



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav pro péči o matku a dítě v Praze Podolí

Lucia Hollá

**Současný pohled na screening
Downova syndromu**
Present view of Down syndrome screening

Diplomová práce

Praha, 2007

Autor práce: **Lucia Hollá**

Studijní program: **Všeobecné lékařství**

Magisterské studium

Vedoucí práce: **MUDr. Ladislav Krofta, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav pro péči o matku a dítě
v Praze Podolí**

Datum a rok obhajoby: 14.11.2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval/a samostatně a použil/a jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová/bakalářská práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze, dne 20. října 2007

Lucia Hollá

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu primáři MUDr. Ladislavovi Kroftovi CSc. za velkou ochotu a pomoc při vypracování diplomové práce. Taky bych chtěla poděkovat svým rodičům za podporu a pomoc.

Obsah

Úvod.....	7
Metodika práce.....	9
1. Jednotlivé screeningové metody.....	10
1.1 Věk matky a délka gestace.....	10
1.2 Biochemie mateřského séra.....	12
1.2.1 Druhotrimesrální biochemie mateřského séra.....	12
1.2.2 Prvotrimestrální biochemie mateřského séra.....	13
1.3 Ultrazvukové vyšetření plodu.....	13
1.3.1 Ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru.....	13
1.3.1.1 Nuchální translucence.....	13
1.3.1.2 Absence nosní kosti plodu.....	15
1.3.2 Ultrazvukové vyšetření ve druhém trimestru.....	16
1.3.2.1 Malé abnormality.....	16
1.3.2.2 Nosní kost plodu.....	18
1.4 Těhotenství s předchozím výskytem chromozomální aberrace.....	19
2. Screeningové testy.....	19
2.1 Prvotrimestrální screening.....	20
2.2 Druhotrimestrální screening.....	22
2.2.1 Triple test.....	22
2.2.2 Quadrupele test.....	22
2.2.3 Genetický sonogram.....	23
2.2.4 Rozšířený sonogram.....	23
2.3 Integrované testování.....	24
2.3.1 Integrovaný test sér.....	24
2.3.2 Plně integrovaný test.....	24
2.4 Sekvenční screening.....	25
2.4.1 Nezávislý sekvenční screening.....	25
2.4.2 Stupňovitý sekvenční screening.....	26
2.4.3 Kontingenční sekvenční screening.....	26

Závěr.....	29
Souhrn.....	32
Summary.....	33
Seznam použité literatury.....	34

Úvod

Téma své diplomové práce Současný pohled na screening Downova syndromu jsem si vybrala kvůli svému zájmu v oblasti pediatrie, neonatologie a gynekologie.

Antenatální screening trizomie 21 začal být zaváděn do praxe počátkem 70. let. Od té doby prošel rapidním vývojem, kdy bylo vynalezeno mnoho nových metod záchytu Downova syndromu s neustále stoupající efektivitou testů a posouváním doby detekce do časnějších období gestace.

Úkolem mé diplomové práce je shrnout všechny dostupné metody prenatalního screeningu Downova syndromu, jejich kombinace, výhody, nevýhody, účinnost a jejich preference ze strany těhotných žen.

Downův syndrom (trizomie 21) je nejčastější chromosomální porucha s prevalencí 1:600 – 800 živě narozených dětí (při absenci prenatalní intervence).

Z genetického hlediska lze Downův syndrom rozdělit na *jednoduchou volnou trizomii 21* s karyotypem 47, XX, +21, 47, XY, + 21 (95% pacientů), *mosaikové formy* s karyotypem 46, XX/ 47, XX, +21 nebo 46, XY/ 47 XY, + 21 (1-3% pacientů) a *translokační trizomie* – nejčastěji 46, XX, t (21; 14), 46, XY, t (21; 14) (tvoří 2-3% postižených). Volná trizomie 21, mosaikové formy a část translokačních trizomií jsou způsobeny novou mutací, zbylá část translokací se vyskytuje u dětí rodičů s chromozomální translokací, inverzí nebo aneuploidií. Mezi hlavní příznaky patří "plochý" obličej, typický výraz tváře s mongoloidním postavením očních štěrbin, epicantus, Brushfieldovy skvrny na duhovce, hluboko uložený kořen nosu, dysplastické ušní boltce, povislé ústní koutky, makroglosie, ploché záhlaví, anomálie zubů, krátká šíje, relativně malý vzrůst, krátké prsty horních končetin, „čtyřprstová rýha na dlani“, „sandálová mezera“ mezi prvními prsty nohou, svalová hypotonie, větší pohyblivost kloubů při ochablosti vazů, mentální retardace středního až

těžšího stupně. Časté jsou různé orgánové změny – jako vrozené srdeční vady (v 50% případů), atrézie nebo stenóza duodena, umbilikální hernie, hypoplázie pánve, nadprůměrná frekvence poruch funkce štítné žlázy, poruchy sluchu (78% pacientů), katarakta, myopie, astigmatismus, strabismus. Muži jsou sterilní, u žen není fertilita vyloučena. Děti s Downovým syndromem trpí častěji infekcemi, hlavně dýchacích cest, mají zvýšenou dispozici k akutní leukemii. Psychomotorické tempo ve věku 2-3 let je spíše apatické, v předškolním věku vystřídáno hyperaktivitou. Ve čtvrtém decéniu je třeba počítat se začátkem Alzheimerovy nemoci. Průměrná délka života pacientů postižených trizomií 21 je 49 let.

Prenatální screening Downova syndromu byl zaveden z několika důvodů:

1. relativně vysoká prevalence trizomie 21
2. morbidita a mortalita postižených jedinců a vysoká finanční a psychosociální náročnost pro jejich rodiny
3. diagnostické testy, které jsou schopné detekovat chromosomální abnormalitu jsou k dispozici
4. ženy mají možnost předejít narození postiženého dítěte umělým přerušáním těhotenství

Metodika práce

Jde o rešeršní typ diplomové práce. Snažila jsem se shromáždit články týkající se prenatálního screeningu Downova syndromu publikované v letech 1998 - 2007. Používala jsem online vyhledávače pubmed, medline, uptodate, ovid a čerpala z nich články přístupné studentům 3. lékařské fakulty. Dále jsem využívala gynekologickou a pediatrickou literaturu.

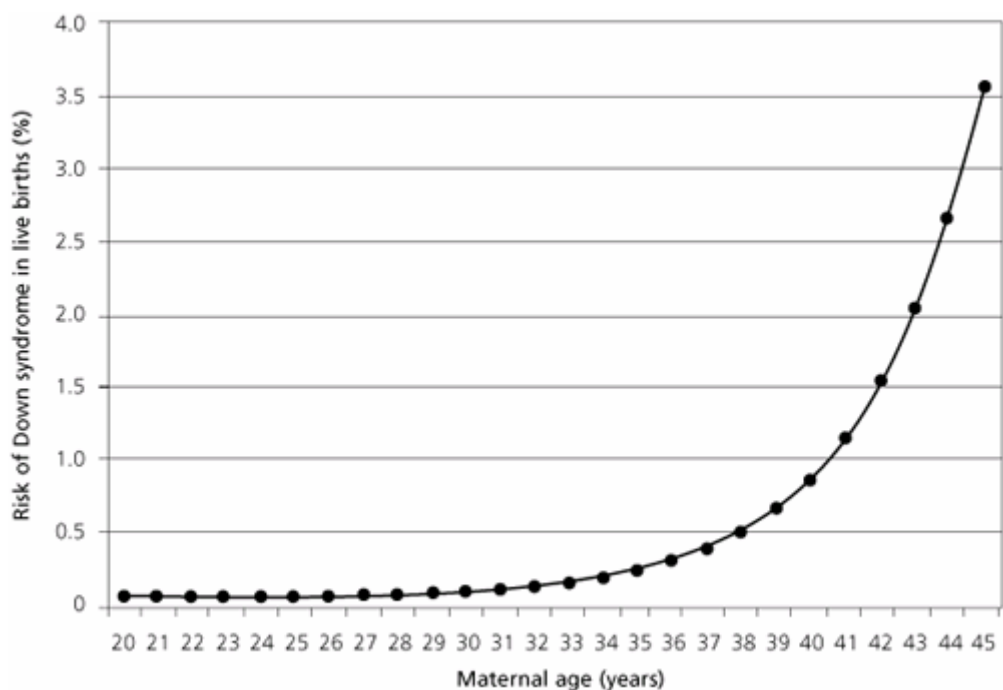
1. Jednotlivé screeningové metody

1.1. Věk matky a délka gestace

Riziko trizomie 21 (tak jako i mnoha dalších chromozomálních aberací, např. trizomie 18, 13) se zvyšuje s věkem rodičky. Riziko je téměř konstantní ve věku matky 15 – 25 let, pomalu stoupá mezi věkem 25 – 35 let a pak se zvýší přibližně čtyřnásobně mezi 35 – 40 rokem věku a desetinásobně mezi 40 až 48 rokem věku rodičky. ¹

Vzhledem k vyšší pravděpodobnosti spontánního úmrtí plodu počas těhotenství (kvůli chromosomální aberaci), se riziko výskytu Downova syndromu s délkou gestace snižuje. Úmrtnost plodů s trizomií 21 mezi 12. a 16. týdnem těhotenství je přibližně 10% a mezi 16. a 40. týdnem gestace je cca 20%.

Obr.1. Odhadované riziko Downova syndromu vzhledem k věku matky.¹¹



Tabulka 1. Odhad rizika výskytu trizomie 21 (1/číslo uvedené v tabulce) v závislosti na věku matky a délce gestace.

Věk matky (roky)	Délka gestace (týdny)			
	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527
25	946	1062	1147	1352
30	626	703	759	895
31	543	610	658	776
32	461	518	559	659
33	383	430	464	547
34	312	350	378	446
35	249	280	302	356
36	196	220	238	280
37	152	171	185	218
38	117	131	142	167
39	89	100	108	128
40	68	76	82	97
41	51	57	62	73
42	38	43	46	55

Samotný věk matky byl prvním rizikovým faktorem použitým v prenatalním screeningu Downova syndromu. Začal se používat počátkem 70. let. Rizikový faktor či vypočtené riziko pravděpodobnosti, že plod je chromosomálně abnormální, samo o sobě samozřejmě nestačí a je nutno jej potvrdit invazivním vyšetřením. Od začátku zavádění programů prenatalního screeningu byla velkým předmětem diskuzí otázka, komu by měla být invazivní diagnostika nabízená. Amniocentéza i odběr choriových klků představují nebezpečí potratu (celková potratovost pacientek, které podstoupily amniocentézu je o 1% vyšší než kontrolní skupina; odběr choriových klků má téměř stejné riziko). Spolu s finančními dopady se došlo k závěru, že invazivní prenatalní diagnostika by neměla být prováděna u celé populace těhotných žen. Vzhledem k tomu byla tato metoda nabízená ženám jen starším 35 let kvůli riziku 1/249 a většímu (viz

Tabulka 1.), že jejich plod je nositelem nadpočetného chromozomu 21. V té době představovala tato vysoce riziková skupina 5% populace těhotných žen. Dnes se věk rodiček v rozvinutých zemích zvyšuje, a proto by jsme dnes zařadili do vysoce rizikové skupiny až 14% těhotných žen. Počet prvorodiček ve věku 35-39 let za posledních 12 let vzrostl o 36% a počet prvorodiček ve věkové kategorii 40-44 let se zvýšil až o 70%. Avšak u matek starších 35 let se vyskytuje „jen“ 51% plodů s trizomií 21.¹ Použitím věku matky jako jediné metody posouzení rizika výskytu Downova syndromu by jsme nebyli schopni detekovat dalších 49% nositelů trizomie 21.

1.2. Biochemie mateřského séra

1.2.1. Druhotrimestrální biochemie mateřského séra

Hodnoty koncentrací α -fetoproteinu (AFP), nekonjugovaného estriolu (uE3), lidského choriogonadotropinu (hCG) (celkové i volné β -podjednotky) a inhibinu A se v 16. týdnu gestace v mateřském séru u těhotenství s trizomií 21 liší od normálních hodnot natolik, aby bylo možné je použít ke zjištění vysoce rizikové skupiny rodiček.

Tím, že se nám nabízí více faktorů pravděpodobnosti výskytu trizomie 21, je nutno je zohlednit všechny a použít je k výpočtu individuálního rizika pro každou rodičku. Výchozí faktory, neboli *apriorní riziko*, závisí na věku matky a délce gestace. Individuální riziko se vypočítá vynásobením apriorního rizika koeficienty pravděpodobnosti, které získáme z výsledků screeningových vyšetření. Ke koeficientu pravděpodobnosti biochemických markerů se dopracujeme tak, že převedeme naměřenou koncentraci daného markeru na násobek mediánu (MoM – multiple of median) nepostižených těhotenství ve stejném období gestace.

Screeningová metoda, zavedena do praxe koncem 80. let, využívá k výpočtu individuálního rizika rodičky věk matky i biochemii v 2. trimestru a dokáže identifikovat až 50-70% případů Downova syndromu.²

1.2.2. Prvotrimestrální biochemie mateřského séra

U těhotenství bez chromozomové aberace se hladina volné β -podjednotky hCG s délkou těhotenství snižuje. U trizomie 21 se naopak zvyšuje. Hladina PAPP-A (pregnancy associated plasma protein –A) v krvi matky se běžně s délkou gestace zvyšuje, zatímco u těhotenství s Downovým syndromem se snižuje. Čím je hladina PAPP-A nižší a β -hCG vyšší, tím vyšší je pravděpodobnost výskytu Downova syndromu.

Využití věku matky a hladin β -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 1. trimestru zvýší procento záchytu trizomie 21 na 88%.³

Je však potřeba dodat, že v porovnání s kavkazskou populací, mají čínské ženy signifikantně vyšší mediány hodnot prvotrimestrálních biochemických markerů (β -hCG 1.15 krát a PAPP-A 1.23 krát vyšší) a je potřeba je upravit k správnému odhadu rizika trizomie 21.

1.3. Ultrazvukové vyšetření plodu

1.3.1. Ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru

1.3.1.1. Nuchální translucence

Nuchální translucence je subkutánní nahromadění tekutiny v zátylku plodu pozorované ultrazvukem v 1. trimestru těhotenství.

Zvýšená tloušťka nuchální translucence je spojována s Downovým syndromem, Turnerovým syndromem, trizomií 13, trizomií 18, mnoha dalšími genetickými syndromy, s širokým spektrem malformací plodu a s odumřením plodu.

Optimální čas měření nuchální translucence plodu je 11.⁺⁰-13.⁺⁶ týden gestace. Temeno-kostrční délka plodu by měla být minimálně 45mm a maximálně 84mm. Důvodem vyšetřování nuchální translucence v tomto čase je, že výskyt abnormální akumulace nuchální tekutiny u chromozomálně postižených plodů po 14. týdnu gestace klesá a úspěšnost správného změření prosáknutí záhlaví v 11.-13. týdnu je téměř 100%, na rozdíl od 90% ve 14. týdnu gestace, kdy plod znesnadňuje vyšetření zaujetím vertikální polohy.

Při temeno-kostrční délce (crown-rump length – CRL) plodu 45mm je medián nuchální translucence 1.2mm a 95 percentil je 2.1 mm. Při CRL 84 mm je medián hodnoty 1.9mm a 95 percentil 2.7mm. Za zvýšenou nuchální translucenci považujeme hodnotu vyšší než 95 percentil vztažený k výšce plodu.

Koeficient pravděpodobnosti z tohoto vyšetření získáme vypočtením hodnoty odchylky měření nuchální translucence plodu od předpokládaného normálního mediánu pro danou temeno-kostrční délku.

Na hodnotu nuchální translucence nemá významný klinický vliv parita gravidity, etnický původ, diabetes, kouření cigaret, početí metodami asistované reprodukce ani pohlaví plodu.

Prevalence chromosomálních aberací roste exponenciálně s tloušťkou nuchální translucence. Z chromosomálních aberací zabírá 50% trizomie 21, 25% trizomie 18 a 13, 10% Turnerův syndrom, 5% triploidie a 10% jiné.

Zhruba 75% plodů s Downovým syndromem vykazuje zvýšenou tloušťku prosáknutí záhlaví.

Zvýšená tloušťka nuchální translucence u chromozomálně normálních plodů zvyšuje riziko fetální smrti. Většina plodů, které intrauterinně odumřelo do 20. týdne gravidity, jevílo progresivní zvyšování nuchální translucence.

Prevalence významných fetálních abnormalit u chromozomálně normálních plodů se zvyšuje s tloušťkou nuchální translucence.

Tabulka 2. Vztah mezi tloušťkou nuchální translucence a prevalencí chromozomálních defektů, potratů nebo smrti plodu, významných fetálních abnormalit a porodu zdravého dítěte.²

Nuchální translucence	Chromosomální aberace	Normální karyotyp		
		Smrt plodu zdravé	Významné fetální abnormality	Živé dítě ^a
< 95. percentil	0.2%	1.3%	1.6%	97%
95.-99. percentil	3.7%	1.3%	2.5%	93%
3.5 - 4.4 mm	21.1%	2.7%	10%	70%
4.5 - 5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%
5.5 - 6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%
≥ 6.5 mm	64.5%	19%	46.2%	15%

Screeningová metoda využívající věk matky a vyšetření nuchální translucence v 11.-13. týdnu gestace je schopna zachytit 70-83% trizomií 21 při 5% falešně pozitivních záchytů. Metoda vycházející z věku matky, vyšetření nuchální translucence a hladin β -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11.-13. týdnu gestace mají 85-94% záchyt Downova syndromu s 5% falešně pozitivním záchytem. Kombinace vyšetření nuchální translucence v prvním trimestru a biochemie mateřského séra ve druhém trimestru má míru detekce trizomie 21 85-90% (při falešně pozitivním záchytu 5%).

1.3.1.2 Absence nosní kosti plodu

Antropometrické studie nositelů nadbytečného chromosomu 21 uvádějí, že hloubka kořene nosu je abnormálně krátká v 50% případů.² Radiologické post mortem studie potracených plodů s Downovým syndromem uvádějí absenci osifikace nebo hypoplázií nosní kosti v přibližně 50% případů. Sonografické studie provedené v 15.-24. týdnu těhotenství uvádějí, že 60-70% plodů s trizomií 21 vykazovalo chybějící nebo zkrácenou nosní kost.

Vyšetření nosní kosti by mělo proběhnout v 11.-13. týdnu gravidity při temeno-kostrční délce 45-84mm. Profil plodu je v tomto období úspěšně vyšetřitelný ve více než 95% případů.

Výskyt absence nosní kosti se snižoval se zvyšující se temeno-kostrční délkou plodu a zvyšoval s rostoucí tloušťkou nuchální translucence. U chromozomálně normálních plodů je výskyt absence nosní kosti menší než 1% u kavkazské rasy a přibližně 10% u afrokaribské rasy.²

Využitím věku matky, vyšetření nuchální translucence a nosní kosti plodu v 11.-13. týdnu těhotenství je záchyt Downova syndromu 90%. Kombinací věku matky, vyšetření nuchální translucence a nosní kosti plodu a β -hCG a PAPP-A hladin v mateřském séru v 11.-13. týdnu gestace se záchyt trisomie 21 zvyšuje až na 95-97% s falešně pozitivním záchytem 3%.

1.3.2. Ultrazvukové vyšetření ve druhém trimestru

Chromozomální aberace mají soubor typických příznaků zjistitelných ve 2. trimestru gestace. Pro Downův syndrom nimi typicky jsou hypoplázie nosu (60-70% plodů s trizomií 21), zvýšená tloušťka šíjového záhybu (75%), srdeční abnormality (40% postižených plodů), nitrosrdeční echogenní fokus, duodenální atrézie (40% plodů s atrézií dvanáctníku má trizomii 21), mírná hydronefróza, zkrácení femuru, výrazější zkrácení humeru, „sandálová mezera“ mezi prvními prsty nohou, klinodaktýlie, hypoplázie třetího článku pátého prstu na noze.

1.3.2.1 Malé abnormality (drobné markery)

Tzv. malé abnormality jsou časté a obvykle nebývají spojeny se žádným postižením, pokud se však nejedná o jejich výskyt s chromozomální aberací.

Následující markery nám u daného těhotenství pomáhají upřesnit individuální riziko těhotné ženy, takže tvoří další z koeficientů pravděpodobnosti.

Závažní nebo méně závažní abnormality jsou zjišťovány u přibližně 75% plodů s trizomií 21 a u 10-15% chromozomálně normálních plodů.²

Jejich koeficient pravděpodobnosti se získá vydělením výskytu prevalence daného markeru u těhotenství s Downovým syndromem a prevalencí jeho výskytu u chromozomálně normálních gestací. Získáme pozitivní koeficient pravděpodobnosti – výskyt daného drobného markeru v gestacích s trizomií 21 vydělen výskytem malé abnormality ve zdravé populaci plodů – násobíme jím apriorní riziko v případě positivity nálezu u daného těhotenství. A negativní koeficient pravděpodobnosti – výskyt nepřítomnosti určitého markeru v postižených těhotenstvích vydělen výskytem nepřítomnosti tohoto markeru ve zdravé populaci gestací – v případě nepřítomnosti tohoto markeru jím vynásobíme apriorní riziko.

Tabulka 3. Výskyt závažných a méně závažných abnormalit/markerů při screeningu trizomie 21 ve 2. trimestru a chromozomálně normálních plodů.²

Sonografický Marker	Trizomie 21	Normál	Pozitivní koeficient pravděpodobnosti	Negativní koeficient pravděpodob.
Šijový záhyb	33.5%	0.6%	53.05	0.67
Krátký humerus	33.4%	1.5%	22.76	0.68
Krátký femur	41.4%	5.2%	7.94	0.62
Hydronefróza	17.6%	2.6%	6.77	0.85
Echogenní fokus	28.2%	4.4%	6.41	0.75
Echogenní střevo	13.3%	0.6%	21.17	0.87
Závažná vada	21.4%	0.65%	32.96	0.79

1.3.2.2. Nosní kost plodu

Vyšetření nosní kosti plodu zlepšuje efektivitu prenatálního screeningu Downova syndromu i v druhém trimestru těhotenství. V prvním trimestru nemusí být hypoplazie nosní kosti pokládána za stejně závažný marker jako její absence. Avšak při ultrazvukovém vyšetření mezi 15. a 21. týdnem gestace má hypoplázie nosní kosti stejnou závažnost jako její absence.¹³

Velkou výhodou tohoto markeru je nízké falešně pozitivní procento záchytu. Díky sonografii nasální kosti ve druhém trimestru je možno detekovat případy trizomie 21, které se nezachytili prvotrimestrálním screeninem.

Tabulka 4. Souhrn studií zkoumajících nosní kost plodu ve 2. trimestru¹³

autor	Normální karyotyp			Trizomie 21		
	NK Normál	NK Absence	NK Hypoplázie	NK Normál	NK Absence	NK Hypoplázie
Bromley et al., 2002	77.5%	0.5%	22%	-	37%	63%
Cicero et al., 2003	98.8%		1.2%	38.2%		61.8%
Bunduky et al., 2003	94.9%	N	5.1%	40%	N	59.1%
Lee et al., 2003	80%	20%	N	60%	40%	N
Vintzileos et al., 2003	100%	0%	N	59%	41%	N
Viora et al. 2005	99.28%	0.47%	0.23%	22.25%	55.5%	22.25%

NK – nosní kost plodu

N – studie nezahrnovala případy s absencí nosní kosti (Bunduky et al.) nebo s hypoplázií nosní kosti (Vintzileos et al.)

1.4. Těhotenství s předchozím výskytem chromozomálních aberací

Pokud již žena měla plod nebo dítě s trizomií 21, je riziko opětovného výskytu v dalším těhotenství o 0.75% vyšší, než individuální apriorní riziko této ženy (tedy riziko vztažené jenom k věku matky a délce gestace v době vyšetření).

Možným mechanismem vzniku zvýšeného rizika je, že méně než 5% párů s předchozím těhotenstvím s chromozomální aberací mělo parentální mosaicismus nebo genetickou vadu, která brání normálnímu průběhu disjunkce, a proto je riziko opětovného výskytu trizomie 21 v této skupině významně vyšší. Avšak u 95% párů riziko opětovného výskytu vyšší není, protože opětovný výskyt je chromozomálně specifický a ve většině případů je pravděpodobným mechanismem vzniku parentální mosaicismus.²

2. Screeningové testy

(Způsoby hodnocení rizika Downova syndromu)

V průběhu posledních 20 let podstoupil prenatální screening Downova syndromu nesmírný pokrok se zaváděním nových způsobů detekce rizika do časnějších období těhotenství. Dnešním ženám se nabízí různé kombinace screeningových testů trizomie 21.

Jak již jsem se zmínila v předchozích kapitolách, invazivní diagnostika, která umožní vyšetření karyotypu plodu, nemůže být nabízená všem těhotným ženám. I když mají vysoký stupeň přesnosti výsledků, jsou spojené s malým rizikem potratu plodu. Amniocentéza se provádí v 16.-20. týdnu gestace s 1% rizikem potratu. Vyšetření plodové vody lze též provádět v 10.-14. týdnu těhotenství, avšak po této časně amniocentéze je potratovost o 2% vyšší a výskyt talipes equinovarus o 1.6% vyšší než když se toto vyšetření provede ve druhém trimestru

gestace. Odběr choriových klků představuje alternativu vyšetření v prvním trimestru gestace, měl by se však provádět až po 11. týdnu těhotenství, protože proveden dříve má souvislost s výskytem abnormalit končetin plodu, mikrognacie a mikroglosie.

Screeningové testy nám tedy umožní najít mezi těhotnými ženami skupinu těch, které s vysokým rizikem nosí plod s trizomií 21 a těm je následně nabídnuta invazivní diagnostika.

2.1. Prvotrimestrální screening (Prvotrimestrální kombinovaný test)

Prvotrimestrální kombinovaný test je prováděný v 11.-13.⁺⁶ týdnu těhotenství. Jeho součástmi jsou vyšetření tloušťky nuchální translucence, koncentrací β -hCG a PAPP-A v mateřském séru a samozřejmě je brán v úvahu věk matky a délka těhotenství. K vyšetřování v prvním trimestru je využíváné i vyšetření absence nosní kosti plodu.

Načasování provedení všech vyšetření je velice důležité k maximalizaci senzitivity. Mediány nuchální translucence, hladin PAPP-A a β -hCG v postižených těhotenstvích se s gestačním stářím plodu mění, stejně jako jejich odchylky v normálních gestacích. Nejideálnější doba pro vyšetření nuchální translucence je 11. týden gestace.⁴ Co se týče vyšetření hladiny lidského choriogonadotropínu, v krvi matky jsme schopni určit volní β podjednotku hCG i celkovou hladinu hCG. Jako nezávislý sérový marker je β -hCG vhodnější než celkový hCG, avšak když se zkombinuje s tloušťkou nuchální translucence a hladinou PAPP-A jakou součást prvotrimestrálního screeningu, nejeví hladina β -hCG klinický významnou výhodnost před celkovým hCG. Senzitivita hCG se stupňuje se zvyšujícím se gestačním stářím plodu a je nejvyšší v 13. týdnu gestace. Zatímco senzitivita PAPP-A je optimální v 10. týdnu těhotenství a pak postupně klesá. Takže biochemické vyšetření séra matky by bylo nejvhodnější v 11. týdnu gestace.⁴

Studie zahrnující 8514 rodiček podstupujících prvotrimestrální kombinovaný test odhalila 85.2% případů trizomie 21 při falešně pozitivním 9.4% záchytu s mezní hodnotou vysokého rizika 1:270. Při 5% falešně pozitivním záchytu by bylo procento záchytu Downova syndromu 78.7%.⁵

Tabulka 5. Porovnání procenta záchytu (detection rate) u různých metod screeningu trizomie 21 při hodnotě falešně pozitivních záchytů 5%.²

Screeningová metoda	Procento záchytu
Věk matky (VM)	30%
VM a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11.-13. týdnu těhotenství	50-70%
VM a vyšetření NT plodu a volné β -hCG a PAPP-A V mateřském séru v 11.-13. týdnu gestace	85-90%
VM a vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11.-13. týdnu gestace	90%
VM a vyšetření NT a NB plodu a volné β -hCG a PAPP-A V mateřském séru v 11.-13. týdnu těhotenství	95%

Další čtyři studie⁴ zkoumající účinnost prvotrimestrálního kombinovaného testu došli k závěrům 79, 83, 83 a 90% záchytu trizomie 21 při falešně pozitivním 5% záchytu.

Velkou výhodou možnosti screeningu Downova syndromu v prvním trimestru je dřívější diagnostika vady. Mnoho studií prokázalo, že většina těhotných žen preferuje screening v prvním trimestru před pozdějším testováním. Tato preference je nepochybně spojena s fyzickými, psychickými a sociálními výhodami časného screeningu, diagnózy a intervence.¹² Ukončení těhotenství v prvním trimestru je pro páry, jež si tuto možnost zvolí, méně traumatické.

Potencionální nevýhodou je, že screening prováděný v rané fázi gestace identifikuje především chromozomálně abnormální plody, které by spontánně odumřely (přibližně 30% plodů postižených trizomií 21 umírá mezi 12. týdnem gestace a termínem porodu). Samozřejmě preferenční nitroděložní úmrtnost plodů s chromozomálními aberacemi je nevýhodou všech metod prenatalního screeningu, včetně screeningu ve druhém trimestru (nitroděložní úmrtnost plodů s trizomií 21 mezi 16. týdnem a termínem porodu je 20%).²

Převážná většina žen dává přednost testování v prvním trimestru těhotenství před prováděním testů ve druhém trimestru. Ve studii preferencí přibližně 70% žen uvádí, že by stejně zvolily prvotrimestrální screening, i kdyby všechna těhotenství s trizomií 21 zjištěna touto metodou spontánně skončila před koncem druhého trimestru. Ženy chtěly vědět, zda měl jejich plod Downův syndrom bez ohledu na výsledek těhotenství, a též oceňovaly, že byly seznámeny s příčinou potratu, pokud k němu došlo.²

Poskytnutí vysoce kvalitních služeb screeningu v prvním trimestru je tedy při rozhodování těhotné ženy významnou podporou.²

2.2. Druhotrimestrální screening

2.2.1. Triple test

Triple (trojitý) test je složený z hladin α -fetoproteinu, hCG a nekonjugovaného estriolu (uE3) v krvi matky odebrané mezi 15.-22. týdnem těhotenství. Detekované procento trizomií 21 je, při 5% falešně pozitivním záchytu, 70-74%.

2.2.2. Quadruple test

Quadruple (čtyřnásobný) test využívá výšky hladin AFP, hCG, uE3 a inhibinu A v mateřském séru v 15.-18. týdnu gestace. Procento záchytu

plodů s Downovým syndromem tímto testem je 81%, při falešně pozitivním záchytu 5%.

2.2.3. Genetický sonogram

Genetický sonogram je systematický algoritmus kombinující mnohočetné individuální ultrazvukové markery (malé abnormality, drobné markery) ve druhém trimestru gestace k vylepšení hodnocení rizika těhotenství s Downovým syndromem. Markery, které jsou hodnoceny, zahrnují závažné strukturální malformace, zkrácený humerus či femur, zvýšenou tloušťku nuchální translucence, pyelektázu, echogenní nitrosrdeční fokus, hypoplastický pátý prst nohy, sandálovou mezeru mezi prvními dva prsty nohou, hyperechogenní střevo, malý úhel pánevní stříšky. Při přítomnosti ultrazvukové abnormality vynásobíme její pozitivní koeficient pravděpodobnosti dosavadním apriorním rizikem a získáme nové apriorní individuální riziko rodičky. Tento screeningový koncept byl vytvořen a je využíván výhradně pro vysoce rizikovou populaci těhotných žen. Podrobná analýza druhotrimestrálních ultrazvukových markerů potvrdila, že nemají klinicky významnou hodnotu v nízké rizikové populaci rodiček.⁴

2.2.4. Rozšířený sonogram

Kombinace věku matky, druhotrimestrálního biochemického vyšetření a vyšetření ultrazvukových markerů ve druhém trimestru může zvýšit detekci plodů s trizomií 21 v porovnání s procentem záchytu každé metody samostatně.

2.3. Integrované testování

2.3.1 Integrovaný test sér

Integrovaný test sér pozůstává z hladiny PAPP-A v mateřském séru v 10.-13. týdnu těhotenství a z quadruple testu provedeném v 15.-18. týdnu těhotenství. Úspěšnost tohoto testu je srovnatelná s prvotrimestrálním kombinovaným testem. Jeho účinnost je 85% detekovaných trizomií 21 s 4% falešně pozitivním záchytem.

2.3.2 (Plně) Integrovaný test

Těhotná žena při tomto způsobu testování podstoupí v 11.-13. týdnu těhotenství vyšetření tloušťky nuchální translucence plodu a biochemické vyšetření hladiny PAPP-A v séru. V 15.-22. týdnu gestace (nejideálněji v 15.-16. týdnu) se rodičce provede quadruple test a výsledky všech testů se spočítají k získání rizika pravděpodobnosti Downova syndromu.

Pacientkám dle vypočteného rizika sdělíme, zda jim bude nabídnuto invazivní testování (např. riziko 1/150 a vyšší – ve Velké Británii, vyšší než 1/250 v U.S.A.), nebo ne (nízce riziková kategorie s rizikem menším než 1/150 (1/250)). Ženám s nízkým rizikem je navrženo detailní ultrazvukové vyšetření ve 20. týdnu gestace zaměřené na vyšetření drobných abnormalit (soft markerů) plodu.⁸

Integrovaný test má vysoké procento záchyty trizomií 21 (94-95%) při nízkém falešně pozitivním záchyty (4-4.9%³, některé studie uvádějí až 1%⁶).

Velkou nevýhodou integrovaného testu je, že výsledky vyšetření z prvního trimestru zůstávají pacientkám utajené. Problémem v tomto případě je, že ultrazvukové vyšetření není tak anonymní jako biochemické vyšetření krve, o jehož výsledku je pacientka informována s určitým odstupem. Ženy podstupující ultrazvukové vyšetření plodu většinou velmi

pozorně sledují obličej doktora i obrazovku ultrazvuku a jsou velice senzitivní vůči jakémukoliv náznaku, že by něco mohlo být v nepořádku. Je velmi těžké a snad i neetické tyto informace před rodičkou zatajovat. Proto je integrované testování méně atraktivní, pacientkami málo akceptované a někdy nepraktikovatelné.⁶

2.4. Sekvenční screening

Sekvenční screening zahrnuje provedení screeningových testů v prvním trimestru (vyšetření PAPP-A, β -hCG a nuchální translucence) a druhém trimestru (quadruple test) s tím, že pacientka je ihned informována o výsledcích prvotrimestrálního screeningu. Sekvenční screening má tři podtypy: nezávislý, stupňovitý a kontingentní. Každým z nich má velice rozličné míry záchytu trizomie 21.

2.4.1. Nezávislý sekvenční screening

Nezávislý sekvenční screening je postavený na samostatné interpretaci prvo- a druhotrimestrálního screeningových testů. Výsledek testů z prvního trimestru je dán pacientce a je jí nabídnuto testování ve druhém trimestru (pokud do toho času nepodstoupí invazivní diagnostické vyšetření). Avšak výsledek druhotrimestrálního testu je interpretován bez toho, že by se bral v úvahu výsledek z prvního trimestru. A proto, i když má nezávislý sekvenční screening vysokou senzitivitu (98%)⁷, je to nejméně účinné hodnocení rizika Downova syndromu kvůli neakceptovatelně vysokému procentu falešně pozitivních výsledků.⁴ A proto by dle výsledků nezávislého sekvenčního screeningu bylo nabídnuto invazivní vyšetření až 17% těhotných žen.⁷

2.4.2. Stupňovitý (stepwise) sekvenční screening

Stupňovitý sekvenční screening probíhá tak, že pacientka podstoupí testování v prvním trimestru a na základě jeho výsledků může být zařazena do dvou skupin. Do vysoko rizikové skupiny, pokud je její výsledek nad specifickým hraničním rizikem a do nízké rizikové skupiny, pokud je výsledek pod ním. Rodičkám z vysoce rizikové skupiny je nabídnuto invazivní diagnostické testování. Ženám z nízké rizikové skupiny je nabídnut druhotrimestrální screening a jejich finální individuální riziko je získáno použitím všech markerů druhotrimestrálního testování. Stupňovitý screening je schopen detekovat 95% trizomií 21 s 5% falešně pozitivním záchytem. Velkou výhodou tohoto testu je senzitivita a procento falešně pozitivních výsledků blízcích se úspěšnosti integrovaného testu, avšak možnost časných definitivních výsledků je dostupná jen pacientkám z nejvíce rizikové skupiny.⁴

2.4.3. Kontingentní sekvenční screening

Tento způsob testování začíná také prvotrimestrálním screeningem. Na základě jeho výsledků jsou ženy rozděleny do tří kategorií: s vysokým, středněvelkým a nízkým rizikem trizomie 21. Mezní hraniční body (cutoff points) skupin a jejich specifická rizika se různí závisejíc od toho, jak jsou tyto skupiny definovány. Kategorii žen s vysokým rizikem (např. s rizikem Downova syndromu větším než $1/65$ ⁴) je nabídnuta časná invazivní diagnostika a už nepodstupují screening ve druhém trimestru. Ženy s malým rizikem trizomie 21 (např. s rizikem menším než $1/300$ ⁴) jsou uklidněné, že je u nich velice nízká pravděpodobnost nošení plodu s nadbytečným chromozomem 21 a už nepodstupují testování ve druhém trimestru. Skupině se středněvelkým rizikem (např. mezi $1/65$ a $1/300$) je navrženo druhotrimestrální testování (quadruple test). Konečné individuální riziko je pak zjištěno použitím výsledků z vyšetření v prvním i druhém trimestru.

Aby byl kontingentní sekvenční screening úspěšný, je potřebné velmi opatrně nastavit mezní hranice rizik. Do vysoce rizikové kategorie by se mělo dostat jen velmi malé procento falešně pozitivních. Stejně tak by se do nízké rizikové skupiny mělo dostat co nejméně postižených těhotenství. Avšak tato kategorie by měla být dostatečně velká, aby se snížil počet výsledků, které vyžadují další testování ve druhém trimestru.³

Když vysoce rizikovou skupinu charakterizujeme rizikem větším než 1/30 a/nebo tloušťkou nuchální translucence nad 3.5mm, nízké rizikovou rizikem menším než 1/1000 spolu s tloušťkou nuchální translucence menší než 3.5mm a středně rizikovou kategorií výsledkama, které zbyly, bude mít tento test 80.6% záchytů trizomií 21 s 6.9% falešně pozitivních výsledků. Použitím této metody by následující screening ve druhém trimestru podstoupilo 38% těhotných žen.

Uvedený model screeningu umožňuje získání časného konečného výsledku ve většině těhotenství. Má výhodu v tom, že se výsledky prvotrimestrálního screeningu pacientkám nezatajují, ale zatím ještě nebyl testován v mnoha klinických studiích.³

Tabulka 6. Efektivita screeningových testů Downova syndromu¹.

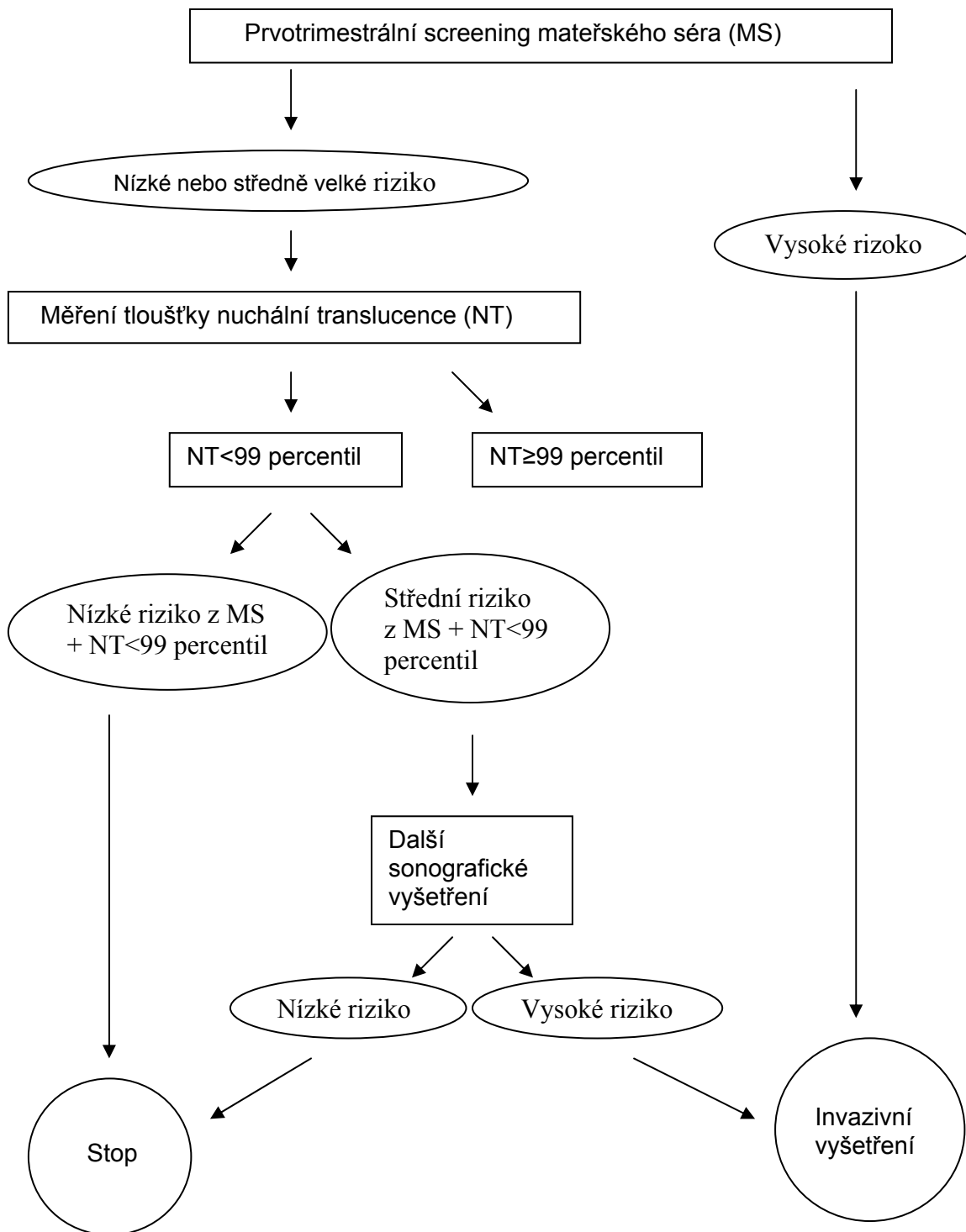
Test*	FPR při 85% DR	DR při 5% FPR
Integrovaný test (s nuchální translucencí)	1.2	93
Sérově integrovaný test	2.7	90
Prvotrimestrální kombinovaný test	6.1	83
Quadruple test	7.1	81
Triple test	10.9	74
Vyšetření tloušťky nuchální translucence	20.0	62

FPR: false positive rate (procento falešně pozitivních výsledků)

DR: detection rate (procento záchytu trizomií 21)

*: všechny testy berou v úvahu věk matky

Obr. 2. Protokol pro kontingenční sekvenční screening.⁹



Závěr

Primárním účelem prenatalního screeningu Downova syndromu je poskytnout rodičům s plodem postiženým trizomií 21 možnost rozhodnutí, zda chtějí v těhotenství pokračovat, nebo jej uměle přerušit. Antenatální screening trizomie 21 je teda sekundární prevencí.

Výhody prenatalního screeningu zahrnují ujištění rodičů, že jejich dítě je v pořádku a pro ty, kteří jsou rozhodnutí nepřerušit těhotenství s plodem s trizomií 21, je tu možnost dostat tuto informaci před narozením dítěte a být připraven na náročnější péči, kterou bude jejich dítě potřebovat. Avšak nevýhody screeningu zahrnují riziko potracení plodu po invazivním diagnostickém vyšetření.

Ještě v roce 1989 byl ve Velké Británii věk matky jedinou indikací k prenatalní invazivní diagnostice v 78% případů, do roku 1996 klesl na 22%. Za stejné časové období stoupl procento záchytů screeningem séra matky ze 6% na 37% případů, ultrazvukovým screeningem z 13% na 38% případů. Vzestup prenatalně diagnostikovaných plodů byl spojený s poklesem živě narozených dětí s trizomií 21 z 1.1 (rok 1989) na 0.9 (rok 1993) na 1000 narozených dětí.

Tab. 7 Procento záchytu trizomie 21 a falešně pozitivní výsledek screeningových testů

	Procento záchytu	Falešně pozitivní
Prvotrimestrální kombinovaný test (PKT)	83-90%	5-9.4%
PKT + vyšetření nosní kosti plodu	95%	5%
Triple test	70-85%	5-10%
Quadruple test	81-85%	5-7.1%
Integrovaný test séra	85-90%	2.7-4%
(Plně) Integrovaný test	85-95%	1-4.9%
Nezávislý sekvenční screening	98%	38.7% ¹
Stepwise sekvenční screening	95%	5%
Kontingenční sekvenční screening	80.6%	6.9%

Každý z testů uvedených v tabulce 7. má své výhody a nedostatky.

Kdybychom jsme se řídili jenom podle nejvyššího procenta záchytu, vybrali bychom si nezávislý *sekvenční screeningový test*. Je velice efektivní, zachytí 98% plodů s trizomií 21, avšak je nemyslitelné provádět invazivní diagnostické vyšetření u 38.7% rodiček, které mají plod s normálním karyotypem. V tomto případě se musíme vzdát nesmírně vysokého procenta záchytu Downova syndromu, protože nemůžeme vystavovat natolik velkou část těhotné populace zvýšenému riziku potratu plodu při amniocentéze, popřípadě odběru choriových klků.

Když vezmeme v úvahu vysoké procento záchytu a co nejnižší falešně pozitivní výsledek testu, jeví se jako nejlepší (*plně integrovaný test*). Jeho velkou výhodou je, že invazivní diagnostika se svými riziky je nabízená co nejnižšímu možnému počtu rodiček s nejvyšší pravděpodobností trizomie 21. Nevýhodou integrovaného testování je, že výsledky screeningů v prvním trimestru zůstávají pacientkám utajené a celkový výsledek testu je jim oznámen až po provedení quadruple testu ve druhém trimestru. Proto je integrovaný test pro rodičky méně atraktivní a málo akceptovaný.

Z hlediska dostatečně vysokého procenta záchytu Downova syndromu s akceptovatelným falešně pozitivním výsledkem je uspokojivý *stepwise (stupňovitý) sekvenční screening a kombinovaný prvotrimestrální screening spojený s vyšetřením nosní kosti plodu*.

Snad jedinou nevýhodou stepwise testu je, že možnost časných definitivních výsledků je dostupná jen pacientkám z nejvíce rizikové skupiny. Rodičky, u kterých se riziko postižení plodu trizomií 21 zvýší až provedením druhotrimestrálního screeningů, podstupují definitivní diagnostiku až po 16. týdnu gestace a v případě rozhodnutí o přerušení těhotenství je jim umělé přerušení těhotenství provedeno až po 16. gestačním týdnu, což je pro mnohé pacientky mnohem více traumatické než stejný zásah do konce 12. gestačního týdne.

Prvotrimestrální kombinovaný screeningový test je schopen zachytit 83-90% plodů s nadbytečným chromozomem 21. Když se spojí

s ultrazvukovým vyšetřením nosní kosti v prvním trimestru gestace, stoupne efektivita tohoto testu až na 95%. Velkou výhodou možnosti screeningu Downova syndromu v prvním trimestru je dřívější diagnostika vady. Mnoho studií prokázalo, že většina těhotných žen preferuje screening v prvním trimestru před pozdějším testováním. Potencionální nevýhodou je, že screening prováděný v rané fázi těhotenství identifikuje především chromozomálně abnormální plody, ze kterých by 30% spontánně odumřelo mezi 12. týdnem gestace a termínem porodu. Avšak preferenční nitroděložní úmrtnost plodů s chromozomálními aberacemi je nevýhodou všech metod prenatálního screeningu, včetně screeningu ve druhém trimestru.

Jelikož má prvotrimestrální kombinovaný test ve spojení s vyšetřením nosní kosti plodu v 11.-13. týdnu gestace vysokou senzitivitu, nízké falešně pozitivní procento výsledků a těhotnými ženami je nejlépe vnímán a tolerován, jeví se jako nejideálnější forma screeningového testu Downova syndromu.

Souhrn

Downův syndrom je nejčastější chromozomální porucha s prevalencí 1:600 – 800 živě narozených dětí (při absenci prenatalní intervence).

Prenatální screening Downova syndromu byl zaveden z několika důvodů:

1. relativně vysoká prevalence trizomie 21
2. morbidita a mortalita postižených jedinců a vysoká finanční a psychosociální náročnost pro jejich rodiny
3. diagnostické testy, které jsou schopné detekovat chromosomální abnormalitu jsou k dispozici
4. ženy mají možnost předejít narození postiženého dítěte umělým přerušáním těhotenství

Úkolem mé diplomové práce bylo shrnout všechny dostupné metody prenatalního screeningu Downova syndromu, jejich kombinace, výhody, nevýhody, účinnost a jejich preference ze strany těhotných žen. K jejímu vypracování jsem použila články přístupné studentům 3. lékařské fakulty na stránkách pubmed, medline, uptodate a ovid. Dále jsem používala pediatriickou a gynekologickou literaturu.

Screeningové testy mohou být tvořené seskupením různých metod, např. biochemická vyšetření, ultrazvukové plus biochemické vyšetření nebo kombinace screeningu v prvním a druhém trimestru.

Dnes přístupné screeningové testy zahrnují prvotrimestrální, druhotrimestrální screening, integrované testování a tři typy sekvenčního screeningu.

Dle dostatečně vysoké senzitivity (95%), nízkého falešně pozitivního procenta výsledků (5%), nejlepší toleranci a nejvyšší preference ze strany těhotných žen se jako nejideálnější screeningový test jeví prvotrimestrální kombinovaný test ve spojení s ultrazvukovým vyšetřením nosní kosti plodu v 11.-13. týdnu gestace.

Summary

Down`s syndrome is the most common chromosomal disorder with prevalence of 1:600 – 800 live births (in absence of prenatal intervention).

Prenatal screening for Down`s syndrome have been implemented for several reasons:

1. relatively high prevalence of this disorder
2. morbidity and mortality in affected individuals and high financial and psychosocial cost to their families
3. diagnostic tests to detect the chromosomal abnormality are available
4. women have the option of preventing birth of affected infants by legal abortion

The aim of my thesis was to summarize all available methods of prenatal screening for Down`s syndrome, their combinations, advantages, disadvantages, efficiency and preferences that do pregnant women have towards them. For the elaboration I used medical articles that are available to students of the 3rd medical faculty on webpages pubmed, medline, uptodate and ovid. Furthermore, I was using pediatric and gynecological literature.

Screening tests can be formed by packaging different methods, eg. biochemical tests, ultrasound plus biochemistry or combination of first and second trimester screening.

Nowadays available screening tests include first and second trimester screening, integrated testing and three types of sequential screening.

According to high sensitivity (95%), low false positive rate (5%), the best tolerance and the highest preference from pregnant women, it appears that the most ideal screening test is the first trimester combined screening joined with ultrasound examination of fetal nasal bone in 11.-13. week of gestation.

Seznam použité literatury

1. Barss A., Messerlian M., Canick J. Approaches to prenatal screening for Down syndrome. www.uptodate.com 2007.
2. Nicolaides K. UZ screening v 11.- 13.⁺⁶ gestačním týdnu. Univerzita Palackého v Olomouci, 2004.
3. Eiben B., Glaubitz R. First-trimester screening : An Overview. Journal of histochemistry and cytochemistry 2005; 53(3), s. 281-283.
4. Reddy U., Mennuti M. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: Executive summary of the national institute of child health and human development workshop. Obstet Gynecol 2006; 107, s. 167-173.
5. Wapner R., Thom E., Simpson J., Pergament E., Silver R., Filkins K., Platt L., Mahoney M. et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. The New England journal of medicine 2003; 349, s. 1405-1413.
6. Herman A., Dreazen E., Tovbin J., Weinraub Z., Bukovsky Y., Maymon R. Comparison between disclosure and non-disclosure approaches for trisomy 21 screening tests. Human Reproduction 2002; Vol. 17, No. 5, s. 1358-1362.
7. Platt L., Greene N., Johnson A., Zachary J., Thom El., Krantz D., Simpson J., Silver R., Snijders R. et al. Sequential pathways of testing after first-trimester screening for trisomy 21. Obstetrics & Gynecology 2004;104, s. 661-666.
8. Weiss B., Pandya P., Huttly W., Jones P., Rodeck Ch. Ultrasound findings after screening for Down syndrome using the integrated test. Obstet Gynecol 2007; 109(5), s. 1046-52.
9. Gyselaers W., Roets E., Van Holsbeke C., Vereecken E., Van Herck E., Straetmans, Ombelet W., Nijhuis J. Sequential triage in the first trimester may enhance advanced ultrasound scanning in population screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27, s. 622-627.

10. Dhaifalah I., Šantavý J., Zapletalová J. Screening for chromosomal anomalies in the first trimester: a report on the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester in the Czech republic. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006, 150(2), s. 275-278.
11. Newberger D. Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. American Family physician 2000; Vol.62/No.4.
12. Leung T.Y. , Chan. L., Leung T.N., Fung T. Y., Sahota D.S., Spencer K., Lau T. K. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29, s. 14-17.
13. Viora E., Errante G., Sciarrone A., Bastonero S., Masturzo B., Martiny G., Campogrande M. Fetal nasal bone and trisomy 21 in the second trimester. Prenatal Diagnosis 2005; 25, s. 511-515.
14. Rose N. On the current dilemma of Down syndrome screening. Obstet gynecol 2006; 107(1), s. 2-3.
15. Benacerraf R. The sonographic diagnosis of fetal aneuploidy. www.uptodate.com 2007.
16. Rosen T., Dalton M., Platt L., Wapner R. First-trimester ultrasound assessment of the nasal bone to screen for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007; Volume 110 (2), s. 399-404.
17. Sepulveda W., Wong A., Dezerega V. First-trimester ultrasonographic screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency and nasal bone. Obstet Gynecol 2007; 109(5), s. 1040-5.
17. Wald N., Kennard A., Hackshaw A., McGuire A. Antenatal screening for Down`s syndrome. Health technology assessment 1998; Vol.2:No.1.
19. Chitty L. Prenatal screening for chromosome abnormalities. British medical bulletin 1998; 54 (No.4), s. 839-856.
- 18 .Sameer Raniga, Hetal Parikh. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester: are we lost? Med Gen Med 2006; 8(1), s. 9.

20. Neilson J., Alfirevic Z. Optimising prenatal diagnosis of Down's syndrome. *BMJ* 2006; 332, s. 433-4.
21. Monni G., Zoppi M., Ibba R., Floris M., Manca F., Axiana C. Nuchal translucency and nasal bone for trisomy 21 screening: single center experience. *Croat Med J* 2005; 46(5), s. 786-791.
22. Rozenberg P., Malagrida L., Cuckle H., Durand-Zaleski I., Nisand I., Audibert F. et al. Down's syndrome screening with nuchal translucency at 12⁺⁰-14⁺⁰ weeks and maternal serum at 14⁺¹-17⁺⁰ weeks: a prospective study. *Human reproduction* 2002; Vol.17, No.4, s. 1093-1098.
23. Fong K., Toi A., Salem S., Hornberger L., Chitayat D. et al. Detection of Fetal Structural Abnormalities with US during Early Pregnancy. *Radiographics* 2004;24, s. 157-174.
24. Kunze J., Wiedemann H. *Atas klinických syndromů pro kliniku a praxi*. Martin: Vydavatelství Osveta, 1996; s. 100. ISBN 80-217-0517-5.
25. Šagát T., Šašinka M. *Pediatrica*. Košice: Satus 1998; s. 170-171. ISBN 80-967963-0-5.
26. Kobilková J. et al. *Základy gynekologie a porodnictví*. Praha: Galén 2005; s. 239-240. ISBN 80-7262-315-X.
27. McCarthy A., Hunter B. *Obstetrics and gynecology*. Churchill Livingstone 1998; s.61-62. ISBN 0-443-05244-1.

