

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2013**

**Renata Streitová**

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**  
**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**  
**Ústav porodní asistence**

Renata Streitová

**Prenatální screening aneuploidií  
a jiných vrozených vývojových vad**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

Olomouc 2013

# **ANOTACE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

## **Název práce:**

Prenatální screening aneuploidií a jiných vrozených vývojových vad

## **Název práce v AJ:**

Prenatal screening for aneuploidies and other congenital defects

**Datum zadání:** 2013-01-24

**Datum odevzdání:** 2013-05-03

## **Vysoká škola, fakulta, ústav:**

Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav porodní asistence

**Autor práce:** Renata Streitová

**Vedoucí práce:** Mgr. Věra Vránová, Ph.D.

## **Oponent práce:**

## **Abstrakt v ČJ:**

Prenatální screening aneuploidií a dalších vrozených vývojových vad prošel za posledních čtyřicet let velkými změnami. Cílem bakalářské práce je podat informace o vývoji jednotlivých screeningových metod. Podrobně se zabývá zejména prvotrimestrálními programy a novými objevy vedoucími k detekci řady těhotenských komplikací již v tomto období gravidity. Práce je zaměřená na dostatečnou informovanost porodních asistentek pracujících v oboru prenatální diagnostiky. Znalosti jim usnadní orientaci v problematice a umožní poskytnutí relevantních informací těhotným ženám.

**Abstrakt v AJ:**

Prenatal screening for aneuploidies and other congenital defects underwent major changes in the last forty years. The aim of this work is to give an overview of the development of different methods of screening. It deals in detail with the screening in the first trimester and the new methods leading to the detection of various pregnancy complications at this stage of pregnancy. The work will be a good source of information for midwives working in the field of prenatal diagnosis. Their knowledge and awareness will facilitate an understanding of possible problems and will help them to provide adequate and relevant information for pregnant women.

**Klíčová slova v ČJ:**

Downův syndrom, vrozená vývojová vada, prenatální screening, první trimestr, šíjové projasnění

**Klíčová slova v AJ:**

Down syndrom, congenital defect, prenatal screening, first trimester, nuchal translucence

**Rozsah:** 54 stran, 8 příloh

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2013

-----  
Renata Streitová

Děkuji Mgr. Věře Vránové, Ph.D. za didaktické vedení bakalářské práce, připomínky a vstřícný přístup. Děkuji prof. MUDr. Jiřímu Šantavému, CSc. a doc. MUDr. Ishraq Dhaifalah, Ph.D. za cenné rady a poskytnuté odborné materiály. Děkuji také všem, kteří mě po celou dobu studia podporovali.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b>	<b>6</b>
<b>1 Vývoj screeningových metod chromosomálních aberací a jiných vrozených vývojových vad a jejich současné využití</b>	<b>8</b>
1.1 Předpoklady pro správně prováděný screening	8
1.2 Screening aneuploidií na základě věku těhotné	11
1.3 Biochemický screening ve druhém trimestru	11
1.4 Prvotrimestrální screening	13
1.4.1 Kombinovaný test v prvním trimestru	14
1.4.2 Kontingenční test v prvním trimestru	14
1.5 Screeningové programy kombinující vyšetření v prvním a druhém trimestru	16
1.5.1 Integrovaný test	16
1.5.2 Sekvenční test	17
1.5.3 Sérum integrovaný test	18
1.5.4 Prvotrimestrální screening integrovaný s ultrazvukovým vyšetřením ve druhém trimestru	18
1.6 Invazivní diagnostika	19
1.7 Neinvazivní diagnostika	20
<b>2 Prvotrimestrální screening a jeho markery</b>	<b>21</b>
2.1 Věk matky a délka gestace	21
2.2 Biochemické analyty v prvním trimestru	21
2.3 Prosáknutí záhlaví	23
2.4 Mateřské faktory	25
2.5 Vícečetná gravidita	27
2.6 Metoda OSCAR (One-Stop Clinic for Assessment of Risk)	29
<b>3 Nové parametry v prvním trimestru a jejich využití pro detekci vrozených vad plodu a komplikací v těhotenství</b>	<b>31</b>
3.1 Nosní kost	31
3.2 Fetální echokardiografie	32
3.3 Ductus venosus	33
3.4 Vyšetření rizika otevřeného defektu neurální trubice	34
3.5 Detekce zvýšeného rizika patologických stavů v graviditě	35
3.6 Obrácená pyramida prenatální péče	37
<b>ZÁVĚR</b>	<b>39</b>
<b>LITERATURA A PRAMENY</b>	<b>41</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b>	<b>53</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b>	<b>54</b>

## ÚVOD

Prenatální screening a diagnostika získávají v současné medicíně stále větší význam. Řada vrozených vývojových vad a závažných onemocnění vzniká v souvislosti s chromosomální odchylkou plodu a dalšími nepříznivými faktory v těhotenství. Chromosomální abnormality jsou pak hlavní příčinou perinatální mortality a častou příčinou psychomotorického a fyzického postižení dětí. Porozumění možnostem prenatálního screeningu vrozených vad a prenatální diagnostiky je důležité pro lékaře i nelékařské pracovníky všech souvisejících oborů (Kuželová a Macek, 2011, s. 392). Podezření na chromosomální vadu u plodu je nejčastější indikací k invazivní prenatální diagnostice. Nicméně invazivní vyšetření, odběr choriových klků a odběr plodové vody, je vždy spojeno nejen s vysokými finančními náklady, ale zejména se zvýšeným rizikem fetální ztráty (okolo 1,0 %). Proto by tyto metody měly být nabízeny a prováděny pouze v případech těhotenství s vysokým rizikem chromosomální vady u plodu (Nicolaidis, 2003, p. 313).

V roce 2003 Víšková s Caldou publikovali, že celkový výskyt chromosomálních aberací doložený z neintervenečních studií je asi 6,23 na 1000 živě narozených, tzn. 0,623 %. Numerická aberace autosomů se vyskytuje u 0,145 % živě narozených, z toho 83,4 % tvoří trisomie chromosomu 21, 10,3 % trisomie 18 a 5,5 % trisomie 13. Výskyt Downova syndromu a ostatních uvedených aberací se zvyšuje s věkem těhotné, přičemž růst prevalence Downova syndromu je nejrychlejší (Víšková a Calda, 2003, s. 239). Díky prenatální diagnostice je možné významně snížit výskyt Downova syndromu a dalších aneuploidií u narozených dětí. Celková incidence trisomie 21. chromosomu (se započítáním prenatálně diagnostikovaných – a pro tuto diagnózu ukončených případů) je uváděna okolo 1:500-1000 a stále se mírně zvyšuje. Pravděpodobně se na tom podílí jak lepší a časnější diagnostika (umožňující identifikaci i takových případů, které by se časně samovolně potratily a tím unikly oficiální registraci), tak i zvyšující se průměrný věk rodiček. V současné době nelze chromosomální aberace kauzálně léčit. Z tohoto důvodu je důležitá především prevence (Šípek et al., 2012, s. 424-436). Nabídnutí screeningu trisomie 21. chromosomu a správná interpretace jeho výsledku by měly být prováděny s vědomím této statistiky (Víšková a Calda, 2003, s. 239).



V posledních více než 40 letech existuje snaha nalézt co nejefektivnější screeningový test pro stanovení rizika nejčastějších aneuploidií u plodu. Screeningových programů bylo postupně navrženo mnoho. Celosvětově probíhá diskuze o tom, který z nich se jeví jako nejvýhodnější (Nicolaidis, 2011, pp. 7-15).

Bakalářská přehledová práce si klade za cíl zpřehlednit vývoj a současnou nabídku screeningových programů prováděných v naší republice pro odbornou nelékařskou veřejnost, zejména pro porodní asistentky. Dosáhnout by toho chtěla následujícími dílčími úkoly:

*Cíl 1:* Předložit poznatky o vývoji současných metod screeningu chromosomálních vad, jejichž frekvence stoupá s věkem těhotné.

*Cíl 2:* Předložit poznatky o jednotlivých markerech screeningu prvního trimestru a o provádění prvotrimestrálního screeningu metodou OSCAR.

*Cíl 3:* Předložit poznatky o dalších možnostech využití ultrazvukového a biochemického vyšetření v prvním trimestru se zaměřením na detekci rizika vrozených vývojových vad a dalších patologií plodu i průběhu těhotenství.

Pro studium tématu bakalářské práce byla vyhledána vstupní studijní literatura. Byly prostudovány publikace a časopisy s danou problematikou. Jako další zdroje byly použity dostupné články, studie a informace na internetu.

Pro vyhledávání plnotextů článků byla do vyhledávače Google Scholar a databází Medvik, Medline a PubMed zadána klíčová slova *prenatální screening, prenatální diagnostika, prvotrimestrální screening, Downův syndrom, nuchální translucence*, později rozšířená o *volná fetální DNA, ductus venosus, trikuspidální regurgitace*.

Rešeršní činnost proběhla v období od října 2012 do dubna 2013 s cílem nalézt dostatečné množství přehledových článků a zejména původních studií. Kritériem pro výběr textů byl český nebo anglický jazyk a rok vydání 2002 – 2013, který byl později z důvodu doložení historických souvislostí rozšířen na 1992 – 2013. Potřebné články byly dohledány ve Vědecké knihovně v Olomouci, v knihovně Ústavu lékařské genetiky a fetální medicíny Fakultní nemocnice v Olomouci i ze soukromých zdrojů. Některé texty byly nalezeny v elektronických verzích odborných časopisů. Všechny jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

# 1 VÝVOJ SCREENINGOVÝCH METOD CHROMOSOMÁLNÍCH ABERACÍ A JINÝCH VROZENÝCH VÝVOJOVÝCH VAD A JEJICH SOUČASNÉ VYUŽITÍ

## 1.1 Předpoklady pro správně prováděný screening

V roce 1968 Wilson s Jungerem definovali pojem lékařského screeningu a jeho náplně. Lékařský screening slouží k identifikaci osoby s vyšším rizikem určité choroby ještě před její manifestací. Screenovaná choroba musí být jasně definována, mít významnou incidenci v populaci a její včasná diagnostika, eventuálně preventivní postupy, pozitivně ovlivňují prognózu jednotlivce. Teprve pozitivní výsledek screeningového vyšetření, které musí být metodou jednoduchou, dostupnou a lacinou, zahajuje sérii specifických diagnostických nebo preventivních opatření. Dalším předpokladem screeningové metody je její dostupnost z pohledu pacienta. Pro odlišení jednotlivců s nízkým a vysokým rizikem je také nezbytně nutné umět definovat tzv. cutt-off, tzn. hranici mezi pozitivními a negativními výsledky (Wilson a Jungner, 1968; Raffle a Gray, 2007).

Základními charakteristikami prenatalních screeningových testů nejčastějších chromosomálních vad, zejména Downova syndromu, jsou *senzitivita* (procento detekce, Detection rate), *falešná pozitivita* (False positive rate), *gestační stáří v době výsledku testu* a *finanční efektivita* při populačním screeningu. Senzitivitou testu rozumíme zachyt všech skutečně postižených (v procentech), kteří byli detekováni pomocí screeningového testu, tedy s jakou pravděpodobností screening vadu zachytí. Falešná pozitivita je procentuální část screenovaných s pozitivním výsledkem testu, u nichž následná specifická diagnostická vyšetření onemocnění nepotvrdí. Dalším sledovaným parametrem je skutečná pozitivita, pravděpodobnost pozitivního výsledku při přítomnosti vrozené vady. Vyjadřuje poměr správně pozitivních výsledků ke všem pozitivním výsledkům screeningu. Tedy kolik specifických diagnostických vyšetření je nutné provést u screening-pozitivních jedinců ke stanovení jedné diagnózy. Senzitivita, falešná pozitivita a cutt-off pozitivity spolu úzce souvisí. Detekci žádného testu nelze hodnotit samostatně. Vždy je nutné uvést,

při jak vysoké falešné pozitivitě lze dosáhnout uvedené detekce a jaké cutt-off riziko je nutné překročit, aby byl výsledek považován za pozitivní (Rafle a Gray, 2007).

V případě porovnávání jednotlivých metod prenatalního screeningu je nutné vnímat i zdravotní rizika těhotné v případě ukončení těhotenství při potvrzení vrozené vady. V tomto ohledu existuje přímá úměrnost mezi gestačním stářím a zdravotním rizikem těhotné. Tedy čím vyšší týden gravidity, tím vyšší riziko komplikací v souvislosti s jejím případným ukončením. Finanční srovnání efektivity populačního screeningu je obtížné nejen mezi jednotlivými státy, ale i v čase. Hodnotí se přímé náklady na testování i nákladnost následných vyšetření při pozitivním výsledku. V širším slova smyslu mohou být posuzovány i náklady v souvislosti nezachycení vrozené vady screeningovým vyšetřením. Je třeba zvážit, nakolik lze vyčíslit hodnotu zdravotní péče věnované těžce postiženým jedincům (Caughey et al., 2002, pp. 1239-1245; Belošovičová a Calda, 2012a, s. 15). Analýzu nákladové efektivity různých strategií screeningu Downova syndromu v České republice provedli ve své práci Dhaifalah a Májek. Porovnali relevantní náklady i výsledky jednotlivých screeningových metod prováděných v prvním, ve druhém nebo obou trimestrech těhotenství. Do výsledků byl zahrnut počet detekovaných plodů s trisomií 21 i počet ztrát euploidních plodů v důsledku invazivních diagnostických výkonů. Studie vyhodnotila jako nákladově nejvýhodnější prvotrimestrální screening zahrnující i vyšetření nosní kosti plodu prováděný metodou OSCAR (Dhaifalah a Májek, 2012, s. 40).

Screeningové programy prováděné v současné době jsou rozdílné i v dalších aspektech. Výhodou testů využívajících ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru je nejen vyčíslení rizika Downova syndromu pro plod již v tomto stadiu gravidity, ale také časně posouzení morfologie plodu, tedy i detekce jiných vrozených vývojových vad. Důležitým údajem pro další management těhotenství je přesná datace gestačního stáří plodu (Kagan et al., 2010, pp. 10-14). Ultrazvukové vyšetření v tomto stadiu gravidity s jistotou stanoví také její četnost a u vícečetného těhotenství posoudí chorionicitu, která při pozdějších vyšetřeních již může být obtížně hodnotitelná (Sepulveda et al., 1996, pp. 421-423).

Psychologickou výhodou je v případě prvotrimestrálního screeningu vyčíslení rizika pro plod v ideálním případě ihned po ukončení ultrazvukového vyšetření. Výsledek je těhotné vysvětlen, má možnost klást otázky. Současně je také navržen další postup (Bindra et al., 2002, pp. 219-225).

Odpůrci prvotrimestrálního screeningu poukazují na přeceňování jeho detekční účinnosti tím, že identifikuje i plody s Downovým syndromem, které by se do druhého trimestru spontánně potratily. Prevalence výskytu vrozených vad v prvním trimestru je totiž vyšší než ve druhém (Snijders, Sebire a Nicolaides, 1995, pp. 356-367; Snijders et al., 1999, pp. 167-170). Nicolaides uvádí, že v období mezi gestačním stářím plodu při výsledku prvotrimestrálního a druhotrimestrálního testu se spontánně potrací asi 10 % plodů s Downovým syndromem. Poukazuje však na to, že při posuzování efektivity testů se s touto skutečností počítá. Nepříjemným důsledkem tedy zůstává psychologická stránka problému. Těhotné jsou po sdělení diagnózy vystaveny stresu a rozhodování o osudu těhotenství i v těch případech, které by později možná skončily spontánní potratem. Těmto faktorům jsou však vystaveny těhotné i při testu druhotrimestrálním. V prvním trimestru se jedná o 30 % detekovaných plodů, ve druhém o 20 % (Nicolaides, 2004a, s. 21; Belošovičová a Calda, 2012a, s. 15).

Dalším kritizovaným bodem prvotrimestrálního screeningu je jeho kvalita závislá nejen na biochemickém vyšetření, ale také na lidském faktoru. Jedná se o dostatečnou kvalifikaci sonografisty, kvalitu použitého ultrazvukového přístroje a také o individuální možnosti vyšetření konkrétní těhotné ženy (Loucký, 2012). Ultrazvuková vyšetření zejména v prvním trimestru by měla být prováděna výhradně odborníky, kteří splňují požadavky Fetal Medicine Foundation v Londýně a požadavky České gynekologicko-porodnické společnosti. Jsou jimi dostatečný počet vyšetření na kvalitním ultrazvukovém přístroji se současným zajištěním dlouhodobé porovnatelnosti výsledků (Nicolaides, 2004a, s. 33-35).

Screeningové programy se odlišují i následným řešením pozitivních testů. Ke zjištění chromosomální abnormality plodu je nezbytné invazivní vyšetření. V případě pozitivního prvotrimestrálního screeningu lze těhotné ihned nabídnout odběr choriových klků. Analýzou DNA je možné potvrdit či vyloučit aneuploidie u plodu do 24 – 72 hod. Těhotná má tak možnost rozhodovat se o pokračování nebo případném časném ukončení gravidity již v prvním trimestru. V případě screeningového programu, při kterém výsledné riziko stanovujeme až ve druhém trimestru, je metodou pro získání biologického materiálu plodu ke karyotypizaci odběr plodové vody. Řešení osudu těhotenství se tak posunuje až na konec druhého trimestru (Greenough a Nicolaides, 1997, pp. 1395-1396; Mujezinovic a Alfirevic, 2007, pp. 687-694).

## 1.2 Screening aneuploidií na základě věku těhotné

První metodou screeningu Downova syndromu zavedenou v sedmdesátých letech minulého století bylo využití věku těhotné ženy. Je založena na poznatku rostoucí pravděpodobnosti výskytu těhotenství s chromosomální abnormalitou u plodu se zvyšujícím se věkem matky (Snijders, Sebire a Nicolaides, 1995, pp. 356-367). Odběr plodové vody k vyloučení Downova syndromu nabízený při pozitivitě takového screeningu je však vždy spojen s rizikem fetální ztráty a také s větší ekonomickou náročností vyšetření. Nelze jej nabízet v populačním měřítku všem těhotným. Amniocentéza pro vyloučení chromosomální odchylky u plodu byla prováděná nejprve ženám starším 40 let. Postupně se využívání této invazivní diagnostické metody rozšířilo a do skupiny s vyšším rizikem byly zařazeny těhotné ženy nad 35 let. V té době tvořily asi 5 % z celkového počtu těhotných a senzitivita takto nastaveného screeningu představovala asi 30 % (Snijders, Sebire a Nicolaides, 1995, pp. 356-367; Snijders et al., 1999, pp. 167-170; Nicolaides, 2004a, s. 16).

V následujících letech byla patrná tendence žen otěhotnět v pozdějším věku. V roce 2003 Nicolaides udává 15 % těhotenství u žen ve věku 35 let a více. Poukazuje přitom na skutečnost, že ve vyspělých zemích připadá na 10 miliónů obyvatel přibližně 100 tisíc porodů ročně. Při předpokládané prevalenci Downova syndromu 1:500 živě narozených dětí, by se v takovéto populaci mělo jednat o 200 postižených novorozenců. Pokud bychom screening chromosomálních aberací založili pouze na věkovém riziku těhotné a invazivní test by byl nabízen všem ženám ve věku 35 roků a více, znamenalo by to invazivní testování v 15 % těhotenství (15 tisíc žen), s následným rizikem potratu u 150 žen (Nicolaides, 2003, p. 313). V současnosti dochází k dalšímu zvýšení počtu těhotných žen ve věku 35 let a více na asi 20 %. Tato skupina žen představuje až 50 % z celkového počtu plodů s Downovým syndromem (Nicolaides, 2011a, p. 7; Sonek, Nicolaides a Janku, 2012, s. 92-104).

## 1.3 Biochemický screening ve druhém trimestru

V osmdesátých letech byla zavedena nová metoda screeningu vrozených vad. Přinesly ji objevy asociace změn hodnot různých analytů v séru těhotných s plodem postiženým vrozenou vývojovou vadou. Tento biochemický screening byl vytvořen

pro populační využití u všech těhotných žen. Prokázal podstatné zlepšení detekce trisomie 21 ve srovnání se screeningem založeným pouze na věku těhotné. Věk se stal pouze jedním ze screeningových markerů (Cuckle et al., 2005a, pp. 252-257; Wald, Huttly a Hackshaw, 2003, pp. 835-836; Nicolaides, 2011a, p. 7).

Jednotlivé testy jsou označovány podle počtu vyšetřovaných biochemických látek. Jejich hodnoty se pro výpočet rizika vyjadřují v násobcích střední hodnoty (MoM) pro dané gestační stáří plodu. Mediány každého z biochemických markerů se v průběhu těhotenství mění každý den. Pro přesný výpočet rizika vývojové vady je tedy nezbytně nutné přesné zadání gestačního stáří plodu na základě ultrazvukového vyšetření (Nicolaides, 2011a, p. 8).

### **Double test**

Test stanovuje na základě věku těhotné a hladiny sérového alfa-fetoproteinu (AFP) a lidského choriového gonadotropinu (hCG) riziko Downova a Edwardsova syndromu. Dále vyjadřuje riziko rozštěpové vady neurální trubice (NTD). Senzitivita testu při předpokládané 5% falešné pozitivitě je v případě vyšetřování celé molekuly hCG 55 – 60 %. Při využití volné podjednotky  $\beta$ -hCG je citlivost testu o 5 % vyšší. Tento typ biochemického screeningu ve druhém trimestru je již považován pro nízkou detekci za zastaralý (Cuckle et al., 2005a, p. 252-257).

### **Triple test**

Test je v současné době stále hojně využíván. Stanovuje riziko Downova a Edwardsova syndromu na základě věku těhotné, AFP, hCG a volného estriolu ( $\mu$ E3). Vyjadřuje se také k riziku NTD u plodu. Při předpokládané 5% falešné pozitivitě je citlivost testu při využití celé molekuly hCG 60 – 65 %, při využití volné  $\beta$ -hCG o 5 % vyšší (Cuckle et al., 2005a, pp. 252-257).

### **Quadruple test**

Stanovuje riziko Downova a Edwardsova syndromu na podkladě věku těhotné, AFP, hCG,  $\mu$ E3 a inhibinu A. Vyjadřuje riziko NTD. V případě vyšetřování celé molekuly hCG je citlivost testu při 5% falešné pozitivitě 65 – 75 %, při využití volné  $\beta$ -hCG o 5 % vyšší (Wald, Huttly a Hackshaw, 2003, pp. 835-836; Nicolaides, 2011a, p. 8). Tato varianta biochemického screeningu v České republice není rutinně využívána.

Druhotrimestrální biochemický screening je stále využíván i v současné době. V Doporučení o laboratorním screeningu VVV v I. a II. trimestru těhotenství České společnosti klinické biochemie, České společnosti nukleární medicíny a Společnosti

lékařské genetiky je pro odběr mateřské krve na biochemický screening doporučen 15. – 18. týden gravidity. Výhodnější je však provést vyšetření spíše na začátku tohoto období (Anonymous, 2011, s. 46). Výsledky biochemického vyšetření jsou těhotné k dispozici do 1 – 2 týdnů od odběru krve. V České republice je při pozitivitě testu častou praxí předání výsledků přímo pracovišti, které je zodpovědné za provádění invazivních vyšetření. Těhotná je v takovém případě zvána telefonicky nebo písemně na konzultaci a podrobné vyšetření plodu. Nepříjemným faktorem tohoto urychlení předání výsledků je, že pozvání je často těhotnou chápáno jako oznámení o poškození plodu, nikoli pouze o zvýšeném riziku vrozené vývojové vady. Tím se zvyšuje stres těhotné (Belošovičová a Calda, 2012a, s. 16).

Dle Doporučení k provádění prenatalního screeningu trisomie 21. chromosomu z roku 2011 by biochemický screening ve druhém trimestru měl být v současnosti určen pouze těhotným ženám, které z různých důvodů neprošly prvotrimestrálním testem. Dále je možné jej využít jako součást integrovaného testu (Calda, 2011, s. 43).

#### **1.4 Prvotrimestrální screening**

V devadesátých letech minulého století se přesunula pozornost do prvního trimestru. Bylo prokázáno, že většina plodů s nejčastěji se vyskytujícími aneuploidii může být detekována výpočtem rizika kombinací věku těhotné, vyšetřením prosáknutí záhlaví (též šíjové projasnění, nuchální translucence, NT) u plodu, srdeční frekvence plodu (FHR) a biochemických analytů v séru těhotné – volné  $\beta$ -podjednotky lidského choriového gonadotropinu ( $\beta$ -hCG) a těhotenského plazmatického proteinu A (PAPP-A). V posledních deseti letech bylo popsáno několik dalších ultrazvukových markerů v prvním trimestru, které zlepšují záchyt aneuploidii a snižují falešnou pozitivitu testu (Nicolaidis, 2011a, p. 7).

Výraznou výhodou prvotrimestrálních programů je současný časný ultrazvukový záchyt nejrozličnějších strukturálních vývojových vad plodu. Jsou jimi zejména poruchy vývoje hlavičky, přední břišní stěny, uropoetického aparátu a některé závažné srdeční vady (Kagan et al., 2010, pp. 10-14; Persico et al., 2011, pp. 296-301).

### 1.4.1 Kombinovaný test v prvním trimestru

V roce 1866 John Langdon Down popsal charakteristické rysy jedinců postižených mentální retardací, faciální dysmorfii a dalšími specifickými zdravotními problémy. Patří mezi ně typicky plochý obličej, malý nos a uši a současně nedostatečná elasticita kůže, která vytváří dojem, že je kůže pro tělo příliš velká (Nicolaidis, 2004a, s. 11).

V devadesátých letech minulého století bylo zjištěno, že typické rysy popsané Downem, lze často pozorovat u plodů s trisomií 21. chromosomu při ultrazvukovém vyšetření v prvním trimestru gravidity. Přibližně u 75 % plodů s Downovým syndromem nacházíme zvýšené prosáknutí záhlaví (Nicolaidis et al., 1992, pp. 704-707; Nicolaidis, 2004b, pp. 45-67).

Kombinovaný test vyhodnocuje riziko Downova, ale také Edwardsova (trisomie 18) a Patauova (trisomie 13) syndromu pro plod na podkladě věku těhotné, hodnot biochemických markerů PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru, ultrazvukového měření šíjového projasnění u plodu a FHR. Pro správný výpočet rizika je důležitá přesná ultrazvuková datace gravidity, stanovení četnosti a v případě vícečetného těhotenství i chorionicity plodů. Pro dodržení citlivosti testu je nutné pracovat i s některými informacemi z anamnézy těhotné (Snijders et al., 1998, pp. 343-346; Spencer, Bindra a Nicolaidis, 2003c, pp. 851-855; Spencer et al., 2005, pp. 365-369; Kagan et al., 2007a, pp. 849-853; 2008c, pp. 493-502).

Kombinovaný test je schopen detekovat 90 % plodů postižených Downovým syndromem při falešné pozitivitě nižší než 5 %. Riziko aneuploidie je vyhodnoceno a testování tím ukončeno v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství (Nicolaidis et al., 2002b, p. 308).

### 1.4.2 Kontingenční test v prvním trimestru

Test vyhodnocuje riziko Downova, Edwardsova i Patauova syndromu na základě věku těhotné, biochemických hodnot PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG v mateřském séru, šíjového projasnění, FHR a nových ultrazvukových znaků, popsaných na přelomu tisíciletí. Těmi jsou zejména detekce nosní kůstky plodu, vyšetření trikuspidální chlopně a průtoku v ductus venosus. Jsou velmi citlivými a specifickými ultrazvukovými známkami. Absence nosní kosti, trikuspidální regurgitace nebo



zhoršení průtoku v ductus venosus jsou pozorovány u 55 – 66 % plodů s Downovým syndromem a u 30 – 55 % plodů s trisomií 18 a 13 (Cicero et al., 2004, pp. 218-223; Kagan et al., 2009, pp. 18-22; Maiz et al., 2009a, pp. 512-517). Součástí kontingenčního testu je samozřejmě datace gravidity, posouzení její četnosti, eventuálně chorionicity vícečetné gravidity a screening strukturálních vad plodu.

Nové ultrazvukové markery lze využít dvojím způsobem. První variantou je vyhodnocení rizika pomocí kombinovaného testu. Nastavení cut-off pozitivivity se liší na různých pracovištích, je jím obvykle riziko aneuploidie 1:100 nebo 1:300. Při pozitivitě testu je těhotné nabídnuto invazivní vyšetření. Při výsledném riziku 1:1000 a méně je test uzavřen jako negativní. Zbývajícím těhotným s tzv. hraničním – středním rizikem jsou vyšetřeny další popsání ultrazvukové markery a stanoveno nové riziko vad u plodu. Druhou variantou je posouzení těchto nových sonografických parametrů přímo v rámci kombinovaného screeningu u všech těhotných. Senzitivita obou postupů je stejná. Dochází ke zlepšení záchytu na 93 – 96 % a snížení falešné pozitivivity na 2,5 % (Kagan et al., 2009, pp.18-22; Maiz et al., 2009a, pp. 512-517; Nicolaides, 2011a, p. 10).

Jak již bylo výše uvedeno, prospěšným důsledkem metod prvotrimestrálního screeningu trisomie 21. chromosomu je časná detekce i trisomií 18. a 13. chromosomu, které jsou druhou a třetí nejčastější chromosomální abnormalitou v lidské populaci. Ačkoli incidence narození dětí s trisomií 18 a 13 jsou podstatně nižší, než v případě Downova syndromu (asi 1:5000), výskyt v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu gravidity je vyšší. Prevalence trisomie 18 a 13 k trisomii 21 je v tomto období 1:3 a 1:7 (Snijders, Sebire a Nicolaides, 1995, p. 356). Vyšší riziko všech zmiňovaných trisomií je spojeno s vyšším věkem těhotné a zvýšenou hodnotou NT. U všech také nacházíme sníženou koncentraci PAPP-A a v případě trisomie 21 zvýšenou hladinu volné  $\beta$ -hCG, u ostatních trisomií hladinu sníženou. Pro trisomii 13 je charakteristická tachykardie u plodu, FHR se pohybuje nad 95. percentilem u 85 % postižených plodů (Papageorghiou et al., 2006, pp. 397-401). Vytvořením specifických algoritmů došlo ke zvýšení záchytu trisomie 18 a 13 pomocí prvotrimestrálního screeningu (Spencer a Nicolaides, 2002, p. 877). Kagan et al. publikovali prospektivní studii prováděnou u více než 56 tisících těhotenstvích. Cílem bylo ověření senzitivity prvotrimestrálního screeningu trisomie 21, 18 a 13 prováděného formou kombinovaného testu. Při falešné pozitivitě 3,1 % dosáhli

záchyty 91 %, 97 % a 94 % plodů s trisomií 21, 18 a 13 (Kagan et al., 2008b, pp. 1968-1975; 2008d, pp. 488-492). Použitím kombinovaných algoritmů lze také časně identifikovat asi 85 % plodů s triploidií (Kagan et al., 2008e, pp. 1209-1213).

## **1.5 Screeningové programy kombinující vyšetření v prvním a druhém trimestru**

### **1.5.1 Integrovaný test**

Výpočet individuálního rizika plodu pro Downův, Edwardsův a Patauův syndrom je v tomto testu závislý na věku těhotné, hodnotě NT a koncentraci mateřského sérového PAPP-A v prvním trimestru a následném biochemickém vyšetření mateřského séra v trimestru druhém, kdy je hodnocena koncentrace AFP, hCG,  $\mu\text{E3}$  a eventuálně i inhibinu A (Wald, Watt a Hackshaw, 1999, pp. 461-467; Nicolaides, 2011a, p. 12).

Existují tři možné modely uspořádání integrovaného testu. V první variantě jsou nejprve všem těhotným provedena všechna výše jmenovaná vyšetření. Výsledky jsou bez ohledu na naměřené hodnoty NT a PAPP-A v prvním trimestru uzavřeny až v trimestru druhém a při vysokém riziku vývojové vady je těhotným nabízena amniocentéza (Wald et al., 1999, pp. 461-467).

Druhým řešením je sekvenční varianta integrovaného testu. V prvním trimestru je všem těhotným proveden a vyhodnocen kombinovaný prvotrimestrální test. Těhotným s vysokým rizikem je nabídnuta karyotypizace plodu již v prvním trimestru, odběr choriových klků. Ostatním těhotným je ve druhém trimestru vyšetřen triple nebo quadruple test a jeho výsledek je integrován s předchozím výsledkem prvotrimestrálního testu. V případě, že integrované riziko je vysoké, je těhotné nabídnuta amniocentéza ve druhém trimestru (Nicolaides, 2011a, p. 12).

Třetí možností je varianta podobná přechozí. Biochemický screening je však v tomto případě prováděn pouze u těhotných se středním rizikem po prvotrimestrálním screeningu. Znamená to, že v 75 – 80 % se těhotné biochemickému vyšetření ve druhém trimestru vyhnou. Citlivost integrovaného testu je 90 – 94 % při 5% falešné pozitivitě (Nicolaides, 2011a, p. 12; Wright e al., 2004, pp. 762-766; Cuckle, 2005a, pp. 252-257; 2008, pp. 89-94).

Nejčastěji jsou využívány první dvě varianty postupu. Belošovičová s Caldou poukazují, že studie popisující výsledky jsou pouze retrospektivní. Za největší problém integrovaného testu považují udržení jeho nízké falešné pozitivivity. Lze toho podle nich dosáhnout buď první prováděcí variantou testu, kdy je výsledek těhotné sdělován až ve druhém trimestru i při vysoce suspektním ultrazvukovém nebo biochemickém prvotrimestrálním nález. Nebo druhou variantou s nastavením vyšší cut-off pozitivivity v prvním trimestru (na některých pracovištích až 1:30) a tedy částečným přesunem diagnostiky Downova syndromu do trimestru druhého. Tento postup považují za překážku nabídky integrovaného testu v populačním měřítku (Belošovičová a Calda, 2012a, s. 16-17).

Nicolaides za nevýhodu integrovaného testu považuje také nevyužití nových ultrazvukových markerů v prvním trimestru. Také v jeho práci vyvstává jako negativum zpoždění výsledků až do druhého trimestru. Jak uklidnění těhotných s nízkým rizikem, tak zbavení možnosti ukončení gravidity bezpečněji v prvním trimestru při riziku vysokém. Současně poukazuje na problém provádějící všechny screeningové programy kombinující vyšetření v prvním a druhém trimestru. Tato vyšetření předpokládají vysokou míru tolerance a spolupráce ze strany těhotné. Přes všechna organizační opatření však mnoho žen dvoustupňový test nedokončí a tím jsou v podstatě zbaveny výsledku screeningového testu (Nicolaides, 2011a, p. 12).

### **1.5.2 Sekvenční test**

Jedná se o sekvenční variantu integrovaného testu popsanou výše. Belošovičová s Caldou popisují často se vyskytující postup v české praxi. Je jím provedení kombinovaného prvotrimestrálního screeningu s vyčíslením rizika pro plod. Následně je těhotné ve druhém trimestru vyšetřeno triple test v jiné biochemické laboratoři, což znemožňuje integraci obou testů. Samostatné hodnocení druhotrimestrálního biochemického vyšetření výrazně navyšuje falešnou pozitivitu, tedy i počty invazivních vyšetření. Vzhledem k 0,5 – 1% riziku fetálních ztrát na základě invazivních výkonů, vypočítává Belošovičová s Caldou modelově 4 – 8 fetálních ztrát na jednu diagnostikovanou trisomii 21 při uvedené situaci. Proto sekvenční test s odděleným hodnocením v prvním a druhém trimestru považují za neefektivní (Belošovičová a Calda, 2012a, s. 17; 2012b, s. 87).

### 1.5.3 Sérum integrovan  test

Jedná se o variantu integrovaného testu, zahrnující pouze biochemick  vyšetření v prvním a druhém trimestru gravidity. Stanovuje riziko Downova, Edwardsova a Patauova syndromu na základě věku těhotné, PAPP-A v prvním trimestru a AFP, hCG,  $\mu$ E3 a inhibinu A v trimestru druhém. Senzitivita testu je 86 % při p edpokl dan  5% falešn  pozitivitě. Hladina falešn  positivity se však mění v závislosti na gestačním st u plodu v době odběru PAPP-A (Belošovičová a Calda, 2012a, s. 17). Louck  považuje tento test za v hodn  v p ríp dě nemožnosti absolvování kvalitního ultrazvukového vyšetření těhotné v prvním trimestru (Louck , 2012). Nicolaidides naproti tomu udává, že k interpretaci biochemických výsledků je nutn  p esn  datace gravidity pomocí vyšetření temeno-kostrční délky plodu (CRL) v prvním trimestru. Proto se ultrazvukovému vyšetření v prvním trimestru vyškolen m sonografistou nelze vyhnout (Nicolaidides, 2011a, p. 11).

V dokumentu Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru je uváděna i **sekvenční varianta sérum integrovaného testu**. V p ríp dě snižené hladiny PAPP-A pod 0,35 MoM v prvním trimestru doporučuje těhotné změření NT a vyšetření fetální morfologie sonografistou auditovan m u FMF Londýn (Anonymous, 2011, s. 46).

### 1.5.4 Prvotrimestrální screening integrovan  s ultrazvukov m vyšetřením ve druhém trimestru

Ultrazvukov  screening je rutinně doporučován ve druhém trimestru všem těhotným ženám k potvrzen  datace gravidity a vyloučení zjevných strukturálních anomálií (Caldá a Břešťák, 2012, s. 22-30). Chromosom ln  vady jsou často spojen  se specifickými detekovatelnými abnormalitami. U trisomie 21 ve druhém trimestru ve zvyš n  míře nacházíme u plodu srdeční anomálie, duodenální atrezii, hypoplázii nosní kůstky, zvyš n  prosáknutí záhlaví, echogenní fokus v srdci, hyperechogenitu intestina, m rnou hydronefrózu, zkr cen  femur, sand lovitě odstupující palce na dolních končetinách a zkr cen  střední článek pátého prstu na končetinách horních. Také u plodů s trisomií 18 a 13 často detekujeme specifick  ultrazvukov  nálezy (Nicolaidides et al., 1992, pp. 704-707). Vynásobením rizika získaného na základě prvotrimestrálního testu koeficientem pravděpodobnosti výskytu konkr tn 

detekované vady nebo markeru lze získat nové individuální riziko pro plod (Bromley et al., 2002, pp. 1087; Nicolaides, 2003, pp. 313-321). Krantz et al. udávají, že druhotrimestrální ultrazvukový screening může zvýšit detekci trisomie 21 dosažené prvotrimestrálním testem až o 6 % při současném zvýšení falešné pozitivivity o 1,2 % (Krantz et al., 2007, pp. 666-670).

## **1.6 Invazivní diagnostika**

Všechny metody invazivní diagnostiky jsou vždy spojeny se zvýšeným rizikem fetální ztráty. Proto by měly být těhotným nabízeny pouze v případě zvýšené pravděpodobnosti chromosomální aberace u plodu. Nejčastější indikací k výkonu je pozitivní screening vrozených vad (Nicolaides, 2011a, p. 7).

V případě screeningových programů, které stanovují riziko v prvním trimestru je metodou pro časné vyšetření karyotypu plodu odběr choriových klků (CVS). Choriové klky jsou paličkovité útvary placentárního původu, které jsou spolu s choriovou ploténkou součástí budoucí placenty. Jako biologický materiál pro stanovení karyotypu plodu lze tkáň využít pro její shodný genetický materiál s plodem. Odběr se provádí se pod ultrazvukovou kontrolou nejčastěji transabdominálním přístupem od 11. do 14. týdne gravidity. Časnější výkon není doporučován pro prokázanou souvislost výskytu redukčních abnormalit končetin plodu, mikrognacie a mikroglosie s odběrem klků před 10. týdnem gravidity (Mujezinovic a Alfirevic, 2007, pp. 687-694; Nicolaides, 2004a, s. 14).

V případě potřeby invazivního vyšetření po 15. týdnu gravidity je těhotné nabízen odběr plodové vody (amniocentéza). Termín pro jeho provádění je nejčastěji 15. – 20. týden. Časný odběr před 14. týdnem není doporučován, protože je spojený se zvýšenou potratovostí a malým množstvím buněk fetálního původu (Nicolaides et al., 1996, pp. 9-15; Greenough a Nicolaides, 1997, pp. 1395-1396).

Invazivní vyšetření musí provádět dostatečně vyškolený a zkušený personál. Rizika cca 1 % těhotenské ztráty v souvislosti s výkonem jsou v obou případech stejná, bez ohledu na použitou metodu (Nicolaides, 2004a, s. 14).

## 1.7 Neinvazivní diagnostika

V roce 1997 byla publikována vědeckou skupinou Dennise Lo první práce o výskytu volné fetální DNA v mateřském oběhu. Od tohoto objevu probíhá rozsáhlý vědecký výzkum s cílem využití této metody pro neinvazivní prenatalní diagnostiku nahrazující invazivní vyšetření plodu (Lo et al., 1997, pp. 485-487).

Fragmenty volné fetální DNA jsou detekovatelné v mateřském oběhu asi od 4. týdne gravidity. Přetrvávají zde zhruba 24 hodin a v poměru k volné mateřské DNA tvoří asi 4 – 10 %. Fetální buňky, které se v mateřském oběhu také nacházejí, jsou detekovatelné od 7. týdne těhotenství a jsou zastoupeny v menším poměru. V mateřské krvi je lze nalézt až 27 let po porodu plodu. Vyšetřování volné fetální DNA probíhá nejčastěji masívním paralelním sekvenováním fragmentů nebo cílenou sekvenací podle specifických kritérií (Ashoor et al., 2012a, p. 322; 2012b, p. 237).

Publikované studie se v této době zaměřují na možnost využití vyšetření fetální DNA v mateřském oběhu pro screening nejčastějších aneuploidií. Metoda byla prozatím opakovaně použita pouze u velmi rizikové skupiny těhotných, které byly indikovány k invazivnímu vyšetření karyotypu plodu. Senzitivita u takto rizikových těhotných byla vyšší než 98 % při 0,2 – 2% falešné pozitivitě (Palomaki et al., 2011, pp. 913-920). Nebylo zcela jasné, jaké výsledky je možné získat touto metodou u běžné populace. Předpokládalo se, že při populačním screeningu se zvýší falešná pozitivita testu. Nicolaidides et al. však publikovali kohortovou studii těhotných, které současně podstupovaly prvotrimestrální screening aneuploidií. Prokázali senzitivitu testu pro trisomii 21 a 18 u běžné populace těhotných vyšší než 99 % s 0,1% falešnou pozitivitou (Nicolaidides et al., 2012, p. 374). Překážkou zavedení metody pro screening trisomie 21 se prozatím jeví časově náročný laboratorní proces, vysoká cena vyšetření a častější selhání izolace volné fetální DNA z mateřského séra (Belošovičová a Calda, 2012a, s. 18; Loucký, 2012).

## 2 PRVOTRIMESTRÁLNÍ SCREENING A JEHO MARKERY

### 2.1 Věk matky a délka gestace

U každé ženy existuje určité riziko chromosomální odchylky u jejího plodu. Výchozími faktory pro výpočet individuálního rizika jsou věk těhotné a délka gravidity. Toto *apriorní riziko* je pak v algoritmu výpočtu násobeno řadou koeficientů pravděpodobnosti, které vycházejí z výsledků vyšetření těhotné (Nicolaides, 2004a, s. 18).

Jak bylo uvedeno výše, se zvyšujícím se věkem těhotné roste riziko aneuploidii u plodu. Současně u plodů s chromosomální odchylkou je výrazně vyšší pravděpodobnost odumření plodu v průběhu gravidity než u plodů euploidních. Proto byly vytvořeny distribuční křivky vyjadřující specifická rizika věku matky a délky gravidity jak pro trisomii 21. chromosomu (viz příloha č. 1), tak pro trisomie 18. a 13. chromosomu. Riziko výskytu nejčastějších aneuploidii se zvyšuje s věkem těhotné a současně snižuje s délkou gestace. Ke spontánnímu odumření dochází u Downova syndromu mezi 12. a 40. týdnem těhotenství asi ve 30 %, u Edwardsova a Patauova syndromu dokonce v 80 %. Četnost Turnerova syndrom (45,X) je nezávislá na věku matky, část plodů spontánně odumírá během gravidity. Jeho prevalence v průběhu těhotenství tedy mírně klesá na riziko 1:4000 v termínu. Věk těhotné nehraje roli ani u ostatních numerických abnormalit gonosomů (47,XXX; 47,XXY; 47,XYY). Ani nitroděložní úmrtnost těchto plodů není zvýšená. Prevalence tedy zůstává po celou dobu gravidity 1:500. U plodů s polyploidii dochází ke spontánnímu odúmrťi ve valné většině případů, živě se rodí velmi zřídka (Snijders, Sebire a Nicolaides, 1995, pp. 356-367; Snijders et al., 1999, pp. 167-170; Nicolaides, 2004a, s. 16-21).

### 2.2 Biochemické analyty v prvním trimestru

Screeningové programy využívají poznatku, že těhotenství s aneuploidii u plodu jsou spojena se změnou mateřské sérové koncentrace některých biochemických

fetoplacentárních produktů. Prvotrimestrální screening hodnotí hladinu těhotenského plasmatického proteinu A (PAPP-A) a volné beta podjednotky lidského choriového gonadotropinu (volná  $\beta$ -hCG). Funkce PAPP-A v těhotenství není zcela prokázána, zřejmě se účastní regulace fetoplacentárního růstu. Volná  $\beta$ -hCG je podjednotkou celkového hCG a určuje jeho biologickou specifitu (Spencer et al., 1999, p. 231). Mnoha studii bylo prokázáno vliv anamnézy těhotné, demografických údajů a typu laboratorního zpracování na koncentraci placentárních produktů v mateřském séru. Proto je nutné brát tyto údaje v úvahu při výpočtu rizika aneuploidií (Snijders et al., 1998, pp. 343-346; Spencer, Bindra a Nicolaides, 2003c, pp. 851-855; Spencer et al., 2005, pp. 365-369; Kagan et al., 2007a, pp. 849-853; 2008c, pp. 493-502).

V průběhu gravidity se hladina obou produktů mění. Na základě mnoha výzkumů byla pro zohlednění změn hladin stanovena Gaussovská křivka distribuce koncentrací v populaci aneuploidních i zdravých plodů. Při výpočtu rizika využíváme převod naměřené koncentrace na násobek střední hodnoty – mediánu (MoM) (Kagan et al., 2008c, pp. 493-502). V těhotenství s euploidním plodem je průměrná přepočtená hodnota pro volnou  $\beta$ -hCG i PAPP-A rovna 1,0 MoM. V případě trisomie 21. chromosomu nacházíme sérovou koncentraci volné  $\beta$ -hCG zvýšenou průměrně na 2,0 MoM. Sérová koncentrace PAPP-A je naopak snižena průměrně na 0,5 MoM.

Současně se rozdíl koncentrací mezi těhotenstvími fyziologickými a postiženými Downovým syndromem s délkou gestace u PAPP-A snižuje. Nejvyšší citlivost PAPP-A nacházíme v 9. – 10. týdnu těhotenství. V případě volné  $\beta$ -hCG se rozdíl s rostoucí graviditou naopak zvyšuje, ale velikost rozdílu není tak výrazná (Nicolaides, 2011a, p. 9).

Také u dalších nejčastějších aneuploidií nacházíme změny v koncentraci biochemických markerů. U trisomií 18. a 13. chromosomu jde o snížení hodnot volné  $\beta$ -hCG i PAPP-A. V případě aberací gonosomů je hladina volné  $\beta$ -hCG normální a PAPP-A snižena. Triploidie u plodu paternálního původu je spojena se značně zvýšenou hodnotou volné  $\beta$ -hCG, PAPP-A je mírně snižena. U maternálně způsobené triploidie nacházíme výrazně snížené hodnoty obou látek (Kagan et al., 2008e, pp. 1209-1213).

Pro zaručení citlivosti testu je nutné dodržení validovaných metod při vyšetření biochemických markerů na certifikovaných laboratorních přístrojích. Laboratoře



musí procházet doporučeným systémem externí kontroly kvality (Anonymous, 2001, s. 46).

### 2.3 Prosáknutí záhlaví

Prosáknutí záhlaví je základním ultrazvukovým markerem pro hodnocení rizika trisomie 21 u plodu v prvním trimestru. V literatuře je označováno také pojmem šíjové projasnění a nuchální translucence (NT). Jedná se o subkutánní nahromadění lymfatické tekutiny v zátylku plodu. V posledních dvaceti letech proběhl rozsáhlý výzkum mnoha vědeckých skupin o využití měření tloušťky NT. Bylo prokázáno, že poskytuje časný a efektivní screening trisomie 21. chromosomu a dalších nejčastějších aneuploidii. Při kombinaci s biochemickými markery v prvním trimestru gravidity dokáže identifikovat více než 90 % plodů s trisomií 21 při 5% falešné pozitivitě (Bindra et al., 2002, pp. 219-225; Spencer et al., 2003a, p. 281; Nicolaides et al., 2005, pp. 221-226). Kromě toho je vyšší prosáknutí záhlaví často spojené se srdečními vadami, širokou škálou skeletálních dysplázií a dalších fetálních malformací a genetických syndromů (Souka et al., 2005, p. 1005; Nicolaides, 2011a, pp. 9-10).

Bylo zjištěno, že s rostoucí temeno-kostrční délkou (CRL) plodu se NT zvětšuje. Bylo tedy nezbytné vypracovat postup na zohlednění délky gestace při posuzování NT. Byla vyzkoušena metoda přepočtu NT na násobek mediánu (Spencer et al., 2003b, pp. 142-148; Nicolaides, 2004a, s. 32). Spencer et al. zase vytvořili tzv. *delta přístup*, pomocí kterého byla střední předpokládaná hodnota odečtena z naměřeného NT a teprve výsledná odchylka v milimetrech (*delta NT*) byla využita v algoritmu pro výpočet rizika (Spencer et al., 2003b, pp. 142-148). V roce 2008 Wright et al. zkoumali platnost obou postupů na skupině více než 37 tisíc těhotenství. Objevili rozdíly v distribuci odchylek *delta NT* v závislosti na CRL a současně prokázali, že střední hodnota NT (MoM) se nepohybuje po Gaussovské křivce. Pozorovali, že NT u trisomií 21 a euploidních těhotenství vytváří dvě distribuce, jednu která je na CRL závislá a další, která je na CRL nezávislá. Na základě jejich výzkumné práce byl navržen nový přístup pro kvantifikaci odchylky naměřené hodnoty od normálu (Wright et al., 2008, pp. 376-383; Kagan et al., 2008a, p. 618).

**Optimální dobou pro měření nuchální translucence plodu** je 11. – 13<sup>+6</sup>. týden těhotenství. Minimální temeno-kostrční délka (CRL) by měla být 45 mm a maximální 84 mm. Dolní mez je vybrána pro umožnění sonografické diagnostiky mnoha významných fetálních abnormalit. Před 11. týdnem není validní posouzení fetální hlavičky, proto až v době prvotrimestrálního screeningu je možné vyloučení acrania, případně anencefalie. Také čtyřdutinové zobrazení srdce a vyšetření velkých cév je možné až po 10. týdnu gravidity. Do 11. týdne nacházíme u části plodů v té době fyziologicky se vyskytující omfalokélu. Její posouzení, stejně jako zobrazení močového měchýře je nutné až po 11. týdnu. Další faktorem spodní hranice je dostupnost invazivní diagnostiky v případě pozitivního výsledku testu. Odběr choriových klků se nedoporučuje před 10. týdnem pro zvýšené riziko zejména transverzálních redukci končetin.

Horní hranice 14. týdne pro vyšetření poskytuje ženám v případě postižených plodů možnost dřívější a bezpečnější formy ukončení gravidity. Současně bylo prokázáno, že abnormální prosáknutí záhlaví u aneuploidních plodů se vyskytuje častěji před tímto termínem. Dalším důvodem je změna polohy plodu ve 14. týdnu gravidity. Plod se v této době vertikalizuje a to znesnadňuje měření NT (Nicolaidis, 2011a, p. 10).

Spolehlivé měření NT závisí na dodržování standardních postupů při ultrazvukovém vyšetření. Vyšetření je nutné provádět pouze na kvalitním UZ přístroji. Příznivci i odpůrci prvotrimestrálního screeningu se shodují na nutnosti školení a prověřování kvality sonografistů při měření nuchální translucence (Nicolaidis et al., 2002b, p. 308). The Fetal Medicine Foundation (FMF), charitativní organizace registrovaná ve Velké Británii, vypracovala systém pravidelných kontrol výsledků a průběžné vyhodnocování kvality snímků. Pro získání licence k provádění prvotrimestrálního screeningu musí sonografisté procházet pravidelným auditem (Nicolaidis, 2004a, s. 33-35).

Existuje více možností **načasování měření NT a biochemického vyšetření krve**. První variantou je provedení biochemického i ultrazvukového vyšetření plodu v rámci jedné návštěvy metodou OSCAR (One-stop clinic). Toto uspořádání je možné díky zavedení biochemických analyzátorů, poskytujících výsledky již do 30 minut od odběru vzorku krve. Ideální dobou pro vyšetření metodou OSCAR je 12.

týden gravidity. Tato doba je kompromisem pro biochemická vyšetření a ideálním termínem ultrazvukového vyšetření fetální anatomie. Senzitivita kombinovaného testu ve 12. týdnu při tomto uspořádání je asi 90 % při 5% falešné pozitivitě (Bindra et al., 2002, p. 219; Souka et al., 2004, p. 730).

Alternativní metodu představuje rozdělení vyšetření do dvou návštěv. Biochemické vyšetření krve je provedeno v 9. – 10. týdnu a ve 12. týdnu následuje měření NT. Tento postup zvyšuje senzitivitu testu na 93 – 94 % při 5% falešné pozitivitě (Kagan et al., 2008a, p. 618; Wright et al., 2010, p. 404).

Třetí možností je měření NT ve 12. týdnu gravidity a optimalizace biochemického vyšetření měřením PAPP-A v 9. týdnu a volné  $\beta$ -hCG při sonografii ve 12. týdnu nebo ještě později. Takové uspořádání zvyšuje senzitivitu kombinovaného testu na 95 %. Otázkou se však stává nákladovost a přijatelnost takového postupu ze strany těhotné při nutnosti opakované návštěvy zdravotnického zařízení.

Potenciální výhoda dvou- nebo tří-krokového postupu z hlediska detekce může být narušena zvýšenou pravděpodobností nedodržení dalších kroků ze strany těhotné (Nicolaidis, 2011a, p. 10).

## **2.4 Mateřské faktory**

Kagan et al. udávají, že pokud je ve screeningovém programu použita vícenásobná regresní analýza, je nutné definovat vliv mateřských faktorů, které ovlivňují naměřenou koncentraci sérového volného  $\beta$ -hCG a PAPP-A. Současně je nutné se zabývat vzájemnou souvislostí mezi těmito proměnnými. Bylo prokázáno, že posouzení přesných specifických rizik pro plod vyžaduje úpravu hodnoty koeficientu vycházejícího z naměřené mateřské sérové koncentrace volného  $\beta$ -hCG a PAPP-A. Hodnota biochemický markerů je závislá na gestačním stáří, hmotnosti těhotné, jejího etnického původu, kouření, způsobu koncepce a paritě, stejně jako na přístroji a použitých reakčních činidlech pro biochemické testy (Kagan et al., 2008c, pp. 493-502).

### **Hmotnost těhotné**

Úvahou o nutnosti korekce vyšetřených biochemických markerů ve vztahu k hmotnosti těhotné se postupně zabývalo více vědeckých týmů. Spencer et al.

prováděli studii zahrnující více než 32 tisíc těhotných. Při přepočtu prvotrimestrálních biochemických markerů dle mateřské hmotnosti dokázali snížit falešnou pozitivitu testu. Prokázali nutnost zavedení položky mateřské hmotnosti do algoritmu výpočtu rizika aneuploidii u plodu (Spencer, Bindra a Nicolaides, 2003c, 851-855).

### **Výskyt chromosomální aberace u plodu z předchozí gravidity**

Nicolaides na základě výzkumu udává, že u žen, které měly v anamnéze plod nebo dítě postižené trisomií, je nutné provést úpravy *apriorního rizika*, vypočítaného na základě věku těhotné a délky gestace. V případě Downova syndromu uvádí zvýšení rizika pro další těhotenství až o 0,75 %. Příčinou může být parentální mosaicismus u partnerů nebo geneticky podmíněná tendence k nondisjunkci. Opětovný výskyt trisomií je dle jeho údajů chromosomálně specifický (Nicolaides, 2004a, s. 23).

Cuckle, Spencer a Nicolaides se touto otázkou zabývali ve své práci také z biochemického hlediska. U žen s předchozí aneuploidii bylo prokázáno statisticky významné zvýšení obou biochemických markerů prvního trimestru. Koncentrace volné  $\beta$ -hCG byla v těhotenstvích následujících po aneuploidním zvýšená o 10 %, PAPP-A až o 15 % (Cuckle, Spencer a Nicolaides, 2005b, p. 47).

### **Kouření**

Vědecké skupiny se zabývaly vlivem kouření těhotné na jednotlivé vyšetřované markery v prvním trimestru. V roce 2004 popsal Spencer et al. ve své práci studii zahrnující více než 32 tisíc těhotných. U kuřáček prokázali významně nižší medián PAPP-A i volné  $\beta$ -hCG ve skupině těhotenství s Downovým syndromem i s fyziologickým plodem. Po korekci mediánů došlo ke značnému snížení falešné positivity testu pro skupinu kuřáček. Medián NT se ve skupině kuřáček významně nelišil od nekuřáček (Spencer et al., 2004a, pp. 169-173). Kagan et al. v souladu s předchozími studiemi prokázali spojitost kouření se 17 – 20% snížením PAPP-A a 3 – 4 % snížením volné  $\beta$ -hCG. Navíc zjistili vztah mezi počtem vykouřených cigaret za den a snížením PAPP-A. I u žen, které uvedly, že přestaly kouřit krátce před početím, byla koncentrace PAPP-A o 10% nižší než u nekuřáček (Kagan et al., 2007a, pp. 849-853; 2008c, pp. 493-502).

### **Etnická příslušnost**

Mnoho autorů se zabývalo otázkou, zda je třeba upravit hodnoty mediánů biochemických markerů a nuchální translucence u různých etnických skupin. Spencer et al. provedli studii, v níž zkoumaný soubor tvořila data bělošských žen a dále žen jihoasijských, orientálních a afro-karibských (celkem 72 927 těhotných). Výsledkem jejich výzkumu je úprava mediánů zejména biochemických markerů, v menší míře pak střední hodnoty NT, nutných k výpočtu individuálního rizika chromosomální aberace u plodu. Největší navýšení mediánu bylo nutné u žen afro-karibského etnika pro PAPP-A (o 55 %) a volnou  $\beta$ -hCG (o 11 %). U ostatních etnik bylo nutné zvýšení mediánu do 10 %. Výjimkou je etnikum jihoasijské, kde bylo nutné medián volné  $\beta$ -hCG o 7,5 % snížit. Střední hodnota NT byla u afro-karibských žen (o 0,064 mm) a jihoasijských žen (o 0,045 mm) v průměru nižší než u žen bělošských. U žen orientálních nebyl rozdíl významný (Spencer et al., 2005, pp. 365-369).

### **Metoda koncepce a parita**

U dosud nerodících žen a v případech těhotenství vznikajících s pomocí asistované reprodukce byly prokázány změny v sérových koncentracích biochemických markerů. Kagan et al. udávají hladiny volné  $\beta$ -hCG o 2 % vyšší u nulipar a o 9 % vyšší u těhotenství po IVF. U PAPP-A je hladina zvýšená o 2 % u nulipar. V případě in vitro fertilizace a indukce ovulace jsou hodnoty PAPP-A o 10 % nižší (Kagan et al., 2008c, pp. 493-502).

## **2.5 Vícečetná gravidita**

Výraznou výhodou ultrazvukového vyšetření v rámci prvotrimestrálního screeningu je přesná datace gravidity a současně stanovení její četnosti. Pouze v prvním trimestru lze v případě vícečetného těhotenství spolehlivě vyšetřit chorionicitu plodů. V pozdějším stadiu gravidity již může být obtížně posouditelná. To má významný dopad na management těhotenství. Prvotrimestrální screening jako první ze screeningových programů umožňuje stanovení rizika výskytu aneuploidií u vícečetné gravidity (Sebire et al., 1996, p. 999; Spencer a Nicolaides, 2003d, pp. 276-280).

Nicolaides uvádí, že ke vzniku vícečetné gravidity dochází dvěma mechanismy. Při ovulaci a následném oplození více než jednoho oocyty vznikají plody geneticky rozdílné (polyzygotní). Vícečetná gravidita však může být také výsledkem rozdělení jedné embryonální tkáně. Vznikají tak geneticky identické plody (monozygotní). U asi jedné třetiny monozygotních dvojčat se embryonální tkáň rozdělí během prvních tří dnů od fertilizace a výsledkem jsou dvojčata bichoriální biamniální. Při rozdělení embryonální tkáně později než třetí den se vytváří mezi placentárními cirkulacemi cévní spojky a vznikají dvojčata monochoriální biamniální, po 9. dni od fertilizace dvojčata monochoriální monoamniální, po 12. dni dvojčata srostlá (Nicolaides, 2004a, s. 99-100).

Stanovení zygotity je možné pouze analýzou DNA. Ta však vyžaduje získání biologického materiálu plodů invazivním výkonem. Chorionicitu naproti tomu lze určit sonograficky. A to na základě počtu placent a charakteristiky membrány mezi amniálními vaky, event. později i na základě hodnocení fetálního pohlaví. Bichoriální dvojčata jsou v prvním trimestru gravidity spolehlivě rozlišitelná díky přítomnosti septa mezi choriiovými vaky, které při bázi membrány vytváří trojúhelníkovou tkáňovou projekci, znamení lambda (Sepulveda et al., 1996, pp. 421-423; Nicolaides, 2004a, s. 100).

Prvotrimestrální screening umožňuje výpočet rizika aneuploidií pro každý plod. Provádí se kombinací *apriorního rizika* (stanoveného na základě věku matky a délky gestace) s naměřenou hodnotou nuchální translucence, eventuálně vyšetřením dalších ultrazvukových markerů. Senzitivitu lze zvýšit kombinací s biochemickým vyšetřením mateřského séra. Je však nutné provést úpravy mediánů dle chorionicity plodů (Nicolaides, 2011a, pp. 12-13). Spencer et al. prováděli studii zaměřenou na hodnoty biochemických markerů u dvojčetné gravidity. Prokázali, že u bichoriálních dvojčat nacházíme hladiny PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG asi dvakrát zvýšené v porovnání s jednočetným těhotenstvím (cca 2,0 MoM). U dvojčat monochoriálních jsou hladiny nižší než u bichoriálních, zejména PAPP-A (1,788 MoM) (Spencer, Kagan a Nicolaides, 2008, p. 49-52).

U bichoriálních dvojčat je individuální riziko trisomie 21 vypočítáno pro každý plod zvlášť. Senzitivita odpovídá screeningu u jednočetných gravidit. Falešná pozitivita testu je 5 % pro plod nebo 10 % pro těhotenství (Nicolaides, 2011a, p. 12).

Kagan et al. ve své práci upozorňují, že u dvojčat monochoriálních je procento falešné positivity screeningu na základě NT vyšší než u bichoriálních. Zvýšená NT

u jednoho z plodů může být totiž jak známkou chromosomální abnormality, tak časným projevem syndromu twin-to-twin transfuze u plodů (Kagan et al., 2007b, p. 527). Výpočet rizika trisomie 21 je u monochoriálních dvojčat založen na průměru z NT naměřených u obou plodů (Vandecruys et al., 2005, p. 551).

Významným přínosem prvotrimestrálního screeningu u vícečetné gravidity je možnost provedení časnější a proto bezpečnější selektivní fetocidy v případě abnormality u jednoho z plodů. Tento invazivní zákrok je po 16. týdnu gravidity spojen s trojnásobně zvýšeným rizikem následného spontánního potratu v porovnání s fetoredukci časnou (Nicolaidis, 2004a, s. 114; 2011a, p. 13).

## **2.6 Metoda OSCAR (One-Stop Clinic for Assessment of Risk)**

Od zavedení prvotrimestrálního kombinovaného screeningu do praxe bylo uskutečněno mnoho studií se zaměřením na stanovení co nejvýhodnější metody jeho provedení (Spencer et al., 2000, pp. 1271-1275; Bindra et al., 2002, pp. 219-225; Nicolaidis et al., 2002a, pp. 9-18).

Metodika OSCAR se vyvíjela v posledních patnácti letech na různých klinických pracovištích. Jejím cílem je zlepšení efektivity a nabídnutí vyšší kvality klinické péče. Vychází vstříc těhotným. Snižuje jak jejich cestovní náklady, které by byly nutné při opakovaných návštěvách, tak zkracuje stres z očekávání výsledku vyšetření (Dhaifalah, Vrbická a Šantavý, 2006, s. 368).

Výpočet individuálního rizika pro plod je prováděný standardně dle algoritmu, který využívá certifikovaný software Astraia. Ultrazvukové vyšetření i krevní test jsou provedeny při jedné návštěvě těhotné. Na základě věku ženy a gestačního stáří plodu je vypočítáno *apriorní riziko*. Naměřená NT je přeměněna na koeficient pravděpodobnosti pomocí nového modelu distribuce NT. Vyšetřované biochemické markery PAPP-A a volná  $\beta$ -hCG jsou převedeny na násobky mediánů s ohledem na gestační věk, mateřskou hmotnost a etnikum, se zohledněním případného kouření, způsobu početí a parity. Na základě těchto všech údajů je pak proveden výpočet individuálního rizika pro plod (Kagan et al., 2008c, p. 493-502).

Výsledek je těhotné vysvětlen a v případě jeho positivity je jí ještě týž den nabídnuta možnost karyotypizace plodu. Metodou získání biologického materiálu plodu je v prvním trimestru odběr choriových klků (Spencer et al., 2000, pp. 1271-1275;

Bindra et al., 2002, pp. 219-225; Nicolaides et al., 2002a, pp. 9-18). Výsledky vyšetření vzorku placentární tkáně provedené DNA analýzou (kvantifikační fluorescenční PCR) jsou těhotné k dispozici během 24 – 72 hodin (Dhaifalah, Vrbická, Šantavý, 2006, s. 363-366).

Spencer et al. ve studii z roku 2003 udávají výtěžnost prvotrimestrálního screeningu provedeného během jedné návštěvy. Zjistili senzitivitu pro trisomii 21. chromosomu 92 %, trisomii 18 a 13 pak 100 %. Celkově prokázal citlivost testu 96 % při 5,2% falešné pozitivitě (Spencer et al., 2003a, pp. 281-286). Dhaifalah, Vrbická a Šantavý mezi ultrazvukové markery standardně zařazují i vyšetření nosní kosti plodu. Senzitivita v jejich souboru dosáhla 100 % při 4,6% falešné pozitivitě. Přesto, že se jednalo o studii s malým počtem těhotných, považují screening rizika trisomie 21 a dalších aneuploidii v prvním trimestru za vysoce senzitivní s velmi nízkou mírou falešné positivity (Dhaifalah, Vrbická a Šantavý, 2006, s. 363-369).

Kagan et al. na základě prospektivní studie zahrnující 56 771 jednočetných těhotenství vyčíslili senzitivitu testu prováděného metodou One-stop clinic při předpokládané falešné pozitivitě 3 % a 5 %. V 11. týdnu těhotenství byla očekávaná senzitivita testu 92 % a 94 %, ve 12. týdnu 85 % a 90 % a ve 13. týdnu 79 % a 83 %. Poukázali, že cílem vyšetření v prvním trimestru není jen screening trisomie 21. chromosomu, ale současně diagnostika velkého množství fetálních malformací. V tomto ohledu je vizualizace anatomie plodu lepší ve 12. – 13. týdnu, než v 11. týdnu. Považují tedy pro vyšetření prováděné při jedné návštěvě těhotné za ideální 12. týden gravidity. Při alternativní strategii, kdy je odběr krve těhotné prováděn v 10. týdnu a sonografie po 12. týdnu, dochází sice k menšímu zvýšení senzitivity pro trisomii 21. Avšak náklady dvoukrokového screeningu jsou vyšší a potenciální výhoda zvýšení detekce může být narušena vyšší pravděpodobností nedodržení dalšího kroku (Kagan et al., 2008c, p. 493-502).



### **3 NOVÉ PARAMETRY V PRVNÍM TRIMESTRU A JEJICH VYUŽITÍ PRO DETEKCI VROZENÝCH VAD PLODU A KOMPLIKACÍ V TĚHOTENSTVÍ**

Od zavedení prvotrimestrálního screeningu do praxe se další výzkum ubíral dvěma směry. Do screeningového vyšetření v prvním trimestru byly v posledních deseti letech zavedeny další ultrazvukové markery, u nichž byla prokázána souvislost s detekcí vyššího rizika chromosomálních abnormalit u plodu. Tyto specifické parametry zlepšují záchyt aneuploidií a snižují falešnou pozitivitu prvotrimestrálního screeningu. Některé mohou být známkou strukturální vady u plodu (Nicolaidis, 2011a, p. 7). Současně se pozornost vědeckých týmů zaměřila na další možnosti využití biochemického a ultrazvukového vyšetření v prvním trimestru pro detekci abnormalit u plodu, rizika předčasného porodu a zhoršené funkce placenty. Snahou je identifikovat ohrožené gravidity a vytvořit účinnou strategii pro jejich prevenci již v prvním trimestru (Nicolaidis, 2007, p. 671).

#### **3.1 Nosní kost**

Down uvedl v roce 1866, že malý nos je obvyklým rysem jedinců s trisomií 21. chromosomu. Ultrazvukové, ale také radiologické a histomorfologické studie prokazují, že abnormality nosní kosti se vyskytují mnohem častěji u plodů s Downovým syndromem než u zdravé populace. Detekce absence nosní kůstky nebo její hypoplázie při prenatalním ultrazvukovém vyšetření tedy zvyšuje riziko trisomie 21 u plodu (Sonek et al., 2006, p. 1219). Nicolaidis na základě studie provedené u 15 822 těhotných prokázal, že samotná absence nosní kosti může identifikovat 69 % plodů s trisomií 21 při 1,4% falešné pozitivitě (Nicolaidis, 2004b, p. 45). Dhaifalah et al. popisují zlepšení citlivosti prvotrimestrálního screeningu při zařazení hodnocení nosní kosti do výpočtového algoritmu a to nejen u plodů s Downovým syndromem, ale i u trisomií 18 a 13. Detekce nosní kůstky zvýšila senzitivitu a snížila potřebu provádění invazivních výkonů, tedy falešnou pozitivitu testu (Dhaifalah et al., 2007, s. 19-23).

Cicero et al. analyzovali vliv etnického původu těhotné a také vliv temeno-kostrční délky a velikosti šíjového projasnění plodu na výskyt absence nosní kůstky u plodů s Downovým syndromem i plodů chromosomálně normálních. Absenci nosní kosti prokázali u euploidních plodů u 2,2 % bělošek, 9 % žen afro-karibského etnika a 5 % asiatek. Největší procento absence nosní kosti v souvislosti s CRL (4,7 %) našli u plodů velikosti 45 – 54 mm. Z porovnání naměřené velikosti nuchální translucence a vyšetření nosní kůstky vyplývá, že procento absence NB se zvyšuje s hodnotou naměřené NT zejména nad 95. percentilem. Při NT o hodnotě 5,5 mm a více našli absenci nosní kůstky u 15 % plodů (Cicero et al., 2004, p. 218).

Nicolaides uvádí, že při dodržení doporučeného postupu pro hodnocení přítomnosti nosní kůstky, je možné profil plodu a tedy i NB vyšetřit ve více než 95 % případech. Absenci nosní kosti lze prokázat u 65 – 70 % plodů s trisomií 21, u více než 50 % plodů s trisomií 18 a u 30 % plodů s trisomií 13. Společným ultrazvukovým vyšetřením nuchální translucence a nosní kosti plodu při prvotrimestrálním kombinovaném screeningu lze při 5% falešné pozitivitě identifikovat více než 95 % těhotenství s trisomií 21. Stejně jako v případě NT je nutné řádné proškolení sonografistů a jejich kontrola kvality (Nicolaides, 2004a, s. 53; Sonek et al., 2006, p. 1219).

### **3.2 Fetální echokardiografie**

Vyšetření srdeční frekvence plodu patří mezi základní parametry prvotrimestrálního screeningu. Euploidní plod má v 10. týdnu gravidity srdeční frekvenci kolem 170/min., do 14. týdne klesá asi na 155/min. U plodů s trisomií 13 a Turnerovým syndromem nacházíme častěji tachykardii, pro triploidii a trisomií 18 je naopak charakteristická bradykardie. U plodů s Downovým syndromem se můžeme setkat s mírným zvýšením srdeční frekvence. Pro detekci trisomie 21 se však nejedná o významný marker (Nicolaides, 2004a, s. 59; Papageorghiou et al., 2006, pp. 397-401).

Dopplerovské vyšetření průtoku krve přes trojcípou srdeční chlopuň je dalším novým sonografickým parametrem, který byl na základě výzkumu zařazen do algoritmu výpočtu rizika aneuploidie u plodu. Bylo provedeno několik studií se zaměřením na hodnocení souvislosti trikuspidální regurgitace s eventuální chromosomální vadou

u plodu. Kagan et al. pozorovali trikuspidální regurgitaci u 0,9 % euploidních plodů. Současně byla nalezena u 55 % plodů s trisomií 21, 33 % plodů s trisomií 18, 30 % plodů s trisomií 13 a 37,5 % s Turnerovým syndromem. Ve své studii prokázali zlepšení výtěžnosti prvotrimestrálního screeningu při posouzení trikuspidálního průtoku. V testu založeném na posouzení věku těhotné, nuchální translucence u plodu, srdeční frekvence u plodu, biochemických markerech PAPP-A a volné  $\beta$ -hCG při pevně dané falešné pozitivitě 3 % došlo při vyšetření trikuspidálního průtoku ke zvýšení detekce trisomie 21 až na 96 %, pro trisomii 18 na 92 % a trisomii 13 a Turnerův syndrom až na 100 % (Kagan et al., 2009, pp. 18-22).

Persico et al. udávají, že abnormality srdce a velkých cév patří mezi nejčastější vrozené vady. Nacházíme je přibližně u 20 % mrtvěrozených dětí a jsou zodpovědné až za 30 % novorozeneckých úmrtí (Persico et al., 2011, pp. 296-301).

Vyšší hodnota nuchální translucence vyšetřená v rámci prvotrimestrálního screeningu nám umožňuje detekci plodů s aneuploidií, ale také euploidních plodů se srdeční vadou. Se zvyšující se hodnotou NT roste významně prevalence vrozených srdečních vad. U plodů se záhlavím 5,4 – 6,4 mm prokazujeme srdeční vady asi ve 20 %, při NT nad 6,5 mm dokonce ve 30 %. Zvýšená NT není spojena pouze s určitým specifickým typem srdečních vad. Jedná se o levo- i pravostranné léze, defekty septa, defekty výtokové. Komplexní srdeční vady bývají všechny nalezeny ve spojitosti se zvýšenou NT a mnohé z těchto závažných srdečních vad můžeme diagnostikovat již v 11. až 13<sup>+6</sup>. týdnu (Sonek, 2012, s. 98-99). Také Persico et al. ve své práci uvádějí možnost diagnostiky až 93 % závažných srdečních vad již v prvním trimestru gravidity. Pro posouzení srdce doporučují využití vysokofrekvenčního ultrazvukového přístroje a dobře proškolené sonografisty (Persico et al., 2011, pp. 296-301).

### **3.3 Ductus venosus**

Ductus venosus (ductus Arantii) je specifická žilní spojka mezi pupeční žílou a dolní dutou žílou plodu. Umožňuje rychlejší přísun okysličené krve z placenty do krevního oběhu plodu. Již na konci minulého století prokázaly vědecké týmy význam měření průtoku krve v ductus venosus v prvním trimestru pro detekci fetální aneuploidie, zvýšeného rizika závažné srdeční vady u plodu a nepříznivého výsledku těhotenství

(Borrell et al., 2003, p. 921). Jejich výsledky pak potvrdily i další výzkumné práce. Maiz et al. zahrnuli měření průtoku v ductus venosus plodů do algoritmu výpočtu rizika pro plod v rámci kombinovaného prvotrimestrálního screeningu. Dosáhli zvýšení senzitivity testu pro trisomii 21 na 96 %, pro trisomie 18 a 13 a Turnerův syndrom na 92 %, 100 % a 100 %, vše při 2,6 – 3% falešné pozitivitě (Maiz et al., 2009a, pp. 512-517). Bylo také prokázáno, že abnormální průtok v ductus venosus je spojen se zvýšeným rizikem závažné srdeční vady u plodu. Toto riziko je dokonce třikrát vyšší, pokud u plodu současně nacházíme zvýšené prosáknutí záhlaví (Maiz et al., 2008, p. 256). V roce 2009 Maiz et al. publikovali práci zaměřenou na vyšetření průtoku v ductus venosus u dvojčetné gravidity. Reversní tok u dvojčat v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství je spojen se zvýšeným rizikem pro aneuploidie, závažné srdeční vady a rozvoj závažného *twin-to-twin transfuze* syndromu (Maiz et al., 2009b, p. 860).

Maiz a Nicolaidese doporučili využít dopplerometrické vyšetření ductus venosus v rámci prvotrimestrálního screeningu buď primárně u všech těhotných, nebo pouze u těhotných se středním rizikem (Maiz a Nicolaidese, 2010, pp. 65-71).

### **3.4 Vyšetření rizika otevřeného defektu neurální trubice**

Hlavním zbývajícím problémem ultrazvukového vyšetření v prvním trimestru byla diagnóza otevřené spiny bifidy, poruchy uzávěru neurální trubice. Její výskyt v populaci má podobnou frekvenci jako Downův syndrom. Do současnosti byla diagnostikována v rámci ultrazvukového screeningu ve druhém trimestru gravidity.

Chaoui et al. v roce 2009 prokázali, že pomocí sagitálního řezu kraniofaciální oblasti plodu, který se běžně využívá pro měření NT a detekci nosní kosti u plodu v rámci prvotrimestrálního screeningu, lze zobrazit čtvrtou mozkovou komoru jako tzv. intrakraniální translucenci (IT). Ve většině případů otevřené spiny bifidy čtvrtá mozková komora nebyla vidět. Pokud tedy v této projekci IT nelze zobrazit, je vždy nutné provést podrobné vyšetření páteře plodu. Chaoui s Nicolaidese poukazují, že již v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství je možné diagnostikovat závažné mozkové abnormality, včetně holoprosencefalie, ventrikulomegalie, acranie a encefalokély (Chaoui et al., 2009, pp. 249-252; Chaoui a Nicolaidese, 2010, pp. 133-138).

### 3.5 Detekce zvýšeného rizika patologických stavů v graviditě

#### **Detekce rizika preeklampsie.**

Preeklampsie (PE) je hlavní příčinou mateřské a perinatální morbidity a mortality, mateřské i fetální důsledky jsou nepřímo úměrné gestačnímu stáří při začátku onemocnění (Nicolaidis, 2011a, p. 4). Akolekar et al. provedli studii s cílem vytvořit algoritmus pro predikci PE, při kterém by těhotné byly rozděleny do tří skupin dle předpokládaného gestačního stáří při rozvoji onemocnění. Riziko časně PE vyžadující předčasné ukončení gravidity do 34. týdne, střední s nutností předčasného porodu mezi 34. a 37. týdnem a pozdní preeklampsie po 37. týdnu.

Výpočet rizika prováděli na základě mateřských faktorů a biochemických a biofyzikálních markerů v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství. Využili mateřskou a porodnickou anamnézu, dopplerometrické vyšetření děložní tepny, měření středního arteriálního tlaku krve a biochemické vyšetření krve. Vhodným pro využití se stal PAPP-A, vyšetřovaný v rámci prvotrimestrálního screeningu aneuploidii. Ve druhé fázi pak byly přidány nové biochemické markery. Senzitivita screeningu kombinací všech faktorů dosáhla 91 % u časně PE, 79,4 % u střední PE a 60,9 % u pozdní PE, při 5% falešné pozitivitě. Prokázali možnost efektivní predikce PE v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství (Akolekar et al., 2011a, pp. 66-74).

V současnosti probíhá výzkum, zda farmakologická intervence u vysoce rizikové skupiny podávaná již od prvního trimestru gravidity povede ke zlepšení funkce placenty a snížení výskytu onemocnění (Nicolaidis, 2011a, p. 4).

#### **Detekce rizika předčasného porodu.**

Předčasný porod je nejčastější příčinou perinatálního úmrtí a handicapu u dětí, zejména pokud k němu dochází před 34. týdnem gravidity. Beta et al. udávají, že specifické riziko předčasného spontánního porodu se zvyšuje s věkem matky a klesá s její tělesnou výškou. Je vyšší u žen afrického a jihoasijského etnika než u bělošek, dále u kuřáček a v těhotenstvích po proběhlé indukci ovulace. Dalším faktorem je porodnická anamnéza těhotné, zejména těhotenské ztráty v 16. týdnu gravidity a později. Od kombinace všech těchto parametrů lze očekávat stanovení rizika předčasného porodu se senzitivitou asi 20 % u dosud nerodících žen, asi 38 % u žen již rodivších, s 10% falešnou pozitivitou (Beta et al., 2011, pp. 75-83). Toto riziko může být upraveno ultrazvukovým měřením délky děložního hrdla v 11. – 13<sup>+6</sup>.

týdnu, která je nepřímo úměrná pravděpodobnosti následného předčasného spontánního porodu (Greco et. al., 2011, pp. 84-89). Teprve budoucí výzkum umožní určit, zda časná intervence již od prvního trimestru v případě vyššího rizika spontánního předčasného porodu bude efektivní ve snížení jeho frekvence (Nicolaidis, 2011a, p. 4).

### **Detekce rizika spontánního potratu a porodu mrtvého plodu.**

Akolekar et al. v roce 2011 publikovali studii zahrnující více než 37 tisíc jednočetných gravidit. Všem těhotným byl proveden prvotrimestrální screening. Prokázali zvýšené riziko potratu a mrtvěrozeného dítěte v souvislosti s věkem a hmotností těhotné, vyšší riziko našli u žen afro-karibského původu, u těhotných s anamnézou předchozího potratu nebo mrtvěrozeného dítěte a u těhotných s nízkou hladinou PAPP-A a reverzním tokem v ductus venosus. Riziko potratu je vyšší i u žen s preexistujícím diabetem mellitus, u gravidit po koncepci s indukcí ovulace, u plodů s nálezem vysoké hodnoty nuchální translucence. Zvýšené riziko mrtvěrozeného plodu potvrdili u těhotných s chronickou hypertenzí a kuřáček. Prokázali, že vysoký podíl fetálních ztrát může být predikován v 11. až 13. týdnu (Akolekar et al., 2011b, pp. 38-45).

### **Predikce výskytu gestačního diabetu mellitus**

Gestační diabetes mellitus (GDM) je spojen se zvýšeným rizikem mateřských i fetálních komplikací. V současné době je prováděno vyšetření vyhledávající onemocnění v populaci těhotných na konci druhého trimestru. Nanda et al. publikovali studii prokazující možnost predikce GDM v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství. Algoritmus výpočtu rizika GDM zahrnuje věk matky, její Body mass index, etnický původ, anamnézu GDM a makrosomie u novorozence při předchozích graviditách. Dále byly použity biochemické markery, mateřská sérová koncentrace adiponektinu a sex-hormonů vázajících globulin (SHBG). Detekce GDM činila 74,1 % při 20% falešné pozitivitě (Nanda et al., 2011, p. 108).

### **Detekce rizika růstové retardace a makrosomie plodu**

S menší velikostí u plodu v porovnání s gestačním stářím se můžeme setkat jednak v případě konstitučně menšího plodu, častěji se však jedná o důsledek poruchy placentární funkce, genetického onemocnění u plodu nebo poškození životního

prostředí. U plodů s intrauterinní růstovou retardací (IUGR) existuje zvýšené riziko perinatální mortality a morbidity. Karagiannis et al. publikovali algoritmus pro predikci IUGR bez současného výskytu PE u těhotné na základě parametrů vyšetřovaných v rámci prvotrimestrálního screeningu aneuploidií, středního arteriálního tlaku, dopplerometrie děložní tepny a vyšetření různých placentárních produktů v mateřském séru. Při 10% falešné pozitivitě se jim podařila predikce 75 % plodů s IUGR, u nichž byl nutný předčasný porod před 37. týdnem a asi 45 % plodů s IUGR porozených v termínu porodu (Karagiannis et al., 2011, p. 148).

Makrosomie u plodu je spojena se zvýšenými riziky pro matku i pro plod. Poon et al. popsali možnost predikce makrosomie na základě vyšetření prováděných v rámci prvotrimestrálního screeningu aneuploidií kombinovaných s údaji z mateřské a porodnické anamnézy. Na základě tohoto algoritmu se jim podařilo identifikovat 35 % těhotenství s budoucím makrosomním plodem s 10% falešnou pozitivitou (Poon et al., 2011, p. 139). Nicolaidides udává, že výzkum by se měl zaměřit na nové biochemické a biofyzikální markery, které by zlepšily senzitivitu testu a také stanovily rozsah prenatalního sledování a prevence (Nicolaidides, 2011a, p. 5).

### **3.6 Obrácená pyramida prenatalní péče**

Vědecké objevy za posledních dvacet let přinesly poznání, že mnoho komplikací je potenciálně zjistitelných již okolo 12. týdne gravidity. Většina hlavních aneuploidií je identifikovatelná v prvním trimestru na základě kombinace mateřských faktorů, ultrazvukového nálezu a biochemického vyšetření mateřského séra. Výzkumy odhalily možnosti vyšetření v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu těhotenství, které by na základě mateřských faktorů a anamnézy spolu s biochemickými a biofyzikálními testy dokázalo detekovat zvýšené riziko pro široké spektrum komplikací v těhotenství.

V současné době je prenatalní péče uspořádána do pyramidy, na jejímž vrcholu jsou ojedinělé návštěvy u gynekologa v prvním trimestru gravidity s postupným navyšováním prenatalních vyšetření směrem k termínu porodu. Nicolaidides ve své práci navrhuje, aby se tradiční pyramida prenatalní péče otočila a hlavní důraz byl kladen zejména na vyšetření těhotné a plodu v prvním trimestru se stanovením specifických rizik těhotenských komplikací (příloha č. 8). Na základě těchto

výsledků doporučuje vytvořit pro skupiny těhotných s nízkým, středním a vysokým rizikem více individualizovaný harmonogram prenatální péče. Doufá, že další výzkum umožní vytvoření co nejlepšího protokolu a rozvoj strategie pro prevenci poruch těhotenství a jejich nepříznivých důsledků (Nicolaidis, 2011b, pp. 3-6; 2011c, pp. 183-196).



## ZÁVĚR

Prenatální screening vrozených vývojových vad prošel za posledních čtyřicet let dynamickým vývojem. Jeho snahou je umožnit partnerům mít zdravého potomka. Cestou k dosažení tohoto cíle je včasná detekce postižení u plodu s následnou strategií prenatálního a peripartálního managementu těhotenství, event. v případě závažných vývojových malformací předčasným ukončením gravidity na přání rodiny dle platných zákonných možností (Vyhláška č. 75, 1986, s. 513-520).

Prokázalo se, že mnoho komplikací v těhotenství je potenciálně zjistitelných již v prvním trimestru. Většina závažných aneuploidií je detekovatelná v období od 11. do 13<sup>+6</sup>. týdne gravidity na základě kombinace mateřských parametrů, ultrazvukového vyšetření plodu a biochemického vyšetření mateřského séra (Nicolaidis, 2003, pp. 313-321; 2004b, pp. 45-67; Kagan, 2008, pp. 1968-1975). Poslední výzkumy prokazují, že začleněním dalších biochemických a biofyzikálních parametrů do vyšetření v prvním trimestru spolu s podrobnou anamnézou těhotné bude možné identifikovat specifická rizika širokého spektra komplikací v graviditě (Nicolaidis, 2007, pp. 671-674; Sonek, Nicolaidis a Janku, 2012, s. 92-104).

Rolí porodní asistentky v prenatálních poradnách a především na pracovištích zabývajících se screeningem a prenatální diagnostikou vrozených vývojových vad není pouze asistence při neinvazivních a invazivních výkonech. Porodní asistentka je rovnocenným partnerem lékaře-specialisty. Partnerem, na kterého se může těhotná žena s důvěrou obrátit. Porodní asistentka by se měla orientovat v problematice jednotlivých screeningových programů a dokázat vysvětlit a poučit těhotnou o důvodech testování a o specifitě jednotlivých metod. Přístup ke klientům je vždy nedirektivní. Poskytnutí informací umožní těhotné ženě, eventuálně partnerům, rozhodnout se, zda chtějí screeningové vyšetření aneuploidií a případné invazivní vyšetření podstoupit (Seror a Ville, 2010, p. 1086).

Prvním cílem bakalářské práce bylo zmapování historie jednotlivých screeningových programů za posledních čtyřicet let. Na základě prostudovaných článků a publikací byl popsán vývoj screeningových metod. Od prvotního screeningu založeného pouze na základě věku těhotné až po současně využívané prvotrimestrální testy je patrná

snaha o zvýšení senzitivity, snížení falešné pozitivivity a posun screeningu do časných stadií gravidity. Cíl č. 1 byl tedy splněn.

Druhou kapitolou práce, obsahující popis jednotlivých důležitých složek prvotrimestrálního screeningu, byl splněn cíl č. 2. Studie prokázaly, že těhotné v 75 % preferují prenatalní screening vrozených vývojových vad v prvním trimestru, zejména prováděný metodou OSCAR (Spencer a Aitken, 2004, pp. 735-739; Mulvey a Wallace, 2000, p. 1302). Bakalářská práce se ve druhé kapitole snažila vysvětlit souvislosti a propojenost jednotlivých sledovaných parametrů pro jejich lepší porozumění porodními asistentkami.

Třetí kapitola popisuje nové ultrazvukové markery, které se již začlenily do algoritmu výpočtu rizika aneuploidii pro plod, eventuálně jsou využívány pro detekci strukturální vývojových vad. Jsou jimi nosní kůstka, dopplerovské vyšetření trikuspidální chlopně a ductus venosus (Cicero et al., 2004, pp. 218-223; Sonek et al., 2006, pp. 1219-1230; Kagan et al., 2009, pp. 18-22; Maiz et al., 2009a, pp. 512-517; 2008, pp. 256-260). Vyšetření intrakraniální translucence je zaměřeno na detekci otevřených defektů neurální trubice (Chaoui et al., 2009, pp. 249-252; Chaoui a Nicolaides, 2010, pp. 133-138). Ve druhé části třetí kapitoly je pozornost věnována novým poznatkům v oblasti predikce komplikací a patologických stavů v graviditě a na možné změny v harmonogramu prenatalní péče (Akolekar et al., 2011a, pp. 66-74; 2011b, pp. 38-45; Beta et al., 2011, pp. 75-73; Karagiannis et al., 2011, pp. 148-154; Nanda et al., 2011, pp. 135-141; Nicolaides, 2011a, pp. 3-6; Poon et al., 2011, pp. 139-147). Cíl č. 3 byl tedy splněn.

Při studiu článků a publikací bylo zjištěno, že většina informací týkajících se prenatalní screeningových programů aneuploidii a dalších vrozených vad je cílena spíše na lékařskou uživatelskou skupinu. Některé zahraniční studie prokázaly, že znalosti porodních asistentek, které by měly umožňovat těhotným tzv. informované rozhodnutí o podstoupení prenatalního screeningu, nejsou dostatečné (Van den Berg et al., 2006, pp. 110-117; Gharaibeh, Oweis a Hamad, 2010, p. 435). Bakalářská práce se tedy pokusila přiblížit zvolenou problematiku nelékařskému personálu prenatalních center, porodním asistentkám. Mohla by se stát podkladem pro vytvoření výukového materiálu pro studium budoucích porodních asistentek, nebo manuálu pro praxi porodních asistentek v prenatalních poradnách, centrech prenatalní diagnostiky a na pracovištích lékařské genetiky.

## LITERATURA A PRAMENY

- (1.) AKOLEKAR, R., A. SYNGELAKI, R. SARQUIS, M. ZVANCA a K. H. NICOLAIDES, 2011a. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11 – 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 66-74. ISSN 0197-3851.
- (2.) AKOLEKAR, R., S. BOWER, N. FLACK, C. M. BILARDO a K. H. NICOLAIDES, 2011b. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11 – 13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 38-45. ISSN 0197-3851.
- (3.) ANONYMOUS, 2011. Doporučení o laboratorním screeningu vrozených vývojových vad v prvním a druhém trimestru těhotenství. *Klinická biochemie a metabolismus*. (1), 45-47. ISSN 1210-7921.
- (4.) ASHOOR, G., A. SYNGELAKI, M. WAGNER, C. BIRDIR a K. H. NICOLAIDES, 2012a. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **206**(4), 322.1-5. ISSN 00029378.
- (5.) ASHOOR, G., L. POON, A. SYNGELAKI, B. MOSIMANN a K. H. NICOLAIDES, 2012b. Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11 – 13 weeks' gestation: effect of maternal and fetal factors. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **31**(4), 237-243. ISSN 1015-3837.
- (6.) BELOŠOVIČOVÁ, H. a P. CALDA, 2012a. Screening Downova syndromu v prvním, druhém nebo obou trimestrech? *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. (4), 14-21. [cit. 8. 3. 2013]. ISSN 1803-9588. Dostupné z [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2012\\_67.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2012_67.pdf)
- (7.) BELOŠOVIČOVÁ, H. a P. CALDA, 2012b. Triple test po negativním kontingenčním testu, ano či ne? *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. (4), 87. [cit. 18. 3. 2013]. ISSN 1803-9588. Dostupné z [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2012\\_87.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2012_87.pdf)

- (8.) BENN, P., D. WRIGHT a H. CUCKLE, 2005. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis*. **25**(8), 645-652. ISSN 0197-3851.
- (9.) BETA, J., R. AKOLEKAR, W. VENTURA, A. SYNGELAKI a K. H. NICOLAIDES, 2011. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11 – 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 75-83. ISSN 0197-3851.
- (10.) BINDRA, R., V. HEATH, A. LIAO, K. SPENCER a K. H. NICOLAIDES, 2002. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11 – 14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **20**(3), 219-225. ISSN 0960-7692.
- (11.) BORRELL, A., J. M. MARTINEZ, A. SERES, V. BOROPIO, V. CARARACH a A. FORTUNY, 2003. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenatal Diagnosis*. **23**(11), 921-926. ISSN 0197-3851.
- (12.) BROMLEY B., E. LIEBERMANN, T. D. SHIPP a B. R. BENACERRAF, 2002. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester [online]. *Journal of Ultrasound in Medicine*. **21**(10), 1087-1096. [cit. 1. 4. 2013]. ISSN 0278-4297. Dostupné z <http://www.jultrasoundmed.org/content/21/10/1087.full.pdf>
- (13.) CALDA, P. 2011. Doporučení k provádění prenatalního screeningu trisomie 21. *Česká gynekologie*. **76**(S1), 43. ISSN 1210-7832.
- (14.) CALDA, P. a M. BŘEŠŤÁK, 2012. Doporučený postup. Doporučení k provádění rutinního ultrazvukového vyšetření v těhotenství. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. (4), 22-30. [cit. 5. 4. 2013]. ISSN 1803-9588. Dostupné z [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2012\\_68.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2012_68.pdf)
- (15.) CAUGHEY, A. B., M. KUPPERMANN, M. E. NORTON a A. E. WASHINGTON, 2002. Nuchal translucency and first biochemical markers for Down syndrome screening: A costeffectiveness analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **187**(5), 1239-1245. ISSN 00029378.
- (16.) CICERO, S., G. REMBOUSKOS, H. VANDECRUYS, M. HOGG a K. H. NICOLAIDES, 2004. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with

- absent nasal bone at the 11 – 14. week scan. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **23**(3), 218-223. ISSN 0960-7692.
- (17.) CUCKLE, H. S., P. BENN a D. WRIGHT, 2005a. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters [online]. *Seminars in Perinatology*. **29**(4), 252-257. [cit. 10. 3. 2013]. ISSN 0146-0005. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000505000388>
- (18.) CUCKLE, H. S., K. SPENCER a K. H. NICOLAIDES, 2005b. Down syndrome screening marker levels in women with a previous aneuploidy pregnancy. *Prenatal Diagnosis*. **25**(1), 47-50. ISSN 0197-3851.
- (19.) CUCKLE, H. S., F. D. MALONE, D. WRIGHT et al., 2008. Contingent screening for Down syndrome – results from the FaSTER trial. *Prenatal Diagnosis*. **28**(2), 89-94. ISSN 0197-3851.
- (20.) DHAIFALAH, I., D. VRBICKÁ a J. ŠANTAVÝ, 2006. OSCAR (One-stop clinic) pro zhodnocení rizika fetálních abnormalit: dvouletá zkušenost užívání screeningu chromosomálních abnormalit v I. trimestru gravidity. *Česká gynekologie*. **77**(5), 363-369. ISSN 1210-7832.
- (21.) DHAIFALAH, I., I. MÍČKOVÁ, J. ŠANTAVÝ, D. VRBICKÁ, D. ZAPLETALOVÁ a V. CURTISOVÁ, 2007. Efektivita měření nosní kosti jako UZ markeru pro Downův syndrom v 11. – 13<sup>+6</sup>. týdnu gravidity. *Česká gynekologie*. **72**(1), 19-23. ISSN 1210-7832.
- (22.) DHAIFALAH, I. a O. MÁJEK, 2012. Cost effectiveness, the economic considerations of prenatal screening strategies for trisomy 21 in Czech republic. *Česká gynekologie*. **77**(1), 39-51. ISSN 1210-7832.
- (23.) GHARAIBEH H., A. OWEIS a K. H. HAMAD, 2010. Nurses' and midwives' knowledge and perceptions of their role in genetic teaching [online]. *International Nursing Review*. **57**(4), 435–442. [cit. 9. 4. 2013]. ISSN: 1466-7657. Dostupné z <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291466-7657>
- (24.) GRECO, E., A. LANGE, F. USHAKOV, J. R. CALVO a K. H. NICOLAIDES, 2011. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 84-89. ISSN 0197-3851.

- (25.) GREENOUGH, A. a K. H. NICOLAIDES, 1997. Chorionic villus sampling and early amniocentesis for prenatal diagnosis [online]. *The Lancet*. **349**(9062), 1395-1396. [cit. 1. 4. 2013]. ISSN 0140-6736. Dostupné z [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)63235-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)63235-7/fulltext)
- (26.) CHAOUI, R., B. BENOIT, H. MITKOWSKA-WOZNIAK, K. HELING a K. H. NIKOLAIDES, 2009. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11 – 13. week scan. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **34**(3), 249-52. ISSN 0960-7692.
- (27.) CHAOUI, R. a K. H. NICOLAIDES, 2010. From nuchal translucency to intracranial translucency: towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **35**(2), 133-8. ISSN 0960-7692.
- (28.) KAGAN, K. O., V. FRISOVA, K. H. NICOLAIDES a K. SPENCER, 2007a. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11 – 13<sup>(+6)</sup> weeks of gestation. *Prenatal Diagnosis*. **27**(9), 849-853. ISSN 0197-3851.
- (29.) KAGAN, K. O., A. GAZZONI, G. SEPULVEDA-GONZALEZ, A. SOTIRIADIS a K. H. NICOLAIDES, 2007b. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **29**(5), 527-532. ISSN 0960-7692.
- (30.) KAGAN, K. O., D. WRIGHT, A. BAKER, D. SAHOTA a K. H. NICOLAIDES, 2008a. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **31**(6), 618-624. ISSN 0960-7692.
- (31.) KAGAN, K. O., D. WRIGHT, C. VALENCIA, N. MAIZ a K. H. NICOLAIDES, 2008b. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A [online]. *Human Reproduction*. **23**(9), 1968-1975. [cit. 25. 3. 2013]. ISSN 1460-2350. Dostupné z <http://humrep.oxfordjournals.org/content/23/9/1968.full.pdf+html>
- (32.) KAGAN, K. O., D. WRIGHT, K. SPENCER, F. S. MOLINA a K. H. NICOLAIDES, 2008c. First-trimester screening for trisomy 21

- by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **31**(5), 493-502. ISSN 0960-7692.
- (33.) KAGAN, K. O., D. WRIGHT, N. MAIZ, I. PANDEVA a K. H. NICOLAIDES, 2008d. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **32**(4), 488-492. ISSN 0960-7692.
- (34.) KAGAN, K. O., J. M. ANDERSON, G. ANWANDTER, K. NEKRASOVA a K. H. NICOLAIDES, 2008e. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenatal Diagnosis*. **28**(13), 1209-1213. ISSN 0197-3851.
- (35.) KAGAN, K. O., C. VALENCIA, P. LIVANOS, D. WRIGHT a K. H. NICOLAIDES, 2009. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11<sup>+0</sup> to 13<sup>+6</sup> weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **33**(1), 18-22. ISSN 0960-7692.
- (36.) KAGAN, K. O., I. STABOULIDOU, A. SYNGELAKI, J. J. CRUZZ a K. H. NICOLAIDES. 2010. The 11 – 13. week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **36**(1), 10-14. ISSN 0960-7692.
- (37.) KARAGIANNIS, G., R. AKOLEKAR, R. SARQUIS, D. WRIGHT a K. H. NICOLAIDES, 2011. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11 – 13 weeks. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **29**(2), 148-154. ISSN 1015-3837.
- (38.) KRANTZ, D. A., T. W. HALLAHAN, V. J. MACRI a J. N. MACRI, 2007. Genetic sonography after first-trimester Down syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **29**(6), 666-670. ISSN 0960-7692.
- (39.) KUŽELOVÁ, H. a M. MACEK, Jr., 2011. Prenatální diagnostika nejčastějších chromosomálních aberací. *Praktický lékař*. **91**(7), 392-395. ISSN 1080-2711.
- (40.) LO, D., N. COBERTTA, P. F. CHAMBERLAIN, V. RAI, I. L. SARGENT, CH. W. G. REDMAN a J. S. WAINSCOAT, 1997. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum [online]. *The Lancet*, **350**(9076), 485-487. [cit.

16. 3. 2013]. ISSN 0140-6736. Dostupné z

<http://image.sciencenet.cn/olddata/kexue.com.cn/upload/blog/file/2010/11/20101123154018731904.pdf>

- (41.) LOUCKÝ, J. 2012. Prenatální screening vrozeých vývojových vad plodu a biochemická diagnostika [online]. [cit. 25. 3. 2013]. Dostupné z [www.gynultrazvuk.cz](http://www.gynultrazvuk.cz)
- (42.) MAIZ, N., W. PLASENCIA, T. DAGKLIS, E. FAROS a K. H. NICOLAIDES, 2008. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **31**(3), 256-60. ISSN 0960-7692.
- (43.) MAIZ, N., C. VALENCIA, K. O. KAGAN, D. WRIGHT a K. H. NICOLAIDES, 2009a. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 – 13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **33**(5), 512-517. ISSN 0960-7692.
- (44.) MAIZ, N., I. STABOULIDOU, A. M. LEAL, R. MINEKAWA a K. H. NICOLAIDES, 2009b. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. **113**(4), 860-865. ISSN 0029-7844.
- (45.) MAIZ, N. a K. H. NICOLAIDES, 2010. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **28**(2), 65-71. ISSN 1015-3837.
- (46.) MUJEZINOVIC, F. a Z. ALFIREVIC, 2007. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. **110**(3), 687-694. ISSN 0029-7844.
- (47.) MULVEY, S. a E. M. WALLACE, 2000. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for down's syndrome [online]. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **107**(10), 1302-1305. [cit. 9. 4. 2013]. ISSN 1470-0328. Dostupné z <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11624.x>
- (48.) NANDA, S., M. SAVVIDOU, A. SYNGELAKI, R. AKOLEKAR a K. H. NICOLAIDES, 2011. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(2), 135-141. ISSN 0197-3851.



- (49.) NICOLAIDES, K. H., R. J. M. SNIJDERS, S. CAMPBELL, R. J. M. GOSDEN a C. BERRY, 1992. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities [online]. *The Lancet*. **340**(8821), 704-707. [cit. 6. 3. 2013]. ISSN 0140-6736. Dostupné z [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736\(92\)92240-G](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PII0140-6736(92)92240-G)
- (50.) NICOLAIDES, K. H., M. L. BRIZOT, F. PATEL a R. SNIJDERS, 1996. Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1,492 singleton pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **11**(1), 9-15. ISSN 1015-3837.
- (51.) NICOLAIDES, K. H., R. BINDRA, V. HEATH a S. CICERO, 2002a. One-stop clinic for assessment of risk of chromosomal defects at 12 weeks of gestation [online]. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. **12**(1), 9-18. [cit. 20. 3. 2013]. ISSN 1476-7058. Dostupné z <http://www.fetalmedicine.com/fmf/research/research-publications/publications-2002/>
- (52.) NICOLAIDES, K. H., V. HEATH a S. CICERO, 2002b. Increased fetal nuchal translucency at 11 – 14 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **22**(4), 308-315. ISSN 0197-3851.
- (53.) NICOLAIDES, K. H. 2003. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **21**(4), 313-321. ISSN 0960-7692.
- (54.) NICOLAIDES, K. H. 2004a. *UZ screening v 11. – 13<sup>+6</sup>. gestačním týdnu*. 1. české vydání. Olomouc: UP Olomouc, 117 s. ISBN 80-244-0885-6.
- (55.) NICOLAIDES, K. H. 2004b. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **191**(1), 45-67. ISSN 00029378.
- (56.) NICOLAIDES, K. H., K. SPENCER, K. AVGIDOU, S. FAIOLA a O. FALCON, 2005. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **25**(3), 221-226. ISSN 0960-7692.
- (57.) NICOLAIDES, K. H., 2007. Some thoughts on the true value of ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **30**(5), 671-674. ISSN 0960-7692.
- (58.) NICOLAIDES, K. H. 2011a. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 7-15. ISSN 0197-3851.

- (59.) NICOLAIDES, K. H., 2011b. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 3-6. ISSN 0197-3851.
- (60.) NICOLAIDES, K. H., 2011c. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **29**(3), 183-196. ISSN 1015-3837.
- (61.) NICOLAIDES, K. H., A. SYNGELAKI, G. ASHOOR, C. BIRDIR a G. TOUZET, 2012. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **207**(5),374.1-6. ISSN 00029378.
- (62.) PALOMAKI, G. E., E. M. KLOZA, G. M. LAMBERT-MESSERLIAN et al., 2011. DNA Sequencing of Maternal Plasma to Detect Down Syndrome: An International Clinical Validation [online]. *Genetics in Medicine*. **13**(11), 913–920. [cit. 1. 4. 2013]. ISSN 1098-3600. Dostupné z <http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.8.1a/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00125817-201111000-00003&NEWS=N&CSC=Y&CHANNEL=PubMed>
- (63.) PAPAGEORGHIOU, A. T., K. AVGIDOU, K. SPENCER, B. NIX a K. H. NICOLAIDES, 2006. Sonographic screening for trisomy 13 at 11 to 13<sup>(+6)</sup> weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **194**(2), 397-401. ISSN 00029378.
- (64.) PERSICO, N., J. MORTALLA, C. LOMBARDI, V. ZIDERE, L. ALLAN a K. H. NICOLAIDES, 2011. Fetal echocardiography at 11 – 13 weeks by transabdominal high frequency ultrasound. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **37**(3), 296-301. ISSN 0960-7692.
- (65.) POON, L. C., G. KARAGIANNIS, V. STRATIEVA, A. SYNGELAKI a K. H. NICOLAIDES, 2011. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **29**(2), 139-147. ISSN 1015-3837.
- (66.) RAFFLE, A., E., a J. A. M. GRAY, 2007. *Screening: evidence and practice*. 1. vydání. Oxford University Press, USA, 2007, s. 288. ISBN 0199214492.
- (67.) SEBIRE, N. J., R. J. M. SNIJDERS, K. HUGHES, W. SEPULVEDA a K. H. NICOLAIDES, 1996. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 – 14 weeks of gestation. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **103**(10), 999-1003. ISSN 1470-0328.

- (68.) SEPULVEDA, W., N. J. SEBIRE, K. HUGHES, A. ODIBO a K. H. NICOLAIDES, 1996. The lambda sign at 10 – 14 weeks as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **7**(6), 421-423. ISSN 0960-7692.
- (69.) SEROR, V. a Y. VILLE, 2010. Women's attitudes to the successive decisions possibly involved in prenatal screening for down syndrome: how consistent with their actual decisions? *Prenatal Diagnosis*. **30**(11), 1086-1093. ISSN 0197-3851.
- (70.) SNIJDERS, R. J., N. J. SEBIRE a K. H. NICOLAIDES, 1995. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **10**(6), 356-367. ISSN 1015-3837.
- (71.) SNIJDERS, R. J., P. NOBLE, N. J. SEBIRE, A. SOUKA a K. H. NICOLAIDES, 1998. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10 – 14 weeks of gestation [online]. *The Lancet*. **352**(9125), 343-346. [cit. 10. 3. 2013]. ISSN 0140-6736. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673697112806>
- (72.) SNIJDERS, R. J., K. SUNDBERG, W. HOLZGREVE, G. HENRY a K. H. NICOLAIDES, 1999. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **13**(3), 167-170. ISSN 0960-7692.
- (73.) SONEK, J. D, S. CICERO, R. NEIGER a K. H. NICOLAIDES, 2006. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **195**(5),1219-1230. ISSN 0960-7692.
- (74.) SONEK, J. D., K. H. NICOLAIDES a P. JANKU, 2012. Screening at 11 – 13<sup>+6</sup> weeks' gestation. *Česká gynekologie*. **77**(2), 92-104. ISSN 1210-7832.
- (75.) SOUKA, A. P., A. PILALIS, Y. KAVALAKIS, P. KOSMAS, P. ANTSAKLIS a A. ANTSAKLIS, 2004. Assessment of fetal anatomy at the 11 – 13. week ultrasound examination. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **24**(7), 730-734. ISSN 0960-7692.
- (76.) SOUKA, A. P., C. S. VON KAISENBERG, J. A. HYETT, J. D. SONEK a K. H. NICOLAIDES, 2005. Increased nuchal translucency with normal

- karyotype. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. **192**(4), 1005-1021. ISSN 00029378.
- (77.) SPENCER, K., V. SOUTER, N. TUL, R. SNIJDERS a K. H. NICOLAIDES, 1999. A screening program for trisomy 21 at 10 – 14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **13**(14), 231-237. ISSN 0960-7692.
- (78.) SPENCER, K., C. E. SPENCER, M. POWER, A. MOAKES a K. H. NICOLAIDES, 2000. One-stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **107**(10), 1271-1275. ISSN 1470-0328.
- (79.) SPENCER, K. a K. H. NICOLAIDES, 2002. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenatal Diagnosis*. **22**(10), 877-879. ISSN 0197-3851.
- (80.) SPENCER, K., C. E. SPENCER, M. POWER, C. DAWSON a K. H. NICOLAIDES, 2003a. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **110**(3), 281-286. ISSN 1470-0328.
- (81.) SPENCER, K., R. BINDRA, A. B. NIX, V. HEATH a K. H. NICOLAIDES, 2003b. Delta-NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **22**(2), 142-148. ISSN 0960-7692.
- (82.) SPENCER, K., R. BINDRA a K. H. NICOLAIDES, 2003c. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, **23**(10), 851-855. ISSN 0197-3851.
- (83.) SPENCER, K. a K. H. NICOLAIDES, 2003d. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience [online]. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **110**(3), 276-280. ISSN 1470-0328.

- (84.) SPENCER, K., R. BINDRA, A. CACHO a K. H. NICOLAIDES, 2004a. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenatal Diagnosis*, **24**(3), 169-173. ISSN 0197-3851.
- (85.) SPENCER, K. a D. AITKEN, 2004b. Factors affecting women's preference for type of prenatal screening test for chromosomal anomalies. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **24**(7), 735-739. ISSN 0960-7692.
- (86.) SPENCER, K., V. HEATH, A. EL-SHEIKHAH, C. Y. T. ONG a K. H. NICOLAIDES, 2005. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenatal Diagnosis*. **25**(5), 365-369. ISSN 0197-3851.
- (87.) SPENCER, K., K. O. KAGAN, a K. H. NICOLAIDES, 2008. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenatal Diagnosis*. **28**(1), 49-52. ISSN 0197-3851.
- (88.) ŠÍPEK, A. a V. GREGOR, 2009. Vrozené vady v České republice v období 1994 – 2008: prenatalní a postnatalní incidence. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. (1), 16-20. [cit. 12. 4. 2013]. ISSN 1803-9588. Dostupné z [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2009\\_6.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2009_6.pdf)
- (89.) ŠÍPEK, A., V. GREGOR, J. HORÁČEK, A. ŠÍPEK jr. a P. LANGHAMMER, 2012. Vývoj a změny incidencí vrozených vad u narozených dětí v České republice. *Česká gynekologie*. **77**(5), 424-436. ISSN 1210-7832.
- (90.) VANDECRUYS, H., S. FAIOLA, M. AUER, N. SEBIRE a K. H. NICOLAIDES, 2005. Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **25**(6), 551-553. ISSN 0960-7692.
- (91.) VAN DEN BERG, M., D. R. M. TIMMERMANS, L. P. KATE, J. M. G. BUGT a G. VAN DER WAL, 2006. Informed decision making in the context of prenatal screening [online]. *Patient Education and Counseling*. **63**(1-2), 110-117. [cit. 9. 4. 2013]. ISSN 0738-3991. Dostupné z <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399105002715>

- (92.) VÍŠKOVÁ, H. a P. CALDA, 2003. Prenatální screening a diagnostika nejčastějších patologií plodu. *Moderní gynekologie a porodnictví*. (2), 239-247. ISSN 1211-1058.
- (93.) Vyhláška č. 75 Ministerstva zdravotnictví České socialistické republiky ze dne 7. listopadu 1986, kterou se provádí zákon České národní rady č. 66/1986 Sb., o umělém přerušení těhotenství, 1986. In: *Sbírka zákonů České socialistické republiky*. Částka 24, s. 513-520. ISSN 0322-8037.
- (94.) WALD, N. J., H. C. WATT a A. K. HACKSHAW, 1999. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters [online]. *The New England Journal of Medicine*. **341**(7), 461-467. [cit. 9. 4. 2013]. ISSN 0028-4793. Dostupné z <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441601>
- (95.) WALD, N. J., W. J. HUTTLY a A. K. HACKSHAW, 2003. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test [online]. *The Lancet*. **361**(9360), 835-836. [cit. 26. 3. 2013]. ISSN 0140-6736. Dostupné z <http://www.infodoctor.org/bandolera/Down.pdf>
- (96.) WILSON, J. M. G, a G. JUNGNER, 1968. Principles and practise of screening for disease (large pdf) [online]. *WHO Chronicle*. **22**(11), 473. [cit. 26. 3. 2013]. ISSN 0042-9694. Dostupné z <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112bp.pdf>
- (97.) WRIGHT, D., I. BRADBURY, P. BENN, H. CUCKLE a K. RITCHIE, 2004. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenatal Diagnosis*. **24**(10), 762-766
- (98.) WRIGHT, D., K. O. KAGAN, F. S. MOLINA, A. GAZZONI a K. H. NICOLAIDES, 2008. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **31**(4), 376-383. ISSN 0960-7692.
- (99.) WRIGHT, D., K. SPENCER, K. O. KAGAN et al., 2010. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7 – 13 weeks. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. 2010, **36**(4), 404-411. ISSN 0960-7692.

## SEZNAM ZKRATEK

AFP – alfa-fetoprotein

$\beta$ -hCG – beta-podjednotka lidského choriového gonadotropinu

CRL – crown-rump length (temeno-kostrční délka plodu)

DNA – deoxyribonukleová kyselina

FHR – fetal heart rate (srdeční frekvence plodu)

FMF – Fetal Medicine Foundation

hCG – lidský choriový gonadotropin

IT – intrakraniální translucence

MoM – multiples of median (násobek střední hodnoty)

NB – nasal bone (nosní kost)

NT – nuchal translucence (šijové projasnění, prosáknutí záhlaví)

NTD – neural tube defect (defekt neurální trubice)

PAPP-A – Pregnancy-associated plasma protein A, těhotenský plazmatický protein

A

$\mu$ E3 – nekonjugovaný estriol

UZ – ultrazvuk, ultrazvukový

VVV – vrozená vývojová vada

## SEZNAM PŘÍLOH

**Příloha č. 1:** Tabulka odhadovaného rizika trisomie 21 ve vztahu k věku matky a délce gestace

**Příloha č. 2:** Tabulka senzitivity jednotlivých screeningových programů

**Příloha č. 3:** Vývoj podílu živě narozených podle věku matky v České republice, 1985 - 2008

**Příloha č. 4:** Průměrný týden těhotenství při prenatální diagnóze Downova syndromu, Česká republika 1996 – 2011

**Příloha č. 5:** Podíl prvotrimestrální diagnostiky při diagnóze Downova syndromu, Česká republika 1996 – 2011

**Příloha č. 6:** Vývoj prenatální diagnostiky vrozených vad v České republice, 1994 – 2011

**Příloha č. 7:** Kraniofaciální řez hlavičkou plodu ke zobrazení NT, NB, IT

**Příloha č. 8:** Princip převrácené porodnické péče dle Nicolaidese



## Příloha č. 1

Tabulka odhadovaného rizika trisomie 21 ve vztahu k věku matky a délce gestace  
(1/počet uvedený v tabulce)

MA (years)	Gestation (weeks)			
	12	16	20	40
20	898	1053	1175	1527
21	887	1040	1159	1507
22	872	1022	1140	1482
23	852	999	1114	1448
24	827	969	1081	1406
25	795	933	1040	1352
26	756	887	989	1286
27	710	832	928	1206
28	655	768	856	1113
29	593	695	776	1008
30	526	617	688	895
31	457	536	597	776
32	388	455	507	659
33	322	378	421	547
34	262	307	343	446
35	210	246	274	356
36	165	193	216	280
37	128	150	168	218
38	98	115	129	167
39	75	88	98	128
40	57	67	74	97
41	43	50	56	73
42	32	38	42	55

MA, maternal age.

zdroj: Nicolaides, K. H., 2003. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. **21**(4), 313-321. ISSN 0960-7692.

## Příloha č. 2

Tabulka senzitivity jednotlivých screeningových programů

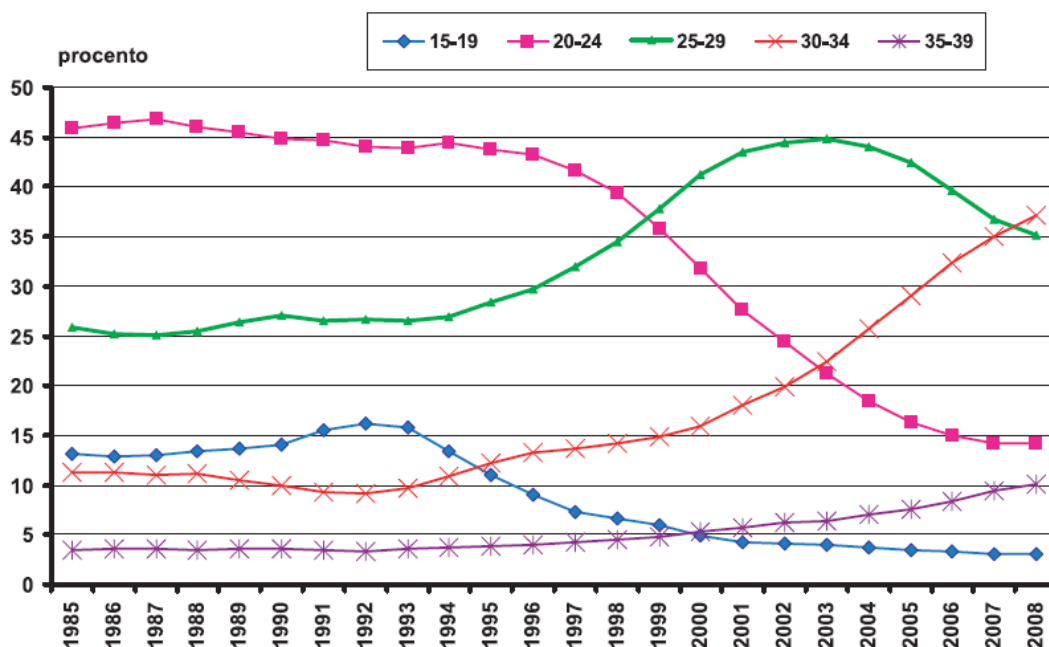
Method of screening	Detection rate (%)	False-positive rate (%)
MA	30	5
First trimester		
MA + fetal NT	75–80	5
MA + serum free $\beta$ -hCG and PAPP-A	60–70	5
MA + NT + free $\beta$ -hCG and PAPP-A (combined test)	85–95	5
Combined test + nasal bone or tricuspid flow or ductus venosus flow	93–96	2.5
Second trimester		
MA + serum AFP, hCG (double test)	55–60	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG (double test)	60–65	5
MA + serum AFP, hCG, uE3 (triple test)	60–65	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3 (triple test)	65–70	5
MA + serum AFP, hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	65–70	5
MA + serum AFP, free $\beta$ -hCG, uE3, inhibin A (quadruple test)	70–75	5
MA + NT + PAPP-A (11–13 weeks) + quadruple test	90–94	5

MA, maternal age; NT, nuchal translucency;  $\beta$ -hCG,  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin; PAPP-A, pregnancy-associated plasma protein-A.

zdroj: NICOLAIDES, K. H. 2011a. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. **31**(1), 7-15. ISSN 0197-3851.

### Příloha č. 3

Vývoj podílu živě narozených podle věku matky v České republice, 1985 – 2008

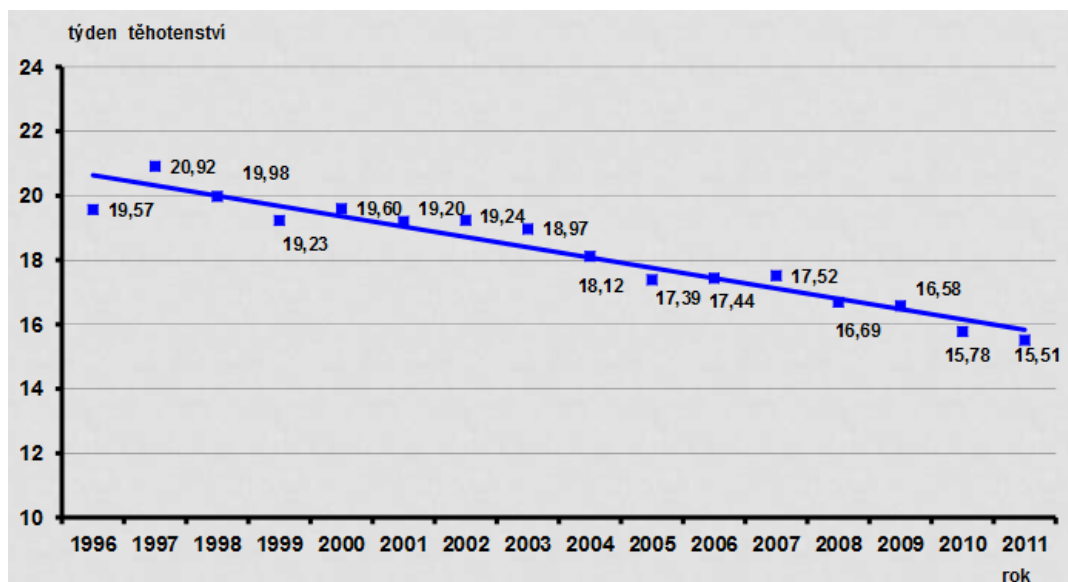


zdroj: Šípek, A. a V. Gregor, 2009. Vrozené vady v České republice v období 1994 – 2008: prenatální a postnatální incidence. *Aktuální gynekologie a porodnictví* [online]. (1), 16-20. [cit. 12. 4. 2013]. ISSN 1803-9588.

Dostupné z [http://www.actualgyn.com/pdf/cz\\_2009\\_6.pdf](http://www.actualgyn.com/pdf/cz_2009_6.pdf)

#### Příloha č. 4

Průměrný týden těhotenství při prenatalní diagnóze Downova syndromu, Česká republika 1996 – 2011

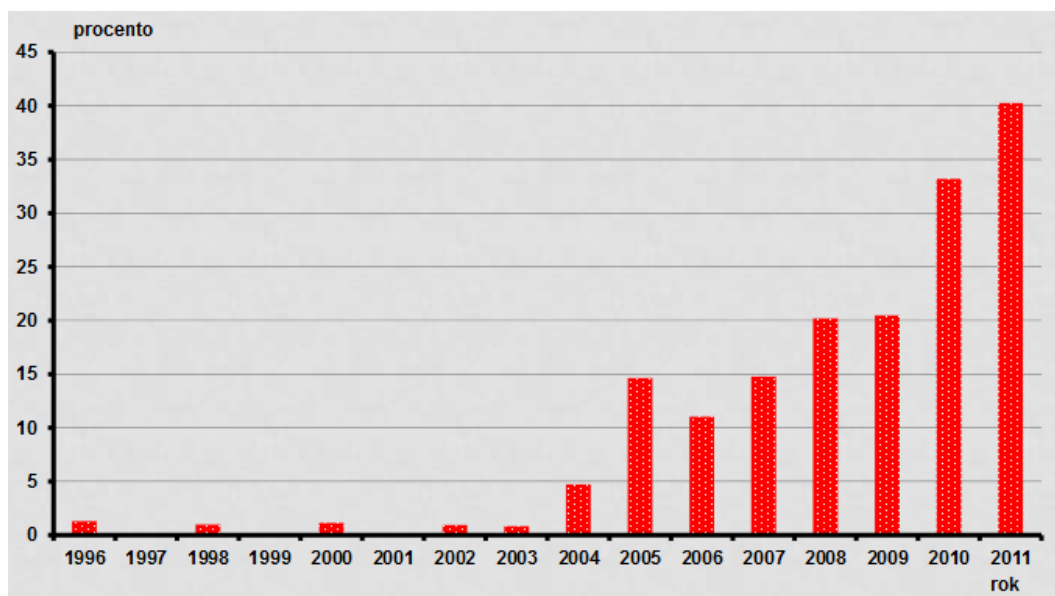


zdroj: [http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka\\_2013.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka_2013.pdf)

[cit. 12. 4. 2013]

## Příloha č. 5

Podíl prvotrimestrální diagnostiky při diagnóze trisomie 21, Česká republika  
1996 – 2011

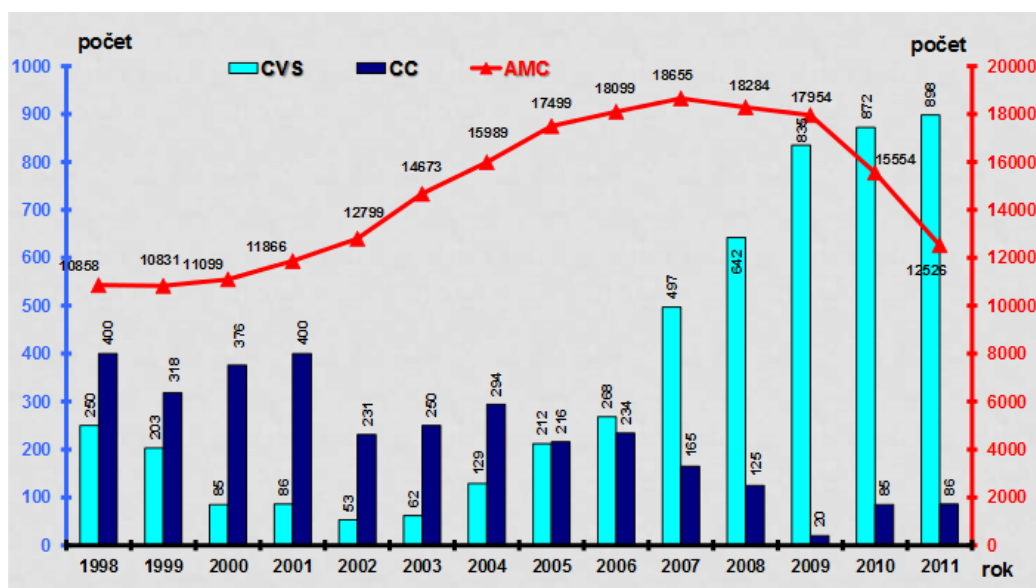


zdroj: [http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka\\_2013.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka_2013.pdf)

[cit. 12. 4. 2013]

## Příloha č. 6

Vývoj prenatalní diagnostiky vrozených vad v České republice, 1994 – 2011



zdroj:

[http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka\\_2013.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Homolka_2013.pdf) [cit. 12. 4. 2013]

## Příloha č. 7

Kraniofaciální řez hlavičkou plodu ke zobrazení šíjového projasnění (NT), nosní kost (NB), intrakraniální translucence (IT)

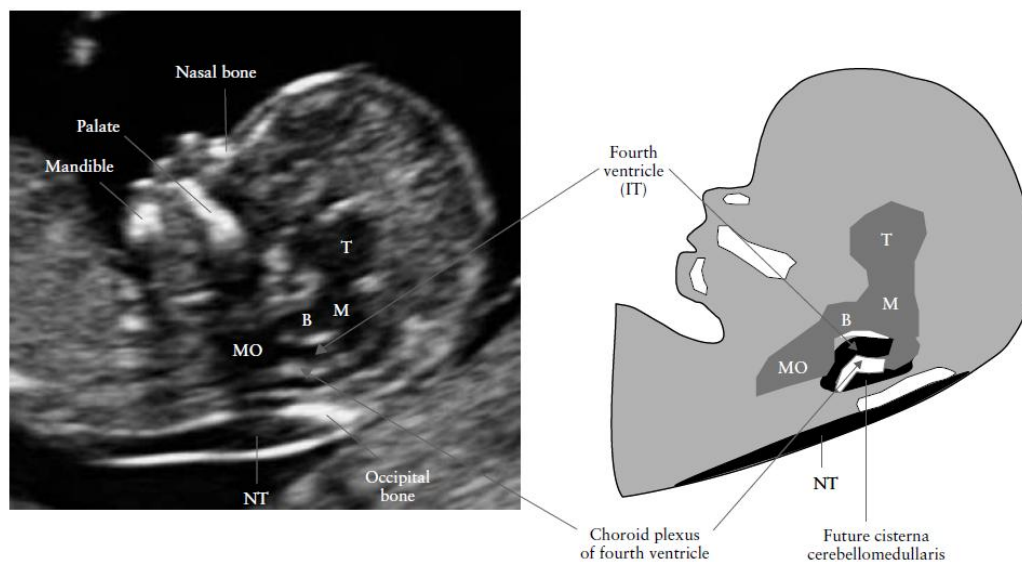
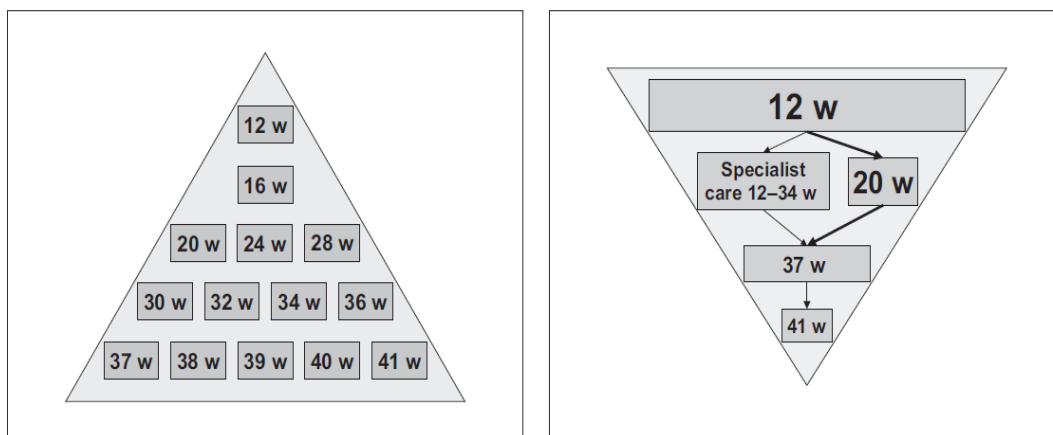


Figure 1 Ultrasound image in the mid-sagittal plane of the fetal face showing the nasal bone, palate, mandible, nuchal translucency (NT), thalamus (T), midbrain (M), brain stem (B) and medulla oblongata (MO). The fourth ventricle presents as an intracranial translucency (IT) between the brain stem and the choroid plexus.

zdroj: CHAOUI, R., B. BENOIT, H. MITKOWSKA-WOZNIAK, K. HELING a K. H. NIKOLAIDES, 2009. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound in Obstetric & Gynecology*. **34**(3), 249-52. ISSN 0960-7692.

## Příloha č. 8

### Princip převrácené porodnické péče dle Nicolaïdese



Obrázek 1:

Tradiční pyramida prenatální péče využívaná ve Velké Británii od roku 1929

Obrázek 2:

Nově navrhovaná obrácená pyramida prenatální péče

zdroj: NICOLAIDES, K. H., 2011c. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagnosis and Therapy*. **29**(3), 183-196. ISSN 1015-3837.