Review

【ホットトピックス】

胎児心臓診断における新しい指標

河津 由紀子^{1, 2)}¹⁾市立豊中病院小児科²⁾大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科

New Indicators in Fetal Echocardiology

Yukiko Kawazu^{1, 2)}¹⁾Department of Pediatrics, Toyonaka Municipal Hospital, Osaka, Japan²⁾Department of Pediatric Cardiology, Osaka Medical Center for Maternal and Child Health, Osaka, Japan

In Japan, there has recently been a marked increase in fetal heart diagnosis concomitant with an overall increase in the diagnosis of prenatal diseases. With advances in imaging technology, congenital heart disease, which previously was difficult to diagnose in the fetus, can now be successfully diagnosed prenatally. Furthermore, it is now possible to evaluate cardiac function and predict prognosis after birth. In this article, I identify new indicators in fetal echocardiography and provide comprehensive yet concise commentaries as follows: (i) cardiac function assessment by tissue Doppler imaging (TDI), myocardial performance (Tei) index, and cardiovascular profile score (CVPS); (ii) anatomical diagnosis by I-shaped sign, post LA space index (PLAS index), and U-sign; and (iii) prediction of the status and prognosis after birth by assessment of pulmonary venous flow pattern and pulsatility index (PI) during maternal hyperoxygenation testing in hypoplastic left heart syndrome, foramen ovale, and the ductus arteriosus in transposition of great arteries.

Keywords: prenatal diagnosis, congenital heart disease, fetal echocardiography, new indicator

近年、出生前診断が広がりを見せるなかで、胎児心臓診断が本邦においても急速に増加している現状である。画像技術の進歩も相まって、従来は胎児診断が困難とされていた先天性心疾患が診断されるようになり、また胎児期から先天性心疾患の心機能を評価することや出生後の状態・予後を予測することも可能となってきた。それら胎児心臓診断における新しい指標として、①心機能評価に対するもの：組織ドップラー法 (tissue Doppler imaging: TDI), Tei index (myocardial performance index: MPI), cardiovascular profile score (CVPS) ②心形態診断：‘I-shaped’ sign, Post LA space index (PLAS index), U-sign ③生後状態の評価・予後判定：左心低形成症候群における肺静脈血流パターンと母体酸素負荷テストでの pulsatility index (PI), 完全大血管転位における卵円孔と動脈管、をピックアップしてそれぞれについての解説を行う。

はじめに

胎児心臓病学は1980年頃にイギリスのLindsey Allanらによって開始された分野である。以降、様々な出生前診断法の開発と需要も伴って世界的に胎児心臓超音波検査（以下、胎児心エコー）による胎児心臓

診断が広まった。本邦においても1994年に日本胎児心臓病研究会（現・学会）が創設され、2000年前後より胎児心エコーは全国的に急速に普及した。そして2006年には先進医療として認定され、2010年には正式な専門医療行為として厚生労働省に認定、保険償還され、更に広がりを見せている現状である。胎児心臓

病気が開始された当初はエコー画像も不明瞭であり形態診断自体も困難な状態であったが、その後、画像も飛躍的に改善することにより、現在では形態診断ばかりでなく心機能評価や出生後の状態および予後の予測も可能となってきた。一方で、胎児心臓病学は対象が胎児であるため、出生後の循環とは異なることや在胎週数の進行によって状態が変化するという特殊性があることから、その臨床研究におけるエビデンスレベルの評価が難しい分野でもある。

今回、胎児心臓診断における新しい指標について、まず、心機能評価に対するもの、心形態診断に対するもの、生後の状態・予後判定に有用なもの、の3つに分類した。その上で、近年になって論文発表され、かつ引用文献とされている指標を、比較のエビデンスレベルの高いものとして今回ピックアップして解説する。

胎児心機能評価

胎児心機能の評価する方法として、2014年に発行された American Heart Association (AHA) の Scientific Statement¹⁾に記載されているものであり、かつすでに循環器内科領域では汎用されているが、胎児心臓診断としては比較的新しいものを提示する。

1) 組織ドップラー法 (tissue Doppler imaging: TDI)

TDIとは、心室壁の動きが血流に比べて遅いことから、血流由来のドップラー信号を除去して壁運動由来のドップラー信号だけを取り出すことによって、心筋局所の運動を定量的に評価する方法である。成人領域では、心不全における拡張能の評価と局所壁運動の評価に汎用されている指標である。パルス組織ドップラー法とカラー組織ドップラー法の二種類がある。

パルス組織ドップラー法 (pulse TDI) は、サンプルボリュームを一カ所設定し、房室弁 (成人では主に僧帽弁) の弁輪速度の計測をして心機能評価 (拡張能) に用いられることの多い、汎用性の高い方法である²⁾。

一方、カラー組織ドップラー法 (color TDI) は、断層心エコー (もしくは M モード心エコー) にカラー組織ドップラーを重ねて表示して、速度成分を色の明るさ (プローベに向かう心筋の動きを赤で、遠ざかる動きを青で) で表示する方法である。心筋上に関心領域 (region of interest: ROI) を設定すると、その局所壁運動情報について縦軸を速度、横軸を時間としてプロファイル表示できる²⁾。成人では心室中隔の基部と

側壁の基部に ROI を設定して駆出期ピークのずれを計測して同期不全の評価に用いられる。

胎児心臓診断において、TDI は心筋の運動や時間間隔の解析に有用とする報告が多く見られる。2005年に Harada らは、従来困難であった胎児の右室機能の評価するための方法として、TDI を正常 60 胎児において在胎週数ごとに計測し評価した³⁾。2006年には Nii らが、胎児完全房室ブロックへの進行を予測する方法として胎児房室 (AV) 間隔を TDI で在胎週数ごとに計測して報告した⁴⁾。胎児 TDI の有用性について、2008 年の国際産婦人科超音波医学会 (ISUOG) consensus statement では、'optional recommendation' としている⁵⁾ が、最近も TDI を評価した論文が散見される。2015 年に Axt-Flidner らは、pulse TDI を利用して左心低形成症候群 (HLHS) 14 胎児の右室機能を正常 28 胎児と比較して評価している⁶⁾。2016 年には Willruth らが、正常 160 胎児において、color TDI で ROI を左右心室壁の弁輪部に設定して ICT (isovolumic contraction time), IRT (isovolumic relaxation time), ET (ejection time) を計測した値を正常値として報告している⁷⁾。

このように多くの報告があることから、胎児心機能を TDI で評価することは今後臨床面での使用が期待される。

2) Tei index (myocardial performance index: MPI)

Tei index は、パルスドップラーで得られた波形から、心室流入の終了から再開始までの時間 (a) と心室駆出血流持続時間 (駆出時間) (b) より、 $(a-b)/b$ として算出される。 $(ICT+IRT)/ET$ と等しい (Fig. 1)。収縮能低下でも拡張能低下でもいずれも Tei index の増大として反映され、総合的な心機能を表す指標として利用されている。また、時間分解能に優れたパルスドップラーを利用するため、心拍数の早い小児においても有用とされている⁸⁾。産科領域において、胎児 Tei index は近年、双胎間輸血症候群 (TTTS)、子宮内発育遅延 (FGR) の評価のために利用されることが多い^{9,10)}。

胎児心臓診断においても Tei index は、これまで多くの論文で胎児の心機能評価として引用されている。Ebstein 奇形、動脈管閉鎖など、心機能が変化するような心臓病では異常値を示す^{11,12)}。Inamura らは 2005 年に Ebstein 奇形を含めた三尖弁異形成疾患群において、LV Tei index と生命予後とが関係すると報告している¹¹⁾。2013 年に Ghawi らは、それまでの

Fig. 1 Tei index

Tei index is calculated as $(a-b)/b$, where a is the interval between cessation and onset of the mitral or tricuspid inflow and b is the left or right ventricular ejection time.

13年間で報告された胎児 Tei index の正常値をまとめた上で、胎児自験例の計測から正常値は、左室 Tei index 0.464 ± 0.08 、右室 Tei index 0.466 ± 0.09 と報告しており、成人における左室 0.38 ± 0.05 、右室 0.28 ± 0.04 に比し高値となっている¹³⁾。

3) cardiovascular profile score (CVPS)

CVPS は、産科領域において胎児心不全の予後評価に使用されてきた指標である。具体的には、胎児水腫、静脈ドップラー派形、心拡大、心機能、動脈ドップラー派形という5つのカテゴリーを各々2点として計10点満点として点数を評価し、低値であるほど心不全を疑う指標である¹⁴⁾ (Table 1)。胎児水腫、先天性心疾患 (CHD)、發育不全を伴う胎児の予後に関係することが報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。心機能低下やそのリスクのある胎児において、計測して経過を見るのに有用であろう。

2008年に Makikallio らは子宮内發育遅延の胎児75例においてその出産後の生命予後や脳性麻痺合併の

Table 1 Cardiovascular profile score (CVPS)

	Normal, 2 Points	-1 Point	-2 Points
Hydrops	None	Ascites or pleural effusion or pericardial effusion	Skin edema
Venous Doppler (Umbilical vein and ductus venosus)	 UV DV	 UV DV	 UV pulsations
Heart size (heart area/chest area)	>0.20 and ≤ 0.35	$0.35-0.50$	>0.50 or <0.20
Cardiac function	Normal TV and MV RV/LV FS >0.28 Biphasic diastolic filling	Holosystolic TR or RV/LV FS <0.28	Holosystolic MR or TR $dP/dt < 400$ or monophasic filling
Arterial Doppler (umbilical artery)	 UA	 UA (AEDV)	 UA (REDV)

Cardiovascular profile score is 10 if there are no abnormal signs and reflects 2 points for each of 5 categories: hydrops, venous Doppler, heart size, cardiac function, and arterial Doppler. AEDV indicates absent end-systolic velocity; dP/dt , change in pressure over time of tricuspid regurgitant jet; DV, ductus venosus; FS, ventricular fractional shortening; LV, left ventricle; MR, mitral valve regurgitation; MV, mitral valve; REDV, reversed end-diastolic velocity; RV, right ventricle; TR, tricuspid valve regurgitation; TV, tricuspid valve; UA, umbilical artery; and UV, umbilical vein. Reproduced with permission from the reference 16).

検討から、CVPS がそれらの症例では低値であったと報告している¹⁷⁾。Wieczorek らは、CHD を持つ胎児 131 例において後方視的検討を行い、CVPS8 未満が周産期死亡のリスクになることを報告している¹⁵⁾。2013 年には Statile らが、高心拍出病変（奇形腫やガレン大静脈瘤など）を合併した胎児 35 例について検討し、死亡した 10 例のうち 80% が CVPS8 未満であったと報告している¹⁸⁾。

心形態診断

胎児心臓診断において、臨床的に最も必要とされ期待されているのは、心臓の解剖学的な形態異常をより正確に診断することである。この 20 年間で画像の向上と技術や経験の蓄積によって、特に四腔断面像で描出されるような心内の形態異常については容易に産科スクリーニングで指摘されるようになってきた。一方

で、心内の形態異常を認めない CHD である完全大血管転位（TGA）および総肺静脈還流異常（TAPVC）は胎児期に診断できない時代が続いていたため、その胎児診断法の開発が求められていた。そして 2013 年に Ishii らが TGA の診断法としての 'I-shaped' sign を報告し¹⁹⁾、2014 年に Kawazu らが TAPVC の診断法としての 'Post-LA space index (PLAS index)' を報告した²⁰⁾。また心内に異常を認めない血管の異常として、血管輪を含めた右側大動脈弓の検出に有用な指標としての U-sign も活用されているので提示した²¹⁻²⁵⁾。いずれもそれらの有用性を検証した論文も報告されていることから胎児心臓診断における新しい指標として提示する。

1) 'I-shaped' sign

TGA は生後早期に手術を要し、かつ一部には出生直後に処置を要し救命できないことも起こる重症

Fig. 2 I-shaped sign

Ultrasound images showing three vessels and trachea view in a fetus with a structurally normal heart (a) and in a fetus with d-transposition of the great arteries (dTGA) in the second trimester of pregnancy (b), with corresponding schematic diagrams. (a) Normal view shows aortic (AA) and ductal (DA) arches in tangential cross-section, forming a V-shape pointing to the posterior thorax on the left side of the spine (S). (b) I-shaped sign in dTGA is seen as a wide-sweeping aortic arch shaped like the letter "I" (black bar in schematic diagram) at the level of three vessels and trachea view. Reproduced with permission from the reference 19).

Fig. 3 Post LA space index (PLAS index)

Measurement of the left atrium–descending aorta distance (LD) in four-chamber view on fetal echocardiography. (a) Schematic diagram of LD and descending aorta diameter (DA). (b) LD and DA in a normal fetal heart. (c) LD and DA in a fetus with infracardiac total anomalous pulmonary venous connection. LA, left atrium; LV, left ventricle; RA, right atrium; RV, right ventricle. Reproduced with permission from the reference 20).

CHD である²⁶⁾。そのため胎児診断が生命予後の改善に有用とされている疾患であるが、血管の異常であって四腔断面の異常がないため、胎児期には診断が困難な疾患とされていた。

I-shaped sign は、TGA において three vessels and trachea view を描出した際に、大動脈が前方にある右室から起始して長く後方に向かい動脈管弓と合流するまでが「I」の字のように描出されることを見だし、TGA の胎児診断に有用であると 2013 年に Ishii らが報告した指標である¹⁹⁾ (Fig. 2)。具体的には 31 例の TGA 症例で後方視的に確認したところ、I-shaped sign を 30 例に認めたとしている。その後 2015 年には Palatnik らが、I-shaped sign の有用性を検討し、TGA の胎児 24 例のうち 23 例 (95.8%) で I-shaped sign 陽性であったことからこの指標が TGA の胎児診断において簡便かつ迅速に診断するのに有用と述べている²⁷⁾。今後もその有用性が期待される指標である。

2) Post LA space index (PLAS index)

心内の形態異常を合併しない単独の総肺静脈還流異常 (isolated TAPVC) は、四腔断面の異常がないため、TGA と同様、従来は胎児診断が困難な疾患とされていた。2003 年に Valsangiacomo らは TAPVC において左房と下行大動脈に 'wide gap' があると述べ²⁸⁾、2006 年に Inamura らは TAPVC の四腔断面では LA 後方に腔を二つ (共通肺静脈腔と下行大動脈) 認める 'double balloon sign' を報告し²⁹⁾、2007 年に Berg らは 'the area behind heart' が CHD 診断に重要であると報告した³⁰⁾。

そして 2014 年に Kawazu らは、左房–下行大動脈間

距離を下行大動脈径で除した値を PLAS index とし、isolated TAPVC の胎児診断に有用と報告した²⁰⁾。具体的には、胎児 isolated TAPVC 8 例と正常胎児 101 例において、PLAS index (= 左房–下行大動脈間距離 (LD)/下行大動脈径 (DA)) (Fig. 3) を比較したところ、TAPVC 症例は有意に高値であり ($p < 0.0001$)、PLAS index が 1.27 以上であると TAPVC が疑わしいと報告した (感度 100%, 特異度 99%)。2016 年には Akkurt らが、在胎 20~24 週の正常胎児 165 例において PLAS index の計測を行い、その値が 0.65 ± 0.13 と低値であったことと在胎週数による変動がなかったことを報告しており³¹⁾、Isolated TAPVC の胎児診断に期待される指標と考えられる。ただ一方で PLAS index 低値であった偽陰性例の報告もある³²⁾ことから、単独で使用するのではなく他の指標も合わせて診断することが必要かもしれない。

3) U-sign

U-sign は胎児大動脈弓の異常を検出する指標として 2002 年に Achiron らが提唱したものである²¹⁾。3vessels trachea view において、正常であれば大動脈と肺動脈が color doppler にて「V」の字を形成しているが、18,347 例中 19 例には「U」の字型を認めて、うち 18 例が右側大動脈弓 (1 例は重複大動脈弓) であったと報告している。2003 年に Chaoui らは胎児心エコーで color doppler を利用する際に右側大動脈弓で U-sign を認めると述べている²²⁾ (Fig. 4)。その後も右側大動脈弓の検出に有用な指標として多く報告されており、合併する CHD や血管輪の診断に有用とされている^{23–25)}。

Fig. 4 U-sign: Three-vessel view with two antegrade flow stripes

Tiny pulmonary trunk with antegrade perfusion in mild pulmonary stenosis (left) in a fetus with Ebstein's anomaly. Right-sided aortic arch (Ao) with trachea (Trach) entrapped between the aortic arch and pulmonary trunk (Tp) (center). Retrograde perfusion across the isthmus due to increased cerebral perfusion in a fetus with vein of Galen aneurysm (right). Reproduced with permission from the reference 22).

Fig. 5 Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome

Left: (a) Normal fetal pulmonary vein Doppler spectrum is composed of forward flow in ventricular systole (S) and diastole (D), with cessation of flow during atrial systole. (b) Reverse flow during atrial contraction in PV spectrum is commonly observed in fetal left heart obstruction. Measurement of velocity-time integral for forward (VTIF) and reverse (VTIR) flow is demonstrated. Right: Three pulmonary vein flow patterns identified in fetuses with left heart obstruction. (A) Continuous forward flow with a small a-wave reversal ($VTIR/VTIF < 0.18$). (B) Continuous forward flow with an increased a-wave reversal ($VTIR/VTIF \geq 0.18$). (C) To-and-fro flow pattern with absent early diastolic forward flow. Reproduced with permission from the reference 33).

生後状態の評価・予後判定

胎児心臓診断において、検査施行時の心機能を評価して形態異常を診断した上で最終的に必要となるのが、児の出生後の状態および予後の推定である。CHDの中でも最重症とされるHLHSの予後判定について、2004年にTaketazuらは肺静脈の血流パターンが有用であることを報告し³³⁾、2010年にはSzwastらが母体酸素負荷テストでのpulsatility index (PI)による肺血管の反応性の評価が有用であると報告した³⁴⁾。また同じく重症CHDであるTGAについて、1999年にMaenoらが胎児心エコーでの卵円孔(FO)と動脈管(DA)の形態がその出生直後の状態評価に有用であることを報告した²⁶⁾。

1) HLHSにおける肺静脈血流パターン

HLHSは出生後、血行動態的にFO開存が不可欠な疾患であるため、胎児心エコーにおいても従来はFOの形態を直接評価していた。一方で、Taketazuらは2004年に、FO自体でなく肺静脈血流パターンの評価の方が生後の状態をよく反映することを報告した³³⁾。具体的には胎児HLHS 40例において、肺静脈血流速度信号の面積(=Velocity Time Integral (VTI))を計測し、その逆行性血流と順行性血流の比(VTIR/VTIF)が0.18未満(A)、0.18以上(B)、拡張早期順行性血流のないto-and-froパターン(C)の3パターンに分類した(Fig. 5)。その結果、生後BではAより卵円孔が有意に小さく、Cは全例卵円孔閉鎖しており生直後に緊急処置を要し予後不良であったと述べている。その後、2005年にMichelfelderらが胎児HLHS 41例をまとめた報告では、肺静脈血流パターンはもっと多様であるとしているが、やはり肺静脈血流により生後緊急BAS (Balloon atrio-septostomy)の必要性が予測できたとしている³⁵⁾。2008年にChintalaらも胎児HLHS (FO狭小化のない) 27例と正常胎児 66例の肺静脈血流パターンを比較して、FO狭小化がなくてもHLHSにおいては肺静脈血流パターンが異なっていることを報告している³⁶⁾。いずれの報告もHLHSにおいては肺静脈血流パターンの確認が重要であると結論している。

2) HLHSにおける母体酸素負荷テストでのpulsatility index (PI)

PIは、パルスドプラー法による血流波形において、収縮期と拡張期の血流速度に平均血流速度を加味して算出し血管抵抗を評価する方法である(=収縮期

Fig. 6 Pulmonary venous Doppler flow patterns and maternal hyperoxygenation testing

Top panel illustrates the pulmonary venous Doppler flow pattern in a fetus with hypoplastic left heart syndrome and restrictive interatrial communication. Bottom two panels demonstrate maternal hyperoxygenation (MH) testing in the same fetus. The middle panel demonstrates distal branch pulmonary artery Doppler flow pattern during the room air phase of the study, whereas the bottom panel demonstrates the same Doppler flow pattern during MH. Despite the presence of a restrictive interatrial communication by previously reported criteria, there is significant vasoreactivity in response to MH. At birth, this fetus had adequate oxygen saturation with breathing room air. Reproduced with permission from the reference 34).

Fig. 7 Hypermobile atrial septum

Batrial view demonstrating septum primum flap (*) oscillating between the left and right atria during various phases of the cardiac cycle. DAo, descending aorta; LA, left atrium; RA, right atrium. Reproduced with permission from the reference 40).

最高血流速度－拡張末期血流速度/平均血流速度)。つまり高値で血管抵抗が高いことを示唆する。

母体への酸素投与によるPIの変化については、2002年にBrothらが肺低形成の胎児29例において、母体酸素投与に反応した(PIが20%以上低下した)群15例では生後1例のみ死亡に対し、反応しなかった群では14例中11例が死亡したことより、母体酸素投与によるPIの変化が肺低形成の予測因子となりうることを報告した³⁷⁾。心疾患児に対しては、2010年にSzwartらは43例のHLHS胎児の母体に対し60%酸素10分間吸入の前後で肺動脈のPIの低下10%をカットオフ値として、生後緊急BASを要したrestrictive群と心房中隔が開存していた群に分類できた(感度100%、特異度94%)と報告した³⁴⁾(Fig. 6)。2016年にはEnzensbergerらが22例のHLHS胎児の母体に対し100%酸素10分間吸入前後での肺静脈PIを計測することによって、酸素負荷により胎児FO閉鎖もしくは狭小化の6例中2例でPI低下、つまり血管抵抗の低下により肺還流が増加し、酸素負荷が胎児HLHSの肺血管障害の評価の一助になりうることを示唆した³⁸⁾。

3) TGAにおける卵円孔と動脈管

TGA, 中でも生後緊急BASを要するようなTGAにおいては、その出生後の状態を評価して予測しておくことが重要である。1999年にMaenoらは、胎児TGA16例を検討し、胎児期のFO狭小とDA狭小が生後早期の予後に関連することを報告した²⁶⁾。具体的には16例中6例に胎児期FOの異常(fixed, flat, redundant)があって生後5例でFO狭小を認め

た。また5例に胎児期DA狭小があり、生後は6例に狭小を認めた。DAが最も細かった4例中2例にFO異常もあり、その2例は出生直後に死亡、その他の1例は肺高血圧が継続した。2004年にJouannicらは、胎児TGA119例においてFOまたはDA狭小の評価を行い、24例でいずれかの異常を認めた(FO23, DA5, 両方)⁴⁾が、13例で生後低酸素血症と代謝性アシドーシスをあり緊急BAS施行、FO狭小とDA狭小両方の2例は出生直後に死亡したと報告している³⁹⁾。しかし一方で胎児エコーによる予測は特異度84%、感度54%、FO狭小とDA狭小を合わせると特異度100%、感度31%と特異度は高いが感度は低いため他の指標も必要と結論している。2011年にPunnらは、TGAの新生児期緊急BASを胎児期に予測するものとして、新たに「hypermobile septum」(Fig. 7)と「reverse diastolic DA shunt」の二つが有用であると報告した⁴⁰⁾。具体的には、胎児TGA26例において卵円孔のhypermobility(一次孔を両心房間で揺れる), restriction, flat, redundancyを検証し、またDA径とシャントパターンも検証した。26例中14例で緊急BASを施行し、うち9例がhypermobileであり、8例で拡張期DA逆行を認めていた。Hypermobileと拡張期DA逆行は緊急BASと有意に相関があったとしている。いずれの報告も、胎児TGAにおいてはFOとDAの観察がその出生後の予後推定に重要であると結論付けている。

まとめ

胎児心臓診断における新しい指標として、1. 心機能

評価 ① TDI ② Tei index ③ CVPS, 2. 心形態診断 ① I-shaped sign ② PLAS index ③ U-sign 3. 生後状態の評価・予後判定 ① HLHSにおける肺静脈血流パターン ② 母体酸素負荷テストでの PI, ③ TGAにおける卵円孔と動脈管, について概説した. 多くがすでに胎児心臓診断において活用されている指標であるが, 今後も症例を重ねることによって更に有用性が実証されることと期待される.

利益相反

本論文について, 開示すべき利益相反 (COI) はない.

引用文献

- 1) Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al: Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; **129**: 2183–2242
- 2) Comas M, Crispi F: Assessment of fetal cardiac function using tissue Doppler techniques. *Fetal Diagn Ther* 2012; **32**: 30–38
- 3) Harada K, Ogawa M, Tanaka T: Right ventricular pre-ejection myocardial velocity and myocardial acceleration in normal fetuses assessed by Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; **18**: 370–374
- 4) Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, et al: Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: Normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 2006; **92**: 1831–1837
- 5) Lee W, Allan L, Carvalho JS, et al: ISUOG consensus statement: What constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 239–242
- 6) Axt-Flidner R, Graupner O, Kaweck A, et al: Evaluation of right ventricular function in fetuses with hypoplastic left heart syndrome using tissue Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 670–677
- 7) Willruth A, Steinhard J, Enzensberger C, et al: Fetal colour tissue Doppler imaging (cTDI): Biventricular reference ranges for the time segments of the cardiac cycle in second and third trimesters of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2016; Epub ahead of print
- 8) Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, et al: Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1279–1281, A9
- 9) Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, et al: Early inter-twin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; **110**: 3043–3048
- 10) Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, et al: Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 430–436
- 11) Inamura N, Taketazu M, Smallhorn JF, et al: Left ventricular myocardial performance in the fetus with severe tricuspid valve disease and tricuspid insufficiency. *Am J Perinatol* 2005; **22**: 91–97
- 12) Mori Y, Rice MJ, McDonald RW, et al: Evaluation of systolic and diastolic ventricular performance of the right ventricle in fetuses with ductal constriction using the Doppler Tei index. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 1173–1178
- 13) Ghawi H, Gendi S, Mallula K, et al: Fetal left and right ventricle myocardial performance index: Defining normal values for the second and third trimesters—single tertiary center experience. *Pediatr Cardiol* 2013; **34**: 1808–1815
- 14) Huhta JC, Paul JJ: Doppler in fetal heart failure. *Clin Obstet Gynecol* 2010; **53**: 915–929
- 15) Wieczorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, et al: Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 284–288
- 16) Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, et al: A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; **19**: 407–413
- 17) Makikallio K, Rasanen J, Makikallio T, et al: Human fetal cardiovascular profile score and neonatal outcome in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 48–54
- 18) Statile CJ, Cnota JF, Gomien S, et al: Estimated cardiac output and cardiovascular profile score in fetuses with high cardiac output lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 54–58
- 19) Ishii Y, Inamura N, Kawazu Y, et al: 'I-shaped' sign in the upper mediastinum: A novel potential marker for antenatal diagnosis of d-transposition of the great arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 667–671
- 20) Kawazu Y, Inamura N, Shiono N, et al: 'Post-LA space index' as a potential novel marker for the prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 682–687
- 21) Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, et al: Anomalies of the fetal aortic arch: A novel sonographic approach to in-utero diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 553–557
- 22) Chaoui R, McEwing R: Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 81–93
- 23) Berg C, Bender F, Soukup M, et al: Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 882–889
- 24) D'Antonio F, Khalil A, Zidere V, et al: Fetuses with right aortic arch: A multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 423–432
- 25) Hsu KC, Tsung-Che Hsieh C, Chen M, et al: Right aortic arch with aberrant left subclavian artery—prenatal diagnosis and evaluation of postnatal outcomes: Report of three cases. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; **50**: 353–358
- 26) Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, et al: Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. *Circulation* 1999; **99**: 1209–1214
- 27) Palatnik A, Gotteiner NL, Grobman WA, et al: Is the "I-Sign" in the 3-vessel and trachea view a valid tool for prenatal diagnosis of D-transposition of the great arteries? *J Ultrasound Med* 2015; **34**: 1329–1335
- 28) Valsangiacomo ER, Hornberger LK, Barrea C, et al: Partial and total anomalous pulmonary venous connection

- in the fetus: Two-dimensional and Doppler echocardiographic findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 257–263
- 29) Inamura N, Kado Y, Kita T, et al: Fetal echocardiographic imaging of total anomalous pulmonary venous connection. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 391–392
 - 30) Berg C, Georgiadis M, Geipel A, et al: The area behind the heart in the four-chamber view and the quest for congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 721–727
 - 31) Akkurt MO, Yavuz A, Akkurt I, et al: Reliability of posterior-left atrium space index measurements during 20–24 weeks of gestation in structurally normal fetuses. *J Perinat Med* 2015. 2016; **44**: 613–617
 - 32) Ishido H, Masutani S, Hishitani T, et al: Re: 'Post-LA space index' as a potential novel marker for the prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 747–748
 - 33) Taketazu M, Barrea C, Smallhorn JF, et al: Intrauterine pulmonary venous flow and restrictive foramen ovale in fetal hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1902–1907
 - 34) Szwast A, Tian Z, McCann M, et al: Vasoreactive response to maternal hyperoxygenation in the fetus with hypoplastic left heart syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; **3**: 172–178
 - 35) Michelfelder E, Gomez C, Border W, et al: Predictive value of fetal pulmonary venous flow patterns in identifying the need for atrial septoplasty in the newborn with hypoplastic left ventricle. *Circulation* 2005; **112**: 2974–2979
 - 36) Chintala K, Tian Z, Du W, et al: Fetal pulmonary venous Doppler patterns in hypoplastic left heart syndrome: Relationship to atrial septal restriction. *Heart* 2008; **94**: 1446–1449
 - 37) Broth RE, Wood DC, Rasanen J, et al: Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia: The hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **187**: 940–945
 - 38) Enzensberger C, Axt-Fliehdner R, Degenhardt J, et al: Pulmonary Vasoreactivity to Materno-Fetal Hyperoxygenation Testing in Fetuses with Hypoplastic Left Heart. *Ultraschall Med* 2016; **37**: 195–200
 - 39) Jouannic JM, Gavard L, Fermont L, et al: Sensitivity and specificity of prenatal features of physiological shunts to predict neonatal clinical status in transposition of the great arteries. *Circulation* 2004; **110**: 1743–1746
 - 40) Punnett R, Silverman NH: Fetal predictors of urgent balloon atrial septostomy in neonates with complete transposition. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; **24**: 425–430