

Intrakraniální translucence – pohled na diagnostiku otevřeného spinálního dysrafizmu v I. trimestru

Martin Hynek

Gennet, s.r.o., Praha a Gynekologicko-porodnické oddělení FTNsP, Praha

Korespondenční adresa:

MUDr. Martin Hynek, Gennet, s.r.o., Kostelní 9, 170 00 Praha 7, tel.: +420 222 313 000,

e-mail: martin.hynek@gennet.cz

Publikováno: 27. 7. 2010 Přijato: 29. 6. 2010 Akceptováno: 20. 7. 2010

Actual Gyn 2010, 2, 10-16 ISSN 1803-9588 © 2009, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Hynek M. Intrakraniální translucence – pohled na diagnostiku otevřeného spinálního dysrafizmu v I. trimestru. Actual Gyn. 2010;2:10-16

INTRACRANIAL TRANSLUCENCY – AN INSIGHT INTO THE DIAGNOSIS OF OPEN SPINAL DYSRAPHISM IN THE FIRST TRIMESTER

Review article

Abstract

Prenatal diagnosis of open spinal dysraphism (OSD) is currently carried out predominantly by ultrasound examination in the second trimester of pregnancy, with the detection ability reaching practically hundred per cent. A major remaining challenge of ultrasound abilities has been the diagnosis of OSD by the means of first-trimester ultrasonography at 11-13 weeks. The aim of this study is to review diagnostic as well as screening possibilities of OSD focusing on potential first-trimester abilities. A promising solution comprises a newly proposed marker intracranial translucency (IT), identifiable in the mid-sagittal plane of fetal face as anechoic translucency, corresponding to fourth ventricle. At least in some cases of OSD there may be absence of the IT.

Key words:

open spinal dysraphism, intracranial translucency, first trimester, prenatal diagnosis, ultrasound

Přehledový článek

Abstrakt

Prenatální diagnostika otevřeného spinálního dysrafizmu (OSD) je v současné době doménou ultrazvukové diagnostiky v II. trimestru gravidity, kdy je tato vada detekovatelná se stoprocentní přesností. Výzvou pro současné ultrazvukové schopnosti zůstává posun záchytu do doby prvotrimestrálního ultrazvukového screeningu v 11.-13. týdnu. Cílem této práce je podat přehledné shrnutí diagnostických a screeningových eventualit OSD se zaměřením na perspektivní možnosti detekce v I. trimestru. Nadějně řešení představuje navrhovaný marker intrakraniální translucence (IT), anechogenní projasnění odpovídající IV. mozkové komoře vizualizovatelné v mediasagitálním řezu hlavou plodu. Alespoň u některých případech OSD nelze IT vizualizovat.

Klíčová slova:

otevřený spinální dysrafizmus, intrakraniální translucence, I. trimestr, prenatální diagnostika, ultrazvuk

Úvod

Otevřený spinální dysrafismus (open spinal dysraphism, OSD) zahrnuje podskupinu závažných vrozených vad centrálního nervového systému (CNS) vznikajících poruchou uzávěru nervové trubice (odtud řecký termín dysrafismus: dys- = předpona označující poruchu, vadu, raphe = šev; reflektující lépe mechanismus vzniku než český termín rozštěp). Společným rysem je to, že defekty postrádají kožní kryt, nervová tkáň a/nebo meningy jsou vystaveny působení amniální tekutiny a likvorové prosty komunikují s amniální dutinou. Výskyt OSD je relativně častý, v našich zemích cca 1–2 případy na 1000 těhotenství (1). Prognóza je závažná s variabilním motorickým deficitem dolních končetin, poruchami kontinence a nutností likvorové drenáže (2).

OSD vznikají poruchou primární neurulace v 3–4. gestačním týdnu, při níž se neuroektodermový žlábek zanořuje pod úroveň ektodermu a postupně uzavírá „zipova-

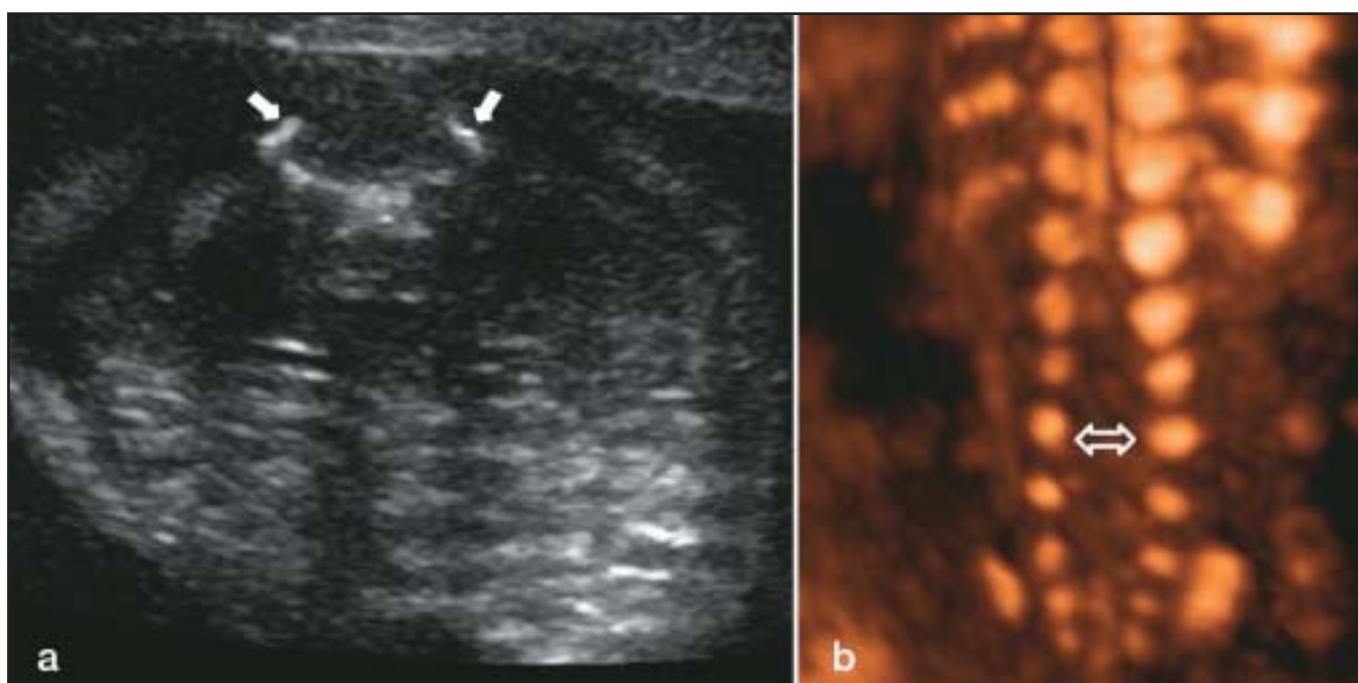
úkolem. Pokusil bych se o přehledné shrnutí diagnostických a screeningových eventualit OSD se zaměřením na perspektivní možnosti záchytu v I. trimestru.

Terminologie

Vzhledem k mnohdy chaotické a ne zcela adekvátní terminologii uvádím stručnou definici základních pojmů.

Defekt (rozštěp) nervové trubice (neural tube defect, NTD) – základní zastřešující termín zahrnující všechny anomálie vzniklé následkem poruchy dorzální indukce (gastrulace, primární neurulace i sekundární neurulace s retrogresivní diferenciací), zahrnuje kraniální dysrafismus (anencefalie a encefalokéla) a spinální dysrafismus (otevřené i kryté defekty).

Spina bifida (lat. spina = páteř, bifidus = rozštěpený na dvě části) – termín ve své podstatě znamenající pouze neuzavření kostěných struktur zadní části obratlového oblouku s typickou konfigurací osifikačních center tvaru



Obr. 1 Ultrazvukový obraz otevřeného spinálního dysrafizmu lumbosakrální páteře v 19. gestačním týdnu. (a) transverzální řez s nálezem otevřeného obratlového oblouku tvaru písmene U (2D B-mode); (b) frontální řez s patrným rozestupem osifikačních center obratlových oblouků (tenký 3D řez (volume contrast)).

cím“ mechanismem oběma směry pravděpodobně z nejméně pěti různých míst najednou (3). Porucha fúze následně postihuje nejen nervovou tkáň, ale i meningy, svaly, obratlové oblouky a kůži. V 80 % defekt postihuje thorakolumbální, lumbální a lumbosakrální část páteře (1). Existují čtyři morfologické varianty OSD. Zdaleka nejčastější (98,8 %) je myelomeningokéla, kdy nervová plakoda společně s meningy protruduje přes kostěný páteřní defekt nad úroveň okolního kožního krytu. U vzácnější myelokély (1,2 %) protruze chybí a plakoda zůstává zanořena v defektu pod úrovní kůže. Extrémně raritní varianty představují hemimyelomeningokéla a hemimyelokéla (4).

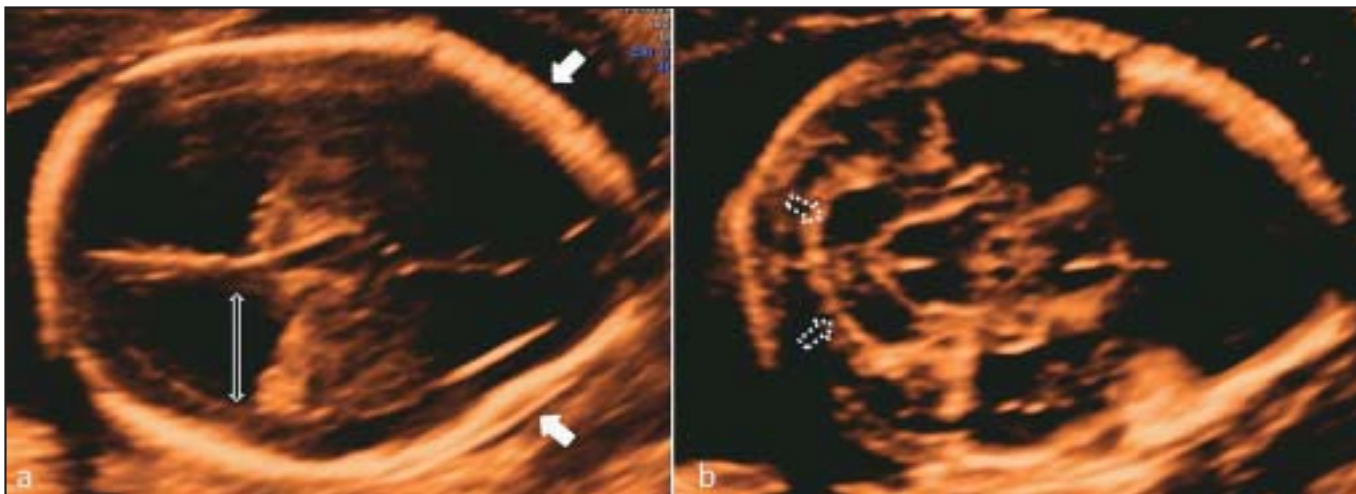
Prenatální diagnostika OSD je v současné době jednoznačně doménou II. trimestru, kdy je tato vada ultrazvukem detekovatelná se 100% přesností (1). Posun diagnostiky do I. trimestru zůstává prozatím nesplněným

písmene U. V klinické praxi je ale termín spina bifida běžně užíván jako synonymum pro spinální dysrafismus (starší výrazy spina bifida aperta/cystica a spina bifida occulta odpovídají otevřenému a uzavřenému spinálnímu dysrafizmu).

Rhachischisis – řecký ekvivalent latinského spina bifida, stejného významu, v praxi ale obvykle specificky užíván pro myelokélu postihující velký kraniokaudální rozsah páteřních segmentů.

Diagnostika OSD v II. trimestru

Počátek diagnostiky sahá do 70. a 80. let, kdy je hlavní screeningovou metodou stanovení hladiny AFP v mateřském séru v 16.–18. týdnu těhotenství. Pro cutoff 2,0 MoM je úspěšnost záchytu OSD 79% při 3% falešné pozitivitě (FP) (5). Diagnostickou metodou je amniocentéza ze stanovení hladiny AFP (AF-AFP) a akti-



Obr. 2 Ultrazvukový obraz kraniálních známek u otevřeného spinálního dysrafizmu lumbosakrální páteře v 19. gestačním týdnu (tenký 3D řez (volume contrast)). (a) lemon sign (plné šipky) a ventrikulomegalie s vlničnými choridálními plexy (konturovaná šipka), transventrikulární řez; (b) banana sign (čárkované šipky), transcerebellární řez.

vity acetylcholinesterázy (AChE) v plodové vodě. Vysoká senzitivita (90 % pro AF-AFP při 0,46% FP (6), 99 % pro AChE při 0,34 % FP (7), 96 % pro kombinaci AF-AFP+AChE při 0,14 % FP (7)) je vykoupena rizikem invazivního výkonu. Neinvazivní alternativu představuje podrobné ultrazvukové vyšetření s charakteristickým nálezem otevřeného obratlového oblouku tvaru písmene U v transverzálním řezu nebo rozstupem osifikačních center oblouků ve frontálním řezu (**obr. 1**). Senzitivita je nízká, metoda vyžaduje zkušeného sonografistu a není vhodná pro rutinní screening (8).

Koncem 80. let přineslo radikální obrat v ultrazvukové diagnostice zjištění, že OSD je doprovázen typickými změnami tvaru lebky a uspořádání intrakraniálního obsahu. Tento malformační komplex, nazývaný **Arnold-Chiariho malformace** (Chiariho malformace II. typu) vzniká následkem úniku cerebrospinalního likvoru páteřním defektem do amniální dutiny. Následná hypotenze

v subarachnoidálních prostorech spouští kaskádu změn vedoucích k hypoplazii zadní jámy, obliteraci cisterny magny, sestupu mozečku a kmene kaudálně do foramen magnum, obstrukčnímu hydrocephalu a abnormitám vývoje kalvy (4). Ultrazvukovým odrazem těchto změn jsou klasické známky: **lemon sign** (vtažení šupin frontálních kostí, v transverzální rovině lebka tvaru citrónu), **banana sign** (mozečkové hemisféry tvarovány do konkavitu rostrálně mířícího obloučku, tvar banánu) /**absent cerebellum** (mozeček nelze vizualizovat), **ventrikulomegalie** a **mikrocefalie** (**obr. 2**) (9). Velmi vysoká senzitivita, specifita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota těchto známek (98 %, 99 %, 92 % a 99,8 % pro lemon sign, 96 %, 100 %, 100 % a 99,7 % pro banana sign/absent cerebellum) (10) umožnila, aby se ultrazvuk stal suverénní diagnostickou i screeningovou metodou OSD v II. trimestru.

Diagnostika OSD v I. trimestru

V posledních 10 letech dochází k výraznému rozšíření rutinního ultrazvukového vyšetření v I. trimestru, respektive v 11.-13. týdnu. Toto vyšetření se netýká již pouze screeningu aneuploidí pomocí měření nuchální translucence (NT) a dalších markerů, ale může zachytit řadu závažných strukturálních anomálií (11). Nicméně, rozštěpové vady páteře této časně detekci zatím unikají a ojedinělé záchyty zůstávají na úrovni kazuistických sdělení. V prospektivní studii z roku 1993 zahrnující 8011 těhotných s nízkým rizi-



Obr. 3 Mediosagitální řez hlavičkou plodu ve 12. gestačním týdnu (CRL 60 mm) znázorňující nosní kost (NB), nuchální translucenci (NT), thalamus (T), mesencephalon (M), mozkový kmen (K), prodlouženou míchu (PM), cisternu cerebellomedullaris (CM) a IV. mozkovou komoru (IV. mk), zobrazující se jako intrakraniální translucence (IT).



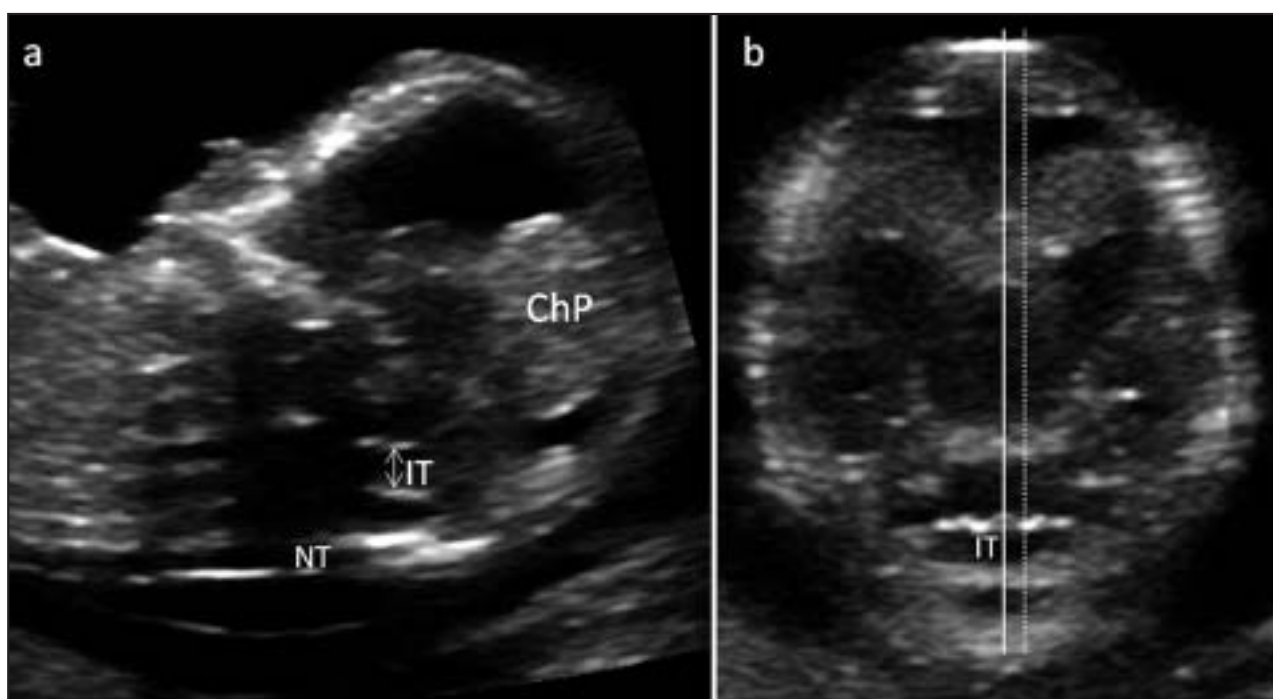
Obr. 4 Mediosagitální řez hlavičkou ve 13. gestačním týdnu (CRL 71 mm) u plodu s otevřeným spinálním dysrafizmem sakrální páteře. Mozkový kmen (K) a chybějící IV. mozková komora.



Obr. 5 Mediosagitální řez hlavičkou plodu ve 13. gestačním týdnu (CRL 66 mm) s měřením intrakraniální translucence (IT). Kalipery umístěny na vnitřní okraje IT.

kem NTD, které postoupily cílený transvaginální ultrazvuk v 12.–17. týdnu, bylo zachyceno 6 případů lumbosakrálního OSD. Z toho pouze 1 případ před 14. týdnem na základě nepravidelnosti kožního povrchu v sakrální krajině v 10. týdnu a následně přítomného banana sign v 12. týdnu (12). V retrospektivní studii z roku 1997 zahrnující skupinu 61972 těhotných, které prošly ultrazvukovým screeningem v 10.–14. týdnu, nebyl ani jeden z 29 případů OSD diagnostikován. 28 z nich bylo zachyceno v 16.–22. týdnu. Autoři dále v této práci prezentují 3 kazu-

istiky spiny bifidy diagnostikované v 12., 13. a 14. týdnu s přítomným lemon sign a lumbosakrálním defektem (13). Ve stejném roce skupina francouzských autorů publikovala kazuistiku lumbosakrálního OSD diagnostikovaného v 12. týdnu (14). Ačkoli byli schopni přímo vizualizovat přítomný páteřní defekt (obratlový oblouk tvaru U a chybění měkkých částí nad defektem), konstatují, že podrobné vyšetření páteře v alespoň dvou rovinách je v tomto týdnu obtížné a tedy nevhodné pro rutinní prvotrimestrální diagnostiku a že hledání přidružených nepř-



Obr. 6 (a) Parasagitální rovina řezu hlavou plodu v 13. týdnu, viditelný choroidální plexus (ChP); (b) Transverzální řez hlavou plodu na úrovni IV. mozkové komory, transabdominální přístup. Je zřejmé, že mírná odchylka od středové roviny (plná čára) má minimální vliv na měření intrakraniální translucence (IT). NT, nuchální translucence.



Obr. 7 Vizualizace intrakraniální translucence (IT) u plodu přivráceného záhlavím v 13. gestačním týdnu (CRL 69 mm), transabdominální přístup. Stín okcipitální kosti zhoršuje kvalitu zobrazení IT.



Obr. 8 Transvaginálně získaný mediosagitální řez hlavou plodu v 13. týdnu (CRL 66 mm). Navzdory vysokému rozlišení (8,0 MHz sonda) mozkové struktury a IV. komora nejsou zobrazeny ostře.

mých známek je jedinou cestou k prenatálnímu screeningu OSD v I. trimestru. V jejich případě navrhované nepřímé známky zahrnují cranium se zašpičatěním frontálních šupin a oploštěním na úrovni koronálního švu, tvarem připomínajícím žalud (**acorn sign**), možný předstupu pozdějšího lemon sign. Hledání nepřímých známek pokračuje v kazuistickém sdělení z roku 2002. Autoři si při retrospektivní analýze dostupných prvotrimestrálních ultrazvukových obrázků hlavičky plodu s OSD všimají v jednom případě acorn sign, v druhém případě acorn sign a rovnoběžného průběhu cerebrálních pedunklů (za normálního stavu se ventrálně rozbíhají) a v

třetím případě nebyly přítomny žádné kraniální změny. V sagitálním řezu dokumentují u případu s OSD posun metencephala kaudálně pod linii proloženou bazí okcipitu a bradou (15).

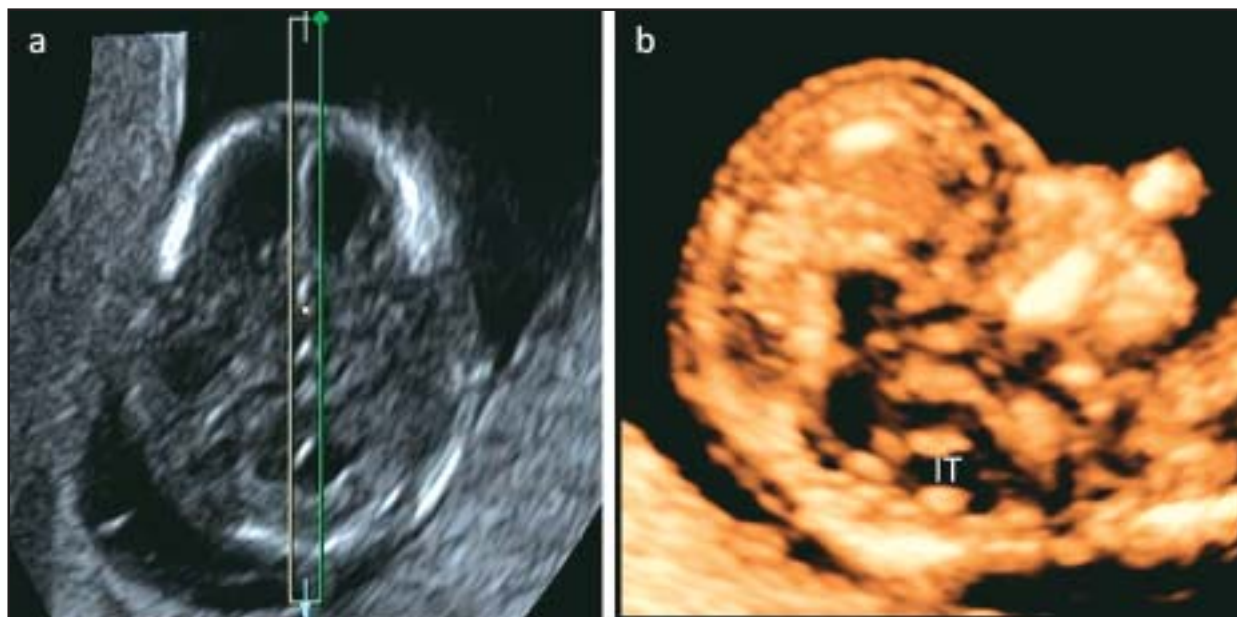
Intrakraniální translucence

Na podzim roku 2009 publikoval Chaoui a kol. (16) nový potenciální marker nazvaný **intrakraniální translucence** (IT), jehož velkou předností ve srovnání s předchozími pracemi je snadná zobrazitelnost a hodnotitelnost. Základem je standardizovaný mediosagitální řez hlavičkou plodu, ze kterého provádíme měření NT a hodnocení přítomnosti nosní kosti (NB). Podíváme-li se na struktury CNS, které jsou v tomto řezu viditelné (**obr. 3**), jsou to centrálně uložené hypoechogenní thalamus a od něj dorsokaudálně hypoechogenní mesencephalon přecházející kaudálně do mozkového kmene a prodloužené míchy. Dorsálně od mozkového kmene se nachází IV. mozková komora, zobrazující se jako anechogenní projasnění zřetelně vymezené dvěma echogenními liniemi, přední představující dorsální okraj mozkového kmene a zadní choroidální plexus IV. mozkové komory (**obr. 3**). Pro svoji podobnost s NT je projasnění nazýváno intrakraniální translucence. Mezi IV. komorou a okcipitem lze diferencovat další užší anechogenní projasnění představující vyvíjející se cisternu cerebellomedularis (**obr. 3**). Základním cílem Chaouih retrospektivní studie bylo zjistit, zda je u plodů s OSD kaudální posun mozkových struktur vedoucí ke kompresi IV. mozkové komory průkazný již v I. trimestru. Po prohledání databáze měli autoři k dispozici 4 případy OSD diagnostikované v I. a II. trimestru a 200 vyšetření normálních plodů s uloženými obrázky mediosagitálních řezů z 11.–13. týdne. Dva sonografisté byli instruováni, aby nezávisle na sobě identifikovali IT a jeden z nich provedl její měření. U normálních plodů byla IV. mozková komora identifikována ve všech případech a její průměrná hodnota s rostoucím stářím gravidity lineárně rostla, z 1,5 mm při CRL 45 mm na 2,5 mm při CRL 85 mm. Naopak, u všech 4 případů OSD se oba sonografisté shodli na absenci IT. Výsledek studie podporuje výše řečenou hypotézu, že kaudální posun mozkových struktur u OSD vede ke kompresi IV. mozkové komory a tím ke ztrátě IT v I. trimestru. Příklad chybějící IT u plodu s OSD pocházející z naší databáze je na **obrázku 4**.

Osobně se domnívám, že spíše než čistě mechanická představa komprese IV. mozkové komory při „nasávání“ mozkových struktur kaudálně do foramen magnum v důsledku hypotenze v subarachnoidálním prostoru je pravděpodobnější hypotéza, že chronická hypotenze ve vyvíjející se neurální trubici způsobuje primární nerozvínutí IV. komory. Tím nedojde k indukci perineurálního mezenchymu zadní jámy lební, ta zůstává hypoplastická a prostorově nedostačující pro normální vývoj kmene a mozečku, které herniují do foramen magnum (17).

Technika zobrazení a měření intrakraniální translucence

Technika měření IT je podobná jako při měření NT. Vycházíme z přísně mediosagitálního řezu hlavou plodu při zvětšení, kdy horní třetina hrudníku a hlava plodu zaujmají 75 % obrazu. Přísně mediosagitální řez je definován zobrazením echogenní špičky nosu, tvrdého patra



Obr. 9 3D volum hlavy plodu získaný transvaginálně v 13. gestačním týdnu (CRL 66 mm). V orthogonálním modu je obraz srovnán do mediosagitální roviny (a) a provedena rekonstrukce mediosagitální roviny technikou tenkého 3D řezu (volume contrast) (b), ve kterém lze provést měření intrakraniální translucence (IT).

tvaru obdélníku, hypoechogenního thalamu centrálně a NT v záhlaví. IT je potom ohraničena dvěma echogenními liniemi, ventrálně dorsálním okrajem mozkového kmene a dorzálně choroidálním plexem IV. mozkové komory. V mediosagitálním řezu je IT mírně zakřivená, konkavitou mířící rostrálně. Měříme antero-posteriorní šíři v místě nejširšího projasnění, kalipery umísťujeme na vnitřní okraje obou echogenních linií (**obr. 5**) (18).

Stejně jako pro NT a NB je i pro měření IT optimální přísně mediosagitální rovina. Nicméně, intrakraniální struktury včetně thalamu, mesencephala, mozkového kmene, IV. mozkové komory i cisterny magny jsou dobře identifikovatelné i v rovině mírně odchýlené od mediosagitální roviny. Podíváme-li se na transversální řez, IV. mozková komora vzhledem ke svému tvaru zůstává široká i v blízkém okolí jejího středu a tedy pokud měříme IT v mírně parasagitálním řezu, chyba by měla být minimální (**obr. 6**) (18). V 11.–14. týdnu IT narůstá z 1,5 mm při CRL 45 mm na 2,5 mm při CRL 85 mm (16). IV. komora je sice identifikovatelná již od 7. týdne (19), ale jakým způsobem je alterována u plodů s OSD před 11. týdnem zatím známo není. Po 14. týdnu je význam IT zatlačen do pozadí, neboť OSD lze snadno odhalit na základě lemon a banana sign. Optimální doba pro hodnocení IT se tedy shoduje s dobou prvotrimestrálního screeningového vyšetření v 11+0 – 13+6 týdnu.

Stejně jako při posouzení NB je i IT nejlépe hodnotitelná při poloze, kdy je obličej plodu natočen k sondě. Ačkoli je IV. komora identifikovatelná i u plodu natočeného k sondě záhlavím, stín okcipitální kosti zhoršuje vizualizaci mozkových struktur (**obr. 7**) (18).

Pro porovnání transabdominálního versus transvaginálního přístupu platí totéž, co pro hodnocení NT a NB. Transvaginální sonda nám sice poskytuje lepší rozlišení, ovšem za cenu omezené možnosti manipulace a obtížnějšího získání mediosagitálního pohledu. Zároveň je kontrast mezi IT a okolními CNS strukturami při transvaginálním zobrazení často horší (**obr. 8**). Pokud už volíme

tento přístup, je výhodnější, pokud je plod k sondě přivrácen záhlavím (18).

Trojrozměrné ultrazvukové zobrazení (3D) při hodnocení IT je užitečné v momentě, kdy nelze pro nepříznivou polohu plodu získat mediosagitální rovinu. V tomto případě je základní startovací rovinou pro získání 3D volumu transversální řez hlavičkou na úrovni IV. mozkové komory, výhodnější je vzhledem k vyššímu rozlišení transvaginální přístup. V orthogonálním modu umístíme referenční bod doprostřed IV. mozkové komory a obrázek dorotujeme na středovou osu, abychom získali mediosagitální rovinu řezu nutnou k měření IT (**obr. 9**). Zlepšit kvalitu obrazu lze použitím tenkého 3D řezu (volume contrast) místo prosté roviny (**obr. 9**) (18).

Závěr

Prvotrimestrální diagnostika OSD zůstává výzvou současných ultrazvukových možností. Nadějně řešení představuje nový potenciální marker OSD – intrakraniální translucence.

V mediosagitálním řezu je IV. mozková komora snadno identifikovatelnou strukturou zobrazující se jako IT. Je evidentní, že alespoň u některých případech OSD nelze v důsledku kaudálního posunu mozkových struktur IT vizualizovat. Proto v případě, že se nám během prvotrimestrálního ultrazvukového screeningového vyšetření nepodaří IT vizualizovat, je nutné myslet na možnost přítomného OSD a provést podrobné vyšetření páteře plodu.

K ozřejmění výtěžnosti IT pro časný záchyt OSD jsou nutné další rozsáhlé prospektivní studie.

Literatura

1. Eliáš P, Žižka J, Hodík K, Klzo L, Bělobrádek Z. Prenatální zobrazování vrozených anomálií centrální nervové soustavy. Mod Gynek Porod. 2008;17(2):184-223
2. Bruner JP, Tulipan N. Tell the truth about spina bifida. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24:595-596
3. Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, et al. Evi-

- dence for multisite closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet.* 1993; 47:723-743
4. Tortori-Donati P, Rossi A, Camma A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology.* 2000;42:471-491
 5. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet.* 1977;1(8026):1323-1332
 6. Amniotic-fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis of anencephaly and open spina bifida in early pregnancy. Second report of the U.K. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-tube Defects. *Lancet.* 1979;2(8144):651-662
 7. Wald N, Cuckle H, Nanchahal K. Amniotic fluid acetylcholinesterase measurement in the prenatal diagnosis of open neural tube defects. Second report of the Collaborative Acetylcholinesterase Study. *Prenat Diagn.* 1989;9(12):813-829
 8. Roberts CJ, Hibbard BM, Roberts EE, Evans KT, Laurence KM, Robertson IB. Diagnostic effectiveness of ultrasound in detection of neural tube defect. *Lancet.* 1983;2(8358):1068-1069
 9. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet.* 1986;2:72-74
 10. Van der Hof MC, Nicolaidis KH, Campbell J, Campbell S. Evaluation of the lemon and banana signs in one hundred and thirty fetuses with open spina bifida. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;172:322-327
 11. Becker R, Wegner RD. Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:613-618
 12. Blumenfeld Z, Siegler E, Bronshtein M. The early diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn.* 1993;13:863-871
 13. Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Presence of the 'lemon' sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:403-405
 14. Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, Muller F, Ville Y. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semeiology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10:406-409
 15. Buisson O, De Keersmaecker B, Senat MV, Bernard JP, Moscoso G, Ville Y. Sonographic diagnosis of spina bifida at 12 weeks: heading towards indirect signs. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:290-292
 16. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:249-252
 17. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: a unified theory. *Pediatr Neurosci.* 1989;15(1):1-12
 18. Chaoui R, Nicolaidis KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:133-138
 19. Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Hellevik LR. Early development of the hindbrain: a longitudinal ultrasound study from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5:151-160