

Ελευθέριος Αναστασάκης

Επιμελητής Γυναικολογικής Κλινικής
Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών
Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής - Α' Μαιευ-
τική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

Υπερηχογράφημα 1ο τρίμηνου κύησης με 3D υπερηχογραφία

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας ως εναλλακτική μέθοδος για τον έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου, τον προσδιορισμό της αυχενικής διαφάνειας και τη μέτρηση του όγκου εμβρυικών στοιχείων στο 1ο τρίμηνο της κύησης.

Μέθοδος: Προοπτική μελέτη 199 επιτόκων που υποβάλλονται στον έλεγχο 1ου τριμήνου για ανευπλοειδισμό. Στις επίτοκες αυτές η αυχενική διαφάνεια και η ανατομία του εμβρύου αξιολογείται πέραν της δυσδιάστατης υπερηχογραφίας και με τη χρήση τρισδιάστατης υπερηχογραφίας ενώ μετά το πέρας της συμβατικής εξέτασης υπολογίζεται και ο όγκος επιλεγμένων εμβρυικών στοιχείων που συσχετίστηκαν με το βάρος γέννησης.

Αποτελέσματα: Με την 3-D μέθοδο αξιολογήθηκε η ανατομία της κεφαλής-εγκεφάλου του εμβρύου (93,5%), της σπονδυλικής στήλης (85,4%), των άνω (88,4%) και κάτω άκρων (87,9%) και του κλειστού κοιλιακού τοιχώματος (98,5%). Το ρινικό οστό αναγνωρίστηκε στο 62,1%, ο στόμαχος στο 85,9% ενώ η ουροδόχος κύστη στο 57,3% των περιπτώσεων. Η αυχενική διαφάνεια προσδιορίστηκε με ακρίβεια στις μισές από τις περιπτώσεις με την 3-D μέθοδο. Η ισχυρότερη συσχέτιση εμβρυικών όγκων με το βάρος γέννησης ήταν με τον όγκο του εμβρύου, έπειτα με τον όγκο του εμβρυικού σάκου, και τέλος με τον του όγκο του πλακούντα.

Συμπεράσματα: Η εξέταση τρισδιάστατων εικόνων από μόνη της δεν επαρκεί για τη λεπτομερή εξέταση του εμβρύου στο 1ο τρίμηνο της κύησης και για την διενέργεια της εξέτασης της

Αλληλογραφία:

Ελευθέριος Αναστασάκης

Κουντουριώτου 14

152 35, Άνω Βριλήσσια, Αθήνα, Ελλάδα

Τηλ.: 6944697762, Fax: 210 8054928

e-mail:

loufty28@yahoo.gr

Κατατέθηκε 11.7.2004

Έγινε δεκτή 5.8.2004

αυχενικής διαφάνειας. Ο όγκος του εμβρύου σχετίζεται καλύτερα με το βάρος κατά τη γέννηση από όλες τις άλλες εμβρυϊκές παραμέτρους, γεγονός που επιβεβαιώνει την σημασία του 1ου τριμήνου της κύησης για την πρόωμη αναγνώριση παθολογίας της κύησης.

Λέξεις - κλειδιά: 3D υπερηχογραφία, 3-D απεικόνιση, εξέταση Α' τριμήνου, όγκος εμβρύου, αυχενική διαφάνεια

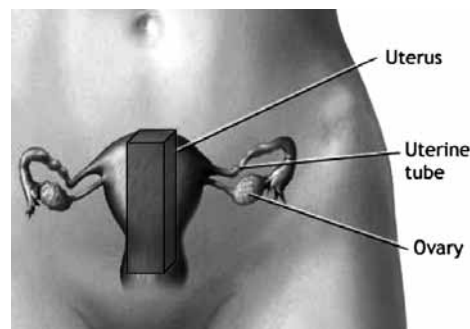
Εισαγωγή

Η τρισδιάστατη απεικόνιση προσφέρει μία ρεαλιστικότερη εικόνα του αντικειμένου που εξετάζεται. Οι πολυάριθμες εφαρμογές της αποτελούν ισχυρό επιχείρημα για τη χρησιμότητά της.

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας¹⁻¹³ απαντώνται δεκάδες ερευνητικά πρωτόκολλα που αφορούν τη μελέτη του εμβρύου με τη χρήση της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας, για τη διάγνωση σκελετικών ανωμαλιών, ανωμαλιών του εγκεφάλου και του προσώπου του εμβρύου, τον προσδιορισμό του όγκου του αμνιακού υγρού, καθώς και την εξέταση της καρδιάς του εμβρύου.

Στη γυναικολογία, η τρισδιάστατη υπερηχογραφία εφαρμόζεται σε πολυάριθμους τομείς που περιλαμβάνουν την εξέταση των μαστών¹⁴⁻¹⁶ και τη λήψη βιοψιών, την εξέταση του ενδομητρίου με απλή τρισδιάστατη υπερηχογραφία¹⁷⁻¹⁹ ή με διυδρο-υπερηχογραφία²⁰, καθώς και την εξέταση των ωοθηκών.²¹⁻²⁵ Παρόλο που έχουν δημοσιευθεί αρκετές αναφορές περιστατικών που εξετάζουν τη χρήση της 3-D υπερηχογραφίας, δεν υπάρχει προοπτική μελέτη που να αφορά τη χρήση της 3-D υπερηχογραφίας στον προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας όπως αυτός διενεργείται στο μαιευτικό πληθυσμό χαμηλού κινδύνου. Σημείο αντιπαράθεσης λοιπόν αποτελεί, το κατά πόσο η λήψη και η μετέπειτα επεξεργασία στατικών 3-D εικόνων θα μπορούσε να είναι κλινικά χρήσιμη στην εξέταση του εμβρύου. Η εξέταση τρισδιάστατων εικόνων «volumes» υπερήχων με τη βοήθεια ειδικού λογισμικού αποτελεί πιλοτική μελέτη του τμήματος Προγεννητικού Ελέγχου του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα». Στην μελέτη αυτή αποφασίσαμε να

διερευνήσουμε εάν η μέτρηση και κατόπιν συσχέτιση του όγκου εμβρυϊκών παραμέτρων θα μπορούσε να οδηγήσει σε επωφελή κλινικά συμπεράσματα. Στο 1ο τρίμηνο της κύησης η αξιολόγηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης πραγματοποιείται με μια δυσδιάστατη μέτρηση, το κεφαλοουριαίο μήκος (CRL). Τα μακροσωμικά²⁶⁻²⁷ αλλά και τα έμβρυα υπολειπόμενης ανάπτυξης²⁸⁻²⁹ σχετίζονται με μη φυσιολογική ανάπτυξη από το 1ο τρίμηνο της κύησης. Είναι εύλογη λοιπόν η υπόθεση ότι ο όγκος του εμβρύου κατά το 1ο τρίμηνο της κύησης αποτελεί σημαντική παράμετρο για την πρόβλεψη της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Πρόσφατα, παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με τον όγκο των εμβρυϊκών παραμέτρων στις 7-10 εβδομάδες της κύησης με τη χρήση διακολπικής τρισδιάστατης υπερηχογραφίας³⁰. Η ίδια ερευνητική ομάδα δημοσίευσε στοιχεία σχετικά με τον όγκο του πλακούντα³¹ και τον όγκο του σάκου κύησης σε αυτή την ηλικία κύησης.³² Απουσιάζουν όμως δεδομένα σχετικά με τον όγκο αυτών των στοιχείων της κύησης, στο διάστημα 11-13+6 εβδομάδων κύησης όπου διενεργείται η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας και υπολογίζεται ο κίνδυνος ανευπλοειδίας. Καθώς η εξέταση της αυχενικής διαφάνειας αποτελεί τη ραχοκοκαλιά του σύγχρονου προγεννητικού ελέγχου, ορίστηκε ότι η μελέτη θα πραγματοποιηθεί σε αυτή την ηλικία κύησης.



Σχήμα 1. Η πρώτη 3D εικόνα λαμβάνεται με τη κεφαλή στον επιμήκη άξονα της μητέρας δίχως να είναι γνωστή η θέση του εμβρύου, στη μικρότερη μεγέθυνση ώστε να απεικονίζεται ολόκληρος ο εμβρυϊκός σάκος.

Πίνακας 1. Τα περιστατικά που μελετήθηκαν με βάση την ηλικία κύησης όπως προσδιορίζεται από το CRL του εμβρύου. Φαίνεται η κατανομή των περιστατικών όπως μετρήθηκαν και στις δύο μεθόδους

Εβδομάδα	Μέθοδος		2-D		3-D	
	CRL σε mm		N	%	N	%
10η	10 ⁺⁰ - 10 ⁺⁶	32 - 43mm	-	-	1	0,5
11η	11 ⁺⁰ - 11 ⁺⁶	44 - 55 mm	26	13,1	24	12,1
12η	12 ⁺⁰ - 12 ⁺⁶	56 - 69 mm	102	51	113	56,6
13η	13 ⁺⁰ - 13 ⁺⁶	70 - 84 mm	71	35,9	61	30,8

Πίνακας 2. Η μέση τιμή μήκους CRL για τις δύο μεθόδους και η στατιστική τους ανάλυση

3D		2D		Μέση διαφορά	SD διαφοράς	P
Mean	SD	Mean	SD			
65mm	8,5	65,5mm	8,6	0,50	4,38	0,104

Πίνακας 3. Η μελέτη των ανατομικών παραμέτρων του εμβρύου και στις δύο μεθόδους. Δίδεται επίσης το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) και η στατιστική σημασία (χ^2 test).

	Εξέταση						
	3D			2D			P
	N	%	95% CI	N	%	95% CI	χ^2 test
Ρινικό οστό	123	62,1	55-69	189	95,5	92-98	<0,001
Κεφαλή-Εγκέφαλος	186	93,5	90-97	193	98	96-100	0,027
Πρόσωπο	164	82,8	78-88	-	-	-	
Καρδιά	130	65,3	59-73	-	-	-	
Κοιλιακό Τοίχωμα	196	98,5	97-100	192	97,5	95-100	0,466
Στομάχι	171	85,9	82-92	191	97	95-99	<0,001
Κύστη	114	57,3	49-63	187	94,9	92-98	<0,001
Άνω άκρα	176	88,4	84-93	190	96,4	94-99	0,003
Κάτω άκρα	174	87,9	83-92	188	95,4	92-98	0,007
Σπονδυλική στήλη	169	85,4	80-90	151	77	71-83	0,035

Υλικό-Μέθοδος

Οι επίτοκες της μελέτης προέρχονται από το Τμήμα Προγεννητικού Ελέγχου της Α' Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Σε όλες τις επίτοκες προσφέρεται η εξέταση της αυχενικής διαφάνειας σε συνδυασμό με το βιοχημικό έλεγχο του 1ου τριμήνου. Η εξέταση αυτή διενεργείται στις 11-13+6 εβδομάδες της κύησης σύμφωνα με τις οδηγίες του Fetal Medicine Foundation (FMF, London).

Σε κάθε μία από τις εγκυμονούσες, αρχικά λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό, το οποίο καταγράφεται στο ειδικό λογισμικό Astraia (Copyright 2000-2005, © astraia software). Στη συνέχεια η επίτοκος οδηγείται στο εξεταστήριο, όπου λαμβάνεται μικρή ποσότητα αίματος (για τον προσδιορισμό των β -hCG και PAPP-A). Αμέσως μετά υποβάλλεται στον κλασικό 2-D υπερηχογραφικό έλεγχο, ο οποίος διενεργείται διακοιλιακά είτε διακολπικά χρησιμοποιώντας ένα μηχάνημα General Electric Voluson 730 Pro (USA),

Πίνακας 4. Ο αριθμός των παραμέτρων ανατομίας του εμβρύου που προσδιορίστηκε με τη 3-D εξέταση και το ποσοστό της.

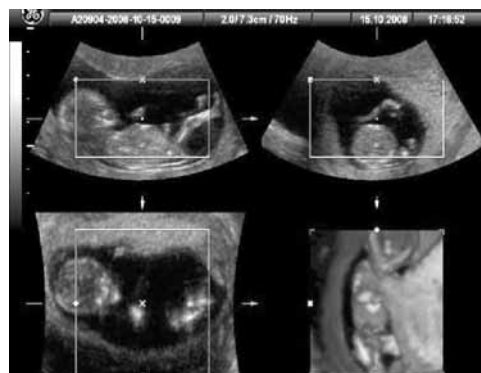
Αριθμός ανατομικών στοιχείων που εξετάστηκε	3D	
	N	%
1	1	0,5
3	2	1
4	3	1,5
5	6	3,1
6	8	4,1
7	15	7,7
8	24	12,3
9	37	19
10	45	23,1
≥8	136	69,8

εξοπλισμένο με μία κοιλιακή κεφαλή των 5-MHz και μία κολπική κεφαλή των 9-MHz. Κατά την εξέταση αυτή πραγματοποιείται:

1. Η μέτρηση CRL - προσδιορισμός ηλικίας κύησης.
2. Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας (NT).
3. Η απεικόνιση του ρινικού οστού.
4. Ο έλεγχος της αδρής ανατομίας του εμβρύου (εγκέφαλος, θώρακας-καρδιά, κοιλιακό τοίχωμα, άνω και κάτω άκρα, σπονδυλική στήλη).
5. Θέση και μορφή του πλακούντα
6. Ποσότητα αμνιακού υγρού
7. Καταμέτρηση της καρδιακής συχνότητας του εμβρύου.
8. Η Doppler αξιολόγηση των μητριάων αρτηριών.

Η ηλικία της κύησης προσδιορίζεται είτε από την ημερομηνία της τελευταίας εμμηνορροσίας (TEP), είτε από το κεφαλουριαίο μήκος (CRL) του εμβρύου στις περιπτώσεις εκείνες όπου η TEP είναι άγνωστη και σε εκείνες όπου η υπερηχογραφική ηλικία κύησης διαφέρει από την ημερολογιακή (βάσει της TEP) περισσότερο από 7 ημέρες. Η ηλικία κύησης θα πρέπει να βρίσκεται μεταξύ της 11+0 και 13+6 εβδομάδας (CRL: 45mm-84mm). Όλες οι παραπάνω παράμετροι καταγράφονται στην ηλεκτρονική καρτέλα της ασθενούς.

Μετά την ολοκλήρωση της συμβατικής εξέτα-



Σχήμα 2. Η δεύτερη 3D εικόνα λαμβάνεται επί τον επιμήκη άξονα του εμβρύου δίνοντας μια οβελιαία τομή αυτού στο επίπεδο x. Παράλληλα διακρίνονται οι τομές στα επίπεδα y και z, καθώς και υπολογιστική 3-D εικόνα του εμβρύου.

σης με το 2-D υπέρηχο, και αφού ληφθεί η συναίνεση της ασθενούς, ακολουθεί η τρισδιάστατη υπερηχογραφική εξέταση. Η εξέταση είναι σύντομη καθώς δεν αποβλέπει στην μελέτη των παραπάνω παραμέτρων με δυναμικό τρισδιάστατο υπέρηχο (4-D), αλλά στην τρισδιάστατη απεικόνιση και την αποθήκευση στατικών εικόνων όγκου (Volumes) του εμβρύου και του εμβρυϊκού σάκου.

Μετά την αποχώρηση της επίτοκου πραγματοποιείται η μελέτη των τρισδιάστατων όγκων (Volumes) με τη χρήση του ειδικού λογισμικού της General Electric 4-D View. Το λογισμικό δίνει τη δυνατότητα να περιστρέψουμε το έμβρυο σε όλους τους άξονες στο χώρο (x, y, z), να μεγεθύνουμε την απεικόνιση και να μετρήσουμε πάνω σε αυτή μήκη μεταξύ σημείων αλλά και όγκους συγκεκριμένων ανατομικών δομών.

Η τρισδιάστατη εκτίμηση του εμβρύου πραγματοποιείται σε δεύτερο χρόνο από τη συμβατική, χωρίς την παρουσία της επιτόκου στο εξεταστήριο, από δεύτερο εξεταστή ο οποίος δε γνωρίζει τα αποτελέσματα της πρώτης εξέτασης και κατά την οποία ελέγχονται τα εξής:

1. Μέτρηση CRL - προσδιορισμός ηλικίας κύησης.
2. Μέτρηση αυχενικής διαφάνειας (NT).
3. Έλεγχος της ανατομίας εμβρύου (εγκέφαλος, πρόσωπο, ρινικό οστό, θώρακας-καρδιά, κοιλιακό τοίχωμα, άνω και κάτω άκρα, ΣΣ, στόμαχος, ουροδόχος).

Πίνακας 5. Απόκλιση των μετρήσεων της ανχενικής διαφάνειας με το 3-D από τις αντίστοιχες τιμές με το 2-D

Απόκλιση μετρήσεων NT	0 (αδύνατη μέτρηση)	=ακριβής μέτρηση (απόκλιση 01, -0,2mm)	Απόκλιση >0,3mm προς τα πάνω	Απόκλιση >0,3mm προς τα κάτω
	34(17%)	81 (40,7%)	2 (1%)	31 (15,5%)
		Απόκλιση (↑↓) =0,3mm	Απόκλιση (↑) >0,6mm	Απόκλιση (↓) >0,6mm
		25 (12,5%)	1 (0,5%)	20 (10%)
				Απόκλιση (↓) >1mm
				5 (2,5%)
Σύνολο (199)	34	106	3	56

4. Μέτρηση του όγκου του πλακούντα, του αμνιακού σάκου και του εμβρύου.

- Συλλογή των τρισδιάστατων εικόνων «Volumes»: Στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν υπάρχει αναφορά για τη λήψη στατικών εικόνων 3-D και τη μετέπειτα εξέταση τους σε ειδικό λογισμικό. Η ερευνητική ομάδα όρισε, κατά τον σχεδιασμό της πιλοτικής μελέτης, ότι θα λαμβάνονται κατ' ελάχιστο τέσσερις τρισδιάστατες εικόνες «volumes» για το κάθε περιστατικό:

1) Η πρώτη λήψη πραγματοποιείται σε τυχαία θέση του εμβρύου τη στιγμή που πραγματοποιείται η τοποθέτηση της κεφαλής στη κοιλιά της εγκυμονούσης. Η κεφαλή τοποθετείται στον επιμήκη άξονα του σώματος της γυναίκας, υπερηβικά και επί της μέσης κοιλιακής γραμμής (Σχήμα 1), ενώ η εικόνα βρίσκεται στη μικρότερη δυνατή μεγέθυνση.

2) Η δεύτερη λήψη γίνεται εφόσον έχει εντοπιστεί το έμβρυο, οπότε η κεφαλή τοποθετείται στον επιμήκη άξονα αυτού, προκειμένου να ληφθεί οβελιαία τομή στο επίπεδο x (Σχήμα 2). Ο εξεταστής φροντίζει επίσης το έμβρυο να βρίσκεται σε μία ενδιάμεση θέση κάμψης-έκτασης, ενώ δε λαμβάνεται υπόψη αν το έμβρυο βρίσκεται με τη ράχη του προς τη κοιλιά ή προς τη ράχη της μητέρας.

3) Η 3η και 4η λήψη αφορούν την απεικόνιση του πλακούντα και του εμβρυϊκού σάκου, αλλά συχνά αποδίδουν στοιχεία για το έμβρυο.

Εφόσον έχει προσδιοριστεί η θέση του πλακούντα, λαμβάνεται η τομή στον επιμήκη άξονα του πλακούντα (δηλ. η τομή με το μεγαλύτερο μήκος αυτού), καθώς και μία δεύτερη τομή της οποίας το επίπεδο είναι κάθετο της πρώτης (δηλ. το μεγαλύτερο πλάτος αυτού). Η μεγέθυνση της εικόνας πρέπει να είναι σε μικρή κλίμακα ώστε να συμπεριλάβουμε στην εικόνα το μεγαλύτερο δυνατόν μέρος του πλακούντα και του εμβρυϊκού σάκου.

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Η σύγκριση αναλογιών έγινε με τη χρήση του χ² test. Ο σταθμισμένος συντελεστής kappa χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της συμφωνίας των δυο μεθόδων στον



Σχήμα 3. Μέτρηση της ανχενικής διαφάνειας με τη χρήση στατικού 3-D volume

Πίνακας 6. Οι μέσες τιμές της αυχενικής διαφάνειας στις δύο μεθόδους και η στατιστική ανάλυση τους

	3D		2D		Μέση διαφορά	SD διαφοράς	P
	Mean	SD	Mean	SD			
NT	1,19	0,63	1,65	0,33	0,46	0,58	<0,001

Πίνακας 7. όγκος σάκου, πλακούντα, εμβρύου και CRL, σύμφωνα με την ηλικία κύησης. Μέση αύξηση ανά εβδομάδα κύησης (%).

	Ηλικία κύησης				P for trend	Μέση αύξηση από 11 έως 12 εβδ	Μέση αύξηση από 12 έως 13 εβδ
	σύνολο (n=156)	11 ⁺⁰ -11 ⁺⁶ (n=21)	12 ⁺⁰ -12 ⁺⁶ (n=88)	13 ⁺⁰ -13 ⁺⁶ (n=47)			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD		%	%
Όγκος σάκου	128.3±41.3	82.2±18	120.5±32.9	163.4±34.7	<0.001	46.6	35.6
Όγκος πλακούντα	68.3±29	42.5±15.6	65.2±25.8	85.5±28.9	<0.001	53.4	31.1
Όγκος εμβρύου	39.2±14.7	22.2±8.9	35.5±9.1	53.6±12.8	<0.001	59.9	50.9
CRL	64.7±8.2	51.0±3.3	62.9±3.7	74.2±3.2	<0.001		

υπολογισμό της ηλικίας κύησης. Το Student's t-test χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών CRL και NT μεταξύ των δυο μεθόδων. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι 0,05/κ (κ= αριθμός των συγκρίσεων). Επιπλέον για να ελεγχθεί εάν ο αριθμός Random έχει προβλεπτική αξία στην ορατότητα και των 5 ανατομικών στοιχείων χρησιμοποιήθηκε η ROC ανάλυση. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17.0.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν γυναίκες που εξετάστηκαν στο Τμήμα Προγεννητικού Ελέγχου του Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα», ανεξαρτήτως της καταγωγής, της κοινωνικής κατάστασης, του μαιευτικού αναμνηστικού ή της παρουσίας χρόνιων νοσημάτων. Ο πληθυσμός των γυναικών που εξετάστηκαν αποτελούσε πληθυσμό χαμηλού κινδύνου, ενώ το κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη ήταν η ηλικία κύησης

προσδιοριζόμενη από την TEP ή το κεφαλο-ριαίο μήκος εμβρύου (CRL). Οι πολύδυμες κύησεις εξαιρέθηκαν της μελέτης.

Αποτελέσματα

Οι εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν σε κύησεις ηλικίας 11+0 έως 13+6 εβδομάδων, που αντιστοιχούσε σε CRL 45-84mm (μέσο όρο, 65,5mm). Τα έμβρυα χωρίστηκαν σε 3 υποομάδες με βάση το CRL: η ομάδα 1 περιείχε έμβρυα με CRL 45-55 mm (11+0 έως 11+6 εβδομάδες), η ομάδα 2 περιείχε έμβρυα με CRL 56-69mm (12+0 έως 12+5 εβδομάδες), και η ομάδα 3 περιείχε έμβρυα με CRL 70-84 mm (12+6 έως 13+6 εβδομάδες).³³ Οι πρώτες 199 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον πίνακα 1 σύμφωνα την ηλικία κύησης. Το ποσοστό συμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων είναι 91,41%. Ο σταθμισμένος συντελεστής kappa (weighted Kappa) που δείχνει τη συμφωνία πέρα του τυχαίου, υπολογίστηκε 0,71 (SE=0.055, p<0.001). Ο συντελεστής Kappa≥0,7 δηλώνει καλή συμφωνία μεταξύ

των δύο μεθόδων. Η μέση τιμή μήκους CRL ήταν 65,5mm για η συμβατική μέθοδο και 65mm για τη μέθοδο 3D, με διαφορά μόνο 0,5mm, και συνεπώς μη στατιστικώς σημαντική (πίνακας 2).

Τα ποσοστά ελέγχου των παραμέτρων ανατομίας του εμβρύου που μελετήθηκαν με τις δύο μεθόδους καθώς και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) εμφανίζονται στον πίνακα 3. Σε κάποιες από τις παραμέτρους η αναγνώριση τους με τη μέθοδο 3-D πλησιάζει τη συμβατική 2-D. Τέτοιες παράμετροι είναι η κεφαλή και ο εγκέφαλος του εμβρύου (186/199 - 93,5%), η σπονδυλική στήλη (169/199 - 85,4%), τα άνω (176/199 - 88,4%) και κάτω άκρα (174/199 - 87,9%), και το κλειστό κοιλιακό τοίχωμα (196/199 - 98,5%). Τόσο το κλειστό κοιλιακό τοίχωμα όσο και η σπονδυλική στήλη απεικονίζονται σε ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά από ότι στη συμβατική μέθοδο (98,5% έναντι 97,5% και 85,4% έναντι 77% αντίστοιχα).

Η μελέτη της καρδιάς του εμβρύου δεν διεξάγεται ως ρουτίνα του υπερηχογραφήματος του 1ου τριμήνου. Επειδή όμως έχουν δημοσιευθεί πιλοτικές μελέτες με την εξέταση της εμβρυϊκής καρδιάς στο 1ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης,³⁴⁻³⁵ επιχειρήθηκε η εξέταση της εμβρυϊκής καρδιάς με τη μέθοδο 3-D, η οποία έδωσε συνολικό ποσοστό 130/199 - 65,3%. Το ποσοστό αυτό είναι υψηλότερο από αυτό που έχει δοθεί στη βιβλιογραφία (49,82%) για τη μελέτη της εμβρυϊκής καρδιάς στις εβδομάδες κύησης 11-13+6,35 αλλά η εξέταση της καρδιάς στη συγκεκριμένη μελέτη περιορίστηκε στην απεικόνιση του επιπέδου των 4 κοιλοτήτων της καρδιάς, και όχι στην απεικόνιση όλων των επιπέδων της καρδιάς όπως σε προηγούμενη μελέτη του τμήματος.³⁴

Κάποιες από τις ανατομικές παραμέτρους έδωσαν ποσοστά με διαφορά στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο μεθόδων. Το ρινικό οστό αναγνωρίστηκε στο 95% (189/199) των περιπτώσεων με τη συμβατική μέθοδο ενώ μόλις σε 62,1% (123/199) στη μέθοδο 3-D. Επίσης ο στόμαχος απεικονίστηκε σε 171/199 (85,9%) με τη μέθοδο 3-D και σε 191/199 (97%) με τη συμβατική μέθοδο, ενώ η ουρο-

Πίνακας 8. Συσχέτιση του όγκου: σάκου, πλακούντα, εμβρύου καθώς και του CRL με το βάρος γέννησης.

	$\beta \pm SE^*$	β^{**}	p
Όγκος σάκου	2.2±0.88	0.20	0.013
Όγκος πλακούντα	170.62±85.35	0.16	0.047
Όγκος εμβρύου	7.45±2.44	0.24	0.003
CRL	11.33±4.4	0.20	0.011

*regression coefficient ± standard error

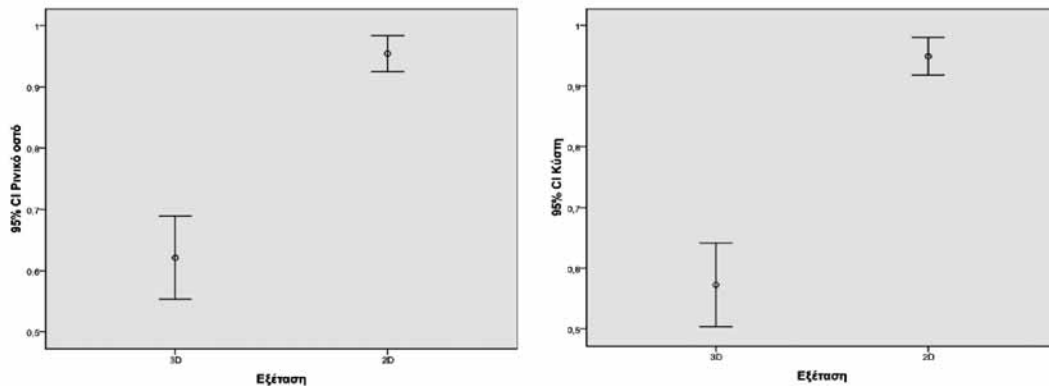
**standardized regression coefficient

_log-transformed

δόχος κύστη σε 114/199 (57,3%) και 187/199 (94,9%) αντίστοιχα. Τα ποσοστά ελέγχου για αυτές τις παραμέτρους παρουσιάζονται στα γραφήματα του σχήματος 4. Συνολικά, για τα 10 ανατομικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν, ο μέσος αριθμός που μετρήθηκε ήταν 8,1 (SD=1,9) (πίνακας 4).

Ο αριθμός των εικόνων «volumes» φαίνεται ότι έχει κάποια προβλεπτική αξία για την μέτρηση όλων των ανατομικών στοιχείων. Το οριακό σημείο για να είναι ορατά όλα τα ανατομικά στοιχεία είναι τα 3 volumes με ευαισθησία 85,2% και ειδικότητα 32,6%. Χρησιμοποιήθηκε η ROC καμπύλη (Σχήμα 5) για την διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας του αριθμού των volumes για την μέτρηση όλων των ανατομικών στοιχείων. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη είναι ίση με 0,61 (SE=0,04, p=0,021).

• Αποτελέσματα των μετρήσεων της αυχενικής διαφάνειας: Η αυχενική διαφάνεια προσδιορίστηκε με τη μέθοδο 3-D σε 165/199 (83%) περιστατικά, ενώ σε 34/199 (17%) δεν ήταν δυνατό να απεικονιστεί σε κανένα επίπεδο. Στον πίνακα 5 οι μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας έχουν κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με το βαθμό απόκλισης τους από τις αντίστοιχες μετρήσεις με το 2-D υπέρηχο. Σε 81/199 (40,7%) η μέτρηση ήταν σχεδόν ίδια, με απόκλιση μικρότερη των 0,2mm, ενώ σε άλλα 25/199 (12,5%) η απόκλιση ήταν ίση με 0,3mm είτε προς τα πάνω είτε προς τα κάτω. Συνεπώς λόγω της μικρής απόκλισης, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η μέτρηση είναι ακριβής στις μισές από τις περιπτώσεις



Σχήμα 4. Τα ποσοστά ελέγχου για το ρινικό οστό και την ουροδόχο κύστη όπως εξάγονται με τη μέθοδο 3D κι με τη συμβατική 2D. Διακρίνεται η μεγάλη απόκλιση στα αποτελέσματα.

(106/199 - 53,2%).

Αποκλίσεις με τιμές μεγαλύτερες από αυτές που μετρήθηκαν με το 2-D εντοπίστηκαν μόνο σε 3 (1,5%) περιστατικά, από τα οποία στο ένα ήταν μεγαλύτερη των 0,6mm. Και στα 3 περιστατικά η αυχενική διαφάνεια με την 2-D μέθοδο ήταν πάνω από 2mm. Επομένως, σε όλες τις περιπτώσεις αυξημένης απόκλισης είχαμε μεγάλες τιμές αυχενικής διαφάνειας που με το 3-D αξιολογήθηκαν ακόμα μεγαλύτερες. Οι μετρήσεις της αυχενικής διαφάνειας ήταν ομοιόμορφα μικρότερες από τις αντίστοιχες με τη 2-D μέθοδο. Η μέση τιμή των μετρήσεων με το 3-D ήταν 1,19mm ενώ αυτή με το 2-D ήταν 1,65mm, δηλαδή η μέση διαφορά στις δύο μεθόδους είναι 0,46mm, στατιστικά σημαντική όπως φαίνεται στον πίνακα 6.

Αναφορικά με τη χρήση της τυχαίας στατικής εικόνας 3-D του εμβρύου, ο προσδιορισμός της αυχενικής διαφάνειας ήταν εφικτός σε 87 (43%) κήσεις. Στις άλλες 78 (39%) περιπτώσεις, η αυχενική προσδιορίστηκε από μη-τυχαία στατική εικόνα 3-D με προεπιλεγμένη θέση του εμβρύου και προεπιλεγμένη οβελιαία τομή αυτού.

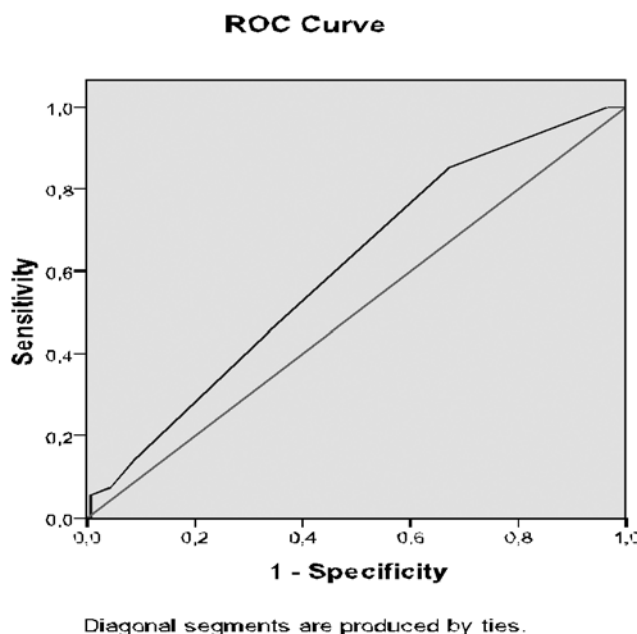
Η αξιολόγηση των εμβρυικών όγκων πραγματοποιήθηκε στις ίδιες υποκατηγορίες, ανάλογα με την ηλικία κύησης, και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα 7. Σε όλες τις μεταβλητές παρατηρείται στατιστικά ση-

μαντική ($p < 0.001$) αύξηση του όγκου, όπως και για το CRL. Όλοι οι όγκοι αλλά και το CRL σχετίζονται με το βάρος γέννησης αλλά η ισχυρότερη συσχέτιση παρατηρείται με τον όγκο του εμβρύου, κατόπιν με το CRL, έπειτα ο όγκος του σάκου κύησης και η πλέον ασθενής συσχέτιση παρατηρείται με τον όγκο του πλακούντα (πίνακας 8).

Συζήτηση

Τα αποτελέσματα από τις πρώτες 199 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη δείχνουν πως η εξέταση τρισδιάστατων εικόνων από μόνη της, δεν επαρκεί για τη λεπτομερή εξέταση του εμβρύου στο 1ο τρίμηνο της κύησης.

Αναλυτικότερα, από την ανατομία του εμβρύου, τρεις παράμετροι, ο στόμαχος, η ουροδόχος κύστη και το ρινικό οστό σημείωσαν σαφώς κατώτερα ποσοστά στην εξέταση με το 3-D (85,9% έναντι 97%, 57,3 έναντι 94,9% και 62,1 έναντι 95% αντίστοιχα). Τόσο ο στόμαχος όσο και η ουροδόχος κύστη αποτελούν μια σχετικά «εύκολη» παράμετρο στη συμβατική εξέταση. Και οι δύο δομές απεικονίζονται ως έντονα υποηχογενείς κυκλικοί σχηματισμοί σε υπερηχογενές περιβάλλον. Αν η εξέταση πραγματοποιηθεί όταν το έμβρυο έχει άδειο στόμαχο, τότε η απεικόνιση του δεν είναι δυνατή με καμία υπερηχογραφική μέθοδο. Εντούτοις, η παρέλευση κάποιου



Σχήμα 5. Η καμπύλη ROC για την διερεύνηση της προβλεπτικής αξίας του αριθμού των volumes.

χρονικού διαστήματος μπορεί εν τέλει να καταδείξει το στόμαχο. Κάτι ανάλογο ισχύει και στη περίπτωση της ουροδόχου κύστεως του εμβρύου η οποία περιοδικά γεμίζει και αδειάζει, αυξομειώνοντας με τον τρόπο αυτό την ηχογένεια της. Δεδομένου ότι η κλασική υπερηχογραφική εξέταση απαιτεί περί τα 20 λεπτά, η ουροδόχος κύστη μπορεί να μην είναι ορατή στην αρχή της εξέτασης αλλά να απεικονισθεί αργότερα κατά την εξέλιξη αυτής.

Ανάλογα είναι τα συμπεράσματα σε σχέση με την εξέταση του ρινικού οστού. Προκειμένου να θεωρήσουμε την απεικόνιση του ρινικού οστού ως θετική έπρεπε να δειχθεί σε επίπεδο οβελιαίο μία έντονα ηχογενής γραμμή που καλύπτεται από μια λεπτότερη, αυτή του δέρματος. Σε αρκετές περιπτώσεις, τη χρονική στιγμή της λήψης της τρισδιάστατης εικόνας, το έμβρυο είχε το χέρι του στο στόμα με αποτέλεσμα οι φάλαγγες του δείκτη και του μέσου δακτύλου του να παρεμβάλλονται στο σημείο όπου επιδεικνύεται συνήθως το ρινικό οστό. Στη συμβατική εξέταση, ο εξεταστής δεν έχει παρά να περιμένει να απομακρυνθεί το χέρι του εμβρύου από το στόμα. Σε μια

στατική εικόνα, όπως και αν αυτή περιστραφεί στο χώρο, δε θα αλλάξει ποτέ η σχέση του χεριού με το πρόσωπο του εμβρύου, οπότε το ρινικό οστό δε μπορεί σε όλες τις περιπτώσεις να εξεταστεί με σαφήνεια. Εντούτοις με τη χρήση της λειτουργίας «Render Mode» στο τρισδιάστατο υπέρηχο μπορούμε να δείξουμε το πρόσωπο του εμβρύου και να μετακινηθούμε ανάμεσα σε παράλληλα στεφανιαία επίπεδα φτάνοντας κάποια στιγμή στο οριακό επίπεδο ανάμεσα στο πρόσωπο του εμβρύου και του χεριού του μπροστά από αυτό. Με τη μέθοδο αυτή ήταν εφικτό σε αρκετές περιπτώσεις να απεικονιστούν τα δύο ρινικά οστά σε στεφανιαία τομή του εμβρύου. Εντούτοις και σε αυτές τις περιπτώσεις αξιολογήσαμε την εκτίμηση του ρινικού οστού ως αρνητική, εφόσον δε μπορέσαμε να το απεικονίσουμε σε οβελιαία τομή.

Η μικρή διαφορά στα ποσοστά απεικόνισης των άνω άκρων (88,4% έναντι 96,4% στο 2D) και κάτω άκρων (87,9% έναντι 95,4% στο 2D) οφείλεται κυρίως σε αποτυχημένη λήψη της τρισδιάστατης εικόνας «volume» κατά την οποία δεν συμπεριλήφθηκαν όλα τα άκρα του εμβρύου. Στο τρισδιάστατο υπέρηχο η χρήση της λειτουργίας «Render Mode» επιτρέπει ολόκληρη την απεικόνιση του εμβρύου στο χώρο και τον προσδιορισμό όλων των άκρων ταυτόχρονα με τον ακριβή προσδιορισμό της θέσης τους. Συνεπώς η εξέταση των άκρων είναι ευχερέστερη και ταχύτερη της συμβατικής 2D.

Η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας ενδεχομένως να αποτελέσει αντικείμενο αμφισβήτησης, εφόσον η μέτρηση που πραγματοποιείται με τη χρήση του 3-D δεν χρησιμοποιεί όλους τους κανόνες που έχει θεσπίσει το FMF. Σύμφωνα με το FMF, ο προσδιορισμός της αυχενικής διαφάνειας προϋποθέτει τον εντοπισμό του μέσου οβελιαίου επιπέδου όπου θα εικονίζεται η σπονδυλική στήλη και δε θα εικονίζονται τα ρινικά οστά, με το έμβρυο σε μια ουδέτερη στάση, με μεγέθυνση ώστε στην εικόνα να συμπεριλαμβάνεται μόνο η κεφαλή και το ανώτερο 1/3 του θώρακα του εμβρύου και με ξεκάθαρη διάκριση της αμνιακής μεμβράνης από τη ράχη του εμβρύου.

ου όπως συμβαίνει κατά την αυτόματη εμβρυϊκή κίνηση (σκίρτημα εμβρύου). Τότε μετράται η υποηχογενής ζώνη στον αυχένα του εμβρύου, ενώ νωρίτερα έχει ελαττωθεί η ένταση (GAIN) της εικόνας προκειμένου να οξύνονται τα όρια της. Μια τρισδιάστατη εικόνα του εμβρύου μπορεί να περιστραφεί στο χώρο και να μας δώσει την επιθυμητή τομή του εμβρύου σύμφωνα με το FMF. Ακόμα, μπορούμε να μεγεθύνουμε την εικόνα στο επιθυμητό επίπεδο και επειδή είναι ψηφιακή και υψηλής ανάλυσης η μεγέθυνση δεν προκαλεί υποβάθμιση στη ποιότητα της (θολερότητα). Συνεπώς δεν απαιτείται ελάττωση της έντασης (GAIN) την οποία δεν είμαστε σε θέση να μεταβάλλουμε ούτως ή αλλιώς στο παρών λογισμικό. Η ενδιάμεση θέση κάμψης-έκτασης (ουδέτερη θέση) είναι μια παράμετρος που δε μπορεί να μεταβληθεί άπαξ και έχει ληφθεί η 3-D εικόνα. Η μέτρηση της αυχενικής στη μέθοδο 3D αποτελεί ουσιαστικά υποκατάστατο της τυπικής αξιολόγησης της αυχενικής διαφάνειας. Ο προσδιορισμός της επιτεύχθηκε με ακρίβεια στις μισές (106/199 - 53,2%) των περιπτώσεων ενώ σε ένα ποσοστό 17% (34/199) ήταν αδύνατος.

Κύριο εύρημα της μελέτης των εμβρυϊκών όγκων αποτελεί η παρατήρηση ότι ο όγκος του εμβρύου σχετίζεται καλύτερα με το βάρος στη γέννηση σε σύγκριση με το CRL, τον όγκο του εμβρυϊκού σάκου καθώς και τον όγκο του πλακούντα. Η αύξηση των όγκων ανά εβδομάδα κύησης είναι μεγάλη και στατιστικά σημαντική. Ο υπολογισμός του όγκου του εμβρύου στο 1ο τρίμηνο της κύησης είναι μια εύκολη διαδικασία που πραγματοποιείται με μεγάλη ακρίβεια και μικρή interobserver μεταβλητότητα. Με την καταγραφή του μεγέθους του εμβρύου και του πλακούντα στις 11-14 εβδομάδες, αυξάνεται η γνώση των φυσιολογικών μηχανισμών και οι παθοφυσιολογικές καταστάσεις μπορούν να διερευνηθούν καλύτερα. Μελέτες 26-28 έχουν δείξει ότι το 1ο τρίμηνο της κύησης αποτελεί ισχυρό παράγοντα στη διαμόρφωση του βάρους γέννησης του νεογνού. Καθώς οι μελετητές είχαν συσχετίσει τη δυσδιάστατη μέτρηση του CRL με το βάρος γέννησης, ήταν λογικό για την δικιά

μας ερευνητική ομάδα να υποθέσει ότι ο όγκος του εμβρύου σχετίζεται ισχυρότερα. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν την υπόθεση αυτή.

Συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι μάλλον ενθαρρυντικά, λαμβάνοντας υπόψη ότι η συγκεκριμένη μελέτη σχεδιάστηκε de novo στο τμήμα Προγεννητικού Ελέγχου του Γ.Ν.Α «Αλεξάνδρα». Η παρούσα πιλοτική μελέτη του τμήματος αποτελεί την πρώτη προσπάθεια συστηματοποίησης της λήψης 3-D εικόνων στο πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Με τον όρο «στατική» εικόνα όγκου, εννοούμε την απεικόνιση του εμβρύου στο χώρο σε μία δεδομένη χρονική στιγμή, που διαφέρει από την «δυναμική» εικόνα του εμβρύου η οποία μεταβάλλεται με το χρόνο. Η στατική εικόνα αποτελεί περιορισμό για κάποιες από τις παραμέτρους της εξέτασης του εμβρύου, όπως τη μελέτη της εμβρυϊκής καρδιάς, της συμπεριφοράς του εμβρύου και της κίνησης των άκρων, της μεταβολής των εκφράσεων του προσώπου, καθώς και την αυτόματη εμβρυϊκή κίνηση κατά την οποία αξιολογείται η αυχενική διαφάνεια. Η αποθήκευση δυναμικών όγκων «volumes» είναι μια δυνατότητα που δεν υπάρχει επί του παρόντος αλλά θα επιτευχθεί στο άμεσο μέλλον λόγω της ραγδαίας εξέλιξης τους.

Συμπερασματικά, επί του παρόντος η εξέταση τρισδιάστατων εικόνων από μόνη της, δεν επαρκεί για τη λεπτομερή εξέταση του εμβρύου στο 1ο τρίμηνο της κύησης. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης παρέχουν in vivo ενδείξεις για την επιρροή της ανάπτυξης του εμβρύου από το 1ο τρίμηνο της κύησης. Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι η συσχέτιση αυτή περιγράφεται με μεγαλύτερη ακρίβεια από τον όγκο του εμβρύου παρά από την δυσδιάστατη μέτρηση του CRL. Καθώς η μελέτη αυτή συνεχίζεται, με ανυπομονησία περιμένουμε να ολοκληρωθεί η συλλογή 1000 περιστατικών. Εν αναμονή νεότερων και πλέον εξελιγμένων λογισμικών, είναι πιθανό η μέτρηση των όγκων να πραγματοποιείται αυτοματο-

ποιημένα, και ίσως τότε η μέτρηση του όγκου του εμβρύου να αποτελέσει τμήμα του προγεννητικού ελέγχου ρουτίνας για τον υπολογισμό του κινδύνου γέννησης μακροσωμικών εμβρύων ή υπολειπόμενης ανάπτυξης.

1st trimester examination by 3D ultrasonography

Anastasakis E.

Gynaecology Department, Athens Navy Hospital
Fetal - Medicine Unit, 1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: Eleftherios Anastasakis,
14, Kountouriotou street
152 35, Ano Vrilissia, Athens, Greece
Tel: +30 6944697762
Fax: +30 210 8054928
E-mail: loufty28@yahoo.gr

Summary

Aim: The evaluation of 3-D ultrasonography as an alternative for the examination of the fetal anatomy and nuchal translucency additional to the volume assessment of gestational parameters in the 1st trimester of pregnancy.

Methods: A prospective study of 199 low risk pregnancies that underwent the routine 1st trimester ultrasound examination for chromosomal anomalies. A 3-D exam using static image volumes was performed after the routine 2-D ultrasound exam.

Results: The 3-D exam assessed the examination of fetal head-brain (93,5%), spine (85,4%), upper extremities (88,4%), lower extremities (87,9%) and closed abdominal wall (98,5%). Some parameters failed to be recognized as readily as with the conventional method, including the nasal bone (62,1%), stomach (85,9%) and urinary bladder (57,3%). The nuchal translucency was measured accurately in half of the cases. The strongest correlation of the birth weight was

found to be with the embryo volume.

Conclusions: The examination of the static 3-D images cannot replace the conventional 2D ultrasound exam of the fetus during the 1st trimester of pregnancy. The volume of the embryo correlates better with fetal weight at birth, than all other parameters studied, including the CRL. This finding emphasize the importance of the first trimester in the early prediction of pregnancy complications.

Key words: 3D ultrasound, first trimester ultrasound exam, embryo volume, Nuchal Translucency,

Βιβλιογραφία

1. Lapaire O, Alder J, Peukert R, Holzgreve W, Tercanli S. Two- versus three-dimensional ultrasound in the second and third trimester of pregnancy: impact on recognition and maternal-fetal bonding. A prospective pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 2007 Nov;276(5):475-9.
2. Gadelha PS, Da Costa AG, Filho FM, El Beitune P. Amniotic fluid volumetry by three-dimensional ultrasonography during the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2006 Aug;32(8):1135-9.
3. Hata T, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Kimura K. Real-time 3-D sonographic observation of fetal facial expression. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005 Aug;31(4):337-40.
4. Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chang FM, Chen HY. Prenatal assessment of normal fetal humerus volume by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Dec;29(12):1675-80.
5. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Three-dimensional US of the fetus: volume imaging. *Radiology.* 2006 Mar;238(3):988-96.
6. Cash CJ, Treece GM, Berman LH, Gee AH, Prager RW. 3D reconstruction of the skeletal anatomy of the normal neonatal foot using 3D ultrasound. *Br J Radiol.* 2005 Jul;78(931):587-9.
7. Michailidis GD, Papageorgiou P, Morris RW, Economides DL. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. *Br J Radiol.* 2003 Jul;76(907):448-51.
8. Gonçalves LF, Nien JK, Espinoza J, Kusanovic JP, Lee W, Swope B, Soto E, Treadwell MC, Romero R. What does 2-dimensional imaging add to 3- and 4-dimension-

- al obstetric ultrasonography? *J Ultrasound Med.* 2006 Jun;25(6):691-9.
9. Fang KH, Wu JL, Chen M, Yeh GP, Chou PH, Hsu JC, Hsieh CT. Prenatal sonographic features of hypospadias: two- and three-dimensional findings. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2006 Mar;45(1):53-5.
 10. Chen CP, Chang TY, Chern SR, Wang W. Third-trimester 3D ultrasound evaluation of thanatophoric dysplasia type I. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007 Sep;46(3):281-3.
 11. Tseng JJ, Chou MM, Chen WH. Prenatal 3- and 4-dimensional ultrasonographic findings of giant fetal nuchal hemangioma. *J Chin Med Assoc.* 2007 Oct;70(10):460-3.
 12. Nardoza LM, Araujo J, Simioni C, Torloni MR, Moron AF. Evolution of 3-D power Doppler indices of fetal brain in normal pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Apr;35(4):545-9.
 13. Chang CH, Tsai PY, Yu CH, Ko HC, Chang FM. Predicting fetal growth restriction with renal volume using 3-D ultrasound: efficacy evaluation. *Ultrasound Med Biol.* 2008 Apr;34(4):533-7.
 14. Cho N, Moon WK, Cha JH, Kim SM, Han BK, Kim EK, Kim MH, Chung SY, Choi HY, Im JG. Differentiating benign from malignant solid breast masses: comparison of two-dimensional and three-dimensional US. *Radiology.* 2006 Jul;240(1):26-32.
 15. Liang K, Rogers AJ, Light ED, von Allmen D, Smith SW. Three-Dimensional Ultrasound Guidance of Autonomous Robotic Breast Biopsy: Feasibility Study. *Ultrasound Med Biol.* 2009 Nov 7.
 16. Irwin MR, Downey DB, Gardi L, Fenster A. Registered 3-D ultrasound and digital stereotactic mammography for breast biopsy guidance. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008 Mar;27(3):391-401.
 17. Huang SF, Chang RF, Moon WK, Lee YH, Chen DR, Suri JS. Analysis of tumor vascularity using three-dimensional power Doppler ultrasound images. *IEEE Trans Med Imaging.* 2008 Mar;27(3):320-30.
 18. Chang RF, Chang-Chien KC, Takada E, Suri JS, Moon WK, Wu JH, Cho N, Wang YF, Chen DR. Breast density analysis in 3-D whole breast ultrasound images. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006;1:2795-8.
 19. Hosny IA, Elghawabit HS, Mosaad MM. The Role of 2D, 3D ultrasound and color doppler in the diagnosis of benign and malignant endometrial lesions. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007 Dec;19(4):275-81.
 20. Ghate SV, Crockett MM, Boyd BK, Paulson EK. Sonohysterography: do 3D reconstructed images provide additional value? *Am J Roentgenol.* 2008 Apr;190(4):W227-33.
 21. Kupesic S, Plavsic BM. Adnexal torsion: color Doppler and three-dimensional ultrasound. *Abdom Imaging.* 2009 Sep 4.
 22. Vizer M, Kiesel L, Szab I, Arany A, Tamás P, Szilágyi A. Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery. *Fertil Steril.* 2007 Oct;88(4):894-9.
 23. Amer A, Hammadeh ME, Kolkailah M, Ghandour AA. Three-dimensional versus two-dimensional ultrasound measurement of follicular volume: are they comparable? *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Aug;268(3):155-7.
 24. Järvelä IY, Mason HD, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Characterization of normal and polycystic ovaries using three-dimensional power Doppler ultrasonography. *J Assist Reprod Genet.* 2002 Dec;19(12):582-90.
 25. Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH, Chang FM. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol.* 2002 Apr;28(4):425-30.
 26. Hackmon R, Le Scale KB, Horani J, Ferber A, Divon MY. Is severe macrosomia manifested at 11-14 weeks of gestation? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32: 740-743.
 27. Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Amdolf E. Large fetal size in early pregnancy associated with macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:390-394.
 28. Smith GCS, Smith MFS, McNay MB, Fleming JEE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *NEJM* 1998; 339(25):1817-1822.
 29. Bukowski R, Smith GSC, Malone FE, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GDV, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timot-Trisch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. *BMJ* 2007, doi:10.1136/BMJ.39129.637917.AE
 30. Rolo L.C, Nardoza L.M.M, Araujo E Jr, Nowak P.M, Bortoletti Filho J, Moron A.F. Measurement of embryo volume at 7-10 weeks' gestation by 3D-sonography. *J Obstet Gynecol* 2009; 29(3):188-191.
 31. Nardoza LM, Nowak PM, Araujo Junior E, Guimaraes Filho HA, Rolo TC, Tprloni MR, Moron AF. Evaluation of placental volume at 7-10+6 weeks of pregnancy by 3D-sonography. *Placenta* 2009;30(7):585-9.
 32. Rolo TC, Nardoza LM, Araujo Junior E, Nowak PM, Moron AF. Gestational sac volume by 3D-sonography

- at 7-10 weeks of pregnancy using the VOCAL method. Arch Gynecol Obstet 2009;279:821-827.
33. Robinson HP, Fleming JEE: British Journal of Obstetrics and Gynecology, Sep 1975;Vol 82;pp702-710
34. A. P. Souka, A. Pilalis, Y. Kavalakis, Y. Kosmas, P. Antsaklis, A. Antsaklis. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24: 730-734
35. A. Souka, A. Pilalis, I. Kavalakis, P. Antsaklis, N. Papanтониου, S. Mesogitis, A. Antsaklis. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14 week ultrasound scan. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194: 393-6