

**DOTTORATO DI RICERCA IN**

**SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI SERVIZI: PROGETTO N.1 –  
MEDICINA MATERNO INFANTILE E DELL'ETA' EVOLUTIVA  
E FISIOPATOLOGIA DELLO SVILUPPO SESSUALE**

**Ciclo XXV**

**Settore Concorsuale di afferenza: 06/H1**

**Settore Scientifico disciplinare: MED/40**

**Il ruolo dell'ecografia prenatale nella diagnosi precoce  
delle anomalie fetali della fossa cranica posteriore**

**Presentata da: Dr.ssa Elena Contro**

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Nicola Rizzo**

**Relatore**

**Prof. Gianluigi Pilu**

**Esame finale anno 2013**

## *INDICE*

1.	Introduzione.....	<i>pag. 3</i>
2.	Materiale e metodi.....	<i>pag. 7</i>
3.	Risultati.....	<i>pag. 9</i>
4.	Discussione.....	<i>pag. 10</i>
5.	Tabelle e illustrazioni.....	<i>pag. 14</i>
6.	Bibliografia.....	<i>pag. 20</i>

## **1. INTRODUZIONE**

Da alcuni decenni ormai l'ecografia prenatale è disponibile su larga scala, a costi contenuti, e supporta la gestione ostetrica permettendo un'individuazione precoce di molte delle anomalie strutturali del feto. L'encefalo fetale tuttavia completa il suo sviluppo molto tardivamente, e raggiunge la complessità che contraddistingue la nostra specie solo dopo la nascita. Può risultare pertanto estremamente difficile, anche in mani esperte, riconoscere e distinguere ecograficamente alcune alterazioni anatomiche cerebrali in epoche gestazionali precoci. La fossa cranica posteriore è esplorabile in epoca prenatale. Gli elementi che normalmente vengono valutati nel secondo trimestre, in occasione dell'ecografia morfologica standard, sono il diametro trasverso del cervelletto e la cisterna magna, entrambi visibili in una scansione assiale obliqua verso il basso posteriormente (figura 1). Con un esame più dettagliato, in cui si aggiungono ai piani assiali quelli sagittali, è possibile valutare anche il tronco cerebrale, il quarto ventricolo, il verme cerebellare e l'inserzione del tentorio sull'occipite a livello della torculare di Erofilo (figura 2).

Nel primo trimestre di gravidanza, il quarto ventricolo è sempre aperto e il cervelletto è ancora piccolo e rudimentale. Nelle settimane seguenti, il verme e gli emisferi cerebellari crescono posteriormente ed inferiormente, fino ad inglobare il quarto ventricolo chiudendolo posteriormente. In che momento esatto della gestazione questo accada esattamente, è ancora materia di dibattito, ma a 20 settimane il quarto ventricolo è normalmente già chiuso.

Le anomalie cistiche della fossa cranica posteriore comprendono un insieme eterogeneo di condizioni, che hanno aspetti ecografici simili, ma che differiscono molto come prognosi per il feto. Esse sono probabilmente diverse manifestazioni fenotipiche di uno stesso spettro di alterazioni neurostrutturali (il cosiddetto 'Dandy-Walker continuum'), che portano ad una non completa chiusura posteriore del quarto ventricolo<sup>1</sup>. In alcuni casi, una piccola espansione a dito di guanto del quarto ventricolo protrude nella cisterna magna, la cosiddetta tasca di Blake. Questo spazio a volte è disteso per la presenza di una raccolta di liquido al suo interno, si forma allora una cisti della tasca di Blake<sup>1</sup>. Questa è una condizione benigna, che spesso scompare nel corso della gravidanza e che, se isolata, si associa raramente a esiti neurologici avversi<sup>2</sup>. All'altro estremo dello spettro si trovano invece la malformazione di Dandy-Walker e l'ipoplasia del verme cerebellare, che sono condizioni di profonda distorsione anatomica, che condividono un iposviluppo del verme cerebellare e che si associano ad un alto rischio di complicanze neurologiche<sup>2,3</sup>. Ecograficamente, in tutte e tre queste condizioni il quarto ventricolo è aperto posteriormente, a causa di una sovrarotazione del verme cerebellare sul tronco cerebrale. Nella cisti della tasca di Blake tuttavia, il verme cerebellare è intatto e il tentorio è normalmente inserito, con cisterna magna non ingrandita (figura 3a). Nell'ipoplasia del verme cerebellare (precedentemente conosciuta come *Dandy-Walker variant*) il verme cerebellare è invece ipoplasico, ma il tentorio è normalmente inserito e la cisterna magna non è ingrandita (figura 3b). Nella malformazione di Dandy-Walker infine, il verme cerebellare è ipoplasico, l'inserzione del tentorio è dislocata verso l'alto e la cisterna magna è notevolmente ingrandita (figura 3c).

Nonostante queste distinzioni, le anomalie cistiche della fossa cranica posteriore sono di difficile inquadramento diagnostico, spesso infatti i diversi quadri scivolano l'uno nell'altro, modificano il loro aspetto nel corso della gestazione ed hanno complessivamente un *outcome* neurologico poco prevedibile. Diversi sistemi di classificazione sono stati proposti, ma in generale l'elemento più importante per predire l'esito della gravidanza sembra essere l'integrità del verme cerebellare<sup>1,4-7</sup>. Sono disponibili molti lavori in letteratura per valutare la biometria del verme cerebellare, con nomogrammi di riferimento per le diverse epoche gestazionali<sup>8-10</sup>. Inoltre, è stato osservato che a 20 settimane la porzione di verme visibile inferiormente rispetto alla scissura primaria dovrebbe essere circa doppia rispetto alla porzione visibile superiormente<sup>11</sup>. Altri due aspetti ecografici importanti per la diagnosi differenziale delle anomalie cistiche della fossa cranica posteriore sembrano essere il grado di sovrarotazione del verme cerebellare sul tronco cerebrale e il livello dell'inserzione del tentorio sull'osso occipitale. Recentemente abbiamo proposto<sup>12,13</sup> l'utilizzo di due angoli sul piano sagittale per valutare oggettivamente ed in modo riproducibile questi due aspetti: il *brainstem-vermis angle (BV angle)* e il *brainstem-tentorium angle (BT angle)* (figura 4). La riproducibilità intra- e interoperatore per la misurazione di questi angoli sul piano sagittale ottenuto con tecnica tridimensionale multiplanare è risultata molto buona in una casistica di feti normali a 20-21 settimane<sup>12</sup>. La tecnica multiplanare è un'applicazione dell'ecografia tridimensionale che permette di ricostruire il piano sagittale e coronale, partendo da una semplice scansione assiale della testa fetale (figura 5). L'impiego di questa metodica, oltre a rendere tecnicamente meno difficoltosa l'acquisizione del piano sagittale,

migliora molto la riproducibilità della misurazione, poiché consente un corretto allineamento del volume. In particolare, permette all'operatore di verificare che la scansione sia esattamente sul piano sagittale mediano, e di correggere un eventuale asinclitismo della testa fetale, spesso presente. Inoltre, l'elaborazione del volume (allineamento, ingrandimento, miglioramento della qualità dell'immagine e misurazione degli angoli) può essere effettuata *offline*, senza che la paziente sia presente, e può essere ripetuta da più operatori in tempi diversi.

In un lavoro successivo<sup>13</sup> abbiamo utilizzato il *BV angle* ed il *BT angle* in un'analisi retrospettiva dei casi di anomalie cistiche della fossa cranica posteriore osservati in due centri di terzo livello in un periodo di 10 anni. Il *BT angle* è risultato significativamente più ampio nei casi anormali rispetto ai controlli, ma con un certo grado di sovrapposizione tra le diverse patologie (figura 6). Ciò è probabilmente dovuto alla difficoltà incontrata nel visualizzare con chiarezza l'inserzione del tentorio cerebellare sull'occipite fetale, soprattutto nei casi più datati. Anche il *BV angle* è risultato significativamente più ampio nei casi patologici rispetto ai controlli, aumentando progressivamente dalle forme più lievi alle più severe (figura 6). In particolare, il *BV angle* è risultato  $< 30^\circ$  in tutti i feti con cisti della tasca di Blake e  $> 45^\circ$  in tutti i feti con malformazione di Dandy-Walker<sup>13</sup>. Il *BV angle* si è quindi dimostrato molto utile per differenziare in modo puntuale le diverse anomalie cistiche della fossa cranica posteriore nel secondo trimestre di gravidanza.

Lo scopo del presente studio è valutare se il *BV angle* può essere utile anche in epoche gestazionali più precoci per riconoscere e differenziare le anomalie

cistiche della fossa cranica posteriore. Fino ad ora infatti, è stata convinzione comune che il cervelletto non fosse valutabile ecograficamente prima di 18 settimane, a causa della rotazione tardiva del verme cerebellare sul tronco cerebrale, che porterebbe il quarto ventricolo a chiudersi solo dopo quest'epoca<sup>7</sup>. Tuttavia negli ultimi anni la comunità scientifica internazionale ha rivolto molta attenzione al tentativo di anticipare progressivamente in gravidanza la diagnosi delle anomalie strutturali fetali. Ciò è divenuto progressivamente possibile anche grazie all'evoluzione tecnologica, che ha permesso di ottenere immagini sempre migliori, ad epoche gestazionali sempre più precoci. I vantaggi di una diagnosi più tempestiva sono chiari. Infatti, anche se la conferma di una patologia cistica della fossa cranica posteriore andrebbe ricercata comunque a 20 settimane, poter individuare già a 16 settimane, ovvero in occasione dell'ecografia morfologica precoce, una sospetta patologia del cervelletto, permetterebbe di preparare i genitori alla possibilità di una anomalia nel loro bambino e di ottimizzare al meglio i tempi di gestione, spesso molto ristretti, di queste gravidanze.

## **2. MATERIALE E METODI**

Questo è stato uno studio prospettico multicentrico osservazionale. Lo studio è stato condotto in due centri di terzo livello tra novembre 2009 e marzo 2011.

La popolazione dello studio era costituita da donne non selezionate che si sono sottoposte ad ecografia tra 16 e 18 settimane in occasione dell'esecuzione di amniocentesi per diverse indicazioni. Sono stati esclusi i casi con gravidanza

gemellare e patologie fetali note. Sono stati acquisiti volumi tridimensionali della testa fetale con ecografia transaddominale. E' stato utilizzato un ecografo dotato di sonda volumetrica multifrequenza (*Voluson 730 Expert GE Healthcare, Milan Italy*). Come precedentemente descritto<sup>12</sup>, il piano di partenza per l'acquisizione del volume è stato quello assiale standard per la misurazione del diametro trasverso del cervelletto, ma leggermente più obliquo, in modo da evitare il cono d'ombra creato dall'osso temporale sulla fossa cranica posteriore. L'acquisizione del volume è stata effettuata con qualità massima ed angolo di insonazione di 50°. I volumi così ottenuti sono stati in un secondo tempo rielaborati ed esaminati da tre diversi operatori di simile esperienza, ciascuno all'oscuro dell'esito della gravidanza e delle valutazioni degli altri operatori, utilizzando il *Software 4DView* versione 9.0 (*GE Healthcare, Milan Italy*) con l'ausilio della tecnologia VCI (*Volume Contrast Imaging*). Il piano sagittale mediano dell'encefalo fetale ottenuto sul piano C all'esame multiplanare è stato opportunamente ingrandito ed allineato, posizionando il *dot* sulla linea mediana nel piano coronale (piano B), a livello del tentorio. Il *BV angle* è stato individuato come l'angolo formato tra una linea tangente il margine dorsale del tronco cerebrale e una linea tangente il margine ventrale del verme cerebellare (figura 7). Ogni angolo è stato misurato due volte da ciascun operatore. Come valore del *BV angle* per ciascun caso, è stata considerata una media tra le diverse misurazioni di ogni operatore e poi una media tra le misurazioni dei tre operatori. I casi con *BV angle* >20° e con quarto ventricolo aperto nelle scansioni assiali sono stati annotati.



Il *follow-up* postatale è stato ottenuto per ogni singolo caso attraverso l'analisi delle lettere di dimissione e delle cartelle cliniche. In caso di dati mancanti, sono stati contattati i genitori, i medici di base ed i medici ostetrici coinvolti nella gestione della gravidanza.

L'analisi statistica è stata effettuata attraverso il calcolo della media e della deviazione standard, i diversi gruppi sono stati confrontati utilizzando il test U-Mann Whitney (*SPSS version 12*). Una probabilità statistica  $<0.05$  è stata considerata significativa.

Il parere del comitato etico locale non è stato richiesto, in considerazione della natura osservazionale dello studio.

### **3. RISULTATI**

Nel periodo di studio sono stati acquisiti 150 volumi a un'epoca gestazionale media di 16 settimane. A causa di una scarsa qualità delle immagini, 49 casi sono stati esclusi, con una popolazione finale di 101 casi. Di questi, 6 (5.9%) hanno ricevuto a 20-22 settimane una diagnosi di malformazione di Dandy-Walker e 2 (1.9%) di cisti della tasca di Blake, gli altri erano normali. La diagnosi è stata confermata in tutti i casi al *follow-up* postnatale. In tutti i feti con anomalie cistiche della fossa cranica posteriore, il *BV angle* a 16 settimane è risultato significativamente più ampio rispetto ai controlli ( $57.3 \pm 23.0^\circ$  versus  $9.4 \pm 7.7^\circ$ , U-Mann Whitney test  $p < 0.000005$ ). Il *BV angle* a 16-18 settimane è risultato  $>20^\circ$  ( $40.7 \pm 22.6^\circ$ ) in 17 feti, tra cui tutti i casi con malformazione di Dandy-Walker e con cisti della tasca di Blake. Nel 90.3% dei feti normali il *BV*

*angle* era  $<20^\circ$  e il quarto ventricolo era chiuso nei piani assiali (figura 8). In tutti i casi con cisti della tasca di Blake, il BV *angle* era  $>20^\circ$  ma  $<30^\circ$  ( $25.2 \pm 2.4^\circ$ ) ed il quarto ventricolo appariva aperto posteriormente solo usando una scansione assiale non convenzionale, più angolata verso il basso posteriormente (figura 9). In tutti i casi con malformazione di Dandy-Walker, il BV *angle* era  $>45^\circ$  ( $67.9 \pm 13.9^\circ$ ) e il quarto ventricolo era ampiamente aperto anche nella scansione assiale standard per la misura del diametro trasverso del cervelletto (figura 10). I risultati sono riassunti nelle tabelle 1 e 2.

#### **4. DISCUSSIONE**

Questo studio ha dimostrato che la diagnosi ecografica prenatale delle anomalie cistiche della fossa cranica posteriore è possibile già a 16 settimane.

Fino ad ora, tale diagnosi non è mai stata proposta prima di 20 settimane, a causa del presunto sviluppo tardivo del verme cerebellare con chiusura tardiva del quarto ventricolo<sup>7</sup>. La nostra esperienza suggerisce invece che il quarto ventricolo è chiuso nei piani assiali nella maggior parte dei feti a 16 settimane, testimoniando che il verme cerebellare è già completo a quest'epoca di gestazione. In un 10% circa di casi, può essere dimostrata un'apertura posteriore del quarto ventricolo nei piani assiali, ma solo utilizzando una scansione non convenzionale. Un'apertura evidente nel piano assiale standard è dimostrabile solo nei feti con malformazione di Dandy-Walker. Quando i piani assiali non sono sufficientemente dirimenti, la misurazione del *BV angle* sul piano sagittale si è dimostrata utile per individuare con chiarezza, già ad un'epoca gestazionale così precoce, i feti con anomalie cistiche della fossa

cranica posteriore, e per distinguere i casi con malformazione di Dandy-Walker da quelli con cisti della tasca di Blake. In particolare, nella nostra casistica il *BV angle* era  $<20^\circ$  nella maggior parte dei feti normali,  $>20^\circ$  ma  $<30^\circ$  in quelli con cisti della tasca di Blake, sempre  $>45^\circ$  nei casi con malformazione di Dandy-Walker. Questi risultati sono sorprendentemente simili a quanto osservato a 20 settimane in una nostra precedente esperienza<sup>13</sup>.

Nonostante diversi lavori siano stati pubblicati in passato sulla diagnosi prenatale delle anomalie cistiche della fossa cranica posteriore fetale, non solo mediante l'utilizzo dell'ecografia<sup>14-19</sup>, ma anche della risonanza magnetica<sup>20-21</sup>, emerge chiaramente dall'analisi della letteratura che non esiste un metodo standardizzato accettato universalmente per la valutazione di questa regione anatomica, e che la possibilità di poter discernere tra i casi più e meno gravi viene affidata in gran parte all'esperienza dell'operatore. I precedenti tentativi di oggettivare con misure quantitative l'esame ecografico della fossa cranica posteriore si sono concentrati più sulla biometria del verme cerebellare<sup>8-11</sup>, che sul grado di sovrarotazione di quest'ultimo sul tronco cerebrale. Uno studio<sup>13</sup> ha valutato l'utilizzo di diversi angoli (*tentoro-vermian angle*, *tentoro-clivus angle* e *clivo-vermian angle*) per caratterizzare la sovrarotazione del verme cerebellare e l'inserzione del tentorio. Tuttavia le strutture prese come riferimento in questo lavoro per tracciare tali angoli sono esse stesse distorte in caso di anomalie cistiche della fossa cranica posteriore, e risultano pertanto poco affidabili. Il *BV angle* viene invece tracciato considerando il tronco cerebrale come repere anatomico fisso per quantificare il grado di sovrarotazione del verme cerebellare (*brainstem-vermis angle*). Il tronco

cerebrale non viene infatti modificato in caso di patologia cistica della fossa cranica posteriore. Un altro limite dei precedenti lavori è che in molti casi non è stata adottata la tecnologia tridimensionale. Questa consente di ottenere una migliore qualità delle immagini, grazie all'elaborazione *post processing* del volume, rende più riproducibili le misurazioni, grazie ad un corretto allineamento del volume nei diversi piani dello spazio, e permette un'elaborazione *offline* del volume, ideale quando la stessa valutazione deve essere effettuata da diversi operatori.

Alcune limitazioni vanno considerate nel presente studio. In primo luogo la casistica non è ampia, a causa della rarità di questi quadri malformativi, sebbene l'incidenza della malformazione di Dandy-Walker sia piuttosto alta nella popolazione esaminata prospetticamente. Questo è dovuto principalmente al fatto che le pazienti sono state reclutate in due centri di terzo livello, dove vengono riferite molte donne ad alto rischio. Inoltre, quasi un terzo dei volumi inizialmente acquisiti sono stati successivamente scartati per una scarsa qualità delle immagini. Questo è avvenuto principalmente nei casi con elevato Body Mass Index materno, infatti l'encefalo fetale a 16 settimane è una struttura molto piccola e per misurare il *BV angle* è necessario ottenere immagini con una buona risoluzione. Questa metodica non è pertanto applicabile a tutti i casi, almeno utilizzando l'approccio transaddominale. Infine, la riproducibilità della misurazione del *BV angle* non è stata testata a 16 settimane, ma solo a 20 settimane, come precedentemente illustrato<sup>12</sup>.

In conclusione, la nostra esperienza ha dimostrato che nel 90% dei casi il quarto ventricolo è chiuso già a 16 settimane. Se questi dati verranno confermati su

casistiche più ampie, la teoria secondo la quale la rotazione del verme cerebellare sarebbe un evento tardivo, che non avverrebbe prima di 19-20 settimane, potrebbe essere messa in discussione. La presenza di un quarto ventricolo aperto a 16 settimane, rilevabile già nei piani assiali, non sarebbe pertanto un reperto normale e andrebbe considerata con sospetto. La misurazione del *BV angle* sul piano sagittale è molto utile nei casi dubbi per distinguere le forme benigne rispetto alle forme più severe. In particolare, il rilievo di un *BV angle*  $<20^\circ$  è un dato rassicurante, mentre il rilievo di un *BV angle*  $>45^\circ$  è fortemente suggestivo per la malformazione di Dandy-Walker. Una conferma diagnostica a 20 settimane è comunque necessaria prima di decidere come gestire la gravidanza.

## 5. TABELLE E ILLUSTRAZIONI

Tabella 1. Brainstem-vermis angle (BV angle) a 16 settimane (epoca gestazionale media) nei casi normali e con anomalie cistiche della fossa cranica posteriore.

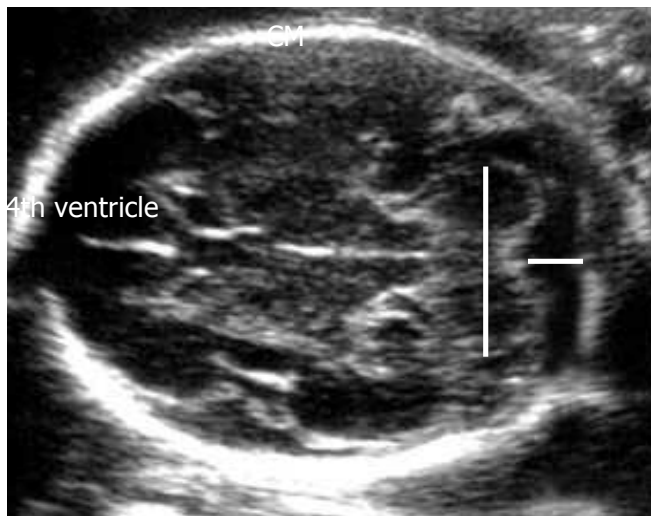
<b>Casi</b>	<b>N</b>	<b>Media BV (°)</b>	<b>DS BV (°)</b>	<b>Range BV (°)</b>
<i>Normali tot</i>	93	9.44	7.78	0-36.97
<i>Normali con BV &gt; 20°</i>	9	26.04	6.28	20.16-36.97
<i>Anormali tot</i>	8	57.31	23.05	23.5-87.5
<i>BPC</i>	2	25.25	2.47	23.5-27
<i>DWM</i>	6	67.99	13.96	47-87.5

*BV = BV angle; BPC = cisti della tasca di Blake; DWM = malformazione di Dandy Walker; N = numero; DS = deviazione standard.*

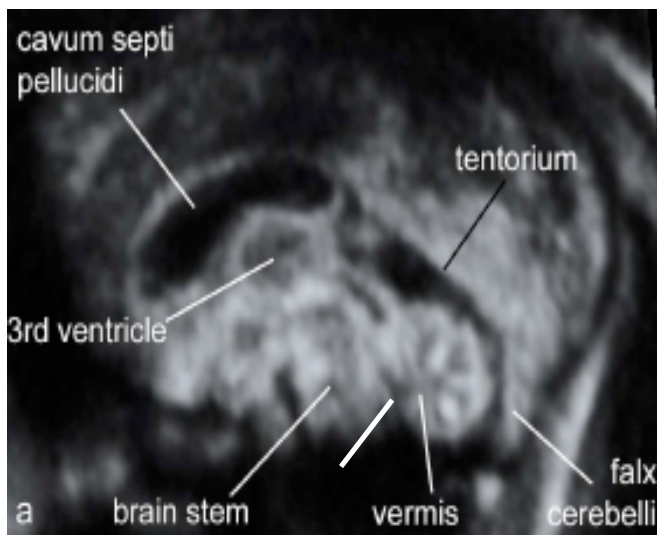
Tabella 2. Confronto del brainstem-vermis angle (BV angle) tra i casi normali e con anomalie cistiche della fossa cranica posteriore.

<b>Casi confrontati</b>	<b>P value*</b>
<i>Normali tot vs anormali tot</i>	<0.000005
<i>Normali tot vs BPC</i>	<0.05
<i>Normali con BV &gt; 20° vs BPC</i>	ns
<i>Normali vs DWM</i>	<0.00005
<i>BPC vs DWM</i>	<0.05

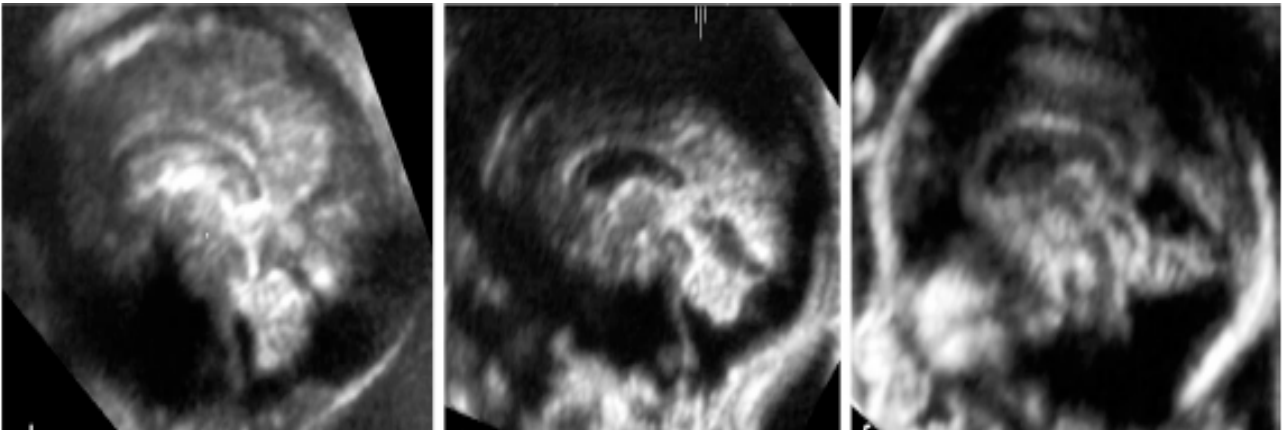
*BV = BV angle; BPC = cisti della tasca di Blake; DWM = malformazione di Dandy Walker; ns = non significativo; \*U-Mann Whitney test*



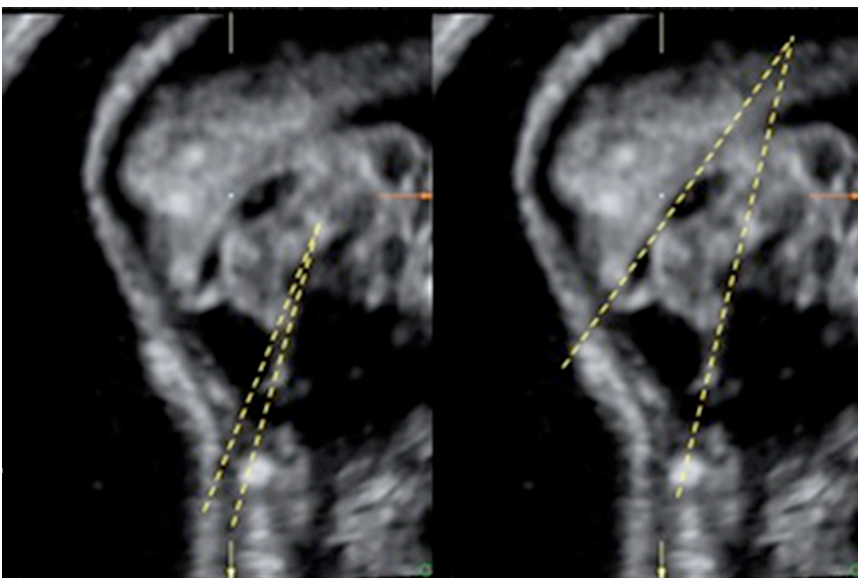
*Figura 1. Scansione assiale standard per la valutazione del diametro transcerebellare (TCD) e della cisterna magna (CM) in un feto normale a 21 settimane.*



*Figura 2. Scansione sagittale per la valutazione avanzata della fossa cranica posteriore in un feto normale a 21 settimane.*

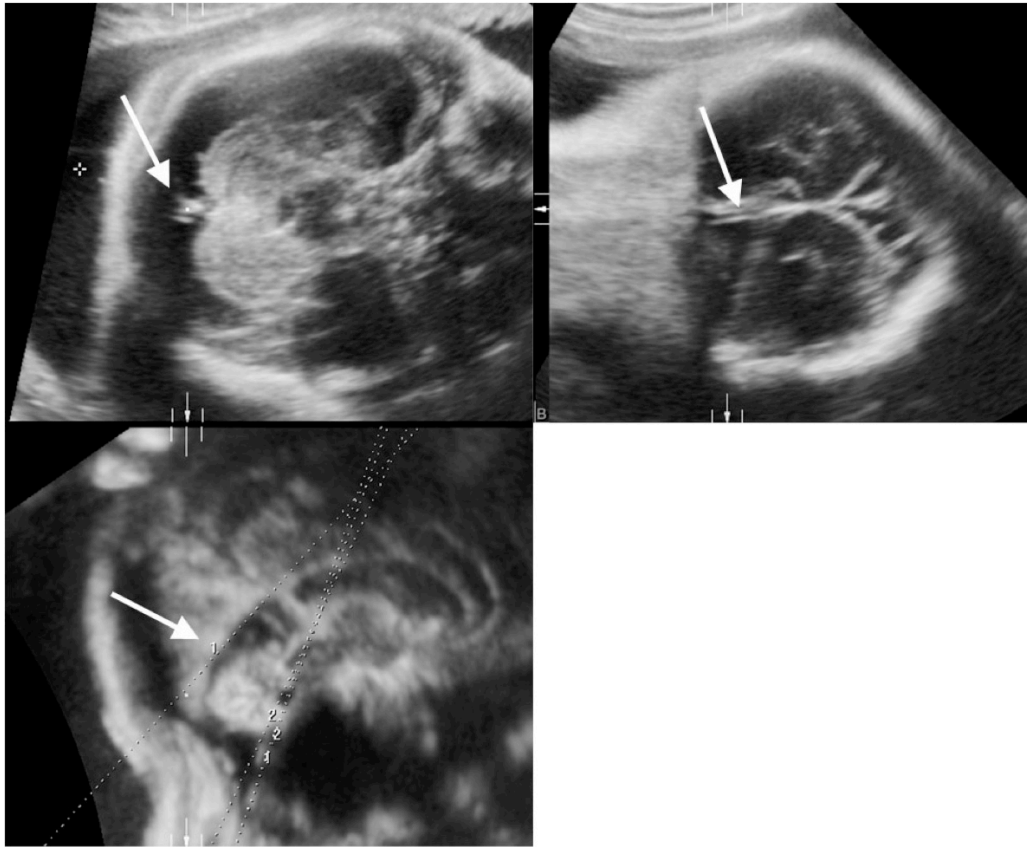


*Figura 3. Piano sagittale mediano a 20 settimane in un feto con cisti della tasca di Blake (a), ipoplasia del verme cerebellare (b) e malformazione di Dandy Walker (c).*

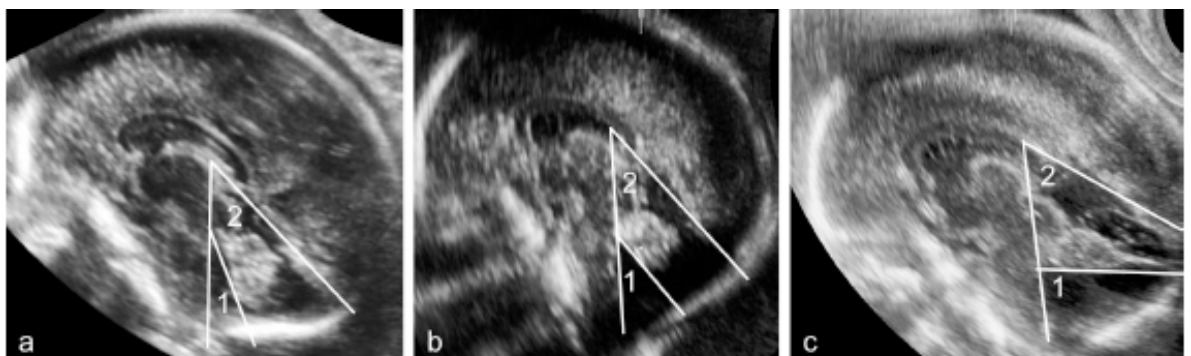


*Figura 4. Misura del BV angle (a sinistra) e del BT angle (a destra) in un feto normale a 20 settimane.*

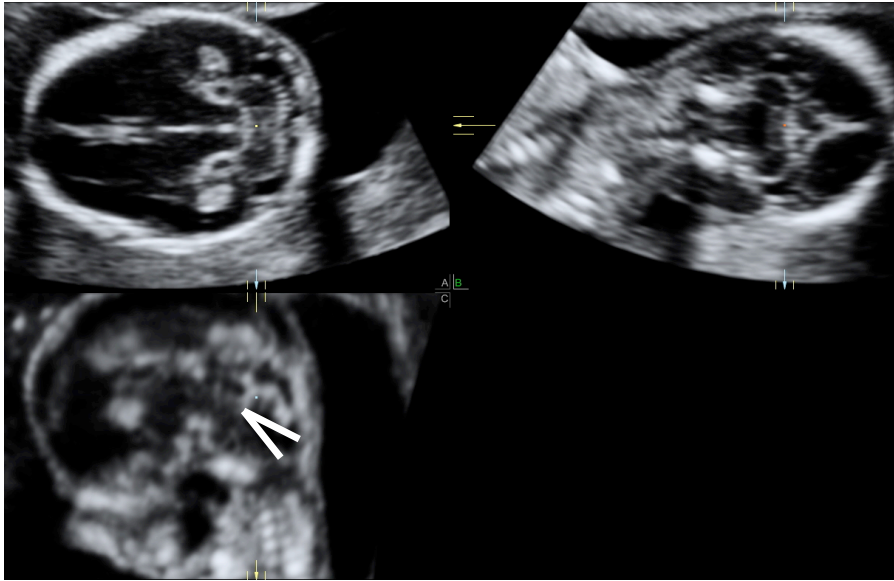




*Figura 5. Tecnica tridimensionale multiplanare per la misura sul piano sagittale del BT angle (1) e del BV angle (2) in un feto normale a 20 settimane.*



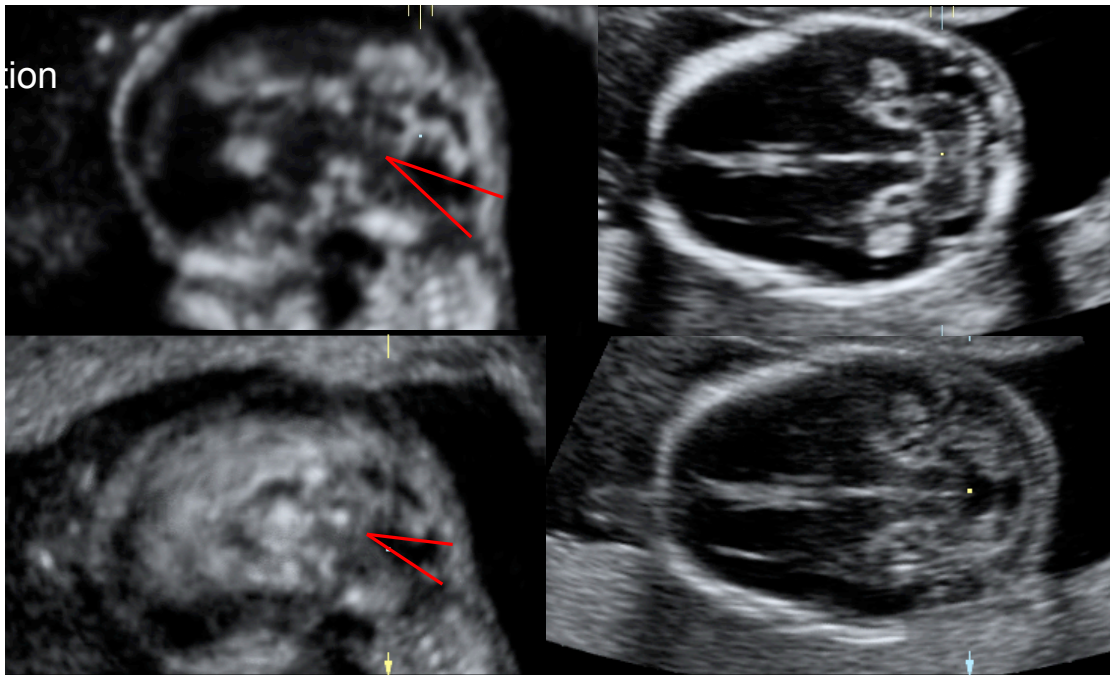
*Figura 6. Misura del BV angle (1) e del BT angle (2) a 20 settimane in un feto con cisti della tasca di Blake (a), ipoplasia del verme cerebellare (b) e malformazione di Dandy-Walker (c).*



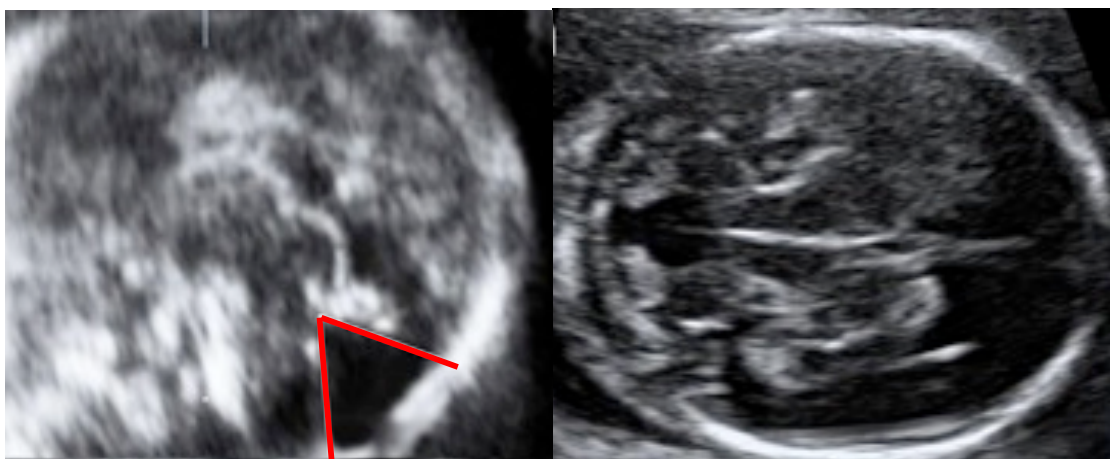
*Figura 7. Misura del BV angle in un feto normale a 16 settimane sul piano sagittale ottenuto con tecnica tridimensionale multiplanare.*



*Figura 8. Feto normale a 16 settimane: il BV angle è  $<20^\circ$  sul piano sagittale; il IV ventricolo è chiuso sul piano assiale.*



*Figura 9. Feto con cisti della tasca di Blake a 16 settimane: il BV angle è  $>20^\circ$  ma  $<30^\circ$  sul piano sagittale; il IV ventricolo è chiuso sul piano assiale standard ma aperto usando una scansione assiale non convenzionale.*



*Figura 10. Feto con malformazione di Dandy Walker a 16 settimane: il BV angle è  $>45^\circ$  sul piano sagittale; il IV ventricolo è aperto sul piano assiale standard.*

## **7. BIBLIOGRAFIA**

1. Robinson AJ, Goldstein R. The cisterna magna septa: vestigial remnants of Blake's pouch and a potential new marker for normal development of the rhombencephalon. *J Ultrasound Med.* 2007;26(1):83-95.
2. Gandolfi Colleoni G, Contro E, Carletti A, Ghi T, Campobasso G, Rembouskos G, Volpe G, Pilu G, Volpe P. Prenatal diagnosis and outcome of fetal posterior fossa fluid collections. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):625-31.
3. Bolduc ME, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(4):256-67.
4. Barkovich AJ, Millen KJ, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations. *Brain.* 2009;132(Pt 12):3199-230.
5. Guibaud L, des Portes V. Plea for an anatomical approach to abnormalities of the posterior fossa in prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):477-81.
6. Paladini D, Quarantelli M, Pastore G, Sorrentino M, Sglavo G, Nappi C. Abnormal or delayed development of the posterior membranous area of the brain: anatomy, ultrasound diagnosis, natural history and outcome of Blake's pouch cyst in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(3):279-87.
7. Zalel Y, Gilboa Y, Gabis L, Ben-Sira L, Hoffman C, Wiener Y, Achiron R. Rotation of the vermis as a cause of enlarged cisterna magna on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):490-3.

8. Achiron R, Kivilevitch Z, Lipitz S, Gamzu R, Almog B, Zalel Y. Development of the human fetal pons: in utero ultrasonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(5):506-10.
9. Ginath S, Lerman-Sagie T, Haratz Krajden K, Lev D, Cohen-Sacher B, Bar J, Malinger G. The Fetal vermis, pons and brainstem: normal longitudinal development as shown by dedicated neurosonography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Jan 13. [Epub ahead of print].
10. Kapur RP, Mahony BS, Finch L, Siebert JR. Normal and abnormal anatomy of the cerebellar vermis in midgestational human fetuses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(8):700-9.
11. Malinger G, Ginath S, Lerman-Sagie T, Waternberg N, Lev D, Glezerman M. The fetal cerebellar vermis: normal development as shown by transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn.* 2001;21(8):687-92.
12. Ghi T, Contro E, De Musso F, Farina A, Conturso R, Bonasoni P, Salsi G, Youssef A, Rizzo N, Pilu G. Normal morphometry of fetal posterior fossa at midtrimester: brainstem-tentorium angle and brainstem-vermis angle. *Prenat Diagn.* 2012;32(5):440-3.
13. Volpe P, Contro E, De Musso F, Ghi T, Farina A, Tempesta A, Volpe G, Rizzo N, Pilu G. Brainstem-vermis and brainstem-tentorium angles allow accurate categorization of fetal upward rotation of cerebellar vermis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(6):632-5.
14. Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. The fetal cerebellum. Pitfalls in diagnosis and management. *Prenat Diagn.* 2009;29(4):372-80.

15. Pilu G, Visentin A, Valeri B. The Dandy-Walker complex and fetal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(2):115-7.
16. Harper T, Fordham LA, Wolfe HM. The fetal dandy walker complex: associated anomalies, perinatal outcome and postnatal imaging. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):277-81.
17. Ulm B, Ulm MR, Deutinger J, Bernaschek G. Dandy-Walker malformation diagnosed before 21 weeks of gestation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(3):167-70.
18. Forzano F, Mansour S, Ierullo A, Homfray T, Thilaganathan B. Posterior fossa malformation in fetuses: a report of 56 further cases and a review of the literature. *Prenat Diagn.* 2007;27(6):495-501.
19. Paladini D, Volpe P. Posterior fossa and vermian morphometry in the characterization of fetal cerebellar abnormalities: a prospective three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(5):482-9.
20. Limperopoulos C, Robertson RL, Estroff JA, Barnewolt C, Levine D, Bassan H, du Plessis AJ. Diagnosis of inferior vermian hypoplasia by fetal magnetic resonance imaging: potential pitfalls and neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1070-6.
21. Adamsbaum C, Moutard ML, André C, Merzoug V, Ferey S, Quéré MP, Lewin F, Fallet-Bianco C. MRI of the fetal posterior fossa. *Pediatr Radiol.* 2005;35(2):124-40.