



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz, 2024 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

lek. Wojciech Knypiński

**Analiza występowania ciała modelowego u płodu w ciąży pojedynczej
pomiędzy 22 a 34 tygodniem ciąży w populacji kobiet ciężarnych z
województwa Kujawsko-Pomorskiego.**

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

Promotor:

Prof. dr hab. Mariusz Dubiel

Bydgoszcz, 2024 r.

*Składam serdeczne podziękowania
Promotorowi – Panu Prof. dr. hab. Mariuszowi Dubielowi
za cierpliwość, cenne uwagi merytoryczne
i mobilizację do pracy na każdym jej etapie.*

*Mojej Żonie Beacie za wiarę we mnie,
nieustające wsparcie i pomoc,
bez której nie powstałaby ta praca.*

Spis treści

Wykaz skrótów stosowanych w pracy:.....	5
1. Wstęp.....	7
2. Cel pracy.....	37
3. Materiał	38
4. Metodyka.....	39
4.1 Ultrasonograficzna ocena ciała modelowego	42
4.2 Ocena przepływu krwi w tętnicy przedniej mózgu (ACA) i tętnicy środkowej mózgu (MCA)	43
4.3 Ocena przepływu krwi w tętnicy pępowinowej (UA)	44
4.4 Ocena przepływu krwi w przewodzie żylnym (DV).....	44
5. Analiza statystyczna	45
6. Wyniki	46
6.1 Charakterystyka grup.....	46
6.2 Powikłania ciąży – porównanie grupy patologicznej i kontrolnej.....	47
6.3 Epidemiologia wad ciała modelowego (CC) u badanych płodów, charakterystyka grupy kontrolnej pod względem długości ciała modelowego	48
6.4 Porównanie wymiarów czaszki płodu w grupie patologicznej i kontrolnej.....	49
6.5 Porównanie parametrów jamy przegrody przezroczystej w grupie patologicznej i kontrolnej	50
6.6 Porównanie tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów USG Doppler naczyń płodu w grupie patologicznej i kontrolnej	51
6.7 Porównanie odchyleń w USG płodu w grupie patologicznej i kontrolnej.....	52
6.8 Porównanie wyników neonatologicznych w grupie patologicznej i kontrolnej	54
6.9 Porównanie wyniku badania przedmiotowego noworodka oraz USG mózgowia noworodka pod kątem obecności ciała modelowego w grupie patologicznej i kontrolnej	55
6.10 Porównanie wyników USG mózgowia noworodka dla grupy patologicznej i kontrolnej	55
7. Dyskusja	57
7.1 Ogólna charakterystyka badanych grup.....	57
7.2 Powikłania ciąży a wady ciała modelowego	58
7.3 Epidemiologia wad ciała modelowego (CC) u badanych płodów.....	59
7.4 Charakterystyka grupy kontrolnej pod względem długości ciała modelowego	59

7.5	Porównanie wymiarów czaszki płodu (BPD i HC) w grupie patologicznej i kontrolnej	61
7.6	Porównanie parametrów jamy przegrody przezroczystej w grupie patologicznej i kontrolnej	61
7.7	Porównanie tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów USG Doppler naczyń płodu w grupie patologicznej i kontrolnej	63
7.8	Porównanie wad stwierdzanych w USG płodu w grupie patologicznej i kontrolnej	64
7.9	Porównanie wyników neonatologicznych w grupie patologicznej i kontrolnej	65
7.10	Porównanie badania przedmiotowego noworodka oraz USG mózgowia noworodka pod kątem obecności ciała w grupie patologicznej i kontrolnej.....	67
7.11	Porównanie wyników USG mózgowia noworodka dla grupy patologicznej i kontrolnej.	68
8.	Wnioski	70
9.	Streszczenie	72
10.	Summary.....	74
11.	Piśmienictwo	76
12.	Spis Tabel:.....	94
13.	Spis Rycin:	95
14.	Zgoda Komisji Bioetycznej	96

Wykaz skrótów stosowanych w pracy:

4D VCI – czterowymiarowe kontrastowe obrazowanie objętościowe

ACA – tętnica przednia mózgu

ADHD - zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi

AgCC – agenezja ciała modelowego

ALARA - tak nisko jak jest to realnie możliwe

BPD – wymiar dwuciemienny

cAgCC – całkowita agenezja ciała modelowego

CC – ciało modelowe

CSP – jama przegrody przezroczystej

dMRI - dyfuzyjne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji

DV – przewód żylny

FAS – płodowy zespół alkoholowy

fMRI – funkcjonalne obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

GA – wiek ciążowy

GDM – cukrzyca ciążowa

HC – obwód głowy

ICOFD - wewnątrzczaszkowy wymiar potyliczno-czołowy

IHT – oddziaływania międzypółkulowe

IQ – iloraz inteligencji

MCA – tętnica środkowa mózgu

MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

OFD - wymiar potyliczno-czołowy

OITN - Oddział Intensywnej Terapii Noworodka

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

pAgCC – częściowa agenezja ciała modelowanego

PI – indeks pulsacji

SCC – krótkie ciało modelowane

UA – tętnica pępowinowa

USG – ultrasonografia

USG 2D – ultrasonografia dwuwymiarowa

USG 3D – ultrasonografia trójwymiarowa

1. Wstęp

Ciało modzelowate ((CC) łac. *Corpus Callosum*) w badaniu ultrasonograficznym płodu jest obrazowane jako bezechowa struktura, która jest ograniczona od góry przez bruzdę CC i zakręt obręczy, od dołu przez jamę przegrody przezroczystej, komory boczne i jamę Vergi [1].

W badaniu ultrasonograficznym płodu można stwierdzić całkowitą agenezję (AgCC) lub częściową AgCC (hipoplazja CC). Częściowa AgCC w badaniu ultrasonograficznym objawia się w przekroju pośrodkowym skróceniem jego wymiaru przednio-tylnego, oraz skróceniem długości odgałęzienia tętnicy okołospoidłowej a w przekroju wieńcowym zmniejszeniem jego grubości [2].

W Stanach Zjednoczonych nieprawidłowości CC stwierdza się średnio u 5.3% populacji noworodków z zaburzeniami neurologicznymi [3]. Całkowita lub częściowa AgCC jest często związana z deficytem intelektualnym i szerokim zakresem konsekwencji poznawczych, behawioralnych i neurologicznych [4]. W rutynowej ocenie anatomii płodu według zaleceń Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników nie ma obowiązku oceny obecności CC u płodu [5].

Ciało modzelowate (CC) to struktura mózgu ssaków łożyskowych, która łączy lewą i prawą półkulę mózgową. Zawiera liczne wewnątrz- i międzypółkulowe mielinizowane drogi aksonalne i jest uważane za największą strukturę istoty białej w mózgu. CC jest największym spoidłem mózgu [6]. Na przekroju strzałkowym ma kształt podkowiasty. W jego obrębie wyróżnia się następujące części:

- pień CC (*truncus corporis callosi*) – część środkowa spoidła;
- płat (*splenium corporis callosi*) – zgrubiała część tylna, przechodząca proksymalnie w pień;
- kolano (*genu corporis callosi*) – miejsce zagięcia pnia CC ku dołowi w części bliższej spoidła;
- dziób (*rostrum corporis callosi*) – najbardziej proksymalna część tej struktury mózgu;
- blaszka dziobowa (*lamina rostralis*) – kończy dziób CC. [7].

CC przekazuje informacje pomiędzy prawą półkulą i lewą półkulą mózgu. Ze względu na budowę mózgu, który składa się z dwóch półkul mózgowych posiadających homologiczne struktury, a także funkcjonowania w nich ośrodków ruchowych,

wzrokowych i somatycznosensorycznych przetwarzających bodźce z przeciwległej niż półkula strony ciała, w celu integracji pracy mózgu w procesie ewolucji wytworzone zostało połączenie pomiędzy półkulami w postaci CC [7, 8].

Unaczynienie tętnicze CC zostało dobrze przedstawione przez Kahilogullari i in. [9]. CC otrzymuje dopływ krwi z trzech tętnic: przedniej tętnicy okołospoidłowej, która jest końcową gałęzią przedniej tętnicy mózgowej. Tylnej tętnicy okołospoidłowej (gałąź tylnej tętnicy mózgowej), zwanej także tętnicą płatową. Wreszcie, z tylnej dodatkowej tętnicy okołospoidłowej. Tętnice te rozgałęziają się w gałęzie przeszywające, a gałęzie przeciwległych tętnic zespalają się, tworząc splot okołospoidłowy [9, 10]. Wewnątrz CC tętnice te rozprawdzają liczne gałęzie końcowe lub poboczne, które biegną między włóknami nerwowymi. Zespalają się one z homologicznymi sąsiednimi gałęziami, tworząc sieć naczyniową, która jest ściśle połączona z włóknami spoidłowymi [11].

Szczegółowy opis drenażu żylnego CC przedstawiają Wolfram-Gabel i Maillot [12]. Główny system składa się z żył i żyłek modelowatych oraz żył modelowo-zakrętkowych. Płat CC zwykle zawiera krótkie żyły modelowate, które biegną w dół prostopadle do środkowej jego powierzchni. Żyły modelowo-zakrętkowe wychodzą z powierzchni obwodowej, tworząc długie żyły modelowate, które drenują CC i zakręt obręczy. Żyły te łączą się ze sobą na środkowej powierzchni CC, tworząc żyły podwyściółkowe. Te w tylnej jednej trzeciej jego długości uchodzą do żył przegrody i środkowej żyły przedsionkowej, a ostatecznie do żył wewnętrznych mózgu. Wolfram-Gabel i Maillot opisują również dodatkowy system drenażowy, składający się z tylnych żył okołospoidłowych i żył płatowych, odprowadzających do przedniej zatoki prostej, do żyły Galena, żyły podstawnej, żyły przedsionkowej przyśrodkowej lub do żyły potylicznej przyśrodkowej.

Do 1940 roku neurologiczna funkcja CC nie była znana. Kalozotomia jest to zabieg, który polega na neurochirurgicznym przecięciu CC. Stosowana jest w leczeniu padaczki, po raz pierwszy opisana była przez van Wagenena i Herrena [13], pozwoliła na zrozumienie funkcji CC. Początkowo uważano, że kalozotomia nie powoduje dużych deficytów poznawczych ani funkcjonalnych. Jednak szczegółowe badania behawioralne pacjentów po zabiegu wykazały u nich obecność charakterystycznych objawów, obecnie znanych jako zespół rozdwojonego lub rozłączanego mózgu. Stwierdzono, że CC bierze udział w przekazywaniu informacji pomiędzy półkulami mózgowymi [14]. Wykazano, że

płata CC jest zaangażowany w proces przekazywania informacji wzrokowo-przestrzennych, językowych, w proces czytania, obliczeń matematycznych, w poziom ilorazu inteligencji, zachowania i świadomości [14-16]. Kilka badań wykazało powiększenie płata CC w przypadku dysleksji, natomiast jego zmniejszenie łącono z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej oraz deficytem uwagi [17]. Badania neurologiczne pacjentów, u których przeprowadzono całkowitą lub częściową kalozotomię oraz badania pacjentów z stwierdzoną patologią CC dostarczyły na przestrzeni lat więcej informacji na temat funkcjonowania CC. Całkowite przecięcie CC powoduje zablokowanie przekazywania informacji do przeciwnej półkuli, powodując dysocjację między lewą i prawą stroną ciała oraz trudność w przekazywaniu wyuczonych informacji.

Wyjątkowy stan poznawczy pacjentów po kalozotomii doprowadził do szczegółowego poznania istoty funkcji oddziaływania międzypółkulowego (IHT), komunikacji między różnymi ośrodkami korowymi oraz funkcji CC. Badania neurologiczne pacjentów po kalozotomii dostarczyły informacji na temat lateralizacji mózgu i interakcji międzypółkulowych. Poprzez zablokowanie transferu pomiędzy półkulami mózgu możliwe jest niezależne badanie funkcji obu półkul. W badaniach dotyczących funkcji CC wykorzystuje się bodźce wzrokowe. Informacje wzrokowe są krzyżowane między półkulami mózgu za pomocą skrzyżowania nerwów wzrokowych zarówno u osób zdrowych, jak i po kalozotomii. Dzięki temu wszystkie informacje wizualne obecne w lewym polu widzenia docierają do prawej półkuli, podczas gdy informacje wchodzące do prawego pola widzenia są rzutowane na lewą stronę mózgu. Bodźce reprezentowane po obu stronach mózgu nie są udostępniane ani integrowane u pacjentów z rozłączonym mózgiem. Ze względu na brak włókien modzelowatych, informacja pozostaje zlateralizowana. Oprócz informacji wizualnych, informacje stereognostyczne i somatosensoryczne również pozostają w dużej mierze zlateralizowane [18, 19].

W odniesieniu do ruchu i kontroli motorycznej, rozłączenie modzelowate nie powoduje całkowitej lateralizacji kontroli motorycznej. Ścieżki motoryczne mogą pochodzić zarówno z półkuli ipsilateralnej, jak i kontralateralnej. Przecięcie CC upośledza kontrolę czuciowo-motoryczną tylko po tej samej stronie. Projekcje ipsilateralne są zaangażowane w reakcje proksymalne, podczas gdy projekcje przeciwstronne biorą

udział zarówno w odpowiedziach proksymalnych, jak i dystalnych [20]. Skoordynowane ruchy ręki (np. sięganie i chwytanie) wymagają ruchów proksymalnych i dystalnych. Czynności te wymagają interakcji między półkulami po tej samej i przeciwnej stronie [21]. Pacjenci po kalozotomii mogą w konsekwencji prezentować antagonistyczną aktywność rąk. Jest to jednak bardziej bezpośredni efekt zabiegu i ustępuje z czasem [20].

Pacjenci po kalozotomii mogą prezentować różne ruchy przestrzenne w każdym przeciwległym ramieniu, podczas gdy koordynacja czasowa oburęcznych ruchów pozostaje nienaruszona [22, 23]. Inną cechą badaną podczas badań nad podziałem mózgu jest lateralizacja języka i mowy. Przetwarzanie języka jest ograniczone do lewej półkuli. U pacjentów po kalozotomii informacje rzutowane na prawą półkulę nie mogą być przenoszone na lewą półkulę. W ten sposób informacje wyizolowane w prawej półkuli nie są dostępne dla obszarów mowy znajdujących się w lewej półkuli, powodując problemy, takie jak nazywanie przedmiotów trzymanyh w lewej ręce (a tym samym rzutowanych na prawą półkulę) [24].

Brak integracji lateralizowanych sygnałów u pacjentów po kalozotomii sugeruje, że mózg działa jakby składał się z dwóch oddzielnych jednostek, które mogą osobno przetwarzać i zapamiętywać informacje. Po przeprowadzeniu kalozotomii, półkule mózgu działają bardziej niezależnie od siebie. Mogą niezależnie przetwarzać bodźce i zapamiętywać informacje, co jest szczególnie zauważalne, gdy prezentuje się różne bodźce w izolowanych półpolach wzrokowych. Pacjenci po kalozotomii są zdolni do zapamiętywania bodźców prezentowanych tylko w jednej półkuli, niezależnie od mylących informacji z drugiej półkuli [22, 25, 26]. Badania wykazały wyższość prawej półkuli dla wielu funkcji percepcyjnych, takich jak przetwarzanie wzrokowo-przestrzenne, grupowanie percepcyjne, pamięć epizodyczna, złożone przetwarzanie słuchowe, amodalne uzupełnianie iluzorycznych konturów, relacje część-całość, relacje przestrzenne, pozorne wykrywanie ruchu, rotacja mentalna, dopasowanie przestrzenne i procesy refleksyjnej wspólnej uwagi [22, 25, 26]. Lewa półkula jest wyspecjalizowana w funkcjach poznawczych, inteligencji, formułowaniu hipotez (poszukiwaniu wzorców w zdarzeniach), pamięci semantycznej oraz wielu aspektach języka i mowy [22, 25, 26]. W rzadkich przypadkach organizacja językowa jest dwustronna. Przetwarzanie wizualne niskiego poziomu nie wymaga mechanizmów lateralizowanych i może być wykonywane

przez dowolną półkulę. Tak więc, jeśli chodzi o zadania wzrokowe bez elementu przestrzennego, obie półkule wykazują podobną wydajność [22,26].

Głównym skutkiem ubocznym zabiegu kalozotomii, podczas którego przecina się całe CC, jest zespół rozszczepienia lub rozłączenia mózgu. Zespół rozłączenia jest połączeniem zaburzeń funkcji korowych, takich jak zespół obcej kończyny, apraksja, anomia dotykowa lub wzrokowa, zaniedbanie agrafii i dysleksja, i często ma charakter przejściowy [27]. Izolowane przecięcie płata CC prowadzi do syndromu odłączenia sensorycznego, który objawia się lekceważeniem bodźców wzrokowych prezentowanych tylko w prawym lub lewym polu widzenia, jeśli werbalny dostęp do tych informacji jest przerwany. Wynika to z izolacji dominującej półkuli językowej od informacji wzrokowych odbieranych przez półkulę niedominującą [28]. Takie zjawisko można wytłumaczyć lokalizacją pierwotnych włókien spoidłowych pochodzenia wzrokowego, skroniowo-potylicznego oraz ciemieniowego w płacie CC. Wykorzystując fMRI i DTI, Fabri i in. znaleźli ogniska wywołane bodźcami słuchowymi i wzrokowymi na pograniczu cieśni i płata oraz w samym płacie CC. Badania te sugerują, że proksymalna reprezentacja ciała jest zapewniona przez włókna modelowate, które biegną przez tył cieśni i przód płata, przenosząc połączone wyobrażenie wzrokowe zlokalizowane w potylicy oraz reprezentację przestrzeni zlokalizowaną w płacie ciemieniowym [29]. Te wyniki mikroanatomiczne i czynnościowe mogą wyjaśniać, dlaczego zmiany w płacie mogą być związane z dezorientacją oraz najczęściej występującymi objawami upośledzenia, takimi jak halucynacje, psychozy i mutyzm [30].

W przypadku pacjentów, którzy przeszli komisurotomię, wszystkie spoidła mózgowe - włączając spoidło przednie - są przerwane. Chirurgiczne komisurotomie przeprowadzane są zwykle w wieku dorosłym w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, natomiast AgCC lub hipoplazja CC jest nieprawidłowością mózgu występującą od urodzenia. Komisurotomia różni się od kalozotomii tym, że u pacjentów po kalozotomii spoidło przednie pozostaje nienaruszone. Podobnie, u niemal wszystkich pacjentów z pierwotną AgCC, spoidło przednie również pozostaje nienaruszone [26, 31]. Osoby po komisurotomii wykazują „zespół odłączenia”, który obejmuje brak przekazywania informacji czuciowych przez modele oraz upośledzenie oburęcznie skoordynowanej aktywności ruchowej [32, 33, 34]. Obecność napadów padaczkowych przed operacją utrudnia ocenę wyższych funkcji poznawczych w przypadkach rozszczepionego mózgu.

Mimo to, Roger Sperry zauważa, że *"mowa, inteligencja werbalna, liczenie, koordynacja ruchowa, wnioskowanie werbalne, pamięć, osobowość i temperament pozostają w znacznym stopniu nienaruszone mimo braku połączeń między półkulami"*. Z drugiej strony, zanotowano deficyty w przetwarzaniu informacji związanych z czasem, arytmetyką, rozumowaniem abstrakcyjnym oraz pamięcią krótkotrwałą. [35, 36]. Pacjenci po komisurotomii mogą również wykazywać aleksytymię [37]. Pacjenci z AgCC wykazują lepszą, choć nadal ograniczoną, integrację międzypółkulową w porównaniu do pacjentów po komisurotomii, zwłaszcza jeśli chodzi o informacje wzrokowe i dotykowe [38]. Ilustracją względnej roli wieku, w którym wystąpiła AgCC, w porównaniu do czasu przeprowadzenia kalozotomii, jest odkrycie, że pacjenci, którzy przeszli kalozotomię we wczesnym wieku, oraz dzieci z AgCC, prezentują niewiele objawów zespołu odłączenia w testach z prostymi bodźcami dotykowymi. Tymczasem młodzież i dorośli, którzy przeszli kalozotomię, wykazują znaczne deficyty IHT [39]. Sugeruje to, że plastyczność neuronów u dzieci może pozwolić na tworzenie alternatywnych szlaków nerwowych. Sama obecność spoidła przedniego nie wystarcza do wyjaśnienia resztkowego IHT w AgCC. Stopień, w jakim ta kompensacyjna plastyczność obejmuje unikalną rekrutację włókien spoidła przedniego, pozostaje niejasny. Pomimo różnic w funkcjonalnej łączności międzypółkulowej, zarówno kalozotomia, jak i AgCC skutkują upośledzeniem rozumowania w złożonych, nowych sytuacjach [40]. Sytuacje społeczne wymagają niezwykle szybkiego przetwarzania bardzo złożonych informacji (procesy leksykalne i afektywne), które zazwyczaj są przetwarzane w regionach zlateralizowanych dlatego mogą być szczególnie wrażliwe na nieprawidłowości CC.

Do patologii CC zalicza się jego częściową agenezję (pAgCC, hipoplazja CC) oraz jego całkowitą agenezję (cAgCC). Zważywszy na fakt, że formowanie się CC zaczyna się od jego przedniej części około 8. tygodnia ciąży, postępuje doogonowo i kończy się około 18.-20. tygodnia ciąży, częściowa AgCC zwykle dotyczy jego tylnego członu (tylnej części pnia i płata) [41].

AgCC obejmuje szeroki zakres rozpoznań. Podsumowanie ostatnich badań prenatalnych i obrazowych noworodków sugeruje, że AgCC występuje u co najmniej 1:4000 żywych urodzeń [42, 43]. Inne badania obrazowe wykazały, że 3–5% osób z stwierdzonymi zaburzeniami neurorozwojowymi ma agenezję CC [44, 45].

Całkowita i częściowa AgCC jest prawdopodobnie wynikiem zakłócenia wczesnych etapów jego rozwoju. W patogenezie tych stanów bierze się pod uwagę przyczyny genetyczne, zakaźne, naczyniowe lub toksyczne [46,47-49]. Heterogeniczność rozpoznania AgCC może wynikać z towarzyszących nieprawidłowości spoidła przedniego. Niedawne badanie wykazało, że spoidło przednie może być nieobecne w 60%, ale powiększone w 10% przypadków AgCC [50]. Te ostatnie sytuacje przemawiają za plastycznością mózgu. Zasugerowano, że połączenia międzypółkulowe w przypadku AgCC mogą zostać przekierowane przez spoidło przednie [51]. Hipoteza ta jest pośrednio poparta lepszymi wynikami klinicznymi u osób z prawidłowym lub dużym spoidłem przednim.

Rozumienie wpływu AgCC na funkcje mózgu jest utrudnione z powodu towarzyszących zmian anatomicznych, w tym kolpocefalii i obecności pęczków Probst. Różnice w funkcjonowaniu poznawczym i behawioralnym między pacjentami z AgCC a osobami z zespołem rozłączonego mózgu mogą wynikać z tych dodatkowych różnic anatomicznych. Kolpocefalia jest to poszerzenie tylnej części komór bocznych, często obejmującej rogi skroniowe, nie oznacza wodogłowia, ale może wiązać się z zmniejszeniem korowych dróg asocjacyjnych po tej samej stronie [52, 53]. Pęczki Probst to źle wykształcone aksony modelowate, które biegną równolegle do szczeliny międzypółkulowej. W pęczkach Probst niedawno zidentyfikowano strukturę zwaną pęczkiem esowatym, który jest heterotopowym przewodem spoidłowym łączący lewy płat czołowy z prawą korą potyliczno-ciemieniową [54]. Z AgCC mogą być również związane inne wady rozwojowe mózgu [50]. W badaniach autopsyjnych osób z AgCC udokumentowano brak skrzyżowania układu piramidowego, co sugeruje bardziej globalne zaburzenie przekraczania linii pośrodkowej [55]. Wszystkie współistniejące nieprawidłowości anatomiczne, w tym zmiany we włóknach spoidłowych poza CC, mogą mieć znaczenie dla obrazu klinicznego.

W przeszłości większość badań pacjentów z AgCC koncentrowała się na konsekwencjach braku oddziaływania międzypółkulowego (IHT), z oczekiwaniem, że pacjenci z AgCC będą wykazywać „zespół odłączenia” podobny do obserwowanego u pacjentów po kalozotomii [35]. Klasyczny zespół odłączenia obejmuje całkowity brak IHT i integracji międzypółkulowej informacji sensorycznej i motorycznej prezentowanej niezależnie dla każdej z półkul, co ma zaskakująco subtelne konsekwencje behawioralne

w codziennym życiu. Badania z wykorzystaniem tachistoskopowej prezentacji bodźców wzrokowych oraz badania potencjałów wywołanych dostarczają najbardziej przekonujących dowodów na temat powiązań funkcjonalnych i IHT w AgCC na różnych etapach przetwarzania sensorycznego. Jak pokazują badania wzrokowych potencjałów wywołanych, w AgCC na poziomie wczesnego przetwarzania wzrokowego występuje całkowity brak IHT [56]. Rozłączenie półkul w pierwotnym układzie wzrokowym u pacjentów z AgCC prowadzi do unikalnego wzorca deficytów w badaniach porównawczych w dwóch polach widzenia: porównania prostych bodźców są nienaruszone, natomiast porównania złożonych bodźców są zaburzone. Pomimo braku przekazywania wczesnych informacji wzrokowych, osoby z AgCC wykazują normalną zdolność do porównywania prostych i łatwo zakodowanych bodźców, co wskazuje na nienaruszone IHT prostych lub znanych informacji. Na przykład wykazują nienaruszony międzypółkulowy efekt interferencji Stroopa i typową przewagę pola dwustronnego dla porównania znanych i łatwo zakodowanych informacji wizualnych w półpolach [56, 57]. Odkrycia te potwierdzają, że informacje mogą być przekazywane między półkulami w AgCC. Jedną z teorii wyjaśniających zachowaną zdolność do IHT prostych bodźców u pacjentów z AgCC głosi, że proste informacje mogą być przekazywane innymi szlakami łączącymi, takimi jak spoidło przednie. Strukturalna i funkcjonalna eksploracja tych alternatywnych ścieżek dla IHT jest kluczowa w badaniach AgCC. Natomiast zdolność IHT może być ograniczona przez złożoność zadania. Na przykład wyniki pacjentów z AgCC podczas porównywania informacji wizualnych prezentowanych tachistoskopowo są znacznie mniej dokładne w przypadku bardziej złożonych wizualnie, mniej znanych i trudniejszych do zwerbalizowania bodźców [56]. Podobne ograniczenia w IHT u pacjentów z AgCC były widoczne w przypadku innych zadań, które wymagały przeniesienia lub integracji bodźców bardziej złożonych operacji poznawczych, wymagały szybszego przetwarzania i opierały się na mniejszym wcześniejszym doświadczeniu [56].

Podsumowując, wyniki tych badań sugerują, że w miarę wzrostu trudności zadania, zależność od CC w celu szybkich i skutecznych interakcji międzypółkulowych wzrasta (na przykład, gdy bodźce stają się bardziej skomplikowane lub kiedy kryteria odpowiedzi są bardziej ograniczone).

Nadal nie jest jasne, co jest przyczyną zaburzeń zachowania obserwowanych u pacjentów z pierwotnym AgCC. Badania wykorzystujące techniki słuchania dychotycznego, pozytonowej tomografii emisyjnej oraz funkcjonalnego MRI (fMRI) wskazują, że lateralizacja językowa u pacjentów z pierwotnym AgCC jest w normie, a w pewnych przypadkach może być nawet wyraźniej zaznaczona [58-61]. Mimo braku opublikowanych badań dotyczących lokalizacji innych zaawansowanych ośrodków funkcji poznawczych w tej grupie, można przypuszczać, że jeśli lokalne funkcjonowanie w korze tych pacjentów jest prawidłowe, to brak wymiany informacji między specyficznymi regionami przetwarzania w obu półkulach mógłby być przyczyną problemów zachowawczych. W takim przypadku uszkodzenie CC mógłby być główną przyczyną obserwowanych zaburzeń zachowania u osób z pierwotnym AgCC [31].

Główną cechą anatomiczną pierwotnego AgCC jest brak CC, co przypuszczalnie prowadzi do zmian poznawczych i behawioralnych u tych pacjentów z upośledzeniem neuropsychologicznym. U pacjentów z AgCC dodatkowo stwierdza się obecność kolpocefalii oraz pęczków Probst, które nie występują u osób z prawidłowo rozwiniętym CC. Wspólnie z innymi, subtelniejszymi różnicami anatomicznymi, mogą one wpływać na zmiany w zachowaniu.

Pierwotny AgCC wywiera zaskakująco ograniczony wpływ na globalne funkcje poznawcze. Mimo że IQ w pełnej skali może być niższe niż przewidywano na podstawie wywiadu rodzinnego, wyniki często mieszczą się w zakresie średnim. [62]. U znacznej części osób z pierwotnym AgCC (aż 60%) występuje znacząca różnica między IQ sprawnościowym a IQ werbalnym. Brak jednak jednoznaczności co do tego, które z nich jest bardziej obniżone. Upośledzenia w rozumowaniu abstrakcyjnym, rozwiązywaniu problemów, uogólnianiu (zdolność do ekstrapolacji z jednej sytuacji na inną) oraz płynności kategorialnej (umiejętność wymienienia wielu elementów z danej kategorii semantycznej, na przykład nazw zwierząt) były konsekwentnie obserwowane u pacjentów z pierwotnym AgCC [62-69]. Dane z obszernych badań wskazują, że zdolność rozwiązywania problemów pogarsza się w miarę wzrostu złożoności zadania. Chociaż przeprowadza się szeroko zakrojone badania neuropsychologiczne dotyczące takich obszarów jak pamięć, uwaga i zdolności przestrzenne na licznych pacjentach z pierwotnym AgCC, obecnie opublikowane wyniki w tych dziedzinach bazują głównie na kilku studiach przypadku i nie prezentują jednoznacznych wyników. Najbardziej

dogłębnie przebadanym obszarem wyższych funkcji poznawczych u pacjentów z AgCC jest język. Generalnie osoby z pierwotnym AgCC wykazują nienaruszone zdolności do nazywania (na przykład identyfikacji przedmiotów na podstawie rysunków liniowych), języka receptywnego (na przykład rozumienia zdań) oraz leksykalnych umiejętności czytania. [70-72]. Zauważono jednak upośledzenia w rozumieniu składni, pragmatyce językowej oraz w przetwarzaniu fonologicznym i rymowaniu. [73-75]. W kwestii pragmatyki językowej, osoby z pierwotnym AgCC mają trudności z rozumieniem idiomów, przysłów, prozodii wokalne oraz humoru w narracji. W kontekście humoru przejawiają problemy z odrzuceniem dosłownej interpretacji oraz słabo korzystają z kontekstu do wywnioskowania znaczenia. [76-79]. Pacjenci z pierwotnym AgCC mają również wyraźne problemy z ekspresją językową, w tym z werbalnym opisywaniem doświadczeń emocjonalnych, co współgra z diagnozą aleksytymii. [80]. W badaniu przeprowadzonym na licznej grupie dzieci z AgCC o właściwej ekspresji językowej, rodzice konsekwentnie opisywali rozmowy z nimi jako "bezsensowne" lub "nieodpowiednie" [81]. Najnowsze badania nad językiem potwierdzają dynamiczny model podwójnej ścieżki, zgodnie z którym, składnia i semantyka są zlateralizowane do lewej półkuli, podczas gdy prozodia jest zlokalizowana w prawej półkuli [82]. Według tego modelu, CC stanowi główną drogę koordynacji tych zlateralizowanych funkcji, w szczególności koordynacji informacji składniowych i prozodycznych, które stanowią obszary słabości językowej obserwowane w AgCC [83]. Rodzice osób z pierwotnym AgCC wskazują na osłabione zdolności społeczne oraz brak wglądu w siebie jako na cechy, które najbardziej utrudniają codzienne życie ich dzieci [84]. Specyficzne cechy to m.in. niedojrzałość emocjonalna, brak introspekcji, osłabione zdolności społeczne, ogólne trudności w ocenie społecznej i planowaniu, oraz kłopoty z komunikacją emocjonalną. Przykładowo, osoby te często wolą towarzystwo znacznie młodszych przyjaciół, mają trudności z inicjowaniem i podtrzymywaniem rozmów, dosłownie interpretują każdą wypowiedź, nie potrafią przyjąć perspektywy innych oraz borykają się z problemami w efektywnym planowaniu i realizacji codziennych zadań, takich jak prace domowe, branie prysznica czy płacenie rachunków [84]. W efekcie osoby z pierwotnym AgCC często utrzymują powierzchowne i ubogie relacje, doświadczając izolacji społecznej oraz konfliktów międzyludzkich zarówno w domu, jak i w miejscu pracy z powodu nieprawidłowej interpretacji sygnałów społecznych. Samoopisowe odpowiedzi

dorosłych z pierwotnym AgCC sugerują również obniżoną samoświadomość [85]. Samoopisy pacjentów często są w sprzeczności z obserwacjami ich bliskich i rodziny. Jednym z czynników, który może przyczyniać się do tej ograniczonej samoświadomości, jest trudność w rozumieniu i opisie sytuacji społecznych. Na przykład, gdy poproszeni o stworzenie opowieści na podstawie obrazów o tematyce społecznej, dorośli z pierwotnym AgCC przedstawiali relacje pozbawione logiki, spójności narracyjnej oraz zrozumienia kontekstu społecznego [86]. Okazało się, że mieli trudności z rozpoznaniem implikacji obrazów przedstawiających sceny społeczne, wyobrażeniem sobie sekwencji wydarzeń i uporządkowaniem odpowiednich pomysłów w celu przedstawienia odpowiedniej narracji.

Podobnie, kiedy przedstawiano im wysoce emocjonalne zdjęcia społeczne (na przykład zdjęcia okaleczeń), dorośli z AgCC często bagatelizowali emocjonalne nacechowanie i intensywność tych obrazów, zwłaszcza gdy miały one negatywne konotacje [87]. Podsumowując, badania neuropsychologiczne dotyczące pierwotnego AgCC wskazują na specyficzny wzorzec deficytów w zakresie rozwiązywania problemów, pragmatyki językowej w kontekście społecznym oraz przetwarzania emocji.

Deficyty w komunikacji społecznej i interakcjach społecznych u pacjentów z pierwotnym AgCC pokrywają się z kryteriami diagnostycznymi autyzmu według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [88]. Osoby z pierwotnym AgCC mogą przejawiać szereg objawów społecznych, związanych z uwagą i zachowaniem, które mogą być zbliżone do objawów niektórych zaburzeń neuropsychiatrycznych. Diagnostyka psychiatryczna opiera się na kompleksowych zestawach zachowań, które są skomplikowane i prawdopodobnie związane z różnorodnymi mechanizmami neuronalnymi [89]. Analiza pokrywania się objawów między zaburzeniami psychicznymi a AgCC może przyczynić się do identyfikacji symptomów bezpośrednio wynikających z dysfunkcji połączeń korowo-korowych. Zauważalne są również strukturalne podobieństwa między AgCC a pewnymi zaburzeniami psychicznymi. Strukturalne korelaty nieprawidłowej łączności mózgowej można dostrzec niemal we wszystkich badanych zaburzeniach psychicznych. Na przykład wiele badań wykazało zmienioną morfologię CC u pacjentów ze schizofrenią, obejmującą zmiany w jego wielkości i kształcie, a także mikrostrukturalne zmiany w rejonach modelowanych ujawniane przez dyfuzyjne obrazowanie metodą rezonansu

magnetycznego (dMRI) [90]. Wielokrotnie donoszono o przypadkach całkowitego AgCC u pacjentów ze schizofrenią, co wskazuje na bezpośredni związek między AgCC a schizofrenią. Te obserwacje przeczą twierdzeniom, że drobne zmiany anatomiczne w ciałach modelowatych u pacjentów ze schizofrenią nie mają związku przyczynowego z tym zaburzeniem. [91]. Rozmiar CC, w szczególności jego przedniej części, jest zredukowany w niektórych przypadkach autyzmu. W jednym z badań aż 8,5% osób z AgCC otrzymało diagnozę autyzmu, podczas gdy wśród ich rodzeństwa wskaźnik ten wynosił zaledwie 1% [92, 93]. Zmiany mikrostrukturalne w CC stwierdzono również u pacjentów z zespołem Tourette'a i zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) [94-96]. Wraz z identyfikacją coraz większej liczby przyczyn AgCC, spodziewane są dalsze korelacje genetyczne między AgCC a zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Funkcjonalne konsekwencje zmian strukturalnych w połączeniach mózgowych wpływają na upośledzenie funkcji poznawczych. Badania dotyczące łączności funkcjonalnej wskazują na silną zależność między aktywacją mózgu w różnych obszarach a nieprawidłowościami anatomicznymi, w zależności od wykonywanego zadania. Na przykład dzieci z ADHD wykazują zaburzenia w hamowaniu ruchowym za pośrednictwem CC [97]. Badania nad funkcjonalną łącznością u pacjentów z AgCC mogą ujawnić mechanizmy, dzięki którym te wysoce nietypowe mózgi osiągają tak pozornie 'typową' interakcję międzypółkulową. Z kolei zrozumienie funkcjonalnych ograniczeń takiej łączności może przyczynić się do wiedzy na temat schorzeń psychopatologicznych z widocznym udziałem CC. AgCC, podobnie jak wiele zaburzeń psychicznych, ale w przeciwieństwie do kalozotomii, wynika z nieprawidłowego rozwoju połączeń nerwowych. Dlatego wiedza na temat AgCC może rzucić światło na behawioralne i poznawcze konsekwencje nieprawidłowej łączności podczas rozwoju w ogóle, jak również na potencjalną kompensację możliwą za sprawą wczesnej interwencji, która cieszy się obecnie dużym zainteresowaniem, zwłaszcza w badaniach nad autyzmem [98, 99]. Oczywiście większość osób z autyzmem, schizofrenią lub ADHD zazwyczaj nie ma rażącego braku CC. Niemniej jednak, o ile AgCC modeluje jeden konkretny składnik (mianowicie zmienioną łączność) tego, co może przyczynić się do objawów poznawczych wymienionych zaburzeń psychicznych, to wiedza na temat natury AgCC może pozwolić wyizolować podzbiór objawów, które wynikają głównie ze zmienionej łączności. Biorąc pod uwagę powyższe, AgCC może być istotnym modelem

używanych w badaniach behawioralnych i poznawczych aspektów wielu zaburzeń psychicznych [31].

Przyczyny genetyczne AgCC ludzi są różne i odzwierciedlają złożoność leżącą u podstaw rozwoju embriologicznego. Obecne dowody wskazują, że kombinacja mechanizmów genetycznych, w tym mutacje mendlowskie pojedynczego genu, sporadyczne mutacje pojedynczego genu i złożona genetyka (która może mieć mieszaną dziedziczną i sporadyczną mutacji) może odgrywać rolę w etiologii AgCC. Retrospektywne przeglądy i badania kohortowe wskazują, że 30–45% przypadków AgCC ma możliwe do zidentyfikowania przyczyny genetyczne. Około 10% przypadków jest związana z anomaliami chromosomalnymi, a pozostałe 20–35% jest związana z zespołami genetycznymi (Tabela 1). Jeśli jednak weźmiemy pod uwagę tylko osoby z całkowitą AgCC, to odsetek pacjentów z rozpoznawalnymi zespołami spada do 10–15%. Zatem 75% przypadków całkowitej AgCC nie ma zidentyfikowanej przyczyny [31].

Czynniki środowiskowe mogą również przyczyniać się do wystąpienia AgCC. Chociaż wiadomo o nich znacznie mniej niż o czynnikach genetycznych, jednym wyraźnym przykładem wpływu czynników środowiskowych na rozwój CC jest płodowy zespół alkoholowy (FAS). Zarówno dowody kliniczne, jak i eksperymentalne wskazują, że ekspozycja na alkohol *in utero* zmniejsza gliogenezę i interakcje glejowo-neuronalne, procesy, które są kluczowe dla rozwoju CC [100-102]. Dodatkowo, rosnąca liczba publikacji sugeruje, że etanol zakłóca transkrypcję i biochemiczną funkcję L1CAM, co wskazuje na wzajemne oddziaływanie czynników środowiskowych i genetycznych w przypadku AgCC [103]. Częstość występowania AgCC w FAS wynosi około 6,8%, przy czym jeszcze częściej obserwuje się mniejsze wady rozwojowe CC niż jego pełną agenezę [104]. W wielu przypadkach FAS CC jest hipoplastyczne; może to wynikać nie tylko z zakłócenia wczesnych etapów tworzenia CC, ale także z późniejszej dysregulacji formowania się aksonów. Takie mechanizmy mogą również powodować hipoplazję CC w innych zaburzeniach, takich jak schizofrenia i autyzm [90]. Inne czynniki środowiskowe, takie jak niedoczynność tarczycy, trening muzyczny oraz wzbogacenie lub brak odpowiednich doświadczeń, mogą również wpływać pozytywnie bądź negatywnie na rozwój CC, zarówno w okresie prenatalnym, jak i poporodowym. [105, 106].

Ze względu na szerokie spektrum czynników genetycznych związanych z AgCC, konsekwencje poznawcze, behawioralne i neurologiczne tej choroby są niezwykle różnorodne. Jednym ze sposobów klasyfikacji klinicznych podgrup pacjentów z AgCC jest kategoryzowanie osób na podstawie konkretnych wyników neuroanatomicznych, a następnie łączenie ich z występującymi w tych grupach objawami behawioralnymi. Porównanie całkowitej i częściowej AgCC dostarczyło sprzeczne dane. Wiele badań nie wykazało różnic w wynikach behawioralnych między tymi dwoma wadami, podczas gdy jedno badanie wykazało gorsze wyniki u osób z całkowitą AgCC. Jedno z badań przeprowadzonych w środowisku szpitalnym wykazało, że mniej niż jedna trzecia pacjentów z AgCC rozwijała się „normalnie” lub tylko z niewielkim opóźnieniem [107]. Badanie prospektywne przeprowadzone na 17 dzieciach, u których w okresie prenatalnym zdiagnozowano izolowaną agenezję CC wykazało, że prawie wszyscy pacjenci mieli co najmniej łagodne problemy behawioralne [108]. Sugeruje to, że nawet izolowana AgCC, która nie jest klinicznie zauważalna, może powodować upośledzenie w zakresie zachowania i funkcji poznawczych. Rodzice często relacjonują, że po zdiagnozowaniu AgCC u ich dziecka, lekarze przekazują im niejednoznaczne rokowanie, które może mieć zakres od poważnego opóźnienia do „całkowitej normalności”. Jednak, w miarę jak coraz więcej osób z pierwotną AgCC jest identyfikowanych i ocenianych za pomocą czułych testów neuropsychologicznych, wzór deficytów w funkcjach poznawczych wyższego rzędu i umiejętnościach społecznych staje się widoczny nawet u tych, którzy są uważani za „normalnych” pacjentów z AgCC [31].

Tabela 1 Zespoły genetyczne związane z agenezją ciała modelowatego [31]

<i>Zespół (GEN) - Istotne cechy</i>
<u>Ze zidentyfikowanymi genami</u>
Zespół Andermanna (KCC3) - AgCC, postępująca neuropatia i demencja
XLAG (ARX) - Lissencefalia, AgCC, padaczka oporna na leczenie
Zespół Mowata Wilsona (ZFHX1B) - Choroba Hirschsprunga, AgCC
AgCC ze śmiertelną kwasicą mleczanową (MRPS16) - Niedobór kompleksu I i IV dopełniacza, AgCC, wady rozwojowe mózgu
Zespoły HSAS/MASA (L1CAM) - Wodogłowie, przywiedzone kciuki, AgCC, opóźnienie umysłowe
<u>AgCC stwierdzane zawsze, brak zidentyfikowano jeszcze genu</u>
Zespół Acrocallosal - AgCC, polidaktylia, zmiany twarzoczaszki, opóźnienie umysłowe
Zespół Aicardi - AgCC, luki naczyniówkowo-siatkówkowe, skurcze niemowlęce, opóźnienie umysłowe
Zespół Chudleya-McCullougha - Utrata słuchu, wodogłowie, AgCC, kolpocefalia
Zespół Donnai-Barrow - Przepuklina przeponowa, przepuklina pępowinowa, AgCC, głuchota
Zespół FG - AgCC, opóźnienie umysłowe, zmiany twarzoczaszki, makrocefalia
Zespół rzepkowo- pęciowy - Brak rzepki, wady rozwojowe układu moczowo- pęciowego, AgCC
Zespół Temtamy'ego - AgCC, rozszczep nerwu wzrokowego, zmiany twarzoczaszki, opóźnienie umysłowe
Zespół Toriello-Carey - AgCC, zmiany twarzoczaszki, wady serca, opóźnienie umysłowe
Zespół Vici - AgCC, bielactwo, nawracające infekcje, opóźnienie umysłowe
<u>AgCC stwierdzane sporadycznie (lista częściowa)</u>
AgCC z paraparezą spastyczną (SPG11) - Postępująca spastyczność i neuropatia, cienkie CC

Zespół czaszkowo-czołowo-nosowy - Kraniosynostoza wieńcowa, asymetria twarzy, rozdwojony nos
Zespół Frynsa - przepuklina przeponowa, hipoplazja płuc, zmiany twarzoczaszki
Zespół Mardena-Walkera – Blepharophimosis (stulejka powiekowa), małogłównia, przykurcze, AgCC
Zespół Meckela-Grubera - Przepuklina mózgowa, polidaktylia i policystyczne nerki
Mikroftalmia z linijnymi ubytkami skóry - Mikroftalmia, liniowe znamiona skórne, drgawki
Zespół Opitza G - Rozszczep gardła, zmiany twarzoczaszki, AgCC, opóźnienie umysłowe
Zespół ustno-twarzowo-palcowy - Hamartoma języka, mikroretrognathia, klinodaktylia
Niedobór dekarboksylazy pirogronianowej - Kwasica mleczanowa, drgawki, ciężkie upośledzenie umysłowe i spastyczność
Zespół Rubinsteina-Taybiego - Szerokie kciuki i duże palce u stóp, opóźnienie umysłowe, małogłównia
Dysplazja przegrody wzrokowej (zespół DeMorsiera) - Hipoplazja przegrody jamy przezroczystej i skrzyżowania nerwów wzrokowych
Zespół Sotosa - Przerost fizyczny, opóźnienie umysłowe, zmiany twarzoczaszki
Zespół Warburga - Mikrocefalia, mikrooftalmia, mikrogenitalia, opóźnienie umysłowe
Zespół Wolfa-Hirschhorna - Małogłównia, drgawki, wady serca

AgCC- agenezja ciała modelowatego

CC- ciało modelowate

Podczas oceny doniesień naukowych dotyczących wyników nieprawidłowości CC należy uwzględnić różnice w terminologii. Terminologia używana do opisu nieprawidłowości CC jest różnorodna i obejmuje następujące terminy: hipoplazja (zmniejszenie rozmiaru CC), hiperplazja (zwiększenie rozmiaru CC) oraz agenezja (brak CC). W przypadku agenezji może wystąpić forma całkowita (brak wszystkich składników) lub częściowa (obecność skróconej pozostałości). Pojęcia dysgeneza i hipogeneza odnoszą się również do sytuacji, w której występuje niepełny rozwój CC [109-112]. Mimo że w wielu badaniach nieprawidłowości CC są grupowane, hipoplazja, całkowita agenezja i częściowa agenezja mogą reprezentować różne jednostki kliniczne. Hipoplazja jest rzadko diagnozowana przed urodzeniem, a większość dostępnych badań skupia się na całkowitej lub częściowej agenezji. Dodatkowo, poważne wady rozwojowe przodomózgowia, takie jak przepuklina mózgowa i holoprosencefalia, mogą uniemożliwić prawidłowe wykształcenie się CC. W takich przypadkach wynik rozwojowy zależy oczywiście nie tylko od obecności AgCC, ale również od pierwotnej nieprawidłowości [113].

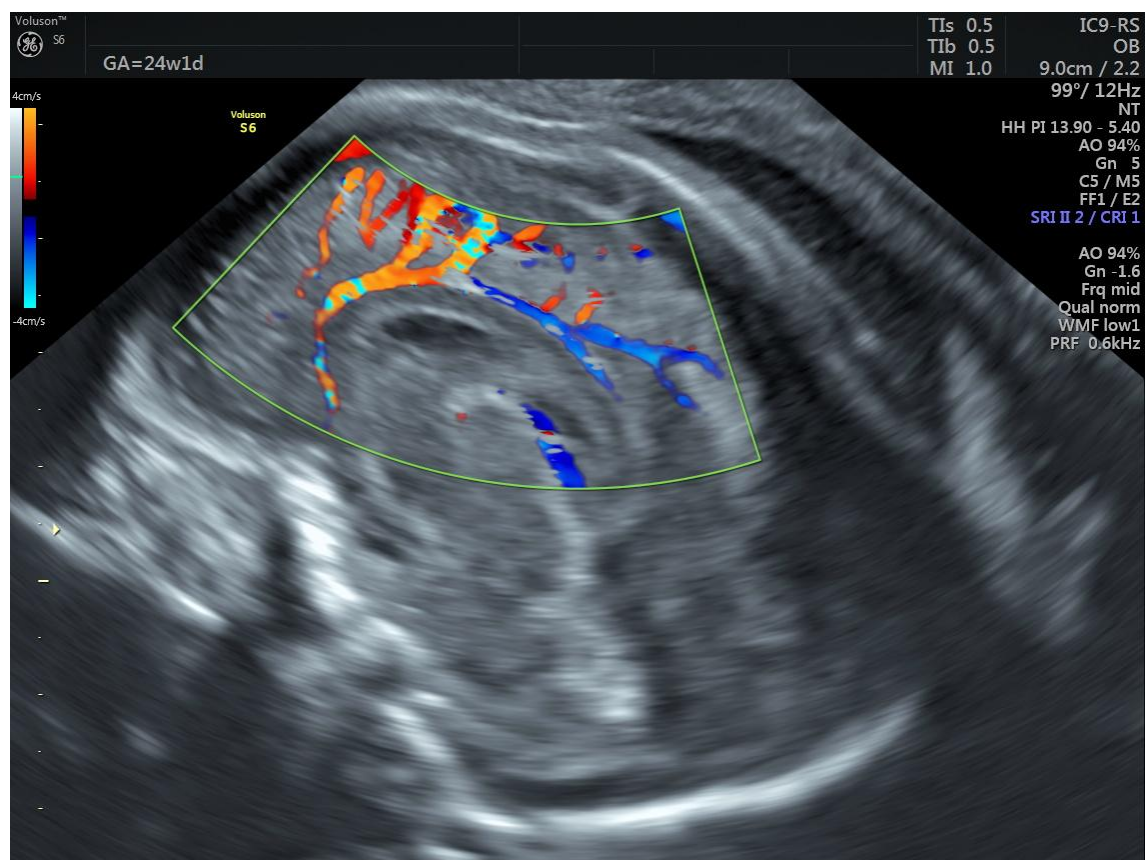
Częstość występowania AgCC jest trudna do oszacowania z uwagi na błąd selekcji w zgłoszonych seriach. Duże badania przeprowadzone na zdrowych osobach przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI) nie wykazały przypadków AgCC [114-117]. Podobnie, dwie serie sekcji zwłok obejmujące 59 000 autopsji wykazały AgCC tylko w trzech przypadkach [118, 119]. Warto jednak zaznaczyć, że ocena zdrowych dorosłych osób, ochotników uczestniczących w badaniach lub rutynowych sekcji zwłok, nie jest przypadkowa, ponieważ populacje te mogą być mniej narażone na AgCC.

Najlepsze dostępne dane prawdopodobnie pochodzą z Kalifornijskiego Programu Monitorowania Wad Wrodzonych i sugerują występowanie około 1,4 na 10 000 żywych urodzeń w przypadku AgCC i 0,4 na 10 000 żywych urodzeń w przypadku hipoplazji CC [120]. Należy jednak zauważyć, że te liczby mogą być niedoszacowane w stosunku do rzeczywistej częstości występowania, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że osoby z AgCC, które nie wykazują objawów, zostały pominięte w badaniach. Dane sugerują, że anomalie CC mogą być dość częstymi wadami wrodzonymi ośrodkowego układu nerwowego, o ogólnej częstości występowania podobnej do wad rozwojowych cewy nerwowej. W niektórych badaniach zanotowano większe rozpowszechnienie AgCC u mężczyzn [120].

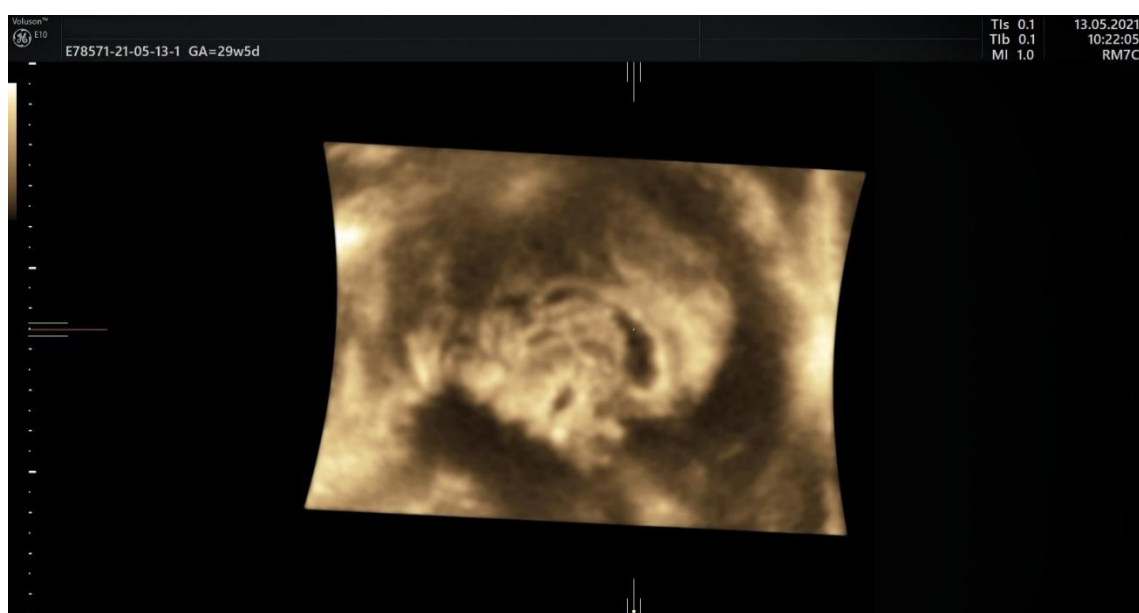
W projekcji środkowej mózgu płodu (USG dwuwymiarowe (2D)) CC widoczne jest jako cienka przestrzeń bezechowa, ograniczona od góry i od dołu dwiema liniami echogenicznymi (ryc. 1) [110]. Sonograficzna demonstracja CC wymaga odpowiedniego kąta badania. Najlepsze płaszczyzny do uwidocznienia CC to strzałkowy i wieńcowy przekrój mózgu płodu, które można uzyskać za pomocą standardowego badania ultrasonograficznego przezbrzusznego, jeśli płód znajduje się w położeniu miednicowym, lub ultrasonografii przezpochwowej, jeśli płód jest ułożony w położeniu główkowym [121, 122]. Ultrasonografia wielopłaszczyznowa i USG przezpochwowe mogą być przydatne w ustaleniu obecności CC [123, 124]. Tętnica okołospoidłowa, która rozwija się w ścisłym powiązaniu z CC, może pełnić rolę przydatnego markera w obrazowaniu ultrasonograficznym 2D (ryc. 2); może to być szczególnie przydatne w przypadku napotkania trudności związanych z rozdzielczością, na przykład z powodu otyłości matki lub pozycji płodu. Analiza trójwymiarowa (3D) może również umożliwiać wizualizację (ryc. 3). Objętościowe obrazowanie kontrastowe 4D w płaszczyźnie C (4D VCI-C) pozwala skutecznie na rekonstrukcję w czasie rzeczywistym płaszczyzn strzałkowych z projekcji osiowych. Porównanie obrazowania 2D z obrazowaniem 3D i VCI-C 4D pokazuje, że jakość ultrasonografii 2D jest lepsza, a ultrasonografia 3D, choć łatwa do wykonania, nie eliminuje wszystkich ograniczeń ultrasonografii 2D [125].



Ryc. 1 Obraz USG 2D ciała modelowego w projekcji strzałkowej.



Ryc. 2 Obraz USG 2D kolorowego dopplera tętnicy okołospoidłowej.



Ryc. 3 Obraz USG 3D ciała modelowatego w zrekonstruowanej projekcji strzałkowej.

Rozpoznanie AgCC opiera się na braku wizualizacji CC. Jeśli CC jest słabo rozwinięte, sugeruje się pomiar jego długości i grubości. Dostępne są tabele normatywne służące do porównań [123]. Nie ma jednak danych wskazujących najlepszy próg do rozpoznania częściowej agenezji lub nieprawidłowej grubości. Dostępne nomogramy podają 90% przedział predykcji, a stosowanie progu 5. percentyla do diagnozowania rzadkiego schorzenia wydaje się być niewłaściwym [123]. W praktyce łatwo jest rozpoznać nieprawidłowy rozmiar CC tylko wtedy, gdy występuje duża zmiana. Oznacza to, że przypadki z niewielkimi odchyleniami od normy, zwłaszcza we wczesnej ciąży, stanowią dylemat diagnostyczny.

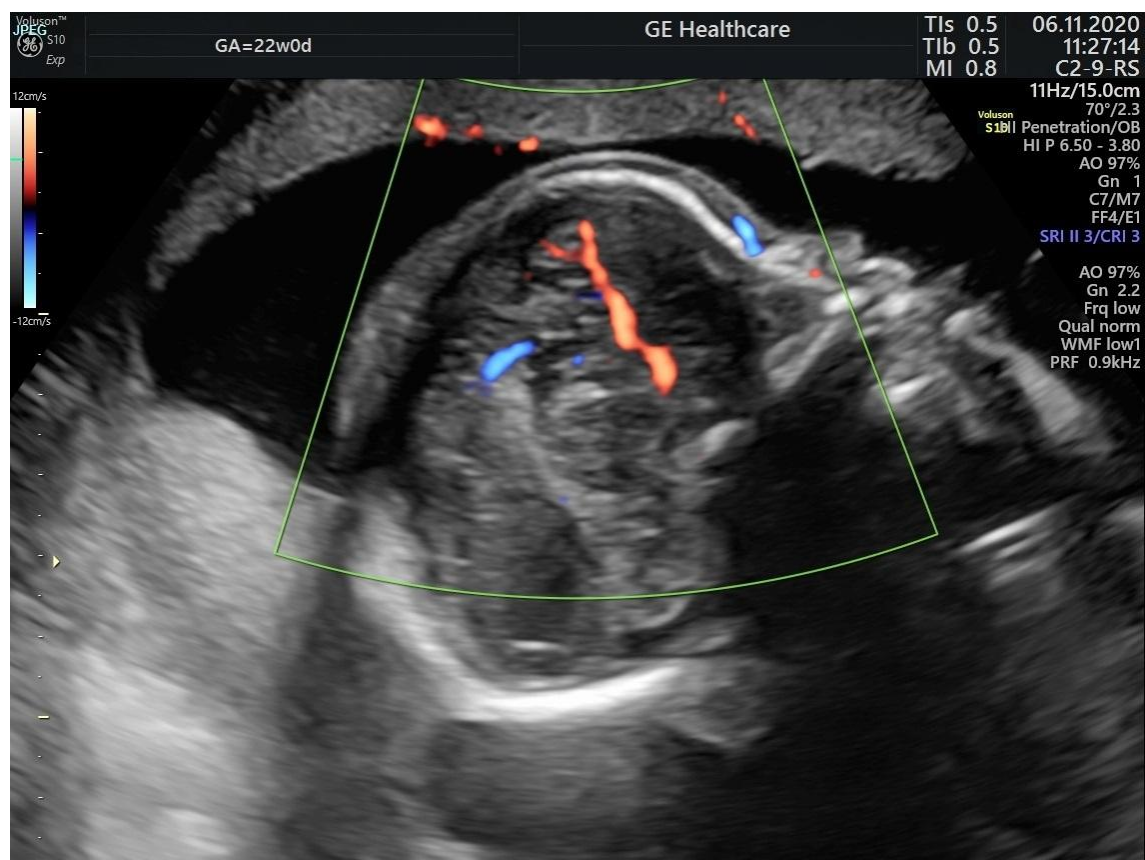
W praktyce określenie z całą pewnością obecności lub nieobecności CC może być trudne. AgCC powoduje pośrednie nieprawidłowości mózgu i często są to pierwsze objawy do rozpoznania tej wady (Tabela 2). Objawy te są niespójne i nie zawsze spotykane u płodów z częściową agenezją CC [109]. Ghiet i wsp. wykazał, że brak jamy przegrody przezroczystej lub poszerzenie komór bocznych mózgu (wentrikulomegalia) wykryto w 8 z 14 przypadków częściowej agenezji CC, dodatkowo nie wykazano innych objawów AgCC, co może odzwierciedlać przypadki z niewielkim przerwaniem włókien linii środkowej mózgu [126].

Tabela 2 Pośrednie markery ultrasonograficzne agenezji ciała modelowego [2].

Brak jamy przegrody przezroczystej (CSP)
– Niespecyficzne dla AgCC; związane również z holoprosencefalią, wodogłowiem, dysplazją przegrody wzrokowej, schizencefalią, przepukliną mózgową, porencefalią i hydranencefalią [153,154] - W częściowym AgCC CSP jest zwykle obecna [135]
Nieprawidłowości komór
- Kolpocefalia/wentrikulomegalia (rozszerzenie przedsionków i rogów potylicznych komór bocznych w projekcji standardowej osiowej na poziomie przekomorowym); jest wynikiem braku tylnej części CC, co umożliwia ekspansję rogów potylicznych. Zwykle nie jest związana z postępującym powiększeniem komory, nie powodując wodogłowia (objaw kropli łyzy) [136, 155] — Boczne przemieszczenie trzonów komór bocznych w projekcjach wieńcowych z powodu sparowanych nieprawidłowych wiązek włókien (pęczki Probst), które nie przecinają półkul i biegną równolegle do linii środkowej. Te sparowane struktury uwypuklają przyśrodkowe brzegi rogów czółowych, które przybierają kształt rogu byka (bawole rogi) [136] - Przesunięcie komory trzeciej do góry, osiągając poziom komór bocznych
Nieprawidłowy przebieg tętnicy okołospoidłowej
- Całkowita AgCC: półkolista pętla tętnicy okołospoidłowa zostaje utracona, a gałęzie przedniej tętnicy mózgowej wznoszą się liniowo [136] - Częściowa AgCC: tętnica okołospoidłowa podąża za przednią częścią CC, ale następnie traci swój normalny przebieg, gdy CC jest pozbawione części tylnej; na tym poziomie tętnica przyjmuje kierunek skośny do góry [135, 152].
Poszerzenie szczeliny międzypółkulowej
– brak CC często powoduje zwiększone rozdzielanie półkul, z wyraźną szczeliną międzypółkulową. W badaniu USG widoczne są trzy równoległe linie echogeniczne w górnej części czaszki, środkowa reprezentująca sierp mózgu, a boczne reprezentujące przyśrodkowe granice rozdzielonych półkul [136]
Promieniowe rozmieszczenie bruzd na wewnętrznych stronach półkul
– brak CC powoduje nieprawidłową indukcję przyśrodkowych zwojów mózgowych, określając promieniste ułożenie bruzd mózgowych wokół stropu komory trzeciej [136]



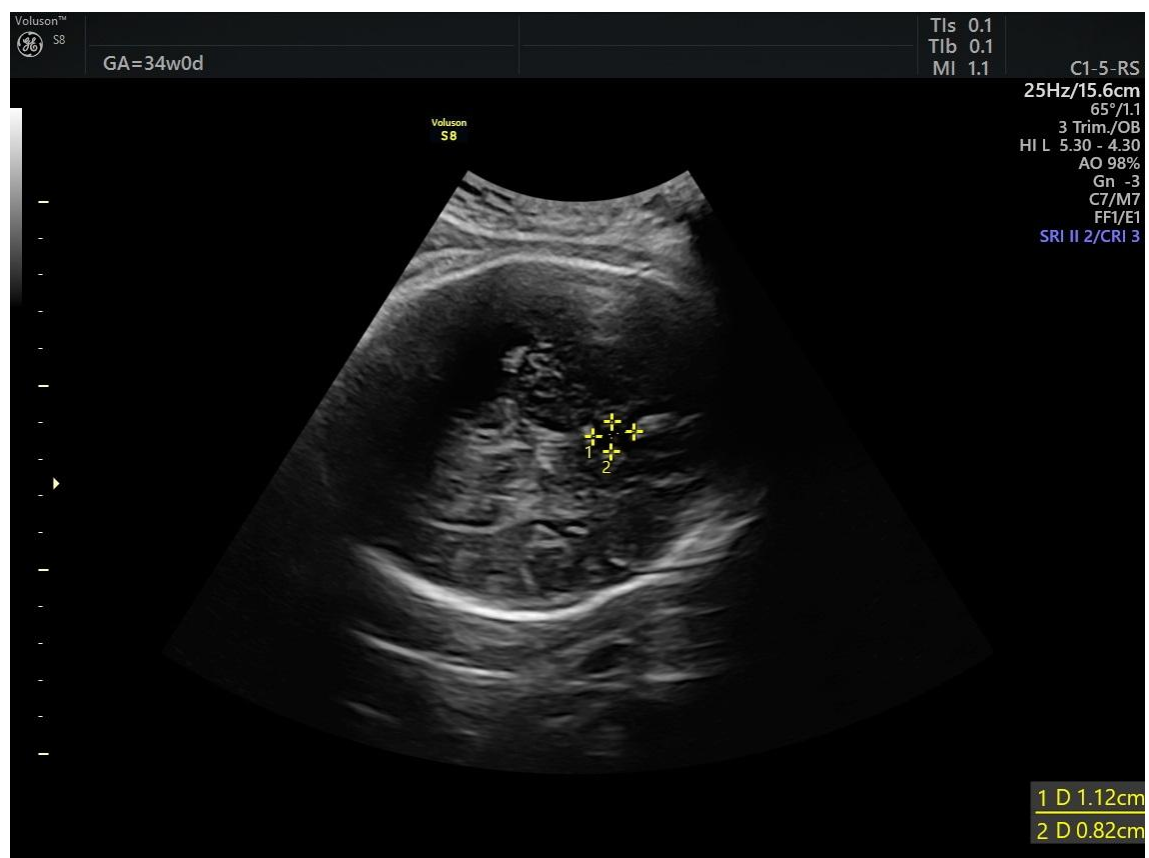
Ryc. 4 Obraz USG 2D, przekrój poprzeczny na wysokości wymiaru dwuciemieniowego główki płodu – poszerzenie rogów tylnych komór bocznych mózgu objaw kropli łyzy – agenezja ciała modułowego



Ryc. 5 Obraz USG 2D kolorowego dopplera – brak tętnicy okołospoidłowej



Ryc. 6 Obraz USG 2D przekrój strzałkowy przez OUN płodu – całkowita agenezja ciała modelowatego



Ryc. 7 Obraz USG 2D przekrój poprzeczny na wysokości wymiaru dwuciemieniowego główki płodu nieprawidłowy obraz jamy przegrody przezroczystej (RATIO <1,5) – częściowa agenezja ciała modelowatego

Ultrasonograficzna diagnostyka prenatalna agenezji CC jest trudna. W rękach eksperta po wykonaniu badania neurosonograficznego całkowite AgCC może być w większości przypadków rozpoznane w połowie ciąży [122]. Jednak w standardowym badaniu płodów niskiego ryzyka wizualizacja CC nie jest wymagana, a wadę można podejrzewać jedynie w obecności pośrednich markerów ultrasonograficznych, w tym wentrikulomegalii lub brak wizualizacji jamy przegrody przezroczystej [127-129]. Wykrywanie może być również zależne od wieku ciążowego, we wczesnej ciąży w wyniku jednego badania nigdy nie należy stawiać diagnozy [130].

AgCC powiązано z wadami anatomicznymi czaszkowymi i pozaczaszkowymi oraz wykazano związek z chromosomalnymi wadami genetycznymi (Tabela 1). Niektóre z tych towarzyszących wad są subtelne i trudne do rozpoznania przedporodowego, dlatego wymagana jest staranna diagnostyka w referencyjnym ośrodku badań prenatalnych. W przeglądzie Santo i wsp autorzy stwierdzili częstość występowania nieprawidłowości mózgu powiązanych z AgCC na poziomie 45,8%. Należy zauważyć, że wskaźnik ten prawdopodobnie jest wyższy ze względu na błąd systematyczny: pojedyncze przypadki mogą umknąć wykryciu, podczas gdy te z towarzyszącymi nieprawidłowościami są wykrywane, kierowane do specjalistycznych ośrodków a w konsekwencji opisywane w literaturze. Najczęściej zgłaszanymi nieprawidłowościami mózgu związanymi z AgCC są zaburzenia tylnego dołu czaszki, torbiele międzypółkulowe i zaburzenia migracji neuronów [131].

Rezonans magnetyczny płodu (MRI 1,5 T) umożliwia bezpośrednią wizualizację CC. Jest to ważne, ponieważ rozpoznanie AgCC za pomocą ultrasonografii wiąże się z Odsetekiem wyników fałszywie dodatnich w zakresie od 0% do 20% [109, 110, 132]. Natomiast badaniem rezonansu magnetycznego płodu można potwierdzić AgCC, ocenić, czy jest to całkowita czy częściowa agenezja, a także można wykryć współistniejące nieprawidłowości w mózgu, których nie widać w badaniu ultrasonograficznym, takich jak anomalie zakrętości mózgu i heterotopii [133-136]. Według niedawnego przeglądu systematycznego prenatalne badanie rezonansu magnetycznego płodu było związane z wykryciem dodatkowych nieprawidłowości w 22,5% przypadków w porównaniu z ultrasonografią [137]. Związek AgCC z innymi anomaliami mózgu zwiększa prawdopodobieństwo późniejszego upośledzenia neurologicznego. Dlatego MRI należy

uznać za jedną ze składowych diagnostyki AgCC, szczególnie u płodów z pozornie izolowanym AgCC.

Nieprawidłowości strukturalne AgCC niewykryte w okresie prenatalnym mogą być widoczne dopiero w badaniu obrazowym lub klinicznym po urodzeniu. Możliwości obrazowania płodu do prawidłowego rozpoznania izolowanego AgCC jest różna w zależności od wielu czynników, z których najważniejszym jest czas trwania ciąży w momencie wykonywania badania. Mało prawdopodobne jest, aby niektóre nieprawidłowości, takie jak wady rozwojowe kory mózgowej, zostały wykryte w drugim trymestrze ciąży. Inne czynniki obejmują: osiągniętą jakość obrazowania ultrasonograficznego (która może być ograniczona, na przykład przez budowę matki) i doświadczenie wykonujących badanie ultrasonografistów; zastosowany protokół obrazowania; i wykorzystanie MRI. Co więcej, rygor, czas i długość obserwacji poporodowej będą miały znaczący wpływ na ostateczną diagnozę. Zatem dokładne oszacowanie rozbieżności między diagnozą prenatalną a oceną AgCC po urodzeniu może podlegać pewnym nieobiektywnością w zależności od jakości badań. Podsumowując, przegląd Santo wskazuje, że 15,1% przypadków AgCC, które uważano za izolowane w okresie prenatalnym, miało stwierdzone inne nieprawidłowości po urodzeniu; ta proporcja musi być interpretowana z pewną ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia przedstawione powyżej, niemniej jednak podkreśla znaczenie oceny postnatalnej i obserwacji [131].

W przeglądzie systematycznym Sotiriadis i wsp. [137] oceniali wyniki badań neurorozwojowych u 132 płodów (16 badań) z izolowanym AgCC. Autorzy określali wynik neurorozwojowy jako: prawidłowy; niepełnosprawność graniczną lub umiarkowaną; ciężką niepełnosprawność. Odsetek przypadków z całkowitym AgCC wykazujących cechy nieprawidłowości neurorozwojowej wyniósł odpowiednio 74,3%, 14,3% i 11,4%, podczas gdy w przypadku częściowego AgCC odpowiednio 65,5%, 6,9% i 27,6%. Biorąc pod uwagę tylko przytoczone badania, w których zastosowano MRI i wystandaryzowane narzędzia oceny neurorozwojowej, dla całkowitego AgCC, wskaźniki wyniosły odpowiednio 83,7%, 8,2% i 8,2% dla niepełnosprawności normalnej, granicznej/umiarkowanej i ciężkiej. W przypadku częściowego AgCC wskaźniki nie zostały opublikowane ze względu na niewielką liczbę przypadków. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w wynikach między płodami z izolowanym całkowitym

AgCC a tymi z izolowanym częściowym AgCC. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na wiele ograniczeń istniejących badań, w tym ograniczone i niespójne dane, które uniemożliwiły analizę podgrup, na przykład między częściowym a całkowitym brakiem CC. Precyzyjne oszacowanie ryzyka opóźnienia rozwoju układu nerwowego jest wobec powyższego trudne [137]. Istotnym ograniczeniem dostępnych badań jest czas obserwacji. W większości przypadków ocena dokonywana była bowiem tylko w okresie przedszkolnym. [138, 139].

2. Cel pracy

Celem pracy jest analiza występowania ciała modelowego u płodu w ciąży pojedynczej pomiędzy 24 a 34 tygodniem ciąży w populacji kobiet ciężarnych z województwa Kujawsko-Pomorskiego.

Cele pracy były realizowane poprzez:

1. Określenie obecności lub braku ciała modelowego (CC) u płodu.
2. Określenie markerów ultrasonograficznych pomocnych w diagnostyce wad ciała modelowego (CC) u płodu.
3. Określenie dobrostanu płodów i noworodków z wadami ciała modelowego (CC) w porównaniu z grupą kontrolną.

3. Materiał

Przeprowadzone badanie ma charakter badania prospektywnego. Badaniem objęto pacjentki hospitalizowane w Klinice Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy. Obserwacje prowadzono w latach 2020-2021.

Badaniami objęto 106 pacjentek. Pacjentki zakwalifikowane do badania zgłosiły się do oddziału patologii ciąży z powodu różnych powikłań ciążowych. U wszystkich kobiet wykonano badanie ultrasonograficzne płodu oraz przeprowadzono badanie podmiotowe położnicze.

Grupę badaną stanowiły ciężarne, u których w trakcie badania ultrasonograficznego płodu wysunięto podejrzenie wady ciała modelowatego. Do tej grupy zakwalifikowano 10 ciężarnych (9.4%) z czego 7 z podejrzeniem całkowitej agenezji ciała modelowatego i 3 z podejrzeniem częściowej agenezji ciała modelowatego. Z każdą badaną przeprowadzono wywiad na temat przeszłości położniczej oraz dotychczasowego przebiegu ciąży. Wszystkie pacjentki były w ciąży pojedynczej, pomiędzy 22. a 34. tygodniem ciąży według ostatniej miesiączki lub według wyniku badania ultrasonograficznego z 1. trymestru ciąży. Wszystkie pacjentki były pełnoletnie i nie przekraczały ukończonego 39 roku życia. U pacjentek wcześniej nie podejrzewano wad anatomicznych oraz genetycznych u płodu.

Grupę kontrolną stanowiły pacjentki, u których w trakcie badania ultrasonograficznego płodu potwierdzoną obecnością ciała modelowatego. Do tej grupy zakwalifikowano 96 ciężarnych. Z każdą badaną przeprowadzono wywiad na temat przeszłości położniczej oraz dotychczasowego przebiegu ciąży. Wszystkie pacjentki były w ciąży pojedynczej, pomiędzy 22. a 34. tygodniem ciąży według ostatniej miesiączki lub według wyniku badania ultrasonograficznego z 1. trymestru ciąży. Wszystkie pacjentki były pełnoletnie i nie przekraczały ukończonego 39 roku życia. U pacjentek wcześniej nie podejrzewano wad anatomicznych oraz genetycznych u płodu.

4. Metodyka

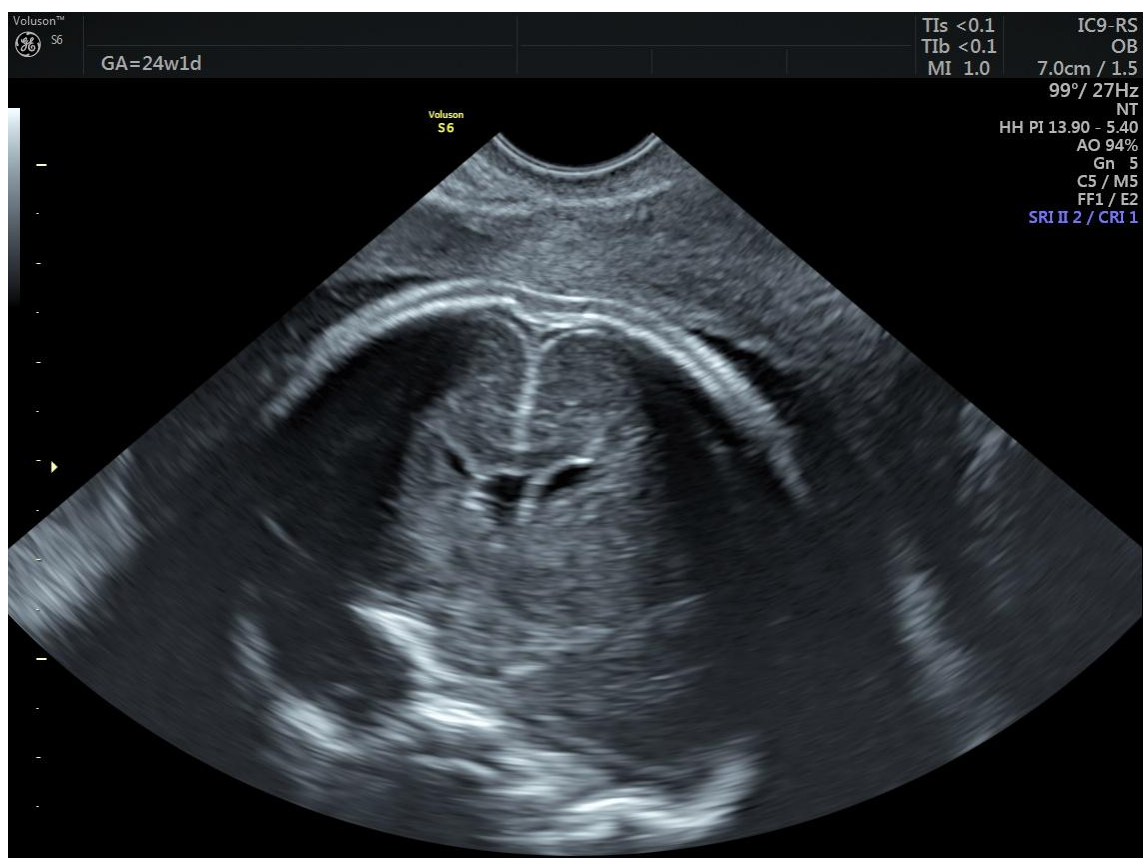
Przeprowadzone badanie składało się z badań wykonanych prospektywnie. Analizie poddano losowo wybrane pacjentki w ciąży pojedynczej w tygodniu ciąży od ukończonego 22 do ukończonego 34, które były hospitalizowane w oddziale patologii ciąży. Przed wykonaniem badania ustalono czy nie ma podejrzeń wad anatomicznych lub wad genetycznych u płodów. Wszystkie pacjentki podpisały formularz świadomej zgody na udział w badaniu i zostały poinformowane o swoich prawach w związku z udziałem w badaniu. Na przeprowadzenie badania została wydana zgoda Komisji Bioetycznej CM UMK KB267/2020. Jeśli pacjentka była badana kilkakrotnie, uwzględniono ostatni wynik badania przed porodem.

U wszystkich pacjentek podczas badania ultrasonograficzne wykonano:

- I. Ocenę ogólną anatomii płodu, ze szczególnym uwzględnieniem:
 - Ciała modelowego (CC): jego obecność i jego długość;
 - Tętnicy okołospoidłowej: jej obecność i długość
 - Jamy przegrody przezroczystej: obecność i jej długość i szerokość;
- II. USG Doppler naczyń płodu:
 - Indeks pulsacji w tętnicy przedniej mózgu ACA PI;
 - Indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu MCA PI;
 - Indeks pulsacji w tętnicy pępowinowej UA PI;
 - Indeks pulsacji w przewodzie żylnym DV PI
- III. Następnie oceniono parametry poporodowe:
 - Określono wiek ciąży podczas porodu
 - Określono drogę porodu
 - Określono masę noworodka:
 - Określono punktację APGAR:

- Określono równowagę kwasowo-zasadową z naczyń pępowinowych
- Określono potrzebę przyjęcia noworodka do OITN
- Wynik badania przedmiotowego noworodka
- Wynik badania USG mózgowia noworodka pod kątem obecności ciała modelowego
- Wynik badania USG mózgowia noworodka pod kątem obecności dodatkowych wad
OUN

Badania zostały przeprowadzone według wytycznych Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Przeprowadzający badanie posiada certyfikat Sekcji Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników uprawniający do wykonywania badań ultrasonograficznych w ciąży. Badania zostały przeprowadzone na aparatach posiadających wysoką jakość obrazowania (Voluson GE Medical Systems, Zipf, Austria) przy pomocy sond przezbrzuszných i transwaginalnych 2D/3D. Czas badania nie przekraczał 15 minut. Dawka energii podczas badań nie przekraczała 50 mW/cm². Stosowano zasadę ALARA – tak nisko jak jest to realnie możliwe. Badanie pod względem bezpieczeństwa dla płodu i ciężarnej nie różniło się od rutynowego badania ultrasonograficznego wykonywanego w normalnej pracy klinicznej u wszystkich ciężarnych hospitalizowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej. CC u płodu oceniano w zależności od możliwości wykonania badania w dwóch przekrojach mózgowia (w przekroju wieńcowym na wysokości rogów przednich komór bocznych oraz w przekroju pośrodkowym). W zależności od położenia główkowego lub miednicowego do badania wykorzystano sondę transwaginalną lub przezbrzuszną. W przypadku braku możliwości obrazowania bezpośredniego CC, wykorzystano metodę pośrednią przy pomocy rekonstrukcji 3D wykonywanej z przekroju poprzecznego mózgowia uzyskiwanego na wysokości pomiaru wymiaru dwuciemiennowego czaszki płodu. CC uwidaczniano również z przekroju wieńcowego. Ta metoda jest możliwa do wykonania zarówno sondą przezbrzuszną, jak i dopochwową. W tym celu uzyskiwano wieńcowy przekrój mózgowia przez rogi przednie komór bocznych oraz przez jamę przegrody przezroczystej (Ryc. 8). Następnie obracano głowicę ultrasonograficzną o 90°, uzyskując strzałkową płaszczyznę mózgu płodu (Ryc. 1).



Ryc. 8 Przekrój wieńcowy przez rogi przednie komór bocznych oraz jamę przegrody przezroczystej (CSP), ciało modzelowate widoczne powyżej CSP.

Podczas badania ciężarna znajdowała się w pozycji półleżącej, ułożona lekko na lewym boku, celem uniknięcia matczynego spadku ciśnienia, spowodowanego uciskiem żyły głównej dolnej.

4.1 Ultrasonograficzna ocena ciała modelowego

W celu uwidocznienia ciała modelowego uzyskiwano przekroju strzałkowy płodu, aby uwidocznić profil jego twarzy. Następnie pochylano głowicę ultrasonograficzną ku górze płodu, aby wykorzystać okno akustyczne utworzone przez szew czołowy i ciemię przednie, co pozwalało na dokładniejsze obrazowanie CC.

Główną zaletą obrazowania 3D jest możliwość uzyskania „wirtualnej” płaszczyzny strzałkowej zrekonstruowanej z płaszczyzny poprzecznej, co eliminuje konieczność uzyskiwania idealnych przekrojów strzałkowych przez szew czołowy i ciemię duże. Jednak bezpośrednia wizualizacja 2D umożliwia uzyskanie obrazów o znacznie wyższej jakości. Ponadto, ultrasonografia 3D pozwala tylko na wizualizację zewnętrznego konturu CC i dlatego nie pozwala na identyfikację nieprawidłowej grubości CC. Obrazowanie 3D wykonywano sondą przezbrzuszną. Po uzyskaniu standardowego przekroju poprzecznego głowy na wysokości wymiaru dwuciemiennowego główki płodu, z widoczną jamą przegrody przezroczystej włączano tryb obrazowania objętościowego (VCI) 3D, aby wyświetlić płaszczyzny B i C głowy płodu. CC uwidacziano w płaszczyźnie C, która wyświetla zrekonstruowany strzałkowy przekrój mózgu płodu.

Długość ciała modelowego mierzono od najbardziej wysuniętej ku przodowi części kolana CC do najbardziej wysuniętej ku tyłowi części kolana CC. Wyniki odnoszono do siatek centylowych wg Hai-chun określanych dla wieku ciążowego w momencie wykonywanego badania USG płodu [140]. Częściową agenezję ciała modelowego podejrzewano dla długości < 5 percentyla dla wieku ciążowego.

Po uzyskaniu strzałkowej płaszczyzny mózgu płodu, zastosowanie kolorowego Dopplera pozwalało na wyświetlenie przebiegu tętnicy okołospoidłowej. Wizualizacja tętnicy okołospoidłowej jest przydatna, zwłaszcza we wczesnej ciąży i w wątpliwych przypadkach. Prawidłowa regulacja obrazowanych prędkości przepływów (główne tętnice mózgowe mają prędkości w zakresie 20–40 cm/s w czasie życia

wewnątrzmacicznego) oraz wzmocnienie sygnału zwiększają wizualizację naczyń mózgowia. W przypadku całkowitej agenezji ciała modelowego półkolista pętla tętnicy okołospoidłowej przestaje być widoczna, a gałęzie przedniej tętnicy mózgowej wznoszą się liniowo [110]. W przypadku częściowej AgCC tętnica okołospoidłowa podąża za przednią częścią CC, ale następnie traci swój normalny przebieg, gdy CC jest pozbawione części tylnej, na tym poziomie tętnica przyjmuje kierunek skośny do góry. W momencie wady ciała modelowego dochodzi do skrócenia długości tętnicy okołospoidłowej.

Obecność jamy przegrody przezroczystej (CSP) oceniano w płaszczyźnie poprzecznej mózgu na wysokości wymiaru dwuciemieniowego głowy płodu. Mierzono jej długość i wysokość. Następnie obliczano iloraz długości CSP do szerokości CSP uzyskując RATIO.

4.2 Ocena przepływu krwi w tętnicy przedniej mózgu (ACA) i tętnicy środkowej mózgu (MCA)

Tętnice wewnątrzczaszkowe płodu obrazowano za pomocą mapowania kolorem w przekroju poprzecznym głowy na poziomie koła tętniczego Willisa. Bliższą do głowicy ultrasonograficznej tętnicę przednią mózgu (ACA) identyfikowano na linii prostopadłej w stosunku do linii poprzecznej przebiegającej ku przodowi od konaru mózgu, około 2 cm od jego przedniej granicy. Ruchomą bramkę z wiązką dopplerowską umieszczano w świetle naczyń, uzyskując na ekranie krzywą charakteryzującą przepływ krwi wraz z sygnałem dźwiękowym. Kąt pomiaru nie przekraczał 30 st [141]. Za objaw patologicznego oporu w krążeniu płodowo-łożyskowym przyjęto wartości $PI < 5$ percentyl. Wyniki odnoszono do siatek centylowych według Benavides-Serralde [142].

Tętnica środkowa mózgu (MCA) była widziana na linii poprzecznej, przebiegającej ku przodowi od konarów mózgu, w bliskim sąsiedztwie skrzydeł większych kości klinowej. Ruchomą bramkę z wiązką dopplerowską umieszczano w świetle tętnicy środkowej mózgu, uzyskując na ekranie krzywą charakteryzującą przepływ krwi wraz z sygnałem dźwiękowym. Kąt pomiaru nie przekraczał 10 st [141]. Za objaw patologicznego oporu w krążeniu płodowo-łożyskowym przyjęto wartości $PI < 5$

precentyl. Wyniki odnoszono do siatek centylowych według internetowego kalkulatora Fetal Medicine Barcelona [143].

4.3 Ocena przepływu krwi w tętnicy pępowinowej (UA)

Sygnał z tętnicy pępowinowej (UA) był otrzymywany z wolnej, centralnej części sznura pępowinowego. Ruchomą bramkę z wiązką dopplerowską umieszczano w świetle naczynia, uzyskując na ekranie krzywą charakteryzującą przepływ krwi wraz z sygnałem dźwiękowym. Kąt pomiaru nie przekraczał 10 st [141]. Za objaw zwiększonego oporu w krążeniu płodowo-łożyskowym przyjęto wartości PI > 95 precentyl. Wyniki odnoszono do siatek centylowych według internetowego kalkulatora Fetal Medicine Barcelona [143].

4.4 Ocena przepływu krwi w przewodzie żylnym (DV)

Przewód żylny (DV) łączy wewnętrzną brzuszną część żyły pępowinowej z lewą częścią żyły głównej dolnej tuż poniżej przepony. Naczynie to identyfikowano poprzez wizualizację tego połączenia za pomocą obrazowania kolorowego dopplera, zarówno w środkowej osi podłużnej tułowia płodu, jak i w poprzecznej osi przez górną część brzucha. Ruchomą bramkę z wiązką dopplerowską umieszczano w świetle naczynia, uzyskując na ekranie krzywą charakteryzującą przepływ krwi wraz z sygnałem dźwiękowym. Kąt pomiaru nie przekraczał 30 st [144]. Za objaw patologicznego oporu w krążeniu płodowo-łożyskowym przyjęto wartości PI > 95 precentyl. Wyniki odnoszono do siatek centylowych według internetowego kalkulatora Fetal Medicine Barcelona [143].

5. Analiza statystyczna

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system). version 12.0. www.statsoft.com oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą licznosci oraz wartości procentowych (odsetka). Do sprawdzenia czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro-Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena (Browna-Forsythe'a). Istotność różnic pomiędzy dwoma grupami (model zmiennych niepowiązanych) zbadano testami istotności różnic: t-Studenta (lub w przypadku braku homogeniczności wariancji test Welcha) lub test U Manna-Whitneya (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma grupami sprawdzono testem F (ANOVA) lub Kruskala-Wallisa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności ANOVA). W przypadku otrzymania istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zastosowano testy post hoc (dla F test Tukeya. dla Kruskala-Wallisa test Dunna). W przypadku modelu dwóch zmiennych powiązanych wykorzystano test t-Studenta lub test kolejności par Wilcoxa (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności testu t-Studenta lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Istotność różnic pomiędzy więcej niż dwoma w modelu zmiennych powiązanych sprawdzano analizą wariancji z powtarzanymi pomiarami lub testem Friedmana (w przypadku niespełnienia warunków stosowalności analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami lub dla zmiennych zmierzonych na skali porządkowej). Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych (odpowiednio z wykorzystaniem korekcji wg Yatesa dla liczebności komórek poniżej 10, sprawdzeniem warunków Cochran'a, dokładny test Fishera). W celu stwierdzenia powiązania siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p=0.05$.

6. Wyniki

6.1 Charakterystyka grup

Tabela 3 . Statystyki opisowe badanej grupy

		Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P- value ^{1,2}
Wiek pacjentki					1.488 ²
	śr. (SD)	31.1 (4.0)	28.6 (5.1)	28.9 (5.0)	
	Zakres	25.0-38.0	18.0-39.0	18.0-39.0	
	mediana (IQR)	30.0 (4.0)	28.5 (7.0)	29.0 (7.0)	
	95%CI	[28.3;33.9]	[27.6;29.7]	[27.9;29.8]	
Wiek ciąży w trakcie badania USG płodu					1.051 ²
	śr. (SD)	30.3 (3.8)	29.2 (3.1)	29.3 (3.2)	
	Zakres	22.0-34.0	22.0-36.0	22.0-36.0	
	mediana (IQR)	31.5 (5.0)	29.0 (5.0)	30.0 (5.0)	
	95%CI	[27.6;33.0]	[28.6;29.8]	[28.7;29.9]	
Wiek ciąży w momencie porodu					0.341 ²
	śr. (SD)	38.4 (0.8)	38.1 (2.9)	38.2 (2.7)	
	Zakres	37.0-40.0	27.0-41.0	27.0-41.0	
	mediana (IQR)	38.0 (1.0)	39.0 (2.0)	39.0 (2.0)	
	95%CI	[37.8;39.0]	[37.5;38.7]	[37.6;38.7]	
Ilość ciąż					0.279 ²
	śr. (SD)	2.1 (1.4)	2.0 (1.1)	2.0 (1.1)	
	Zakres	1.0-5.0	1.0-7.0	1.0-7.0	
	mediana (IQR)	1.5 (2.0)	2.0 (1.0)	2.0 (1.0)	
	95%CI	[1.1;3.1]	[1.7;2.2]	[1.8;2.2]	
Ilość porodów					1.141 ²
	śr. (SD)	1.9 (1.1)	1.6 (0.8)	1.6 (0.8)	
	Zakres	1.0-4.0	1.0-4.0	1.0-4.0	
	mediana (IQR)	1.5 (2.0)	1.0 (1.0)	1.0 (1.0)	
	95%CI	[1.1;2.7]	[1.5;1.8]	[1.5;1.8]	
Rodność					1.404 ¹
	pierwiastka	5 (50.0%)	39 (40.6%)	44 (41.5%)	
	ródka	5 (50.0%)	46 (47.9%)	51 (48.1%)	
	nieródka	0 (0.0%)	11 (11.5%)	11 (10.4%)	
Droga porodu					0.097 ¹
	psn	5 (50.0%)	53 (55.2%)	58 (54.7%)	
	cc	5 (50.0%)	43 (44.8%)	48 (45.3%)	

¹Chi-kwadrat

²t-Student

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego, psn – poród siłami natury, cc – cięcie cesarskie

Średni wiek pacjentek w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 31.1 (4.0) lat vs. 28.6 (5.1) lat. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Średni wiek ciąży w trakcie badania USG płodu w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 30.3 (3.8) vs. 29.2 (3.1). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Natomiast średni wiek ciąży w momencie porodu w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 38.4 (0.8) vs. 38.1 (2.9). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Średnia ilość ciąż w grupach patologicznych płodów i kontroli wynosi odpowiednio 2.1 (1.4) vs. 2.0 (1.1). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Średnia liczba porodów wyniosła odpowiednio 1.9 (1.1) vs. 1.6 (0.8). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

Odsetek pierwiastek, ródek i nieródek w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosły odpowiednio 50.0%, 50.0%, 0.0% vs. 40.6%, 47.9%, 11.5%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Odsetek porodów siłami natury w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosły odpowiednio 50.0% vs. 55.2%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

6.2 Powikłania ciąży – porównanie grupy patologicznej i kontrolnej

Tabela 4 Statystyki opisowe dotyczące powikłań ciąży

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P-value ¹
GDMG1	1 (10.0%)	16 (16.7%)	17 (16.0%)	0.248
niedoczynność tarczycy	3 (30.0%)	25 (26.0%)	28 (26.4%)	0.054
zagrożający poród przedwczesny	4 (40.0%)	48 (50.0%)	52 (49.1%)	0.187
hipotrofia	2 (20.0%)	15 (15.6%)	17 (16.0%)	0.11
Inne	3 (30.0%)	11 (11.5%)	14 (13.2%)	2.362

¹Chi-kwadrat

GDMG1 - cukrzyca ciążowa leczona dietą

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Odsetek cukrzycy ciążowej leczonej dietą (GDMG1) w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 16.7%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Odsetek niedoczynności tarczycy w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 30.0% vs. 26.0%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. W zakresie przedwczesnego porodu odsetek w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 40.0% vs. 50.0%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Odsetek stanu hipotrofii w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 20.0% vs. 15.6%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. Odsetek innych powikłań w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 30.0% vs. 11.5%. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną.

6.3 Epidemiologia wad ciała modelowatego (CC) u badanych płodów, charakterystyka grupy kontrolnej pod względem długości ciała modelowatego

W badanej próbie, na podstawie zrealizowanego badania ultrasonograficznego anatomicznej budowy mózgu płodów stwierdzono 10 przypadków (9.4%) płodów z patologią ciała modelowatego w tym 7 z całkowitą agenezją i 3 z częściową agenezją ciała modelowatego. W tabeli nr 5 przedstawiono charakterystykę grupy kontrolnej pod względem długości ciała modelowatego.

Tabela 5 Charakterystyka grupy kontrolnej i patologicznej pod względem długości ciała modelowatego

	Kontrola (n=96)	Patologia (n=3)	<i>P-value</i> ¹
Długość CC (mm)			
śr. (SD)	34.9 (44.0)	18.4 (2.95)	
Zakres	33.0-35.0	15.2-21.0	
mediana (IQR)	30.0 (1.0)	19.0 (2.9)	
95%CI	[26.1, 43.7]		
Długość CC dla HBD wg Hai-chun			0.0285
Obniżona	27 (28.1%)	3 (100%)	
Norma	36 (37.5%)	0 (0%)	
Podwyższona	33 (34.4%)	0 (0%)	

¹Chi-kwadrat

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną częściową agenezją ciała modelowatego. Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

W badanej grupie kontrolnej średnia długość ciała modelowatego wyniosła 34.9 mm (SD 44.0 mm). Wysokie odchylenie standardowe sugeruje, że w grupie istnieje znaczna zmienność długości ciała modelowatego. Stwierdzono również szeroki zakres ufności [26.1, 43.7]. Wskazuje to na potrzebę odnoszenia długości ciała modelowatego do siatek centylowych stworzonych dla wieku ciążowego. Odsetek obniżonej, w normie i podwyższonej długości w odniesieniu do siatki centylowej dla wieku ciążowego wg Hai-chun wyniósł odpowiednio 28.1% vs. 37.5% vs. 34.4%. W badanej grupie płodów z prenatalnie rozpoznaną częściową agenezją ciała modelowatego średnia długość ciała modelowatego wyniosła 18,4 mm (SD 2.95 mm). W grupie patologicznej odsetek obniżonej długości ciała modelowatego był istotnie większy ($p=0.0285$).

6.4 Porównanie wymiarów czaszki płodu w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 6 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem wymiarów czaszki płodu

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	łącznie (n=106)	P-value ¹
BPD				0.0707
Obniżona	2 (20.0%)	6 (6.3%)	8 (7.5%)	
Norma	3 (30.0%)	62 (64.6%)	65 (61.3%)	
Podwyższona	5 (50.0%)	28 (29.2%)	33 (31.1%)	
HC				0.0150
Obniżona	2 (20.0%)	8 (8.3%)	10 (9.4%)	
Norma	2 (20.0%)	64 (66.7%)	66 (62.3%)	
Podwyższona	6 (60.0%)	24 (25.0%)	30 (28.3%)	

¹Chi-kwadrat

BPD – wymiar dwuciemiowy główki płodu

HC – obwód główki płodu

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Odsetek obniżonego BPD w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 20.0% vs. 6.3%, w normie 30.0% vs. 64.6% oraz podwyższonego 50.0% vs. 29.2%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie BPD u badanych grup ($p=0.0707$). Odsetek obniżonego HC w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 20.0% vs. 8.3%, w normie 20.0% vs. 66.7% oraz podwyższonego 60.0% vs. 25.0%. Rozkłady HC w porównywanych grupach różniły się w sposób istotny

statystycznie ($p=0.0150$). Najbardziej istotną różnicę uzyskano dla podwyższonego HC (test post hoc).

6.5 Porównanie parametrów jamy przegrody przezroczystej w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 7 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów jamy przegrody przezroczystej (CSP)

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	łącznie (n=106)	<i>P</i> -value ¹
CSP				<0.00013
Nieobecna	7 (70.0%)	0 (0.0%)	7 (6.6%)	
Obecna	3 (30.0%)	96 (100.0%)	99 (93.4%)	0.00011
dł. CSP				
śr. (SD)	7.9 (0.8)	11.8 (1.7)	11.7 (1.8)	
Zakres	7.0-8.6	8.1-16.9	7.0-16.9	
mediana (IQR)	8.0 (1.6)	11.5 (2.4)	11.5 (2.4)	
95%CI	[5.9;9.9]	[11.4;12.1]	[11.3;12.0]	<0.00011
szer. CSP				
śr. (SD)	12.6 (3.7)	6.0 (1.1)	6.2 (1.7)	
Zakres	8.7-16.0	3.7-8.5	3.7-16.0	
mediana (IQR)	13.0 (7.3)	6.0 (1.5)	6.0 (1.7)	
95%CI	[3.5;21.7]	[5.7;6.2]	[5.8;6.5]	<0.00011
RATIO				
śr. (SD)	0.68 (0.27)	2.01 (0.28)	1.97 (0.36)	
Zakres	0.50-0.99	1.39-2.95	0.50-2.95	
mediana (IQR)	0.54 (0.49)	2.01 (0.39)	2.00 (0.41)	
95%CI	[0.00;1.35]	[1.95;2.06]	[1.89;2.04]	

1t-Student;2U Mann-Whitney;3Chi-kwadrat

CSP – jama przegrody przezroczystej

RATIO – iloraz długości CSP do szerokości CSP

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Odsetek odchyień w USG płodu w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 100.0% vs. 31.3%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p<0.0001$). Odsetek obecności jamy przegrody przezroczystej w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 30.0% vs. 100.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie niższy ($p<0.0001$). Średnia długość CSP w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 7.9 (0.8) vs. 11.8 (1.7). W grupie

patologicznej CSP była istotnie krótsza ($p<0.0001$). Średnia szerokość CSP w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 12.6 (3.7) vs. 6.0 (1.1). W grupie patologicznej szerokość CSP była istotnie większa ($p<0.0001$). Średnia wartość RATIO (iloraz długości CSP do szerokości CSP) w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 0.68 (0.27) vs. 2.01 (0.28). W grupie patologicznej wartość RATIO była istotnie mniejsza ($p<0.0001$).

6.6 Porównanie tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów

USG Doppler naczyń płodu w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 8 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów USG Doppler naczyń płodu

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P-value ¹
Tętnica okołospoidłowa				<0.0001
Prawidłowy przebieg	0 (0.0%)	96 (100.0%)	96 (90.6%)	
Skrócony przebieg	10 (100.0%)	0 (0.0%)	10 (9.4%)	
ACA PI				0.0260
obniżony	3 (42.9%)	9 (9.4%)	12 (11.7%)	
norma	4 (57.1%)	81 (84.4%)	85 (82.5%)	
podwyższony	0 (0.0%)	6 (6.3%)	6 (5.8%)	
MCA PI				0.4182
obniżony	2 (22.2%)	9 (9.4%)	11 (10.5%)	
norma	7 (77.8%)	83 (86.5%)	90 (85.7%)	
podwyższony	0 (0.0%)	4 (4.2%)	4 (3.8%)	
UA PI				0.0019
obniżony	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
norma	9 (90.0%)	96 (100.0%)	105 (99.1%)	
podwyższony	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	
DV PI				0.4076
obniżony	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
norma	9 (90.0%)	92 (95.8%)	101 (95.3%)	
podwyższony	1 (10.0%)	4 (4.2%)	5 (4.7%)	

¹Chi-kwadrat

ACA PI – indeks pulsacji w tętnicy przedniej mózgu płodu

MCA PI – indeks pulsacji w tętnicy środkowej mózgu płodu

UA PI – indeks pulsacji w tętnicy pępkowej płodu

DV PI – indeks pulsacji w przewodzie żylnym płodu

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowego

Odsetek skróconego przebiegu tętnicy okołospoidłowej w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 100.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej skrócony przebieg tętnicy okołospoidłowej występował istotnie częściej ($p<0.0001$). Odsetek obniżonego ACA PI w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 42.9% vs. 9.4%, normy 57.1% vs. 84.4% oraz podwyższonej 0.0% vs. 6.3%. Wartość normalna istotnie częściej występowała w grupie kontrolnej, wykazano istotność statystyczną głównie z powodu wyższego odsetka obniżonego PI w grupie patologicznej ($p=0.0260$). Odsetek obniżonego MCA PI w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 22.2% vs. 9.4%, normy 77.8% vs. 86.5% oraz podwyższonej 0.0% vs. 4.2%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami ($p=0.4182$). Odsetek obniżonego UA PI w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 0.0% vs. 0.0%, normy 90.0% vs. 100.0% oraz podwyższonej 10.0% vs. 0.0%. Wartość normalna istotnie częściej występowała w grupie kontrolnej ($p=0.0019$), odnotowano jeden przypadek podwyższonego UA PI w grupie patologicznej. Odsetek obniżonego DV PI w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 0.0% vs. 0.0%, normy 90.0% vs. 95.8% oraz podwyższonej 10.0% vs. 4.2%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grup ($p=0.4076$).

6.7 Porównanie odchyleń w USG płodu w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 9 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem odchyleń w USG płodu

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	łącznie (n=106)	P-value ¹
Wentrikulomegalia	8 (80.0%)	1 (1.0%)	9 (8.5%)	<0.0001
poszerzona III komora mózgu	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
nieprawidłowy robak mózdzku	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
agenezja robaka mózdzku	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
widoczna IV komora mózgu	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
objaw bawolich rogów	4 (40.0%)	0 (0.0%)	4 (3.8%)	<0.0001
litotorbielowata zmiana OUN	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
zmiana lita wzgórza	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
Hipotrofia	3 (30.0%)	16 (16.7%)	19 (17.9%)	0.2955
Wodonercze	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
obustronne pielektazje	1 (10.0%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)	0.1508
poszerzone pętle jelit	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019

¹Chi-kwadrat

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowego

Odsetek wotrikulomegalii w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 80.0% vs. 1.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p < 0.0001$). Odsetek poszerzonej III komory mózgu w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek ten był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek nieprawidłowego robaka mózdzku w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek agenezji robaka mózdzku w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek widocznej IV komora mózgu w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek objawu bawolich rogów w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 40.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p < 0.0001$). Odsetek litotorbielowatych zmian OUN w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek zmian litych wzgórze w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek hipotrofii w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 30.0% vs. 16.7%. Nie wykazano istotnych statystycznie istotnych różnic ($p = 0.2955$). Odsetek wodonercza w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek obustronnych pielektazji w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 2.1%. Nie wykazano istotnych statystycznie istotnych różnic ($p = 0.1508$). Odsetek poszerzonych pętli jelit w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$).

6.8 Porównanie wyników neonatologicznych w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 10 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów noworodka

		Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P-value
Masa					0.6852 ²
	śr. (SD)	2 998.0 (566.17)	3 070.5 (716.99)	3063.66 (702.17)	
	zakres	1800-3630	950-4340	950-4340	
	mediana (IQR)	3170 (687.5)	3170 (913.75)	3170 (861.25)	
	95%CI	[2592.98; 3403.02]	[2925.22; 3215.78]	[2928.43; 3198.89]	
APGAR					0.028 ²
	Śr. (SD)	8.1 (1.971)	8.78 (2.130)	8.7 (2.11)	
	zakres	5-10	1-10	1-10	
	mediana (IQR)	9(4)	10 (2.0)	10 (2.0)	
	95%CI	[7.27; 8.93]	[8.34; 9.21]	[8.29; 9.11]	
pH					0.9547 ¹
	śr. (SD)	7.368 (± 0.0737)	7.31 (±0.19)	7.31 (±0.19)	
	zakres	0.21	0.56	0.56	
	mediana (IQR)	7.385 (0.09)	7.31 (0.12)	7.31 (0.08)	
	95%CI	[7.315, 7.421]	[7.2725, 7.3475]	[7.2725, 7.3475]	
Płeć					0.9001 ³
	żeńską	5 (50.0%)	50 (52.1%)	55 (51.9%)	
	męską	5 (50.0%)	46 (47.9%)	51 (48.1%)	
OITN					0.0006 ³
	tak	6 (60.0%)	16 (16.8%)	22 (21.0%)	

¹t-Student; ²U Mann-Whitney; ³Chi-kwadrat

OITN – oddział intensywnej terapii noworodka

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Średnia masa noworodków w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 2 998.0 (566.17) vs. 3 070.5 (716.99). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic masy względem grup (p=0.6852). Mediana skali APGAR w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 9 (4) vs. 10 (2.0). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic stanu noworodka mierzonego skalą APGAR względem grup (p=0.028). Średnie pH w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosło odpowiednio 7.368 vs. 7.31. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic wartości pH względem grup (p= 0.9547) Odsetek płci żeńskiej w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 50.0% vs. 52.1%. Nie wykazano istotnych statystycznie

różnic względem grup ($p=0.9001$). Odsetek hospitalizacji w OITN w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 60.0% vs. 16.8%. W grupie patologicznej odsetek hospitalizacji w OITN był istotnie wyższy ($p=0.0006$).

6.9 Porównanie wyniku badania przedmiotowego noworodka oraz USG mózgowia noworodka pod kątem obecności ciała modelowatego w grupie patologicznej i kontrolnej

Tabela 11 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem badania przedmiotowego noworodka i wyniku USG mózgowia noworodka

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P-value ¹
Badanie przedmiotowe noworodka				0.0062
bez odchyień	4 (40.0%)	76 (79.2%)	80 (75.5%)	
stwierdzona nieprawidłowość	6 (60.0%)	20 (20.8%)	26 (24.5%)	
USG mózgowia noworodka				<0.0001
CC+	0 (0.0%)	96 (100%)	96 (90.1%)	
cACC	7 (70.0%)	0 (0.0%)	7 (6.6%)	
pACC	3 (30.0%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	

¹Chi-kwadrat

CC+ potwierdzone prawidłowe ciało modelowate w USG noworodka

cACC stwierdzona całkowita agenezja ciała modelowatego w USG noworodka

pACC stwierdzona częściowa agenezja ciała modelowatego w USG noworodka

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Odsetek badania przedmiotowego noworodka z stwierdzoną nieprawidłowością w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 60.0% vs. 20.8%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p=0.0062$). W badaniu uzyskano 100% czułość i swoistość do wykrywania wad ciała modelowatego oraz 100% swoistość dla potwierdzenia obecności prawidłowego CC.

6.10 Porównanie wyników USG mózgowia noworodka dla grupy patologicznej i kontrolnej

Tabela 12 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem USG mózgowia noworodka

	Patologia (n=10)	Kontrola (n=96)	Łącznie (n=106)	P-value ¹
Wentrikulomegalia	4 (40.0%)	1 (1.0%)	5 (4.7%)	<0.0001
niedorozwój robaka mózdzku	1 (10.0%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)	0.0475

agenezja rodaka mózdzku	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
olbrzymie torbiele pajęczynówki	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
Pachygyria	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019
tłuszczak wewnątrzczaszkowy	1 (10.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	0.0019

¹Chi-kwadrat

Patologia – płody z prenatalnie rozpoznaną wadą ciała modelowatego, Kontrola – płody z prenatalnie potwierdzoną obecnością ciała modelowatego

Odsetek wentrikulomegalii w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 40.0% vs. 1.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p < 0.0001$). Odsetek niedorozwoju robaka mózdzku w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 1.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0475$). Odsetek agenezji rodaka mózdzku w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$). Odsetek olbrzymich torbieli pajęczynówki, pachygyrii oraz tłuszczaka wewnątrzczaszkowego w grupach patologii i kontroli wyniósł odpowiednio 10.0% vs. 0.0%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p = 0.0019$).

7. Dyskusja

7.1 Ogólna charakterystyka badanych grup

W moim badaniu pacjentki nie różniły się pod względem informacji uzyskanych w badaniu podmiotowym. Średni wiek pacjentek w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 31.1 (4.0) lat vs. 28.6 (5.1) lat. Dane te nie różnią się od mediany wieku rodzących polskich kobiet, który wynosił 30,7 lat w 2022 r. [145]. Glass i wsp. w dużym populacyjnym badaniu przeprowadzonym w Kalifornii stwierdzili, że zaawansowany wiek matki jest istotnym czynnikiem ryzyka dla AgCC, szczególnie w przypadku niemowląt z zidentyfikowaną nieprawidłowością chromosomalną, gdzie ryzyko dla kobiet w wieku 40 lat i starszych jest ponad pięciokrotnie wyższe niż dla kobiet w wieku 25-29 lat [146]. W pracy Ozyüncü i wsp, średni wiek matki w trakcie trwania ciąży i diagnozy AgCC u płodu wynosił 28.48 lat [147]. Podsumowując można stwierdzić, że ryzyko urodzenia dziecka z wadą ciała modelowatego rośnie z wiekiem i jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad genetycznych płodów u matek po ukończonym 40 roku życia. W przypadku izolowanej agenezji ciała modelowatego wydaje się, że wiek matki nie ma znaczenia dla ryzyka wystąpienia tej wady.

Badane grupy nie różniły się również pod względem wieku ciążowego w momencie porodu. Średni wiek ciąży w momencie porodu w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 38.4 (0.8) vs. 38.1 (2.9). Według Tsai i wsp. większość ciąż związanych z AgCC może być donoszona bez żadnych powikłań, a plany dotyczące drogi i terminu porodu powinny uwzględniać złożoność AgCC [148]. Podobne wyniki uzyskali Ozyüncü i wsp., który w swojej pracy stwierdził, że spośród 19 płodów z AgCC, 18 urodziło się w terminie porodu [147]. Natomiast Glass i wsp. w swojej pracy zauważyli, że poród przedwczesny był bardziej powszechny wśród dzieci z agenezją ciała modelowatego: niemowlęta z tą wadą były 3-4 razy bardziej narażone na urodzenie się przed 37. tygodniem ciąży [146].

W moim badaniu stwierdziłem, że obecność wady ciała modelowatego u płodu nie wpływa na wybór drogi porodu. Odsetek porodów siłami natury w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniósł odpowiednio 50.0% vs. 55.2%. Limoges i wsp. w swojej pracy zauważają, że powikłania położnicze w ciążach związanych z AgCC różnią

się w zależności od tego, czy występują inne nieprawidłowości mózgu oraz od stopnia nasilenia tych zaburzeń. W przypadku AgCC wotrikulomegalia jest typu ex-vacuo (powiększenie komór mózgu ma charakter wtórny do zaniku mięszu mózgu) i zazwyczaj nie prowadzi do makrocefalii. W związku z tym możliwy jest poród drogami i siłami natury. Może to jednak nie być możliwe w przypadku płodów z dysgenetycznym ciałem modelowatym, gdzie może wystąpić wodogłowie i makrocefalia. Przypadki te będą wymagać przeprowadzenia cesarskiego cięcia [149]. Można przyjąć, że o ile wada ciała modelowatego płodu nie powoduje u niego wodogłowia, które stanowi przeszkodę porodową, i że jest to wada izolowana, poród pochwowy jest preferowany a cięcie cesarskie jest wykonywane tylko ze wskazań nagłych. W przypadku złożonych wad anatomicznych i genetycznych płodów ciąża powinna zostać zakończona elektywnie cięciem cesarskim. Poród powinien być planowany z wyprzedzeniem, po wcześniejszej konsultacji z zespołem neonatologicznym i odbywać się w placówce trzeciego stopnia referencyjności, która może zapewnić niezbędną opiekę noworodkowi [148, 149, 150].

W mojej pracy, jak również w dostępnej literaturze nie stwierdza się zależności pomiędzy występowaniem wad ciała modelowatego u płodu a rodnością i ilością przebytych ciąż u ciężarnych [147].

7.2 Powikłania ciąży a wady ciała modelowatego

W przeszukanym przeze mnie i dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac, które oceniłyby występowanie wad ciała modelowatego i jego wpływ na przebieg ciąży. W dostępnej literaturze można stwierdzić, że prenatalne rozpoznanie wad ciała modelowatego skutkuje w dużej mierze terminacjami ciąży na jej wczesny etapie około 25 tygodnia ciąży [151-154]. Tsai i wsp. w swojej pracy donoszą, że powikłania łożnicze w ciążach z agenezją ciała modelowatego różnią się w zależności od tego, czy istnieją inne nieprawidłowości mózgu, oraz od stopnia nasilenia występujących zaburzeń [148]. Natomiast Keersmaecker i wsp. w swojej pracy stwierdzają, że najczęstszym powikłaniem łożniczym towarzyszącym wadą ciała modelowatego jest występowanie hipotrofii u płodu, które stwierdza się w 57.1% przypadków ciąż [151]. W mojej pracy hipotrofię płodu stwierdziłem w 20% przypadków ciąż płodów z agenezją ciała modelowatego. Innymi powikłaniami ciąży, które dotyczyły badanych przeze mnie płodów były cukrzyca ciążowa leczona dietą (10% przypadków), niedoczynność tarczycy

(30% przypadków), zagrażający poród przedwczesny (40% przypadków). W porównaniu do grupy kontrolnej nie stwierdziłem istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami. Wadom ciała modelowatego mogą towarzyszyć różnorodne czynniki i zdarzenia, ale ogólna charakterystyka powikłań ciążowych nie wydaje się mieć istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia tych wad w badanej próbie. Jednakże istotne jest zwrócenie uwagi na konieczność dalszych badań w celu lepszego zrozumienia czynników ryzyka oraz potencjalnych związków między nimi a wadami CC u płodów.

7.3 Epidemiologia wad ciała modelowatego (CC) u badanych płodów

W badanej próbie, stwierdziłem 10 przypadków (9.4%) płodów z wadami ciała modelowatego w tym 7 z całkowitą agenezją i 3 z częściową agenezją ciała modelowatego. Częstość występowania agenezji ciała modelowatego różni się w różnych badaniach, w zależności od badanej populacji i kryteriów diagnostycznych, i wynosi od 0,3% do 0,7% w populacji ogólnej oraz od 2% do 3% w populacji osób z niepełnosprawnością rozwojową [155]. Tak duża rozbieżność w częstości występowania AgCC pomiędzy moim badaniem a dostępnymi danymi literaturowymi może wynikać z nieprzypadkowości mojej grupy. Pacjentki badane przeze mnie były hospitalizowane w ośrodku o najwyższym stopniu referencyjności położniczej oraz neonatologicznej. Dodatkowo, jest to ośrodek referencyjny w diagnostyce wad płodu. Podobne wnioski z badań na temat epidemiologii wad ciała modelowatego zostały opublikowane przez Glass i wsp. Stwierdzili oni, że zawyżone dane są uzyskiwane przez to, iż pacjenci są diagnozowani w referencyjnych ośrodkach [146]. Jeżeli chodzi o częstość występowania częściowej agenezji ciała modelowatego wśród wad ciała modelowatego, Volpe i wsp. stwierdzili, podobnie jak w moim badaniu, że występuje ona w 35% przypadków wad ciała modelowatego [155].

7.4 Charakterystyka grupy kontrolnej pod względem długości ciała modelowatego

Ocenę długości ciała modelowatego przeprowadza się w odniesieniu do siatek centylowych ustalonych do wieku ciążowego. Dostępne normogramy podają przedział predykcji na poziomie 90%. Według Santo i wsp. nie jest odpowiednie używanie progu 5. centyla do diagnozowania stosunkowo rzadkiej wady jaką jest częściowa agenezja ciała

modelowatego. W praktyce, łatwo jest rozpoznać nieprawidłową długość ciała modelowatego dopiero w przypadku znacznych zmian. Oznacza to, że przypadki z lekkimi odstępstwami od wartości normalnych, szczególnie we wczesnej ciąży, stanowią dylemat diagnostyczny [131]. Bardzo dobrze widać to na przykładzie mojej grupy kontrolnej, gdzie wszystkie płody zostały zbadane postnatalnie i stwierdzono u nich prawidłowo rozwinięte ciała modelowate. W odniesieniu do siatek centylowych 28,1 % płodów miała obniżoną długość ciała modelowatego co sugerowałoby jego częściową agenezję. W żadnym przypadku wśród tych 28,1% płodów nie stwierdzono innych cech ultrasonograficznych wad ciała modelowatego. Podobne wnioski płyną z doniesień literaturowych, że oprócz zmniejszonej długości ciała modelowatego, na rozpoznanie jego częściowej agenezji wpływa stwierdzenie dodatkowych zaburzeń rozwojowych mózgu płodu widocznych w badaniu ultrasonograficznym [151, 156]. Kolejnym punktem w dyskusji na temat oceny długości ciała modelowatego w odniesieniu do siatek centylowych jest fakt, że w ciążach powikłanych ograniczeniem wzrastania płodu ciała modelowate również rośnie wolniej. Donoszą o tym w swojej pracy Goldstein i wsp. [157]. Odkryli oni, że ciało modelowate w ciążach powikłanych hipotrofią rośnie wolniej o 0,2 mm na tydzień. Następnym ciekawym doniesieniem na temat krótkiego ciała modelowatego (SCC) jest praca Tepper i wsp. [158]. W swojej pracy zaproponowali metodę oceny SCC bez odwoływania się do tabeli biometrycznych i siatek centylowych. Autorzy zmierzili stosunek długości CC do wewnętrznego wymiaru potyliczno-czołowego czaszki (ICOFD) w płaszczyźnie środkowo-strzałkowej u 399 normalnych płodów w wieku ciążowym od 20 + 6 do 35 + 3 tygodni oraz u 31 płodów z rozpoznaniem SCC i porównali średni stosunek między dwiema grupami. Stosunek ICOFD do długości CC dla prawidłowych ciąż był stały przez cały okres ciąży ($2,35 \pm 0,11$). Nie stwierdzili korelacji między stosunkiem ICOFD/CC a indeksem cefalicznym (BPD/OFD), wymiarem dwuciemiennym (BPD), obwodem głowy (HC), płcią płodu ani ułożeniem płodu. Stosunek dla ciąż ze SCC był znacząco wyższy: $3,20 \pm 0,84$ ($P < .0001$). W podsumowaniu stwierdzili, że stosunek ICOFD do długości CC praktycznie nie zmienia się przez cały okres ciąży. W ciążach ze SCC był on znacząco wyższy. Pomiar tego stosunku podczas anatomicznego badania płodu może umożliwić szybką ocenę CC bez konieczności odwoływania się do tabel biometrycznych.

7.5 Porównanie wymiarów czaszki płodu (BPD i HC) w grupie patologicznej i kontrolnej

W dostępnej literaturze można znaleźć jedną pracę, w której autorzy oceniają pomiary prawidłowego ciała modelowego względem wymiarów główki płodu BPD i HC [159]. Alemdaroğlu i wsp. porównywali pomiar długości i grubości CC z wartościami BPD, HC i wieku ciążowego (GA) w testach regresji liniowej. Nie stwierdzili istotnej korelacji między pomiarami grubości CC a wartościami HC, BPD i GA ($r < 0,3$). Korelacja między pomiarami długości CC a wartościami HC, BPD i GA była silniejsza niż dla pomiarów grubości CC, ale nadal słaba ($r = 0,5$). Podobnie w mojej pracy nie stwierdziłem istotności statystycznej pomiędzy wymiarem BPD w grupie badanej i kontrolnej. Jeżeli chodzi o wymiar HC uzyskałem istotność statystyczną dla badanej grupy. Płody z wadą ciała modelowego statystycznie częściej charakteryzowały się podwyższonym wymiarem HC, prawdopodobnie wtórnie do poszerzenia układu komorowego mózgu.

7.6 Porównanie parametrów jamy przegrody przezroczystej w grupie patologicznej i kontrolnej

Jama przegrody przezroczystej (CSP) jest ważnym punktem orientacyjnym w ocenie mózgu płodu i stała się integralną częścią zarówno rutynowych, jak i szczegółowych badań ultrasonograficznych. Dostępnych jest wiele normogramów wymiarów CSP dla wieku ciążowego [160-162]. Według dostępnych siatek centylowych jama przegrody przezroczystej ma względnie stałą długość i szerokość w trakcie przebiegu ciąży. Średnia szerokość CSP to 4.91 ± 1.42 mm ($\bar{x} \pm SD$) a średnia długość CSP to 9.48 ± 2.19 mm ($\bar{x} \pm SD$) [162]. Podobne wyniki uzyskałem w mojej pracy w badanej grupie kontrolnej.

Jama przegrody przezroczystej w badaniu ultrasonograficznym powinna mieć kształt prostokąta (długość większa niż szerokość) i powinna być widoczna w przedniej części mózgu płodu w przekroju poprzecznym na wysokości wzgórz. Nieprawidłowy kształt lub brak CSP wskazuje na możliwość występowania patologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN) płodu i konieczna jest pogłębiona diagnostyka neurosonograficzna płodu [163]. Brak lub nieprawidłowy kształt CSP może być związany z agenezją ciała modelowego, holoprosencefalią, syntelencefalią, zespołem AVID,

dysplazją przegrody wzrokowo-ciemieniowej, schizencefalią, wrodzonym wodogłowie, hydranencefalią, porenencefalią [164].

W moim badaniu w grupie patologicznej stwierdziłem nieprawidłowość CSP w 100% przypadków, z czego brak CSP w przypadku wszystkich całkowitych agenezji ciała modelowego a nieprawidłowy kształt w przypadku wszystkich częściowych agenezji ciała modelowego. Podobne wyniki uzyskał w swojej pracy Pilu i wsp. [110]. Według piśmiennictwa brak CSP jest uważany za ultrasonograficzny marker agenezji ciała modelowego co potwierdziłem również w swoim badaniu [131]. Jednak istnieją prace, w których brak wizualizacji CSP nie zawsze wiązał się z agenezją ciała modelowego. Malinger i wsp. przeanalizowali dokumentację wszystkich pacjentek, których płody zostały zdiagnozowane z anomaliami środkowej linii mózgu, identyfikując te płody z diagnozą braku widoczności lub zaniku CSP. Z początkowego kohortu 114 pacjentów zidentyfikowano 23 przypadki, u których brak CSP nie wiązał się z agenezją ciała modelowego. Autorzy w podsumowaniu stwierdzają, że brak widoczności płynu w CSP lub zwiększona echogeniczność w obszarze CSP nie zawsze wiąże się z nieprawidłowościami w zakresie ciała modelowego, niemniej jednak, to rozpoznanie powinno skłonić do szczegółowego obrazowania i oceny CC, innych struktur mózgowych oraz pozostałej anatomii płodu, a gdy jest to zjawisko izolowane, można je uznać za odmianę normalnego rozwoju [165].

W przypadku częściowej agenezji ciała modelowego CSP zwykle jest widoczna, ale ma patologiczny kształt, wymiary CSP przyjmują inny stosunek z przewagą jej szerokości nad jej długością [151, 156]. W literaturze są dostępne dwie prace, w których autorzy oceniali stosunek długości do szerokości CSP (RATIO) względem możliwości występowania częściowej agenezji ciała modelowego. Karl i wsp. w retrospektywnym badaniu przypadków i kontroli mierzyli długość i szerokość jamy przegrody przezroczystej (CSP) w płaszczyźnie osiowej głowy płodu oraz obliczyli stosunek długości do szerokości CSP u 323 zdrowych płodów i u 20 płodów z częściową agenezją ciała modelowego (pACC) w wieku od 20 do 34 tygodnia ciąży. W podsumowaniu swojego badania stwierdzili, że płody z prawidłową wielkością ciała modelowego miały prostokątną jamę przegrody przezroczystej (CSP) ze stosunkiem długości do szerokości CSP większym niż 1,5. Natomiast większość płodów z częściową

agenezją ciała modelowatego miała nieprawidłowo ukształtowaną, szeroką i krótką CSP, z obniżonym stosunkiem długości do szerokości CSP. Na koniec swojej pracy sugerują, że ten prosty wskaźnik ma potencjał do identyfikacji płodów o wysokim ryzyku częściowej agenezji ciała modelowatego [156]. Podobny punkt odcięcia dla stosunku długości do szerokości CSP $< 1,5$ w przypadku częściowej agenezji ciała modelowatego uzyskał Keersmaecker i wsp [151]. Potwierdziłem to również w mojej pracy. Płody z częściową agenezją ciała modelowatego miały istotnie statystycznie mniejszy wskaźnik RATIO CSP do grupy kontrolnej. Podsumowując ten prosty do sprawdzenia podczas rutynowego badania ultrasonograficznego marker wydaje się mieć istotne znaczenie w selekcji płodów, u których można rozpoznać częściową agenezję ciała modelowatego.

7.7 Porównanie tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów USG

Doppler naczyń płodu w grupie patologicznej i kontrolnej

Prawidłowy przebieg i długość tętnicy okołospoidłowej oceniany podczas badania ultrasonograficznego metodą kolorowego dopplera uważany jest za marker prawidłowego rozwoju ciała modelowatego [166-168]. W swoich pracach Keersmaecker i wsp., Vasciaveo i wsp. oraz Díaz-Guerrero i wsp. donoszą, że tętnica okołospoidłowa widoczna jest już w badaniu ultrasonograficznym w 11+0-13+6 tygodniu ciąży, czyli w momencie oceny ryzyka wystąpienia wad chromosomalnych płodu. Co ciekawe rozwój ciała modelowatego rozpoczyna się od formowania kolana w jedenastym tygodniu ciąży i postępuje w kierunku przednio-tylnym wraz z rozwojem trzonu i płata tylnego [169]. Uwidocznienie prawidłowej tętnicy okołospoidłowej na tym etapie rozwoju ciąży bardzo mocno koreluje z prawidłowym rozwojem ciała modelowatego na późniejszym etapie ciąży. Autorzy podsumowują, że nieprawidłowy przebieg lub nieprawidłowe wymiary tętnicy okołospoidłowej mogą być wczesnym markerem ultrasonograficznym pozwalającym na identyfikację nieprawidłowego rozwoju ciała modelowatego. Podobne dane uzyskałem w moim badaniu. Całkowita lub częściowa agenezja ciała modelowatego zawsze związana była z nieprawidłowym przebiegiem tętnicy okołospoidłowej.

Tętnica okołospoidłowa jest odgałęzieniem tętnicy przedniej mózgu (ACA). W swojej pracy zbadałem zależności indeksu pulsacji w tym naczyniu do obecności lub

braku prawidłowego ciała modelowego. Uzyskałem istotność statystyczną dla obniżonego indeksu pulsacji w przypadku wad ciała modelowego. W dostępnej literaturze nie znalazłem prac, które zajmowałyby się tym zagadnieniem. To interesujący wynik, który może stanowić kolejny marker ultrasonograficzny nieprawidłowości ciała modelowego. Aby potwierdzić tę zależność, potrzebne są dalsze prospektywne badania na większej grupie przypadków.

Ciekawe wnioski na temat przepływu krwi przez tętnicę przednią mózgu (ACA) płyną z pracy Dubiela i wsp., w której autorzy przebadali 221 płodów z cechami przewlekłej hipoksji pod kątem redystrybucji krwi w krążeniu mózgowym. W tym celu sprawdzono przepływ krwi w tętnicy przedniej mózgu (ACA), tętnicy środkowej mózgu (MCA) oraz tętnicy tylnej mózgu (PCA) [170]. Autorzy doszli do wniosków że obniżony indeks pulsacji w ACA wykazał najsilniejszy związek z niekorzystnym wynikiem okołoporodowym, a także były jedynym, który przewidywał śmiertelność okołoporodową. Wydaje się zatem, że ocena przepływu krwi w ACA przewyższa ocenę przepływu krwi w MCA i PCA jako metoda przewidywania niekorzystnych wyników okołoporodowych. Rozszerzenie naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym (ang. brain sparing) w ACA może być zatem bardziej trwałe niż w MCA i PCA, co może sugerować, że płaty czołowe są chronione dłużej niż obszary boczne i potyliczne mózgu płodu.

Dodatkowo w swojej pracy zbadałem przepływy naczyniowe w głównych naczyniach płodu, które mają związek z prawidłową funkcją łożyska. W grupie patologicznej uzyskałem istotność statystyczną dla podwyższonego indeksu pulsacji w tętnicy pępowinowej. Pomiędzy pozostałymi naczyniami nie uzyskałem istotności statystycznej pomiędzy grupami badanymi. W dostępnej literaturze nie znalazłem prac, które zajmowałyby się tym zagadnieniem. Nie ma podstaw teoretycznych do twierdzenia, że wady ciała modelowego wpływają negatywnie na funkcję łożyska, co potwierdzają moje wyniki.

7.8 Porównanie wad stwierdzanych w USG płodu w grupie patologicznej i kontrolnej

Wady ciała modelowego mogą przebiegać pod postacią wad izolowanych lub złożonych. Jeśli chodzi o przypadki złożone najczęstszą lokalizacją dodatkowych wad jest

ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Poza OUN nieprawidłowości spotykane są w układzie moczowym, układzie krążenia, kończynach [131, 151]. Keersmaecker i wsp. w swojej pracy wykonali retrospektywną analizę 86 przypadków płodów z częściową agenezją ciała modelowatego. W 20 przypadkach częściowa agenezja ciała modelowatego (23,2%) była izolowana, natomiast w 66 przypadkach (76,7%) występowały różne malformacje, w których 29 przypadków (43,9%) stanowiły jedynie zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, 21 przypadków (31,8%) dotyczyło zmian poza ośrodkowym układem nerwowym, a 16 przypadków (24,3%) miało kombinację zmian w ośrodkowym i poza ośrodkowym układzie nerwowym. Wśród wad OUN najczęstszymi były zmiany lite lub torbielowate wewnątrzpółkulowe i wewnątrzmożgowe (15/29; 51,7 %), wentrikulomegalia (15/29; 51,7%), wady mózdzku (11/29; 37,9%). Wśród wad pozaczaszkowych najczęstszymi były wady układu moczowego (11/21; 52,4%), układu krążenia (9/21, 42.8%) oraz hipotrofia płodu (12/21; 57,1%). W moim badaniu oprócz wad ciała modelowatego w grupie patologicznej stwierdzałem następujące towarzyszące wady OUN: wentrikulomegalię (8/10; 80%), wady mózdzku (2/10; 20%), zmiany wewnątrzpółkulowe i wewnątrzmożgowe (2/10; 20%), oraz objaw bawolich rogów (4/10; 40%). Jeśli chodzi o zmiany pozaczaszkowe stwierdziłem wady układu moczowego (2/10; 20%), wady jelit (1/10; 10%), hipotrofię płodu (3/10; 30%). Podsumowując wyniki literaturowe i wyniki mojego badania wskazują, że wady ciała modelowatego w większości przypadków przebiegają jako wady złożone. Stwierdzenie nieprawidłowego obrazu ciała modelowatego wymaga pogłębionej diagnostyki oceny anatomii płodu. Kolejnym wnioskiem płynących z badań jest fakt, że stwierdzenie charakterystycznych markerów ultrasonograficznych takich jak wentrikulomagalia lub objaw bawolich rogów wskazuje na potrzebę wykonania pogłębionej diagnostyki anatomii ciała modelowatego.

7.9 Porównanie wyników neonatologicznych w grupie patologicznej i kontrolnej

W moim badaniu średnia masa noworodków w grupach patologicznych płodów i kontroli wyniosła odpowiednio 2 998.0 (566.17) vs. 3 070.5 (716.99). Nie wykazałem istotnych statystycznie różnic masy względem grup ($p=0.6852$). W pracy Lanna i wsp, autorka publikuje wyniki neonatologiczne 53 przypadków noworodków z potwierdzoną

prenatalnie izolowaną wadą ciała modelowego. Średnia masa noworodka wynosiła 3100 g (2370–3900) [171]. Biorąc pod uwagę dane z literatury podmiotu oraz moje wyniki badań należy przyjąć, że wady ciała modelowego nie mają wpływu na masę noworodka w momencie porodu.

Kolejnym parametrem noworodka, który analizowałem podczas mojego badania była punktacja APGAR. Wyniki pomiędzy grupą patologicznych płodów a grupą kontrolną nie uzyskały istotności statystycznej. Mediana wyników punktacji APGAR dla grupy patologicznej wyniosła 9, zaś dla grupy kontrolnej 10. Świadczy to o dobrym stanie ogólnym noworodków w momencie porodu. Dodatkowo w celu określenia stanu noworodka po porodzie przeanalizowałem wyniki pH krwi pępowinowej. W grupie patologicznej i kontrolnej wynosiły średnio 7,36 vs. 7,31. Wyniki te świadczą o zachowanej równowadze kwasowo-zasadowej noworodka po urodzeniu i pośrednio o jego stanie dobrym w momencie porodu. Podsumowując biorąc pod uwagę wyniki mojego badania w oparciu o analizę punktacji APGAR oraz wyniki pH krwi pępowinowej, można stwierdzić, że obecność wady ciała modelowego nie wpływa na stan noworodka w momencie jego porodu. Zaznaczyć trzeba, że w literaturze podmiotu nie znalazłem prac, które badałyby tę zależność. Dla potwierdzenia mojej tezy potrzebne są dalsze prospektywne lub retrospektywne badania przeprowadzane na większej grupie badanej.

Kolejnym parametrem noworodka z rozpoznaną wadą ciała modelowego, który badałem była jego płeć. W moim badaniu wśród noworodków z wadami ciała modelowego 5 było płci męskiej i 5 płci żeńskiej. W badaniu Jańczewskiej i wsp, wśród 51 noworodków z wadą ciała modelowego 30 (58,8%) noworodków było płci męskiej i 21 (41,2%) noworodków było płci żeńskiej [172]. Velisavljev-Filipović i wsp. w swojej pracy również donoszą, że agenezja ciała modelowego jest częstsza u chłopców [173]. Santo i wsp. zauważa, że wyższą częstość występowania agenezji ciała modelowego u chłopców zgłaszano w niektórych, ale nie we wszystkich badaniach [131]. Studiując dostępną literaturę należy stwierdzić, że wady ciała modelowego mogą częściej występować u płodów i noworodków płci męskiej [174].

Ostatnim parametrem noworodka, który oceniałem była potrzeba jego hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii noworodka (OITN). Pomiędzy grupą patologiczną a kontrolną uzyskałem istotność statystyczną dla hospitalizacji noworodka w OITN w grupie patologicznej $p=0,006$ (60% noworodków). Jest to ciekawy wynik, jeśli porównamy go do wyników punktacji APGAR i wyników pH z krwi pępowinowej, które wskazywały na dobry stan ogólny noworodków w momencie urodzenia. W badaniu Jańczewskiej i wsp. autorzy zauważają, że spośród 51 noworodków z agenezją ciała modelowego 39 (76%) noworodków po urodzeniu wymagało hospitalizacji w OITN [172]. Tak częsta potrzeba hospitalizacji noworodków z wadami ciała modelowego w OITN wynika najprawdopodobniej z towarzyszących wad. Dane własne oraz literaturowe, świadczą o potrzebie planowania porodów płodów z wadami ciała modelowego w ośrodkach o III stopniu referencyjności, aby po urodzeniu noworodki mogły otrzymać specjalistyczną opiekę [148].

7.10 Porównanie badania przedmiotowego noworodka oraz USG mózgowia noworodka pod kątem obecności ciała w grupie patologicznej i kontrolnej.

Odsetek badania przedmiotowego noworodka z stwierdzoną nieprawidłowością w grupach patologicznych płodów i kontroli w moim badaniu wyniósł odpowiednio 60.0% vs. 20.8%. W grupie patologicznej odsetek był istotnie wyższy ($p=0.0062$). W pracy Jańczewskiej i wsp. autorzy w analizie 51 noworodków z agenezją ciała modelowego stwierdzili tylko 7 (13,7%) noworodków bez odchylenia od normy w ocenie neonatologicznej [172]. Trzeba zauważyć, że noworodki z wadami ciała modelowego w większości przypadków w momencie urodzenia mają stwierdzane nieprawidłowości. Keersmaecker i wsp. w swojej pracy stwierdzili obecność dodatkowych towarzyszących wad anatomicznych w 76% przypadków agenezji ciała modelowego [151]. Podsumowując, noworodki z rozpoznaną wadą ciała modelowego nawet jeśli prenatalnie ocenianą jako izolowana, wymagają pogłębionej diagnostyki obrazowej po porodzie w celu poszukiwania innych wad wrodzonych.

W moim badaniu uzyskałem 100% czułość i swoistość do wykrywania wad ciała modelowego podczas badania ultrasonograficznego płodu oraz 100% swoistość dla

potwierdzenia obecności prawidłowego CC podczas badania ultrasonograficznego. Badanie ultrasonograficzne płodu, można uznać za badanie referencyjne do oceny ciała modelowego i jego wad. Podobne wnioski płyną z pracy Tsai i wsp. [148]. Autorzy uważają, że prenatalne przesiewowe badania USG wad ciała modelowego jest standardem a badanie MRI płodu powinno być zarezerwowane do oceny dodatkowych anomalii ośrodkowego układu nerwowego, w szczególności malformacji korowych.

7.11 Porównanie wyników USG mózgowia noworodka dla grupy patologicznej i kontrolnej.

W trakcie oceny ultrasonograficznej OUN noworodka w grupie patologicznej oprócz wady ciała modelowego zostały dodatkowo stwierdzone wotrikulomegalia w 40.0% przypadkach, niedorozwój robaka móżdżku w 10.0% przypadkach, agenezja robaka móżdżku w 10.0% przypadkach, olbrzymia torbiel pajęczynówki w 10.0% przypadkach, pachygyria w 10.0% przypadkach, oraz tłuszczak wewnątrzczaszkowy w 10.0% przypadkach. Byrd i wsp. [175] przebadali grupę 105 dzieci z rozpoznaniem agenezji ciała modelowego i stwierdzili, że 26 (25%) miało izolowaną agenezję ciała modelowego bez towarzyszących anomalii mózgu. Najczęstszymi objawami dodatkowymi były makrocefalia z wotrikulomegalią lub wodogłowie. Dodatkowo stwierdzili, że po urodzeniu MRI OUN jest najlepszą metodą obrazowania radiologicznego do oceny dzieci z agenezją ciała modelowego i towarzyszącymi anomaliami mózgu. Najczęstszymi towarzyszącymi anomaliami mózgu, które zostały dodatkowo stwierdzone były torbiel międzypółkulowa z wodogłowie, malformacja Dandy'ego-Walkera, zaburzenia migracji, encefalocle oraz tłuszczak szczeliny międzypółkulowej. Są to wyniki podobne do wyników uzyskanych w mojej pracy. Na sam koniec trzeba zauważyć, że wyniki diagnostyki obrazowej prenatalnej i postnatalnej są spójne. Towarzyszące wady podejrzewane podczas diagnostyki in utero mają swoje potwierdzenie w badaniach po urodzeniowych.

Uzyskane wyniki sugerują, że analiza ultrasonograficzna płodu może być skutecznym narzędziem w identyfikacji patologii rozwojowych ciała modelowego oraz monitorowania dobrostanu płodu. Dodatkowo, istotne jest zwrócenie uwagi na specyficzne cechy ultrasonograficzne, takie jak właściwości jamy przegrody

przezroczystej, obecność tętnicy okołospoidłowej, wskaźniki pulsacji naczyniowej, które mogą być istotne dla oceny ryzyka patologii płodu.

8. Wnioski

Zrealizowane w ramach pracy doktorskiej analizy pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków:

- Stwierdzono, że 9.4% przypadków płodów w badanej próbie wykazywało wady ciała modelowego. Spośród tych przypadków, większość stanowiła całkowita agenezja ciała modelowego (70%), podczas gdy 30% to przypadki hipoplazji ciała modelowego.
- W grupie patologicznej odsetek nieprawidłowości w USG płodu był znacznie wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej, co wskazuje na większe ryzyko wystąpienia patologii rozwojowych u tych płodów.
- Wykazano istotne różnice w długości ciała modelowego względem wymiarów czaszki płodu między grupami patologiczną i kontrolną. Również w grupie patologicznej stwierdzono podwyższony wskaźnik obwodu głowy płodu uznawanego za normę dla wieku ciążowego w odniesieniu do siatki centylowej, co może sugerować obecność patologii związanej z rozwojem płodu.
- Odsetek obecności jamy przegrody przezroczystej był istotnie niższy w grupie patologicznej w porównaniu do grupy kontrolnej, co może sugerować związek między obecnością tej cechy a obciążeniem patologicznym płodu. W grupie patologicznej stwierdzono także istotnie krótszą długość jamy przegrody przezroczystej oraz istotnie większą jej szerokość, co może sugerować patologię rozwojową płodu.
- Obniżone wartości wskaźnika pulsacji naczyniowej w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy przedniej mózgu występowały istotnie częściej w grupie patologicznej, co może sugerować zaburzenia hemodynamiczne i ryzyko komplikacji płodowych. Również skrócenie tętnicy okołospoidłowej jako jednej z gałęzi tętnicy przedniej mózgu występowało znacznie częściej w grupie patologicznej.

- Ultrasonografia (USG), dzięki 100% korelacji wyników badań prenatalnych z postnatalnymi, stanowi badanie referencyjne o wysokiej przydatności klinicznej, jednocześnie charakteryzując się stosunkowo niskim kosztem. Z kolei obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) może pełnić rolę badania drugiego rzutu, szczególnie w kontekście diagnostyki postnatalnej.

9. Streszczenie

Ciało modelowate jest największym spoidłem mózgu. Jest to pasmo istoty białej łączące dwie półkule mózgu. W jego obrębie wyróżnia się następujące części: pień ciała modelowatego, płąt, pień, kolano, dziób, blaszka dziobowa. Przekazuje informacje pomiędzy prawą półkulą i lewą półkulą mózgu. W badaniu ultrasonograficznym płodu można stwierdzić całkowitą agenezję lub częściową agenezję ciała modelowatego. Całkowita lub częściowa agenezja ciała modelowatego jest często związana z deficytem intelektualnym i szerokim zakresem konsekwencji poznawczych, behawioralnych i neurologicznych. Celem pracy jest analiza występowania ciała modelowatego u płodu w ciąży pojedynczej pomiędzy 22 a 34 tygodniem ciąży w populacji kobiet ciężarnych z województwa Kujawsko-Pomorskiego.

Cele pracy były realizowane poprzez:

1. Określenie obecności lub braku ciała modelowatego (CC) u płodu.
2. Określenie markerów ultrasonograficznych pomocnych w diagnostyce wad ciała modelowatego (CC) u płodu.
3. Określenie dobrostanu płodów i noworodków z wadami ciała modelowatego (CC) w porównaniu z grupą kontrolną.

Przeprowadzone badanie miało charakter badania prospektywnego. Badaniem objęto pacjentki hospitalizowane w Klinice Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. J. Biziela w Bydgoszczy. Obserwacje prowadzono w latach 2020-2021. Badaniami objęto 106 pacjentek.

Grupę badaną stanowiły ciężarne, u których w trakcie badania ultrasonograficznego płodu wysunięto podejrzenie wady ciała modelowatego. Do tej grupy zakwalifikowano 10 ciężarnych (9.4%) z czego 7 z podejrzeniem całkowitej agenezji ciała modelowatego i 3 z podejrzeniem częściowej agenezji ciała modelowatego. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki, u których w trakcie badania ultrasonograficznego płodu potwierdzoną obecnością ciała modelowatego.

Na podstawie przeprowadzonego badania sformułowano następujące wnioski:

- Stwierdzono, że 9.4% przypadków płodów w badanej próbie wykazywało wady ciała modelowego. Spośród tych przypadków, większość stanowiła całkowita agenezja ciała modelowego (70%), podczas gdy 30% to przypadki hipoplazji ciała modelowego.
- W grupie patologicznej odsetek nieprawidłowości w USG płodu był znacznie wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej, co wskazuje na większe ryzyko wystąpienia patologii rozwojowych u tych płodów.
- Wykazano istotne różnice w długości ciała modelowego względem wymiarów czaszki płodu między grupami patologiczną i kontrolną. Również w grupie patologicznej stwierdzono podwyższony wskaźnik obwodu główki płodu uznawanego za normę dla wieku ciążowego w odniesieniu do siatki centylowej, co może sugerować obecność patologii związanej z rozwojem płodu.
- Odsetek obecności jamy przegrody przezroczystej był istotnie niższy w grupie patologicznej w porównaniu do grupy kontrolnej, co może sugerować związek między obecnością tej cechy a obciążeniem patologicznym płodu. W grupie patologicznej stwierdzono także istotnie krótszą długość jamy przegrody przezroczystej oraz istotnie większą jej szerokość, co może sugerować patologię rozwojową płodu.
- Obniżone wartości wskaźnika pulsacji naczyniowej w tętnicy pępowinowej oraz tętnicy przedniej mózgu występowały istotnie częściej w grupie patologicznej, co może sugerować zaburzenia hemodynamiczne i ryzyko komplikacji płodowych. Również skrócenie tętnicy okołospoidłowej jako jednej z gałęzi tętnicy przedniej mózgu występowało znacznie częściej w grupie patologicznej.
- Ultrasonografia (USG), dzięki 100% korelacji wyników badań prenatalnych z postnatalnymi, stanowi badanie referencyjne o wysokiej przydatności klinicznej, jednocześnie charakteryzując się stosunkowo niskim kosztem. Z kolei obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) może pełnić rolę badania drugiego rzutu, szczególnie w kontekście diagnostyki postnatalnej.

10. Summary

The corpus callosum (CC) is the largest commissure of the brain, consisting of white matter connecting the two cerebral hemispheres. The following parts can be distinguished within its structure: the body of the corpus callosum, splenium, trunk, genu, rostrum, and rostral lamina. It facilitates the transfer of information between the right and left hemispheres. Ultrasonographic assessment can reveal complete or partial agenesis of the corpus callosum. Complete or partial agenesis of the corpus callosum is frequently associated with intellectual deficits and a wide range of cognitive, behavioral, and neurological consequences. The aim of this study was to analyze the prevalence of corpus callosum abnormalities in singleton pregnancies between 22 and 34 weeks of gestation in the population of pregnant women from the Kuyavian-Pomeranian Voivodeship.

The study aimed to:

1. Determine the presence or absence of the corpus callosum (CC) in fetuses.
2. Identify ultrasonographic markers useful in diagnosing corpus callosum abnormalities in fetuses.
3. Assess the well-being of fetuses and neonates with corpus callosum abnormalities compared to a control group.

The study was prospective and included patients hospitalized at the Department of Obstetrics, Women's Diseases, and Gynecologic Oncology at University Hospital No. 2 named after Dr. J. Biziel in Bydgoszcz. Observations were conducted during 2020-2021, involving 106 patients. The patients included in the study were admitted to the pathology of pregnancy ward due to various pregnancy complications. All women underwent fetal ultrasonographic examinations and obstetric anamnesis.

The study group consisted of pregnant women in whom ultrasonographic examination of the fetus suggested corpus callosum abnormalities. This group included 10 pregnant women (9.4%), among which 7 cases involved suspected complete agenesis of the corpus callosum, and 3 cases involved suspected partial agenesis. The control

group consisted of patients whose ultrasonographic fetal examinations confirmed the presence of the corpus callosum.

Based on the conducted study, the following conclusions were drawn:

- In the studied sample, 9.4% of fetuses exhibited corpus callosum abnormalities. Among these cases, 70% involved complete agenesis, while 30% involved hypoplasia of the corpus callosum.
- The proportion of abnormalities detected during fetal ultrasound was significantly higher in the pathological group compared to the control group, indicating a greater risk of developmental anomalies in these fetuses.
- Significant differences were noted in the length of the corpus callosum relative to fetal cranial dimensions between the pathological and control groups. Additionally, the pathological group demonstrated an elevated head circumference index considered normal for gestational age based on centile charts, suggesting potential developmental abnormalities.
- The presence of the cavum septi pellucidi was significantly lower in the pathological group compared to the control group. The pathological group also exhibited significantly shorter lengths and wider widths of the cavum septi pellucidi, which may indicate developmental abnormalities.
- Reduced pulsatility indices in the umbilical artery and anterior cerebral artery were more frequently observed in the pathological group, suggesting hemodynamic disturbances and an increased risk of fetal complications. Additionally, shortening of the pericallosal artery, a branch of the anterior cerebral artery, was significantly more common in the pathological group.
- Ultrasonography (USG) demonstrated 100% correlation between prenatal and postnatal findings, making it a highly reliable and cost-effective reference method. Magnetic resonance imaging (MRI) serves as a valuable second-line diagnostic tool, particularly for postnatal assessment.

11. Piśmienictwo

- [1]. G Malinger and H Zakut The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *American Journal of Roentgenology* 1993 161:5, 1041-1043.
- [2]. S. Santo F. D'Antonio T. Homfray P. Rich G. Pilu A. Bhide B. Thilaganathan A. T. Papageorgiou, Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 513–521;
- [3]. Wang LW, Huang CC, Yeh TF. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology* 2004; 46:368–73;
- [4]. Müller R. A. (2007). The study of autism as a distributed disorder. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13(1), 85–95. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20141>.
- [5]. Borowski D, Pietryga M, Basta P, et al. Practice guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians - Ultrasound Section for ultrasound screening in uncomplicated pregnancy - 2020. *Ginekol Pol.* 2020;91(8):490-501. doi:10.5603/GP.2020.0110.
- [6]. Lisette J. van der Knaap, Ineke J.M. van der Ham, How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review, *Behavioural Brain Research*, Volume 223, Issue 1, 2011, Pages 211-221,
- [7]. Janina Sokołowska-Pituchowa (2005). *Anatomia człowieka. Podręcznik dla studentów medycyny*. Wyd. VII. PZWL
- [8]. Shah A, Jhawar S, Goel A, Goel A. Corpus Callosum and Its Connections: A Fiber Dissection Study. *World Neurosurg.* 2021;151:e1024-e1035. doi:10.1016/j.wneu.2021.05.047,
- [9]. Kahilogullari G, Comert A, Ozdemir M, Brohi R, Ozgural O, Esmer A, Egemen N, Karahan S. Arterial vascularization patterns of the splenium: an anatomical study. *Clin Anat.* 2013;26:675–681.
- [10]. Chrysikopoulos H, Andreou J, Roussakis A, Pappas J. Infarction of the corpus callosum: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 1997;25:2–8.

- [11]. Wolfram-Gabel R, Maillot C, Koritke JG. Arterial vascularization of the corpus callosum in man. *Arch Anat Histol Embryol*. 1989;72:43–55.
- [12]. Wolfram-Gabel R, Maillot C. The venous vascularization of the corpus callosum in man. *Surg Radiol Anat*. 1992;14:17–21.
- [13]. van Wagenen WP, Herren RY. Surgical division of the commissural pathways in the corpus callosum. Relation to spread of an epileptic attack.. *Arch NeurPsych*. 1940;44(4):740–759. doi:10.1001/archneurpsyc.1940.02280100042004
- [14]. Mathews MS, Linskey ME, Binder DK. William P. van Wagenen and the first corpus callosotomies for epilepsy. *J Neurosurg*. 2008;108(3):608-613. doi:10.3171/JNS/2008/108/3/0608
- [15]. Swanson MR, Wolff JJ, Elison JT, Gu H, Hazlett HC, Botteron K, Styner M, Paterson S, Gerig G, Constantino J. Splenium development and early spoken language in human infants. *Dev Sci*. 2017;20:e12360.
- [16]. Fabri M, Polonara G. Functional topography of human corpus callosum: an FMRI mapping study. *Neural Plast*. 2013;2013:251308.
- [17]. Paul LK. Developmental malformation of the corpus callosum: a review of typical callosal development and examples of developmental disorders with callosal involvement. *J Neurodev Disord*. 2011;3(1):3-27. doi:10.1007/s11689-010-9059-y.
- [18]. Gazzaniga MS. Interhemispheric communication of visual learning. *Neuropsychologia* 1966;4:183–9.
- [19]. Gazzaniga MS, Bogen JE, Sperry RW. Laterality effects in somesthesia following cerebral commissurotomy in man. *Neuropsychologia* 1963;1: 209–15.
- [20]. Geffen GM, Jones DL, Geffen LB. Interhemispheric control of manual motor activity. *Behavioural Brain Research* 1994;64:131–40.
- [21]. Eliassen JC, Baynes K, Gazzaniga MS. Direction information coordinated via the posterior third of the corpus callosum during bimanual movements. *Experimental Brain Research* 1999;128:573–7

- [22]. Gazzaniga MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication; does the corpus callosum enable the human condition? *Brain* 2000;123:1293–326
- [23]. Franz EA, Eliassen JC, Ivry RB, Gazzaniga MS. Dissociation of spatial and temporal coupling in the bimanual movements of callosotomy patients. *American Psychological Society* 1996;7:306–10
- [24]. Buklina SB. The corpus callosum. Interhemispheric Interactions, and the function of the right hemisphere of the brain. *Neuroscience and Behavioural Physiology* 2005;35:473–80.
- [25]. Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, Salvan CV, Hillis AE, Yousem DM. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2006;30: 695–715.
- [26]. Gazzaniga MS. Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:653–9.
- [27]. Graham D, Tisdall MM, Gill D. Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: a systematic review. *Epilepsia*. 2016;57:1053–1068.
- [28]. Jea A, Vachhrajani S, Widjaja E, Nilsson D, Raybaud C, Shroff M, Rutka JT. Corpus callosotomy in children and the disconnection syndromes: a review. *Childs Nerv Syst*. 2008;24:685–692.
- [29]. Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol*. 2014;6:895–906.
- [30]. Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, Konchada RS, Hallam DK. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol*. 2005;62:433–437.
- [31]. Lynn K. Paul, Warren S. Brown, Ralph Adolphs, J. Michael Tyszka, Linda J. Richards, Pratik Mukherjee & Elliott H. Sherr. Agensis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews Neuroscience* volume 8, pages287–299 (2007)

- [32]. Bogen, J. E. in *Clinical Neuropsychology* (eds Heilman, K. M. & Valenstein, E.) 308–359 (Oxford Univ. Press, New York, 1979).
- [33]. Bogen, J. E. in *Handbook of Clinical Neurology* (ed. Frederiks, J. A. M.) 99–106 (Elsevier, Amsterdam, 1985).
- [34]. Zaidel, D. & Sperry, R. W. Some long-term motor effects of cerebral commissurotomy in man. *Neuropsychologia* 15, 193–204 (1977)
- [35]. Sperry, R. W. (1974) Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. In *The Neurosciences: Third Study Program*, F. O. Schmitt and F. G. Worden (eds.). Cambridge, MA: The MIT Press, pp. 5–19.
- [36]. Zaidel, D. & Sperry, R. W. Memory impairment after commissurotomy in man. *Brain* 97, 263–272 (1974).
- [37]. Hoppe, K. D. & Bogen, J. E. Alexithymia in twelve commissurotomized patients. *Psychother. Psychosom.* 28, 148–155 (1977).
- [38]. Jeeves, M. A., Silver, P. H. & Milne, A. B. Role of the corpus callosum in the development of a bimanual skills. *Dev. Neuropsychol.* 4, 305–323 (1988).
- [39]. Lassonde, M., Sauerwein, H., Chicoine, A. J. & Geoffroy, G. Absence of disconnexion syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia* 29, 481–495 (1991).
- [40]. Njiokiktjien, C. in *Pediatric behavioural neurology: The child's corpus callosum* (eds Ramaekers, G. & Njiokiktjien, C.) 235–250 (Suyi Publicaties, Amsterdam, 1991).
- [41]. Katarzyna Janiak, Maria Respondek-Liberska, Paweł P. Liberski. Agenezja ciała modelowanego – znaczenie diagnozy prenatalnej *Aktualn Neurol* 2009, 9 (3), p. 194-202
- [42]. Guillem, P., Fabre, B., Cans, C., Robert-Gnansia, E. & Jouk, P. S. Trends in elective terminations of pregnancy between 1989 and 2000 in a French county (the Isere). *Prenat. Diagn.* 23, 877–883 (2003).

- [43]. Wang, L. W., Huang, C. C. & Yeh, T. F. Major brain lesions detected on sonographic screening of apparently normal term neonates. *Neuroradiology* 46, 368–373 (2004).
- [44]. Bodensteiner, J., Schaefer, G. B., Breeding, L. & Cowan, L. Hypoplasia of the corpus callosum: a study of 445 consecutive MRI scans. *J. Child Neurol.* 9, 47–49 (1994).
- [45]. Jeret, J. S., Serur, D., Wisniewski, K. & Fisch, C. Frequency of agenesis of the corpus callosum in the developmentally disabled population as determined by computerized tomography. *Pediatr. Neurosci.* 12, 101–103 (1985).
- [46]. Shevell, M. I. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J. Child Neurol.* 17, 896–900 (2002).
- [47]. Conover, P. & Roessmann, U. Malformational complex in an infant with intrauterine influenza viral-infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114, 535–538 (1990).
- [48]. Mehta, N. & Hartnoll, G. Congenital CMV with callosal lipoma and agenesis. *Pediatr. Neurol.* 24, 222–224 (2001).
- [49]. Wang, X., Jakobs, C. & Bawle, E. V. D-2- Hydroxyglutaric aciduria with absence of corpus callosum and neonatal intracranial haemorrhage. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26, 92–94 (2003).
- [50]. Hetts, S. W., Sherr, E. H., Gobuty, S., Chao, S. & Barkovich, A. J. Anomalies of the corpus callosum: MR analysis of the phenotypic spectrum. *Am. J. Roentgenol.* 187, 1343–1348
- [51]. Rauch, R. A. & Jenkins, J. R. in *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* (eds Lassonde, M. & Jeeves, M. A.) 83–95 (Plenum, New York, 1994).
- [52]. Baker, L. L. & Barkovich, A. J. The large temporal horn: MR analysis in developmental brain anomalies versus hydrocephalus. *Am. J. Neuroradiol.* 13, 115–122 (1992)

- [53]. Mori, K. Giant interhemispheric cysts associated with agenesis of the corpus callosum. *J. Neurosurg.* 76, 224–230 (1992).
- [54]. Tovar-Moll, F. et al. Neuroplasticity in Human Callosal Dysgenesis: A diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex* 17, 531–541 (2006).
- [55]. Parrish, M. L., Roessmann, U. & Levinsohn, M. W. Agenesis of the corpus callosum: a study of the frequency of associated malformations. *Ann. Neurol.* 6, 349–354 (1979).
- [56]. Brown, W. S., Jeeves, M. A., Dietrich, R. & Burnison, D. S. Bilateral field advantage and evoked potential interhemispheric transmission in commissurotomy and callosal agenesis. *Neuropsychologia* 37, 1165–1180 (1999).
- [57]. Brown, W. S., Thrasher, E. D. & Paul, L. K. Interhemispheric Stroop effects in partial and complete agenesis of the corpus callosum. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 7, 302–311 (2001).
- [58]. Lassonde, M. & Bryden, M. P. Dichotic listening, callosal agenesis and cerebral laterality. *Brain Lang.* 39, 475–481 (1990).
- [59]. Lassonde, M., Bryden, M. P. & Demers, P. The corpus callosum and cerebral speech lateralization. *Brain Lang.* 38, 195–206 (1990).
- [60]. Kessler, J., Huber, M., Pawlik, G., Heiss, W. D. & Markowitsch, H. J. Complex sensory cross integration deficits in a case of corpus callosum agenesis with bilateral language representation: Positron-EmissionTomography and neuropsychological findings. *Int. J. Neurosci.* 58, 275–282 (1991).
- [61]. McAndrews, M. B. Language representation and sensory-motor mapping absent a corpus callosum. *Neuroimage* 13, S816 (2001).
- [62]. Chiarello, C. A house divided? Cognitive functioning with callosal agenesis. *Brain Lang.* 11, 128–158 (1980).
- [63]. Sauerwein, H. C., Nolin, P. & Lassonde, M. in *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* (eds Lassonde, M. & Jeeves, M. A.) 221–233 (Plenum, New York, 1994).

- [64]. Brown, L. N. & Sainsbury, R. S. Hemispheric equivalence and age-related differences in judgments of simultaneity to somatosensory stimuli. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 22, 587–598 (2000).
- [65]. David, A. S., Wacharasindhu, A. & Lishman, W. A. Severe psychiatric disturbance and abnormalities of the corpus callosum: Review and case series. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 56, 85–93 (1993).
- [66]. Aalto, S. et al. Neuroanatomical substrata of amusement and sadness: a PET activation study using film stimuli. *Neuroreport* 13, 67–73 (2002).
- [67]. Fischer, M., Ryan, S. B. & Dobyns, W. B. Mechanisms of interhemispheric transfer and patterns of cognitive function in acallosal patients of normal intelligence. *Arch. Neurol.* 49, 271–277 (1992).
- [68]. Imamura, T., Yamadori, A., Shiga, Y., Sahara, M. & Abiko, H. Is disturbed transfer of learning in callosal agenesis due to a disconnection syndrome? *Behav. Neurol.* 7, 43–48 (1994).
- [69]. Solursh, L. P., Margulies, A. I., Ashem, B. & Stasiak, E. A. The relationships of agenesis of the corpus callosum to perception and learning. *J. Nerv. Ment. Dis.* 141, 180–189 (1965).
- [70]. Liederman, J., Merola, J. & Martinez, S. Interhemispheric collaboration in response to simultaneous bilateral input. *Neuropsychologia* 23, 673–683 (1985).
- [71]. Temple, C. M., Jeeves, M. A. & Vilarroya, O. Ten pen men: rhyming skills in two children with callosal agenesis. *Brain Lang.* 37, 548–564 (1989).
- [72]. Temple, C. M., Jeeves, M. A. & Vilarroya, O. Reading in callosal agenesis. *Brain Lang.* 39, 235–253 (1990).
- [73]. Banich, M. T. & Brown, W. S. A life-span perspective on interaction between the cerebral hemispheres. *Dev. Neuropsychol.* 18, 1–10 (2000).
- [74]. Sanders, R. J. Sentence comprehension following agenesis of the corpus callosum. *Brain Lang.* 37, 59–72 (1989).

- [75]. Temple, C. M. & Ilesley, J. Phonemic discrimination in callosal agenesis. *Cortex* 29, 341–348 (1993).
- [76]. Brown, W. S., Symington, M., Van Lancker-Sidtis, D., Dietrich, R. & Paul, L. K. Paralinguistic processing in children with callosal agenesis: emergence of neurolinguistic deficits. *Brain Lang.* 93, 135–139 (2005).
- [77]. Paul, L. K., Van Lancker-Sidtis, D., Schieffer, B., Dietrich, R. & Brown, W. S. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody. *Brain Lang.* 85, 313–324 (2003).
- [78]. Brown, W. S., Paul, L. K., Symington, M. & Dietrich, R. Comprehension of humor in primary agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia* 43, 906–916 (2005).
- [79]. Huber-Okrainec, J., Blaser, S. E. & Dennis, M. Idiom comprehension deficits in relation to corpus callosum agenesis and hypoplasia in children with spina bifida meningocele. *Brain Lang.* 93, 349–368 (2005).
- [80]. Buchanan, D. C., Waterhouse, G. J. & West, S. C. Jr. A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychother. Psychosom.* 34, 248–255 (1980).
- [81]. O’Brien, G. in *Callosal Agenesis: A Natural Split Brain?* (eds Lassonde, M. & Jeeves, M. A.) 235–246 (Plenum, New York, 1994).
- [82]. Tabibnia, G. & Zaidel, E. Alexithymia, interhemispheric transfer, and right hemispheric specialization: a critical review. *Psychother. Psychosom.* 74, 81–92 (2005).
- [83]. Friederici, A. D. & Alter, K. Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. *Brain Lang.* 89, 267–276 (2004).
- [84]. Stickles, J. L., Schilmoeller, G. L. & Schilmoeller, K. J. A 23-year review of communication development in an individual with agenesis of the corpus callosum. *Int. J. Disabil. Dev. Educ.* 49, 367–383 (2002).
- [85]. Brown, W. S. & Paul, L. K. Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cogn. Neuropsychiatr.* 5, 135–157 (2000).

- [86]. Paul, L. K., Schieffer, B. & Brown, W. S. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: Narratives from the Thematic Apperception Test. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 215–225 (2004).
- [87]. Paul, L. K. et al. Emotional arousal in agenesis of the corpus callosum. *Int. J. Psychophysiol.* 61, 47–56 (2006).
- [88]. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edn* (American Psychiatric Association, Washington DC, 1994).
- [89]. Happe, F. Time to give up on a single explanation for autism. *Nature Neurosci.* 9, 1218–1220 (2006). [10]. Loser JD, Alvord EC. Agenesis of the corpus callosum. *Brain* 1968; 91: 553–70
- [90]. Innocenti, G. M. Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Mol. Psychiatry* 8, 261–274 (2003).
- [91]. Motomura, N. H. Monozygotic twin cases of the agenesis of the corpus callosum with schizophrenic disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 56, 199–202 (2002).
- [92]. Hardan, A. Y., Minshew, N. J. & Keshavan, M. S. Corpus callosum size in autism. *Neurology* 55, 1033–1036 (2000).
- [93]. Vidal, C. N. et al. Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biol. Psychiatry* 60, 218–225 (2006).
- [94]. Plessen, K. J. et al. Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 47, 1013–1122 (2006).
- [95]. Seidman, L. J., Valera, E. M. & Makris, N. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry* 57, 1263–1272 (2005).
- [96]. Roessner, V., Banaschewski, T., Uebel, H., Becker, A. & Rothenberger, A. Neuronal network models of ADHD — lateralization with respect to interhemispheric connectivity reconsidered. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 13, 171–179 (2004).

- [97]. Buchmann, J. et al. Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficits hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neurosci. Lett.* 405, 14–18 (2006).
- [98]. Buchmann, J. et al. Modulation of transcallosally mediated motor inhibition in children with attention deficits hyperactivity disorder (ADHD) by medication with methylphenidate (MPH). *Neurosci. Lett.* 405, 14–18 (2006).
- [99]. Barbaresi, W. J. Autism — A review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 160, 1167–1175 (2006).
- [100]. Rubert, G. Ethanol exposure during embryogenesis decreases the radial glial progenitor pool and affects the generation of neurons and astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 84, 483–496 (2006).
- [101]. Evrard, S. G. Altered neuron–glia interactions in a low, chronic prenatal ethanol exposure. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 147, 119–133 (2003).
- [102]. Guerri, C., Pascual, M. & Renau-Piqueras, J. Glia and fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology* 22, 593–599 (2001).
- [103]. Minana, R. Alcohol exposure alters the expression pattern of neural cell adhesion molecules during brain development. *J. Neurochem.* 75, 954–964 (2000).
- [104]. Roebuck, T. M., Mattson, S. N. & Riley, E. P. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 22, 339–344 (1998).
- [105]. Münte, T. F., Altenmüller, E. & Jäncke, L. The musician’s brain as a model of neuroplasticity. *Nature Rev. Neurosci.* 3, 473–478 (2002).
- [106]. Alvarez-Dolado, M. et al. Regulation of the L1 cell adhesion molecule by thyroid hormone in the developing brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 16, 499–514 (2000).
- [107]. Goodyear, P. W., Bannister, C. M., Russell, S. & Rimmer, S. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. *Fetal Diagn. Ther.* 16, 139–145 (2001).

- [108]. Moutard, M. L. et al. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv. Syst.* 19, 471–476 (2003).
- [109]. Volpe P, Paladini D, Resta M, Stanziano A, Salvatore M, Quarantelli M, De Robertis V, Buonadonna AL, Caruso G, Gentile M. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27: 509 – 516.
- [110]. Pilu G, Sandri F, Perolo A, Pittalis MC, Grisolia G, Cocchi G, Foschini MP, Salvioli GP, Bovicelli L. Sonography of fetal agenesis of the corpus callosum: a survey of 35 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3: 318 – 329.
- [111]. Lerman-Sagie T, Sira LB, Achiron R, Schreiber L, Hermann G, Lev D, Kidron D, Malinger G. Thick fetal corpus callosum: an ominous sign? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34: 55 – 61.
- [112]. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8: 287 – 299.
- [113]. Santo, S., D'Antonio, F., Homfray, T., Rich, P., Pilu, G., Bhide, A., Thilaganathan, B. and Papageorgiou, A.T. (2012), Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 513-521.
- [114]. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA* 1999;282: 36 – 39.
- [115]. Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Prevalence of abnormal findings on brain magnetic resonance (MR) examinations in adult participants of brain docking. *BMC Neurol* 2005;5: 18.
- [116]. Weber F, Knopf H. Incidental findings in magnetic resonance imaging of the brains of healthy young men. *J Neurol Sci* 2006;240: 81 – 84.
- [117]. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357: 1821 – 1828.

- [118]. Courville CB. Congenital malformations and anomalies of the central nervous system. In *Pathology of the Central Nervous System: a Study Based Upon a Survey of Lesions Found in a Series of Forty Thousand Autopsies* (3rd edn). Pacific Press: Mountain View, CA, 1950; 63 – 94.
- [119]. Grogono JL. Children with agenesis of the corpus callosum. *Dev Med Child Neurol* 1968;10: 613 – 616.
- [120]. Glass HC, Shaw GM, Ma C, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum in California 1983 – 2003: a population-based study. *Am J Med Genet A* 2008;146A: 2495 – 2500.
- [121] Monteagudo A, Reuss ML, Timor-Tritsch IE. Imaging the fetal brain in the second and third trimesters using transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1991;77: 27 – 32.
- [122]. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the ‘basic examination’ and the ‘fetal neurosonogram’. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29: 109 – 116.
- [123]. Malinger G, Zakut H. The corpus callosum: normal fetal development as shown by transvaginal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161: 1041 – 1043.
- [124]. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Mayberry P. Three-dimensional transvaginal neurosonography of the fetal brain: ‘navigating’ in the volume scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16: 307 – 313.
- [125]. Pilu G, Segata M, Ghi T, Carletti A, Perolo A, Santini D, Bonasoni P, Tani G, Rizzo N. Diagnosis of midline anomalies of the fetal brain with the three-dimensional median view. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27: 522 – 529.
- [126]. Ghi T, Carletti A, Contro E, Cera E, Falco P, Tagliavini G, Michelacci L, Tani G, Youssef A, Bonasoni P, Rizzo N, Pelusi G, Pilu G. Prenatal diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35: 35 – 41.

- [127]. Barkovich AJ, Norman D. Absence of the septum pellucidum: a useful sign in the diagnosis of congenital brain malformations. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152: 353 – 360.
- [128]. Malinger G, Lev D, Kidron D, Heredia F, HersHKovitz R, Lerman-Sagie T. Differential diagnosis in fetuses with absent septum pellucidum. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:42 – 49.
- [129]. Griffiths PD, Batty R, Connolly DA, Reeves MJ. Effects of failed commissuration on the septum pellucidum and fornix: implications for fetal imaging. *Neuroradiology* 2009;51:347 – 356.
- [130]. Bennett GL, Bromley B, Benacerraf BR. Agenesis of the corpus callosum: prenatal detection usually is not possible before 22 weeks of gestation. *Radiology* 1996;199: 447 – 450.
- [131]. Santo, S., D'Antonio, F., Homfray, T., Rich, P., Pilu, G., Bhide, A., Thilaganathan, B. and Papageorgiou, A.T. (2012), Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 513-521.
- [132]. Glenn OA, Goldstein RB, Li KC, Young SJ, Norton ME, Busse RF, Goldberg JD, Barkovich AJ. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum. *J Ultrasound Med* 2005;24: 791 – 804.
- [133]. D'Ercole C, Girard N, Cravetto L, Boubli L, Potier A, Raybaud C, Blanc B. Prenatal diagnosis of fetal corpus callosum agenesis by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Prenat Diagn* 1998;18: 247 – 253.
- [134]. Sonigo PC, Rypens FF, Carteret M, Delezoide AL, Brunelle FO. MR imaging of fetal cerebral anomalies. *Pediatr Radiol* 1998;28: 212 – 222.
- [135]. Glenn OA, Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1604 – 1161.

- [136]. Glenn OA, Barkovich J. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis: part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1807 – 1814.
- [137]. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206: 337.e1 – 5
- [138]. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, Gélot A, Campistol I, Plana J, van Bogaert P, André M, Ponsot G. Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst* 2003;19:471 – 476.19.
- [139]. Moutard ML, Kieffer V, Feingold J, Lewin F, Baron JM, Adamsbaum C, Gélot A, Isapof A, Kieffer F, de Villemeur TB. Isolated corpus callosum agenesis: a ten-year follow-up after prenatal diagnosis (how are the children without corpus callosum at 10 years of age?). *Prenat Diagn* 2012;32: 277 – 283.
- [140]. Hai-chun Zhang, Jie Yang, Zhong-ping Chen, Xiao-yan Ma. Sonographic study of the development of fetal corpus callosum in a Chinese population. *J Clin Ultrasound* 37, 75-77 (2009)
- [141]. Dubiel M. Ultrasonografia dopplerowska w ocenie układu krążenia płodu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą (2000)
- [142]. J.A. Benavides-Serralde, E. Hernández-Andrade, H. Figueroa-Diesel, D. Oros, L.A. Fera, M. Scheier, F. Figueras, E. Gratacós; Reference Values for Doppler Parameters of the Fetal Anterior Cerebral Artery throughout Gestation. *Gynecol Obstet Invest* 1 January 2010; 69 (1): 33–39.
- [143]. <https://fetalmedicinebarcelona.org/calc/>
- [144]. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 233-239 (2013)
- [145]. Rocznik Demograficzny 2023. Główny Urząd Statystyczny

- [146]. Glass, H.C., Shaw, G.M., Ma, C. and Sherr, E.H. (2008), Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: A population-based study†. *Am. J. Med. Genet.*, 146A: 2495-2500.
- [147]. Ozyüncü O, Yazicioğlu A, Turğal M. Antenatal diagnosis and outcome of agenesis of corpus callosum: A retrospective review of 33 cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014 Mar 1;15(1):18-21.
- [148]. Tsai P, Shinar S. Agenesis of the corpus callosum: what to tell expecting parents? *Prenat Diagn.* 2023; 43(12): 1527-1535.
- [149]. Limoges N, Ostrander B, Kennedy A, Woodward PJ, Bollo RJ. Neurological and clinical outcomes in infants and children with a fetal diagnosis of asymmetric ventriculomegaly, interhemispheric cyst, and dysgenesis of the corpus callosum. *J Neurosurg Pediatr.* 2021;29(3):1-5.
- [150]. Scelsa B. Fetal neurology: from prenatal counseling to postnatal follow-up. *Diagnostics.* 2022;12(12):3083.
- [151]. Bart De Keersmaecker, MD; Katrien Jansen, MD, PhD; Michael Aertsen, MD, PhD; Gunner Naulaers, MD, PhD; Luc De Catte, MD, PhD. Outcome of partial agenesis of corpus callosum. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, ISSN: 0002-9378, Vol: 230, Issue: 4, Page: 456.e1-456.e9 (2024)
- [152]. Rodríguez M^aA, Echevarría M, Perdomo L, et al. Prevalence of corpus callosum pathology in an unselected population. Should assessment of the corpus callosum be included in the routine 20 weeks scan? *Prenat Diagn.* 2024; 1-11.
<https://doi.org/10.1002/pd.6510>
- [153]. Chang QX, Zhong M, Yu YH, Xiong L, Chen CH, Chen G, Li SL, Song LL. [Prenatal diagnosis of agenesis of corpus callosum and its relationship with fetal chromosomal abnormalities]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013 Nov;48(11):810-4. Chinese. PMID: 24444555.
- [154]. Ghi, T., Carletti, A., Contro, E., Cera, E., Falco, P., Tagliavini, G., Michelacci, L., Tani, G., Youssef, A., Bonasoni, P., Rizzo, N., Pelusi, G. and Pilu, G. (2010), Prenatal

diagnosis and outcome of partial agenesis and hypoplasia of the corpus callosum.

Ultrasound Obstet Gynecol, 35: 35-41. <https://doi.org/10.1002/uog.7489>

[155]. Volpe P, Paladini D, Resta M, Stanziano A, Salvatore M, Quarantelli M, et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27:509–16.

[156]. Karl K, Esser T, Heling KS, Chaoui R. Cavum septi pellucidi (CSP) ratio: a marker for partial agenesis of the fetal corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Sep;50(3):336-341. doi: 10.1002/uog.17409. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28078790.

[157]. Goldstein, I., Tamir, A., Reece, A.E. and Weiner, Z. (2011), Corpus callosum growth in normal and growth-restricted fetuses. Prenat Diagn, 31: 1115-1119. <https://doi.org/10.1002/pd.2840>

[158]. Tepper R, Leibovitz Z, Garel C, Sukenik-Halevy R. A new method for evaluating short fetal corpus callosum. Prenatal Diagnosis. 2019; 39: 1283–1290. <https://doi.org/10.1002/pd.5598>

[159]. Songül Alemdaroğlu, Şafak Yılmaz Baran, Gülşen Doğan Durdağ, Seda Yüksel Şimşek, Gonca Çoban Şerbetçioğlu, Hakan Kalaycı. Nomogram for second trimester corpus callosum measurements: are nomograms reliable?. Perinatal Journal 2020;28(3):196-201 DOI: 10.2399/prn.20.0283011

[160]. Jou HJ, Shyu MK, Wu SC, Chen SM, Su CH, Hsieh FJ. Ultrasound measurement of the fetal cavum septi pellucidi. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 Dec;12(6):419-21. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12060419.x. PMID: 9918090.

[161]. Arisoy R, Karatas S, Semiz A, Sanlıkan F, Yayla M. Cavum septum pellucidum nomogram during the second trimester of pregnancy. J Obstet Gynaecol. 2022 Oct;42(7):2931-2934. doi: 10.1080/01443615.2022.2114323. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35998260.

[162]. Burak Bayraktar, Cüneyt Eftal Taner. Fetal cavum septum pellucidum nomogram and its relationship with fetal Doppler: a prospective study of a Turkish population.

Journal of Health Sciences and Medicine 6(1):87-92. January 20236(1):87-92.

DOI:10.32322/jhsm.1200856

[163]. Usha D. Nagaraj, Maria A. Calvo-Garcia, and Beth M. Kline-Fath. Abnormalities Associated With the Cavum Septi Pellucidi on Fetal MRI: What Radiologists Need to Know. *American Journal of Roentgenology*. Volume 210, Issue 5.

[164]. Knipe H, Jones J, Fortin F, et al. Absent septum pellucidum. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 02 Jun 2024) <https://doi.org/10.53347/rID-39731>

[165]. Malinger, G., Lev, D., Oren, M. and Lerman-Sagie, T. (2012), Non-visualization of the cavum septi pellucidi is not synonymous with agenesis of the corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40: 165-170. <https://doi.org/10.1002/uog.11206>

[166]. De Keersmaecker B, Pottel H, Naulaers G, De Catte L. Sonographic Development of the Pericallosal Vascularization in the First and Early Second Trimester of Pregnancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018 Mar;39(3):589-596. doi: 10.3174/ajnr.A5562. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29472298; PMCID: PMC7655331.

[167]. Vasciaveo L, Rizzo G, Khalil A, et al. Assessment of pericallosal artery at 11–14 weeks of gestation: Cohort study and meta-analysis. *J Clin Ultrasound*. 2022; 50(7): 984-988. doi:10.1002/jcu.23191

[168]. L. Díaz-Guerrero, G. Giugni-Chalbaud, A. Sosa-Olavarria; Assessment of Pericallosal Arteries by Color Doppler Ultrasonography at 11-14 Weeks: An Early Marker of Fetal Corpus Callosum Development in Normal Fetuses and Agenesis in Cases with Chromosomal Anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1 August 2013; 34 (2): 85–89. <https://doi.org/10.1159/000351657>

[169]. Rakic P, Yakovlev P. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol* 1968;132:45–72 10.1002/cne.901320103

[170]. Dubiel M, Gunnarsson GO, Gudmundsson S. Blood redistribution in the fetal brain during chronic hypoxia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(2):117-121. doi:10.1046/j.1469-0705.2002.00758.

- [171]. Lanna, M., Scelsa, B., Cutillo, G., Amendolara, M., Doneda, C., Balestrieri, M., Faiola, S., Casati, D., Spaccini, L. and Cetin, I. (2022), Long-term outcome of consecutive case series of congenital isolated agenesis of corpus callosum. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 60: 494-498. <https://doi.org/10.1002/uog.24898>
- [172]. Jańczewska I, Preis-Orlikowska J, Domżalska-Popadiuk I, Preis K, Jańczewska A. Children with corpus callosum anomalies: clinical characteristics and developmental outcomes. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(3):269-281. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0026. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078131.
- [173]. Velisavljev-Filipović G. [Agenesis of the corpus callosum in a premature infant associated with Langdon-Down syndrome]. *Med Pregl*. 2005 Nov-Dec;58(11-12):587-91. Serbian. doi: 10.2298/mpns0512587v. PMID: 16673864.
- [174]. Elisa Ballardini, Pietro Marino, Elisa Maietti, Gianni Astolfi, Amanda J. Neville, Prevalence and associated factors for agenesis of corpus callosum in Emilia Romagna (1981–2015), *European Journal of Medical Genetics*, Volume 61, Issue 9, 2018, Pages 524-530, ISSN 1769-7212, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.06.004>.
- [175]. Byrd SE, Radkowski MA, Flannery A, McLone DG. The clinical and radiological evaluation of absence of the corpus callosum. *Eur J Radiol*. 1990 Jan-Feb;10(1):65-73. doi: 10.1016/0720-048x(90)90091-o. PMID: 1690128.

12.Spis Tabel:

Tabela 1 Zespoły genetyczne związane z agenezją ciała modelowatego	21
Tabela 2 Pośrednie markery ultrasonograficzne agenezji ciała modelowatego	29
Tabela 3 . Statystyki opisowe badanej grupy	46
Tabela 4 Statystyki opisowe dotyczące powikłań ciąży	47
Tabela 5 Charakterystyka grupy kontrolnej i patologicznej pod względem długości ciała modelowatego	48
Tabela 6 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem wymiarów czaszki płodu	49
Tabela 7 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów jamy przegrody przezroczystej (CSP)	50
Tabela 8 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów tętnicy okołospoidłowej oraz parametrów USG Doppler naczyń płodu	51
Tabela 9 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem odchyłeń w USG płodu	52
Tabela 10 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem parametrów noworodka	54
Tabela 11 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem badania przedmiotowego noworodka i wyniku USG mózgowia noworodka	55
Tabela 12 Charakterystyka porównawcza grupy badanej: patologia CC i grupy kontrolnej pod względem USG mózgowia noworodka	55

13.Spis Rycin:

Ryc. 1 Obraz USG 2D ciała modelowatego w projekcji strzałkowej.....	25
Ryc. 2 Obraz USG 2D kolorowego dopplera tętnicy okołospoidłowej.	26
Ryc. 3 Obraz USG 3D ciała modelowatego w zrekonstruowanej projekcji strzałkowej.	27
Ryc. 4 Obraz USG 2D, przekrój poprzeczny na wysokości wymiaru dwuciemieniowego główki płodu – poszerzenie rogów tylnych komór bocznych mózgu objaw kropli tzy – agenezja ciała modelowatego.....	30
Ryc. 5 Obraz USG 2D kolorowego dopplera – brak tętnicy okołospoidłowej.....	31
Ryc. 6 Obraz USG 2D przekrój strzałkowy przez OUN płodu – całkowita agenezja ciała modelowatego	32
Ryc. 7 Obraz USG 2D przekrój poprzeczny na wysokości wymiaru dwuciemieniowego główki płodu nieprawidłowy obraz jamy przegrody przezroczystej (RATIO <1,5) – częściowa agenezja ciała modelowatego.....	33
Ryc. 8 Przekrój wieńcowy przez rogi przednie komór bocznych oraz jamę przegrody przezroczystej (CSP), ciało modelowate widoczne powyżej CSP.	41

14. Zgoda Komisji Bioetycznej

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy

KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 267/2020

Bydgoszcz, 26.05.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **26.05.2020 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

lek. Wojciech Knypiński

Klinika Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **lek. Wojciech Knypiński, prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel, dr hab. n. med. Iwona Sadowska-Krawczyńska, prof. UMK, lek. Anna Iwanicka-Piotrowska, dr n. med. Szymon Bednarek,**

w sprawie badania:

„Analiza obecności lub braku ciała modelowego u płodu ludzkiego wykonywana podczas rutynowego badania ultrasonograficznego w ciąży pojedynczej pomiędzy 22 a 34 tygodniem ciąży w populacji kobiet ciężarnych z ciążą niepowiklaną wadami anatomicznymi i genetycznymi z województwa Kujawsko-Pomorskiego.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania tajnego Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu ;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; adres zamieszkania lub PESEL lub nr historii choroby pacjenta (L.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwudziestu lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (26.05.2020 r.) do końca 2022 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

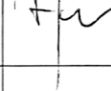
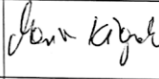
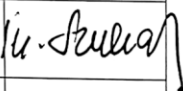
Otrzymuje:

lek. Wojciech Knypiński

Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 26.05.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Żygas	Z – ca przewodniczącego <i>prawniczka</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatra, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>położnictwo, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlak-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopocka, prof. UMK	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawniczka</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	