

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Možnosti užití dopplerovské flowmetrie v detekci diskordantního
růstu dvojčat**

**Possible use of doppler flowmetry in the detection of discordant growth of
twins**

Ivana Musilová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program gynekologie a porodnictví

Hradec Králové

2011

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu gynekologie a porodnictví na Porodnické a gynekologické klinice Lékařské fakulty UK Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Ivana Musilová
Porodnická a gynekologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Školitel: Doc. MUDr. Taťána Rešlová, CSc.
Porodnická a gynekologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Karlovy a
Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Alena Měchurová, CSc.
Ústav pro péči o matku a dítě v Praze

Doc. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.
Porodnicko-gynekologická klinika a Ústav lékařské genetiky a fetální
medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
v Olomouci

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby disertačních prací OR gynekologie a porodnictví dne 31.5.2011 od 14:00 hodin.

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSs.
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu
gynekologie a porodnictví

Obsah

1. Souhrn	4
2. Summary	5
3. Úvod do problematiky.....	6
3.1. Diskordance růstu.....	6
3.2. Dopplerovská flowmetrie umbilikální tepny a cerebrálního řečiště plodů	6
3.3. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií	7
4. Cíle disertační práce	8
5. Soubor a metodika.....	8
6. Výsledky.....	13
6.1. Dopplerovská flowmetrie arteria umbilicalis a arteria cerebri media	13
6.2. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií	15
7. Diskuse	17
7.1. Dopplerovská flowmetrie arteria umbilicalis a arteria cerebri media	17
7.2. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií	21
8. Závěr.....	22
9. Literatura	23
10. Přehled publikační aktivity autora.....	26

1. Souhrn

Cíl studie: Zhodnotit efektivitu vybraných dopplerovských parametrů jako testu predikce diskordantního růstu (DR) a porovnat ji s efektivitou rutinně používaných ultrazvukových biometrických parametrů.

Typ studie: Prospektivní klinická studie.

Soubor a metodika: Soubor tvořilo 63 dvojčetných gravidit s celkovým počtem 142 vyšetření. Byly studovány rozdíly mezi oběma plody v dopplerovských parametrech (arteria umbilicalis - AU, arteria cerebri media – ACM, cerebro-placentární poměr – CPR) a biometrických parametrech (biparietální průměr - BPD, obvod břicha - AC, délka femuru - FL, odhad fetální hmotnosti - EFW). Současně byla sledována i rezistence uterinních arterií. Za DR byl považován rozdíl porodních hmotností od 20% výše. Efektivita interfetálních rozdílů sledovaných parametrů byla zhodnocena pomocí ROC analýzy.

Výsledky: Biometrie provedená do 3 týdnů před porodem byla pro predikci DR růstu přesnější než dopplerovská flowmetrie (AUC pro EFW 0.99; pro AU 0.56; pro CPR 0.71). Při vyšetření v rozmezí 3-6 týdnů před porodem byla efektivita biometrických a dopplerovských parametrů srovnatelná (AUC pro EFW 0.79; pro AU 0.81; pro CPR 0.81). S odstupem více jak 6 týdnů před porodem nebyla již biometrie efektivní, z dopplerovských parametrů predikoval DR jen CPR (AUC pro EFW 0.62; pro AU 0.56; pro CPR 0.77). Mezi konkordantně a diskordantně rostoucími páry nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrné hodnotě RI obou uterinních arterií (0.46 ± 0.05 vs. 0.48 ± 0.09 ; $p=0.8$).

Závěr: Kombinace dopplerovských parametrů AU a ACM vyjádřená jako CPR je klinicky přínosná v predikci DR dvojčat. Rozdíl hodnot CPR mezi plody v páru predikuje na počátku třetího trimestru s předstihem více jak šesti týdnů před porodem DR s větší přesností než biometrické vyšetření. Izolované hodnocení rozdílů rezistencí AU a ACM mezi plody není efektivním testem predikce DR. Přesnějším kritériem je fetální biometrie. Dopplerovské vyšetření uterinních arterií není vhodným testem pro detekci poruch fetálního růstu dvojčat.

2. Summary

Objective: To evaluate the efficiency of selected doppler parameters as a test for the prediction of twin growth discordancy (GD) and to compare it with the efficiency of routinely used ultrasound biometrical parameters.

Design: Prospective clinical study.

Methods: Set was formed by 63 twin pregnancies. Intertwin differences in Doppler parameters (umbilical artery - AU, middle cerebral artery - MCA, cerebroplacental ratio – CPR) and biometrical parameters (biparietal diameter - BPD, abdominal circumference - AC, femur length - FL, estimated fetal weight - EFW) were studied. Simultaneously, uterine arteries impedance was assessed. GD was identified by the birth weight difference from 20%. The efficiency of intertwin differences in studied parameters were evaluated using ROC analysis.

Results: Biometrical measurements performed within three weeks antepartum were in prediction of GD more accurate than doppler parameters (AUC for EFW 0.99; for AU 0.56; for CPR 0.71). Three to six weeks antepartum, the efficiency of biometrical and doppler parameters was comparable (AUC for EFW 0.79; for AU 0.81; for CPR 0.81). In interval more than six weeks antepartum, biometrical parameters were not effective, DG was predictable only using CPR (AUC for EFW 0.62; for AU 0.56; for CPR 0.77). No significant differences were found in average value of RI of both uterine arteries between concordant and discordant twins (0.46 ± 0.05 vs. 0.48 ± 0.09 ; $p=0.8$).

Conclusion: The combination of doppler parameters AU and MCA expressed as CPR is clinically effective in prediction of GD. Intertwin difference in CPR predicts GD in early third trimester in interval more than six weeks before delivery more accurate than fetal biometry does. The isolated evaluation of intertwin differences in AU and MCA is not effective test for prediction of GD. The fetal biometry is more accurate. Doppler examination of uterine arteries is not a suitable test for detection of fetal growth disorders in twins.

3. Úvod do problematiky

3.1. Diskordance růstu

Dvojčetné těhotenství je zatíženo vyšší perinatální mortalitou i morbiditou. Jedním z rizikových faktorů zhoršujících perinatální výsledky dvojčat je nepoměr růstu plodů, označovaný jako diskordance růstu (DR). Hodnota DR je dána rozdílem porodních hmotností obou plodů vyjádřeným jako procentuální část z hmotnosti většího plodu. DR je definována vztahem: $100 * (\text{porodní hmotnost většího plodu} - \text{porodní hmotnost menšího plodu}) / \text{porodní hmotnost většího plodu} (\%)$.

Diskordantně rostoucí páry mají v porovnání s konkordantními plody vyšší riziko fetálního a neonatálního úmrtí (3, 13, 32). Za klinicky významné jsou považovány hodnoty DR od 20% (1, 2, 6, 11, 23). Některé studie však naznačují, že evidentní zhoršení perinatálních výstupů se projeví až při DR 30-40% (9, 28). DR je současně považována za nezávislý rizikový faktor předčasného porodu a to zejména pro DR $\geq 30\%$ pro gestačního stáří mladší 32. týdne (9).

Pro účely prenatalní detekce diskordantního růstu byly studovány různé ultrazvukové biometrické parametry a hledány velikosti interfetálních rozdílů v těchto parametrech, které by diskordanci nejlépe předpověděly. Nejpřesnějšími biometrickými parametry jsou ultrazvukový odhad hmotnosti plodu (EFW) a abdominální cirkumference plodu (AC) (2, 8, 12).

3.2. Dopplerovská flowmetrie umbilikální tepny a cerebrálního řečiště plodů

Farmakides et al. poukázali jako první na skutečnost, že diskordantní růst lze u dvojčat předpovědět i pomocí dopplerovské flowmetrie umbilikální arterie. Srovnávali S/D poměr (systolicko-diastolický poměr) umbilikální arterie mezi oběma plody v páru a interfetální rozdíl S/D poměrů $\geq 0,4$ předpověděl rozdíl porodních hmotností ≥ 350 g se senzitivitou 73% a specificitou 82% (14). Chittachoen použil jako diagnostický test pro predikci DR $> 25\%$ interfetální rozdíl v S/D poměrech umbilikální arterie $\Delta S/D \geq 0.4$ se senzitivitou 75% a specificitou 69% (7,8). Kombinace dopplerovských parametrů s biometrickými umožňuje zlepšit predikci DR. Divon et al. uvádějí jako nejlepší diagnostický test pro predikci DR kombinaci interfetálních rozdílů rezistencí umbilikálních arterií a EFW. V jejich práci $\Delta S/D > 15\%$ nebo $\Delta EFW > 15\%$ odhalil diskordantní růst nad 15% u 14 z 18 diskordantních dvojčat s PPH 73% a NPH 90% (12).

Všechny výše uvedené práce zohledňují interfetální rozdíl v dopplerovských charakteristikách. Samotný průkaz abnormálního toku v umbilikální arterii (absentní nebo reverzní end-diastolický tok – AREDF) u jednoho z dvojčat není příliš citlivý pro záchyt abnormálního růstu. Hastie et al. našli AREDF pouze u 29% ze všech SGA (small for gestational age) plodů ve studovaném souboru dvojčat. Přítomnost abnormálního toku však predikovala horší perinatální výsledky (21).

Současné hodnocení rezistence umbilikální arterie a cerebrálního řečiště u dvojčat zvyšuje senzitivitu záchytu SGA plodu. Tato dopplerovská kritéria byla navíc schopna odhalit SGA plod ve dvojčetném těhotenství o téměř čtyři týdny dříve než ultrazvuková biometrie (10). Hodnota cerebro-placentárního poměru (CPR), tj. poměru rezistence arteria cerebri media a arteria umbilicalis, současně nejlépe korelovala s horšími perinatálními výstupy (15).

3.3. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií

V rámci diagnostiky abnormálního růstu plodu u jednočetného těhotenství je využíváno i měření rezistence uterinních arterií. V průběhu fyziologického těhotenství dochází k přestavbě cévního zásobení dělohy, spirální arterie jsou invadovány cytotrofoblastickými buňkami a jsou konvertovány na tzv. uteroplacentární arterie s dilatovaným lumen, úplnou absencí muskulární a elastické tkáně a neúplnou endoteliální výstelkou (4). Tento proces je označován jako trofoblastická invaze. Rezistence uterinních arterií klesá s narůstajícím gestačním stářím. Počáteční výrazný pokles do 24. - 26. týdne těhotenství je důsledkem trofoblastické invaze spirálních arterií, další, již mírnější pokles rezistence, je pravděpodobně způsoben hormonálním ovlivněním elasticity uterinních arterií. Nedostatečná trofoblastická invaze se pojí s vyšším rizikem rozvoje intrauterinní růstové retardace, preeklampsie a abrupce placenty. Jejím projevem je vyšší rezistence uterinních arterií detekovatelná dopplerovskou flowmetrií. Nález vysoké rezistence uterinních arterií u jednočetného těhotenství v neselektované populaci identifikuje u zhruba 50% těhotných následný rozvoj preeklampsie a u 30% rozvoj IUGR (26). Vzhledem ke skutečnosti, že dvojčetné těhotenství je oproti jednočetnému zatíženo vyšším rizikem gestační hypertenze, preeklampsie a IUGR, lze předpokládat, že by vyšetření uterinní arterie mohlo mít přínos v identifikaci ohrožených dvojčetných gravidit.

Rezistence uterinních arterií dosahuje u dvojčetného těhotenství proti jednočetnému významně nižších hodnot, které stejně jako v jednočetném těhotenství klesají s narůstajícím gestačním stářím (29, 33). Hodnoty rezistence uterinních arterií naměřené u dvojčetného těhotenství je proto vhodné vztahovat k nomogramům určeným pro dvojčata (29). Užití těchto

nomogramů zvyšuje senzitivitu pro detekci abnormálního fetálního růstu. V souboru 256 bichoriálních dvojčetných těhotenství dosahovaly hodnoty senzitivity pro záchyt IUGR a diskordantního růstu 10% a 8%, pokud byly hodnoty rezistence porovnávány s normou pro jednočetné těhotenství. Po užití nomogramů určených pro dvojčata vzrostla senzitivita na 27% pro IUGR a na 29% pro diskordantní růst (16). Yu a spol. zpracovali soubor 351 dvojčetných gravidit. Do studie zahrnuli bichoriální i monochoriální gravidity, mezi kterými nenalezli rozdíly v hodnotách rezistence uterinních arterií. Senzitivita průměrné hodnoty PI (index pulzatility) uterinních arterií nacházející se nad 95. percentilem byla pro detekci IUGR postihující oba plody pouze 9.7% (33).

4. Cíle disertační práce

Cílem předkládané práce bylo zhodnocení možného přínosu dopplerovské flowmetrie v detekci diskordantního růstu u dvojčetného těhotenství. Dílčími úkoly práce bylo:

- Zhodnotit efektivitu interfetálních rozdílů ve vybraných dopplerovských parametrech (rezistence arteria umbilicalis, arteria cerebri media a cerebroplacentárního poměru) jako testu predikce diskordantního růstu dvojčat a porovnat ji s efektivitou interfetálních rozdílů v sonografických biometrických parametrech (BPD, AC, FL, EFW).
- Charakterizovat vztah mezi interfetálním rozdílem dopplerovských parametrů a velikostí DR.
- Porovnat hodnoty rezistence uterinních arterií mezi dvojčetnými graviditami s normálním růstem plodů a graviditami s poruchou fetálního růstu.

5. Soubor a metodika

Data pro studii byla získána při ultrazvukovém vyšetření dvojčetných těhotenství, která byla v rámci prenatalní péče prováděna na Porodnické a gynekologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové v období od listopadu 2000 do prosince 2004. Běžné prenatalní sonografické vyšetření bylo doplněno o dopplerovskou flowmetrii arteria umbilicalis, arteria cerebri media obou plodů a uterinních arterií matky. Část těhotných žen podstoupila více vyšetření. U gravidit s normálním růstem plodů bylo snahou opakovat vyšetření v intervalu 4

týdnů, u gravidit se suboptimálním růstem plodů byl interval kratší a řídil se závažností nálezu. Zahrnuty byly bichoriální i monochoriální gravidity.

Kritéria pro zařazení do studie byla: dvojčetná gravidita s 2 živými plody bez prokazatelné vrozené vývojové vady; gestační stáří od 23+0 a výše; verifikace gestačního stáří, nejlépe v I. trimestru, nejdéle však do 20. týdne; nepřítomnost syndromu fetu-fetální transfúze (TTTS). Po porodu byl ve statistickém hlášení „Zpráva o novorozenci“ sledován údaj o diagnóze VVV. Byla-li postnatálně diagnostikována VVV plodu, byla gravidita ze souboru vyřazena.

Ultrazvukové vyšetření bylo prováděno na přístroji ATL HDI 3000 abdominální konvexní sondou C7-4 40 mm pracující ve frekvenčním rozmezí 7.0-4.0 MHz a na přístroji Toshiba Aplio SSA-770A abdominální konvexní sondou PVT-375AT pracující ve frekvenčním rozmezí 2.5-5.5 MHz. U obou plodů byla provedena biometrie sestávající z měření biparietálního průměru (BPD), obvodu hlavičky (HC), obvodu břicha (AC) a délky femuru (FL). U každého plodu byla dále provedena dopplerovská flowmetrie arteria umbilicalis (AU) a arteria cerebri media (ACM) a změřena rezistence obou uterinních arterií matky. Rezistence arteria umbilicalis byla měřena v intrafetálně, laterálně od močového měchýře plodu. Pro kvantifikaci stupně impedance byl u arteria umbilicalis a arteria cerebri media použit index pulzatility (PI), u uterinních arterií index rezistence (RI).

Odhad fetální hmotnosti (EFW) byl spočítán z biometrických parametrů BPD-HC-AC-FL podle Hadlocka (20). Postnatálně byla zaznamenána porodní hmotnost novorozenců (BW), jejich pohlaví a dosažené gestační stáří. Pozornost byla věnována identitě plodů, tj. aby prenatální a postnatální data patřila vždy témuž plodu. Proto byla prenatálně pečlivě zaznamenávána poloha plodů a pohlaví. Dvojčata, u kterých nebylo možné postnatálně určit identitu plodů (např. možná záměna plodů stejného pohlaví při stejné poloze plodů v děloze během porodu císařským řezem), byla ze souboru vyloučena. Hranice diskordantního růstu byla stanovena hodnotou $\Delta BW \geq 20\%$.

Bylo vyšetřeno 70 dvojčetných gravidit s celkovým počtem 142 ultrazvukových vyšetření. 7 gravidit bylo postnatálně vyřazeno (1 gravidita pro postnatální nález esofageální atrezie u jednoho z dvojčat, 2 gravidity pro nejasnou identitu plodů po porodu a ve 4 případech se nepodařilo získat data o novorozencích). Pro statistické zpracování tak bylo použito 63 dvojčetných gravidit s celkovým počtem 125 ultrazvukových vyšetření. Jednotlivá vyšetření byla rozdělena do 3 podskupin podle doby, která uplynula mezi vyšetřením a porodem. Podskupinu A tvořila vyšetření provedená do 3 týdnů před porodem, podskupinu B vyšetření

mezi 3 až 6 týdnů před porodem a podskupinu C vyšetření provedení více jak 6 týdnů před porodem. Některé těhotné jsou svým vyšetřením zastoupeny jen v jedné podskupině, vyšetření od jiných těhotných se objevují ve všech podskupinách. Do každé podskupiny bylo od konkrétní těhotné zařazeno vždy jen jedno vyšetření. Splňovalo-li více vyšetření od jedné těhotné kritéria pro zařazení do jedné podskupiny, bylo vybráno vždy vyšetření provedené nejbližší k porodu. Charakteristika jednotlivých podskupin je uvedena v tab. 1 - 3.

Rezistence uterinních arterií byla změřena u 41 dvojčetných gravidit. Medián gestačního stáří byl 30 týdnů s rozmezím 24 až 38 týdnů. Nebyla prokázána souvislost mezi průměrem RI obou uterinních arterií a gestačním stářím při vyšetření ($p=1.0$). Pro účely statistického zpracování byl soubor rozdělen jednak na konkordantně a diskordantně rostoucí plody (tab. 4) a dále na podskupinu dvojčat AGA (appropriate for gestational age) a dvojčat s SGA plodem/plody (tab. 5). Porovnávané podskupiny se nelišily gestačním stářím při vyšetření ($p=0.12$; $p=0.59$). Za SGA byl plod označen, pokud se jeho porodní hmotnost nacházela pod 5. percentilem pro dané pohlaví a gestační stáří dle Nových tabulek normální porodní hmotnosti pro Českou republiku (24).

Z hodnot PI arteria umbilicalis a PI arteria cerebri media byla pro každý plod vypočtena hodnota cerebro-placentárního poměru CPR dle vztahu $CPR = PI \text{ arteria cerebri media} / PI \text{ arteria umbilicalis}$. Z naměřených sonografických parametrů byly spočítány interfetální rozdíly. Δ BPD, Δ AC a Δ FL byly vyjádřeny jako absolutní hodnota v mm. Rozdíl v ultrazvukovém odhadu fetální hmotnosti Δ EFW je uveden jako procento z hmotnosti většího plodu dle vztahu $\Delta EFW = 100 * (EFW \text{ většího plodu} - EFW \text{ menšího plodu}) / EFW \text{ většího plodu}$. Stejným způsobem byly vyjádřeny i interfetální rozdíl porodních hmotností Δ BW, interfetální rozdíl PI umbilikálních arterií Δ AU, interfetální rozdíl PI arteria cerebri media Δ ACM a interfetální rozdíl cerebro-placentárních poměrů Δ CPR. Pro hodnoty BW, EFW, AU, ACM a CPR byly dále spočítány interfetální poměry BW A/B, EFW A/B, AU A/B, ACM A/B, CPR A/B (dle vztahu př. $BW \text{ A/B} = BW \text{ plodu A} / BW \text{ plodu B}$). Z naměřených hodnot RI uterinních arterií byl spočítán průměr RI obou uterinních arterií, absolutní hodnota rozdílu RI obou uterinních arterií a vyznačena vyšší hodnota RI z obou uterinních arterií.

Pro posouzení klinické použitelnosti parametrů Δ BPD, Δ AC, Δ FL, Δ EFW, Δ AU, Δ CPR jako testu pro detekci diskordantního růstu byla provedena ROC analýza (receiver-operating characteristic). Vztah mezi poměrem porodních hmotností (BW A/B) a poměry prenatalních

sonografických parametrů (EFW A/B, AU A/B, ACM A/B, CPR A/B) byl testován Spermánovou korelační analýzou. Data s normálním rozložením byla porovnávána Studentovým-t testem. U dat, kde nebyl splněn předpoklad normality, byl použit Mann-Whitney test. Pro analýzu kategoričkých dat byl použit Fisherův přímý test v kontingenční tabulce. Hladina statistické významnosti byla stanovena na 0.05. Statistické zpracování bylo provedeno softwarem NCSS 2004 a SigmaStat Statistical Software.

Tab. 1. Charakteristika souboru pro studium fetálního řečiště – podskupina A.

	Konkordantní růst plodů (n=23)	Diskordantní růst plodů (n=10)	p-hodnota
Gestační stáří při porodu (týdny)	36 (33 - 39)	36 (33 - 38)	NS
Porodní hmotnost (g)	2343±390	2183±660	NS
Hodnota diskordance (%)	11 (1 - 19)	28 (21 - 45)	<0.0001
Gestační stáří při vyšetření (týdny)	35 (31 - 38)	35 (32 - 37)	NS
Doba od vyšetření do porodu (dny)	10 (1 - 21)	6 (1 - 21)	0.08

NS – nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

Tab. 2. Charakteristika souboru pro studium fetálního řečiště – podskupina B.

	Konkordantní růst plodů (n=21)	Diskordantní růst plodů (n=5)	p-hodnota
Gestační stáří při porodu (týdny)	36 (33 - 39)	36 (32 - 39)	NS
Porodní hmotnost (g)	2413±439	2247±540	NS
Hodnota diskordance (%)	10 (0 - 9)	30 (20 - 53)	<0.0001
Gestační stáří při vyšetření (týdny)	32 (27 - 34)	33 (28 - 34)	NS
Doba od vyšetření do porodu (dny)	33 (23 - 42)	28 (22 - 39)	NS

NS – nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

Tab. 3. Charakteristika souboru pro studium fetálního řečiště – podskupina C.

	Konkordantní růst plodů (n=29)	Diskordantní růst plodů (n=6)	p-hodnota
Gestační stáří při porodu (týdny)	37 (33 - 40)	38 (37 - 39)	NS
Porodní hmotnost (g)	2543±452	2448±481	NS
Hodnota diskordance (%)	10 (0 - 19)	32 (20 - 53)	<0.0001
Gestační stáří při vyšetření (týdny)	28 (23 - 32)	28 (23 - 32)	NS
Doba od vyšetření do porodu (dny)	65 (47 - 99)	66 (53 - 96)	NS

NS – nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

Tab. 4. Charakteristika souboru pro studium uterinních arterií – podskupina konkordantní vs. diskordantní růst.

	Konkordantní růst (n=32)	Diskordantní růst (n=9)	p-hodnota
Gestační stáří při porodu (týdny)	37 (35 - 40)	36 (32 - 40)	NS
Porodní hmotnost (g)	2479±403	2096±671	0.02
Hodnota diskordance (%)	11 (0 - 19)	30 (20 - 53)	<0.0001
Gestační stáří při vyšetření (týdny)	30 (24 - 38)	31 (24 - 34)	NS

NS – nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

Tab. 5. Charakteristika souboru pro studium uterinních arterií – podskupina gravidity s AGA plody vs. gravidity s SGA plodem/plody.

	AGA (n=28)	SGA (n=13)	p-hodnota
Gestační stáří při porodu (týdny)	37 (35 - 40)	37 (33 - 40)	NS
Porodní hmotnost (g)	2524±417	2118±547	<0.0001
Gestační stáří při vyšetření (týdny)	30 (24 - 38)	30 (24 - 38)	NS

NS – nesignifikantní; AGA – appropriate for gestational age; SGA – small for gestational age; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

6. Výsledky

6.1. Dopplerovská flowmetrie arteria umbilicalis a arteria cerebri media

V tab. 6 jsou uvedeny hodnoty ploch pod ROC křivkami (AUC) jednotlivých parametrů. V podskupině A byl nejefektivnějším pro predikci DR parametr EFW s hodnotou AUC 0.99. Pro detekci 20% diskordance byla nejlepší cut-off level Δ EFW 17.9% se senzitivitou 100% a specificitou 96%. Jako velmi spolehlivý parametr vyšel i Δ AC s hodnotou AUC 0.83, s nevhodnější cut-off level Δ AC 24.4 mm se senzitivitou 80% a specificitou 87%. Z dopplerovských parametrů byl nejefektivnější Δ ACM s hodnotou AUC 0.79. Nevhodnější cut-off level Δ ACM 25% měla senzitivitu 86% a specificitu 78%. Lehce nižší hodnotu AUC 0.71 měl parametr Δ CPR. Parametr Δ AU s hodnotou AUC 0.56 se ukázal jako neefektivní, pro 70% detekci diskordance by nevhodnější cut-off level byla Δ AU 16.7% se specificitou 48%.

V podskupině B vyšel jako nejefektivnější parametr predikce diskordantního růstu Δ BPD s hodnotou AUC 0.82. Nevhodnějším cut-off level pro tento parametr byla Δ BPD 6.2 mm se senzitivitou 80% a specificitou 95%. Srovnatelně efektivní jako Δ BPD se ukázaly v podskupině B oba dopplerovské parametry, Δ AU s hodnotou AUC 0.81 a Δ CPR s hodnotou AUC 0.81. Hodnota Δ AU 13% byla schopna zachytit 100% diskordantních párů se specificitou 57%. Dopplerovský parametr Δ ACM byl pro detekci diskordantního růstu zcela nepoužitelný (AUC 0.39).

V podskupině C byl nejefektivnějším parametrem Δ CPR s hodnotou AUC 0.77. Nevhodnějším cut-off level Δ CPR 16.4% měl senzitivitu 80% a specificitu 64%. Druhé nejvyšší hodnoty AUC 0.70 dosáhl parametr Δ BPD. Při zvolené cut-off level Δ BPD 5.0 mm měl senzitivitu 50% a specificitu 72%, pro cut-off level Δ BPD 6.5 mm senzitivitu 50% a specificitu 93%. Hodnota AUC pro parametr Δ EFW byla pouhých 0.63. AUC ostatních parametrů, včetně dopplerovských Δ AU a Δ ACM, nedosáhly ani hodnoty 0.60.

V podskupině A byla prokázána souvislost poměru porodních hmotností BW A/B s jediným sonografickým parametrem EFW A/B ($r=0.85$; $p < 0.0001$). Hodnoty korelačních koeficientů popisujících vztah BW A/B s ostatními sonografickými parametry nenasvědčily pro významnou těsnost vztahu. V podskupině B koreloval s poměrem porodních hmotností BW A/B interfetální poměr CPR A/B ($r=0.83$; $p < 0.0001$) a to i po vyloučení dvojčat s patologickými

hodnotami rezistence umbilikální arterie ($r=0.80$; $p < 0.0001$). Souvislost s ostatními sonografickými parametry nebyla významná. V podskupině C souvislost s interfetálním poměrem porodních hmotností BW A/B nevykazoval žádný z hodnocených sonografických parametrů. Výsledky korelace interfetálního poměru porodních hmotností s interfetálními poměry sonografických parametrů je uvedena v tab. 7 – 9.

Tab. 6. Hodnoty ploch pod ROC křivkami.

Podskupina	Δ BPD	Δ AC	Δ FL	Δ EFW	Δ AU	Δ ACM	Δ CPR
A	0.60	0.84	0.81	0.99	0.56	0.79	0.71
B	0.82	0.72	0.64	0.79	0.81	0.39	0.81
C	0.70	0.36	0.60	0.62	0.56	0.57	0.77

Δ BPD – interfetální rozdíl v biparietálním průměru, Δ AC – interfetální rozdíl v abdominální cirkumferenci, Δ FL – interfetální rozdíl v délce femuru, Δ EFW – interfetální rozdíl v odhadu fetální hmotnosti, Δ AU – interfetální rozdíl v rezistenci arteria umbilicalis, Δ ACM – interfetální rozdíl v rezistenci arteria cerebri media, Δ CPR – interfetální rozdíl v cerebro-placentárním poměru

Tab. 7. Korelace interfetálního poměru porodních hmotností BW A/B s interfetálními poměry sonografických parametrů – podskupina A.

Interfetální poměr dopplerovských parametrů	Korelační koeficient	p - hodnota
UA A/B (n=33)	-0.44	0.01
*UA A/B (n=29)	-0.38	0.04
ACM A/B (n=25)	0.52	0.008
CPR A/B (n=25)	0.59	0.002
*CPR A/B (n=21)	0.47	0.03
EFW A/B (n=33)	0.85	<0.0001

UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis; *UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis s vyloučením hodnot indexu pulzatility větší než 2 SD; ACM A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria cerebri media; CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru; *CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru s vyloučením gravidity s hodnotou indexu pulzatility arteria umbilicalis větší než 2 SD; EFW A/B – interfetální poměr odhadu fetální hmotnosti

Tab. 8. Korelace interfetálního poměru porodních hmotností BW A/B s interfetálními poměry sonografických parametrů – podskupina B.

Interfetální poměr dopplerovských parametrů	Korelační koeficient	p - hodnota
UA A/B (n=26)	-0.46	0.02
*UA A/B (n=21)	-0.37	NS
ACM A/B (n=23)	0.65	<0.0001
CPR A/B (n=23)	0.83	<0.0001
*CPR A/B (n=18)	0.80	<0.0001
EFW A/B (n=26)	0.55	0.004

UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis; *UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis s vyloučením hodnot indexu pulzatility větší než 2 SD; ACM A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria cerebri media; CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru; *CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru s vyloučením gravidity s hodnotou indexu pulzatility arteria umbilicalis větší než 2 SD; EFW A/B – interfetální poměr odhadu fetální hmotnosti; NS – nesignifikantní

Tab. 9. Korelace interfetálního poměru porodních hmotností BW A/B s interfetálními poměry sonografických parametrů – podskupina C.

Interfetální poměr dopplerovských parametrů	Korelační koeficient	p - hodnota
UA A/B (n=35)	-0.05	NS
*UA A/B (n=35)	-0.05	NS
ACM A/B (n=30)	0.43	0.02
CPR A/B (n=30)	0.43	0.02
*CPR A/B (n=30)	0.43	0.02
EFW A/B (n=35)	0.52	0.001

UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis; *UA A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria umbilicalis s vyloučením hodnot indexu pulzatility větší než 2 SD; ACM A/B – interfetální poměr indexu pulzatility arteria cerebri media; CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru; *CPR A/B – interfetální poměr cerebro-placentárního poměru s vyloučením gravidity s hodnotou indexu pulzatility arteria umbilicalis větší než 2 SD; EFW A/B – interfetální poměr odhadu fetální hmotnosti; NS - nesignifikantní

6.2. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií

Mezi konkordantně a diskordantně rostoucími páry nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrné hodnotě RI obou uterinních arterií, (0.46 ± 0.05 vs. 0.48 ± 0.09 ; $p=0.8$), ve vyšší hodnotě RI (0.50 ± 0.07 vs. 0.53 ± 0.14 ; $p=1.0$) a ani v absolutní hodnotě rozdílu RI mezi oběma uterinními arteriemi (0.05 vs. 0.06 ; $p=0.9$), viz. tab. 10.

Mezi graviditami s AGA plody a graviditami s SGA plodem/plody nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrné hodnotě RI obou uterinních arterií (0.47 ± 0.06 vs. 0.46 ± 0.07 ;

$p=0.8$), ve vyšší hodnotě RI (0.52 ± 0.08 vs. 0.50 ± 0.10 ; $p=0.5$) a ani v absolutní hodnotě rozdílu RI mezi oběma uterinními arteriemi (0.07 vs. 0.04 ; $p=0.3$), viz. tab. 11.

Tab. 10. Porovnání průměru RI, vyšší hodnoty RI a absolutní hodnoty rozdílu RI uterinních arterií mezi graviditami s konkordantním a s diskordantním růstem.

Rezistence arteria uterina	Konkordantní růst (n=32)	Diskordantní růst (n=9)	p-hodnota
Průměr RI	0.46±0,05	0.48±0.09	NS
Vyšší hodnota RI	0.50±0.07	0.53±0.14	NS
Absolutní hodnota rozdílu RI	0.05 (0.01 - 0.30)	0.06 (0.01 – 0.33)	NS

RI – index rezistence; NS - nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

Tab. 11. Porovnání průměru RI, vyšší hodnoty RI a absolutní hodnoty rozdílu RI uterinních arterií mezi graviditami s AGA plody a graviditami s SGA plodem/plody.

Rezistence arteria uterina	AGA plody (n=28)	SGA plod/plody (n=13)	p-hodnota
Průměr RI	0.47±0.06	0.46±0.07	NS
Vyšší hodnota RI	0.52±0.08	0.50±0.10	NS
Absolutní hodnota rozdílu RI	0.07 (0.01 - 0.30)	0.04 (0.01 - 0.33)	NS

RI – index rezistence; AGA – appropriate for gestational age; SGA – small for gestational age; NS - nesignifikantní; hodnoty jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián s rozmezím hodnot

7. Diskuse

7.1. Dopplerovská flowmetrie arteria umbilicalis a arteria cerebri media

Podle výsledků ROC analýzy nebylo hodnocení interfetálního rozdílu v rezistencích umbilikální arterie ve studovaném souboru klinicky přínosné. V podskupině A a C vyšlo jako nespolehlivý diagnostický test. V podskupině B bylo sice možné DR predikovat pomocí měření rezistence arteria umbilicalis, ale stejně efektivní byly biometrické parametry Δ BPD a Δ EFW. Samotné hodnocení interfetálního rozdílu rezistence umbilikální arterie by tedy ani v této podskupině nebylo přínosnější než běžně užívaná a snáze proveditelná biometrie. Publikované studie uvádějí senzitivitu pro umbilikální arterii pohybující se kolem 70%. Dle mých výsledků by např. v podskupině A bylo dosaženo 70% senzitivity při užití cut-off level Δ AU 16.7 %, ale se specificitou pouhých 48%.

Užití interfetálního rozdílu ACM bylo pro predikci diskordantního růstu zcela neefektivní v podskupině B a C. Nejlépe vyšel parametr Δ ACM v podskupině A s hodnotou AUC 0.8. Efektivnější však v této podskupině byly biometrické parametry Δ EFW, Δ AC a Δ FL, a tak stejně jako v případě umbilikální arterie ani hodnocení rezistence samotné arteria cerebri media nebylo v predikci diskordantního růstu přínosnější než biometrické vyšetření. Přestože parametr Δ ACM nebyl v podskupině A efektivnější než biometrické parametry, za pozornost stojí poměrně vysoká hodnota AUC tohoto parametru. Medián gestačního stáří při vyšetření v této podskupině byl 35 týdnů. Hershkovitz poukazuje na skutečnost, že po 35. týdnu může u SGA plodů docházet k redistribuci krevního toku v CNS i při normálních tocích na umbilikální arterii. V jeho publikaci byla redistribuce v CNS po 35. týdnu těhotenství spjata s vyšší frekvencí císařského řezu a potřebou intenzivní neonatologické péče (22). V předkládané práci byl rozdíl v rezistencích ACM u diskordantních párů způsoben nižší hodnotou rezistence této cévy u menšího plodu. Je pravděpodobné, že nalezené změny jsou výrazem tendence k preferenci perfúze CNS u těchto plodů.

Současné zohlednění rezistencí arteria umbilicalis a arteria cerebri media vyjádřením cerebro-placentárního poměru se ukázalo být přínosnější než samostatné užití těchto cév. AUC přesahovala ve všech podskupinách hodnotu 0.7. V podskupině A parametr CPR sice zdaleka nedosahoval takové efektivity, jakou měl biometrický parametr Δ EFW, a v podskupině B měl efektivitu srovnatelnou s biometrickými parametry. V podskupině C (vyšetření 6 týdnů před porodem) byl však nejlepším prediktorem diskordantního růstu. Medián gestačního stáří při

vyšetření v podskupině C byl 28 týdnů. Vyšší hodnota interfetálního rozdílu CPR by tedy mohla na diskordantní dvojčata upozornit již na počátku III. trimestru ještě před tím, než se u nich diskordance projeví v biometrickém vyšetření. Na možnost identifikovat abnormální růst plodů z dvojčetného těhotenství pomocí kombinace dopplerovské flowmetrie umbilikální a cerebrální arterie s předstihem oproti biometrii upozorňuje ve své práci Degani. Abnormální hodnota poměru indexu pulzatility arteria umbilicalis a arteria carotis interna odhalila SGA plody v průměru o téměř čtyři týdny dříve než ultrazvuková biometrie (10).

V literatuře popisovaná existence interfetálního rozdílu rezistencí umbilikální arterie u diskordantních dvojčat mne vedla k zamyšlení, zda existuje vztah mezi velikostí interfetálního rozdílu studovaných dopplerovských parametrů a hodnotou diskordance (tzn. velikostí rozdílu v porodních hmotnostech). Výrazný interfetální rozdíl v rezistencích umbilikálních arterií u diskordantních dvojčat je dán vysokou rezistencí umbilikální arterie menšího plodu. Toky v umbilikální arterii menšího plodu mají pak častěji patologický charakter (AREDF - absent and/or reversed end-diastolic flow). Zajímalo mne však, zda existuje nějaký vztah mezi interfetálním rozdílem rezistencí umbilikálních arterií a velikostí diskordance i v případě, kdy jsou toky v umbilikálních arteriích u obou plodů ve fyziologickém rozmezí.

V podskupině A a C vyšla slabá negativní korelace mezi interfetálním poměrem porodních hmotností plodů a interfetálním poměrem PI umbilikálních arterií. Tento vztah byl prokázán i pro hodnoty PI umbilikálních arterií pohybující se jen ve fyziologickém rozmezí, tj. po vyloučení hodnot PI umbilikální arterie nad 2 SD. Lze říci, že existuje určitá tendence ke zvyšování interfetálního rozdílu v rezistencích umbilikálních arterií s rostoucí hodnotou diskordance růstu. Platí, že rozdíl je podmíněn přítomností vyšší rezistence umbilikální arterie u menšího plodu. Vzhledem k nízkým hodnotám korelačních koeficientů a výsledkům ROC analýzy však nepovažuji tento vztah za klinicky významný a využitelný. V podskupině B se již tento vztah prokázat nepodařilo.

Pro možnost srovnání bylo provedeno i testování možného vztahu interfetálních poměrů EFW, ACM a CPR k poměru porodních hmotností. Těsná korelace mezi poměrem EFW a poměrem BW v podskupině A (vyšetření provedená do 21 dnů) je pochopitelná vzhledem ke krátké době mezi vyšetřením a porodem. S větším odstupem mezi vyšetřením a porodem již nebyla těsnost vztahu mezi poměry EFW a BW významná. Kromě EFW byl CPR jediným dalším parametrem, u kterého byl prokázán významný vztah k poměru BW, a to v podskupině B (vyšetření tři až šest týdnů před porodem). S rostoucí hodnotou interfetálního poměru CPR rostl interfetální poměr porodních hmotností. Tento výsledek je dalším dokladem schopnosti

CPR predikovat diskordanci růstu, neboť i AUC pod ROC křivkami pro tento parametr byly ve všech třech podskupinách poměrně vysoké.

Nulový end-diastolický tok v umbilikální arterii byl ve sledovaném souboru zachycen u tří gravidit. Ve všech případech byl abnormální tok umbilikální arterie přítomen u menšího plodu z bichoriálního dvojčetného těhotenství a všechny tři postižené plody splňovaly kritéria pro zařazení do kategorie SGA plodů.

V případě bichoriálního těhotenství se vedle sebe nacházejí dva plody se zcela oddělenými cirkulacemi. Nález AREDF v umbilikální arterii jednoho z plodů se pojí s IUGR v rámci placentární insuficience a je způsoben, stejně jako u jednočetného těhotenství, vysokou placentární rezistencí (17). U monochoriální gravidity lze zachytit AREDF v rámci selektivní IUGR a při TTTS. Stejně jako bichoriální může být i monochoriální dvojčetná gravidita postižena selektivní růstovou retardací jednoho z plodů. Projeví se růstovou diskordancí s oligohydramniem u menšího plodu, ale na rozdíl od TTTS je u druhého, normálně rostoucího plodu, přítomen normohydramnion. Etiologie selektivní IUGR monochoriální gravidity je odlišná od bichoriální placentace, je způsobená neadekvátním sdílením placentární masy. Nález AREDF v umbilikální arterii IUGR plodu v monochoriální graviditě je považován za prognosticky závažný (5, 27).

Specifickým dopplerovským fenoménem monochoriální placentace je intermitentní AREDF v umbilikální arterii (iAREDF), který je charakterizován objevením se několika vln s nulovým až reverzním end-diastolickým tokem následovaných vlnami s postupně se upravující úrovní diastolického toku. K úpravě může dojít během pár vteřin, někdy však trvá i několik minut. Fenomén iAREDF se objevuje u monochoriálních dvojčat s výraznou růstovou diskordancí a bývá pozorován u menšího plodu. Vznik tohoto jevu je vysvětlován na základě existence arterio-arteriálních anastomóz ve společné placentě. Tyto anastomózy jsou místem interference diastolického toku menšího plodu se systolickou vlnou většího plodu. Výrazná interfetální diference v krevním objemu a pravděpodobně i v krevním tlaku vede k přenosu systolické vlny většího plodu do pupečníku menšího plodu. Nejvýraznější změny lze detekovat v místě placentárního úponu, v oblasti fetální inserce pupečníku jsou tyto změny minimální nebo již vůbec nedetekovatelné (18, 25, 31).

Na základě charakteristiky toků v umbilikální arterii růstově retardovaného plodu byla přijata klasifikace selektivní IUGR monochoriálních dvojčat (19, 30). U typu I je přítomen pozitivní diastolický tok a prognóza je velmi dobrá. Prognosticky nejzávažnější typ II je charakterizován perzistentním AREDF, u 90% takto postižených plodů došlo ke zhoršení

stavu s vývojem abnormálních toků v cerebrálním a venózním řečišti. U typu III je přítomen iAREDF, tento typ je prognosticky méně závažnější v porovnání s typem II, zhoršení stavu menšího plodu bylo zaznamenáno v 11% (18).

V předkládané disertační práci byly do souboru zahrnuty jak bichoriální tak monochoriální dvojčetné gravidity pouze s vyloučením TTTS. V době vzniku práce byly jen kusé informace o hemodynamických změnách v rámci selektivní IUGR. Z dnešního pohledu, kdy je velmi dobře vymezena a podrobně studována problematika selektivní IUGR monochoriálních dvojčat, by bylo metodicky správné monochoriální a bichoriální gravidity oddělit.

Rezistence umbilikální arterie byla měřena intrafetálně v jejím průběhu po stranách močového měchýře plodu. Standardně se měření rezistence umbilikální arterie provádí ve volné kličce pupečníku. Platí, že její rezistence je nejnižší v místě placentárního úponu a směrem k plodu se zvyšuje. Intrafetální měření bylo zvoleno z důvodu zamezení možné záměny pupečnicků mezi plody a navíc tím bylo vyloučeno i možné ovlivnění hodnoty rezistence fenoménem iAREDF. Nedomnívám se, že by intrafetální měření ovlivnilo výsledky, neboť při matematickém vyhodnocení se pracovalo především s hodnotou interfetálního rozdílu nebo poměru rezistencí umbilikální arterie.

Zpracovaný soubor byl stratifikován podle délky doby mezi vyšetřením a porodem, čímž současně vznikly podskupiny homogennější pro gestační stáří, ve kterém bylo vyšetření provedeno. Toto rozdělení umožnilo posoudit význam dopplerovských parametrů v gestačním stáří, kdy ještě nebylo možné detekovat diskordanci růstu pomocí biometrie plodů. Dosud publikované práce studující interfetální rozdíl dopplerovských parametrů hodnotily měření prováděná v krátké době před porodem a ve velmi širokém rozmezí gestačního stáří, prakticky v rozsahu celého třetího trimestru (7, 8).

Vzhledem ke způsobu, jak byly jednotlivé podskupiny sestaveny, není možné je vzájemně porovnávat. Metodicky nejsprávnější by jistě bylo provést u každé těhotné stanovený počet ultrazvukových vyšetření v pravidelných časových intervalech a definovaném gestačním stáří. Potom by bylo možné jednoznačně stanovit, jaký parametr, jak dlouho před porodem a v jakém gestačním stáří je efektivní v predikci diskordantního růstu. Při získávání dat pro tuto práci bylo snahou vyšetřovat těhotné od začátku III. trimestru v pravidelných intervalech a v daném gestačním věku, ne vždy se však podařilo přesvědčit pacientku k pravidelným vyšetřením na pracovišti často dosti vzdáleném od místa bydliště.

7.2. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií

Přestože u části dvojčetných gravidit komplikovaných IUGR nebo diskordancí růstu je současně zvýšena rezistence uterinních arterií, nebyl ve studovaném souboru prokázán statisticky významný rozdíl v hodnotách rezistence mezi konkordantně rostoucími a diskordantně rostoucími dvojčetnými graviditami a ani mezi dvojčetnými graviditami s AGA plody a graviditami s SGA plodem/plody. V předkládané práci byla hodnocena data z měření prováděných v různých gestačních stářích od dokončeného 24. týdne výše. Od této doby jsou již změny rezistence související s rostoucím gestačním stářím minimální (29). Navíc ve studovaném souboru nebylo prokázáno, že by hodnota rezistence souvisela s gestačním stářím při vyšetření a mezi porovnávanými podskupinami nebyl rozdíl v gestačním stáří při vyšetření.

Geipel et al. a Yu et al. se ve svých výsledcích shodují v tom, že pomocí měření rezistence uterinních arterií lze u části dvojčetných těhotenství předpovědět rozvoj IUGR nebo diskordance růstu. Senzitivita abnormálního výsledku je však v porovnání s jednočetným těhotenstvím nižší. Měření u dvojčetných gravidit mají navíc nižší negativní prediktivní hodnoty, a tak lze rozvoj nejen IUGR, ale i preeklampsie a abrupce placenty očekávat i v případech s normálními hodnotami rezistence uterinních arterií (16, 33). Výsledky předkládané práce jsou ve shodě s jejich výsledky a potvrzují omezené možnosti užití dopplerovské flowmetrie uterinních arterií v detekci poruch fetálního růstu u dvojčetného těhotenství.

8. Závěr

Pro predikci diskordantního růstu dvojčat je z dopplerovských parametrů klinicky přínosná kombinace arteria umbilicalis a arteria cerebri media s vyjádřením cerebro-placentárního poměru. Hodnota interfetálního rozdílu cerebro-placentárního poměru predikuje na počátku třetího trimestru s předstihem více jak šesti týdnů před porodem porod růstově diskordantních dvojčat s větší přesností než biometrické vyšetření. Hodnocení rozdílů hodnot cerebro-placentárního poměru mezi plody v páru je efektivní v časně identifikaci rizikových gravidit ohrožených pozdějším rozvojem diskordance růstu.

Izolované hodnocení interfetálních rozdílů rezistencí arteria umbilicalis a rezistencí arteria cerebri media není efektivním testem predikce diskordantního růstu. Biometrické vyšetření se stanovením interfetálního rozdílu v EFW je mnohem přesnější metodou identifikace diskordantních dvojčat.

Dopplerovské vyšetření mateřské cirkulace u dvojčetné gravidity není vhodný test k detekci poruch fetálního růstu.

9. Literatura

1. Amaru, R.C.; Bush, M.C.; Berkowitz R.L.; et al. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol.*, 2004, vol 103, s. 71-76.
2. Blickstein, I.; Friedman, A.; Caspi, B.; et al. Ultrasonic prediction of growth discordancy by intertwin difference in abdominal circumference. *Int J Gynaecol Obstet.*, 1989, vol 29, s. 121-124.
3. Branum, A.M.; Schoendorf, K.C. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol.*, 2003, vol. 10, s. 570-574.
4. Brosens, I.; Robertson, W.B.; Dixon, H.G. Thy physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.*, 1967, vol 93, s. 569-79.
5. Chang, Y.L.; Chang, S.D.; Chao, A.S.; et al. Clinical outcome and placental territory ratio of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler. *Prenat Diagn.*, 2009, vol. 29, s. 253-256.
6. Cheung, V.Y.T.; Bocking, A.D.; Dasilva, O.P. Preterm discordant twins: What birth weight difference is significant? *Am J Obstet Gynecol.*, 1995, vol. 172, s. 955-959.
7. Chittacharoen, A.; Leelapattana, P.; Phuapradit, W. Umbilical Doppler velocimetry prediction of discordant twins. *J Obstet Gynaecol Res.*, 1999, vol. 25, s. 95-98.
8. Chittacharoen, A.; Leelapattana, P.; Rangsiprakarn, R. Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2000, vol. 15, s. 118-121.
9. Cooperstock, M.S.; Tummaru, R.; Bakewell, J.; et al. Twin birth weight discordance and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.*, 2000, vol. 183, s. 63-67.
10. Degani, S.; Gonen, R.; Shapiro, I.; et al. Doppler flow velocity waveforms in fetal surveillance of twins: A prospective longitudinal study. *J Ultrasound Med.*, 1992, vol. 11, s. 537-541.
11. Demissie, K.; Ananth, C.V.; Martin, J.; et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 100, s. 474-480.
12. Divon, M.Y.; Girz, B.A.; Sklar, A.; et al. Discordant twins – a prospective study of the diagnostic value real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.*, 1989, vol. 161, s. 757-760.
13. Erkkola, R.; Ala-Mello, S.; Piironen, O.; et al. Growth discordancy in twin pregnancies: A risk factor not detected by measurements of biparietal diameter. *Obstet Gynecol.*, 1985, vol 66, s. 203-206.
14. Farmakides, G.; Schulman, H.; Saldana, L.R.; et al. Surveillance of twin pregnancy with umbilical arterial velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.*, 1985, vol. 153, s. 789-792.
15. Gaziano, EP.; Gaziano, C.; Terrell, CA.; et al. The cerebroplacental Doppler ratio and neonatal outcome in diamniotic monochorionic and dichorionic twins. *J Matern Fetal Med.*, 2001, vol. 10, s. 371-375.

16. Geipel, A.; Berg, C.; Germer, U.; et al. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 20, s. 541-545.
17. Giles, W.B.; Bisits, A.M. Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy: information from 6 randomized trials. *Fetal Diagn Ther.*, 1993, vol. 8, s. 247-255.
18. Gratacós, E.; Lewi, L.; Carreras, E.; et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2004, vol. 23, s. 456-460.
19. Gratacós, E.; Lewi, L.; Munoz, B; Acosta-Rojas, R.; Hernandez-Andrade, E.; Martinez, J.M.; Carreras, E.; Deprest, J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2007, vol. 30, s. 28-34.
20. Hadlock, F.P.; Harrist, R.B.; Sharman, R.S.; et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.*, 1985, vol. 151, s. 333-337.
21. Hastie, S.J.; Danskin, F.; Neilson, J.P.; et al. Prediction of the small for gestational age twin fetus by doppler umbilical artery waveform analysis. *Obstet Gynecol*, 1989, vol. 74, s. 730-733.
22. Hershkovitz, R.; Kingdom, J.C.; Geary, M. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: Identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2000, vol. 15, s. 209-212.
23. Hollier, L.M.; McIntire, D.D.; Leveno, K.J. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol.*, 1999, vol. 94, s. 1006-1010.
24. Kučera, J.; Kubelík, J.; Melichar, J.; et al. Nové tabulky normální porodní hmotnosti pro Českou republiku. *Čs Pediat.*, 1999, vol. 54, s. 572-578.
25. Nakai, Y.; Ishiko, O.; Nishio, J.; et al. Cyclic changes in the umbilical arterial flow in monochorionic, diamniotic twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2002, vol. 101, s. 135-138.
26. Nicolaides, K.H.; Rizzo, G.; Hecher, K. Screening for placental insufficiency by uterine artery Doppler. In Nicolaides, KH. and Rizzo, G. and Hecher, K. *Placenta and fetal Doppler*, 1st ed. Parthenon Publishing Group, 2000, s. 89-104.
27. Quintero, R.A. Selective intrauterine growth retardation in monochorionic twins. In Quintero RA. *Diagnostic and operative fetoscopy*, Parthenon Publishing, 2002, s. 65-74.
28. Redman, M.E.; Blackwell, S.C.; Refuerzo, J.S.; et al. The ninety-fifth percentile for growth discordance predicts complications of twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 187, s. 667-671.
29. Rizzo, G.; Arduini, D.; Romanini, C. Uterine artery Doppler velocity waveforms in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.*, 1993, vol. 82, s. 978-983.
30. Valsky, D.V.; Eixarch, E.; Martinez, J.M.; Gratacós, E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenat Diagn.*, 2010, vol. 30, s. 719-726.

31. Wee, L.; Taylor, M.; Vanderheyden, T.; et al. Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta.*, 2003, vol. 24, s. 772-778.
32. Yalcin, H.R.; Zorlu, C.G.; Lembet, A.; et al. The significance of birth weight difference in discordant twins: A level to standardize? *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 1998, vol. 77, s. 28-31.
33. Yu, C.; Papageorghiou, A.; Boli, A.; et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 20, s. 535-540.

10. Přehled publikační aktivity autora

Původní články:

1. Musilová, I., Kacerovský, M., Rešlová, T., Tošner, J. Ultrasound measurements of the transverse diameter of the fetal thymus in uncomplicated singleton pregnancies. Neuroendocrinology Letters. [ISSN 0172-780X, IF₂₀₀₉ 1,047], 2010, vol. 31, s. 766-770.
2. Andrýs, C., Drahošová, M., Hornychová, H., Tambor, V., Musilová, I., Tošner, J., Flídrová, E., Kacerovský, M. Umbilical cord blood concentrations of IL-6, IL-8 and MMP-8 in pregnancy complicated by preterm premature rupture of the membranes and histological choriomanionitis. Neuroendocrinology Letters.[ISSN 0172-780X, IF₂₀₀₉ 1,047], 2010, vol. 31, s. 857-863.
3. Musilová, I., Kacerovský, M., Tambor, V., Tošner, J. Proteomika a biomarkery předčasného porodu: systematický přehled literatury. Česka Gynek. [ISSN 1210-7832], 2011, vol. 76, s. 37-45.
4. Musilová, I. Možnosti užití dopplerovské flowmetrie v detekci diskordantního růstu dvojčat. Gynekolog. [ISSN 1210-1133], 2011, přijato do tisku.
5. Musilová, I.; Hodík, K. Možnosti užití dopplerovské flowmetrie v detekci diskordantního růstu dvojčat. Česka Gynek. [ISSN 1210-7832], 2007, vol. 72, s. 175-180.
6. Musilová, I.; Hodík, K. Dopplerovská flowmetrie uterinních arterií u dvojčetného těhotenství s abnormálním růstem plodů. Gynekolog. [ISSN 1210-1133], 2007, vol. 16, s. 69-71.
7. Rešlová, T.; Kugler, R.; Musilová, I. Děložní krvácení při hormonální substituční léčbě. Gynekolog. [ISSN 1210-1133], 1999, vol. 8, s. 35-37.

Přehledové články:

1. Musilová, I.; Hodík, K. Dopplerovská flowmetrie u dvojčetného těhotenství. Moderní gynekologie a porodnictví. [ISSN 1211-1058], 2003, vol. 12, s. 249-254.
2. Hodík, K.; Musilová, I.; Kopecký, P.; et al. Syndrom twin-to-twin transfuze – nové metody léčby zlepšující přežití. Komentář. Gynekologie po promoci. [ISSN 1213-2578], 2007, vol. 7, s. 65-72.

Ostatní články:

1. Hodík, K.; Musilová, I.; Kopecký, P.; Kokštejn, Z.; Hodíková, D. Ultrasound guided laser embryonic reduction of dichorionic triplets in dichorionic twins. Letter to the Editor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. [ISSN 0301-2115, IF₂₀₀₉ 1,582], 2010, vol. 148, s. 97-98.
2. Musilová, I.; Eliáš, P.; Žižka, J.; Hodík, K.; Šimáková, E.; Juttnerová, V. Prenatální záchyt kongenitálního mezoblastického nefromu. Česka Gynek. [ISSN 1210-7832], 2006, vol. 71, s. 118-121.
3. Musilová, I. Duodenální atrezie. Gynekolog. [ISSN 1210-1133], 2002, vol. 11, s. 302-304.

4. Musilová, I.; Hodík, K.; Eliáš, P.; Žižka, J.; Košťál, M. Abdominální těhotenství. *Gynekolog*. [ISSN 1210-1133], 2000, vol. 9, s. 250-252.

Přednesená sdělení:

1. Musilová, I.; Hodík, K.; Eliáš, P.; Žižka, J. Extrauterinní gravidita velikosti 16. týdne. 2. perinatologické dny východočeského regionu, Černý Důl 12.-13.5.2000.
2. Musilová, I.; Hodík, K. Význam Dopplerovské flowmetrie u dvojčetného těhotenství. 2. celostátní konference Sekce fetální medicíny ČGPS ČLS JEP, 18. ledna 2002, Praha.
3. Musilová, I.; Hodík, K. Dopplerovské vyšetření v porodnictví. 4. perinatologické dny východočeského regionu, 10.-11. května 2002, Černý Důl.
4. Musilová, I.; Hodík, K. Management diskordantních dvojčat pro vrozenou vývojovou vadu. 5. perinatologické dny východočeského regionu, 16.-17. května 2003, Černý Důl.
5. Musilová, I., Kacerovský, M. Sonografické vyšetření thymu v průběhu fyziologické gravidity. 31. konference Sekce ultrazvukové diagnostiky, 18.-20. listopadu 2010, Špindlerův Mlýn.
6. Kacerovský, M., Musilová, I., Leško, D., Andrýs, C., Krejsek, J., Tošner, J. sCD 163 v plodové vodě – nový a efektivní marker intraamniálního zánětu u pacientek s PPRM. 12. celostátní konference Sekce fetální medicíny ČGPS ČLS JEP, 14. ledna 2011, Praha.
7. Musilová, I., Kacerovský, M. Ultrasound transverse diameter of fetal thymus as a marker of histological chorioamnionitis in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Bridges in Life Sciences*, 6th Annual Scientific Meeting, April 8-10, 2011, Bratislava.