

VW

- Prenatální diagnostika
- Teratologie

Prenatální medicína

Medicínský obor zahrnující:

- prenatální diagnostiku (soubor vyšetřovacích metod, které slouží ke zjištění vrozených vývojových vad)
- prevenci vzniku vvv (vyhodnocení rizikových faktorů, genetické poradenství)
- prenatální léčbu (zásahy pokoušející se napravit zjištěné vývojové poruchy ještě v průběhu intrauterinního života).

Biochemická vyšetření

- Provádí se: ze séra a moči těhotných žen ke zjištění přítomnosti látek, které mohou signalizovat vývojovou poruchu plodu
 - alfa-fetoprotein (16. týden – dg. poruch uzávěru nervové trubice, Downova sy., trisomie 18 55 – 75% efektivita záchytu)
 - hCG
 - UE3 (nekonjugovaný estriol)
 - DIA (dimerický inhibin A)

Prenatální diagnostika

I. trimestr

Biochemie:

- **sérový PAPP A**, těhotenský plasmatický protein A
- **volný β -hCG**, (podjednotka hCG)

UZ: průkaz těhotenství, určení počtu plodů, místa jejich implantace, velikost plodu

UZ vyšetření zaměřené na **screening Downova syndromu** (11.-13. týden), lékař s certifikací:

- **velikost šíjového projasnění** = NT (nuchální translucence),
- **přítomnost nosní kůstky**

II. trimestr

Biochemie: Tripple test (pokud nebyl proveden test v I. trimestru)

- **AFP**, α -fetoprotein
- **hCG**, lidský choriový gonadotropin
- **uE3**, nekonjugovaný estriol

	AFP	uE3	hCG
Zvýšené riziko DS	↓	↓	↑
Trizomie 18	↓	↓	↓
Defekt NT	↑		

Stanovení Rh protilátek, infekce

UZ (18.-20. týden): **vyhledávání VV** (hypotrofie plodu, defekty nervové trubice, anomálie močového ústrojí, defekty břišní stěny, srdeční vady, končetinové vady, obličejové defekty včetně rozštěpů)

III. trimestr UZ (30.-32. týden) růst plodu, uložení a funkce placenty

Sono v 1. trimestru

- Ultrazukovým vyšetřením měříme tzv. CRL - temeno-kostrční délku. Jde o nejpřesnější parametr ke stanovení stáří plodu a používá se k výpočtu termínu porodu.
- Dále hodnotíme celkovou stavbu plodu se zaměřením na zjištění závažných vývojových vad. Podrobně prohlížíme vzhled lebky, struktury mozku, břišní stěnu, trávicí trakt, močové cesty, končetiny, srdce a měříme srdeční frekvenci.
- Poté se zaměřujeme na vyšetření ukazatelů genetických vad. Kombinace některých těchto ukazatelů se používá při výpočtu rizika chromozomální vady u plodu.
- Nuchální translucence (NT) je podkožní nahromadění tekutiny v zátylku plodu a jeho zvýšení může poukazovat na možnost chromozomální abnormality, genetického syndromu nebo srdeční vadu plodu.
- Nosní kůstka (NB) - hodnotíme přítomnost či nepřítomnost nosní kůstky na ultrazvuku. Přítomnost NB výrazně snižuje riziko chromozomálních abnormalit u plodu.
- Frontomaxilární - FMF úhel – úhel, který svírá profil plodu s horní čelistí. Napomáhá při určení rizika chromozomální vady u plodu.
- Trikuspidální chlopeň - event. trikuspidální regurgitace, a průtok v ductus venosus (žilní spojka). Tyto ukazatelé mohou být abnormální v případě chromozomální abnormality nebo mohou signalizovat srdeční vadu plodu.
- Srdeční frekvence je ukazatelem funkce srdce plodu a používá se při výpočtu rizika chromozomálních vad u plodu.
- Intrakraniální translucence (IT) - tento ukazatel nám pomáhá odhalit eventuelní rozštěp páteře již v I. trimestru gravidity.

VYŠETŘENÍ DOPLŇUJÍCÍ

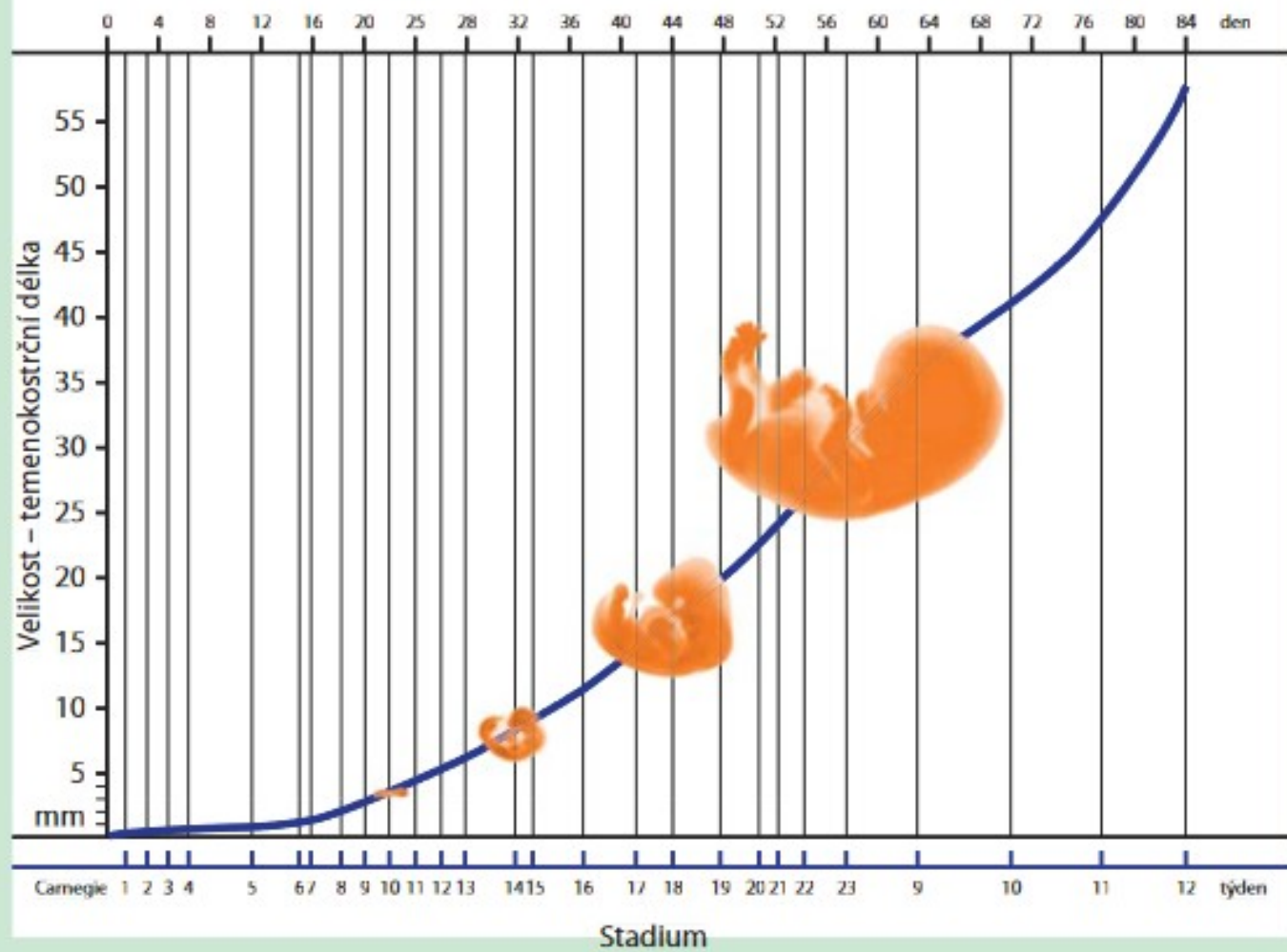
(indikovaná, zpravidla invazivní)

- Amniocentéza – získání a vyšetření vzorku plodové vody z amniové dutiny. Provádí se 15. – 16. týden (biochemický rozbor plodové vody a cytogenetické vyšetření buněk v ní obsažených – 99% efektivita zjištění Downova sy, trisomie 18 a defektu uzávěru nervové trubice).
- Biopsie choria – cytogenetické vyšetření choriových klků (do 12. týdne – efektivita viz amniocentéza).
- Kordocentéza – odběr fetální krve z pupečníku (v. umbilicalis) ke stanovení karyotypu lymfocytů, k virologickému a imunologickému vyšetření.
- Biopsie tkání a orgánů plodu (kůže, játra, svaly).
- Fetoskopie – zavedení jehlového fetoskopu s optikou do amniové dutiny (prohlížení a současně odběr vzorků).
- Embryoskopie – zavedení ohebného endoskopu do choriové tkáně až k amniu, které se prosvítí (v 1. trimestru)
- Preimplantační prenatalně genetická diagnostika – využívá se při metodách asistované reprodukce (vyšetření gamet, pólových tělísek, blastomer).

Určení velikosti zárodku

- Temenokostrční délka = délka v sedu, délka embrya od temene po kostrč, měří se u embryí, kde se teprve začínají formovat končetiny
- Temenopatní délka = délka ve stoje, délka od temene po patu, u plodu s vyvinutými dolními končetinami

Stáří zárodku



Určení stáří zárodku

- Podle velikosti zárodku
- Podle zevních znaků (Carnegie klasifikace)

"**Carnegie stage**," 23 stádií lidské embryogeneze, od stádia 1 (oplozené vajíčko) do stádia 23 (8 týdnů po oplození)

- Výpočet gestačního věku
 - termín poslední menstruace
 - pravděpodobný termín početí (ovulace)
 - velikost (obsah) amniové dutiny
- Upřesnění - sono

Carnegie Stages of Human Development

Dr Mark Hill, Cell Biology Lab, School of Medical Sciences (Anatomy), UNSW



Stage 1 Zygote
(1 day, not to scale)



Acknowledgements

Special thanks to Dr S. J. DiMarzo and Prof. Kohel Shiota for allowing reproduction of their research images and material from the Kyoto Collection and Ms B. Hill for image preparation.

© M.A. Hill, 2004

Carnegie 11 (24 - 25 dní)
2,5 - 4,5 mm, 13 - 20 somitů



Fetální léčba

- Transplacentární léčba prostřednictvím léků, které po podání matce prostupují placentou
- Ovlivnění množství plodové vody (amnioinfuze, amniodrenáž)
- Punkce orgánů plodu (u obstrukcí některých orgánů)
- Intraamniální aplikace léků
- Intraumbilikální terapie
- Prenatální korekce defektů srdce
- Otevřené operace na plodu
- Transplantace kostní dřeně

Teratologie

Teratologie = vědní obor, který se zabývá vrozenými vývojovými vadami

- studuje mechanismus vzniku vad (**teratogenezi**) a zkoumá jaká vnější agens (**teratogeny**) takový proces vzniku vad spouštějí

Vrozené vývojové vady = odchylky od normálního prenatálního vývoje lidského jedince

- Jedná se o takové odchylky, které překračují míru variability běžnou v populaci jsou pro svého nositele patologické.
- Vrozená vada může narušovat jak normální **strukturu** tkání a orgánů, tak jejich **funkci**.
- Vzniká na základě abnormálního ontogenetického vývoje, zapříčiněného **genetickými faktory, faktory vnějšího prostředí** či oběma skupinami faktorů.

VWV

Rozdělení vvv podle četnosti:

- vvv s vysokou frekvencí – 1:10² (1:200 – 400 porodů) – srdeční vady
- vvv se střední frekvencí – 1:10³ (1:500 – 3000 porodů) – rozštěpové vady dutiny ústní, CNS, vady urogenitálního systému
- vvv s nízkou frekvencí – 1:10⁴ (1:10000 porodů) – vady dýchacího ústrojí, kůže

Příčiny vvv:

- chromozomální a genetické faktory (10 – 15 %)
- vlivy prostředí, tj. zevní faktory (10 – 15 %)
- multifaktoriální (70 – 80 %)

Chromozomální vlivy

Odchytky v počtu chromozomů

- autosomy (trisomie 21 – Downův sy., trisomie 18, monosomie chromozomů)
- gonozomy (Klinefelterův sy, Turnerův sy.)

Odchytky ve struktuře chromozomů

- změna (mutace) pouze jednoho genu – asi 10 % všech vývojových poruch u člověka

Vnější vlivy - teratogeny

Existuje celá řada vnějších faktorů které způsobují vznik vývojové vady nebo mohou (za specifických podmínek) vzniku určité vady napomocť.

Tyto faktory jsou obecně známé jako **teratogeny**.

Nicméně i působení teratogenů je ovlivněno genetikou.

Teratogenní efekt je modifikován genotypem konkrétního jedince.

Existují tři hlavní skupiny teratogenů:

1. **Fyzikální**
2. **Chemické**
3. **Biologické**

teratogeny

Chemické a fyzikální – viz. přednáška Mutace

Biologické:

<u>Infekční agens</u>	<u>Typ vrožené vady</u>
Rubeolla	katarakta, hluchota, VCC, mikrocefalie, mentální retardace
Cytomegalovirus	mikrocefalie, chorioretinitida, hluchota, hepatosplenomegalie
Varicella zoster	mikrocefalie, chorioretinitis, defekty končetin, mentální retardace, katarakta
Parvovirus B-19	hydrops plodu, anemie, selhání srdce
Virus hepatitidy	biliární atrézie, poškození jater
Virus chřipky	riziko poruch uzávěru CNS
Virus Coxsackie	fetální pankreatitida, meningoencefalitida
Virus HIV	imunodeficience, dysmorfie
<i>Treponema pallidum</i>	poruchy vývoje zubů, hydrops plodu, IUGR, chorioretinitida
<i>Toxoplasma gondii</i>	hydrocefalie, mikrocefalie, chorioretinitida, slepota,

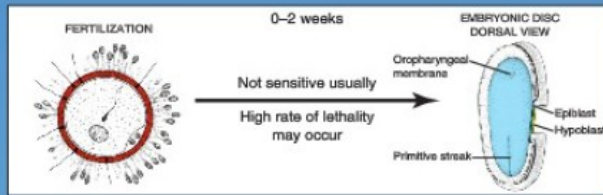
Doplnění k chemickým teratogenům:

- **alkohol** (Fetální alkoholový syndrom)
- **Kouření** tabákových výrobků (prokázán byl i teratogenní účinek kouření marihuany)
- Jiné drogy (kokain), doping (steroidy)
- **cytostatika** a další skupiny **léků**
(antiepileptika, antibiotika, warfarin, ACE-inhibitory)

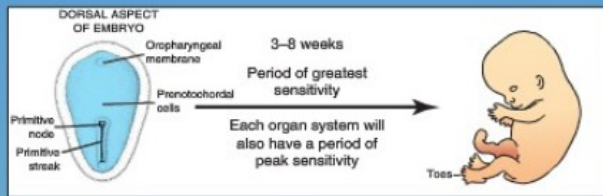
Působení teratogenů

1. Prediferenciační perioda (1. a 2. týden) – při poškození většiny buněk embrya, zanikne celý zárodek. Při poškození jen několika buněk, embryo díky svému potenciálu ztrátu kompenzuje a nevznikne malformace.
2. Embryonální perioda (3. – 8. týden) – většina teratogenů je velmi účinná. Každý orgán prochází obdobím, kdy je k působení teratogenů nejcitlivější = **kritické období**. Typy malformací, které vznikají, pak závisí na tom, které orgány byly v době působení teratogenu nejvnímavější.
3. Fetální perioda (od 3. měsíce) – citlivost k působení teratogenů klesá; vnímavost některých orgánů přesto zůstává zachována do pozdních fází těhotenství (mozeček, kůra mozku, některé urogenitální struktury).

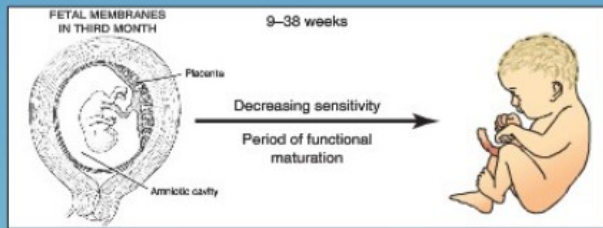
Periods of Susceptibility to Teratogenesis



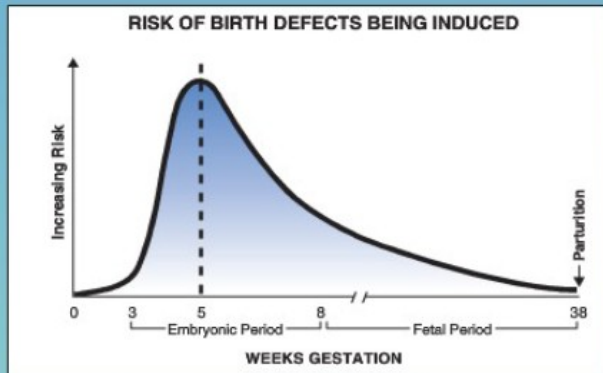
0-2 týdny
Vysoká lethality = nízká teratogenese



3-8 týdnů (teratogenní okno)
Vysoká teratogenese



9-38 týdnů
Nízká teratogenese

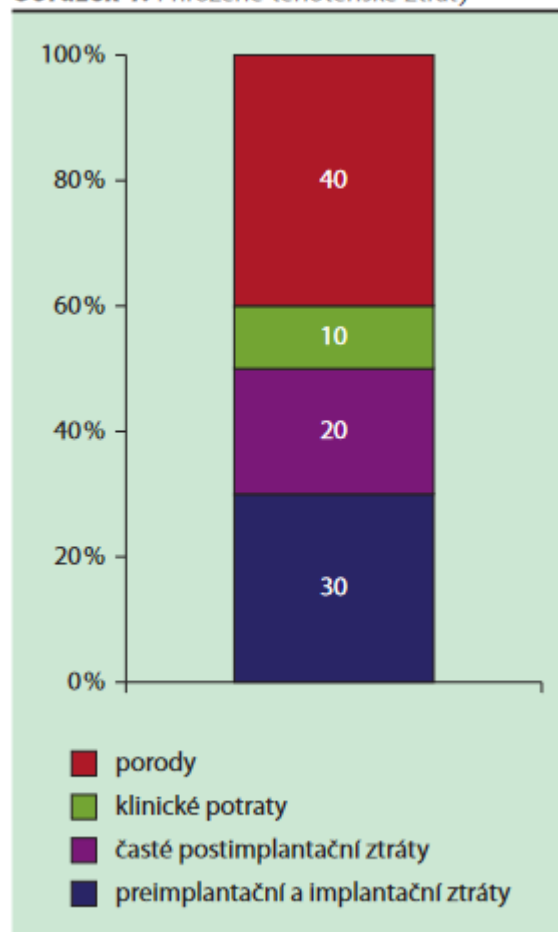


Teratologie - studium abnormalit vývoje = vývojové vady

Blastogeneze

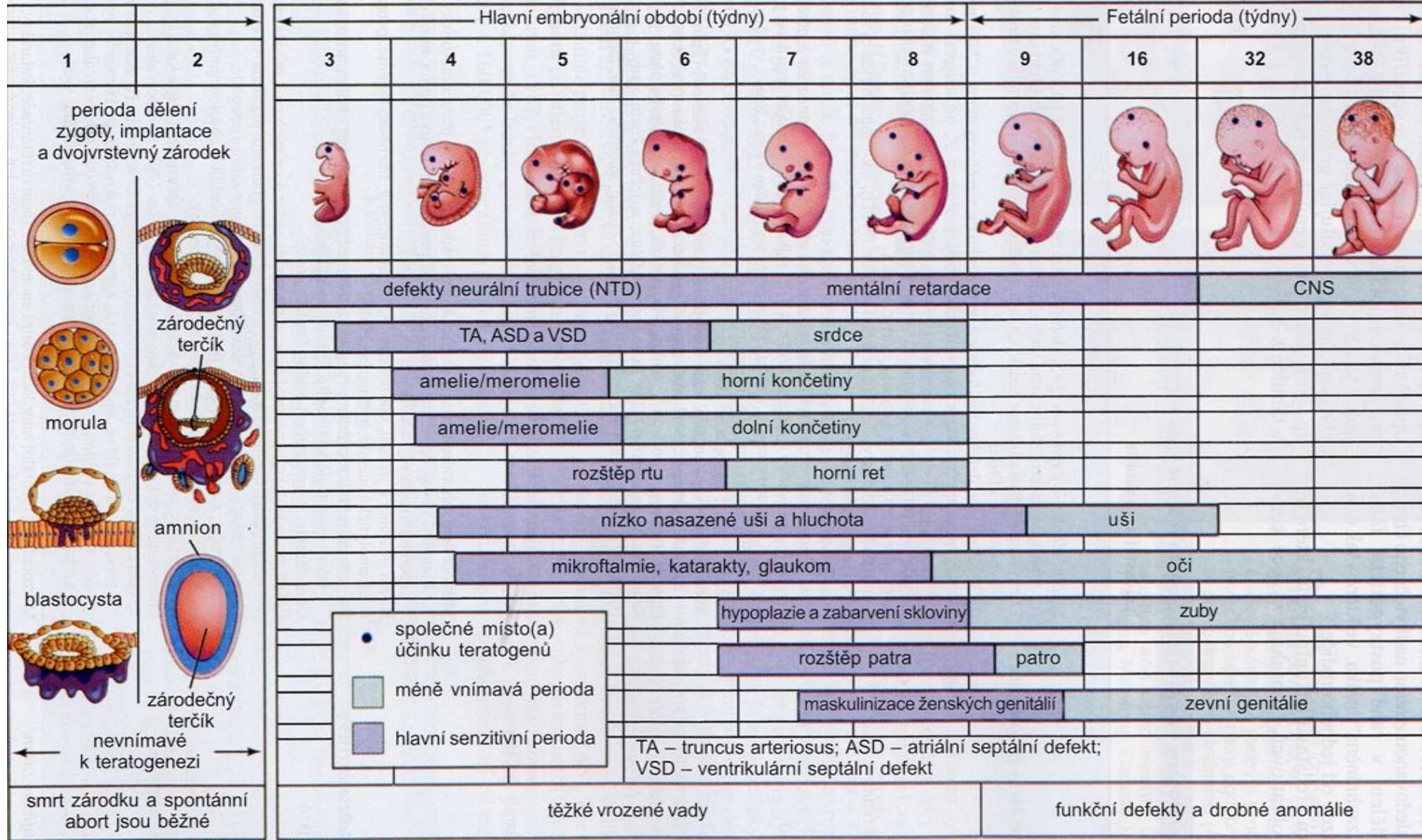
- V počátečním období zaniká přirozenou cestou nejvíce embryí - asi 50 % z počatých
- Příčinou přirozených ztrát je v naprosté většině zánik geneticky defektních, převážně **aneuploidních embryí** - geneticky defektní embrya vznikají
 - z aneuploidních oocytů nebo spermií
 - chybami mitózy v průběhu prvních dělení oplozeného vajíčka
- Zanikají také embrya poškozená exogenními faktory

Obrázek 1. Přirozené těhotenské ztráty



Období organogeneze

- V období do 8T vzniká většina vrozených vývojových vad.
- Postupně jsou založeny všechny orgány a je vytvořen vnější tvar zárodku.
- Období z hlediska vzniku vrozených vývojových vad popisujeme pomocí kritických period, které indikují období s největší pravděpodobností vzniku vrozené vady určitého orgánu nebo orgánové soustavy (viz obr)
- Typ postižení zárodku je tak určován jednak typem škodliviny, jednak obdobím vzniku vady, kdy noxa působí.



Tabulka 1. Kritická období ve vývoji

Postižení soustavy nebo orgánu	Období (den)		
	od	do	i déle
Mícha	15	26	
Vnější tvar	15	60	...
Mozek	15	76	...
Anotie (chybění boltce)	20	22	
Kyčle	20	30	
Srdce a cévy	20	50	
Izolované aplazie palce	22	24	
Amelie	24	26	
Boltec	24	30	
Paže	24	32	
Anální a vaginální atrézie	26	30	
Ledvina	26	30	
Dýchací ústrojí	26	84	...
Dolní končetiny	28	35	
Pohlavní ústrojí	28	60	...
Duodenální atrézie a stenózy	29	33	
Srdeční vady	29	34	
Labyrint	29	53	...
Oko	32	38	
Situs viscerum (uspořádání vnitřních orgánů)	32	82	
Trávicí ústrojí	32	84	...
Zuby	33	84	...
Rozštěpy rtu a čelisti	36	43	
Rozštěpy patra	49	82	

Fetální období

- vzniká méně vrozených vývojových vad nebo bývají méně závažné
- například poškození zubů, poruchy osifikace
- některé soustavy a orgány ještě prodělávají větší vývojové změny a jsou vystaveny riziku vzniku vad
- můžeme také očekávat (zejména ve 3. trimestru gravidity) vznik některých funkčních postižení: poruchy růstu, zpomalení psychomotorického vývoje, cyanóza, zvýšená krvácivost, suprese kostní dřeně, anémie, granulocytopenie, stimulace tvorby inzulinu s poškozením pankreatu, suprese funkce nadledvin, pulmonální hypertenze, předčasný uzávěr ductus arteriosus, hypotenze u plodu, bradykardie u plodu