άνω αριστερά), B (άνω δεξιά) και C (κάτω αριστερά) με επιλογή τομής τρισδιάστατης ανασύστασης 4 κοιλοτήτων (κάτω δεξιά)



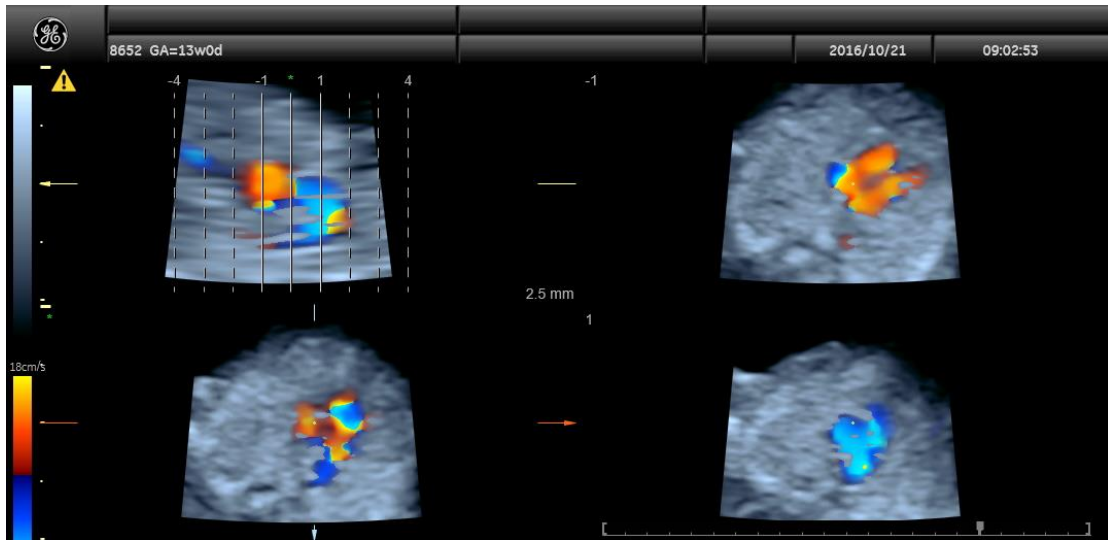
ΕΙΚΟΝΑ Β. 4D STIC B-MODE. ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (ΤΙΙ) Επίπεδο Α.

Τομογραφική Προβολή (ΤΙΙ) διαδοχικών επιπέδων εγκάρσιας σάρωσης 4D STIC B-MODE, 2^ο τρίμηνο κύησης. Ταυτόχρονη απεικόνιση όλων των συνιστώμενων τομών βασικής-εκτενούς βασικής απεικόνισης



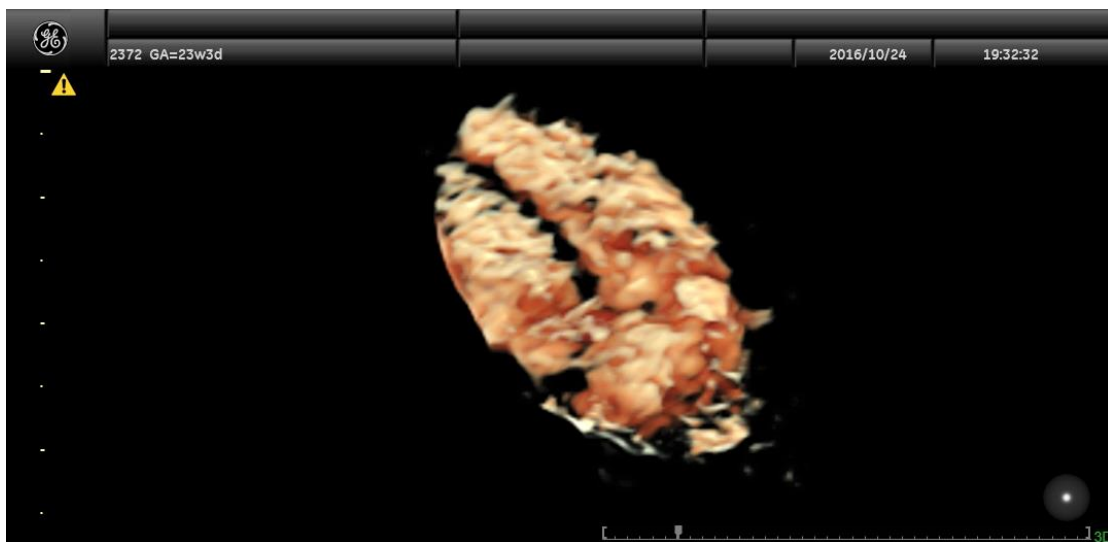
ΕΙΚΟΝΑ Γ. 4D STIC Color Doppler. ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (ΤΥΙ) Επίπεδο Α.

Τομογραφική Προβολή (ΤΥΙ) διαδοχικών επιπέδων εγκάρσιας σάρωσης 4D STIC Color-Doppler, 1^ο τρίμηνο κύησης



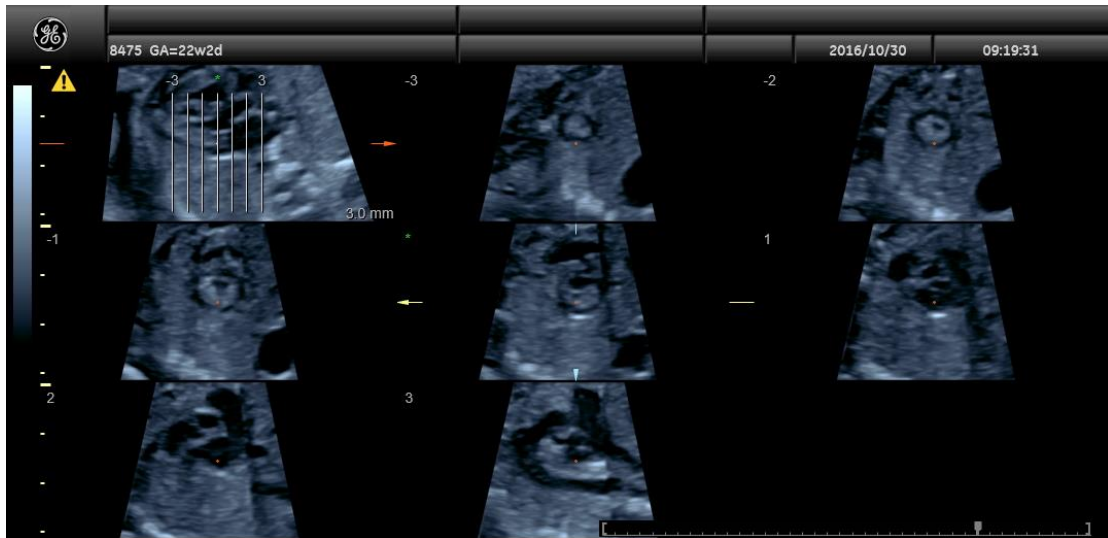
ΕΙΚΟΝΑ Δ. 4D STIC B-Mode. ΕΙΚΟΝΑ ΕΚΜΑΓΕΙΟΥ (RENDERING-INVERSION MODE)

Εικονικό εκμαγείο εμβρυϊκής καρδιάς (Render)



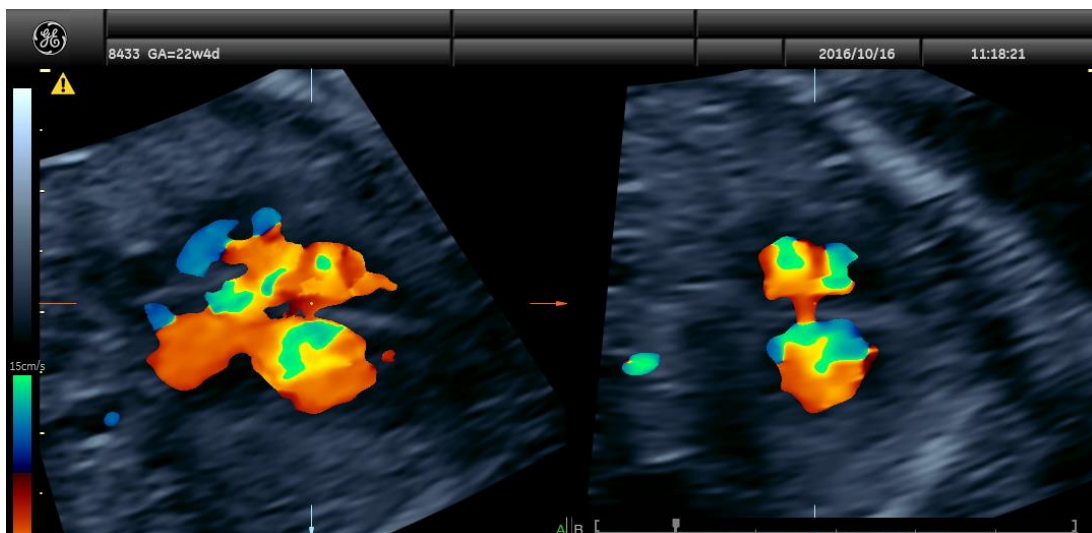
ΕΙΚΟΝΑ Ε. 4D STIC B-MODE. ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (ΤΥΙ) Επίπεδο Β.

Τομογραφική προβολή (ΤΥΙ) σε επίπεδο ανασύστασης Β



ΣΤ. 4D STIC COLOR Doppler. ΔΙΕΠΙΠΕΔΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (BI-PLANAR)

Color Doppler 4D STIC. Απεικόνιση μεσοκοιλιακής επικοινωνίας σε δύο κάθετα μεταξύ τους επίπεδα, στο ύψος της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας: Επίπεδο Α, εγκάρσια σάρωση (αριστερά) και Επίπεδο Β, εικονικής ανασύστασης (δεξιά)



ΕΙΚΟΝΑ Ζ. 4D STIC Color Doppler. ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ (ΤUI) Επίπεδο Α.

Τομογραφική προβολή (ΤUI) -Color D 4D STIC, στο επίπεδο 3 αγγείων-τραχείας
Αγγειακός δακτύλιος από δεξιό αορτικό τόξο, οπισθοοισοφαγικό βοτάλειο και
έκτοπη αριστερά υποκλείδιο αρτηρία.

