

DOPIS REDAKCI

Komentář ke screeningovému algoritmu FMF 2012

Comments to the screening algorithm FMF 2012

Hana Belošovičová, Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Pavel Calda, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, Apolinářská 18, Praha 2, 128 51, tel.: +420 224 967 273
e-mail: pavel.calda@vfn.cz

Publikováno: 18. 9. 2013 Přijato: 11. 8. 2013 Akceptováno: 16. 9. 2013
Actual Gyn 2013, 5, 33-46 ISSN 1803-9588 © 2013, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Belošovičová H, Calda P. Komentář ke screeningovému algoritmu FMF 2012. Actual Gyn. 2013;5:33-46

V roce 2012 byl publikován dokument „The First Trimester Screening module 2012 algorithm“ (Fetal Medicine Foundation, London, 2012). V tomto dokumentu je uveden přehled změn v algoritmu výpočtu rizika aneuploidii plodu odrážející nejnovější publikované poznatky (např. hodnocení toku v DV) a osvětluje i metodiku stanovení rizika do screeningu nově přidaných těhotenských patologií (předčasný porod, preeklampsie, růstová retardace plodu). Účelem dokumentu je nabídnout přehled poznatků publikovaných v nedávné době, na jejichž podkladě byly dané postupy ve screeningu změněny resp. přidány nebo odstraněny a nabídnout i přehled relevantních citací k případnému hlubšímu prostudování. Vzhledem k zásadnosti dokumentu jsme považovali za důležité text přeložit a zpřístupnit ho tak v celém rozsahu široké české odborné veřejnosti. V rámci tohoto krátkého komentáře českého překladu dokumentu bychom rádi poukázali na několik aspektů tohoto dokumentu resp. témat, které se ho týkají.

V dokumentu je zmíněno, že v nové verzi software je odstraněn automaticky zabudovaný kontingenční postup. V praxi to znamenalo, že pokud riziko pro aneuploidii bylo na podkladě věku, biochemie a NT vyšší než 1:50, program ve výpočtu rizika nezohledňoval hodnocení jiných markerů (NB, DV, TR). V současné verzi software je toto omezení zrušeno a je tak ponecháno na úvaze vyšetřujícího, zda v případě vyššího rizika nové markery použije, nebo ne. Pokud je zadá do příslušných kolonek programu, program je ve výpočtu rizika zohlední.

V rámci kontingenčního postupu bychom rádi uvedli ještě krátkou poznámku. Dle publikovaných dat není rozdíl mezi výtěžností kontingenčního postupu a použitím těchto

markerů u celé populace těhotných. Za kontingenční test považujeme postup, kdy jsou tzv. nové markery použity pouze u plodů s určitou stanovenou výškou rizika. Jedná se o intermediální riziko, tedy riziko někde mezi rizikem vysokým a nízkým. Rozsah tohoto intervalu je různý. Je možná dobré upozornit na to, že tento závěr byl učiněn na podkladě retrospektivního zpracování dat zaznamenaných vyšetřujícími, kteří hodnotili tzv. nové markery u všech resp. vysokého procenta vyšetřovaných těhotných. Zde vyvstává otázka erudice vyšetřujícího v hodnocení tzv. nových markerů. Ve schématu kontingenčního testu se totiž tzv. nové markery vyšetřují jen u poměrně malého procenta těhotných. V současném doporučení FMF se jedná o těhotné s rizikem mezi 1:50 až 1:1000, kam spadá asi 15 % těhotných. Je tedy otázkou, zda vyšetřující, který by striktně aplikoval takto postavený kontingenční test, bude mít dostatek erudice k zhodnocení těchto markerů u těhotných s hraničním rizikem. Přidání hodnocení nového markeru totiž rozhodne o tom, zda bude závěr testu hodnocen jako negativní, nebo pozitivní. To pochopitelně ovlivní výtěžnost screeningu ve všech jeho parametrech, tedy hlavně procento detekce, falešné positivity a falešné negativity.

Je na zvážení, zda k základnímu kombinovanému testu (věk, biochemie, NT) nepřidat u všech těhotných alespoň jeden, nebo dva tyto tzv. nové markery (NB, TR, DV). Vyšetření nosní kosti nepřináší žádné navýšení zátěže pro plod. Nosní kost je vidět ve stejné projekci jako NT (je-li plod obličejem k sondě). U markerů, které používají Dopplerovské zobrazení (TR, DV) je vhodné zohlednit ALARA princip.

Na tento aspekt upozorňuje i ISUOG. FMF Londýn v tomto ohledu nedává doporučení k upřednostnění kon-

tingenčního postupu před plošným použitím tzv. nových markerů, ale její doporučení postupu vyšetření princip ALARA zahrnují. Jedná se zejména o omezení pulzního Dopplerovského vyšetření v I. trimestru gravidity, pro jeho potencionální riziko pro plod (i když toto nebylo nikdy prokázáno).

V praxi je žádoucí získat správnou rovinu řezu v B obraze, tedy v případě hodnocení venózního ductu získat dobrý sagitální řez celého plodu, v případě hodnocení toku přes trikuspidální chlopuň kvalitní 4dutinovou projekci s odpovídajícím úhlem mezi interventrikulárním septem a následně umístovaným vzorkovacím okénkem pulzního Doppleru. Po získání tohoto řezu v B obraze umístí okénko zoomu a získat požadované zvětšení a teprve následně použít colour Doppler (jen u DV) a následně pulzní Doppler. V případě, že se plod začne pohybovat, dojde k ztrátě přesného sagitálního řezu, nebo z jiných důvodů se nasnímání kvalitní křivky nedaří, vypnout obě Dopplerovské modalit a zopakovat celý algoritmus v B obraze znovu. Zdoluhavé hledání křivky v nepřesném řezu nebo u pohybujícího se plodu nevede k dobrým výsledkům a zbytečně zvyšuje zátěž plodu.

Nová verze softwaru zahrnuje rozšíření možností kombinací screeningových faktorů ve stanovení rizika preeklampsie. Kombinace anamnézy, údajů z předchozího a současného těhotenství, středního PI uterinních arterií, středního TK, PAPP-A a PLGF se jeví v současnosti jako nejefektivnější metoda screeningu této závažné těhotenské komplikace (časná preeklampsie DR 95%, pozdní 45%, FPR 10%). Značně převyšuje u nás v praxi běžně používané hodnocení rizika pouze na podkladě anamnézy těhotné. I vzhledem k možné efektivitě případné prevence podáváním nízkodávkovaného aspirinu je to jistě velký krok vpřed. Dle současných vědomostí by se s podáváním nízkodávkovaného aspirinu mělo začít před 16. týdnem a zatím není jednotný názor na to, jak dlouho by se měl užívat. Je však potřeba zmínit reálné riziko závažných cirkulačních problémů, plynoucích z možného předčasného uzávěru Botalovy arteriální dučejce po prenatální expozici plodu nesteroidními antirevmatiky. Zároveň je třeba k nálezů vyššího rizika u těhotné přistupovat s vědomím, že současné schéma má 10% falešnou pozitivitu. Jasně doporučení aplikace v naší klinické praxi je tedy obtížné. Je jistě dobré těhotnou příliš nestrašit a doporučit pečlivé sledování TK v celé druhé polovině těhotenství. Důraz by u takové těhotné měl být dán na dodržení metodiky měření TK (šíře manžety vzhledem k obvodu paže, relaxace paže v úrovni srdce, pravidelně kalibrováný to-

nometr). Vhodné může být i doporučení domácího self-monitoringu krevního tlaku, opět s dodržení metodiky měření a s vedením písemného záznamu vloženého v těhotenské průkazce.

Obdobně je možno komentovat postoj ke screeningu SGA. V případě kombinace mateřských demografických charakteristik, anamnézy, PI v uterinních arteriích, středního arteriálního tlaku a markerů mateřského séra je zachyt pro předtermínové SGA 55%, termínové 44%, obojí při falešné pozitivitě 10%. Jasně doporučení postupu je v této chvíli opět obtížné. Je na zvážení, zda u plodů s vyšším rizikem SGA stanoveným screeningem v prvním trimestru není vhodné doporučit růstový scan, tedy biometrii plodu kolem 27.-28. týdne stejně, jako je doporučován u plodů ohrožených makrozomií v případě výskytu diabetes mellitus u těhotné. Při takovém postupu je vhodné opakování biometrie v rámci screeningu ve třetím trimestru kolem 32. týdne těhotenství.

V závěru je dobré podotknout, že některé podmínky certifikace a postupy uvedené v protokolu příloh screeningového algoritmu FMF 2012 nemusejí být úplně aktuální, průběžně se mění a je dobré si aktuální podmínky ověřit na internetových stránkách FMF Londýn (www.fetalmedicine.com), případně je komunikovat s konkrétními odpovědnými lidmi ve FMF na adresách uvedených v kontaktech.

Literatura

1. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diag Ther*. 2012
2. Roberge S, Giguère Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, von Dadelszen P, Vaiman D, Tapp S, Bujold E. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Severe and Mild Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 2013 Mar 25. [Epub ahead of print]
3. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):491-9. doi: 10.1002/uog.12421
4. Barnett SB, Maulik D, International Perinatal Doppler Society. Guidelines and recommendations for safe use of Doppler ultrasound in perinatal applications. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr;10(2):75-84

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

Modul screeningu v prvním trimestru – algoritmus 2012

(The First Trimester Screening module 2012 algorithm – Fetal Medicine Foundation, London)

Český překlad dokumentu

Hana Belošovičová, Pavel Calda

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Tento návod byl napsán za účelem zdůraznění novinek v nové verzi screeningového modulu v prvním trimestru. Tento dokument má být pomocí klinickým pracovníkům provádějícím screening, aby lépe rozuměli principům stanovování rizik a jejich aplikaci při konzultaci těhotné.

Tento dokument nemůže obsáhnout veškeré informace a evidenci, kterou o prvotrimestrálním screeningu máme. Je proto zcela nezbytné, aby všichni, kteří tento nový modul používají, prošli elektronickým internetovým kurzem screeningu v 11.-13. týdnu těhotenství (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>) a získali certifikát kompetence provádění tohoto vyšetření (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/training-certification/certificates-of-competence/the-11-136-week-scan/>). Účelem tohoto dokumentu není osvětlit, jakým způsobem funguje modul v programu hodnotícím riziko – k tomu slouží v Astraia uživatelská příručka (user guide), vysvětlující funkce jednotlivých částí databáze krok za krokem (nahlédněte v Help pages).

Přehled změn

FMF Londýn uvolnila inovovanou verzi prvotrimestrálního algoritmu (1st Trimester algorithm - FMF 2012).

V této verzi nedošlo ke změně výpočtu rizika na podkladě NT. Stejný zůstal algoritmus i u většiny nových markerů. Nová verze softwaru zahrnuje nejnovější publikované poznatky pro stanovení rizika preeklampsie a růstové retardace plodu v rámci screeningu v prvním trimestru. V předchozí verzi byla tato rizika stanovována pouze na podkladě anamnézy, PAPP-A a středního PI uterinních arterií. Tento algoritmus byl v nové verzi rozšířen o všechny kombinace anamnézy, údajů z předchozích a současného těhotenství, středního PI uterinních arterií, středního TK (MAP – mean arterial pressure), PAPP-A a PLGF. Software kalkuluje rizika pro časnou preeklampsii (před 34. týdnem těhotenství), preeklampsii před 37. týdnem těhotenství, pro všechny typy preeklampsie a pro růstovou retardaci plodu před 37. týdnem těhotenství. Hladiny detekce a falešné positivity pro danou kombinaci markerů jsou k dispozici v Help pages programu.

Aktuální verze obsahuje nový algoritmus pro stanovení rizika spontánního předčasného porodu před 34. týdnem těhotenství, který zahrnuje data z anamnézy těhotné a ultrazvukově změřenou délku hrdla děložního (cervikometrie).

V novém algoritmu je i několik vylepšení týkajících se stanovení rizika aneuploidí.

Posouzení toku ve venózním ductu jako normální/abnormální bylo nahrazeno měřením PI v ductus venosus.

MoM u biochemie nyní zohledňují faktory závislé na gestačním stádiu a nově též diabetes mellitus.

PLGF (placentární růstový faktor) je přidán jako nový marker trizomií.

MoMy z předchozích těhotenství mohou být použity k zpřesnění individuálního rizika.

Obličejový úhel a „minor markery“ byly z algoritmu odstraněny.

Byl odstraněn i automaticky zabudovaný „kontingenční“ postup výpočtu rizika trizomií pracující s NT a biochemií. Kontingenční postup zabudovaný ve starší verzi neumožňoval snížení vysokého rizika pomocí nových ultrazvukových markerů.

Další důležitou funkcí softwaru je možnost sledování mediánů free-beta hCG, PAPP-A a PLGF konkrétního centra a možnost úpravy jejich nastavení, které může provádět centrum samo. Nastavení může být provedeno v rozmezí 0,5 – 1,5 MoM. Nastavení je možno zkalkulovat z dat z posledního roku, pokud v posledních 6 měsících bylo analyzováno alespoň 100 vzorků.

Cut-off positivity rizika pro trizomii 21 je v softwaru automaticky nastaveno na 1:100 v době vyšetření (nebo 1:150 v termínu porodu). Toto nastavení odpovídá doporučením FMF Londýn a UK National Screening Program guidelines.

Současným uživatelům je doporučeno používat toto nastavení, či eventuelně změnit současné nastavení, je-li jiné. Nastavení vyšší cut-off způsobí vyšší falešnou pozitivitu.

V novém algoritmu je nově zahrnuta nastavitelnost cut-off rizika pro trizomii 13 a 18 na 1:50.

Cut-off rizik preeklampsie a růstové retardace plodu jsou nastaveny na 10 % a to bez ohledu na použitou metodu screeningu.

Modul auditu byl rozšířen o distribuci PLGF, PI uterinní arterie, PI ductus venosus a středního arteriálního tlaku (MAP). Grafy distribuce ultrazvukových markerů zahrnují N (počet měření), průměr (mean log₁₀ MoM) a standardní odchylku. Pokud kterékoliv z kritérií auditu neodpovídá standardu FMF pro certifikaci, nebo recertifikaci, bude označeno červeně.

Před začátkem používání softwaru pro stanovení rizika v prvním trimestru (FMF software) **se ujistěte, že jste naimportovali svoji FMF licenci.** Ačkoliv je možné prohlížet data bez uvedení operátora, nebude možné ukládat data bez uvedení operátora s platnou licenci.

Literatura

1. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolai KH. 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. *Prenat Diagn.* 2005;25:365-369
2. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolai KH. 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 Obstet Gynecol.* 2008;31:493-502

- Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Mar;33(3):259-64
- Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5): 512-7

- Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Mar;33(3): 259-64
- Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5): 512-7

1. ANAMNÉZA PRO SCREENING V PRVNÍM TRIMESTRU

V tomto okně jsou spojena všeobecná a porodnická anamnéza a anamnestická data týkající se současného těhotenství.

Pro výpočet rizik jsou zeleně označené položky povinné. Pro výpočet rizika aneuploidií je nutné vyplnit: etnický původ, paritu, hmotnost, kouření, diabetes mellitus a metodu početí.

Některá políčka se objeví pouze v případě, že v políčku parita je jiné číslo, než nula.

Etnický původ

Prevalence abnormálního nálezu ultrazvukových markerů (nosní kosti, venózního ductu, trikuspidální regurgitace, PI uterinní arterie) se liší v závislosti na etnickém původu těhotné. Dále má etnický původ těhotné významný vliv na biochemii mateřského séra. Proto je nezbytné správně zaznamenat etnický původ těhotné.

Seznam označení rasového původu je kvůli spolehlivosti kalkulace rizik pevně nastaven. Těhotné by statut etnického původu měl být přidělen následujícím způsobem:

- bělošský (kavkazský)
- afro-karibský
- asijský
- orientální
- jiný

Literatura

- Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CYT, Nicolaides KH. 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. *Prenat Diagn.* 2005;25:365-369
- Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. 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 Obstet Gynecol.* 2008;31:493-502

Asistovaná koncepce

Pro potřeby stanovení rizika aneuploidií i těhotenských komplikací dělíme metody asistované koncepce na dvě skupiny:

1. in vitro fertilizace (IVF), která zahrnuje ICSI a není podstatné, jaký je zdroj oocytů a spermií
2. farmakologická indukce ovulace bez IVF, tedy Clotilbegyt a jiné preparáty a početí spontánní, nebo inseminací (spermií jakéhokoliv původu)

Pro potřeby tohoto programu by početí pomocí inseminace, spermiemi jakéhokoliv původu, mělo být klasifikováno jako „spontánní“.

V případě těhotenství po IVF, bez ohledu na zdroj čerstvých oocytů, by mělo být zaznamenáno datum početí, které odpovídá datu punkce oocytů a ne datum embryotransferu, neboť jeho datum se od data početí může lišit i několika dny. Software automaticky spočítá PM jako datum fertilizace mínus 14 dnů.

V případě transferu embrya po kryoprezervaci (KET) se zaznamenává datum embryotransferu. Software bude předpokládat zmrazení embrya 3. den od fertilizace a stanoví PM na datum 17 dní před datem embryotransferu. Pro správné určení věku matky je nutné vědět, zda bylo při embryotransferu použito embryo z vlastního, nebo darovaného oocytu a zda byly oocyty zmrazeny, a pokud ano, jak dlouho. Program umožňuje zaznamenání data narození těhotné a zároveň datum narození dárkyně, je-li uvedeno „použit darovaný oocyt“. Program pak pro stanovení a priori rizika aneuploidie použije věk dárkyně oocytu. Pokud přesné datum narození dárkyně není známo, software stanoví apriori riziko vzhledem k věku dárkyně (s předpokladem, že dárkyně je uprostřed roku mezi daty narození). Stejně tak provede program korekci apriori rizika, byla-li vajíčka zmrazena. Není tedy již potřeba upravovat manuálně datum narození těhotné kvůli korekci těchto dvou faktorů.

Je třeba vědět, že v rámci kalkulace rizika aneuploidií a těhotenských komplikací jsou veškeré biochemické a biofyzikální markery vyjádřeny ve formě násobků mediánů korigovaných na naměřenou temeno-kostrční vzdálenost a ne na gestační stáří stanovené softwarem.

Kalkulátor porodní váhy

Pro vyplnění položky „předchozí malé dítě“ je k dispozici kalkulátor, který po kliknutí na jeho tlačítko otevře okno dialogu. Zde je možno vyplnit porodní hmotnost a gestační stáří při porodu v kterémkoliv z předchozích těhotenství. Pokud zadané hodnoty odpovídají rozmezí (gestační stáří mezi 20. - 44. týdnem a hmotnost mezi 200 – 8000 g), kalkulátor vypočítá z-skóre. Pokud je toto skóre nižší než -1,645 (5. percentil), objeví se záznam „pod 5. percentilem (SGA)“. Pokud je skóre vyšší, objeví se „nad 5. percentilem – ne SGA“.

Po zadání (tlačítko ENTER) uvedených hodnot a kliknutím na tlačítko „použít“ se kalkulace převede do podoby ANO/NE v položce „předchozí malé dítě“.

Literatura

Poon LC, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. Fetal Diagn Ther. 2012. Pub online 2012 July

2. ULTRAZVUKOVÉ VYŠETŘENÍ V PRVNÍM TRIMESTRU

Srdeční frekvence plodu

Plody s trizomií 21 (T21) mají mírně zvýšenou srdeční frekvenci. Plody s trizomií 13 (T13) však mají srdeční frekvenci zvýšenou signifikantně (75 % plodů s trizomií 13 má srdeční frekvenci vyšší než 175/min) a srdeční frekvence zvyšuje detekci trizomie 13. Plody, u nichž je nalezena vyšší srdeční frekvence, by měly být pozorně vyšetřeny na přítomnost markerů chromozomální aberace.

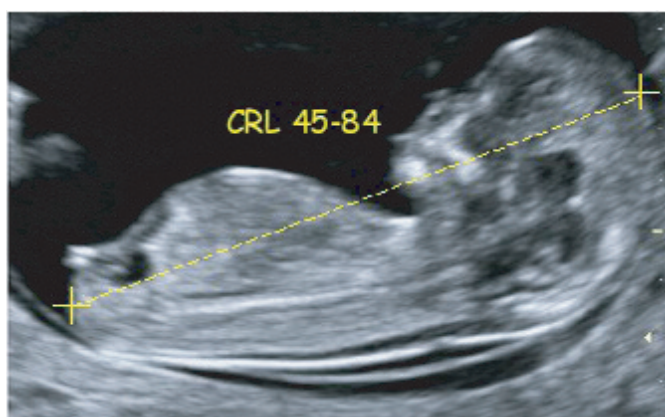
Literatura

Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. 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. Hum Reprod. 2008;23:1968-75

Temeno-kostrční vzdálenost

Ultrazvukové vyšetření v prvním trimestru může být provedeno pouze v případě, že temeno-kostrční vzdálenost (CRL) je v rozmezí 45,0 až 84,0 mm. Je velmi důležité, aby CRL byla změřena přesně. Algoritmus kalkulace rizika pomocí NT zahrnuje měření CRL a i malý rozdíl v měření CRL má velký vliv na výši stanoveného rizika. Napří

CRL by mělo být měřeno u plodu v neutrální pozici:



klad je-li u 40 leté těhotné v 12. týdnu těhotenství s NT 2,0 mm změřeno CRL 50 mm, je riziko 1 ku 50. Je-li ale CRL 70 mm, riziko bude 1 ku 287.

Nuchální translucence

Při používání FMF softwaru pro výpočet rizika je zcela zásadní dodržovat FMF doporučený postup pro měření NT. Každý jednotlivec získá licenci potřebnou pro software k výpočtu rizika pouze tehdy, bude-li mít certifikát od FMF pro ultrazvukové vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství. Po mnoha změnách v předchozích verzích programu byl od verze 2.0 zaveden směšný model distribuce NT. Distribuce NT v závislosti na CRL u normálních i trizomických plodů vykazuje dva vzory:

- U 95 % T 21, 70 % T 18, 85 % T 13 a 5 % plodů s normálním karyotypem je NT plodu vysoké a nezávislé na CRL.
- U 95 % plodů s normálním karyotypem, 5 % T 21, 30 % T 18, 15 % T 13 je stejný vzor závislosti NT, které vzrůstá s CRL.

U plodů se zvýšeným NT a normálním karyotypem je (na rozdíl od plodů s normálním NT) vyšší výskyt nepříznivého výsledku těhotenství: jedná se o významné vrozené vývojové vady srdce, muskulo-skeletální abnormality, infekce plodu, vzácné genetické syndromy a též vyšší riziko intrauterinního úmrtí plodu. Proto je u všech plodů s NT nad 95. percentilem doporučeno provést expertní ultrazvukové vyšetření, včetně podrobného vyšetření srdce plodu. Naproti tomu, je-li karyotyp normální a zvýšené NT vymizí do 20. týdne těhotenství a není nalezena žádná strukturální vada plodu, je prognóza plodu velmi dobrá, podobná plodům s normálním NT.

Nejaktuálnější informace týkající se této problematiky jsou na webových stránkách Fetal Medicine Foundation: (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>).

Literatura

1. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:376-83
2. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonok JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005;192:1005-21

Pupečník v oblasti zátylku

U 5 % plodů je v oblasti zátylku přítomen pupečník. Je-li těhotná znovu vyšetřena s odstupem času, pupečník většinou změní lokalizaci a není jednoznačně asociace s rizikem nepříznivého výsledku těhotenství následkem pupečnickových komplikací. Je-li pupečník umístěn v oblasti zátylku, pak může být obtížnější hodnocení velikosti NT. V tom případě musí být velikost NT měřena pod a nad pupečníkem a pro výpočet rizika se použije průměr těchto dvou měření. Nový software vypočítá tento průměr automaticky po označení přítomnosti pupečníku a vyplnění obou hodnot NT.

Ductus venosus

Efektivní prvotrimestrální screening trizomie 21 s odha-

dovanou detekcí (DR) kolem 90 % při falešné pozitivitě (FPR) 3 % je založen na kombinaci věku těhotné, NT plodu a volné podjednotky hCG a PAPP-A v séru těhotné. Nové studie prokázaly, že zavedení měření PI venózního ductu do screeningu v prvním trimestru může zvýšit detekci na asi 95 % a snížit FPR na asi 2,5 %. Alternativně, samostatná kombinace měření NT a PI venózního ductu má v podstatě stejně vysokou detekci jako kombinace NT a biochemie séra.

Odhad rizika pomocí PI v ductus venosus je podobný nuchální translucenci, neboť distribuce je u populací trizomických a normálních plodů nejlépe popsatelná smíšeným modelem s distribucí závislou i nezávislou na CRL.

Sonografisté, kteří používají hodnocení PI ve venózním ductu ke stanovení rizika, by měli projít odpovídajícím školením a certifikací schopnosti provádění tohoto ultrazukového vyšetření. Měli by dodržovat soubor přísných kritérií pro získání odpovídající křivky toku. Bylo prokázáno, že i zkušený sonografisté se screeningem v 11.-13. týdnu těhotenství potřebují asi 80 vyšetření pro získání dostatečné zkušenosti v hodnocení DV.

Nejaktuálnější informace týkající se této problematiky jsou na webových stránkách Fetal Medicine Foundation: (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>).

Literatura

Maiz N, Wright D, Ferreira AFA, Syngelaki A, Nicolaidis KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:221-229

Nosní kost

V 11.-13. týdnu není nosní kost (NB) ultrazukem vidět asi u 60 % plodů s T21, 50 % s T18, 40 % s T13 a asi 2 % chromozomálně normálních plodů. Z tohoto důvodu přítomnost nosní kosti u plodu snižuje riziko T21. Prevalence chybějící NB se mění s etnickým původem těhotné, a proto je důležité etnický původ těhotné správně zadat. Software neumožní používat nosní kost plodu k výpočtu rizika, není-li zadán etnický původ těhotné.

Je nezbytné, aby byly dodržovány pokyny pro hodnocení nosní kosti vydané FMF a hodnocení nosní kosti bylo při výpočtu rizika bráno v úvahu pouze tehdy, pokud je sonografista certifikován pro hodnocení NB u FMF a má platnou licenci pro tento marker.

Nejaktuálnější informace týkající se této problematiky jsou na webových stránkách Fetal Medicine Foundation: (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>).

Literatura

1. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan K, Nicolaidis KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:109-14
2. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaidis KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Mar;33(3):259-64

Trikuspidální regurgitace

Trikuspidální regurgitaci (TR) nalezneme u 55 % plodů s

T21, 30 % plodů s T18 a T13 a 1 % normálních plodů. Je nezbytné, aby byly správně dodržovány pokyny pro hodnocení trikuspidální regurgitace vydané FMF. Hodnocení TR je možné brát v úvahu při výpočtu rizika pouze tehdy, pokud je sonografista certifikován pro hodnocení TR u FMF a má platnou licenci pro tento marker.

Přítomnost nebo nepřítomnost TR při posuzování rizik mohou využívat pouze držitelé osvědčení FMF o způsobilosti k měření TR. Trikuspidální regurgitace je spojena se zvýšeným rizikem srdečních vad, a proto, je-li při ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu nalezena trikuspidální regurgitace, je důležité provést podrobné ultrazukové vyšetření srdce plodu v 20.-23. týdnu.

Nejaktuálnější informace týkající se této problematiky jsou na webových stránkách Fetal Medicine Foundation: (<http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan/>).

Literatura

Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaidis KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):18-22

Hlavní markery

Některé strukturální vady plodu mají velmi silnou asociaci s chromozomálními aberacemi, a proto nelze riziko chromozomální aberace změnit dalšími ultrazukovými a biochemickými markery.

Mezi hlavní markery patří:

- Holoprosencefalie
- Diafragmatická hernie
- Defekty atrioventrikulárního septa
- Omfalokéla
- Megavezika

Tyto vady mohou být považovány za izolované, ale nález jednoho markeru by měl být vždy důvodem k velmi důkladnému vyšetření plodu a hledání dalších markerů.

Rizika jsou následující:

Hlavní markery	Neměnné (fixované) riziko		
	T21	T18	T13
Holoprosencefalie	-	-	1:2
Diafragmatická hernie	-	1:4	-
Defekty atrioventrikulárního septa	1:2	-	-
Omfalokéla	-	1:4	1:10
Megavezika	-	1:10	1:10
Omfalokéla a megavezika	-	1:3	1:3
Holoprosencefalie a omfalokéla / megavezika	-	-	1:2
Diafragmatická hernie a omfalokéla / megavezika	-	1:2	-

Pokud jsou abnormální i jiné ultrazukové nebo biochemické markery a vypočtené riziko je vyšší, než riziko fixované, pak bude použito riziko vypočítané.

Omfalokéla

Nález omfalokély zvyšuje riziko trizomie 18 na 1:4 a riziko trizomie 13 na 1:10, bez ohledu na další ultrazvukové a biochemické markery.

Omfalokélu nalezneme u 1 z 1000 plodů v 11.-13. týdnu. 60 % z nich bude mít chromozomální aberaci, nejčastěji T18. Nicméně je třeba dbát na to, aby nebyla fyziologická omfalokéla zaměněna s omfalokélou patologickou. Je-li CRL méně než 55 mm a je zaznamenáno, že omfalokéla obsahuje pouze střeva, objeví se následující upozornění: „Datum konzultace“ a při kliknutí na ikonku informace za tímto upozorněním pak okno s komentářem: Please re-scan in one week to confirm because in the majority of cases the exomphalos may resolve. The finding of exomphalos today will not change the risk. (tedy: Prosim provedte kontrolní ultrazvukové vyšetření (za týden), protože většina nálezů omfalokély může vymizet. Dnešní nález omfalokély nezmění riziko). Toto upozornění se neobjeví a riziko bude přepočítáno, je-li zaznamenáno, že omfalokéla obsahuje játra.

Megavezika

Močový měchýř plodu je možno vizualizovat u 80 % plodů v 11. týdnu těhotenství a u všech plodů ve 12. týdnu. V této fázi těhotenství je délka močového měchýře většinou menší než 7 mm. Močový měchýř je dlouhý 7 mm a více u 1 z 1500 těhotenství. Plody s délkou měchýře mezi 7 a 15 mm, mají v 20 % T13/18, ale u 90 % plodů s normálním karyotypem tento nález vymizí a prognóza plodu je dobrá. Naproti tomu u plodů s délkou měchýře více než 15 mm je riziko T 13/18 jen 10%, ale u většiny plodů se nález vyvíjí do progresivní obstrukční uropatie.

Diafragmatická hernie

Zvýšené NT nalézáme u asi 40 % plodů s diafragmatickou hernií, včetně více jak 80 % těch plodů, u nichž dojde k úmrtí v novorozeneckém věku na následky plicní hypoplazie a asi 20 % těch, kteří přežijí. To napovídá, že plod s diafragmatickou hernií a zvýšeným NT má intrathorakální herniaci břišních orgánů v prvním trimestru a dlouhodobá komprese plic způsobuje plicní hypoplazii.

Literatura

- Liao A, Sebire N, Geerts L, Cicero C, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:338-41
- Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, Cruz J, Nicolaides KH. The 11-13-week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36:10-4

3. BIOCHEMIE SÉRA TĚHOTNÉ

Anamnéza	Ultrazvuk	Detailní anatomie	Biochemie	Sřední arteriální tlak (MAP)	Výpočet riz
Vzorek odebrán	4.3.2013				
Gestační stáří dle CRL	11+0				
Číslo vzorku					
Analýza dne					
Výrobce kitu	BRAHMS Kryptor				
Volný beta-hCG	34,2 IU/l	Série č.		0,636	MoM
PAPP-A	1,940 IU/l	Série č.		1,099	MoM
PIGF		pg/ml	Série č.		MoM
AFP		IU/l	Série č.		MoM
<input checked="" type="checkbox"/> MoM hodnoty z předchozího normálního těhotenství					
Volný beta-hCG					MoM
PAPP-A					MoM
PIGF					MoM

MoM (násobky mediánů)

Biochemické MoMy jsou kalkulovány s použitím gestačního stáří dle CRL a to bez ohledu na rozhodnutí, dle čeho bude těhotenství prakticky datováno.

Všimněte si, že i koncentrace MoM AFP může být zaznamenána, tento biochemický marker není ale použit k výpočtu rizika.

Důležité: MoMy budou kalkulovány pouze v případě, že budou zaznamenány všechny důležité faktory:

- Datum odběru krve
- Gestační stáří (založené na CRL mezi 45-84 mm)
- Hmotnost těhotné (v kg)
- Etnický původ
- Kouření (ano/ne)
- Způsob koncepce
- Diabetes mellitus
- Parita (nulipara/primi/vícepara)
- Počet plodů (zaznamenáno automaticky)
- Vybavení (Brahms Kryptor, Delfia Xpress nebo Roche)
- Chorionicita v případě dvojčat

Biochemické MoMy

Stanovené koncentrace volné betapodjednotky hCG, PAPP-A a PLGF jsou ovlivněny použitým přístrojem a činidly a všemi faktory vyjmenovanými výše.

V kalkulaci přesného, pro pacienta specifického rizika, je nutné provést nastavení měření free s-hCG, PAPP-A a PLGF. Každá naměřená hodnota je nejprve konvertována na násobek očekávaného normálního mediánu (MoM) specifického pro těhotenství stejného gestačního stáří, hmotnosti těhotné, kouření, etnického původu a metody koncepce.

U černošek je hladina PAPP-A asi o 60 % vyšší, než u bělošek. Špatné zaznamenání etnického původu tedy vede k podstatnému podhodnocení rizika trizomie 21 u černošek. U těhotných, které kouří a těch, které počaly při IVF, je PAPP-A v séru nižší, což může být mylně interpretováno jako zvýšené riziko trizomie 21 a může být významně zvýšena hladina falešné positivity.

Novou funkcí v této verzi softwaru je použití faktorů, které se mění s gestačním stářím v době odběru krve. To se týká etnického původu, metody koncepce a kouření.

Další nová funkce je možnost zaznamenání MoMů z předchozího normálního těhotenství. Existuje korelace mezi MoMy těhotné v různých těhotenstvích, což například znamená, že těhotná s vysokým free s-hCG a nízkým PAPP-A, která porodí zdravé dítě, může mít stejně „abnormální“ biochemii v dalším těhotenství. Zaznamenáním hodnot MoMů z předchozího těhotenství můžeme vypo-

čítat specifické riziko pro danou těhotnou a zabránit tak výpočtu zbytečně zvýšeného rizika.

Mediány pro Roche, které byly zavedeny v předcházejících verzích, jsou nyní k dispozici v celém intervalu gestačního stáří (8-14 týdnů).

Literatura

1. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. 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 Obstet Gynecol.* 2008;31:493-502
2. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolelar R, Nicolaides KH. Maternal Serum Placental Growth Factor in Prospective Screening for Aneuploidies at 8-13 Week's Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(2):87-93. Epub 2012 Jan 27
3. Ball S, Ekelund C, Wright D, Kirkegaard I, Norgaard P, Petersen O, Tabor A. Temporal effects of maternal and pregnancy characteristics on serum PAPP-A and free -hCG at 7- 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012 (accepted for publication – accepted online: 11 Jun 2012)
4. Ball S, Wright D, Sodre D, Lachmann R, Nicolaides KH. Temporal effect of Afro Caribbean race on serum PAPP-A at 9-13 weeks' gestation in screening for aneuploidies. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):162-9. Epub 2012 Feb 25
5. Wright D, Syngelaki A, Birdir C, Bedei I, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Trisomy 21 with Adjustment for Biochemical Results of Previous Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30:194-202

Biochemické markery používané v prvním trimestru, free beta-hCG, PAPP-A, vykazují v případě přítomnosti chromozomální aberace následující trendy:

	beta-hCG	PAPP-A
T 21	↑	↓
T18	↓	↓
T13	↓	↓
Triploidie (paternální)	↑↑↑↑	↓
Triploidie (maternální)	↓↓	↓↓
Aneuploidie gonozomů	.	↓

Gestační stáří použité pro stanovení biochemického rizika musí být stanoveno na podkladě CRL a je softwarem kalkulováno automaticky na základě CRL v čase provedení ultrazvukového vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství a extrapolováno zpět na čas odběru krve, není-li ultrazvuk proveden ve stejný den, jako odběr krve.

Program akceptuje biochemická měření z Brahms Kryptor, Delfia XPress nebo Roche, přepočítáním absolutních hodnot na MoMy. Je-li použit jakýkoliv jiný systém esejí, mají být zadány MoMy, spíše než absolutní hodnoty. Ale u laboratorních metod, které nejsou certifikovány FMF, též FMF negarantuje vypočtené riziko (nahlédněte sekci „Registered laboratories“ na webové stránce FMF www.fetalmedicine.com). Uživatel programu uvidí na obrazovce okno s upozorněním, že FMF neschválila použ-

itou esej k stanovování rizika.

Pokud laboratoře zaznamenají kontinuální zvýšení nebo snížení mediánů svých MoMů, mohou je o 50 % ručně upravovat. Nejnovější data poukazují na to, že těhotenství s nízkým PAPP-A (<0,3 MoM), by měla být důkladně sledována kvůli špatnému těhotenskému výsledku (růstová retardace / předčasný porod / intrauterinní úmrtí). FMF doporučuje biometrii v 28. a 32. týdnu těhotenství navíc k běžné prenatalní péči.

Literatura

1. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong C and Nicolaides KH. 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. *Prenat Diagn.* 2005;25:365-369
2. Kagan K, Frisova V, Nicolaides KH, Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2007 Sep;27(9):849-53
3. Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003 Oct;23(10):851-5
4. Liao A, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1501-4
5. Spencer K, Kagan K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):49-52
6. Spencer K, Cowans N, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Jan;28(1):7-10
7. Spencer K, Cowans N, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan;31(1):15-9
8. Spencer K, Cowans N, Molina F, Kagan K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Feb;31(2):147-52

4. VÍCEČETNÁ GRAVIDITA

Je-li diagnostikována dvojčetná gravidita, je zcela zásadní stanovit chorionicitu na podkladě přítomnosti nebo nepřítomnosti lambda znaku. Biochemické markery mohou být využity ve výpočtu rizika, ale jsou ovlivněny chorionicitou. Při datování vícečetného těhotenství by mělo být k dataci použito CRL největšího plodu.

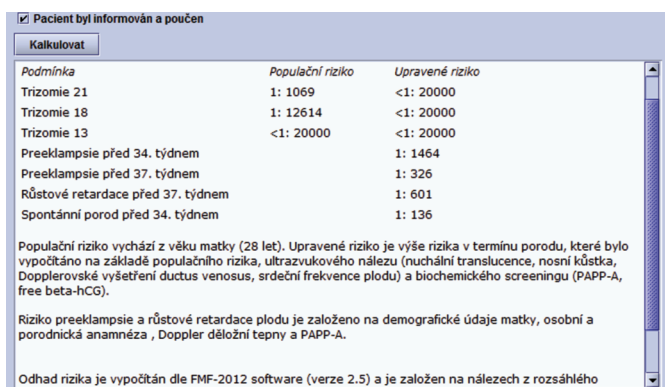
U bichoriálních dvojčat bude vypočítáno individuální riziko pro každý plod na podkladě nálezu u daného plodu. U monochoriálních dvojčat (jak monoamniálních tak biamniálních) bude pro oba plody vypočítáno stejné průměrné riziko. Velký (>20%) rozdíl v naměřené hodnotě NT u monochoriálních dvojčat zvyšuje riziko možnosti časného těžkého TTTS.

U vícečetné gravidity s vyšším počtem plodů než dva, bude riziko stanoveno pouze na podkladě ultrazvukového nálezu (NT a dalších markerů).

Literatura

1. Spencer K, Nicolaides KH. 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. BJOG. 2003 Mar;110(3):276-80
2. Vandercruys H, Faiola S, Auer M, Sebire N, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in monozygotic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Jun;25(6):551-3
3. Kagan K, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 May;29(5):527-32

5. RIZIKA



Algoritmus výpočtu rizika trizomie 21 je postaven na myšlence kontingenčního screeningu: první krok screeningu je postaven na věku, NT a biochemii séra. Tento postup stanoví vysoké riziko více než 1:50 nebo nízké riziko méně než 1:1000 v asi 85 % všech těhotenství, u nichž je screening proveden.

V případě, že je riziko z prvního kroku screeningu mezi 1:50 a 1:1000, může být výsledné riziko upraveno přidáním několika dalších ultrazvukových markerů:

- PI v ductus venosus
- toku přes trikuspidální chlopeň
- nosní kosti

Myšlenka je taková, že tyto markery je třeba brát v úvahu pouze tehdy, je-li riziko nejednoznačné. Je-li riziko po zhodnocení NT a biochemie séra méně než 1:1000, pak jeden abnormální nový marker nezvýší riziko signifikantně a těhotná může být klasifikována jako s nízkým rizikem. Je-li po zhodnocení NT a biochemie séra riziko velmi vysoké, riziko nemůže být pomocí nových markerů zlepšeno a těhotná je považována za rizikovou. Ale ve skupině s nejednoznačným rizikem pomůže použití nových markerů k jejich zařazení k těhotným s vysokým rizikem, nebo těhotným s nízkým rizikem.

Riziko pro T21 je stanoveno pomocí (a to v následujícím pořadí):

- věk & na stáří těhotenství závislé riziko +/- T 21 v předchozích těhotenstvích
- NT +/- biochemie
- další markery: PI v ductus venosus, tok přes trikuspidální chlopeň, nosní kost
- strukturální vady

Riziko pro T18 je stanoveno pomocí (a to v následujícím pořadí):

- věk & na stáří těhotenství závislé riziko +/- T 18 v předchozích těhotenstvích
- NT +/- biochemie
- další markery: PI v ductus venosus, tok přes trikuspidální chlopeň, nosní kost
- strukturální vady

Riziko pro T13 je stanoveno pomocí (a to v následujícím pořadí):

- věk & na stáří těhotenství závislé riziko +/- T 13 v předchozích těhotenstvích
- NT +/- biochemie
- další markery: PI v ductus venosus, tok přes trikuspidální chlopeň, nosní kost
- srdeční frekvence plodu
- strukturální vady

Software nabízí možnost udávat riziko buď v době provedení ultrazvuku, nebo v době porodu. V závislosti na (národních) doporučených postupech mají centra možnost zapnout, nebo vypnout používání nových markerů.

Truncation limits

Na likelihood ratio se aplikují tzv. truncation limits.

		Maximální snížení rizika	Maximální zvýšení rizika
NT samostatně	T 21	5x	500x
	T 18	3x	500x
	T 13	4x	500x
Biochemie samostatně	T21, 18 nebo 13	7x	60x
NT a další UZ nálezy	T21, 18 nebo 13	20x	1000x
NT a biochemie	T21, 18 nebo 13	20x	1000x
NT, biochemie a další UZ nálezy	T21, 18 nebo 13	33x	1000x

Nejvyšší možné stanovené riziko je 1:2.

Předchozí těhotenství s postižením

U těhotných, které měly v předchozím těhotenství plod s T 21, je riziko opakování v následujícím těhotenství o 0,6 % vyšší, než je riziko vzhledem k věku těhotné a gestačnímu stáří. Možný mechanismus tohoto zvýšení rizika je to, že malé procento (méně než 5 %) párů s předchozím postižením plodu má parentální mozaicismus, nebo genetický defekt, který narušuje normální proces disjunkce, takže v této skupině je riziko opakování zvýšeno významně. U většiny párů (více jak 95 %) riziko ve skutečnosti zvýšené není. Riziko opakování je specifické pro daný chromozom.

Hladiny detekce

	5% FPR	2% FPR
NT + biochemie	92%	
NT + NB, TR, DV, biochemie	98%	96%

Literatura

1. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975; 82:702-10
2. Cuckle HE, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-feto-protein level. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:387-402
3. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13:167-70
4. Morris JK, Savva GM. The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2008;1-146:827-32
5. Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376-383
6. Kagan O, Wright, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:618-24
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. 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 Obstet Gynecol.* 2005;25:221-6
8. Maiz N, Wright D, Ferreira AFA, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:221-229
9. Falcon O, Auer M, Gerovassili A, Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by fetal tricuspid regurgitation, nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:151-5
10. Matias, A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12:380-4
11. Borenstein M, Persico N, Kaihura C, Sonek J, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in chromosomally normal fetuses at 11+ 0 to 13+ 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:737-741
12. Sonek J, Borenstein M, Dagklis T, et al. Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:271.e1-4
13. Sonek J, Borenstein M, Downing C, et al. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14-23 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:160.e1-5
14. Dagklis T, Plasencia W, Maiz N, Duarte L, Nicolaides KH. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11+0 to 13+6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:132-5
15. Liao A, Sebire N, Geerts L, Cicero C, Nicolaides KH. Megacystis at 10-14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:338-41

Přehled další literatury k ultrazvukovému vyšetření v prvním trimestru

1. Wright D, Kagan K, Molina F, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:376-83
2. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet* 1998;352:343-6
3. Atzei A, Gajewska K, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:154-7
4. Souka A, von Kaisenberg C, Hyett J, Sonek J, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1005-21
5. Cicero S, Avgidou K, Rembouskos G, Kagan K, Nicolaides KH. Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:109-14
6. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+ 0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:609-12

6. RIZIKA KOMPLIKACÍ TĚHOTENSTVÍ

Preeklampsie (PE), která postihuje asi 2 % těhotenství, je nejzávažnější příčinou perinatální a mateřské morbidity a mortality. Je to hlavně časná PE vyžadující porod před 34. týdnem těhotenství (spíše než pozdní PE), která je asociována s rizikem perinatální mortality a morbidity a s krátko- i dlouho-dobými mateřskými komplikacemi. Identifikace vysoce rizikových těhotných pro rozvoj PE může potenciálně zlepšit výsledek těhotenství, protože intenzivní sledování těhotné i plodu u těchto těhotných může vést k časnější diagnóze klinických známek nemoci a asociované růstové restrikce plodu a předejít rozvoji závažných komplikací tím, že jsou podávána antihypertenziva a plánován časný porod.

A priori riziko preeklampsie je postaveno na prevalenci této komplikace, 2% pro všechny případy preeklampsie a 0,5% pro časnou preeklampsii.

Specifické riziko těhotné pro rozvoj preeklampsie může být stanoveno kombinací faktorů anamnézy těhotné včetně etnického původu, váhy těhotné, PE v předchozím těhotenství nebo v rodinné anamnéze a následujících měření v 11.-13. týdnu těhotenství:

- střední arteriální tlak těhotné (MAP – mean arterial pressure)
- pulzatilní index v uterinní arterii (PI)
- PAPP-A v séru těhotné
- PLGF v séru těhotné

Screening pomocí tohoto kombinovaného přístupu může identifikovat asi 95 % těhotných s následným rozvojem časně preeklampsie a asi 45 % těhotných s pozdní preeklampsií při hladině falešné positivity 10 %.

Screening preeklampsie může být proveden kombinací anamnézy těhotné s kterýmkoliv z výše zmíněných markerů.

Růstová retardace plodu

Porod plodu, který je vzhledem ke gestačnímu stáří malý (SGA), může být predikován v 11. – 13. týdnu těhotenství kombinací mateřských demografických charakteristik včetně obecné a porodnické anamnézy, pulzatilního indexu v uterinní arterii (PI), středního arteriálního tlaku (MAP) a markerů mateřského séra.

Stejně jako u preeklampsie mohou být použity různé kombinace markerů. Až 55 % těhotenství, v nichž dojde k rozvoji IUGR, může být identifikováno při falešné pozitivitě 2 %.

Prvotrimestrální screening těchto stavů je důležitý, neboť jejich prevalence by mohla být ovlivněna léčebnou intervencí, jako například profylaktickým podáváním nízké dávky aspirinu.

Pro každou kombinaci markerů ve screeningu preeklampsie a růstové retardace byla vypočítána hraniční hodnota pozitivita tak, aby byla hladina falešné pozitivita 10%. Tyto hraniční hodnoty (Cut-off) jsou uvedeny v následující tabulce spolu s hladinou detekce pro časnou PE, pozdní PE, časnou IUGR a pozdní IUGR. Tato rizika jsou označena jako

V kalkulaci rizika spontánního předčasného porodu před 34. týdnem se využívá anamnézy těhotné a charakteristiky těhotné:

- věk
- výška
- etnický původ
- kouření v těhotenství
- způsob koncepce
- porodnická anamnéza

Relevantní informace z porodnické historie jsou:

- počet spontánních porodů mezi 16.-30. týdnem
- počet spontánních porodů mezi 31.-36. týdnem
- počet všech porodů po 37. týdnu

A priori riziko kalkulované z těchto hodnot může být použito buď samostatně, ale pro efektivní prvotrimestrální screening předčasného porodu by mělo být kombinováno s měřením délky hrdla děložního. Měření hrdla děložního v prvním trimestru není tak snadné, jako v trimestru druhém, takže by sonografisté měli být řádně vyškoleni k získávání odpovídajících měření.

Screening	Risk cut-offs		Detection rates				False positive rate
	PE34	FGR37	PE<34	PE≥34	FGR<37	FGR≥ 37	
Pouze anamnéza	150	100	54,2	40,0	33,5	23,5	12,5
PAPP-A	150	100	57,0	39,0	42,6	25,1	11,3
PLGF	150	100	72,4	33,7	42,9	25,1	10,2
PAPP-A + PLGF	150	150	76,2	35,4	52,3	31,8	11,5
A. uterina	150	100	74,3	33,8	41,3	24,2	10,7
A. uterina + MAP	150	150	90,2	43,6	46,1	42,0	11,9
PAPP-A + A. uterina	150	150	77,6	36,1	53,5	30,3	11,6
PAPP-A + PLGF + A. uterina	200	150	88,8	38,8	59,0	34,2	12,3
PAPP-A + A. uterina + MAP	200	150	93,9	49,8	54,5	45,0	12,6
PAPP-A + PLGF + A. uterina + MAP	200	150	95,3	45,6	55,5	44,3	10,9

Vysvětlivky:

Risk cut-offs – hranice rizika

Detection rates – hladiny detekce

False positive rate – hladina falešné pozitivita

A. uterina – PI v uterinních arteriích

PLGF -placentární růstový faktor

PE34 (riziko rozvoje PE před 34. týdnem) a FGR37 (riziko IUGR před 37. týdnem těhotenství). Těhotenství je považováno za rizikové (v nejvyšším 10% riziku) pokud buď PE34 nebo FGR37 je nad hraniční hodnotou. Hodnoty rizik, která jsou nad cut-off, jsou ve zprávě vytištěny tučně.

Spontánní předčasný porod

V jednočetném těhotenství je u těhotných, které následně porodí předčasně, délka hrdla v 11.-13. týdnu těhotenství kratší než u žen, které porodí v termínu. Pomocí algoritmu kombinujícího charakteristiky těhotné a délku hrdla může být identifikováno 55 % těhotenství, které následně končí předčasným porodem před 34. týdnem a to při falešné pozitivitě 10 %.

Seznam literatury PORODNICKÁ RIZIKA V PRVNÍM TRIMESTRU (preeklampsie, růstová retardace plodu)

1. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:742-9
2. Poon L, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First trimester maternal serum PAPP-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:23-33
3. Khaw A, Kametas N, Turan O, Bamfo J, Nicolaides KH. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11-14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG.* 2008;115:369-76
4. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:15-9
5. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, Staboulidou I, Nicolaides KH. Screening for adverse pregnancy outcome by Ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks. *Obstet Gynecol.* 2008;112:598-605

6. Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2012 Aug 16. Epub ahead of print
7. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012. Pub online 2012 July 27
8. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(1):42-8. Epub 2012 Jan 13
9. Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2012 Sep 13. Epub ahead of print
10. Poon LC, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birthweight with gestation and maternal characteristics in live births and stillbirths. *Fetal Diagn Ther.* 2012. Pub online 2012 July 26
11. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. First trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:154-161
12. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:75-83

Příloha 1

Protokol měření nuchální translucence

- Gestační stáří musí být mezi 11 a 13+6.
- CRL plodu musí být mezi 45 a 84 mm.
- Zvětšení musí být takové, že hlava a hrudník plodu zaujímají celou obrazovku.
- Musí být zobrazen přesný střední sagitální profil plodu. Tento je definován přítomností hyperechogenní špičky nosu a trojúhelníkovým tvarem horního patra, hypoechogenním diencefalem ve středu a nuchální membránou vzadu. Malé odchýlení od přesného sagitálního řezu způsobí nezobrazení špičky nosu a zobrazení zygomatického procesu maxily.
- Plod by měl být v neutrální poloze s hlavičkou v pokračování linie páteře. Pokud je hlavička v hyperextenzi, měření může být falešně větší a pokud je hlavička v hyperflexi, může být měření falešně menší.
- Je třeba dbát na rozlišení kůže plodu a amnia.
- Vždy musí být měřeno nejširší místo translucence.
- Měření má být provedeno na vnitřních horizontálních liniích, kaliper umístěn na linii, která ohraničuje šijové projasnění – linie kaliperu by měla být umístěna tak, že je sotva vidět, protože splývá s bílou linií hranice, tedy ne v nuchální tekutině.
- Při zvětšení obrazu (zoom před nebo po zamrazení obrazu) je velmi důležité stáhnout gain. To vyloučí chybné umístění kaliperu na rozmazané linie, které způsobuje podhodnocení měření šijového projasnění.
- Během vyšetření by mělo být provedeno více jak jedno měření a zaznamenána by měla být největší hodnota naměřená při splnění všech výše uvedených podmínek.
- U 5 % plodů může být okolo krčku pupečník, což může

způsobit falešně zvýšené měření NT. V těchto případech je měření nad a pod pupečníkem různé a v kalkulaci rizika je přesnější použít průměr těchto dvou hodnot.

Hodnocení kvality a pokračující certifikace měření nuchální translucence

- Každý sonografista musí odeslat data měření NT a 3 obrázky k auditu každých 12 měsíců po získání FMF Certifikátu kompetence v NT a FMF softwaru pro kalkulaci rizik. Navíc k auditu, prováděnému FMF, je každému sonografistovi doporučeno provádět si vlastní interní audit měření pravidelně jednou měsíčně a to pomocí modulu automatického auditu, který je součástí FMF softwaru pro kalkulaci rizik.
- Audit zahrnuje posouzení distribuce měření NT každého sonografisty a zhodnocení jeho obrázků. Sonografisté, kteří úspěšně projdou auditem, jsou re-auditováni a relicencováni pravidelně jednou za rok. Distribuce měření NT nemůže být zhodnocena, pokud sonografista provede méně než 30 vyšetření, ale v tomto případě sonografista může projít úspěšně auditem, pokud jsou jeho obrázky vyhovující.
- Pokud distribuce měření vybočí z doporučených intervalů, budou na podkladě zhodnocení zaslaných obrázků sonografistovi doporučeny kroky k zlepšení techniky měření. Jméno sonografisty bude vymazáno ze seznamu držitelů Certifikátu kompetence v NT na webových stránkách FMF. Nový audit bude proveden za 3 měsíce (podívejte se prosím na podmínky auditu na stránkách FMF) a sonografista bude na seznam opět zapsán pouze tehdy, pokud bude opakovaný audit v pořádku. Pokud se ale standard sonografisty v opakovaném auditu nezlepší, bude zrušena jeho licence. V těchto případech bude sonografista muset znovu zažádat o licenci absolvováním internetového kurzu FMF v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství a zaslat logbook obrázků.

Požadavky pro Certifikaci v měření nuchální translucence

Požadavky na certifikaci jsou:

1. Absolvování internetového kurzu v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství. Tento kurz je určen všem zdravotníkům zapojeným do prenatální péče a není pouze pro ty, kdo provádějí ultrazukové vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství.
2. Zaslání logbooku 3 obrázků demonstrující měření NT.

Příloha 2

Protokol pro hodnocení nosní kosti

- Gestační stáří musí být mezi 11 a 13+6.
- Zvětšení musí být takové, že hlava a hrudník plodu zaujímají celou obrazovku
- Musí být zobrazen přesný střední sagitální profil plodu. Tento je definován přítomností hyperechogenní špičky nosu a trojúhelníkovým tvarem horního patra, hypoechogenním diencefalem ve středu a nuchální membránou vzadu. Malé odchýlení od přesného sagitálního řezu způsobí nezobrazení špičky nosu a zobrazení zygomatického procesu maxily.
- Ultrazuková sonda by měla být rovnoběžně s povrchem nosu a měla by být lehce skláněna ze strany na stranu pro ujištění, že nosní kost je zobrazena odděleně od kůže nosu.

- Echogenita nosní kosti by měla být větší než kůže překrývající nosní kost.
- V tomto ohledu přesné zobrazení nosní kosti má zobrazení tři různé linie: první dvě linie ležící proximálně od čela jsou horizontální a vzájemně rovnoběžné, připomínající znaménko „rovná se“. Povrchová linie reprezentuje kůži, a spodní linie, která je silnější a více echogenní než jí překrývající kůže, reprezentuje nosní kost. Třetí linie, téměř v kontinuitě s kůží, ale výše, reprezentuje špičku nosu.
- Když se nosní kost jeví jako tenká linie, méně echogenní než kůže, která ji překrývá, napovídá to, že nosní kost není osifikována a proto je klasifikována jako nepřítomná.

Klinická aplikace nálezů nosní kosti

Incidence absence nosní kosti je závislá na NT, CRL a etnickém původu stejně, jako aneuploidie. Je častější v případě vyššího NT, menšího CRL a u černošského etnika. Proto není možno stanovit jednoduché číselné vyjádření toho, jak přítomnost nosní kosti snižuje riziko trizomie 21 a jak absence nosní kosti toto riziko zvyšuje.

FMF software nejprve stanovuje riziko na podkladě věku těhotné, NT plodu a free beta hCG a PAPP-A v séru těhotné. Pokud je riziko vyšší než 1:50 a nosní kost je normální, riziko se nezmění. Je-li riziko mezi 1:50 a 1:1000 a nosní kost je normální, riziko se obvykle sníží. Je-li nosní kost nepřítomná, riziko se vždy zvýší. Problematické je, je-li gestační stáří 11 týdnů, nebo začátek 12. týdne, nosní kost není přítomná, ale NT a ostatní markery a biochemie séra těhotné jsou normální. V tomto případě doporučujeme zopakovat ultrazukové vyšetření za týden a na nálezu reagovat pouze v případě, že absence nosní kosti přetrvává.

Požadavky pro Certifikaci pro hodnocení nosní kosti

Požadavky na certifikaci jsou:

1. FMF certifikace v měření nuchální translucence.
2. Absolvování internetového kurzu v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství.
3. Zaslání logbooku 3 obrázků zahrnujících dva s přítomnou nosní kostí a jeden s nepřítomnou nosní kostí v gestačním stáří 11-13 týdnů.

Příloha 3

Protokol pro hodnocení toku přes trojčipou chlopeč plodu

- Gestační stáří musí být mezi 11 a 13+6.
- Zvětšení musí být takové, že hrudník plodu zaujímá většinu obrazovky.
- Musí být zobrazena apikální čtyřdutinná projekce.
- Testovací okno (sample volume) pulsního Dopplera 2,0 až 3,3 mm má být umístěno přes trojčipou chlopeč tak, že směr ultrazukových paprsků svírá s interventrikulárním septem menší úhel než 30 stupňů.
- Diagnózu trikuspidální regurgitace stanovujeme v případě, že je regurgitace přítomná minimálně polovinu doby systoly a má rychlost více jak 60 cm/s, neboť rychlost arteriálního toku v aortě nebo plicnici dosahuje v tomto gestačním stáří maximálně 50 cm/s.
- Trikuspidální chlopeč může být insuficientní v jednom, nebo více ze svých třech cípů a proto by měl být vzorek

pulsního Dopplera na trojčipou chlopeč umístěn minimálně třikrát se záměrem vyšetřit celou chlopeč.

Klinická aplikace nálezů toku na trojčipé chlopeč

Incidence trikuspidální regurgitace je závislá na NT a CRL stejně, jako aneuploidie. Je častější v případě vyššího NT a menšího CRL. Proto není možno stanovit jednoduché číselné vyjádření toho, jak přítomnost normálního toku přes trojčipou chlopeč snižuje riziko trizomie 21 a jak trikuspidální regurgitace toto riziko zvyšuje.

FMF software nejprve stanovuje riziko na podkladě věku těhotné, NT plodu a free beta hCG a PAPP-A v séru těhotné. Pokud je riziko vyšší než 1:50 a tok přes trojčipou chlopeč je normální, riziko se nezmění. Je-li riziko mezi 1:50 a 1:1000 a tok přes trojčipou chlopeč je normální, riziko se obvykle sníží. Je-li trikuspidální regurgitace přítomná, riziko se vždy zvýší. Navíc je zvýšené i riziko srdeční vady plodu a proto v případě nálezů trikuspidální regurgitace by těhotná měla mít provedeno echokardiografické vyšetření specialistou.

Požadavky pro Certifikaci pro hodnocení toku přes trojčipou chlopeč

Požadavky na certifikaci jsou:

1. FMF certifikace v měření nuchální translucence.
2. Absolvování internetového kurzu v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství.
3. Zaslání logbooku 3 obrázků zahrnujících dva s normálním tokem a jeden s přítomnou regurgitací v gestačním stáří 11-13 týdnů.

Příloha 4

Protokol pro hodnocení toku ve venózním duktu

- Gestační stáří musí být mezi 11 a 13+6.
- Měření musí být prováděno u plodu, který je v klidu.
- Zvětšení musí být takové, že hrudník a břicho plodu zaujímají většinu obrazovky.
- Musí být zobrazen pravý ventrální střední sagitální řez fetálního trupu a k zobrazení umbilikální vény, venózního duktů a srdce použito barevné mapování.
- Testovací okno (sample volume) pulsního Dopplera musí být malé (0,5 mm) aby nedošlo ke kontaminaci toku z okolních vén a mělo by být umístěno ve žlutavé oblasti s aliasingem.
- Insonační úhel by měl být méně než 30 stupňů.
- Filtr by měl být nastaven na nízké frekvenci (50-70 Hz) aby a-vlna nebyla skryta.
- Sweep speed by měla být vysoká (2-3 cm/s) aby vlna toku byla roztažená a tak umožňující lepší hodnocení a vlny.
- Pokud jsou tato kritéria splněna, je možno a-vlnu hodnotit kvalitativně jako pozitivní, nepřítomnou nebo reverzní.

Klinická aplikace nálezů toku v duktus venózus

Incidence reverzního toku v duktus venózus je závislá na NT a CRL stejně, jako aneuploidie. Je častější v případě vyššího NT a menšího CRL. Proto není možno stanovit jednoduché číselné vyjádření toho, jak přítomnost normálního toku venózním duktem snižuje riziko trizomie 21 a jak reverzní a-vlna toto riziko zvyšuje.

FMF software nejprve stanovuje riziko na podkladě věku

těhotné, NT plodu a free beta hCG a PAPP-A v séru těhotné. Pokud je riziko vyšší než 1:50 a tok venózním duktem je normální, riziko se nezmění. Je-li riziko mezi 1:50 a 1:1000 a tok venózním duktem je normální, riziko se obvykle sníží. Je-li přítomna reverzní a-vlna, riziko se vždy zvýší. Navíc je zvýšené riziko srdeční vady plodu a proto v případě nálezu reverzní a-vlny ve venózním duktu by těhotná měla mít provedeno echokardiografické vyšetření specialistou.

Požadavky pro Certifikaci pro hodnocení toku venózním duktem

Požadavky na certifikaci jsou:

1. FMF certifikace v měření nuchální translucence.
2. Absolvování internetového kurzu v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství.
3. Zaslání logbooku 3 obrázků zahrnujících dva s pozitivním tokem a jeden s reverzní a-vlnou v gestačním stáří 11-13 týdnů.

Příloha 5

Protokol pro hodnocení toku v uterinních arteriích

- Gestační stáří musí být mezi 11 a 13+6.
- Musí být zobrazen sagitální řez cervikálním kanálem a identifikována vnitřní branka. Následně musí být sonda lehce nakláněna ze strany na stranu a k identifikaci obou uterinních arterií v úrovni vnitřní branky po stranách cervixu použit barevný Doppler.
- Testovací okno (sample volume) pulsního Dopplera by mělo být nastaveno na 2 mm tak, aby pokrylo celou cévu a insonační úhel by měl být méně než 30 stupňů. Po získání třech podobných vln průtoku musí být změřeno PI a následně kalkulována průměrná hodnota PI pravé a levé uterinní arterie.

Požadavky pro Certifikaci v hodnocení měření PI v uterinní arterii

Požadavky na certifikaci jsou:

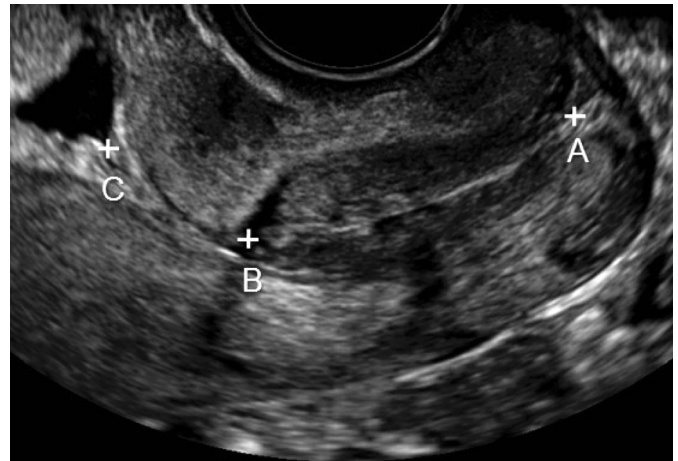
1. FMF certifikace v měření nuchální translucence.
2. Absolvování internetového kurzu v ultrazukovém vyšetření v 11.-13. týdnu těhotenství.
3. Zaslání logbooku 3 obrázků demonstrující barevné mapování a záznam průtoku v uterinní arterii v gestačním stáří 11-13 týdnů.

Příloha 6

Protokol pro hodnocení endocervikální a isthmické délky

U většiny těhotných, které podstupují vyšetření cervixu před rozvojem dolního děložního segmentu, nalezneme perzistenci ztlustění myometria mezi endocervixem a gestačním váčkem (**Obr. 1**). Toto ztlustění pravděpodobně reprezentuje isthmus a ne děložní kontrakci. Proto při měření cervikální délky, kterou z důvodu přesnosti nazýváme endocervikální délkou, postupujeme následujícím způsobem.

Těhotné jsou požádány, aby si vyprázdnily močový měchýř a uložily se do dorzální litotomické polohy. Vaginální sonda (2,7-9,3 MHz) je zavedena do přední klenby poševní a umístěna tak, aby byl získán sagitální řez v celé délce cervikálního kanálu, který může být buď anechogenní, nebo hyperechogenní. Kanál je ohraničen endocer-



Obr. 1 Ultrazukový obrázek ilustrující měření délky hrdla (od A k B) a délky isthmusu (od B k C)

vikální sliznicí, která má většinou nižší, ale někdy vyšší echogenicitu v porovnání s okolní tkání.

Sonda je postupně vytahována z přední klenby a to do chvíle, kdy obraz začne být rozmazaný. Pak je opět jemně zasunována zpět bez vyvíjení zbytečného tlaku na hrdlo. Nastavení ultrazukového přístroje je upraveno tak, aby byl získán co nejširší úhel, a obraz je zvětšen na celou obrazovku tak, aby zevní branka byla na jednom konci obrazu a gestační váček na druhém.

Pomocí kaliperů je změřena lineární délka vzdálenosti mezi oběma konci glandulární oblasti endocervikálního kanálu.

Příloha 7

Protokol měření středního arteriálního tlaku

U těhotenství, ve kterých následně dojde k rozvoji pre eklampsie, nebo k porodu plodu malého vzhledem ke gestačnímu stáří bez projevů preeklampsie, je střední arteriální tlak v 11.-13. týdnu těhotenství zvýšený. V těhotenstvích s plody s trizomií je střední arteriální tlak normální.

Krevní tlak by měl být měřen automatickým (digitálním) tonometrem, který je pravidelně kalibrován. Těhotná by měla sedět a její předloktí by měla být podepřena tak, aby byla v úrovni srdce. Měla by být použita malá (< 22 cm), normální (22-32 cm) nebo velká (33-42 cm) manžeta pro dospělé a to v závislosti na obvodu střední části paže. Po 5 minutovém odpočinku by měl být krevní tlak měřen simultánně na obou pažích a měla by být provedena série měření s odstupy vždy 1 minuty.

Zaznamenejte prosím čtyři měření MAP (dva z každé paže). Pokud váš tonometr neudává MAP, zaznamenejte do softwaru systolický a diastolický tlak, MAP bude zkalulován.

Software vypočítá průměr z těchto zaznamenaných měření a použije jeho hodnotu k výpočtu násobku mediánu (MoM) korigovaného na hmotnost těhotné. Tento medián je pak použit při výpočtu individuálního rizika těhotné pro komplikace v těhotenství.

Literatura

Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:42-8