

Ιωάννης Γερμανάκης,¹
Σταύρος Σηφάκης²

¹Μονάδα Παιδοκαρδιολογίας & Εμβρυικής
Καρδιολογίας, Παιδιατρική Κλινική Παν/μίου
Κρήτης

²Μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής, Μαιευτική
Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου
Κρήτης

Νεώτερες εξελίξεις στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία

Περίληψη

Παρά τις προόδους στην προγεννητική διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών του εμβρύου με τη χρήση των υπερήχων, η διαγνωστική ακρίβεια στην απεικόνιση του εμβρυικού καρδιαγγειακού συστήματος παραμένει χαμηλή. Οι μικρές διαστάσεις της εμβρυικής καρδιάς και η περίπλοκη τρισδιάστατη ανατομία της καθιστούν την εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία την τεχνικά δυσκολότερη συνιστώσα της ανατομικής εμβρυικής υπερηχογραφικής απεικόνισης. Τα τελευταία χρόνια χάρη στη βελτίωση των δυνατοτήτων απεικόνισης των σύγχρονων υπερηχογράφων καθώς και στην ανάπτυξη προηγμένων λογισμικών επεξεργασίας εικόνας, η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση καθίσταται απλούστερη και αποτελεσματικότερη. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι εφαρμογές των σύγχρονων βιοτεχνολογικών εξελίξεων στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία, από τη δυνατότητα λεπτομερούς δισδιάστατης και τρισδιάστατης αξιολόγησης της ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς έως τη δυνατότητα αξιολόγησης της μυοκαρδιακής λειτουργίας με τη χρήση εξειδικευμένων αλγόριθμων ανάλυσης εικόνας, εφαρμογές με ιδιαίτερο ερευνητικό αλλά και κλινικό ενδιαφέρον.

Λέξεις - κλειδιά: εμβρυϊκό υπερηχοκαρδιογράφημα, προγεννητική διάγνωση, συγγενείς καρδιοπάθειες, τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία, τηλε-διάγνωση, εμβρυϊκή μυοκαρδιακή λειτουργία.

Αλληλογραφία:

Ιωάννης Γερμανάκης,
Λέκτορας Παν/μίου Κρήτης
Παιδιατρική Κλινική, Πα.Γ.Ν.Η
Βούτες, Ηράκλειο Κρήτης
Τηλ.: 2810-392097

e-mail:

germjoh@med.uoc.gr

Κατατέθηκε 28/8/08

Έγινε δεκτή 5/9/08

Εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία - ορισμοί

Η υπερηχογραφική αξιολόγηση της ανατομίας του καρδιαγγειακού συστήματος του εμβρύου αναφέρεται γενικά ως εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία. Η εξέλιξή της από τις αρχές της δεκαετίας του '80, που εμφανίστηκε ως νέα διαγνωστική εφαρμογή των υπερήχων¹ ως σήμερα είναι θεαματική. Έτσι από αμιγώς ακαδημαϊκό-ερευνητικό αντικείμενο στα αρχικά της στάδια, χάρη στις τεχνολογικές εξελίξεις των υπερηχογραφικών συστημάτων και την μακροχρόνια εμπειρία που αποκτήθηκε, σήμερα έχει ευρύτατη και καθημερινή εφαρμογή.

Καθώς όμως η εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία είναι μια τεχνικά δύσκολη εφαρμογή που απαιτεί κυρίως μεγάλη εμπειρία του υπερηχογραφιστή στην αναγνώριση των ανατομικών ανωμαλιών του εμβρυϊκού καρδιαγγειακού συστήματος, διεθνώς υπάρχει σαφής διάκριση των επιπέδων διαγνωστικής ευαισθησίας της, ανάλογα με την έκταση του ελέγχου σε «βασική» (basic echocardiography), «εκτεταμένη» (extended basic echocardiography) και «εξειδικευμένη» μελέτη (fetal echocardiogram)². Σαν «βασική» υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση - σύμφωνα με τις σύγχρονες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες - θεωρείται ο ελάχιστος έλεγχος για των αποκλεισμό σοβαρών καρδιαγγειακών ανωμαλιών του εμβρύου και αφορά κάθε κύηση. Συνίσταται στην κλασική δισδιάστατη απεικόνιση των «4 κοιλοτήτων» της εμβρυϊκής καρδιάς, με ιδιαίτερη έμφαση στην αξιολόγηση της συμμετρίας των καρδιακών κοιλοτήτων και της θέσης της καρδιάς στον εμβρυϊκό θώρακα. Η «εκτεταμένη» απεικόνιση περιλαμβάνει επιπλέον τη μελέτη του χώρου εξόδου των μεγάλων αγγείων της καρδιάς καθώς και την ανάδειξη της σχέσης των μεγάλων αγγείων του θώρακα²⁻⁵. Συνίσταται ως έλεγχος ρουτίνας - όπου αυτό είναι εφικτό - με σκοπό τον αποκλεισμό των σοβαρών καρδιοπαθειών σε κύσεις με φυσιολογική απεικόνιση των «4 κοιλοτήτων» (πχ μετάθεση μεγάλων αγγείων)². Η «εξειδικευμένη» τέλος απεικόνιση, που αναφέρεται και ως «εμβρυϊκό υπε-

ρηχοκαρδιογράφημα» περιλαμβάνει την χρήση όλων των διαθέσιμων υπερηχογραφικών τεχνικών (έγχρωμο και παλμικό Doppler) για την λεπτομερή ανάδειξη των ανατομικών συνδέσεων και της λειτουργίας της εμβρυϊκής καρδιάς^{2,4}. Εκτελείται από εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές (παιδίατρους, ακτινολόγους ή γυναικολόγους) με ιδιαίτερη εμπειρία στη διάγνωση - αλλά και γνώση των δυνατοτήτων αντιμετώπισης - των συγγενών καρδιοπαθειών και γίνεται μόνο έπειτα από συγκεκριμένες ενδείξεις, όπου ο κίνδυνος παρουσίας εμβρυϊκής καρδιοπάθειας είναι σημαντικός (Πίνακας 1). Καθώς όμως η πλειονότητα των εμβρυϊκών καρδιοπαθειών εμφανίζεται σε κύσεις χαμηλού κινδύνου, η εξοικείωση του γυναικολόγου ή ακτινολόγου που επιτελεί την «βασική» ή «εκτεταμένη» υπερηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση στις εξειδικευμένες υπερηχοκαρδιογραφικές τεχνικές είναι ο μόνος τρόπος βελτίωσης του ποσοστού ανίχνευσης των εμβρυϊκών καρδιοπαθειών σε επίπεδο γενικού πληθυσμού.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα παρουσιαστούν σύντομα οι εξελίξεις στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία οι οποίες προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες ευκρινούς απεικόνισης της εμβρυϊκής καρδιάς και που είναι σήμερα διαθέσιμες σε κάθε ενδιαφερόμενο ιατρό, είτε επιτελεί «βασική» είτε «εξειδικευμένη» υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση. Θα παρουσιαστούν ακόμη οι σημαντικότεροι περιορισμοί που παραμένουν ή προκύπτουν από την αξιοποίηση και ενσωμάτωση των τεχνολογικών εξελίξεων στη σύγχρονη εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία.

A. Εξελίξεις στην απεικόνιση της εμβρυϊκής καρδιαγγειακής ανατομίας

Η κλασική υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση είναι η δισδιάστατη απεικόνιση (2D) ενός τρισδιάστατου (3D) οργάνου που αλλάζει μορφή στο χρόνο (4D). Έτσι απαιτεί από τον υπερηχογραφιστή όχι μόνο άριστη γνώση της φυσιολογικής και παθολογικής ανατομίας της εμβρυϊκής καρδιάς αλλά κυρίως την ικανότητα στην νοητή ανασύσταση της πλήρους τρισ-

Πίνακας 1. Ενδείξεις εξειδικευμένου εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος^{2,4,5}.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗ ΜΗΤΕΡΑ

1. Διαταραχές μεταβολισμού μητέρας: σακχαρώδης διαβήτης, φαινυλοκετονουρία
2. Έκθεση σε τερατογόνους παράγοντες κατά την κύηση:
 - A. Φάρμακα: αντιεπιληπτικά, ρετινοϊκό οξύ, λίθιο
 - B. Ιώσεις: ερυθρά, κυτταρομεγαλιός, coxsackie, parvo, τοξόπλασμα
3. Νόσοι συνδετικού ιστού (κολλαγόνωση) μητέρας με παρουσία anti Ro/SSA ή anti La/ SSB αντισωμάτων
4. Ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας στη μητέρα ή μυοκαρδιοπάθειας
5. Λήψη από τη μητέρα μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDS) μετά την 25η-30η εβδομάδα κύησης

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

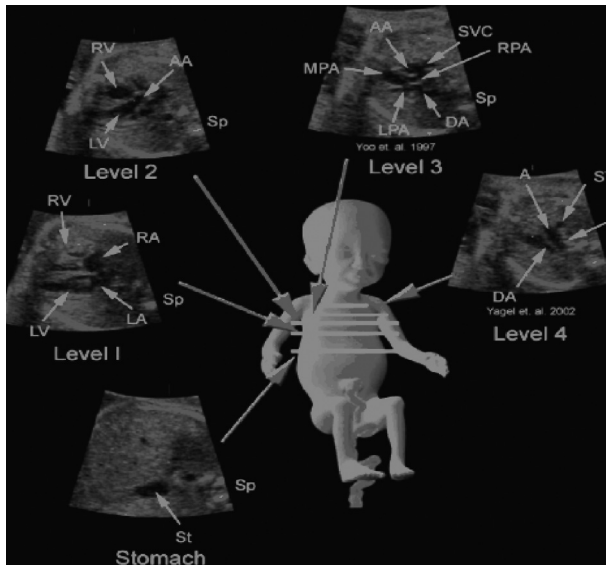
6. Ιστορικό συγγενούς καρδιοπάθειας πατέρα
7. Προηγούμενη κύηση ή ύπαρξη παιδιού με συγγενή καρδιοπάθεια ή με παρουσία συγγενούς πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού
8. Παρουσία στην οικογένεια πασχόντων από χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή γονιδιακές μεταλλάξεις και σύνδρομα που συνοδεύονται από συγγενή καρδιοπάθεια ή καρδιομυοπάθεια

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

9. Υποψία παρουσίας συγγενούς καρδιοπάθειας ή μυοκαρδιοπάθειας κατά τη διάρκεια του αναλυτικού μαιευτικού υπερηχογραφήματος ρουτίνας (anomaly scan)
 10. Παρουσία εμβρυϊκού ύδρωπα
 11. Παρουσία υδροθώρακα
 12. Παρουσία πολυυδράμιου
 13. Ανωμαλίες διάπλασης άλλων συστημάτων του εμβρύου, και ιδίως σε παρουσία ομφαλοκήλης, διαφραγματοκήλης, ατρησίας δωδεκαδακτύλου, τραχειοοισοφαγικού συριγγίου, κυστικού υγρώματος
 14. Παρουσία χρωμοσωματικών ανωμαλιών
 15. Αυξημένη αυχενική διαφάνεια (μεγαλύτερη της 99ης ΕΘ, >3.5mm πριν την 14η εβδ.)
 16. Παρουσία αρρυθμίας στο έμβryo: εμμένουσα βραδυκαρδία (<100 σφύξεις/λεπτό), ταχυκαρδία, εμμένουσα ή παροξυσμική (>180-200 σφύξεις/λεπτό), συχνές, εμμένουσες έκτακτες συστολές
 17. Αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας εμβρύου σε παρουσία: αγγειακών όγκων με αυξημένη αιματική ροή, αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, απουσίας του φλεβώδους πόρου, ακαρδιακής δίδυμης κύησης, σύνδρομου εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης (Twin-twin transfusion syndrome), αναιμία
 18. Μονοχοριονική δίδυμος κύηση
-

διάστατης ανατομίας με βάση διαδοχικές δι-διάστατες τομές. Όπως η διδιάστατη (2D-mode) απεικόνιση σχεδόν πλήρως αντικατέστησε την προηγούμενη μονοδιάστατη (M-Mode) απεικόνιση, έτσι και η τρισδιάστατη (3D) υπερηχοκαρδιογραφία αποτελεί το αυτονόητο εξελικτικό βήμα της διδιάστατης

υπερηχοκαρδιογραφίας⁶, έχοντας ήδη ευρεία εφαρμογή στην απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος παιδιών και ενηλίκων. Η εφαρμογή της στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία έχει γίνει εφικτή χάρη σε δύο διαφορετικής προσέγγισης τεχνικές που θα αναλυθούν λεπτομερέστερα:



Εικόνα 1. Η κίνηση των κρυστάλλων του ηχοβολέα (τεχνική STIC), επιτρέπει την εκ των υστέρων (off-line) ανασύσταση διαδοχικών τομών, με βέλτιστη ποιότητα εικόνας κατά το επίπεδο της αρχικής σάρωσης. Στην εικόνα απεικονίζονται διαδοχικά εγκάρσια επίπεδα τομών: από το επίπεδο της άνω κοιλίας (κάτω αριστερά), στην εικόνα των 4 κοιλοτήτων (αριστερά) και του χώρου εξόδου της αριστερής (άνω αριστερά) και δεξιάς κοιλίας (άνω δεξιά), στην απεικόνιση 3 αγγείων και τραχείας στο άνω μεσοθωράκιο (δεξιά) [DeVore και συν, 2003, αναφορά 7, με άδεια εκδότη και συγγραφέων].

I. Τεχνική STIC (spatio-temporal-image-correlation): συνίσταται στην τρισδιάστατη απεικόνιση με βάση την σωστή χρονική και τοπική επαναδιάταξη διαδοχικών κλασικών δισδιάστατων (2D) εικόνων^{7,8}. Συγκεκριμένα η κατασκευή της ηχοβόλου κεφαλής είναι τέτοια, που επιτρέπει με την γωνιώδη κίνηση των ηχοβόλων κρυστάλλων την διαδοχική σάρωση πολλών παρακείμενων επιπέδων^{9,10} (Εικόνα 1). Παράλληλα η υψηλή συχνότητα δειγματοληψίας (frame rate) εξασφαλίζει ότι για κάθε ένα από τα διαδοχικά επίπεδα τομών της παλλόμενης εμβρυικής καρδιάς θα αποθηκευτούν μεμονωμένες δισδιάστατες εικόνες που επιτρέπουν την ανασύσταση ενός πλήρους καρδιακού κύκλου σε κάθε επίπεδο. Η αδυναμία σύγχρονης λήψης εμβρυικού ηλεκτροκαρδιογραφήματος για την σωστή χρονική επαναδιάταξη των εικόνων αντιμε-



Εικόνα 2. Τρισδιάστατη (3D) απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς αληθούς χρόνου (real time 3D). Απεικονίζονται: α) το λείο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας στην εικόνα των 4-κοιλοτήτων και β) η διαστολική σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας [Skllansky και συν, 2005, αναφορά 14, με άδεια εκδότη και συγγραφέων].

τωπίστηκε με την χρησιμοποίηση των εικόνων που αντιστοιχούν στην καρδιακή συστολή (μέγιστη πάχυνση μυοκαρδίου) ως σημείο χρονικής αναφοράς και επαναδιάταξης των υπολοίπων⁹. Η αρχική σάρωση σε ένα πραγματικό επίπεδο (επίπεδο A) επιτρέπει την αποθήκευση τόσων πολλών πληροφοριών που επιτρέπει στο λογισμικό STIC την εκ των

υστέρων (off-line) ανασύσταση ενός πλήρους καρδιακού κύκλου, σε πρόσθετα, κάθετα στο αρχικό και μεταξύ τους, επίπεδα (B, C) αλλά και σε κάθε επίπεδο δυνητικά .

II. Τρισδιάστατη υπερηχογραφία αληθούς χρόνου (real time 3D): βασίζεται στη χρήση ειδικού ηχοβολέα που περιέχει διαδοχικά επίπεδα κρυστάλλων σε διάταξη πυραμίδας (matrix probe) και επιτυγχάνει την ταυτόχρονη σάρωση ενός συγκεκριμένου όγκου από διαδοχικά επίπεδα της περιοχής ενδιαφέροντος (Εικόνα 2). Καθώς ο όγκος των δεδομένων λαμβάνεται ταυτόχρονα, θεωρητικά άπειρα επίπεδα τομών με πραγματική σύγχρονη πληροφορία είναι διαθέσιμα στο χρήστη ενώ η απουσία σημείου χρονικής αναφοράς δεν αποτελεί μειονέκτημα¹¹⁻¹⁴.

Η τρισδιάστατη εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία έχει θεωρητικά και πρακτικά σαφή πλεονεκτήματα:

α) ταχύτατη λήψη (<30 sec) όλης της απαιτούμενης πληροφορίας για την ολοκλήρωση της μελέτης και μείωση του χρόνου υπερηχοτικής έκθεσης του εμβρύου.

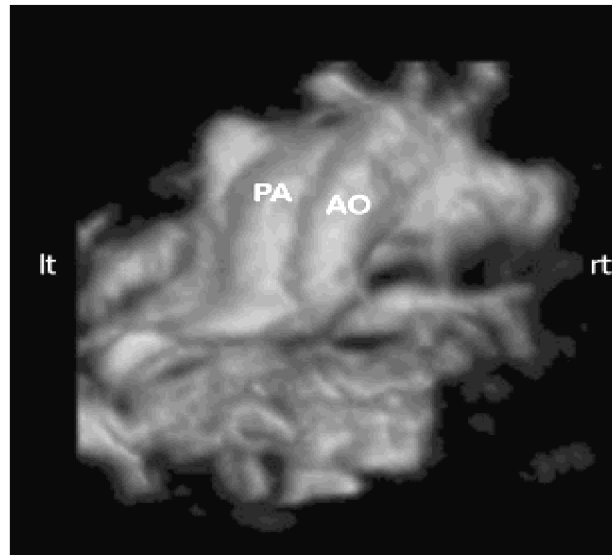
β) ανασύσταση όλων των συνιστώμενων με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες τομών για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού συστήματος στην οθόνη του υπολογιστή^{2-5, 15}.

γ) ταυτόχρονη απεικόνιση σε 3 κάθετα μεταξύ τους επίπεδα της περιοχής ενδιαφέροντος^{9, 15-19}, καθώς και επιτέλεσης αξιόπιστων ογκομετρικών μετρήσεων (μυοκαρδιακής μάζας, κοιλοτήτων)²⁰⁻²².

δ) δυνατότητα αναπαγωγής στον υπολογιστή του αποτελέσματος όλων των θεωρητικών κινήσεων του ηχοβολέα που δεν πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της πραγματικής εξέτασης (περιστροφή, κλίση, μετακίνηση του ηχοβολέα)²³.

ε) δυνατότητα ανασύστασης και επιπέδων τομής πρακτικά αδύνατων να ληφθούν στην πραγματικότητα με την δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία,^{14, 16, 19, 24, 25} όπως και τροποποιημένων επιπέδων που αναδυσκνείουν αδιαμφισβήτητα την ανώμαλη ανατομία σε περιπτώσεις συγγενών καρδιοπαθειών²⁶⁻³⁰.

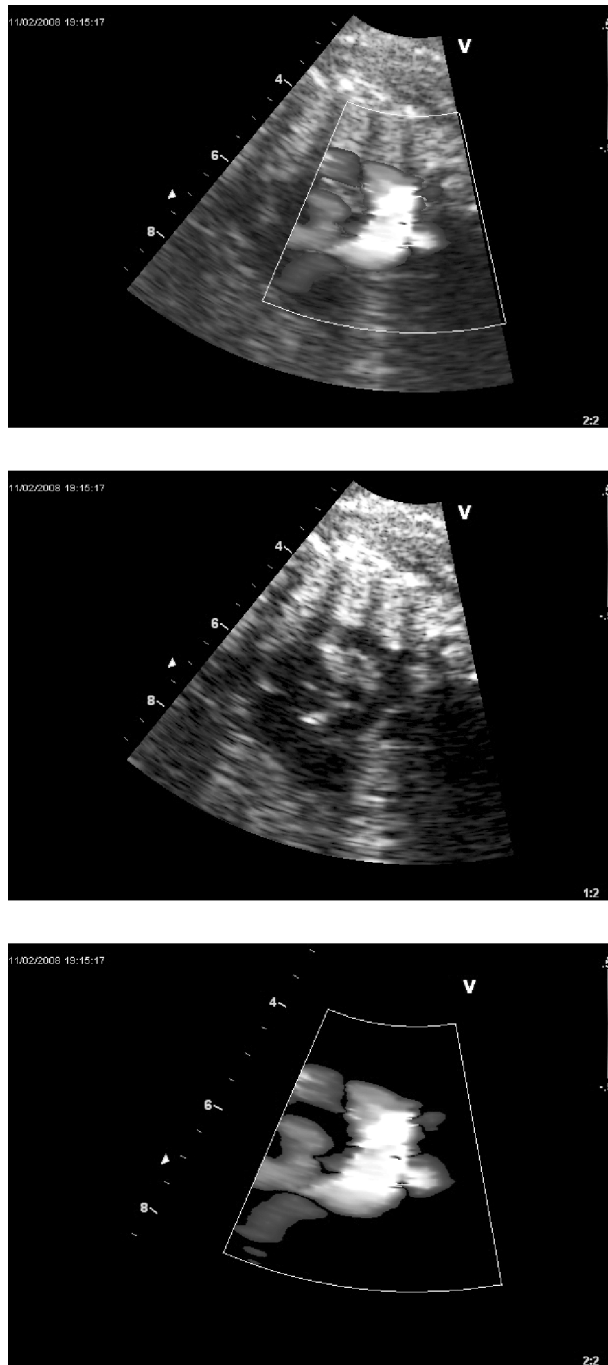
στ) δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύστασης



Εικόνα 3. Τρισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφική απεικόνιση (με χρήση B flow) ανώμαλης σχέσης των μεγάλων αγγείων, με την αορτή (AO) και την πνευμονική αρτηρία (PA) να εμφανίζουν παράλληλη πορεία στο μεσοθωράκιο, σε μια περίπτωση μετάθεσης μεγάλων αγγείων [Yagel και συν. 2007, αναφορά 9, με άδεια εκδότη και συγγραφέων].

συγκεκριμένων δομών, με επιλέξιμο πάχος τομής (rendering), όπως των κολποκοιλιακών βαλβίδων, του μεσοκολπικού και μεσοκοιλιακού διαφράγματος^{24, 31}. Παράλληλα η ταυτόχρονη λήψη κατά την σάρωση πληροφοριών αιματικής ροής άμεσα (B-flow)³² ή με τη χρήση Doppler (color, power Doppler)^{9, 33-36}, επιτρέπει έπειτα από επεξεργασία την τρισδιάστατη παρουσίαση ως εκμαγείων (Εικόνα 3) των μεγάλων αγγείων³⁷ και των σχέσεων μεταξύ τους²⁸.

ζ) η σημαντικότερη όμως κλινική χρησιμότητα της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας είναι η δυνατότητα αποστολής όλου του όγκου των αρχικών δεδομένων που μπορούν να ανασυσταθούν και να αξιολογηθούν από απόσταση, με τη χρήση ειδικού λογισμικού, από εξειδικευμένους στην εμβρυική καρδιολογία ιατρούς³⁸. Η τηλειατρική αυτή εφαρμογή έχει εξαιρετική πρακτική και ερευνητική χρησιμότητα, ιδιαίτερα σε χώρες όπως η δική μας, με συγκέντρωση των εξειδικευμένων υπηρεσιών υγείας σε λίγα κέντρα και τη δύσκολη, λόγω γεωγραφίας, πρόσβαση του πλη-



Εικόνα 4. Η δυνατότητα ψηφιακής αποθήκευσης των αρχικών δεδομένων του υπερηχογραφικού σήματος (raw data) επιτρέπει την από την αρχική συνδυασμένη triplex λήψη (άνω), την εκ των υστέρων (off-line) επιλεκτική αφαίρεση της πληροφορίας έγχρωμου Doppler (μέσον) ή της διδιάστατης εικόνας (κάτω) [Μονάδα Εμβρυϊκής Καρδιολογίας, ΠαΓΝΗ].

θυσμού σε αυτά.

Συγκρίνοντας τις δύο τεχνικές 3D εμβρυϊκής υπερηχοκαρδιογραφίας, η πραγματικού χρόνου 3D υπερηχοκαρδιογραφία έχει σαφή θεωρητικά πλεονεκτήματα¹⁴. Και οι δύο όμως τεχνικές υπόκεινται στον βασικό περιορισμό της υπερηχογραφίας που είναι η ανάγκη καθορισμού από το χρήστη των διαγνωστικών προτεραιοτήτων: καθώς η ποιότητα και η ποσότητα της πληροφορίας είναι αντίστροφα ανάλογες, η πραγματικού χρόνου 3D εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία παρουσιάζει προς το παρόν εικόνες με χαμηλότερη ανάλυση και ρυθμό δειγματοληψίας συγκριτικά με την τεχνική STIC, ενώ δεν υπάρχει η δυνατότητα χρησιμοποίησης πληροφοριών αιματικής ροής. Η τεχνική STIC με τη σειρά της είναι ακατάλληλη σε περιπτώσεις εμβρυϊκών αρρυθμιών ή αυξημένης κινητικότητας του εμβρύου, ενώ η ανάλυση στα επίπεδα Β και C είναι χαμηλότερη του επιπέδου Α πραγματικής σάρωσης. Παρά τους τεχνικούς αυτούς περιορισμούς σύντομα τα πλεονεκτήματα της τρισδιάστατης υπερηχοκαρδιογραφίας θα είναι διαθέσιμα στην πλειονότητα των προγεννητικών υπερηχοκαρδιογραφικών εξετάσεων.

Β. Εξελίξεις στην συμβατική διδιάστατη εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία

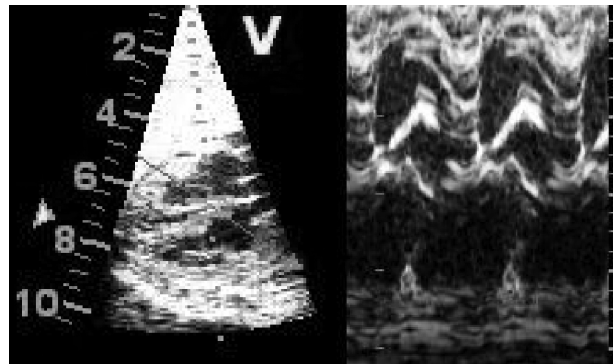
Οι σημαντικότερες εξελίξεις στην κλασική 2D υπερηχοκαρδιογραφία που βρίσκουν εφαρμογή και στην εμβρυϊκή απεικόνιση είναι:

α) η χρήση αρμονικών συχνοτήτων: καθώς η εκπεμπόμενη υπερηχητική δέσμη εξασθενίζει καθώς αυξάνεται το βάθος διείσδυσης, παράγονται δευτερεύουσες συχνότητες (πολλαπλάσιες της αρχικής) που προσλαμβάνονται από τον ηχοβολέα. Η ανάλυσή τους επιτρέπει την ευκρινή απεικόνιση σε περιπτώσεις αυξημένης απορρόφησης του ηχητικού σήματος (πχ παχύσαρκες έγκυες κτλ). Η χρήση τους στην υπερηχοκαρδιογραφία είναι διαδεδομένη ιδιαίτερα σε δύσκολες εξετάσεις, αλλά προσοχή χρειάζεται η φαινομενική πάχυνση των λεπτών δομών (πχ βαλβίδων) που συνεπάγεται η χρήση τους³⁹.

β) η ψηφιακή αποθήκευση των πρωτογενών σημάτων (raw data) επεκτείνει τη δυνατότητα άντλησης όλης της αρχικής διαγνωστικής πληροφορίας της μελέτης: όλες οι παράμετροι της εικόνας μπορούν να ρυθμιστούν ανεξάρτητα εκ των υστέρων (Εικόνα 4), ενώ η ψηφιακή αρχειοθέτηση επιτρέπει την άμεση αναζήτηση των υπερηχογραφικών μελετών από το αρχείο

Γ. Εξελίξεις στην αξιολόγηση της εμβρυικής μυοκαρδιακής λειτουργίας

Παρά το γεγονός ότι το εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα έχει ως κύρια εφαρμογή του τον έλεγχο της ανατομικής ακεραιότητας του καρδιαγγειακού συστήματος, η κατανόηση της φυσιολογίας της εμβρυικής μυοκαρδιακής λειτουργίας και της εξέλιξής της δεν έχει μόνο ακαδημαϊκή σημασία. Οι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες επηρεασμένης μυοκαρδιακής λειτουργίας προηγούνται της εμφάνισης της έκπτωσης της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας, της καρδιομεγαλίας και της κλινικά εμφανούς καρδιακής ανεπάρκειας σε πλήθος καταστάσεων. Έτσι και η χρήση ευαίσθητων υπερηχοκαρδιογραφικών δεικτών μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας μπορεί να έχει προγνωστική σημασία στην εμβρυική καρδιολογία. Η αύξηση του καρδιοθωρακικού δείκτη (λόγου περιμέτρου ή επιφάνειας καρδιάς προς θώρακα) και η μείωση της συσταλτικότητας όπως αξιολογείται με την κλασματική βράχυνση (FS) με τη χρήση του M-Mode αποτελούν αντικειμενικά αλλά όψιμα ευρήματα. Νεώτερες τεχνικές είτε απλοποιούν ή επεκτείνουν τις ήδη υπάρχουσες δυνατότητες. Η δυνατότητα αποθήκευσης των πρωτογενών δεδομένων της μελέτης (raw data) επιτρέπει την νοητή τοποθέτηση μιας γραμμής M-Mode σε οποιοδήποτε άξονα της καρδιάς του εμβρύου, σε δεύτερο χρόνο στην οθόνη. Η τεχνική αυτή (ανατομικό M-Mode) επιτρέπει όχι μόνο την ιδεώδη ευθυγράμμιση των κλασικών M-Mode μετρήσεων (τοιχωμάτων, κοιλοτήτων), αλλά και την αξιολόγηση του εύρους κίνησης του δακτύλιου της μιτροειδούς και τριγλώχινας βαλβίδας προς την κορυφή



Εικόνα 5. Μελέτη χρονικής συσχέτισης κολπικής-κοιλιακής συστολής, σε εμβρυικό υπερηχοκαρδιογράφημα με χρήση ανατομικού M-Mode (AMM). Με βάση τις αποθηκευμένες πληροφορίες (raw data) μπορεί να γίνει εικονική τοποθέτηση γραμμής σάρωσης M-Mode κατά οποιονδήποτε επιθυμητό άξονα, ανεξάρτητα του προσανατολισμού της εμβρυικής καρδιάς σε σχέση με την ηχοβόλο κεφαλή (αριστερά), και μελέτη της κίνησης στον χρόνο των υποκείμενων δομών (δεξιά) [Μονάδα Εμβρυικής Καρδιολογίας, ΠαΓΝΗ].

της καρδιάς (μέγιστη συστολική μετατόπιση) ως δείκτη συσταλτικότητας, και την αξιολόγηση του συγχρονισμού της κολπικής-κοιλιακής συστολής σε περιπτώσεις εμβρυικής αρρυθμίας (Εικόνα 5).

Σύγχρονοι υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες μυοκαρδιακής λειτουργίας που έχουν βρει περιορισμένη εφαρμογή στην εμβρυική καρδιολογία είναι:

α) η χρήση του ιστικού Doppler (Tissue Doppler Imaging, TDI): η συστολή του μυοκαρδίου παράγει σήματα υψηλής έντασης αλλά χαμηλής ταχύτητας τα οποία με την κατάλληλη ρύθμιση των φίλτρων του υπερηχοκαρδιογραφικού συστήματος μπορούν να καταγραφούν. Έτσι έχουν καθοριστεί φυσιολογικές τιμές και έχουν περιγραφεί αλλαγές της μυοκαρδιακής συσταλτικότητας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις κατά την κύηση³⁹. Οι δύο κύριες τεχνικές βασίζονται είτε στην απευθείας καταγραφή με τη χρήση παλμικού (PW) Doppler των ταχυτήτων μεμονωμένων μυοκαρδιακών τμημάτων είτε στην εκ των υστέρων ανάλυση των πληροφοριών που έχουν κωδικοποιηθεί με έγχρωμο Doppler

στην αρχική καταγραφή. Η τελευταία τεχνική επιτρέπει μέσω της σύγκρισης των ταχυτήτων κίνησης γειτονικών μυοκαρδιακών τμημάτων τον υπολογισμό της παραμόρφωσης (strain) των μυοκαρδιακών τμημάτων και του ρυθμού παραμόρφωσής τους (strain rate) που αποτελούν νέους δείκτες αξιολόγησης της μυοκαρδιακής λειτουργίας⁴⁰. Στην εμβρυική καρδιολογία περισσότερο εκτενής είναι η βιβλιογραφία σχετικά με τις ιστικές ταχύτητες μετρούμενες με παλμικό ιστικό Doppler (TDI, Tissue Doppler Imaging)⁴¹⁻⁴⁸ και περιορισμένες σχετικά με τις μετρήσεις τις μυοκαρδιακής παραμόρφωσης με τη χρήση έγχρωμου ιστικού Doppler⁴⁹, λόγω τεχνικών δυσκολιών (μικρό μέγεθος εμβρυικού μυοκαρδίου σε σχέση με ελάχιστη απαιτούμενη έκταση περιοχής δειγματοληψίας, χαμηλή ταχύτητα δειγματοληψίας κτλ).

β) η ανάλυση της κίνησης του μυοκαρδίου μπορεί να γίνει από τις αποθηκευμένες δισδιάστατες εικόνες με την παρακολούθηση της κίνησης (tracking) μικρών εστιών αυξημένης ηχοανάκλασης (speckles) που βρίσκονται διάσπαρτα κατανεμημένες στο μυοκάρδιο⁵⁰⁻⁵³. Συγκριτικά με τις Doppler τεχνικές, υπερτερεί καθώς, δεν απαιτεί περαιτέρω χρόνο εξέτασης βασιζόμενη σε ανάλυση αποθηκευμένης 2D εικόνας και κυρίως παρέχοντας μετρήσεις ανεξάρτητες από την γωνία πρόπτωσης της ηχητικής δέσμης σε σχέση με τις μελετώμενες δομές. Η πιλοτική εφαρμογή της τεχνικής στην εμβρυική καρδιολογία, με τη συμμετοχή και της ερευνητικής ομάδας, μας έχει αξιολογηθεί πολύ πρόσφατα ως εφικτή ενώ κατέστη τεχνικά δυνατή και η καταγραφή εικόνων με υψηλή συχνότητα δειγματοληψίας^{54, 55}.

Γενικοί περιορισμοί υπερηχοκαρδιογραφικής απεικόνισης

Η υπερηχογραφική απεικόνιση της εμβρυικής καρδιάς όπως και κάθε οργάνου, υπόκειται σε περιορισμούς που σχετίζονται με τις φυσικές ιδιότητες των υπερήχων ως διαγνωστικό μέσο και που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της υπερηχογραφικής εξέτασης. Οι περιορισμοί αυτοί είναι ιδιαίτερα σημα-

ντικοί στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία, όπου απαιτείται η μέγιστη τοπική αλλά και χρονική διακριτική ικανότητα για την απεικόνιση ενός σύμπλοκου και εξαιρετικά μικρών διαστάσεων οργάνου που πάλλεται με ταχύτητα στην θωρακική κοιλότητα ενός κινούμενου εμβρύου, ενώ πλήθος των ηχοανακλαστικών επιφανειών παρεμβάλλονται μεταξύ του ηχοβολέα και της εμβρυικής καρδιάς. Περαιτέρω, καθώς οι ίδιοι περιορισμοί ισχύουν τόσο για τις κλασικές όσο και τις νεότερες υπερηχογραφικές τεχνικές και καθώς είναι κοινοί για κάθε υπερηχογραφικό σύστημα ανεξάρτητα του κόστους του, η γνώση της φυσικής των υπερήχων είναι απαραίτητη και σημαντική προϋπόθεση για την επιτυχή εφαρμογή των νεότερων τεχνικών στην εμβρυική υπερηχοκαρδιογραφία. Οι σημαντικότεροι τεχνικοί περιορισμοί είναι οι ακόλουθοι:

α) η ικανότητα ασφαλούς απεικόνισης μικρών και κοντινών μεταξύ τους δομών κατά την πορεία μετάδοσης των υπερήχων (αξονική διακριτική ικανότητα-axial resolution) εξαρτάται απόλυτα από το μήκος κύματος της υπερηχητικής δέσμης. Η ελάχιστη διακριτική ικανότητα παρακείμενων δομών είναι ίση με το $\frac{1}{2}$ του συνολικού μήκους του παλμικού κύματος (SPL ή spatial-pulse length), που ορίζεται με την εξίσωση $SPL = n \cdot \lambda$ ή $SPL = n \cdot (c/f)$, όπου n: το σύνολο των κυμάτων σε κάθε παλμικό κύμα (συνήθως 3), λ: το μήκος κύματος (wavelength), c η ταχύτητα μετάδοσης του ήχου ($c=1,540$ m/sec, σε μαλακούς ιστούς) και f η συχνότητα εκπομπής του ηχοβολέα (σε Hz ή κύκλοι ανά sec). Με την εξίσωση αυτή μπορούμε να υπολογίσουμε την πραγματική διακριτική ικανότητα του κάθε ηχοβολέα που διαθέτουμε. Γενικά, όσο μεγαλύτερη η συχνότητα της ηχοβόλου κεφαλής, τόσο μικρότερο το μήκος κύματος και τόσο καλύτερη η αξονική διακριτική ικανότητα αλλά πάντα υπάρχει ένα ελάχιστο όριο: μια ηχοβόλος κεφαλή των 10MHz μπορεί να διακρίνει αξονική απόσταση ως 0.5mm, ενώ των 2,5MHz περίπου 1.8mm.

β) η ακρίβεια επιτέλεσης μετρήσεων δομών που βρίσκονται δίπλα η μία στην άλλη (πλάγια διακριτική ικανότητα-lateral resolution)

είναι ακόμα μικρότερη, και είναι αποδεκτή μόνο στο εγγύς τμήμα της υπερηχητικής δέσμης (ζώνη Frensel). Όσο μεγαλύτερη η συχνότητα εκπομπής του ηχοβολέα και μεγαλύτερη η διάμετρος του κρυστάλλου του τόσο μεγαλύτερο είναι το βάθος της ζώνης αποδεκτής πλευρικής διακριτικής ικανότητας ενώ η χρήση εστίασης (focusing) βελτιώνει την διακριτική ικανότητα σε συγκεκριμένο βάθος.

γ) το βάθος διείσδυσης των υπερήχων στους ιστούς είναι αντίστροφα ανάλογο της εκπεμπόμενης συχνότητας με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται καλύτερη απεικόνιση σε μεγάλο βάθος με χαμηλής συχνότητας ηχοβόλες κεφαλές.

δ) ο αριθμός των δισδιάστατων εικόνων (2D) που το υπερηχογραφικό σύστημα ανασυνθέτει στην μονάδα του χρόνου (frame rate) αποτελεί την χρονική διακριτική ικανότητα (temporal resolution), η οποία είναι αντίστροφα ανάλογη του βάθους της περιοχής ενδιαφέροντος, του αριθμού των γραμμών ανάλυσης (εύρος εικόνας) και του αριθμού των ζωνών εστίασης (focal zones).

ε) περαιτέρω περιορισμοί υπάρχουν με τη χρήση του φαινομένου Doppler (παλμικό, έγχρωμο) όπου απαιτείται σχεδόν πλήρης ευθυγράμμιση της εκπεμπόμενης υπερηχητικής δέσμης με την κατεύθυνση της μελετώμενης αιματικής ροής, η σωστή επιλογή του PRF (pulse repetition frequency) για την απεικόνιση χαμηλών ταχυτήτων ροής κτλ.

στ) η πιθανότητα δημιουργία ψευδών υπερηχογραφικών εικόνων (artifacts) που μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση εάν δεν αναγνωριστούν ως τέτοια οι εικόνες κατόπτρου, οι ηχητικές σκιές, η ακουστική ενίσχυση, η επιπροβολή παράπλευρων δομών κτλ.

Μελλοντικές εξελίξεις στην απεικόνιση του εμβρυϊκού καρδιαγγειακού συστήματος

Σε αντίθεση με την ιατρική απεικόνιση στην καρδιολογία ενηλίκων και παιδών όπου και άλλες απεικονιστικές τεχνικές είναι διαθέσιμες, η απαγόρευση χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας στο ανθρώπινο έμβρυο αποκλείει την χρήση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία (CT) που

έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική στην απεικόνιση ακόμα και ελάχιστου μεγέθους αγγειακών δομών (στεφανιαία αγγεία) σε ενήλικες. Παράλληλα η κλασική επεμβατική διαγνωστική αγγειογραφία, της οποίας τη χρήση έχει σχεδόν εξαλείψει στην παιδιατρική καρδιολογία η υπερηχοκαρδιογραφία, δεν έχει πρακτικά καμία εφαρμογή στην εμβρυϊκή καρδιολογία. Η πολλά υποσχόμενη μαγνητική τομογραφία καρδιάς (MRI) που βρίσκεται ραγδαία και ταχύτατη αποδοχή στην καρδιολογία παιδών και ενηλίκων, προς το παρόν δεν έχει εφαρμογή στην εμβρυϊκή καρδιολογία, κυρίως λόγω χαμηλής ταχύτητας δειγματοληψίας, αδυναμίας χρονισμού λήψης (ανυπαρξία εμβρυϊκού ηλεκτροκαρδιογραφήματος) και αυξημένου κόστους⁵⁶. Έτσι η υπερηχογραφία είναι και θα αποτελέσει για το επόμενο διάστημα την κύρια μέθοδο απεικόνισης της εμβρυϊκής καρδιάς. Οι νέες τεχνικές εξελίξεις στην κατασκευή των υπερηχογραφικών συστημάτων και στην ανάπτυξη λογισμικών επεξεργασίας εικόνας δίνουν θαυμάσιες διαγνωστικές και ερευνητικές δυνατότητες. Μειονέκτημα είναι η κατά κανόνα αποκλειστικότητα κάθε λογισμικού για κάθε κατασκευαστή, η ποικιλία και οι βασικές αποκλίσεις στην φιλοσοφία τους, με αποτέλεσμα την αδυναμία χρησιμοποίησης διαφόρων υπερηχογραφικών συστημάτων στα πλαίσια μιάς ενιαίας έρευνας και η ανάγκη καθορισμού φυσιολογικών τιμών για κάθε εφαρμογή και κάθε κατασκευαστή.

Συμπεράσματα

Οι εξελίξεις στην εμβρυϊκή υπερηχοκαρδιογραφία μας προσφέρουν όχι μόνο θαυμάσιες εικόνες ανατομίας αλλά και τη δυνατότητα συντόμευσης του χρόνου εξέτασης και αναλυτικής διάγνωσης με βάση τις αποθηκευμένες εικόνες καθώς και τη δυνατότητα ανταλλαγής απόψεων και παροχής εξ αποστάσεως συμβουλευτικής. Παράλληλα, οι νέες μέθοδοι αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου βοηθούν ερευνητικά στην κατανόηση των μηχανισμών της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας του εμβρύου και πιθανά στην

έγκαιρη ανίχνευση περιπτώσεων που θα έχουν δυσμενή έκβαση. Παρά τις σύγχρονες εξελίξεις η προγεννητική διάγνωση και συμβουλευτική σε περιπτώσεις ανατομικής ή λειτουργικής εμβρυικής καρδιοπάθειας δεν πρέπει να εξαντλείται ή να περιορίζεται στο υπερηχοκαρδιογράφημα αλλά απαιτεί κυρίως την αρμονική συνεργασία πολλών συναφών ιατρικών ειδικοτήτων με στόχο την παροχή ιατρικών υπηρεσιών υψηλού επιπέδου

tal heart abnormalities. In the current review we briefly present the modern ultrasound techniques and their application in fetal echocardiography, in both the research as well as the daily clinical praxis.

Key words: fetal echocardiogram, antenatal diagnosis, congenital heart disorders, 3D-echocardiography, telemedicine, fetal myocardial function.

Current trends in fetal echocardiography

Germanakis I.¹, Sifakis S.²

¹Pediatric and Fetal Cardiology Unit, Department of Pediatrics, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece.

²Maternal-Fetal-Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital of Heraklion, Crete, Greece.

Correspondence: Ioannis Germanakis,
Lecturer of Pediatrics,
Dpt of Pediatrics, University Hospital
Heraklion, Crete
Tel: 2810-392097
E mail: germjohn@med.uoc.gr

Summary

Despite the progress in the antenatal ultrasound diagnosis of fetal malformations, the diagnostic accuracy of sonographic evaluation of the fetal cardiovascular system remains rather suboptimal. The diminutive dimensions and the complex three dimensional anatomy of the fetal heart make its antenatal sonographic evaluation the most difficult part of the fetal anomaly scan. Recent technical improvements of modern ultrasound scanners along with the development of sophisticated off-line analyses software allow for a more accurate and effective antenatal diagnosis of fe-

Βιβλιογραφία

1. Lange L, Sahn DJ, Allen HD, Goldberg SJ, Anderson C, Giles H. Qualitative real-time cross-sectional echocardiographic imaging of the human fetus during the second half of pregnancy. *Circulation* 1980; 62:799-806.
2. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:107-13.
3. Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:340-5.
4. Allan L, Dangel J, Fesslova V, Marek J, Mellander M, Oberhansli I, Oberhoffer R, Sharland G, Simpson J, Sonesson, SE. Recommendations for the practice of fetal cardiology in Europe. *Cardiol Young* 2004;14:109-14.
5. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803-10.
6. 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;5:397-402.
7. 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;2:380-7.

8. Goncalves LF, Romero R, Espinoza J, Lee W, Treadwell M, Chintala K, Brandl H, Chaiworapongsa T. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart with spatiotemporal image correlation. *Am J Obstet Gynecol* 2003;89:1792-802.
9. Yagel S, Cohen SM, Shapiro I, Valsky DV. 3D and 4D ultrasound in fetal cardiac scanning: a new look at the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 81-95.
10. Chaoui R, Hoffmann J, Heling K.S. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23: 535-45.
11. Maulik D, Nanda NC, Singh V, Dod H, Vengala S, Sinha A, Sidhu MS, Khanna D, Lysikiewicz A, Sicuranza G, Modh N. Live three-dimensional echocardiography of the human fetus. *Echocardiography* 2003;20:715-21.
12. Sklansky MS, DeVore GR, Wong PC. Real-time 3-dimensional fetal echocardiography with an instantaneous volume-rendered display: early description and pictorial essay. *J Ultrasound Med* 2004;23:283-9.
13. Acar P, Dulac Y, Taktak A, Abadir S. Real-time three-dimensional fetal echocardiography using matrix probe. *Prenat Diagn* 2005;25:370-5.
14. Sklansky M, Miller D, Devore G, Kung G, Pretorius D, Wong P, Chang RK. Prenatal screening for congenital heart disease using real-time three-dimensional echocardiography and a novel 'sweep volume' acquisition technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:435-43.
15. Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Lee W, Goncalves LF, Schoen ML, Hassan SS. The role of the sagittal view of the ductal arch in identification of fetuses with conotruncal anomalies using 4-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2007;26:1181-8.
16. Espinoza J, Kusanovic JP, Goncalves LF, Nien JK, Hassan S, Lee W, Romero R. A novel algorithm for comprehensive fetal echocardiography using 4-dimensional ultrasonography and tomographic imaging. *J Ultrasound Med* 2006;25: 947-56.
17. Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, Gotsch F, Lee W, Goncalves LF, Hassan SS. Standardized views of the fetal heart using four-dimensional sonographic and tomographic imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:233-42.
18. Goncalves LF, Espinoza J, Romero R, Lee W, Treadwell MC, Huang R, Devore G, Chaiworapongsa T, Schoen ML, Beyer B. Four-dimensional fetal echocardiography with spatiotemporal image correlation (STIC): a systematic study of standard cardiac views assessed by different observers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17:323-31.
19. Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Examination of the fetal heart by four-dimensional (4D) ultrasound with spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006.;27: 336-48.
20. Goncalves LF, Lee W, Espinoza J, Romero R. Fetal ventricular mass determination on three-dimensional echocardiography: studies in normal fetuses and validation experiments. *Circulation* 2004;110:1054-60.
21. Espinoza J, Gotsch F, Kusanovic JP, Goncalves LF, Lee W, Hassan S, Mittal P, Schoen ML, Romero R. Changes in fetal cardiac geometry with gestation: implications for 3- and 4-dimensional fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2007;26:437-43.
22. Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Rosenak D, Hochner-Celnikier D, Savchev S, Yagel S. Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:142-51.
23. 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.
24. Yagel S, Benachi A, Bonnet D, Dumez Y, Hochner-Celnikier D, Cohen SM, Valsky DV, Fermont L. Rendering in fetal cardiac scanning: the intracardiac septa and the coronal atrioventricular valve planes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:266-74.
25. Chaoui R, Kalache KD, Hartung J. Application of three-dimensional power Doppler ultrasound in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:22-9.
26. Vinals F, Pacheco V, Giuliano A. Fetal atrioventricular valve junction in normal fetuses and in fetuses with complete atrioventricular septal defect assessed by 4D volume rendering. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:26-31.
27. 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;22:388-94.
28. Paladini D, Volpe P, Sglavo G, Vassallo M, De Rober-

- tis V, Marasini M, Russo MG. Transposition of the great arteries in the fetus: assessment of the spatial relationships of the arterial trunks by four-dimensional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:271-6.
29. Hata T, Yan F, Dai SY, Kanenishi K, Yanagihara T. Real-time 3-dimensional echocardiographic features of fetal cardiac tumor. *J Clin Ultrasound* 2007;35: 338-40.
 30. Araujo Junior E, de Bussamra LC, Barros FS, Britto IS, Aoki T, Pires CR, Nowak PM, Nardoza LM, Moron AF. Prenatal diagnosis of Ebstein's anomaly using spatio-temporal image correlation (STIC) and inversion mode. *Arch Gynecol Obstet* 2008;20 [Epub ahead of print]
 31. Paladini D, Russo MG, Vassallo M, Tartaglione A. The 'in-plane' view of the inter-ventricular septum. A new approach to the characterization of ventricular septal defects in the fetus. *Prenat Diagn* 2003;23:1052-5.
 32. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Di Paolo S, Caruso G, Stanziano A, Volpe N, Gentile M. Two- and four-dimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:830-7.
 33. Chaoui R, Kalache KD. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the fetal great vessels. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:455-6.
 34. Chaoui R, Schneider MB, Kalache KD. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:661-3.
 35. Espinoza J, Goncalves LF, Lee W, Mazor M, Romero R. A novel method to improve prenatal diagnosis of abnormal systemic venous connections using three- and four-dimensional ultrasonography and 'inversion mode' *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:428-34.
 36. Goncalves LF, Romero R, Espinoza J, Lee W, Treadwell M, Chintala K, Brandl H, Chaiworapongsa T. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart using color Doppler spatiotemporal image correlation *J Ultrasound Med* 2004;23:473-81.
 37. Goncalves LF, Espinoza J, Lee W, Nien JK, Hong JS, Santolaya-Forgas J, Mazor M, Romero R. A new approach to fetal echocardiography: digital casts of the fetal cardiac chambers and great vessels for detection of congenital heart disease *J Ultrasound Med* 2005;24:415-24
 38. Michailidis GD, Simpson JM, Karidas C, Economides DL. Detailed three-dimensional fetal echocardiography facilitated by an Internet link *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;8:325-8.
 39. Paladini D, Vassallo M, Tartaglione A, Lapadula C, Martinelli P. The role of tissue harmonic imaging in fetal echocardiography *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:159-64.
 40. Pellerin, D, Sharma R, Elliot P, Veyrat C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function *Heart* 2003;89: S3 iii9-17
 41. Gardiner HM, Pasquini L, Wolfenden J, Barlow A, Li W, Kulinskaya E, Henein M. Myocardial tissue Doppler and long axis function in the fetal heart *Int J Cardiol* 2006;113:39-47
 42. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus *Int J Cardiol* 1999;71:227-34.
 43. Huhta, JC, Kales E, Casbohm A. Fetal tissue Doppler-a new technique for perinatal cardiology. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:472-4.
 44. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, Kuroda Y. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart* 2004;90:175-80.
 45. Roy S, Sankar V, Francis J, Tada H. Tissue tracking imaging for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias: a new role of cardiac ultrasound in electrophysiology *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5:155-9.
 46. Paladini D, Lamberti A, Teodoro A, Arienzo M, Tartaglione A, Martinelli P. Tissue Doppler imaging of the fetal heart *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:530-5.
 47. Rein AJ, O'Donnell C, Geva T, Nir A, Perles Z, Hashimoto I, Li XK, Sahn DJ. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation* 2002;106:1827-33.
 48. Tutschek B, Zimmermann T, Buck T, Bender HG. Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assessment of the fetal heart *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:26-32.

49. Perles Z, Nir A, Gavri S, Rein AJ. Assessment of fetal myocardial performance using myocardial deformation analysis. *Am J Cardiol* 2007;99:993-6.
50. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Goresan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy *Circulation* 2006;113:960-8.
51. Stefani L, Toncelli L, Gianassi M, Manetti P, Di Tante V, Vono MR, Moretti A, Cappelli B, Pedrizzetti G, Galanti G. Non-Invasive Cardiac Laboratory Two-dimensional tracking and TDI are consistent methods for evaluating myocardial longitudinal peak strain in left and right ventricle basal segments in athletes *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:7.
52. Buckberg GD, Mahajan A, Jung B, Markl M, Hennig J, Ballester-Rodes M. MRI myocardial motion and fiber tracking: a confirmation of knowledge from different imaging modalities *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29 S1:165-77
53. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Stordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
54. Matsui H, Germanakis I, Gardiner H. Comparison of long axis cardiac function assessed by Vector Velocity Imaging and Conventional Tissue Doppler and M-mode methods in the Human Fetus 34th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 2007, Sendai, Japan
55. Matsui H, Germanakis I, Gardiner H. Vector Velocity Imaging using High Frame Rate Capture in the Human Fetus: Applicability and Limitations. American Society of Echocardiography 2008, Toronto, Canada
56. Gorincour G, Bourlière-Najean B, Bonello B, Fraisse A, Philip N, Potier A, Kreitmann B, Petit P. Feasibility of fetal cardiac magnetic resonance imaging: preliminary experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 105-8.