

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Zakład Kardiologii Prenatalnej

Oskar Sylwestrzak

**Wybrane wartości referencyjne w
echokardiografii płodowej dla populacji
polskiej**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Iwona Strzelecka

Łódź, 2022

Składam szczególne podziękowania

Pani Profesor Marii Respondek-Liberskiej

za wiarę we mnie, poświęcony czas oraz ukazanie piękna nauki.

Chciałbym podziękować

Pani Doktor Iwonie Strzeleckiej

za nieocenione wsparcie oraz ciągłą motywację.

Dziękuję Rodzicom za to, że zawsze byliście przy mnie.

Spis treści

Wykaz zastosowanych skrótów.....	4
Rozdział 1. Wstęp.....	5
Rozdział 2. Wykaz dotychczasowego piśmiennictwa.....	9
Rozdział 3. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską.....	24
Rozdział 4. Cele cyklu publikacji.....	25
Rozdział 5. Komentarz do pracy: <i>Echocardiographic methods of fetal heart size assessment- heart to chest area ratio and transversal heart diameter.....</i>	26
Rozdział 6. Komentarz do pracy: <i>Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow...28</i>	28
Rozdział 7. Komentarz do pracy: <i>Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation.....</i>	30
Rozdział 8. Komentarz do pracy: <i>Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term.....</i>	32
Rozdział 9. Wnioski z cyklu publikacji.....	34
Rozdział 10. Streszczenie w języku polskim.....	35
Rozdział 11. Streszczenie w języku angielskim.....	36
Rozdział 12. Kopie prac z cyklu publikacji.....	37
Rozdział 13. Opinia Komisji Bioetycznej.....	58
Rozdział 14. Oświadczenia współautorów.....	59
Rozdział 15. Komentarz do cyklu prac w języku angielskim.....	67

Wykaz zastosowanych skrótów

Ao- Aorta

AP- Wymiar poprzeczny serca płodu

CHD- Wrodzona wada serca

CoA- Koarktacja aorty

CVPS- Skala sercowo-naczyniowa wg Huhty

d-TGA- Całkowite przełożenie wielkich pni tętniczych

FHR- Częstość rytmu serca płodu/ tętno płodu

HA/CA- Współczynniki pola powierzchni przekroju serca do pola powierzchni przekroju klatki piersiowej płodu

HLHS- Zespół hipoplazji lewego serca

LMP- Data ostatniej miesiączki

MPA- Pień płucny

PVs Vmax- Prędkość maksymalna przepływu w żyłach płucnych

SVC- Żyła główna górna

Rozdział 1. Wstęp

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu ultrasonografii celem oceny serca płodu, pochodzą prawdopodobnie z 1964 roku. Profesor Xin-fang Wang w Chinach rekrutując do badań grupę 140 ciężarnych stał się pionierem echokardiografii płodowej [1, 2]. Szybko okazało się, że ultradźwięki odegrają kluczową rolę w dalszym rozwoju kardiologii prenatalnej [3]. Już w 1980 roku Kleinman (kardiolog dziecięcy) wraz z Hobbinsem (położnik) i współpracownikami w USA, w grupie badawczej 180 płodów (18- 41 tydzień ciąży) wykryli strukturalne wady serca: atrezię zastawki płucnej z hipoplazją prawego serca oraz serce jednokomorowe [4].

Aby można było w powtarzalny na całym świecie sposób prawidłowo interpretować badanie echokardiograficzne płodu, dla celów kardiologii prenatalnej istotne stało się stworzenie odpowiednich norm oraz wartości referencyjnych. Echokardiograficzne normy serca płodu mogą być opracowane na podstawie badań wykonanych u zdrowych ciężarnych. Wystąpienie u ciężarnej chorób przed ciążą lub w trakcie ciąży może stać się przyczynkiem do dyskwalifikacji takiej pacjentki z rekrutacji do grupy badawczej. U płodów ważne jest, aby wiek ciążowy według daty ostatniej miesiączki zgodny był z wiekiem biometrycznym, aby nie stwierdzono anomalii, ani w okresie przedurodzeniowym, ani w okresie noworodkowym. Przepływ krwi w tętnicach i w żyłach pępowinowej powinien być prawidłowy. Tak samo prawidłowa powinna być echogeniczność samego łożyska oraz objętość wód płodowych. Noworodek powinien się urodzić o czasie, z prawidłową masą ciała oraz wysoką punktacją w skali Apgar (9-10 punktów). Jedne z pierwszych norm badania echokardiograficznego płodu, stworzone zgodnie z wyżej opisanymi regułami, zostały zawarte w polskich podręcznikach Respondek-Liberskiej z 1998 r. oraz 2006 r. [5, 6] na podstawie wcześniejszych publikacji [7-14].

Opracowane normy wykorzystuje się w praktyce klinicznej, celem potwierdzenia dobrostanu płodu lub wykrycia ewentualnych zaburzeń. Dzięki pracy polskich badaczy, aktualna literatura tematu w dalszym ciągu dostarcza nowe wartości referencyjne, niekiedy dla coraz to nowszych oraz bardziej zaawansowanych parametrów oraz nowych technik badania w echokardiografii płodowej [15-21]. Wartości referencyjne opracowywane są także przez polskich położników oceniających między innymi przepływy w przewodzie żylnym, żyłach głównej dolnej oraz w tętnicy środkowej mózgu u płodów [22-26]. Powstają normy dotyczące oceny wielkości tarczycy czy grasicy płodu [27, 28]. Okazuje się również, że precyzyjny pomiar grubości przegrody międzykomorowej serca płodu może być przydatny w predykcji makrosomii noworodka [29]. Powstają nowe metody oceny funkcji serca płodu w oparciu o

nową interpretację funkcji przedsionków. Jest to możliwe wyłącznie w okresie prenatalnym, kiedy ściany przedsionków zawierają w większości kurczliwe miocyty, co stanowi specyfikę życia prenatalnego, odmienną od specyfiki serca dziecka czy dorosłego [30].

Światowy rozwój kardiologii prenatalnej jest procesem niezmiernie dynamicznym. W XXI wieku, tworząc wartości referencyjne dla badania echokardiograficznego płodu, wykorzystuje się już technikę pierwotnie używaną w echokardiografii dorosłych- Speckle Tracking- dedykowaną analizie segmentalnej kurczliwości myocardium [31-36], czy też echokardiografię trójwymiarową, w tym prezentację czterowymiarową [37-42]. Coraz większą uwagę badaczy przykuwa jednak funkcja serca płodu [43-51], chociaż w dalszym ciągu tworzone są nowe wartości referencyjne dla pomiarów wykonywanych w technice jedno- oraz dwuwymiarowej [52-62]. Opracowywane są normy dla płodowych przepływów wewnątrzsercowych [63-68] z uwzględnieniem nie tylko prędkości samego przepływu, ale również jego czasu [69-75]. Coraz częściej wartości referencyjne w kardiologii prenatalnej przedstawiane są w formie standardowych wyników Z-score [76-81].

Zagadnienia związane z wartościami referencyjnymi w echokardiografii płodowej są przedstawiane jako opracowane normy dla poszczególnych kontynentów i krajów w podręcznikach z zakresu kardiologii prenatalnej oraz diagnostyki przedurodzeniowej [82-91]. Warto zwrócić uwagę, iż powstające wciąż kolejne podręczniki, ze względu na zaawansowanie tematu oraz najnowsze doniesienia naukowe, dedykowane są już nie tylko diagnostyce prenatalnej, czy nawet kardiologii płodu, ale zagadnieniom tak szczegółowym jak na przykład zaburzenia rytmu serca u płodów, terapii oraz postępowaniu w tych przypadkach [92].

W przeglądzie piśmiennictwa na temat norm w echokardiografii prenatalnej nie można pominąć prac z zakresu niewydolności krążenia płodu, których pierwszym autorem i prekursorem był Amerykanin – kardiolog dziecięcy oraz kardiolog prenatalny James C. Huhta [93-105]. To w jego zespole stworzono pierwsze doniesienia i zdefiniowano niedomykalność zastawki trójdzielnnej u płodu [106] oraz wniesiono podwaliny pod dzisiejszy test oraz terapię hiperoksygenacyjną przezłożyskową [107-108].

Publikacje z zakresu kardiologii prenatalnej dotyczyły często różnych patologii [109-142], a zatem mogły służyć jako element tzw. prewencji wtórnej. Warto wspomnieć, iż stosunkowo rzadko do tej pory zajmowano się prewencją pierwotną [143-146]. Obecnie w dalszym ciągu należy pamiętać o istotności nie tylko opracowywania nowych parametrów echokardiograficznych u płodów oraz ich norm, ale również o ciągłej weryfikacji już istniejących. Dotychczas opracowane echokardiograficzne normy dla badań płodu w populacji polskiej zostały przedstawione w Tabeli 1 [7-12, 14-30]. Powyższe wartości referencyjne

opracowane zostały w głównej mierze przez autorów reprezentujących ośrodki kliniczne z Łodzi, Warszawy oraz ze Śląska. Natomiast nie ulega wątpliwości, iż opracowywanie norm dla danych subpopulacji stało się powszechnie przyjętą praktyką na całym świecie.

Na tle przeglądu wybranego piśmiennictwa z zakresu kardiologii prenatalnej, przedstawiam poniżej nowe oryginalne prace badawcze jako własny wkład w polski dorobek echokardiografii prenatalnej. Za cel niniejszego cyklu publikacji przyjęto stworzenie nowych, wybranych, brakujących dla populacji polskiej echokardiograficznych wartości referencyjnych u zdrowych płodów. Podjęcie próby stworzenia wartości referencyjnych dla poszczególnych populacji lub subpopulacji (w tym przypadku dla populacji polskiej) biorąc pod uwagę różnice w: pochodzeniu, regionie geograficznym zamieszkania, etniczności, otaczającym środowisku i klimacie, czy chociażby coraz to nowszym sprzęcie diagnostycznym, wydaje się być konieczne biorąc pod uwagę liczne doświadczenia [147-151].

Tabela 1. Dotychczas opracowane echokardiograficzne normy dla badań płodu w populacji polskiej, przedstawione wg roku publikacji [7-12,14-30].

Autor <small>nr z wykazu piśmiennictwa</small>	Wartość referencyjna w echokardiografii płodowej	Rok
Respondek M. et al. ⁷	Wielkość komór serca oraz grubość przegrody międzykomorowej	1991
Respondek M. et al. ⁸	Funkcja skurczowa serca oraz częstość akcji serca	1991
Respondek M. et al. ⁹	Wielkość zastawki aortalnej oraz płucnej	1991
Respondek M. et al. ¹⁰	Stosunek pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej oraz stosunek wymiaru poprzecznego serca do szerokości klatki piersiowej	1992
Respondek M. et al. ¹¹	Wielkość przepływu krwi przez zastawkę aortalną i płucną	1992
Respondek M. et al. ¹²	Przepływ krwi mierzony metodą Dopplera przez zastawki przedsionkowo-komorowe	1993
Respondek M. et al. ¹⁴	Przepływ krwi w żyłach płucnych	1997
Węgrzyn P. et al. ²²	Przepływ krwi w przewodzie żylnym: indeks prędkości szczytowej, żylny wskaźnik pulsacji, indeks obciążenia wstępnego, wskaźnik skurczowo-rozkurczowy	2005
Węgrzyn P. et al. ²⁵	Przepływ krwi w żyłę głównej dolnej: indeks prędkości szczytowej, żylny wskaźnik pulsacji, wskaźnik skurczowo-rozkurczowy	2006
Jaczyńska R. et al. ²³	Wskaźnik pulsacji w przewodzie żylnym	2006
Sodowski K. et al. ²⁴	Przepływ krwi w przewodzie żylnym	2007
Szymkiewicz-Dangel J. et al. ²⁰	Funkcja skurczowo-rozkurczowa mięśnia sercowego	2007
Włoch A. et al. ¹⁹	Wymiar poprzeczny serca oraz częstość akcji serca płodu w I trymestrze	2007
Włoch A. et al. ¹⁸	Przepływ krwi w przewodzie żylnym, żyłe oraz tętnicach pępowinowych	2008
Hamela-Olkowska A. et al. ¹⁵	Czas przewodzenia przedsionkowo-komorowego	2009
Hamela-Olkowska A. et al. ¹⁶	Częstość akcji serca płodu pomiędzy 6 a 11 tygodniem ciąży	2009
Ceglowska K. et al. ¹⁷	Wielkość serca metodą 4D STIC	2009
Hamela-Olkowska A. et al. ²¹	Wskaźnik sprawności mięśnia sercowego	2011
Gietka-Czernel M. et al. ²⁷	Wielkość tarczycy	2012
Bręborowicz A. et al. ²⁶	Przepływ krwi w prawej tętnicy płucnej	2014
Zych-Krekora K. et al. ²⁸	Wielkość grasicy	2019
Respondek-Liberska M. ³⁰	Funkcja skurczowa przedsionków oraz ruch zastawki otworu owalnego	2020
Szmyd B. et al. ²⁹	Grubość przegrody międzykomorowej	2021

Rozdział 2. Wykaz dotychczasowego piśmiennictwa

1. Cheng TO. Professor Xin-fang Wang from China is the Father of Modern Echocardiography. *Int J Cardiol.* 2012 Jan 26;154(2):225-31.
2. Maulik D, Nanda NC, Maulik D, Vilchez G. A brief history of fetal echocardiography and its impact on the management of congenital heart disease. *Echocardiography.* 2017 Dec;34(12):1760-1767.
3. Winsberg F. Echocardiography of the fetal and newborn heart. *Invest Radiol.* 1972 May-Jun;7(3):152-8.
4. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics.* 1980 Jun;65(6):1059-67.
5. Respondek-Liberska M. *Echokardiografia i Kardiologia płodu.* Makmed, Gdańsk, 1998.
6. Respondek-Liberska M. *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych.* Czelej, Lublin, 2006.
7. Respondek M, Wilczyński J, Bieńkiewicz M. Echokardiografia płodowa - część I: Ocena wielkości komór serca oraz grubości przegrody międzykomorowej w ciąży prawidłowej na podstawie prezentacji M-mode. *Ginekologia Polska* 1991; (62): 507-510.
8. Respondek M, Wilczyński J, Bieńkiewicz M. Echokardiografia płodowa część II: Ocena funkcji skurczowej oraz częstości akcji serca płodu w ciąży prawidłowej na podstawie prezentacji M-mode. *Ginekologia Polska* 1991; (62): 511-515.
9. Respondek M, Wilczyński J, Bieńkiewicz M. Ocena wielkości zastawki aortalnej i płucnej płodu od 20 do 41 tygodnia ciąży prawidłowej na podstawie prezentacji 2D. *Ginekologia Polska* 1991; (62): 516-519.
10. Respondek M, Respondek A, Huhta JC, Wilczyński J. 2D echocardiographic assessment of the fetal heart size in the 2nd and 3rd trimester of uncomplicated pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992; 44: 185-188.
11. Respondek M, Wilczyński J, Bieńkiewicz M. Ocena wielkości przepływu krwi przez zastawkę aortalną i płucną u płodu w ciąży prawidłowej od 20 do 41 tygodnia, w prezentacji dwuwymiarowej z Dopplerem (2DD). *Ginekologia Polska* 1992; 63: 105-108.

12. Respondek M, Wilczyński J, Kawa D. Ocena przepływu krwi metodą Dopplera przez zastawki przedsionkowo-komorowe serca płodu w drugiej połowie ciąży prawidłowej. *Ginekologia Polska* 1993; 64: 133-138.
13. Borowski D, Kaczmarek P, Respondek M. The usefulness of m-mode measurements for detection of chambers enlargement and/or septal hypertrophy in fetal cardiac defects. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 1995, Supl. IX: 44-46.
14. Respondek M, Kaczmarek P, Włoch A, Krasoń A. Analiza wstępna przepływu krwi w żyłach płucnych płodu w zależności od wieku ciążowego. *Kliniczna Perinatologia i Ginekologia* 1997; T; XIX: 73-78.
15. Hamela-Olkowska A, Dangel J. Ocena czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego metodą Dopplera pulsacyjnego u zdrowych płodów . *Ginekol Pol.* 2009 Aug;80(8):584-9.
16. Hamela-Olkowska A, Wiech K, Jalinik K, Zaryjewski D, Kornatowski L, Dangel J. Evaluation of the embryonic and foetal heart rate at 6(+0) to 11(+6) weeks of gestation. *Ginekol Pol.* 2009 Mar; 80(3):188-192.
17. Ceglowska K, Cegiel A, Czekał K, Wasak K, Szymkiewicz-Dangel J, Kuran J, Własienko P. OP33.03: Fetal heart measurement assessed by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode - preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009, 34: 168-168.
18. Włoch A, Sadowski K, Rozmus-Warcholińska W, Włoch S, Bodzek P, Czuba B, Borowski D, Cnota W, Kuka D, Szaflik K, Huhta J. Doppler study of the peripheral flows in early gestation. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Sep;59 Suppl 4:77-85.
19. Włoch A, Rozmus-Warcholińska W, Czuba B, Borowski D, Włoch S, Cnota W, Sadowski K, Szaflik K, Huhta JC. Doppler study of the embryonic heart in normal pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Jul;20(7):533-9.
20. Szymkiewicz-Dangel J, Hamela-Olkowska A, Własienko P, Jalinik K, Czajkowski K. Możliwości oceny skurczowo-rozkurczowej funkcji mięśnia sercowego u płodów między 11,0 a 13,6 tygodniem ciąży. *Ginekol Pol.* 2007 Mar;78(3):218-22.
21. Hamela-Olkowska A, Szymkiewicz-Dangel J. Ilościowa ocena funkcji-prawej i lewej komory metodą Dopplera pulsacyjnego z użyciem wskaźnika sprawności mięśnia serca u zdrowych płodów między 18 a 40 tygodniem ciąży. *Ginekol Pol.* 2011 Feb;82(2):108-13.

22. Węgrzyn P, Borowski D, Szaflik K, Wielgoś M. Porównanie parametrów przepływów w przewodzie żylnym pomiędzy 22-42 tygodniem ciąży z ograniczonym wewnątrzmacicznym wzrastaniem płodu i w ciążach prawidłowych. *Ginekol. Pol.* 2005 May;76(5):358-64.
23. Jaczyńska R, Borowski D, Czuba B, Włoch A, Kaczmarek P, Wyrwas D, Wielgoś M, Szaflik K, Niemiec KT. Wartości wskaźnika pulsacji (PI) w przewodzie żylnym płodu pomiędzy 11-14 tygodniem ciąży w przebiegu ciąży fizjologicznej. *Ginekol. Pol.* 2006 May;77(5):345-51
24. Sadowski K, Cnota W, Czuba B, Borowski D, Wielgoś M, Kamiński P, Jaczyńska R, Włoch A, Kuka D, Zwirska-Korczala K, Szaflik K. Blood flow in ductus venosus in early uncomplicated pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Oct;28(5):713-6.
25. Węgrzyn P, Brązert J, Pietryga M. Porównanie parametrów przepływów dopplerowskich w żyłę główną dolną pomiędzy 22-42 tygodniem ciąży, w wewnątrzmacicznym ograniczeniu wzrastania płodu i w ciążach prawidłowych. *Ginekol. Pol.* 2006 Feb;77(2):87-94.
26. Bręborowicz A, Dubiel M, Pietryga M, Bręborowicz GH, Gudmundsson S. Fetal pulmonary and cerebral artery Doppler velocimetry in normal and high risk pregnancy. *Ginekol. Pol.* 2014 Jan;85(1):26-30.
27. Gietka-Czernel M, Dębska M, Kretowicz P, Dębski R, Zgliczyński W. Fetal thyroid in two-dimensional ultrasonography: nomograms according to gestational age and biparietal diameter. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jun;162(2):131-8.
28. Zych-Krekora K, Krekora M, Słodki M, Grzesiak M, Kaczmarek P, Zeman K, Respondek-Liberska M. Nomograms of the fetal thymus for clinical practice. *Arch Med Sci.* 2019 Jul 11;17(6):1657-1662.
29. Szmyd B, Biedrzycka M, Karuga FF, Rogut M, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Interventricular Septal Thickness as a Diagnostic Marker of Fetal Macrosomia. *J Clin Med.* 2021 Mar 1;10(5):949.
30. Respondek-Liberska M. Fetal M-mode echocardiography of atria in normal heart anatomy and no functional abnormalities. *Prenatal Cardiology.* 2020;(1):19-23.
31. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. Speckle Tracking Analysis to Evaluate the Size, Shape, and Function of the Atrial Chambers in Normal Fetuses at 20-40 Weeks of Gestation. *J Ultrasound Med.* 2021 Nov 26.

32. Anuwutnavin S, Russameecharoen K, Ruangvutilert P, Viboonchard S, Sklansky M, DeVore GR. Assessment of the Size and Shape of the 4-Chamber View and the Right and Left Ventricles using Fetal Speckle Tracking in Normal Fetuses at 17-24 Gestational Weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2021 Dec 10.
33. Meister M, Axt-Flidner R, Graupner O, Kuhn V, Wolter A, Götte M, Enzensberger C. Atrial and Ventricular Deformation Analysis in Normal Fetal Hearts Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(9):699-710.
34. Huntley ES, Hernandez-Andrade E, Soto E, DeVore G, Sibai BM. Novel Speckle Tracking Analysis Showed Excellent Reproducibility for Size and Shape of the Fetal Heart and Good Reproducibility for Strain and Fractional Shortening. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(7):541-550.
35. Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJ, Rocha LA, Araujo Júnior E. Spectral Doppler, tissue Doppler, and speckle-tracking echocardiography for the evaluation of fetal cardiac function: an update. *Radiol Bras*. 2021 Mar-Apr;54(2):99-106.
36. Dodaro MG, Montaguti E, Balducci A, Perolo A, Angeli E, Lenzi J, Lombardo L, Donti A, Gargiulo G, Pilu G. Fetal speckle-tracking echocardiography: a comparison between two-dimensional and electronic spatio-temporal image correlation (e-STIC) technique. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Apr 6:1-7.
37. Melo Júnior JF, Bravo-Valenzuela NJ, Nardoza LMM, Peixoto AB, Mattar R, Martins WP, Pares DBDS, Araujo Júnior E. Reference Values of Fetal Heart Myocardial Volume by Three-Dimensional Ultrasound using Spatiotemporal Image Correlation and Virtual Organ Computer-Aided Analysis Methods and Their Applicability in Pregestational Diabetic Women. *Am J Perinatol*. 2021 Jun;38(7):721-727.
38. 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 Feb;27(2):128-33.
39. Molina FS, Faro C, Sotiriadis A, Dagklis T, Nicolaides KH. Heart stroke volume and cardiac output by four-dimensional ultrasound in normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):181-7.

40. Barreto EQ, Araujo Júnior E, Martins WP, Rolo LC, Milani HJ, Nardoza LM, Moron AF. New technique for assessing fetal heart growth using three-dimensional ultrasonography: description of the technique and reference curves. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jun;28(9):1087-93.
41. Rolo LC, Rizzo G, Pietrolucci ME, Barros FS, Nardoza LM, Martins WP, Arduini D, Moron AF, Araujo Júnior E. Viewing rate and reference ranges for papillary muscle areas of the fetal heart using four-dimensional ultrasound in the rendering mode. *Prenat Diagn.* 2014 Dec;34(12):1153-60.
42. Tedesco GD, de Souza Bezerra M, Barros FS, Martins WP, Nardoza LM, Carrilho MC, Moron AF, Carvalho FH, Rolo LC, Araujo Júnior E. Reference Ranges of Fetal Cardiac Biometric Parameters Using Three-Dimensional Ultrasound with Spatiotemporal Image Correlation M Mode and Their Applicability in Congenital Heart Diseases. *Pediatr. Cardiol.* 2017 Feb;38(2):271-279.
43. Ali S, Okasha A, Elsirgany S, Abdel-Rasheed M, Khalil A, El-Anwary S, Elsheikhah A. Normal reference ranges for fetal cardiac function: Assessed by modified Doppler myocardial performance index (Mod MPI) in the Egyptian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Aug;251:66-72.
44. Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJM, Mattar R, Moron AF, da Silva Pares DB, Tonni G, Araujo Júnior E. Reference values for left and right ventricular systolic-to-diastolic duration ratio (SDR) found using both spectral and tissue Doppler of fetal heart between 20 and 36+6 weeks of gestation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021 Sep;37(9):2717-2726.
45. Chan LY, Fok WY, Wong JT, Yu CM, Leung TN, Lau TK. Reference charts of gestation-specific tissue Doppler imaging indices of systolic and diastolic functions in the normal fetal heart. *Am Heart J.* 2005 Oct;150(4):750-5.
46. Takano M, Nakata M, Nagasaki S, Ueyama R, Morita M. Assessment of diastolic function of normal fetal heart using dual-gate Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Aug;52(2):238-242.
47. Van Oostrum NHM, Oei SG, van Laar JOEH. Normal fetal cardiac deformation values in pregnancy; a prospective cohort study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Dec 27;19(1):524.

48. Cruz-Martínez R, Figueras F, Bennasar M, García-Posadas R, Crispi F, Hernández-Andrade E, Gratacós E. Normal reference ranges from 11 to 41 weeks' gestation of fetal left modified myocardial performance index by conventional Doppler with the use of stringent criteria for delimitation of the time periods. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):79-86.
49. Elmstedt NN, Johnson JJ, Lind BB, Ferm-Widlund KK, Herling LL, Westgren MM, Brodin LÅ. Reference values for fetal tissue velocity imaging and a new approach to evaluate fetal myocardial function. *Cardiovasc Ultrasound.* 2013 Aug 16;11:29.
50. Enzensberger C, Rostock L, Graupner O, Götte M, Wolter A, Vorisek C, Herrmann J, Axt-Flidner R. Wall motion tracking in fetal echocardiography-Application of low and high frame rates for strain analysis. *Echocardiography.* 2019 Feb;36(2):386-393.
51. Lee-Tannock A, Hay K, Gooi A, Kumar S. Global longitudinal reference ranges for fetal myocardial deformation in the second half of pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2020 Sep;48(7):396-404.
52. Herling L, Johnson J, Ferm-Widlund K, Zamprakou A, Westgren M, Acharya G. Automated quantitative evaluation of fetal atrioventricular annular plane systolic excursion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Dec;58(6):853-863.
53. Oyer CE, Sung CJ, Friedman R, Hansen K, Paepe MD, Pinar H, Singer DB. Reference values for valve circumferences and ventricular wall thicknesses of fetal and neonatal hearts. *Pediatr Dev Pathol.* 2004 Sep-Oct;7(5):499-505.
54. Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJ, Martins WP, Tonni G, Mattar R, Moron AF, Pares DB, Araujo Júnior E. Reference ranges for the fetal mitral, tricuspid, and interventricular septum annular plane systolic excursions (mitral annular plane systolic excursion, tricuspid annular plane systolic excursion, and septum annular plane systolic excursion) between 20 and 36 + 6 weeks of gestation. *J Perinat Med.* 2020 Jul 28;48(6):601-608.
55. García-Otero L, Soveral I, Sepúlveda-Martínez Á, Rodríguez-López M, Torres X, Guirado L, Nogué L, Valenzuela-Alcaraz B, Martínez JM, Gratacós E, Gómez O, Crispi F. Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Sep;58(3):388-397.

56. García-Otero L, Gómez O, Rodríguez-López M, Torres X, Soveral I, Sepúlveda-Martínez Á, Guirado L, Valenzuela-Alcaraz B, López M, Martínez JM, Gratacós E, Crispi F. Nomograms of Fetal Cardiac Dimensions at 18-41 Weeks of Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(5):387-398.
57. Vigneswaran TV, Akolekar R, Syngelaki A, Charakida M, Allan LD, Nicolaides KH, Zidere V, Simpson JM. Reference Ranges for the Size of the Fetal Cardiac Outflow Tracts From 13 to 36 Weeks Gestation: A Single-Center Study of Over 7000 Cases. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018 Jul;11(7):e007575.
58. Mielke G, Benda N. Reference ranges for two-dimensional echocardiographic examination of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Mar;15(3):219-25.
59. Lee-Tannock A, Hay K, Gooi A, Kumar S. Longitudinal Reference Ranges for Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Mitral Annular Plane Systolic Excursion in Normally Grown Fetuses. *J Ultrasound Med.* 2020 May;39(5):929-937.
60. Gu X, He Y, Zhang Y, Sun L, Zhao Y, Han J, Liu X. Fetal echocardiography: reference values for the Chinese population. *J Perinat Med.* 2017 Feb 1;45(2):171-179.
61. DeVore GR, Klas B, Satou G, Sklansky M. Speckle Tracking of the Basal Lateral and Septal Wall Annular Plane Systolic Excursion of the Right and Left Ventricles of the Fetal Heart. *J Ultrasound Med.* 2019 May;38(5):1309-1318.
62. Abello KC, Stewart PA, Baschat AA. Two-dimensional and M-mode echocardiography of the fetal coronary sinus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Aug;20(2):137-41.
63. Lenz F, Chaoui R. Reference ranges for Doppler-assessed pulmonary venous blood flow velocities and pulsatility indices in normal human fetuses. *Prenat Diagn.* 2002 Sep;22(9):786-91.
64. Zidere V, Vigneswaran TV, Syngelaki A, Charakida M, Allan LD, Nicolaides KH, Simpson JM, Akolekar R. Reference Ranges for Pulsed-Wave Doppler of the Fetal Cardiac Inflow and Outflow Tracts from 13 to 36 Weeks' Gestation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021 Sep;34(9):1007-1016.e10.
65. Bahlmann F, Wellek S, Reinhardt I, Krummenauer F, Merz E, Welter C. Reference values of fetal aortic flow velocity waveforms and associated intra-observer reliability in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Jan;17(1):42-9.

66. Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Fittschen M, Al Naimi A, Reinhard I, Willruth A. Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenat Diagn.* 2016 Nov;36(11):1033-1040.
67. Del Río M, Martínez JM, Figueras F, López M, Palacio M, Gómez O, Coll O, Puerto B. Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jul;28(1):71-6.
68. Clerici G, Kaptilny VA, Ishenko AI, Tsibizova V, Aisa MC, Cutuli AM. Fetal pulmonary hemodynamics: Doppler reference values in low risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Nov 25:1-7.
69. Soveral I, Crispi F, Guirado L, García-Otero L, Torres X, Bennasar M, Sepúlveda-Martínez Á, Nogué L, Gratacós E, Martínez JM, Bijmens B, Friedberg M, Gómez O. Fetal cardiac filling and ejection time fractions by pulsed-wave Doppler: reference ranges and potential clinical application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):83-91.
70. Peixoto AB, Bravo-Valenzuela NJM, Martins WP, Mattar R, Moron AF, Pares DBDS, Tonni G, Araujo Júnior E. Reference ranges of filling time and systolic-to-diastolic time index of the left ventricle, right ventricle, and interventricular septum using both spectral and tissue Doppler of fetal heart between 20 and 36 + 6 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:366-372.
71. Mosimann B, Arampatzis G, Amylidi-Mohr S, Bessire A, Spinelli M, Koumoutsakos P, Surbek D, Raio L. Reference Ranges for Fetal Atrioventricular and Ventriculoatrial Time Intervals and Their Ratios during Normal Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(3):228-235.
72. Willruth AM, Steinhard J, Enzensberger C, Axt-Fliehdner R, Gembruch U, Doelle A, Dimitriou I, Fimmers R, Bahlmann F; Fetal Cardiac Imaging Research Group Germany. Color Tissue Doppler to Analyze Fetal Cardiac Time Intervals: Normal Values and Influence of Sample Gate Size. *Ultraschall Med.* 2018 Feb;39(1):56-68.
73. Anuwutnavin S, Kolakarnprasert K, Chanprapaph P, Sklansky M, Mongkolchat N. Measurement of fetal atrioventricular time intervals: A comparison of 3 spectral Doppler techniques. *Prenat Diagn.* 2018 May;38(6):459-466.

74. Wojakowski A, Izbizky G, Carcano ME, Aiello H, Marantz P, Otaño L. Fetal Doppler mechanical PR interval: correlation with fetal heart rate, gestational age and fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):538-42.
75. Nishimoto S, Nakai Y, Yasui T, Tahara M, Nakano A, Matsumoto M, Nobeyama H, Nishihara R, Iwanaga N, Ishiko O. Acceleration time of fetal arterial blood flow velocity waveforms: a preliminary study. *Osaka City Med J.* 2009 Jun;55(1):29-34.
76. Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubeney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Nov;26(6):599-605.
77. Mao YK, Zhao BW, Zhou L, Wang B, Chen R, Wang SS. Z-score reference ranges for pulsed-wave Doppler indices of the cardiac outflow tracts in normal fetuses. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019 May;35(5):811-825.
78. Liu W, Wang X, Li N, Pan M, Wang B, Peng X, Chen R, Zhao B. Z-score of some pulsed-wave Doppler indices of right pulmonary artery segments of normal fetuses in the second and third trimestries. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Aug 15:1-5.
79. Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Trairisilp K, Jatavan P, Tongsong T. Z Score Reference Ranges of Fetal Cardiac Output From 12 to 40 Weeks of Pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2020 Mar;39(3):515-527.
80. Gagnon C, Bigras JL, Fouron JC, Dallaire F. Reference Values and Z Scores for Pulsed-Wave Doppler and M-Mode Measurements in Fetal Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 May;29(5):448-460.e9.
81. Mao YK, Zhao BW, Wang B. Z-Score Reference Ranges for Angular M-Mode Displacement at 22-40 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(2):115-126.
82. Maizels M, Cuneo B F, Sabbagha R E. *Fetal Anomalies- Ultrasound Diagnosis and Postnatal Management.* Wiley-Liss, 2002, s. 177-246.
83. Allan L D, Cook AC, Huggon I C. *Fetal Echocardiography- A Practical Guide.* Cambridge, edycja I, 2009.
84. Sharland G. *Fetal Cardiology Simplified.* tfm Publishing Ltd, edycja I, 2013, s. 1-8.
85. Paladini D, Volpe P. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies- Differential Diagnosis and Prognostic Indicators.* CRC Press, edycja II, 2014, s. 147-232.
86. Węgrzyn P, Borowski D, Wielgoś M. *Diagnostyka prenatalna w praktyce.* PZWL, edycja I, 2015, s. 185-217.
87. Simpson J, Zidere V, Owen I M. *Fetal Cardiology- A Practical Approach to Diagnosis and Management.* Springer, edycja I, 2018, s. 169-188.

88. Yagel S, Silverman N H, Gembruch U. Fetal Cardiology- Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases. CRC Press, edycja III, 2018, s. 388-400.
89. Yagel S, Silverman N H, Gembruch U. Fetal Cardiology- Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases. CRC Press, edycja III, 2018 ,s. 430-442.
90. Shah S, Maheshwari S, Suresh PV. Fetal Echocardiography. Jaypee Brothers Medical Publishers P LTD, edycja I, 2019, s. 39-50.
91. Abuhamad A Z, Chaoui R. A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts. Wolters Kluwer, edycja IV, 2022.
92. Cuneo B F, Drose J, Benson D W. Diagnosis and Management of Fetal Arrhythmias. Wolters Kluwer, 2021, s. 46-55.
93. Huhta JC, Strasburger JF, Carpenter RJ, Reiter A, Abinader E. Pulsed Doppler fetal echocardiography. J Clin Ultrasound. 1985 May;13(4):247-54.
94. Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. Am J Obstet Gynecol. 1991 Jan;164(1 Pt 1):33-7.
95. Tulzer G, Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tews G. The value of Doppler in evaluation and prognosis of fetuses with non-immunologic hydrops fetalis. Gynakol Rundsch. 1991;31 Suppl 2:152-3.
96. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994 Jul 1;4(4):279-83.
97. Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996 Apr;7(4):262-7.
98. Gui YH, Linask KK, Khowsathit P, Huhta JC. Doppler echocardiography of normal and abnormal embryonic mouse heart. Pediatr Res. 1996 Oct;40(4):633-42.
99. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and Cardiovascular-score. J Perinat Med. 2001;29(5):390-8.
100. Huhta JC. Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. Pediatr Cardiol. 2004 May-Jun;25(3):274-86.
101. Huhta JC. Fetal congestive heart failure. Semin Fetal Neonatal Med. 2005 Dec;10(6):542-52.

102. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Jul;19(7):407-13.
103. Mäkikallio K, Räsänen J, Mäkikallio T, Vuolteenaho O, Huhta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan;31(1):48-54.
104. Huhta JC, Paul JJ. Doppler in fetal heart failure. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):915-29.
105. Huhta, J.C. What is a perinatal cardiologist?. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 5: 145-147
106. Respondek ML, Kammermeier M, Ludomirsky A, Weil SR, Huhta JC. The prevalence and clinical significance of fetal tricuspid valve regurgitation with normal heart anatomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov;171(5):1265-70.
107. Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. *Circulation.* 1998 Jan 27;97(3):257-62.
108. Respondek-Liberska M, Donofrio M. Maternal hyperoxygenation in prenatal ultrasound and fetal echocardiography – literature review 2020. *Prenatal Cardiology.* 2021;(1).
109. Allan LD, Tynan MJ, Campbell S, Wilkinson JL, Anderson RH. Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. *Br Heart J.* 1980 Oct;44(4):444-51.
110. Allan LD, Tynan M, Campbell S, Anderson RH. Normal fetal cardiac anatomy--a basis for the echocardiographic detection of abnormalities. *Prenat Diagn.* 1981 Apr;1(2):131-9.
111. Allan LD, Anderson RH, Sullivan ID, Campbell S, Holt DW, Tynan M. Evaluation of fetal arrhythmias by echocardiography. *Br Heart J.* 1983 Sep;50(3):240-5.
112. Allan LD, Desai G, Tynan MJ. Prenatal echocardiographic screening for Ebstein's anomaly for mothers on lithium therapy. *Lancet.* 1982 Oct 16;2(8303):875-6.
113. Crawford DC, Chapman MG, Allan LD. Echocardiography in the investigation of anterior abdominal wall defects in the fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Oct;92(10):1034-6.
114. Allan LD, Crawford DC, Tynan M. Evolution of coarctation of the aorta in intrauterine life. *Br Heart J.* 1984 Oct;52(4):471-3.

115. Allan LD. Early detection of congenital heart disease in prenatal life. *Clin Obstet Gynaecol.* 1983 Dec;10(3):507-14.
116. Allan LD, Crawford DC, Tynan MJ. Pulmonary atresia in prenatal life. *J Am Coll Cardiol.* 1986 Nov;8(5):1131-6.
117. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1986 Aug 1;58(3):334-7.
118. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 Jun 28;292(6537):1717-9.
119. Allan LD. A practical approach to fetal heart scanning. *Semin Perinatol.* 2000 Oct;24(5):324-30.
120. Shipp TD, Bromley B, Hornberger LK, Nadel A, Benacerraf BR. Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obstet Gynecol.* 1995 Jan;85(1):97-102.
121. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel J, Silverman NH. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Feb;23(2):417-23.
122. Maeno YV, Boutin C, Hornberger LK, McCrindle BW, Cavallé-Garrido T, Gladman G, Smallhorn JF. Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum, and detection of ventriculocoronary connections. *Heart.* 1999 Jun;81(6):661-8.
123. Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, van der Velde ME, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1209-14.
124. Hornberger LK, Need L, Benacerraf BR. Development of significant left and right ventricular hypoplasia in the second and third trimester fetus. *J Ultrasound Med.* 1996 Sep;15(9):655-9.
125. Hornberger LK, Bromley B, Lichter E, Benacerraf BR. Development of severe aortic stenosis and left ventricular dysfunction with endocardial fibroelastosis in a second trimester fetus. *J Ultrasound Med.* 1996 Sep;15(9):651-4.
126. Hornberger LK, Sanders SP, Rein AJ, Spevak PJ, Parness IA, Colan SD. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester fetus. A longitudinal study. *Circulation.* 1995 Sep 15;92(6):1531-8.

127. Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, McDonald RW, Colan SD. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 1;25(3):739-45.
128. Hornberger LK, Dalvi B, Benacerraf BR. Prenatal sonographic detection of cardiac aneurysms and diverticula. *J Ultrasound Med.* 1994 Dec;13(12):967-70.
129. Hornberger LK, Benacerraf BR, Bromley BS, Spevak PJ, Sanders SP. Prenatal detection of severe right ventricular outflow tract obstruction: pulmonary stenosis and pulmonary atresia. *J Ultrasound Med.* 1994 Oct;13(10):743-50.
130. Yeager SB, Parness IA, Spevak PJ, Hornberger LK, Sanders SP. Prenatal echocardiographic diagnosis of pulmonary and systemic venous anomalies. *Am Heart J.* 1994 Aug;128(2):397-405.
131. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P, Respondek-Liberska M, Freund MW, Mellander M, Bartrons J, Gardiner HM; Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1919-26.
132. Słodki M, Rychik J, Moszura T, Janiak K, Respondek-Liberska M. Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. *J Ultrasound Med.* 2009 Oct;28(10):1313-7.
133. Słodki M, Axt-Flidner R, Zych-Krekora K, Wolter A, Kawecki A, Enzensberger C, Gulczyńska E, Respondek-Liberska M; International Prenatal Cardiology Collaboration Group. New method to predict need for Rashkind procedure in fetuses with dextro-transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Apr;51(4):531-536.
134. Sirico A, Lanzone A, Mappa I, Sarno L, Słodki M, Pitocco D, Zullo F, Maruotti GM, Rizzo G. The role of first trimester fetal heart rate in the prediction of gestational diabetes: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec;243:158-161.
135. Niewiadomska-Jarosik K, Stańczyk J, Janiak K, Jarosik P, Moll JJ, Zamojska J, Respondek-Liberska M. Prenatal diagnosis and follow-up of 23 cases of cardiac tumors. *Prenat Diagn.* 2010 Sep;30(9):882-7.

136. Vorisek CN, Enzensberger C, Willomeit S, Kurkevych A, Stessig R, Ritgen J, Degenhardt J, Mielke G, Bosselmann S, Krapp M, Słodki M, Respondek-Liberska M, Wolter A, Kawecki A, Goette M, Axt-Fliedner R. Prenatal Diagnosis and Outcome of Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries - A Multicenter Report of 69 Cases. *Ultraschall Med.* 2021 Jun;42(3):291-296.
137. Wójtowicz A, Respondek-Liberska M, Słodki M, Kordjalik P, Płużańska J, Knafel A, Huras H. The significance of a prenatal diagnosis of right aortic arch. *Prenat Diagn.* 2017 Apr;37(4):365-374.
138. Respondek-Liberska M. Totally anomalous pulmonary venous drainage - supracardiac type: ultrasound assessment of anatomically determined stenosis of the vertical vein collecting pulmonary venous return and Ultrasound diagnosis of pulmonary sling with proximal stenosis of left pulmonary artery and patent arterial duct. *J Ultrason.* 2013 Jun;13(53):233-4.
139. Respondek-Liberska M, Janiak K, Moll J, Ostrowska K, Czichos E. Prenatal diagnosis of partial anomalous pulmonary venous connection by detection of dilatation of superior vena cava in hypoplastic left heart. A case report. *Fetal Diagn Ther.* 2002 Sep-Oct;17(5):298-301.
140. Sadłecki P, Krekora M, Krasomski G, Walentowicz-Sadłecka M, Grabiec M, Moll J, Respondek-Liberska M. Prenatally evolving ectopia cordis with successful surgical treatment. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):70-2.
141. Sliwa J, Respondek-Liberska M, Maroszyńska I, Krasomski G. Ebstein's malformation in the fetus with cardiomegaly. To treat or to observe?-a case report. *Ginekol Pol.* 2010 Feb;81(2):135-9.
142. Jadczak A, Respondek-Liberska M, Sokołowski Ł, Chrzanowski J, Rizzo G, Araujo Júnior E, Bravo-Valenzuela NJ, Axt-Fliedner R, Słodki M; International Prenatal Cardiology Collaboration Group. Hypoplastic left heart syndrome with prenatally diagnosed foramen ovale restriction: diagnosis, management and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan;35(2):291-298.

143. Strzelecka I, Słodki M, Chrzanowski J, Rizzo G, Respondek-Liberska M; International Prenatal Cardiology Collaboration group. An investigation of the optimal inter-pregnancy interval following pregnancy with a fetus with congenital heart disease. *Arch Med Sci.* 2019 Jul 11;18(2):388-394.
144. Rydzewska K, Sylwestrzak O, Krekora M, Słodki M, Respondek-Liberska M. Ebstein's anomaly: epidemiological analysis and presentation of different prenatal management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 15:1-8.
145. Strzelecka I, Biedrzycka M, Karuga FF, Szmyd B, Batarowicz K, Respondek-Liberska M. Seasonality of Hypoplastic Left Heart Syndrome and Single Ventricle Heart in Poland in the Context of Air Pollution. *J Clin Med.* 2021 Jul 21;10(15):3207.
146. Sokołowski Ł, Fendler W, Tobota Z, Kordjalik P, Krekora M, Słodki M, Respondek-Liberska M. Detection screening and seasonality evaluation of hypoplastic left heart syndrome in the polish national registry for fetal cardiac anomalies from the years 2004 to 2016. *Prenat Diagn.* 2020 May;40(6):698-704.
147. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, Newman RB, Wapner R, D'Alton ME, Skupski D, Nageotte MP, Ranzini AC, Owen J, Chien EK, Craigo S, Hediger ML, Kim S, Zhang C, Grantz KL. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):449.e1-449.e41.
148. Owen J, Albert PS, Buck Louis GM, Fuchs KM, Grobman WA, Kim S, D'Alton ME, Wapner R, Wing DA, Grantz KL. A contemporary amniotic fluid volume chart for the United States: The NICHD Fetal Growth Studies-Singletons. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;221(1):67.e1-67.e12.
149. Shypailo RJ, Wong WW. Fat and fat-free mass index references in children and young adults: assessments along racial and ethnic lines. *Am J Clin Nutr.* 2020 Sep 1;112(3):566-575.
150. Lim E, Miyamura J, Chen JJ. Racial/Ethnic-Specific Reference Intervals for Common Laboratory Tests: A Comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White. *Hawaii J Med Public Health.* 2015 Sep;74(9):302-10.
151. Deboer MD, Wiener RC, Barnes BH, Gurka MJ. Ethnic differences in the link between insulin resistance and elevated ALT. *Pediatrics.* 2013 Sep;132(3):e718-26.

Rozdział 3. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Poniższy cykl prac stanowi spójną kontynuację tematu przewodniego. Cykl zawiera cztery prace oryginalne opublikowane w recenzowanych czasopismach. W trzech pracach mam zaszczyt być pierwszym autorem, natomiast w pracy czwartej jestem autorem korespondencyjnym.

1. **Sylwestrzak O**, Respondek-Liberska M. Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter. *Prenatal Cardiology*. 2018;(1):20-23. doi: 10.1515/pcard-2018-0003 (MNiSW 8).
2. **Sylwestrzak O**, Słodki M, Respondek-Liberska M. Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow. *Prenatal Cardiology*. 2019;(1):17-19. doi:10.5114/pcard.2019.92713 (MNiSW 40).
3. **Sylwestrzak O**, Nowakowska A, Murlewska J, Respondek-Liberska M. Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol. Pol.* 2021;79(11):1245-1250. doi: 10.33963/KP.a2021.0119 (IF 3.108, MNiSW 100).
4. Murlewska J, **Sylwestrzak O**, Respondek-Liberska M. Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term. *Birth Defects Res.* 2021 Jan 1;113(1):55-62. doi: 10.1002/bdr2.1828. (IF 2.344, MNiSW 20).

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 5.425

Łączna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 168

Łączny Impact Factor wszystkich publikacji (do dn. 11.04.2022): **15.257**

Łączna punktacja MNiSW wszystkich publikacji (do dn. 11.04.2022): **488**

Rozdział 4. Cele cyklu publikacji

1. Analiza korelacji pomiędzy poszczególnymi pomiarami echokardiograficznymi u zdrowych płodów w populacji polskiej, a wiekiem ciążowym.
2. Ustanowienie wartości referencyjnych dla wybranych parametrów echokardiograficznych u zdrowych płodów w populacji polskiej.
3. Próba wykorzystania stworzonych wartości referencyjnych w praktyce klinicznej.

Rozdział 5. Komentarz do pracy: *Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter.*

Wstęp

Cykl publikacji otwiera praca, będąca niejako rozwinięciem wcześniej opublikowanych badań polskich naukowców [10], opisująca wartości prawidłowe dwóch metod oceny wielkości serca płodu: współczynnik pola powierzchni przekroju serca do pola powierzchni przekroju klatki piersiowej płodu (HA/CA) oraz wymiar poprzeczny serca płodu (AP).

Grupę badawczą stanowiły zdrowe płody z ciąż pojedynczych (zakres 15- 39 tydzień ciąży). Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej raz badanie echokardiograficzne. Kryterium wyłączenia przypadku z analizy stanowiły jakiegokolwiek nieprawidłowości sercowe lub pozasercowe możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym oraz echokardiograficznym na odpowiednim etapie trwania ciąży.

Materiał stanowiła dokumentacja medyczna, obrazy oraz nagrania echokardiograficzne zgromadzone w Zakładzie Kardiologii Prenatalnej, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Wyniki

Łącznie do analizy zostało włączonych 609 płodów. U 179 zidentyfikowano płęć żeńską, u 267 płęć męską, a w 163 przypadkach płęć nie została udokumentowana w protokole badania. Współczynnik HA/CA wyniósł średnio $0,30 \pm 0,015$ i wydawał się pozostawać na względnie stałym poziomie w trakcie trwania całej ciąży ($r=0,02$). W podgrupie płodów żeńskich współczynnik HA/CA wyniósł średnio $0,30 \pm 0,01$, a w podgrupie płodów męskich $0,30 \pm 0,02$. Nie wykazano różnicy statystycznej dla współczynnika HA/CA pomiędzy płodami żeńskimi oraz męskimi ($p>0,05$). Wymiar AP silnie korelował z wiekiem ciążowym ($r=0,94$). Nie wykazano różnicy dla wymiaru AP pomiędzy płodami żeńskimi ($r=0,92$), a męskimi ($r=0,95$).

Wnioski

Współczynnik HA/CA u zdrowych płodów pozostaje na względnie stałym poziomie w trakcie trwania ciąży. Wymiar AP u zdrowych płodów wykazuje silną dodatnią korelację z wiekiem ciążowym.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Ocena wielkości serca płodu jest podstawowym elementem podczas każdego badania echokardiograficznego płodu. W prezentowanej pracy analizowano dwa relatywnie proste do uzyskania metody oceny wielkości serca płodu. O ile pomiar wskaźnika HA/CA stanowił rozwinięcie tematu pracy badawczej promotora z roku 1992 [10], o tyle analiza wskaźnika szerokości serca płodu- AP stanowiła dosyć nowatorskie opracowanie, dotąd niepublikowane na podstawie tak licznej grupy badawczej w populacji polskiej, o istotnym znaczeniu praktycznym ze względu na prostotę pomiaru i jego powtarzalność.

Wymiar AP (parametr bezpośrednio wskazujący wielkość serca płodu), wraz ze wzrostem płodu, wykazywał dodatnią korelację z wiekiem ciążowym. Natomiast współczynnik HA/CA (parametr pośrednio wskazujący na wielkość serca płodu- tj. w porównaniu do pola powierzchni przekroju klatki piersiowej) pozostawał na względnie stałym poziomie. Mimo, że ocena nieprawidłowej wielkości serca płodu sama w sobie nie stanowi diagnozy wrodzonej wady serca, to w pewnym stopniu może obrazować stopień niewydolności układu krążenia płodu. Powiększenie jam serca stanowi uniwersalny objaw rozwijającej się lub obecnej niewydolności krążenia płodu. Pomiar HA/CA stał się jednym z elementów zawartych w skali sercowo-naczyniowej według Hupty (Cardiovascular Profile Score, CVPS) [101], a sama kardiomegalia stanowi zazwyczaj negatywny czynnik prognostyczny w wielu patologiach położniczych np. w przypadku wewnątrzmacicznego ograniczenia wzrastania płodu, w przypadkach wrodzonej wady serca u płodu czy w zespole TTTS. Warto zwrócić uwagę, iż zaproponowane połączenie użycia dwóch metod oceny wielkości serca płodu w dosyć prosty sposób pozwoli na odróżnienie kardiomegalii bezwzględnej (prawdziwej tj. serce płodu jest powiększone) od kardiomegalii względnej (zależnej od uciśnięcia klatki piersiowej płodu w przebiegu np. małowodzia, wad układu kostnego, opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego). Każda nieprawidłowość wielkości serca płodu wykryta podczas ultrasonograficznego badania położniczego powinna być wskazaniem do skierowania pacjentki do ośrodka referencyjnego kardiologii prenatalnej.

Rozdział 6. Komentarz do pracy: *Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow.*

Wstęp

W tej pracy analizowano ocenę prędkości maksymalnej przepływu krwi w żyłach płucnych zdrowych płodów (PVs Vmax).

Grupę badawczą stanowiły płody z ciąż pojedynczych w wieku od 18 do 36 tyg. wieku płodowego. Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej raz badanie echokardiograficzne. Kryterium wyłączenia przypadku z analizy po raz kolejny stanowiły jakiegokolwiek nieprawidłowości sercowe lub pozasercowe możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym oraz echokardiograficznym na danym etapie trwania ciąży.

Materiał stanowiła dokumentacja medyczna, obrazy oraz nagrania echokardiograficzne zgromadzone w Zakładzie Kardiologii Prenatalnej, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Wyniki

Łącznie do analizy zostało włączonych 184 zdrowych płodów. Stworzono wykres rozrzutu dla poszczególnych wartości PVs Vmax w grupie badawczej. Równanie regresji dla PVs Vmax wyniosło:

$$V_{max} \text{ for PVs (cm/sec)} = 0.1 \times GA \text{ (in days)} + 5.5 \text{ (} r = 0.45, CI 0.95\text{)}.$$

Obliczono 5-ty, 10-ty, 50-ty, 90-ty oraz 95-ty percentyl dla wartości PVs Vmax w poszczególnych tygodniach ciąży oraz stworzono wykres pokazujący wartości referencyjne poszczególnych percentyli.

Wnioski

Stworzono wartości referencyjne dla PVs Vmax płodów pomiędzy 18 a 36 tygodniem ciąży. Przedstawione nomogramy mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej placówek zajmujących się echokardiografią płodową. Prawidłowa interpretacja uzyskanego pomiaru PVs Vmax wymaga indywidualnego podejścia oraz analizy całościowej danego przypadku.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Mimo, że tylko niewielka część rzutu serca płodu dociera do krążenia płucnego, to z czasem trwania ciąży obserwujemy stopniowy wzrost objętości krwi przepływającej przez tętnice oraz żyły płucne. Z czasem trwania ciąży obserwujemy sukcesywne przyspieszenie w przepływie maksymalnym przez żyły płucne u zdrowych płodów. Ma to związek z prawidłowym rozwojem unaczynienia płucnego i stanowi ważny element monitorowania echokardiograficznego płodu, szczególnie pod kątem predykcji pourodzeniowej wydolności oddechowej. Dodatkowo, podczas badania echokardiograficznego płodu, jako normę przyjmuje się uwidocznienie minimum dwóch żył płucnych połączonych z lewym przedsionkiem. Pozwala to wykluczyć CHD pod postacią całkowitego nieprawidłowego spływu żył płucnych, w której nie tylko spektrum, ale i prędkość maksymalna przepływu w żyłach płucnych może odbiegać od normy. Każda nieprawidłowość w spektrum przepływu lub w prędkości maksymalnej przepływu w żyłach płucnych płodu wykryta podczas ultrasonograficznego badania położniczego powinna być wskazaniem do skierowania ciężarnej do ośrodka referencyjnego kardiologii prenatalnej.

Rozdział 7. Komentarz do pracy: *Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation.*

Wstęp

Ocena częstości rytmu serca stanowi jeden z najważniejszych elementów badania ultrasonograficzno-echokardiograficznego u płodów. Celem niniejszej pracy było opracowanie wartości referencyjnych dla FHR populacji polskiej przy użyciu pomiaru FHR tętnicy pępowinowej przy zastosowaniu techniki Dopplera fali pulsacyjnej.

Grupę badawczą stanowiły zdrowe płody z ciąż pojedynczych (zakres 18- 29 tydzień ciąży). Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej jeden raz badanie echokardiograficzne. Kryterium wyłączenia przypadku z analizy po raz kolejny stanowiły jakiegokolwiek nieprawidłowości sercowe lub pozasercowe możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym oraz echokardiograficznym na odpowiednim etapie trwania ciąży, lub stosowana przez ciężarną farmakoterapia.

Do analizy wykorzystany został materiał zgromadzony w Zakładzie Kardiologii Prenatalnej, Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Wyniki

Łącznie do analizy zostało włączonych 258 zdrowych płodów. Stworzono wykresy rozrzutu dla wartości FHR w poszczególnych tygodniach ciąży według daty ostatniej miesiączki oraz według pomiaru biometrii. Opracowano równania regresji dla FHR:

$$FHR (bpm) = 149 - \text{tydz. ciąży wg biometrii} \times 0.22; (r = -0.1032; P = 0.098);$$

$$FHR (bpm) = 148 - \text{tydz. ciąży wg LMP} \times 0.16; (r = -0.0722; P = 0.253);$$

Obliczono 5-ty, 50-ty oraz 95-ty percentyl dla wartości FHR w poszczególnych tygodniach ciąży (według LMP oraz według pomiaru biometrii) oraz skonstruowano odpowiednie tabele z wartościami referencyjnymi.

Wnioski

Stworzono wartości referencyjne dla FHR populacji polskiej pomiędzy 18 a 29 tyg. ciąży w oparciu o pomiar tętnicy pępowinowej przy użyciu techniki Dopplera fali pulsacyjnej. Zaprojektowane nomogramy mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej oddziałów oraz praktyk położniczych w Polsce. Pomiar FHR powinien być podstawowym parametrem ocenianym podczas każdego badania ultrasonograficznego u płodu.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Wykrycie FHR podczas badania ultrasonograficznego płodu potwierdza obecność żywej ciąży. Różnice w wartościach referencyjnych dla FHR w zależności od tygodnia ciąży mogą wynikać z rozwoju układu autonomicznego. Układy sympatyczny oraz parasympatyczny rozwijają swoją funkcjonalność w różnym okresie trwania ciąży, przy czym dominacja układu sympatycznego przypada na okres wcześniejszy. Zarówno zbyt szybki rytm serca, jak i zbyt wolny mogą powodować zaburzenia hemodynamiczne w funkcjonowaniu układu sercowo-naczyniowego płodu. Przy użyciu powyższych nomogramów możliwe jest wykrycie już subtelnych odchyleń od normy, które w każdym przypadku należy kontrolować. Interpretacja uzyskanego pomiaru FHR powinna uwzględniać min. stan aktywności płodu oraz stan snu płodu. Na przykład podczas spontanicznych żwawych ruchów płodu, przy zachowaniu prawidłowych fizjologicznych odruchów, spodziewać się możemy przyspieszenia FHR. W takich sytuacjach należy rozważyć kilkukrotny pomiar FHR podczas jednej sesji badania. Stworzone normy, według mojej najlepszej wiedzy, są najbardziej aktualnymi wartościami dla populacji polskiej.

Rozdział 8. Komentarz do pracy: *Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term.*

Wstęp

Jako autor korespondencyjny, brałem udział w badaniu ukazującym znaczenie kliniczne pomiaru szerokości MPA w śródpiersiu płodu w trzecim trymestrze ciąży.

Celem stworzenia wartości referencyjnych dla pomiaru MPA w śródpiersiu do grupy kontrolnej włączono 238 zdrowych płodów. Ponownie kryterium wyłączenia przypadku z grupy kontrolnej stały się jakiegokolwiek nieprawidłowości sercowe lub pozasercowe możliwe do wykrycia w badaniu ultrasonograficznym oraz echokardiograficznym na danym etapie trwania ciąży. Następnie, na podstawie otrzymanego nomogramu, zdefiniowano punkt odcięcia dla wartości szerokości MPA, powyżej którego sprawdzano znaczenie kliniczne takiego odstępstwa od normy.

Wyniki

Stworzono nomogram dla pomiaru szerokości MPA w śródpiersiu u płodu. Na podstawie otrzymanych norm stwierdzono, iż szerokości MPA płodu w 3 trymestrze ciąży o wartości 12 mm i więcej stanowi pomiar nieprawidłowy. W związku z powyższym do grupy badawczej włączono 11 płodów z poszerzeniem MPA- wszystkie z CHD: 7 przypadków HLHS, 2 przypadki d-TGA oraz 2 przypadki CoA. Dziesięć z jedenastu przypadków po urodzeniu zostało zoperowanych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi z powodu choroby podstawowej. Osiem z jedenastu przypadków zmarło w okresie noworodkowym. W trzech przypadkach rodzice dzieci poprosili o niewykonywanie badania autopsyjnego. W każdym z pięciu pozostałych przypadków wynik badania autopsyjnego zawierał opis zmian nadciśnienia płucnego, dodatkowo do prenatalnie zdiagnozowanej CHD (przymykanie przewodu tętniczego w tych przypadkach zostało prenatalnie wykluczone).

Wnioski

Znacznie poszerzona MPA u płodu mierzona na poziomie śródpiersia w przypadku niektórych przewodozależnych wad serca takich jak: HLHS, d-TGA oraz CoA może sugerować nieprawidłowy rozwój tkanki płucnej płodu i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. Jeżeli w 3 trymestrze ciąży, pomiar MPA w śródpiersiu płodu wynosi 12 mm i więcej, jako rozpoznanie różnicowe należy rozważyć nadciśnienie płucne.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Uzyskanie obrazu trzech naczyń w śródpiersiu płodu umożliwia jednocześnie pomiar MPA, Ao oraz SVC. W prawidłowo przebiegającej ciąży, różnica szerokości MPA oraz Ao w śródpiersiu nie powinna być znaczna (można przyjąć prawidłową różnicę w szerokościach < 2 mm). W przedstawionej publikacji, stworzono normy dla pomiaru szerokości MPA w śródpiersiu i na ich podstawie pokazano, że znaczne poszerzenie MPA powyżej 12 mm może być objawem zwiastunowym nadciśnienia płucnego, co znacznie pogarsza rokowanie noworodków z wadą serca. Informacja zawarta w wyniku badania prenatalnego o konieczności rozważenia w diagnostyce różnicowej nadciśnienia płucnego, może okazać się kluczowa i umożliwić podjęcie wcześniejszej, nakierowanej diagnostyki, czy wcześniejszego włączenia odpowiedniego leczenia zanim objawy kliniczne ujawnią się w pełni. W jaki sposób ta obserwacja wpłynie na przyszłe rokowanie płodów z wybranymi wadami serca i pomiarem pnia płucnego (MPA > 12 mm) jest tematem kolejnych projektów badawczych.

Rozdział 9. Wnioski z cyklu publikacji

Opracowano nomogramy dla wielkości serca płodu, dla płodowego pomiaru prędkości maksymalnej przepływu w żyłach płucnych, częstości rytmu serca płodu mierzonego na tętnicy pępowinowej oraz szerokości pnia płucnego uzyskanego w obrazie śródpiersia płodu w populacji polskiej. Udokumentowano, iż wartości znacznie wykraczające poza zakres prawidłowy dla szerokości pnia płucnego okazały się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Zaprezentowane zakresy prawidłowe dla wybranych parametrów echokardiograficznych u płodów mogą zostać użyte w praktyce klinicznej przez położników, perinatologów, fetologów czy też kardiologów prenatalnych, a odstępstwa od przedstawionych wartości referencyjnych odnajdują swoje odzwierciedlenie w konieczności pogłębienia echokardiograficznej diagnostyki prenatalnej, z uwagi na swoje znaczenie praktyczne. Analizowany materiał pochodzi z referencyjnego ośrodka kardiologii prenatalnej (ośrodek typu C według Ogólnopolskiego Rejestru Problemów Kardiologicznych u Płodów). Zaprezentowany cykl publikacji stanowi istotny wkład w rozwój nauki i może stanowić punkt wyjścia do kolejnych opracowań.

Rozdział 10. Streszczenie w języku polskim

Badanie echokardiograficzne płodu stanowi integralną część wysoce wyspecjalizowanego działu medycyny- kardiologii prenatalnej. Celem potwierdzenia dobrostanu płodów lub wykrycia ewentualnych zaburzeń naszych pacjentów podjęliśmy próbę stworzenia nowych wartości referencyjnych dla wybranych parametrów echokardiograficznych u płodów w populacji polskiej lub rozwinięcia już istniejących. Stworzenie użytecznych klinicznie nomogramów wymaga wyselekcjonowania zdrowej grupy badawczej (zarówno płodu, jak i kobiety ciężarnej). Wykorzystując materiał badawczy Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (ośrodek typu C według Ogólnopolskiego Rejestru Problemów Kardiologicznych u Płodów) opracowano nomogramy dla wielkości serca płodu, dla płodowego pomiaru prędkości maksymalnej przepływu w żyłach płucnych, częstości rytmu serca płodu mierzonego na tętnicy pępowinowej oraz szerokości pnia płucnego uzyskanego w obrazie śródpiersia płodu w populacji polskiej. Udokumentowano, iż wartości znacznie wykraczające poza zakres prawidłowy dla szerokości pnia płucnego okazały się niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Zaprezentowane zakresy prawidłowe dla wybranych parametrów echokardiograficznych u płodów mogą zostać użyte w praktyce klinicznej przez położników, perinatologów, fetologów czy też kardiologów prenatalnych, a odstępstwa od przedstawionych wartości referencyjnych odnajdują swoje odzwierciedlenie w konieczności pogłębienia echokardiograficznej diagnostyki prenatalnej, z uwagi na swoje znaczenie praktyczne.

Rozdział 11. Streszczenie w języku angielskim

Fetal echocardiographic examination is an integral part of a highly specialized area of medicine- prenatal cardiology. In this series of publications, we aimed to create new selected reference values for fetal echocardiography in polish population or to develop previously created. The reference values could be used to confirm fetal well-being or to detect presumptive abnormalities. To create an applicable nomogram, one needs to select a healthy study group of patients (both fetus and mother). We used study material from Prenatal Cardiology Department, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Łódź (referral center type C according to the Polish National Registry for Fetal Cardiac Pathology). We created normal ranges of fetal heart size, maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow, fetal heart rate measured on the umbilical artery and diameter of fetal main pulmonary artery measured at the level of the three vessels and trachea view in polish population. We also showed that dilated fetal main pulmonary artery foreshadowed an unfavorable postnatal outcome. Presented reference values of selected fetal echocardiographic parameters could be used in clinical practice by obstetricians, perinatologists, fetologists and fetal cardiologists. Abnormal values of these selected echocardiographic parameters should be noted, as further detailed echocardiographic diagnostics is advocated.

● Original paper

ECHOCARDIOGRAPHIC METHODS OF FETAL HEART SIZE ASSESSMENT- HEART TO CHEST AREA RATIO AND TRANSVERSAL HEART DIAMETER



Authors:
Oskar Sylwestrzak¹, Maria Respondek-Liberska^{2,3}

1. Medical University of Lodz, 3th Grade, Student Science Club "Prenatal Cardiology" 2. Department of Diagnosis and Prophylaxis of Congenital Malformations of Medical University of Lodz 3. Department of Prenatal Cardiology of Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Lodz

Prenat Cardio 2018 Jan; 8(1):20-23
DOI: 10.1515/pcard-2018-0003

Abstract

Introduction: Ultrasound assessment of fetal heart size (FHS) is widely used and recommended in many guidelines of fetal echocardiography due to its clinical value. The aim of this study was an analysis of some fetal heart measurements: ratio of heart area to chest area (HA/CA) and transversal diameter of heart (AP) and their correlation to gestational age.

Material and methods: This retrospective study was based on database of records of ultrasound and echocardiographic examinations performed in our unit and included fetuses between 15th and 39th week of gestation with no evidence of heart defect or any abnormality.

Results: 609 ultrasound examinations were analyzed. The mean HA/CA was $0,30 \pm 0,015$, with no statistical difference between female and male ($p > 0,05$), and seemed to be relatively constant with slight increase with advancing gestational age. The AP diameter in whole group correlated with gestational age ($r = 0,94$) and there was no difference related to the fetuses gender.

Conclusion: The correlation of AP diameter and relative constancy of HA/CA ratio with gestational age presented in our nomograms could be used for monitoring fetal development, but also for fetal cardiomegaly assessment..

Key words: heart measurement, cardiomegaly, fetal development, fetal echocardiography

INTRODUCTION

Ultrasound assessment of fetal heart size (FHS) is widely used and recommended in many guidelines of fetal echocardiography.^{1,2,3,4} Echocardiographic FHS assessment can be achieved by many ways^{5,6} and seems to be relatively easy and helpful both for screening of fetal congenital heart defects as well as for diagnosing some additional functional abnormalities e.g. in Ebstein's anomaly, tricuspid dysplasia, atrioventricular septal defect or in normal heart anatomy and beginning of congestive heart failure⁷⁻¹⁰. Many forms of congenital heart disease do not show cardiac enlargement but individual chambers abnormal measurement⁶, so not only FHS should be measured, but also many other parameters and not only in normal heart anatomy but also in extracardiac anomalies^{11,12}.

FHS during longitudinal echocardiographic monitoring might reflect fetal heart adaptation to actual conditions. Using this method we can evaluate some heart defects progression or well-being in properly growing fetuses.

How to cite this article:

Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M.
Echocardiographic methods of fetal heart size assessment- heart to chest area ratio and transversal heart diameter.
Prenat Cardio 2018 Jan; 8(1):20-23



This simple measure, sometimes indicating severe heart defect with necessity of organizing the delivery of the child in reference center, can support providing better care of patients.¹³

The importance of FHS assessment also arises from the high chance of demise and

complicated postnatal period when the cardiomegaly occurs, independently of the reason.¹⁴

In this study we wanted to point some fetal heart measurements out and their correlation to gestational age.

MATERIAL & METHODS

This retrospective study was based on database of records of ultrasound and echocardiographic examinations, performed in our unit. The included group comprised fetuses between 15th and 39th week of gestation with no evidence of heart defect or any abnormality. Analyzed parameters consisted of the transversal diameter of heart ("AP") measured in short axis of fetal chest taken at the level of the 4 chamber view (Fig.1), the ratio of heart area to chest area (HA/CA)(Fig. 1), sex and gestational age at examination.

Corresponding author: sylwestrzakoskarpatyk@gmail.com

Submitted: 2017-07-05, accepted: 2017-07-07

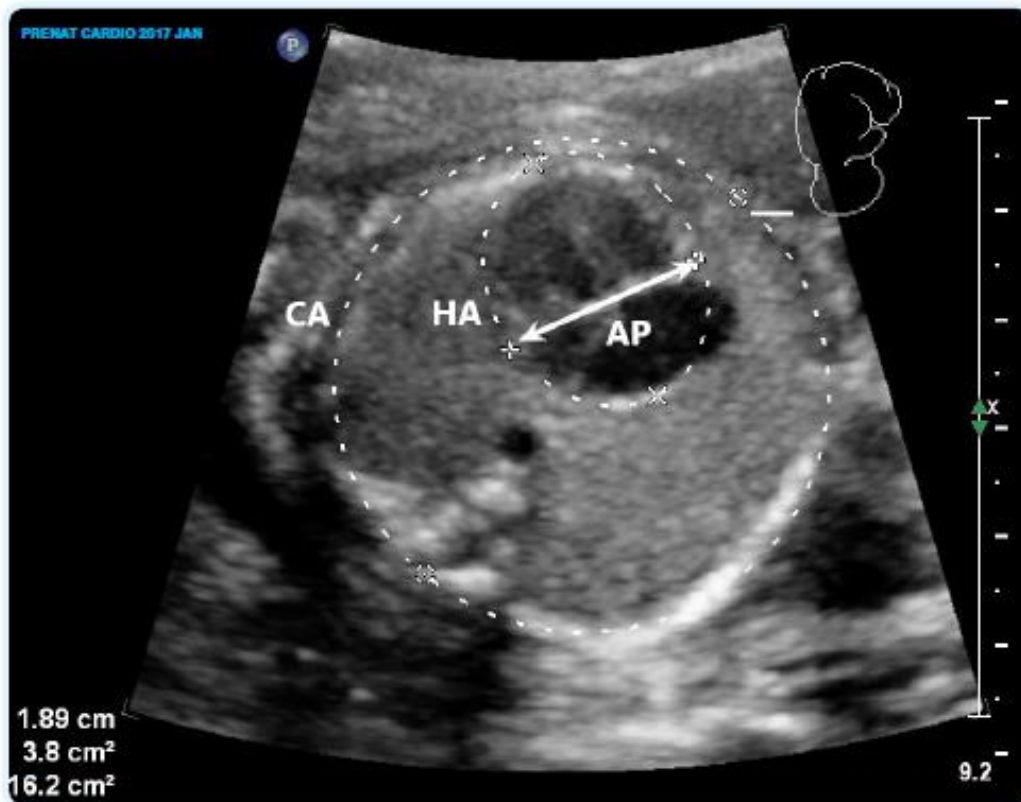


Fig.1. HA/CA and AP-measurement-technique

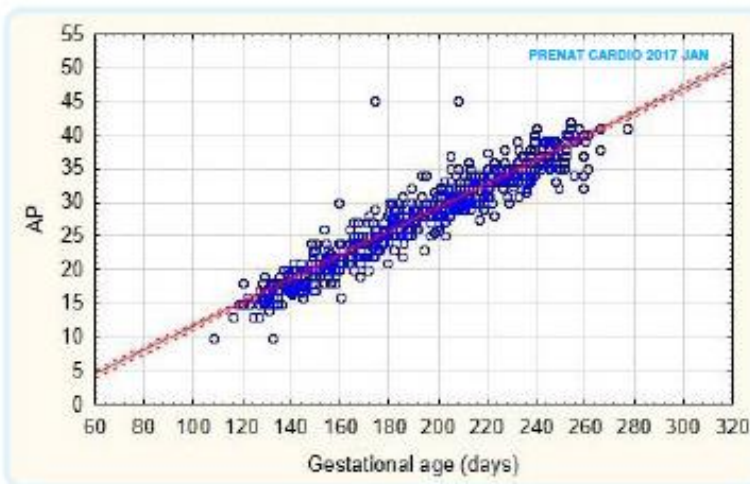


Fig. 2. HA/CA relative to gestational-age

Analysis of material was achieved using Statistica 13.1 programme.

Interobserver and intraobserver variations were not analyzed. The first author (O.S) did not take measurements, but performed an analysis of collected data.

RESULTS

609 ultrasound examinations were analyzed. In 179 cases sex was identified as female, in 267 as male and in 163 cases sex was not stated in medical records. The mean HA/CA was $0,30 \pm 0,015$ and seemed to be relatively constant with slight increase with advancing

gestational age. (Fig.2) In group of female the mean HA/CA was $0,30 \pm 0,01$ and in group of male $0,30 \pm 0,02$, and the U Mann-Whitney test showed no statistical difference between groups ($p > 0,05$). The "AP" diameter in whole group correlated with gestational age ($r=0,94$) (Fig. 3), and there was no difference related to the fetuses gender: in female group ($r=0,92$) and in male group ($r=0,95$).

DISCUSSION

For the first time in literature FHS was described by Garrett and Robinson in 1970.¹⁵ In the early 1980s fetal echocardiography was introduced to clinical medicine and the logical approach to detection of some congenital heart defects was enabled by concept of using four-chamber view as initial screening tool.¹⁶ This intersection also turned out to be suitable for normalized assessment of FHS.

Total prevalence of congenital heart defects (CHD) varies among studies^{17,18} and birth prevalence of CHD is generally accepted as 8 per 1,000 live births,¹⁹ but prevalence of prenatal cardiac defects is much bigger according to Norwegian and Chinese data from the last decade.^{20,21} Ultrasound prenatal examination, especially in tertiary referral centers, where well-trained specialists demonstrate high performance of scans²², allows for favourable postnatal outcome, even if some selected critical CHD.²³

The CHD usually have normal heart size, even during progression of the malformation in fetal period²⁴. Enlargement of cardiac chambers is a universal sign of heart failure, so fetal heart size ratio belongs to cardiovascular profile score (CVPS) elements, where $<0,35$ and $> 0,2$ means normal and implies adequate tissue perfusion. When the heart failure occurs, the long-term prognosis depends on the underlying cause, but is always connected with poorer outcome. When growth-restricted fetuses, cardiomegaly was one of the strongest predictors for adverse neonatal outcome. A CVPS <7 is associated with mortality.^{8,25} Moreover in severe second-trimester twin-twin transfusion syndrome cardiomegaly is one of the frequently observed features, most often in recipient twins, that may lead to death, when not treated.²⁶ The cardiothoracic ratios are also very useful in the prenatal evaluation of pulmonary hypoplasia and skeletal dysplasia.⁵ Therefore detection

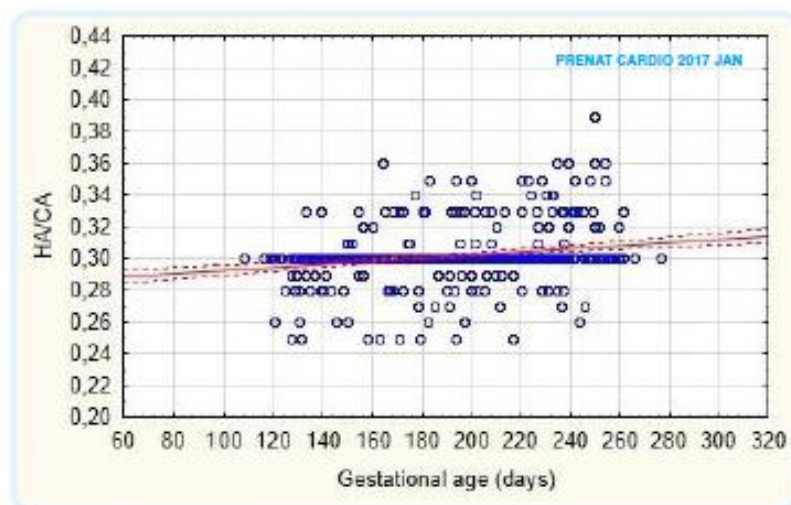


Fig 2. AP relative to gestational-age

of fetal heart cardiomegaly may have significant impact on neonatal follow-up and parents counselling.

FHS should be included in every written report from echocardiography examination due to its clinical value. Simplicity of methods performed in our unit strongly suggest that could also be used by obstetricians performing routine ultrasound screening at different gestational age.⁶

Comparing with the previous publications (Table 1) our results are similar. There are some differences between

Name of the 1st author	Year of publication	Gestational age (weeks)	Area of heart/ thorax
Garrett et al.	1970	32-40	$0,21 \pm 0,05$
Respondek et al.	1992	22-38	$0,30 \pm 0,05$
Chaoui et al.	1994	20-40	0,25 (20 weeks) 0,30 (40 weeks)
Gembruch et al.	2000	1.10.2017	0,19-0,23
Sylwestrzak & Respondek-Liberska	2018	15-39	$0,30 \pm 0,015$

Table 1. Area of heart/ thorax by different studies⁴

HA/CA, which may result from different techniques of measurements or different gestational age of fetuses.⁴

Our normograms could be used for monitoring fetal development, but also for fetal cardiomegaly assessment.

CONCLUSION:

Heart transversal diameter correlates with gestational age

HA/CA ratio is relatively constant with slight increase with gestational age.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Maciej Słodki, Katarzyna Zych-Krekora, Joanna Płuzańska, Aneta Krasoń, Julia Murlewska, Małgorzata Wlazłowicz, Piotr Surmacki, Agnieszka Żalińska, Bogna Sobkiewicz, Jakub Staniczek, Łukasz Sokółowski, and Monika Wójtowicz- Marzec. This article could not be written without the data obtained during examinations performed at Department of Prenatal Cardiology by them.

References

1. Respondek-Liberska M, Siklanski M, Wood D, Słodki M, Weiner S, Cuneo B, Hunta C.J., Gemarova U, Rizzo G, Sgarano G, Achiron R, Pretz J.D.: Recommendations for fetal echocardiography in singleton pregnancy in 2015. *Prenat Cardio.* 2015; 5(2): 28-34
2. Satomi G. Guidelines for fetal echocardiography. *Pediatr Int.* 2015; 57(1): 1-21.
3. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2013; 32(6): 1067-82.
4. Strzelecka I, Słodki M, Pruzanska J, Moszura T, Węgrzynowski J, Respondek-Liberska M. Routine (mid trimester) fetal cardiac evaluation: time for reconsideration. *Prenat Cardio.* 2015; 5(3): 18-23.
5. Gembrucha U, Sai C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2000; 15(1): 20-31.
6. Respondek M, Respondek A, Hunta J.C., Wlarczyński J. 2D echocardiographic assessment of fetal heart size in the 2nd and 3rd trimester of uncomplicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992; 44(3): 185-8.
7. Palomki D, Cohn SK, Allan LD. Prenatal measurement of cardiothoracic ratios: evaluation of heart disease. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 20-3.
8. Hunta JC. Diagnosis and treatment of foetal heart failure: foetal echocardiography and foetal hydrops. *Cardiol Young.* 2015 Aug;25 Suppl 2:100-8.
9. Davey B, Szwasz A, Rychlik J. Diagnosis and management of heart failure in the fetus. *Minerva pediatrica.* 2012; 64(5): 471-482
10. Thakur V, Fouron JC, Mertens L, Jaeggi ET. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol.* 2013; 29(7): 759-67.
11. Firpo C, Hoffman JL, Silverman NH. Evaluation of fetal heart dimensions from 12 weeks to term. *Am J Cardiol.* 2007; 87(5): 584-800.
12. Słodki M, Janiak K, Szaflik K, Wlarczyński J, Oszkowski P, Cwiarski A, Respondek-Liberska M. (Fetal echocardiography in fetal ovarian cysts). *Ginekol Pol.* 2008; 79(5): 347-51.
13. Słodki M, Respondek-Liberska M. New classifications of prenatally diagnosed congenital heart defects and their influence of neonatal survivality. *Prenat Cardio.* 2015; 5(3): 6-8.
14. Słodki M, Janiak K, Zarkowska A, Forsys S, Respondek-Liberska M. P04.06: Cardiomegaly in fetuses: a powerful indicator of fetal and neonatal demise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34:192.
15. Garrett WJ, Robinson DE. Fetal heart size measured in vivo by ultrasound. *Pediatrics.* 1970; 46(1): 25-7.
16. Devore GR. Three-dimensional and four-dimensional fetal echocardiography: a new frontier. *Curr Opin Pediatr.* 2005; 17(5): 582-804.
17. Dokk H, Loane M, Garne E; European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation.* 2011; 123(8): 841-8.
18. Leirgwi E, Fomina T, Brodwall K, Greve G, Homstrom H, Volmer SE, Teit GS, Øyen N. Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994-2009-a nationwide study. *Am Heart J.* 2014; 168(6): 956-64.
19. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(21): 2241-7.
20. Zhang Y, Rennie-Colarusso T, Correa A, Li S, Feng X, Gindler J, Lin H, Webb C, Li W, Trines J, Berry RJ, Young L, Luo Y, Jiang M, Chen H, Sun X, Li Z. Observed prevalence of congenital heart defects from a surveillance study in China. *J Ultrasound Med.* 2011; 30(7): 989-95.
21. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blixas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses—detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(3): 252-65.
22. Persico N, Moratalla J, Lombardi CM, Zidere V, Allan L, Nicolaides KH. Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37(3): 296-301.
23. Respondek-Liberska M, Sokółowski Ł, Słodki M, Zych-Krekora K, Strzelecka I, Krekora M, Maroszyńska I, Moll J, Moll J. Prenatal diagnosis of TAPVC on Monday, delivery of Tuesday and cardiac surgery at Wednesday – a model of perinatal care in 3rd trimester in case of fetal/neonatal critical heart defect in tertiary center. *Prenat Cardio.* 2016; 6(1):37-42
24. Słodki M, Respondek-Liberska M. Hypoplastic left heart syndrome at the tertiary fetal cardiac center: as planned, urgent or severest congenital heart disease? Prenatal classification for obstetricians and neonatologists. *Prenat Cardio.* 2013; 3(4): 23-27.
25. Mäkitalo K, Räsänen J, Mäkitalo T, Vuonteeno O, Hunta JC. Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(1): 48-54.
26. Sveters M, Middeldorp JM, Vanpenoussche FP, Teunissen KA, Lopmore E, Kannaal HH, Le Cassie S, Diekes D. The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(2): 158-63.

Division of work:

Oskar Sylwestrzak: first draft of manuscript, literature search, statistical analysis

Maria Respondek-Liberska: idea of the article, final version

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication

Research paper

Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow



Oskar Sylwestrzak¹, Maciej Słodki^{2,3,4}, Maria Respondek-Liberska^{3,4}

¹Medical Faculty, Medical University of Lodz, Poland

²Faculty of Health Sciences, Mazovian State University in Plock, Poland

³Department of Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Poland

⁴Department of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz, Poland

Abstract

Introduction: Doppler imaging of foetal pulmonary veins plays a crucial role in prenatal cardiology centres. Therefore, we established reference ranges for maximal fetal pulmonary venous blood flow velocity for our unit.

Material and methods: A database of fetal ultrasound and echocardiographic examinations was analysed retrospectively. Healthy fetuses with no evidence of heart defect or any abnormality at the time of examination were selected as a study group. Fetuses with functional or morphological anomalies were excluded. The obtained data included: gestational age of pregnancy according to last menstrual period, maximal velocity of blood flow through pulmonary veins (V_{max} for PVs), prenatal cardiological diagnosis, extracardiac anomalies, and extracardiac abnormalities.

Results: Ultrasound data were collected at 18–39 weeks of gestation in singleton pregnancies. The study group contained 184 healthy fetuses. Scatter graph and reference ranges for their V_{max} for PVs during pregnancy were prepared. The regression equation for V_{max} for PVs as a function of gestational age (GA) in days was:

V_{max} for PVs (cm/sec) = $0.1 \times GA$ (in days) + 5.5 ($r = 0.45$, CI 0.95).

Conclusion: We presented normal ranges for pulmonary vein Doppler flow for the 18th–38th week of gestation in fetuses with normal heart anatomy, showing a steady increase towards the term in statistical analysis. However, each case should be approached individually because interpretation of the calculated values might not be very easy or straightforward.

Key words: fetal echocardiography, fetal heart, pulmonary veins, maximal velocity.

Corresponding author:

Oskar Sylwestrzak
Medical Faculty
Medical University of Lodz, Poland
e-mail: sylwestrzakoskarpatryk@gmail.com

Introduction

Colour-coded imaging of fetal pulmonary veins was described for the first time in 1992 by DeVore. Now it is possible to detect the pulmonary veins with their blood flows as early as week 12 of gestation and to trace them in detail as far as the distal end with advancing age [1].

According to Polish Prenatal Cardiology Society and American Ultrasound Institute of Medicine, examination of fetal pulmonary venous blood flow is not compulsory during basic

obstetrical ultrasound, but it is an essential part of advanced examination in prenatal cardiology referential centres [2–3].

The purpose of this research was to establish reference ranges for maximal fetal pulmonary venous blood flow velocity for our unit.

Material and methods

The database of fetal ultrasound and echocardiographic examinations performed by experienced fetal cardiologists in the referential centre of prenatal cardiology was analysed ret-

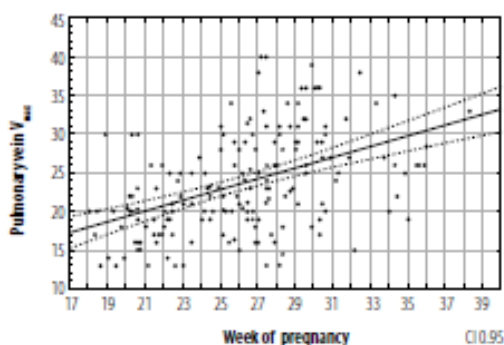


Figure 1. Scatter graph of fetal V_{max} for PVs in the course of pregnancy with regression line

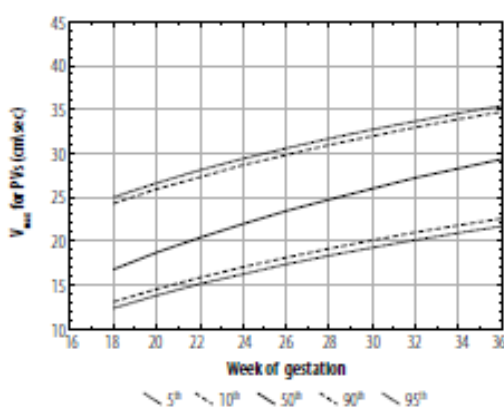


Figure 2. Percentile graph of V_{max} for PVs between 18th and 36th week of gestation

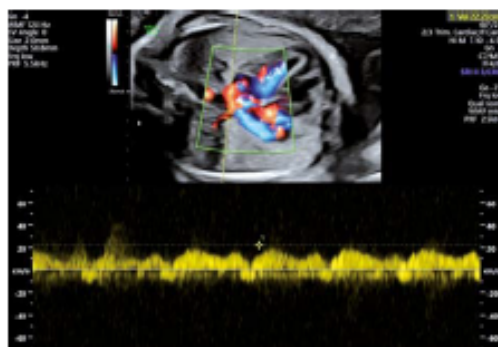


Figure 3. Measurement of blood flow through pulmonary vein (30 hbd)

respectively. Obtained data included: gestational age of pregnancy according to last menstrual period, maximal velocity of blood flow through pulmonary veins (V_{max} for PVs), prenatal cardiological diagnosis, extracardiac anomalies, and extracardiac abnormalities. In our centre, visualisation of two PVs is a standard. V_{max} for PVs was measured for left and right pulmo-

nary veins at their entrance to the left atrium separately, using the transducer position to obtain almost zero degree for blood flow. A correction angle was not used. The final result was the mean of these two measurements. Healthy fetuses with no evidence of heart defect or any abnormality at the time of examination were selected as a study group. In our database they had labels of normal heart anatomy, no extracardiac malformations, and no extracardiac anomalies. Fetuses with functional or morphological anomalies, oligo- or polyhydramnios, bright spot, arrhythmias, and umbilical cord around the neck and/or 2 vessel cord were excluded. For statistical analysis Statistica 13.1 software was used.

Results

Ultrasound data were collected at 18–39 weeks of gestation in singleton pregnancies. The study group contained 184 healthy fetuses. A scatter graph for their V_{max} for PVs during pregnancy was prepared using Pearson correlation (CI 0.95) (Figure 1). The regression equation for V_{max} for PVs as a function of gestational age (GA) in days was:

$$V_{max} \text{ for PVs (cm/sec)} = 0.1 \times \text{GA (in days)} + 5.5 \quad (r = 0.45, \text{ CI } 0.95).$$

The 5th, 10th, 50th, 90th, and 95th percentiles of V_{max} for PVs between 18th and 35th week of gestation were calculated. For consecutive percentiles a logarithmic dispersion line was created, and they were combined into a graph (Figure 2).

Discussion

As fetal lung parenchyma develops, so does the pulmonary vasculature. Its development starts by 34 days of gestation. Fetal pulmonary blood flow increases with gestation, from an initial low to almost 50% of the combined ventricular output by term [4]. Only a small amount of blood reaches the fetal pulmonary veins, which is caused by preferential shunting of oxygenated blood from the right to left side of the fetal heart and high vascular resistance in fetal lungs. Nevertheless, visualisation of fetal pulmonary veins connecting to the left atrium plays a crucial role in prenatal cardiology centres (Figure 3).

Many studies show normal fetal pulmonary venous blood flow pattern and velocity [1, 5–7]. Fetal pulmonary venous internal diameters were also evaluated [8]. Considering socioeconomic, environmental, and behavioural changes in the contemporary population, it is essential to re-evaluate this data. Normal ranges for pulmonary vein blood flow require continuous elaboration. We estimated ranges of normal V_{max} for PVs in our region, for our own centre as a reference value for this and subsequent analyses, but it may be used by other obstetrical/cardiac centres. According to Paladini et al., normal V_{max} for fetal PVs differs from our results marginally [5]. Differences in ranges may be caused by various regions of study or different ultrasound devices used. Pulmonary blood flow velocity and its pattern should always be evaluated during fetal echocardiographic examination in a referential centre. Proper fetal cardiopulmonary circulation yields better outcomes after delivery.

Haemodynamic changes in the lung veins may occur in utero as early as in the second trimester and could explain re-

ports of chronic changes in the lung veins complicating neonatal or postoperative outcome in some heart anomalies [9]. An abnormal pattern may be seen in anomalous pulmonary venous connection or obstructed left atrium and restrictive foramen ovale [10, 11]. In the case of fetal critical aortic stenosis, a double reverse pattern in the pulmonary veins is associated with a poor prognosis [12]. In the IUGR population and in fetuses of diabetic mothers, we can observe higher pulsatility, which is lower during fetal respiratory movements [13–15]. That is why velocity measurement of blood flow through pulmonary veins is of great value.

Mother hyperoxygenation is considered to be a potential therapy in some cases of prenatal congenital heart defects [16–18]. Such a new way of treatment requires the response of pulmonary veins to a high concentration of oxygen. It is used also in our centre. Nonetheless, its precise role should be carefully evaluated [19].

Conclusions

We present normal ranges for pulmonary vein Doppler flow for the 18th–36th week of gestation in fetuses with normal heart anatomy, showing a steady increase towards term in statistical analysis. However, the scattered graph of V_{max} for PVs suggested that for an individual case the proper interpretation of the calculated values might not be very easy or straightforward.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Bahlmann F, Gallinat R, Schmidt-Pittschen M, Al Natmi A, Reinhard I, Willruth A. Fetal pulmonary venous blood flow velocities in a normal population and new calculated reference values. *Prenat Diagn* 2016; 36: 1033–1040.
- Respondek-Liberska M. [Prenatal USG/ECHO diagnostics. Functional disturbances in cardiovascular system]. 1st Ed. PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2019.
- Respondek-Liberska M. [Prenatal cardiology for obstetricians and pediatric cardiologists]. 1st Ed. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
- Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol* 2016; 43: 395–407.
- Paladini D, Palmieri S, Celentano E, Guida F, Salvati M, Morra T, et al. Pulmonary venous blood flow in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 27–31.
- Hong YM, Choi JY. Pulmonary venous flow from fetal to neonatal period. *Early Hum Dev* 2000; 57: 95–103.
- Laudy JA, Hutsman TW, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Normal fetal pulmonary venous blood flow velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 277–281.
- Dong FQ, Zhang YH, Li ZA, Hou ZZ, He XI, Guo YZ. Evaluation of normal fetal pulmonary veins from the early second trimester by enhanced-flow (e-flow) echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 652–657.
- Lenz F, Chaoui R. Changes in pulmonary venous Doppler parameters in fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 63–70.
- Respondek-Liberska M, Jantak K, Moll J, Ostrowska K, Czichos E. Prenatal diagnosis of partial anomalous pulmonary venous connection by detection of dilatation of superior vena cava in hypoplastic left heart. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 298–301.
- Respondek-Liberska M, Sokołowski I, Słodki M, Zych-Krekora K, Strzelecka I, Krekora M, et al. Prenatal diagnosis of TAPVC on Monday, delivery of Tuesday and cardiac surgery at Wednesday – a model of perinatal care in 3rd trimester in case of fetal/neonatal critical heart defect in tertiary center. *Prenat Cardio* 2016; 6: 37–42.
- Sukegawa S, Yamamoto Y, Sato K, Tanaka S, Tanaka T, Mitsuhashi N. Ultrasound evaluation of fetal critical aortic stenosis using the left atrium area/cardiac area ratio and the Doppler patterns in the pulmonary veins. *J Med Ultrason* 2019; 46: 267–272.
- Bravo-Valenzuela NI, Zielnisky P, Huhta JC, Acacio GI, Nicoloso LH, Piccoli A, et al. Dynamics of pulmonary venous flow in fetuses with intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2015; 35: 249–253.
- Chemello K, Zielnisky P, Nicoloso LH, de Moraes MR. Behavior of pulmonary venous flow during fetal respiratory movements. *Congenital Heart Dis* 2009; 4: 265–268.
- Zielnisky P, Piccoli AI, Jr, Teixeira I, Gus EI, Márcia II, Saller F, et al. Pulmonary vein pulsatility in fetuses of diabetic mothers: prenatal Doppler echocardiographic study. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 604–607, 600–603.
- Co-Vu J, Lopez-Colon D, Vyas HV, Wetner N, DeGroff C. Maternal hyperoxygenation: a potential therapy for congenital heart disease in the fetuses? A systematic review of the current literature. *Echocardiography* 2017; 34: 1822–1833.
- Zarkowska-Szantawska A, Jantak K, Forys S, Słodki M, Respondek-Liberska M. Maternal hyperoxygenation test in prediction of fetal lung hypoplasia – preliminary report. *Ginekol Pol* 2011; 82: 834–839.
- Zeng S, Zhou J, Peng Q, Deng W, Zhang M, Zhao Y, et al. Sustained maternal hyperoxygenation improves aortic arch dimensions in fetuses with coarctation. *Sci Rep* 2016; 6: 39304.
- McHugh A, El-Khatib A, Bassmann N, Doherty A, Franklin O, Bretnach E. Hyperoxygenation in pregnancy exerts a more profound effect on cardiovascular hemodynamics than is observed in the nonpregnant state. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 397.e1–397.e8.

Division of work:

Oskar Sylwestrzak (ORCID: 0000-0001-9325-7304): collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, final approval of article
 Maciej Słodki (ORCID: 0000-0002-0160-8013): writing the article, critical revision of the article
 Maria Respondek-Liberska (ORCID: 0000-0003-0238-2172): research concept and design, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of article

Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation

Oskar Sylwestrzak^{1,2}, Aleksandra Nowakowska¹, Julia Murlawska², Maria Respondek-Liberska^{2,3}

¹Medical Faculty, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

²Department for Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Łódź, Poland

³Department of Diagnosis and Prevention Fetal Malformations, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence to:
Oskar Sylwestrzak, MD,
Department of Prenatal
Cardiology,
Polish Mother's Memorial
Hospital Research Institute,
Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
Poland,
phone: +48 42 271 15 56,
e-mail:
sylwestrzakoskarpatyke@gmail.com

Copyright by the Author(s), 2021
Kardiol Pol 2021;
79 (11): 1245–1250;
DOI: 10.33963/KP.2021.0119

Received:
March 3, 2021

Accepted:
September 22, 2021

Published online:
September 22, 2021

ABSTRACT

Background: Fetal heart rate (FHR) is commonly used to assess fetal well-being.

Aims: The aim was to establish normal ranges of FHR during pregnancy by umbilical artery (UMB-A) Doppler analysis in a healthy Polish population.

Methods: The study was conducted in a tertiary center for fetal cardiology. Data on gestational age (GA), FHR measured on UMB-A, cardiac problems, and extracardiac problems were collected. All fetuses underwent echocardiographic examination. The inclusion criteria comprised normal fetal biometry and biophysical profile, labels of "normal heart anatomy and normal heart function", "no extracardiac malformations", and no "extracardiac anomalies".

Results: Based on the data from 258 healthy fetuses, a scatter graph with regression line giving a prognosis of normal values for FHR during pregnancy was prepared (95% confidence interval). The regression equation for FHR, as function of GA in weeks, was found to be: FHR (beats/minute) = 149 – GA according to biometry (weeks) × 0.22; ($r = -0.1032$; $P = 0.098$); FHR (beats/minute) = 148 – GA according to the last menstrual period (weeks) × 0.16; ($r = -0.0722$; $P = 0.253$). The 5th, 50th, 95th percentiles, mean and standard deviation of FHR between weeks 18 and 29 of gestation were calculated.

Conclusions: We present the normal ranges for FHR measured on UMB-A for weeks 18 to 29 of gestation in healthy fetuses with normal heart function and anatomy. The obtained values may be of value to departments of obstetrics and should be considered important elements of the basic fetal ultrasound report.

Key words: fetal echocardiography, fetal heart rate, prenatal, ultrasound, umbilical artery

Kardiol Pol 2021; 79, 11: 1245–1250

INTRODUCTION

The heart is the first organ of the human body to develop in fetal life and its contractions are the first markers of live pregnancy [1]. As such, fetal heart rate (FHR) is commonly used to assess fetal well-being at the earliest stages of fetal life to the late third trimester of pregnancy. Despite its long history, FHR remains one of the most important parameters obtained during a prenatal ultrasound examination. However, there is still no consensus as to what constitutes a normal FHR.

Current guidelines suggest normal FHR ranges of 110 to 150 bpm or 110 to 160 bpm [2]; however, these values vary depending on various factors, such as the stage of pregnancy, maternal health, and uterus conditions [3]. No recent studies have examined normal FHR assessment by ultrasound, especially in Poland; therefore, as normal ranges may depend on ethnicity or region of living [4] and considering the rapid changes in Poland over the past couple of decades, there is arguably a need to revise these FHR ranges

WHAT'S NEW?

Fetal heart rate (FHR) is commonly used to assess fetal well-being. However, no normal ranges of FHR have been published for the Polish population, even though Poland has undergone considerable environmental and structural changes. We present the normal ranges for FHR measured on the umbilical artery in healthy fetuses with normal heart function and anatomy between weeks 18 and 29 of gestation. To identify healthy fetuses, obstetrical ultrasound examination was supplemented with fetal echocardiography. The obtained nomograms can be used by prenatal and obstetrical departments in Poland to improve FHR assessment and should be considered an important element of a basic fetal ultrasound report.

and establish nomograms, especially for the healthy population.

Various methods are used for FHR assessment; however, the standard approach is based on measuring the blood flow in the umbilical cord by Doppler ultrasound [5, 6]. Therefore, this study aimed to establish normal ranges of FHR values for healthy fetuses in Poland during gestation, as determined by ultrasound.

METHODS

Prenatal ultrasound and echocardiographic examinations were performed on singleton fetuses in a single tertiary fetal cardiology center. Examinations were performed by specialists in fetal medicine using GE Voluson E8, GE Voluson 10 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA), and Philips iU22 (Philips, Amsterdam, Netherlands) ultrasound equipment. Gestational age (GA) was calculated based on the last menstrual period (LMP) and fetal biometry.

All patients gave their permission for their data to be used for scientific analyses. As the present study focused on the interpretation of previously collected data, rather than performing ultrasound — echocardiographic examinations, no additional approval was required from the local Ethical Committee.

Estimation of normal FHR values

Data on gestational age at examination, FHR, cardiac problems, and extracardiac problems were collected and stored in the records at the clinic. FHR values measured on the umbilical artery (UMB-A) were calculated based on automatic presets on the ultrasound machines. The steps were as follows: (1) umbilical cord was first demonstrated; (2) to obtain the proper plane for measurement, a part of UMB-A parallel to the Doppler gate was selected; (3) the transducer was positioned to obtain the best angle between the Doppler gate and the blood flow through UMB-A. Three sets of measurements were made, and the values were averaged and recorded. Every fetus underwent an umbilical blood flow assessment with color Doppler, FHR measurement, and pulsatility index calculation. All fetuses underwent at least one echocardiographic examination.

The inclusion criteria comprised normal fetal biometry and biophysical profile, and the labeled "normal heart anatomy and normal heart function" in the database,

i.e. without "extracardiac malformations" or "extracardiac anomalies". Cases with maternal diabetes, maternal Hashimoto, maternal heart problems, maternal hypertension, functional anomalies, oligo- or polyhydramnios, and a two-vessel cord or any other fetal abnormality were excluded, as well as premature deliveries. Cases with information about maternal drug use, which could have influenced FHR, were excluded. Only completed records with information about delivery and newborn conditions were included in the search (labeled in our database as "birth at term").

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistica 13.1 software. Results are expressed as mean (standard deviation [SD]), median (interquartile range [IQR]), or 95% confidence interval (CI) as appropriate. The normality of distribution was tested using Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests (the tests confirmed normality of distribution of FHR with gestation $P > 0.05$). The association between dependent and independent variables was evaluated by Pearson correlation and linear regression. A P -value < 0.05 was considered statistically significant. Based on the best-fit equation and the predicted standard deviation, predictive values for 5th, 50th, and 95th percentile ranges of FHR were constructed.

RESULTS

The age of the studied fetuses ranged from min. 18 + 2 to max. 29 + 5 (weeks of gestation + days), according to fetal biometry, and from min. 18 + 2 to max. 28 + 5 (weeks of gestation + days), according to LMP, in singleton pregnancies. Out of a total of 763 cases studied between 2016 and 2020, 505 were excluded due to a lack of delivery data or FHR information. Therefore, 258 healthy fetuses were included in the study group.

A scatter graph with regression line giving a prognosis of normal values for FHR during pregnancy was prepared (95% CI) (Figures 1 and 2). The regression equation for FHR as a function of GA in weeks was:

- FHR (bpm) = 149 – GA according to biometry (weeks) \times 0.22; ($r = -0.1032$; $P = 0.098$);
- FHR (bpm) = 148 – GA according to LMP (weeks) \times 0.16; ($r = -0.0722$; $P = 0.253$).

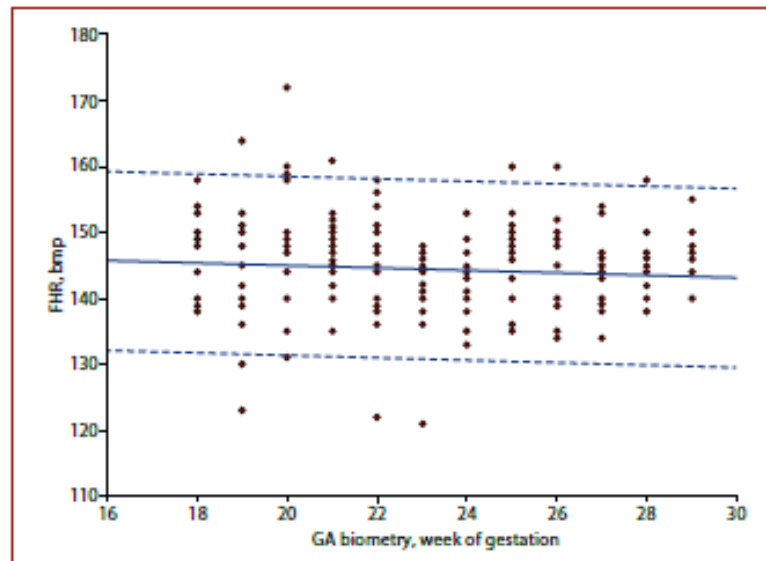


Figure 1. Scatter graph of fetal heart rate (FHR) by gestational age (GA) (biometry). The three lines represent the predicted value of mean and 95% confidence intervals

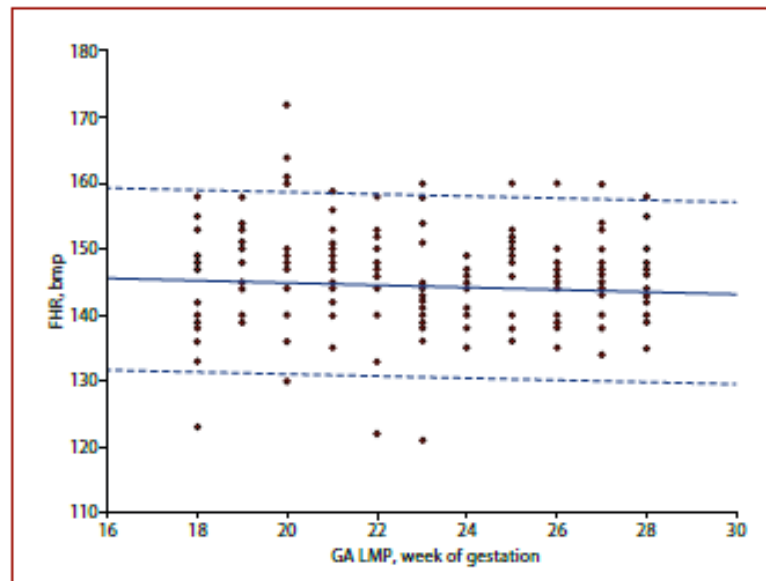


Figure 2. Scatter graph of fetal heart rate (FHR) by gestational age (GA). The three lines represent the predicted value of mean and 95% confidence intervals

Abbreviations: LMP, last menstrual period

Linear regression demonstrated no statistically significant correlation between FHR and GA.

The 5th, 50th, 95th percentiles of FHR between weeks 18 and 28 (for GA according to LMP) or 29 (for GA according to biometry) of gestation were calculated. The percentiles of FHR with mean and standard deviation are given in Tables 1 and 2.

DISCUSSION

The present study examined FHR values previously obtained by ultrasound measurements of the blood flow in the UMB-A, one of the easiest prenatal assessments to perform [7, 8]. The ultrasound beam penetrates tissues and is reflected whenever it encounters a change in acoustic impedance [9]. When reflected from a moving object, the

Table 1. Fetal heart rate according to fetal biometry during gestation

GA, week	Number of cases	Mean (SD)	5 th percentile	50 th percentile	95 th percentile
18	13	147 (6)	138	148	158
19	20	143 (9)	127	144	159
20	27	146 (9)	135	145	160
21	28	146 (6)	140	147	153
22	22	145 (8)	136	146	158
23	19	142 (7)	121	141	158
24	20	141 (5)	134	140	151
25	29	146 (7)	135	146	160
26	23	142 (7)	134	140	152
27	25	143 (5)	138	143	154
28	17	145 (5)	138	145	158
29	15	143 (8)	120	144	155

Abbreviations: GA, gestational age; SD, standard deviation

Table 2. Fetal heart rate according to last menstrual period (LMP) during gestation

GA, week	Number of cases	Mean (SD)	5 th percentile	50 th percentile	95 th percentile
18	15	144 (9)	123	142	158
19	23	145 (6)	140	144	154
20	21	149 (9)	136	148	164
21	34	144 (6)	135	145	156
22	18	144 (8)	122	145	158
23	20	143 (9)	129	141	159
24	16	142 (5)	135	141	149
25	23	144 (6)	138	140	153
26	29	143 (6)	135	140	150
27	28	145 (6)	134	145	154
28	25	145 (5)	139	146	155

Abbreviations: see Table 1

wave changes its frequency, the Doppler effect, which can be analyzed by the ultrasound apparatus to determine the speed of the object. The procedure is perfectly safe for both the mother and the fetus. Previous studies about the use of Doppler ultrasound [10] found it to be of great value in FHR monitoring, even in the 21st century.

The FHR varies depending on the stage of pregnancy. It increases from about 100 bpm in week 5 to 170 bpm in week 10. The rate is usually around 140–150 bpm in the second trimester and 120–160 bpm in the third trimester [11, 12]. The current international guidelines of the Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) recommend a normal reference from 110 to 150 bpm; however, this value was based on the consensus from a conference in 1985 [13]. The previous consensus recommended a range of 120 to 160 bpm; this was revised on the basis of abnormal findings associated with 24% of scalp blood low analyses when FHR was higher than 160 bpm [14].

Although wider FHR ranges of 110 to 150 bpm can be used by obstetricians during standard obstetrical ultrasound examination, more precise normal ranges related to the course of pregnancy may help to distinguish subtle abnormalities which may influence postnatal life. For example, Cuneo et al. have shown that repeated measures of FHR <3rd percentile for gestational age or 2:1 AV conduction and/or ventricular tachycardia, diagnosed by fetal echocar-

diography, were associated with long QT syndrome [15]. Even though Cuneo and her team worked with magnetocardiography, we believe that our nomograms should be used not only in research but in clinical practice as well [16].

Our results indicate that the mean value of the FHR between 18–29 weeks is 140–145 bpm, located in the 50th percentile.

Our tables present data from 18 to 29 weeks of pregnancy, according to fetal biometry, and 18–28 weeks of pregnancy, according to LMP. The results indicate that FHR varies according to GA: the lowest levels were noticed on week 23 and the highest values in week 20 (Figure 1). The highest observed value was 172 bpm, with a range of 30 bpm; however, this was only a temporary phenomenon related to fetal movements and otherwise, no abnormality was observed. This underlines the importance of relating the FHR with the clinical status of the fetus.

The considerable variation observed in FHR may be related to the development of the fetal heart. Its regulation depends *inter alia* on the function of autonomic cardiac nerves and neurotransmitters. Although the anatomical pathways appear early, the sympathetic and parasympathetic elements develop their functionality independently, with the sympathetic nervous system being formed in the first weeks of pregnancy and the parasympathetic nervous system being established later [17–19]. This difference in

the pace of development could be the reason why lower FHR was noticed at the 25th week of gestation, characterized by a more significant vagal tone, than in the 18th week of gestation, with a more sympathetic tone [20]. Similarly, Nomura et al. [12] also report significant discrepancies in FHR between the second and third trimesters and propose that FHR analysis may clarify the effect of autonomic nervous system maturation on FHR regulation.

However, the present study does not examine the influences on FHR during pregnancy. It has previously been reported that the cardiac and motor development of the fetus were altered in overweight and obese mothers and that these effects became greater as the pregnancy progresses [20]. However, by 36 weeks, the fetuses of obese women showed decreased FHR variability and fewer accelerations [21, 22]. Although maternal weight before pregnancy could have influenced our results, this was not included in the data set; nevertheless, our findings represent the most recent and precise FHR nomograms for the fetal population in Poland.

Although all of the 763 cases examined in the center during the sampled period had received an umbilical Doppler blood flow assessment for FHR measurement and a pulsatility index assessment (reflecting placental resistance), the records only included FHR values for 258 fetuses (34%). This may reflect the educational importance of our research in the future and the need to pay more attention to the value of exact FHR during gestation. FHR measurement is important for preparing an accurate prenatal medical ultrasound report. Although our fetal cardiology referral center deals with various types of fetal arrhythmia and their pharmacological treatment, FHR measurement was absent from more than 50% of cases present in the database [23–25]. Our findings demonstrate the need to improve this approach; for example, patients with FHR just below the bottom 5th percentile should be candidates for further cardiological work-up, e.g. electrocardiogram with the QTc evaluation.

Our research presents the normal ranges for FHR measured on UMB-A by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation in healthy fetuses with normal heart function and anatomy. These nomograms may be valuable for precise FHR assessment by prenatal and obstetrical departments in Poland and should be considered as an important element of a basic fetal ultrasound report.

Article Information

Conflict of interest: SS is the author of several patents and shareholder of Medicine S.A. No products were used in this case.

Open access: This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at kardiologiapolska@ptkardio.pl.


How to cite: Sylwestrzak O, Nowakowska A, Murlewska J, Respondek-Liberska M. Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol Pol.* 2021; 79(11): 1245–1250, doi: 10.33963/KPa.2021.0119.

REFERENCES

- Sontakke Y. Textbook of human embryology. CBS Publishers & Distributors, London 2018: 180–181.
- Hamelmann P, Vullings R, Kolen AF, et al. Doppler ultrasound technology for fetal heart rate monitoring: a review. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2020; 67(2): 226–238, doi: 10.1109/TUFFC.2019.2943626, indexed in Pubmed: 31562079.
- Bhude A, Acharya G. Sex differences in fetal heart rate and variability assessed by antenatal computerized cardiotocography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97(12): 1486–1490, doi: 10.1111/aogs.13437, indexed in Pubmed: 30091138.
- Lim E, Miyamura J, Chen JJ. Racial/ethnic-specific reference intervals for common laboratory tests: a comparison among Asians, Blacks, Hispanics, and White. *Hawaii J Med Public Health.* 2015; 74(9): 302–310, indexed in Pubmed: 26468426.
- Pildner von Steinburg S, Boulesteix AL, Lederer C, et al. What is the „normal“ fetal heart rate? *PeerJ.* 2013; 1: e82, doi: 10.7717/peerj.82, indexed in Pubmed: 23761161.
- Avitan T, Sanders A, Brain U, et al. Variations from morning to afternoon of middle cerebral and umbilical artery blood flow, and fetal heart rate variability, and fetal characteristics in the normally developing fetus. *J Clin Ultrasound.* 2018; 46(4): 235–240, doi: 10.1002/jcu.22569, indexed in Pubmed: 29235099.
- Jeżewski J, Wrobel J, Horoba K, et al. Monitoring of mechanical and electrical activity of fetal heart: the nature of signals. *Arch Perinat Med.* 2002; 8: 40–46.
- Peters M, Crowe J, Piéri JF, et al. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med.* 2001; 29(5): 408–416, doi: 10.1515/JPM.2001.057, indexed in Pubmed: 11723842.
- Jeżewski J, Roj D, Wrobel J, et al. A novel technique for fetal heart rate estimation from Doppler ultrasound signal. *Biomed Eng Online.* 2011; 10: 92, doi: 10.1186/1475-2875-10-92, indexed in Pubmed: 21999764.
- Kupka T, Matornia A, Jeżewski M, et al. New method for beat-to-beat fetal heart rate measurement using Doppler ultrasound signal. *Sensors (Basel).* 2020; 20(15): 4079, doi: 10.3390/s20154079, indexed in Pubmed: 32707863.
- Pietryga M, Toboła K. Ultrasound prenatal diagnosis between 5 and 10 weeks of pregnancy [in Polish]. *Gyn Perinat Prakt.* 2017; 2(5): 193–198.
- Nomura RM, Campos CF, Bessa Jd, et al. Comparison of fetal heart rate patterns in the second and third trimesters of pregnancy [in Portuguese]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(9): 420–425, doi: 10.1590/s0100-72032010000900002, indexed in Pubmed: 21271146.
- FIGO subcommittee on Standards in Perinatal Medicine. Guidelines for the use of fetal monitoring. *Int J Gynaecol Obstet.* 1987; 25(3): 159–167.
- Saling E. Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966.
- Cuneo BF, Strasburger JF, Wakai RT. The natural history of fetal long QT syndrome. *J Electrocardiol.* 2016; 49(6): 807–813, doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.023, indexed in Pubmed: 27539165.
- Suzin J, Respondek A, Respondek M, et al. Prenatal diagnosis of grade III congenital heart block [in Polish]. *Pol Przegl Radiol.* 1987; 51(1): 29–31, indexed in Pubmed: 3317299.
- Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, et al. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas.* 2009; 30(2): 215–226, doi: 10.1088/0967-3334/30/2/008, indexed in Pubmed: 19179746.
- Schneider U, Bode F, Schmidt A, et al. Developmental milestones of the autonomic nervous system revealed via longitudinal monitoring of fetal heart rate variability. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0202611, doi: 10.1371/journal.pone.0202611, indexed in Pubmed: 30106997.

19. Jensen EC, Bennet L, Guild SJ, et al. The role of the neural sympathetic and parasympathetic systems in diurnal and sleep state-related cardiovascular rhythms in the late-gestation ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297(4): R998–R1008, doi: 10.1152/ajpregu.90979.2008, indexed in Pubmed: 19641129.
20. Montalvo-Jaramillo CI, Pliego-Carrillo AC, Peña-Castillo MA, et al. Comparison of fetal heart rate variability by symbolic dynamics at the third trimester of pregnancy and low-risk parturition. *Heliyon.* 2020; 6(3): e03485, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03485, indexed in Pubmed: 32195385.
21. Voegtline KM, Costigan KA, Henderson JL, et al. Fetal heart rate and motor development in overweight and obese pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 133(1): 103–107, doi: 10.1016/j.ijgo.2015.08.006, indexed in Pubmed: 26797193.
22. DiPietro JA, Costigan KA, Pressman EK, et al. Antenatal origins of individual differences in heart rate. *Dev Psychobiol.* 2000; 37(4): 221–228, doi: 10.1002/1098-2302(2000)37:4<221::aid-dev2>3.0.co;2-s, indexed in Pubmed: 11084603.
23. Michalak A, Witzak M, Kukawczyńska E, et al. Case report and literature review. Prenatally detected non-immune atrioventricular block and maternal arrhythmia — case presentation and literature review. *Prenat Cardio.* 2016; 6(1): 90–95, doi: 10.1515/pcard-2016-0013.
24. Strzelecka I, Respondek-Liberska M, Słodki M, et al. Review paper. Transplacental digoxin treatment in prenatal cardiac problems in singleton pregnancies — meta analysis (based on literature: 1992–2015). *Prenat Cardio.* 2017; 6(1): 67–74.
25. Cuneo BF. Fetal atrial flutter and hydrops successfully treated with transplacental and direct fetal therapy. *Prenat Cardio.* 2016; 6(1): 16–21.

Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term

Julia Murlewska¹ | Oskar Sylwestrzak²  | Maria Respondek-Liberska^{1,3}

¹Department for Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, Lodz, Poland

²Medical Faculty, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

³Department for Congenital Malformations and Prevention, Faculty of Public Health, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

Correspondence

Oskar Sylwestrzak, Medical Faculty, Medical University of Lodz, Poland
Email: sylwestrzakoskarpatryk@gmail.com

Abstract

Introduction: Fetal echocardiography in third trimester is relatively rare reported and there is no data, what is the clinical meaning of the main pulmonary artery (MPA) dilatation in third trimester or before the delivery in fetuses with congenital heart defect. We analyzed the neonatal follow-up in cases of significantly dilated MPA diameter to better understand its clinical significance.

Material and Methods: Retrospectively 238 healthy singleton fetuses were selected as a reference group. Consecutive percentiles for MPA diameter according to the gestational age were calculated. In second step, we selected cases whose MPA diameter measured at the level of three vessel trachea view (3VT view) was pointedly above 95th centile in third trimester of pregnancy, according to the obtained data of our healthy population.

Results: There were 11 fetuses, with dilated MPA diameter (range 12–13.5 mm), who had last echocardiography performed at 37.6 weeks of gestation. There were 11 isolated heart defects: 7 cases with HLHS, 2 with d-TGA, and 2 cases with CoA. Mean neonatal weight was 3,345 g, with Apgar score 8–10. About 10 newborns out of 11 had cardiac surgery at the mean 12th day of the postnatal life and 8 of them died on the mean 23rd day. Autopsy was performed in 5 cases. In all of them histopathology reports described pulmonary hypertension in addition to cardiac structural abnormalities.

Conclusion: Severe dilation of the fetal MPA before the delivery suggested prenatal abnormal lung development and was a poor prognostic factor. In these cases postnatal pulmonary hypertension should be suspected.

KEYWORDS

third trimester of pregnancy, fetal echocardiography, prenatal, pulmonary artery dilatation, pulmonary hypertension

1 | INTRODUCTION

Congenital heart defect (CHD) is the most common form of severe congenital abnormality. Its prevalence varies among studies and is generally accepted as 8 per 1,000 live births (Dolk et al., 2011; Leirgul et al., 2014; van der Linde et al., 2011). Nevertheless, prevalence of prenatal

cardiac defects is much bigger according to Norwegian and Chinese data from the last decade (Tegnander, Williams, Johansen, Blaas, & Eik-Nes, 2006; Zhang et al., 2011). During fetal echocardiography main pulmonary artery (MPA) diameter is assessed routinely, as it increase with gestational age. In the first half of pregnancy ratio of MPA and aortic valve is approximately 1:1 and later on,

pulmonary artery trunk is a bit wider comparing to aortic root (Achiron et al., 1998; Deng, Cheng, Gao, & Wen, 1992). Many studies show normal fetal MPA diameter (Cartier et al., 1987; Moon et al., 2007; Ruano, de Fátima Yukie Maeda, Niigaki, & Zugaib, 2007). Considering socioeconomic, environmental, and behavioral changes in the contemporary population, it is still essential to re-evaluate available data (Sylwestrzak, Słodki, & Respondek-Liberska, 2019), so we decided to base this study on our regional population, to distinguish norm from pathology. Fetal echocardiography in third trimester is rarely reported, but Strzelecka et al. showed that normal result of fetal ultrasound examination before labor might be of high predictive value (Strzelecka, Michalska, Zych-Krekora, & Respondek-Liberska, 2017). Because there are reference ranges estimated for fetal MPA, abnormal values should be examined carefully. Aim of this study was to examine clinical meaning of significantly dilated fetal MPA in third trimester of gestation, based on actual reference ranges.

2 | METHODS

2.1 | Study population

This was a single-center study of fetuses, who had prenatal ultrasound and echocardiographic examination performed in tertiary fetal cardiology center. Routine fetal ultrasound scans and fetal echocardiographic examinations were performed by fetal medicine specialists on GE Voluson E8, GE Voluson 10, and Phillips iU22. Gestational age (GA) was calculated based on last menstrual period date. Every patient in our unit is requested for approval of using their data for scientific analyses. As in our presented research data, we did not change the way of performing ultrasound-echocardiographic examinations, but focused on the interpretation of data collected earlier, thus, additional approval from Ethical Committee was not necessary.

2.2 | Estimation of normal values of main pulmonary artery diameter

GA at examination, MPA diameter measured at the level of three vessel trachea view (3VT view) (Figure 1), cardiac problems, extracardiac problems were collected. Value of each MPA diameter is a mean of three measurements performed by one fetal specialist. All included fetuses underwent at least one echocardiographic examination. Inclusion criteria consisted of: normal fetal biometry, with labels of normal heart anatomy and function, no extracardiac malformations (defined as abnormality



FIGURE 1 Measurement of dilated MPA in 3VT view

requiring surgery after birth), and no extracardiac anomalies (defined as rather functional abnormality not requiring surgery after birth). Fetuses with maternal diabetes, maternal Hashimoto, maternal pharmacotherapy, maternal heart problems, maternal hypertension, functional anomalies, oligo- or polyhydramnios, and two vessels cord or any other fetal abnormality were excluded. These fetuses constituted reference group for normal MPA diameter analysis. Data of all patients were de-identified.

2.3 | Statistical analysis and study conduction

For this and further analysis Statistica 13.1 program was used. Continuous variables were expressed as means \pm SD and qualitative variables as numbers (%). There were also minimal and maximal values, confidence interval presented, if reasonable. For consecutive gestational week mean MPA diameter was estimated and presented with confidence interval CI 0.95 and 5th, 10th, 50th, 90th, and 95th percentile. Respective percentiles were connected by linear regression lines (CI 0.95) and connected into percentile graph.

2.4 | Dilated main pulmonary artery

According to the data of healthy population from our center, strongly dilated MPA measured at the level of

3VT view, was defined as pointedly above 95th centile in third trimester of pregnancy, MPA was assessed. After that, we found and selected cases whose MPA was significantly dilated. Their detailed fetal echocardiographic data, GA, estimated weight at the last ultrasound examination, amniotic fluid index, time to delivery in days, type of delivery, neonatal weight, Apgar score, day of cardiac surgery, and outcome were collected. Apgar score was evaluated twice: in the first and in the fifth minute of life (if in the first minute the newborn received 8–10 points) and is evaluated four times: in 1st, 3rd, 5th, 10th minute, if the newborn in the first minute received 0–7 points. In case of neonatal death, autopsy findings were analyzed.

3 | RESULTS

3.1 | Reference group

Reference group constituted of healthy 238 singleton fetuses, who were referred to our center for fetal echocardiography, because of previous bad obstetrical history of the mother, higher risk of congenital defects, mothers'

age, or without any special indications for fetal echocardiography. Mean GA was 25 ± 4 weeks (min. 17th week; max. 37th week). Mean MPA diameter was 5.36 ± 1.64 mm (CI 0.95: 5.15–5.57 mm; min. 2.5 mm; max. 10 mm). Consecutive percentiles of MPA diameter in 3VT view during gestation were presented (Table 1, Figure 2). Mean MPA diameters in 3VT view with CI 0.95 during gestation were also presented (Figure 3)

3.2 | Dilated MPA

After reference group analysis, strongly dilated MPA diameter was considered as greater than or equal to 12 mm (Figure 4).

In the group of strongly dilated MPA there were: 11 fetuses of young healthy women (Table 2, Figure 5). Mothers' mean age was 26.4 ± 4.1 years (CI 0.95: 22.9–29.8 years; min. 20 years, max. 30 years). Last fetal echocardiographic examination was performed at mean $37 + 6$ week of gestation (range $34 + 6$ to 40 week of gestation). There were isolated heart defects: 7 cases with hypoplastic left heart syndrome (HLHS), 2 with dextrotransposition of the great arteries (d-TGA), and 2 cases

TABLE 1 Fetal MPA diameter (mm) measured at the level of mediastinum with gestation in control group $n = 238$ (normal fetuses of healthy mothers)

Week of gestation	No. of cases	Fifth percentile	10th percentile	50th percentile	90th percentile	95th percentile
17	3	2.7	2.7	3.0	3.9	3.9
18	8	3.0	3.0	3.2	3.7	3.7
19	13	2.5	2.6	3.2	3.5	3.8
20	19	2.6	2.7	3.7	4.6	4.8
21	22	3.0	3.3	4.4	5.0	5.2
22	19	3.6	3.7	4.4	5.1	5.7
23	14	3.0	3.8	4.4	5.7	6.0
24	18	3.3	4.0	4.8	5.9	6.3
25	11	3.8	4.0	5.3	5.6	6.9
26	16	4.9	5.2	5.7	6.3	6.5
27	16	4.0	4.2	6.2	7.0	7.1
28	20	5.5	5.5	6.4	7.5	7.7
29	14	4.4	4.6	6.7	8.0	8.2
30	11	5.4	5.8	7.0	8.2	8.2
31	7	6.5	6.5	6.7	8.0	8.0
32	9	6.4	6.4	7.6	8.3	8.3
33	6	6.6	6.6	7.5	10.0	10.0
34	6	5.6	5.6	8.1	9.5	9.5
35	3	7.6	7.6	8.0	8.1	8.1
37	3	9.5	9.5	9.5	9.8	9.8

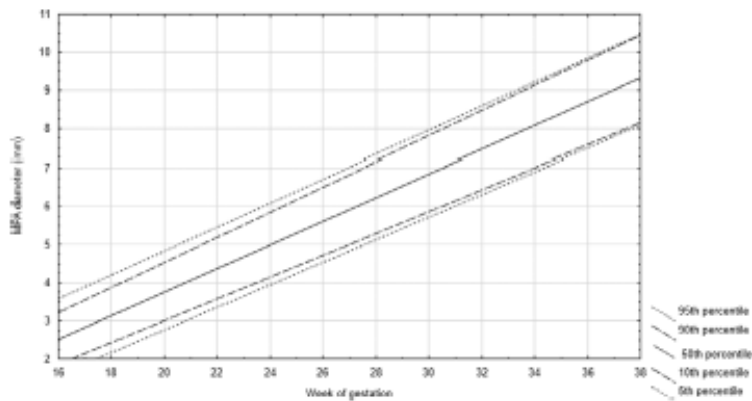


FIGURE 2 Percentiles graph of normal fetal MPA diameter (mm) measured at the level of 3VT view during gestation

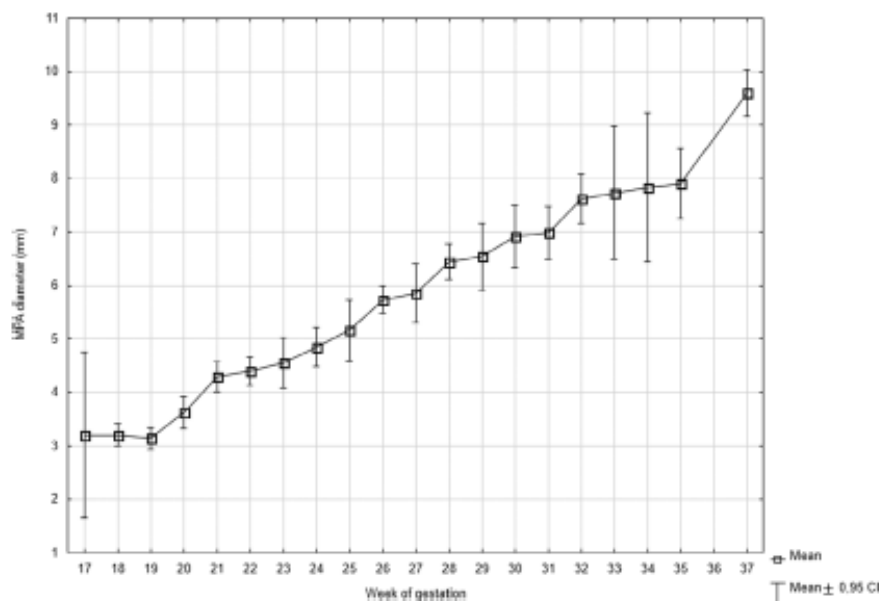


FIGURE 3 Mean MPA diameters measured at the level of 3VT view with CI 0.95 during gestation

with coarctation of aorta (CoA), without any sign of fetal congestive heart failure. All of them presented normal fetal growth, normal amniotic fluid index, and normal Doppler umbilical flow. All of the fetuses were delivered at term. Mean neonatal weight was $3,345 \pm 330$ g (CI 0.95: 3,123–3,567 g; min. 3,000; max. 3,950 g), with mean Apgar score in the fifth minute 8.9 ± 0.7 (CI 0.95: 8.4–9.4; min. 8; max.10). All deliveries were in our tertiary center and postnatal treatment was without delay, starting with IV line, Prostin infusion, and monitoring at the Intensive Care Unit. 10/11 (90%) cases had cardiac surgery in the same hospital at the mean 12th day of the postnatal life and 8/11(73%) died on the mean 23rd day.

In 3 (38%) cases parents asked not to perform further investigation, so the autopsy was performed in 5 (62%) cases. In all of them (5/5) histopathology reports described pulmonary hypertension in addition to detected prenatally cardiac structural abnormalities.

Only 3/11 (27%) cases survived (Table 3). First case after spontaneous improvement with prenatal diagnosis of CoA was false positive and this newborn was discharged home on the 15th day.

Second survivor with prenatal diagnosis of d-TGA and good size foramen ovale (5 mm) had good oxygen saturation on the 1st day and low oxygen saturation on the 2nd day (80–85%) and had Rashkind procedure

FIGURE 4 Scatter graph of fetal MPA diameter measured at the level of 3VT view (empty circles) in our center and data of 11 fetuses with significantly dilated MPA who survived (3 cases: dots) and who did not survive (8 cases: crosses)

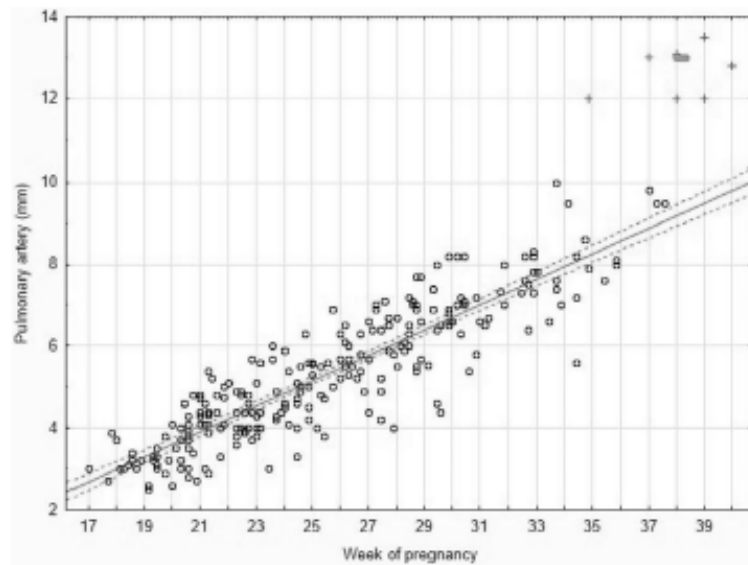


TABLE 2 Demographic data of 11 fetuses and neonates with MPA diameter of 12 or 13 mm during last fetal echocardiography exam in our center: 7 × HLHS, 2 × d-TGA, 2 × CoA (including three survivors)

	Mean	STD	Mean-max
Maternal age	26.3	3.5	22–30
Gestational age/LMP	37.9	1.3	34.6–40
Gestational age/biometry	37.8	1.18	35.1–39
Fetal growth in 11 fetuses	AGA		
Fetal estimated weight at the last echo	3.128	329.7	2,528–3,540
APF	14	2.5	
Mean time to delivery (in days)	6.5	7.8	1–12 (in 1 case 28)
Vaginal delivery	N = 4		
Cesarean section	N = 7		10–18
Neonatal weight	3.345	315.5	3,000–3,950
Apgar score in the fifth minute	8.9	0.67	8–10
Day of cardiac surgery	12	3.8	7–18 (36th day-second surgery)
Day of neonatal death	23	12.7	3–49

performed on the same day. Echocardiographic findings after Rashkind procedure suggested an increased pulmonary pressure with mitral regurgitation. Complete cardiac surgery repair was performed on the 8th day and newborn was discharged home in a good condition on the 24th day.

Third survivor with prenatal diagnosis of HLHS had first cardiac surgery on the 10th day with pulmonary artery banding and purulent infection after the surgery. Norwood procedure was performed on the 35th day with prolonged artificial ventilation during postoperative course until day 50th, and finally the baby was discharged home on the 71st day.

As all fetuses with heart defects had hard copy of their exams, all of them had been retrospectively reviewed to look for restriction of the foramen ovale or ductus arteriosus (DA) constriction or both, however in 0/11 (0%) cases these anomalies were found.

4 | DISCUSSION

Established normative data are helpful in prenatal diagnosis of CHDs. That includes, among their manifestations, discordant diameters of the great vessels. In 1988 Allan et al. showed us, that the coarctation of aorta in

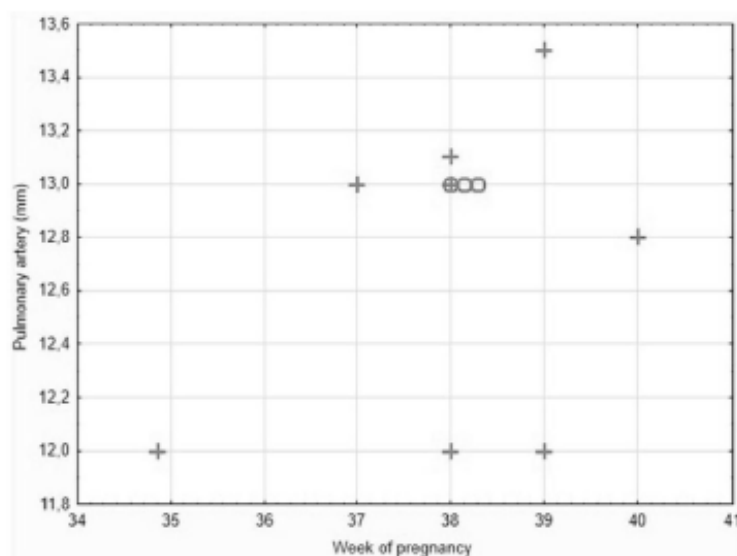


FIGURE 5 Strongly dilated MPA diameter measured at the level of 3VT view of 11 fetuses (3 cases, who survived: dots; 8 cases, who did not survive: crosses)

TABLE 3 Data of three survivors with prenatal MPA 13 mm

No. of case	Prenatal	Postnatal	Home discharge on day
1.	CoA	Prostin 5 days, spontaneous improvement	15
2.	d-TGA, FO 5 mm	1 day Sat 95%–90%, Prostin 2 day Sat 80%—Rashkind procedure, mitral regurgitation on ECHO after Rashkind Cardiac surgery Jatene day eighth	24
3.	HLHS	Prostin; cardiac surgery: Banding of MPA, complications, infection, Norwood procedure day 35th	71

prenatal life could be suspected by a dilatation of the right ventricle and pulmonary artery, when these structures were compared with those of the left heart, most readily between 20 and 30 weeks' gestation (Allan et al., 1988). However, couple years later her team confirmed that only the most severe forms of coarctation are associated with relative hypoplasia of the left heart structures compared with the right (Sharland, Chan, & Allan, 1994). In late pregnancy it may be impossible to exclude coarctation categorically as the right heart structures may appear larger than the left in the normal fetus. This problem was also reported by the others (David, Iselin, Blaysat, Durand, & Petit, 1997). Still, comparing the ratio of MPA to aorta seems to be reasonable, as it could help to distinguish some CHD requiring neonatal cardiac surgery in the first month of life and simple disproportion requiring medical attention (Słodki et al., 2011; Słodki, Rychik, Moszura, Janiak, & Respondek-Liberska, 2009).

The first who reported the value of using the MPA diameter to predict perinatal outcome was Ruano et al.; however, his focus was on those affected by diaphragmatic hernia. They concluded that MPA diameters might be useful to predict perinatal death in isolated CDH, but not postnatal pulmonary arterial hypertension, suggesting that MPA diameters are probably related to the severity of pulmonary hypoplasia (Ruano et al., 2008). Also, Vuletin et al. focused on diaphragmatic hernia and emphasized the possibility to assess prenatally the postnatal pulmonary hypertension occurrence (Vuletin et al., 2010). They used the diameters of the right pulmonary artery, left pulmonary artery, aorta, and the length of vermis of the cerebellum obtained from prenatal magnetic resonance imaging to calculate the prenatal pulmonary hypertension index (PPHI). PPHI and modified McGoon index were compared with lung-to-head ratio, percent predicted lung volume, total lung volume for pulmonary hypertension, and survival. Here, we present more simple method, which is the

measurement of MPA diameter at the level of mediastinum using ultrasound. According to Ruano et al. antenatal MPA diameter measurement is potentially useful to predict perinatal deaths, but not pulmonary arterial hypertension; however their target group constituted cases with isolated diaphragmatic hernia (Ruano et al., 2008).

In our study we presented 11 fetuses with a structural heart defect (HLHS, TGA, and CoA) who at the time of fetal echocardiography prior to birth had dilatation of MPA (it occurred to be 12 mm or more) and we analyzed their follow-up to better understand the meaning of this abnormal pre-birth measurements. The normal MPA measurements came from the same unit from healthy fetuses. It seems that pre-birth dilatation of the pulmonary artery such as 12 or 13 mm in analyzed ductal dependent selected CHDs may be related to abnormal fetal lung development: increased peripheral pulmonary arteries resistance, as suggested by autopsy findings. Will this knowledge change the outcome in the future, remains to be debated and further prospective investigation is needed. Still, we do not know if MPA diameter of 13 mm versus 11 mm contributes to higher mortality. This great mortality of our study group (8/11 cases) might be connected with abnormal lung development, additionally to CHD and prenatally detected MPA dilatation could reflect these organic changes.

Is neonatal pulmonary hypertension induced by long term chronic hypoxia not only in diaphragmatic hernia, but also like in high-altitude or in selected CHDs (Herrera et al., 2010)? In case report of HLHS presented by Tada in the 26 week of gestation the diameter of pulmonary artery was normal and gradually dilated to significant dilatation after the 36th week of gestation (Tada et al., 2003). Maybe the cause of enlarged pulmonary artery in fetal hypoplastic left heart syndrome was abnormal pulmonary lungs development in third trimester leading to pulmonary hypertension seen after birth?

This was a retrospective study with limited number of cases included into the study group. Although MPA > 12 mm was not so frequent finding in fetuses, more extensive prospective study could explain and enable to predict postnatal pulmonary hypertension. Moreover, interobserver variability was not assessable, because MPA diameter was a mean of three measurements performed by the same fetal specialist and the measurements were not registered separately. Also, patients were not blinded, what could have affected margin of error in measurement.

5 | CONCLUSIONS

Significant dilatation of the fetal MPA measured at the level of 3VT view (≥ 12 mm) before the birth, in case of

some ductal dependent CHD: HLHS, d-TGA or suspected CoA suggested prenatal abnormal lung development and occurred to be a poor postnatal prognostic factor: mortality rate was as high as 72.2% (8/11 cases). Postnatal pulmonary hypertension should be taken into differential diagnoses as it was found by an autopsy in 5 of 8 cases (62.5%). Fetal echocardiography in third trimester of pregnancy or just before the labor opens a new gate for investigations.

ACKNOWLEDGMENT

We would like to express our acknowledgment to the team of obstetricians, neonatologists, pediatric cardiologist, cardiac surgeons who took clinical care of our patients. We also would like to thank to the team of Anatomic-Pathology Department for the possibility to analyze their hospital records. There was no source of financial support for the research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

ORCID

Oskar Sylwestrzak  <https://orcid.org/0000-0001-9325-7304>

REFERENCES

- Achiron, R., Golan-Parat, N., Gabbay, U., Rotstein, Z., Heggesh, I., Mashiach, S., & Lipitz, S. (1998). In utero ultrasonographic measurements of fetal aortic and pulmonary artery diameters during the first half of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *11*(3), 180–184. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.11030180.x>
- Allan, L. D., Chita, S. K., Anderson, R. H., Fagg, N., Crawford, D. C., & Tynan, M. J. (1988). Coarctation of the aorta in prenatal life: An echocardiographic, anatomical, and functional study. *British Heart Journal*, *59*(3), 356–360. <https://doi.org/10.1136/hrt.59.3.356>
- Cartier, M. S., Davidoff, A., Warneke, L. A., Hirsh, M. P., Bannon, S., Sutton, M. S., & Doubilet, P. M. (1987). The normal diameter of the fetal aorta and pulmonary artery: Echocardiographic evaluation in utero. *AJR American Journal of Roentgenology*, *149*(5), 1003–1007. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.5.1003>
- David, N., Iselin, M., Blaysat, G., Durand, I., & Petit, A. (1997). Disproportion in diameter of the cardiac chambers and great arteries in the fetus. Contribution to the prenatal diagnosis of coarctation of the aorta. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, *90*(5), 673–678.

- Deng, J., Cheng, P. X., Gao, S. Y., & Wen, L. Z. (1992). Echocardiographic evaluation of the valves and roots of the pulmonary artery and aorta in the developing fetus. *Journal of Clinical Ultrasound*, 20(1), 3–9. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870200103>
- Dolk, H., Loane, M., Garne, E., & European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. (2011). Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*, 123(8), 841–849.
- Herrera, E. A., Riquelme, R. A., Ebersperger, G., Reyes, R. V., Ulloa, C. E., Cabello, G., ... Llanos, A. J. (2010). Long-term exposure to high-altitude chronic hypoxia during gestation induces neonatal pulmonary hypertension at sea level. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(6), R1676–R1684. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00123.2010>
- Leirgul, E., Fomina, T., Brodwall, K., Greve, G., Holmström, H., Vollset, S. E., ... Øyen, N. (2014). Birth prevalence of congenital heart defects in Norway 1994–2009—a nationwide study. *American Heart Journal*, 168(6), 956–964.
- Moon, M. H., Cho, J. Y., Park, E. J., Min, J. Y., Kim, J. A., Jung, S. I., & Song, M. I. (2007). Three-vessel view of the fetal heart: In utero development of the great vessels. *Prenatal Diagnosis*, 27(2), 158–163. <https://doi.org/10.1002/pd.1642>
- Ruano, R., de Fátima Yuki Maeda, M., Niigaki, J. I., & Zugaib, M. (2007). Pulmonary artery diameters in healthy fetuses from 19 to 40 weeks' gestation. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 26(3), 309–316. <https://doi.org/10.7863/jum.2007.26.3.309>
- Ruano, R., Aubry, M. C., Barthe, B., Mitancher, D., Dumez, Y., & Benachi, A. (2008). Predicting perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using fetal pulmonary artery diameters. *Journal of Pediatric Surgery*, 43(4), 606–611. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.12.003>
- Sharland, G. K., Chan, K. Y., & Allan, L. D. (1994). Coarctation of the aorta: Difficulties in prenatal diagnosis. *British Heart Journal*, 71(1), 70–75. <https://doi.org/10.1136/hrt.71.1.70>
- Slodki, M., Rychik, J., Moszura, T., Janiak, K., & Respondek-Liberska, M. (2009). Measurement of the great vessels in the mediastinum could help distinguish true from false-positive coarctation of the aorta in the third trimester. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 28(10), 1313–1317. <https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.10.1313>
- Slodki, M., Moszura, T., Janiak, K., Sysa, A., Seligman, N. S., & Weiner, S. (2011). Respondek-Liberska M. The three-vessel view in the fetal mediastinum in the diagnosis of interrupted aortic arch. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 37(11), 1808–1813. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.002>
- Strzelecka, I., Michalska, E., Zych-Krekora, K., & Respondek-Liberska, M. (2017). Follow-up on 107 fetuses with normal US + Echo after 37th week of gestation. *Prenatal Cardiology*, 7(1), 26–30.
- Sylwestrzak, O., Slodki, M., & Respondek-Liberska, M. (2019). Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow. *Prenatal Cardiology*, 1, 1–3. <https://doi.org/10.5114/pcard.2019.92713>
- Tada, K., Yamada, S., Kumazawa, K., Takata, M., Nakata, T., Masuyama, H., ... Otsuki, S. (2003). Changes in the aortic and pulmonary diameters in a fetus with hypoplastic left heart syndrome. *Journal of Medical Ultrasonics*, 30(2), 115–119. <https://doi.org/10.1007/BF02481372>
- Tegnander, E., Williams, W., Johansen, O. I., Blass, H. G., & Eik-Nes, S. H. (2006). Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses—detection rates and outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 27(3), 252–265.
- van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), 2241–2247.
- Vuletin, J. F., Lim, F. Y., Cnota, J., Kline-Fath, B., Salisbury, S., Haberman, B., ... Crombleholme, T. (2010). Prenatal pulmonary hypertension index: Novel prenatal predictor of severe postnatal pulmonary artery hypertension in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(4), 703–708. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.11.013>
- Zhang, Y., Riehle-Colarusso, T., Correa, A., Li, S., Feng, X., Gindler, J., ... Li, Z. (2011). Observed prevalence of congenital heart defects from a surveillance study in China. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 30(7), 989–995.

How to cite this article: Murlewska J, Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M. Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term. *Birth Defects Research*. 2020;1–8. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1828>

Rozdział 13. Opinia Komisji Bioetycznej

Opinia Komisji Bioetycznej została złożona wraz z rozprawą doktorską do Działu Informacji Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Rozdział 14. Oświadczenia współautorów

Rozdział 14. Oświadczenia współautorów

...Kwidz, 16.03.2022.

(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M. Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter. Prenatal Cardiology. 2018;(1):20-23.

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na stworzeniu konceptu pracy, krytycznej ocenie treści artykułu oraz zaakceptowaniu ostatecznej treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 30%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



(podpis)

...st. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska...

(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Sylwestrzak O, Słodki M, Respondek-Liberska M. Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow. *Prenatal Cardiology*. 2019;(1):17-19.
doi:10.5114/pcard.2019.92713

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na stworzeniu konceptu pracy, interpretacji wyników, tworzeniu oraz krytycznej ocenie treści artykułu oraz zaakceptowaniu ostatecznej treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 25%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



.....
(podpis)

.....*Słodki*....., 16.03.2022.

(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Słodki

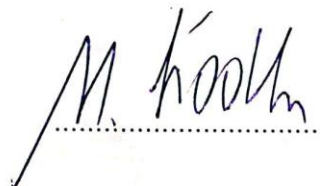
OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Sylwestrzak O, Słodki M, Respondek-Liberska M. Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow. *Prenatal Cardiology*. 2019;(1):17-19.
doi:10.5114/pcard.2019.92713

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na tworzeniu oraz krytycznej ocenie treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.


.....
(podpis)

.....15.05.2022.....
(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol Pol.* 2021;79(11):1245-1250. doi: 10.33963/KP.a2021.0119

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na stworzeniu konceptu pracy oraz zaakceptowaniu ostatecznej treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



(podpis)

.....Łódź 17.08.2022.....

(miejsce, data)

dr n. med. Julia Murlawska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol Pol.* 2021;79(11):1245-1250. doi: 10.33963/KP.a2021.0119

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na interpretacji wyników oraz krytycznej ocenie treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.

.....Julia Murlawska.....

(podpis)

...Tszali... 16.03.2022.....

(miejsce, data)

lek. Aleksandra Nowakowska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation. *Kardiol Pol.* 2021;79(11):1245-1250. doi: 10.33963/KP.a2021.0119

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na zbieraniu materiału badawczego oraz tworzeniu treści artykułu. Mój udział w realizacji pracy szacuję na 20%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.

Aleksandra Nowakowska

(podpis)

.....Lublin, 16.03.2022....
(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maria Respondek-Liberska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

- Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term. Birth Defects Res. 2021 Jan 1;113(1):55-62. doi: 10.1002/bdr2.1828.

wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.


.....
(podpis)

.....
tórń 17.03.2022.....

(miejsce, data)

Dr n. med. Julia Murlewska

OŚWIADCZENIE

Jako pierwszy autor publikacji:

- Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term. Birth Defects Res. 2021 Jan 1;113(1):55-62. doi: 10.1002/bdr2.1828.

wyrażam zgodę na wykorzystanie wyżej wymienionej pracy przedłożonej przez lek. Oskara Sylwestrzaka jako części cyklu publikacyjnego do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.

.....
Julia Murlewska.....

(podpis)

Rozdział 15. Komentarz do cyklu prac w języku angielskim

- *Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter.*

Introduction

The aim of this study was to analyze and establish normal ranges of fetal heart area to chest area ratio (HA/CA) and transversal fetal heart diameter (AP).

Results

609 ultrasound examinations were analyzed. In 179 cases sex was identified as female, in 267 as male and in 163 cases sex was not stated in medical records. The mean HA/CA was $0,30 \pm 0,015$ and seemed to be relatively constant with a slight increase with advancing gestational age. In group of females the mean HA/ CA was $0,30 \pm 0,01$ and in group of males $0,30 \pm 0,02$, and the U Mann- Whitney test showed no statistical difference between groups ($p > 0,05$). The AP diameter in whole group correlated with gestational age ($r=0,94$), and there was no difference related to the fetuses gender: in female group ($r=0,92$) and in male group ($r=0,95$).

Conclusions

Fetal heart transversal diameter correlates with gestational age. Fetal HA/CA ratio is relatively constant with a slight increase with gestational age.

- ***Maximal velocity of fetal pulmonary venous blood flow.***

Introduction

The aim of this study was to establish normal ranges of maximal fetal pulmonary venous blood flow velocity (PVs V_{max}).

Results

The study group contained 184 healthy fetuses. A scatter graph for their V_{max} for PVs during pregnancy was prepared. The regression equation for V_{max} for PVs as a function of gestational age (GA) in days was:

$$V_{max \text{ for PVs (cm/sec)}} = 0.1 \times GA \text{ (in days)} + 5.5 \text{ (} r = 0.45, CI 0.95 \text{)}.$$

The 5th, 10th, 50th, 90th, and 95th percentiles of V_{max} for PVs between 18th and 35th week of gestation were calculated and nomogram was created.

Conclusions

We present the normal ranges for fetal PVs V_{max} for weeks 18 to 36 of gestation in healthy fetuses with normal heart function and anatomy. The obtained values may be of value to departments dealing with fetal echocardiography. For an individual case the proper interpretation of the calculated values might not be very easy or straightforward.

- ***Normal ranges of fetal heart rate values for healthy fetuses in Poland, as determined by ultrasound between weeks 18 and 29 of gestation.***

Introduction

The aim was to establish normal ranges of FHR during pregnancy by umbilical artery Doppler analysis in a healthy Polish population.

Results

Based on the data from 258 healthy fetuses, a scatter graph with regression line giving a prognosis of normal values for FHR during pregnancy was prepared (CI 0.95). The regression equation for FHR, as function of GA in weeks, was found to be:

$$FHR \text{ (beats/minute)} = 149 - GA \text{ according to biometry (weeks)} \times 0.22;$$

$$(r = -0.1032; P = 0.098);$$

$$FHR \text{ (beats/minute)} = 148 - GA \text{ according to the last menstrual period (weeks)} \times 0.16;$$

$$(r = -0.0722; P = 0.253).$$

The 5th, 50th, 95th percentiles, mean and standard deviation of FHR between weeks 18 and 29 of gestation were calculated and presented in tables.

Conclusions

We presented the normal ranges for FHR measured on umbilical artery for weeks 18 to 29 of gestation in healthy fetuses with normal heart function and anatomy. The obtained values may be of value to departments of obstetrics and should be considered important elements of the basic fetal ultrasound report.

- *Unfavorable postnatal outcome with significant dilation of the fetal main pulmonary artery near term.*

Introduction

The aim of this study was to examine the clinical meaning of significantly dilated fetal MPA in third trimester of gestation, based on actual reference ranges.

Results

We presented normal ranges for fetal MPA in three vessel and trachea view. Based on created nomograms, MPA > 12mm in the third trimester of pregnancy was considered as dilated. There were 11 fetuses, with dilated MPA diameter. There were 11 isolated heart defects: 7 cases with HLHS, 2 with d-TGA, and 2 cases with CoA. About 10 newborns out of 11 had cardiac surgery in the Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Łódź. Eight of them died during neonatal period. Autopsy was performed in 5 cases. In all of them (5/5) histopathology reports described pulmonary hypertension in addition to cardiac structural abnormalities (fetal ductal constriction was prenatally excluded).

Conclusions

Significant dilatation of the fetal MPA measured at the level of the three vessel and trachea view before the birth, in case of some ductal dependent CHD: HLHS, d-TGA or suspected CoA suggested prenatal abnormal lung development and occurred to be a poor postnatal prognostic factor. In these cases postnatal pulmonary hypertension should be taken into differential diagnoses.