

# Prenatální diagnostika

# Úvod

Prenatální vývoj se dělí na dvě období

embryonální – vyvíjející se jedinec - **embryo**

fetální - vyvíjející se jedinec - **plod -fetus**

- toto rozdělení je umělé a do značné míry formální, protože vývojové změny přecházejí plynule z období embryonálního do fetálního

# EMBRYONÁLNÍ OBDOBÍ

- zahrnuje etapy od rozdělení zygoty na dvoubuněčné embryo do konce 2. měsíce (8 týdnů)

V tomto časovém úseku probíhá diferenciace embryonálních kmenových buněk. Vzniknou tři základní zárodečné listy (ektoderm, entoderm, mezoderm), ze kterých se diferencují jednotlivé tkáně a orgány.

Vytvářejí se také některé přechodné útvary (žaberní oblouky, ocasní výběžek, hrbol srdeční a jaterní) a rudimentální orgány (žloutkový váček, allantois), které později zanikají.

Koncem embryonálního období jsou vytvořeny základy všech orgánů (v různém stupni diferenciace) a zevní tvar má v základních rysech podobu postnatálního jedince (s určitou disproporcí).

# FETÁLNÍ OBDOBÍ

- zahrnuje časový úsek od začátku 3. měsíce (9. týden) do konce gravidity - do porodu

Během tohoto období pokračují změny zahájené v embryonálním období a projevují se především dalším morfologickým a funkčním dozráváním a diferenciací tkání a orgánů (histogeneze, organogeneze).

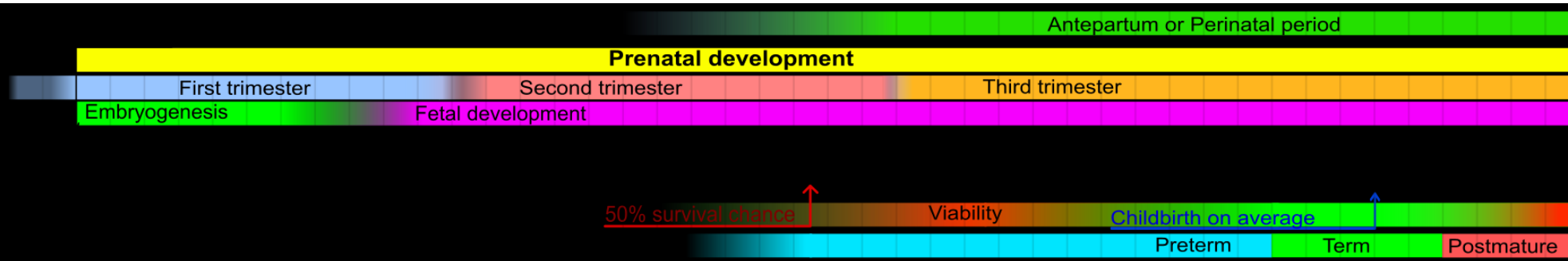
Ve fetálním období se řada orgánů chová odlišně než postnatálně, což je dáno tím, že plod se nachází ve vodním prostředí plodové vody a výměna látek a dýchacích plynů probíhá prostřednictvím placenty.

Plíce nedýchají a krev cirkuluje odlišným způsobem ve fetálním oběhu. Játra a slezina jsou po určitou dobu sídlem krvetvorby. Na kůži vyrostou primární ochlupení, lanugo, které před porodem opět vymizí.

Ke konci fetálního období (před porodem) je většina orgánů diferencována tak, že vykonává své základní životní funkce. Např. v trávicím traktu je to polykací reflex, peristaltika, sekrece žluči, resorpce v tenkém střevě a obdobně i v jiných systémech.

Při porodu po podvazu pupečníku přestane být plod závislý na placentě, což se nejvíce projeví změnami v systému dýchacím (rozepnutí plic) a oběhovém (přechod z fetálního oběhu na definitivní)

# Časová osa



# Buňky prodělávají během vývoje celou řadu procesů:

- Proliferace
- Diferenciace
- Migrace buněk
- Asociace – adhezivní proteiny, IC spoje
- Buněčná smrt – programovaná

Celý vývoj jedince od početí do smrti je **ontogeneze**.

**Embryologie** – je vědní disciplína, která se zabývá studiem individuálního vývoje jedince v prenatálním období.

Morfologické procesy nejsou porodem ukončeny a pokračuje vývoj orgánových soustav i po porodu – postnatální období.

# Pojmy z embryologie

Progeneze - popisuje vývoj pohlavních buněk - gamet - v období před oplozením a rozdíl ve způsobu a časovém průběhu diferenciaci spermií – spermatogeneze a vajíček - oogeneze

Fertilizace – oplodnění

Zygota – buňka, která vznikne splynutím spermie a vajíčka

Blastogeneze – proces vývoje zygoty obsahující rýhování vajíčka, vznik zárodečných listů, formování orgánových základů, končí asi 14D po oplození

Organogeneze – procesy vedoucí k růstu a vývoji orgánových základů

blastogeneze + organogeneze = embryogeneze

Embryogeneze = vývoj zárodka člověka .....od vzniku zygoty po asi 8T po fertilizaci

Fetogeneze = od 9T do porodu

Období od zygoty do porodu označujeme jako prenatální (intrauterinní) období neboli gravidita

# 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 – 1:10<sup>2</sup> (1:200 – 400 porodů) – srdeční vady
- vvv se střední frekvencí – 1:10<sup>3</sup> (1:500 – 3000 porodů) – rozštěpové vady dutiny ústní, CNS, vady urogenitálního systému
- vvv s nízkou frekvencí – 1:10<sup>4</sup> (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**

- autozomy (trisomie 21, 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>
<b>Rubeolla</b>	katarakta, hluchota, VCC, mikrocefalie, mentální retardace
<b>Cytomegalovirus</b>	mikrocefalie, chorioretinitida, hluchota, hepatosplenomegalie
<b>Varicella zoster</b>	mikrocefalie, chorioretinitis, defekty končetin, mentální retardace, katarakta
<b>Parvovirus B-19</b>	hydrops plodu, anemie, selhání srdce
<b>Virus hepatitidy</b>	biliární atrezie, poškození jater
<b>Virus chřipky</b>	riziko poruch uzávěru CNS
<b>Virus Coxsackie</b>	fetální pankreatitida, meningoencefalitida
<b>Virus HIV</b>	imunodeficience, dysmorfie
<b><i>Treponema pallidum</i></b>	poruchy vývoje zubů, hydrops plodu, IUGR, chorioretinitida
<b><i>Toxoplasma gondii</i></b>	hydrocefalie, mikrocefalie, chorioretinitida, slepota,

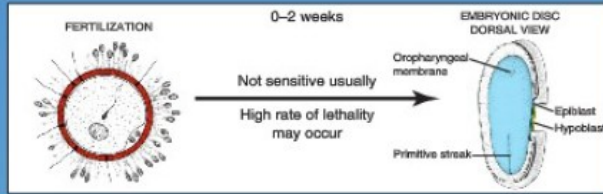
## Doplnění k chemickým teratogenům:

- **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)

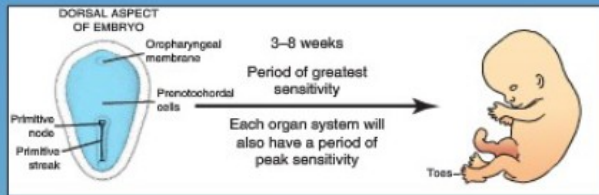
# Působení teratogenů

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).

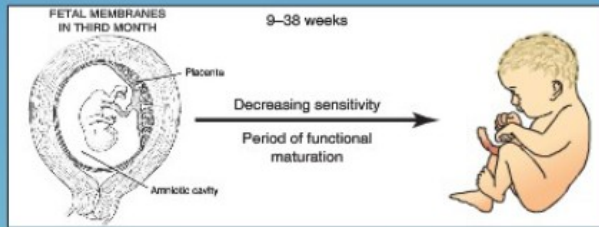
# Periods of Susceptibility to Teratogenesis



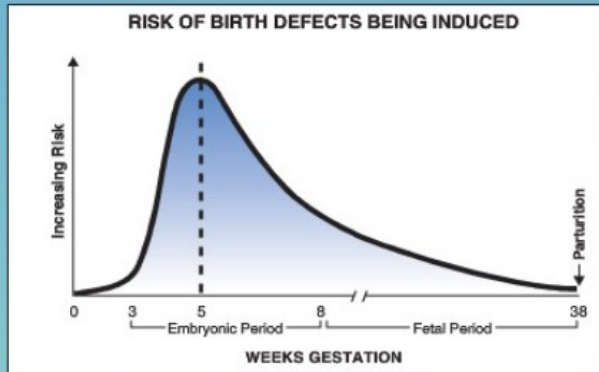
**0-2 týdny**  
**Vysoká lethality = nízká teratogenese**



**3-8 týdnů (teratogenní okno)**  
**Vysoká teratogenese**



**9-38 týdnů**  
**Nízká teratogenese**



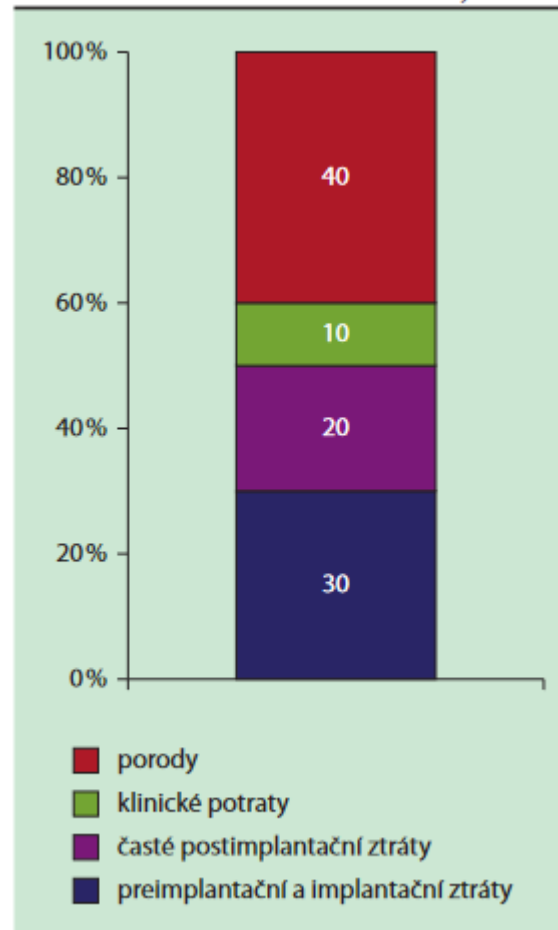
**Teratologie - studium abnormalit vývoje = vývojové vady**

# 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

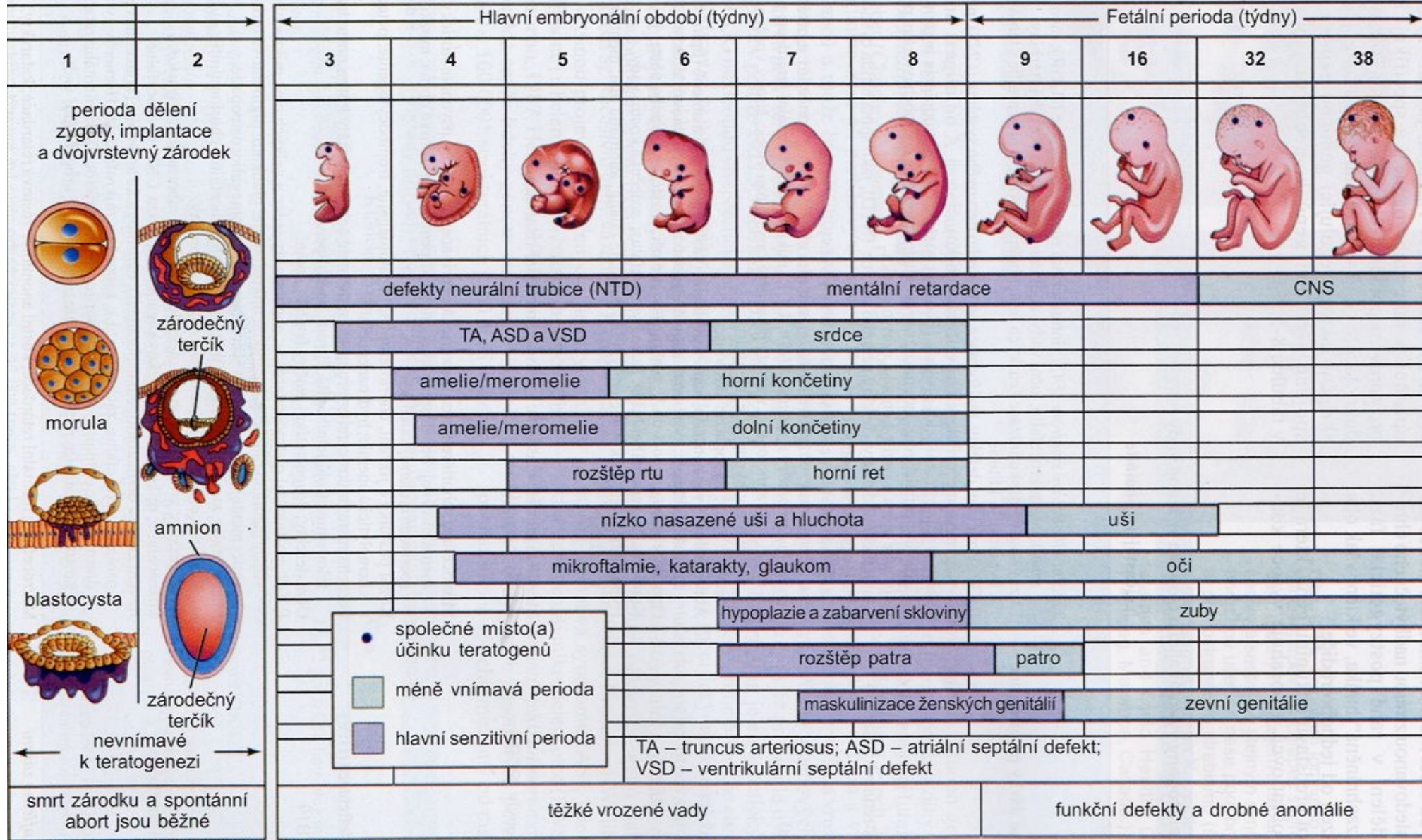


**Obrázek 1.** Přirozené těhotenské ztráty



# 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 čelistí	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

# 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).

# Prenatální diagnostika

- Je souborem vyšetřovacích metod a postupů, které mají za cíl odhalit případnou vrozenou vývojovou vadu v průběhu gravidity
- Screeningový program u těhotných žen
- Multioborový přístup (gynekologie a porodnictví, zobrazovací techniky, klinická biochemie, pracoviště klinické genetiky vč. genetické poradny)

# Výstupy prenatální diagnostiky:

- informovat rodiče o diagnóze plodu, její prognóze (jak v těhotenství, tak v postnatálním období) a dalším možném postupu
- přijmout specifická opatření pro další průběh těhotenství, pro vedení porodu (porod císařským řezem) či pro následnou péči (porod ve speciálním centru s návazností na akutní chirurgickou či jinou léčbu)
- zahájit prenatální terapii plodu
- v případě nepříznivé diagnózy je v České republice možné v souladu se současnou právní normou těhotenství uměle ukončit z genetických důvodů, a to až do 24. týdne gravidity.
- v případě extrémně nepříznivé diagnózy umožňuje stejný zákon uměle ukončit těhotenství kdykoliv (i po 24. týdnu gravidity).



# Screeningový program

= souborem vyšetření, které mají stanovit míru rizika postižení vrozenou vývojovou vadou neinvazivními metodami

- Třístupňový

## **Laboratorní vyšetření – biochemie**

- Provádí se ze séra a moči těhotných žen ke zjištění přítomnosti látek, které mohou signalizovat vývojovou poruchu plodu

## **Zobrazovací techniky**

- Ultrazvukové vyšetření

# Screening v I. trimestru

**Biochemicky:** nejčastěji v 10. týdnu

- PAPP-A
- beta volný hCG

Pro Downův syndrom je typická nízká hladina PAPP-A a vysoká hladina beta volný hCG

**Ultrazvuk:** nejčastěji mezi 12. a 14. týdnem

- Určení počtu plodů, místa implantace, velikost plodu
- Vyšetření zaměřené na přítomnost Downova sy (lékař s certifikací), velikost šíjového projasnění NT (nuchální translucence)

Výrazně zvýšená hodnota NT signalizuje vyšší riziko postižení dítěte genetickým syndromem.

Dalšími ukazateli vyššího rizika postižení plodu jsou chybějící nosní kůstka, kratší stehenní kosti a vady srdce.

**Anamnéza rodičky** – zohledňují se faktory jako věk rodičky, kuřák/nekuřák

# Lidský choriový gonadotropin (hCG)

- tvořen syncytiotrofoblastem záhy po začátku zahníždění (8D)
- do 6. měsíce udržuje činnost žlutého tělíska
- 14D: může být zjištěn v moči
- 2 podjednotky  $\alpha$  a  $\beta$
- $\alpha$ -podjednotka – nárůst hladiny v průběhu celé gravidity
- $\beta$ -podjednotka –  $\uparrow$  do 10T,  $\downarrow$  do 22T., mírný  $\uparrow$  do 32T, poté pokles do konce gravidity
- těhotenské testy pracují na imunologickém principu stanovení beta podjednotky
- v syntetické formě užíván při asistované reprodukci
- mimo těhotenství marker nádorů vycházejících z trofoblastu

# PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)

- těhotenský plazmatický protein A
- syntetizován syncytiotrofoblastem placenty
- syntéza prokázána od začátku gravidity do 20T gravidity
- nejperspektivnější marker pro prvotrim. screening
- funkce zatím neznámá, pravděpodobně vliv na embryogenezi

# Rozšíření tématu:

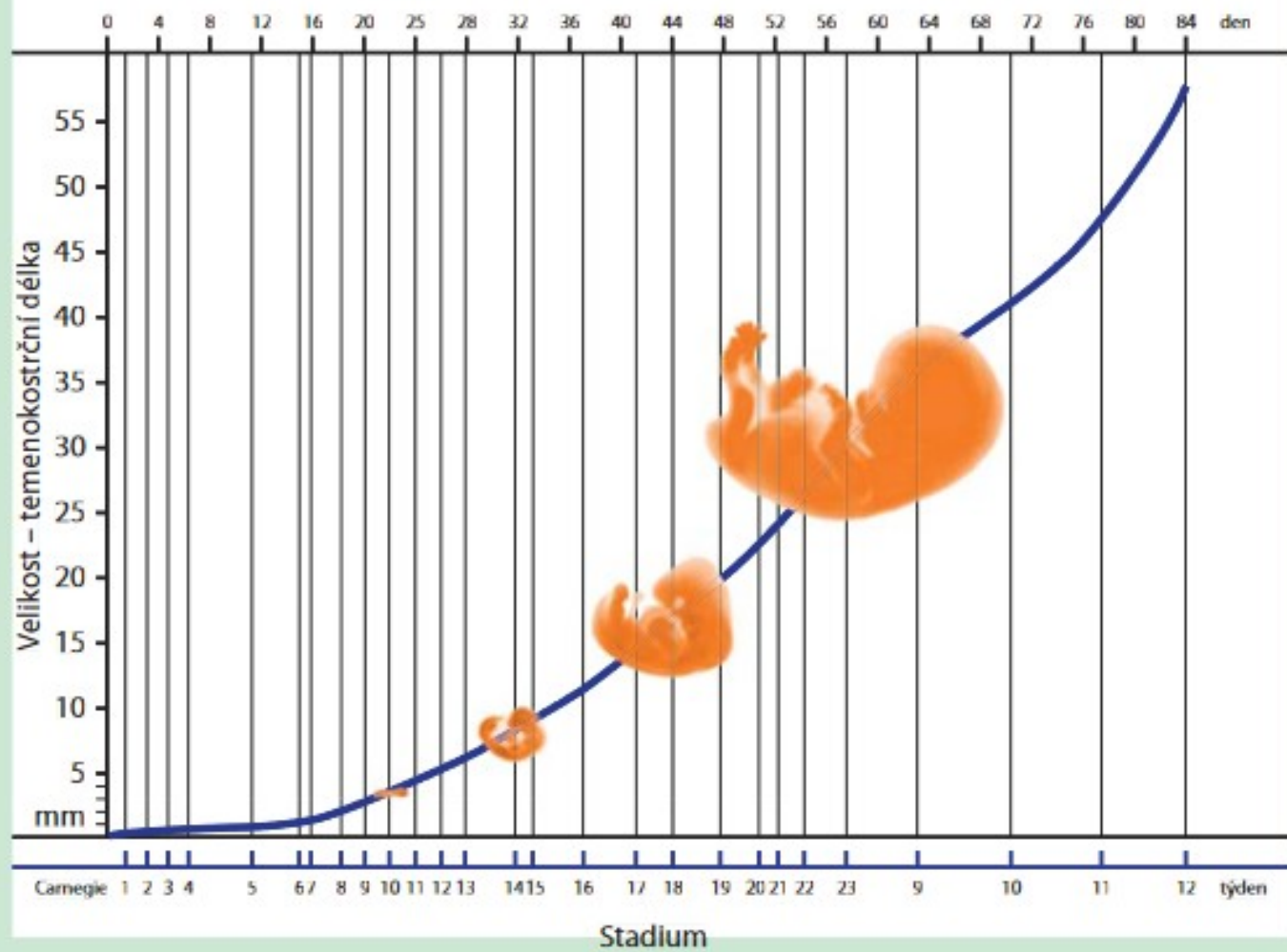
## Co vše je možné prověřit UZ v I. trimestru...

- Ultrazvukovým 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 ukazatele 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.

# 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 - UZ



# 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. DiMarzio 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



# Screening v I. trimestru-výstup

- Výsledek zpracovává počítačový program a vypočítá individuální riziko postižení plodu
- Pozitivní výsledek = zvýšená pravděpodobnost rizika
- Doporučení na další vyšetřovací metody invazivní: amniocentéza, odběr choriových klků
- Morfologické vady se v populaci vyskytují normálně s četností asi 2 až 3 %
- lze vyloučit až 90 % závažných vrozených a vývojových vad

# Screening v II. trimestru

**Biochemicky:** v 16 týdnu

triple test:

- alfa1-fetoprotein (AFP)
- celkový choriogonadotropin (hCG)
- nekonjugovaný estriol (uE3)

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

Test slouží k odhalení některých vývojových vad plodu, jako jsou rozštěpové vady neurální trubice a Downův syndrom.

**Ultrazvuk:** nejčastěji mezi 20. a 22. týdnem

- velikost plodu, obvodu břicha, délky stehenní a pažní kosti, hodnotí se vývoj mozku dítěte, jeho tvář včetně vyloučení rozštěpu rtu, profil obličeje, anatomii srdce, vývoj plic a hrudníku, břicho včetně ledvin, močového měchýře a žaludku, páteř, držení končetin a prstů
- umístění placenty a vzdálenost jejího dolního okraje od vnitřní branky, hodnotí se objemu plodové vody

Může odhalit některé vrozené vady orgánů.

# AFP

- Syntéza prokazatelná od 29. dne po početí
- Syntéza ve žloutkovém vaku, gastrointestinálním traktu – především v játrech, méně v ledvinách a placentě
- Do plodové vody přechází AFP fyziologicky přes ledviny plodu do moče a pak do plodové vody
- Hladina AFP: prudký nárůst do 10. – 13. týdne, prudký pokles po 16. a 32. – 34. t. gravidity
  - × plodová voda - odpovídá vývoji syntézy u plodu
  - × v séru – pozvolný vzestup do 28. – 32. týdne, poté prudký pokles (↑ propustnost placenty pro AFP v průběhu gravidity)
- Fce: imunoregulace, ochrana plodu před IS matky
- AFP je jediný marker, který odráží především poruchy metabolismu plodu a poruchy vývoje placenty

# Nekonjugovaný estriol (uE3)

- Syntéza fetoplacentární jednotkou, odráží metabolickou aktivitu fetu
- Většina estriolu - konjugace v játrech matky
- Diagnostika: nekonjugovaná frakce (~ 10% z estriolu), 60 – 70% vázána na protein (sex hormone binding globulin)
- Kouření snižuje hladiny uE3 o 15%
- Měření nekonjugované frakce – součást základního screeningových programů ve 2. Trimestru
- ↓ uE3 -základ vývoj plodu s Downovým sy, s hypofunkcí nadledvin a anencefalií, příčinou snížených hladin uE3 je nezralost fetálních nadledvin a jater

# Screening III. trimestr

Ultrazvuk: mezi 30. a 32. týdnem

- posuzuje se odhadovaná hmotnost plodu, polohu plodu, uložení placenty a množství plodové vody.
- kontrola všech orgánových systémů a končetin plodu
- vyšetření dopplerovských parametrů - průtokových indexů v cévách mozku a pupečníku, ze kterých můžeme odhadovat úroveň fungování placenty. To je důležité zejména u plodů, které vykazují určitá rizika, např. tzv. růstovou restrikcí (FGR – fetal growth restriction)

# Screening chromozomálně podmíněných vad - biochemický screening v I. trimestru a na začátku II. trimestru

## Záchyt Downova syndromu

↑  $\beta$ -hCG, nejcennější marker do 14T (sérum, moč)

↓ PAPP-A, do 14T, v kombinaci s věkem matky záchyt až 71 %

↓ AFP - 18% gravidit s Downovým syndromem, širší rozptyl hladin

Diagnostická efektivita bioch. markerů u m. Down, 11. – 14. týden gravidity

Markery	Diagnostická efektivita (%)
AFP	32
uE3	36
$\beta$ -hCG	57
PaPP-A	50

Vyšetření volné beta-podjednotky hCG patří k nejcennějším markerům screeningu v 1. Trimestru a časných fázích 2. Trimestru do 14T.

AFP není vhodný pro prvotrimestrální screening



## Screening chromozomálně podmíněných vad - biochemický screening v I. trimestru a na začátku II. trimestru

- Kombinace pozitivní screeningu PAPP-A a beta-hCG s věkem matky záchyt až 62 – 82% případů Downova syndromu při 5% limitu falešné positivity
- + kombinace se zvýšenou nuchální translucencí – záchyt až 90% gravidit s těžkými chr. pod. vadami (11 – 14T)
- Trizomie 18: ↓ PAPP-A ↓ beta-hCG, (oproti Downův sy)
- Trizomie 13, trizomie chr. X a triploidie: ↓ PAPP-A
- Spolehlivější výsledku dává screening v 2. trimestru

# Screening chromozomálně podmíněných vad - biochemický screening v II. trimestru

Stanovení rizika aneuploidie:

- Triple test v 15 – 20T

↓ AFP ↑ hCG ↓ uE3 + věk → záchyt až 60,2% ± 7,4%

- Downův syndrom: ↑ β-hCG v séru + ↑ β-core hCG v moči – nejcitlivější mezi 17 – 21T

.....až 80% efektivita záchytu

- Ostatní aneuploidie

↓ AFP ↑ hCG ↑ β-hCG u triploidií a Turnerova sy

- Trizomie 18

↓ uE3- nejspolehlivější test vývoje plodu s trizomií 18

↓ β-hCG ↓ β-core hCG v moči

Do moče těhotných rychle proniká beta-hCG – spolehlivý marker aneuploidie, zvýšení u Downa, snížení u trizomie 18. V ledvinách – vytvoření finálního metabolitu hCG – beta-core hCG.

# Biochemický screening rozštěpových vad nervové trubice a dalších poruch ve II. trimestru

Poruchy uzávěru nervové trubice

- nejčastější VVV
- Anencefalie, exencefalie, iniencafilie, encefalokéla, hydrocefalus, meningokéla, meningomyelokéla
- Frekvence 1-8/1000 NOVOROZENCŮ
- Většina těchto VVV děděna multifaktoriálně (stav matky, výživa, léky) s genetickým rizikem okolo 3%
- Často provázeny postižením plodu chromozomálními aberacemi
- ↑ AFP v séru – patologicky zvýšená propustnost fetoplacentární bariéry, kombinace s **UZ diagnostikou**
- Optimálně v 16T (16. – 18. t.)
- Prevence: vitamin D, riboflavin, vitamin C a kys. listová
- Únik AFP z plodu přes kůži, ledviny, placentu i plíce

# Biochemický screening – další patologie

- ↑ hCG
  - Porucha uzávěru přední stěny břišní (IUGR, hypertenze těhotné, zánik plodu)
  - Hydrops plodu
- ↓ hCG
  - Ektopická gravidita, hrozící potrat
- ↑ hCG
  - Riziko vývoje karcinomu dělohy, varlat, vaječnicků atd.

# Uz diagnostika VVV

- Anomálie CNS – obvykle zjevné před 24. t.
  - Anencefalie (nepřítomnost mozku) – nejčastější (1 - 4:1000), důsledek selhání uzavření neurální trubice
- Srdeční vady plodu
- Vrozené vady uropoetického traktu
- Vady cervikální oblast, hrudníku a zažívacího traktu
- Defekty přední dutiny břišní
- VV skeletu plodu
- Další malformity

# Diagnostika preeklampsie

- Těhotenstvím podmíněná hypertenze s proteinurií a případně edémy po 20. týdnu gravidity
- Postihuje až 7% gravidit
- Etiologie: Porucha exprese adhezivních molekul cytotrofoblastu → nedostatečná invaze trofoblastu do děložních spirálních artérií → průsvit cév v myometriu úzký → snížení uteroplacentární perfuze
- Ischemická placenta poškozuje plod i matku, uvolněné toxické látky a regulační faktory
- Diagnostika obvykle až po nástupu klinických příznaků
- Nutná časná diagnostika:
  - ↓ PP-13 (placental protein 13) – slibný marker predikce placentárních dysfunkcí v I. trimestru
  - ↓ ADAM 12
  - ↓ PAPP-A

# Následná možná vyšetření

- Indikovaná
- S cílem získat biologický materiál pro další vyšetření
- Potvrzení:
  - Vyšetření chr. abnormalit
  - Defektů neurální trubice
  - Biochemická onemocnění, infekcí a HON (hemolytická nemoc novorozence)
- S metodami jsou spojena rizika
  
- Většinou invazivní
  - Amniocentéza
  - Odběr chodiových klků
  - Kordocentéza

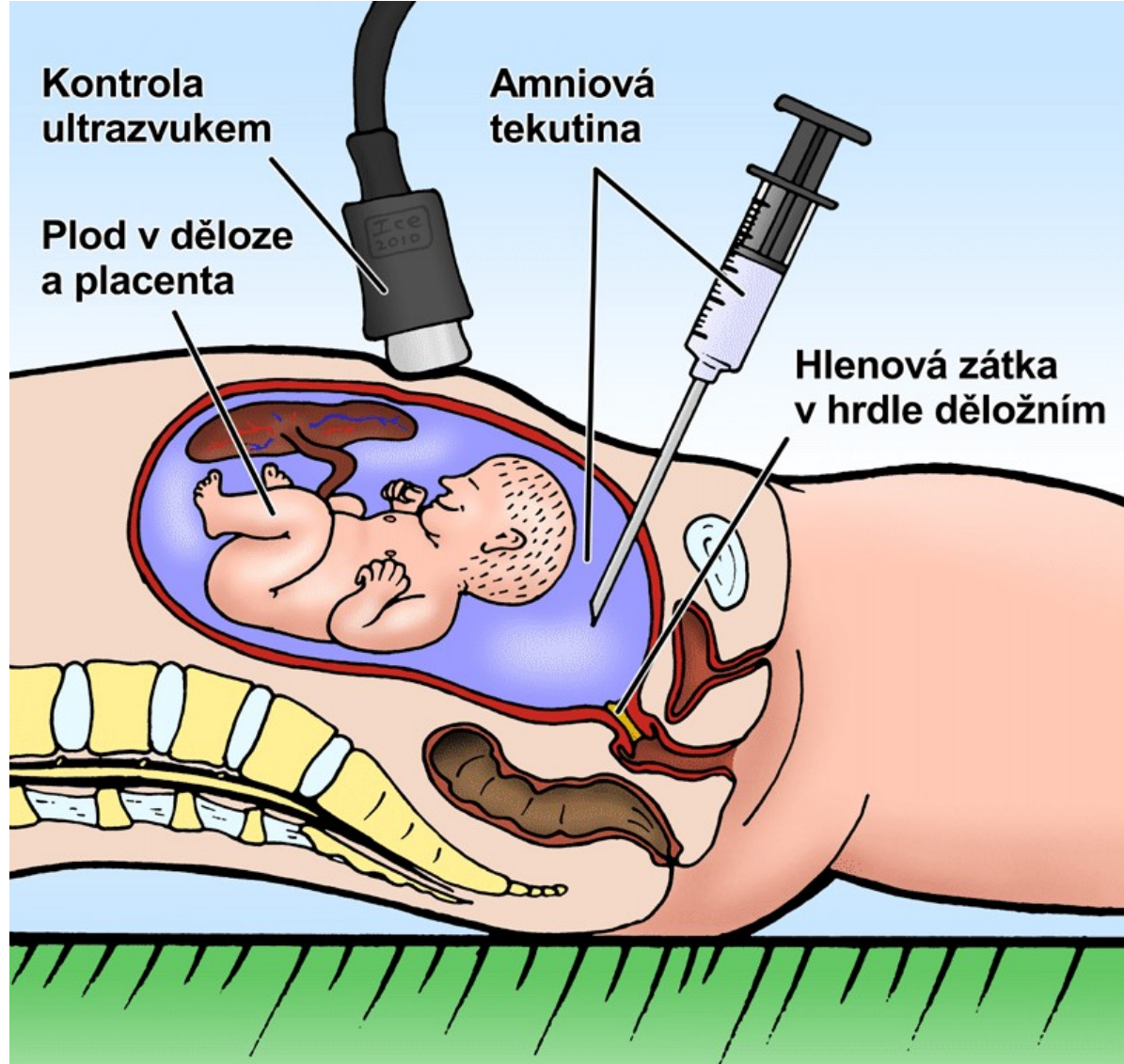
# Indikace

- Věk matky nad 35 let
- Narození dítěte s chr. aberací v předchozí graviditě
- Pozitivní biochemický screening v I. a II. trimestru
- Zvýšené hodnoty NT v 10. – 14. týdnu a další patologické výsledky UZ
- Nevysvětlené poruchy reprodukce
- Opakované spontánní potraty
- Porod dítěte s mnohočetnými VVV v předchozí graviditě
- Patologický průběh gravidity (gestóza, IUGR)
- Expozice rodičů mutagenům
- Porod dítěte se syndromem lomivosti chromozomů nebo se syndromem fragilního chromozómu X



# Amniocentéza (AMC)

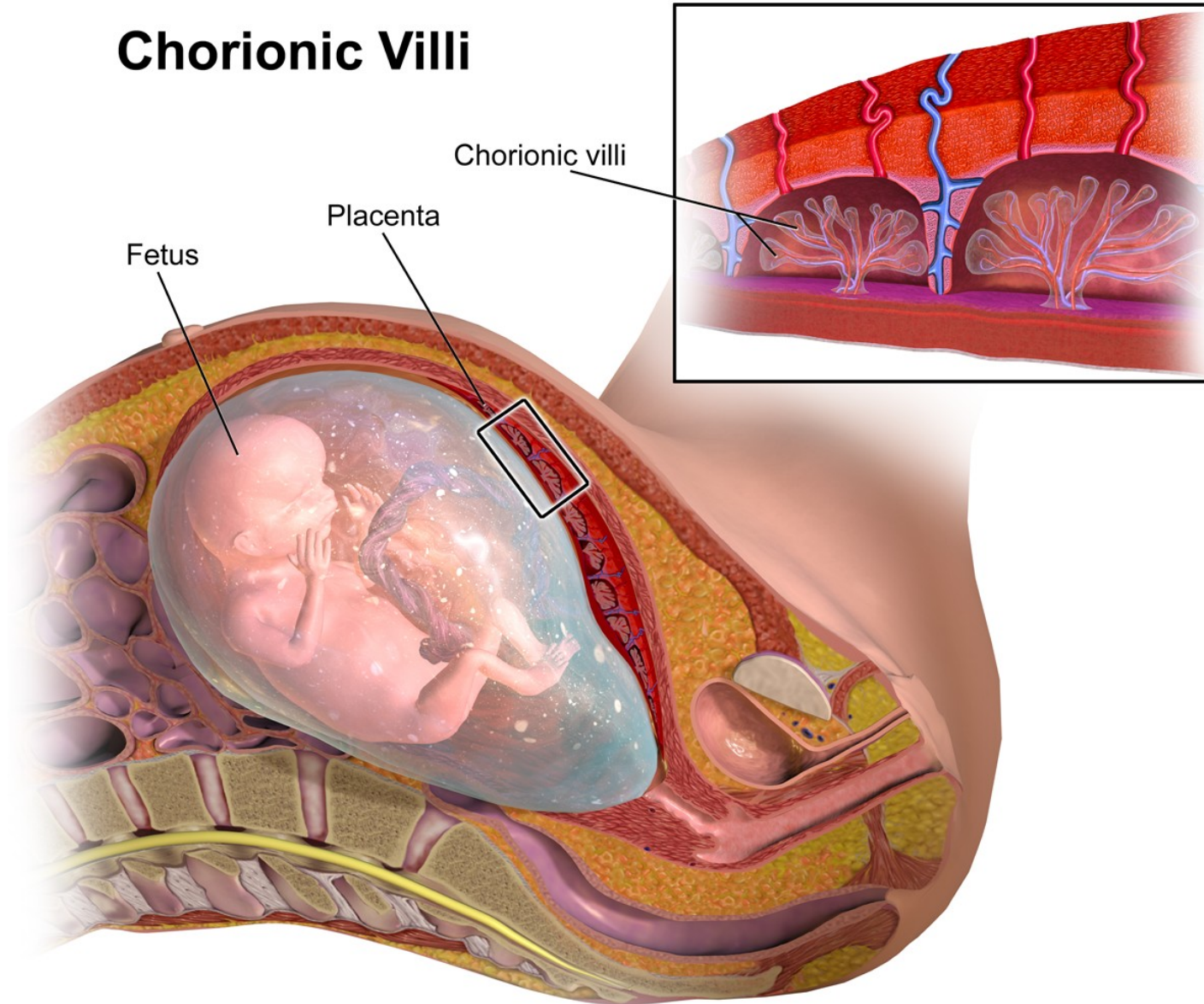
- **Amniocentéza** – získání a vyšetření vzorku plodové vody z amniové dutiny
- Provádí se 15. – 16. týden, časná mezi 11. - 14. týden
- Plodová voda je čirá tekutina, který je tvořena z 99 % vodou, 0,3 % glukózou, 0,7 % močovinou; dále obsahuje látky jako je kreatinin, minerální látky, obsahuje také kožní buňky odloupané, chloupky, zbytky lanuga, mázek
- Odběr se provádí pod kontrolou ultrazvuku přes stěnu břišní velmi tenkou jehlou (kolem 0,5 mm v průměru).
- Odebírá se cca 15–20 ml plodové vody. Toto malé množství se během několika následujících hodin po odběru samovolně doplní.
- Odebrané vzorky: biochemický rozbor plodové vody a cytogenetické vyšetření buněk v ní obsažených
- 99% efektivita zjištění Downova sy, trisomie 18 a defektu uzávěru nervové trubice
- nejzávažnější komplikací je samovolný potrat. Riziko udávané v odborné literatuře je asi 0,5 % (1/200). Skutečné riziko odběru tkání plodu je ale obtížné zjistit. Základní riziko samovolného potratu v období mezi 16. a 20. týdnem je kolem 1–2 % – podle věku matky a bez ohledu na to, zda byl proveden odběr nebo ne



# Biopsie choria (CVS)

- **Biopsie choria** – odběr choriových klků za účelem cytogenetického vyšetření
- Provádí se mezi 10. a 13. týdnem
- Efektivita viz amniocentéza
- Provádí se vpichem jehly přes stěnu břišní pod ultrazvukovou kontrolou, dříve se provádělo transcevikálně
- Odebírá se cca 15–20 mg tkáně.

# Chorionic Villi



# Kordocentéza

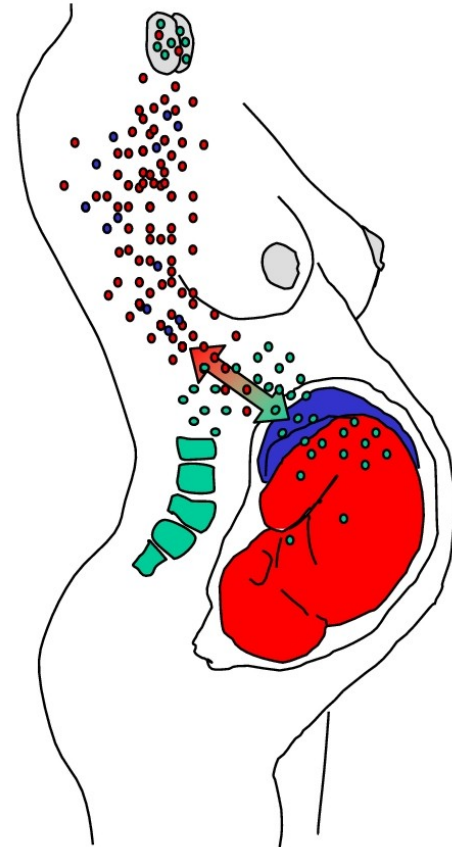
- **Kordocentéza** – odběr fetální krve z pupečníku (v. umbilicalis) ke stanovení karyotypu lymfocytů, k virologickému a imunologickému vyšetření
- Obvykle až po 20T, nevhodná po 34T, pod kontrolou UZ
- Diagnostické indikace:
  - Rychlá karyotypizace plodu (IUGR, selhání cytodiagnostiky po CVS a AMC, suspektní VVV)
  - Suspektní infekce plodu (parvovirus)
  - Závažná Rh-aloimunizace plodu (diagnostika fetální anémie: stanovení Rh faktoru plodu, krevní obraz) – často přechází do výkonu terapeutického
- Terapeutické indikace:
  - Intraumbilikální transfuze plodu při Rh-aloimunizaci
  - Aplikace léků plodu (sedativa při terapeut. výkonech, aplikaci léků či intravaskulární transfuzi plodu)

## Jiná možná vyšetření:

- Embryoskopie – zavedení ohebného endoskopu do choriové tkáně až k amniu, které se prosvítí, provádí se 9 – 10T
- Fetoskopie - metoda přímého zobrazení plodu, zavedení jehlového fetoskopu s optikou do amniové dutiny (prohlížení a současně odběr vzorků), provádí se 18 – 20T, riziko výkonu 3-10%
- Preimplantační prenatalně genetická diagnostika - využívá se při metodách asistované reprodukce - vyšetření gamet, pólových tělísek, blastomer

# Nové možnosti v prenatální diagnostice..

- 3D, 4D ultrazvuk  
(umožňuje reálné zobrazení miminka v prostoru a čase)
- fetální buňky v mateřské krvi - buňky plodu prokázány v cirkulaci matky od 5T gravididy, po porodu se již nevyskytují, mikrochimérismus
- fetální buňky v endocervikálním kanálu



# Fetální medicína

- prenatální diagnostika přináší info o stavu plodu a může upozornit na hrozící předčasný porod nebo vrozenou vadu plodu či na možné porodnické komplikace
- nemocný plod v děloze lze dnes v některých případech léčit již v průběhu těhotenství
- některé vvy plodu nejsou slučitelné s postnatálním životem a je lépe indikovat ukončení těhotenství
- některé vady je lépe řešit postnatálně u donošeného plodu
- některé vady je možno prenatálně ovlivnit a tím ovlivnit i postnatální život novorozence



# Příklady fetální léčba

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