

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ
СБАЛАГ “МАЙЧИН ДОМ”

д-р ЕЛЕНА ЛЮБЧЕВА ПАВЛОВА

**КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТРИИЗМЕРНАТА ЕХОГРАФИЯ
В АКУШЕРСТВОТО**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН “ДОКТОР”

Научен ръководител:

Проф. д-р Стоимен Иванов, дм, дмн

Официални рецензенти:

Проф. д-р Благовест Пехливанов, дм, дмн

Доц. д-р Румен Димитров, дм

гр.София, 2016 год.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
I.1. Основи на ултразвуковото изследване	7
1.1. Физични принципи на ултразвука	7
1.2. Исторически данни	8
1.3. Конвенционална двуизмерна ехография	11
1.4. Обемна ехография (триизмерна и четириизмерна ехография)	13
1.4.1. Терминология	13
1.4.2. Принципи на обемната ехография	17
I.2. Пренатално ултразвуково изследване с обемна ехография	24
2.1. Оценка на нормална анатомия на плода	24
2.1.1. Оценка на нормална анатомия на плода в първи триместър	25
2.1.2. Оценка на нормална анатомия на плода във втори триместър	31
2.1.3. Приложение в трети триместър	39
2.2. Оценка при структурни аномалии на плода	41
2.2.1. Рискови фактори за структурни аномалии на плода	41
2.2.2. Обемна ехография при структурни аномалии на плода	42
2.2.3. Възможности и ограничения на обемната ехография	53
I.3. Безопасност на ултразвуковото изследване в акушерството	55
I.4. Медицинска и немедицинска употреба на обемната ехография в акушерството	57
I.5. Технологичен напредък в обемната ехография	58
I.6. Ситуация у нас	59

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	60
III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА	61
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	71
IV.1. Оценка на нормална фетална анатомия в първи триместър (11-14 гестационна седмица) чрез придобиване на единствен 3D обем от плода	71
IV.2. Оценка на анатомията на феталния мозък във втори триместър чрез 3D ехография	87
IV.3. Пренатална диагноза на структурни аномалии на плода чрез 3D УЗИ в първи триместър	104
IV.4. Сравняване на механичен и термичен индекс при ехографски преглед с конвенционален 2D и 3D/4D ултразвук по време на бременност	119
IV.5. Влияние на 3D ехография върху психоемоционалната връзка между майката и плода при извършване на ултразвуковия пренатален скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода в 11-14 и 18-23 гестационна седмица и информираността на пациентките	136
V. ИЗВОДИ	152
VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	153
VII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	154
ПРИЛОЖЕНИЯ	157
КНИГОПИС	159
ПОСВЕЩЕНИЕ	

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЦ	=	абдоминална циркумференция
БПД	=	бипариетален диаметър
БХСС	=	биохимичен серумен скрининг
ВСМ	=	вродена сърдечна малформация
ВТР	=	вероятен термин на раждане
г.в.	=	гестационна възраст
ГИТ	=	гастро-интестинален тракт
г.с.	=	гестационна седмица
ДНТ	=	дефект на невралната тръба
ИТМ	=	индекс на телесна маса
НТ	=	нухална транслуценция
ППС	=	пикочо-полова система
ПРМ	=	последна редовна менструация
ПСР	=	парието-сакрален размер
ССС	=	сърдечно-съдова система
ТА УЗИ	=	трансабдоминално ултразвуково изследване
ТВ УЗИ	=	трансвагинално ултразвуково изследване
УЗ	=	ултразвуков
УЗИ	=	ултразвуково изследване
ФЕхоКГ	=	фетална ехокардиография
ФФМ	=	Фондация по Фетална медицина
ХЗА	=	хромозомна аномалия
ЦНС	=	централна нервна система
ЯМР	=	ядрено-магнитен резонанс
2D	=	двуизмерен
3D	=	триизмерен
4D	=	четириизмерен
FMF	=	Фондация по Фетална Медицина
MI	=	механичен индекс
SD	=	стандартно отклонение (standart deviation)
STIC	=	пространствено темпорална образна корелация
TI	=	термичен индекс
TOP	=	прекъсване на бременността
TUI	=	томографско ултразвуково изображение
VCI	=	обемно контрастно изображение

ВЪВЕДЕНИЕ

Двуизмерната ехография (2D) е основен метод за образна диагностика, използван широко в медицината. През последните 40 години акушеро-гинекологичната общност стана свидетел на забележителен напредък в качеството на ултразвуковото изследване, благодарение на усъвършенстваните компютърни технологии - от А-изображения, през конвенционалния 2D режим до достигането на триизмерни (3D) изображения в реално време с подобрена разделителна способност (4D).

С въвеждането на 3D ехография в практиката стана възможно придобитата дигитална обемна информация от обекта на изследване, след пост-обработка чрез специализиран софтуер да бъде изобразявана във всяка една произволна анатомична равнина. Повърхностното изобразяване на структурите от придобития обем и допълнително въведените най-разнообразни техники за реконструкция на получените 3D изображения обуславят широкото клинично приложение на 3D ехографията в практиката.

Ултразвуковото изследване (УЗИ) в съвременното акушерство представлява основен метод за оценка на феталната анатомия, пренатален скрининг и диагностика на структурните аномалии на плода [142, 200]. Технологичното развитие на ехографската апаратура, както и натрупването на опит от страна на изследователите, позволяват ранна и надеждна оценка на нормалното развитие на плода. Нещо повече, днес е възможно пренаталното диагностициране на голям брой и вид отклонения и аномалии в развитието на бременността във все по-ранен гестационен срок [46, 127, 157, 192, 408]. Точната пренатална диагностика на аномалиите на плода предоставя потенциална възможност за прецизиране на процеса на проследяване, както и за намаляване на перинаталната смъртност и заболяемост чрез прекъсване на бременността по медицински показания, в случаите със засегнат плод [344].

Обемната 3D ехография групира получените 2D анатомични срезове в реконструирани 3D анатомични обеми. Това позволява последващото сециране на получения обем от информация във всички равнини на пространството [79, 80]. Възможността за придобиване на 3D информация е сред едно от най-сериозните постижения на ехографията в акушерството. Този обзор описва развитието и ролята

на 3D УЗИ в акушерството при изобразяването на нормалната фетална анатомия и клиничното приложение на метода при диагностицирането на някои структурни дефекти на плода. Изследвана е ролята му в развитието на връзката между майката и плода, безопасността на метода и рисковете от неговото приложение.

Обемното 3D УЗИ не може и едва ли в обозримо бъдеще ще измести напълно 2D ехографията в акушерството. Методът, обаче, има своето специфично клинично приложение в допълнение на конвенционалната ехография, така както цветния или пулсовия Доплер допълват УЗИ в В-mode. Няма съмнение, че възможностите на 3D УЗИ в бъдеще ще се развиват в по-голяма степен и приложенията ще заемат все по-важна част от ехографското изследване в акушерството.

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I.1. ОСНОВИ НА УЛТРАЗВУКОВОТО ИЗСЛЕДВАНЕ

Всеки един акушер-гинеколог, който работи с диагностична ехографска апаратура следва да има основни познания относно физическата характеристика на ултразвука и неговите параметри, както и с възможностите на използваната ехографска апаратурата.

1.1. Физични принципи и характеристика на ултразвука

Ехография тип В, конвенционална двуизмерна 2D ехография, В-mode (brightness — яркост). Полученото изображение при ехография тип В представлява срезна повърхност на изследваната област от тялото, като ехогенността на всяка точка се изобразява с различна яркост на монитора. Ако трансдюсерът е неподвижен, информацията за отразяването на ултразвука по хода на лъча се представя като точки с различна яркост вместо с различни амплитуди, както е при ехография тип А. Разположението на ехогенната точка по посока на ултразвуковия лъч отговаря на мястото на обекта, образувал и отразил ехото в дълбочина на тялото. Линиите от точки с различна ехогенност се представят в пространството върху екран - съответно 2D изображение. Чрез придвижване на трансдюсера върху тялото, сумирането на всички ехогенни точки осигурява конструиране на поредица от опресняващи се 2D изображения. При повтаряне на тези автоматични разрези с честота над 16 пъти в секунда те се възприемат от човешкото око като динамична, движеща се картина (real time). Това е и най-често използваният конвенционален метод за ултразвукова диагностика.

Обемна ехография. 3D ехографията се базира на същите принципи като конвенционалната 2D (В-mode) ехография. Обемна информация от определен регион на интерес се придобива чрез специални 3D сонди (трансдюсери), и след което чрез специализирания софтуер на апарата информация от трите измерения на изследвания обект се представя на монитор (3D ехография). В случай, че получените изображения се опресняват във времето и създават впечатление за движение, това представлява четириизмерна ехография (3D в реално време = четвъртото измерение е времето).

1.2. Исторически данни

В българската литература е публикуван обширен и детайлен обзор за историята и развитието на ултразвук в медицината, и най-вече в акушерството и гинекологията, затова тук ще се упоменат основните етапи от историята на ултразвук в акушерството и гинекологията, и по-специално 3D/4D ехографията [34].

Ултразвукът започва своето приложение в медицината не като диагностичен, а като терапевтичен метод чрез използването на неговия загряващ и деструктивен ефект върху животински тъкани.

Като метод за диагностика ултразвукът се упоменава за първи път в научния свят в статията „Der Ultraschall in der Medizin” (Ултразвук в медицината), с автори Wedekind и Gohr от Медицинския университет в Кьолн през 1940 година [189]. Те описват възможността да се различават тумори, абсцеси или ексудати от околните тъкани. Следват много публикации в най-различни области на медицината [168]. Започва изобретяването на първите апарати с приложение в медицината, започва и развитие на технологиите и проучване на диагностичните възможности. Освен А-режим се въвежда и 2D B-mode [411].

През 1954 година Ian Donald в St. Thomas Hospital Medical School в Лондон осъзнава потенциала на диагностичните възможности на ултразвуковото изследване. Неговият научен интерес поражда идеята за приложение на ултразвук като диагностичен метод в акушерството и гинекологията.

Възможността за визуализиране на плода в **трите измерения** е оценявана успоредно с развитието на ултразвуковата технология и приложението ѝ в акушерството. През 1973 година Tom Braun et al. в Глазгоу разработват първия 3D мултипланарен скенер. Този апарат е представен на среща на Американския институт по ултразвук в медицината (AIUM) през 1976 год., като през следващата година започва и комерсиалното му производство. С новите разработки и технологичния напредък на ултразвуковата и компютърната техника, иновациите в 3D изобразяването започват бурно развитие през 80-те години на миналия век. Разработват се компютърни алгоритми от големи групи учени в Станфорд, Бъркли (Англия), Дания и др. Принципът се основава на придобиване на множество паралелни изображения от даден обект, които впоследствие се въпроизвеждат от компютър, запазвайки информацията за тяхната първоначална позиция.

През 1974 година Szilard разработва механична система за 3D изобразяване на плода [379]. По-късно Brinkley et al. изобретяват 3D сензор, който се вгражда в трансдюсера през 1982 год [113]. Те придобиват множество томографски изображения от мъртвородени, като след това под вода, чрез ръчно очертаване на изображенията представят образите в трите измерения на пространството [113].

Съвременните 3D ехографски системи са разработени за пръв път от Kazunori Baba и неговия екип в Института по Медицинска Електроника към университета в Токио, Япония. За първи път се появява съобщение от Baba и съавтори за 3D ултразвукова система през 1984 година, а през 1986 год. е извършена демонстрация на жив плод, чрез 3D изобразяване на мини-компютър [64]. В следващите години е описано и усъвършенствано оборудване за 3D ехография, като през 1989 година е въведен конвексен трансдюсер в реално време (Aloka SSD280). Полученото изображение е сходно по качество с придобитото от конвенционален 2D апарат. По това време, обаче, генерирането на всяко 3D изображение е отнемало по около 10 минути за въвеждане на данните и реконструкция на информацията, което е било неприложимо в рутинната клинична практика. Системата се състои от ултразвуков скенер, сензор за положение и компютър. Тази технология за изобразяване е била наречена повърхностно рендерване (surface rendering) и се използвала за създаване на 3D изображения. Същата система е описана в публикация през 1992 година, приложена за оценка на плацентарен кръвоток, чрез комбиниране на 3D ехография с цветен Доплер, както и за оценка на каналите на млечната жлеза и някои тумори (чрез т.нар. режим на инверсия) [63]. Baba публикува през 1992 година и първият учебник по ултразвук (на японски език), в който има отделна глава за 3D ехография [63].

През 1987 година Olaf von Ramm и Stephen Smith от университета в Duke, САЩ получават патент за 3D изобразяваща система [402]. Обемни трансдюсери и ултразвуков апарат, който да изобразява трите взаимно перпендикулярни равнини, са разработени и въведени в комерсиална употреба през 1989 година. В началото на 90-те години на миналия век се публикуват все повече научни съобщения за клинично приложение на 3D ехографията в акушерството [249, 285].

Група изследователи, ръководени от Donald King в Колумбийския университет през 1990 година описват различни подходи и компютърни алгоритми за пространствена 3D регистрация на образи в реално време, със запазване на информация за първоначалната позиция и ориентацията им [242]. През 1992 година

екип от университетската болница в Тайван, Китай съобщават за 3D визуализация на фетално лице, малък мозък и шийни прешлени на плода, използвайки апарат Combison 330, произведен от Kretztechnik, Zipf, Австрия [249]. Този апарат, изобретен през 1989 година, е и първият комерсиално продаден ехографски 3D апарат на пазара. Тази новаторска тайванска група съобщава и за 3D статична визуализация на фетално сърце.

Едни от първите 3D трансвагинални (3D ТВ) трандюсери се разработват през 1993 год. Wilfried Feichtinger от Университета във Виена, Австрия съобщава за 3D образи на ембрион в 10 г.с., използвайки ТВ достъп [179].

От 1994 година в литературата се публикуват все повече научни съобщения за употребата на 3D ехографията в акушерството. Постепенно ехографските апарати стават все по-достъпни, а създаваните рендерирани 3D образи могат да бъдат анализирани в трите ортогонални равнини. В тези ранни години са разработени и две нови уникални технологии, които позволяват съществен напредък на 3D УЗИ. Едната технология представлява метод за разфокусиране на лещата, описана в публикации на Chiba и Kossoff [141, 244], а другата - проследяване на ултразвуковия сигнал в реално време [62]. При по-съвременните апарати възпроизвеждането на 3D образа и сканирането се извършват едновременно и без забавяне.

През 1997 година в град Майнц, Германия се състои и първия Световен конгрес по 3D ехография в акушерството и гинекологията, с домакин – Eberhard Merz. През същата година излиза и първата англоезична книга, посветена на 3D ехография в акушерството и гинекологията, под редакцията на Баба и Джуркович [60]. През 1999 година се създава работна група към Международното дружество по ултразвук в акушерството и гинекологията (ISUOG), фокусирана върху 3D ехографията, която следи за добрата практика и обучение. Развитието на технологиите на 3D ехографията нараства с големи темпове и всички водещи производители на медицинска апаратура предлагат апарати с възможности за изобразяване в 3D режим.

Популяризирането, иновациите и достъпността на 3D ехографските апарати става възможно поради бурното развитие на компютърните технологии и поевтиняването на микропроцесорите и електрониката. Като цяло закономерно възниква и научната дискусия относно употребата на 3D ехографията като диагностичен метод в практиката [80]. Като основно предимство на 3D/4D ехографията в сравнение с конвенционалната 2D ехография се посочва възможността

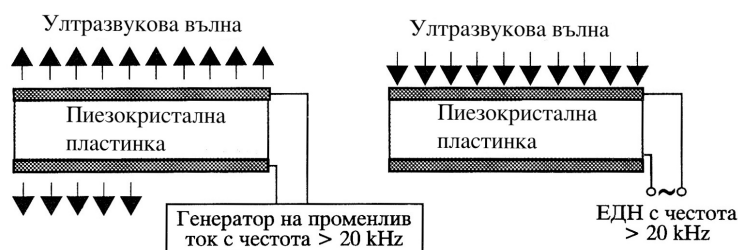
за по-достъпно и разбираемо представяне на определени аномалии на плода на родителите - като лицеви цепки, полидактилия, микрогнатия, дизморфични уши, криви крачета [170, 202, 235, 262, 299, 322]. Счита се, че методът води до значимо повишение на майчино-феталната връзка [320, 359]. Развитие на 3D ТВ трансдюсери позволява и по-ранна и точна диагноза на редица вродени малформации на плода, още в първи триместър [274, 327].

През последните 10 години темпът на развитие на ехографската апаратура е много бурен. Разработването на нови софтуерни приложения и компютърни технологии в областта на 3D ехографията и изобразяването на плода продължава и днес [105, 193, 207]. Производителите на ехографска апаратура се конкурират с все повече иновативни технологии в компютърните системи, софтуерните приложения и устройството на трансдюсерите. Въвеждат много подобрения в разделителната способност на апаратите, които касаят всички режими на изобразяване [193, 207, 210].

1.3. Конвенционална 2D ехография (B-mode)

Основни принципи на съвременната конвенционална 2D (B-mode, brightness - яркост) ехография се базира на принципа, че отразени УЗ вълни се изобразяват на монитора като точки (пиксели) с различна яркост в зависимост от интензитета на структурите, в които се отразяват, най-често в сивата скала (gray-scale). Ултразвуковите вълни се генерират и приемат на база на пиезоелектричния ефект - прав и обратен (фиг.1).

Фиг. 1 Прав и обратен пиезоелектричен ефект

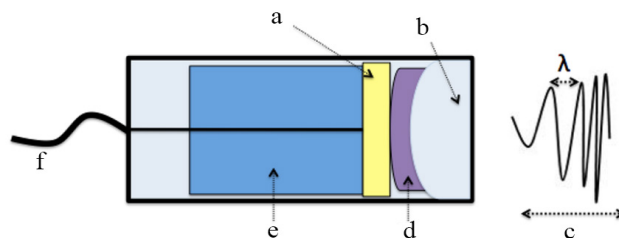


Двуизмерното изображение представлява срез на дадена област, в която може да се разграничат тъкани и очертания на органи. Състои се от еха, които се генерират от отразени ултразвукови вълни на границата на различните тъкани, както и

разсейването им от малките нехомогенни участъци. Всяка отразена вълна се изобразява като точка в изображението, която кореспондира с относителната ѝ позиция в изследваната област на тялото.

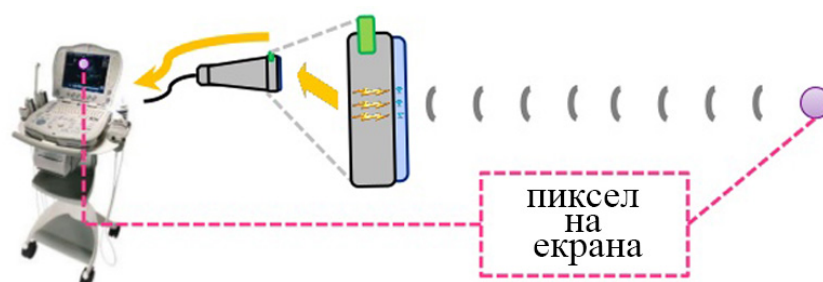
Източникът на ултразвук се нарича трансдюсер. Той се използва за превръщането на един вид енергия в друга (в случая - механична в електрическа). Трансдюсерът се поставя в контакт с кожата, като излъчва кратки импулси от ултразвукови вълни, насочени в тесен лъч (фиг. 2). При преминаването си през тъканите те се отразяват, разсейват и генерират обратно еха, които се приемат отново от трансдюсера. След преобразуването им се получава изображение.

Фиг.2 Устройство на трансдюсер, а-пиезоелектричен кристал, b-повърхностен слой, c-(λ)-дължина на вълната, d-акустична леща, e-материал, повлияващ характеристиките на трансдюсера, f-кабел



Двуизмерното изображение се формира от голям брой линии, като всяка линия в образа се образува от такива отразени или разсеяни сноп сигнали, които се връщат към трансдюсера, който ги е излъчил. Колкото по-висок е интензитетът на ехото, толкова по-светла е сянката на сивото. След получаването на всяко ехо, то се подрежда в свързана линия на дисплея (фиг.3). Разположението по линията е свързано с дълбочината, на която се е появило ехото. Съществуват най-разнообразни разработки и софтуерни алгоритми за подобряване качеството на образа – като хармонично изобразяване например. Кодираното хармонично изобразяване дава по-добър контраст на сивата скала, в сравнение със стандартното ултразвуково изображение.

Фиг.3 Схематично представяне на ехографското изобразяване

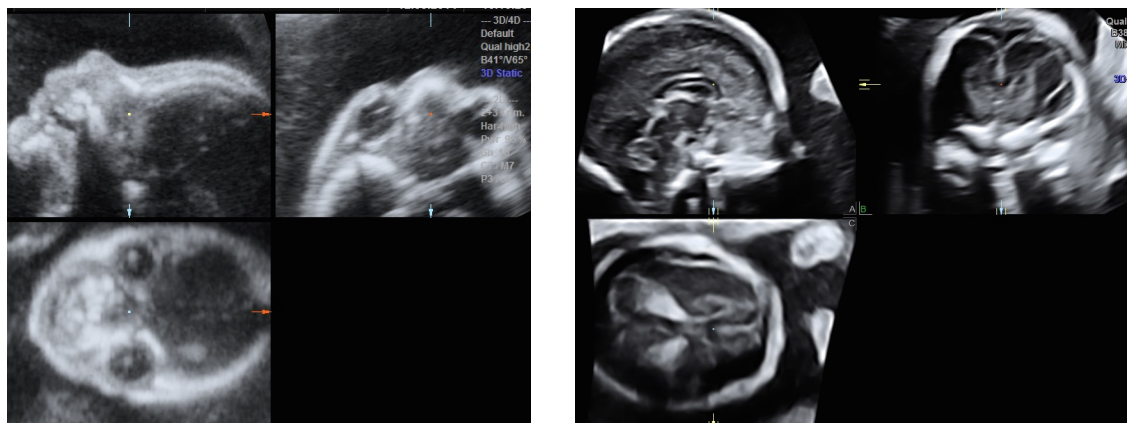


Когато такива изображения се опресняват с честота около 30 образа за 1 секунда, се създава впечатление за промяна в реално време, т.е. динамично 2D в реално време. Това се случва с пренебрежимо закъснение за обработка на информацията и е недоловимо за човешкото око.

1.4. Обемна (3D/4D) ехография

3D ехографията се базира на основните физични принципи на конвенционална 2D ехография. Докато при сканиране в B-mode изследователят мислено реконструира изображението от екрана в пространството, при 3D УЗИ специализираният софтуер на ехографския апарат реконструира изследвания обект в трите измерения. Обемната информация се съхранява дигитално и може да бъде представена като мултипланарно изображение (multiplanar imaging) или в режим на повърхностно рендерване (surface rendering). Трите взаимно перпендикулярни равнини се означават като X, Y и Z (или като A, B и C). След придобиване на обемната информация, тя може да се ориентира и анализира във всички възможни равнини (фиг. 4). Това на практика позволява на изследователя да “преглежда” отново пациента, чрез анализ на съхранени 3D обеми, включително в равнини, различни от оригиналната на придобиване.

Фиг.4 Мултипланарно изобразяване на фетално лице (а) и фетален мозък (б) в трите взаимно перпендикулярни равнини



1.4.1. Терминология

С навлизането на 3D ехографията в ежедневната практика се налага използването специфична терминология, като повечето понятия са взимствани от англоезичната литература [102, 252, 303]. Повечето термини у нас за първи път са

обсъдени и въведени от Димитрова и съавтори в един обширен обзор на тема 3D /4D ехографията в акушерството през 2007 година [6, 15]. Тези термини, както и оригиналните английски названия на процесите, софтуерните приложения и режимите на работа, все повече навлизат в речника на практикуващия акушер-гинеколог. Българска асоциация по ултразвук в акушерството и гинекологията (БАУАГ) създава стандарти и препоръки за употребата на ехографията в акушерството и гинекологията и съответно терминология, която все повече се налага и в научната литература у нас.

Region of interest – изследвана/сканирана област, наричана още “регион/област на интерес”. Представлява областта от изследвания обект, от която се придобива обемна информация и която влиза в очертанията на обемния прозорец на монитора. Получената информация се придобива, съхранява, обработва, премества и представя по различни начини.

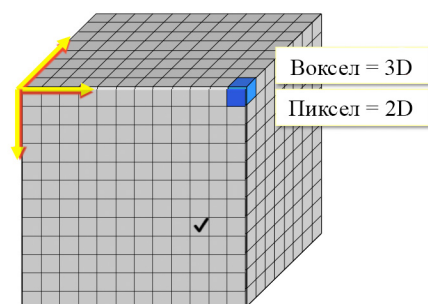
Volume box – обемен прозорец, който на монитора очертава изследваната област на интерес.

Data acquisition – процес на придобиване/получаване на данните. Това е процеса на придобиване на обемната информация от дадения регион на интерес. Продължителността (времето) и качеството на придобиване може да се регулира, а информацията да се запамятава в апарата и да се променя от извършващия изследването според характеристиките на изследвания обект. Съвременните апарати са снабдени с 3D трансдюсери, при които придобиването на обемната информация се извършва автоматично. Качеството на получения образ зависи от скоростта на придобиване на информацията. При бавно придобиване качеството е голямо, при бързо - разделителната способност е ниска.

Пикселът е най-малкият елемент, с форма на квадрат, който изгражда дадено цифрово изображение. Представлява много малка точка с променливи цвят и яркост. 2D изображението се изгражда от множество пиксели, подредени в правоъгълна решетка с определена разделителна способност.

Воксел е съответният елемент на обемното 3D изображение, като елемента има формата на куб. Нагледно е представено на фигура 5.

Фиг.5 Пиксел (2D елемент) и воксел (3D обемен елемент)



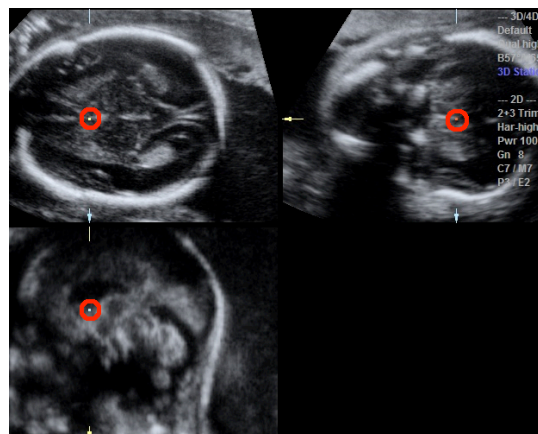
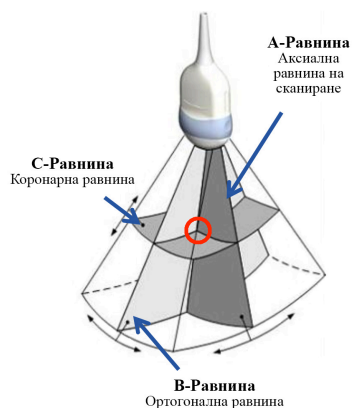
Volume mode rendering – обемно представяне/реконструиране на изображението от придобития 3D обем. С този термин се обозначават различни режими/начини на изобразяване на информацията от изследвания обем. Тази съхранена информация може да се обработва в различни режими след придобиването ѝ – пост-обработка (post-processing).

Surface mode rendering - повърхностното рендериране е процес, при който от областта на интерес се визуализират само повърхностните воксели. В зависимост от изследвания обект е възможно използване на различни режими.

Multiplanar (orthogonal) imaging – мултипланарното/многоравнинно изобразяване е представяне на придобития обем под формата на 2D срезни взаимноперпендикулярни равнини.

Референтна (пивотна) точка – пресечната точка на трите взаимно перпендикулярни равнини, която показва една и съща структура в различните плоскости. Демонстрирана е на фиг. 6.

Фиг.6 Референтната точка на трите взаимноперпендикулярни равнини, отбелязана с червен кръг, демонстрирани схематично и в обемно изображение на фетален мозък



В таблица 1 са представени някои специфични за 3D ехографията термини, използвани в специализираната литература с пояснения и тяхното приложение, които ще бъдат употребявани в текста.

Табл. 1 Термини и понятия в 3D ехографията

<i>Термин</i>	<i>Синоним/пояснение</i>	<i>Приложение</i>
3D	Придобити 2D изображения, като част от обем и представени в трите ортогонални равнини	Оценка на повърхностни структури или анатомични области
4D (3D в реално време)	Множество обемни изображения, в движение	Анализ на фетални движения, гримаси, обем от фетално сърце
CRI	Compound Resolution Imaging	Подобрява резолюцията на изображенията
Glass body	Подобрено Доплерово изображение на фона на сивата скала	Подобрява изобразяването на съдове като минимализира отразеното ехо от сивата скала и подчертава Доплеровите сигнали
HDlive	Обемно (3D/4D) повърхностно изобразяване с виртуален източник на светлина	Оценка на повърхностни структури в реалистични изображения, може да се комбинира и с други приложения
Inverse mode	Инверсия на анехогенни структури в ехогенни	Изобразяване на анехогенни структури в мозъка, гастроинтестиналната и урогениталната система
MagiCut	Електронен скалпел	Изрязване на структури от обемите с цел подобряване на изображението
Maximum mode	X-ray mode	Улеснява изобразяване на костни структури
Minimum mode	Transparency mode	Пространствена визуализация на структури с ниска ехогенност или изпълнени с течност
OmniView	Техника на срезове	Позволява визуализиране на обема в различни срезни повърхности и равнини, включително криви
Референтна точка	Пивотна точка, маркер	Пресечна точка на трите равнини
ROI	Регион на интерес (Region of interest)	Избор на определен регион от обема, който се изследва
SonoAVC	Automated Volume Calculator	Избор на анехогенни структури и измерване на обемите им
SRI	Speckle Reduction Imaging	Подобрява гладкост на изображението, намалява опетнеността
STIC	Spatial-temporal image correlation/Пространствено-темпорална образна корелация	Обемно изобразяване на един сърдечен цикъл
Surface rendering	Рендериране на фетална повърхност	Генериране на цифрово изображение от повърхността на обема
TUI	Tomographic ultrasound imaging/Томографско ултразвуково изображение	Методика за изобразяване на обема на множество паралелни срезове, улеснява разбиране на пространствените взаимоотношения между структурите
VCAD	Volume Computer-Aided Diagnosis	Автоматизирано сравняване на образи от обем на феталното сърце със стандартизирани изображения, подпомага диагнозата
VCI-A/VCI-C	Volume Contrast Imaging/Обемно-контрастно изображение	Намаляване артефактите чрез усилване на сигнали от насложени изображения в равнините А или С
VOCAL	Virtual Organ Computer-Aided Analysis	Калкулиране на обеми от определени региони на интерес от придобитите изображения

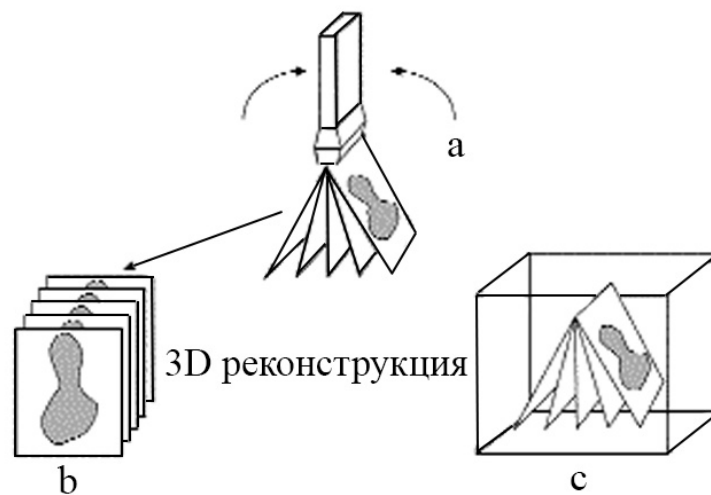
1.4.2. Принципи на обемната ехография

3D обемът съдържа поредица от последователни 2D изображения, придобити от дадена анатомична област. Качеството му зависи до голяма степен от настройките на 2D изображенията, като допълнително може да се избира ъгъл на придобиване на обема, контраст на изображението, големина на региона на интерес и скоростта на придобиване на обема.

Три са основните стъпки в обемната ехография: 1) придобиване на обемната информация, 2) изобразяването ѝ върху екрана и 3) манипулации (обработка) на получените изображения.

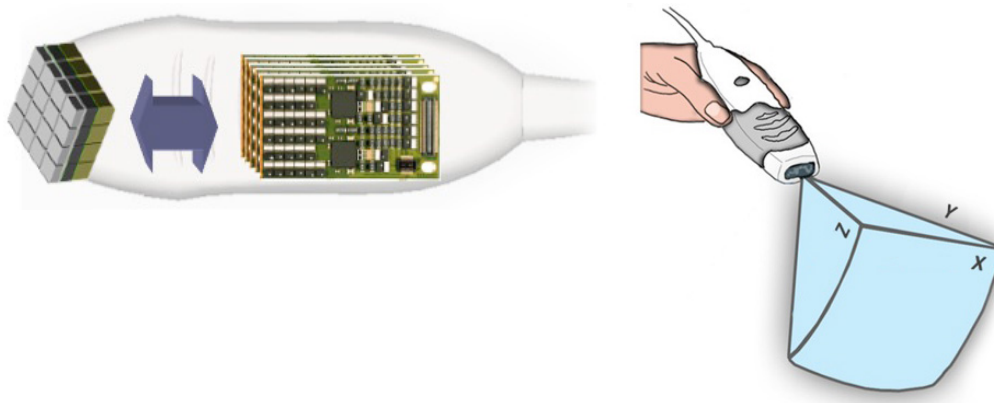
Придобиване на обем се постига чрез използването на специални обемни механични 3D трансдюсери. Възможно е придобиване както на статичен 3D обем, така и виртуалното динамично 3D в реално време (4D) (опресняване на изображението, което създава илюзия за движение). При механичните обемни трансдюсери вградените пиезоелектричните кристали се наклоняват, правят размах (“sweep”) и автоматично се придобиват 3D обеми от региона на интерес (фиг.7).

Фиг.7 Схематично представяне на придобиването на обем, а-механична обемна сонда, б-2D изображения, с-3D обем



Съществуват и нови матрични 3D трансдюсери, които придобиват електронно 3D изображение в реално време, което намира най-вече приложение при изследване на фетално сърце (фиг. 8)

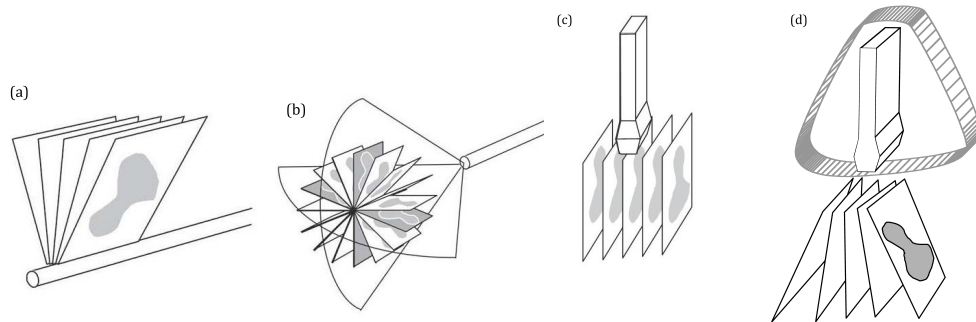
Фиг.8 Схематично представяне на матричен трансдюсер – подреждане на елементите в колони и редици, като всеки елемент представлява излъчвател и приемник.



Придобиването на обема започва с използването на насложен върху 2D образ обемен прозорец. За постигане на качествен 3D обем, е необходимо да се направят нужните настройки на 2D изображението – като подходящо усилване, избор на дълбочина, фокусно разстояние, ъгъл, контраст. При използване на комбинация от 2D и цветен Доплер, прозорецът на Доплера играе роля и на обемен прозорец. Първоначалният 2D образ представлява центъра на обема, както е демонстрирано на фигурата. Следва придвижване или размах (“sweep”) от единия край на обема до другия му край. Очертаните от обемния прозорец граници представляват областта на интерес, която ще бъде придобита. Задължително се настройва времето за придобиване на 3D обема, както и ъгъла на придобиване [302]. Тези параметри се отразяват на качеството на придобитата 3D информация. При движещи се обекти по-добро качество би се получило при придобиване с по-голяма скорост, т.е. за по-кратко време. Трансдюсерът трябва да се държи стабилно и неподвижно по време на придобиване на обема. При 4D ехография това не е необходимо, поради непрекъснатото опресняване на придобитите обемни изображения.

Съществуват три основни начина на придобиване на 3D информация: линеарен, чрез накланяне и чрез ротация. При линеарното придобиване образите са подредени паралелно един до друг. При най-често използвания в акушерството, чрез накланяне (tilt) образите са подредени разперено. Недостатъкът на този начин е загубата на разделителна способност с увеличаване на дълбочината. Ротационният принцип се използва при някои ТВ трансдюсери. Различните принципи на придобиване при обемните 3D трансдюсери са представени на фиг. 9.

Фиг.9 Принцип на придобиване при различни трансдюсери: а-странично придобиване, чрез поклащане, б-ротационен принцип на придобиване, с-линеарен принцип, d-придобиване чрез накланяне



Придобиването на обемната информация може най-лесно да се представи по следния начин:

- придобиване на статичен триизмерен обем (3D)
- придобиване на динамичен триизмерен обем в реално време (4D)
- пространствено-темпорална образна корелация (spatial-temporal image correlation- STIC)

Статичен 3D обем – придобива се по някои гореописаните начини. Качеството на 3D обема се определя от избора на времето за придобиване, като най-бавното придобиване е с най-голям брой образи в обема, следователно с най-високо качество. Това зависи от анатомичната област, обект на интерес. Може да се комбинира с други приложения като томографско ултразвуково изследване (TUI), цветен Доплер, мощен Доплер, HD-flow в зависимост от нуждите на изображението.

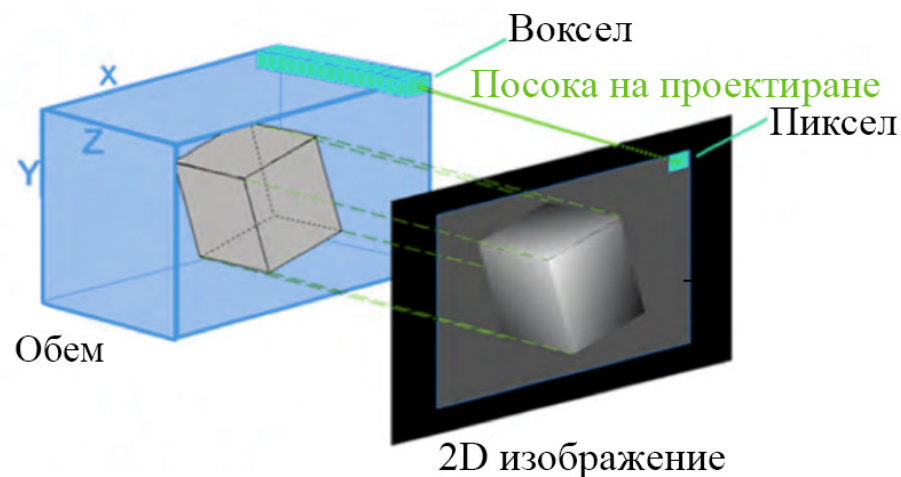
Динамично 3D изследване в реално време, четириизмерна ехография (4D) – става възможно чрез бързо придобиване на 3D обеми – 1.5 до 40 обема/секунда, като по този начин се пресъздава усещане за движение на обектите. Възможно е обработване на изображението чрез промяна в усилването и контраста в хода на придобиването. Тази техника се използва при изследване на феталните движения и поведение, както и при обемно-контрастно изобразяване в равнината на придобиване - А или в коронарната равнина – С. Използва се също за целите на феталната ехокардиография (ФЕхоКГ).

Пространствено-темпорална образна корелация (STIC) - дава възможност придобитата под формата на поредица от 2D и 3D срезове обемна информация от сърцето на плода да се представи в четвъртото измерение– времето. Представлява бавно придобиване (7.5-15 секунди) на поредица от изображения, като ъгълът на

придобиване да варира между 15 и 40 градуса, според гестационния срок на плода. Запазеният в оперативната памет на апарата 3D обем се състои от огромен брой 2D срезове, подредени един след друг, които след това се преподреждат според техните времеви характеристики в един сърдечен цикъл - пространствено и темпорална корелация на информацията. В резултат тези сложни изчисления, получената статична 3D информация се представя като динамична поредица от 3D образи, които представят движението на сърцето в рамките на един пълен сърдечен цикъл. Следователно, на практика STIC не представлява истинско 4D приложение, тъй като се касае за пост-обработка на предварително придобити статични 3D обеми. Може да се използва в сивата скала за ФЕхоКГ, но може да се комбинира и с други приложения – Доплер, V-flow, томографско УЗИ и др.

Изобразяването на 3D информацията на екрана е процес, при който се изчисляват и онагледяват определени области от придобития обем посредством 2D образи. Яркостта на всеки пиксел в сивата скала на екрана е преизчислен от воксела в съответната точка на обема, както е представено на фиг. 10.

Фиг.10 Преобразуване на сигнала от обема върху екрана при изобразяването



Възможно е информацията да се представи на монитора като самостоятелна равнина (която и да е по избор), като мултипланарно изображение на трите ортогонални равнини едновременно или като паралелни томографски множествени срезове (томографско ултразвуково изображение - TUI). Всичко това се определя от извършващия изследването. Трите взаимно перпендикулярни равнини се означават като X, Y и Z, или като A, B и C. Редно е да се подчертае, че равнината Z не се

придобива директно, а е резултат от компютърни изчисления. Различните техники за изобразяване се активират според необходимостта и анализираната структура. Съвременният бърз хардуер и интелигентен софтуер позволяват след съответни калкулации да се рендерират изображенията в реално време. След придобиването на 3D обем, изображението допълнително може да бъде оптимизирано. Съществуват различни алгоритми за пост-обработка на изображението - например *transparency maximum* за костни структури, *surface rendering* за повърхности, *transparency minimum* - за кистични структури. На фиг. 11 са онагледени някои режими на повърхностно рендерирание в различни режими.

Фиг. 11 Различни алгоритми за представяне на повърхностно рендерирание на лицето на плода



Процесът на манипулиране и оптимизиране на образа позволява позициониране, промяна и/или преместване на *rendering box* (частта от придобития обем, която се изобразява), ротация на изображението, избор на подходяща крива на контраст, употреба на електронен скалпел за отстраняване на артефакти, изчисляване на обеми и др.[286]. Обемът от дигитална информация може да бъде сециран и анализиран във всяка една равнина. Отправната точка, която спомага за ориентацията е референтната точка, която представлява един и същ воксел, демонстриран в трите взаимно перпендикулярни равнини. Преместването му в една равнина води до преместването и в другите две. Чрез различни техники за обработване на изображенията след придобиването им – пост-обработка, може да се извлече допълнителна информация. Може да се премества в различни посоки и направления, изобразявайки целия обект.

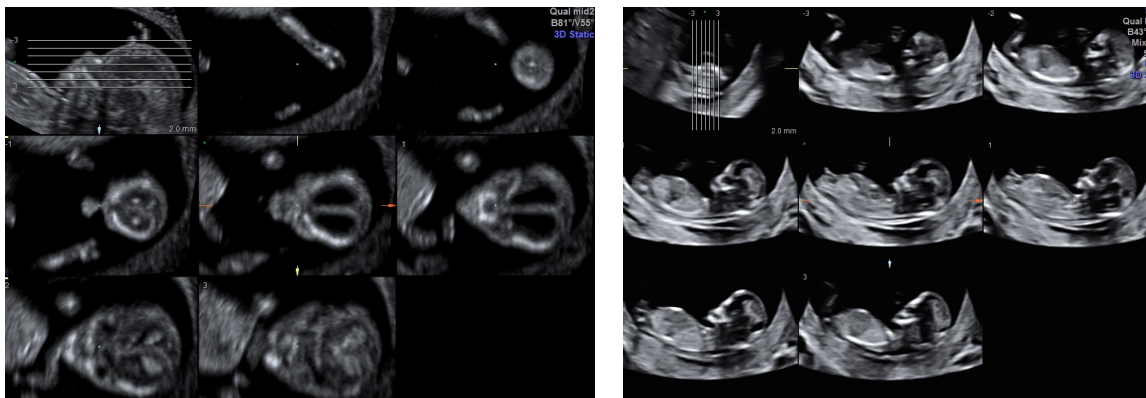
Последващата стъпка е *анализ на изображението* на обема, което представлява всъщност най-важния компонент на изследването. Обикновено се избира най-подходящия и оптимизиран образ на реконструирания обем, който да бъде съхранен и анализиран. Използват се различни техники на преместване в една равнина;

ротация на прозореца на рендерирания обем, с цел постигане правилно представяне на изображенията на горе-долу, ляво-дясно; преместване на референтната (пивотната) точка в средата на областта на интерес; избор на посока на рендериране, различни алгоритми на рендериране и др.

Може да се използват и някои нови ехографски методики като томографското ултразвуково изображение (TUI) и статично или динамично обемно контрастно изображение (VCI) [18, 19, 23].

Томографското ултразвуково изображение (tomographic ultrasound imaging - TUI) представлява едно от последните постижения на съвременната 3D и 4D ехография. Касае се за нова ехографска методика, при която информацията, намираща се в статичен 3D или динамичен 4D обем, се представя като поредица от паралелни 2D срезове (фиг. 12) [18, 19, 318]. Чрез TUI всеки панел от 2D срезове може да се получи от всеки от съхранените 3D/4D обеми, във всяка една от трите равнини в пространството. По този начин се предоставя възможност за анализ на проекции, които са по правило трудни или недостъпни за изследване при конвенционално 2D сканиране.

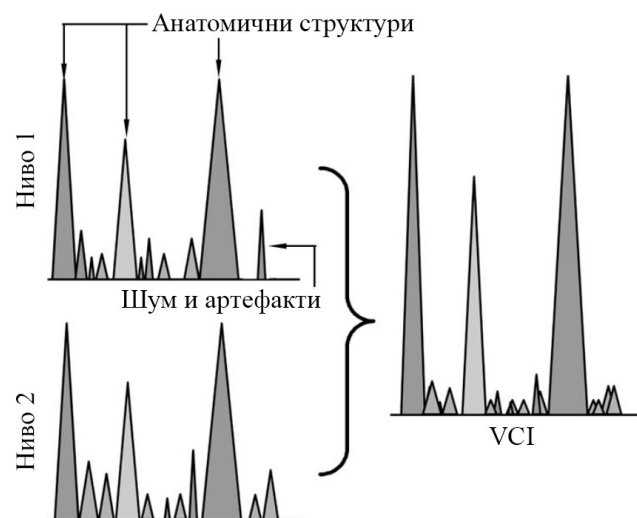
Фиг.12 Обемна информация, демонстрирана чрез томографско ултразвуково изображение



Друго използвано приложение за обработка на получената 3D информация е т.нар. **обемно контрастно изображение** (volume contrast imaging - VCI) [18, 137, 339, 398]. VCI може да се активира симултанно в хода на 4D сканирането. В тези случаи екзаминаторът може да избира между динамично визуализиране на равнината А (VCI-A) или на равнината С (VCI-C). В допълнение, приложението може да се използва и след реалното придобиване на статичния 3D обем, т.е. в процеса на пост-обработка и анализ. В тези случаи методиката се нарича „статично VCI“. Статичното VCI представлява нов софтуерен алгоритъм за пост-обработка, който се използва за

подобряване на контраста и резолюцията в B-mode. За целта е необходимо придобиването на 3D обемна информация от ROI. Особено в случая е използването на малък ъгъл на придобиване на данните (elevation sweep angle). Благодарение на това, рендеризираната област има голяма повърхност със сравнително малка дебелина. Дебелината на изследвания срез може да варира между 1 и 20 mm и подлежи на промяна от страна на изследователя. След активирането на статично VCI отделните 2D образи се припокриват един върху друг в рамките на предварително избрания по дебелина срез. По този начин информацията от анатомичните структури се подсилва, а шумът и артефактите в различните срезове намалява и/или се елиминира (фиг. 13). Полученият 2D образ има по-малко артефакти и по-голяма контрастна резолюция. В резултат на това, изображенията имат по-отчетливи контури, а преходът между отделните тъкани е по-добре подчертан.

Фиг.13 Принцип на алгоритъма на обемно контрастно изобразяване



В допълнение, изображението може да бъде променяно чрез изрязване на част от обема чрез т.нар. *електронен скалпел (Magic cut)*, с цел подобряване качеството на изображението, или измерване на обеми. Такъв пример би могъл да е отстраняване на крайници, плацентарна тъкан или пъпна връв, които се намират пред лицето [286].

Не трябва да се забравя една съществена особеност за 3D ехографията. Базирайки се на конвенционалната 2D ехография, за 3D УЗИ са валидни същите физични принципи и ограничения. Това на практика означава, че обект, който не може да бъде добре визуализиран с 2D ехография, не може да бъде добре изобразен и

чрез 3D ехография. Засенчването и артефактите, които пречат на изображение в 2D режим намалява и качеството на 3D ехографията. Следователно, техническите аспекти при придобиването на 3D изображения са от изключителна важност и е необходимо добре да се познават – част от тези артефакти са присъщи както за 2D ехографията, така и за 3D ехография, но има и такива, специфични единствено за обемното изобразяване. Акустичното засенчване е добре познато при 3D ехографията и понякога е много трудно разпознаваемо. Качеството на образа може да бъде възпрепятствано от феталните движения, сърдечната дейност на майката и плода, дихателните екскурзии на майката, наличие на пъпна връв в изследвания обем, както и движения на прилежащите структури. Такива артерфакти може и да причинят видими дефекти по крайниците или лицеви цепки, каквито на практика няма. Придобиването на информация от различни перспективи и доброто боравене с конвенционалната 2D ехография може да спомогне за избягване на тези артефакти [67, 219, 304].

I.2. ПРЕНАТАЛНО УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ С ОБЕМНА ЕХОГРАФИЯ

Обемната ехография (3D и 4D), е една от най-бързо развиващите се технологии за образна диагностика в акушерството. Същевременно, използването на метода в практиката провокира редица дебати и противоречия, свързани с неговата употреба и злоупотреба (“4D or not 4D”) - за рекламна или комерсиална цел и др. [80, 124]. То спомага за прецизната оценка на нормалната анатомия, както и при аномалии на плода.

2.1. Оценка на нормална анатомия на плода.

3D ехографията е сравнително нова ултразвукова методика, която в известна степен надгражда диагностичните възможности на стандартната 2D ехография. Според някои автори, обаче, методът е надценен, тъй като опитните ехографисти могат да реконструират мислено изображенията, без да използват 3D приложения. Съществуват множество натрупани данни в литературата за приложението на 3D ехографията в клиничната практика, в допълнение на стандартното 2D B-mode изобразяване.

2.1.1. Оценка на нормална анатомия на плода в първи триместър

Оценката на феталната анатомия и установяването на отклонения в развитието през първия триместър на бременността е въведена още в началото на 90-те години на миналия век [117, 384]. Днес рутинният ултразвуков преглед в първи триместър е неразделна част от съвременните антенатални грижи. Технологичният напредък и разработването на високочестотни трансвагинални и трансабдоминални сонди осигуряват висока разделителна способност на ултразвуковите изображения още в ранните срокове на бременността и позволяват адекватна и детайлна оценка на ембрионалното и фетално развитие.

Основна цел на ултразвуковото изследване е да осигури точна и детайлна информация, която да подобри антенаталните грижи с оптимален изход на бременността за майката и плода. В ранните гестационни срокове е от изключителна важност да се потвърди виталността на ембриона/плода, да се определи точната гестационна възраст, да се визуализира броя на ембрионите/фетусите при многоплодна бременност (съответно да се определи хориалността и амниалността). В края на първи триместър ехографското изследване спомага за диагноза на големите структурни дефекти и извършването на скрининг за хромозомни аномалии на плода. Определя се с точност гестационната възраст чрез измерване на парieto-сакралния размер (ПСР) [65, 351].

Поради вероятността за тератогенна експозиция от страна на ултразвука, изследването трябва да бъде сведено до минимум, като се спазват всички условия за безопасност и минимални енергийни нива за постигане на необходимата диагностична информация, по принципа ALARA (as low as reasonable achievable).

Обемната ехография на ембриона и плода през първи триместър е интересна и актуална тема, проучвана и у нас [1]. Според някои автори 3D ехографията играе важна роля в соноембриологията [86, 96 273]. Неоспорима е ролята ѝ при изобразяването на ранните етапи от мозъчното развитие [94].

Съществуват редица публикации, които анализират ролята на 3D УЗИ в оценката на структурите на ембриона/плода в първи триместър [290]. Разработените обемни високочестотни ТВ трансдюсери позволяват качествени изображения в различните ембрионални периоди [94, 204]. В един обширен обзор на Pooh, публикуван през 2012 година [326] са описани възможностите на 3D ехографията за оценка на стадията на развитие на ембрионалния и феталния мозък, като са

изследвани над 800 нормални ембриона в този ранен срок. Същият автор в друго проучване демонстрира развитието на гръбначния мозък чрез 3D ехография при размери на ембриона от 5.5 mm до 26 mm [327]. В двете публикации е описано и демонстрирано детайлно морфологичното ембрионално/фетално развитие на централната нервна система (ЦНС) от 8 до 12 г.с., чрез образи в трите взаимноперпендикулярни равнини и томографско изобразяване. Проведено е и серийно проследяване развитието на вентрикулите на ембрионалния мозък в различните му етапи, документирано чрез рендерирани и inversion-mode на 3D обеми [205, 241].

С помощта на 3D ехографията става възможно точна и прецизна визуализация на нормалната анатомия на плода в първи триместър, както и пренаталното диагностициране на редица отклонения от нормалното развитие на ЦНС на плода в ранните гестационни срокове.

Класическото определяне на срока на бременността в първи триместър става чрез измерване на ПСР, а след 12 г.с. и на бипариеталния диаметър (БПД) [195, 197]. Правят се изследвания на точността на измерване на обеми на плода и на гестационния сак чрез специализиран софтуер (VOCAL) за определяне срока на бременността и сравнението им с конвенционалните измервания. Изработени са номограми с добра корелация гестационен срок и ПСР [58]. Поради факта, че ехографската апаратура със софтуерни възможности за изчисляване на обеми не е широко разпространена, тези изследвания все още не се прилагат рутинно в практиката [44, 371]. В селектирани случаи е възможно и диагностициране на тежки структурни аномалии на ЦНС [95].

В проучването на Michailidis от 2002 год. се прави сравнение между конвенционалната 2D и обемната 3D ехография за оценка на нормалната фетална анатомия в първи триместър (изключвайки анатомията на сърцето). Публикуваните резултати показват, че чрез 2D УЗИ се оценява правилно анатомията на плода в 93.7% от случаите, сравнено едва с 80.5% от случаите чрез 3D УЗИ [291]. Недостатъците на 3D ехографията и некачествените изображения в 20% от случаите се дължат на получаване на субоптимални обеми поради артефакти от движение на плода. Оттогава, обаче, са изминали редица години на технологичен напредък, през които разделителната способност и качеството на изображенията се увеличават драматично, а и времето за придобиване на обемната информация е намалено.

Според препоръките на ISUOG ролята на 3D ехографията в рутинното ехографско изследване в първи триместър остава недобре изяснена, поради по-ниската разделителна способност, сравнено с конвенционалната 2D ехография. В опитни ръце, обаче, този метод може да спомогне за оценка на редица структурни аномалии, най-вече засягащи повърхностни структури [90].

В табл. 4 са показани анатомичните структури, които ISUOG препоръчва да бъдат оценявани през първи триместър на бременността, в хода на ултразвуковия скрининг за хромозомни аномалии (ХЗА) и измерването на нухалната транслуценция (НТ).

Табл.4 Оценка на анатомични структури 11-13⁺⁶ г.с. според препоръки на ISUOG

Орган/анатомична област	Налична и/или нормална
Глава	Налична Черепни кости Срединно ехо – falx cerebri Хороидни плексуси
Шийна област	Налична Нухална транслуценция - измерване*
Лице	Орбити с лещи* Носна кост* Нормален профил/мандибула* Интактни устни*
Гръбначен стълб	Прешлени (лонгитудинално и аксиално) * Надлежаща кожа*
Гръден кош	Симетричност на бели дробове Липсват изливи или лезии
Сърце	Нормална сърдечна дейност Четирикухинна сянка*
Коремна област	Стомах в горен ляв квадрант Пикочен мехур* Бъбреци*
Предна коремна стена	Нормална инсерция на пъпна връв Липсват дефекти на пъпна връв
Крайници	Четири крайника с по три сегмента Ръце и крака с нормална ориентация*
Плацента	Размер и структура
Пъпна връв	Три съда*

*Незадължителни структури. Модификация по Fong и кол., McAuliffe и кол., Taipale и кол., и von Kaisenberg и кол.[182, 278, 380, 401]

В научната литература са публикувани редица проучвания, с цел оценка на феталната анатомия в първи триместър чрез 3D ехография [177, 218, 291]. Hull et al. изследват 32 клинични случая чрез ТВ достъп, което поради малкия брой се явява недостатък за статистическа достоверност. Такъв достъп е използван и в проучването на Michailidis et al. през 2002 год. Въпреки че ТВ ехография има по-добра разделителна способност спрямо ТА, тя отнема повече време и причинява известен дискомфорт на пациента. В друго проучване на Fauchon от 2008 година се изследва възможна ли е оценка на феталната анатомия и измерване на нухална транслюценция след придобиване на един единствен обем, придобит трансабдоминално [177].

Bhaduri et al. систематизират основните преимущества на оценката на феталната анатомия в първи триместър чрез 3D ехография, сравнено с конвенционална 2D ехография [90]. Придобиването на обемната информация става еднократно, с един sweep (размах, единичен обем). Този обем може да бъде ориентиран и променян за получаване на стандартни равнини за оценка на феталната анатомия. По този начин се намалява времето за сканиране и експозиция на плода. Възможно е и повторно разглеждане на обемните изображения. Най-големият недостатък на този подход представлява леко намалената разделителна способност на изображенията в реконструирани равнини. В това проучване са анализирани почти всички структури, необходими за цялостна оценка на анатомията на плода в първи триместър: череп, латерални вентрикули, предна коремна стена (до 100% визуализация), стомах, гръбначен стълб, горни и долни крайници (около 94%), лицеви структури (71%), пикочен мехур (58%), бъбреци само в 39% от случаите, кожата върху гръбнака - 26% и сърцето в 18% от случаите. Показано е още, че детайлното визуализиране на всички структури нараства с напредване на гестационния срок. В друго проучване на Asuna при 109 пациентки в първи триместър е извършен анализ на 19 анатомични структури, по критериите на AIUM в случайно придобит 3D обем, независимо от разположението на плода [48]. Публикуваните резултати показват по-добро визуализиране на феталните структури с напредване на гестационния срок. В допълнение, се оказва че методът е практически неприложим за оценка на пъпната връв. Независимо от някои описани предимства, като оценка при обезитет на майката или неподходяща позиция на плода, възможност за детайлен анализ на структурите след приключване на прегледа и съхранение на информацията, досега преобладава становището, че статичните обемни изображения са недостатъчни за пълноценна

оценка на анатомичните структури, без помощта на конвенционално B-mode УЗИ в реално време [215].

С популяризирането на 3D ехографията в акушерството се появяват и съобщения за нови ултразвукови маркери за структурни аномалии в първи триместър. Въпреки усилията за визуализиране на феталното лице в сагиталната равнина за оценка на носната кост и фронтомаксиларния ъгъл като елемент от ехографския скрининг за ХЗА между 11⁺⁰–13⁺⁶ г.с., пренаталната диагноза на лицевите цепки на плода в този гестационен срок остава незадоволително слаба. Пример за такъв нов ехографски маркер е ретроназалният триъгълник, описан за първи път от Sepulveda и кол. [361]. Ретроназалният триъгълник се формира от фронталните израстъци на максилата и твърдото небце и се визуализира в коронарната равнина на лицето на плода. Изследването му е възможно, както чрез използване на 2D УЗИ, така и чрез 3D ехография. Особеното в случая е, че в първи триместър ретроназалният триъгълник е значително по-ехогенен от заобикалящите го тъкани. Последващите проучвания доказват клиничния смисъл на този нов скринингов маркер за лицеви аномалии, чрез използване мултипланарни ортогонални изображения и новата 3D re-slicing техника. Оказва се, че чрез *off-line* обработка на съхранени 3D обеми от феталното лице през първи триместър може да се оцени дори и вторичното небце. При обработване на съхранени 3D обеми от фетално лице през първи триместър Martinez-Ten et al. описват техника за сравнително лесно визуализиране на вторичното небце в аксиалните проекции. Причините за по-добрите възможности на мултипланарното 3D изследване са няколко – в ранните гестационни срокове вторичното небце е по-плоско, липсваща/слаба осификация на лицевите структури, което е свързано с намалено акустично засенчване [276]. Предимствата и недостатъците на 3D ехографията за оценка на лицевите структури на плода в ранните срокове са обсъдени и разгледани и у нас [28].

Освен определяне на гестационния срок и оценката на нормалната анатомия на плода в първи триместър, 3D ехографията може да се използва и за определяне на гениталния пол на плода. Освен че, въпросът вълнува до голяма степен бъдещите родители, в селектирани случаи определянето на пола на плода може да има голямо клинично значение. Пример за това е оценката на гениталния пол с цел определяне на зиготността при многоплодна бременност или при тежки X-рецесивни заболявания като хемофилия или мускулна дистрофия тип Дюшен. В литературата

има статии, които разглеждат използването на 3D ехографията в първи триместър за определяне на пола на плода [27, 266, 292]. В този гестационен срок е важно да се **определи посоката на гениталния туберкул в сагиталната равнина**. Ориентацията на гениталния туберкул се нарича още “сагитален признак” (“sagittal sign”) и е описан за първи път от Emmerson през 1989 година [116, 172, 173]. Употребата на 3D ехография улеснява добиването на изображения в сагиталната равнина от придобития обем, респективно улеснява определяне на посоката на гениталния туберкул. Този метод е с висока възпроизводимост на резултатите [416] и е подробно описан и в нашата литература [27].

Гестационният срок между 11-13⁺⁶ г.с. е важен за извършване на ултразвуковия скрининг за хромозомни аномалии, който се основава на измерване на нухалната транслуценция (НТ) и оценка на носната костица (НК) на плода. През 1992 год. Nicolaides et al. провежда първото голямо проспективно проучване, в което се описва и предлага метод за УЗ скрининг за тризомия 21 (Т21) между 11-14 г.с., основан на просто, но стриктно изпълнено ехографско измерване на колекцията от течност в нухалната област на плода, наречено **нухална транслуценция (НТ)** [309]. В нашата специализирана литература този УЗ маркер е описан за първи път към средата на 1990-те год. [5, 7, 14], по-късно е защитен дисертационен труд на тема “УЗ скрининг за ХЗА и структурни аномалии в първи триместър” [20] и има редица публикации [2, 5, 10, 11].

С въвеждането на 3D ехографията в акушерството се правят опити за оптимизиране, повишаване на точността и възпроизводимостта на измерването на НТ, както и намаляване на субективните влияния от изследователите. След дългогодишно използване става ясно, че над 50% от плодовете, при които се измерва НТ за целите на ултразвуков скрининг за ХЗА са в субоптимална позиция [312]. Придобиването на 3D обем от плода е бързо и позволява изобразяването в сагиталната равнина, в която се измерва НТ. Мултипланарната реконструкция на равнината С (Z) позволява точно измерване на НТ на плода между 11 и 14 г.с., вкл. и при неблагоприятна фетална позиция. Има разработени софтуерни приложения, които автоматизирано определят дебелината на НТ, след придобиване на 3D обем – Volume NT, SonoNT и т.н. Счита се, че тези приложения повишават възпроизводимостта на резултатите, независимо от опита на изследователя.

Някои автори сравняват точността на измерване на НТ с помощта на 2D и 3D ехография, като ентусиазирано цитират преимуществата на обемната ехография

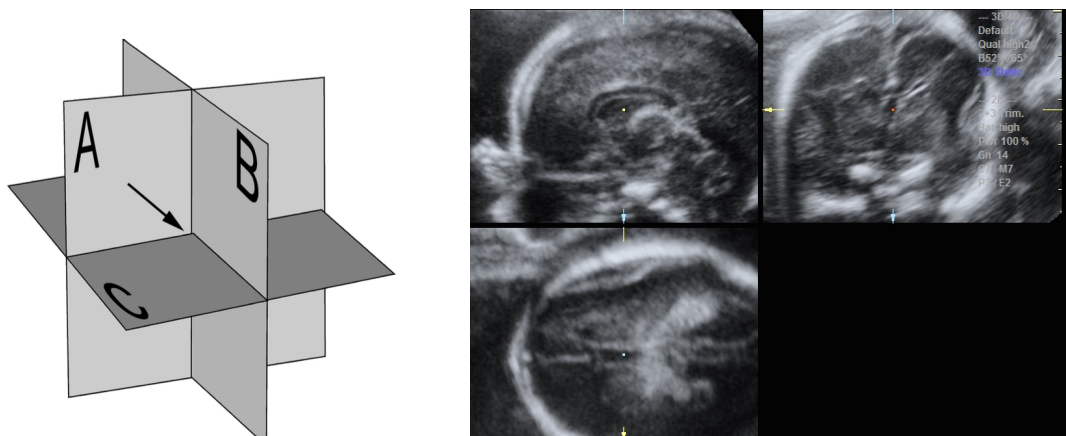
[251]. В по-късни проучвания, обаче, това не е доказано. Анализирането на 3D обемите, придобити в надлъжен срез в близост до срединната линия на плода, е свързано със съществени преимущества в оценяването на НТ и НК, сравнено с конвенционална 2D ехография. Случайно придобитите 3D обеми от плода, обаче, не могат да бъдат успешно използвани за измерване на НТ поради ниското качество на обемите в коронарната С-равнина. Измерването на НТ от придобит обем намалява вариабилността и повишава точността на измерванията между изследователите, като същевременно скъсява времето за изследване. Това е и основна причина за разработването на автоматизираното й измерване.

2.1.2. Оценка на нормална анатомия на плода във втори триместър

Фетален мозък и череп

Изследването на феталният мозък във втори триместър е една от най-широко проучените области, в която 3D ехографията е от особена полза [29, 43, 386]. Мултипланарното изобразяване е най-често използваният режим за оценка на феталната ЦНС [150, 235, 322]. Чрез този метод равнината, която е паралелна на началната равнина на придобиване е в горния ляв ъгъл на екрана (равнина А), перпендикулярната равнина, но паралелна на ултразвуковия лъч е В и се явява горе в дясно, а равнината, която е перпендикулярна и на началната, и на ултразвуковия сноп е коронарна равнина (равнина С), както е показано на фиг. 14 [43, 322].

Фиг.14 Мултипланарно изобразяване на фетален мозък, равнината А (горе ляво) изобразява оригиналната равнина на придобиване – сагитална, равнината В – коронарна, а равнината С (коронарна, долу ляво) е реконструираната аксиална равнина на феталния мозък.



Monteagudo и Timor демонстрират, че 3D УЗИ позволява реконструкция на третата или С-равнина на главния мозък на плода, която обикновено трудно се изследва чрез конвенционална 2D ехография (например равнината за изобразяване на corpus callosum) [296, 385]. В последните години се установява, че едно от основните предимства на 3D УЗИ е именно изобразяването на комплекса corpus callosum – cavum septi pellucidi [45, 273, 319]. Чрез редица нови техники на 3D ехографията, може да бъде подпомогната оценката на изображенията в срединната равнина – 3D мултипланарно изобразяване или обемно контрастно изобразяване в коронарната равнина (VCI-C) [23, 107, 334, 385].

Обемната ехография е от особена полза за оценка на интегритета на corpus callosum. Чрез трансфронтално или транссагитално придобиване на 3D обем corpus callosum може да бъде визуализиран да бъде измерен и определен дали отговаря на някои важни критерии за правилно развитие – размер, дебелина, площ и др.[56]. Смята се, че по този начин може да се определи площта и да се идентифицират малки изменения и да се оцени размера при частична агенезия на corpus callosum. В допълнение, може да се оптимизират изображенията чрез обемно-контрастно изобразяване (VCI), рендериране на 3D изображения (render mode) и др.

С помощта на 3D ехографията може да се оценява черепни шевове и фонтанелите, за по-доброто разбиране на феталната анатомия. Възможно е да се изобразяват в мултипланарен режим, както и чрез рендериране на обемната информация. Метопичният, коронарният, сквамозният и ламбдоидният шев, както и предната, сфеноидалната и мастоидната фонтанела са достъпни за изобразяване и оценка в голям процент от публикуваните данни [165, 282]. Използвани са различни равнини на сканиране и на придобиване на обемите. Визуализирането чрез 3D ехография на черепните шевове и фонтанели прави възможно и изобразяването на Вормиевите кости. Те представляват малки допълнителни костици в черепните шевове, които може да представляват нормална ехографска находка, както и да бъдат асоциирани с някои вродени аномалии [229].

Повърхностното рендериране на черепа, сутурите и фонтанелите спомага в оценката на случаите на абнормна форма на главата, при които това е вторично събитие, следствие краниосиностоза [24, 245, 329].

Повърхностното 3D рендериране е особено ценно при оценка на други повърхностни структури на главата и лицето на плода като например ушите, които нормално трудно се изобразяват при конвенционална 2D ехография. Както е

известно, разположението и формата на външното ухо биха могли да имат значение при оценката на някои генетични синдроми и състояния на плода.

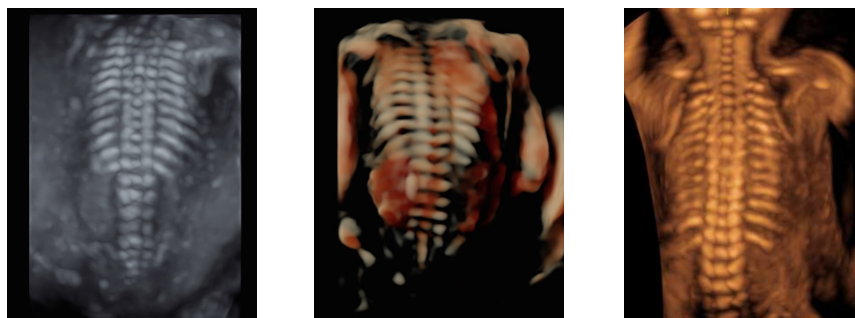
Гръбначен стълб

Гръбначният стълб на плода може да се изобразява с помощта на 3D ехография по начин, удобен за оценка на анатомията му. Подходящи режими са мултипланарно изобразяване, обемно рендериране с максимум режим (познат и като режим за скелетно изобразяване) или комбинация от тези методи с обемно-контрастно изображение в коронарната равнина (VCI-C) или томографско ултразвуково изобразяване (TUI) [120, 232, 259, 299, 330]. Началното сканиране е в лонгитудинален срез и най-добрата визуализация се постига, когато трансдюсерът е в сагиталната равнина, насочен към тялото на фетуса, а гърба му сочи нагоре. Ребрата, ако са включени в изображението, представляват отправна точка за оценка и обичайно ъгъла на ротация е около 30-40°. Тъй като костните елементи са с малък размер и честите движения на плода създават артефакти, е удачно използването и на 4D ехография, която генерира обеми с висока честота на опресняване на образа.

Възможно е изобразяване в мултипланарен режим, както и в режим за изобразяване на скелета (maximum-intensity volume rendering mode). Последният е особено подходящ за ясно визуализиране на осификационните центрове на всеки прешлен. От голяма полза е, че с придобиването на един обем може да се изобрази целия гръбначен стълб и частично гръдния кош, особено в по-ранните гестационни срокове, както е показано на фиг. 15 [232].

В допълнение, обемното изображение може да се ротира и да се разглежда от различни перспективи, както и да се измерва големината и обема на телата на прешлените, дължината на гръбначния канал [330]. Също така, гръбнакът е една от добре разпознаваемите от родителите структури на плода.

Фиг.15 Рендериране на гръбначния стълб на плода в различни режими



Фетално лице

Изобразяването на лицето на плода чрез 3D ехография е значително добре проучено в научната литература. От своя страна, родителите също са в състояние да визуализират лицето на тяхното неродено дете много по-ясно, отколкото в миналото [143, 159]. Днес е възможно добавяне на допълнителен цвят към изображението за постигане на повече дълбочина. Изумителна е и технологията на повърхностно изобразяване с висока резолюция - *HDlive*, при която се използват сенки и виртуално осветление (фиг.16) [159, 207]. Тук е мястото и да се спомене изключителното значение на 4D ехографията, която позволява да се визуализират с големи подробности различни мимики на плода, отваряне на очи, гримаси, усмивки, особено в по-напреднал гестационен срок.

Фиг.16. Рендерирани изображения на фетуси с класическо 3D и новото приложение *HDlive*



Препоръките за оценка на лицето на плода се променят с развитието и технологичния напредък на ехографската апаратура. Най-ранните публикации препоръчват придобиване на различни отделни равнини, или комбинация от тях [338]. В днешно време е ясно, че е необходим прецизен анализ на всички равнини във втори триместър – коронарна, сагитална и аксиална [77, 128].

Стандартната оценка на феталното лице чрез 3D ехография включва изследване в режим на трите ортогонални равнини (*orthogonal display mode*) и в режими на повърхностно изображение (*3D surface rendering*). Най-добрият подход за придобиване на обем от феталното лице е когато първоначалната равнина е сагиталната (срединната) и парасагиталните равнини. След получаване на 3D обема, информацията се изобразява на монитора чрез стандартните три взаимно перпендикулярни равнини, като се оценяват по същия систематизиран начин, както

при 2D ехографията. Обемните изображения може да се ротират до оптимална позиция и се получават трите равнини на интерес за оценка на лицевите структури – сагиталната, аксиалната и коронарната. При необходимост, може да се използват допълнителни специфични 3D алгоритми, да се разграничават костни структури от меки тъкани. Обемното рендериране на образите е полезно за изобразяване на повърхностните структури на плода.

Алвеоларният израстък и небцето обичайно се идентифицират в транзверзалната равнина чрез изобразяване на фронталните зъбни зачатъци и след това чрез лека ротация на придобития обем за оценка на симетричността на небцето. Режимът на повърхностно изображение (3D surface rendering) позволява визуализиране на меките тъкани на лицето и взаимоотношението към подлежащите костни структури. Този режим е от особено значение за бъдещите родители, тъй като представя как изглежда плода.

По отношение на медицинските ползи от повърхностното рендериране на лицето на плода е важно да се отбележи, че опитните изследователи са способни да реконструират нормалната лицева анатомия на плода само с конвенционалната 2D ехография. Но в някои случаи това не е възможно да бъде извършено поради неблагоприятна позиция на плода. Merz et al изследват 618 пациенти между 9 и 37 гестационна седмица, използвайки трансвагинален и трансабдоминален подход за получаване на трите ортогонални равнини с помощта на 2D и 3D ехография. Само в 69% от случаите истински сагитален срез на лицето е постигнат само с помощта на 2D ехография. 3D реконструираните образи позволяват визуализирането на перфектен профил на плода във всички изследвани случаи. Общо 25 лицеви аномалии са били диагностицирани, от които 20 са визуализирани ясно чрез 2D и 3D ехография, докато останалите 5 са били изяснени с помощта на 3D ехография единствено [287].

3D УЗИ на лицето на плода допълва високоспециализирания 2D преглед [143, 287]. Счита се, че чрез 3D ехографията и повърхностното изобразяване ще бъде възможно да бъдат оценявани дизморфичните черти на лицето. Една от областите, привличащи особено внимание е оценката на устните на плода и небцето. В публикация от авторски колектив на Ulm е проучена възможността 3D визуализиране на зачатъците на зъбите на плода, абнормни при плодове с лицеви цепки и олигодонтия. Според публикуваните резултати, 3D ехография чрез мултипланарна реконструкция превъзхожда 2D ехографията в идентифицирането на

зъбните зачатъци. Те биват визуализирани в 80% от фетусите с помощта на 3D ехография, и само 56% - чрез 2D УЗИ [393]. Lee et al също демонстрират, че стандартизираните 3D изображения позволяват визуализиране на устните на плода и небцето, както и алвеоларния израстък и зъбните израстъци в ранните гестационни срокове [262, 417].

Въвеждането на 3D ехографията в акушерството се счита за повратна точка в оценката на феталното лице във втори триместър. Някои автори препоръчват рутинна употреба на 3D ехография за визуализиране на феталното лице. Разбира се, методът има същите ограничения като конвенционалната 2D ехография. При липса на достатъчно количество околоплодна течност пред лицето на плода, всички методи за неговото визуализиране са затруднени [338].

Фетално сърце

Правилата и стандартите за изследване на феталното сърце чрез 2D УЗИ са публикувани през 2006 год. от ISUOG - Международната асоциация по ултразвук в акушерството и гинекологията (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology), като през 2013 година са обновени [225, 226]. Диагностичните равнини, описани в „основния” и „разширения” преглед на феталното сърце, са предмет на анализ в хода на всеки преглед на феталната морфология във втори и трети триместър на бременността. Освен чрез 2D УЗИ тези проекции са напълно достъпни за изследване и чрез 3D УЗИ. Различните 3D режими и STIC се използват широко във ФЕхоКГ, като същевременно съществуват и множество допълнителни техники и софтуерни приложения за оптимизиране на получените изображения.

Използването на 3D ехография за оценка на феталното сърце е свързано с две основни ограничения на метода, сравнено с 2D ехография. Първият недостатък е, че получените 3D изображения са статични и не изобразяват в реално време сърдечните структури като движение на стените или клапите. Второто ограничение е свързано с времето за придобиване на обемното изображение. Колкото по-бавно се придобива изображението, толкова по-добра резолюция има в равнините В и С, но за сметка на това има повече артефакти от движението на сърцето и големите трупкусни движения на плода. Затова тази техника не е придобила особена популярност в оценката на феталното сърце [160].

През 2003 година Gregori De Vore и Vinals поставят крайъгълен камък в изобразяването на феталното сърце чрез изследването му чрез т.нар. **STIC** –

пространствено-темпорална образна корелация с множество проучвания, които описват това приложение за сканиране на нормалното и абнормно фетално сърце [161, 399]. Възможностите за изобразяване са големи, както е възможно и едновременно използване с други приложения - цветен/мощен Доплер, Glass body и др., в зависимост от нуждите на изследването.

Използването на STIC е свързано с редица предимства – визуализиране на равнини, които са недостъпни чрез 2D ехография, усещане за дълбочина на рендерираните образи, подобро консултиране на пациентите и интердисциплинарен подход към лечението. Не на последно място, трябва да се упомене и възможността за анализиране на данните след приключване на прегледа на пациента, както и възможността за обучение. Ако трябва технически да се изброят предимствата на пространствено-темпоралната образна корелация (STIC), те са следните: изобразяване на обем от цялото сърце в рамките на един сърдечен цикъл в трите равнини едновременно, по-добро качество на образите в сравнение с тези от единично придобит 3D обем, възможност за оценка на един сърдечен цикъл кадър по кадър или в непрекъснато движение (cine-loop), динамично изследване и анализ на кръвотока в комбинация с цветен/мощен Доплер едновременно в трите равнини, и поотделно във всяка равнина. Всички тези възможности позволяват на STIC да играе съществена роля в оценката на вродени сърдечни малформации (ВМС) в диференциално диагностичен план. Напълно възможни са измервания на сърдечни структури по време на един сърдечен цикъл и в трите равнини [16, 17].

Проучванията относно възможностите на STIC за изясняване на анатомията на феталното сърцето и ролята му в установяването на ВМС, особено в ръцете на опитни специалисти – остават противоречиви [415]. Счита се, като цяло, че честотата на диагностицирани ВМС не се увеличава, но методът спомага за прецизиране на диагнозата. Със сигурност 3D УЗИ предоставя много възможности за съхранение на образи и обеми, едновременно за изобразяване в три различни равнини, както и представяне на един цял сърдечен цикъл в движение. STIC позволява придобиването на обеми от работещото сърце на плода и представлява първата надеждна техника за рутинна обемна ФЕхоКГ [134, 190, 317]. Потенциалните предимства на това софтуерно приложение са подобрената времева резолюция на изображенията, динамичното изследване на феталното сърце в рамките на един цял сърдечен цикъл, както и възможността за представяне в мултипланарен режим или на рендерирани образи. Всеки един съхранен обем може да бъде ротиран и оценяван в неограничен

брой равнини, както и кадър по кадър да се анализират движещите се структури и техните взаимоотношения. Освен за оценка на четирикухинната сянка, STIC може се използва и за детайлен анализ на изходящите трактове на големите съдове на сърцето, според препоръките на ISUOG.

Торакални и абдоминални органи, предна коремна стена

Клиничните преимущества на 3D ехографията за оценка на нормалната анатомия на торакалните и абдоминалните органи на плода, както и на предната коремна стена не са много. Venacerraf et al. публикуват резултати след придобиване на пет обема от различни анатомични области на плода (глава, лице, гръден кош, коремна област и крайници) с последващата оценка на обемната информация [78, 79]. Авторите анализират успеваемостта на разпознаване на различните органи и системи според критериите за фетална морфология във втори триместър на Американската Асоциация по Ултразвук в Медицината (AIUM) [53]. Изследвано е и времето за придобиване на обемите и анализ на информацията. Обемът от гръдния кош е придобиван като началната равнина включва сърцето, при трансверзална позиция на плода. Равнината на придобиване на обема от абдоминалната кухина е на нивото на илиачните кости, при напречно положение на плода. При последващ анализ в мултипланарни и томографски режими при голям процент от изследваните изображения са визуализирани анатомичните детайли. Според авторите, времето за придобиване и анализ на изображения с 3D ехография е по-кратко от това, при оценяване чрез конвенционална 2D ехография. Сходни резултати са публикувани по-късно и от други автори [280].

Крайници на плода

Множество са публикациите, проучващи 3D изображения на нормални и абнормни крайници, чрез използване на мултипланарен режим и повърхностното рендериране [78, 79, 119].

Редица автори използват успешно 3D ехография в пренаталното диагностициране на случаи със скелетни дисплазии, като подчертават възможността за получаване на допълнителна информация при засегнатите плодове, сравнено с 2D ехография [24]. Използването на различни режими като VCI-A в реално време подпомага визуализацията на костните структури на крайниците, като това е свързано с намаляване на артефактите и страничния шум.

Четириизмерна (4D, 3D в реално време) ехография през втори триместър

Визуализирането на феталните движения чрез 4D ехографско изследване значително подобрява оценката на повърхностните структури на плода като лицето и крайниците. В допълнение, оценяването на феталното поведение е значително по-добро, сравнено с конвенционалната 2D ехография [206, 252]. На този етап, броя кадри за секунда е все още недостатъчен за получаване на гладко движение. Получената информация е достатъчна, за възпроизвеждане на последователни 3D изображения, които създават усещане за движения в реално време.

Фетално поведение е всяко едно движение или реакция на плода, наблюдавано чрез ултразвук. Анализиранието на динамиката на феталното поведение в сравнение с морфологичните изследвания показва, че някои поведенчески реакции са свързани директно с процесите на растеж и развитие на ЦНС. Този аспект на феталния живот е обширно изследван и е въведена нова пренатална скорова система за оценка на феталното поведение. Нарича се KANET (Kurjak Antenatal Neurodevelopmental Test) на името на водещия изследовател [253, 254]. Оценяваните параметри са антефлексия на главата, премигване с очи, движения на крайници, докосване на лицето с ръка, движения на пръсти и позиция на палеца. Голяма част от целенасочените движения са израз на съзряването на коровите системи в мозъка [250]. Оценката на феталната активност по тази система може да спомогне за анализ на правилното неврологично и психомоторно развитие на плода. Обект на бъдещи проучвания е дали 3D УЗИ в реално време ще играе роля е оценката на съзряването на ЦНС на плода в хода на бременност [35, 247].

2.1.3. Приложение на 3D УЗИ в трети триместър

През трети триместър на бременността, освен оценка на феталната анатомия, ехографският преглед включва оценка на предлежанието на плода, разположението на плацентата, количеството на околоплодната течност, биометрия, както и проследяване хода на раждането. Мястото на 3D ехографията в късните гестационни срокове не е добре проучено. Сходно с изследванията на феталната анатомия във втори триместър, Bromley и кол. публикуват проучване, в което са използвани пет 3D обема от плода за оценка на големи анатомични структури [114]. Също така са анализирани и предлежанието на плода, локализацията на плацентата, количеството околоплодна течност, фетална биометрия, които са оценени адекватно в 100% от случаите след разглеждане на обемите от двама изследователи [114].

В трети триместър бременността е важна оценката на развитието на мозъчните гънки на плода и симетричността, като израз на нормално съзряване на феталния мозък. Антенаталната оценка може да се извърши чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) или чрез 3D ехография [88, 148, 184]. Има проучвания, които сравняват достоверността в оценката на мозъчните гънки чрез 2D и 3D ехография. Резултатите показват, че 3D УЗИ съкращава времето за изследване и оценка на нагъването на мозъчната кора, а използването на ТВ достъп и представянето в ортогоналните равнини чрез TUI прави изследването сравнимо с ЯМР [323].

Точната оценка на феталното тегло е с важно практическо значение, тъй като абнормния интраутеринен растеж се свързва с повишена неонатална заболеваемост и смъртност [156]. Предиктивните модели за оценка на феталното тегло чрез 2D УЗИ са широко разпространени в клиничната практика. Проблемът е, че чрез тях се допуска грешка до 20% в сравнение с теглото при раждане [196, 216, 236, 366, 382]. С напредъка на 3D ехография е възможно измерване на обеми от феталните органи [101, 129, 321]. Чрез измерване на обема на крайниците с 3D ехография е възможна по-прецизна оценка на феталното тегло, в сравнение с конвенционалните 2D параметри. [260, 354, 374]. На практика се използват мултипланарния режим на изобразяване, приложението VOCAL, като анализът се извършва чрез софтуерна програма. По предварително създадени формули се оценява феталното тегло. В проучване на Bennini резултатите показват, че няма статистически значима разлика в предиктивното тегло, получено чрез 2D и 3D формули, по-скоро отклоненията между изчисленото и реалното тегло се базират на разлики на популационно ниво [85].

Напоследък 3D УЗИ намира приложение и в хода на раждането на плода. Класическото определяне на нивото на спускане главата на плода в таза в хода на раждането и вътрешната ротация се извършва чрез вагинален преглед. В част от случаите, обаче, то се счита за неточно и с лоша възпроизводимост [167]. През последните години се предлага транслабиалния ехографски достъп за оценка на прогресията на спускането на феталната глава в родилния канал, по време на втория период на раждането [164, 213]. В повечето публикации е използвана 2D ехография. В тези случаи, обаче, измерванията зависят от ъгъла на инсонация, както и може да не оценява точно прогреса на раждането. Този проблем, теоретично, може да бъде преодолян чрез използване на 3D УЗИ, което е технически възможно и с добра възпроизводимост на резултатите [187]. Това потенциално клинично приложение на 3D ехографията е обект на бъдещи проучвания.

2.2. Оценка при структурни аномалии на плода

Вродените аномалии се наблюдават в 3-5% от новородените, като 3% се дължат на структурни дефекти, 1.4% на моногенни заболявания, а 0.6% на хромозомни аномалии на плода (ХЗА) [314]. В зависимост от патогенезата структурните аномалии на плода биват изолирани дефекти, малформации, деформации, дисплазии, секвенции и синдроми. Повечето структурни аномалии имат мултифакторно унаследяване [111]. Структурни аномалии на плода представляват фактор, повишаващ значително перинаталната заболеваемост и смъртност, поради което стремежът за тяхното ранно диагностициране, третиране и профилактиране е неделима част от рутинните съвременни пренатални грижи. Въвеждането на ехографията в клиничната практика позволява диагнозата им, както и прецизно консултиране по отношение на прогнозата.

2.2.1. Рискови фактори за структурни аномалии

Въпреки че около 50% от вродените аномалии не могат да бъдат свързани с конкретна и специфична причина, има някои рискови фактори, които трябва да бъдат споменати: социално-икономически фактори, кръвнородствен брак, вродени инфекции, употреба на тератогенни медикаменти или забранени средства, облъчване, раждането на предишно дете със структурен или хромозомен дефект и др. Някои специфични клинични признаци у бременната като съмнение за ИУРП, промяна в количеството на околоплодната течност (олигохидрамнион, полихидрамнион), установяването на неправилен сърдечен ритъм на плода и др. също повишават риска за раждане на дете със структурен дефект. Във всички такива случаи е показано детайлно високоспециализирано ултразвуково изследване (УЗИ) за уточняване състоянието на плода. УЗИ представлява най-често използваното, лесно достъпно и евтино средство за първичен скрининг и диагностика на структурните аномалии на плода. В България методът е въведен в началото на 80-те години на миналия век [33]. Ехографският скрининг за структурни аномалии може да се осъществява в първи, втори или трети триместър. Смисъл за провеждането му обаче има в по-ранните гестационни срокове, когато е възможно прекъсване на бременността по медицински показания в случаите с тежко увреден плод. До скоро златният стандарт за УЗИ за структурни аномалии беше около 20 гестационна седмица, но тенденцията е да се

измества и в по-ранните срокове, което вече е възможно със съвременната ехографска апаратура.

2.2.2. 3D ехография при структурни аномалии на плода

Редица проучвания правят опит да оценят възможностите на 3D ехографията в пренаталното диагностициране на структурните дефекти на плода [170, 284]. Merz и съавтори проследяват 204 пациенти и съобщават, че 3D реконструкцията на изображения е била в помощ в 62% от случаите. В 36% от случаите 3D изображенията са били незадоволителни поради технически проблеми и артефакти от големи трункусни движения на плода и неблагоприятна фетална позиция [284]. Dyson публикува проучване, в което при 63 пациента са установени 103 структурни аномалии. 3D УЗИ е допринесла диагностично само в половината случаи, а е повлияла на акушерското поведение само в 1 случай [170]. Тези резултати показват, че 3D ехографията представлява допълнителен метод към 2D ехография. Подобни изводи са направени и в публикации в българската научна литература [21].

Чувствителността на ехографския преглед по отношение диагностицирането на структурните аномалии на плода зависи от няколко комплексни фактора – опит и квалификация на изследвателя, характер на структурната аномалия, клас на използваната ехографска апаратура, както и от гестационния срок [89, 142, 151, 267]. Повишаването на чувствителността с напредването на гестационния срок се обяснява с увеличените размери на плода, както и на по-късна изява на структурни дефекти. В допълнение, ехографското изследване зависи и от различни други фактори като качеството на УЗ апаратура, позицията на плода, обезитет у майката и др. [74, 142, 151]. 3D ехографията би могла да увеличи чувствителността на пренаталното диагностициране на структурните аномалии в по-ранните срокове на бременността, да съхранява информация и да бъде анализирана от други специалисти. На табл.5 са представени данните от различни проучвания, сравняващи двата метода (2D и 3D) по отношение пренаталното диагностициране на структурните аномалии на плода.

Табл. 5 Проучвания, сравняващи ползите от двата метода

Проучване/година	г.с.	N	Популация	Предимство на 3D
Merz et al [1995]	16-38	204	204 аномалии, доказани с 2D	Да
Merz et al [1995]	16-38	458	216 аномалии доказани с 2D	Да
Platt et al. [1998]	6-35	161	Заподозряни аномалии при 61 пациентки	Допълнителен метод
Baba et al. [1999]	13-35	19	36 аномалии при 19 пациентки	Допълнителен метод
Dyson et al. [2000]	12-38	63	103 аномалии, установени с 2D и 3D	Да
Scharf et al. [2001]	7-41	433	40 аномалии	Да
Xu et al. [2002]	16-42	216	41 потвърдени аномалии	Да
Merz and Welter [2005]	11-35	3472	1012 аномалии	Да

Аномалии в първи триместър

Клиничното приложение и предимствата на 3D ехографията по отношение на пренаталната диагноза на структурните аномалии на плода в първи триместър е предмет на сериозно проучване [55].

Редица автори смятат, че 3D УЗИ е от особена полза при наличието на структурни аномалии, засягащи повърхността на плода и/или крайниците – дефекти по предна коремна стена, крива ръка и криво ходило, кистична хигрома, body stalk аномалия, спина бифида и др. [54, 138, 202, 283]. Тези аномалии се онагледяват подходящо чрез повърхностно рендерирание на обема (3D surface rendering mode). В допълнение, в тези случаи повърхностното 3D изображение представя степента и локализацията на дефекта по-добре от 2D УЗИ. Улеснява се и консултирането на родителите, което е от значение за вземане на решение относно изхода на бременността [54, 202].

Обемната информация, придобита чрез високочестотни ТВ трансюсери, може да бъде от голяма клинична полза при диагностичното уточняване на тежките вродени сърдечни малформации (VCM). Малките размери и комплексната структура на феталното сърце, в съчетание с постоянните движения на плода, затрудняват сериозно пренаталната диагностика на VCM в първи триместър [392, 414]. Публикувани са данни, че 3D ТВ УЗИ, комбинирано с STIC, може значително да подобри диагностицирането на тежки VCM в ранните гестационни срокове [84]. Съхранените дигитални образи и възможността за *off-line* преглед на информацията намаляват зависимостта от опита на изследователя и подобряват чувствителността на метода [84]. Предимството на методиката е, че пост-обработката и анализът на вече

придобития обем от феталното сърце чрез STIC намалява времето на прегледа и експозицията на плода [392, 396].

За установяването на тежките аномалии на ЦНС като аненцефалия, холопрозенцефалия и др. на практика не е необходимо 3D УЗИ и обикновено не е свързано с допълнителна клинична полза. При дефекти на невралната тръба (ДНТ) като отворените форми на спина бифида, 3D УЗИ определено може по-добре да онагледява повърхностно разположения дефект на гръбначния стълб. Обемната ехография и придобиването на информация с подходящ ъгъл на инсонация, може значително да подобри визуализирането и оценката на интракраниалната транслуценция [9, 138]. Последната представлява потенциален нов надежден индиректен маркер за отворена spina bifida в първи триместър.

Според клиничните данни и резултатите, публикувани в литературата, при редица други структурни дефекти извършването на 3D УЗИ също не е свързано с допълнителна клинична полза – като увеличена НТ, кистичните формации в корема на плода и др. [54, 170].

Извършването на 3D ехография в първи триместър има и ограничения. Основните ограничения се дължат на естествения процес на фетален растеж и развитие. 3D УЗИ на ЦНС на плода в първи триместър е по правило затруднена, поради това, че тя е в процес на непрекъснато развитие. Поради изключително малките си размери и голямата двигателна активност на плода визуализирането на сърцето чрез 3D УЗИ в ранните гестационни срокове също представлява сериозно предизвикателство. При обезитет на бременната или неудобна позиция на плода 3D ТА УЗИ се извършва трудно и често това налага извършване на 3D ТВ УЗИ.

В повечето случаи пренаталната диагноза на аномалиите на плода в първи триместър се основава на конвенционалната ехография в В-mode. В определени случаи, обаче, 3D УЗИ дава по-добра представа за вида и степента на структурните дефекти, което спомага и за по-доброто им осмисляне – от страна на родителите. Това касае най-вече повърхностно разположените и скелетните аномалии. В заключение се налага извода, че на този етап 3D УЗИ допълва, а не заменя конвенционалната 2D ехография, но значително скъсява времето за изследване. По отношение възможността за пренатално диагностициране на структурните аномалии на плода, използването ѝ обаче е свързано с значително скъсяване на прегледа.

Аномалии на феталния мозък и череп във втори триместър

Обемната ехография е особено полезна в изобразяването на аномалиите на ЦНС на плода, разположени в срединната равнина - corpus callosum и cisterna magna. [297, 385]. Поради специфичната си форма и разположение, corpus callosum не може да бъде визуализиран в аксиалните равнини. В коронарната равнина е възможно само частично изобразяване. Визуализирането му в сагиталната равнина се счита за златен стандарт за оценка. При използване на конвенционален 2D ултразвук corpus callosum е хипоехогенен, като хиперехогенността му предполага наличие на аномалия - най-вече липоми. След придобиване на 3D обем от феталния мозък в аксиалната равнина, е възможно да бъде реконструирана и сагиталната равнина, в която се оценява целостта му. Затруднение представлява трудното разграничаване на corpus callosum от cavum septi pellucidi, но чрез използването на допълнителни приложения изображенията могат да бъдат оптимизирани. Мултипланарният анализ на статични 3D обеми, както и статичното обемно контрастно изобразяване в коронарната равнина (*static VCI*) са ефективни методи оценка на срединната равнина, респ. corpus callosum. Приложението VCI-C позволява визуализация на детайли в срединната равнина почти в реално време, но е с по-ниско качество от образите, получени от статично придобит обем [322].

Диагностичните затруднения с липсващ cavum septi pellucidi (CSP) (например синдром на Apert, синдром на De Grouchy) също могат да бъдат преодоляни с реконструкция на срединната равнина и оценка на анатомичния дефект. С помощта на различни техники на придобиване на 3D обем CSP може да бъде визуализиран, да бъде измерен и определен дали отговаря на критериите за правилно развитие – размер, дебелина и площ [56]. Смята се, че по този начин може да се определи площта на corpus callosum и да се идентифицират малки изменения и да се оцени размера при частична агенезия на corpus callosum.

С натрупването на познания в областта в невроембриологията, молекулярната генетика и образната диагностика на мозъка на плода все повече се повишават изискванията към визуализацията на мозъчните структури. Това касае аномалиите, засягащи средния, малкия и продълговатия мозък [68]. Големи колективи от изследователи разработват номограми за оценка на тези фетални структури и отклоненията от тях при аномалии, използвайки всички възможности на 3D УЗИ [264].

Независимо от казаното до тук, съществуват оскъден брой проучвания с малък брой случаи, които сравняват конвенционалната 2D и 3D ехография по отношение изследването на мозъчни структури или пренаталната диагноза на вродените аномалии на ЦНС. Още в далечната 1996 год. е публикувано проучване, което сравнява двата метода при 11 фетуса с аномалии (вентрикуломегалия, аненцефалия, спина бифида и енцефалоцеле) [299]. Само един случай на спина бифида е пропуснат чрез 2D ехография и доказан чрез 3D ехография. В друга публикация от по-късен период авторите съобщават за по-голям процент на визуализация на интракраниалните срединни структури и corpus callosum чрез обемна ехография (в 78.1% от случаите), докато чрез конвенционалната ехография само в 3.1% [405]. Salman и колектив публикуват голямо проучване, в което сравняват 2D, 3D и ЯМР като методи за оценка на аномалии на феталния мозък и техните резултати сочат обемната ехография като метод с висока възпроизводимост и способност да диагностицира тези отклонения, напълно сравнима с другите два метода [347].

Изобразяването чрез 3D УЗИ спомага и за оценка на тежестта и вида на холопрозенцефалия, както и различните форми и локализацията на енцефалоцеле [255]. Оценка на шевове на черепа може да е в полза при оценка на някои състояния като краниосиностози. Повърхностното рендериране на черепните кости позволява визуализиране на черепните шевове на плода и спомага диагностичния процес при наличие на различните форми на краниосиностоза [24, 245, 329].

Дефекти на гръбначния стълб и скелетни аномалии

Дефектите на невралната тръба (ДНТ) са едни от най-често срещаните структурни аномалии. Тежестта на засягане на гръбначния стълб варира от много леки субклинични форми до тежко незатваряне на целия канал [336]. Дефектът възниква в ранните ембрионални периоди на развитие, поради което е разбираем и стремежа за пренатална диагностика с помощта на съвременната ехографска техника.

Гръбначният стълб на плода може да се изобразява чрез 3D ехография по различни начини. Подходящи режими са мултипланарно изобразяване, обемното рендериране в максимум режим (познат и като режим за скелетно изобразяване) или комбинация от тези методи с обемно-контрастно изображение в коронарната равнина (VCI-C) или томографско ултразвуково изобразяване (TUI) [120, 232, 259, 299, 330]. Всяко едно обемно приложение спомага за по-добро визуализиране на дефекта на

гръбнака в различни проекции [330]. Има множество съобщения за пренатална диагноза на аномалии на гръбначния стълб (сколиоза, хемивертебра, ДНТ) с помощта на 3D УЗИ [232, 259]. От съществена полза е определянето на нивото на дефекта при спина бифида [104, 199, 232, 299], като в публикацията на Johnson се демонстрира отлична корелация между определеното ниво на дефекта и постнаталната диагноза в 3 от 5 случая. По-късно Lee описва стандартизиран подход за 3D оценка на гръбначния стълб и за определяне на нивото на дефекта [259] чрез изброяване на прешлените от най-каудално разположения прешлен с ребро (12-ти торакален прешлен) и с последващо разрязване на равнината в мултипланарен режим. Нивото на засягане е определено с точност при 8 от 9 фетуса с помощта на 3D ехография, докато с конвенционалния преглед – едва в 6 от 9 случая. Чрез повърхностно рендериране на 3D обемите е възможно и визуализиране на интактен менингеален сак. Определянето на нивото на дефекта при спина бифида е от изключителна важност за прогнозата и консултирането на родителите. А чрез използване на 3D ехография днес това става възможно във все по-ранни гестационни срокове [98]. От данните публикувани в специализираната става ясно, че въпреки ползите и допълнително представената информация, 3D ехография не може да поставя самостоятелно и дефинитивно диагнозата *spina bifida*, а се използва по-скоро за определяне на нивото на дефекта. Сколиозата, причинена от аномалии на прешлени или хемивертебра, се разпознава по-лесно чрез рендерирано 3D изображение [232].

Възможностите за изобразяване на костни структури чрез 3D ехография не се ограничават единствено и само с визуализация на черепа и гръбначния стълб. Ролята и ползите от 3D УЗИ в пренаталното диагностициране на скелетните аномалии се съобщава в публикувани клинични случаи и малки серии, поради ниската честота на тези аномалии [140, 185, 246, 271, 295, 340, 360, 375, 400].

Обемната ехография предоставя допълнителна информация при оценката и диагнозата на някои скелетни аномалии чрез визуализиране на ехографски находки, недостъпни за конвенционалната 2D ехография. Такива са скапуларната и фемуралната хипоплазия, плоското лице, депресията на носа, изпъкването на челото, липсата на ребра и др. У нас също има публикувани материали в тази област [24]. Разбира се, необходими са последващи проучвания за по-добро прецизиране на мястото и ролята на 3D ехография в диагностицирането на скелетни аномалии на плода [185, 257, 375].

3D изображения на нормални и абнормни крайници, като част от феталния скелет, са проучени широко, използвайки мултипланарни реконструкции на образи и повърхностното им рендериране [119].

Лицевеви аномалии

Лицевите цепки са едни от най-често срещаните вродени структурни аномалии. Според Nyberg най-общо се делят на 5 типа [313]. Обикновено пренаталната диагноза се поставя чрез 2D УЗИ, но при нискорискови бременни честотата на диагностициране остава незадоволително ниска. С натрупването на опит и развитието на 3D ехографията, ранното и детайлно визуализиране на лицевите дефекти е вече постижимо. Това е и едно от най-бързо развиващите се направления на 3D УЗИ в акушерството – изобразяване на лицевите структури на плода с помощта на разнообразни 3D приложения.

По отношение на медицинските ползи от повърхностното рендериране на лицето на плода е важно да се отбележи, че опитните изследователи са способни мислено да реконструират лицевата анатомия и така да определят вида и степента на лицевата цепка или дефект, използвайки единствено стандартни 2D изображения. За родителите и хирурзите, които се занимават с лечение на лицеви цепки/аномалии, обаче, определена полза има и изобразяването на дефекта чрез 3D УЗИ. Използването на 3D изображения на повърхностните структури помага на пластичните хирурзи да оценят големината на дефекта и да консултират по-лесно родителите, които също виждат дефекта. Мултипланарната реконструкция на лицето в трите взаимноперпендикулярни равнини спомага за ориентация на лицето по стандартен начин, когато позицията на плода е неблагоприятна.

През 2006 година Leung и кол. представят пилотно проучване, в което описват шест случая на лицева цепка, демонстрирайки някои нови 3D технологии за визуализиране на фетални структури - three-dimensional extended imaging (3DTI), като сравняват получените резултати с конвенционална 2D ехография [265]. Авторът съобщава за преимущество на 3D УЗИ спрямо 2D, описващ случай на едновременно изобразяване на двустранна цепка на устната и небцето, намиращи се в различни аксиални равнини. В следваща публикация на същия колектив, група от 30 фетуси, суспектни за лицева цепка от предходен ултразвуков преглед или с фамилна обремененост са изследвани чрез конвенционална 2D ехография, а след това чрез 3D УЗИ. От анализираният случаи, 22 фетуса са имали цепка на горна устна при

раждането и 9 от тях – дефект на небцето. Използването на конвенционална ехография, с или без употреба на 3D, е позволило правилно поставянето на диагнозата в 100% от случаите с дефект на горната устна. Дефектите на първичното небце са установени чрез използване на мултипланарен ортогонален режим. Авторите правят извод, че комбинираното изследване на феталното лице 2D и 3D УЗИ подобрява пренаталното диагностициране на дефектите на небцето, сравнено със самостоятелната употреба на 2D режим [404].

Днес редица автори приемат, че 3D УЗИ увеличава чувствителността и възможността за правилно класифициране на лицевите аномалии. Според други проучвания, обаче, ползата от 3D ехография се изразява предимно в намаляване на случаите с фалшиво-положителна диагноза. Преобладаващото мнение е, че 3D УЗИ на плода допълва към високоспециализирания преглед на лицето чрез 2D ехография [143, 287]. Съществуват спекулации, че чрез 3D ехографията и повърхностното изобразяване ще стане възможно да се оценяват и някои дизморфични черти на феталното лице.

Възможно е да се оценява наличието и степента на премаксиларна протрузия при плодове с лицева цепка. От гледна точка на специалистите, занимаващи се с ехографска диагностика, мултипланарните изображения са най-важните за оценка на степента и тежестта на лицевата цепка, докато повърхностното изобразяване (рендерирание) е по-важно за пластичните хирурзи и за родителите [231, 262]. Същото касае и случаите с туморни формации в областта на лицето на плода – например орофарингеален незрял тератом, изхождащ от горна челюст [26]. При описания в тази публикация случай 3D ехография е спомогнала за определяне произхода на туморната формация и степента на деструкция на небцето и засягането му. Демонстрирано е, че орофарингеалният тератом произхожда от горната челюст на плода. Подробен преглед на възможностите и ограниченията на 2D и 3D ехографията в областта на пренаталната диагноза на лицевите цепки е публикувана и в нашата специализирана литература [28]. Съществено предимство на 3D ехография е възможността за повторна оценка на съхранените обеми от информация, в това число възможността за допълнително консултиране от други специалисти. На този етап, обаче, 3D УЗИ не може да бъде използвано като единствен метод за диагностициране на лицевите аномалии.

Вродени сърдечни малформации

Вродените сърдечни малформации (ВСМ) са едни от най-често срещаните структурни дефекти – 8-12 на 1000 живородени деца [180, 294]. Въпреки широкото използване на УЗИ в практиката, все още голяма част от ВСМ остават недиагностицирани преди раждането [183]. Счита се, че една от основните причини за ниската чувствителност на метода е трудното постигане и визуализиране на стандартните срезове на анатомията на феталното сърце, както и затруднената интерпертация на аномалиите на изходящите трактове [369]. Смята се, че са необходими около две години на обучение и практика за придобиване на достатъчно опит в изобразяването на изходящите трактове на феталното сърце при рутинен ехографски преглед [381]. В актуални проучвания се демонстрира, че употребата на 3D ехография при оценка на феталната анатомия на сърцето може да намали зависимостта от опита на изследвателя и да повиши диагностичната чувствителност по отношение на ВСМ [83, 162, 175, 191, 315, 333, 399]. Обемната 3D УЗИ позволява изследване на обеми от информация от феталното сърце, като се използват стандартни равнини и различни техники за рендериране, в това число и автоматизиране на изследването.

Визуализацията на феталното сърце и големите съдове чрез 3D ехография става възможна в края на 90-те години на миналия век, като обикновено прегледът се комбинира с Доплерово изследване [306]. В допълнение, може да се използва и 3D мощен Доплер за оценка на анатомия на фетално сърце, особено в случаи на ВСМ [135, 261]. Приложението на 3D ехография на сърцето се ограничава от движенията на сърцето и липсата на автоматично разпознаване на сърдечната честота.

Революционният пробив в 3D изобразяването на феталното сърце настъпва с въвеждането и приложението на STIC, което позволява реконструиране на динамичен обем от феталното сърце в рамките на единствен сърдечен цикъл. От няколко години съществуват и матрични трансдюсери, които позволяват обемно 4D сканиране на сърцето в реално време [133, 163]. Навлиза и 3D HDlive технологията в диагностика на феталното сърце [210].

Предна коремна стена

Предната коремна стена на плода също може да бъде изобразена чрез 3D повърхностно рендериране. Засега, обаче, не съществуват данни, че това дава допълнителна информация на тази, получена чрез 2D ехография. В наше проучване

[22] беше демонстрирано, че повърхностното 3D рендериране дава по-добра представа за големината на дефекта (омфалоцеле или гастросхизис). Това спомага за уточняване на пренаталната дианоза и помаха на родителите в процеса на медико-генетично консултиране. Някои автори смятат, че 3D ехографията на предна коремна стена може да помогне дори на детските хирурзи [103].

Аномалии на гръдни, коремни органи и крайници

Както бе описано в първата част на обзора, повечето аномалии биха могли да бъде диагностицирани, визуализирани и съхранени с помощта на обемна ехография. Приложението на този метод е особено подходящ за измерване на обем на белия дроб при кистична аденоматоидна малформация на плода и определяне на прогноза, при аномалии на урогениталната система, абдоминални кистозни формации и много други.

Аномалии на гениталиите

Възможно е и да се визуализират гениталиите на плода, както и аномалии на половата система, въпреки че 3D УЗИ не надминава по възможности конвенционалната 2D ехография [201].

Обемни измервания

Важно клинично приложение на 3D ехографията е измерването на обеми, въз основа на придобитата 3D информация. Brummett и съавтори демонстрират точността на измерване на обема на фоликули, изчислено след извършено 3D УЗИ и сравнено след това с ТВ тънкоиглена аспирация [118]. Методиката е валидизирана както за правилни окръглени обекти, така и за такива с неправилна форма [331, 332]. Пример за област в акушерството, където измерването на обеми е от изключителна важност, е измерването на обема на белите дробове на плода при съмнение за белодробна хипоплазия [66, 256, 325]. Други органи, за които има смисъл да бъдат измервани обеми са черен дроб при плодове с интраутеринна ретардация (ИУРП) и др. [131, 217, 247, 354, 355]. С помощта на триизмерната ехография може да бъде оценяван и обема на мозъка [174] и обема на плацентата [198]. Измерването на обеми подобрява възможността за оценяване на фетално тегло и позволява по-лесно идентифициране на случаите със забавен темп на фетален растеж при малки за гестационната възраст деца. Обемът на крайниците е изследван като възможен

допълнителен параметър за определяне на прогнозно тегло на плода [85, 131, 260, 354, 374].

Доплерово 3D изследване

Доплеровото 3D изследване се използва широко в случаите със съмнение за абнормно прикрепяне на плацентата – placenta accreta, increta, percreta [144]. 3D цветен Доплер позволява визуализиране на миометралната единица в трите ортогонални равнини, като допълва стандартната 2D ехография [220]. Както бе упоменато и по-горе, има важно клинично приложение в изобразяването на феталното сърце.

Обучение и телемедицина

През последните години технологичният напредък в областта 3D ехографията засяга не само развитието на софтуерните и компютърни системи. Наблюдава се непрекъснато разработване и внедряване на нови хардуерни решения, които усъвършенстват основните модули на апаратурата и ехографските сонди. Възможностите за обмяна на информация и пост-обработка на изображенията непрекъснато нарастват.

Придобитата 3D информацията може да бъде дигитално съхранена и изпратена като пакет от информация. Няколко проучвания демонстрират ползата от употребата на 3D обеми при консултация със специалисти, намиращи на друго място като важен елемент от съвременната телемедицина [396].

Определено постигането на добър и качествен 3D обем от дадена анатомична област на има своята специфична крива на обучение, различна от тази при обучението с конвенционална 2D ехография. Обучението в използването на 3D УЗИ включва стандартизирано придобиване на обеми. Специалистите следва да разпознават факторите, свързани с евентуалното придобиване на некачествен 3D, като фетални движения, артефакти и др. Веднъж придобита, обемната информация се обработва след ориентиране на обемите по стандартизиран начин и в трите ортогонални равнини [258, 305].

Проведени са различни проучвания за оценка на феталната анатомия чрез 3D образи от специалисти, намиращи се на отдалечено място. Резултатите показват, че

най-голямо значение по отношение на диагностичния процес има 3D информацията свързана с оценка на сърдечната анатомия и мозъчни структури [293, 305].

2.2.3. Възможности и ограничения на 3D ехография

Чрез 3D УЗИ е възможно придобиването на 3D обем от информация от даден анатомичен регион. В следствие той може да бъде визуализиран в трите измерения на пространството и да се съхрани дигитално. 3D обемът съдържа огромен брой последователно подредена 2D информация от дадена структура, която може да се изобразява в трите ортогонални равнини, както и друга равнина. Придобитата обемна информация може да бъде допълнително обработвана чрез софтуерни приложения, включително след приключване на самото УЗИ [170]. Получените ехографски образи са с добра разделителна способност и лесно могат да бъдат запазвани, копирани и повторно анализирани. Възможно е дигиталната обемна информация да бъде изпратена за второ мнение и консултация от друг специалист през интернет [305, 396]. 3D информацията в един обем е много повече от видео-клип или серия от 2D изображения, тъй като престава анатомията е по начина, по който е визуализирана от изследователя. Това намалява зависимостта на метода от начина на придобиване на обема.

Друго важно предимство на 3D УЗИ е възможността за изобразяване на коронарната С-равнина. Последната обикновено е недостъпна за визуализация чрез конвенционалната 2D ехография – например при оценка на срединна равнина на феталния мозък, corpus callosum и vermis cerebelli.

Важно предимство на 3D сканиране в акушерството е възможността за рендериране на фетални повърхности – лице, уши, черепни шевове [329]. Методът е от особена полза при визуализирането на лицевите цепки, вкл. на твърдото небце и дефектите на крайниците [231, 287]. Представянето на 3D изображения на дадени структурни аномалии е особено полезно при представяне на други специалисти – детски хирурзи, медико-генетични консултанти или пластични хирурзи.

3D УЗИ позволява чрез някои специализирани приложения (VOCAL) да се изследват обеми на различни органи в реконструирани равнини [174, 331].

Друго безспорно предимство на 3D УЗИ е възможността дигитално съхранените образи да бъдат използвани за обучителна цел. По този начин редица редки аномалии могат да бъдат повторно анализирани, прецизирани и др., което е

предпоставка за подобряване квалификацията на специализантите и младите специалисти в областта на пренаталната ехография.

Едно съществено предимство е, особено в сравнение с ЯМР, че обемната ехография може да изобразява фетални структури в реално време [53, 76], както и че е значително по-евтина.

Не на последно място, редица проучвания показват, че използването на 3D/4D ехография в практиката е от полза и за самите родители. Счита се, че визуализирането на плода създава по-силна емоционална връзка между родителите и бъдещето им дете [359].

На този етап не е напълно изяснено дали и в каква степен обемната ехография спомага за пренаталното диагностициране на структурните аномалии на плода. Важно е да се отбележи, че повечето структурни дефекти могат да бъдат идентифицирани ехографски с помощта на конвенционална 2D ехография [71, 119, 185, 353]. Засега се приема, че 3D ехографията не е основен, а допълнителен метод за уточняване и прецизиране на поставена чрез стандартна 2D ехография диагноза.

Смята се, че 3D изобразяването на анатомични структури намалява общото времетраене на прегледа, както и експозицията с ултразвук на плода. Придобитите обеми могат да се манипулират, ориентират и анализират след приключване на прегледа.

Сред основните недостатъци на метода трябва да се спомене относително по-дългото време за обучение. Обучителната крива е бавна в началото и е възможно допускане на грешки или артефакти при погрешно интерпретиране и разпознаването на структурите [67, 304]. Като всеки ехографски метод, така и 3D УЗИ е значително зависим от субективните умения на оператора.

Друг съществен недостатък на обемната ехография е, че разделителната способност на получените изображения в реконструирани равнини е с по-ниско качество от тази в оригиналната равнина на придобиване. Затова е необходимо оптимизиране на образа още в конвенционалния 2D режим, преди придобиването на обема. Резолюцията се подобрява с постоянния технологичен напредък и вероятно този недостатък ще бъде преодолян (особено след въвеждането на матричните трансдюсери). Като потенциален недостатък на 3D/4D изследване може да бъде изтъкнато и високата цена на ехографската апаратура.

Обобщение

Информацията по отношение на приложението, основните предимства и недостатъци на 3D/4D обемната ехография постоянно се натрупва. Ясно, обаче, трябва да се подчертае, че за момента няма рандомизирано проучване, което да сравнява 2D с 3D ехографията. В повечето публикации се представят само клинични случаи и редки диагнози. Несъмнено 2D ехография с качествена апаратура има по-добра пространствена резолюция, отколкото реконструирани 3D изображения. Пост-обработката отнема и време за манипулиране на обема и анализ обработване и не във всеки случай носи допълнителна полза, особено в момента на прегледа. Качествени и хубави изображения на лицето на плода се получават само в около 20% от случаите. В повечето случаи има пречка от крайници, намалено количество околоплодна течност, позиция на плацентата, обезитет на майката и др. [124].

Независимо от това, използването на 3D УЗИ в практиката е свързано и с редица предимства. Обемната 3D ехография позволява придобиване и реконструиране на изображения от равнини, които не могат да се придобиват директно. В допълнение, дава възможност за оценка на всяка една равнина, независимо от позицията на плода. Реконструкцията на третата ортогонална равнина позволява измерване не само на разстояния, но и на обеми, което е важно при оценка на феталния растеж и развитието. Повърхностното изобразяване и всички останали допълнителни приложения спомагат в значителна степен за по-добро онагледяване на изследвания регион на интерес.

1.3. БЕЗОПАСНОСТ НА ДИАГНОСТИЧНОТО УЛТРАЗВУКОВОТО ИЗСЛЕДВАНЕ В АКУШЕРСТВОТО

Ползите от приложението на диагностичния ултразвук в акушерството са многобройни и добре описани в множество проучвания – точно определяне на срока на бременността, локализация на гестационния сак, жизнеспособност, ранна диагноза на многоплодна бременност, адекватно проследяване темпа на фетален растеж, пренатално диагностициране на структурните аномалии на плода и др. [75, 100]. Освен медицинските ползи, в литературата, както и в настоящия дисертационен труд се посочва подобряване и една допълнителна полза от използването на 3D УЗИ в практиката – ранно възникване на психо-емоционалната връзка между майката и плода [359].

В хода на дискусиата относно рисковете от употребата на диагностичния ултразвук в акушерството трябва да се имат предвид два основни аспекта на риска: риск от диагностични грешки и риск от вероятни неблагоприятни биологични ефекти.

Диагностичните грешки могат да бъдат групирани като свръхдиагностициране, подценяване на диагнозата, както и като проблеми със съобщаването на резултатите от прегледа. Погрешно поставената диагноза може да се дължи на вторично появили се артефакти при провеждане на изследването, при придобиването и обработката на изображенията, както и при 2D и 3D ехография [304]. Причини за това могат да се дължат на акустично засенчване (загуба на ехо и “отсъствие на структура”), реверберация (многобройни отражения и “добавяне” на структури), както и неправилна манипулация - например чрез изрязване на част от обема.

Във фокуса на този дисертационен труд освен ползите от ехографското изследване в различни режими и рисковете от диагностични грешки се обсъждат и потенциалните биологични ефекти на ултразвуковото изследване в акушерството [40]. Те са изследвани и описани широко в литературата, вкл. и у нас [25].

Ултразвуковата вълна представлява форма на енергия с редуващо се позитивно и негативно налягане. Два са основните механизма, чрез които УЗ може да причини вредни ефекти в тъканите: термичен и механичен [36, 39].

Термичният ефект е индиректен и се дължи на поглъщаната от тъканите механична ултразвукова енергия, която след преминаването ѝ се превръща в топлина. Термичният ефект е специфичен и зависи от абсорбционната способност на различните тъкани. Представлява и основният потенциален страничен ефект за ембриона и плода [36]. Има съобщения, които доказват вредния ефект на топлината по време на бременност при животни [70]. Това се наблюдава при повишение на температурата с $>1.5^{\circ}\text{C}$ над физиологичните нива. Вероятността за увреда нараства с времето за експозиция и нивото на повишение. Ембрионът/плодът са особено чувствителни към външни фактори в ранните срокове (до 10-12 г.с.).

Механичният (нетермичен) ефект е директен, дължи се на променливото налягане и допълнително може да се раздели на два вида: акустична кавитация и некавитационен механизъм (акустична сила на радиация, на усукване и разпространение). Този ефект има по-малко значение за диагностичния ултразвук в акушерството [377]. Причината за това е главно, че органите, които потенциално

могат да се увредят от ултразвука (черва и бял дроб), интраутеринно не съдържат въздух или газ. Това обаче може да се наблюдава при новородени [155].

Последици от тези ефекти на ултразвука са описани само при животински модели, но не и при човека [230]. При човека единствената установена зависимост е статистически незначимо увеличение на левичарство сред мъжки плодове след употреба на ултразвук [240, 350]. Дискутабилно и недоказано е влиянието на ултразвука към поява на състояния от аутистичния спектър [42]. Повечето проучвания и предупреждения за безопасна употреба касаят използването на пулсов Доплер в ранните срокове, поради значително по-високия интензитет на вълната [224].

1.4. МЕДИЦИНСКА И НЕМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА НА 3D УЗИ В АКУШЕРСТВОТО

Психо-емоционалната връзка между бременната жена и плода е естествено явление, което се развива постепенно в хода на бременността и достига своя пик няколко седмици след раждането. Това развитие се разглежда като основен процес в оформянето на емоционалното позитивно майчинско поведение [368]. Използването на ехографията по време на бременност дава възможност да се проучи влиянието на визуализацията на плода върху развитието на тази психоемоционална връзка [269] и се счита, че ранното представяне на образа на плода позволява на майката по-добре да го възприема като един “малък реален човек”. Този феномен се наблюдава при 30% от жените в първи триместър, около 63% през втори триместър и над 92% след 36 г.с. след използване на конвенционална 2D ехография. Приема се, че по-ниският процент в началните срокове на бременността може да се дължи съпътстващото неразположение у бременните [268]. През последните години повърхностното рендериране на феталното лице чрез 3D/4D ехография добива все по-голяма популярност, надхвърляща клиничното ѝ приложение, като по този начин се провокират емоции, свързани с развитието на психоемоционалната връзка между майката и плода. Влиянието върху формирането на майчино-феталната връзка с помощта на 3D ехографията е демонстрирано в редица проучвания, в това число и у нас [30, 320].

Този интерес към 3D изображения на плода съвсем логично води и до повишение на немедицинската употреба на обемната ехография в световен мащаб.

Множество специалисти и международни асоциации, работещи в областта на ехографията в медицината, и в частност акушерството и гинекологията публикуват препоръки за ограничение на немедицинската употреба на ехография. ISUOG изрично препоръчва да не се използва ехографията за получаване на “сувенирни” фотографии на плода [37, 41]. Основанието за тази препоръка е, че въпреки липсата на съобщения за увреда на човешките плодове след пренатална експозиция, ултразвукът представлява форма на енергия с потенциални вредни биологични ефекти. Неконтролируемата употреба на ултразвук без медицинска диагностична цел и вкл. 3D ехографията следва да бъде максимално ограничена [50, 69, 171, 178, 357, 406].

I.5. ТЕХНОЛОГИЧЕН НАПРЕДЪК В 3D ЕХОГРАФИЯТА

През последните 3-4 години се разработиха нови матрични трансдюсери, които подобряват резолюцията на изображенията, както и пенетрацията на ултразвуковите вълни. Това допринася за по-ранно визуализиране и пренатална диагноза на някои аномалии дори в ембрионалните стадии на развитие. Въведени са и широкоъгълни високочестотни трансвагинални трансдюсери. Подобрено е и качеството и големината на мониторите на ехографската апаратура, както и общата им ергономичност с цел улесняване на ежедневната работа.

Въвеждат се нови технологии за оптимизиране на изображенията както в конвенционалния 2D режим, така и в обемното 3D изобразяване. Комбинират се приложения, които позволяват томографско изследване в множество срезове в реално време – технология, непозната до момента.

Водещите компании за производство на ехографска апаратура се конкурират и надпреварват с различни иновативни софтуерни приложения и режими на изобразяване и рендериране на образите – *HDlive*, *eLive*, *FetoRealistic View*, *HDlive Silhouette*. Това представляват режими с виртуална осветеност, която придават изключително реалистичен вид на рендерираните повърхности в 3D/4D режими.

В ехографската апаратура се правят и първи стъпки за автоматизиране на част от измерванията, с цел намаляване на субективния фактор, зависещ от опита на изследвателя, както и с цел скъсяване на времетраенето на прегледа.

1.6. СИТУАЦИЯТА У НАС

Опитът с обемна ехография у нас е повече от 10 годишен. През 2006 година се публикува и първото научно съобщение в българската специализирана литература за приложение на обемната ехография в акушерството [21]. Редица университетски болници в страната и частни медицински центрове разполагат с такава апаратура и предлагат диагностично уточняване при проследяването на нормална бременност и при аномалии на плода. Все повече се засилва интереса и от страна на родителите към 3D ехография [30, 320].

Извършени са проучвания за приложението на 3D ехография в първи триместър [1, 22, 31], ролята на STIC във ФЕхоКГ [16,17], оценка на анатомия на феталния мозък [29], както и обзори и клинични случаи, представени с помощта на 3D УЗИ. Представени са множество доклади на национални конгреси и конференции.

В последните 5 години усилено се проучват и публикуват съобщения и проучвания за клиничното приложение на този нов метод в акушерството у нас и в международни списания. Настоящият дисертационен труд е първият обширен материал в областта на клиничното приложение на 3D ехография в акушерството.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е да се анализират някои области на клинично приложение на 3D УЗИ и да се оценят възможностите и ролята му в акушерството.

За целта са поставени следните задачи:

- 1) Да се анализира ролята на 3D ехографията като метод за оценка на анатомията на плода в първи триместър чрез придобиване на единствен 3D обем;
- 2) Да се оцени възможността за визуализация на нормалната анатомия на феталния мозък във втори триместър чрез 3D УЗИ;
- 3) Да се анализира ролята на 3D ехографията в пренаталното диагностициране на структурни аномалии на плода в първи триместър;
- 4) Да се изследва безопасността на 3D УЗИ по време на бременност като метод за образна диагностика чрез изследване на акустичните индекси;
- 5) Да се анализира отношението на бременните пациентки към 3D УЗИ по време на извършване на ехографски преглед и влиянието му върху психо-емоционалната връзка между майката и плода;

III. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ И СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА

III.1. КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Касае се за проучване върху 2290 бременни, проведено от февруари 2011 год. до декември 2014 год. в две медицински заведения – специализирана болница за активно лечение по акушерство и гинекология СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД-София и един център за първична специализирана акушеро-гинекологична помощ (медицински център “Марковс”). Клиничният материал от двете медицински звена е събиран и изследван от докторанта за период от три години и единадесет месеца като част от редовната докторантура към Медицински университет – София, Катедра Акушерство и Гинекология.

Основните критерии за включване в изследването са наличие на едноплодна жизнеспособна бременност и гестационна възраст между 11-25 г.с. Срокът на бременността е определян според ПРМ и/или данните от феталната биометрия.

За решаване на задачите и постигане на целта на проучването са изследвани общо 2290 бременни. От тях са формирани различни работни групи:

➤ От общия брой пациентки при 190 случая с едноплодна жизнеспособна бременност в срок 11-14 г.с. (без данни за структурни дефекти или клинични белези за ХЗА), е изследвана възможността за определяне на феталната анатомия в първи триместър с помощта на единствен 3D обем, анализиран след прегледа чрез специализиран софтуер (4D View, GE и SonoView Pro, Samsung Medison). Оценявано е визуализирането на отделни структури, както и на цялостен протокол, според възприетите критерии. Обсъден е разширен и кратък протокол за оценка на феталната анатомия на плода в първи триместър. Анализирани са клиничното приложение и възможности на 3D УЗИ за оценка на анатомията на плода, влиянието на фактори като начин на придобиване (ТА или ТВ), позиция на плода (напречно положение или различно от напречно),

индекс на телесна маса (ИТМ). Отделено е специално място на анализ на възможностите на 3D ехографията в първи триместър в зависимост от гестационния срок.

➤ При 204 пациентки между 18-23 г.с. е извършен анализ на анатомията на феталния мозък с предварително придобити 3D обеми. Оценката на съответните структури е извършвана на ултразвуковия апарат или чрез специализирана компютърна програма за *off-line* анализ, както е посочено по-горе. Извършен е анализ на успеваемостта на метода и визуализиране на стандартните базисни ехографски равнини на феталния мозък. Направена е оценка на времето за визуализация на структурите, както и влиянието на подхода на придобиване на обемите (през латералната фонтанела или през сагиталния шев). Изследвано е влиянието върху успеваемостта на метода на предлежанието на плода, съответно седалищно или главично. Обсъдени са предимствата и недостатъците на 3D ехографията, както и мястото на метода за оценката на мозъчната анатомия на плода през втори триместър.

➤ За постигане целта на проучването са прегледани 1476 случая с едноплодна бременност в първи триместър и са установени 33 структурни аномалии на плода. В хода на прегледа са оценявани и основните ехографски маркери за ХЗА – дебелина на НТ и наличие на носна кост. При всички случаи с пренатално диагностицирана аномалия на плода е извършвано 3D УЗИ с цел по-добро визуализиране, прецизиране и документиране на структурния дефект. Преценявана е клиничната полза от получената допълнителна 3D информация, като последната е използвана при пренаталното консултиране на родителите. Анализирани са предимствата и недостатъците на 3D ехографията при детайлизиране на структурни аномалии в първи триместър.

➤ При 280 случая с едноплодна жизнеспособна бременност е проведено УЗИ във втори триместър (18-25 г.с.). Извършен е високоспециализиран планиран ехографски преглед във втори триместър, според протокол за оценка на фетална анатомия, и е демонстриран плода чрез 3D ехография за повърхностни рендериране и визуализиране на лицето, гръбначен стълб, крайници и движения в реално време (4D). В хода на прегледа са измервани

максимално достигнатите акустични индекси (TI и MI) като маркери за безопасност на ехографското изследване. Направена е оценка на енергийните нива, достигнати по време на преглед и са анализирани факторите, които може да влияят върху акустичните индекси. Използвани са различни ехографски апарати (Accuvix V20, Medison, Voluson 730 Expert BT05, GE, Voluson 730 Expert BT08, GE и Voluson E8, GE) от висок клас, с разлика в годината на производство. Анализирани са времето за извършване на преглед и съответно употребата на различните режими на изобразяване (2D/3D/4D). Оценени са нивата на MI и TI при 2D и 3D УЗИ. След статистическа обработка са оценявани нивата на акустичните индекси в зависимост от ИТМ на пациентките, както и според вида на ехографската апаратура и година на производство.

➤ При 140 бременни жени, преминали през високоспециализиран ехографски преглед в първи и втори триместър е проведено анкетно проучване, оценяващо информираността на пациентките по отношение на различните ултразвукови методи за диагностика и визуализация (2D и 3D). Анализирано е отношението на пациентките към извършването на УЗИ и влиянието му върху психоемоционалната връзка между майката и плода. Обсъдено е мястото и значението на факторите – възраст, образование и минала акушерска анамнеза, върху познаването на различните режими на УЗИ, както и нивото на удовлетвореност и възприемане на плода като реално същество.

III.2. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

2.1. Информационни и анкетни методи

2.1.1. Информационни методи

На всички бременни в проучването е обяснявано предварително какви са възможностите и ограниченията на 2D и 3D УЗИ в зависимост от нуждите на изследването. Преди всеки ехографски преглед е вземано устно съгласие за извършването му. За целите на проучването е съставена листовка с писмена информация относно възможностите за пренатален скрининг/диагностика в първи и втори триместър на бременността.

2.1.2. Анкетен метод

Чрез анкетно проучване при 140 бременни, хоспитализирани в клиника по патология на бременността на СБАЛАГ „Майчин дом” или преминали през МЦ “Марковс” е оценена информираността по отношение на методите за образна диагностика. След първоначална анкета и писмени разяснения е изготвена коригирана анкетна карта. При наличие на допълнително възникнали въпроси са давани устни разяснения. След деклариране за пълно разбиране на предоставената информация бременните са помолени да отговорят писмено на въпроси, зададени в анонимна анкетна карта, чрез ограждане на избрания отговор. Анкетната карта по същество съдържа 11 закрити и 1 полузакрит въпроси (общо 12) (приложение 1). Частта с личните и демографските данни на бременната не се включва в този брой. Резултатите от анкетното проучване са подложени на статистическа обработка и анализ.

2.2. Клинични методи

2.2.1. Акушерска, минала и фамилна анамнеза

Снемането на акушерската, миналата и фамилната анамнеза е извършвано при всяка бременна с оглед установяване на възрастта, гестационния срок (ПРМ и ВТР) и протичането на бременността. Идентифицирани са рискови фактори за възникване на вродена аномалия на плода (предишно раждане на увредено дете, наследствени заболявания в семейството, diabetes mellitus у бременната, тератогенно въздействие и др.), като това е причина за изключване от проучването поради удължаване на прегледа и консултацията.

2.2.2. Антропометрични изследвания

За целта на проучването са събрани данни за ръст и тегло на бременните, за изчисление на ИТМ (kg/m^2). Този фактор има влияние върху множество параметри на провеждането на 2D и 3D УЗИ.

2.3. Методи за образна диагностика - ултразвуково изследване

В хода на проучването УЗИ е извършвано от общо 2 опитни ехографиста (в т.ч. и дисертанта). Използваната ехографска апаратура е от висок клас с възможности за 3D УЗИ – с ТА и ТВ обемни трансдюсери: Voluson 730 Expert BT05 (GE, USA), Voluson 730 Expert BT08 (GE, USA), Voluson E8 (GE, USA), Accuvix V20 (Medison, South Korea).

Времетраенето на УЗ преглед като цяло не надвишава повече от 25 мин. Обикновено е използван ТА достъп, като при необходимост за изпълнението целите на проучването или невъзможност за адекватно визуализиране (при установяване на миома или обезитас) е провеждано и ТВ УЗИ. При всеки изследван случай протоколът на УЗИ включва определяне на броя и жизнеспособността на плода, биометрия, оценка на феталната морфология, оценка на плацента и околоплодна течност.

Оценката на феталната морфология в *първи триместър* (11-14 г.с.) е осъществявана според протокола предложен от ISUOG [227], включващ адекватно визуализиране на феталния череп, мозъчни структури, лице, торакс, диафрагма, предна коремна стена, стомашна сянка, пикочен мехур, горни и долни крайници. Оценявана е също и локализацията и структура на плацентата. Изследването на феталното сърце е ограничавано само до установяване наличие на 4-кухинна сърдечна сянка. При подходящ етап от прегледа, при относителен фетален покой, е придобивана 3D информация от плода, която включва всички негови анатомични структури. При напречно разположен плод започва придобиване на 3D обема в сагиталната равнина. В случаите, когато позицията на плода е различна от напречна, придобиването на обема е извършвано в коронарна или коса равнина. В зависимост от индивидуалните условия за извършването на прегледа изследването е проведено трансабдоминално, а в останалите - трансвагинално. Обемният прозорец на придобиване на данните във всеки случай е достатъчно голям за включване на целия плод в обема, а ъгълът на придобиване – от 60° до 85° (с цел повишаване скоростта на придобиване).

Извършването на прегледа във **втори триместър** е по разширен протокол, в съответствие с предложените от ISUOG параметри [225,226,228] и въведените в рутинната практика на двете клинични звена медицински протоколи. В хода на прегледа, извършен чрез ТА трансдюсер, са придобивани 3D обеми от феталния мозък. Използвани са различни равнини на придобиване на образите, в зависимост от позата на плода. Придобивани са 3D обеми от феталния мозък в сивата скала (gray-scale). В зависимост от феталната позиция, стремежът е обема да се придобие в сагиталната и коронарната равнина, чрез използването на предната фонтанела (сагиталната) или метопичния шев като акустичен прозорец. Ако феталната позиция не позволява бърз достъп до тези структури и равнини, изображението се придобива в аксиалната равнина през латералната фонтанела.

Придобиване на обеми и оценка на анатомия на фетален мозък чрез аксиален подход

Сериозно затруднение за оценка на нормалната фетална анатомия на мозъка се явява постигане на определени срезове с конвенционална 2D ехография, което не винаги е възможно. През втория триместър на бременността повечето плодове заемат хоризонтална позиция. В такъв случай визуализацията на трансверзалната и коронарната равнина е лесна. При оценка нормалната анатомия на феталния мозък една от най-важните равнини на визуализация е срединната, която дава възможност да бъдат анализирани интракраниални структури като corpus callosum и вермиса на малкия мозък [387]. Визуализирането на тази равнина не винаги е лесно, няколко подхода са описани, но най-често се постига чрез ТВ ехография [228]. 3D УЗИ позволява реконструиране на срединната равнина от обеми, придобити чрез аксиален подход. Първоначално сканирането е паралелно на черепната база и трябва да е изобразен cavum septi pellucidi. Ъгълът на размах на обемната сонда от 45 градуса при сканиране във втори триместър е достатъчен, за да включи целия череп. В по-късните срокове може да достигне и до 60°. Придобиването на статичен 3D обем може да е с ниско до средно качество, за да намали

артефактите от движението на плода. След това обемът се визуализира в мултипланарен режим и коронарната равнина С изобразява срединната равнина на феталния мозък, като съществува добра корелация между срединен конвенционален 2D образ на мозъка и реконструиран 3D обем. Недостатъците на реконструирания обемен образ на срединната равнина на феталния мозък са недобро разграничаване между corpus callosum и подлежащия cavum septi pellucidi, както и акустичното засенчване на задната черепна ямка от базата на черепа. Това засенчване обичайно позволява визуализация на малкия мозък, но не и на мозъчния ствол, и затруднява цялостната оценка. Този акустичен феномен може да бъде минимализиран, ако се използва ъгъл на инсонация около 45° спрямо срединното ехо и ултразвуковия сноп преминава през латералната фонтанела. Чрез манипулиране на образите в трите взаимноперпендикулярни равнини може да се изобрази детайлно задната черепна ямка, както и коси срезове за оценка на латералните вентрикули (three-horn view), както и латерални структури като Силвиевата бразда. При тези реконструирани равнини по-качествено изобразените структури са дистално разположените от трансдюсера, тъй като проксималните са засенчени от черепните кости – ограничение, валидно и за конвенционалната 2D ехография.

Придобиване на обеми и оценка на анатомия на фетален мозък чрез сагитален или коронарен подход

Най-подходящият начин за визуализиране на коронарен или сагитален срез на феталната глава е насочване на трансдюсера към фонтанелите и черепните шевове на плода. Този подход позволява изобразяване на фини детайли на интракраниалната анатомия, особено ако се използва високочестотен ТВ трансдюсер и извършване на фетална невросонограма, която представлява по-детайлен преглед в сравнение с базисния преглед чрез аксиален ТА подход [387]. Първоначално сканирането е ориентирано през сагиталния или коронарния шев на черепа на плода. Необходим е голям ъгъл на придобиване (60-80°), за да бъдат включени всички интракраниални

структури, както и средно до високо качество. С цел получаване на този подход на сканиране е възможно да се използват и двете ръце на изследователя, за да се манипулира подходящо главата на плода. В този случай при мултипланарно изобразяване на придобития обем в равнината А и В са демонстрирани съответно сагиталната и коронарната равнина на главата (в зависимост от началната равнина на придобиване), а в равнината С е изобразена аксиалната равнина. Обемът може допълнително да бъде разглеждан чрез активиране на приложението TUI – томографско ултравуково изследване, като дебелината и броя на срезове е по избор на изследователя. Чрез този подход визуализацията на интракраниалните структури е доста по-детайлна от аксиалния подход, защото се използва големия акустичен прозорец на предната фонтанела. По-назад, сагиталната сутура е тънка и в резултат на това се появяват двустранни засенчвания. При извършване на прегледа в реално време чрез конвенционална 2D ехография това се преодолява чрез накланяне на трансдюсера в двете посоки и визуализирането на двете половини поотделно. При анализ на 3D обеми, обичайно окципиталните лобове не се визуализират. Когато се използва предната фонтанела или сагиталния шев като акустичен прозорец, фронталните и парietалните лобове на мозъка се изобразяват с големи детайли, както и субарахноидалните цистерни, *corpus callosum*, латералните вентрикули. Недостатъците на този подход са субоптималното визуализиране на далечно разположени структури като задната черепна ямка. Това може да бъде преодоляно, ако се използва като акустичен прозорец задната фонтанела.

Придобивани са различен брой 3D обеми с цел елиминиране на възможни артефакти от движение на плода или дихателни движения на бременната. При необходимост и по преценка на изследователя е активирано и приложение на *static VCI* за подобряване на изображението. В някои случаи е използвано и TUI.

При проучването на акустичните индекси по време на ехографски преглед в хода на рутинно УЗИ с демонстриране на фетални структури с 3D, изследването е проведено от един изследовател в сходни условия на

осветеност, за да се минимализират субективните отклонения във възприемането на изображенията, и съответно промените в настройките на апарата. Отчитани са промените по време на прегледа на TI и MI, изобразени на ODS (Output Display Standart) на монитора и са отчитани най-високо достигнатите стойности на индексите при различните режими на работа.

За целите на анкетното проучване ултразвуковият преглед се провежда според гореописаните стандарти. Самото ехографско изследване е извършвано по стандартен протокол и време за оценка на анатомията на плода в срока 11-14 и 18-23 г.с. в конвенционален 2D режим в рамките на 15-20 минути, като при подходящи позиция на плода и условия се преминава към 3D режим на визуализиране на лицето на плода или крайници. Пациентките могат да наблюдават прегледа успоредно с извършващия изследването или на допълнителен екран срещу тях и са им давани съответни обяснения на изображенията, които виждат.

III.3. СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

3.1. Компютърна обработка

Личните данни на бременните, резултатите от УЗ прегледи и данните по отношение на визуализация на анатомичните структури, както и стойностите на изследваните параметри са въведени в програмата за обработка на база данни - програмен продукт Microsoft Office Excel for Mac 2011 (Microsoft, USA). Получената обща база данни е обработена със същия програмен продукт.

3.2. Статистически методи

Първичните данни от проучването са дообработени със софтуерните статистически пакети SPSS for Windows v.19.0 и MS Office Excel 2010. Анализирани са с помощта на хабилитиран преподавател от катедра “Социална медицина” към Факултет по Обществено Здраве, МУ-София.

Използвани са класически статистически методи за анализ на данни и проверка на хипотези.

Данните са организирани в едномерни и многомерни таблици, и графики. Количествените параметри са представени със средни стойности и стандартни отклонения, а качествените - с относителните дялове на техните категории.

В зависимост от вида на променливата и типа на разпределението на данните е избран подходящ метод за проверката на хипотези. Приложен е t-тест на Фишер за зависими извадки или еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) при сравняване на количествени променливи със симетрично разпределение. Наличието на връзки и зависимости между изучаваните качествени променливи е проверявано с χ^2 -метода на Пирсън (Pearson Chi-Square) и еднофакторен корелационен анализ (Pearson R).

Статистическата значимост на резултатите е приемана при ниво на $p < 0,05$ при двустранен тест.

Обобщено са използвани следните методи:

- 1) Методи на дескриптивната статистика за описание и оценка на количествени променливи (средна стойност, 95% доверителен интервал, медиана, и др.);
- 2) Тест χ^2 за проверка на хипотези за наличие на зависимост между две качествени променливи;
- 3) Честотен анализ на качествени променливи;
- 4) ANOVA тест –еднофакторен дисперсионен анализ;
- 5) Fisher-Exact Test за наличие на зависимост между две качествени промени;
- 6) Корелационен анализ - параметричен коефициент на корелация по Pearson.

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV.1. ОЦЕНКА НА НОРМАЛНА ФЕТАЛНА АНАТОМИЯ В ПЪРВИ ТРИМЕСТЪР (11-14 ГЕСТАЦИОННА СЕДМИЦА) ЧРЕЗ ПРИДОБИВАНЕ НА ЕДИНСТВЕН 3D ОБЕМ ОТ ПЛОДА

Оценката на феталната анатомия, измерването на НТ и извършването на скрининг за структурни и хромозомни аномалии в първи триместър обичайно се извършва с 2D ехография. При рутинния ехографски преглед между 11 и 14 г.с. могат да се установят редица отклонения от нормалното развитие на плода. С напредъка на технологиите и придобиването на опит от страна на изследователите, вниманието към анатомичните структури се измества във все по-ранните срокове на бременността. Установено е, че с напредването на г.в. се подобрява визуализацията на структурите, както и намалява необходимостта от ТВ ехографски достъп [409]. Днес е възможно оценяването на анатомията на плода в първи триместър, освен чрез 2D да се извършва и чрез 3D ехография. В допълнение, този нов режим на изобразяване позволява оценката на анатомията да се извършва *off-line* (а не в реално време). Това съответно намалява експозицията с ултразвук на плода, който е особено чувствителен към тератогенни фактори в този период.

Целта на проучването е да се установи дали е възможно чрез еднократно придобит 3D обем да се оцени анатомията на плода в първи триместър. За целта са поставени следните задачи: 1) да се анализира възможността за оценка на отделни фетални структури в първи триместър от еднократно придобит 3D обем; 2) да се оцени изпълнението на протокол за оценка на феталната анатомия в първи триместър чрез 3D ехография; 3) да се анализират факторите, които оказват влияние върху визуализацията на анатомичните структури чрез 3D ехография в ранните срокове на бременността.

Проучването е проспективно и е проведено в медицински център “Марковс“, София от ноември 2013 година до септември 2014 година върху

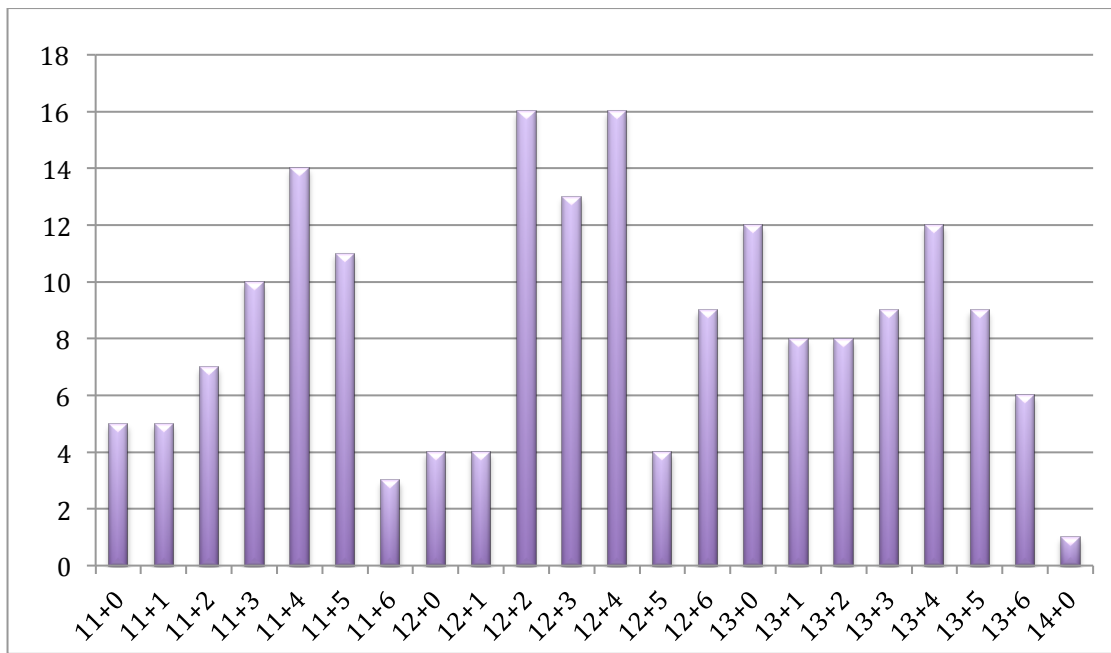
190 поредни случая с едноплодна жизнеспособна бременност между 11⁺⁰ и 14⁺⁰ г.с. В 2 случая анатомията на плода не може да бъде оценена адекватно чрез 2D и 3D ехография поради uterus myomatosus на майката, и в два случая – поради голям ИТМ на пациентките. По тези причини тези бременни отпадат от крайния анализ на данните. В проучването не са включени случаи с установени аномалии на плода. Окончателният брой на анализирани случаи е 186 пациентки с нормална едноплодна бременност. Протоколът на УЗИ в първи триместър включва определяне на броя и жизнеспособността на фетусите, биометрия, оценка на феталната морфология според протокола, описан в правилата на ISUOG (табл.4) [182, 278, 380, 401]. Оценката на носната кост и измерването на НТ на плода е извършвано според препоръките на Фондацията по Фетална медицина (ФФМ), Великобритания [312].

Средната възраст на пациентките, включени в проучването е 28.7±5.1 години, със среден ИТМ 22.2±1.8 кг/м². Общата характеристика на бременните жени и биометричните данни на плодовете е представена в табл. 6. На фиг.17 е показано разпределението на изследваните случаи според гестационния срок.

Табл. 6 Обща характеристика на включените в проучването бременни и изследваните параметри

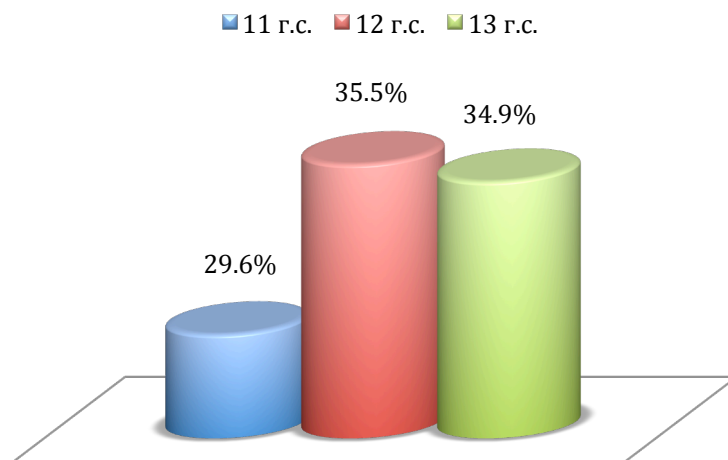
<i>Признак</i>	<i>N</i>	<i>Средна стойност</i>	<i>Стандартно отклонение</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Размах</i>
Възраст на бременните (год.)	186	28.7	5.1	19	42	23
ИТМ (кг/м ²)	186	22.2	1.8	18.8	30.1	11.3
Парието-сакрален размер (мм)	186	60.3	10.8	42	80	38
Бипариетален диаметър (мм)	186	19.7	3.12	13.5	24.9	11.4

Фиг. 17 Детайлно разпределение на случаите по гестационен срок

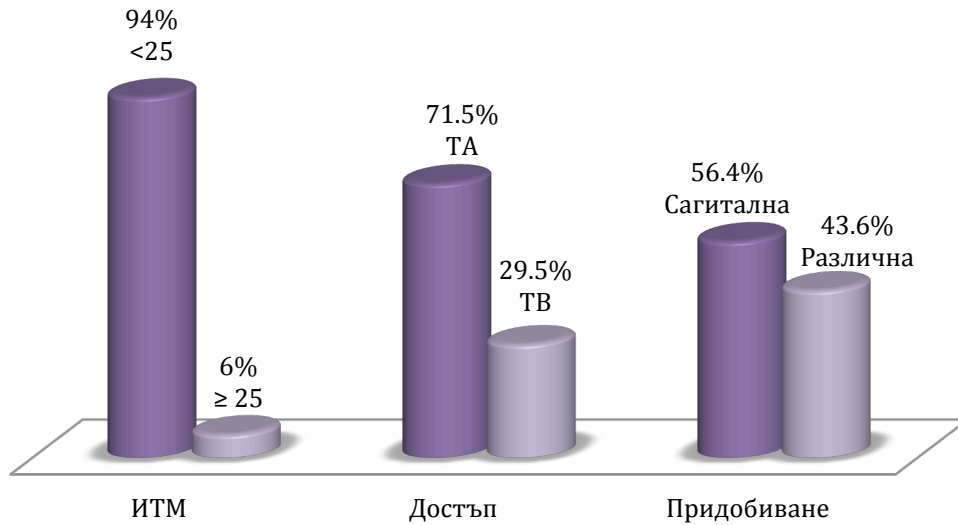


Според гестационния срок изследваните плодове са разделени на три групи: *група А* - от 11⁺⁰ до 11⁺⁶ г.с., *група Б* - от 12⁺⁰ до 12⁺⁶ г.с, и *група В* - от 13⁺⁰ до 14⁺⁰ г.с, чието разпределение е показано на фиг. 18. Пациентки с наднормено тегло (ИТМ \geq 25 кг/м²) се наблюдават в 5.9% (11/186) от случаите и допълнително са подложени на самостоятелна статистическа обработка и анализ. На фиг.19 са представени изследваните случаи по ИТМ, ехографски достъп и подход за придобиване на 3D информация.

Фиг. 18. Разпределение на случаите по гестационен срок – група А, Б и В



Фиг. 19 Разпределение на анализирани случаи по индекс на телесна маса (<25 и ≥25), ехографски достъп (ТА и ТВ) и подход за придобиване на обем (сагитална равнина и различна от сагиталната)

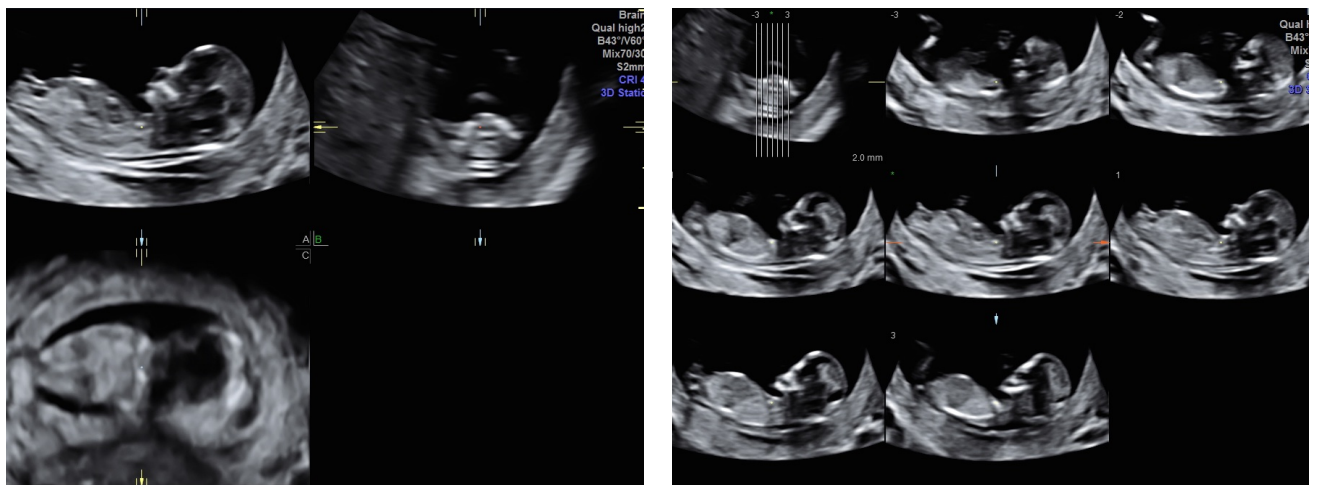


Методологично проучването е проведено по следния начин: извършван е стандартен ехографски преглед, по протоколите представени по-горе, с ехографска апаратура от висок клас с възможности за 3D УЗИ. При подходящ етап от прегледа, при относителен покой на плода, е придобиван 3D обем, който включва всички негови анатомични структури. Придобивани са между 1 и 7 обема според условията на изследването и първоначалната оценка на изображението.

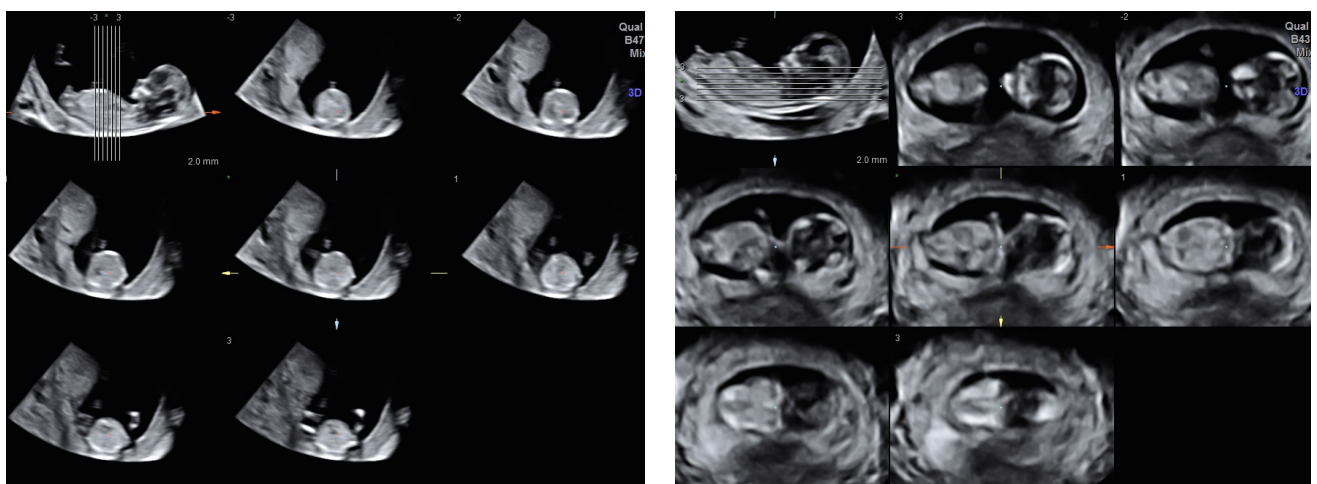
В 56.5% от придобитите и анализирани случаи (105/186) плодът е разположен напречно. При тази позиция започва придобиване на 3D обема в сагиталната равнина. В останалите 43.5% (81/186) от случаите придобиването на обема е извършвано в коронарна или коса равнина. В 71.5% от случаите (133/186) изследването е извършвано трансабдоминално, а в 28.5% (53/186) - трансвагинално. Обемният прозорец на придобиване на данните във всеки случай е достатъчно голям за включване на целия плод в обема, а ъгълът на придобиване – от 60° до 85° (с цел повишаване скоростта на придобиване). Използвани са стандартните настройки на ехографската апаратура за първи триместър. Времето за придобиване на обема е 4-6 секунди. Не е анализиран броя обеми, придобивани за постигане на най-подходящия за изследване обем. Придобитите обеми са обработвани *off-line* с помощта на софтуерна програма

(4DView, ver.10.2, GE Medical Systems) след приключване на прегледа. Оценена е възможността определени органи и структури на плода да се визуализират и определят като “видяни” от съхранената 3D информация. На фиг. 20 и 21 са демонстрирани 3D изображения, подложени на анализ чрез различни приложения (VCI, TUI).

Фиг.20 3D изображения в трите взаимноперпендикулярни равнини на плод в първи триместър, с активирани приложения VCI и TUI, демонстрирани са основни анатомични структури в лонгитудиналната равнина



Фиг.21. 3D изображения в трите взаимноперпендикулярни равнини на плод в първи триместър, с активирани приложения VCI и TUI, демонстрирани са основни анатомични структури в аксиалната (а) и коронарната равнина (б). Оценени са правилно разположение на органите (стомах и сърце от ляво), наличие на диафрагма, пикочен мехур, бъбреци.



Първоначално при оценката на феталната анатомията в първи триместър са изследвани 16 анатомични структури, според критериите на ISUOG, които са

обозначени като *пълен* или *разширен протокол* [227]. В табл. 7 са представени съответните структури и ехографските критерии за оценката им в първи триместър.

Табл.7 Визуализиране на анатомичните структури при *offline* анализ и необходимите ехографски белези за оценката им

Орган/анатомична област	Равнина на визуализиране	Ехографски белези
Череп	Трансверзална	Ехогенна заоблена структура, заобикаляща феталния мозък
Falx cerebri	Трансверзална	Срединна линия, разделяща мозъка
Хороидни плексуси	Трансверзална	Двойна структура, от двете страни на falx cerebri
Латерални вентрикули	Трансверзална	Анехогенна структура около хороидните плексуси
Уста, ретроназален триъгълник	Коронарна, кос срез	Изобразяване на триъгълник от фронталните израстъци на максила и горна челюст, интактни устни
Профил с носна кост	Сагитална	Нормална структура с носна кост
Стомах	Всяка равнина, след ротация на x-, y- и z-оста	Окръглена или овоидна анехогенна структура в корема, в лява половина
Диафрагма	Сагитална	Граница с различна ехогенност, която дели торакална от абдоминална кухина
Предна коремна стена/инсерция на пъпна връв	Трансверзална или сагитална	Мястото на прикрепване на пъпната връв към предна коремна стена е интактно от двете страни на пъпната връв
Гръбначен стълб	Сагитална	Две паралелни ивици от ехогенни точки по цялото протежение
Надлежаща кожа върху гръбначен стълб	Строго сагитална	Непрекъснатост, отделно от маточна стена
Пикочен мехур	Всяка равнина, след ротация на x-, y- и z-оста	Окръглена анехогенна структура в таза срединно разположена
Бъбреци	Всяка равнина, след ротация на x-, y- и z-оста	Симетрични хиперехогенни структури от двете страни на гръбначния стълб
Сърце	Трансверзална	Левокардия
Горни крайници	Всяка равнина, след ротация на x-, y- и z-оста	Два крайника с по три сегмента и нормална позиция и ориентация
Долни крайници	Всяка равнина, след ротация на x-, y- и z-оста	Два крайника с по три сегмента и нормална позиция и ориентация

Анализирането на по-малко на брой структури – 11 на брой според *задължителните* критерии на ISUOG и AIUM, е обозначено в настоящия дисертационен труд като *кратък протокол*.

Анализ на получените резултати

На табл. 8 са представени резултатите от визуализираните анатомични структури след анализ на придобитите 3D обеми.

Табл.8 Обобщени резултати от визуализирането на анатомичните структури

Орган/анатомична област	Брой	% на визуализация
Череп	186/186	100%
Falx cerebri	186/186	100%
Хороидни плексуси	186/186	100%
Латерални вентрикули	175/186	94.1%
Уста, ретроназален триъгълник*	142/186	76.3%
Профил с носна кост*	159/186	85.5%
Стомах	183/186	98.4%
Диафрагма*	186/186	100%
Предна коремна стена/инсерция на пъпна връв	179/186	96.2%
Гръбначен стълб	168/186	90.3%
Надлежаща кожа върху гръбначен стълб*	142/186	76.3%
Пикочен мехур	150/186	80.6%
Бъбреци*	120/186	64.5%
Сърце	170/186	91.4%
Горни крайници	172/186	92.5%
Долни крайници	167/186	89.8%

* структури, които не са включени в краткия протокол

От така представените резултати става ясно, че този подход позволява визуализиране в над 90% от случаите на повечето фетални органи и структури. Изключение правят устните и ретроназалния триъгълник, профила, подлежащата кожа върху гръбначния стълб, пикочния мехур и бъбреците, които по принцип изискват по-задълбочено и насочено търсене, както и специфични равнини на сканиране (табл. 8). По отношение на пикочния мехур резултатите са в известна степен закономерни, поради неговата цикличност на пълнене и изпразване, т.е. в рамките на относително бързото придобиване на обема е напълно възможно да се пропусне изпълването му. Анализът на данните показва, че единствен 3D обем, включващ всички анатомични области

на плода, като цяло има добра информативна и диагностична стойност за визуализиране на основните фетални органи и структури в първи триместър.

При последващия статистически анализ на данните се получават следните резултати. При разглеждане на 3D обеми по **пълния/разширен протокол**, включващ 16 анатомични структури само в 53.2% (99/186) от случаите са идентифицирани всички 16 показателя в изследвания обем. При 12.9% (24/186) от случаите са визуализирани 15 анатомични области, а в 7.5% (14/186) от обемите са отбелязани като видяни 14 показателя. Ако се приеме, че 14 или повече визуализирани анатомични области на плода в първи триместър е приемлива величина за даване на заключението “нормална фетална анатомия” за съответния гестационен срок, то тогава в над 73.4% от случаите този подход е успешен.

Използването на **краткия протокол** (задължителни структури) е свързано с подобни резултати. Всичките 11 структури са оценени като видяни в 58.1% (108/186) от случаите. Съответно, 10 структури са отбелязани като огледани в 14.5% (27/186) от обемите и 9 структури – в 12.4% (23/186) от случаите. Отново, ако се приеме, че феталната анатомия е нормална при визуализиране на 10 или повече структури, то в 72.6% (135/186) от разгледаните обеми този подход е успешен. Не се установява статистически значими разлики между двата протокола.

Извършената статистическа обработка и анализ на резултатите спрямо гестационната възраст е представена в табл. 9.

Табл.9 Визуализация по двата протокола, разпределена по гестационен срок

<i>Гестационна възраст</i>	<i>Общо</i>		<i>Пълен протокол</i>	<i>Кратък протокол</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Среден брой видяни структури</i>	<i>Среден брой видяни структури</i>
<i>11⁺⁰-11⁺⁶</i>	55	(29.6)	13.6 (85.0%)	9.5 (86.1%)
<i>12⁺⁰-12⁺⁶</i>	66	(35.5)	14.6 (91.3%)	10.2 (93.1%)
<i>13⁺⁰-14⁺⁰</i>	65	(34.9)	14.7 (92.2%)	10.4 (94.4%)
<i>Общо</i>	<i>186</i>	<i>(100)</i>	-	-

Анализът на данните показва, че съществува статистически значима разлика в броя визуализирани структури между всяка една от групите според гестационната възраст на плода, както при пълния ($p=0.017$), така и при краткия протокол ($p=0.001$). Различията са значими при сравняване резултатите в 11, 12 и 13 г.с., като най-много фетални органи и структури са визуализирани в третата група - 13⁺⁰-14⁺⁰ г.с, т.е. при най-напреднал гестационен срок. Тези данни са сходни и с данните, представени от други автори [48, 90].

Влияние на факторите индекс на телесна маса, гестационна възраст, подход за придобиване на 3D обема, достъп

В последващия статистически анализ бременните допълнително са разделени на две групи според ИТМ, съответно *група А* – ИТМ<25 кг/м² и *група Б* – с ИТМ≥25 кг/м². Данните са представени в табл.10.

Табл.10 Визуализация по двата протокола, разпределена по ИТМ

<i>ИТМ</i> (кг/м ²)	<i>Общо</i>		<i>Пълен протокол</i>	<i>Кратък протокол</i>	<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Среден брой видяни структури</i>	<i>Среден брой видяни структури</i>	
<25	175	(94.0)	14.5 (91.0%)	10.2 (92.5%)	0.001
≥25	11	(6.0)	11 (69.3%)	8.4 (76.0%)	0.001
Общо	186	(100)	-	-	

След приложен тест за проверка на хипотеза ANOVA се установява, че съществува статистически сигнификантна разлика в броя визуализирани анатомични структури в зависимост от ИТМ на бременната, както при пълния, така и при краткия протокол на изследване (и за двете групи $p=0.001$). При нормален ИТМ<25 кг/м² се визуализират 14.5 структури спрямо 11.0 при ИТМ≥25 кг/м² в хода на пълния протокол, докато съответните стойности за краткия протокол са 10.2 и 8.4.

На следващ етап са анализирани съответно използвания достъп за извършване на ехографския преглед (ТА или ТВ), както са сравнени и броя визуализирани структури при 3D обем, придобит при напречно положение на

плода и такава, в различно от напречно. Сравняването на използвания достъп за придобиване на обема (ТВ или ТА) показва, че те не се различават по броя на визуализираните анатомични структури, както при пълния ($p=0.591$), така и при краткия протокол ($p=0.848$). Данните са представени в таблица 11.

Табл.11 Визуализация по двата протокола, разпределена по вида на достъпа – ТА и ТВ

Достъп	Общо		Пълен протокол	Кратък протокол
	<i>n</i>	%	Брой видяни структури	Брой видяни структури
<i>ТА</i>	133	(71.5)	14.3 (89.4%)	10.1 (91.4%)
<i>ТВ</i>	53	(29.5)	14.5 (90.7%)	10.1 (91.8%)
<i>p-value</i>	186	(100)	$p=0.591$	$p=0.848$

Тези резултати демонстрират, че не толкова достъпа – ТА или ТВ, колкото други условия са от значение за визуализирането на структурите чрез 3D ехография. При матка в ретроверзия, неблагоприятно разположение на плода, висок ИТМ и др. изследователят преценява дали да премине към ТВ УЗИ, което е възможно да се осигури по-добра визуализация на феталните структури.

При сравняване на броя феталните структури, успешно визуализирани чрез единствен 3D обем в първи триместър според начина на придобиване на информацията – при напречно положение на плода или не (т.е. придобиване на обема в сагиталната равнина или не), обработката на данните показва, че няма статистически значима разлика между двата подхода, както при пълния, така и при краткия протокол на изследване (табл.12).

Табл.12 Визуализация по двата протокола, разпределена по начин на придобиване на обема

Придобит обем	Общо		Пълен протокол	Кратък протокол
	<i>n</i>	%	Брой видяни структури	Брой видяни структури
<i>Напречно положение на плода</i>	105	(56.5)	14.5 (90.5%)	10.0 (91.3%)
<i>Различно от напречно положение</i>	81	(43.5)	14.2 (88.8%)	10.1(91.7%)
<i>p-value</i>	186	(100)	$p=0.451$	$p=0.845$

Липсата на подобни изследвания в литературата, които подробно да анализират параметрите, оказващи влияние върху визуализирането на феталните структури чрез 3D ехография в първи триместър - ИТМ, достъп на ехографско изследване (ТА или ТВ) и начин на придобиване на обема (в сагиталната равнина или не), не позволява сравняването на резултатите от настоящето проучване с тези на други автори.

ОБСЪЖДАНЕ

Своевременната пренатална диагноза на структурните аномалии на плода понижава перинаталната заболеваемост и смъртност като намалява честотата на вродените малформации при раждане. Доказването на нормална фетална анатомия в първи триместър внася спокойствие и увереност, че бременността се развива без големи структурни аномалии. Ранното установяване на отклонения от нормата е свързано с редица предимства - по-ранно консултиране на бъдещите родители, възможност за инвазивна пренатална диагностика, информиран избор при вземане на решения и/или насочване към високоспециализиран третичен център за последващо проследяване [383]. Това обуславя и повишеното внимание към клиничното приложение на 3D УЗИ в ранните гестационни срокове.

Потенциалната роля на 3D ехография за систематично изследване на етапите на развитие на ембриона и плода в първи триместър се проучва от 90-те години на миналия век [106, 179, 376].

Едно от най-старите съобщения в научната литература за сравняване на възможностите на двата ехографски метода (2D и 3D) датира от 1997 година. След въвеждането на 3D ехографска апаратура Nata и кол. изследват 4 ембриона и 31 фетуса до 13 г.с. с помощта на 3D трансабдоминален трансдюсер, като идентифицират множество повърхностни фетални структури [204]. Авторите обобщават, че с напредване на гестационния срок, изследваните структури стават по-ясно видими и разпознаваеми. В заключение, се стига до извода, че 3D ехография има потенциал да се окаже важен метод за бъдещи изследвания върху ембриона и плода [204].

В проучване на Hull и кол. са изследвани 32 случая в първи триместър чрез 2D и 3D УЗИ. Идентифицирани са множество анатомични структури, изследвани са възможностите за измерване на различни биометрични параметри. Прави се изводът, че мултипланарното 3D изследване, макар и с някои недостатъци, значително превъзхожда 2D метод при визуализацията на анатомичните структури [218]. Това заключение, обаче, е опровергано от други автори.

През 2002 година Michailidis и кол. извършват анализ и сравнение при извършването на преглед в първи триместър между 2D и 3D ехография. Всичките анализирани 185 обема са придобити само чрез ТВ достъп. Демонстрирани са висока степен на визуализация на отделните структури. Целият протокол на изследване е възможен в 80.5% от случаите с 3D ТВ УЗИ, срещу 93.7% с конвенционална 2D ехография. Още тогава се подозират възможностите на този нов за времето си метод [291].

Fauchon et al. през 2008 година публикуват проучване върху 273 случая с едноплодна бременност в първи триместър, при които изследват възможността за оценка на парието-сакралния размер (ПСР) и НТ, както и на основните анатомични структури от единичен обем [177]. Изображенията са придобивани ТА в сагиталната равнина. Техните резултати показват почти 100% успеваемост в измерването на ПСР, респ. на НТ в 84.6% от случаите. По отношение на 10-те основни анатомични структури (според правилата на ФМФ), при анализа им поотделно се установява, че визуализацията варира между 74.4% за пикочния мехур до 98.5% за черепа, което е сходно с наблюдаваните от нас резултати. Допълнителни прилики между техните и нашите резултати се установяват по отношение на установената правопрпорционалната зависимост между увеличението на гестационния срок и степента на визуализация на структурите, както и с обратнопропорционалната зависимост с ИТМ. В заключение Fauchon et al. изтъкват, че единствен 3D обем от плода в първи триместър е подходящ както за оценка на феталната анатомия, така и за ехографския скрининг за ХЗА.

В проучване на Асипа и кол. са анализирани 109 бременности в първи

триместър, като са изследвани възможностите за визуализацията на определени основни анатомични структури на плода [48]. Изполвани са случайно придобити 3D обеми чрез ТА достъп, независимо от позицията на плода. Анализирани са поотделно 19 анатомични структури на плода. Отчетено е по-добро визуализиране с напредване на гестационния срок, което е сходно с наблюдаваните от нас резултати.

В публикация на Hıridis и кол. се съобщава за проспективно проследени 199 пациентки в първи триместър. Анализирани са определени анатомични структури чрез ТА придобити обеми от плода. В тази публикация се цитира визуализация на мозък и череп до 93.5%, гръбначен стълб – съответно 85.4%, горни и долни крайници до 88%. Авторите подчертават, че някои от структурите са визуализирани по-добре чрез 2D ехография. Например носната кост е видяна само в 62.1% от случаите с помощта на 3D УЗИ, стомахът е установен в 85.9% от случаите, съответно 57.3% за пикочен мехур. Изводите, до които достига научно-изследователския колектив е, че 3D УЗИ е полезен инструмент за оценка на феталната анатомия в първи триместър. В допълнение, методът намалява времето за експозиция на плода, както и позволява изследване при висок ИТМ. Възможно е да има случаи, обаче, при които придобитата 3D информация е недостатъчна за детайлна оценка на анатомичните структури [215].

Две години по-късно същият авторски колектив публикува обширно проучване на 1007 ниско-рискови пациентки, изследвани между 11 и 14 г.с. Извършен е анализ на данните от визуализацията на 10 анатомични структури, като е направено сравнение между 2D и 3D ехография. Публикуваните резултати демонстрират сходна прецизност на двата метода при оценката на някои параметри и структури като ПСР, анатомия на мозъка и черепа (до 96.8%), гръбначния стълб (до 89.7%), горни и долни крайници (съответно 91.1% и 87%) и коремна област (до 98.5%). Други структури, обаче, са статистически по-добре оценени с помощта на 2D УЗИ - като носна кост, стомах и пикочен мехур. Заключение е, че оценката на предварително придобити 3D обеми от плода в първи триместър чрез *off-line* анализ е

задоволителна в 75% от случаите и е възможно това да се окаже полезен скринингов метод в първи триместър [214].

През 2010 година Bhaduri и кол. публикуват проучване, при което са изследвани 100 случая с едноплодна бременност с придобити 3D обеми в първи триместър. Сравняват възможностите на 2D ехография с 3D изображения. Техните резултати са сравними с предходните цитирани проучвания. Анатомичните структури, които са оценявани са череп, латерални вентрикули и коремна стена до 100%, стомах, гръбначен стълб и крайници над 94%, бъбреци – 39%, кожа върху гръбначния стълб – до 26%. Цялостна оценка на базисната анатомия е постигната едва в 11.4% в 12 г.с., и 33.3% при 13 г.с., което е значително по-неудовлетворително от нашите резултати [90].

Michailidis и кол. описват и дискутират възможните условия, които затрудняват придобиване на качествен 3D обем за оценка на анатомията в първи триместър [291]. Авторите изтъкват като основни причини неблагоприятната позиция на плода (в 48.4% от случаите) и феталните движения по време на придобиване на обема (25.8%), които са по правило интензивни в този гестационен срок. Бързите движения на плода, освен до некачествени изображения, водят и до невъзможност за оценка на горните и долните крайници. Друг лимитиращ фактор е и намалената разделителна способност на реконструиранияте изображения, особено при структури, които са отдалечени от трансдюсера. Важно е да се отбележи, че този колектив е анализирал ТВ придобити 3D обеми, което е свързано с намалена пространствена възможност за манипулация и движения на трансдюсера. С развитието на технологиите става възможно по-бързо и качествено придобиване на обемите чрез ТА достъп, с което ще се преодолее недостатъка от по-ниската разделителна способност и движенията на плода [147]. ТВ УЗИ предоставя по-добра разделителна способност на изображението, в сравнение с ТА подход. Това, обаче, прибавя допълнително време към прегледа, а същевременно е сравнително по-неудобно за пациента. Счита се, че с подобряването на техническите параметри на ТА трансдюсери ще се преодолеят поне част от описаните ограничения. Като недостатък на метода се

изтъква и необходимостта при неуспех на визуализирането на задължителните фетални структури, да се извършва повторен ехографски преглед [90].

Подходът чрез придобиване на единствен 3D обем от целия плод в първи триместър е неадекватен за пълноценна оценка на феталното сърце [147]. Това е в противоречие с основния стремеж на съвременните подходи за пренатален скрининг и диагностика за оценка на феталните органи и структурите във възможно най-ранни гестационни срокове. Не трябва да се забравя, обаче, че за оценката на феталното сърце могат да се използват и други приложения на 3D ехографията като STIC (spatial temporal image correlation), TUI (tomographic ultrasound imaging) и др. Част от тях са добре проучени и са изготвени стандарти за оценка в първи триместър [392].

Тези недостатъци може да се преодолеят с допълнителна употреба на цветен Доплер. Възможна е идентификация на нормален кръвоток на нивото на четирикухинната сянка във феталното сърце още през първи триместър, да се визуализират големите съдове, както и броя на пъпните артерии и интактна предна коремна стена. Това увеличава честотата на диагностицираните аномалии в първи триместър [222].

Актуалността на темата се демонстрира и на последния Световен конгрес по ултразвук в акушерството и гинекология през 2014 година, където бе изнесено съобщение за сравнението на 2D и 3D измервания на биометрични показатели в първи триместър - CRL, BPD, HC, AC, FL, NT. [362].

Анализът на резултатите от това изследване и прегледът на литературата позволяват да се направи обобщение на предимствата и недостатъците на 3D ехографията в първи триместър. Основните предимства са: 1) Бързото придобиване на единичен 3D обем от информация от целия плод, което позволява манипулиране и оценка на основните фетални структури в трите основни ортогонални равнини; 2) Скъсено време за сканиране, съответно намалена експозиция на плода с високочестотен ултразвук; 3) Възможност за дигитално съхранение на образи и обеми от информация, които могат да бъдат разглеждани неограничен брой пъти от един или различни специалисти.

Ограниченията на метода са: 1) По-ниското качество на изображенията, особено в реконструираниите равнини; 2) Възможност за поява на артефакти в получената 3D информация в резултат на фетална активност в хода на придобиването на обема; 3) Необходимост от повторен преглед при наличие на неоценени анатомични структури или заподозряна аномалия на плода, установени в хода на *off-line* оценката на придобития обем.

Въз основа на така изброените предимства и недостатъци може да се обобщи, че този метод е напълно приложим за оценка на базисната фетална анатомия в първи триместър, особено в случаите с по-напреднал гестационен срок и нормален ИТМ.

Изводи

- Анатомията на плода в първи триместър може да бъде адекватно оценена чрез 3D ехография и единствен обем от целия плод.
- Придобитите 3D изображения може да бъдат манипулирани и анализирани във всяка възможна равнина на пространството.
- Бързото придобиване на 3D обем и възможността за *off-line* оценката на анатомията на плода в първи триместър намалява времето за експозиция на плода с ултразвук.
- Гестационният срок и ИТМ имат най-голямо влияние върху успеваемостта на метода и качеството на образите, като подобни на ограничения се наблюдават и при използването на конвенционална 2D ехография в първи триместър.
- Възможността за дигитално съхранение на придобитите изображения, която впоследствие може да бъде повторно и независимо анализирана от друг специалист е предимство, в сравнение с конвенционалната 2D ехография.

IV.2 ОЦЕНКА НА АНАТОМИЯТА НА ФЕТАЛНИЯ МОЗЪК ВЪВ ВТОРИ ТРИМЕСТЪР ЧРЕЗ 3D ЕХОГРАФИЯ

Изследването на феталния мозък във втори триместър е една от добре проучените области, в която 3D ехографията намира широко приложение в ежедневната клинична практика. Режимите за изобразяване и анализ на 3D обеми са разнообразни, като включват различни приложения за придобиване и подобряване качеството на изображенията [32, 43, 386]. Мултипланарното изобразяване е най-често използвания режим за оценка на феталната централна нервна система (ЦНС) [150, 235, 322].

В някои случаи оценката на нормалната фетална анатомия на мозъка чрез постигане на определени срезове с 2D ехография е затруднено. През втория триместър на бременността повечето плодове заемат лонгитудинално положение. В тези случаи визуализирането на трансверзалната и коронарната равнина е сравнително лесно. Тези равнини на изобразяване, обаче, имат множество ограничения. При оценка на нормалната анатомия на феталния мозък една от най-важните равнини на визуализация е сагиталната, която дава възможност да бъдат анализирани важни срединно разположени интракраниални структури като corpus callosum и вермиса на малкия мозък [387].

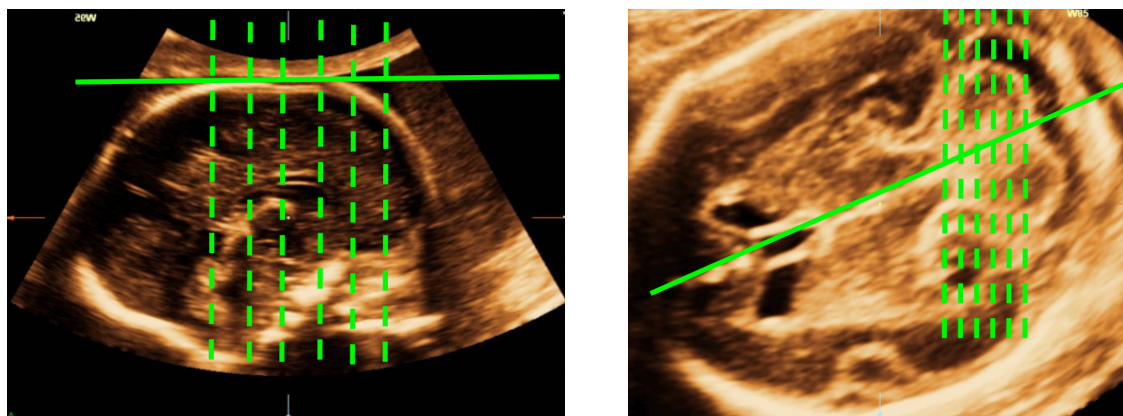
Цел на проучването е да се оцени възможността за приложение на 3D УЗИ за извършване на базисна и детайлна невросонография във втори триместър на бременността. За целта са поставени следните задачи: 1) да се оцени възможността за визуализация на определени анатомични структури и стандартни равнини от предварително придобити 3D обеми на феталния мозък; 2) да се оцени влиянието на факторите подход на придобиване и предлежание на плода; 3) да се анализира времето за придобиване пост-обработка на придобитите 3D обеми за базисна и детайлна разширена невросонография.

Проведено е проспективно проучване, проведено между 01.06.2013 и 01.05.2014 година в СБАЛАГ "Майчин дом" и АГПСМП АГ „Марковс”,

София. Използвани са два ехографски апарата от висок клас (Acuson V20, Medison и Voluson 730 Expert, GE) с възможности за 3D ехография. Изследвани са 204 случая с едноплодна бременност по време на ехографски преглед във втори триместър (18-23 г.с.). От проучването са изключени пациентки с многоплодна бременност, както и с плодове с установени вродени аномалии или повишен риск от проведен БХСС за ХЗА.

В хода на прегледа, извършен чрез ТА трансдюсер, са придобити 3D обеми от феталния мозък и изображенията са анализирани от двама обучени специалисти на по-късен етап. Използвани са различни равнини на придобиване на образите, в зависимост от положението на плода. Подходите са демонстрирани на фиг.22 и са описани в методите на провеждане на ехографското изследване.

Фиг.22 Подходи за придобиване на обем от феталния мозък – а – сагитален подход през предната фонтанела, б – аксиален подход през латералната фонтанела



Придобивани са 3D обеми от феталния мозък в сивата скала (gray-scale). В зависимост от феталната позиция, стремежът е обемът да се придобие в сагиталната и коронарната равнина, чрез използването на предната фонтанела (сагиталната) или метопичния шев като акустичен прозорец (фиг.22а). Ако феталната позиция не позволява бърз достъп до тези структури и равнини, изображението се придобива в аксиалната равнина през латералната фонтанела (фиг.22б). Ъгълът на придобиване е 45° и трябва да бъде включен целия фетален мозък и череп в обема. Това е извършвано неколккратно с цел елиминиране на възможни артефакти от движение на плода или дихателни

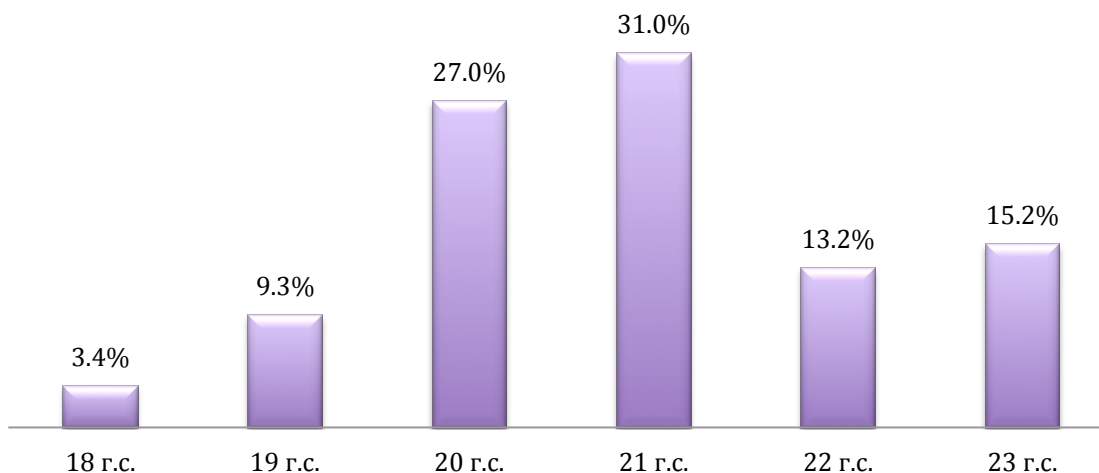
движения на бременната. Прегледът не е удължаван като времетраене извън възприетия за работа стандартен протокол. Последва съхранение на прегледите на дигитален носител. Пост-обработката и анализът на данните е извършен чрез специален софтуер на персонален компютър. Всеки преглед е изследван от един от изследователите анонимно.

Използван е систематичен подход към ориентирането на данните в мултипланарен режим за постигане на стандартна ориентация на ортогоналните равнини, независимо от равнината на придобиване. Обемите са изследвани във всички възможни равнини за извършване на базисния преглед на феталния мозък, както и за идентифициране на определени структури от детайлната невросонография. При необходимост и по преценка на изследователя е активирано и приложение на статично обемно-контрастно изобразяване (*static VCI*) за подобряване на изображението. В някои случаи е използвано и TUI.

Като качествени са оценени 93.1% от придобитите обеми (190/204) и са подложени на краен анализ и статистическа обработка. В табл. 13 и фиг. 23 са представени основните характеристики на включените в проучването пациентки.

Табл.13 Обща характеристика на включените в проучването бременни и изследваните параметри

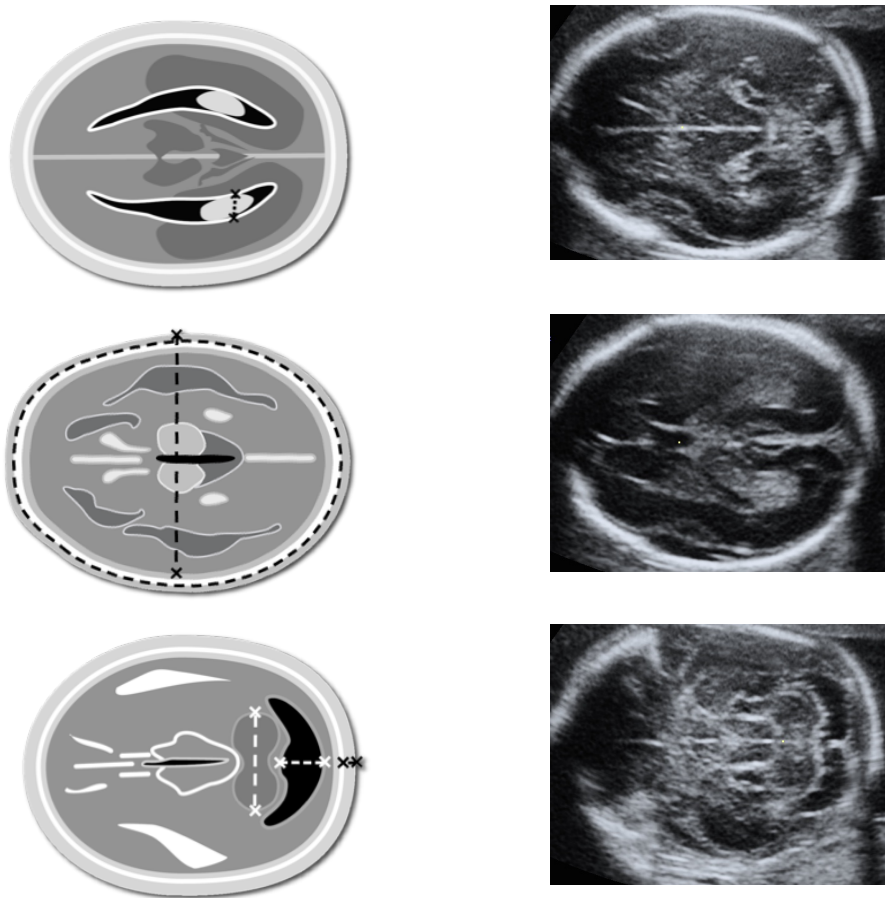
<i>Признак</i>	<i>N</i>	<i>Средна стойност</i>	<i>Стандартно отклонение</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Размах</i>
Възраст на бременните (год.)	190	29.8	5.2	19	43	54
Гестационна възраст (г.с.)	190	20.9	1.3	18	23	5
Брой придобити 3D обеми	190	5.6	1.1	3	8	3
Време за придобиване на 3D обеми (min)	190	2.03	0.75	1	4	3
Време за анализ 3D обеми (min)	190	5.93	1.21	3	8	5

Фиг.23 Детайлно разпределение на изследваните случаи по гестационен срок

60.5% от плодовете в проучването (115/190) са в седалищно предлежание в момента на прегледа, а 39.5% (75/190) – в главично предлежание. Първоначално е направен опит за придобиване на обеми чрез аксиален подход през латералната фонтанела, като в 83.7% от случаите или 159/190 са оценени като качествени. В 55.8% (106/190) от случаите е придобит чрез сагитален подход през предната фонтанела/метопичния шев, т.е. при подходяща позиция на плода, най-често при седалищно предлежание са придобивани и чрез двата подхода, затова надвишават общия брой включени пациентки. В тези случаи са анализирани 3D обемите, които са оценени като най-качествени, независимо от начина на придобиване. На покъсен етап са оценени факторите предлежание на плода и подход за придобиване на 3D обема.

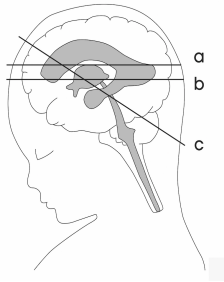
Чрез специализиран софтуер е извършена ориентация на съхранените 3D обеми според стандартите за оценка на мозъчни структури и мултипланарно изобразяване на основните равнини, показани на фиг. 24 и 25 схематично.

Фиг.24 Трите аксиални равнини за оценка на феталния мозък – схематично представяне на трансталамична, трансвентрикуларна, трансцеребеларна равнина и съответните 3D ехографски образи



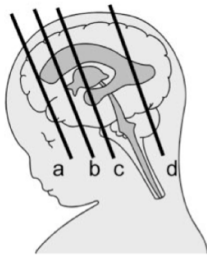
На фиг. 26 са представени интерфейса на използвания софтуер с големи възможности за ориентация и манипулации, както и постигнато изображение чрез преместване на референтната точка в обема, като се поставя на даден обект.

Фиг.25 Аксиална, коронарна и сагитална равнина на феталния мозък – схематично представяне



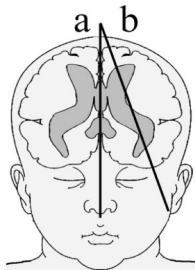
Схематично представяне на аксиална равнина на феталния мозък:

- a – трансвентрикуларна,
- b – трансталамична,
- c - трансцеребеларна



Схематично представяне на коронарна равнина на феталния мозък:

- a – трансфронтална,
- b – транскаудална,
- c – трансвентрикуларна,
- d - трансцеребеларна



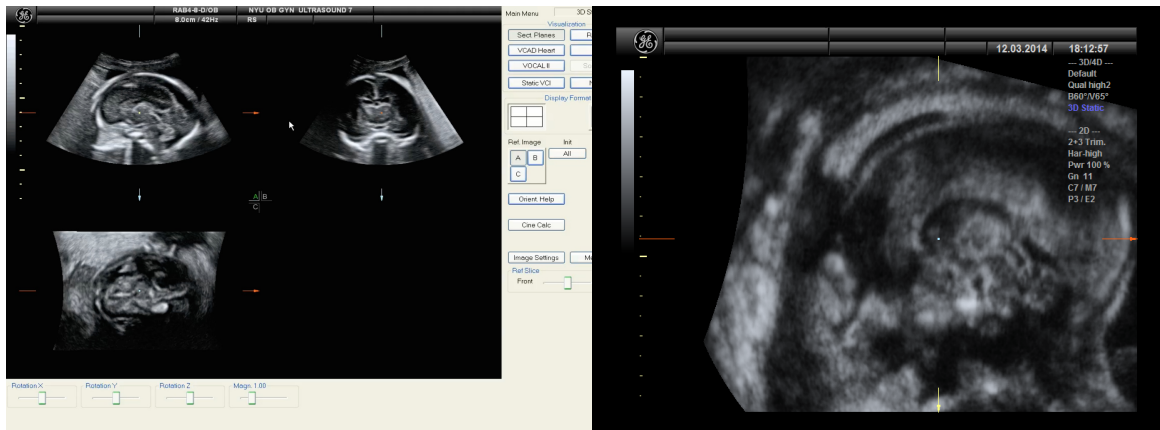
Схематично представяне на сагитална равнина на феталния мозък:

- a – срединна,
- b – парасагитална

Диагностичната визуализация на отделните мозъчни структури е отбелязвана в предварително изготвен протокол. Всяка една от тези структури е анализирана като видяна, ако може категорично да се изобрази според възприетите критерии.

Анализирано е допълнителното време, което се добавя към времетраенето на прегледа, както и времето за анализа на придобития 3D обем.

Фиг.26 а - Софтуер за off-line обработка на 3D изображения – 4DView, б - Изображение на срединните структури на фетален мозък, след off-line обработка на изображението. Визуализира се corpus callosum и vermis



Анализ на резултатите като цяло

В табл. 14 са демонстрирани броя случаи и проценти, в които от придобития 3D обем са визуализирани съответните равнини, според изискванията за тяхна оценка. Видно е, че резултатите са между 83.2% и 97.3%, което вероятно се дължи основната цел на проучването, а именно детайлизиране на анатомични структури на феталния мозък, а не съответните равнини.

След това са анализирани 18 мозъчни структури и биометрични параметъра, които са оценявани от изследователите като визуализирани (“видяни”) или не. В табл. 15 са показани тези структури, и биометричните параметри на феталния череп. Освен базисните анатомични структури са идентифицирани и допълнителни структури, които са част от детайлния преглед на феталния мозък (част от фетална невросонограма).

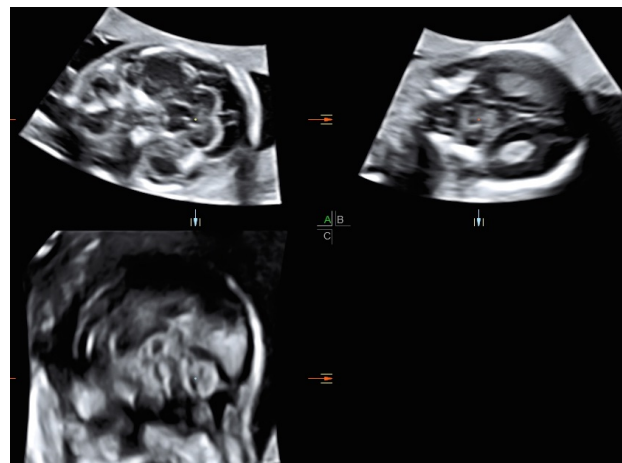
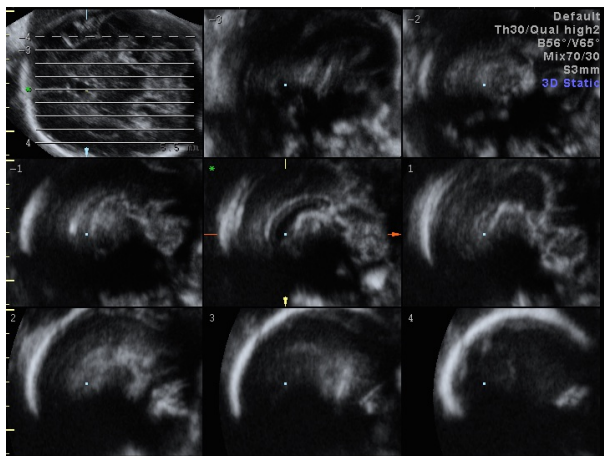
На фиг. 27 и 28 са представени статични 3D изображения на анатомични области от феталния мозък във втори триместър. Софтуерните приложения предлагат възможност за ориентиране на образите във всички възможни равнини и проекции, което позволява оценка на отделните мозъчни структури.

Софтуерните приложения предлагат възможност за ориентиране на образите във всички възможни равнини и проекции, което позволява оценка на отделните мозъчни структури.

Табл.14 Равнините, които са визуализирани от обемите и са демонстрирани случаите, в които това е възможно (n=190)

<i>Равнина</i>	<i>Брой случаи с визуализирани равнини</i>	<i>Процент</i>
Аксиална равнина		
<i>Трансвентрикуларна</i>	185/190	97.3%
<i>Трансталамична</i>	185/190	97.3%
<i>Трансцеребеларна</i>	177/190	93%
Коронарна равнина		
<i>Трансфронтална</i>	170/190	89.4%
<i>Транскаудална</i>	174/190	91.5%
<i>Трансвентрикуларна</i>	160/190	84.2%
<i>Трансцеребеларна</i>	158/190	83.2%
Сагитална равнина		
<i>Срединна</i>	114/190	86%
<i>Парасагитална</i>	103/190	78%

Фиг.27 а – Представени са възможности за визуализиране на структури в срединната равнина като corpus callosum, vermis cerebelli, използвано е приложение TUI, б – 3D визуализация на фетален мозък при първоначално придобиване през латерална фонтанела, с активиран VCI



Фиг.28 а – Визуализиране на мозъчни структури на плода - придобиване през предната фонтанела, с активиран VCI b – с активиран режим TUI

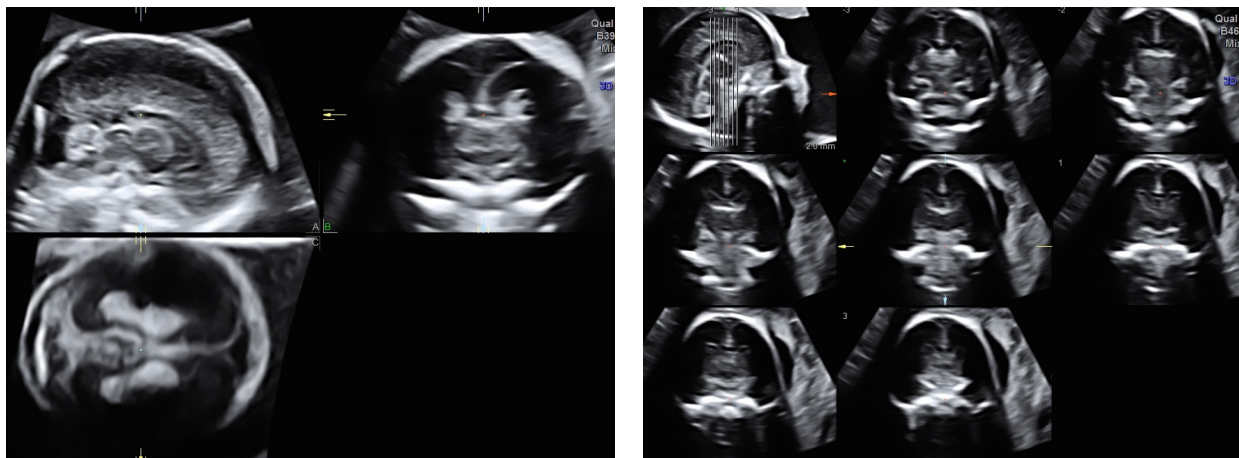


Табл.15 Мозъчни структури и параметри на фетална биометрия, които са оценявани *off-line*

<i>Биометричен параметър/структура</i>	<i>Брой визуализирани</i>	<i>% визуализирани</i>
Бипариетален диаметър	190/190	100%
Фронтно-окципитален диаметър	190/190	100%
Главична обиколка	190/190	100%
Cavum septi pellucidi	188/190	98.9%
Таламус	190/190	100%
Хориоидни плексуси	190/190	100%
Латерални вентрикули	186/190	97.9%
Falx cerebri	190/190	100%
Cerebellum	176/190	92.6%
Cisterna magna	172/190	90.5%
Нухална гънка	160/190	84.2%
Corpus callosum*	183/190	96.3%
Трето мозъчно стомахче*	179/190	94.2%
Четвърто мозъчно стомахче*	165/190	86.8%
Вермис – сагитална равнина*	173/190	91.1%
Силвиева бразда*	184/190	96.8%
Предни рога на вентрикули*	175/190	92.1%
Задни рога на вентрикули*	174/190	91.6%

*- елементи от детайлната невросонография [228]

Изобразяването на 3D обемите в мултипланарен режим е постигнато във всички случаи, оценени като качествени за оценка на мозъчни структури. В таблица 14 са изложени резултатите от постигане на желаните равнини чрез *off-line* анализ на предварително придобити 3D обеми от фетален мозък при ехографски преглед във втори триместър (83.1-97.3%). Тези равнини са стандартни срезове, в които се оценяват или измерват структури и/или показатели на феталния мозък. От резултатите е видно, че процентът на ориентиране на образите в тези равнини е задоволително висок, което позволява използването на тези 3D обеми за оценка на фетална анатомия, както и за измерване на бипариетален диаметър, главична обиколка, малкомозъчен диаметър, ширина на латерални вентрикули и др.

В таблица 15 са демонстрирани структурите на феталния мозък и параметрите на биометрията, които са оценявани. 10 от 11-те структури, част от базисната оценка на феталния мозък, са визуализирани отлично в 90.5-100% от случаите. Единствено нухалната гънка в 15.8% от случаите (30/190) не е била изобразявана според правилата за оценка и измерването ѝ. От останалите структури също се демонстрира добра визуализация (81-99%) на структури, които не винаги може да се изобразят чрез 2D ехография, особено при неблагоприятни пози на плода, което прави 3D подхода подходящ за оценка на анатомията на феталния мозък.

Анализ на резултатите спрямо начин на придобиване на 3D обема и предлежание на плода.

Броят придобити 3D обеми от феталния мозък при дадена пациентка е средно 5.6 ± 1.1 (между 3 и 8), времето за придобиване на 3D обема отнема средно 2.03 ± 0.75 мин, а времето за анализ на обемите – 5.93 ± 1.21 мин (табл.12).

При анализ на резултатите спрямо предлежанието на плода – седалищно или главично, не се установиха статистически значими разлики в броя придобити 3D обеми, времето за придобиване, както и за последващия анализ на обемите. Обобщените резултати са демонстрирани в табл. 16.

Табл.16 Описание на характеристики спрямо предлежанието на плода

<i>Признак</i>	<i>Главично предлежание</i>	<i>Седалищно предлежание</i>	<i>Значимост p</i>
<i>Брой случаи</i>	75	115	
<i>Брой придобити обеми</i>	5.60±0.97	5.60±1.21	1.000
<i>Време за 3D придобиване (min)</i>	1.99±0.81	2.06±0.70	0.505
<i>Време за offline анализ (min)</i>	5.99±1.19	5.89±1.23	0.580

При всички пациентки е придобит 3D обем от аксиална равнина (подход от латерална фонтанела като акустичен прозорец), докато само при подходящи позиции е придобиван от сагитална равнина с предната фонтанела/метопичния шев като акустичен прозорец. Това се дължи на затрудненията за придобиване на тези равнини при главично предлежание на плода, и/или продължителното задържане на тази позиция на главата на плода в хода на прегледа. При плодове в седалищно предлежание, които представляват 60.5% от случаите (115/190), придобиването на образите е възможно чрез всички подходи.

На последващ анализ са подложени даните от 3D обемите, които са оценени като най-качествени за визуализация на анатомичните структури на феталния мозък – съответно 55.8% (106/190), придобити чрез аксиален подход и 44.2% (84/190) от обемите – в сагиталната равнина. Данните са представени на табл. 17.

Табл.17 Описание на характеристики спрямо предлежанието на плода

<i>Подход на придобиване</i>	<i>Брой случаи</i>	<i>Брой обеми</i>	<i>Време за придобиване на 3D обем (min)</i>	<i>Време за offline анализ (min)</i>
<i>Аксиален подход</i>	106	5.58±1.09	2.03±0.77	6.01±1.19
<i>Сагитален подход</i>	84	5.68±1.28	2.06±0.63	5.52±1.26
<i>Значимост</i>		0.674	0.790	0.039

Не се откриват статистически значими разлики при анализ на данните спрямо начина на придобиване на обема – аксиален подход през латералната фонтанела или сагитален подход през предната фонтанела/метопичния шев.

Единствено във времето за *off-line* анализ на 3D обеми, придобити чрез сагитален подход се наблюдава разлика със статистическа значимост - средно 5.52 мин в сравнение с 6.01 мин ($p=0.039$), което вероятно се дължи на факта, че срединно разположените мозъчни структури на плода се визуализират най-добре и бързо при сагитално придобит обем (през предната фонтанела).

При анатомичните структури на феталния мозък, които не бяха визуализирани в 100% от случаите, допълнително се анализираха факторите предлежание на плода и подход на придобиване на 3D обемите. Резултатите за част от анализирани структури нямат статистическа достоверност, поради малкия брой случаи, в които не са видяни, затова данните са единствено дескриптивни.

От съществено значение е, че статистически значима зависимост от начина на придобиване на обема и предлежанието на плода се наблюдава при анатомичните структури, разположени в задно-черепната мозъчна ямка – cerebellum, vermis cerebelli, cisterna magna и нухална гънка. След извършване на Fisher's Exact Test, е демонстрирана статистически валидна разлика ($p=0.001$). Наблюдават се съществени различия във визуализирането на cerebellum в зависимост от предлежанието на плода, като главичното предлежание е по-благоприятно (FET $p=0.05$), което е на границите на статистическата достоверност. Подобна зависимост се наблюдава и при използване на аксиален подход за визуализация на малкия мозък - визуализира се съществено по-добре ($p=0,001$).

От представените резултати е видно, че за визуализирането на мозъчните структури, необходими за базисен преглед на феталния мозък най-подходящ е **аксиалния подход** на придобиване на обема чрез задната латерална фонтанела. За извършването на детайлна невросонография, която включва подробно срединни мозъчни структури на плода, **сагиталното придобиване на обема** през предната фонтанела изпълнява критериите за оценка на нормалната мозъчна анатомия. Данните са демонстрирани описателно в табл. 18.

Табл.18 Описание на влиянието на подход на придобиване на 3D обема и предлежание на плода върху неуспеха на метода

<i>Анатомична структура</i>	<i>Брой невидяни</i>	<i>Подход на придобиване</i>		<i>Предлежание на плода</i>	
		<i>Аксиален</i>	<i>Сагитален</i>	<i>Главично</i>	<i>Седалище</i>
<i>CSP</i>	2	2	-	2	-
<i>Латерални вентрикули</i>	4	3	1	3	2
<i>Cerebellum</i>	14	6	8	2	12
<i>Cisterna magna</i>	18	6	12	3	15
<i>Нухална гънка</i>	30	5	25	6	24
<i>Corpus callosum</i>	7	7	-	3	4
<i>Трето мозъчно стомахче</i>	11	9	2	-	11
<i>Четвърто мозъчно стомахче</i>	25	6	19	4	21
<i>Vermis cerebelli</i>	17	3	14	4	13
<i>Силвиева бразда</i>	6	3	3	1	5
<i>Предни рога на вентрикули</i>	15	15	-	11	4
<i>Задни рога на вентрикули</i>	16	4	12	2	14

Следователно за оптималното визуализиране на структурите на феталния мозък чрез 3D УЗИ трябва да се използват и двата подхода. Това позволява изобразяване и оценяване на всички анатомични обекти от мозъка на плода във всяка една равнина.

ОБСЪЖДАНЕ

Ехография е най-често използвания метод за оценка на фетална анатомия. Широко възприето е, че резултатите и интерпретацията им са в зависимост от времето, отделено за преглед и квалификацията на извършващия прегледа. Едно от най-големите затруднения при 2D УЗИ се основава на неблагоприятно разположение на плода и труден достъп до структурите, обект на интерес.

Вродените аномалии на ЦНС на плода са едни от най-честите аномалии и поради тази причина ехографската оценка на феталния мозък играе основна роля в пренаталната диагностика на тези състояния [228]. Водещите

международни асоциации в областта на ултразвуковата диагностика – Американският институт по ултразвук в медицината (American Institute of Ultrasound in Medicine - AIUM) и Международната асоциация по ултразвук в акушерството и гинекологията (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology – ISUOG) публикуват практически протоколи за рутинно изследване на феталния мозък през втори триместър, така наречения базисен преглед на мозъка [49, 228]. Тези протоколи се основават на трансабдоминална оценка на трите аксиални равнини на феталния мозък (трансвентрикуларна, трансталамична и трансцеребеларна) (фиг.24). С тяхна помощ е възможна оценката на множество структури, както и формата на феталната глава, *falx cerebri*, *cavum septi pellucidi* (CSP), латералните вентрикули, малък мозък и *cisterna magna*. Включват се и измервания на бипариетален диаметър (BPD), главична обиколка (НС), ширина на задните рога на латералните вентрикули, малкомозъчен диаметър и др. Детайлен преглед на феталния мозък, т.нар. детайлна невросонография се извършва от експерти, с помощта на високочестотни ТВ трансдюсери и има по-голяма диагностична възможност на визуализация на различни мозъчни структури, в сравнение с базисния преглед. Извършва се при повишен риск от мозъчни аномалии и съмнения за отклонения от нормата в хода на ехографския преглед [387].

От вече две десетилетия 3D УЗИ представлява област на интерес и клинично изследване в акушерството и гинекологията. Бързият напредък на технологиите прави достъпен и широко разпространен този метод [263].

Приложението на 3D ехографията за оценка на феталния мозък е описано от няколко изследователски групи [235, 297, 298, 322, 385, 418.]. Има сериозни научно-базирани доказателства, че едно от основните приложения на 3D УЗИ е именно при оценката на мозъчната анатомия на плода, *off-line* анализ и визуализиране едновременно на структури в трите взаимно перпендикулярни равнини. В допълнение, този режим позволява ревизиране на изображенията на по-късен етап и дори придобиване на допълнителни 3D образи, след приключване на прегледа [108]. Референтната точка, която е

пресечната точка в трите взаимноперпендикулярни равнини, може да се премества едновременно в 3D обема с цел улеснение на идентификацията на специфични структури.

Изобразяването на мозъчните структури на плода мултипланарно в различни равнини позволява изучаването на мозъчната анатомия в детайли, чрез манипулиране на образите в трите класически равнини (коронарна, сагитална и аксиална) едновременно, което е невъзможно с 2D ехографията. [296]. Има множество публикации в научната литература, в които се съобщава за ползата от 3D УЗИ при пренатална диагноза на различни мозъчни аномалии, както и оценка на срединните структури на феталния мозък и задната черепна ямка [150, 235, 297, 316, 322, 385], за оценка на мозъчната васкуларизация при комбинирана употреба на цветен Доплер [212], както и при изучаване на мозъчната анатомия в ранни срокове на бременността – първи триместър [94, 95, 96].

Резултатите от нашето проучване показват, че анализирането на 3D обеми чрез специален софтуер *off-line* е възможно да се прилага за идентификация на всички структури, необходими за извършване на основен базисен преглед на феталния мозък във втори триместър и интракраниална биометрия. Както демонстрираме, възможна е и оценка на някои структури, включени в протоколите за разширена детайлна невросонограма. Комбинирането на двата подхода на придобиване – аксиален през латерална фонтанела и сагитален през предната фонтанела оптимизира онагледяването на мозъчните структури.

Само в 6.8% от първоначално изследваните случаи (14/204) не са придобити качествени 3D обеми от феталния мозък. Причините са разнообразни: фетални движения по време на придобиване на образа, ниско качество на изходния 2D образ поради лоши условия на сканиране, недостатъчно голям акустичен прозорец на придобиването на образа, а както е видно от горепосочените резултати – и различно от главично предлежание. Този подход е полезен и за изобразяване на структурите от срединната част на мозъка като corpus callosum, vermis, а това е много важно, поради факта, че те

като цяло не винаги са достъпни чрез конвенционална 2D ехография или изисква много време за промяна на позицията на плода или ТВ подход.

Едно от предимствата на този метод е възможността да се разглежда информацията от целия мозък в трите перпендикулярни равнини, чрез навигиране в обема данни и да се изобразява в множество равнини, подобно на томограф, на срезове с различна дебелина (TUI). Допълнително чрез софтуерни приложения образа може да се подобрява, като се увеличава контраста и намаляват артефактите (VCI).

От нашите резултати става видно, че изобразяването и оценката на вентрикулната система на феталния мозък е възможно в голям процент от изследваните 3D обеми. Със задоволителна степен на идентификация и качествена визуализация е и вермиса на малкия мозък, което е сходно и с резултати на други автори [418].

В опитни ръце, анализът на качествени 3D обеми от феталния мозък е бърз и продуктивен процес. Употребата на 3D УЗИ за оценка на фетална анатомия на мозъка е описана в литературата, като нашите резултати са близки до тези на други автори [150, 297, 322, 385]. В зависимост от позицията на плода, оценката на срединните структури на мозъка чрез 2D ехография може да е затруднено, като в помощ тук идва 3D УЗИ и мултипланарно изобразяване на данните. Чрез някои софтуерни приложения като VCI и TUI може да се подобри изображението и да се получи детайлен образ, с произволно избрана дебелина на срезове.

Употребата на 3D ехографията в областта на акушерството неоспоримо нараства през последните години. Разбира се, необходими са много изследвания и проучвания, за да се докаже ползата на този метод в пренаталната диагноза на фетални аномалии. Съществува единомислие за някои предимства, като например улесняване на ехографския преглед, и най-вече съхраняване на данни и с цел обучение и повишаване на квалификацията. Към настоящия момент, 2D УЗИ е основният метод за оценка и диагноза на анатомията на плода по множество причини.

По отношение на феталната мозъчна анатомия 3D УЗИ е в помощ като позволява придобиване на информация от равнини, различни от изходните спрямо ъгъла на инсонация. Трябва да се отбележи, че 3D ехография няма как да надмине физичните ограничения на ултразвука и реконструираниите изображения са с по-ниско качество от изображения, придобити директно, затова образите трябва да бъдат разглеждани и оценявани с тази особеност [272, 322]. Поради този факт, извършената от експерт детайлна невросонография, при необходимост и ТВ УЗИ, позволява по-добра разделителна способност на изображенията на анатомичните детайли, което може да е от изключителна важност при отклонения от нормалната анатомия. Независимо от това, реконструираниите равнини могат да бъдат използвани за бърза оценка на нормалната анатомия на феталния мозък във втори триместър, както и за детайлен преглед, когато структурите не могат да бъдат изобразени директно чрез конвенционална 2D ехография. Не на последно място, съхраняването на информацията по този начин е предимство, което 2D ехографията не притежава.

Изводи

- Систематичният ехографски подход на придобиване и ориентиране на 3D обеми от феталния мозък дава възможност за идентификация и оценка на определени мозъчни структури.
- Обемната 3D ехографията подпомага извършването на стандартна базисна оценка на феталния мозък, интракраниална биометрия и детайлна насочена фетална невросонография.
- Методът позволява лесна и бърза визуализация на феталния мозък във втори триместър и има предимства като съхранение на информация и обучение на специалисти.

IV.3 ПРЕНАТАЛНА ДИАГНОЗА НА СТРУКТУРНИ АНОМАЛИИ НА ПЛОДА ЧРЕЗ 3D УЗИ В ПЪРВИ ТРИМЕСТЪР

Повишеният интерес към възможностите за пренатална диагностика на фетални аномалии, възможността за диагностициране на все по-голям брой структурни аномалии на плода в ранните гестационни срокове, натрупването на опит от страна на изследващите и развитието на ехографската апаратура постави като особено актуален въпроса за мястото и значението на УЗИ между 11-14 г.с. Ехографският преглед обикновено включва определяне на виталността и броя на фетусите, биометрия, както и анализ на най-важните фетални органи и системи, в т.ч. на плацентата и пъпната връв. Основната цел е да се изключат или диагностицират големите структурни аномалии на плода [373]. В допълнение, се прави оценка и на ехографските признаци за хромозомни аномалии (ХЗА) – НТ и носна кост, както и на някои по-нови маркери като Доплерово изследване на ductus venosus, трикуспидална регургитация, фронтно-максиларен ъгъл, ретроназален триъгълник и др. [312, 361]. С напредването на технологиите 3D УЗИ постепенно навлиза в акушеро-гинекологичната практика в редица центрове по света и у нас [6, 21, 221]. Препоръките на ISUOG гласят, че ролята на 3D ехографията при рутинния ултразвуков преглед в първи триместър не е добре изяснена, защото пространствената разделителна способност не е толкова висока, колкото на 2D УЗИ. Това твърдение, обаче, се променя непрекъснато с развитието на новите технологии в ехографските апарати и трансдюсери. В опитни ръце този метод може да спомогне за оценка на аномалии, най-вече засягащи повърхностни структури [90].

Цел на проучването е да се оценят възможностите на 3D УЗИ в първи триместър по отношение на пренаталното диагностициране на структурните аномалии на плода в първи триместър. За целта са поставени следните задачи: 1) да се направи анализ на пренатално диагностицираните случаи на фетални аномалии чрез 3D УЗИ; 2) да се оценят предимствата, ограниченията и недостатъците на метода.

Касае се за проспективно проучване върху 1476 поредно преминали пациентки с едноплодна жизнеспособна бременност между 11⁺⁰-14⁺⁰ г.с., проведено на територията на СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София и АГПСМП АГ „Марковс” с ехографска апаратура от висок клас – Voluson 730 Expert (GE Healthcare US) и Accuvix V20 (Medison). Извършвана е оценка на виталитета, броя фетуси и е определян гестационния срок чрез фетална биометрия (ПСР). Във всеки случай чрез 2D УЗИ е правена оценка на феталната анатомия с цел изключване на големите структурни аномалии на плода по предварително изготвен протокол. При всички случаи с пренатално диагностицирана структурна аномалия на плода е извършвано и 3D УЗИ с цел по-добро визуализиране, прецизиране и документиране на дефекта. Преценявана е клиничната полза от получената допълнителна 3D информация, като последната е използвана при пренаталното консултиране на родителите.

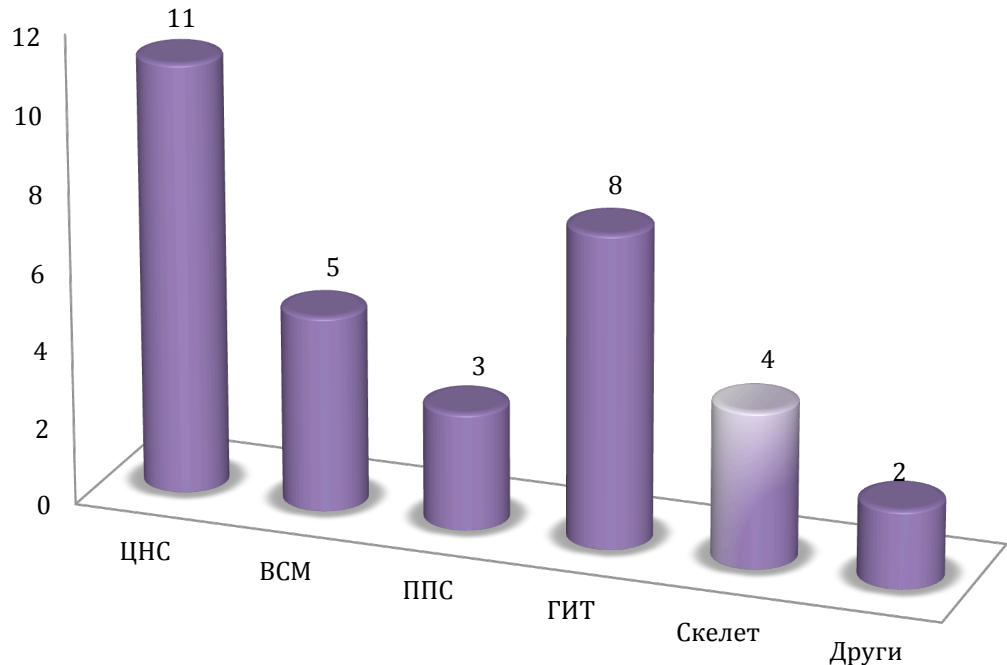
На табл. 19 е показана общата характеристика на случаите от проучването по възраст на бременната, гестационен срок, ПСР и НТ.

Табл. 19 Обща характеристика на включените в проучването бременни и изследваните параметри

Признак	N	Средна стойност	95% доверителен		Минимум	Максимум	Размах
			Долна	Горна			
Възраст (год.)	1467	31.5	31.0	31.9	19	45	26
Гестационна възраст (г.с.)	1467	12.2	12.1	12.3	11	14	3
ПСР (мм)	1467	64.8	63.7	65.9	44	84	40
НТ (мм)	1467	1.49	1.44	1.54	0.1	7.9	7.8

За периода на проучването са установени 33 структурни аномалии на плода. Сравнително по-високият процент на структурни аномалии – 2.2% (33/1476) вероятно се дължи на това, че проучването е извършвано в центрове, специализирани в извършване на пренатална диагностика. Диагностицираните дефекти, разпределени според засягането на основните органи и системи, са представени на фиг. 29.

Фиг.29 Разпределение на диагностицираните аномалии в първи триместър по органи и системи на плода (ЦНС – централна нервна система; ВСМ – вродени сърдечни малформации; ППС – пикочо-полова система; ГИТ – гастро-интестинален тракт)



В хода на проучването са установени 11 случая с аномалии на централната нервна система (ЦНС) на плода (3 – аненцефалия, 2 – холопрозенцефалия, 4 – отворена спина бифида, 2 – изкривен гръбначен стълб без открит дефект). Диагностицираните аномалии на гастро-интестиналния тракт (ГИТ) са 8 (4 – омфалоцеле, 1 – гастросхизис, 2 – абдоминална киста, 1 – диафрагмална херния). В проучването има 3 случая с megacystis. От страна на скелетната система са установени 4 аномалии (2 – криво ходило, 1 – крива ръка, 1 – липса на ръка). При 5 случая има отклонение от нормалния ехографски изглед на сърдечната сянка и в следствие установена вродена сърдечна малформация (ВСМ) на плода (3 – междупредсърдно-камерен дефект, 1 – моноентрукул, 1 – общ артериален ствол). В останалите 2 случая с установени структурни аномалии на плода в първи триместър се касае за тежък полималформативен синдром (1 – body stalk аномалия, 1 – пенталогия на Cantrell).

Във всички случаи е извършвана конвенционална 2D ехография в B-mode, като при наличие на дефект находката е прецизирана чрез 3D УЗИ. Използвани са различни режими за изобразяване – повърхностно рендериране, VCI-C, TUI, STIC. В табл. 20 са представени аномалиите в първи триместър и е представена оценката на изследователя за това, дали съществува допълнителна клинична полза от употребата на 3D ехография.

Табл.20 Установени аномалии на плода в първи триместър и клинична полза от 3D УЗИ

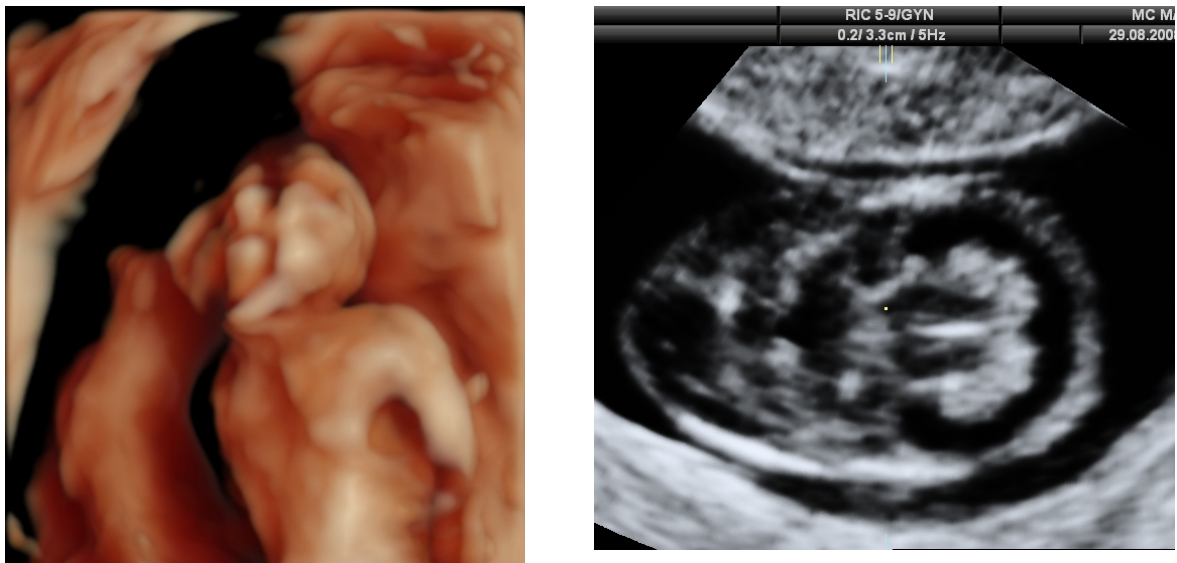
<i>Аномалия</i>	<i>N</i>	<i>Вид</i>	<i>Полза от 3D УЗИ</i>
ЦНС	11	3 – Аненцефалия	-
		2 – Холопрозенцефалия	-
		4 – Spina bifida aperta	Да
		2 – Крив гръбначен стълб	Да
ГИТ, предна коремна стена	8	4 – Омфалоцеле	Да
		1 – Гастросхизис	Да
		3 – Абдоминална киста	-
		1 – Диафрагмална херния	Да
ППС	3	3 – Мегацистис	-
ВСМ	5	3 – МПКД	Да
		1 – Общ артериален ствол	-
		1 – моновентрикул	-
Скелет	4	2 – Криво ходило	Да
		1 – Крива ръка	Да
		1 – Липса на горен крайник	Да
Други	2	1 – Пенталогия на Cantrell	Да
		1 – Body stalk anomaly	Да

От изложените данни в табл. 20 се вижда, че най-честите тежки изолирани структурни аномалии в ранните гестационни срокове 11-14 г.с. са тези на ЦНС (11/33). *Аненцефалия* е установена в 3 от 33 случая. Ехографската диагноза се поставя чрез 2D и 3D УЗИ, и при всички случаи е

използван и ТВ достъп за прецизиране на находката (фиг. 30а). Ползата от приложението на 3D УЗИ по отношение на аненцефалията е била предимно за родителите - за визуализиране и осмисляне на аномалията. И трите случая са насочени за прекъсване на бременността по медицински показания. При всички тях пациентките не са пожелали генетично изследване на материал от плода *post abortem*.

В това проучване са установени 2 случая с **тежка холопрозенцефалия**. Диагнозата се поставя при отсъствие на междинното ехо, което разделя двете хемисфери на главния мозък (фиг. 30б). Тъй като това е една от основните равнини, в която се оценява анатомията в първи триместър, диагнозата не е трудна. Допълнително може да се използва ТВ достъп, за прецизиране на ехографската находка. Определено считаме, че 3D изобразяването няма особена клинична полза при тази аномалия.

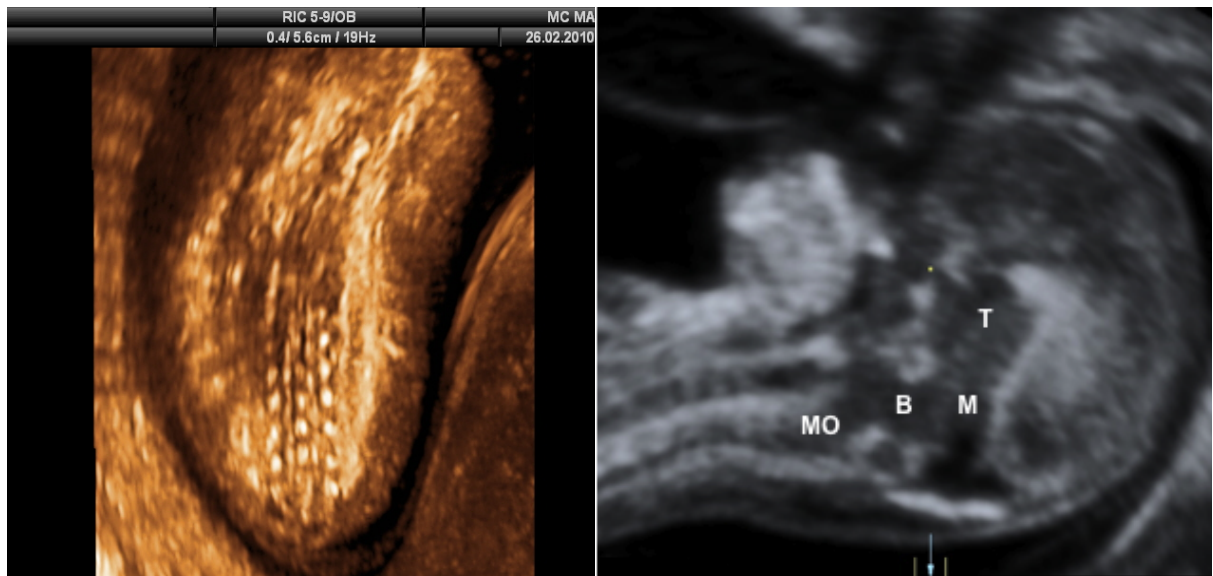
Фиг.30 а – Аненцефалия в 12 г.с.; б-Холопрозенцефалия в 13 г.с, демонстрирано чрез 3D ТВ УЗИ



При 4 пациентки са диагностицирани тежки форми на отворена **спина бифида**. Тази аномалия се онагледява отлично чрез повърхностно рендерирание дори и в този ранен гестационен срок. 3D режимите на изобразяване спомагат за прецизиране на диагнозата, определяне нивото на дефекта и консултирането на пациентките. Предимство е и възможността за съхраняване

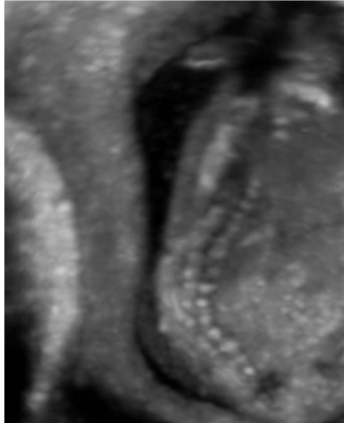
на дигитална информация и възможност за повторно разглеждане след края на прегледа. Чрез 3D УЗИ може да се онагледи както самия дефект, така и липсващата интракраниална транслуценция, която представлява индиректен маркер за отворена спина бифида в първи триместър (фиг. 31)

Фиг. 31 Отворена спина бифида в 13 г.с – а) чрез повърхностно рендиране е демонстриран ехографския маркер на “раздалечаващ се релсов път”, б) липса на интракраниална транслуценция в 13 г.с. (Т – thalamus; М – mesencephalon; В – мозъчен ствол; МО – medulla oblongata)



В два от случаите е установено изкривяване на гръбначния стълб, който не отговаря на критериите за поставяне на диагноза спина бифида. Вероятно се касае за тежки форми на хемивертебра. Приложението на 3D ТВ УЗИ е демонстрирано на фиг. 32. Изобразяването чрез 3D рендериани изображения спомага за онагледяването на дефекта. Родителите избират прекъсване на бременността и в двата случая поради тежкия характер на диагнозата.

Фиг. 32 Деформиран гръбначен стълб в 12 г.с. с 3D ТВ УЗИ



Фиг. 33 Омфалоцеле в 12 г.с., **Фиг. 34** Крива ръка в 13 г.с. демонстрирано чрез повърхностно рендериране



Следващата по честота диагностицирана структурна аномалия е **омфалоцеле** (4/33). В 2 от случаите на омфалоцеле това е било изолирана находка, а в останалите 2 е имало увеличена НТ (в единият от тях е с единична пъпна артерия). Изобразяването на дефекта на предна коремна стена чрез 3D повърхностно рендериране улеснява визуализацията, измерването и демонстрирането на дефекта. В допълнение е възможно и съхранение на информацията в дигитален вид. Всичките пациентки са насочени за медико-генетична консултация в СБАЛАГ “Майчин дом”. На фиг. 33 е представен случай с 3D рендериран образ на омфалоцеле в първи триместър.

Съществена полза от 3D УЗИ за родителите се наблюдава и при случая с **гастросхизис**, диагностициран при една пациентка. Изобразяването на свободни чревни бримки чрез повърхностно рендериране спомага за детайлизиране на диагнозата, както и да бъде демонстрирана на пациентката и консултирана медико-генетично.

Следваща по честота аномалия, диагностицирана в това проучване в ранните гестационни срокове – 11-14 г.с. е **междупредсърдно-камерен дефект на сърцето** (3/33). При първоначалния ехографски преглед с 2D УЗИ е установено отклонение от нормалната 4-кухинна сянка, като за детайлизиране на диагнозата е използван и ТВ УЗИ – Доплерово изследване, 3D приложения и STIC. При 2 от тези 3 случая са били изолирани аномалии, и

след потвърждение на тежестта на аномалията и консултация с педиатър-кардиолог, родителите са избрали да прекратят бременността. Третият случай е асоцииран с увеличена НТ, прегледът е повторен след 1 седмица и след потвърждаване на диагнозата пациентите са насочени за медико-генетична консултация. Родителите избират прекъсване на бременността.

В това проучване са установени 3 случая на *мегацистис* в ранните гестационни срокове. Ехографската диагноза е лесна с конвенционална 2D ехография. Находката е анехогенна абдоминална структура, която се отдиференцира от други кистозни формации чрез сканиране с Color Doppler и идентифициране на двете пъпни артерии от двете страни на мехура. Не отчетохме допълнителна полза от употребата на 3D УЗИ.

Установени са 4 аномалии, засягащи костната система на плода – два случая на криво ходило, 1 - крива ръка (фиг. 34) и 1 – липса на горен крайник (предмишница и длан). В първите три случая след установяване на аномалията чрез 2D УЗИ, е извършено допълнително и 3D изследване, за потвърждаване и прецизиране на диагнозата. С оглед много ранния гестационен срок (11-12 г.с.) ехографският преглед е повторен след седмица и диагнозата е потвърдена. Във всичките тези случаи родителите са предпочели да прекратят бременността, въпреки разясненията, че това са съвместими с живота аномалии. 3D ехографията е допълнителен метод, който изобразява и онагледява много добре дефектите на крайниците на плода.

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящето проучване прави впечатление високата честота на структурни аномалии на плода – 2.2% (33/1476). Това се дължи на факта, че и двата центъра, в които е проведено проучването, представляват високоспециализирани центрове за пренатална диагностика. Счита се, че около 80% от структурните аномалии на плода се развиват до 14 г.с. и целта на съвременната пренатална диагностика е те да бъдат установени възможно най-рано [337]. Поради малките размери на ембрионалните и феталните структури в този гестационен срок се използват различни методи за демонстриране и

онагледяване на дефектите чрез 3D УЗИ. Те са особено подходящи в хода на медико-генетичното консултиране на родителите, както и за документиране и съхраняване на информация в дигитален вид. С напредъка на технологиите се подобрява и разделителната способност на 3D изображенията, което позволява този метод да се използва за детайлна диагностика на структурни аномалии в първи триместър.

Аномалии на ЦНС

Аненцефалията е част от така наречените миелодисплазии – малформации, свързани с развитието на невралната тръба. Тези малформации възникват в ембрионалния период (3-4 г.с.), през който тя се формира и затваря. Аненцефалията е една от най-честите малформации, свързани с ДНТ и според различни популационни проучвания е с честота от 1:400-1000 бременности [233]. В ранните гестационни срокове основната ехографска находка е акрания [233]. Диагнозата в най-ранните срокове може да не е толкова лесна, защото феталният мозък може да изглежда и напълно нормално. Осификацията на феталните черепни кости се установява чрез УЗИ след навършени 11 г.с. [192]. Следователно, ехографската диагноза би трябвало да се поставя с особено внимание и при съмнение да се повтори прегледа след седмица. Онагледяването с 3D УЗИ не е особено информативно, поради тежестта на аномалията.

За разлика от големите аномалии на ЦНС като аненцефалия и акрания, сравнително честите аномалии като спина бифида, вентрикуломегалия и др. се диагностицират доста по-трудно в тези ранни срокове. С помощта на ТВ и 3D УЗИ е възможно е установяване на спина бифида, алобарна холопрозенцефалия и др. [95]. Спина бифида (СБ) е най-честата аномалия на ЦНС на плода [188, 335]. Честотата ѝ варира в отделните популации между 0.7-1:1000 раждания. По-често е изолирана и спорадична структурна аномалия, но не е изключено да е асоциирана с ХЗА. Пренаталната диагноза на отворените форми на СБ във втори и трети триместър се базира на визуализация на редица ехографски признаци – директни и индиректни,

описана в научната литература [122]. Преди няколко години наличие на надежден индиректен ехографски маркер за отворена СБ между 11-13+6 г.с. – липса на интракраниалната транслуценция [9, 132, 138]. Признакът се изразява в невъзможност за идентифициране на четвъртото мозъчно стомахче, което нормално се визуализира в строго сагиталната равнина на мозъка. Тъй като в този гестационен срок четвъртият мозъчен вентрикул се изобразява ехографски като ехонегативно пространство, е възприето той да се нарича интракраниална транслуценция (ИТ).

Самият дефект на гръбначния стълб е трудно да бъде установен в ранните гестационни срокове поради малките размери на плода. При възникнало съмнение може да се използва допълнително 3D УЗИ (ТА и ТВ) за по-надеждна визуализация, по-добро демонстриране на дефекта пред родителите и документиране на случая (фиг.32). С помощта на 3D УЗИ може и да се постигне строго сагитален срез на главата на плода и да се оцени наличието или липсата на ИТ. Извършването на 3D УЗИ с цел диагностициране аномалиите на ЦНС в първи триместър, обикновено не е свързано с допълнителна клинична полза. За установяването на тежките аномалии като аненцефалия, холопрозенцефалия и др. на практика не е необходимо 3D УЗИ. С някои други аномалии на ЦНС, обаче, каквито са отворените форми на спина бифида, 3D УЗИ определено може по-добре да онагледява повърхностно разположения дефект на гръбначния стълб. Нещо повече, 3D УЗИ и придобиването на обемната информация с подходящ ъгъл на инсонация, може значително да подобри визуализирането и оценката на ИТ [9, 138].

Аномалии на предна коремна стена

Омфалоцелето представлява срединен дефект по предна коремна стена с протрузия на коремни органи извън корема в херниален сак и инсерция на пъпната връв, изхождаща от върха му. Тази аномалия е спорадично явление, което се наблюдава при около 1:3000-4000 раждания [310]. До определен срок (11+3 г.с. или ПСР<43 мм) е физиологична находка – т.нар. ***физиологично***

омфалоцеле [93, 394]. След този срок се приема за патологична находка. Омфалоцелето може бъде изолиран дефект, да се асоциира с други структурни или ХЗА или да участва във формирането на тежки полималформативни синдроми [372]. Големината му корелира обратно пропорционално с наличието на асоциирани ХЗА [72]. Изобразяването му чрез 3D УЗИ е лесно и добре разбираемо за родителите, макар че първоначално диагнозата се поставя чрез конвенционална 2D ехография.

Гастросхизис е рядка структурна аномалия, при която през дефект на предна коремна стена латерално от пъпната инсерция има евисцерация на коремни органи, без херниален сак. Изобразяването на нагънати свободни чревни бримки в околоплодната течност чрез 3D УЗИ прави дефекта лесен за визуализиране. В настоящето проучване е наблюдаван един случай.

Аномалии на сърдечно-съдовата система

Най-честите ВСМ, които се установяват в ранните гестационни срокове са предсърдно-камерен септален дефект и междукамерен дефект. Асоциират се често с Т21. При другите тризомии се срещат по-трудни за диагностициране в първи триместър аномалии на сърцето.

Това е група от структурни аномалии, при която 3D ТВ УЗИ може да бъде от голяма клинична полза. Малките размери и комплексната структура на феталното сърце, в съчетание с постоянните движения на плода, затрудняват сериозно пренаталната диагностика на ВСМ в първи триместър [414]. Предполага се, че 3D ТВ УЗИ, комбинирано със специализираното софтуерно приложение за сканиране на феталното сърце - пространствено-темпорално образна корелация - ***STIC***, може в значителна степен да подобри диагностицирането на сърдечните малформации в ранните гестационни срокове. Използването на STIC позволява автоматично запазване на един цялостен виртуален сърдечен цикъл под формата на 3D информация. По този начин е възможно да се визуализират основните кардиоваскуларни структури, като получените изображения могат да се ротират и сецират във всички възможни проекции. Съхранените дигитални образи и възможността за *off-line*

преглед на информацията намаляват зависимостта от опита на изследователя и подобряват чувствителността на метода [84]. Не на последно място, предимството на пост-обработка и анализ на вече придобития обем от феталното сърце чрез STIC е, че редуцира времето на прегледа и ехографската експозиция върху плода [392, 396].

В специализираната литература са описани редица случаи с ехографска диагноза на ВСМ между 11-14 г.с., включително с помощта на 3D УЗИ [46, 403]. Едни от най-важните фактори за поставяне на точна и прецизна диагноза в ранните срокове са квалификацията на изследователя и качествата на използваната ехографска апаратура (цветен Doppler, възможност за голямо увеличение на образа, висока разделителна способност). Независимо че подобни специалисти, условия и инфраструктура съществуват в някои от най-големите центрове по фетална медицина по света, на практика по-голямата част от пренатално диагностицираните случаи с ВСМ на плода се установяват в по-късните гестационни срокове (обикновено във втори или трети триместър).

Аномалии на пикочо-половата система

Megacystis представлява най-честата пренатално диагностицирана аномалия на отделителната система между 11-14 г.с. с честота около 1:1600 [358]. Надлъжният размер на пикочния мехур в този срок трябва да е под 6 мм. Ехографската диагноза на тази структурна аномалия не е трудна. Използването на 3D УЗИ не спомага значително за поставянето на тази диагноза.

Полза от 3D УЗИ между 11-14 г.с.

Клиничната полза от 3D ехографията по отношение на пренаталното диагностициране на структурните аномалии на плода между 11-14 г.с. остава недобре проучена. Въз основа на прегледа на литературата, както и нашия опит считаме, че 3D УЗИ е най-вече полезно при наличието на структурни

аномалии, засягащи повърхността на плода и/или крайниците – дефекти по предна коремна стена, крива ръка и криво ходило, body stalk аномалия, спина бифида и др. [54, 138, 202, 237].

Всички тези аномалии се онагледяват отлично чрез 3D surface rendering mode, както е показано на фигурите по-горе. В подобни случаи повърхностното 3D изображение представя степента и локализацията на дефекта по-добре от 2D УЗИ. Пациентите по-добре разбират и осъзнават вида и тежестта на аномалията, което значително улеснява процеса на медико-генетично консултиране и вземане на решение [8, 13, 14, 54, 202].

При повечето аномалии на гръбначния стълб, крайниците, сърцето извършването на 3D УЗИ е свързано с допълнителна клинична полза. Това не е валидно обаче за повечето случаи с увеличена НТ, кистичните формации в корема на плода и др. Независимо от това, възможностите за дигитално съхранение и последваща ревизия на информацията представлява незаменимо предимство на 3D УЗИ.

Предимства, недостатъци и ограничения на 3D УЗИ между 11-14 г.с.

Като всеки метод за образна диагностика клиничното приложение на 3D УЗИ в акушерството е свързано с редица предимства и недостатъци. Основните предимства на 3D ехографията включват по-добро онагледяване на изследвания обект, който може да бъде визуализиран в трите измерения на пространството. Придобитата 3D информация може да бъде съхранявана дигитално и допълнително обработвана чрез софтуерни приложения, включително след приключване на самото УЗИ [170]. Получените ехографски образи са с висока разделителна способност и лесно могат да бъдат запазвани, копирани и повторно анализирани. Възможно е дигиталната 3D информация да бъде изпратена за второ мнение и консултация от друг специалист [396]. Всички тези обстоятелства в редица случаи спомагат за по-точното идентифициране на размера, тежестта и локализацията на структурните аномалии на плода.

Друго безспорно предимство на 3D/4D УЗИ е възможността дигитално съхранените образи да бъдат използвани за учебна цел. По този начин редица редки аномалии могат да бъдат повторно анализирани, прецизирани и др., което е предпоставка за подобряване квалификацията на специалистите и младите специалисти в областта на пренаталната ехография.

Не на последно място, редица проучвания показват, че използването на 3D УЗИ в практиката е от полза и за самите родители. По-разбираемостта онагледяване в случаите със структурни аномалии на плода улеснява значително процеса на медико-генетично консултиране и вземането на решение от страна на родителите.

Освен предимства, извършването на 3D ехография в първи триместър има и своите ограничения. Основните ограничения се дължат на естествения ход на феталния растеж и развитие. 3D ехографска оценка на ЦНС на плода в първи триместър е по правило затруднена, поради това, че тя е в процес на непрекъснато развитие. Друго ограничение представляват и изключително малките размери на анатомичните структури на плода в този срок. Наличието на голяма двигателна активност на плода представлява сериозно предизвикателство за визуализирането на сърцето чрез 3D УЗИ в ранните гестационни срокове. При обезитет на бременната или неудобна позиция на плода трансабдоминалното 3D УЗИ се извършва трудно и често това налага извършване на 3D ТВ УЗИ. Последният подход, обаче, също има своите ограничения от пространствен характер. Сходни затруднения може да представляват миома на матката, ретроверзия, както и цикатрикс в областта на изследването.

Като потенциални недостатъци на 3D УЗИ могат да бъдат изтъкнати необходимостта от допълнително време за обучение, скъпата ехографска апаратура, удължаването на времетраенето на прегледа. Необходимо условие са и добрите познания върху конвенционалната 2D ехография и техника на сканиране.

Независимо от това, приложението на 3D ехографията в ранните срокове на бременността със сигурност има своето място, което ще е и обект на бъдещи изследвания.

В повечето случаи пренаталната диагноза на аномалиите на плода в първи триместър се основава на 2D ехография в В-mode. С бурното развитие на технологиите използването на 3D УЗИ в практиката непрекъснато нараства, което ще увеличава и неговата клинична стойност. В определени случаи 3D/4D ехографията дава по-добра представа за вида и степента на структурните дефекти, което спомага и за по-доброто им осмисляне – предимно от страна на родителите. Това касае най-вече повърхностно разположените аномалии и тези, засягащи скелета на плода. В заключение се налага извода, че на този етап 3D/4D УЗИ допълва, а не заменя конвенционалната 2D ехография.

Изводи

- Ехографският преглед между 11-14 г.с., в допълнение с 3D УЗИ, позволяват точна и прецизна диагноза на структурните аномалии на плода в ранна гестационна възраст.
- Конвенционалното 2D УЗИ представява “златен стандарт” за ехографско изследване и установяване на структурните аномалии на плода в първи триместър. С помощта на различните приложения на 3D УЗИ установената аномалия може да се представи в трите измерения, да се визуализира по-добре и да се съхрани в дигитален вид за последваща оценка и анализ.

IV.4. СРАВНЯВАНЕ НА МЕХАНИЧЕН И ТЕРМИЧЕН ИНДЕКС ПРИ ЕХОГРАФСКИ ПРЕГЛЕД С КОНВЕНЦИОНАЛЕН 2D И 3D/4D УЛТРАЗВУК ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

През последните 40 години ехографията се превърна в най-често използвания и важен метод за образна диагностика в акушерството [346]. Като цяло методът се приема за безопасен за употреба по време на бременност. Проведените множество популационни проучвания не доказват наличие на странични ефекти върху човешкия организъм след употреба на ултразвук.

Напредъкът на ултразвуковите технологии е изключително бърз от историческа гледна точка – от статично сканиране в В-mode към визуализиране в реално време, М-режим, цветен и мощен доплер, 3D/4D режим на придобиване на образи, както и изобретяване и въвеждане на сонди за трансвагинално сканиране. Закономерно, широкото приложение на УЗИ в акушерството доведе до необходимост от добро познаване на неговите потенциални биологични ефекти, както и от провокиране на дискусия по отношение на *безопасността на метода*. Има основание да се счита, че по-новите технологии, които се развиват в ехографската диагностика хипотетично увеличават потенциала за увреда на тъканите поради използване на по-високи енергийни нива на ултразвук, в сравнение с по-старите ехографски режими.

Отговорността за контрол на мощността на енергията на ултразвука и употребата на апаратурата е на изследователя, извършващ изследването. За да се улесни оценката на безопасността, през 90-те години на миналия век се въвежда т.нар. *ODS – output display standart* – стандарт за показване на биофизичните параметри на акустичната мощност в реално време. Този стандарт е предложен и одобрен от Американския институт за използване на ултразвук в медицината (AIUM) и определя две величини – *термичен (TI) и механичен (MI) индекси за акустична мощност*. С годините този стандарт се налага като изискване към производителите на ултразвукова апаратура и е включен в Международния стандарт (ISO) [223]. Тези ODS индикатори

съдържат двата типа биофизични индекси – термичен и механичен индекси [176]. Калкулират се за всеки отделен апарат на базата на модели на тъкани и техните специфични акустични свойства.

Цел на изследването е да се сравнят акустичните индекси на ехографските апарати при конвенционален преглед с 2D и обемна 3D ехография. За целта са поставени следните задачи: 1) да се анализират акустичните индекси в хода на прегледа във втори триместър като показател за безопасност; 2) да се оцени продължителността на ехографския преглед в различните режими; 3) да се анализират фактори, които влияят върху стойностите на акустичните индекси.

Касае се за проспективно проучване, извършено между 01.03.2013 год. и 01.12.2014 год. в СБАЛАГ “Майчин дом” и АГПСМП АГ „Марковс”, София, използвайки четири ехографски апарата от висок клас (Accuvix V20, Medison, Voluson 730 Expert BT05, GE, Voluson 730 Expert BT08, GE и Voluson E8, GE). Прегледани са общо 280 живи плода между 18-25 г.с. при случайно подбрани пациентки. От тях отпадат от последващ анализ: 4 случая със затруднение в оценката на феталната анатомия поради неблагоприятно разположение на плода, които са пренасочени за преглед в следващ ден и 9 случая с допълнително използване на ТВ УЗИ, за визуализиране на фетални части с разположение в близост до цервикалния канал и невъзможност за трансабдоминален преглед. Критерии за включване в проучването са: едноплодна бременност, липса на данни за аномалии на плода, срок на бременността между 18-25 гестационна седмица, нисък риск от биохимичен серумен скрининг (БХСС). От проучването са изключени бременни с отклонения от нормалното развитие на плода, интраутеринна хипотрофия, случаи с многоплодна бременност, установени структурни аномалии на плода, повишен риск от биохимичен серумен скрининг, налагащ по-продължителен преглед за ехографски маркери за ХЗА и консултиране в хода на прегледа. Извършен е високоспециализиран планиран ехографски преглед във втори триместър, според протокол за оценка на фетална анатомия, и в допълнение е демонстриран плода чрез 3D ехография за повърхностно рендериране и

визуализиране на лицето, гръбначен стълб и крайници и движения в реално време (4D). Пациентките с обезитет и ИТМ \geq 25 кг/м² са анализирани в отделна група. Изследвана е продължителността на прегледа, както и акустичните индекси при 2D и 3D/4D ехографията. На окончателен анализ са подложени данните от 267 прегледа. Средният гестационен срок по време на изследването е 20.57 \pm 1.45 г.с., а средната възраст на бременните – 29.15 \pm 4.48 години (табл. 21) В същата таблица е демонстрирана и поредност на бременността, както и обобщение на времето за извършване на ехографски преглед. Индексът на телесна маса на пациентките е средно 22.47 \pm 2.46 кг/м².

Табл. 21 Обща характеристика на включените в проучването бременни и изследваните параметри

Признак	N	Средна стойност	SD	Минимум	Максимум	Размах
Възраст (год.)	267	29.15	4.88	17	43	26
Гестационна възраст (г.с.)	267	20.5	1.45	18	25	7
Поредност на бременността	267	1.62	0.75	1	4	3
Време на прегледа (min)	267	24.27	6.01	11	49	38

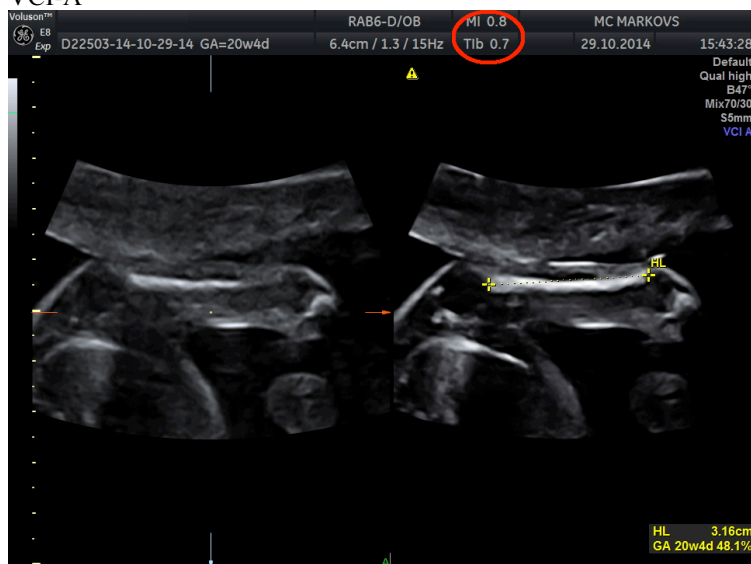
N-брой случаи, SD – стандартно отклонение

Използвани са **стандартните настройки** на ехографската апаратура за акушерски преглед, при максимален I_{SPTA} от 720 mW/cm². Този показател (*spatial peak-temporal average - I_{SPTA}*) представлява често използван и практичен параметър, кореспондиращ със средната ултразвукова енергия в определен период от време и е добър индикатор за възможните термични ефекти на ултразвука. Той ограничава максималните допустими стойности на интензитета на ултразвуковата диагностична апаратура и е част от стандарта за тяхното производство. Качеството на изображенията се постига с използване на допълнително оптимизиране на образите, като някои от тези настройки по време на сканирането променят акустичните индекси – зоната на фокусиране (focal zone), изходната мощност (acoustic power), честотата на повторение на импулсите (PRF). За разлика от тях, обработката на

изображение след стопирането им (post-processing) не променя акустичните индекси.

Проучването е проведено от един изследовател в сходни условия на осветеност, за да се минимализират субективните отклонения във възприемането на изображенията, и съответно промените в настройките на апарата. Отчитани са промените по време на прегледа на TI и MI, изобразени на ODS (Output Display Standart) на монитора и са отчитани най-високо достигнатите стойности на индексите (фиг.35).

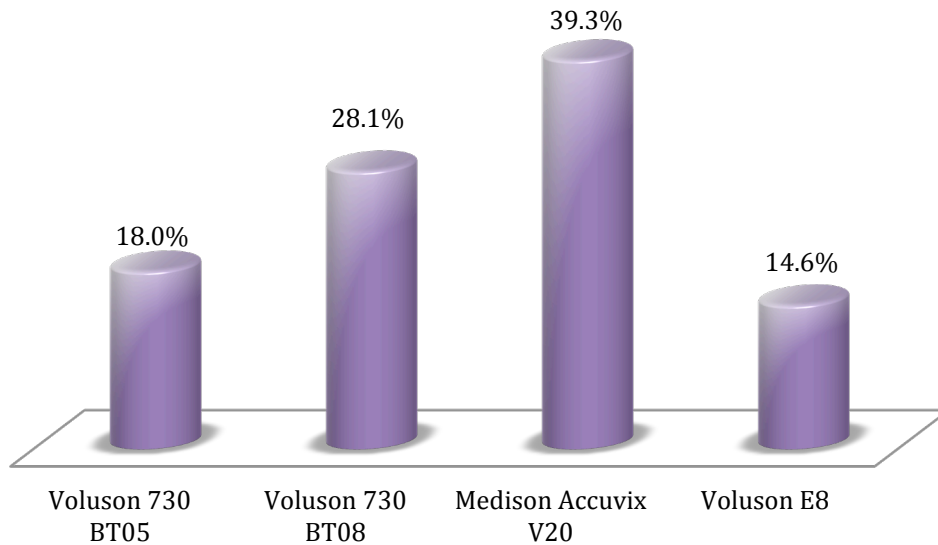
Фиг.35 Акустични индекси, показани на монитора на апаратурата, оградено с червено, при употреба на VCI-A



Събрани и анализирани са данните от прегледа, възраст на пациентките, гестационен срок, индекс на телесна маса, паритет, продължителност на целия преглед, времето за сканиране в 2D и 3D режими, както и промените в акустичните индекси MI и TI в различните режими на работа. Времето за разясняване, обсъждане и демонстриране на структури на плода при стопиран образ не е включено.

На фиг. 36 са представени разпределението на пациентките по вида на ехографския апарат, с който е извършван прегледа.

Фиг.36 Разпределение на анализирани случаи по ехографски апарати



Анализ на резултатите

Времето за извършване на прегледа, в режим на 2D ехография и съответно с 3D ехография са представени в табл. 22. Средната продължителност на УЗИ в конвенционален 2D режим е 20.03 ± 5.58 минути. Придобиването на обемни 3D изображения добавя към времетраенето на прегледа средно 2.34 ± 1.43 минути. Тук не се включва времето за обработване и манипулация на 3D изображението, което се извършва *off-line* (след придобиването на обема). Времето в конвенционален 2D режим за избор на подходяща позиция за придобиване на обема и оптимизиране на изображението също не е калкулирано в данните. За демонстриране на фетални движения в реално време (4D) – средното време е 2.21 ± 1.06 минути.

Резултатите са подложени на дисперсионен анализ. Естествено от клинична гледна точка е наличието на статистическа разлика във времето за извършване на прегледа в конвенционален и обемен режим ($F=2325,12$; $p=0.001$) (прегледът за оценка на феталната морфология във втори триместър се извършва с конвенционална 2D ехография). Чрез *post-hoc test* се доказва, че няма разлики между времето за използване на 3D и 4D режими ($p=0.649$).

Табл.22 Време за извършване на ехографски преглед във втори триместър според различните режими на изобразяване

Време (min)	Средна стойност	SD	95% доверителен		Минимум	Максимум	Размах
			Долна граница	Горна граница			
2D	20.03	5.58	19.36	20.71	8	42	34
3D	2.34	1.43	2.17	2.52	1	7	6
4D	2.21	1.06	2.07	2.34	1	4	3

2D – двуизмерна ехография, 3D – триизмерна ехография, 4D – обемна ехография в реално време, SD – стандартно отклонение

Отчетени са промените на механичния и термичния индекс в хода на прегледа, които се променят в зависимост от настройките на апарата, описано по-горе. Стойностите на акустичните индекси при различните режими на ехография – MI и TI, осреднени от всичките прегледи на различните ехографски апарати са представени в таблица 23.

Табл.23 Обобщени акустични индекси при различните режими на ехография

Признак	2D ехография	3D ехография	4D ехография	p-value
TI ± SD	0.26±0.16	0.26±0.15	0.23±0.16	0.266
MI ± SD	1.01±0.08	0.88±0.15	1.12±0.16	0.001*

TI – термичен индекс, MI – механичен индекс, SD – стандартно отклонение, p-value – post-hoc test ниво на значимост

Средните стойности на термичния индекс при 3D ехографията са сравними с тези при конвенционалния B-mode режим. При анализ на резултатите не се наблюдава статистическа разлика ($p > 0.001$). Това е закономерно предвид обстоятелството, че 3D образът е софтуерна реконструкция на 2D изображения. Сигнификантна разлика със статистическа значимост се наблюдава в термичния индекс при сравнение на 4D с 2D и 3D режимите ($p = 0.001$), като стойностите са значително по-ниски, наблюдавани при 4D ехография. Тази разлика най-вероятно се обяснява с опресняването на образите като 12-15 кадъра/секунда и прекъснатото импулсно енергийно подаване на ехографски сигнали.

Оценката на механичния индекс по време на придобиване на 3D обем показва, че той е статистически значимо по-нисък ($p=0.001$) в сравнение с индексите, наблюдавани при 2D ехография, както и при тези при 4D режим. Като цяло, всички използвани акустични индекси – термичен и механичен, за нуждите на пренаталното УЗИ са ниски и са в границите за безопасност. В това проучване не са включени и сравнявани стойностите на акустичните индекси при употреба на пулсов Доплер, които са значително по-високи.

От представената табл.24 са описани подробно стойностите на акустичните индекси.

Табл.24 Стойност на акустични индекси при различни ехографски режими

Показател	Средна стойност	SD	95% доверителен		Мин.	Макс.	Размах
			Долна граница	Горна граница			
MI							
2D	1.01	0.08	1.02	1.08	0.7	1.3	0.6
3D	0.88	0.15	0.85	0.90	0.5	1.3	0.8
4D	1.12	0.16	1.1	1.13	0.5	1.3	0.8
TI							
2D	0.26	0.16	0.26	0.3	0.1	0.7	0.6
3D	0.26	0.15	0.24	0.28	0.1	0.7	0.6
4D	0.23	0.16	0.23	0.25	0.1	0.5	0.4

2D – двуизмерна ехография, 3D – триизмерна ехография, 4D – обемна ехография в реално време, SD – стандартно отклонение

Разликите в акустичните индекси при различните ехографски апарати (производител и година на производство) са демонстрирани в табл. 25. Подредбата е по модел на апарата и годината на производство. При анализ на получените резултати на акустичните индекси при различните ехографски апарати, чиято съществена разлика е годината на производство, става видно, че механичните индекси не се различават, докато за термичния индекс се установява статистически значимо повишение на TI ($p=0.001$) при използване на апарат, произведен през 2014 година, в сравнение с всеки един от по-

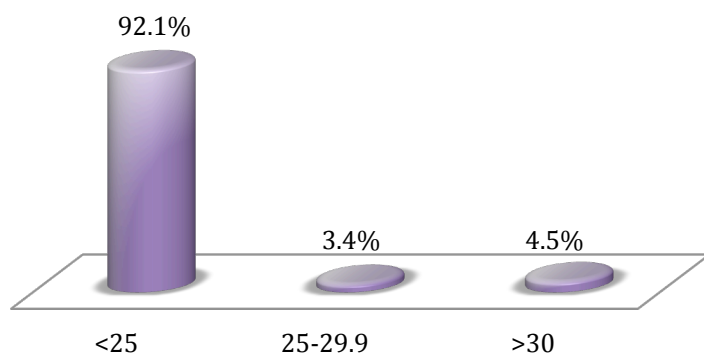
старите. Стойностите на акустичните индекси и броят изследвани случаи са демонстрирани в табл. 25.

Табл.25 Стойност на акустични индекси при различни ехографски апарати

<i>Апарат</i>	<i>Година</i>	<i>N (%)</i>	<i>MI</i>	<i>TI</i>
Voluson BTO5	2005	48/267 (17.0%)	1.00±0.24	0.24±0.14
Voluson BTO8	2008	75/267 (28.1%)	1.00±0.23	0.24±0.15
Medison V20	2010	105/267 (39.3%)	1.02±0.23	0.25±0.16
Voluson E8	2014	39/167 (14.6%)	1.03±0.23	0.31±0.17
<i>p-value</i>			0.782	0.001

Пациентките с наднормено тегло и ИТМ от 25-29.9 кг/м² и съответно над 30 кг/м² са анализирани отделно [186]. С помощта на статистически методи допълнително са проучени времето на изследване и акустичните индекси по време на изследването в тази подгрупа. Дескриптивната статистика и разпределението по ИТМ на изследваните пациентки е представена на фиг. 37.

Фиг.37 Разпределение на анализирани случаи по ИТМ (кг/м²)



Поради малкия брой случаи, групите с наднормено тегло, от 25-29.9 кг/м² и над 30 кг/м², са обединени в една група (ИТМ \geq 25 кг/м²) за целите на статистическата обработка.

Табл.26 Стойности на акустични индекси и време за различни режими в зависимост от ИТМ

<i>Признак</i>	<i>ИТМ <25</i>	<i>ИТМ ≥25</i>	<i>p-value</i>
MI ± SD			
2D	1.05±0.24	1.22±1.1	0.003
3D	0.87±0.22	0.97±1.16	0.171
4D	1.12±0.15	1.18±0.12	0.475
TI ± SD			
2D	0.28±0.19	0.20±0.12	0.390
3D	0.26±0.15	0.32±0.15	0.416
4D	0.23±0.13	0.20±0.13	0.483
Време (min)			
2D	19.74±5.56	24.7±4.38	0.009
3D	2.35±1.42	2.40±1.71	0.832
4D	2.23±1.06	1.88±1.12	0.303

От приложения статистически тест ANOVA става видно, че съществуват статистически значими различия между групите жени с нормално телесно тегло и тези с обезитет ($ИТМ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) по отношение на стойностите на механичния индекс (MI) и времето за извършване на прегледа с 2D ехография – $MI=1.05$ срещу средна стойност от 1.22 ($p=0.003$), и съответно време 19.74 мин при нормален индекс на телесна маса срещу 24.7 мин при $ИТМ \geq 25 \text{ кг/м}^2$. Това се обяснява със старанието и приложение на различни подходи да се визуализират всички анатомични структури въпреки обезитета на пациентката, за да се даде адекватно заключение за оценката на феталната анатомия. Не се наблюдават значими разлики във времето за обемна 3D и 4D ехография, демонстрирано на табл. 26. Логичното обяснение е, че при невъзможност да се придобият качествени образи чрез 3D и 4D ехография при пациентки с наднормено тегло, опитите се прекратяват.

ОБСЪЖДАНЕ

Ултразвукът е форма на енергия, която има потенциал да предизвиква биологични ефекти, застрашаващи човешкото здраве. Резултатите от голямо проучване на Salvesen et al. от 1999 година демонстрират, че ултразвукът няма

странични ефекти върху неврологичния, имунологичния, хематологичния и генетичен статус на изложените фетуси [349]. Независимо от това, потенциалните странични биологични ефекти на УЗ трябва да се познават, тъй като те пряко касаят безопасността на плодовете в интраутеринния живот. До този момент не са съобщавани странични клинични ефекти при хора и повечето медицински специалисти приемат диагностичния ултразвук за **безопасен по време на бременност**, при положение, че се прилага по медицински индикации. Като всеки диагностичен метод за образна диагностика, свързан с излъчване на енергия, е възможно да има някакъв **потенциален риск**. Проучванията, специално проведени за оценка на риска от излагането на ултразвук по време на бременност, са малко и повечето от тях имат съществени методологични недостатъци. Едва няколко проучвания анализират възможни дългосрочни ефекти от експозиция с УЗ *in utero* [40, 42, 391].

Отчитайки добре известните предимства и признатата диагностична ефективност на ехографията, включително по време на бременност, Американският институт за използване на ултразвук в медицината (American Institute of Ultrasound in Medicine, AIUM, Bioeffects Committee) [52, 92] адресира следното послание за клиничната безопасност на употребата на ултразвук: Липсват потвърдителни данни за настъпили биологични ефекти върху пациенти или изследващите лица, предизвикани от активно излагане на ултразвук с интензитет, типичен за настоящите диагностични ехографски апарати. Независимо, че ползите за пациента при разумна употреба на диагностичен ултразвук са повече от рисковете, възможно е наличието на такива. Дефиницията за разумна употреба е добре позната в образната диагностика и означава, че ултразвуковото устройство ще се използва от изследователя в съответствие с принципа ALARA, т.е. поддържане на нивата на мощност и времето на излагане *As Low As Reasonably Achievable* (толкова ниски, колкото е разумно допустимо).

Ултразвуков биологичен ефект е всеки биологичен механизъм или процес, който е произведен, генериран или катализиран от излагане на

въздействието на ултразвукова вълна. Могат да се определят два известни механизма за развитие на биологични ефекти, когато хората са подложени на ултразвуково въздействие: термичен ефект от ултразвук и кавитация. До момента не са отчетени вредни биологични ефекти върху плода като резултат от подлагане на ултразвукова диагностика [223, 345].

Увеличението на температура на тъканите под влияние на ултразвуковата енергия се нарича **термичен ефект**. Степента на повишаване на температурата зависи най-вече от следните параметри: количеството излъчена енергия, повърхността на излагане и термичните характеристики на тъканта. По отношение на термодинамиката, докладът на AIUM стига до следните изводи: Когато се отчитат само температурните критерии, излагане на ултразвуково въздействие, водещо до повишаване на температурата с 1°C над нормалната физиологична стойност, може да се извършва без ограничения в клинични условия. Употребата при фетуси в акушерството, повишаването на температурата *in situ* над 41°C се приема за опасно за плода; рискът от увреждане се увеличава с времетраенето на това температурно повишение.

При фетални наблюдения за безопасни се приемат следните стойности на интензитета: (Spatial peak temporal average intensity)

- SATA-интензитет (*in situ*) - под 200 mW/cm² с ширини на лъча, по-малки от 11 дължини на вълна.

- SATA-интензитет (*in situ*) - под 300 mW/cm² с ширини на лъча, по-малки от 8 дължини на вълна.

Термичният модел на AIUM не отчита влиянието на циркулацията на кръв в тъканите.

Кавитацията е явление на реакцията на газови мехурчета или изпарения, или натрупването на газ или изпарения в тъканта или течностите. При *in vitro* тестове и тестове с животни са описани и изследвани два типа кавитация - преходна и стабилна [181]. Преходната кавитация означава разширение и бързо пукане на мехурчето, като реакция спрямо един или повече снопа в импулсни ултразвукови лъчи. Това бързо спукване може да доведе до локално ограничени (в диапазона на микрометър) високи

температури и налягания. Постоянната кавитация се отнася до повторямата осцилация на мехурче. Тази осцилация на мехурче може да повлияе на съседните клетки, най-вече поради напречното действие, влияещо върху мембраните, и поради нарушения на цитоплазмата. Учените достигат до противоречиви резултати, като са използвали тъкани на бозайници, що се отнася до възможността за възпроизвеждане на кавитация. Това вероятно се дължи на разликите в появата на кавитационни зародиши (мехурчета). Много малко се знае за факторите, които определят наличието или липсата на микро-мехурчета, техния химически строеж и вискозо-еластични характеристики. С изходната мощност, използвана при съвременната ултразвукова диагностика, не е наблюдавана кавитация *in vivo*.

В литературата има редица проучвания върху деца, които са имали експозиция на ултразвук интраутеринно и се демонстрира отсъствие на данни за негативни странични ефекти от употребата му по отношение на малформации, злокачествени заболявания в детска възраст, неврологични отклонения или абнормно развитие и растеж [349]. В проспективно проучване на Newnham et al. авторите съобщават, че множественото излагане на ултразвук по време на бременността няма негативен ефект върху постнаталния растеж, поведение, неврологично развитие и училищна успеваемост при деца, проследени до 8-годишна възраст [308]. Въпреки това, възможни са биофизични ефекти върху тъканите като термален ефект и механичен стрес при преминаване на високоенергиен ултразвук през тях. Затова някои институции като FDA – Администрацията за храни и лекарства в САЩ определя **горна граница за мощност** на ехографските апарати: измерения интензитет не трябва да надвишава **720 mW/cm²**. В Европа няма подобни правила и ограничения на мощността на апаратурата.

Термичният (TI) и механичният (MI) индекс не са идеалните показатели за риска от термични и нетермични биефекти, но понастоящем са възприети като най-практически приложимите и разбираеми цифрови изражения за оценка на потенциалния риск [224].

Термичният индекс (TI) представлява отношение между общата акустична енергия и акустичната енергия, необходима за повишаване с 1°C в тъканите. Това е безразмерна величина. Има дефинирани три типа TI: за меки хомогенни тъкани (TIS), за костни структури или в близост до тях (TIB) и за изследване на черепа и интракраниални структури (TIC).

Механичният индекс (MI) е също безразмерна величина и определя възможността за нетермични ефекти върху тъканите при експозиция, най-вече ефекти на кавитация. Колкото е по-голяма стойността на MI, толкова е по-вероятна появата на механични ефекти. Според стандарта за изобразяване на мощността върху монитора, ехографската апаратура, с възможности за достигане на стойности >1 , индексите трябва да показват върху монитора, ако надвишават 0.4. Времето на експозиция и акустичните индекси трябва да се придържат към възможно най-ниските нива за получаване на адекватна диагностична информация за медицинска употреба.

Проучванията, касаещи безопасността на 3D/4D ехография са оскъдни. Този въпрос има **голямо практическо значение** поради повишения интерес от страна на специалистите, работещи в тази област, както и на родителите за възможността за получаване на 3D изображения.

Според повечето международни асоциации, както и FDA препоръките за механичния индекс (MI) са до 1.9 за диагностична апаратура [52]. Някои по-специфични препоръки са индексите (MI и TI) за акушерски нужди да са под 1, или поне да не се повишават дълготрайно във времето. В нашето проучване са отчитани най-високо достигнатите стойности, а реалните вероятно са по-ниски във времето, поради промяна на настройките на апаратите.

ISUOG прави заключение, че акустичните индекси обичайно не са високи и не може да се очакват неблагоприятни ефекти, във всеки един срок от бременността [224].

Получените резултати в това проспективно проучване демонстрират, че акустичните индекси, изобразени чрез MI и TI са със сравними стойности при конвенционалната 2D и обемната 3D/4D ехография, ненадвишаващи границите на безопасност. Това най-вероятно се дължи, че в основата на

физичните принципи на 3D УЗИ стои придобиване на поредица от 2D изображения. Следователно използваната излъчена енергия е сходна [76, 388]. В настоящето проучване също така се демонстрира, че за рутинни прегледи в акушерството във втори триместър индексите като цяло са ниски. Това се наблюдава и от други автори в литературата [364]. Прави впечатление, че стойностите на тези показатели не варират между различните ехографски апарати, а по-скоро е от значение, че с модернизиранието на апаратурата се увеличават енергийните нива на излъчване. Проучванията в литературата, базирани на изследване на акустични индекси не са много.

Сарах и кол. публикуват през 2011 година становище, базирано на данни от предходни проучвания. Тяхното заключение е, че използващите ехографска техника специалисти са лошо информирани по отношение на безопасността по време на бременност. Подчертават необходимостта от обучение им по отношение на акустичните индекси. Правят изводи, че най-високите енергийни нива се достигат чрез използване на Доплеровото изследване и трябва да се прилага само при показания. В допълнение, акустичните индекси при 3D/4D ехография са със сравними стойности като при конвенционалната 2D ехография [139].

През 2012 година Abramowicz и кол. публикуват статия, в която основният извод е, че е рисковете за човешките фетуси по време на диагностичната употреба на ултразвук са пренебрежимо ниски, при познаване и спазване на правилата за безопасност [38].

Обемната 3D/4D ехография е важен от клинична гледна точка въпрос, поради нарастналия емоционален интерес към метода. Това поражда и дискусия относно немедицинската употреба на ехографията. Доказаното засилване на психо-емоционалната връзка донякъде оправдават старанието на специалистите да демонстрират 3D изображения и движения на плода в реално време на родителите. Необходимо условие, обаче, е да се познават добре правилата за безопасност. Въпреки че, голяма част от оптимизирането на 3D изображенията се извършва след придобиване на образа, това е в допълнение към времетраенето на конвенционалния преглед в 2D режим.

Времето за избиране на най-подходяща равнина и подход за извършване на 3D УЗИ е в конвенционален 2D режим и не се прибавя към времето за обемна ехография. Поради този факт времето за експозиция на ултразвукова енергия при извършване на обемна ехография е вероятно значително по-дълго [365]. Необходимо е да се съблюдават и познават принципите на безопасност на ехографията, както при конвенционалните 2D режими, така и при използването на Доплер и 3D/4D УЗИ.

Голямо анкетно проучване, проведено сред специалисти в областта на ехографията в акушерството показва, че повечето специалисти не умеят да интерпретират информацията по отношение на индексите за безопасност и да контролират мощността на енергията. [275]. Производителите на ехографска апаратура не са отговорни за енергийните нива на мощност на техните апарати, когато се използва за акушерски или други цели, а трябва да спазват стандартите за предоставяне на информация и да се обозначава, когато TI и MI надвишават 1.0 и повече. Различни международни организация като ISUOG, AIUM имат комисии по биоелементи и безопасност и публикуват редовно становища и препоръки за безопасна употреба на ултразвука.

Акушер-гинеколозите често безрезервно приемат основната теза, че **ехографията е безопасна за плода**, и следователно не отделят време и усилия за разбиране на информацията за основните физични принципи на ултразвука и потенциалните въздействия върху плода. Повечето проучвания в литературата относно безопасността на диагностичния ултразвук в акушерството и респективно върху плода са стари и са проведени с ехографска техника, която има по-ниски нива на мощност. През последните години, с навлизането на нови технологии като хармонично изобразяване, Доплерови режими, 3D ехография, интензитета на енергийните нива се увеличава в пъти, в сравнение с по-старите ехографски апарати [410]. А **отговорността за безопасна употреба** пада върху специалистите, които извършват ехографските прегледи.

Теоретично, ODS е добра концепция за безопасност, но множество анкетни проучвания сред специалистите показва, че вероятно не се разбира от

повечето хора, които работят с ехографска техника и съответно не може да се контролират нивата на мощност [275]. Особено това касае употребата в акушерството. Оптимизирането на изображението по време на прегледа с цел получаване на детайлна информация за ембриона или плода променя акустичните индекси постоянно.

В заключение може да се каже, че голям мета-анализ на информацията от 61 проучвания, извършен съвместно от Световната Здравна Организация (WHO) и Международното дружество по ултразвук в акушерството и гинекологията (ISUOG) показва, че няма потвърдени биологични ефекти на диагностичния ултразвук върху пациенти, включително при плодове, поради което методът се счита за безопасен [391]. Все пак информираната употреба и контрола върху мощността са задължителни поради потенциалните странични ефекти на високоенергийните нива. Времето на експозиция трябва да бъде възможно най-кратко и нивата на енергийно излъчване възможно най-ниски за получаване на диагностична информация и да се придържа към медицинските индикации за извършване на прегледа [224].

Не на последно място, ултразвуковата диагностика трябва да бъде извършвана единствено от медицински специалисти, които са обучени как да употребяват съответната апаратура, да спазват съответните правила за безопасност и познават възможните биефекти на ултразвука [406].

Изводи

- Ехографското изследване на плода във втори триместър чрез конвенционална 2D и обемна 3D/4D ехография спазва границите на безопасност за плода, определени чрез акустичните индекси.
- Наблюдаваната разлика в акустичните индекси на мощност на ехографските апарати при различните изследвани режими на УЗИ не е съществена.
- Съществува зависимост между нивата на акустичните индекси и годината на производство на ехографските апарати, като очаквано те се повишават с напредъка и модернизацията на технологиите.

- При използването на ултразвуковата диагностична апаратура в акушерството трябва да се съблюдават нивата на акустичните индекси като единствен показател за безопасност.
- За разумната употреба на ехографската техника в акушерството трябва да се спазва принципа ALARA, т.е. времетраенето на прегледа да бъде минимализирано за постигане на необходимата медицинска информация.

IV.5. ВЛИЯНИЕ НА 3D ЕХОГРАФИЯ ВЪРХУ ПСИХОЕМОЦИОНАЛНАТА ВРЪЗКА МЕЖДУ МАЙКАТА И ПЛОДА ПРИ ИЗВЪРШВАНЕ НА УЛТРАЗВУКОВИЯ ПРЕНАТАЛЕН СКРИНИНГ ЗА ХРОМОЗОМНИ И СТРУКТУРНИ АНОМАЛИИ НА ПЛОДА В 11-14 И 18-23 ГЕСТАЦИОННА СЕДМИЦА И ИНФОРМИРАНОСТТА НА ПАЦИЕНТКИТЕ

Връзката между майката и нероденото дете е от изключителна важност за бъдещото му социално и емоционално развитие [110]. Знае се, че родителската връзка започва по време на бременността и се увеличава най-вече чрез усещане на феталните движения [368]. През последните 30 години с развитието на технологиите, начинът по който жените усещат бременността се променя драматично. Ехографията предоставя възможност за определяне на срока на бременността, за проследяване на растежа и развитието на плода, откриване на аномалии, както и чрез визуализацията му да предизвиква по-ранно осъзнаване на развиващия се организъм и по-силни усещания към нероденото дете [169].

Цел на настоящето анкетно проучване е да се анализира отношението на бременните към употребата на 2D и 3D ехография при извършването на ултразвуковия пренатален скрининг за хромозомни и структурни аномалии между 11-14 и 18-23 г.с. За целта са поставени следните задачи: 1) да се оцени информираността на бременните по отношение на 2D и 3D ехография; 2) да се сравни емоционалното влияние на 3D ехография върху майката; 3) да се анализира влиянието на факторите възраст, образование и минала акушерска анамнеза върху отношението на бременните жени към възможностите на ултразвуковата диагностика в раличните гестационни срокове.

Проучването е осъществено на два етапа на територията на СБАЛАГ “Майчин дом”, гр. София, в клиника “Високорискова бременност” и медицински център “Марковс” – София в периода 01.05.2012-31.07.2012 година. В първия етап на 20 случайно подбрани жени е предоставена анкетна карта с кратко описание на режимите за ехографско изследване и възможностите на диагностичния метод. След това те са помолени да

отговорят на няколко въпроса в предварително изготвена анонимна анкетна карта. След анализ на коментарите, забележките и допълнително възникналите въпроси е изготвена и коригирана анкетна карта.

Във втория етап на 140 бременни е предложено да участват в анкетно проучване, като 7 от тях отказват. На останалите 133 е предоставена анонимна анкетна карта, която съдържа обща част по отношение на възраст, образование, гестационен срок и репродуктивна анамнеза и 11 затворени и 1 отворен (общо 12) въпроса. Пациентките отговарят като ограждат избрания отговор. Единствено при поява на допълнителни въпроси или затруднения е отговаряно устно на възникналите запитвания. На първите пет въпроса пациентките отговарят преди извършване на прегледа, а на останалите 6 след приключване на прегледа. Самото ехографско изследване е извършвано по стандартен протокол и време за оценка на анатомията на плода в срока 11-14 и 18-23 г.с. в конвенционален 2D режим в рамките на 15-20 минути, като при подходящи позиция на плода и условия се преминава към 3D режим на визуализиране на лицето на плода или крайници. Пациентките могат да наблюдават прегледа успоредно с извършващия изследването или на допълнителен екран срещу тях и са им давани съответни обяснения относно изображенията, които виждат.

Първата група въпроси (No.1-2) оценява разбирането на разликата между 2D и обемната 3D/4D ехография като метод за визуализация на анатомията на плода. Въпрос No.3-4 анализира извършвани прегледи с 3D ехография в рамките на настоящата бременности и/или предходни. Въпрос No.5 изследва отношението и очакванията на бременните от ехографския преглед като цяло. Следващата група въпроси (No.6-7) оценява преценката на бременните след визуализиране на лице и/или крайници в режим на обемна ехография по отношение на психо-емоционалната връзка с плода и възприемането му като реално същество. Въпросите No. 8-10 са свързани с очакванията на бременните спрямо 3D ехографията. Отношението на бременните към 2D и 3D УЗИ е разгледано във въпрос No.11. В последния въпрос е направено сравнение във възприятията между класическо рендериране

на повърхности и новия HDlive режим с виртуално осветление. Самата анкетна карта е представена в Прил.Но. 1.

В анкетното проучване участват 133 бременни на възраст между 17 и 43 години. Средната възраст е 29.81 ± 5.56 год. За опростяване анализа на данните бременните с висше образование са обединени в група А – 54.1% (72/133), а тези със средно и основно (2 случая) образование в група Б – 45.9% (61/133). Общо 94.7% (126/133) от бременните определят етническата си принадлежност като българска, 2.2% (3/133) – като ромска, 3.0% (4/133) – като турска. Поради малкия брой бременни с етническа принадлежност, различна от българската, този показател не е взет под внимание в крайния анализ на данните. Бременните жени с анамнеза за бременности с доказани аномалии или родени предишни деца с аномалии са 3% (4/133), а други 15.7% (21/133) съобщават за един или повече предшестващи спонтанни аборти. Те са обединени в група обременена акушерска анамнеза – общо 18.8% (25/133). Разпределението на анкетираните бременни според показателите възраст, образование, гестационен срок е показано в таблица 27 и фигура 38.

Табл.27 Обща характеристика на включените в проучването бременни и изследваните параметри

<i>Признак</i>	<i>N</i>	<i>Средна стойност</i>	<i>Минимум</i>	<i>Максимум</i>	<i>Размах</i>
Възраст (год.)	133	29.81	17	43	26
Гестационна възраст (г.с.)	133	18.78	11	25	14
Поредност на бременността	133	1.62	1	4	2

В допълнение 64.7% от бременните (86/133) са придружени от близък човек – партньор/баща или роднина при извършването на прегледа.

Фиг.38 Разпределение на анкетираните по образование и обременена акушерска анамнеза, група А – висше образование, група Б – средно/основно образование;

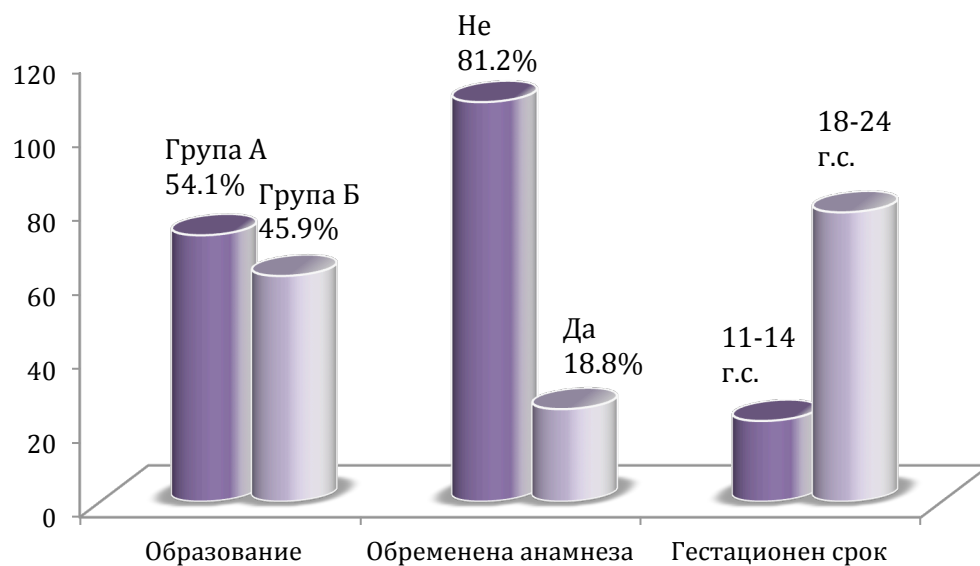


Табл.28 Акушерска анамнеза на включените в проучването бременни жени (n=133)

Акушерска анамнеза	N=133	%	Изход
Първа бременност	71	53.8	-
Втора бременност	43	32.3	-
Предходно раждане	18	13.5	-
Аборт по желание	10	7.5	-
Спонтанен аборт	11	8.3	-
Плод с аненцефалия	1	0.7	ТОР
Плод с ВСМ	1	0.7	ТОР
Раждане с криво краче	1	0.7	Раждане
Раждане дете със спина бифида	1	0.7	Раждане
Трета бременност	17	12.9	-
Две раждания	2	1.5	-
Едно раждане, един аборт	7	5.3	-
Два аборта	8	6.0	-
Четвърта бременност	2	1.5	-
Едно раждане, два аборта	1	0.7	-
Две раждания, един аборт	1	0.7	-

В табл. 28 е демонстрирана миналата акушерска анамнеза на включените в проучването жени, като е обърнато внимание на обременената история на пациентките.

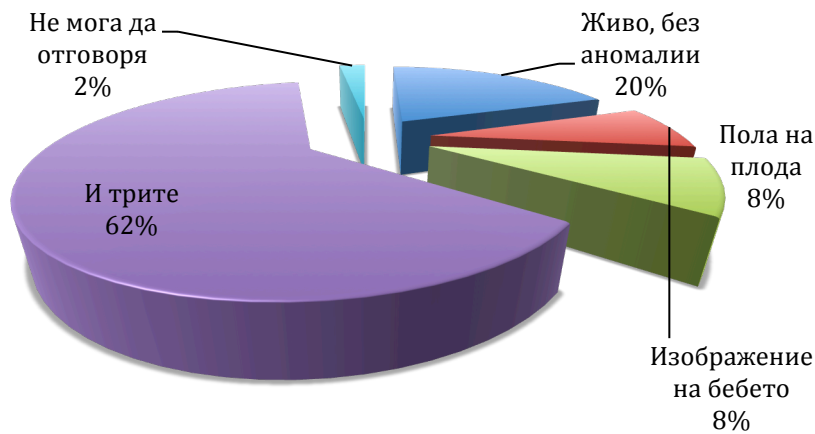
Анализ на получените резултати като цяло

По отношение на разлика между 2D и 3D ехографията, 57.9% (77/133) от анкетираните са отговорили, че ***не правят разлика*** между двата метода. Разликата между тях, обаче, и тези, които са отговорили положително, не е статистически значима ($p > 0.05$). Очевидно този въпрос затруднява и част от анкетираните, които не са отговорили – 7.5% (10/133). 63.9% (85/133) от анкетираните жени са отговорили, че имат предварително създадена представа как изглежда бебето на 3D изображение, което показва наличието на сериозен интерес към метода и разпространение на “снимки” в интернет, социалните мрежи, форумите и др. Големият процент от анкетираните бременни - 83.5% не са имали подобен преглед в рамките на тази бременност. Част от тях към момента на анкетирането са в първи триместър до 14 г.с. - 21.8% (29/133). При други жени такъв преглед не е провеждан преди това – 61.7% (82/133), като тук се включват и жените с първа настояща бременност.

На въпрос No.4 са отговорили само 33 жени, които са имали предходна бременност, достигнала до срок, в който се провеждат специализираните ехографски прегледи. 63.6% (21/33) от тях нямат прегледи на 3D ехограф при предходна бременност, т.е. преглед не е провеждан или предходната бременност не е достигнала до срок, в който се извършва такъв преглед (пациентката е имала спонтанен аборт или прекъсване на бременността по желание).

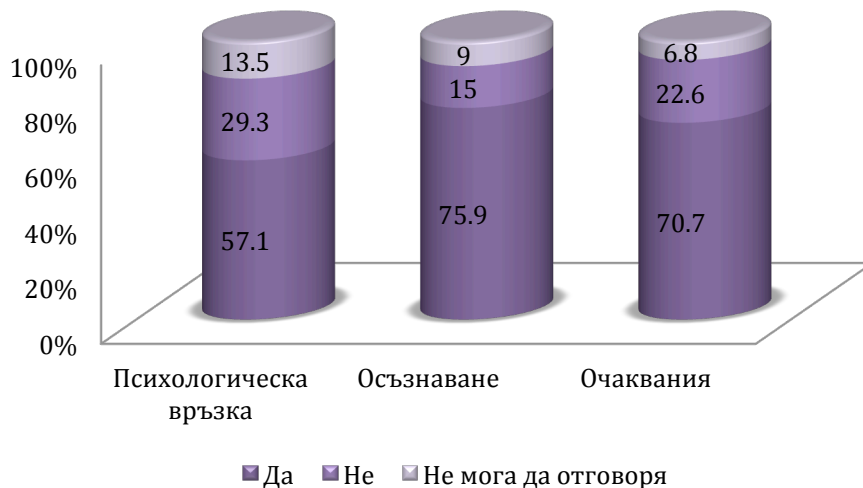
Водещо за жените при извършване на 3D УЗИ е комбинацията от следните фактори - ***плодът е жив, няма аномалии и оценка на пола***. Става ясно, че прегледът е важен за родителите, които искат да се уверят, че плодът е без видими аномалии. Едва 8.3% (11/133) отговарят, че ***изображението на плода*** е на първо място по значение (фиг.39).

Фиг.39 Разпределение на отговорите кое е водещия мотив при извършване на ехографския преглед

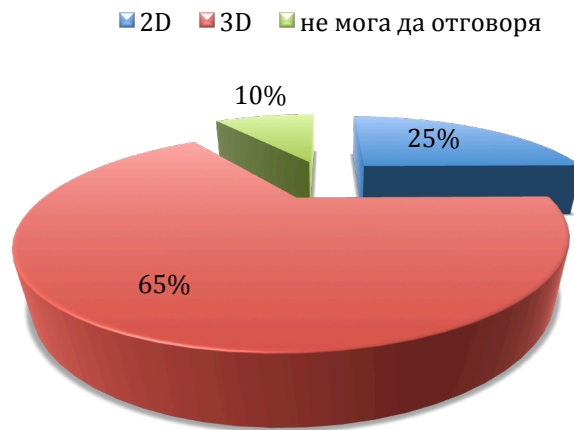


След приключване на прегледа 76 от анкетираните 133 пациентки (57.1%) смятат категорично, че визуализирането на бебето чрез 3D УЗИ е увеличило **тяхната психологична връзка** с нероденото бебе. В допълнение, 75.9% от жените (101/133) осъзнават след прегледа, че **плодът е живо съществуване**. В 70.7% от случаите 3D изображението на плода е оправдало очакванията на майката (94/133). Резултатите от отговорите на анкетираните пациентки по отношение на повишение на психоемоционалната връзка, оправдаване на очакванията за плода и осъзнаването му като реално съществуване след визуализирането му с 3D изображение е показано на фиг. 40. Преценката за това кой от двата метода създава по-реална представа за плода – на фиг. 41.

Фиг.40 Разпределение на отговорите по отношение повишение на психоемоционалната връзка след извършване на прегледа, осъзнаването на плода като реално съществуване и оправдаване на очакванията

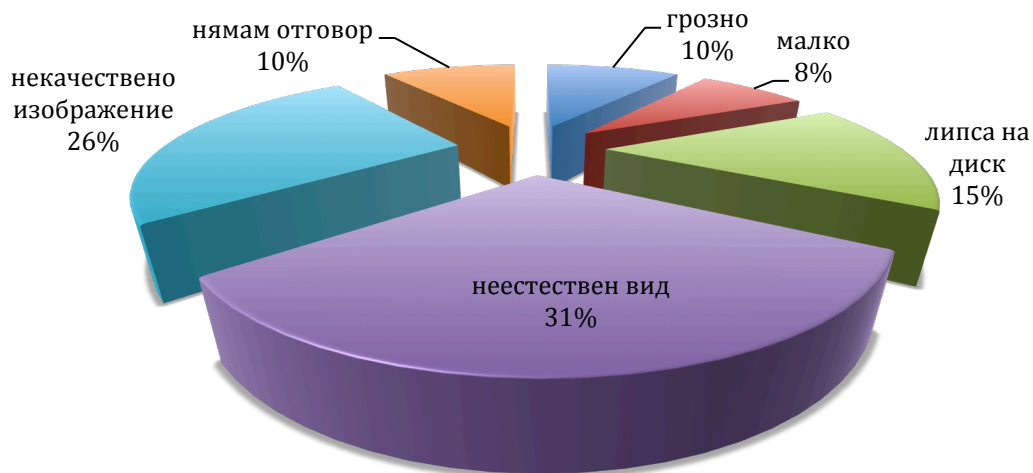


Фиг.41 Оценка кой метод спомага за по-реална представа за плода



Интересни са резултатите при неудовлетвореност от изображенията на плода. Разпределението им е показано на фиг. 42.

Фиг.42 Разпределение на анкетираните при отговор защо триизмерната ехография не е оправдала очакванията им

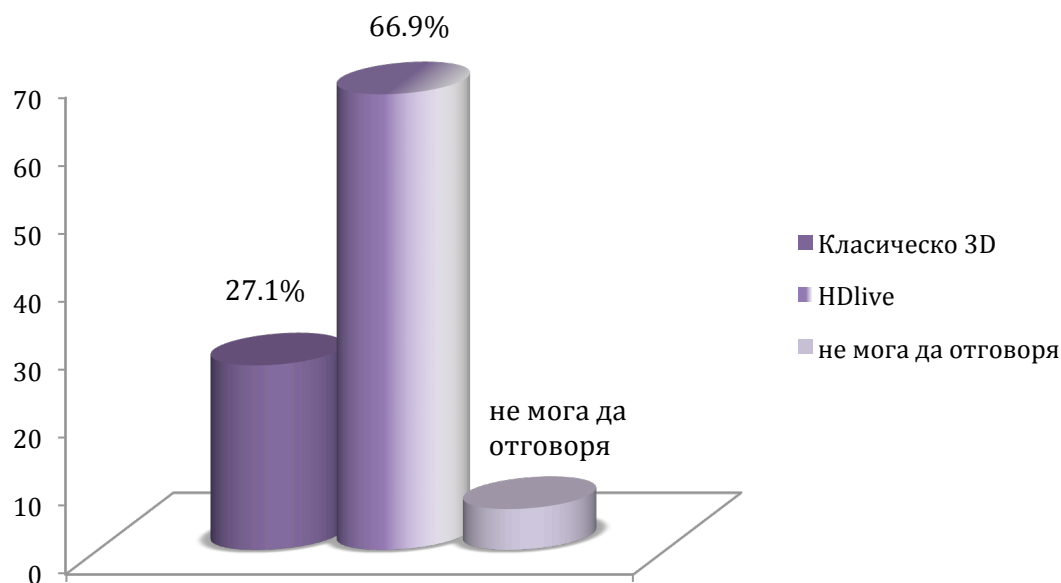


115 от анкетираните 133 жени (86.5%) са отговорили, че са успели “да разберат и видят” всички органи и структури на плода, което показва **висока**

степен на удовлетвореност от прегледа. 65.4% от пациентките са отговорили, че благодарение на 3D ехографията са визуализирали по-добре и са придобили **по-ясна представа** за плода.

При сравняване на класическо повърхностно рендерирание и новата HDlive технология, пациентките в 66.9% (89/133) са отговорили, че виртуалната реалистичност на HDlive им е по-разбираема, в сравнение с 27.1% (36/133), които предпочитат класически 3D образи. Вероятно причината 1/3 от жените да одобряват класическото рендерирание е поради по-голямата му популярност и очаквания сред пациентките. Резултатите са представени на фиг.43.

Фиг.43 Сравняване на класическо 3D и HDlive



Роля на факторите възраст, образование и минала акушерска анамнеза

Бременните жени, участвали в анкетното проучване са разделени на две групи – до 34 години включително и над 35 години. При проверка на резултатите се установи, че няма статистически значимо различие в гестационния срок при провеждане на изследването в двете изследвани групи

($p > 0.05$). 21.8% от анкетираните са в първи триместър, а 78.2% са в срока над 15 г.с. Поради малкия брой случаи (5) на пациентки над 35 годишна възраст в първи триместър е направена проверка освен чрез хи-квадрат анализ на Пийърсън и чрез Fisher-Exact Test. Отново не е открита статистически значима разлика ($p = 0.796$). Няма и сигнификантна разлика в образованието на жените от двете възрастови групи. Разпределението е показано в таблица 29. Логично, по отношение на възраст и поредност на бременността се наблюдава статистически изразена зависимост ($p = 0.001$) - жените над 35 години имат повече настъпили бременности.

Табл.29 Разпределение на анкетираните в зависимост от възрастта, образованието и миналата акушерска анамнеза и според гестационния срок

	Брой	Гестационен срок		Образование	
		I трим.	II трим.	Група А	Група Б
Възраст					
≥35 год.	20.3% (27/133)	18.5% (5/27)	81.5% (22/27)	66.7% (18/27)	33.3% (7/11)
<35 год.	79.6% (106/133)	22.6% (24/106)	77.4% (82/106)	50.9% (54/106)	49.1% (52/106)
Поредност на бременността					
Първа	53.4% (71/133)	21.1% (15/71)	78.9% (56/71)	49.3% (35/71)	50.7% (36/71)
Втора	32.3% (43/133)	24.1% (7/43)	83.7% (36/43)	55.8% (24/43)	44.2% (19/43)
Трета	12.8% (17/133)	35.3% (6/17)	64.7% (11/17)	64.7% (11/17)	35.3% (6/11)
Четвърта	1.5% (2/133)	0% (0/2)	100% (2/2)	100% (2/2)	0% (0/2)
Акушерска анамнеза					
Необременена	81.2% (108/133)	27.8% (30/108)	72.2% (78/108)	47.2% (51/108)	52.3% (57/108)
Обременена	18.8% (25/133)	20% (5/25)	80% (20/25)	60% (15/25)	40% (10/25)

По отношение на познаването на методите на изобразяване и **разликата между 2D и 3D ехографията**, не се наблюдава статистическа разлика в отговорите на двете възрастови групи – под и над 35 годишна възраст. Сходен е и анализът спрямо образователния ценз, като е на границата на статистическата достоверност ($p=0.047$), що касае най-ниско образованите анкетираните пациентки. Предварително създадените **представи за плода** също не се влияят от възрастта на пациентките, гестационния срок и образованието.

Голяма част от жените, включени в проучването са във втори триместър на бременността и тук се отчита статистически значима разлика при анализ на възрастта на бременните спрямо извършването на предходен преглед чрез **обемна ехография в настоящата бременност**. Жените под 35 години във втори триместър в 77.4% (82/106) от случаите съобщават, че нямат извършван предходен високоспециализиран ехографски преглед, включващ и обемни 3D изображения – спрямо 72.3% от жените над 35 години. Втората възрастова група със срок след 15 г.с. (81.5% или 22/27 пациентки) в 32.9% от отговорите съобщават за предходен ехографски преглед, включително и с 3D ехография в настоящата бременност. Този факт вероятно се дължи на **по-голямата ангажираност, тревожност за вродени аномалии и емоционалност** към бременността с напредване на възрастта.

По отношение на познаването на 3D ехографията като клиничен метод за ехографско изследване от предишна бременност, малкият брой отговори на пациентки с предходна бременност, достигнала до срок, подходящ за извършването му, не дава възможност да се анализира влиянието на факторите възраст, репродуктивна анамнеза и образование. Логично може да се направи извода, че **методът е сравнително нов** и съвсем наскоро започна да навлиза масово в акушеро-гинекологичните практики у нас.

Анализът на отговорите кое е най-важното за анкетираните по отношение на ехографския преглед затвърждава разбирането на **медицинската стойност на изследването**, а не “удоволствие и развлечение” от получените 3D образи. Логично за родителите водещо остава да знаят, че плодът е жив, няма структурни дефекти и/или маркери за ХЗА. Отговорите на

пациентките нямат статистическа разлика по възраст, образование и гестационен срок на бременността.

Възрастта на анкетираните пациентки в двете изследвани групи (под и над 35 годишна възраст) не оказва и влияние върху емоционалната представа, психоемоционалната връзка и перцепция за плода след визуализирането му с 3D ехография или в реално време (4D УЗИ), както и с различните режими за повърхностно рендериране.

По отношение на гестационния срок при извършването на специализиран ехографски преглед, включително и визуализирането на плода чрез 3D изображение, статистически значима разлика ($p=0.004$) отново се наблюдава при жените в по-малък гестационен срок, които нямат предходно извъшван преглед (най-често с първа бременност). Пациентките, чиито представи за 3D ехографски изображения на плода им, не са оправдани, по-често заявяват, че “неестествения вид” на бебето е причина за тази неудовлетвореност. Може би това се дължи на популяризирането на подбрани качествени изображения и съпоставянето им на видяното с тях. Въпреки големия процент на пациентки, отговорили положително по отношение на възприемането и засилването на емоционалната връзка с плода след извършване на 3D ехография (съответно 65.4% и 66.9% от анкетираните), не се отчитат статистически разлики в гестационния срок при извършването на изследването. Това вероятно означава, че самото осъзнаване на плода като реално същество играе по-голяма роля в *психо-емоционалната връзка*, отколкото естетическите качества на изображенията и предварителните представи.

Според анализа на резултатите от това анкетно проучване най-общо може да се каже, че *възрастта, образователното ниво и гестационния срок* са фактори, които не оказват влияние върху възприемането на плода от 3D изображенията в емоционален план, нито върху познанията относно методите за обемна ехография.

Поради малкия брой случаи на жени с основно образование не е търсена статистическа значимост на различията в отговорите им.

Анализът на данните показва, че няма статистическа разлика в наличието на придружител спрямо възрастта, поредността на бременността и образованието на пациентките.

ОБСЪЖДАНЕ

Психо-емоционалната връзка между бременната жена и плода е естествен феномен, който се развива постепенно в хода на бременността и достига своя пик няколко седмици след раждането. Разглежда се като основен процес в развитието на позитивно емоционално майчинско поведение [368]. В англоезичната литература съществуват два термина - “attachment” и “bonding”, които според едни автори имат сходен смисъл, а според други – не. За целите на този дисертационен труд ще се използва термина психо-емоционална връзка между майката и плода.

В основата на тази връзка е залегнала теорията на психоаналитика Джон Боулби, публикувана през 50-те години на миналия век – теорията за привързаността. Тя представлява психологическа, еволюционна и етологическа теория, която осигурява описателна и обяснителна рамка за разбиране на междуличностните отношения между човешките същества, привързаността между родители и деца, сигурността на отношенията между тях, които създават нормално социално и емоционално развитие на децата [112]. По-късно, през 1969 година, Боулби допълва към неговата позиция, че тази връзка се отключва психологически още по време на бременността – между майката и развиващия се плод.

По същото време психоаналитичните разработки на Deutch, Bibring и Benedeck в областта на пренаталната връзка между бременната жена и плода обясняват, че това е процес, в който бъдещата майка ангажира психичните си процеси в емоционална връзка с плода [81, 91, 158]. Тяхната хипотеза е, че плодът придобива все повече човешки облик в хода на бременността и започва да провокира чувства у майката като любов и привързаност, едновременно като продължение на самата нея и като към отделен независим обект. Като доказателство за това е и едно проучване на Kennell и съавтори, в което се

доказва, че душевната мъка на родилките на починали в хода на раждането деца не се повлиява от това, дали са имали или не физически контакт с плода след раждане [239].

Следват множество проучвания и публикации, най-вече от медицински сестри, ангажирани в грижи за бременни и родилки. Един от най-популярните трудове е на Rubin, която обяснява незабавната поява на връзка между новородено и майката като последствие от пренатални психологични процеси [341]. По същото време Lumley започва да анкетира първескини в хода на бременността и установява, че с времето те започват да си представят тяхното дете като развиващ се и растящ човек [270]. Пренаталното използване на ехографията дава възможност автора да проучи влиянието на визуализацията на плода върху психо-емоционалната връзка [269] и да установи, че ранното виждане на образа на плода позволява майката да го възприема като “малък реален човек”. Това се наблюдава при 30% от жените в първи триместър, около 63% през втори триместър и над 92% след 36 г.с. Смята се, че ниският процент в началните срокове на бременността може да се дължи съпътстващото неразположение и гадене у бременните [268].

Създават се модели, които засягат различни групи аспекти на връзката между майката и плода [153], съответно скала (Maternal Fetal Attachment Scale) – състояща се от 24 компонента и даваща възможност да се оцени подходящо тази връзка [152]. След това се въвежда нова скорова система – Prenatal Attachment Inventory от Muller [300], чиито способности оценяват отношението, което развива майката по време на бременността към нероденото си дете. Разработена е още една скала от Condon – Maternal Antenatal Attachment Scale (MAAS), която се фокусира най-вече върху мислите и чувствата спрямо плода и игнорира отношението към бременността или майчинската роля [149].

Акушер-гинеколозите рядко имат предвид тази специфична връзка между майката и плода, когато обсъждат ползите от пренаталния ехографски преглед. Изпитват известно смущение да обсъждат с пациентките тези чувства, които включват представи на майката за плода, фантазии, мечти,

поведение, които могат да бъдат оценявани чрез гореспоменатите скали - MAAS, MFAS и PAI.

Настоящото анкетно проучване показва, че като цяло бременните са позитивно настроени към визуализирането на плода чрез ехография в ранните срокове 11-14 г.с., както и във втори триместър (18-23 г.с.). Огромната част от тях приемат безрезервно извършването на УЗИ в хода на бременността като част от пренаталния скрининг за структурни и ХЗА, което е установено и в предходно българско проучване [3]. Прави впечатление, че пациентките отговарят в 57.9% от случаите, че не разбират разликата между 2D и 3D УЗИ. По-скоро част от тях смятат погрешно, че 3D ехографията е високоспециализирано изследване.

В ранните срокове, при демонстриране на плода в конвенционален 2D режим се наблюдава позитивно влияние върху майчинските чувства, като някои автори съобщават, че това не се наблюдава в по-късните срокове. Предполага се, че УЗИ ускорява появата на тази връзка, без да я усилва и задълбочава в дългосрочен план. Преди появата на ехографията в реално време, антенаталната връзка се е изграждала след усещане на детски движения и се е задълбочавала по време на трети триместър. Сега широко се приема схващането, че ранните ехографски прегледи около 12 и 20 г.с. са основните фактори, които инициират тези психо-емоционални процеси [123, 169, 395].

При идеални условия, обемната 3D/4D ехография се очаква да представя образи, които са доста лесни за разбиране, в сравнение с конвенционалната 2D ехография. Дори за бременните не е необходима медиация от извършващия изследването за разпознаване на фетални структури като лице и крайници. Получените изображения, обаче, може да не оправдават напълно очакванията на майките. Една вероятна причина в част от случаите е предварително изграден образ на плода в съзнанието на майката, да не съвпада с това, което се вижда на екрана [343]. Това показват и нашите резултати.

През последните години апаратурата с възможности за обемна ехография става все по-достъпна в клиничната практика и добива голяма популярност и сред медицинските специалисти, и сред обществото.

Повърхностното рендериране на феталното лице има осезаем ефект, надхвърлящ клиничното му приложение, и може да провокира емоции, свързани с развитие на психо-емоционалната връзка майка-плод. Това разбира се, поражда и определени очаквания у родителите, които поради различни причини не могат да бъдат изпълнени при всеки преглед [343].

Най-новото постижение в областта на 3D/4D ехографията е така наречената *HDlive/Fetorealistic View* технология, която дава възможност за придобиване на 3D образи с по-висока резолюция. Тази технология изумително променя изображенията в 3D/4D режими. Използва променящ се източник на светлина и представлява софтуерно приложение, което изчислява пропагацията на светлината спрямо повърхността в зависимост от нейната посока [301]. Виртуалният източник на светлина излъчва определена илюминация и проектира съответно сенки върху структурите, които осветява [105]. Тази комбинация от светлина и сенки увеличава усещането за дълбочина и изображенията са по-естествени от тези, придобити чрез класически 3D режим. *HDlive* технологията е разработена специално за нуждите на акушерството, тъй като спомага за по-естествен и реалистичен образ на плода. Разбира се, че това води и до увеличаване на майчино-феталната антенатална психо-емоционална връзка, което доказват и гореросочените резултати. Това е важен елемент от правилното проследяване на бременността. Въпреки че са необходими по-задълбочени изследвания, по наше мнение тази иновативна технология предоставя възможност за по-реалистична визуализация на феталните повърхности. Бременността и майчинството за изключителна възможност и за създаване на взаимоотношения между майката и детето, и вероятно *HDlive* технологията ще играе важна роля в заздравяването на връзката между родителите и тяхното бъдещо дете. Оценката на тази роля ще бъде по-задълбочено проучена в бъдещи проучвания [193].

Изводи

- Голямата част от бременните не разбират разликата между 2D и 3D ехография, вероятно поради неправилно поднесена информация от наблюдаващите лекари.
- Бременните жени целенасочено планират високоспециализиран ехографски преглед, който да включва и 3D УЗИ, за да видят лицето на плода, движения и разпознаваеми за тях структури.
- Установява се и желание бременните жени да ангажират своите партньори или близки в създаването на емоционална връзка с плода.
- Отчита се субективно увеличение на психо-емоционалната връзка майка/плод след ехографски преглед, особено при визуализация на лицето чрез 3D ехография и различните режими.
- Факторите възраст, образование, репродуктивна анамнеза, предходни ехографски прегледи най-вероятно не играят роля във възприемането на плода при 3D УЗИ.

V. ИЗВОДИ

- 1) Използването на 3D УЗИ в съвременното акушерство допълва и повишава диагностичните възможности на рутинната 2D ехография;
- 2) Чрез 3D УЗИ и последващ анализ на единствен обем от плода е възможно да бъде адекватно оценена феталната анатомия в първи триместър, като възможността за дигитално съхранение на информацията представлява съществено предимство;
- 3) Ехографската оценка на структурните аномалии на плода в първи триместър се подпомага от 3D УЗИ като предоставя допълнителни възможности за визуализиране и съхранение на информацията.
- 4) Систематичният подход на придобиване и ориентиране на 3D обеми от феталния мозък дава възможност за идентификация и оценка на определени мозъчни структури, разположени в срединната равнина, като по този начин подпомага стандартната базисна оценка на феталния мозък, интракраниалната биометрия и детайлната фетална невросонография;
- 5) Ехографското изследване във втори триместър на плода чрез конвенционална 2D и обемна 3D/4D ехография спазва границите на безопасност на ултразвуковите вълни;
- 6) Повечето бременни са положително настроени към използването на 3D ехографията в акушерството, като субективно смятат, че изследването увеличава психо-емоционалната връзка между тях и нероденото дете.

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1) *С научно-теоретичен характер*

- За първи път у нас темата е разработена цялостно и е направена оценка на възможностите, предимствата, недостатъците и ограниченията на 3D УЗИ в акушерството.

2) *С научно-приложен характер*

- Извършено е системно проучване на възможностите за оценка на феталната анатомия между 11 и 14 г.с. чрез придобиване на единствен 3D обем от целия плод. Оценено е влиянието на факторите положение на плода, начин и подход на придобиване на обема, телесна маса на бременната върху успеваемостта на метода. Методът е оценен като лесен и бърз.
- Направена е оценка на безопасността на ехографското изследване по време на бременност чрез 2D и 3D/4D ехография чрез отчитане на промяната в акустичните индекси – механичен и термичен. Анализирани са факторите, които влияят върху енергийните нива на излъчване.

3) *С потвърдителен характер*

- Анализирани са възможностите за оценка на структурите на феталния мозък чрез 3D УЗИ във втори триместър на бременността.
- Проучени са възможностите на 3D ехографията по отношение на пренаталната диагностика на структурните аномалии на плода между 11-14 г.с.
- Оценено е отношението, знанията и готовността на пациентките за извършване на 3D УЗИ по време на бременност и е отчетено влиянието на изследването върху психо-емоционалната връзка между майката и плода.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Павлова Е.**, Ст. Иванов - Три- и четириизмерна ехография в акушерската практика: приложение и новости Акуш и Гинекол. 2014;53(1):21-34
2. **Павлова Е.**, Марков Д., Иванов Ст. - Фетална морфология между 11+0-13+6 г.с. с единствен триизмерен обем - мит или реалност? Акуш и гинекол . 2015;54(4):3-11
3. Марков Д., **Е. Павлова**, Д. Атанасова, П. Марков, Ст. Иванов - Пренатална диагноза на структурните аномалии на плода чрез триизмерен ултразвук в първи триместър - възможности и ограничения Акуш и гинекол. 2010;49(7):4
4. **Павлова Е.**, Д. Марков, Ст. Иванов - Триизмерна (3D) ехография като метод за оценка на анатомията на феталния мозък Акуш и Гинекол. 2014;53(2):11-17
5. **Павлова Е.**, Марков Д., Иванов Ст. - Влияние на триизмерната ехография върху психо-емоционалната връзка между майката и плода в хода на ултразвуковия скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода в първи и втори триместър Акуш и гинекол . 2015;54(4):18-28
6. **Е. Павлова**, Ст. Иванов - Потенциални биоэффекти при взаимодействие между ултразвук и материя – безопасност на диагностичната ехография Акуш и Гинекол. 2013;52(4):29-32
7. **Pavlova E**, Markov D, Ivanov S, Nikolov A. Role of 2D and 3D/4D ultrasound on maternal-fetal bonding Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42 (suppl.1):157
8. **Pavlova E**, Markov D, Ivanov S. Second trimester evaluation of fetal brain anatomy by three-dimensional ultrasound Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44 (Suppl. 1):208

**УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:**

1. **Е. Павлова**, Д. Атанасова, П. Марков, Д. Марков. Пренатална диагноза на структурните аномалии на плода чрез 3D ултразвук в първи триместър – възможности и ограничения. XII Национален Конгрес по Акушерство и Гинекология, 07 – 10.10.2010, Пловдив
2. Д. Атанасова, **Е. Павлова**, П. Марков, Д. Марков. 3D соноембриология – мит или реалност XII Национален Конгрес по Акушерство и Гинекология, 07 – 10.10.2010, Пловдив
3. Д. Марков, **Е. Павлова**, Д. Атанасова, П. Марков. Липса на интракраниална транслуценция – нов ултразвуков маркер за спина бифида между 11–13+6 г.с. XII Национален Конгрес по Акушерство и Гинекология, 07 – 10.10.2010, Пловдив
4. **Е. Павлова**, Д. Марков, П. Марков, Д. Атанасова, Ст. Иванов, А. Николов, А. Димитров, С. Георгиев, М. Павлова, К. Майнхард. Вродена рабдомиома – пренатална диагноза на два случая с 3D УЗИ с различен перинатален изход. XXIX Национална Акушерска конференция 24 – 26. 06.2010, Поморие
5. **Е. Павлова**, Ст. Иванов. Влияние на триизмерната ехография върху антенаталната психоемоционална връзка между майката и плода. XXXI Национална Акушерска конференция, Златни пясъци 14 - 16.VI.2012
6. **Е. Павлова**, Д. Гунев, В. Дяволов, Б. Славчев. Бременност в цикатрикс от предходно Цезарово сечение – ултразвукова диагноза и поведение. XXXII Национална Акушерска конференция, 27 - 29.VI.2013, Ахелой
7. **Е. Павлова**, Д. Марков, Д. Атанасова, Ст. Иванов. Триизмерна (3D) ехография като метод за оценка на анатомията на феталния мозък. XIII Национален конгрес по Акушерство и Гинекология, 13-16.03.2014, Пловдив

8. **Е. Павлова**, Д. Марков, В. Стойкова, Д. Атанасова, Ст. Иванов
Механичен и термичен индекс при ехографски преглед с
ковенционален 2D и 3D/4D ултразвук XIII Национален конгрес по
Акушерство и Гинекология, 13-16.03.2014, Пловдив.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Анкетна карта майчино-фетална връзка

Име:

Телефон:

Образование:

Гестационна възраст:

Поредност на бременността:

Предишна бременност: първа / едно живородено дете / две живородени деца

Аборти: един / два / три

Прекъсване на бременност (ТОР): една / две/причина

Присъстващ близък на прегледа: партньор/родител

1. Правите ли разлика между двуизмерна и триизмерна ехография?
 - а/. Да
 - б/. Не
 - в/. Не мога да отговоря

2. Преди извършване на прегледа имате ли идея как ще изглежда бебето на триизмерен ехограф?
 - а/. Да
 - б/. Не
 - в/. Не мога да отговоря

3. Извършван ли Ви е преглед по време на тази бременност с триизмерна ехография?
 - а/. Да
 - б/. Не

4. Извършван ли Ви е преглед по време на предходна бременност с триизмерна ехография?
 - а/. Да
 - б/. Не

5. Кое е водещото за Вас при извършване на ехографски преглед?
 - а/. Да се уверите, че бебето е живо и няма структурни аномалии
 - б/. Да видите изображение на бебето
 - в/. Да разберете пола
 - г/. И трите
 - д/. Не мога да отговоря

6. Смятате ли че визуализирането на бебето чрез триизмерен ехографски преглед увеличава вашата психологическа връзка с него?
а/. Да
б/. Не
в/. Не мога да отговоря
7. Спомогна ли триизмерната ехография да осъзнаете, че Вашето бебе е реално същество?
а/. Да
б/. Не
в/. Не мога да отговоря
8. Триизмерното ултразвуковото изображение на бебето оправда ли Вашето очакване:
а/. Да
б/. Не
в/. Не мога да отговоря
9. Ако не, защо?
.....
10. Видяхте ли по време на прегледа всички анатомични части на бебето, които искахте да видите:
а/. Да
б/. Не
в/. Не мога да отговоря
11. Кой от двата метода 2D или 3D спомогна да придобиете по-добра представа за Вашето бебе?
а/. Двумерната ехография
б/. Триизмерната ехография
в/. Не мога да отговоря
12. С кой режим имате по-ясна представа за Вашето бебе?
а/. Класическа 3D ехография
б/. Новата HD live ехография
в/. Не мога да отговоря

КНИГОПИС

1. Атанасова Д., Д. Марков, Е. Павлова, П. Марков, Ст. Иванов - Триизмерна соноембриология – мит или реалност Акуш и гинекол. 2010;49(6):26-30.
2. Димитрова В, Марков Д, Чернев Т, Карагъзова Ж, Мазнейкова В, Андонова С, Въжарова Р. Ултразвуков скрининг за синдром на Даун и други хромозомни аномалии чрез измерване на нухалната транслуценция на плода между 11-14 гестационна седмица. Акуш и гинекол., 2005, 44;1:32-37.
3. Димитрова В, Чернев Т, Савова С, Стоянова М. Отношение на бременните към възможностите за пренатален скрининг и диагностика на синдрома на Даун във втори триместър. Акушер и гинекол, 2000, 1, 3-9.
4. Димитрова В. Антенатален скрининг за синдром на Даун във втори триместър на бременността. Дисертация, София, 2001.
5. Димитрова В. Съвременни възможности за антенатален скрининг за синдром на Даун у плода. В: Съвременни проблеми на акушерството и гинекологията, Ред.: Б. Стамболов, изд. Фокус, 1999, 79-106.
6. Димитрова В., Д. Марков, Р. Димитров 3D и 4D ултразвуково изследване в акушерството. Акуш Гинекол. 2007;46(2):31-40.
7. Мазнейкова В, Димитрова В. Патологични УЗ находки и кариотип на плода. В: Атлас по ехография в акушерството и гинекологията, Ред.: А.Яръков, изд. Силия Арт ООД, 1995, 226-235.
8. Марков В. Медико-етични аспекти на пренаталния диагностичен процес. Здрав. политика и мениджмънт, 2013,2;:9-14.
9. Марков Д, Павлова Е, Атанасова Д, Марков П, Иванов Ст. Липса на интракраниална транслуценция – нов ехографски маркер за спина бифида между 11-13+6 гестационна седмица. Акуш и гинекол, 2010,6:56-60.
10. Марков Д, Чернев Т, Димитрова В, Мазнейкова В, Кременски И, Нишева В. Отношение на бременните към възможностите за пренатален скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода между 11-14 г.с. - анкетно проучване. Акуш и гинекол, 2005;7:28-36.
11. Марков Д, Чернев Т, Димитрова В, Мазнейкова В. Дебелина на нухалната транслуценция в първи триместър при плодове с нормален карио- и фенотип, Акуш и гинекол., 2005, 44;5:3-8.
12. Марков Д, Чернев Т. Скрининг за хромозомни аномалии на плода между 11-14 г.с. – литературен обзор. Акуш и гинекол., 2004, 43,1:42-51.
13. Марков Д. Информираният избор при вземане на решения – етичен стандарт в пренаталната медицина. В: Европейските етични стандарти и българската медицина, С., 2014, БЛС, 389-394.
14. Марков Д. Научно-практически проблеми на пренаталната скринингова диагностика, Контакт, ТЕМГО, 25.10.2013,217-220.
15. Марков Д. Обемна ехография в акушерството и гинекологията www.health.bg. 2012;6:48-51
16. Марков Д. Приложение на пространствено-темпоралната образна корелация (STIC) – първи опит във феталната ехокардиография в България. Акуш и гинекол. 2008;suppl.3:9-15.

17. Марков Д. Пространствено-темпорална образна корелация (STIC) – нов триизмерен (3D) поглед към феталното сърце. 2008;5:22-28.
18. Марков Д. Томографско ултразвуково изображение (ТУИ) – първи клиничен опит в България. Акуш и гинекол. 2008;suppl.3:3-8.
19. Марков Д. Томографско ултразвуково изображение (ТУИ) – техника и методология на изследването. Акуш и гинекол. 2008;4:9-15.
20. Марков Д. Ултразвуков скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода между 11 и 14 гестационна седмица. Дисертация, София, 2005
21. Марков Д., В. Димитрова. Пренатална диагностика на структурните аномалии на плода чрез 3D/4D ултразвуково изследване Акуш Гинекол. 2006, 45, suppl.3 32-36.
22. Марков Д., Е. Павлова, Д. Атанасова, П. Марков, Ст. Иванов - Пренатална диагноза на структурните аномалии на плода чрез триизмерен ултразвук в първи триместър - възможности и ограничения Акуш и гинекол. 2010;49(7):4-10.
23. Марков Д., Павлова Е., Марков П. - Статично обемно контрастно изображение – клинично приложение в акушерството и гинекологията Акуш Гинекол. 2010;49(3):22-29.
24. Павлова Е, В. Димитрова, Д. Марков – Танатофорна дисплазия Бълг. Спис. Ултразв. акуш. гинекол., 2011, 4, 1:27-33.
25. Павлова Е, Иванов Ст - Потенциални биоэффекти при взаимодействие между ултразвук и материя – безопасност на диагностичната ехография Акуш и Гинекол. 2013;52(4):29-32
26. Павлова Е., М. Цанкова, Е. Пирнарева, Е. Филипов - Гигантски орофарингеален тератом (епигнатус) на плода – пренатална диагноза чрез двуизмерна (2D) и триизмерна (3D) ехография Акуш и Гинекол. 2013;52(6):53-61
27. Павлова Е., В. Димитрова, Д. Марков Пренатална диагностика на гениталния пол чрез двуизмерна (2D) и триизмерна (3D) ехография Бълг. Спис. Ултразв. акуш. гинекол., 2014, 6, 1:38-45.
28. Павлова Е., Д. Марков, Д. Атанасова, П. Марков Пренатална диагноза на лицевите цепки – възможности на двуизмерната и триизмерната ехография Бълг. Спис. Ултразв. акуш. гинекол., 2014, 6, 1:3-14.
29. Павлова Е., Д. Марков, Ст. Иванов - Триизмерна (3D) ехография като метод за оценка на анатомията на феталния мозък Акуш и Гинекол. 2014;53(2):11-17
30. Павлова Е., Марков Д., Иванов Ст. - Влияние на триизмерната ехография върху психо-емоционалната връзка между майката и плода в хода на ултразвуковия скрининг за хромозомни и структурни аномалии на плода в първи и втори триместър Акуш и Гинекол. 2015;54(4):18-28
31. Павлова Е., Марков Д., Иванов Ст. - Фетална морфология между 11+0-13+6 г.с. с единствен триизмерен обем - мит или реалност Акуш и Гинекол. 2015;54(4): 3-11
32. Павлова Е., Ст. Иванов - Три- и четириизмерна ехография в акушерската практика: приложение и новости Акуш и Гинекол. 2014;53(1):21-34
33. Хаджиев А, Новачков Л. Ултразвукова диагностика в акушерството и гинекологията, Изд. Мед и Физ, София, 1986.
34. Чернев Т., Е. Павлова. История на ултразвука в акушерството и гинекологията, Бълг спис ултразвук акуш гинекол. 2008;1:52-62.

35. Abo-Yaqoub S, Kurjak A, Mohammed AB, Shadad A, Abdel-Maaboud M. The role of 4-D ultrasonography in prenatal assessment of fetal neurobehaviour and prediction of neurological outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Mar;25(3):231-6.
36. Abramowicz JS, Barnett SB, Duck FA, Edmonds PD, Hynynen KH, Ziskin MC. Fetal thermal effects of diagnostic ultrasound. *J Ultrasound Med.* 2008;27:541–559.
37. Abramowicz JS, Brezinka C, Salvesen K, Ter Haar G ISUOG statement on the non-medical use of ultrasound *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 617–620.
38. Abramowicz JS, Kremkau FW, Merz E. Obstetrical ultrasound: can the fetus hear the wave and feel the heat? *Ultraschall Med.* 2012 Jun;33(3):215-7.
39. Abramowicz JS, Lewin PA, Goldberg BB. Ultrasound bioeffects for the perinatologist. In: Sciarra JJ, eds, ed, *Global Library of Women's Medicine*; 2008.
40. Abramowicz JS. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2013 Oct;37(5):295-300
41. Abramowicz JS. Nonmedical use of ultrasound: bioeffects and safety risk. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(8):1213-20.
42. Abramowicz JS. Ultrasound and autism: association, link, or coincidence? *J Ultrasound Med.* 2012;31:1261–1269.
43. Abuhamad AZ. Standardization of 3-dimensional volumes in obstetric sonography: a required step for training and automation. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 397–401.
44. Acharya G, Morgan H. First-trimester, three-dimensional transvaginal ultrasound volumetry in normal pregnancies and spontaneous miscarriages. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Jun;19(6):575-9.
45. Achiron R, Achiron A. Development of the human fetal corpus callosum: a high-resolution, cross-sectional sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 343–347.
46. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. First-trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1994;84:69–72.
47. ACOG Committee on Ethics. ACOG Committee Opinion, Nonmedical use of obstetric ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2004; 297,104: 423 – 424.
48. Acuna J, Oganyan J, Morales C, Alanakian A, McMullen C, Rotmensch S. Visualization of first trimester fetal anatomy from random 3D volumes in correlation with gestational age *Amer J Obstet Gynecol* 01/2009; 201(6):144
49. AIUM Practice Guideline for the performance of an antepartum obstetric ultrasound examination. American Institute of Ultrasound in Medicine. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1116 – 1125.
50. AIUM. American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) Official Statement: Keepsake Fetal Imaging, approved 2005.
51. AIUM. American Institute of Ultrasound in Medicine (1992) Standard for Real-Time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices on Diagnostic Ultrasound Equipment, AIUM/NEMA, Laurel, MD
52. AIUM. American Institute of Ultrasound in Medicine: Mechanical Bioeffects from diagnostic ultrasound: AIUM Consensus statements. Section 8. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 149–153.

53. AIUM. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2010; 29:157–166.
54. Anandakumar C, Nuruddin Badruddin M, Chua T, Wong Y, Chia D. First-trimester prenatal diagnosis of omphalocele using three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 635–637.
55. Araujo Júnior E, Rolo LC, Tonni G, Haeri S, Ruano R. Assessment of fetal malformations in the first trimester of pregnancy by three-dimensional ultrasonography in the rendering mode. Pictorial essay. *Med Ultrason*. 2015 Mar;17(1):109-14
56. Araujo Junior E, Visentainer M, Simioni C, Ruano R, Nardoza LM, Moron AF. Reference values for the length and area of the fetal corpus callosum on 3-dimensional sonography using the transfrontal view. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 205–212.
57. Armour KL. Should three-dimensional fetal imaging be used for non-diagnostic portraits? *MCN Am J Matern Child Nurs* 2005; 30:9.
58. Aviram R, Kamar Shpan D, Markovitch O, Fisherman A, Tepper R: Three-dimensional first trimester fetal volumetry; comparison with crown rump length. *Early Hum Dev* 2004, 80:1-5.
59. Baba K, et al: Development of an ultrasonic system for three-dimensional reconstruction of the fetus. *J. Perinat. Med.* 17(1), 19-24, 1989.
60. Baba K, Jurkovic D. Three-dimensional Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Baba K, Jurkovic D (Eds). Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1997
61. Baba K, Okai T, Kozuma S, Taketani Y. 1999. Fetal abnormalities: Evaluation with real-time-processible three-dimensional US— Preliminary report. *Radiology* 211:441 – 446.
62. Baba K, Okai T, Kozuma S. Real-time processable three-dimensional fetal ultrasound. *Lancet* 1996;348:1307.
63. Baba K. Leaps of Obstetrics and Gynecology by ultrasonography. Osaka, Japan: Nagai Shoten, 1992.
64. Baba K. Satoh K. Development of the system for ultrasonic fetal three-dimensional reconstruction. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1986;38:1385.
65. Bagratee JS, Regan L, Khullar V, Connolly C, Moodley J. Reference intervals of gestational sac, yolk sac and embryo volumes using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 503–509.
66. Bahmaie A, Hughes SW, Clark T, Milner A, Saunders J, Tillings K, Maxwell DJ. Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:154-158, 2000.
67. Bailey JE, Bude RO, Tuthill T. US artifacts: effects on out-of-plane- US images reconstructed from three-dimensional data sets. *Radiology* 2001;218:592-597.
68. Barkovich AJ. Developmental disorders of the midbrain and hindbrain. *Front Neuroanat* 2012; 6: 1–10.
69. Barnett SB, Abramowicz JS, Ziskin MC, Marsal K, Claudon M. WFUMB Symposium on safety of nonmedical use of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(8):1209- 12.
70. Barnett SB. Intracranial temperature elevation from diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2001;27:883–888.

71. Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Kurtz A, Goldberg B, Wapner R. Three-dimensional ultrasonographic imaging in obstetrics: present and future applications. *J Ultrasound Med* 2001; 20:391–408.
72. Benacerraf B, Saltzman D, Estroff J, Harlow B, Frigoletto F. Abnormal karyotype of fetuses with omphalocele: prediction based on omphalocele contents. *Obstet Gynecol*, 1990;75:317-21.
73. Benacerraf B, Shipp T, Bromley B How Sonographic Tomography Will Change the Face of Obstetric Sonography *J Ultrasound Med* 2005; 24:371–378.
74. Benacerraf B. The use of obstetrical ultrasound in the obese gravida *Semin Perinatol*. 2013 Oct;37(5):345-7.
75. Benacerraf BB. The Sherlock Holmes approach to diagnosing fetal syndromes by ultrasound. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55: 226–248
76. Benacerraf BR, Benson CB, Abuhamad AZ, Copel JA, Abramowicz JS, Devore GR, Doubilet PM, Lee W, Lev-Toaff AS, Merz E, Nelson TR, O’Neill MJ, Parsons AK, Platt LD, Pretorius DH, Timor-Tritsch IE. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: proceedings of the American Institute of Ultrasound in Medicine consensus conference. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1587 – 1597.
77. Benacerraf BR, Mulliken JB. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis and postnatal outcome. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 1045 – 1051.
78. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B Three-dimensional US of the Fetus: Volume Imaging. *Radiology*. 2006;238(3):988.
79. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric sonography. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 371–378.
80. Benacerraf BR. Three-dimensional fetal sonography: use and misuse. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1063– 1067.
81. Benedek T, Liebman, S. Psychological aspects of pregnancy and parent-child relationships. Oxford, England: Lippincott; 1958. p. 1-16.
82. Beninni, C Faro, EF Marussi, R Barini, CFA Peralta. Fetal thigh volumetry by three-dimensional ultrasound: comparison between multiplanar and VOCAL techniques *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 417–425
83. Bennasar M, Martinez JM, Gomez O, et al. Accuracy of four-dimensional spatiotemporal image correlation echocardiography in the prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36:458-464.
84. *Bennasar M, Martínez JM, Gómez O, Figueras F, Olivella A, Puerto B, Gratacós E* Intra- and interobserver repeatability of fetal cardiac examination using four-dimensional spatiotemporal image correlation in each trimester of pregnancy *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 318–323
85. Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Faro C, Peralta CF. Birth-weight prediction by two- and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Apr;35(4):426-33
86. Benoit B, Hafner T, Bekavac I, Kurjak A. Three-dimensional sonoembryology. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 1:111-119, 2001.
87. Benoit B, Hafner T, Kurjak A. Three-dimensional neurosonography in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 1:128-137, 2001.
88. Bernard C, Droulle P, Didier F, Gerard H, Larroche JC, Plenat F, Bomsel F, Roland J, Hoeffel JC. Echographic aspects of cerebral sulci in the ante- and perinatal period. *J Radiol* 1988; 69: 521–532.

89. Bernaschek G, Stuempflen I, Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna. *Prenat Diagn*, 1996; 16:807-811
90. Bhaduri M, Fong K, Toi A, Tomlinson G, Okun N. Fetal anatomic survey using three-dimensional ultrasound in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 2010; 30: 267 – 273.
91. Bibring GL. Some considerations of the psychological processes in pregnancy. *Psychoanalytic Study of the Child*. 1959; 14:113–121.
92. Bioeffects considerations for the safety of Diagnostic Ultrasound. AIUM Bioeffects Committee. *J Ultrasound Med*. 1988 Sep;7(9 Suppl):S1-38.
93. Blaas H, Eik-Nes S, Kiserud T, Hellevik L. Early development of the abdominal wall, stomach and heart from 7 to 12 weeks of gestation: a longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995;6:240–9.
94. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, et al. In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses. *Lancet* 1998; 352:1182-1186.
95. Blaas HG, Eik-Nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:25-29.
96. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Berg S, Angelsen B, Olstad B. Three-dimensional imaging of the brain cavities in human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 228 – 232.
97. Blaas HG. Detection of structural abnormalities in the first trimester using ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Apr;28(3):341-53
98. Blaas HGK, Eik-Nes SH, Isaksen CV. The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dgestational-age fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:25-29,2000.
99. Blaas HGK, Taipale P, Torp H, Eik-Nes SH: Three-dimensional ultrasound volume calculations of human embryos and young fetuses: a study on the volumetry of compound structures and its reproducibility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006, 27:640-646.
100. Bogota-Angel S, Bega G. Ultrasound in pregnancy: If, when, what. In: Berghella V, eds, ed, *Maternal-Fetal Evidence-Based Guidelines*. UK: Informa; 2007. p. 23–29.
101. Boito SME, Laudy JAM, Struijk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional US assessment of hepatic volume, head circumference, and abdominal circumference in healthy and growth-restricted fetuses. *Radiology* 2002; 223: 661 – 665.
102. Bonilla-Musoles F, Machado L, Osborne NG. *Three Dimensional Ultrasound for the New Millennium. Text and Atlas*. Madrid 2000, 9-20.
103. Bonilla-Musoles F, Machado LE, Bailao LA, Osborne NG, Raga F. Abdominal wall defects: two- versus three-dimensional ultrasonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2001;20:379-389
104. Bonilla-Musoles F, Machado LE, Osborne NG, et al. Two- and three-dimensional ultrasound in malformations of the medullary canal: report of four cases. *Prenat Diagn* 2001; 21:622–626.
105. Bonilla-Musoles F, Raga F, Castillo JC et al. High Definition Real-Time Ultrasound (HDlive) of Embryonic and Fetal Malformations before week 16. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013; 7: 1-8.

106. Bonilla-Musoles, F., Raga, F., Osborne, N.G. and Blanes, J. Use of three-dimensional ultrasonography for the study of normal and pathologic morphology of the human embryo and fetus: preliminary report. *J. Ultrasound Med.* 1995;14, 757–765.
107. Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Keeler SM, Timor-Tritsch IE. A systematic technique using 3-dimensional ultrasound provides a simple and reproducible mode to evaluate the corpus callosum. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 201
108. Bornstein E, Monteagudo A, Santos R, Strock I, Tsymbal T, Lenchner E, Timor-Tritsch IE. Basic as well detailed neurosonograms can be performed by offline analysis of three-dimensional fetal brain volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 20-25.
109. Borrell A, Santolaya-Forgas J, Horbaczewski C, Henry RD, Dunn-Albanese L, Robinson JN. Is the starting section for 3D volume acquisition in the first trimester relevant in the post hoc analysis of aneuploidy screening markers and fetal anatomy? *Prenat Diagn.* 2011 Dec;31(13):1305-10.
110. Bowlby J. Attachment and Loss, vol. 1. Attachment. New York: Basic Books:
111. Brent R, Beckman D. Environmental teratogens. *Bull N Y Acad Med*, 1990;66:123-63.
112. Bretherton I. The Origins of Attachment Theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Developmental Psychology.* 1992; 28:759–775.
113. Brinkley JF, McCallum WD, Muramatsu SK, et al. Fetal weight estimation from ultrasonic three-dimensional head and trunk reconstructions: Evaluation in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:715-21
114. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Assessment of the third-trimester fetus using 3-dimensional volumes: a pilot study. *J Clin Ultrasound.* 2007 Jun;35(5):231-7.
115. Bromley, B., Shipp, T. D., Lyons, J., Navathe, R. S., Groszmann, Y., Benacerraf, B. R.; Detection of fetal structural anomalies in a basic first-trimester screening program for aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2014 Oct;33(10):1737-45
116. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z, Brandes JM. Early determination of fetal sex using transvaginal sonography: technique and pitfalls. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 302–6
117. Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal ultrasound diagnosis of fetal clubfeet at 13 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound.* 1989; 17: 518–520.
118. Brunner M, Obruca A, Bauer P, Feichtinger W,. Clinical application of volume estimation based on three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6:358-361, 1995.
119. Budorick NE, Pretorius DH, Johnson DD, Tartar MK, Lou KV, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound examination of the fetal hands: normal and abnormal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:227–234.
120. Budorick NE, Pretorius DH, Nelson TR. Sonography of the fetal spine: technique, imaging findings, and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:421–428.
121. Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, May P. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet.* 1972 Dec 9;2(7789):1226-7.
122. Campbell S, Pryse-Davies J, Coltart TM, Seller MJ, Singer JD. Ultrasound in the diagnosis of spina bifida. *Lancet.* 1975 May 10;1(7915):1065-8.

123. Campbell S, Reading AE, Cox DN, Sledmere C, Mooney R, Chudleigh P, Beedle J, Ruddick H. Ultrasound scanning in pregnancy: the short-term psychological effects of early real-time scans. *J Psychosomat Obstet Gynaecol* 1982; 1: 57–61.
124. Campbell S. 4D, or not 4D: that is the question. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:1–4.
125. Campbell S., Opinion 4D and prenatal bonding: still more questions than answers *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 243–244
126. Carlson EA, Sampson MC, Sroufe LA. Implications of attachment theory and research for developmental-behavioral pediatrics. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 24: 364–379.
127. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11 – 14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1–4.
128. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 432–436.
129. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal cerebellar volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 981 – 988.
130. Chang FM, Hsu KF, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH, Liang RI., Chen HY. Fetal heart volume assessment by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 9:42-48, 1997.
131. Chang FM, Liang RI, Ko HC, Yao BL, Chang CH, Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstets & Gynecol* 90(3):331-338, 1997.
132. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling K, Nicolaides K. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:249–252.
133. Chaoui R, Heling KS. New developments in fetal heart scanning: three- and four-dimensional fetal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10:567–577.
134. Chaoui R, Hoffmann J, Heling KS. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 535–545.
135. Chaoui R, Kalache KD, Hartung J. Application of three-dimensional power Doppler ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 22–29.
136. Chaoui R, Kalache KD. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the fetal great vessels. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 455–456.
137. Chaoui R, Levailant J, Benoit B, Faro C, Wegrzyn P, Nicolaides K. Three-dimensional sonographic description of abnormal metopic suture in second- and third-trimester fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:761-764.
138. Chaoui R, Nicolaides K. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:133–138.
139. Charach R, Abramowicz J, Shoham-Vardi I, Sheiner E. "Is it safe for my baby?" acoustic exposure of diagnostic ultrasound Harefuah. 2011 Jul;150(7):588-92, 617, 616.

140. Chen CP, Chern SR, Shih JC, et al. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. *Prenat Diagn* 2001; 21:89–95.
141. Chiba Y, Yamazaki S, Takamizawa K, et al. Real-time three-dimensional effect using acoustic wide-angle lens for the view of fetuses. *Jpn J Med Ultrasonics* 1993;20(suppl.1):611-12.
142. Chitty L. Ultrasound screening for fetal abnormalities. *Prenat Diagn*, 1995;15:1241-57.
143. Chmait RH, Hull AD, James G, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal face. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 1:138-143, 2001.
144. Chou MM, Tseng JJ, Ho ESC, Hwang JI. Three-dimensional color power Doppler imaging in the assessment of uteroplacental neovascularization in placenta previa increta/percreta. *Am J Obstet Gynecol* 185(5):1257-1260, 2001.
145. Christ I, Meiniger M. Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. *Plast Reconstr Surg* 1981;68:854-9.
146. Chung BL, Kim HJ, Lee KH. The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10 – 14 weeks): a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 122–125.
147. Clermont M, Morin L, Boucoiran I, Dube J, Codsì E, Audibert F, Wavrant S. Validity of first trimester 3D fetal anatomy assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (Suppl. 1): 171–310
148. Cohen-Sacher B, Lerman-Sagie T, Lev D, Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 494 – 502.
149. Condon JT. The assessment of antenatal emotional attachment: Development of a questionnaire instrument. *British Journal of Medical Psychology*. 1993; 66:167–183.
150. Correa FF, Lara C, Bellver J, Remohi J, Pellicer A, Serra V. Examination of the fetal brain by transabdominal three-dimensional ultrasound: potential for routine neurosonographic studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 503–508.
151. Crane J, LeFevre M, Winborn R, Evans J, Ewigman B, Bain R, Frigoletto F, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:392-9.
152. Cranley MS. Development of a tool for the measurement of maternal attachment during pregnancy. *Nursing Research*. 1981a; 30:281–284.
153. Cranley, MS. The impact of perceived stress and social support on maternal-fetal attachment in the third trimester. University of Wisconsin; Madison, WI: 1979.
154. Cullen M, Gabrielli S, Green J, Rizzo N, Mahoney M, Salafia C, Hobbins J. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn*, 1990;10:643-651.
155. Dalecki D. Mechanical bioeffects of ultrasound. *Ann Rev Biomed Eng*. 2004;6:229–248.
156. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 321 – 327.

157. Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson SA. Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 90–98
158. Deutch, H. The psychology of women. New York: Grune & Stratton; 1945.
159. Devonald KJ, Ellwood DA, Griffiths KA, Kossoff G, Gill RW, Kadi AP, Nash DM, Warren PS, Davis W, Picker R. Volume imaging: three-dimensional appreciation of the fetal head and face. *J Ultrasound Med* 14:919-925, 1995.
160. DeVore G, Sklansky M: Three-dimensional imaging of the fetal heart: current applications and future directions, *Progr Pediatr Cardiol* 2006; 22:9.
161. DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatio-temporal image correlation (STIC): new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 380–387.
162. DeVore GR, Polanco B, Sklansky MS, Platt LD. The ‘spin’ technique: a new method for examination of the fetal outflow tracts using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:72-82.
163. DeVore GR. Three-dimensional and four-dimensional fetal echocardiography: a new frontier. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:592–604.
164. Dietz HP, Lanzarone V. Measuring engagement of the fetal head: validity and reproducibility of a new ultrasound technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 165–168.
165. Dikkeboom CM, Roelfsema NM, Van Adrichem LN, Wladimiroff JW. The role of three-dimensional ultrasound in visualizing the fetal cranial sutures and fontanelles during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Sep;24(4):412-6.
166. Duck FA. Medical and non-medical protection standards for ultrasound and infrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93(1-3):176-91.
167. Dupuis O, Silveira R, Zentner A, Dittmar A, Gaucherand P, Cucherat M, Redarce T, Rudigoz RC. Birth simulator: reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 868–874.
168. Dussik KT. Ultraschall Diagnostik, in besondere bei Gehirnerkrankungen, mittels Hyperphongraphie *Z Phys Med* 1948; 1:140-145.
169. Dykes K, Stjernquist K. The importance of ultrasound to first-time mothers’ thoughts about their unborn child. *J Reprod Infant Psychol* 2001; 19: 95–110.
170. Dyson RL, Pretorius DH, Budorick NE, Johnson DD, Sklansky MS, Cantrell CJ, Lai S, Nelson TR. 2000. Three-dimensional ultrasound in the evaluation of fetal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:321–328.
171. ECMUS Statement on Souvenir Scanning approved and endorsed by BMUS Council. June 2008
172. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaidis KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 305–7
173. Emmerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 293–7
174. Endres LK, Cohen L. Reliability and validity of three-dimensional fetal brain volumes. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1265–1269.
175. Espinoza J, Lee W, Comstock C, et al. Collaborative study on 4-dimensional echocardiography for the diagnosis of fetal heart defects: The COFEHD study. *J Ultrasound Med*. 2010;29:1573-1580.

176. European Committee for Ultrasound Radiation Safety. EFSUMB tutorial paper: thermal and mechanical indices. *Eur J Ultrasound* 1996; 4: 145–150.
177. Fauchon DEV, Benzie RJ, Wye DA, Cairns DR. What information on fetal anatomy can be provided by a single first-trimester transabdominal three-dimensional sweep? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 266–270
178. FDA. FDA Cautions Against Ultrasound ‘Keepsake’ Images, 2004 (vol 2009).
179. Feichtinger W. Transvaginal three-dimensional imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3:375-378.
180. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: Prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:31-36.
181. Flynn HG, Physics of Acoustic Cavitation in Liquids, in *Physical Acoustics: Principals and Methods*, edited by Mason, WP, Academic Press, New York, 1964, 57-172
182. Fong KW, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, McAuliffe F, Johnson JA. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics* 2004; 24: 157–174.
183. Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr*. 2009;155:26-31.
184. Garel C. The role of MRI in the evaluation of the fetal brain with an emphasis on biometry, gyration and parenchyma. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 694–699.
185. Garjian KV, Pretorius DH, Budorick NE, Cantrell CJ, Johnson DD, Nelson TR. Fetal skeletal dysplasia: three-dimensional US - initial experience. *Radiology* 2000; 214:717–723.
186. Garrow JS. *Treat obesity seriously*. New York: Churchill Livingstone, 1981.
187. Ghi T, Contro E, Farina A, Nobile M, Pilu G. Three-dimensional ultrasound in monitoring progression of labor: a reproducibility study *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 500–506
188. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, Sanini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006;28:899–903.
189. Gohr H, Wedekind T. *Der Ultrashall in der Medizin, Klinische Wochenzeitschrift*, 1940: 27-29
190. Gonçalves L.F, Espinoza J, Romero R, Kusanovic J P, Swope B, Nien J. K, Erez O, Soto E, Treadwell M.C. Four-Dimensional ultrasonography of the fetal heart using a novel tomographic ultrasound imaging display. *J Perinat Med*. 2006; 34(1): 39–55.
191. Goncalves LF, Lee W, Chaiworapongsa T, et al. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart with spatiotemporal image correlation. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1792-1802.
192. Green J, Hobbins J. Abdominal ultrasound examination of the first trimester fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 1988;159:165–75
193. Grigore M, Mareş A. The role of HDlive technology in improving the quality of obstetrical images. *Med Ultrason*. 2013 Sep;15(3):209-14.
194. Hackelöer B, Hansmann M. Amniocentesis in early pregnancy. In: White DN, ed. *Recent Advances in Perinatal Pathology and Physiology*. Chichester: Research Studies Press, 1980.
195. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Fetal biparietal diameter: a critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *J ultrasound Med* 1982; 1(3): 97-104.

196. Hadlock FP, Harrist RB, Shearman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements. A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 333 – 337.
197. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown- rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5–18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology* 1992; 182: 501 – 505.
198. Hafner E, Philipp K, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp T, Bauer P. Second-trimester measurements of placental volume by three-dimensional ultrasound to predict small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:97-102, 1998.
199. Hamper UM, Trapanotto V, Sheth S, DeJong MR, Caskey CI. Three-dimensional US: preliminary clinical experience. *Radiology* 1994; 191:397–401
200. Hannigan V. The periodic health examination. In: Diehl AK (ed.) *Prevention and screening in office practice: Contemporary management in internal medicine*, (New York: Churchill Livingstone), 1991: 3-26.
201. Hata K, Aoki S, Manabe A, Hata T, Miyazaki K. Visualization of fetal genitalia by three-dimensional ultrasonography in the second and third trimesters. *J Ultrasound Med* 17:137-139, 1998.
202. Hata T, Aoki S, Akiyama M, Yanagihara T, Miyazaki K Three-dimensional ultrasonographic assessment of fetal hands and feet *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:235–239
203. Hata T, Aoki S, Hata K, Miyazaki K, Akahane M, Mochizuki T. Three-dimensional ultrasonographic assessments of fetal development. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 218–222
204. Hata T, Aoki S, Manabe A, et al. Three-dimensional ultrasonography in the first trimester of human pregnancy. *Hum Reprod* 1997; 12:1800-1804.
205. Hata T, Dai SY, Kanenishi K, Tanaka H. Three-dimensional volume-rendered imaging of embryonic brain vesicles using inversion mode. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:258.
206. Hata T, Dai SY, Marumo G. Ultrasound for evaluation of fetal neuro-behavioral development: from 2D to 4D ultrasound. *Infant Child Dev* 2010;19:99-118.
207. Hata T, Hanaoka U, Tenkumo C, Sato M, Tanaka H, Ishimura M. Three- and four-dimensional HDlive rendering images of normal and abnormal fetuses: pictorial essay. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Dec;286(6):1431-5.
208. Hata T, Kanenishi K, Hataoka U, Tanaka H. HDlive of the fetal heart. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;8(3):266-272
209. Hata T, Manabe A, Aoki S, Miyazaki K, Yoshino K, Yamamoto K. Three-dimensional intrauterine sonography in the early first-trimester of human pregnancy: preliminary study. *Hum Reprod* 1998; 13: 740 – 743.
210. Hata T, Mashima M, Ito M, Uketa E, Mori N, Ishimura M. Three-dimensional HDlive rendering images of the fetal heart. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Aug;39(8):1513-7
211. Hata T, Yanagihara T, Matsumoto M, et al. Three-dimensional sonographic features of fetal central nervous system anomaly. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:635–639.
212. Heling KS, Chaoui R, Bollmann R. Prenatal depiction of the angioarchitecture of an aneurysm of the vein of Galen with three-dimensional color power angio-graphy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 345.

213. Henrich W, Dudenhausen J, Fuchs I, Kamena A, Tutschek B. Intrapartum translabial ultrasound (ITU): sonographic landmarks and correlation with successful vacuum extraction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 753–760.
214. Hirides P, Domali E, Daskalakis G, Papantoniou N, Anastasakis E, Theodora M, Blanas K, Antsaklis A. 2D or off-line 3D ultrasound during the first trimester scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40 (Suppl. 1): 171–310.
215. Hiridis PK, Theodora M, Anastasakis E, Blanas K, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. 3D assessment of the nuchal translucency and the fetal anatomy in the first trimester of *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36 (Suppl. 1): 168–305.
216. Hsieh FJ, Chang FM, Huang HC, Lu CC, Ko TM, Chen HY. Computer-assisted analysis for prediction of fetal weight by ultrasound: comparison of biparietal diameter, abdominal circumference and femur length. *J Formosan Med Assoc* 1987; 86: 957 – 964.
217. Hsieh YY, Chang CC, Lee CC, Tsai HD. Fetal renal volume assessment by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 182(2):377-379, 2000.
218. Hull AD, James G, Salerno CC, Nelson T, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and assessment of the first-trimester fetus. *J Ultrasound Med.* 2001 Apr;20(4):287-93.
219. Hull AD, Pretorius DH, Lev-Toaff A, Budorick NE, Salerno CC, Johnson MM, James G, Nelson TR. Artifacts and the visualization of fetal distal extremities using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:341-344, 2000.
220. Hull AD, Salerno CC, Saenz CC, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasonography and diagnosis of placenta percreta with bladder involvement. *J Ultrasound Med* 18:853-856, 1999.
221. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81–85.
222. Iliescu D, Tudorache S, Comanescu A, Antsaklis P, Cotarcea S, Novac L, Cernea N, Antsaklis A. Improved Detection Rate of Structural Abnormalities in the First Trimester Using an Extended Examination Protocol *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 300–309
223. International Electrotechnical Commission (IEC). IEC Standard 60601-2-37: Medical Electrical Equipment – Particular Requirements for the Safety of Ultrasound Medical Diagnostic and Monitoring Equipment. IEC: Geneva, Switzerland, 2002.
224. ISUOG Bioeffects and Safety Committee, Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 100
225. ISUOG Guidelines. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the ‘basic’ and ‘extended basic’ cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006; 27: 107–113.
226. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359
227. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113
228. ISUOG. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 109–116.

229. Jeanty P, Silva SR, Turner C. Prenatal diagnosis of wormian bones. *J Ultrasound Med*. 2000 Dec;19(12):863-9.
230. Jensh RP, Brent RL. Intrauterine effects of ultrasound: animal studies. *Teratology*. 1999;59:240–251.
231. Johnson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM, Nelson TR. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology* 2000; 217:236–239.
232. Johnson DD, Pretorius DH, Riccabona M, Budorick NE, Nelson TR. Three-dimensional ultrasound of the fetal spine. *Obstet Gynecol* 1997; 89:434–438.
233. Johnson S, Sebire N, Sniijders R, Tunkel S, Nicolaides K. Ultrasound screening for anencephaly at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997;9:14–16.
234. Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. (London: WB Saunders Company Limited), 1988
235. Kalache KD, Eder K, Esser T, Proquitte H, Stoltenburg-Didinger G, Hartung JP, Bamberg C. Three-dimensional ultrasonographic reslicing of the fetal brain to assist prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 509–514.
236. Kehl S, Schmidt U, Spaich S, Schild RL, Sütterlin M, Siemer J. What are the limits of accuracy in fetal weight estimation with conventional biometry in two-dimensional ultrasound? A novel postpartum study *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 543–548
237. Kelly I, Gardener J, Lees W. Three-dimensional fetal ultrasound. *Lancet* 1992;339:1062-1064.
238. Kemp VH, Page CK. Maternal prenatal attachment in normal and high-risk pregnancies. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1987; 16: 179–184.
239. Kennell JH, Slyter H, Klaus MH. The mourning response of parents to the death of a newborn infant. *New England Journal of Medicine*. 1970; 283(7):344–9.
240. Kieler H, Cnattingius S, Haglund B, Palmgren J, Axelsson O. Sinistrality—a side-effect of prenatal sonography: a comparative study of young men. *Epidemiology*. 2001;12:618–623.
241. Kim MS, Jeanty P, Turner C, Benoit B. Three-dimensional sonographic evaluations of embryonic brain development. *J Ultrasound Med* 2008;27:119
242. King DL, King DL Jr, Shao MYC; Three-dimensional spatial registration and interactive display of position and orientation of real-time ultrasound images. *J Ultrasound Med*. 9 1990:525-532.
243. Klaus MH, Kennell JH, Klaus PH. Introduction. In *Bonding- building the foundations of secure attachment and independence*, Klaus MH, Kennell JH, Klaus PH (eds). Addison-Wesley: Menlo Park, 1995; xviii.
244. Kossoff G, Griffiths KA, Warren PS. Real-time quasi-three-dimensional viewing in sonography, with conventional grayscale volume imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4: 211-16.
245. Krakow D, Santulli T, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasonography in differentiating craniosynostosis from severe fetal molding. *J Ultrasound Med* 20:427-431, 2001.
246. Krakow D, Williams J III, Poehl M, Rimoin DL, Platt LD. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:467–472.

247. Kuno A, Akiyama M, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic assessment of fetal behavior in the early second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 20:1271-1275, 2001.
248. Kuno A, Hayashi Y, Akiyama M, Hata T, Yamashiro C, Yanaka H, Yanagihara T, Hata T. Three-dimensional sonographic measurement of liver volume in the small-for-dates. *J Ultrasound Med* 21:361-366, 2002.
249. Kuo HC, Chang FM, Wu CH, Yao BL, Liu CH. The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Mar;166(3):880-6.
250. Kurjak A, Abo-Yaqoub S, Stanojevic M, Yigiter AB, Vasilj O, Lebit D, Shaddad AN, Ahmed B, Kavak ZN, Miskovic B, Vladareanu R, Barisic LS, Azumendi G, Younis M, Pooh RK, Kadic AS. The potential of 4D sonography in the assessment of fetal neurobehavior – multicentric study in high-risk pregnancies. *J. Perinat. Med.* 38 (2010) 77–82
251. Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M. Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency. *J Perinat Med* 1999; 27:97-102.
252. Kurjak A, Miskovic B, Andonotopo W, Stanojevic M, Azumendi G, Vrcic H. How useful is 3D and 4D ultrasound in perinatal medicine? *J Perinat Med.* 2007;35(1):10-27.
253. Kurjak A, Miskovic B, Stanojevic M, Amiel-Tison C, Ahmed B, Azumendi G, Vasilj O, Andonotopo W, Turudic T, Salihagic-Kadic A. New scoring system for fetal neurobehavior assessed by three- and four-dimensional sonography. *J Perinat Med.* 2008;36(1):73-81
254. Kurjak A, Stanojević M, Predojević M, Laušin I, Salihagić-Kadić A. Neurobehavior in fetal life. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Dec;17(6):319-23.
255. Lai TH, Chang CH, Yu CH, et al. Prenatal diagnosis of alobar holoprosencephaly by two-dimensional and three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn* 2000; 20:400-403.
256. Laudy JAM, Janssen MMM, Struyk PC, Stijnen T, Wladimiroff JW. Three-dimensional ultrasonography of normal fetal lung volume: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:13-16, 1998.
257. Lee A, Kratochwil A, Deutinger J, Bernaschek G. Three-dimensional ultrasound in diagnosing phocomelia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5:238-240, 1995.
258. Lee A. Four-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis: leading edge in imaging technology. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 1:144-148, 2001.
259. Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2002; 21:619–626.
260. Lee W, Deter RL, Ebersole JD, Huang R, Blanckaert K, Romero R. Birth weight prediction by three-dimensional ultrasonography – fractional limb volume. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1283 – 1292.
261. Lee W, Kalache KD, Chaiworapongsa T, et al. Three-dimensional power Doppler ultrasonography during pregnancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 91–97
262. Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Romero R, Hodges AN, Comstock CH. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:314-320, 2000.

263. Lees W. Ultrasound imaging in three and four dimensions. *Semin Ultrasound CT MR* 2001; 1: 85–105.
264. Leibovitz Z, Shkolnik C, Haratz KK, Malinger G, Shapiro I, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal midbrain and hindbrain in mid-sagittal cranial plane by three-dimensional multiplanar sonography. Part 2: application of nomograms to fetuses with posterior fossa malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 581–587
265. Leung, KY; Ngai, CSW; Chan, BC; Leung, WC; Lee, CP; Tang, MHY Three-dimensional extended imaging: a new display modality for three-dimensional ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 244–251
266. Lev-Toaff AS, Ozhan S, Pretorius D, Bega G, Kurtz AB, Kuhlman K. Three-dimensional multiplanar ultrasound for fetal gender assignment: value of the mid-sagittal plane. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 345–350.
267. Levi S, Hyjazi Y, Schaaps J, Defoort P, Buekens. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: The Belgian Multicentric Study 1984-92. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1991;1:102-110.
268. Lumley JM. Attitudes to the fetus among primigravidae. *Australian Pediatric Journal*. 1982; 18:106– 109.
269. Lumley JM. Through a glass darkly: Ultrasound and prenatal bonding. *Birth*. 1980; 17:214–217.
270. Lumley, JM. The development of maternal-foetal bonding in first pregnancy. *Third International Congress, Psychosomatic Medicine in Obstetrics and Gynaecology*; 1972.
271. Machado LE, Bonilla-Musoles F, Osborne NG. Thanatophoric dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:85–86.
272. Malinger G, Lerman-Sagie T, Vinals F. Three-dimensional sagittal reconstruction of the corpus callosum: fact or artifact? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 742–743.
273. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: Normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161: 1041–1043.
274. Markov, D., Pavlova, E. Markov, P. (2010), P25.14: Three-dimensional transvaginal ultrasound diagnosis of open spina bifida at 13 + 2 weeks of gestation with an absent intracranial translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010; 36 (Suppl. 1):268
275. Marsal K. The output display standard: has it missed its target? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 211–214
276. Martinez-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 40–46
277. Maymon R, Halperin R, Weinraub Z, Herman A, Schneider D,. Three-dimensional transvaginal sonography of conjoined twins at 10 weeks: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:292-294, 1998.
278. McAuliffe FM, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Keating S, Johnson J-A. Ultrasound detection of fetal anomalies in conjunction with first-trimester nuchal translucency screening: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1260 – 1265.
279. McDicken, WN. (1991): *Diagnostic Ultrasonics; Principles and Use of Instruments*. 3 Ed. London: Churchill Livingstone.

280. Mercé LT, Barco MJ, Bau S. Three-dimensional volume sonographic study of fetal anatomy: intraobserver reproducibility and effect of examiner experience. *J Ultrasound Med.* 2008 Jul;27(7):1053-63.
281. Mernagh J, Mohide P, Lappalainen R et-al. US assessment of the fetal head and neck: a state-of-the-art pictorial review. *Radiographics* 1999;19: S229-41.
282. Merz E, Bahlmann F, Weber G, Macchiella D. 1995b. Three-dimensional ultrasonography in prenatal diagnosis. *J Perinat Med* 23:213– 222.
283. Merz E, Bahlmann F, Weber G, Miric-Tesanic D. Fetal malformations: assessment by three-dimensional ultrasound in the surface mode. In: Merz E, ed. *3D Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998, 109–21.
284. Merz E, Bahlmann F, Weber G. 1995a. Volume scanning in the evaluation of fetal malformations: A new dimension in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 5:222 – 227.
285. Merz E, Macchiella D, Bahlmann F, et al. Fetale Fehlbildungs diagnostik mit Hilfe der 3D-Sonographie. *Ultraschall Klin Prax* 1991;6:147.
286. Merz E, Miric-Tesanic D, Welter C. Value of the electronic scalpel (cut mode) in the evaluation of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:564–568.
287. Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D,. Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:237-243.
288. Merz E, Welter C. 2005. 2D and 3D ultrasound in the evaluation of normal and abnormal fetal anatomy in the second and third trimesters in a level III center. *Ultraschall Med* 26:9–16
289. Meyer-Wittkopf M, Rappe N, Sierra F, Barth H, Schmidt S. Three-dimensional (3-D) ultrasonography for obtaining the four- and five-chamber view: comparison with cross-sectional (2-D) fetal sonographic screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 397–402.
290. Michailidis GD, Economides DL, Schild RL. The role of three-dimensional ultrasound in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:207-214.
291. Michailidis GD, Papageorgiou P, Economides DL. Assessment of fetal anatomy in the first trimester using two- and three-dimensional ultrasound. *Br J Radiol* 2002; 75:215-219.
292. 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; 76: 448 – 451.
293. Michailidis GD, Simpson JM, Karidas C, , Economides DL Detailed three dimensional fetal echocardiography facilitated by an Internet link. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:325-328.
294. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation.* 1971;43:323-332.
295. Moeglin D, Benoit B. Three-dimensional sonographic aspects in the antenatal diagnosis of achondroplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:81–83.
296. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional sonography of the fetal brain. In *Ultrasonography of the Prenatal and Neonatal Brain*, Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cohen HL (eds). McGraw-Hill: New York, 2001; 359 – 392.

297. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: 'navigating' in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 307–313.
298. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Normal sonographic development of the central nervous system from the second trimester onwards using 2D, 3D and transvaginal sonography. *Prenat Diagn* 2009; 29: 326-339.
299. Mueller GM, Weiner CP, Yankowitz J. Three-dimensional ultrasound in the valuation of fetal head and spine anomalies. *Obstet Gynecol* 1996; 88:372–378.
300. Muller ME. The development and testing of the Muller Prenatal Attachment Inventory. 1990 (Doctoral dissertation, University of California, San Francisco, US)
301. Nebeker J, Nelson R. Imaging of sound speed reflection ultrasound tomography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2012; 31: 1389-1404.
302. Nelson T, Pretorius D. Interactive acquisition and visualization of sonographic volume data. *Int J Imaging Syst Technol* 1997;8:26–37
303. Nelson TR, Downey DB, Pretorius DH, Fenster A. *Three-dimensional Ultrasound*. New York: Lippincott, 1999.
304. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. Sources and impact of artifacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:374–383.
305. Nelson TR, Pretorius DH, Lev-Toaff AR. Feasibility of performing a virtual patient examination using three-dimensional ultrasonographic data acquired at remote locations. *J Ultrasound Med* 2001; 20:941– 952.
306. Nelson TR, Pretorius DH, Sklansky M, Hagen-Ansert S. Three-dimensional echocardiographic evaluation of fetal heart anatomy and function: acquisition, analysis, and display. *J Ultrasound Med* 1996; 15:1–9.
307. Nelson TR, Pretorius DH. Management of three-dimensional ultrasound patient data via networks. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol* 1:184-189, 2001.
308. Newnham JP, Doherty DA, Kendall GE, Zubrick SR, Landau LL, Stanley FJ. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2038 – 2044.
309. Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J*, 1992; 304: 867–9.
310. Nicolaides K, Sebire N, Snijders R. The 11-14 week scan: The diagnosis of fetal abnormalities. In Nicolaides K. ed. *The Parthenon publishing group*, London, 1999.
311. Nicolson, Malcolm. and Fleming, John E. E. *Imaging and Imagining the Fetus: The Development of Obstetric Ultrasound*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2013. Project MUSE. Web. 31 May. 2014
312. Nikolaidis K. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:45-67.
313. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN et-al. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology*. 1995;195: 677-84.
314. Oakley G. Frequency of human congenital malformations. *Clin Perinatol*, 1986; 13:545-554.

315. Paladini D, Sglavo G, Greco E, Nappi C. 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;32:865-870.
316. Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 482–489.
317. Paladini D. Standardization of on-screen fetal heart orientation prior to storage of spatio-temporal image correlation (STIC) volume datasets. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 605–611
318. Paladini D. Tomographic Ultrasound Imaging (TUI) – technique assessment and clinical benefits in OB/GYN ultrasound. GE Healthcare: Zipf, Austria, 2006.
319. Pashaj S, Merz E, Wellek S. Biometry of the fetal corpus callosum by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):691-8
320. Pavlova E, Markov D, Ivanov St, Nikolov A Role of 2D and 3D/4D ultrasound on maternal-fetal bonding *Ultrasound Obstet Gynecol*; 2013; 42 (Suppl. 1): 157
321. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12 – 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 128 – 133.
322. Pilu G, Segata M, Ghi T, Carletti A, Perolo A, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 522–529.
323. Pistorius LR, Stoutenbeek P, Groenendaal F, de Vries L, Manten G, Mulder E, Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 700–708
324. Platt LD, Santulli TJr, Carlson DE, Greene N, Walla CA. 1998. Three-dimensional ultrasonography in obstetrics and gynecology: Preliminary experience. *Am J Obstet Gyne-* col 178:1199–1206.
325. Pohls UG, Rempfen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:6-12, 1998.
326. Pooh RK, Neurosonoembryology by three-dimensional ultrasound. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;17(5):261-8.
327. Pooh RK, Shiota K, Kurjak A. Imaging of the human embryo with magnetic resonance imaging microscopy and high-resolution transvaginal three-dimensional sonography: human embryology in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:77
328. Pretorius DH, Nelson TR. Fetal three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 20:283-286, 2001.
329. Pretorius DH, Nelson TR. Prenatal visualization of cranial sutures and fontanelles with three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1994; 13:871– 876.
330. Riccabona M, Johnson D, Pretorius DH, Nelson TR. Three dimensional ultrasound: display modalities in the fetal spine and thorax. *Eur J Radiol* 1996; 22: 141–145.
331. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 14:881-886, 1995.

332. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound: accuracy of distance and volume measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7:429-434, 1996.
333. Rizzo G, Capponi A, Muscatello A, 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;24:126-131.
334. Rizzo G, Pietrolucci ME, Capponi A, Arduini D. Assessment of corpus callosum biometric measurement at 18 to 32 weeks' gestation by 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 47-53.
335. Roberts C, Evans K, Hibbard B, Laurence K, Roberts E, Robertson I. Diagnostic effectiveness of ultrasound in detection of neural tube defect. The South Wales experience of 2509 scans (1977-1982) in high-risk mothers. *Lancet* 1983;2:1068-1069.
336. Romero R, Pilu G, Jeanty P, Ghidini A, Hobbins JC. *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. Norwalk: Appleton&Lange, 1988
337. Rottem S, Bronshtein M. Transvaginal sonographic diagnosis of congenital anomalies between 9 and 16 weeks menstrual age. *J Clin Ultrasound*, 1990;18:307-314.
338. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 1. A systematic analysis of the normal face *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 224-231
339. Ruano R, Benachi A, Aubry M, Dumez Y, Dommergues M. Volume contrast imaging: A new approach to identify fetal thoracic structures. *J Ultrasound Med*. 2004;23:403-408.
340. Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:134-140.
341. Rubin R. Attainment of the maternal role: Part I. Processes. *Nursing Research*. 1967a; 16(3):237-245.
342. Russell J. Radiology in the diagnosis of fetal abnormalities. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1969;76: 345-50.
343. Rustico MA, Mastromatteo C, Grigio M, Maggioni C, Gregori D, Nicolini U. Two-dimensional vs. two- plus four-dimensional ultrasound in pregnancy and the effect on maternal emotional status: a randomized study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 May;25(5):468-72.
344. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen O. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *Lancet*, 1990, 336:387-391.
345. Safety Group of the British Medical Ultrasound Society. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment. *BMUS Bulletin* 2000; 8(August): 30-33
346. Safety Statement 2000, ISUOG, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 594-596
347. Salman MM, Twining P, Mousa H, James D, Momtaz M, Aboulghar M, El-Sheikhah A, Bugg GJ. Evaluation of offline analysis of archived three-dimensional volume datasets in the diagnosis of fetal brain abnormalities *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 165-169

348. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–11
349. Salvesen KA, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and birthweight, childhood malignancies and neurological development. *Ultrasound Med Biol* 1999; 25: 1025–1031
350. Salvesen KA. Ultrasound in pregnancy and non-right handed-ness: meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:267–271.
351. Savitz DA, Terry JW, Dole N, Thorp JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1660–1666.
352. Scharf A, Ghazwiny MF, Steinborn A, Baier P, Sohn C. 2001. Evaluation of two-dimensional versus three-dimensional ultrasound in obstetric diagnostics: A prospective study. *Fetal Diagn Ther* 16:333 – 341.
353. Scharf A, Ghazwiny MF, Steinborn A, Baier P, Sohn C. Evaluation of two-dimensional versus three-dimensional ultrasound in obstetric diagnostics: a prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16:333–341
354. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 445 – 452.
355. Schild RL, Wallny T, Fimmers R, Hansmann M. Fetal lumbar spine volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:335-339, 1999.
356. Schild RL, Wallny T, Fimmers R, Hansmann M. The size of the fetal thoracolumbar spine: a three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:468-472, 2000.
357. SDMS. Society of Diagnostic Medical Sonography (SDMS) Position Statement: Non-Diagnostic use of Ultrasound for Entertainment Purposes in the Obstetrical Setting, approved 2008.
358. Sebire N, von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders R, Nicolaides K. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996;8: 387–90.
359. Sedgmen B, McMahon C, Cairns D, Benzie RJ, Woodfield RL. The impact of two-dimensional versus three-dimensional ultrasound exposure on maternal-fetal attachment and maternal health behavior in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27:245–251
360. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Pan HS, Tsai YL, Hwang JL. Prenatal three-dimensional ultrasound diagnosis of a camptomelic dysplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 269:142–144.
361. Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 7–13
362. Sharma S, Kennedy L, Cordick J, de Vrijer B, Lopes LM Evaluation of different methods of first trimester ultrasound. A pilot study: interpretation of 2D versus 3D ultrasound *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44 (Suppl. 1): 181–369.

363. Shaw SW, Hsieh TT, Hsu JJ, Lee CL, Cheng PJ. Measurement of nuchal volume in the first trimester Down screening using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn.* 2009 Jan;29(1):69-73.
364. Sheiner E, Freeman J, Abramowicz JS. Acoustic output as measured by mechanical and thermal indices during routine obstetrical ultrasound. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1665 – 1670.
365. Sheiner E, Hackmon R, Shoham-Vardi I, Pombar X, Hussey MJ, Strassner HTA comparison between acoustic output indices in 2D and 3D/4D ultrasound in obstetrics *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 326–328.
366. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 47 – 54.
367. Shih J, Jaffe R, Hsieh F. Three-dimensional ultrasonography in early pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25: 3–10.
368. Siddiqui A, Hagglof B. Does maternal prenatal attachment predict postnatal mother-infant interaction? *Early Hum Dev* 2000; 59: 13–25.
369. Sklansky MS, Berman DP, Pruetz JD, Chang RK. Prenatal screening for major congenital heart disease: Superiority of outflow tracts over the 4-chamber view. *J Ultrasound Med.* 2009;28:889-899.
370. Sklansky MS, Nelson T, Strachan M, Pretorius D. Real-time three-dimensional fetal echocardiography: initial feasibility study. *J Ultrasound Med* 1999; 18:745–752.
371. Smeets NAC, van de Ven J, Oei SG: Inter- and intraobserver variation of fetal volume measurements with three-dimensional ultrasound in the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 2011, 39:539-543.
372. Snijders R, Sebire N, Souka A, Santiago C, Nicolaides K. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995;6:250–5.
373. Sonek J. First trimester ultrasonography in screening and detection of fetal anomalies. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2007;145C:45–61
374. Song TB, Moore TR, Lee JY, Kim YH, Kim EK. Fetal weight prediction by thigh volume measurement with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 157 – 161.
375. Steiner H, Spitzer D, Weiss-Wichert PH, Graf AH, Staudach A. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis of skeletal dysplasia. *Prenatal Diagnosis* 1995; 15:373-377.
376. Steiner, H., Mertz, E. and Staudach A. (1995) Three-dimensional fetal facing. *Hum. Reprod. Update*, 1, Item 6
377. Stratmeyer ME, Greenleaf JF, Dalecki D, Salvesen KA. Fetal ultrasound: mechanical effects. *J Ultrasound Med.* 2008;27: 597–605.
378. Stroustrup AS, Estroff J, Barnewolt C et al. Prenatal diagnosis of cleft lip and cleft palate using MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:229-35.
379. Szilard J. An improved three-dimensional display system. *Ultrasonics* 1974;76:273-76.
380. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 273 – 278
381. Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:8-14.

382. Thurnau GR, Tamura RK, Sabbagha R, Depp OR, Dyer A, Larkin R, Lee T, Laughin C. A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetuses less than thirty-four weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 557 – 561.
383. Timor-Tritsch IE, Fuchs KM, Monteagudo A, D'alton ME. Performing a fetal anatomy scan at the time of first-trimester screening. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):402-7
384. Timor-Tritsch IE, Bashiri A, Monteagudo A, Arslan AA. Qualified and trained sonographers in the US can perform early fetal anatomy scans between 11 and 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1247–1252.
385. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P. Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 302–306.
386. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Three and four-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 157–175.
387. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Transvaginal fetal neurosonography: standardization of the planes and sections by anatomic landmarks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 42–47.
388. Timor-Tritsch IE, Platt LD. Three-dimensional ultrasound experience in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 569 – 575.
389. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mayberry P. Three-dimensional ultrasound evaluation of the fetal brain: the three horn view. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 16(4):302-6, 2000
390. Tonni G, Grisolia G, Sepulveda W Second trimester fetal neurosonography: reconstructing cerebral midline anatomy and anomalies using a novel three-dimensional ultrasound technique. *Prenat Diagn.* 2014 Jan;34(1):75-83.
391. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M, Betrán AP, Allen T, González R, et al; ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:599-608.
392. Turan S, Turan O, *Ty-Torredes K*, Harman C, Baschat A 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): 652–656.
393. Ulm MR, Kratochwil A, Ulm B, Solar P, Aro G, Bernaschek G. Three-dimensional ultrasound evaluation of fetal tooth germs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12:240-243, 1998.
394. Van Zalen-Sprock R, van Vugt J, van Geijn H. First-trimester sonography of physiological midgut herniation and early diagnosis of omphalocele. *Prenat Diagn,* 1997;17:511–18.
395. Villeneuve C, Laroche C, Lippman A, Marrache M. Psychological aspects of ultrasound imaging during pregnancy. *Can J Psychiatry* 1988; 33: 530 – 536.
396. Vinals F, Ascenzo R, Naveas R, Huggon I, Giuliano A. Fetal echocardiography at 11⁺⁰ to 13⁺⁶ weeks using four dimensional spatiotemporal image correlation telemedicine via an Internet link: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 633–638
397. Vinals F, Munoz M, Naveas R, Giuliano A. Transfrontal three-dimensional visualization of midline cerebral structures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 162–168.

398. Vinals F, Munoz M, Naveas R, Shalper J, Giuliano A. The fetal cerebellar vermis: anatomy and biometric assessment using volume contrast imaging in the C-plane (VCI-C). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005;26:622-627.
399. Vinals F, Poblete P, Giuliano A. Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 388 – 394.
400. Viora E, Sciarrone A, Bastonero S, Errante G, Botta G, Campogrande M. Three-dimensional ultrasound evaluation of short-rib polydactyly syndrome type II in the second trimester: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:88–91.
401. von Kaisenberg CS, Kuhling-von Kaisenberg H, Fritzer E, Schemm S, Meinhold-Heerlein I, Jonat W. Fetal transabdominal anatomy scanning using standard views at 11 to 14 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 535 – 542.
402. von Ramm OT, Smith SW. "Three-dimensional imaging system (patent)" 15.09.1987
403. Votino C, Cos T, Abu-Rustum R, Dahman Saidi S, Gallo V, Dobrescu O, Dessy H, Jani J. Use of spatiotemporal image correlation at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Dec;42(6):669-78.
404. Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three-dimensional extended imaging. *Prenat Diagn* 2007;27:722-9.
405. Wang PH, Ying TH, Wang PC, Shih IC, Lin LY, Chen GD. Obstetrical three-dimensional ultrasound in the visualization of the intracranial midline and corpus calosum of fetuses with cephalic position. *Prenat Diagn* 2000; 20:518–520.
406. WFUMB Policy and Statements on Safety of Ultrasound *Ultrasound in Med. & Biol.*, 2013;39(5):926–929
407. WFUMB. WFUMB Symposium on safety and standardization in medical ultrasound: issues and recommendations regarding thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 748.
408. Whitlow B, Chatzipapas I, Lazanakis M, Kadir R, Economides D. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, 106:929-36.
409. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 258–261.
410. Whittingham TA. The acoustic output of diagnostic machines. In *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis*, ter Haar G, Duck FA (eds). British Medical Ultrasound Society/British Institute of Radiology: London, UK, 2000; 16 – 31.
411. Wild JJ, Reid JM. Application of echo-ranging techniques to the determination of structure of biological tissues. *Science* 1952;115:226-230.
412. World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization, 1998.
413. Xu HX, Zhang QP, Lu MD, Xiao XT. 2002. Comparison of two-dimensional and three-dimensional sonography in evaluating fetal malformations. *J Clin Ultrasound* 30:515– 525.
414. Yagel S, Cohen SM, Messing B. First and early second trimester fetal heart screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 183–190.

-
415. Yagel S, Cohen SM, Rosenak D, Messing B, Lipschuetz M, Shen O, Valsky DV. Added value of three-/four-dimensional ultrasound in offline analysis and diagnosis of congenital heart disease *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 432–437
 416. Youssef A, Arcangeli T, Radico D, Contro E, Guasina F, Bellussi F, Maroni E, Morselli-Labate AM, Farina A, Pilu G, Pelusi G, Ghi T. Accuracy of fetal gender determination in the first trimester using three-dimensional ultrasound *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 557–561
 417. Zajicek M, Achiron R, Weisz B, Shrim A, Gindes L. Sonographic assessment of fetal secondary palate between 12 and 16 weeks of gestation using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn.* 2013 Dec;33(13):1256-9
 418. Zalel Y, Yagel S, Achiron R, Kivilevich Z, Gindes L. Three-dimensional ultrasonography of the fetal vermis at 18 to 26 weeks' gestation: time of appearance of the primary fissure. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 1-8.

Посвещавам този дисертационен труд на моето семейство с благодарност за разбирането, търпението, подкрепата и любовта през годините!

На Учителя Димитър Марков!

Специално на моята майка Йорданка, която когато видя за първи път 3D изображение на бебе сподели: **“Ако знаех по време на бременността си, че си изглеждала така в корема ми, щях да ти говоря повече и да ти чета приказки!”**

Make my days, M.!