

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Zakład Kardiologii Prenatalnej

Sławomir Witkowski

**Wybrane wartości referencyjne oraz wskaźniki
morfometryczne w ocenie płodu**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

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

Promotor pomocniczy: dr n. o zdr. Iwona Strzelecka

Łódź 2023

Pragnę bardzo serdecznie podziękować Pani Profesor Marii Respondek-Liberskiej
za możliwość rozwoju, przekazaną wiedzę, zaufanie i nieocenione wsparcie i
możliwość realizowania marzeń.

Składam również podziękowania Pani Doktor Iwonie Strzeleckiej za poświęcony czas,
zaangażowanie podczas współpracy i nieustanną motywację.

Wyrazy podziękowania kieruję także do wszystkich pracowników Zakładu Kardiologii
Prenatalnej, bowiem dzięki ich codziennej pracy i zgromadzonym informacjom miałem
możliwość pracy z programami komputerowymi i generowania danych, które stały się
podstawą mojej pracy naukowej i przedłożonych publikacji.

Szczególnie bardzo dziękuję mojej żonie i synkowi, że jesteście przy mnie i mnie
wspieracie, co daje mi siłę na dalszy rozwój.

Spis treści

Wykaz używanych skrótów	4
Rozdział 1. Wprowadzenie	5
Rozdział 2. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską	12
Rozdział 3. Wykaz dodatkowych publikacji stanowiących dorobek naukowy	13
Rozdział 4. Cele cyklu dokonanych publikacji	14
Rozdział 5. Komentarz do pracy: <i>Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy</i> ...	15
Rozdział 6. Komentarz do pracy: <i>Fetal heart biventricular diameter / foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy</i>	19
Rozdział 7. Komentarz do pracy: <i>Measurement of the fetal ear length has no clinical value</i>	24
Rozdział 8. Wnioski z prezentowanych publikacji	27
Rozdział 9. Streszczenie w języku polskim	28
Rozdział 10. Streszczenie w języku angielskim	29
Rozdział 11. Wykaz opublikowanych prac	30
Rozdział 12. Opinia Komisji Bioetycznej	56
Rozdział 13. Oświadczenia współautorów	57
Rozdział 14. Komentarz do opublikowanych prac w języku angielskim	69
Rozdział 15. Wykaz piśmiennictwa	81

Wykaz zastosowanych skrótów

- AP - Wymiar poprzeczny serca płodu w obrazie 4 jam
- F - Stopa
- CHD - Wrodzona wada serca
- HA/CA - Współczynnik pola powierzchni przekroju serca do pola powierzchni przekroju klatki piersiowej płodu
- S – Żołądek
- UB – Pęcherz moczowy
- S/UB index – Wskaźnik wielkości żołądka do wielkości pęcherza moczowego
- AP/F index – Wskaźnik szerokości serca płodu do długości stopy płodu
- SGA – Płód za mały w stosunku do wieku ciążowego
- LGA – Płód za duży w stosunku do wieku ciążowego
- UKM – Układ kielichowo-miedniczkowy nerki

Rozdział 1. Wprowadzenie

Ultrasonografia praktyczna została wprowadzona do szpitali na przełomie lat 60. i 70. XX wieku. Zastosowanie ultradźwięków w ocenie biometrii płodu odgrywa kluczową rolę w coraz to prężniej rozwijającej się ultrasonografii oraz echokardiografii płodowej. W 1951 roku opracowano pierwszy aparat skanujący, który pozwalał na obrazowanie m.in. zmian w obrębie gruczołu sutkowego, kamieni w pęcherzyku żółciowym oraz nerkach, ale to co najważniejsze to początek diagnostyki ultrasonograficznej w położnictwie, gdzie skupiano się głównie na dokonywaniu pomiarów (biometrii) zobrazowanych struktur u płodu. Trzy lata później pojawił się pierwszy aparat ultrasonograficzny umożliwiający ocenę ultrasonograficzną z wykorzystaniem prezentacji M-mode, a to z kolei pozwoliło na zobrazowanie ruchu zastawek serca i spowodowało gwałtowny wzrost wykorzystania ultrasonografii w medycynie [1-3]. Ultradźwięki są bezpieczne i nie mają wpływu na rozwój płodu, a ponadto brak jest niekorzystnych następstw stosowania ultradźwięków w wieloletnich badaniach [3,5]. Dziś, bez ultrasonografii, praktycznie niemożliwa jest praca ginekologa-położnika, jak również kardiologa prenatalnego [4-8]. To w jaki sposób takie badanie powinno zostać przeprowadzone w odniesieniu do biometrii płodu oraz serca płodu zostało opracowane, podsumowane i zawarte w podręcznikach autorstwa Respondek-Liberskiej M. z 2006, 2018, 2019 i 2022 roku [5-8].

Badanie ultrasonograficzne ma sens wówczas, gdy pomiary narządów z uzyskanego obrazu płodu można porównać z normogramem, który przedstawia określone prawidłowe wartości referencyjne w zakresie biometrii płodu. Dzięki właśnie tym normom możliwa jest komunikacja oraz unifikacja pewnych wartości biometrycznych, czyniąc je jednolitymi i zrozumiałymi dla specjalistów z całego świata. To z kolei, zwiększa świadomość osób zajmujących się ultrasonografią i pozwala na dokładniejszą ocenę dobrostanu płodu. Biometryczne normogramy opracowuje się zawsze w odniesieniu do zdrowych płodów oraz zdrowych ciężarnych. Zdrowe płody to takie, które mają prawidłową budowę serca, nie posiadają wady serca, anomalii sercowych oraz anomalii pozasercowych, w tym wrodzonych wad genetycznych, czyli ich serce prezentuje prawidłową anatomię i funkcję [5]. Aby taki normogram stanowił wiarygodne źródło informacji, w opracowywanej grupie badawczej powinny znaleźć się tylko te płody, u których brak jest nieprawidłowości w zakresie przepływu krwi w naczyniach obwodowych oraz sercowych, echogeniczności

oraz unaczynienia łożyska oraz ilości płynu owodniowego. Takie samo podejście należy zastosować u pacjentki, gdyż ewentualne współistniejące choroby sprzed ciąży lub w czasie jej trwania mogą w istotny sposób wpływać na wiarygodność opracowywanych normogramów i danych referencyjnych. Dlatego, tak istotny jest prawidłowo wyselekcjonowany dobór pacjentek i płodów oraz ich przyporządkowanie do grupy kontrolnej, aby można było w rzetelny sposób porównać tę grupę z grupą badawczą [5-7]. Jeżeli opracowany normogram dotyczy np. wielkości serca, wielkości żołądka, pęcherza moczowego, długości stopy lub długości małżowiny usznej, należy wziąć pod uwagę wiek biometryczny, mając również na uwadze wiek płodu według daty ostatniej miesiączki. Jest to o tyle istotne, gdyż opracowywany normogram ultrasonograficzny w zakresie wybranych parametrów powinien również odnosić się do wieku ciążowego ocenianego biometrycznie w badaniu ultrasonograficznym. Celem dokonania prawidłowego pomiaru wyżej wymienionych narządów, należy pamiętać, aby narządy te były uwidaczniane w całości oraz w odpowiedniej orientacji i położeniu. Nieprawidłowości w tym zakresie mogą negatywnie wpłynąć na wyniki i być przyczyną fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych wyników badań [7-9].

Rozwój ciąży wpływa na wiele narządów zarówno u matki, jak i u płodu. Prenatalna diagnostyka ultrasonograficzna anatomii i funkcji organów u płodu pozwala na ocenę jego dobrostanu oraz podjęcie odpowiedniej decyzji co do ewentualnego leczenia i postępowania prenatalnego oraz postępowania u noworodka po porodzie [5]. Wczesne rozpoznanie anomalii oraz wad pozwala na zaplanowanie działania z odpowiednim wyprzedzeniem, co zwiększa szansę na lepsze rokowanie dla dziecka [6]. Ultrasonograficzna ocena dobrostanu płodu obejmuje zobrazowanie oraz ocenę różnych narządów u płodu m.in. mózgowia, brzucha, kończyn, itd. Są to organy badane rutynowo, ale wśród nich na szczególną uwagę zasługuje serce [7-8].

Dzięki pracy wielu badaczy, literatura staje się bogatsza o coraz to nowsze i bardziej zaawansowane zakresy referencyjne dla oceny dobrostanu płodu. W odniesieniu do serca, zostały już opracowane normogramy w zakresie wymiaru poprzecznego, podłużnego oraz pola powierzchni serca [5,9]. Dokonano także pomiarów wielkości oraz grubości ścian przedsionków i komór i koreluje wraz z wiekiem ciążowym [10,11]. Autorzy wykazali ścisły związek między wiekiem ciążowym, a takimi parametrami jak wymiar poprzeczny serca, czy wzrost masy mięśnia sercowego [5,11]. To samo dotyczy stosunku pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej [5,12]. Ponadto, tworzone są coraz to bardziej

zaawansowane tabele wartości referencyjnych w zakresie oceny odchyień Z-score w ocenie pomiarów serca. Odchylenia Z-score są również wykorzystywane w ocenie rzutu serca u płodu [13,14]. W oparciu o opracowane wartości referencyjne oraz korelacje, wiemy, iż istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy pomiarem szerokości prawej i lewej komory oraz stosunku pomiaru długości prawej i lewej komory a wiekiem płodowym, choć autorzy póki co nie znaleźli znaczenia klinicznego wykorzystania tego stosunku [15]. Dzięki skrupulatnie opracowanym tabelom referencyjnym, wykorzystaniu zaawansowanych modułów ultrasonograficznych oraz techniki obrazowania 3D, istnieje możliwość oceny objętości przedsionków oraz komór z bardzo dużą dokładnością [16]. Wszystko to pozwala na zwrócenie uwagi badającego na wszelkie nieprawidłowości w zakresie zaburzeń anatomicznych i funkcjonalnych serca i dobrostanu płodu.

W licznych pracach Respondek et al. zostały opracowane zaawansowane schematy wartości referencyjnych w echokardiografii płodowej w zakresie stosunku pola powierzchni serca do pola powierzchni klatki piersiowej [17], wielkości komór serca, grubości przegrody międzykomorowej [18], wielkości zastawki aortalnej oraz płucnej [19], przepływu krwi metodą Dopplera przez zastawki przedsionkowo-komorowe [20], funkcji skurczowej oraz częstości akcji serca płodu w prezentacji M-mode oraz rytmu pracy serca [21], przepływu krwi przez zastawkę aortalną i płucną [22] oraz przepływu krwi w żyłach płucnych w odniesieniu do wieku ciążowego [23].

Powstały również normy dotyczące oceny ośrodkowego układu nerwowego płodu, z uwzględnieniem wymiaru poprzecznego, pola powierzchni, obwodu mózdzku oraz robaka mózdzku w celu oceny wieku ciążowego oraz dobrostanu płodu [24-37]. Ponadto, opracowano wykresy norm dla komory czwartej [38] oraz przepływów w ośrodkowym układzie nerwowym płodu [39-42].

Okazuje się, że wiek ciążowy może być również oceniany na podstawie pomiaru długości nerek u płodu [43]. Co ciekawe, podjęto próbę oceny objętości oraz pola powierzchni nerek u płodu celem jak najdokładniejszej oceny wieku ciążowego i nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy objętością lewej i prawej nerki [44-49]. Dotyczy to również pomiarów nadnerczy [50]. Przedstawione normy w zakresie nerek są wykorzystywane nie tylko do oceny prawidłowego rozwoju płodu, ale również wykrywania obecności anomalii, takich jak, na przykład, niedrożność dolnego odcinka dróg moczowych płodu, która stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy u noworodka [51].

Normogramy opracowywano również w zakresie wątroby płodu w odniesieniu do pomiaru długości, jak i objętości wątroby. W dostępnej literaturze opisywano korelację pomiędzy pomiarami wątroby, a wiekiem ciążowym [52,53]. Opracowano również wartości referencyjne dla pomiaru długości oraz objętości płuc z wykorzystaniem metod ultrasonograficznego obrazowania 2D i 3D [54-59]. Taki normogram służy do oceny rozwoju płuc płodu, stanowiąc istotny element oceny jego dojrzałości [60]. Co więcej, w pracy Merz et al. opisano wykorzystanie norm dla pomiarów płuc u płodu w odniesieniu do przewidywania ciężkiej hipoplazji płuc [61].

W literaturze znajdujemy także zakresy referencyjne dla obwodu i powierzchni karku w korelacji z wiekiem ciążowym [62,63].

Od dawna stosowane w praktyce klinicznej są także normogramy w zakresie obecności i długości kości nosowej. Taki normogram jest wykorzystywany do predykcji wad chromosomowych u płodu, głównie w trisomii 21 [64-68]. Warto tu wspomnieć również o polskim wieloośrodkowym badaniu opisującym zależność pomiędzy grubością fałdu karkowego a zwiększonym ryzykiem trisomii 21 chromosomu [69].

Inni autorzy z kolei opracowali normy dla pomiarów trzustki płodu. Gilboa Y. wraz z polskimi badaczami, Krekora M., Zych-Krekora K., Kaczmarek P., Grzesiak M. opracowali zakresy wartości referencyjnych dla trzustki płodu z uwzględnieniem ciąży powikłanych cukrzycą ciążową [70]. Według tych badaczy, średnie wartości Z-score dla trzustki w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową i grupą kontrolną zdrowych płodów maleją wraz z wiekiem ciążowym do wartości Z-Score=0 w 37 tygodniu ciąży. W tym zakresie dostępne piśmiennictwo skupia się również na ocenie korelacji pomiędzy obrazowaniem i pomiarem trzustki płodu, a wpływem na występowanie cukrzycy ciążowej. Wykazano ścisłą zależność pomiędzy zwiększeniem wymiarów trzustki płodu, a niekorzystnym rokowaniem u noworodka z ciąży powikłanej cukrzycą ciążową [71-73].

Badacze podjęli się również opracowania normogramów dla śledziony u płodu, opisując zarówno pomiar długości, jak i objętości tego narządu. W oparciu o wartości referencyjne dla śledziony, możliwa jest ocena malformacji, rozwoju i funkcji tego narządu [74-79].

Kolejnym narządem stanowiącym podstawę opracowywania normogramów u płodu jest tarczycza. Opracowano kilka wykresów wartości referencyjnych w odniesieniu do pomiaru długości oraz objętości tarczycy celem oceny dobrostanu płodu.

W każdym przypadku wykazano ścisłą korelację pomiędzy wymiarami tarczycy, a wiekiem ciążowym [80-84].

Do równie ciekawych normogramów należy normogram w zakresie pomiarów przepływów krwi w tętnicy pępowinowej i średnicy pępowiny w odniesieniu do wieku płodowego [85-90]. W jednej z prac wykazano zależność pomiędzy średnicą pępowiny, a patologią w obrębie łożyska i przedstawiono, iż patologii łożyska towarzyszy zmniejszenie średnicy pępowiny [91].

W wielośrodkowej pracy Zych-Krekora K. et al. opracowano normogram dla grasicy i skorelowano wymiar grasicy z BMI u kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą. W pracy tej wykazano, iż u płodów kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową grasica była istotnie mniejsza, przy czym nie wykazano wpływu nadwagi lub otyłości ciężarnej na wielkość grasicy u płodu [92].

Aby prawidłowo ocenić struktury anatomiczne u płodu, należy odnieść się do odpowiednich danych referencyjnych, stanowiących punkt odniesienia dla badającego. Jest to istotne, gdyż pozwalają one na zwrócenie uwagi badającego na ewentualne nieprawidłowości oraz prowadzenie ścisłego monitoringu pacjentki i płodu, a jakiegokolwiek odchylenia od norm biometrycznych stanowią podstawę do dalszej pogłębionej diagnostyki prenatalnej. Celem badania ultrasonograficznego jest ocena dobrostanu płodu oraz wykrycie ewentualnych nieprawidłowości w zakresie anatomii i funkcji narządów. W prawidłowych warunkach, badanie ultrasonograficzne powinno obejmować wszystkie narządy u płodu, gdyż sama ocena serca płodu, która obecnie stanowi podstawę każdego badania ultrasonograficznego, bez oceny pozostałych narządów oraz biometrii płodu często nie pozwala na prawidłową interpretację wyniku badania [6-8, 93-95].

Przykładowo, brak uwidocznienia położenia żołądka u płodu względem położenia serca może być przyczyną braku wykrycia dekstrokardii u płodu, a to z kolei uniemożliwi wyciągnięcie w pełni poprawnych wniosków z badania. Brak uwidocznienia żołądka lub nieprawidłowości w zakresie wymiarów żołądka mogą być wynikiem np. atrezji przełyku. Z kolei, zbyt duży żołądek może być spowodowany atrezią dwunastnicy lub atrezią jelita cienkiego [96-108].

Innym ważnym narządem jest pęcherz moczowy. Prawidłowa ocena pęcherza moczowego pozwala na rozpoznanie wielu wad rozwojowych, takich jak agenezja pęcherza moczowego, ekstrofia pęcherza moczowego, torbiel ujścia moczowodu, czy zastawki cewki tylnej [109-131].

Jak wspomniano powyżej, serce to jeden z głównych narządów koordynujących pracę i rozwój całego organizmu. Ocena serca w badaniu echokardiograficznym również opiera się o normogramy opracowane przez wiodące ośrodki w Łodzi, czy w Warszawie. Jednym z parametrów jest pomiar szerokości serca (AP) na podstawie obrazu 4 jam. Pomiar wymiaru poprzecznego serca (AP) jest łatwym do wykonania pomiarem i ma istotne znaczenie kliniczne w ocenie dobrostanu płodu. Uwidocznienie nieprawidłowości w zakresie wymiaru poprzecznego serca (AP) oraz w zakresie pomiarów biometrycznych innych narządów pozwala na wstępną ocenę wydolności krążeniowej oraz stanu zdrowia płodu [132,133].

Ponadto, jest to również istotne w odniesieniu do wrodzonych wad serca płodu, które mogą ewoluować od ciężkich planowanych do wad krytycznych [134], stąd ważna jest tu diagnostyka echokardiograficzna płodu, szczególnie w II i III trymestrze ciąży, która pozwala na odpowiednio wczesne podjęcie leczenia prenatalnego i zaplanowanie leczenia postnatalnego [135-138].

W literaturze można znaleźć niewiele aktualnych normogramów w zakresie długości stopy u płodu. Większość z nich odnosi się tylko do korelacji pomiędzy długością stopy a wiekiem ciążowym. Należy zwrócić uwagę, iż ultrasonograficzny pomiar długości stopy płodu nie należy do łatwych badań [139-158].

Ocena biometrii płodu z jak największą dokładnością może być istotna z punktu widzenia decyzji co do sposobu rozwiązania ciąży oraz dalszego postępowania. Niedoszacowanie masy ciała w badaniu ultrasonograficznym jest częstym zjawiskiem. Należy zauważyć, że istnieje wiele czynników wpływających na rozwój makrosomii u płodu, w tym najczęstszy czynnik to cukrzyca u matki [159-206]. Warto tu jednak zauważyć, iż w przypadku cukrzycy typu GCK-MODY, prawdopodobieństwo wystąpienia makrosomii u noworodka jest niższe w porównaniu z pozostałymi rodzajami cukrzycy [207].

Zakres podstawowej biometrii ultrasonograficznej nie obejmuje oceny narządu jakim jest ucho. Istnieje kilka opracowań wartości referencyjnych dla długości małżowiny usznej, na podstawie których wysuwano wnioski, iż ucho u płodów z wadami genetycznymi obejmującymi m.in. trisomię 13, 18 i 21 jest mniejsze niż u płodów bez wad [208-236].

Na tle wyselekcjonowanego piśmiennictwa z zakresu położnictwa oraz kardiologii prenatalnej, a także danych pochodzących z Zakładu Kardiologii Prenatalnej ICZMP w Łodzi, przedstawiam nowe oryginalne prace badawcze stanowiące mój

własny wkład w polski dorobek diagnostyki prenatalnej. Celem niniejszego cyklu publikacji było opracowanie nowych, wybranych położniczych wartości referencyjnych u zdrowych płodów, z uwzględnieniem kardiologii prenatalnej dla populacji polskiej. Opracowanie zakresów norm (normogramów) dla populacji polskiej wydaje się być bardzo istotne ze względu na różnorodność środowiskową oraz coraz bardziej wyśrubowane wymagania diagnostyczne, w tym bardziej zaawansowany i coraz nowszy sprzęt ultrasonograficzny.

Rozdział 2. Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

Przedstawiony poniżej zestaw publikacji stanowiący cykl prac z zakresu wybranych wartości referencyjnych i wskaźników w ocenie płodu i noworodka stanowi spójną kontynuację tematu przewodniego, czyli rozszerzonej biometrii płodu. Cykl ten zawiera trzy oryginalne prace opublikowane w recenzowanych czasopismach posiadających wskaźnik cytowań (Impact Factor) oraz punkty ministerialne. We wszystkich trzech przedstawionych pracach jestem pierwszym autorem, w tym w dwóch pracach (1,2) jestem również autorem korespondencyjnym.

1. **Witkowski S**, Żalinska A, Słodki M, Respondek-Liberska M. Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. *J Ultrason.* 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026
(IF 1.100, MNiSW 70).
2. **Witkowski S**, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183751. doi: 10.1080/14767058.2023.2183751
(IF 1.800, MNiSW 70).
3. **Witkowski, S.**; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 3084. <https://doi.org/10.3390/jcm12093084>
(IF 3.900, MNiSW 140).

Łączny Impact Factor cyklu publikacji: 6.800

Łączna punktacja MNiSW cyklu publikacji: 280

Rozdział 3. Wykaz dodatkowych publikacji stanowiących dorobek naukowy

Poniżej przedstawiono wykaz publikacji dodatkowych z zakresu ginekologii, położnictwa i kardiologii prenatalnej. Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministra Edukacji i Nauki. W pracach tych jestem autorem korespondencyjnym.

1. Murlewska J, Kućmierz J, **Witkowski S**, Żalińska A, Grzelak P, Respondek-Liberska M. Prenatal diagnosis of criss-cross heart with congenitally corrected transposition of the great arteries – detection and fetal echocardiography monitoring with one-year postnatal follow-up. *Prenatal Cardiology*. 2022;(1). doi:10.5114/pcard.2022.123859.

(MNiSW 40).

2. Murlewska, J.; Sylwestrzak, O.; **Witkowski, S.**; Respondek-Liberska, M.; Słodki, M.; Strzelecka, I. Prenatal Echo-Sonographic Parameters in Fetuses Wrapped with the Umbilical Cord in the Third Trimester of Pregnancy. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 6170. <https://doi.org/10.3390/jcm12196170>

(IF 3.900, MNiSW 140).

Łączny Impact Factor dodatkowych publikacji: 3.900

Łączna punktacja MNiSW dodatkowych publikacji: 180

Łączny Impact Factor wszystkich publikacji (do dn. 28 września 2023r.): **10.700**

Łączna punktacja MNiSW wszystkich publikacji (do dn. 28 września 2023r.): **460**

Rozdział 4. Cele cyklu dokonanych publikacji

1. Opracowanie zakresów referencyjnych (normogramów) dla żołądka, pęcherza moczowego, stopy, ucha oraz szerokości serca w obrazie 4 jam u płodów zdrowych w odniesieniu do wieku płodowego w populacji polskiej.
2. Opracowanie nowych wskaźników morfometrycznych dla pogłębienia diagnostyki prenatalnej oraz oceny biometrycznej płodu – wskaźnik będący stosunkiem wielkości żołądka płodu do wielkości pęcherza moczowego (S/B) oraz wskaźnik szerokości serca płodu (AP) do długości stopy płodu (AP/F).
3. Przedstawienie korelacji pomiędzy zastosowaniem wskaźnika szerokości serca płodu (AP) do długości stopy płodu (AP/F) u płodów zdrowych, a przewidywaniem makrosomii u noworodka w populacji polskiej.
4. Próba wykorzystania opracowanych normogramów w zakresie żołądka, pęcherza moczowego, stopy, ucha oraz wielkości serca płodów w praktyce klinicznej.

Rozdział 5. Komentarz do pracy: *Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy.*

Autorzy	Tytuł	Źródło	IF	Punktacja MEiN
<i>Witkowski S, Żalinska A, Słodki M, Respondek- Liberska M.</i>	<i>Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy</i>	<i>J Ultrason. 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026</i>	1.100	70

Wstęp

Pierwsza publikacja otwierająca prezentowany cykl publikacji to praca, w której opracowano zakresy wartości referencyjnych wielkości żołądka (S) i pęcherza moczowego (UB) u zdrowych płodów. Dodatkowo, opracowano nowy wskaźnik, będący stosunkiem pomiaru żołądka do pomiaru pęcherza moczowego (S/UB).

Grupę badawczą stanowiły zdrowe płody, tj. płody o prawidłowej biometrii, prawidłowej budowie serca, prawidłowej funkcji serca oraz bez wad i anomalii pozasercowych. Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej jedno badanie ultrasonograficzne, podczas którego dokonano oceny wyżej wymienionych struktur anatomicznych oraz wykonano badanie echokardiograficzne. Z badania wyłączone zostały płody z nieprawidłowościami w zakresie budowy oraz funkcji serca oraz płody z wadami i anomaliami pozasercowymi. Badanie obejmowało płody kobiet ciężarnych w II i III trymestrze ciąży (od 14 do 40 tygodnia ciąży).

Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna, obrazy oraz nagrania z badań ultrasonograficznych i echokardiograficznych z Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2016-2019. Jako członek Studenckiego Koła Naukowego Zakładu Kardiologii Prenatalnej, uzyskałem zgodę Promotora oraz Kierownika Zakładu Kardiologii Prenatalnej do przeprowadzenia analizy wybranych danych zgromadzonych w systemie Fetal Pathology Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Tricify Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W pracy wykorzystałem zanonimizowane dane wprowadzane do bazy danych przez pracowników ICZMP w Łodzi.

Wyniki

Do badania włączono 867 płodów kobiet w II i III trymestrze ciąży. Oceny pomiaru pęcherza moczowego dokonywano w wymiarze podłużnym, biorąc pod uwagę najdłuższą średnicę pomiaru. Z kolei, żołądek płodu był mierzony w wymiarze poprzecznym z uwzględnieniem największego pomiaru od wewnątrz. Zakres wielkości żołądka płodu pomiędzy 14 tygodniem ciąży a 40 tygodniem ciąży wynosił 8 – 40mm (średnia wartość: 18mm). Zakres wielkości pęcherza moczowego płodu w tygodniu ciąży od 14 do 38.4 wynosił 15 – 42mm (średnia wartość: 17mm). Wyniki badań wskazują na tendencję wzrostową wymiarów żołądka i pęcherza moczowego płodu wraz z wiekiem ciążowym wyrażanym w tygodniach. W oparciu o przygotowane normogramy, opracowano wskaźnik S/UB, czyli wskaźnik ukazujący stosunek wielkości żołądka (w mm) do wielkości pęcherza moczowego (w mm). Z przeprowadzonej analizy wynika, że wartość stosunku pomiaru żołądka do pęcherza moczowego płodu w okresie rozwoju prenatalnego jest praktycznie stały i wykazuje niewielką tendencję spadkową w III trymestrze ciąży. Zakres wskaźnika S/UB w II i III trymestrze ciąży utrzymuje się w zakresie od 0.09 do 3.93 (średnia wartość: 1.26).

Prezentowane wartości należy odnosić klinicznie do wartości średnich ze względu na najlepszą wartość predykcyjną dla ogólnej oceny populacji płodów. Wszelkie odchylenia od wyżej wymienionych wartości pozwalają badającemu na skierowanie płodu do pogłębionej diagnostyki w zakresie potencjalnych wad rozwojowych układu pokarmowego i moczowego w okresie prenatalnym. Tym bardziej może być to istotne, iż wady pęcherza moczowego ujawniają się zwykle późno, po 32 tygodniu ciąży. Agenezja pęcherza moczowego jest bardzo rzadką wadą, bardzo łatwą do przeoczenia, jeśli nie stosuje się rutynowo pomiaru pęcherza moczowego płodu.

Wnioski

Wraz z postępem ciąży następuje rozwój narządów wewnętrznych płodu. Żołądek, jak i pęcherz moczowy stanowią markery chorób układu pokarmowego i moczowego. Pomiaru obu tych struktur można w łatwy sposób dokonać w czasie badań przesiewowych płodu. Normogramy w zakresie średniej wielkości żołądka i pęcherza moczowego, a także wskaźnik wielkości żołądka do wielkości pęcherza moczowego (S/UB), przygotowany na podstawie grupy badawczej może przyczynić się do poprawy

dokładności badania i zapewnić jednolitą organizację raportowania wyników badań płodów. Niniejsze normogramy można zastosować w codziennej praktyce jako dodatkowy marker do oceny stanu klinicznego płodu i identyfikacji płodów, u których pęcherz moczowy i/lub żołądek można lub nie można zaobserwować w badaniu ultrasonograficznym.

Wyrażna dysproporcja w wielkości żołądka i/lub pęcherza moczowego może być pomocna w zwróceniu większej uwagi na płody wykazujące nietypowe cechy w trakcie badań przesiewowych w ośrodkach ginekologiczno-położniczych oraz ośrodkach kardiologii prenatalnej.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Ocena wielkości żołądka i pęcherza moczowego stanowi podstawowy element każdego badania ultrasonograficznego i echokardiograficznego płodu. W niniejszej pracy analizowano 3 elementy badania ultrasonograficznego – pomiar wielkości żołądka, pęcherza moczowego oraz wartości wskaźnika S/UB. O ile pomiary wielkości żołądka i pęcherza moczowego wykonywane są od wielu lat, tak wskaźnik S/UB jest nową propozycją. Jest to nowatorskie opracowanie, które nie było dotąd opublikowane w piśmiennictwie w oparciu o tak dużą grupę płodów w populacji polskiej. Co więcej, żadna z publikacji nie wspomina o wskaźniku S/UB. W pracy Pekindil G. *et al.* opracowano wskaźnik będący stosunkiem obwodu żołądka do obwodu brzucha płodu i wykazano, iż wszelkie odstępstwa od wartości w zakresie 14.8 – 27.03% mogą sugerować anomalie oraz niekorzystne rokowanie dla płodu [96]. W niniejszej publikacji, wymiar żołądka i pęcherza moczowego wykazywał dodatnią korelację wraz z wiekiem ciążowym. Pomimo, iż takiej samej obserwacji (dodatniej korelacji) w odniesieniu do wieku ciążowego i wymiaru żołądka dokonali również inni autorzy [5,94,96,100,103,104], to opracowane w niniejszej publikacji normogramy są najbardziej aktualne dla populacji polskiej. W piśmiennictwie wykazano również dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikiem AFI, a wielkością żołądka u płodu [105] oraz analizowano zmiany kształtu żołądka od 14 tygodnia ciąży [107]. W omawianej publikacji, wskaźnik S/UB w II i III trymestrze ciąży utrzymywał się na względnie stałym poziomie, z niewielkim spadkiem w III trymestrze ciąży.

Pomiar pęcherza moczowego u płodu stanowi jeden z podstawowych elementów badania ultrasonograficznego. Wymiar podłużny pęcherza moczowego wzrasta wraz z wiekiem ciążowym, co potwierdza również literatura w tym zakresie [109-112,115,116,131]. Z uwagi, iż wskaźnik S/UB uwzględnia zarówno pomiar żołądka, jak i pomiar pęcherza moczowego u płodu, wartości odbiegające od norm w zakresie zarówno pomiaru żołądka i trendów mogą wskazywać na różne anomalie, np. na atrezję przełyku, atrezję dwunastnicy, atrezję jelita cienkiego, agenezję pęcherza moczowego, ekstrofię pęcherza moczowego, torbiel ujścia moczowodu, czy zastawkę cewki tylnej [109,111,114,117-120,123-130]. Dotyczy to również uwidocznienia pęcherza olbrzymiego [114,121,122]. Warto zauważyć, iż normy biometryczne w zakresie pęcherza moczowego są niezależne od płci [123]. Wszelkie odstępstwa zazwyczaj stanowią negatywny czynnik prognostyczny np. u płodów z wadą serca [130,131]. Należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie dodatkowego wskaźnika w ultrasonograficznej ocenie płodu może pozwolić w prosty sposób wyselekcjonować płody wykazujące nietypowe cechy i zaplanować odpowiedni tryb weryfikacji pomiarów oraz postępowanie prenatalne i postnatalne. Dobrym przykładem oceny ultrasonograficznej żołądka płodu jest porównanie jego położenia względem serca. Zarówno żołądek, jak i koniuszek serca są w warunkach fizjologicznych umieszczone po lewej stronie brzucha w wymiarze poprzecznym, zatem żołądek stanowi w tej sytuacji odniesienie do położenia serca. W ten sposób można odróżnić lewokardię (norma) od dekstrokardii (wariant normy lub patologia). Podsumowując, każda nieprawidłowość w zakresie wielkości żołądka, pęcherza moczowego oraz wskaźnika wielkości żołądka do pęcherza moczowego (S/UB) powinna być wskazaniem do weryfikacji pomiarów oraz ewentualnie do skierowania pacjentki do ośrodka referencyjnego celem oceny dobrostanu płodu, w tym oceny serca płodu. W związku z tym, wskaźnik S/UB stanowi kolejny element rozszerzonej ultrasonograficznej biometrii płodu.

Rozdział 6. Komentarz do pracy: *Fetal heart biventricular diameter / foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy*

Autorzy	Tytuł	Źródło	IF	Punktacja MEiN
<i>Witkowski S, Strzelecka I, Respondek- Liberska M.</i>	<i>Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy</i>	<i>J Matern Fetal Neonatal Med. 2023 Dec;36(1):21837 51. doi: 10.1080/1476705 8.2023.2183751</i>	1.800	70

Wstęp

W niniejszej pracy skupiono się na predykcji makrosomii u noworodka na podstawie ultrasonograficznego badania prenatalnego. W związku z tym poddano analizie wymiar poprzeczny serca (AP) oraz długość stopy (F) płodu i na podstawie tych danych przygotowano normogramy dla wartości AP oraz długości stopy oraz opracowano wskaźnik (AP/F) będący stosunkiem wielkości serca (AP) do długości stopy (F). W zakresie pomiaru AP, praca stanowi ciąg dalszy i aktualizację prac, której autorem [17] i współautorem [132] była prof. M. Respondek-Liberska.

Grupę badawczą stanowiły płody z ciąż pojedynczych kobiet w II i III trymestrze ciąży. Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej jedno badanie ultrasonograficzne, podczas którego dokonano oceny wyżej wymienionych struktur anatomicznych oraz dodatkowo wykonano badanie echokardiograficzne. Z badania wyłączone zostały płody z nieprawidłowościami w zakresie budowy oraz funkcji serca oraz płody z wadami i anomaliami pozasercowymi.

Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna, obrazy oraz nagrania z badań ultrasonograficznych i echokardiograficznych z Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2016-2020. Jako członek Studenckiego Koła Naukowego Zakładu Kardiologii Prenatalnej, uzyskałem zgodę Promotora oraz Kierownika Zakładu Kardiologii Prenatalnej do przeprowadzenia analizy wybranych danych zgromadzonych w systemie Fetal Pathology Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Tricify Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W

pracy wykorzystałem zanonimizowane dane wprowadzane do bazy danych przez pracowników ICZMP w Łodzi.

Wyniki

Do badania włączono 423 płody. Analizowana grupa płodów została podzielona na dwie podgrupy. Pierwszą podgrupę stanowiła grupa kontrolna 109 płodów o prawidłowej biometrii, prawidłowej budowie serca, prawidłowej funkcji serca, a także bez wad i anomalii pozasercowych. Wiek ciążowy badanych płodów w grupie kontrolnej obejmował zakres od 17.5 do 37.1 tygodnia ciąży. Każdy z płodów w tej grupie był urodzony o czasie z masą urodzeniową w zakresie 3000-3600g. Grupa kontrolna posłużyła do opracowania normogramu w zakresie AP serca płodu i długości stopy płodu. Grupę badawczą stanowiło 314 płodów kobiet ciężarnych w 17.5 – 39.5 tygodniu ciąży. Wśród płodów z grupy badawczej było 20 płodów z makrosomią, definiowaną jako masa urodzeniowa noworodka większa lub równa 4000g.

Wyniki przedstawione w pracy ukazują tendencję wzrostową wymiaru poprzecznego (AP) serca płodu wraz z wiekiem ciążowym (w przeliczeniu na tygodnie ciąży). Wartość AP u zdrowych płodów (przy prawidłowej biometrii, prawidłowej anatomii i funkcji serca, bez obserwowanych wad rozwojowych i anomalii pozasercowych) w czasie ciąży od 17.5 tygodnia ciąży do 37.1 tygodnia ciąży oscylowała w zakresie od 12.9 mm w 17 tygodniu ciąży do 38 mm w terminie porodu (średnia wartość: 23 mm).

Podobnie, tendencję wzrostową zauważamy w odniesieniu do długości stopy płodu wraz z upływem wieku ciążowego (w przeliczeniu na tygodnie ciąży). Zakres długości stopy u zdrowych płodów (z prawidłową biometrią, budową i czynnością serca, bez wad wrodzonych pozasercowych i anomalii pozasercowych) w okresie od 17.5 tygodnia ciąży do 37.1 tygodnia ciąży wynosił od 24 mm w 17 tygodniu ciąży do 71 mm w terminie porodu (średnia wartość: 43mm).

Dokonano wyliczenia wskaźnika AP/F i zaobserwowano, iż wartość wskaźnika AP/F zmniejsza się nieznacznie wraz z wiekiem ciążowym (w przeliczeniu na tygodnie ciąży). Zakres wartości wskaźnika AP/F u zdrowych płodów (z prawidłową biometrią, budową i czynnością serca, bez wad rozwojowych pozasercowych i nieprawidłowości pozasercowych) od 17.5 tygodnia ciąży do 37.1 tygodnia ciąży wynosił 0.40 – 0.65. Wartość wskaźnika AP/F w drugim trymestrze ciąży wynosiła 0.53, natomiast w

trzecim trymestrze ciąży - 0.51. Średnia wartość dla II i III trymestru łącznie wynosiła 0.52.

W Tabeli 1 poniżej przedstawiono analizowaną grupę 20 płodów z makrosomią, definiowaną jako masa urodzeniowa noworodka większa lub równa 4000g. Zestawiono ocenę przypuszczalnej masy płodu ocenioną na podstawie stosunku AP/F i porównano z danymi w oparciu o ultrasonograficzną biometrię uwzględniającą pomiar BPD, HC, AC, FL. Wśród badanych 20 płodów ujawniono makrosomię u noworodka na podstawie wskaźnika AP/F u 13 płodów (65%) w porównaniu z podstawową ultrasonograficzną biometrią, która pozwoliła na przewidzenie makrosomii tylko u 4 płodów (20%).

Table 1. Fetuses with a birth weight of more than or equal to 4000g with the AP and foot measurements and the AP/Foot Index calculated and compared with fetal estimated weight based on ultrasound calculations.

Case no.	Fetal age according to LMP	Fetal age according to biometry	Estimated fetal weight based on ultrasound (g)	Fetal heart – AP (mm)	Fetal foot (mm)	AP/Foot Index	Neonatal birth weight (g)
1	33.4	34.5	2639 ± 385	36	74	0.49	4050
2	34.2	35.3	2529 ± 369	42	71	0.59*	4070
3	37.6	39.6	3588 ± 524*	44	68	0.65*	4100
4	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
5	33.1	35.0	2415 ± 353	37	71	0.52	4130
6	37.6	39.2	3664 ± 535*	44	84	0.52	4130
7	31.0	34.2	2239 ± 327	38	65	0.58*	4150
8	33.6	33.0	2126 ± 310	37	74	0.50	4180
9	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
10	35.4	35.0	2802	39	77	0.51	4450
11	35.2	35.4	2724 ± 398	33	60	0.55*	4080
12	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
13	29.5	28.4	2590 ± 38	18	30	0.60*	4000
14	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
15	24.1	23.6	649 ± 95	21	40	0.53*	4010
16	34.4	36.6	1210 ± 177	32,7	51,5	0.63*	4220
17	32.5	36.1	2773	37	78	0.47	4000
18	28.5	27.6	1275 ± 186	31	53	0.58*	4000
19	21.6	22.3	512 ± 75	19	42	0.45	4090
20	27.2	26.5	981 / – 143	28	51	0.55*	4220
		Average value		35.52	65.23	0.55	4125
		STD		8.40	15.61	0.051	104.76

*Fetuses with the AP/Foot Index > 0.52.

Tabela 1: Płody z masą urodzeniową większą lub równą 4000g wraz z pomiarami AP i długości stopy oraz wskaźnikiem AP/F w porównaniu z oszacowaną masą urodzeniową płodów w oparciu o tradycyjną biometrię ultrasonograficzną obejmującą pomiar BPD, HC, AC, FL.

Wnioski

Zakres wartości wskaźnika wymiaru AP serca płodu do długości stopy płodu (AP/F) w II i III trymestrze ciąży wynosił 0.40 – 0.60 (średnia wartość: 0.52). Włączenie wskaźnika AP/F do standardowej biometrii płodu umożliwiło wykrycie 65% przypadków makrosomii. Wskaźnik AP/F wyższy niż 0.52 ma większą czułość i

ujemną wartość predykcijną w wykrywaniu makrosomii w porównaniu ze standardową ultrasonograficzną biometrią płodu.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Pomiar długości stopy płodu nie należy do łatwych pomiarów, gdyż wymaga czasu, a to związane jest z uzyskaniem odpowiedniej projekcji stopy w badaniu ultrasonograficznym. Niemniej jednak, stanowi dodatkowy i przydatny wskaźnik oceny masy ciała noworodka i przewidywania makrosomii u noworodka, gdy weźmie się pod uwagę wymiar AP serca płodu i uzyska wskaźnik AP/F. Dotychczas opracowane przez niewielu autorów tabele norm pomiarów AP serca płodu [17,132] oraz długości stopy [139-145,147] w odniesieniu do wieku ciążowego zostały zaktualizowane i opracowane w niniejszej publikacji i stanowią najbardziej aktualne normogramy dla populacji polskiej i mogą stanowić tabele referencyjne w codziennej praktyce ginekologa-położnika i kardiologa prenatalnego.

W pracy Campbell J. *et al.* wykorzystano długość stopy u płodu do opracowania stosunku długości kości udowej do długości stopy. Stosunek ten okazuje się być istotny w różnicowaniu płodów, u których występuje dysplastyczna redukcja kończyn i u płodów, u których kończyny są krótkie z powodu innych czynników lub z powodu IUGR [148]. Oceniano również długość stopy w odniesieniu do płodów SGA i LGA i wykazano, że u płodów z SGA długość stopy jest mniejsza w porównaniu do grupy kontrolnej, a u płodów z LGA długość stopy jest większa [152,153].

Pomiar długości stopy analizowano również pod kątem wady pod postacią stopy końsko-szpotawej – w badaniu tym stwierdzono, że wada ta prowadzi do jednoczesnego poszerzenia i skrócenia stopy [156]. Nie ma tu również znaczenia, czy dokonujemy pomiaru stopy lewej, czy prawej, gdyż różnice nie są statystycznie istotne [158]. Niemniej jednak, żaden z autorów w dostępnej literaturze nie oceniał długości stopy i AP serca płodu w odniesieniu do przewidywanej masy urodzeniowej u płodu. Wyniki uzyskane w niniejszej publikacji potwierdziły, że pomiar AP serca płodu i długości stopy, a następnie obliczenie wskaźnika AP/F w II i III trymestrze ciąży ma wyższą czułość i swoistość w porównaniu ze standardową biometrią ultrasonograficzną (w skład którego wchodzi pomiar BPD, HC, AC, FL).

Właściwa ocena masy płodu w oparciu o badanie ultrasonograficzne jest istotna, gdyż masa urodzeniowa wynosząca powyżej 4000g zwiększa ryzyko komplikacji

porodowych, masa urodzeniowa powyżej 4500g zwiększa ryzyko komplikacji zdrowotnych dla noworodka, a masa urodzeniowa powyżej 5000g zwiększa ryzyko śmierci okołoporodowej oraz śmierci noworodka [159-163].

Istnieje wiele czynników mających wpływ na rozwój makrosomii u płodu i do najczęstszych z nich należą wcześniejsze porody makrosomicznych płodów, wiek oraz wzrost ciężarnej, choroby ciężarnej, w tym największe znaczenie ma cukrzyca u ciężarnych, nadmierny przyrost masy ciała w ciąży lub wydłużony okres ciąży [164-183]. W przypadku cukrzycy u ciężarnych, płody są z reguły większe, stąd też precyzyjna ocena masy płodu jest istotna ze względu na ewentualne powikłania w tej grupie pacjentek [184-189]. W związku z tym podjęto liczne próby przewidywania makrosomii u płodu, w tym wykorzystano prędkości przepływu przez tętnicę pępowinową i wykazano, że u płodów makrosomicznych ciężarnych z cukrzycą ciążową wartość PI w tętnicy pępowinowej jest mniejsza w porównaniu do płodów ciężarnych bez cukrzycy [190]. Ponadto, zwracano uwagę na większą ilość płynu owodniowego (wskaźnik AFI) u płodów w ciąży powikłanej cukrzycą [192]. Podejmowane były ponadto inne liczne próby predykcji makrosomii u płodów, uwzględniające takie parametry jak stężenie peptydu C, krzywa ROC, grubość przegrody międzykomorowej serca, czy obwód brzucha [193-205].

Aktualne wytyczne nie zawierają rekomendacji w zakresie pomiaru długości stopy płodu, natomiast zaleca się wizualizację kończyn górnych i dolnych płodu w celu upewnienia się, że są one obecne. Opracowany wskaźnik AP/F, który jest stosunkowo prosty i łatwy do obliczenia, może być stosowany w codziennej praktyce lekarskiej jako rozszerzony marker podstawowej biometrii płodu, która to biometria jest obarczona dużym błędem szacowania, zwłaszcza w III trymestrze ciąży, a szczególnie u płodów makrosomicznych [205]. Dzięki temu markerowi, istnieje możliwość przewidzenia makrosomii u płodu w III trymestrze ciąży i/lub noworodka, co może pomóc w podjęciu decyzji co do sposobu porodu i/lub ukończenia ciąży. Odpowiednie zaplanowanie porodu ma istotne znaczenie dla zdrowia noworodka, rodzącej, jak i dla pracy położnika.

Rozdział 7. Komentarz do pracy: *Measurement of the fetal ear length has no clinical value*

Autorzy	Tytuł	Źródło	IF	Punkcja MEiN
Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I.	<i>Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value</i>	<i>J. Clin. Med.</i> 2023, 12, 3084. https://doi.org/10.3390/jcm12093084	3.900	140

Wstęp

Nieprawidłowości pozasercowe występują często we wrodzonych wadach serca, a także w zespołach genetycznych i pozagenetycznych. W związku z tym, poszukuje się coraz to czulszych markerów ultrasonograficznych w celu jak najdokładniejszej predykcji stanu zdrowia płodu i noworodka. Jednym z takich markerów wydaje się być małżowina uszna płodu. Pomiar długości małżowiny usznej płodu były już przedstawiane w piśmiennictwie pod kątem przewidywania aneuploidii, głównie trisomii 21. W niniejszej pracy dokonano analizy długości małżowiny usznej u płodów w celu opracowania normogramów oraz wykorzystano te dane w odniesieniu do grupy płodów z nieprawidłowościami genetycznymi i innymi niż genetyczne. Celem badania było sprawdzenie, czy pomiar małżowiny usznej płodu może stanowić istotny marker diagnostyczny w tej grupie płodów.

Grupę badawczą stanowiły płody kobiet w II i III trymestrze ciąży (17 – 39.5 tydzień ciąży). Każdy z płodów miał wykonane przynajmniej jedno badanie ultrasonograficzne, podczas którego dokonano oceny długości małżowiny usznej oraz dodatkowo wykonano badanie echokardiograficzne. Z badania w grupie stanowiącej podstawę do opracowania normogramów długości małżowiny usznej wyłączone zostały płody z nieprawidłowościami w zakresie budowy oraz funkcji serca oraz płody z wadami i anomaliami pozasercowymi, a także płody z wadami genetycznymi.

Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna, obrazy oraz nagrania z badań ultrasonograficznych i echokardiograficznych z Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polski w Łodzi w latach 2019-2022. Jako członek Studenckiego Koła Naukowego Zakładu Kardiologii Prenatalnej, uzyskałem zgodę

Promotora oraz Kierownika Zakładu Kardiologii Prenatalnej do przeprowadzenia analizy wybranych danych zgromadzonych w systemie Fetal Pathology Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Tricify Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. W pracy wykorzystałem zanonimizowane dane wprowadzane do bazy danych przez pracowników ICZMP w Łodzi.

Wyniki

Opracowano normogram dla pomiaru długości małżowiny usznej u płodu. Zakres wartości z pomiaru długości ucha płodu wynosił od 10.00 mm do 40.00 mm (średnia wartość: 23.49 mm, SD 6.2 mm) dla II i III trymestru ciąży (17 – 39.5 tydzień ciąży). Analizując siatkę percentylową, wartość 14.00 mm stanowiła 10 percentyl, a wartość 31.00 mm stanowiła 90 percentyl. W grupie płodów ciężarnych w II trymestrze ciąży zakres pomiaru długości ucha płodu wynosił od 10.00 mm do 28.00 mm, przy czym jeżeli rozważamy II trymestr ciąży jako badanie drugiego trymestru, wówczas wartości te mieściły się w zakresie od 18.00 mm do 28.00 mm. Natomiast w grupie płodów kobiet ciężarnych w III trymestrze ciąży wartości te plasowały się w zakresie od 16.00 mm do 40.00 mm. Uzyskano pozytywną korelację pomiędzy wiekiem ciążowym a długością ucha płodu. Na podstawie opracowanych zakresów norm długości małżowiny usznej, wybrano losowo do dalszej analizy płody, u których długość małżowiny usznej plasowała się poniżej i powyżej 50-ego percentyla, około 90-ego percentyla i około 10-ego percentyla. Płody te prezentowały anomalie pozasercowe oraz zaburzenia genetyczne lub pozagenetyczne. W przypadku jednego z badanych płodów, u jednego z rodziców występowała dysplazja małżowin usznych. Płody te przedstawiono na tle wykresu wartości referencyjnych (normogramu). Pomimo nieznacznych odchyłeń od wartości średnich, u 8 płodów z zespołem Downa, wartości pomiaru małżowiny usznej plasowały się w granicach wyznaczonej przeze mnie normy, czyli 10.00 mm do 40.00 mm. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku jednego płodu z zespołem Edwardsa. Pomimo, że wyżej wymienione wady rozwojowe i anomalie mogą mieć wpływ na długość małżowiny usznej, to w niniejszej pracy wykazano, iż pomiar długości małżowiny usznej w tej grupie płodów może mieścić się w opracowanych zakresach normy.

Wnioski

Pomiar długości małżowiny usznej płodu jest możliwy w trakcie badania ultrasonograficznego. Niemniej jednak, jego użyteczność kliniczna w postępowaniu perinatologicznym jest obecnie bardzo ograniczona, gdyż długość małżowiny usznej u płodów z wadami genetycznymi może mieścić się w granicach normy. W związku z tym, na podstawie przeprowadzonej analizy, pomiar małżowiny usznej na tą chwilę nie stanowi istotnego markera.

Znaczenie kliniczne i naukowe

Uzyskanie prawidłowego obrazu małżowiny usznej płodu w badaniu ultrasonograficznym nie wyklucza obecności wady genetycznej. I tak samo w drugą stronę – nieprawidłowości w obrębie ucha nie muszą koniecznie oznaczać wady genetycznej. Jak dotąd w literaturze dokonywano ultrasonograficznej oceny długości małżowiny usznej i opracowania normogramów [208-212] w odniesieniu do wad genetycznych, głównie trisomii 21 chromosomu, gdzie wykazywano, iż małżowina uszna u płodów z zespołem Downa lub zespołem Edwardsa ma mniejszą długość w porównaniu ze zdrowymi płodami [213-216].

Ponadto, odnoszono się do zmian w kształcie i długości małżowiny usznej w przypadku innych wad i malformacji, w tym np. w przebiegu zespołu CHARGE, Nagera, czy FAS [217-236]. W przedstawionej publikacji wykazano, że u płodów z trisomią 21 lub trisomią 18 długość małżowiny usznej może mieścić się w granicach normy. Informacja na temat nieprawidłowości w badaniu małżowiny usznej nie powinna stanowić podstawy do zakładania obecności innych nieprawidłowości rozwojowych u płodu, ale powinna zwiększyć czujność i prowadzić do pogłębienia diagnostyki prenatalnej. Z kolei, to czy ta obserwacja wpłynie w przyszłości na rokowanie u płodów np. z wadami serca może stanowić punkt odniesienia do prowadzenia kolejnych badań i projektów badawczych.

Rozdział 8. Wnioski z prezentowanych publikacji

W zaprezentowanym cyklu publikacji, opracowano normogramy dla wielkości żołądka, pęcherza moczowego, stosunku wielkości żołądka do pęcherza moczowego (S/UB), wymiaru poprzecznego serca (AP), długości stopy, wskaźnika pomiaru serca do długości stopy (AP/F) oraz długości małżowiny usznej dla populacji polskiej. Wykazano, iż w przypadku żołądka, pęcherza moczowego, stosunku wielkości żołądka do pęcherza moczowego (S/UB), szerokości serca (AP) w obrazie 4 jam, długości stopy, wskaźnika pomiaru serca do długości stopy (AP/F) wartości wykraczające poza zakres prawidłowy stanowią podstawę do wysnuwania podejrzenia anomalii i sugerują konieczność albo weryfikacji pomiarów albo przeprowadzenia diagnostyki różnicowej.

Natomiast w przypadku ultrasonograficznej oceny długości małżowiny usznej, udowodniono, iż u płodów z wadą genetyczną pod postacią np. trisomii 21 lub trisomii 18 długość małżowiny usznej może nadal mieścić się w granicach normy.

Opracowane prawidłowe zakresy pomiarowe dla wybranych parametrów położniczych mogą zostać wykorzystane w codziennej praktyce klinicznej ginekologów-położników, perinatologów oraz kardiologów prenatalnych. Wszelkie odstępstwa od opracowanych zakresów norm wymagają zwiększenia czujności oraz pogłębienia diagnostyki prenatalnej w celu zaplanowania odpowiedniego postępowania prenatalnego i postnatalnego.

Zebrany i analizowany materiał pochodzi z Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. Opracowany i przedstawiony cykl publikacji stanowi istotny wkład w rozwój nauki oraz diagnostyki prenatalnej i może być podstawą do przeprowadzenia kolejnych badań i opracowań, w tym projektów naukowych i badawczych.

Rozdział 9. Streszczenie w języku polskim

Ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna w ginekologii, położnictwie, czy kardiologii prenatalnej to już dziś konieczność i codzienność w gabinetach lekarskich. Bez ultrasonografii nie wyobrażamy sobie oceny budowy i fizjologii płodu. Aby jednak móc w prawidłowy sposób ocenić i następnie zinterpretować dobrostan płodu, należy korzystać z wartości referencyjnych dla populacji zdrowych płodów. Ważne jest również, aby korzystać z aktualnych normogramów, stąd istnieje duża potrzeba rozwijania już istniejących. Opracowanie zakresu norm, które będą miały znaczenie kliniczne, wymaga dokładnego wyselekcjonowania zdrowej referencyjnej grupy płodów. Pojęcie „zdrowy” musi odnosić się nie tylko do płodu, ale również do ciężarnej, gdyż jej choroby mogą mieć wpływ na rozwój płodu. Bazując na zebranych i przeanalizowanym materiale z Zakładu Kardiologii Prenatalnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, opracowano wartości referencyjne dla pomiarów wielkości żołądka, pęcherza moczowego, stosunku wielkości żołądka do pęcherza moczowego (S/UB), wymiaru poprzecznego serca (AP), długości stopy, wskaźnika wielkości serca do długości stopy (AP/F) oraz długości małżowiny usznej dla populacji polskiej. Wykazano, iż w przypadku wielkości żołądka, pęcherza moczowego, stosunku wielkości żołądka do pęcherza moczowego (S/UB), wymiaru poprzecznego serca (AP), długości stopy, wskaźnika wielkości serca do długości stopy (AP/F) wartości wykraczające poza zakres prawidłowy stanowią podstawę wysnuwania podejrzenia nieprawidłowości. Natomiast w przypadku ultrasonograficznej oceny długości małżowiny usznej, udowodniono, iż u płodów z wadą genetyczną pod postacią np. trisomii 21 lub trisomii 18 długość małżowiny usznej może nadal mieścić się w granicach normy, zatem ten parametr okazał się mało przydatny do wykrywania anomalii u płodów. Przedstawione w niniejszej rozprawie prawidłowe zakresy referencyjne dla wybranych parametrów położniczych mogą być użyte w codziennej praktyce klinicznej ginekologów-położników, perinatologów oraz kardiologów prenatalnych. Odstępstwa od opracowanych zakresów norm wymagają pogłębienia diagnostyki prenatalnej.

Rozdział 10. Streszczenie w języku angielskim

Selected reference values and morphometric indices in the evaluation of the fetus

Ultrasound prenatal diagnosis in gynecology, obstetrics and prenatal cardiology is now a necessity in doctor's offices. It is impossible to evaluate the anatomy and physiology of the fetus without ultrasound. However, in order to properly evaluate and interpret the well-being of the fetus, reference values for the population of healthy fetuses must be used. It is also important to use up-to-date nomograms, which imposes the need to develop the existing ones. Development of clinically significant normal ranges requires careful selection of a healthy reference group of fetuses. The concept of 'healthy' must refer not only to the fetus, but also to the pregnant woman because her diseases may affect the development of the fetus. Based on the collected and analyzed data from the Department of Prenatal Cardiology of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź, reference values for the measurement of the size of the stomach, urinary bladder, stomach to urinary bladder index (S/UB), transverse heart measurement (AP), foot length, transverse heart measurement to foot length index (AP/F) and auricle length for the Polish population were created. It has been shown that in the case of the measurement of the size of the stomach, urinary bladder, stomach to urinary bladder index (S/UB), transverse heart measurement (AP), foot length, transverse heart measurement to foot length index (AP/F), any values beyond the normal ranges constitute basis for suspecting irregularities. However, in the case of ultrasound assessment of the fetal auricle length, it has been proven that fetuses with genetic conditions such as trisomy 21 or trisomy 18 may still have the length of the auricle within the normal range. As a result, this parameter turned out to be of little use in detecting anomalies in fetuses. The measurement ranges of selected obstetric parameters presented in this dissertation can be used in everyday clinical practice of obstetricians, gynecologists, perinatologists and prenatal cardiologists. Any deviations from the developed normal ranges require an extended prenatal diagnostic evaluation.

Rozdział 11. Wykaz opublikowanych prac

Research paper

Cite as: Witkowski S, Żalinska A, Słodki M, Respondek-Liberska M: Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy. *J Ultrason* 2022; 22: e161–e167. doi: 10.15557/JoU.2022.0026.

Submitted:
03.01.2022
Accepted:
03.03.2022
Published:
11.07.2022

Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy

Sławomir Witkowski^{1,2} , Agnieszka Żalinska^{1,3} , Maciej Słodki¹ ,
Maria Respondek-Liberska¹ 

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

² Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Faculty of Medical Sciences

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Polish Mother Memorial Hospital Research Institute, Lodz

Correspondence: Sławomir Witkowski; e-mail: slawek86@gmail.com

DOI: 10.15557/JoU.2022.0026

Keywords

ureter;
ultrasonography;
urinary tract

Abstract

Aim: The aim of this study was to prepare normograms for the fetal stomach, urinary bladder, and stomach to urinary bladder index in healthy fetuses. **Material and methods:** The study was conducted based on the data extracted from the database of our tertiary center in the years 2016–2019. The study group, comprising 867 fetuses, demonstrated normal biometry and normal heart structure, normal heart function, no extracardiac malformations, and no extracardiac anomalies. The stomach to urinary bladder index was analyzed in the study group. The examinations were performed with the use of the following ultrasound machines: Voluson E10, Philips and Voluson Expert, with convex transabdominal transducers. Linear regression analysis based on Microsoft Excel was used for statistical analysis. **Results:** The average size of the stomach in healthy fetuses between the 14–40th week of gestation was 18 mm (8–40 mm), the average urinary bladder measurement was 17 mm (15–42 mm), and the fetal stomach to urinary bladder index was constant: 1.26 (0.09–3.93). **Conclusions:** The normograms for the stomach, urinary bladder and the stomach to urinary bladder index prepared based on our study group can contribute to an improvement in the accuracy of examination and provide a unified organization of the description of fetuses. These normograms constitute an additional marker for the assessment of fetal condition. A clear disproportion in the size of the urinary bladder and stomach can be helpful in terms of paying more attention to fetuses with untypical features in screening centers.

Introduction

The development of pregnancy affects many organs, including fetal stomach and urinary bladder. Both structures can be easily measured in routine fetal screening. Ultrasound detection of macrosomia is still a challenge, and the commonly used markers often fail to contribute to an accurate assessment of fetal macrosomia. Therefore, a new ultrasound marker is needed to increase the chance of detection of fetal macrosomia prenatally. The normograms regarding the average size of the stomach and urinary bladder, and the stomach to urinary bladder index, which were prepared based on our study group, can contribute to an

improvement of the accuracy of examination and provide a unified organization of the description of fetuses.

Aim

The aims of this study were to analyze the measurement (in mm) of fetal stomach and urinary bladder in healthy fetuses, and to evaluate the stomach to urinary bladder index (S/UB index). Normograms for fetal stomach and urinary bladder as well as S/UB index were prepared to provide reference tables for everyday screening in order to present a unified medical report of fetuses in reference centers for fetal assessment.

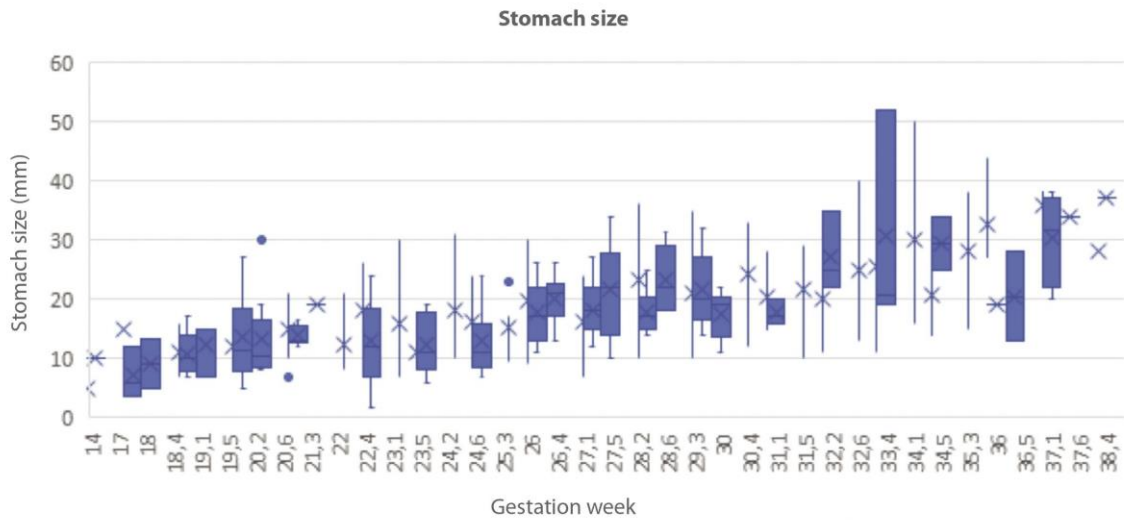


Fig. 1. Measurement of fetal stomach length in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses (normal heart anatomy, no extracardiac malformations, no extracardiac anomalies). Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

Materials and methods

The study was conducted based on the data extracted from the database of our tertiary center, which included fetal ultrasound exams performed in the years 2016–2019. The study group, comprising 867 fetuses, demonstrated normal biometry and normal heart structure (NHA), normal heart function (NHS), no extracardiac malformations (ECM), and no extracardiac anomalies (ECA), and had stomach measurements (in mm) and urinary bladder measurements (in mm). The reference curves for these values were determined based on gestational age.

In addition, the stomach to urinary bladder index was analyzed in the study group.

The examinations were performed with the use of the following ultrasound machines: Voluson E10, Philips and Voluson Expert, with convex transabdominal transducers.

The measurement of the size of the fetal stomach was evaluated in the longitudinal plane, with its longest diameter measured. The same section was applied in the measurement of fetal abdominal circumference (AC) for the purposes of biometry calculation (Fig. 1).

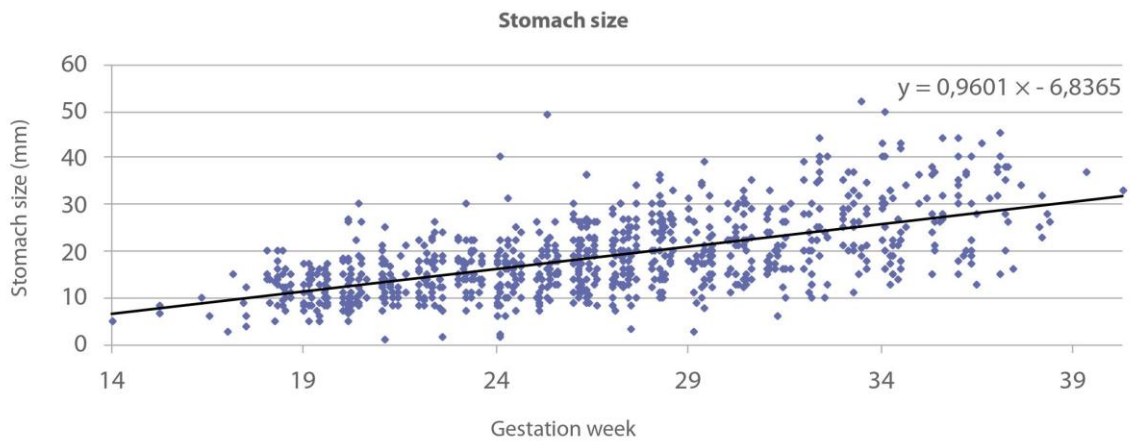


Fig. 2. Measurement of fetal stomach length in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses with a trend line. Figure according to the formula: $y = 0,9601 \times -6,8365$. Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

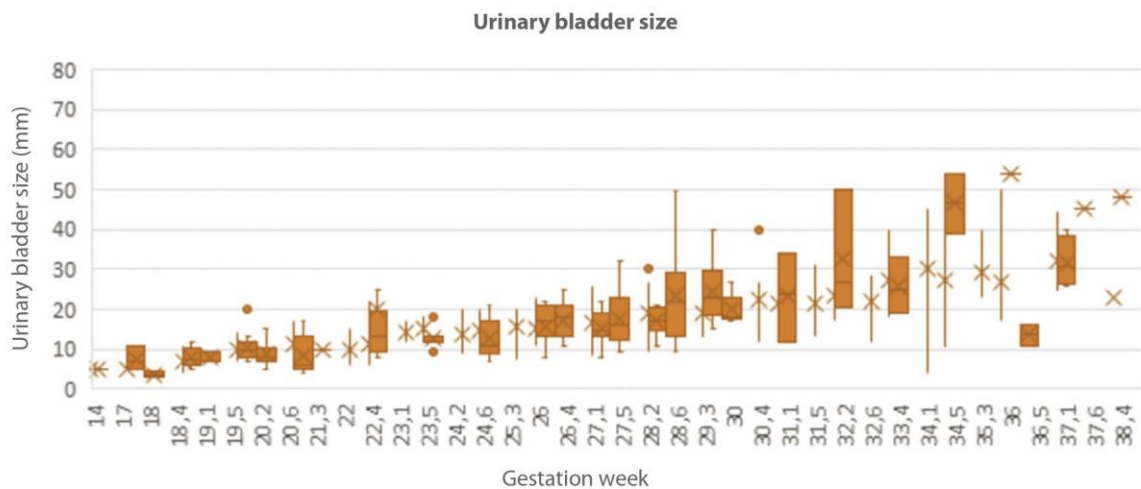


Fig. 3. Measurement of fetal urinary bladder size in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses. Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

The measurement of the size of the fetal urinary bladder was performed based on transverse abdominal scans, taking into account the maximum internal dimension length.

The observation of the fetal stomach and urinary bladder took place at the second and third trimesters, during routine ultrasound screening of fetuses. This is the period of pregnancy when both structures are clearly visible and well-developed and, as a result, can be evaluated quite easily.

Interobserver variability and intraobserver variability were analyzed off line on a group of 10 fetuses, yielding compliance at the level of 100%. Linear regression analysis based on Microsoft Excel was used for statistical analysis.

Results

Measurements of the fetal stomach in mm from 14 to 38.4 weeks into gestation in the study group are presented in Fig. 1 and Fig. 2.

The examination results presented in Fig. 1 and Fig. 2 demonstrate an upward trend in fetal stomach size with the gestational age (in terms of weeks of gestation). The size of the stomach in "healthy" fetuses (with normal biometry, cardiac structure and function, without any extracardiac malformation and extracardiac anomalies observed) during pregnancy from the 14th week of gestation to the 40th week of gestation was on average 18 mm, with the minimum value of 8 mm, maximum value of 40 mm, and median value of 17 mm.

The urinary bladder size measurements in the study group of fetuses without anomalies from 14 to 38.4 weeks into gestation are presented in Fig. 3 and Fig. 4. The analysis

of the data shows that the average urinary bladder measurement was 17 mm, with a minimum value of 15 mm, maximum value of 42 mm, and median value of 15 mm.

Next, the fetal stomach to urinary bladder index was analyzed in the study group (Fig. 5 and Fig. 6).

Correlation between the size of fetal stomach and urinary bladder

Figure 5 shows that the size of the fetal stomach and urinary bladder increases with gestational age in parallel, on a 1:1 basis.

Fetal stomach to urinary bladder index

The analysis shows that the fetal stomach to urinary bladder index during prenatal development is virtually constant and shows a slight tendency to decrease in the 3rd trimester of pregnancy. Assessment of the S/UB index in the study group of fetuses without anomalies in the second and third trimesters of pregnancy shows that the average value of the S/UB index is 1.26, with a minimum value of 0.09, maximum value of 3.93, and median value of 1.14.

All the values presented should be clinically referred to the average values due to the fact that they have the best predictive power for a general assessment of the population of fetuses.

Discussion

In this study, the selection of subjects (fetuses) included mainly fetuses with a gestational age exceeding 18 weeks due to the fact that this is a time when it is easy to visualize

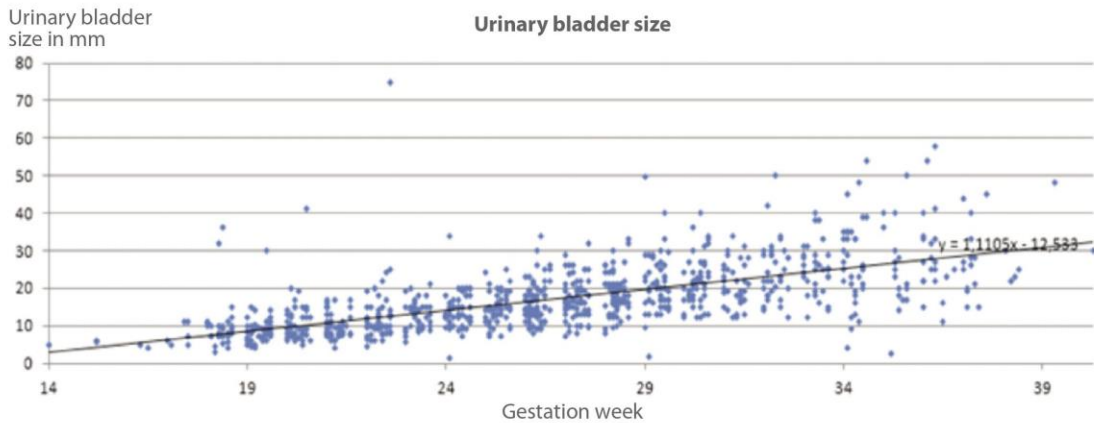


Fig. 4. Measurement of fetal urinary bladder size in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses with a trend line. Figure according to the formula: $y = 1.1105 \times x - 12.533$. Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

the size of the structures examined, and the lack of their visibility may have significant clinical consequences.

Under normal conditions, the fetal stomach is located on the left side of the descending aorta, as is the tip of the heart, which is also typically located on the left, that is on the same side as the stomach^(1,2). The stomach is observed in the ultrasound image as a hypoechoic structure and may be seen from the 9th week of gestation⁽³⁾. The lack of stomach or undersized stomach may be a result of esophageal atresia or esophageal atresia with an esophageal-tracheal fistula⁽⁴⁾. Oversized stomach can be caused by duodenal atresia or small intestinal atresia. Fetal stomach size can also be affected by gestational diabetes⁽⁵⁾. Abnormally small or large stomach can be an ultrasound marker or fetal development anomaly⁽⁶⁾.

The fetal stomach can be visualized in the first trimester of pregnancy and can be a good marker of fetal lateralization. Analysis of stomach location makes it easier to detect dextrocardia or situs inversus⁽⁷⁾. Ultrasound observation of the position of the stomach may be useful in diagnosing diaphragmatic hernia in the fetus^(8–10).

Digestive system defects usually occur in combination with polyhydramnios, which is usually observed at 28 weeks of pregnancy or later, and then an enlarged or abnormally small stomach can be an important marker for the detection and diagnosis of gastrointestinal anomalies.

Despite the good quality of modern ultrasound machines, the visibility and assessment of the esophagus even by an experienced ultrasound specialist is not easy. Assessment by 3D

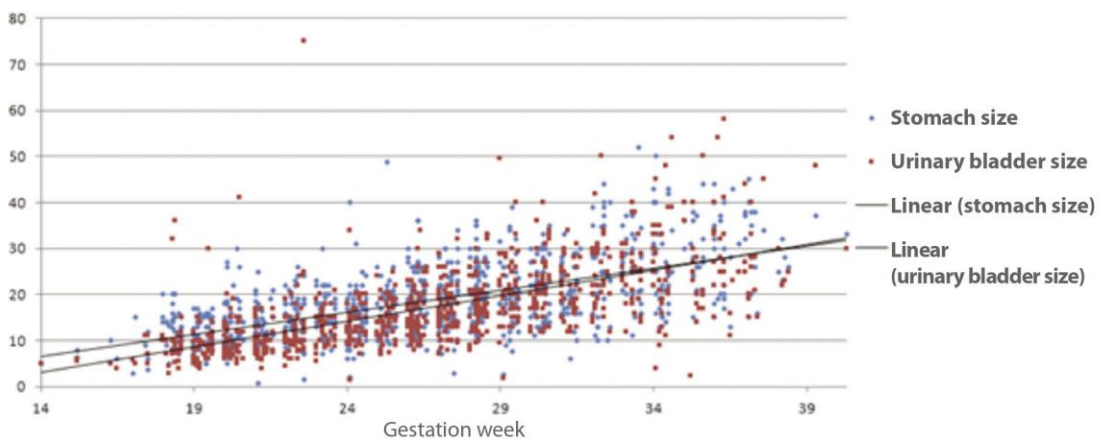


Fig. 5. Comparison of the size of the fetal stomach and urinary bladder in fetuses without anomalies in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses with trend lines. Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

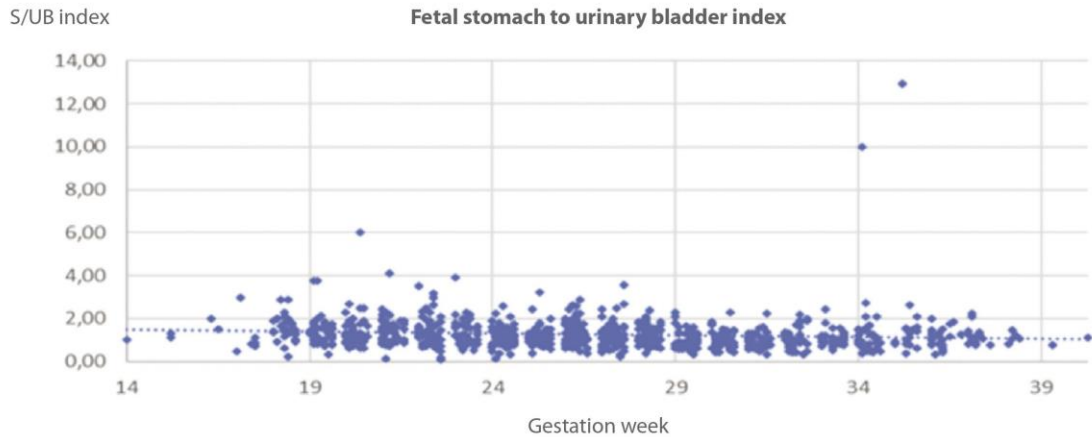


Fig. 6. Ratio of the size of the fetal stomach and urinary bladder in relation to gestational age in a group of 867 healthy fetuses with a trend line. Data obtained from the Department of Prenatal Cardiology of the Polish Mother's Memorial Hospital in Lodz, 2016–2019

ultrasound imaging may be helpful here⁽¹¹⁾. Nevertheless, ultrasound alone does not give a precise answer on the level of obstruction. That is why other examination methods are increasingly used, such as magnetic resonance imaging and amniotic fluid flow analysis, which may be helpful in resolving diagnostic problems⁽¹²⁾.

It is worth quoting one of the studies by Millener *et al.*⁽¹³⁾, which included a study group of 7,200 fetuses. In the study group, there were 31 fetuses with an absent stomach during ultrasound examination after 14 weeks of gestation. This means that sometimes fetal stomach may not be seen on ultrasound scan. "Not all fetuses with a nonvisualized stomach after 19 weeks' gestation have a poor outcome. Not all fetuses with a transiently nonvisualized stomach have a normal outcome"⁽¹³⁾.

We compared our normogram with Goldstein's normogram⁽⁵⁾, which shows measurements of the stomach in 152 fetuses from the 9th week of gestation to the 40th week of gestation. Measurements were performed in three dimensions: anteroposterior, longitudinal, and transverse. A linear increase in stomach size was observed in parallel with the week of gestation. Analyzing the chart presented by Goldstein *et al.*⁽⁵⁾, one sees that in normal pregnancies from the 13th week of pregnancy to the 39th week of pregnancy, the size of the fetal stomach ranges on average from 0.4 cm to 2 cm in the anteroposterior dimension, 0.6 cm to 2.4 cm in the transverse dimension, and 0.9 cm to 4.1 cm in the longitudinal dimension. On average, throughout the entire gestation period, the fetal stomach size ranges from 4 mm to 41 mm.

The measurements obtained in our center are similar to Goldstein's data, but for the purpose of simplification and streamlining of the examination protocol and, above all, with a view to highlighting the importance of stomach visualization, it seems that just one measurement proposed by us for analysis is also a good method.

In the literature, there are also other normograms for fetal stomach assessment, but we did not find one that compared the size of the stomach with the size of the fetal bladder.

The ultrasound measurement of the fetal urinary bladder is another important marker that can be used to diagnose fetal malformations⁽¹⁴⁾. The urinary bladder was located above the transverse plane in most cases and in the median sagittal plane in every case. It was determined that the angle of the bladder did not change, and the mean value of the angle was 151 degrees during the fetal period⁽¹⁵⁾. The urinary bladder was categorized into four different shapes, and the most common shape found during the fetal period was cuboid⁽¹⁶⁾.

With normal fetal development, the size of the urinary bladder should show an upward trend in parallel with subsequent weeks of pregnancy in the second and third trimesters. Based on our data, the average urinary bladder size in the second and third trimesters of pregnancy is between the minimum value of 15 mm and the average value of about 50 mm, and should not exceed 3–4 cm in the third trimester of pregnancy⁽⁷⁾. When comparing the data on the stomach and urinary bladder, it can be concluded that the size of the fetal stomach and urinary bladder increases with gestational age on a 1:1 basis. Any discrepancies in this regard may indicate fetal developmental abnormalities requiring further diagnostic work-up. Ultrasound assessment of the urinary bladder allows the diagnosis of bladder anomalies including bladder agenesis, bladder exstrophy, or ureteral cyst⁽¹⁷⁾.

Ultrasound bladder may be visible from the first trimester of pregnancy. This examination is important because the size of the bladder exceeding 4 cm may point towards a diagnosis of the so-called enlarged bladder, otherwise known as giant bladder. Visualization of such a large bladder may suggest posterior urethral valves (57%), followed by urethral atresia/stenosis (7%), prune belly syndrome (4%), megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS) (1%), and cloacal anomalies (0.7%).

Karyotype anomalies are found in 15% of cases, and include trisomy 18, trisomy 13, and trisomy 21^(9,18,19).

Another important aspect is the assessment of urinary bladder volume. In a study conducted by Fontanella *et al.*⁽¹⁴⁾, urinary bladder volume was assessed in the second and third trimesters of pregnancy. The study showed the volume of the urinary bladder in healthy fetuses to increase slightly in the second trimester in parallel with gestational age, and more intensively from 25 weeks of gestation. At present, fetal urine production can only be measured indirectly by repeated ultrasound assessments of the successively increasing fetal bladder volume, and it is not possible to validate the estimated urine production^(20,21).

Furthermore, the histological analysis of the smooth muscle, collagen, nerves and connective tissue of the developing bladders revealed that there were no gender differences during weeks 13–23 of gestation⁽²²⁾.

When fetal bladder enlargement is diagnosed, structures including the ureters, kidneys and genitals must be carefully examined. The fetus must then be assessed more frequently and evaluated for AFI, as changes in the amount of amniotic fluid in fetuses with abnormally large or small fetal urinary bladder can be life-threatening⁽¹⁵⁾.

When the bladder is repetitively not visible at all, the amount of amniotic fluid can help in making the differential diagnosis. In association with oligo- or anhydramnios, bilateral renal pathology should be suspected (e.g. bilateral multicystic kidney disease, severe bilateral ureteropelvic junction obstruction, bilateral renal agenesis or autosomal recessive polycystic kidney disease). If the amniotic fluid volume is normal, a bladder anomaly should be considered⁽²³⁾.

In turn, the assessment of the S/UB index in fetuses in the second and third trimesters of pregnancy showed the averaged value of 1.26 (with a minimum value of 0.09 and a maximum value of 12.92), with a tendency to a slight decrease in the S/UB index during the third trimester of pregnancy. Atypically low or high values may suggest abnormalities requiring further evaluation to look for structural or functional anomalies.

It is also very important to remember about the correct position of the fetal stomach and fetal heart. Fetal stomach and fetal heart are normally located on the left side, thus providing *situs solitus*. In some cases, though, *situs inversus* can be observed. Therefore, the position of the fetal spine must be correctly assessed

to provide proper interpretation of the position of the fetal heart and stomach⁽²⁴⁾. A deviation from the above normal situation can be dextrocardia, which has a varying incidence in fetuses. A study by Lidia Mikołajczyk, *et al.* shows that *situs inversus* can be a common type of abnormality⁽²⁵⁾.

This paper, including normograms regarding the size of the stomach and urinary bladder, and the stomach to urinary bladder index, prepared based on our study group, can contribute to improving the accuracy of examination and thus enhancing the detection of anomalies. Due to the fact that fetal structures are among the most challenging structures to be visualized and assessed by an ultrasound specialist, in our center we adopted the principle of measuring the size of the stomach and urinary bladder (in mm) in each fetal examination.

Conclusions

The development of pregnancy affects the size of many organs, including fetal stomach and urinary bladder. Both structures can be easily measured in everyday fetal screening. The normograms for the average size of the stomach and urinary bladder, as well as the stomach to urinary bladder index, prepared based on our study group can contribute to an improvement in the accuracy of examination and provide a unified organization of the description of fetuses. These normograms can be applied in daily practice as an additional marker for the assessment of fetal condition and identification of fetuses whose urinary bladder and/or stomach can or cannot be observed in ultrasound examination. A clear disproportion in the size of the urinary bladder and stomach can be helpful in paying more attention to fetuses exhibiting atypical features in screening centers.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Author contributions

Original concept of study: SW. Writing of manuscript: SW. Analysis and interpretation of data: SW. Final acceptance of manuscript: MR-L. Collection, recording and/or compilation of data: SW. Critical review of manuscript: MS, MR-L, AŻ.

References

1. Pretorius DH, Gosink BB, Clautice-Engle T, Leopold GR, Minnick CM: Sonographic evaluation of the fetal stomach: significance of non visualization. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 987–989.
2. Vandenberghe K, De Wolf F: Ultrasonic assessment of fetal stomach function. *Physiology and clinic*. In: Carpenter DA, Robinson DE, Kossoff G (eds.): *Recent Advances in Ultrasound Diagnosis 2*. Excerpta Medica, Amsterdam 1980: 275.
3. Sase M, Asada H, Okuda M, Kato H: Fetal gastric size in normal and abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 467–470.
4. Bovicelli L, Rizzo N, Orsini LF, Pilo G: Prenatal diagnosis and management of fetal gastrointestinal abnormalities. *Semin Perinatalol* 1983; 7: 109–117.
5. Goldstein I, Reece EA, Yarkoni S, Wan M, Green JL, Hobbins JC: Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 641–644.

6. Gross H, Filly A: Potential for a normal stomach stimulate the sonographic „double bubble” sign. *J Can Assoc Radiol* 1982; 33: 39–40.
7. Respondek-Liberska M (ed.): *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych* [in Polish, Prenatal Cardiology for Obstetricians and Pediatric Cardiologists], Czelej 2006.
8. Basta AM, Lusk LA, Keller RL, Filly RA: Fetal stomach position predicts neonatal outcomes in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39: 248–255.
9. Respondek-Liberska M: *Diagnostyka prenatalna USG/ECHO. Wady wymagające interwencji chirurgicznej* [in Polish, Ultrasound Prenatal Diagnoses of Anomalies Required Surgery Interventions], PZWL 2019.
10. Respondek-Liberska M: Prenatal diagnosis of esophageal atresia. In: Śmigiel R, Patkowski D (eds.): *Diagnostyka prenatalna zarośnięcia przełyku. Wrodzone zarośnięcie przełyku* [in Polish, Esophageal Atresia], 2nd ed. Medical University Wrocław Press, Wrocław 2018.
11. Dall'Asta A, Grisolia G, Nanni M, Volpe N, Schera GBL, Frusca T *et al.*: Sonographic demonstration of the fetal esophagus using three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 746–751.
12. Matos APP, de Barros Duarte L, Castro PT, Daltro P, Werner H, Araujo E: Evaluation of the fetal abdomen by magnetic resonance imaging. Part 1: malformations of the abdominal cavity. *Radiol Bras* 2018; 51: 112–118.
13. Millener PB, Anderson NG, Chisholm RJ: Prognostic significance of nonvisualization of the fetal stomach by sonography. *Am J Roentgenol* 1993; 160: 827–830.
14. Fontanella F, Duijn L, Bachini S, Smit R: Reference curves for fetal urinary bladder and renal pelvis volumes in the second and third trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 247.
15. Sulak O, Cankara N, Malas MA, Koyuncu E, Desdicioglu K: Anatomical development of urinary bladder during the fetal period. *Clin Anat* 2008; 21: 683–690.
16. Yee J, Wilcox D: Abnormalities of the fetal bladder. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13: 164–170.
17. Pinette MG, Blackstone J, Wax JR, Cartin A: Enlarged fetal bladder: differential diagnosis and outcomes. *J Clin Ultrasound* 2003; 31: 328–334.
18. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD: Fetal megacystis: a systematic review. *J Pediatr Urol* 2017; 13: 7–15.
19. Leung V, Rasalkar D, Liu J-X, Sreedhar B, Yeung C-K, Chu WW-C: Dynamic ultrasound study on urinary bladder in infants with antenatally detected fetal hydronephrosis. *Pediatr Res* 2010; 67: 440–443.
20. Fägerquist M, Fägerquist U, Oden A, Blomberg SG: Fetal urine production and accuracy when estimating fetal urinary bladder volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 132–139.
21. Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, Campbell S, Nicolaidis KH: Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1264–1266.
22. Favorito LA, Pazos HM, Costa SF, Costa WS, Sampaio FJ: Morphology of the bladder during the second trimester: comparing genders. *J Pediatr Urol* 2014; 10: 1014–1019.
23. Hindryckx A, Catte L: Prenatal diagnosis of congenital renal and urinary tract malformations. *Facts Views Vis Obgyn* 2011; 3: 165–174.
24. Karuga FK, Szmyd B, Respondek-Liberska M: Fetal congenital heart disease and fetal position – are they related? T. 9. *Prenatal Cardiology* 2019; 1.
25. Mikołajczyk L, Respondek-Liberska M, Słodki M: Prenatal dextrocardia: cardiac and extracardiac anomalies in series of 18 cases from a single unit. *Prenat Cardio* 2019; 9: 28–32.

Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy

Sławomir Witkowski^{a,b} , Iwona Strzelecka^c and Maria Respondek-Liberska^{a,c} 

^aDepartment of Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Lodz, Lodz, Poland; ^bMedical Faculty, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland; ^cDepartment of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz, Lodz, Poland

ABSTRACT

Purpose: Fetal macrosomia may have serious effects on both mother and newborn, so it is important to correctly evaluate the fetal weight before delivery. Fetal routine biometry, height of the fundus of uterus, interventricular septal thickness seems to be very good but still not perfect. In our study the relation between fetal biventricular (AP) diameter and fetal foot length was elaborated in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy.

Material and methods: The analyzed group ($n = 423$ fetuses) was divided into 2 subgroups: a control group ($n = 109$ fetuses) with normal biometry, normal heart anatomy and normal cardiac function, no extracardiac malformation, no extracardiac anomalies, gestational age ranged from 17.5 to 37.1 weeks of gestation, born at term with birth weight 3000–3600 g, and a study group ($n = 314$ fetuses) with gestational age 17.5–39.5 weeks. Among the study group there were 20 patients ($n = 20$ fetuses) with macrosomia defined as a neonatal birth weight of greater than or equal to 4000 g. The control group was used to generate normograms on fetal AP, foot length and AP/Foot Index. The Statistica 13.3 and Excel 365 software were used to calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values.

Results: In control group, the mean biventricular fetal heart (AP) measurement was 23 mm (12.9 mm–38 mm), the mean foot length was 43 mm (24 mm–71 mm), and the mean AP/Foot Index was 0.52 (0.40–0.65). The value of the AP/Foot Index in the second trimester of the control group was 0.53, whereas the AP/Foot Index in the third trimester of pregnancy was 0.51. The use of standard fetal biometry resulted in the prediction of macrosomia in 20%, whereas the AP/Foot index in addition to standard fetal biometry enabled the detection of 65% of macrosomia.

Conclusions: The AP/Foot Index higher than 0.52 has greater sensitivity and negative predictive value to detect macrosomia compared to standard ultrasound fetal biometry.

ARTICLE HISTORY

Received 20 January 2022
Revised 29 October 2022
Accepted 16 February 2023

KEYWORDS

Fetal heart biventricular diameter; fetal foot; AP/Foot index; macrosomia; new biometry index

Introduction



Ultrasound examination is a noninvasive tool used for advanced evaluation of the anatomy and function of fetuses [1]. By definition, macrosomia is a fetal or newborn body weight greater than or equal to 4000 g [2]. Nevertheless, some authors argue that macrosomia occurs when the fetal weight assessed by ultrasound or the birth weight of a newborn is 4500 g [3]. A standard ultrasound assessment of the fetal body weight includes the measurement of the abdominal circumference, femur length and fetal head (biparietal diameter and head circumference) [4].

Factors such as previous episodes of fetal macrosomia, maternal obesity, maternal age and height, and

maternal diseases, mainly diabetes, excessive weight gain and prolonged duration of pregnancy may lead to fetal macrosomia [5]. The diagnosis of fetal macrosomia is important to arrange further procedures, including cesarean section to reduce the risk of shoulder dystocia and plexus paralysis [6].

The already used markers for the prediction of fetal weight such as fetal biometry, height of the fundus of uterus and interventricular septal thickness seem to be good but not perfect [7]. There are still fetuses whose weight is underestimated in the 3rd trimester.

Can fetal foot be a good potential diagnostic marker of fetal macrosomia? The size of the heart is considered to be equal to the size of the fist [8], however it is very

CONTACT Witkowski Sławomir  slawek86@gmail.com  Department of Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute in Lodz, Lodz, Poland

© 2023 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

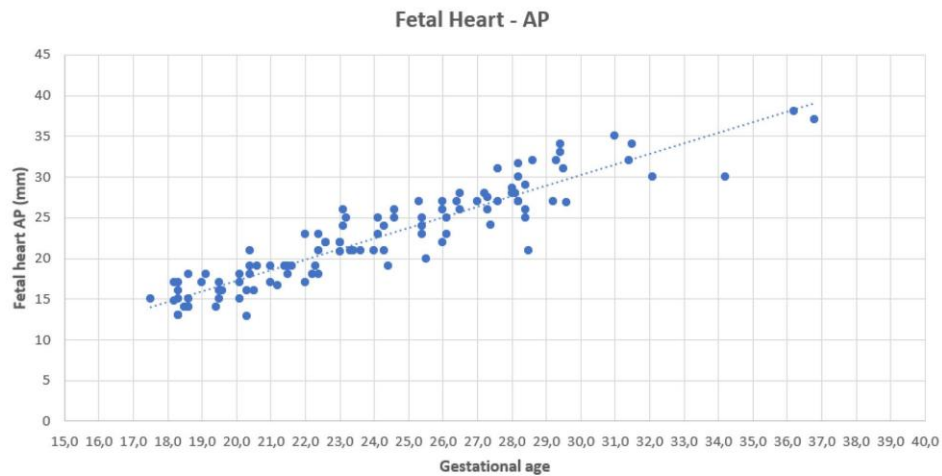


Figure 1. Measurement of fetal heart biventricular diameter (AP) in relation to gestational age in a control group ($n = 109$) of healthy fetuses with Normal Heart Anatomy, no Extracardiac malformations, no Extracardiac anomalies. Data from the Department of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz of 2016–2020. Gestational age in weeks.

difficult to find and measure fetal hand. According to Leonardo Da Vinci, the foot should be two times bigger than the size of the heart [9]. Therefore, the analysis of the AP/Foot Index in healthy fetuses and in cases of macrosomia seems to be reasonable.

Materials and methods

This study focused on the elaboration of a new marker for better prediction of the fetal macrosomia and was performed based on the data retrieved from 2016 to 2020 from our unit computer database (Fetal Pathology of the Medical University of Lodz). The total number of 423 fetuses was divided into 2 groups: a control group ($n = 109$) fetuses who presented normal biometry, normal cardiac anatomy (NHA), normal heart study, normal cardiac function (NHS), no extracardiac malformation (ECM) and no extracardiac anomalies (ECA) and their gestational age ranged from 17.5 weeks to 37.1 weeks of gestation and were born at term with a birth weight of 3000–3600 g. The fetuses were used to generate normal ranges of the fetal AP, foot length and AP/Foot Index. The study group ($n = 314$) had gestational age ranged from 17.5 weeks to 39.5 weeks of gestation and presented normal biometry, normal cardiac anatomy (NHA), normal heart study, normal cardiac function (NHS), no extracardiac malformation (ECM) and no extracardiac anomalies (ECA). Among the study group there were 20 fetuses ($20/314 = 6.4\%$) with macrosomia defined as neonatal birth weight more than or equal to 4000 g. In

this study, the definition of macrosomia as weight greater than or equal to 4000 g was applied.

The ultrasound examinations were performed with the use of the Voluson E10, Philips and Voluson Expert ultrasound machines with convex transabdominal transducers.

The transverse diameter of the heart (AP) was measured in short axis of the fetal chest in the 4-chamber view at end-diastole with the calipers placed on the outer wall of the heart. The results of the AP measurements are presented in Figure 1. The measurements of both AP and fetal foot were performed two times by one ultrasound specialist. This provided a uniform measurement data.

Interobserver and intraobserver variations were not analyzed. The first author (W.S.) performed an analysis of the collected data.

The fetal foot was measured from the most posterior tip of the foot to the end of the first or second toe in the longitudinal plane and the results of the measurements were presented in Figure 2. Heart biventricular diameter (AP in mm) and fetal foot length (foot in mm) were retrieved from the last prenatal ultrasound examination before the delivery in cases having more than one visit. AP to foot index was calculated and presented in Figure 3. The gestational age used to generate all the figures were referred to gestational age evaluated based on fetal biometry.

The data on standard ultrasound biometry included the analysis of the estimated fetal weight, which was

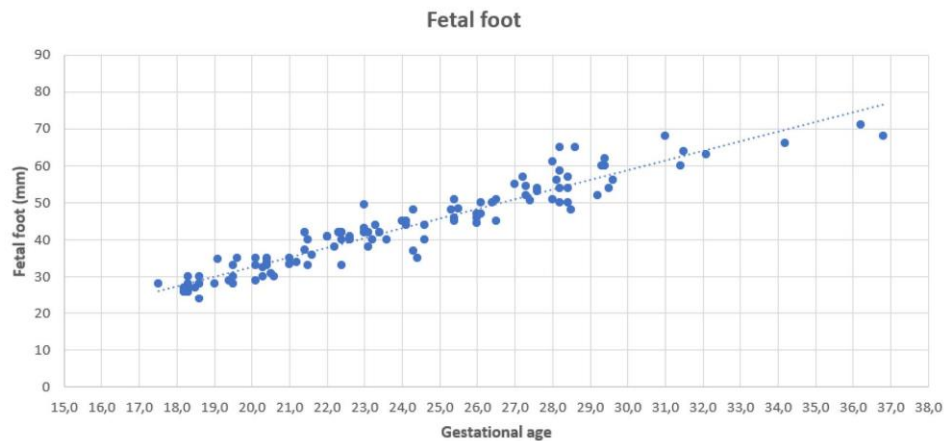


Figure 2. Measurement of fetal foot length in relation to gestational age in a control group of 109 healthy fetuses (Normal Heart Anatomy, no Extracardiac malformations, no Extracardiac anomalies) with a trend line. Data from the Department of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz of 2016–2020. Gestational age in weeks.

obtained by the measurement of the fetal BPD, HC, AC, and FL. The EFW values were automatically calculated by the built-in modules in the ultrasound machine software.

Linear regression analysis was based on Microsoft Statistical analysis. The Statistica 13.3 and Excel 365 software were used to calculate the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

Results

Fetal heart biventricular diameter (AP) in mm from 17.5 week of gestation to 37.1 week of gestation in the control group of healthy fetuses is presented in Figure 1.

The results presented in Figure 1 demonstrate an upward trend in fetal heart biventricular diameter (AP) with the gestational age (in terms of weeks of gestation). The heart diameter (AP) in healthy fetuses (with normal biometry, normal cardiac anatomy and function, without extracardiac malformation and extracardiac anomalies observed) during pregnancy from the 17.5 week of gestation to the 37.1 week of gestation demonstrated the minimum value of 12.9 mm at 17th week of gestation, maximum value of 38 mm at term and the median value was 23 mm.

Measurement of the fetal foot in mm from 17.5 week of gestation to 37.1 week of gestation in the control group of healthy fetuses is presented in Figure 2.

The results presented in Figure 2 demonstrate an upward trend in fetal foot size with the gestational

age (in terms of weeks of gestation). The size of the foot in healthy fetuses (with normal biometry, cardiac structure and function, without extracardiac malformation and extracardiac anomalies observed) during pregnancy from the 17.5 week of gestation to the 37.1 week of gestation was on average 43 mm, with the minimum value of 24 mm at 17th week of gestation, maximum value of 71 mm at term and the median value of 43 mm.

Measurement of the fetal AP to foot index (AP/F index) in mm from 17.5 week of gestation to 37.1 week of gestation in the study group is presented in Figure 3.

The results presented in Figure 3 demonstrate a virtually constant value of the fetal AP to foot index in relation to the gestational age (in terms of weeks of gestation). This index in healthy fetuses (with normal biometry, cardiac structure and function, without extracardiac malformation and extracardiac anomalies observed) during pregnancy from the 17.5 week of gestation to the 37.1 week of gestation demonstrated minimum value of 0.40, maximum value of 0.65 and median and average value of 0.52.

The value of the AP/Foot Index in the second trimester of the control group was 0.53, whereas the AP/Foot Index in the third trimester of pregnancy was 0.51. The value for both the second and third trimester was 0.52.

This value was accepted as a reference value for the analysis of 20 fetuses with macrosomia (Table 1). Based on routine fetal ultrasound biometry only 4

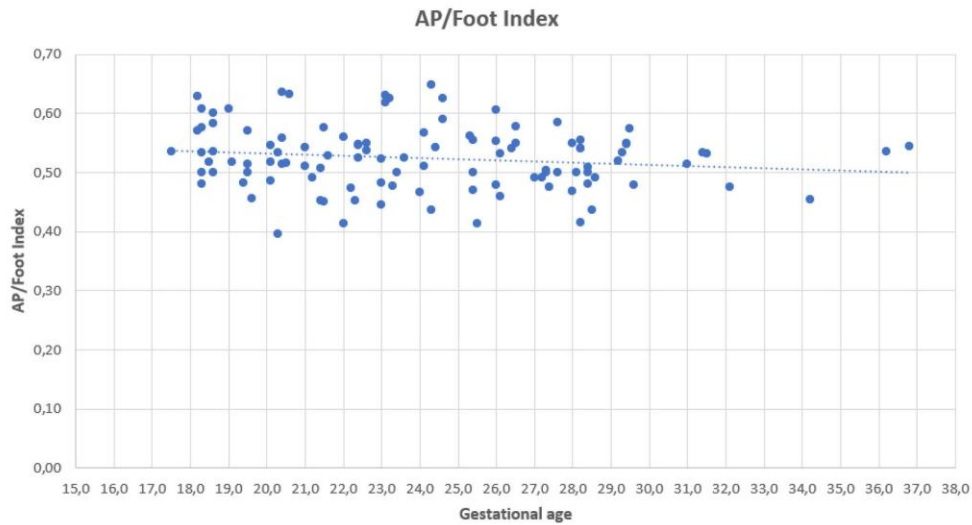


Figure 3. Measurement of the fetal heart AP to foot index (AP/Foot Index) in relation to gestational age in a control group of 109 healthy fetuses (Normal Heart Anatomy, no Extracardiac malformations, no Extracardiac anomalies) with a trend line. Data from the Department of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz of 2016–2020. Gestational age in weeks.

Table 1. Fetuses with a birth weight of more than or equal to 4000g with the AP and foot measurements and the AP/Foot Index calculated and compared with fetal estimated weight based on ultrasound calculations.

Case no.	Fetal age according to LMP	Fetal age according to biometry	Estimated fetal weight based on ultrasound (g)	Fetal heart – AP (mm)	Fetal foot (mm)	AP/Foot Index	Neonatal birth weight (g)
1	33.4	34.5	2639 ± 385	36	74	0.49	4050
2	34.2	35.3	2529 ± 369	42	71	0.59*	4070
3	37.6	39.6	3588 ± 524*	44	68	0.65*	4100
4	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
5	33.1	35.0	2415 ± 353	37	71	0.52	4130
6	37.6	39.2	3664 ± 535*	44	84	0.52	4130
7	31.0	34.2	2239 ± 327	38	65	0.58*	4150
8	33.6	33.0	2126 ± 310	37	74	0.50	4180
9	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
10	35.4	35.0	2802	39	77	0.51	4450
11	35.2	35.4	2724 ± 398	33	60	0.55*	4080
12	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
13	29.5	28.4	2590 ± 38	18	30	0.60*	4000
14	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
15	24.1	23.6	649 ± 95	21	40	0.53*	4010
16	34.4	36.6	1210 ± 177	32,7	51,5	0.63*	4220
17	32.5	36.1	2773	37	78	0.47	4000
18	28.5	27.6	1275 ± 186	31	53	0.58*	4000
19	21.6	22.3	512 ± 75	19	42	0.45	4090
20	27.2	26.5	981 / – 143	28	51	0.55*	4220
Average value				35.52	65.23	0.55	4125
STD				8.40	15.61	0.051	104.76

*Fetuses with the AP/Foot Index > 0.52.

fetuses (20%) were predicted to be macrosomic. Based on the AP/Foot Index, 13 (65%) of fetuses could be predicted as fetal macrosomia.

The fetal AP/Foot Index used for the detection of fetal macrosomia showed 65% of sensitivity and 97.62% of specificity compared to standard biometry, which demonstrated 20% of sensitivity and 94.56% of specificity (Table 2).

The fetuses with a neonatal birth weight of more than or equal to 4000g are presented in Table 1 below.

Discussion

In prenatal ultrasound, it is important to correctly evaluate the fetal weight, and especially to detect fetal

Table 2. Statistical analysis for fetal AP/Foot Index with values exceeding 0.52 compared to LGA fetuses detected based on ultrasound according to fetal biometry.

Factor	Fetal AP/Foot Index \geq 0.52 (%)	LGA in ultrasound exam based on fetal biometry without AP/Foot Index (%)
Sensitivity	65.00	20.00
Specificity	97.62	94.56
Negative predictive value	97.62	94.56
Positive predictive value	65.00	20.00

macrosomia as it may have serious effects on both mother and newborn [1]. Proper diagnosis helps to take appropriate prevention. The already used ultrasound markers for prediction of fetal weight such as fetal biometry, height of the fundus of uterus, amniotic fluid index and interventricular septal thickness seem to be good however insufficient predictors [2–5,7].

Fetal macrosomia may have an effect on the child's obesity in the postnatal life. Fetuses with a weight of 3400–3499 g show a statistically significant increase in the risk of obesity in childhood [10]. According to Oçer et al. when fetal weight in the fetal biometry assessed by ultrasound during prenatal examinations exceeds 3400 g, this value should be considered a cut-off line for suspected fetal macrosomia in patients without diabetes [11]. In patients with diabetes, blood glucose control and the use of targeted treatment may reduce the risk of macrosomia [10–13]. The other very important maternal factors which may lead to the development of macrosomia in fetus include maternal age, BMI, blood pressure, PAPP-A, BhCG and PIGF levels, fetal CRL and uterine artery PI [14]. Recently, some studies have suggested that the analysis of the umbilical vein flow may constitute a useful marker for the prediction of fetal macrosomia [15].

Another very important risk factor for macrosomia is maternal obesity. There is a relationship between maternal BMI and the birth of LGA (large for gestational age) newborn [12]. If the fetus weight is more than 4000 g, there is an increased risk of complications related to delivery. Birth weight of more than 4500 g increases the risk factors for newborns health complications, whereas birth weight of more than 5000 g increases the risk of neonatal death [16].

The measurement of fetal biventricular diameter (AP) is very easy and is clinically important due to the fact that it can help in the assessment of fetal condition [17,18]. The obtained results are generally correlated to gestational age [19]. The minimum value of the fetal heart anterior-posterior (AP) measurement in our research was 12.9 mm and maximum value of AP was 38 mm at term. These values reflect the summary data presented in other studies [20,21].

The size of the heart is considered to be equal to the size of the fist of an adult [8]. According to Leonardo Da Vinci first observation, the foot is much longer than the hand [9], therefore the foot is larger than the heart and probably twice as big as the heart. This paper was aimed at verifying this hypothesis based on our own data.

The measurement of fetal foot length during daily ultrasound examinations is relatively easy and can be an additional useful marker for the evaluation of many conditions related to pregnancy [5,22–24]. It may constitute an additional marker for the assessment of fetal gestational age and thus the weight [6,23,25,26]. The produced tables of measurements of fetal foot and fetal heart AP can constitute reference tables for daily ultrasound practice [11,27,28].

In our study, we presented a new biometric marker that could be used in addition to standard ones to focus on fetuses who might be out of normal weight range [29]. We analyzed the AP/Foot Index in relation to macrosomia in a period from the 15.6 week of gestation because the studied anatomical structures are developed quite well and can be easily observed during ultrasound examination.

The fetal foot was measured from the most posterior tip of the foot to the end of the first or second toe [30,31]. The choice of the toe depended on the length of the toe – we decided to choose the longest one. It was important to provide an appropriate projection and make sure that the foot is not bent or somehow deformed due to the fact that it could affect the results of our index [30,32]. The results obtained in this study confirmed that the measurement of the fetal heart AP and foot and then the calculation of the AP/Foot Index in the second and third trimester of pregnancy seems to have a higher sensitivity and specificity compared to standard ultrasound biometry (ultrasound measurement of fetal BPD, HC, AC, FL). According to the majority of recommendations, including ISUOG, the measurement of fetal length, so far, is not recommended. It is only recommended to visualize fetal upper and lower limbs to make sure that they are present [29]. However, our index, which is relatively simple and easy to obtain, could be used in

daily practice. The main limitation of this study is a small group of patients, which is due to the fact that measurement of the fetal foot is not easy.

Our promising results still require further validation by conducting prospective studies on a larger group of fetuses, probably only in the 3rd trimester to be able to answer the question of how early enough we could detect fetal macrosomia using the Heart/Foot index. As an additional marker to the already existing ones, this index may be a very useful and promising marker for better prediction of fetal macrosomia.

Conclusions

The range of the fetal heart to foot index (AP/Foot Index) was 0.40 (min.)–0.65 (max.) with a median value of 0.52. The inclusion of the fetal heart to foot index, in addition to standard fetal biometry, enabled the detection of 65% of cases of macrosomia.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

Sławomir Witkowski  <http://orcid.org/0000-0001-8684-0446>
 Maria Respondek-Liberska  <http://orcid.org/0000-0003-0238-2172>

References

- [1] Respondek-Liberska M. Sonographic markers of genetic syndromes. *Przegląd Chirurgii Dziecięcej*. 2009; 4(2–3):29–41.
- [2] Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, et al. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014: 640291.
- [3] Bérard J, Dufour P, Vinatier D, et al. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning 100 cases >4500 g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77(1):51–59.
- [4] Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, et al. Fetal weight estimation formulas with head, abdominal, femur, and thigh circumference measurements. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;157(2):410–414. PMID: 3618691.
- [5] Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1986;11:726.
- [6] Degani S, Peleg D, Bahous K, et al. Fetal weight estimation for prediction of fetal macrosomia: does additional clinical and demographic data using pattern recognition algorithm improve detection? *J Prenat Med*. 2008;2(1):1–5.
- [7] Szmyd B, Biedrzycka M, Karuga FF, et al. Interventricular septal thickness as a diagnostic marker of fetal macrosomia. *J Clin Med*. 2021;10(5):1–6.
- [8] Fakoya AOJ, Othoinoyi DA, Marcelle T, et al. The palm-heart diameter: a prospective simple screening tool for identifying heart enlargement. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(7):818–824.
- [9] Smith D. *How to think like Da Vinci*. London: Michael O'Mara Books Limited; 2015.
- [10] Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87(2):134–145.
- [11] Oçer F, Kaleli S, Budak E, et al. Fetal weight estimation and prediction of fetal macrosomia in non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;83(1):47–52.
- [12] Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:964–968.
- [13] Suhonen L, Hiilesmaa V, Kaaja R, et al. Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87:940–945.
- [14] Gasiorowska A, Zawiejska A, Dydowicz P, et al. Maternal factors, ultrasound and placental function parameters in early pregnancy as predictors of birth weight in low-risk populations and among patients with pre-gestational diabetes. *Ginekol Pol*. 2019;90(7): 388–395.
- [15] Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, et al. The added value of umbilical vein flow in predicting fetal macrosomia at 36 weeks of gestation: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(5):900–907.
- [16] Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, et al. Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1372–1378.
- [17] Thakur V, Fouron JC, Mertens L, et al. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol*. 2013;29(7):759–767.
- [18] Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, et al. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1473–1481.
- [19] Gembruch U, Shi C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15(1):20–31.
- [20] Sylwestrzak O, Respondek-Liberska M. Echocardiographic methods of fetal heart size assessment-heart to chest area ratio and transversal heart diameter. *Prenat Cardiol*. 2018;8(1):20–23.
- [21] Respondek M, Respondek A, Huhta JC, et al. 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):185–188.
- [22] Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, et al. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Amer J Obstet Gynecol.* 1987;156:350–355.
- [23] Usta A, Usta CS, Yildiz A, et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2017;26:62.
- [24] Manjunatha B, Nithin M, Sameer S. Cross sectional study to determine gestational age by metrical measurements of foot length. *Egypt J Forensic Sci.* 2012;2:11–17.
- [25] Drey EA, Kang MS, McFarland W, et al. Improving the accuracy of fetal foot length to confirm gestational duration. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):773–778.
- [26] Hern WM. Correlation of fetal age and measurements between 10 and 26 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 1984;63:26–32.
- [27] Geldenhuys E, Coldrey J, Wright C, et al. Fetal foot length at delivery as a tool for determining gestation length in non-macerated stillbirths. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(1):107–112.
- [28] Bogers H, Rifouna MS, Cohen-Overbeek TE, et al. First trimester physiological development of the fetal foot position using three-dimensional ultrasound in virtual reality. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):280–288.
- [29] Recommendations of the Ultrasound Section of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians on ultrasound screening in uncomplicated pregnancy – 2015. DOI: 13.08.2021.
- [30] Stevens K, Elia J, Kaneshiro B, et al. Updating fetal foot length to gestational age references: a chart review of abortion cases from 2012 to 2014. *Contraception.* 2020;101(1):10–13.
- [31] Shalev E, Weiner E, Zuckerman H, et al. Reliability of sonographic measurement of the fetal foot. *J Ultrasound Med.* 1989;8(5):259–262.
- [32] Ermito S, Dinatale A, Carrara S, et al. Prenatal diagnosis of limb abnormalities: role of fetal ultrasonography. *J Prenat Med.* 2009;3(2):18–22.

Article

Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value

Sławomir Witkowski ^{1,2}, Maria Respondek-Liberska ^{1,3}, Rafał Zieliński ^{4,5} and Iwona Strzelecka ^{3,*}

¹ Department of Prenatal Cardiology, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, 93-338 Lodz, Poland; slawek86@gmail.com (S.W.)

² Medical Faculty, Ludwik Rydygier Collegium Medicum Bydgoszcz, 85-067 Bydgoszcz, Poland

³ Department of Diagnoses and Prevention of Fetal Malformations, Medical University of Lodz, 90-419 Lodz, Poland

⁴ Collegium Medicum, Jan Kochanowski University Kielce, 25-369 Kielce, Poland

⁵ Department of Otorhinolaryngology, Provincial Polyclinic Hospital in Kielce, 25-736 Kielce, Poland

* Correspondence: i.j.strzelecka@gmail.com

Abstract: The long-term monitoring of a fetus with genetic and non-genetic anomalies is still a challenge for prenatal medicine. Ultrasound screening must be based on some measurement ranges, which show the trend of development of fetal body parts in a given period of time. One of them is the fetal ear auricle. This study presents an analysis of the fetal ear auricle length in healthy fetuses to establish normal ranges of fetal ear auricle length. The study group included 132 healthy fetuses. The gestational age of healthy fetuses ranged from 17.0 to 39.5 weeks of gestation according to LMP. The range of fetal ear length measurement was 10.00 mm–40.00 mm with an average value of 23.49 mm. In the group of fetuses in the second trimester of pregnancy, the range of fetal ear length measurement was 18.00 mm–28.00 mm, whereas in the group of fetuses in the third trimester of pregnancy, the range was 16.00 mm–40.00 mm. In order to check the usefulness of this parameter, an analysis of this marker in fetuses with extracardiac anomalies, including genetic and non-genetic disorders is shown. The fetal ear measurement can fall within the normal range even if there are some genetic or non-genetic disorders. Therefore, the fetal ear measurement does not provide any diagnostic value in terms of detecting any fetal genetic and non-genetic disorders, which is supported by the analysis of the data provided in this study. Our study has proved that measurement of the fetal ear auricle is possible; however, its clinical usefulness for perinatal management is currently very limited.

Keywords: fetal ear; extracardiac anomalies; ultrasound; prenatal cardiology; fetal anomalies



Citation: Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 3084. <https://doi.org/10.3390/jcm12093084>

Academic Editor: Erich Cosmi

Received: 14 March 2023

Revised: 28 March 2023

Accepted: 20 April 2023

Published: 24 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Extracardiac abnormalities are common in congenital heart diseases as well as in genetic and non-genetic syndromes. Therefore, screening of fetuses is important for the early detection of any syndromes and the appropriate management of these patients. There are many ultrasound markers used for the detection of genetic and non-genetic syndromes [1]. One of them may be the fetal ear auricle. Fetal ear auricle length measurements have already been discussed in the literature in terms of the prediction of aneuploidy, mainly trisomy 21, trisomy 18, triploidy, sex chromosomal abnormalities, and chromosomal abnormalities. These studies showed a shorter ear in fetuses with genetic disorders [2,3]. In this study, the authors aimed to analyze fetal ear auricle length in healthy fetuses to establish normal ranges of fetal ear length in healthy fetuses and use the elaborated normal ranges in reference to a group of fetuses with genetic and non-genetic abnormalities to check if measurement of the fetal ear auricle can constitute a relevant diagnostic marker in this group of fetuses. In order to check the usefulness of this parameter, this study includes an analysis of the measurement of the fetal ear auricle in fetuses with extracardiac anomalies, including genetic and non-genetic disorders.

2. Materials and Methods

This was a single-center analysis of a group of fetuses who had fetal ultrasound examinations at the tertiary center from 2019 to 2022. The information on the fetal ear auricle length was collected from the database of our unit (Fetal Pathology of the Medical University of Lodz). All the healthy fetuses were labeled with normal biometry, normal heart anatomy, and normal cardiac function without any extracardiac malformations or extracardiac anomalies. Gestational age (GA) was calculated based on the last menstrual period (LMP). The gestational age of healthy fetuses ($n = 132$) ranged from 17.0 to 39.5 weeks of gestation according to LMP. The measurements performed did not affect clinical management. We only focused on the analysis and interpretation of the collected data. As a result, approval from the Ethical Committee was not needed. All the patients gave their consent for scientific analyses of their data at our center. The measurement of the fetal ear auricle length was performed by mainly one person at our tertiary center, which made the analysis uniform and correct.

2.1. Exclusions

All the patients with any abnormalities other than extracardiac anomalies, i.e., cardiac anomalies (for instance, isolated polyhydramnion, isolated oligohydramnion, 2-vessel umbilical cord, placentitis, and umbilical cord around the fetal neck) were excluded from the first part of the study.

2.2. Fetal Ultrasound Examinations

The ultrasound examinations were performed with the use of the GE Voluson E8, GE Voluson E10, and Philips iU22 ultrasound machines with convex transabdominal transducers. Fetal ear auricle length was measured from the tip of the helix to the end of the lobe in the longitudinal view. This measurement was performed during a detailed fetal ultrasound evaluation and the value was added to 80% of the unit's database by one physician (MRL).

2.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistica 13.3 and Excel 365 software. Scatter graphs of fetal ear length measurement in healthy fetuses with categorization into the second and third trimester was created. A box plot with minimal, maximal, and median values was created for comparison of the second and third trimesters of pregnancy in healthy fetuses. An additional graph of the median and interquartile range of the fetal ear length in 5 subgroups according to LMP was prepared ($p < 0.05$). The data were normally distributed. The Kruskal–Wallis test was used to analyze the fetal ear length in subgroups according to LMP. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

242 fetuses were selected for this study. For the purpose of establishing normal ranges of fetal ear auricle length in healthy fetuses, 110 fetuses were excluded due to the presence of extracardiac anomalies. The study group included 132 healthy fetuses. The gestational age of healthy fetuses ($n = 132$) ranged from 17.0 to 39.5 weeks of gestation according to LMP.

The study group included fetuses with normal biometry, normal heart anatomy, and normal cardiac function without any extracardiac malformations or extracardiac anomalies. This group was used for the preparation of a graph of normal ranges of fetal ear length (Figure 1).

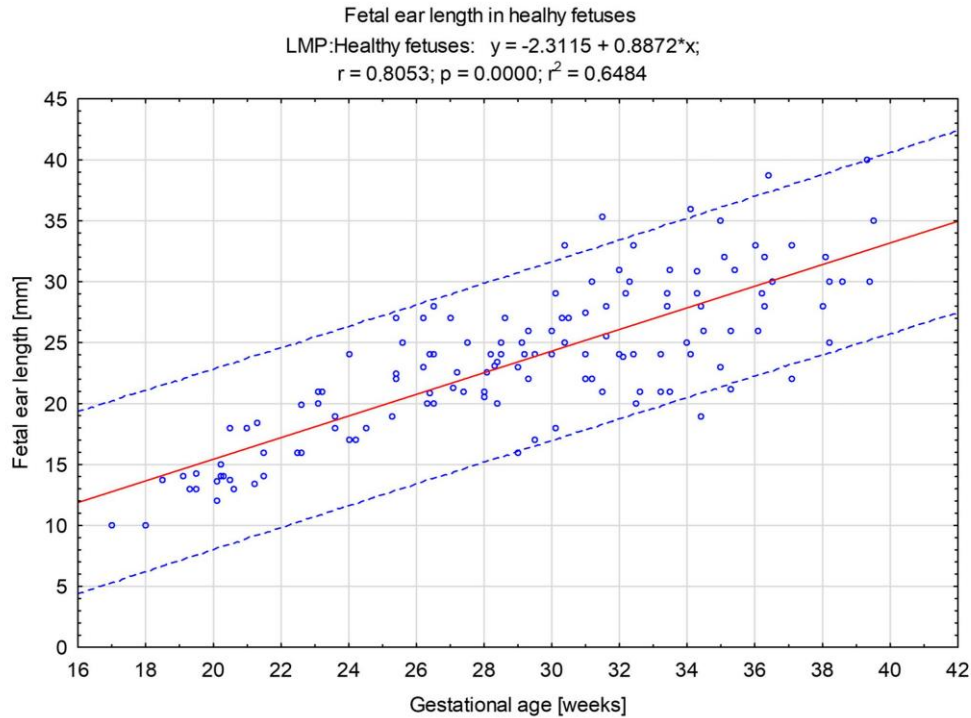


Figure 1. A graph of fetal ear length measurement (in mm) in healthy fetuses ($n = 132$) in relation to the gestational age (in weeks) with trend lines and percentiles. The red line is 50th percentile, whereas the upper blue line is 90th percentile and the lower blue line is 10th percentile.

In the study group, the range of fetal ear length measurement was 10.00–40.00 mm with an average value of 23.49 mm. The length of 14.00 mm constituted the 10th percentile, and the length of 31.00 mm was the 90th percentile. This group of fetuses was divided into the second and third trimesters of pregnancy. In the group of fetuses in the second trimester of pregnancy, the range of fetal ear length measurement was 18.00–28.00 mm, whereas in the group of fetuses in the third trimester of pregnancy, the range was 16.00–40.00 mm (Figure 2). The R-value of 80.53% and R^2 value of 64.84% show a good correlation between gestational age and fetal ear length. The variability of the fetal ear length is determined by the gestational age to a good extent. The median and interquartile ranges of the fetal ear length in healthy fetuses in subgroups according to LMP are presented in Figure 3.

Based on the elaborated normal ranges of fetal ear length in healthy fetuses, some fetuses beyond the normal range of fetal ear length (below and above the 50th percentile, around 90th percentile, and around 10th percentile) were randomly selected for further analysis. These fetuses presented extracardiac anomalies and genetic or non-genetic disorders. In one fetus the parents presented ear dysplasia. These fetuses were shown on the background of a scatter graph (Figure 4) with normal ranges of fetal ear length. A summary of randomly selected fetuses is presented in Table 1 below. Ultrasound examinations of the fetal ear auricle are presented in Figures 6–10, including 2D and 3D examinations and an image of a newborn with ear defects.

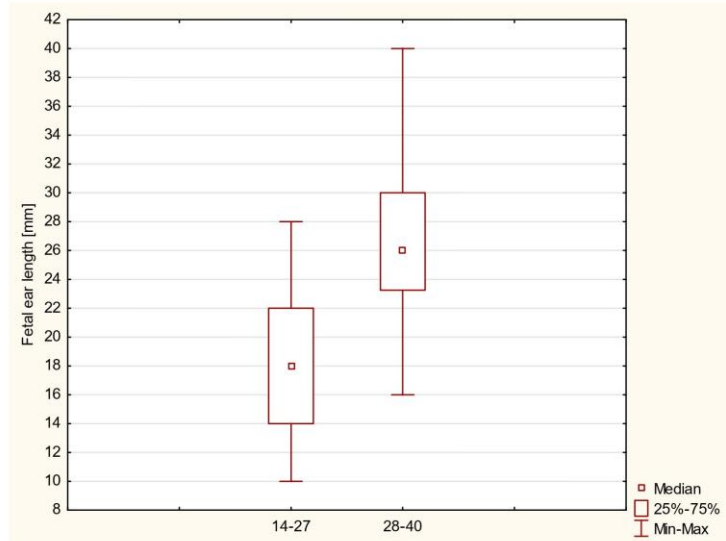


Figure 2. Median and range (with minimum and maximum values) of the fetal ear length in healthy fetuses in the second (14–27 weeks) and third (28–40 weeks) trimesters of pregnancy.

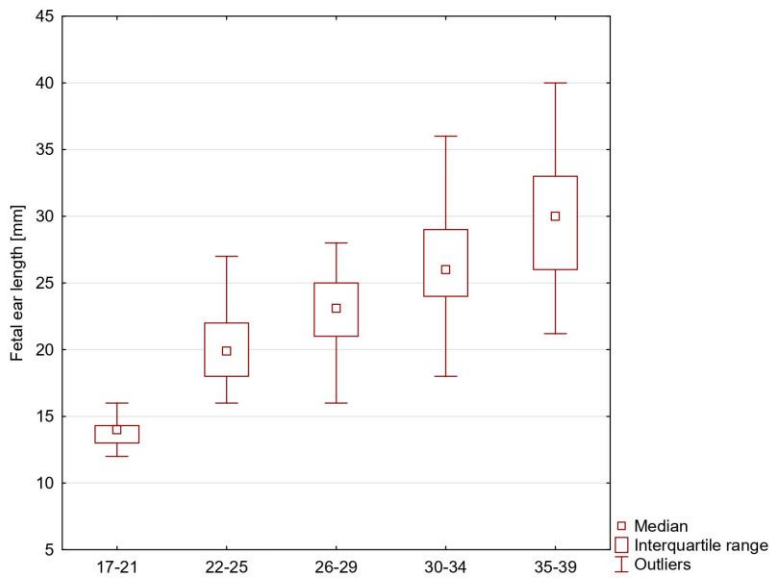


Figure 3. Median and interquartile ranges of the fetal ear length in healthy fetuses in subgroups according to LMP.

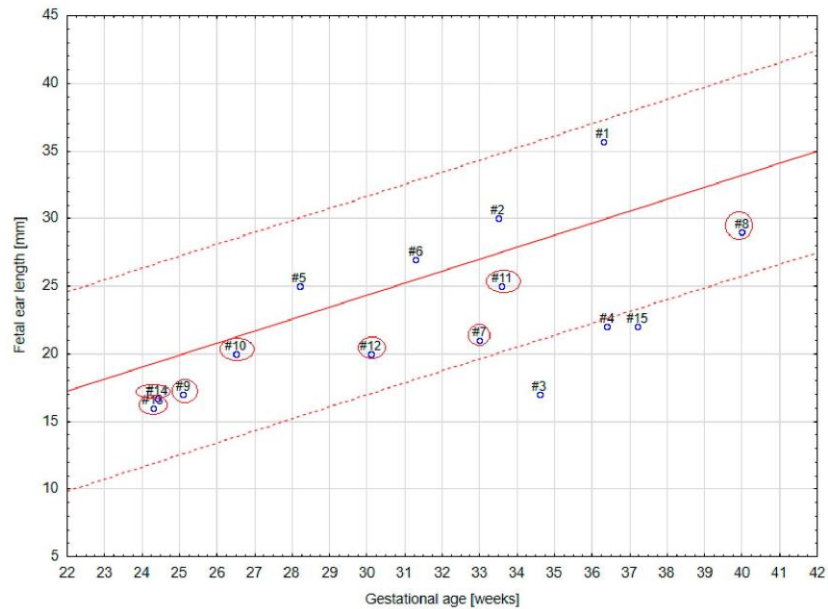


Figure 4. A scatter graph of 15 cases of fetuses from our tertiary center with ear length around the 90th percentile, above and below the 50th percentile, and around and below the 10th percentile on the background of the graph of normal ranges of fetal ear length. Marked with circles are cases of fetuses with Down syndrome.

Table 1. A summary table of randomly selected samples of 15 cases of fetuses with ear length.

Case No.	Fetal Age According to LMP [Weeks]	Fetal Ear Length [mm]	Extracardiac Anomalies and Genetic or Non-Genetic Disorders	Interpretation of Fetal Ear
1	36.3	35.7	Mother with hearing deficiency, father with ear agenesis	Around 90th percentile
2	33.5	30.0	Multicystic dysplastic kidney	Above 50th percentile
3	34.6	17.0	Microcephaly	Around 10th percentile
4	36.4	22.0	Hydrocephalus	Below 50th percentile
5	28.2	25.0	Craniorachischisis, cleft palate with cleft lip, esophageal atresia	Above 50th percentile
6	31.3	27.0	Dandy–Walker syndrome	Above 50th percentile
7	33.0	21.0	Down syndrome	Around 10th percentile
8	40.0	29.0	Down syndrome	Below 50th percentile
9	25.1	17.0	Down syndrome	Below 50th percentile
10	26.5	20.0	Down syndrome	Around 50th percentile
11	33.6	25.0	Down syndrome	Below 50th percentile
12	30.1	20.0	Down syndrome	Around 10th percentile
13	24.3	16.0	Down syndrome	Below 50th percentile
14	24.4	16.7	Down syndrome	Below 50th percentile
15	37.2	22.0	Edwards’ syndrome	Below 10th percentile

Table 1 shows that fetal ear length can be affected by many different extracardiac anomalies as well as genetic and non-genetic disorders. Any discrepancies in the ultrasound measurement of fetal ear length (too large or too small) according to the literature should be a warning sign for an ultrasound specialist of the possibility of occurrence of some other disorders in the fetus and should require further monitoring and diagnosis.

Figure 5 confirms that fetuses with genetic disorders, such as Down syndrome and Edwards syndrome, may have ear lengths below the 50th percentile.

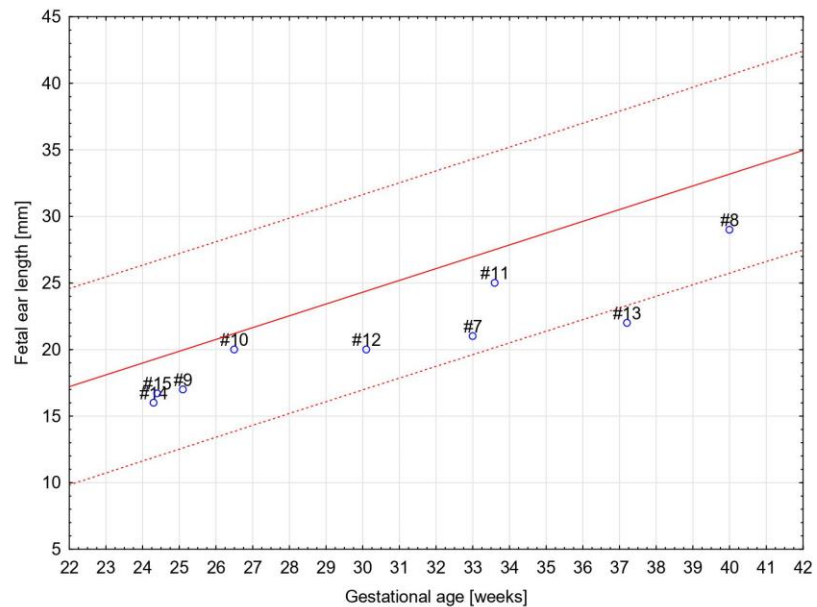


Figure 5. A scatter graph of eight cases of fetuses (#7–#14) from our tertiary center with Down syndrome and one case of a fetus with Edwards syndrome (#15).

4. Discussion

The ear is an anatomical structure which consists of three distinct structures: the inner ear, the middle ear, and the outer ear. During embryogenesis, the ear starts to develop from around the 22nd day of prenatal life and is fully developed by the 18th week of gestation [4]. The fetal external ear shape is similar to an adult, but its prenatal structure may be quite complex, and thus, sometimes difficult to be observed during prenatal ultrasound examination [5]. Embryogenesis is the stage where the external ear is developed. The ear is visualized most often as a hyperechogenic structure in ultrasound examinations and is most often observed in the longitudinal plane [6]. The structure of the fetal ear which is observed during ultrasound examination is the ear auricle in the longitudinal plane. A sample visualization of the fetal ear during a 3D ultrasound examination can be found in Figures 6–10. Visualization of the fetal ear is not quite easy, and it is not recommended in basic screening in obstetrical ultrasound. However, it is possible to observe such an organ in ultrasound examination; therefore, ultrasound specialists may analyze the structure of the fetal ear and measure the fetal ear length. Observation of both ears may be used to compare their structure and shape. In our work, we focused on the analysis and measurement of only one ear after making sure that both ears are present. The choice of left or right ear depended on the position of the fetus and was simply random. The fetal ear can be observed in ultrasound in the second and third trimesters, but the best period of its analysis in terms of any abnormalities and malformations is the second trimester of pregnancy [7–10]. The development of the ear may be affected by

karyotype anomalies and genetic syndromes [11]. The fetal ear length measured during ultrasound examination has already been the subject of some medical articles which focus on the creation of normal ranges of fetal ear length. When analyzing the normal ranges presented in the literature [6,12,13], it can be shown that the ranges are consistent with the normal ranges of the fetal ear length shown in this paper based on the data from our tertiary center. The available literature focuses mainly on the assessment of the fetal ear in terms of aneuploidy, such as trisomy 13, 18, and 21, and finds quite a statistically significant correlation between aneuploidy and smaller ears in fetuses observed in prenatal life [14–18]. According to them, small ears can constitute a useful tool in the prediction of aneuploidy [19]. Abnormally enlarged ears can be a marker of the trisomy 4p syndrome in which a fetus presents ‘a characteristic facial appearance, postnatal growth retardation, severe psychomotor retardation with or without seizures, and microcephaly [20]. Different craniofacial malformations such as auriculocondylar syndrome, which is characteristic of micrognathia, mandibular condyle hypoplasia, and auricular abnormalities, may affect the length of the fetal ear auricle [21]. The other syndromes and anomalies where the fetal face, including the ear, is affected include the Fryns syndrome [22] or the CHARGE syndrome [23,24]. There can be a relationship between the evaluation of the inner ear of the fetus and congenital cytomegalovirus infection [25]. Our study attempted to compare the findings with the data from our center and we managed to conclude that even if the above-mentioned malformations and anomalies can affect the length of the ear, our analysis and presented ranges show that the measurement of the fetal ear in this group of fetuses may fall within our elaborated normal ranges.

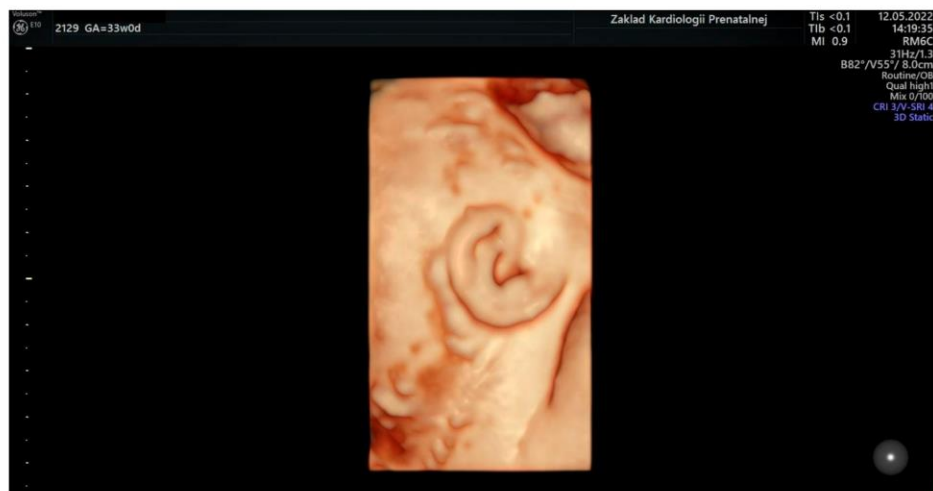


Figure 6. An image of a fetal ear in 3D ultrasound examination. Measurement of the fetal ear at the gestational age of 33 weeks.

There are plenty of possibilities for taking measurements additional to routine fetal biometry, such as fetal stomach and urinary bladder [26].

The aim of our study was to evaluate the usefulness of prenatal measurements of fetal ear length in a tertiary center. The study proves that even though visualization and measurement of the fetal ear are possible, it is very rarely used on a daily basis. The results of this paper suggest that measurement of the fetal ear can be applied in daily practice, but it has a limited practical value as shown in Figure 4.



Figure 7. An image of a fetal ear in 2D ultrasound examination. Measurement of the fetal ear at the gestational age of 30 weeks and 1 day.



Figure 8. An image of a fetal ear in 2D ultrasound examination. Measurement of the fetal ear at the gestational age of 35 weeks and 1 day.

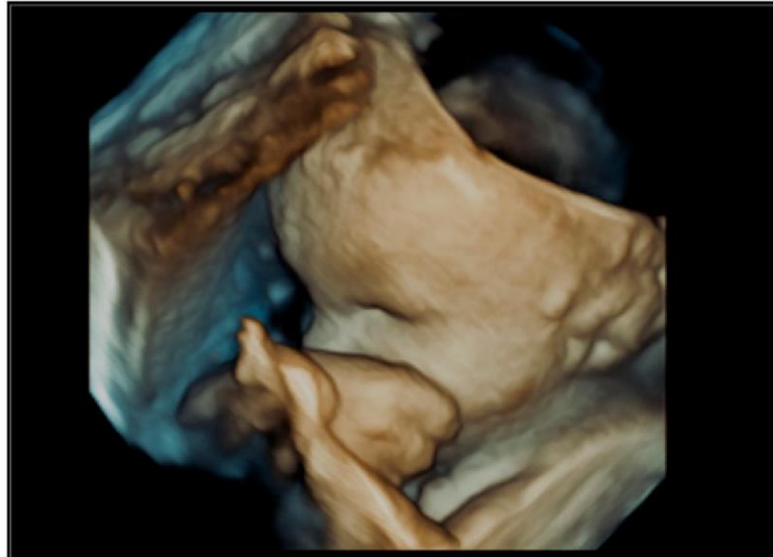


Figure 9. An image of a fetal ear auricle in 3D ultrasound examination at the gestational age of 35 weeks and 1 day. A genetic test of the amniotic fluid: the use of whole genome oligonucleotide microarrays (CytoSure Constitutional v3 (8x60k), Oxford Gene Technology, GRCh37/hg19) with an average resolution of 120 kpz-arr(X,Y)x1,(1-22)x2- No abnormalities were detected.



Figure 10. A postnatal image of an ear auricle from Figure 9. The 2D measurement was within normal range; however, the shape of the ear auricle is grossly abnormal.

The range of fetal ear length measurement in healthy fetuses in the gestational age of 17.0 to 39.5 weeks according to the last menstrual period is 10.00–40.00 mm. In the second trimester of pregnancy, the range of fetal ear length measurement is 18.00–28.00 mm, whereas in the third trimester of pregnancy, the range is 16.00–40.00 mm. The R-value of

80.53% and R^2 value of 64.84% show a good correlation between gestational age and fetal ear length. What must be emphasized is that the fetal ear measurement can fall within the normal range even if there are some genetic or non-genetic disorders. That is why the fetal ear measurement does not provide any diagnostic value in terms of detection of any fetal genetic and non-genetic disorders. A good example is presented in Figure 9 (prenatal imaging) and Figure 10 (postnatal follow-up). This is an example of a newborn with an abnormal shape of the fetal ear auricle even though the newborn does not present any genetic abnormalities, which was confirmed in a genetic test of the amniotic fluid at the 22nd week of pregnancy with the use of the whole genome oligonucleotide microarrays (CytoSure Constitutional v3 (8x60k), Oxford Gene Technology, GRCh37/hg19) with an average resolution of 120 kpz-arr(X,Y)x1,(1-22)x2—correct result (test number: aCGH-PD10038, DNA number: PD10038). The genetic test was performed at a leading genetic clinic in Poland. This confirms our conclusion that fetal ear measurement has no clinical value. Even if fetuses with Down syndrome have a smaller fetal ear [2,3] compared to fetuses without any disorders, in this study, the authors do not support such observations in relation to fetuses with trisomy 21.

It is also important to take into consideration the possibility of visualizing both ears during prenatal ultrasound examination, especially when a parent presents agenesis of one of the ears or both ears. However, the visualization of the ears depends on the fetal head position, and in some cases, it may not be possible to obtain a proper image of the fetal ear or ears. The fetus can be moving all the time during the ultrasound examination, and it can be difficult for some practitioners to correctly measure the fetal ear auricle.

There are some important clinical implications that arise from our study. This can be a time-consuming procedure and, therefore, may not be used on a regular basis in regular examinations. However, in tertiary centers, where a scrutinized diagnosis is needed, it is important to measure all the parts of the fetal body regardless of the time consumed.

A key strength of this paper is that it uses quite a large national dataset of healthy fetuses, based on which a graph of normal ranges was elaborated and a study group was formed, which was thoroughly selected based on complete data about the fetuses and newborns. This study shows that even if a genetic test is performed and its results are correct, the ultrasound measurements and visualizations can demonstrate that some anomalies may still be present. This is in contrast to previous data analyses conducted on a large group of fetuses. As a result, the authors conclude that even if genetic or non-genetic anomalies are present, the measurements of the fetal ear auricle can fall within the normal range.

In spite of having a large database of measurements of fetuses, there are also some limitations that need to be considered. The most important one is a small group of fetuses in the study group. However, this group can be extended for further studies. Another limitation is the fact that ultrasound examination of the fetal ear auricle can be difficult and time-consuming.

5. Conclusions

Our study has proved that measurement of the fetal ear auricle is possible; however, its clinical usefulness for perinatal management is currently very limited.

Author Contributions: Conceptualization, M.R.-L.; Methodology, S.W.; Formal analysis, S.W., M.R.-L., R.Z. and I.S.; Investigation, S.W.; Writing—original draft, S.W.; Writing—review & editing, S.W.; Visualization, S.W.; Supervision, M.R.-L., R.Z. and I.S.; Funding acquisition, I.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The APC was funded by Uniwersytet Medyczny w Łodzi, al. Tadeusza Kościuszki 4, 90-419 Łódź.

Institutional Review Board Statement: Ethical review and approval were waived for this study due to the fact that it is a retrospective analysis of the fetal ear auricle length and the study is not a medical experiment or a clinical research on a patient, which is confirmed by the decision of the Bioethical Commission's Opinion No. RNN/91/23/KE issued on 18 April 2023.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Rosa, R.C.M.; Rosa, R.F.M.; Zen, P.R.G.; Paskulin, G.A. Cardiopatias congênitas e malformações extracardiácas. *Rev. Paul. Pediatr.* **2013**, *31*, 243–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Agathokleous, M.; Chaveeva, P.; Poon, L.C.; Kosinski, P.; Nicolaidis, K. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2013**, *41*, 247–261. [[CrossRef](#)]
- Chitkara, U.; Lee, L.; Oehlert, J.W.; Bloch, D.A.; Holbrook, R.H.; El-Sayed, Y.Y.; Druzin, M.L. Fetal ear length measurement: A useful predictor of aneuploidy? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2002**, *19*, 131–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sadler, T.W. *Embriología Médica*; Walters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins: Barcelona, España, 2010; pp. 321–327.
- Hunter, A.G.; Yotsuyanagi, T. The external ear: More attention to detail may aid syndrome diagnosis and contribute answers to embryological questions. *Am. J. Med. Genet. Part A* **2005**, *135*, 237–250. [[CrossRef](#)]
- Idigo, F.; Ajibo, K.; Anakwue, A.-M.; Nwogu, U.; Robinson, E. Sonographic measurement of ear length among normal fetuses of pregnant Igbo women in port Harcourt, Nigeria. *Afr. Health Sci.* **2021**, *21*, 338–348. [[CrossRef](#)]
- Hatanaka, A.R.; Rolo, L.C.; Mattar, R.; Júnior, E.A.; Nardoza, L.M.M.; Moron, A.F. Reference intervals for fetal ear length between 19 and 24 weeks of pregnancy on 3-dimensional sonography. *J. Ultrasound Med.* **2011**, *30*, 1185–1190. [[CrossRef](#)]
- Chitkara, U.; Lee, L.; El-Sayed, Y.Y.; Holbrook, R.H.J.; Bloch, D.A.; Oehlert, J.W.; Druzin, M.L. Ultrasonographic ear length measurement in normal second- and third-trimester fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2000**, *183*, 230–234. [[CrossRef](#)]
- Dudarewicz, L.; Kaluzewski, B. Prenatal screening for fetal chromosomal abnormalities using ear length and shape as an ultrasound marker. *Experiment* **2001**, *6*, 801–806.
- Zieliński, R.; Respondek-Liberska, M. Craniofacial malformations in prenatal ultrasound evaluation. Literature review. *Ginekol. Pol.* **2013**, *84*, 801–806. [[CrossRef](#)]
- Wei, J.; Ran, S.; Yang, Z.; Lin, Y.; Tang, J.; Ran, H. Prenatal Ultrasound Screening for External Ear Abnormality in the Fetuses. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 357564. [[CrossRef](#)]
- Ozdemir, M.E.; Uzun, I.; Karahasanoglu, A.; Aygun, M.; Akin, H.; Yazicioglu, F. Sonographic Measurement of Fetal Ear Length in Turkish Women with a Normal Pregnancy. *Balk. Med. J.* **2015**, *31*, 302–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Joshi, K.S.; Chawla, C.D.; Karki, S.; Shrestha, N.C. Sonographic Measurement of Fetal Pinna Length in Normal Pregnancies. *Kathmandu Univ. Med. J.* **2012**, *9*, 49–53. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lettieri, L.; Rodis, J.F.; Vintzileos, A.M.; Feeney, L.; Ciarleglio, L.; Craffey, A. Ear length in second-trimester aneuploid fetuses. *Obstet Gynecol.* **1993**, *81*, 57–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shimizu, T.; Salvador, L.; Hughes-Benzie, R.; Dawson, L.; Nimrod, C.; Allanson, J. THE ROLE OF REDUCED EAR SIZE IN THE PRENATAL DETECTION OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES. *Prenat. Diagn.* **1997**, *17*, 545–549. [[CrossRef](#)]
- Summers, A. Prenatal diagnosis for paediatricians. *Paediatr. Child Health* **2003**, *8*, 25–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chang, C.-H.C.; Chang, F.-M.; Yu, C.-H.; Liang, R.-I.; Ko, H.-C.; Chen, H.-Y. Fetal ear assessment and prenatal detection of aneuploidy by the quantitative three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Med. Biol.* **2000**, *26*, 743–749. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ginsberg, N.A.; Cohen, L.; Dungan, J.S.; Concialdi, S.; Mangers, K.; Shulman, L.P. 3-D ultrasound of the fetal ear and fetal autosomal trisomies: A pilot study of a new screening protocol. *Prenat. Diagn.* **2011**, *31*, 311–314. [[CrossRef](#)]
- Sacchini, C.; El-Sheikhah, A.; Cicero, S.; Rembouskos, G.; Nicolaidis, K.H. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2003**, *22*, 460–463. [[CrossRef](#)]
- Gonzalez, C.H.; Sommer, A.; Meisner, L.F.; Elejalde, B.R.; Opitz, J.M.; Francke, U. The trisomy 4p syndrome: Case report and review. *Am. J. Med. Genet.* **1977**, *1*, 137–156. [[CrossRef](#)]
- Liu, X.; Sun, W.; Wang, J.; Chu, G.; He, R.; Zhang, B.; Zhao, Y. Prenatal diagnosis of auriculocondylar syndrome with a novel missense variant of GNAI3: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth* **2021**, *21*, 780. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Slavotinek, A. Fryns Syndrome. In *GeneReviews®[Internet]*; Adam, M.P., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Gripp, K.W., Amemiya, A., Eds.; University of Washington: Seattle, WA, USA, 1993.
- Beger, O.; Koç, T.; Beger, B.; Özalp, H.; Hamzaoglu, V.; Vayisoğlu, Y.; Talas, D.; Olgunus, Z.K. Multiple muscular abnormalities in a fetal cadaver with CHARGE syndrome. *Surg. Radiol. Anat.* **2018**, *41*, 601–605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Traisrisilp, K.; Chankhunaphas, W.; Sittiwangkul, R.; Phokaew, C.; Shotelersuk, V.; Tongsong, T. Prenatal Sonographic Features of CHARGE Syndrome. *Diagnostics* **2021**, *11*, 415. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

25. Gabrielli, L.; Bonasoni, M.P.; Santini, D.; Piccirilli, G.; Chiereghin, A.; Guerra, B.; Landini, M.P.; Capretti, M.G.; Lanari, M.; Lazzarotto, T. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol. Commun.* **2013**, *1*, 63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Witkowski, S.; Żalinska, A.; Ślodki, M.; Respondek-Liberska, M. Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy. *J. Ultrason.* **2022**, *22*, 161–167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Rozdział 12. Opinia Komisji Bioetycznej

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

Rozdział 13. Oświadczenia współautorów

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

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

OŚWIADCZENIE

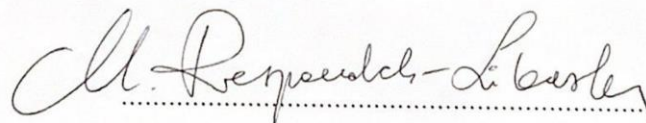
Jako współautor publikacji:

Witkowski S, Żalinska A, Słodki M, Respondek-Liberska M. Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. J Ultrason. 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026

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 20 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



Podpis

Lódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Maciej Słodki

OŚWIADCZENIE

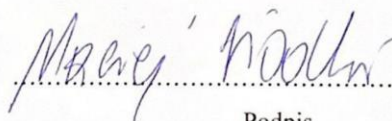
Jako współautor publikacji:

Witkowski S, Żalinska A, Słodki M, Respondek-Liberska M. Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. J Ultrason. 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na krytycznej ocenie treści artykułu.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.


.....

Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

dr n. med. Agnieszka Żalińska

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

Witkowski S, Żalińska A, Słodki M, Respondek-Liberska M. Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. *J Ultrason.* 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na krytycznej ocenie treści artykułu.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.

Agnieszka Żalińska

.....
Podpis

Łódź, 07.09.2023
(miejsce, data)

Sławomir Witkowski

OŚWIADCZENIE

Jako pierwszy autor publikacji:

Witkowski S, Żalinska A, Słodki M, Respondek-Liberska M. Normograms in Prenatal Life of Stomach and Urinary Bladder in the Second and Third Trimesters of Pregnancy. J Ultrason. 2022 Sep 1;22(90):e161-e167. doi: 10.15557/jou.2022.0026

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na przygotowaniu manuskryptu, zebraniu materiału badawczego, wykonaniu analiz, obliczeniu statystycznym oraz interpretacji wyników.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 60 %.

Sławomir Witkowski

.....
Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

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

OŚWIADCZENIE

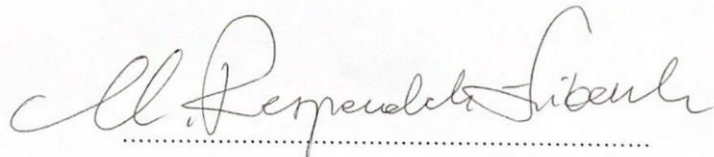
Jako współautor publikacji:

Witkowski S, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183751. doi: 10.1080/14767058.2023.2183751

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 20 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

dr n.o. zdr. Iwona Strzelecka

OŚWIADCZENIE

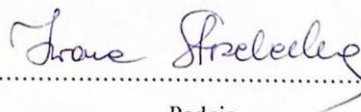
Jako współautor publikacji:

Witkowski S, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183751. doi: 10.1080/14767058.2023.2183751

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na krytycznej ocenie treści artykułu.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



.....
Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

Sławomir Witkowski

OŚWIADCZENIE

Jako pierwszy autor publikacji:

Witkowski S, Strzelecka I, Respondek-Liberska M. Fetal heart biventricular diameter/foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2183751. doi: 10.1080/14767058.2023.2183751

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na przygotowaniu manuskryptu, zebraniu materiału badawczego, wykonaniu analiz, obliczeniu statystycznym oraz interpretacji wyników.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 70 %.

.....*Sławomir Witkowski*.....

Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

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

OŚWIADCZENIE

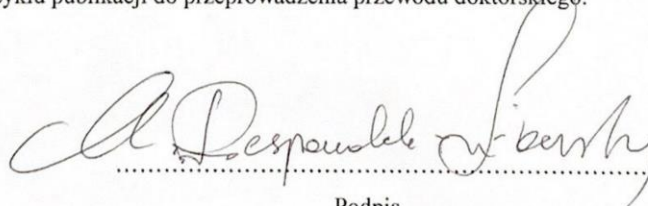
Jako współautor publikacji:

Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. J. Clin. Med. 2023, 12, 3084. <https://doi.org/10.3390/jcm12093084>

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 20 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

Prof. dr hab. n. med. Rafał Zieliński

OŚWIADCZENIE

Jako współautor publikacji:

Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 3084.
<https://doi.org/10.3390/jcm12093084>

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na krytycznej ocenie treści artykułu.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.

Rafał Zieliński

.....
Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

dr n.o. zdr. Iwona Strzelecka

OŚWIADCZENIE

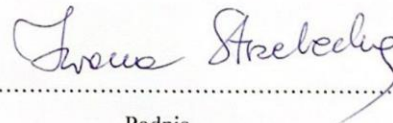
Jako współautor publikacji:

Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. J. Clin. Med. 2023, 12, 3084.
<https://doi.org/10.3390/jcm12093084>

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na krytycznej ocenie treści artykułu.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 10 %.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy przedłożonej przez Sławomira Witkowskiego jako części cyklu publikacji do przeprowadzenia przewodu doktorskiego.



.....
Podpis

Łódź, 07.09.2023

(miejsce, data)

Sławomir Witkowski

OŚWIADCZENIE

Jako pierwszy autor publikacji:

Witkowski, S.; Respondek-Liberska, M.; Zieliński, R.; Strzelecka, I. Measurement of the Fetal Ear Length Has No Clinical Value. J. Clin. Med. 2023, 12, 3084.
<https://doi.org/10.3390/jcm12093084>

oświadczam, iż w wyżej wymienionej pracy mój wkład w powstanie publikacji polegał na przygotowaniu manuskryptu, zebraniu materiału badawczego, wykonaniu analiz, obliczeniu statystycznym oraz interpretacji wyników.

Mój udział w realizacji pracy szacuję na 60 %.

Sławomir Witkowski

.....
Podpis

Rozdział 14. Komentarz do opublikowanych prac w języku angielskim

Normograms in prenatal life of stomach and urinary bladder in the second and third trimesters of pregnancy

Introduction

The first publication of the presented series of publications is an article with elaborated reference ranges for the size of the stomach (S) and urinary bladder (UB) in healthy fetuses. In addition, a new index of the ratio of the stomach measurement to urinary bladder measurement (S/UB) was developed.

The research group included healthy fetuses, i.e. fetuses with normal biometry, normal heart structure, normal cardiac function and without any non-cardiac defects or anomalies. Each fetus underwent at least one ultrasound examination, during which the above-mentioned anatomical structures were assessed and an echocardiographic examination was performed. Fetuses with abnormalities in the structure and function of the heart and fetuses with non-cardiac defects and anomalies were excluded from the study. The study included fetuses of pregnant women in the second and third trimester of pregnancy (14 - 40 weeks of pregnancy).

The research material consisted of medical documentation, images and recordings from ultrasound and echocardiographic examinations at the Department of Prenatal Cardiology of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź in 2016-2019. As a member of the Student Scientific Club of the Department of Prenatal Cardiology, I obtained the consent of the Supervisor and the Head of the Department of Prenatal Cardiology to analyze selected data collected in the Fetal Pathology system of the Medical University of Lodz and the Tricefy system of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź. In my article, I used anonymized data entered into the database by the employees of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź.

Results

The study included 867 fetuses of women in the second and third trimester of pregnancy. The measurement of the urinary bladder was assessed longitudinally, taking

into account the longest diameter of the measurement, whereas the fetal stomach was measured transversely, taking into account the largest measurement from the inside. The range of fetal stomach size between the 14th week of pregnancy and the 40th week of pregnancy was 8 - 40 mm (mean value: 18 mm). The size of the fetal bladder in the period of 14 to 38.4 weeks of pregnancy was 15 - 42 mm (mean value: 17 mm). The research results indicate an increasing tendency in the dimensions of the fetal stomach and urinary bladder with gestational age expressed in weeks. Based on the prepared nomograms, the S/UB index was developed. The S/UB index is an index of the ratio of the size of the stomach (in mm) to the size of the urinary bladder (in mm). The analysis shows that the value of the ratio of the measurement of the fetal stomach to the urinary bladder during prenatal development is practically constant and shows a slight decreasing tendency in the third trimester of pregnancy. The range of the S/UB ratio in the second and third trimester of pregnancy is from 0.09 to 3.93 (mean value: 1.26).

The presented values should be clinically related to average values due to the best predictive value for the general assessment of the fetal population. Any deviations from the above-mentioned values allow the specialist to refer the fetus for an extended examination with a focus on potential developmental defects of the digestive and urinary system in the prenatal period. This may be even more important because urinary bladder defects are usually revealed late, mainly after the 32nd week of pregnancy. The urinary bladder agenesis is a very rare defect that is very easy to miss if fetal bladder measurement is not routinely performed.

Conclusions

As pregnancy progresses, the internal organs of the fetus develop. The stomach and urinary bladder are markers of diseases of the digestive and urinary systems. Both of these structures can be easily measured during fetal screening examinations. Nomograms regarding the average size of the stomach and urinary bladder, as well as the ratio of the size of the stomach to the size of the urinary bladder (S/UB), which was elaborated on the basis of the research group, may contribute to improving the accuracy of the examination and ensure a uniform organization of reporting of fetal examination results. These nomograms can be used in everyday practice as an additional marker for the assessment of the clinical condition of the fetus and identification of those fetuses

whose urinary bladder and/or stomach can or cannot be observed during ultrasound examination.

A clear disproportion in the size of the stomach and/or bladder may be helpful in drawing more attention to those fetuses who show atypical features during screening in obstetrics and gynecology centers and prenatal cardiology centers.

Clinical and scientific significance

Assessment of the size of the stomach and urinary bladder is a basic element of every ultrasound and echocardiographic examination of the fetus. In this article, three elements of the ultrasound examination were analyzed - measurement of the size of the stomach, urinary bladder and the S/UB index value. While measurements of the size of the stomach and urinary bladder have been performed for many years, the S/UB index is a new marker. This is an innovative study that has not yet been published in the literature based on such a large group of fetuses in the Polish population. Moreover, none of the publications include the S/UB index. In the paper by Pekindil G. et al. an index of the ratio of the stomach circumference to the fetal abdominal circumference was elaborated and it was shown that any deviations from the range of 14.8 - 27.03% might suggest anomalies and an unfavorable prognosis for the fetus [96]. In this article, the dimensions of the stomach and urinary bladder showed a positive correlation with gestational age. Although the same observation (positive correlation) with respect to gestational age and stomach size was also made by other authors [5,94,96,100,103,104], the nomograms developed in this publication include up-to-date data for the Polish population. The literature shows a positive correlation between the AFI index and the size of the stomach in the fetus [105] and changes in the shape of the stomach from the 14th week of pregnancy [107]. In this article, the S/UB ratio remained relatively constant in the second and third trimesters of pregnancy, with a slight decrease in the third trimester of pregnancy.

The measurement of the fetal urinary bladder is one of the basic elements of an ultrasound examination. The longitudinal dimension of the urinary bladder increases with gestational age, which is also confirmed by the literature [109-112,115,116,131]. Due to the fact that the S/UB index includes both the measurement of the stomach and the measurement of the urinary bladder in the fetus, any values deviating from the normal values may indicate various anomalies, e.g. esophageal atresia, duodenal atresia,

small intestinal atresia, bladder agenesis, bladder extrophy, ureteral orifice cyst, or posterior urethral valve [109,111,114,117-120,123-130]. This also applies to the visualization of the giant bladder [114,121,122]. It is worth noting that biometric normal ranges in the field of urinary bladder are independent of gender [123]. Any deviations usually constitute a negative prognostic factor, e.g. in fetuses with heart defects [130,131]. It should be noted that the use of an additional marker in the ultrasound assessment of the fetus may allow for a simple selection of fetuses who show atypical features and make it possible to plan an appropriate method of measurement verification as well as prenatal and postnatal management. A good example of ultrasound assessment of the fetal stomach is the comparison of its position in relation to the heart. Both the stomach and the apex of the heart are physiologically located on the left side of the abdomen in the transverse dimension, therefore the stomach is a reference to the position of the heart. As a result, it is possible to distinguish levocardia (normal position of the heart) from dextrocardia (normal variant or pathology).

To sum up, any abnormalities in the size of the stomach, urinary bladder and the index of the size of the stomach to urinary bladder (S/UB) should be an indication to verify the measurements and possibly to refer the patient to a reference center to assess the well-being of the fetus, including the assessment of the fetal heart. Therefore, the S/UB ratio is another element of extended ultrasound fetal biometry.

Fetal heart biventricular diameter / foot length index as a diagnostic marker of fetal macrosomia in the second and third trimester of pregnancy

Introduction

This study focuses on the prediction of macrosomia in newborns based on prenatal ultrasound examination. Therefore, the transverse dimensions of the heart (AP) and the length of the foot (F) of the fetus were analyzed and, based on these data, nomograms were prepared for the AP value and foot length. Moreover, the AP/F index of the ratio of the heart size (AP) to the foot length (F) was elaborated. As far as the AP measurement is concerned, this article is a continuation and update of the paper authored [17] and co-authored [132] by prof. M. Respondek-Liberska.

The research group consisted of fetuses from singleton pregnancies of women in the second and third trimester of pregnancy. Each fetus underwent at least one ultrasound examination, during which the above-mentioned anatomical structures were assessed and an additional echocardiographic examination was performed. Fetuses with abnormalities in the structure and function of the heart and fetuses with non-cardiac defects and anomalies were excluded from the study.

The research material consisted of medical documentation, images and recordings from ultrasound and echocardiographic examinations from the Department of Prenatal Cardiology of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź in 2016-2020. As a member of the Student Scientific Club of the Department of Prenatal Cardiology, I obtained the consent of the Supervisor and the Head of the Department of Prenatal Cardiology to analyze selected data collected in the Fetal Pathology system of the Medical University of Lodz and the Tricefy system of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź. In my article, I used anonymized data entered into the database by the employees of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź.

Results

423 fetuses were included in the study. The analyzed group of fetuses was divided into two subgroups. The first subgroup was a control group of 109 fetuses with normal biometry, normal heart structure, normal cardiac function, and without non-cardiac defects or anomalies. The gestational age of the examined fetuses in the control

group ranged from 17.5 to 37.1 weeks of gestation. Each fetus in this group was born at term with a birth weight of 3000-3600 g. The control group was used to develop a nomogram of the fetal heart AP and fetal foot length. The study group included 314 fetuses of pregnant women at 17.5 - 39.5 weeks of pregnancy. Among the fetuses from the study group, there were 20 fetuses with macrosomia, defined as a newborn's birth weight greater than or equal to 4000 g.

The results presented in this study show an increasing tendency of the transverse diameter (AP) of the fetal heart with gestational age (in terms of weeks of pregnancy). The AP value in healthy fetuses (with normal biometry, normal anatomy and heart function, without observed developmental defects and non-cardiac anomalies) during pregnancy from 17.5 weeks of pregnancy to 37.1 weeks of pregnancy ranged from 12.9 mm at 17 weeks of pregnancy to 38 mm at term (mean value: 23 mm).

Similarly, an increasing trend in the length of the fetal foot with increasing gestational age (in terms of weeks of pregnancy) can be observed. The range of foot length in healthy fetuses (with normal biometry and cardiac structure and function, as well as without non-cardiac congenital defects and non-cardiac anomalies) in the period from 17.5 weeks of pregnancy to 37.1 weeks of pregnancy was from 24 mm in the 17th week of pregnancy to 71 mm at term (mean value: 43mm).

The AP/F index was calculated and a slight decrease in the AP/F index with gestational age (in terms of weeks of pregnancy) was observed. The range of the AP/F index values in healthy fetuses (with normal biometry, heart structure and function, without extracardiac developmental defects and extracardiac abnormalities) from 17.5 weeks of pregnancy to 37.1 weeks of pregnancy was 0.40 - 0.65. The value of the AP/F index in the second trimester of pregnancy was 0.53, whereas in the third trimester - 0.51. The average value for both the second and third trimester of pregnancy was 0.52.

Table 1 below presents the analyzed group of 20 fetuses with macrosomia, defined as a newborn's birth weight greater than or equal to 4000g. The assessment of the estimated fetal weight based on the AP/F index was compiled and compared with the data based on ultrasound biometry which involves the measurement of BPD, HC, AC, and FL. Among the 20 fetuses studied, based on the AP/F index, neonatal macrosomia was detected in 13 cases of fetuses (65%) compared to basic ultrasound biometry, which allowed the prediction of macrosomia only in 4 cases of fetuses (20%).

Table 1. Fetuses with a birth weight of more than or equal to 4000g with the AP and foot measurements and the AP/Foot Index calculated and compared with fetal estimated weight based on ultrasound calculations.

Case no.	Fetal age according to LMP	Fetal age according to biometry	Estimated fetal weight based on ultrasound (g)	Fetal heart – AP (mm)	Fetal foot (mm)	AP/Foot Index	Neonatal birth weight (g)
1	33.4	34.5	2639 ± 385	36	74	0.49	4050
2	34.2	35.3	2529 ± 369	42	71	0.59*	4070
3	37.6	39.6	3588 ± 524*	44	68	0.65*	4100
4	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
5	33.1	35.0	2415 ± 353	37	71	0.52	4130
6	37.6	39.2	3664 ± 535*	44	84	0.52	4130
7	31.0	34.2	2239 ± 327	38	65	0.58*	4150
8	33.6	33.0	2126 ± 310	37	74	0.50	4180
9	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
10	35.4	35.0	2802	39	77	0.51	4450
11	35.2	35.4	2724 ± 398	33	60	0.55*	4080
12	37.3	37.2	3079 ± 425	43	76	0.57*	4190
13	29.5	28.4	2590 ± 38	18	30	0.60*	4000
14	38.5	39.5	4026 ± 588*	43,8	81,5	0.54*	4120
15	24.1	23.6	649 ± 95	21	40	0.53*	4010
16	34.4	36.6	1210 ± 177	32,7	51,5	0.63*	4220
17	32.5	36.1	2773	37	78	0.47	4000
18	28.5	27.6	1275 ± 186	31	53	0.58*	4000
19	21.6	22.3	512 ± 75	19	42	0.45	4090
20	27.2	26.5	981 / – 143	28	51	0.55*	4220
		Average value		35.52	65.23	0.55	4125
		STD		8.40	15.61	0.051	104.76

*Fetuses with the AP/Foot Index > 0.52.

Table 1: Fetuses with a birth weight greater than or equal to 4000 g with measurements of AP, foot length and AP/F index compared to the estimated birth weight of fetuses based on traditional ultrasound biometry which involves the measurement of BPD, HC, AC, and FL.

Conclusions

The range of values of the AP measurement of the fetal heart to the length of the fetal foot (AP/F) in the second and third trimester of pregnancy was 0.40 - 0.60 (mean value: 0.52). The inclusion of the AP/F index in standard fetal biometry enabled the detection of 65% of macrosomia cases. The AP/F index higher than 0.52 has greater sensitivity and negative predictive value in detecting macrosomia compared to standard ultrasound fetal biometry.

Clinical and scientific significance

The measurement of the length of the fetal foot is not an easy task due to the fact that obtaining an appropriate projection of the foot in the ultrasound examination is time-consuming. Nevertheless, it is an additional and useful marker for assessing the newborn's body weight and predicting macrosomia in the newborn if the AP measurement of the fetal heart is taken into account and the AP/F ratio is obtained. The tables of normal values for AP measurements of the fetal heart [17,132] and foot length

[139-145,147] in relation to gestational age, previously prepared by only a few authors, have been updated and elaborated in this publication and constitute up-to-date nomograms for the Polish population and may constitute reference tables in everyday practice of obstetricians, gynecologists and prenatal cardiologists.

In Campbell J. et al. fetal foot length was used to develop the ratio of femur length to foot length. This ratio appears to be important in differentiating fetuses with dysplastic limb reduction from those whose limbs are short due to other factors or due to IUGR [148]. Foot length was also assessed in SGA and LGA fetuses - it was shown that in fetuses with SGA the foot length is smaller compared to the control group, whereas in fetuses with LGA the foot length is greater [152,153].

The foot length measurement was also analyzed for the clubfoot defect - this study showed that this defect led to simultaneous widening and shortening of the foot [156]. It does not matter whether the left or right foot is measured as the differences are not statistically significant [158]. However, none of the authors in the available literature assessed the foot length and AP measurement of the fetal heart in relation to the expected birth weight of the fetus. The results obtained in this article confirmed that the measurement of the fetal heart's AP and foot length with the establishment of the AP/F index in the second and third trimester of pregnancy has higher sensitivity and specificity compared to standard ultrasound biometry (which includes the measurement of BPD, HC, AC, FL).

Proper assessment of the fetal weight based on ultrasound examination is important because birth weight above 4000g increases the risk of birth complications, birth weight above 4500g increases the risk of health complications for the newborn, and birth weight above 5000g increases the risk of perinatal death and neonatal death [159-163]

There are many factors that may contribute to macrosomia in the fetus. The most common ones include previous deliveries of macrosomic fetuses, age and height of the pregnant woman, diseases of the pregnant woman, of which the most important is diabetes in pregnancy, excessive weight gain during pregnancy or prolonged pregnancy period [164-183]. In the case of diabetes in pregnancy, fetuses are usually larger, therefore precise assessment of fetal weight is important due to possible complications in this group of patients [184-189]. Therefore, numerous attempts have been made to predict macrosomia in the fetus, including the use of flow velocities through the umbilical artery, and it has been shown that in macrosomic fetuses of pregnant women

with gestational diabetes, the PI value in the umbilical artery is lower compared to fetuses of pregnant women without diabetes [190]. Moreover, some attention was paid to a higher volume of the amniotic fluid (AFI) in fetuses with diabetes in pregnant women [192]. Numerous other attempts have been made to predict macrosomia in fetuses and such parameters as the C-peptide concentration, ROC curve, interventricular septum thickness, and abdominal circumference were analyzed [193-205].

Current guidelines do not recommend measuring fetal foot length, however visualization of the fetal upper and lower limbs is recommended to ensure their presence. The elaborated AP/F index, which is relatively simple and easy to calculate, can be used in everyday medical practice as an extended marker of basic fetal biometry. It is important to remember that biometry is subject to a large estimation error, especially in the third trimester of pregnancy and especially in macrosomic fetuses [205]. With this ultrasonographic marker, it is possible to predict macrosomia in the fetus in the third trimester of pregnancy and/or the newborn, which may help in making decisions regarding the method of delivery and/or termination of pregnancy. Appropriate birth planning is important for the health of the newborn, the woman giving birth, and the work of the obstetrician.

Measurement of the fetal ear length has no clinical value

Introduction

Extracardiac abnormalities occur frequently in congenital heart defects, as well as in genetic and non-genetic syndromes. Therefore, more and more sensitive ultrasound markers are being sought to predict the well-being of the fetus and newborn as accurately as possible. One such marker appears to be the fetal ear auricle. Measurements of the length of the fetal ear auricle have already been presented in the literature in terms of predicting aneuploidy, mainly trisomy 21. In this article, the fetal ear auricle length in fetuses was analyzed in order to prepare nomograms. Then, these data was used to analyze a group of fetuses with genetic and non-genetic abnormalities. The aim of this study was to find if the measurement of the fetal ear auricle could be an important diagnostic marker in this group of fetuses.

The study group included fetuses of women in the second and third trimester of pregnancy (17 - 39.5 weeks of pregnancy). Each fetus underwent at least one ultrasound examination, during which the length of the fetal ear auricle was evaluated and an additional echocardiographic examination was performed. Fetuses with abnormalities in the structure and function of the heart, as well as fetuses with non-cardiac defects and anomalies and genetic defects were excluded from the study.

The study material included medical documentation, images and recordings from ultrasound and echocardiographic examinations from the Department of Prenatal Cardiology of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź in 2019-2022. As a member of the Student Scientific Club of the Department of Prenatal Cardiology, I obtained the consent of the Supervisor and the Head of the Department of Prenatal Cardiology to analyze selected data collected in the Fetal Pathology system of the Medical University of Lodz and the Tricefy system of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź. In my article, I used anonymized data entered into the database by the employees of the Institute of the Polish Mother's Health Center in Łódź.

Results

A nomogram of the measurement of the length of the fetal ear auricle was prepared. The normal range of the fetal ear auricle length was 10.00 mm - 40.00 mm

(mean value: 23.49 mm) for the second and third trimester of pregnancy (17 - 39.5 weeks of pregnancy). The value of 14.00 mm constituted the 10th percentile, whereas the value of 31.00 mm constituted the 90th percentile. In the group of fetuses of women in the second trimester of pregnancy, the range of fetal ear length measurement was from 10.00 mm to 28.00 mm, however if we consider the second trimester of pregnancy as the second trimester examination, these values ranged from 18.00 mm to 28.00 mm. In the group of fetuses from pregnant women in the third trimester, the range was 16.00 mm - 40.00 mm. A positive correlation was obtained between gestational age and fetal ear auricle length. Based on the elaborated normal ranges of the fetal ear length, fetuses whose auricle length was below and above the 50th percentile, around the 90th percentile and around the 10th percentile were randomly selected for further analysis. These fetuses presented extracardiac anomalies and genetic or non-genetic disorders. In the case of one of the examined fetuses, one of the parents presented ear dysplasia. These fetuses were shown against the background of a chart of reference values (nomogram). Despite slight deviations from the average values, in 8 fetuses with the Down syndrome, the auricle measurement values were found within the elaborated normal ranges, i.e. 10.00 mm to 40.00 mm. A similar situation occurred in the case of one fetus with the Edwards syndrome. Although the above-mentioned developmental defects and anomalies may affect the length of the auricle, this study demonstrates that the measurement of the ear auricle length in this group of fetuses may be within the developed normal ranges.

Conclusions

The measurement of the length of the fetal auricle is possible during an ultrasound examination. Nevertheless, its clinical usefulness in perinatal management is currently very limited due to the fact that the length of the auricle in fetuses with genetic defects may be found within normal ranges. Therefore, based on the analysis performed, the measurement of the fetal ear auricle is not a significant marker.

Clinical and scientific significance

Obtaining a normal image of the fetal ear in an ultrasound examination does not exclude the presence of a genetic defect. Also, any ear abnormalities may not necessarily result from a genetic defect. So far, the literature in this area has been

focused on the ultrasound assessment of the length of the fetal auricle and development of nomograms [208-212] in relation to genetic defects, mainly trisomy 21. It can be found that the auricle in fetuses with the Down syndrome or the Edwards syndrome is shorter compared to healthy fetuses [213-216].

In addition, the literature related the shape and length of the auricle with different defects and malformations, including the CHARGE syndrome, Nager syndrome, or FAS [217-236]. The presented article shows that in fetuses with trisomy 21 or trisomy 18 the length of the auricle may be within normal ranges. Any information about abnormalities in the fetal ear auricle included in the examination report should not constitute a basis for assuming the presence of other developmental abnormalities in the fetus but should increase attention and result in an extended prenatal diagnostic evaluation. However, if we want to know if this observation will affect the prognosis of fetuses with, for example, heart defects, further research must be conducted.

Rozdział 15. Wykaz piśmiennictwa

1. Campbell S. A short history of sonography in obstetrics and gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(3):213-29. PMID: 24753947; PMCID: PMC3987368.
2. Avni FE, Cos T, Cassart M, Massez A, Donner C, Ismaili K, Hall M. Evolution of fetal ultrasonography. *Eur Radiol.* 2007 Feb;17(2):419-31. doi: 10.1007/s00330-006-0307-1. Epub 2006 May 30. PMID: 16733679.
3. Abramowicz JS, Kossoff G, Marsal K, Ter Haar G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology Bioeffects and Safety Committee. Executive Board of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003). *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jan;21(1):100. doi: 10.1002/uog.36. PMID: 12528176.
4. Winsberg F. Echocardiography of the fetal and newborn heart. *Invest Radiol.* 1972 May-Jun;7(3):152-8.
5. Respondek-Liberska M. *Kardiologia prenatalna dla położników i kardiologów dziecięcych.* Czelej, Lublin, 2006.
6. Respondek-Liberska M: Diagnostyka prenatalna USG/ECHO. Wady wymagające interwencji chirurgicznej [in Polish, Ultrasound Prenatal Diagnoses of Anomalies Required Surgery Interventions]. PZWL 2018.
7. Respondek-Liberska M: Diagnostyka prenatalna USG/ECHO. Zmiany czynnościowe w układzie krążenia płodu. PZWL 2019.
8. Respondek-Liberska M: Wady serca płodu. Diagnostyka i postępowanie. PZWL 2022.
9. 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. doi: 10.1159/000494838. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30612128.

10. 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. doi: 10.1002/uog.23127. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Nov;58(5):788. PMID: 32959925.
11. Bhat AH, Corbett V, Carpenter N, Liu N, Liu R, Wu A, Hopkins G, Sohaey R, Winkler C, Sahn CS, Sovinsky V, Li X, Sahn DJ. Fetal ventricular mass determination on three-dimensional echocardiography: studies in normal fetuses and validation experiments. *Circulation.* 2004 Aug 31;110(9):1054-60. doi: 10.1161/01.CIR.0000139848.33468.22. Epub 2004 Aug 23. PMID: 15326076.
12. Sompagdee N, Anuwutnavin S, Burapasikarin C, Ruangvutilert P, Thongkloung P. Nomograms of fetal cardiothoracic ratio from 17 to 37 weeks' gestation as assessed by three different measurement techniques and their correlation with gestational age. *Prenat Diagn.* 2021 Dec;41(13):1658-1667. doi: 10.1002/pd.6057. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34647342.
13. 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. doi: 10.1002/uog.2597. PMID: 16254878.
14. Luewan S, Srisupundit K, Tongprasert F, Traisrisilp 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. doi: 10.1002/jum.15128. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31512764.
15. Gabbay-Benziv R, Turan OM, Harman C, Turan S. Nomograms for Fetal Cardiac Ventricular Width and Right-to-Left Ventricular Ratio. *J Ultrasound Med.* 2015 Nov;34(11):2049-55. doi: 10.7863/ultra.14.10022. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26446818.
16. Messing B, Cohen SM, Valsky DV, Rosenak D, Hochner-Celnikier D, Savchev S, Yagel S. Fetal cardiac ventricle volumetry in the second half of gestation assessed

- by 4D ultrasound using STIC combined with inversion mode. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Aug;30(2):142-51. doi: 10.1002/uog.4036. PMID: 17566143.
17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Hatab MR, Kamourieh SW, Twickler DM. MR volume of the fetal cerebellum in relation to growth. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Apr;27(4):840-5. doi: 10.1002/jmri.21290. PMID: 18302203.

25. Smith PA, Johansson D, Tzannatos C, Campbell S. Prenatal measurement of the fetal cerebellum and cisterna cerebellomedullaris by ultrasound. *Prenat Diagn.* 1986 Mar-Apr;6(2):133-41. doi: 10.1002/pd.1970060209. PMID: 3517844.
26. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Lashley S, Kontopoulos EV, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter nomogram in singleton gestations with special emphasis in the third trimester: a comparison with previously published nomograms. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Oct;189(4):1021-5. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00894-9. PMID: 14586348.
27. Manzo L, Orlandi G, Gabrielli O, Toscano P, Di Lella E, Lettieri A, Mazzarelli LL, Sica G, Di Meglio L, Di Meglio L, Ruffo G, Sica C, Gulino FA, Incognito GG, Tuscano A, Giorno A, Di Meglio A. Fetal Cerebellar Area: Ultrasound Reference Ranges at 13-39 Weeks of Gestation. *J Clin Med.* 2023 Jun 16;12(12):4080. doi: 10.3390/jcm12124080. PMID: 37373772; PMCID: PMC10299055.
28. Alpay V, Davutoglu EA, Kaymak D, Madazli R. Establishment of nomograms for fetal vermis and brainstem structures in the midsagittal cranial plane by ultrasonography. *J Clin Ultrasound.* 2021 Nov;49(9):947-955. doi: 10.1002/jcu.23053. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34363244.
29. Zalel Y, Seidman DS, Brand N, Lipitz S, Achiron R. The development of the fetal vermis: an in-utero sonographic evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Feb;19(2):136-9. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00621.x. PMID: 11876804.
30. Xi Y, Brown E, Bailey A, Twickler DM. MR imaging of the fetal cerebellar vermis: Biometric predictors of adverse neurologic outcome. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Nov;44(5):1284-1292. doi: 10.1002/jmri.25270. Epub 2016 Apr 18. PMID: 27086739.
31. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Krajden K, Lev D, Cohen-Sacher B, Bar J, Malinger G. The fetal vermis, pons and brainstem: normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 May;26(8):757-62. doi: 10.3109/14767058.2012.755508. Epub 2013 Jan 13. PMID: 23211125.

32. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Pezzullo JC, Osho JA, Abulafia O. Nomograms of the axial fetal cerebellar hemisphere circumference and area throughout gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jan;29(1):32-37. doi: 10.1002/uog.3879. PMID: 17171631.
33. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement for prediction of gestational age at the extremes of fetal growth. *J Ultrasound Med.* 2007 Sep;26(9):1167-71; quiz 1173-4. doi: 10.7863/jum.2007.26.9.1167. PMID: 17715310.
34. Goldstein I, Reece EA, Pilu G, Bovicelli L, Hobbins JC. Cerebellar measurements with ultrasonography in the evaluation of fetal growth and development. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 May;156(5):1065-9. doi: 10.1016/0002-9378(87)90111-6. PMID: 3555086.
35. Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2001 Aug;21(8):687-92. doi: 10.1002/pd.137. PMID: 11536272.
36. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: a reliable predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):979-84. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.046. PMID: 15467576.
37. Malik G, Waqar F, Ghaffar A, Zaidi H. Determination of gestational age transverse cerebellar diameter in third trimester of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006 Apr;16(4):249-52. PMID: 16624185.
38. Goldstein I, Makhoul IR, Tamir A, Rajamim BS, Nisman D. Ultrasonographic nomograms of the fetal fourth ventricle: additional tool for detecting abnormalities of the posterior fossa. *J Ultrasound Med.* 2002 Aug;21(8):849-56. doi: 10.7863/jum.2002.21.8.849. PMID: 12164569.
39. Nardoza LM, Simioni C, Garbato G, Araujo Júnior E, Guimarães Filho HA, Torloni MR, Camano L, Moron AF. Nomogram of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity at 23-35 weeks of gestation in a Brazilian population: pilot

- study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Oct;21(10):714-8. doi: 10.1080/14767050802215243. PMID: 19012187.
40. Tarzamni MK, Nezami N, Sobhani N, Eshraghi N, Tarzamni M, Talebi Y. Nomograms of Iranian fetal middle cerebral artery Doppler waveforms and uniformity of their pattern with other populations' nomograms. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008 Nov 12;8:50. doi: 10.1186/1471-2393-8-50. PMID: 19014497; PMCID: PMC2615738.
 41. Banu AA. Doppler velocimetry in the umbilical and middle cerebral arteries in fetuses with intrauterine growth retardation or fetal distress. *Fukuoka Igaku Zasshi.* 1998 May;89(5):133-44. PMID: 9642873.
 42. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K. Middle cerebral artery peak systolic velocity of healthy fetuses in the first half of pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2007 Aug;26(8):1013-7. doi: 10.7863/jum.2007.26.8.1013. PMID: 17646363.
 43. Koirala S, Adhikari K, Devkota K. Ultrasound Measurement of Fetal Kidney Length in Normal Pregnancy and its Correlation with Gestational Age. *J Nepal Health Res Council.* 2023 Jul 20;20(4):958-961. doi: 10.33314/jnhrc.v20i4.4342. PMID: 37489684.
 44. Shin JS, Seo YS, Kim JH, Park KH. Nomogram of fetal renal growth expressed in length and parenchymal area derived from ultrasound images. *J Urol.* 2007 Nov;178(5):2150-4. doi: 10.1016/j.juro.2007.07.044. Epub 2007 Sep 17. PMID: 17870120.
 45. Zalel Y, Lotan D, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The early development of the fetal kidney-an in utero sonographic evaluation between 13 and 22 weeks' gestation. *Prenat Diagn.* 2002 Nov;22(11):962-5. doi: 10.1002/pd.436. PMID: 12424756.
 46. Michielsen K, Meersschaert J, De Keyzer F, Cannie M, Deprest J, Claus F. MR volumetry of the normal fetal kidney: reference values. *Prenat Diagn.* 2010 Nov;30(11):1044-8. doi: 10.1002/pd.2607. PMID: 20734348.

47. Hadar E, Davidovits M, Mashiach R, Vardimon D, Bardin R, Efrat Z, Danon D, Roth S, Meizner I. Sonographic evaluation of kidney parenchymal growth in the fetus. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Oct;286(4):867-72. doi: 10.1007/s00404-012-2376-5. Epub 2012 May 24. PMID: 22622850.
48. Kiridi EK, Oriji PC, Briggs DC, Ugwoegbu JU, Okechukwu C, Adesina AD, Ubom AE, Bosrotsi PY, Addah AO, Abasi IJ. Ultrasound Measurement of Foetal Kidney Length during Healthy Pregnancy: Relationship with Gestational Age. *Ethiop J Health Sci*. 2023 Jan;33(1):97-106. doi: 10.4314/ejhs.v33i1.13. PMID: 36890924; PMCID: PMC9987282.
49. Tedesco GD, Bussamra LC, Araujo Júnior E, Britto IS, Nardoza LM, Moron AF, Aoki T. Reference range of fetal renal volume by three-dimensional ultrasonography using the VOCAL method. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(4):385-91. doi: 10.1159/000236151. Epub 2009 Sep 30. PMID: 19786784.
50. van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TP, Westers P, Visser GH, Pistorius LR. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Dec;40(6):659-64. doi: 10.1002/uog.11169. PMID: 22581671.
51. Tkaczyk M, Stanczyk M, Krzeszowski W, Wojtera J, Litwinska M, Fortecka-Piesterzewicz K, Talar T, Pawlowska B, Olejniczak D, Podgorski M, Swiechowski R, Krygier A, Wosiak A, Szaflik K. Neonatal survival and kidney function after prenatal interventions for obstructive uropathies. *Ginekol Pol*. 2019;90(7):416-422. doi: 10.5603/GP.2019.0071. PMID: 31392712.
52. Dos Santos Rizzi MC, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Diniz AL, Rolo LC, Moron AF. Nomogram of fetal liver volume by three-dimensional ultrasonography at 27 to 38 weeks of pregnancy using a new multiplanar technique. *Am J Perinatol*. 2010 Sep;27(8):641-8. doi: 10.1055/s-0030-1249367. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20198554.
53. Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Normal length of the fetal liver from 14 to 40 weeks of gestational age. *J Clin Ultrasound*. 2011 Feb;39(2):74-7. doi: 10.1002/jcu.20756. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21213331.

54. Ruano R, Joubin L, Aubry MC, Thalabard JC, Dommergues M, Dumez Y, Benachi A. A nomogram of fetal lung volumes estimated by 3-dimensional ultrasonography using the rotational technique (virtual organ computer-aided analysis). *J Ultrasound Med.* 2006 Jun;25(6):701-9. doi: 10.7863/jum.2006.25.6.701. PMID:16731886.
55. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Volumetric assessment of normal fetal lungs using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2003 Jul;29(7):935-42. doi: 10.1016/s0301-5629(03)00902-5. PMID: 12878238.
56. Pöhls UG, Rempen A. Fetal lung volumetry by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan;11(1):6-12. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.11010006.x. PMID: 9511189.
57. Miric Tesanic D, Merz E, Wellek S. Fetal lung volume measurements using 3D ultrasonography. *Ultraschall Med.* 2011 Aug;32(4):373-80. doi: 10.1055/s-0029-1245832. Epub 2011 Aug 1. PMID: 21809238.
58. Sabogal JC, Becker E, Bega G, Komwilaisak R, Berghella V, Weiner S, Tolosa J. Reproducibility of fetal lung volume measurements with 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004 Mar;23(3):347-52. doi: 10.7863/jum.2004.23.3.347. PMID: 15055781.
59. Moeglin D, Talmant C, Duyme M, Lopez AC; CFEF. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Feb;25(2):119-27. doi: 10.1002/uog.1799. PMID: 15651073.
60. Osada H, Iitsuka Y, Masuda K, Sakamoto R, Kaku K, Seki K, Sekiya S. Application of lung volume measurement by three-dimensional ultrasonography for clinical assessment of fetal lung development. *J Ultrasound Med.* 2002 Aug;21(8):841-7. doi: 10.7863/jum.2002.21.8.841. PMID: 12164567.
61. Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Hallermann C. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn.* 1999 Jul;19(7):614-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199907)19:7<614::aid-pd595>3.0.co;2-p. PMID: 10419608.

62. Sherer DM, Sokolovski M, Dalloul M, Dib E, Pezzullo JC, Osho JA, Abulafia O. Nomograms of the fetal neck circumference and area throughout gestation. *J Ultrasound Med.* 2007 Nov;26(11):1529-37. doi: 10.7863/jum.2007.26.11.1529. PMID: 17957047.
63. Abonyi OE, Eze CU, Onwuzu SWI. Sonographic correlation of foetal neck circumference and area with gestational age among pregnant women in Port Harcourt, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2017 Nov;37(8):1025-1031. doi: 10.1080/01443615.2017.1318267. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28764584.
64. Goynumer G, Arisoy R, Yayla M, Erdogdu E, Ergin N. Fetal nasal bone length during the second trimester of pregnancy in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May;176:96-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.005. Epub 2014 Feb 15. Erratum in: *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:264. PMID: 24613561.
65. Papasozomenou P, Athanasiadis AP, Zafrakas M, Panteris E, Loufopoulos A, Assimakopoulos E, Tarlatzis BC. Fetal nasal bone length in the second trimester: comparison between population groups from different ethnic origins. *J Perinat Med.* 2016 Mar;44(2):229-35. doi: 10.1515/jpm-2014-0296. PMID: 25503860.
66. Rahimi-Sharbat F, Tahmasebpour AR, Pirjani R, Ghaffari SR, Rahimi-Foroushani A. Normal ranges of fetal nasal bone length during the second trimester in an Iranian population. *Prenat Diagn.* 2011 Apr;31(4):401-4. doi: 10.1002/pd.2704. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21290394.
67. Cusick W, Provenzano J, Sullivan CA, Gallousis FM, Rodis JF. Fetal nasal bone length in euploid and aneuploid fetuses between 11 and 20 weeks' gestation: a prospective study. *J Ultrasound Med.* 2004 Oct;23(10):1327-33. doi: 10.7863/jum.2004.23.10.1327. PMID: 15448323.
68. Cansu A, Ozgur H, Guven S, Dinc G, Dinc H. Fetal nasal bone length at 11(+0) - 13(+6) weeks of gestation: an evaluation of 554 consecutive cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(5):556-60. PMID: 25864259.
69. Czuba B, Borowski D, Cnota W, Sieroszewski P, Grettka K, Pietryga M, Wyrwas D, Czekierdowski A, Włoch A, Wielgós M, Jaczyńska R, Kaminski P, Brazert J,

- Szaflik K, Sodowski K. Ultrasonographic assessment of fetal nuchal translucency (NT) at 11th and 14th week of gestation--Polish multicentre study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Apr;28(2):175-81. PMID: 17435666.
70. Gilboa Y, Krekora M, Perlman S, Bardin R, Kassif E, Achiron R, Zych-Krekora K, Kaczmarek P, Grzesiak M, Kivilevitch Z. Sonographic measurement of the fetal pancreas in women with gestational diabetes. *Arch Med Sci.* 2021 Aug 4;18(2):382-387. doi: 10.5114/aoms/140578. PMID: 35316899; PMCID: PMC8924846.
71. Kivilevitch Z, Achiron R, Perlman S, Gilboa Y. The Normal Fetal Pancreas. *J Ultrasound Med.* 2017 Oct;36(10):1997-2005. doi: 10.1002/jum.14233. Epub 2017 May 16. PMID: 28509414.
72. Hata K, Hata T, Kitao M. Ultrasonographic identification and measurement of the human fetal pancreas in utero. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988 Feb;26(1):61-4. doi: 10.1016/0020-7292(88)90197-x. PMID: 2892740.
73. Golbasi H, Bayraktar B, Golbasi C, Omeroglu I, Adiyaman D, Sever B, Ekin A. Can sonographic imaging of the fetal pancreas predict perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus? *J Perinat Med.* 2022 May 25;50(9):1189-1197. doi: 10.1515/jpm-2022-0050. PMID: 35607725.
74. Srisupundit K, Piyamongkol W, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Reference range of fetal splenic circumference from 14 to 40 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Mar;283(3):449-53. doi: 10.1007/s00404-010-1375-7. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20135134.
75. Aoki S, Hata T, Kitao M. Ultrasonographic assessment of fetal and neonatal spleen. *Am J Perinatol.* 1992 Sep-Nov;9(5-6):361-7. doi: 10.1055/s-2007-999265. PMID: 1418134.
76. Ungör B, Malas MA, Sulak O, Albay S. Development of spleen during the fetal period. *Surg Radiol Anat.* 2007 Oct;29(7):543-50. doi: 10.1007/s00276-007-0240-2. Epub 2007 Aug 1. PMID: 17671754.
77. You JH, Lv GR, Liu XL, He SZ. Reference ranges of fetal spleen biometric parameters and volume assessed by three-dimensional ultrasound and their

- applicability in spleen malformations. *Prenat Diagn.* 2014 Dec;34(12):1189-97. doi: 10.1002/pd.4451. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25042792.
78. Hata T, Kuno A, Dai SY, Inubashiri E, Hanaoka U, Kanenishi K, Yamashiro C, Tanaka H, Yanagihara T. Three-dimensional sonographic volume measurement of the fetal spleen. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007 Oct;33(5):600-5. doi: 10.1111/j.1447-0756.2007.00618.x. PMID: 17845315.
79. Schmidt W, Yarkoni S, Jeanty P, Grannum P, Hobbins JC. Sonographic measurements of the fetal spleen: clinical implications. *J Ultrasound Med.* 1985 Dec;4(12):667-72. doi: 10.7863/jum.1985.4.12.667. PMID: 3935811.
80. Ho SS, Metreweli C. Normal fetal thyroid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Feb;11(2):118-22. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.11020118.x. PMID: 9549838.
81. 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. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.013. Epub 2012 Mar 23. PMID: 22445205.
82. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med.* 2001 Jun;20(6):613-7. doi: 10.7863/jum.2001.20.6.613. PMID: 11400935.
83. Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD, Maganha CA, Zugaib M. Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2-dimensional sonography. *J Clin Ultrasound.* 2008 May;36(4):193-9. doi: 10.1002/jcu.20434. PMID: 18286516.
84. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Karasik A, Seidman DS. The development of the foetal thyroid: in utero ultrasonographic measurements. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Mar;48(3):259-64. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00388.x. PMID: 9578813.
85. Predanic M, Perni SC, Chasen S, Chervenak FA. Fetal aneuploidy and umbilical cord thickness measured between 14 and 23 weeks' gestational age. *J Ultrasound*

- Med. 2004 Sep;23(9):1177-83; quiz 1185. doi: 10.7863/jum.2004.23.9.1177. PMID: 15328432.
86. Scorza WE, Nardi D, Vintzileos AM, Fleming AD, Rodis JF, Campbell WA. The relationship between umbilical artery Doppler velocimetry and fetal biometry. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):1013-9. doi: 10.1016/0002-9378(91)90461-y. PMID: 1951505.
87. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Balestreri D, D'Addario V. Nomogram of Wharton's jelly as depicted in the sonographic cross section of the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Aug;18(2):121-5. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00468.x. PMID: 11529990.
88. Predanic M, Perni SC, Chasen ST. The umbilical cord thickness measured at 18-23 weeks of gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Feb;17(2):111-6. doi: 10.1080/14767050500042824. PMID: 16076617.
89. Umbilical vein blood flow updated nomograms: a correction article. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2200154. doi: 10.1080/14767058.2023.2200154. Erratum for: *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(5):701-6. PMID: 37073463.
90. Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Brühwiler H, D'Addario V, Schneider H. First-trimester sonographic umbilical cord diameter and the growth of the human embryo. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Oct;18(4):348-51. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00507.x. PMID: 11778994.
91. Proctor LK, Fitzgerald B, Whittle WL, Mokhtari N, Lee E, Machin G, Kingdom JC, Keating SJ. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology. *Placenta.* 2013 Jan;34(1):62-6. doi: 10.1016/j.placenta.2012.10.015. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23174148.
92. Zych-Krekora K, Grzesiak M, Kaczmarek P, Perlman S, Bardin R, Gilboa Y, Krekora M. Assessment of fetal thymus size and BMI in pregnant women with diabetes. *Ginekol Pol.* 2023;94(4):309-314. doi: 10.5603/GP.a2022.0020. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35894499.

93. Respondek M, Wilczyński J, Szaflik K, Helwich E, Nowiczewski M, Pertyński T. Echokardiografia serca płodu. Analiza kolejnych 350 badań [Echocardiography of the fetal heart. Analysis of 350 successive examinations]. *Kardiol Pol*. 1993 Jun;38(6):435-9. Polish. PMID: 8366656.
94. Cetin E, Malas MA, Albay S, Cankara N. The development of stomach during the fetal period. *Surg Radiol Anat*. 2006 Oct;28(5):438-46. doi: 10.1007/s00276-006-0124-x. Epub 2006 Aug 12. PMID: 16906359.
95. Žaliūnas B, Bartkevičienė D, Drąsutienė G, Utkus A, Kurmanavičius J. Fetal biometry: Relevance in obstetrical practice. *Medicina (Kaunas)*. 2017;53(6):357-364. doi: 10.1016/j.medici.2018.01.004. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29482879.
96. Pekindil G, Varol F, Yüce MA, Yardim T. The fetal stomach circumference/abdominal circumference ratio: a possible parameter in assessing fetal stomach size. *Yonsei Med J*. 1998 Jun;39(3):222-8. doi: 10.3349/ymj.1998.39.3.222. PMID: 9664826.
97. McKenna KM, Goldstein RB, Stringer MD. Small or absent fetal stomach: prognostic significance. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):729-33. doi: 10.1148/radiology.197.3.7480746. PMID: 7480746.
98. Cordier AG, Laup L, Letourneau A, Le Sache N, Fouquet V, Senat MV, Perrotin F, Rosenblatt J, Sananes N, Jouannic JM, Benoist G, Jani JC, Benachi A. Prenatal stomach position predicts gastrointestinal morbidity at 2 years in fetuses with left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jun;57(6):959-967. doi: 10.1002/uog.22086. Epub 2021 May 5. PMID: 32462707.
99. McKelvey A, Stanwell J, Smeulders N, Nasr R, Curry J, Pandya P. Persistent non-visualisation of the fetal stomach: diagnostic and prognostic implications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Nov;95(6):F439-42. doi: 10.1136/adc.2009.179341. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20538709.
100. Goldstein I, Reece EA, Yarkoni S, Wan M, Green JL, Hobbins JC. Growth of the fetal stomach in normal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1987 Oct;70(4):641-4. PMID: 3306513.

101. David AL, Abi-Nader KN, Weisz B, Shaw SW, Themis M, Cook T, Coutelle C, Rodeck CH, Peebles DM. Ultrasonographic development of the fetal sheep stomach and evaluation of early gestation ultrasound-guided in utero intragastric injection. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010 Mar;49(1):23-9. doi: 10.1016/S1028-4559(10)60004-6. PMID: 20466288.
102. Brumfield CG, Davis RO, Owen J, Wenstrom K, Kynerd PM. Pregnancy outcomes following sonographic nonvisualization of the fetal stomach. *Obstet Gynecol.* 1998 Jun;91(6):905-8. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00104-5. PMID: 9610994.
103. Nagata S, Koyanagi T, Horimoto N, Satoh S, Nakano H. Chronological development of the fetal stomach assessed using real-time ultrasound. *Early Hum Dev.* 1990 Apr;22(1):15-22. doi: 10.1016/0378-3782(90)90021-a. PMID: 2185928.
104. Kepkep K, Tuncay YA, Göynüner G, Yetim G. Nomogram of the fetal gastric size development in normal pregnancy. *J Perinat Med.* 2005;33(4):336-9. doi: 10.1515/JPM.2005.060. PMID: 16207120.
105. Ben-Haroush A, Yogev Y, Peled Y, Bar J, Hod M, Pardo J. Correlation between fetal gastric size and amniotic fluid volume. *J Clin Ultrasound.* 2005 Mar-Apr;33(3):119-22. doi: 10.1002/jcu.20098. PMID: 15756664.
106. Cordier AG, Cannie MM, Guilbaud L, De Laveaucoupet J, Martinovic J, Nowakowska D, Milejska-Lewandowska M, Rodó C, Viaris de Lesegno B, Votino C, Senat MV, Jani JC, Benachi A. Stomach position versus liver-to-thoracic volume ratio in left-sided congenital diaphragmatic hernia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jan;28(2):190-5. doi: 10.3109/14767058.2014.906576. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24660894.
107. Hawass NE, al-Badawi MG, Fatani JA, Meshari AA, Edrees YB. Morphology and growth of the fetal stomach. *Invest Radiol.* 1991 Nov;26(11):998-1004. doi: 10.1097/00004424-199111000-00014. PMID: 1743925.

108. Sase M, Nakata M, Tashima R, Kato H. Development of gastric emptying in the human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Jul;16(1):56-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00162.x. PMID: 11084966.
109. Yiee J, Wilcox D. Abnormalities of the fetal bladder. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Jun;13(3):164-70. doi: 10.1016/j.siny.2007.10.002. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18053783.
110. Fontanella F, Groen H, Duin LK, Suresh S, Bilardo CM. Z-scores of fetal bladder size for antenatal differential diagnosis between posterior urethral valves and urethral atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Dec;58(6):875-881. doi: 10.1002/uog.23647. PMID: 33864313; PMCID: PMC9299997.
111. Fägerquist M, Fägerquist U, Odén A, Blomberg SG. Estimation of fetal urinary bladder volume using the sum-of-cylinders method vs. the ellipsoid formula. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Jul;22(1):67-73. doi: 10.1002/uog.139. PMID: 12858307.
112. Clautice-Engle T, Pretorius DH, Budorick NE. Significance of nonvisualization of the fetal urinary bladder. *J Ultrasound Med.* 1991 Nov;10(11):615-8. doi: 10.7863/jum.1991.10.11.615. PMID: 1811078.
113. Maizels M, Alpert SA, Houston JT, Sabbagha RE, Parilla BV, MacGregor SN. Fetal bladder sagittal length: a simple monitor to assess normal and enlarged fetal bladder size, and forecast clinical outcome. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1995-9. doi: 10.1097/01.ju.0000142136.17222.07. PMID: 15540775.
114. Pellegrino M, Visconti D, Catania VD, D'Oria L, Manzoni C, Grella MG, Caruso A, Masini L, Noia G. Prenatal detection of megacystis: not always an adverse prognostic factor. Experience in 25 consecutive cases in a tertiary referral center, with complete neonatal outcome and follow-up. *J Pediatr Urol.* 2017 Oct;13(5):486.e1-486.e10. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.04.001. Epub 2017 Apr 14. PMID: 28495235.
115. McHugo J, Whittle M. Enlarged fetal bladders: aetiology, management and outcome. *Prenat Diagn.* 2001 Nov;21(11):958-63. doi: 10.1002/pd.227. PMID: 11746149.

116. Peixoto-Filho FM, Sá RA, Lopes LM, Velarde LG, Marchiori E, Ville Y. Three-dimensional ultrasound fetal urinary bladder volume measurement: reliability of rotational (VOCAL) technique using different steps of rotation. *Arch Gynecol Obstet.* 2007 Oct;276(4):345-9. doi: 10.1007/s00404-007-0360-2. Epub 2007 Apr 13. PMID: 17431648.
117. Newman J, Antonakopoulos GN. The fine structure of the human fetal urinary bladder. Development and maturation. A light, transmission and scanning electron microscopic study. *J Anat.* 1989 Oct;166:135-50. PMID: 2621133; PMCID: PMC1256747.
118. Rychik J, McCann M, Tian Z, Bebbington M, Johnson MP. Fetal cardiovascular effects of lower urinary tract obstruction with giant bladder. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Dec;36(6):682-6. doi: 10.1002/uog.7664. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20503245.
119. Robyr R, Benachi A, Daikha-Dahmane F, Martinovich J, Dumez Y, Ville Y. Correlation between ultrasound and anatomical findings in fetuses with lower urinary tract obstruction in the first half of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 May;25(5):478-82. doi: 10.1002/uog.1878. PMID: 15816021.
120. Sulak O, Cankara N, Malas MA, Koyuncu E, Desdicioglu K. Anatomical development of urinary bladder during the fetal period. *Clin Anat.* 2008 Oct;21(7):683-90. doi: 10.1002/ca.20708. PMID: 18816451.
121. Pinette MG, Blackstone J, Wax JR, Cartin A. Enlarged fetal bladder: Differential diagnosis and outcomes. *J Clin Ultrasound.* 2003 Jul-Aug;31(6):328-34. doi: 10.1002/jcu.10179. PMID: 12811794.
122. Osborne NG, Bonilla-Musoles F, Machado LE, Raga F, Bonilla F Jr, Ruiz F, Pérez Guardia CM, Ahluwalia B. Fetal megacystis: differential diagnosis. *J Ultrasound Med.* 2011 Jun;30(6):833-41. doi: 10.7863/jum.2011.30.6.833. PMID: 21632999.
123. Favorito LA, Pazos HM, Costa SF, Costa WS, Sampaio FJ. Morphology of the fetal bladder during the second trimester: comparing genders. *J Pediatr Urol.* 2014

Dec;10(6):1014-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.11.006. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25434295.

124. Bronshtein M, Bar-Hava I, Blumenfeld Z. Differential diagnosis of the nonvisualized fetal urinary bladder by transvaginal sonography in the early second trimester. *Obstet Gynecol.* 1993 Oct;82(4 Pt 1):490-3. PMID: 8377969.
125. Brumfield CG, Guinn D, Davis R, Owen J, Wenstrom K, Mize P. The significance of non-visualization of the fetal bladder during an ultrasound examination to evaluate second-trimester oligohydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Sep;8(3):186-91. doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08030186.x. PMID: 8915088.
126. Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YC. Collagen and elastin in the normal fetal bladder. *J Urol.* 1991 Aug;146(2 (Pt 2)):524-7. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37843-6. PMID: 1861292.
127. Lee SM, Jun JK, Lee EJ, Lee JH, Park CW, Park JS, Syn HC. Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Aug;36(2):191-5. doi: 10.1002/uog.7519. PMID: 20069667.
128. Lee SM, Park SK, Shim SS, Jun JK, Park JS, Syn HC. Measurement of fetal urine production by three-dimensional ultrasonography in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Sep;30(3):281-6. doi: 10.1002/uog.4038. PMID: 17628483.
129. Nicolaidis KH, Rosen D, Rabinowitz R, Campbell S. Urine production and bladder function in fetuses with open spina bifida. *Fetal Ther.* 1988;3(3):135-40. doi: 10.1159/000263345. PMID: 3077585.
130. Xie JX, Lv GR, Chen QY, Hou M. The effect of fetal congenital heart disease on in utero urine production rate. *Prenat Diagn.* 2012 Jun;32(6):536-41. doi: 10.1002/pd.3852. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511261.
131. Maged AM, Abdelmoneim A, Said W, Mostafa WA. Measuring the rate of fetal urine production using three-dimensional ultrasound during normal pregnancy and pregnancy-associated diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014

Nov;27(17):1790-4. doi: 10.3109/14767058.2013.879709. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24433111.

132. 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.
133. 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. doi: 10.5114/aoms.2019.86186. PMID: 35316911; PMCID: PMC8924819.
134. Strzelecka I, Moll J, Kornacka K, Zieliński A, Respondek-Liberska M. DOES EVOLVING FETAL HEART DEFECTS POSE A SEPARATE CLINICAL PROBLEM ?. *Prenatal Cardiology*. 2013;(4):9-14.
135. Strzelecka I, Słodki M, Zieliński A, Maroszyńska I, Respondek-Liberska M. Assessment of the accuracy in prenatal diagnosis of congenital malformations. Analysis of 101 questionnaires filled in by parents of neonates hospitalized in the Department of Congenital Malformations Polish Mother's Memorial Research Institute. *Prenatal Cardiology*. 2015;(4):19-25.
136. Strzelecka I, Płużańska J, Węgrzynowski J, Moszura T, Słodki M, Respondek-Liberska M. ROUTINE THIRD TRIMESTER FETAL CARDIAC EVALUATION: TIME FOR CONSIDERATION. *Prenatal Cardiology*. 2015;(3):18-23.
137. Strzelecka I, Michalska E, Zych-Krekora K, Respondek-Liberska M. Follow-up on 107 fetuses with normal US + Echo after 37th week of gestation. *Prenatal Cardiology*. 2017;(1):26-30.
138. Respondek-Liberska M. The role of perinatal cardiology in saving the life and its quality of fetuses, newborns and children (on the basis of own experience and review of the literature). *Dev Period Med*. 2018;22(3):270-279. doi: 10.34763/devperiodmed.20182203.270279. PMID: 30281524; PMCID: PMC8522888.

139. Jordaan HV. Fetal foot length. *S Afr Med J*. 1982 Sep 25;62(14):473-5. PMID: 7123404.
140. Stevens K, Elia J, Kaneshiro B, Salcedo J, Soon R, Tschann M. Updating fetal foot length to gestational age references: a chart review of abortion cases from 2012 to 2014. *Contraception*. 2020 Jan;101(1):10-13. doi: 10.1016/j.contraception.2019.07.001. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302119.
141. Geldenhuys E, Coldrey J, Wright C, Nel D, Roberts DJ, Boyd TK, Odendaal H; PASS Network. Fetal foot length at delivery as a tool for determining gestation length in non-macerated stillbirths. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Jul;138(1):107-112. doi: 10.1002/ijgo.12177. Epub 2017 May 8. PMID: 28391625; PMCID: PMC5478925.
142. Platt LD, Medearis AL, DeVore GR, Horenstein JM, Carlson DE, Brar HS. Fetal foot length: relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 1988 Apr;71(4):526-31. PMID: 3353042.
143. Hirst JE, Ha LT, Jeffery HE. The use of fetal foot length to determine stillborn gestational age in Vietnam. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Jan;116(1):22-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.08.013. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22088409.
144. Mhaskar R, Agarwal N, Takkar D, Buckshee K, Anandalakshmi, Deorari A. Fetal foot length--a new parameter for assessment of gestational age. *Int J Gynaecol Obstet*. 1989 May;29(1):35-8. doi: 10.1016/0020-7292(89)90126-4. PMID: 2566526.
145. Mercer BM, Sklar S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME. Fetal foot length as a predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Feb;156(2):350-5. doi: 10.1016/0002-9378(87)90282-1. PMID: 3548369.
146. Bogers H, Rifouna MS, Cohen-Overbeek TE, Koning AHJ, Willemsen SP, van der Spek PJ, Steegers-Theunissen RPM, Exalto N, Steegers EAP. First trimester physiological development of the fetal foot position using three-dimensional ultrasound in virtual reality. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Feb;45(2):280-288. doi: 10.1111/jog.13862. Epub 2018 Nov 18. PMID: 30450690; PMCID: PMC6587499.

147. Merz E, Oberstein A, Wellek S. Age-related reference ranges for fetal foot length. *Ultraschall Med.* 2000 Apr;21(2):79-85. doi: 10.1055/s-2000-318. PMID: 10838708.
148. Campbell J, Henderson A, Campbell S. The fetal femur/foot length ratio: a new parameter to assess dysplastic limb reduction. *Obstet Gynecol.* 1988 Aug;72(2):181-4. PMID: 3292975.
149. Drey EA, Kang MS, McFarland W, Darney PD. Improving the accuracy of fetal foot length to confirm gestational duration. *Obstet Gynecol.* 2005 Apr;105(4):773-8. doi: 10.1097/01.AOG.0000154159.75022.11. PMID: 15802404.
150. Gruber H, Brenner E, Schmitt O, Fritsch H. The different growth zones of the fetal foot. *Ann Anat.* 2001 May;183(3):267-73. doi: 10.1016/S0940-9602(01)80232-6. PMID: 11396798.
151. Johnson MP, Michaelson JE, Barr M Jr, Treadwell MC, Isada NB, Dombrowski MP, Pryde PG, Addis J, Evans MI. Sonographic screening for trisomy 21: fetal humerus:foot length ratio, a useful new marker. *Fetal Diagn Ther.* 1994 Mar-Apr;9(2):130-8. doi: 10.1159/000263920. PMID: 8185840.
152. Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, McLean DA, Guzman ER, Vintzileos AM. Foot length in fetuses with abnormal growth. *J Ultrasound Med.* 2000 Mar;19(3):201-5. doi: 10.7863/jum.2000.19.3.201. PMID: 10709836.
153. Chaves MV, Ximenes CV, Borba SK, Figueiroa JN, Alves JG. Foot length in newborns small for gestational age. *Trop Doct.* 2016 Jul;46(3):156-9. doi: 10.1177/0049475515619511. Epub 2015 Dec 8. PMID: 26655687.
154. Wyk LV, Smith J. Postnatal Foot Length to Determine Gestational Age: A Pilot Study. *J Trop Pediatr.* 2016 Apr;62(2):144-51. doi: 10.1093/tropej/fmv093. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26758249; PMCID: PMC4886123.
155. Shalev E, Weiner E, Zuckerman H, Megory E. Reliability of sonographic measurement of the fetal foot. *J Ultrasound Med.* 1989 May;8(5):259-62. doi: 10.7863/jum.1989.8.5.259. PMID: 2654416.

156. Liao H, Cai A, Wang B, Wang X, Yan Z, Li J. Value of the fetal plantar shape in prenatal diagnosis of talipes equinovarus. *J Ultrasound Med.* 2012 Jul;31(7):997-1002. doi: 10.7863/jum.2012.31.7.997. PMID: 22733848.
157. de Vasconcellos HA, Prates JC, de Moraes LG. A study of human foot length growth in the early fetal period. *Ann Anat.* 1992 Oct;174(5):473-4. doi: 10.1016/s0940-9602(11)80276-1. PMID: 1449226.
158. Bernhardt DB. Prenatal and postnatal growth and development of the foot and ankle. *Phys Ther.* 1988 Dec;68(12):1831-9. doi: 10.1093/ptj/68.12.1831. PMID: 3057520.
159. Nguyen MT, Ouzounian JG. Evaluation and Management of Fetal Macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Jun;48(2):387-399. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.008. PMID: 33972073.
160. Araujo Júnior E, Peixoto AB, Zamarian AC, Elito Júnior J, Tonni G. Macrosomia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Jan;38:83-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.003. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27727018.
161. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000 Jun;43(2):283-97. doi: 10.1097/00003081-200006000-00006. PMID: 10863626.
162. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(2):134-45. doi: 10.1080/00016340801899289. PMID: 18231880.
163. Ikedionwu CA, Dongarwar D, Yusuf KK, Ibrahim S, Salinas-Miranda AA, Salihu HM. Pre-pregnancy maternal obesity, macrosomia, and risk of stillbirth: A population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.004. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32562938.
164. Walsh J, Mahony R, Foley M, Mc Auliffe F. A randomised control trial of low glycaemic index carbohydrate diet versus no dietary intervention in the prevention of recurrence of macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 Apr 23;10:16. doi: 10.1186/1471-2393-10-16. PMID: 20416041; PMCID: PMC2876071.

165. Walsh JM, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Jun;162(2):125-30. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.005. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22459652.
166. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:14-20. doi: 10.1159/000371628. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26045324.
167. Coustan DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1991 Jun;34(2):288-95. doi: 10.1097/00003081-199106000-00009. PMID: 1868636.
168. Bamberg C, Hinkson L, Henrich W. Prenatal detection and consequences of fetal macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(3):143-8. doi: 10.1159/000341813. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23221275.
169. Ahmed S, Romejko-Wolniewicz E, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Fetal macrosomia--an obstetrician's nightmare? *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(2):149-55. PMID: 22592195.
170. Rizzo G, Patrizi L, Mappa I. Can we improve the diagnosis of fetal macrosomia? *J Clin Ultrasound.* 2022 Sep;50(7):974-975. doi: 10.1002/jcu.23238. PMID: 36069463.
171. Sacks DA, Chen W. Estimating fetal weight in the management of macrosomia. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Apr;55(4):229-39. doi: 10.1097/00006254-200004000-00022. PMID: 10758619.
172. Baudry M, Eyraud JL, Aubard Y, Bru N, Coste Mazeau P. Impact of induction of labor in fetal macrosomia: comparative series from 256 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Oct;306(4):959-967. doi: 10.1007/s00404-022-06685-z. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852647.
173. Vitner D, Bleicher I, Kadour-Peero E, Lipworth H, Sagi S, Gonen R. Does prenatal identification of fetal macrosomia change management and outcome? *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Mar;299(3):635-644. doi: 10.1007/s00404-018-5003-2. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30564929.

174. Sacks DA. Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem? *Obstet Gynecol.* 1993 May;81(5 (Pt 1)):775-81. PMID: 8469471.
175. Florian AR, Cruciat G, Nemeti G, Staicu A, Suciu C, Sulaiman MC, Goidescu I, Muresan D, Stamatian F. Umbilical Cord Biometry and Fetal Abdominal Skinfold Assessment as Potential Biomarkers for Fetal Macrosomia in a Gestational Diabetes Romanian Cohort. *Medicina (Kaunas).* 2022 Aug 26;58(9):1162. doi: 10.3390/medicina58091162. PMID: 36143839; PMCID: PMC9502375.
176. Filkaszova A, Chabada J, Stencil P, Drobny J, Sysak R, Urban H, Oravec J, Lamprechtova B, Oroszova V. Ultrasound diagnosis of macrosomia. *Bratisl Lek Listy.* 2014;115(1):30-3. doi: 10.4149/bll_2014_007. PMID: 24471900.
177. Joyce BT, Liu H, Wang L, Wang J, Zheng Y, Nannini D, Drong A, Shiao S, Li W, Leng J, Shen Y, Gao R, Baccarelli A, Hu G, Hou L. Novel epigenetic link between gestational diabetes mellitus and macrosomia. *Epigenomics.* 2021 Aug;13(15):1221-1230. doi: 10.2217/epi-2021-0096. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34337972; PMCID: PMC8371577.
178. Youssef AEA, Amin AF, Khalaf M, Khalaf MS, Ali MK, Abbas AM. Fetal biacromial diameter as a new ultrasound measure for prediction of macrosomia in term pregnancy: a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug;32(16):2674-2679. doi: 10.1080/14767058.2018.1445714. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29478363.
179. Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol.* 2007 Dec;50(4):980-9. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a6242. PMID: 17982341.
180. Ballard JL, Rosenn B, Khoury JC, Miodovnik M. Diabetic fetal macrosomia: significance of disproportionate growth. *J Pediatr.* 1993 Jan;122(1):115-9. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83503-6. PMID: 8419598.
181. Weeks JW, Pitman T, Spinnato JA 2nd. Fetal macrosomia: does antenatal prediction affect delivery route and birth outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1215-9. doi: 10.1016/0002-9378(95)91356-4. PMID: 7485323.

182. Zamorski MA, Biggs WS. Management of suspected fetal macrosomia. *Am Fam Physician*. 2001 Jan 15;63(2):302-6. PMID: 11201695.
183. Meshari AA, De Silva S, Rahman I. Fetal macrosomia--maternal risks and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990 Jul;32(3):215-22. doi: 10.1016/0020-7292(90)90348-o. PMID: 1972112.
184. Froehlich R, Simhan HN, Larkin JC. An Evidence-Based Approach to Defining Fetal Macrosomia. *Am J Perinatol*. 2016 Apr;33(5):456-62. doi: 10.1055/s-0035-1565998. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26499356.
185. Du J, Zhang X, Chai S, Zhao X, Sun J, Yuan N, Yu X, Zhang Q. Nomogram-based risk prediction of macrosomia: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 May 5;22(1):392. doi: 10.1186/s12884-022-04706-y. PMID: 35513792; PMCID: PMC9074352.
186. Chen YH, Chen WY, Chang CY, Cho CY, Tang YH, Yeh CC, Yang YH, Tsao PC, Lee YS. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births. *J Chin Med Assoc*. 2023 Mar 1;86(3):324-329. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000871. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36728402.
187. Bailey C, Kalu E. Fetal macrosomia in non-diabetic mothers: antenatal diagnosis and delivery outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Apr;29(3):206-8. doi: 10.1080/01443610902743763. PMID: 19358025.
188. Denguezli W, Faleh R, Fessi A, Yassine A, Hajjaji A, Laajili H, Sakouhi M. Risk factors of fetal macrosomia: role of maternal nutrition. *Tunis Med*. 2009 Sep;87(9):564-8. PMID: 20180374.
189. Rossi AC, Mullin P, Prefumo F. Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2013 Oct;68(10):702-9. doi: 10.1097/01.ogx.0000435370.74455.a8. PMID: 25101904.
190. Sirico A, Rizzo G, Maruotti GM, Aiello E, Morlando M, Arduini D, Martinelli P. Does fetal macrosomia affect umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnancies complicated by gestational diabetes? *J Matern Fetal Neonatal Med*.

2016 Oct;29(20):3266-70. doi: 10.3109/14767058.2015.1121479. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26699801.

191. Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Large fetal size in early pregnancy associated with macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Apr;35(4):390-4. doi: 10.1002/uog.7529. PMID: 20069673.
192. El Khouly NI, Elkelani OA, Saleh SA. Amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of fetal macrosomia: a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Aug;30(16):1948-1952. doi: 10.1080/14767058.2016.1233398. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27596358.
193. Combs CA, Rosenn B, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic EFW and macrosomia: is there an optimum formula to predict diabetic fetal macrosomia? *J Matern Fetal Med.* 2000 Jan-Feb;9(1):55-61. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(200001/02)9:1<55::AID-MFM12>3.0.CO;2-9. PMID: 10757437.
194. Modzelewski J, Pokropek A, Jakubiak-Proć M, Muzyka-Placzyńska K, Filipecka-Tyczka D, Kajdy A, Rabijewski M. Large-for-gestational-age or macrosomia as a classifier for risk of adverse perinatal outcome: a retrospective cross-sectional study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):5564-5571. doi: 10.1080/14767058.2021.1887127. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33602007.
195. Vendittelli F, Rivière O, Bréart G; physicians of the AUDIPOG Sentinel Network. Is prenatal identification of fetal macrosomia useful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Apr;161(2):170-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.01.010. Epub 2012 Feb 10. PMID: 22326615.
196. Breckenkamp J, Razum O, Henrich W, Borde T, David M. Effects of maternal obesity, excessive gestational weight gain and fetal macrosomia on the frequency of cesarean deliveries among migrant and non-migrant women - a prospective study. *J Perinat Med.* 2019 May 27;47(4):402-408. doi: 10.1515/jpm-2018-0399. PMID: 30817307.
197. Bérard J, Dufour P, Vinatier D, Subtil D, Vanderstichèle S, Monnier JC, Puech F. Fetal macrosomia: risk factors and outcome. A study of the outcome concerning

- 100 cases >4500 g. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Mar;77(1):51-9. doi: 10.1016/s0301-2115(97)00242-x. PMID: 9550201.
198. O'Reilly-Green C, Divon M. Sonographic and clinical methods in the diagnosis of macrosomia. *Clin Obstet Gynecol.* 2000 Jun;43(2):309-20. doi: 10.1097/00003081-200006000-00008. PMID: 10863628.
199. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:640291. doi: 10.1155/2014/640291. Epub 2014 Dec 7. PMID: 25544943; PMCID: PMC4273542.
200. Herbst MA. Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1035-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.030. PMID: 16157107.
201. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA.* 1996 Nov 13;276(18):1480-6. PMID: 8903259.
202. Stein RG, Meinius M, Diessner J, Dietl J, Hönig A, Zollner U. Amniotic fluid insulin and C-peptide as predictive markers for fetal macrosomia, birth injuries, and delivery complications? *Med Sci Monit.* 2014 Jan 15;20:54-8. doi: 10.12659/MSM.889503. PMID: 24423633; PMCID: PMC3907493.
203. Ouazana M, Girault A, Goffinet F, Lepercq J. Are there specific factors associated with prenatally undiagnosed foetal macrosomia? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Oct;49(8):101802. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101802. Epub 2020 May 11. PMID: 32438136.
204. Malinowska-Polubiec A, Zawiejska A, Romejko-Wolniewicz E, Poprawski G, Towpik I, Brązert J, Handziuk Z, Czajkowski K. Double diabetes as an effect modifier for adverse perinatal outcome in pregnant women with type 1 diabetes mellitus - a retrospective multicenter cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 28;14:1215407. doi: 10.3389/fendo.2023.1215407. PMID: 37576969; PMCID: PMC10422044.

205. 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.
206. Katarzyna Kopacz, Małgorzata Myśliwiec, Ilona Techmańska, Agnieszka Brandt, Bogumił Wolnik, Krzysztof Preis, Wojciech Połom, Andrzej Wojtyła, Przemysław Biliński. Gestational diabetes — a growing diagnostic and epidemiological problem. *Diabetologia Praktyczna* 2011;12(3):96-102.
207. Kopacz-Petranyuk K, Brandt-Varma A, Buraczewska M, Wołoszyn-Durkiewicz A, Peczyńska J, Preis K, Jarosz-Chobot P, Szadkowska A, Młynarski W, Myśliwiec M. Neonatal outcome and diabetes course in children with GCK-MODY born from women with GCK-MODY. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(4):167-173. English. doi: 10.5114/pedm.2018.83362. PMID: 30963753.
208. Shimizu T, Salvador L, Allanson J, Hughes-Benzie R, Nimrod C. Ultrasonographic measurements of fetal ear. *Obstet Gynecol*. 1992 Sep;80(3 Pt 1):381-4. PMID: 1386660.
209. Dudarewicz L, Kałuzewski B. Prenatal screening for fetal chromosomal abnormalities using ear length and shape as an ultrasound marker. *Med Sci Monit*. 2000 Jul-Aug;6(4):801-6. PMID: 11208414.
210. Chitkara U, Lee L, El-Sayed YY, Holbrook RH Jr, Bloch DA, Oehlert JW, Druzin ML. Ultrasonographic ear length measurement in normal second- and third-trimester fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):230-4. doi: 10.1067/mob.2000.105737. PMID: 10920337.
211. Joshi KS, Chawla CD, Karki S, Shrestha NC. Sonographic measurement of fetal pinna length in normal pregnancies. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2011 Apr-Jun;9(34):49-53. doi: 10.3126/kumj.v9i2.6288. PMID: 22610869.
212. Gill P, Vanhook J, Fitzsimmons J, Pascoe-Mason J, Fantel A. Fetal ear measurements in the prenatal detection of trisomy 21. *Prenat Diagn*. 1994 Aug;14(8):739-43. doi: 10.1002/pd.1970140815. PMID: 7991515.

213. Yeo L, Guzman ER, Ananth CV, Walters C, Day-Salvatore D, Vintzileos AM. Prenatal detection of fetal aneuploidy by sonographic ear length. *J Ultrasound Med.* 2003 Jun;22(6):565-76; quiz 578-9. doi: 10.7863/jum.2003.22.6.565. PMID: 12807073.
214. Idigo F, Ajibo K, Anakwue AM, Nwogu U, Robinson E. Sonographic measurement of ear length among normal fetuses of pregnant Igbo women in port Harcourt, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2021 Mar;21(1):338-348. doi: 10.4314/ahs.v21i1.43. PMID: 34394315; PMCID: PMC8356620.
215. Wei J, Ran S, Yang Z, Lin Y, Tang J, Ran H. Prenatal ultrasound screening for external ear abnormality in the fetuses. *Biomed Res Int.* 2014;2014:357564. doi: 10.1155/2014/357564. Epub 2014 Jun 23. PMID: 25050343; PMCID: PMC4094846.
216. Lettieri L, Rodis JF, Vintzileos AM, Feeney L, Ciarleglio L, Craffey A. Ear length in second-trimester aneuploid fetuses. *Obstet Gynecol.* 1993 Jan;81(1):57-60. PMID: 8416462.
217. Birnholz JC, Benacerraf BR. The development of human fetal hearing. *Science.* 1983 Nov 4;222(4623):516-8. doi: 10.1126/science.6623091. PMID: 6623091.
218. Ruder RO, Graham JM Jr. Evaluation and treatment of the deformed and malformed auricle. *Clin Pediatr (Phila).* 1996 Sep;35(9):461-5. doi: 10.1177/000992289603500906. PMID: 8877244.
219. Honkura Y, Hayashi S, Kim JH, Murakami G, Abe H, Rodríguez-Vázquez JF, Katori Y. Development and growth of auricular cartilage and muscles: A study using human fetuses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Jun;133:109973. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109973. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32163824.
220. Shinohara H, Morisawa S, Nakatani T, Ohtani O. Measurements of the auricle in the human fetus. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1991 Oct;68(4):215-8. doi: 10.2535/ofaj1936.68.4_215. PMID: 1780117.
221. Jeanty P, Romero R, Staudach A, Hobbins JC. Facial anatomy of the fetus. *J Ultrasound Med.* 1986 Nov;5(11):607-16. doi: 10.7863/jum.1986.5.11.607. PMID: 3537330.

222. Metwally MI, Alayouty NA, Basha MAA. Ear malformations: what do radiologists need to know? *Clin Imaging*. 2020 Oct;66:42-53. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.022. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32450482.
223. Chang CH, Chang FM, Yu CH, Liang RI, Ko HC, Chen HY. Fetal ear assessment and prenatal detection of aneuploidy by the quantitative three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 2000 Jun;26(5):743-9. doi: 10.1016/s0301-5629(00)00206-4. PMID: 10942821.
224. Cheung MMY, Tsang TW, Watkins R, Birman C, Popova S, Elliott EJ. Ear Abnormalities Among Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2022 Mar;242:113-120.e16. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.11.016. Epub 2021 Nov 13. PMID: 34780779.
225. Katorza E, Nahama-Allouche C, Castaigne V, Gonzales M, Galliani E, Marlin S, Jouannic JM, Rosenblatt J, le Pointe HD, Garel C. Prenatal evaluation of the middle ear and diagnosis of middle ear hypoplasia using MRI. *Pediatr Radiol*. 2011 May;41(5):652-7. doi: 10.1007/s00247-010-1913-2. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21140143.
226. Traisrisilp K, Chankhunaphas W, Sittiwangkul R, Phokaew C, Shotelersuk V, Tongsong T. Prenatal Sonographic Features of CHARGE Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 28;11(3):415. doi: 10.3390/diagnostics11030415. PMID: 33671041; PMCID: PMC7997219.
227. Shimizu T, Salvador L, Hughes-Benzie R, Dawson L, Nimrod C, Allanson J. The role of reduced ear size in the prenatal detection of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*. 1997 Jun;17(6):545-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199706)17:6<545::aid-pd108>3.0.co;2-3. PMID: 9203213.
228. Isaacson G, Mintz MC. Prenatal sonographic visualization of the inner ear. *J Ultrasound Med*. 1986 Jul;5(7):409-10. doi: 10.7863/jum.1986.5.7.409. PMID: 3522935.
229. Biard JM, Payrat S, Clapuyt P, Barrea C, Benoit V, Baldin P, Bernard P, Van Grambezen B, Sznajer Y. Antenatal diagnosis of CHARGE syndrome: Prenatal ultrasound findings and crucial role of fetal dysmorphic signs. About a series of

- 10 cases and review of literature. *Eur J Med Genet.* 2021 Apr;64(4):104189. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104189. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33662639.
230. Awwad JT, Azar GB, Karam KS, Nicolaides KH. Ear length: a potential sonographic marker for Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994 Mar;44(3):233-8. doi: 10.1016/0020-7292(94)90172-4. PMID: 7909762.
231. Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, Sigaudy S, Gilbert-Dussardier B, Philip N. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenat Diagn.* 2016 Jun;36(6):561-7. doi: 10.1002/pd.4825. Epub 2016 May 12. PMID: 27061523.
232. Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):460-3. doi: 10.1002/uog.903. PMID: 14618657.
233. Ettema AM, Wenghoefer M, Hansmann M, Carels CE, Borstlap WA, Bergé SJ. Prenatal diagnosis of craniomaxillofacial malformations: a characterization of phenotypes in trisomies 13, 18, and 21 by ultrasound and pathology. *Cleft Palate Craniofac J.* 2010 Mar;47(2):189-96. doi: 10.1597/08-285_1. PMID: 19860526.
234. Rios LT, Araujo Júnior E, Nardoza LM, Bruns RF, Moron AF, da Glória Martins M. Prenatal diagnosis of Nager syndrome in the third trimester of pregnancy and anatomopathological correlation. *J Med Ultrason (2001).* 2012 Oct;39(4):287-9. doi: 10.1007/s10396-012-0374-7. Epub 2012 May 25. PMID: 27279120.
235. Saba ES, Mui S, Schloegel LJ. Noninvasive ear molding in the correction of ear anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022 Aug;159:111189. doi: 10.1016/j.ijporl.2022.111189. Epub 2022 May 25. PMID: 35716418.
236. Janz BA, Cole P, Hollier LH Jr, Stal S. Treatment of prominent and constricted ear anomalies. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jul;124(1 Suppl):27e-37e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181aa0e9d. PMID: 19568137.