

<http://hdl.handle.net/1765/111829>



Summary / Samenvatting

Summary

Chapter 1 presents the introduction to this thesis. The structural anomaly scan is traditionally scheduled in the second trimester of pregnancy. Better understanding of early development and novel techniques results in shifting of prenatal screening and diagnosis to the first trimester. Due to the many changes observed in the foetus in early pregnancy, a thorough knowledge of this is necessary to discriminate between normal and abnormal findings. Innovative techniques like three-dimensional (3D) ultrasound and 3D virtual reality can be helpful tools in this early prenatal diagnosis. The aim of this thesis was to obtain a better understanding of physiological developmental changes of the foetus during the first trimester by using these innovative ultrasound techniques.

Compared with other organ systems, relative little is known about cerebral development in utero. Chapter 2 describes the development of the secondary brain vesicles telencephalon, diencephalon and mesencephalon. Between seven and thirteen weeks gestational age (GA) the thickness of these structures was measured by means of 3D ultrasound. It was feasible to create growth curves out of these measurements, which could be used for future research on congenital anomalies of the central nervous system and influences of environmental exposures.

In the first trimester the midgut temporarily protrudes in the umbilical cord, which is known as the physiological midgut herniation. Its dimensions, including volume measurements, are described in chapter 3. The umbilical cord was examined by means of 3D virtual reality between six and thirteen weeks GA and most of the midgut herniations appeared to be present during the 9th and 10th week of pregnancy. The reference curves created might be used in the future to distinguish a physiological midgut herniation from a pathological exomphalos (omphalocoele), a congenital anomaly in which the small intestine and sometimes even liver and gall bladder bulge into the umbilical cord.

In chapter 4 the development of the foetal foot position is discussed. In vitro research on the development of the lower limbs has already shown that the feet temporarily attain a club foot position during organogenesis. Using 3D virtual reality and an innovative measuring technique we demonstrated this transient club foot position in vivo as well. Between eight and thirteen weeks GA the foot position was measured and at ten and eleven weeks GA a physiological club foot was observed. The reference curves created with these measurements might be used in future to - perhaps already at the end of the first trimester - diagnose a pathological club foot (pes equinovarus). This is a congenital anomaly of the foot position in which the lower limb resembles a golf club.

Foetal sex prediction is not only performed for medical reasons but also at the request of the future parents. Chapter 5 describes the results of foetal sex prediction between nine and thirteen weeks GA. By means of virtual reality the angle between the genital tubercle and the body axis was measured in order to predict the foetal sex. Also the aspect of the external genitals was examined to predict foetal sex. Though regression analysis showed a difference between male and female curves, due to significant overlap of the individual measurements it was not feasible to reliably predict foetal sex. Prediction by means of examining the aspect of the genitalia appeared not be possible either.

Chapter 6 describes the results of the examination on the foetal curvature along the longitudinal axis. Using 3D ultrasound between six and thirteen weeks GA the curvature was determined, which was defined as the ratio of the length of the back of the foetus (total arch length) and the crown-rump length. The curvature appeared to diminish with advancing GA and reference curves were made.

Because early growth restriction can be a feature of an imminent miscarriage the curvature was also measured in a cohort of foetus resulting in a miscarriage. Yet, no difference in curvature was seen between ongoing pregnancies and miscarriages.

In chapter 7 the implications of the results and suggestions for future research are discussed. Prenatal diagnosis early in pregnancy not only provides more time for confirmatory tests, but has also advantages in imaging because high resolution ultrasound probes can then be used. Through the results of this thesis we gained more insight in normal development in early pregnancy which should result in less false positive as well as false negative diagnoses. One should however be cautious for disadvantages of this extra and early testing, e.g., overdiagnosis. It also remains to be determined if testing in the first trimester, and, if so to what extent, can replace second trimester testing. Future research on this and on the use of 3D ultrasound and virtual reality should be performed.

Samenvatting

Hoofdstuk 1 is de inleiding van dit proefschrift. Echoscopisch onderzoek in de zwangerschap om aangeboren afwijkingen op te sporen wordt doorgaans in het tweede trimester verricht. Door nieuwe inzichten en verbeterde technieken schuift dit onderzoek steeds meer op naar het eerste trimester van de zwangerschap. Vanwege de vele veranderingen die de foetus vroeg in de zwangerschap ondergaat is het noodzakelijk te beschikken over gedetailleerde kennis daarvan teneinde fysiologie van pathologie te kunnen onderscheiden. Vernieuwende technieken zoals driedimensionale (3D) echoscopie en 3D virtuele werkelijkheid kunnen hier een belangrijke rol bij spelen. Het doel van dit onderzoek was om de normale, fysiologische veranderingen van de zich ontwikkelende foetus beter te begrijpen door gebruik te maken van vernieuwende technieken.

In vergelijking met andere orgaansystemen is betrekkelijk weinig bekend over de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel. In hoofdstuk 2 wordt de ontwikkeling van de secundaire hersenblaasjes telencephalon, diencephalon en mesencephalon beschreven. Tussen zeven en dertien weken zwangerschap werd de dikte van deze structuren met behulp van 3D echoscopie gemeten. Het bleek mogelijk om van deze metingen groeicurven te kunnen maken die in de toekomst gebruikt kunnen worden om verder onderzoek te verrichten naar aangeboren afwijkingen en eventuele effecten van omgevingsfactoren.

Tijdens de organogenese vindt de normale ontwikkeling van de middendarm gedeeltelijk in de navelstreng plaats, in de zogenaamde fysiologische navelbreuk of fysiologische herniatio (hernia umbilicalis). De dimensies hiervan - waaronder het volume - tussen zes en dertien weken zwangerschap worden beschreven in hoofdstuk 3. Bij negen en tien weken zwangerschap bleek de navelbreuk het meest zichtbaar. Met behulp van 3D virtuele werkelijkheid zijn referentiecurven opgesteld die in de toekomst wellicht gebruikt zouden kunnen worden om onderscheid te kunnen maken met een pathologische

navelbreuk (omphalokèle), waarbij na de geboorte darmen en soms ook andere organen buiten de buikholte in de navelstreng aanwezig zijn.

In hoofdstuk 4 wordt de ontwikkeling van de voetstand uiteen gezet. Uit onderzoek in vitro was al bekend dat tijdens de ontwikkeling van de onderste ledematen de voeten tijdelijk een klompvoetstand aannemen. Wij hebben met behulp van 3D virtuele werkelijkheid en een vernieuwende meetwijze deze tijdelijke klompvoetstand ook in vivo aangetoond. Tussen acht en dertien weken zwangerschap werd de voetstand gemeten en bij tien-elf weken zwangerschap bleek er sprake van een fysiologische klompvoet. Van de metingen zijn referentiecurven gemaakt die in de toekomst gebruikt zouden kunnen worden om mogelijk al aan het einde van het eerste trimester onderscheid te kunnen maken met een pathologische klompvoet (pes equinovarus), waarbij ook na de geboorte de voet een afwijkende stand heeft ten opzichte van het onderbeen.

Niet alleen om medische redenen maar vooral ook op verzoek van toekomstige ouders wordt geprobeerd het foetale geslacht steeds vroeger te bepalen. In hoofdstuk 5 worden de resultaten van de geslachtsvoorspelling tussen negen en dertien weken zwangerschap beschreven. Met behulp van 3D virtuele werkelijkheid werd de hoek die het tuberculum genitale met de lichaamsas maakt gemeten om op basis hiervan het geslacht te bepalen. Ook werd het aspect van de uitwendige geslachtsorganen gebruikt voor een voorspelling van het geslacht. Hoewel de regressieanalyse wel een verschil tussen mannelijke en vrouwelijke foetus aantoonde was het door de overlap van de metingen niet mogelijk om in individuele gevallen een betrouwbare voorspelling te doen en ook de kwalitatieve inschatting bleek onbetrouwbaar te zijn in deze periode van de zwangerschap.

In Hoofdstuk 6 worden de resultaten van het onderzoek naar de kromming van de lengteas van de foetus beschreven. Met 3D echoscopie werd tussen zes en dertien weken zwangerschapsduur de kromming gemeten die werd gedefinieerd als de verhouding tussen de lengte van de rug (totale booglengte) en de kruin-stuitlengte. Het bleek dat met een toename van de

zwangerschapsduur er sprake was van een afnemende kromming en hier werden referentiecurven van gemaakt.

Omdat groeistoornissen vaker worden gezien bij zwangerschappen die eindigen in een miskraam werd in een aparte groep miskramen de kromming ook gemeten. Er bleek geen verschil te zijn tussen de doorgaande zwangerschappen en de miskramen.

In hoofdstuk 7 worden de bevindingen in een breed kader geplaatst. Diagnostiek vroeg in de zwangerschap geeft niet alleen tijdswinst voor nader aanvullend onderzoek, maar kent ook voordelen door betere beeldvorming met hoogfrequente echoscopie die alleen op dat moment kan worden gebruikt. De resultaten van deze dissertatie geven meer inzicht in de normale ontwikkeling vroeg in de zwangerschap waardoor verkeerde diagnoses (fout-positieven) en onterechte geruststelling (fout-negatieven) minder vaak zullen plaatsvinden. Wel moet opgepast worden voor overdiagnostiek en medicalisering. Daarnaast zal moeten blijken of afwijkingen die nu in het tweede trimester kunnen worden opgespoord ook al vroeger in de zwangerschap even duidelijk zichtbaar zijn. Toekomstig onderzoek zal zich hierop moeten richten en op de rol die 3D echoscopie en 3D virtuele werkelijkheid hierbij kunnen spelen.