

A 11–13⁺⁶ hetes ultrahang

Kypros H. Nicolaides

**Fordította Csapó Bence
Fordítást lektorálta Török Olga**

A 11–13⁺⁶ hetes ultrahang

Fetal Medicine Foundation, London 2004

*Herodotosnak
és
Despinának*

Tartalom

Bevezetés

1. Kromoszóma-rendellenességek felismerése az első trimeszterben	
Rosalinde Snijders, Victoria Heath, Kypros Nicolaides	7
Kromoszóma-rendellenességek diagnózisa	7
Kromoszóma-rendellenességek szűrése	11
Kromoszóma-rendellenességek egyéni kockázatszámítása	14
Tarkóredő mérése (NT – Nuchal translucency).	22
Térheselek véleménye az első illetve a második trimeszteri szűrésről	45
2. Kromoszóma-rendellenességek ultrahang jelei	
Simona Cicero, Kypros Nicolaides.	49
Ultrahangvizsgálat az első trimeszterben	49
Ultrahangvizsgálat a második trimeszterben	62
3. Kiszélesedett tarkóredő és normál karyotípus	
Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides	77
Kiszélesedett tarkóredőt mutató magzatok terhességeinek kimenetele	78
Kiszélesedett tarkóredővel társuló rendellenességek	80
A kiszélesedett tarkóredő pathophysiológiája	85
Terhesgondozás megvastagodott tarkóredő esetén	95
4. Többes terhesség	
Neil Sebire, Kypros Nicolaides	103
Prevalencia és epidemiológia.	104
A zigotitás és chorionicitás vizsgálata.	105
Chorionicitás és terhességi komplikációk	107
Többes terhességek és kromoszóma-rendellenességek kapcsolata.	114

Bevezetés

Langdon Down már 1866-ban leírta, hogy az általa megfigyelt 21-es triszómiában szenvedő betegek közös jellemzője a bőr csökkent rugalmassága, amely azt a látszatot kelti, mintha a bőrük a test méreteihez képest túl nagy lenne. Down azt is megfigyelte, hogy ezeknek a betegeknek az arcuk, és legfőképp az orruk lapos. Az 1990-es években kutatók felismerték, hogy a Down szindrómában szenvedő betegek bőrének ezen jellegzetes elváltozását ultrahanggal már a terhesség harmadik hónapjában fel lehet ismerni megvastagodott tarkórédő formájában. A terhesség 11–16⁺⁶ hetében elvégzett tarkórédő mérés és anyai életkor kombinálásával a 21 triszómiás terhességek 75%-a szűrhető ki 5%-os invazív beavatkozási arány mellett. Amennyiben a fenti adatokat a terhesség 11–13⁺⁶ hetében anyai szérumból történő szabad β -humán chorio-gonadotropin és PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) meghatározásával kombináljuk, a kromoszóma-rendellenességek szűrésének hatékonyságát 85-90%-ra emelhetjük. 2001-ben felismerésre került, hogy a 21-es triszómiás esetek 60–70%-ában a 11–13⁺⁶ hetes ultrahang során az orrcsont nem látható. A 11–13⁺⁶ hetes ultrahang során az orrcsont vizsgálata az anyai életkor, a és az anyai szérum biokémia alapján számított szűrés pontosságát 95% fölé emeli.

A 21-es triszómia rizikóbecslésében játszott szerepén túl, a megvastagodott tarkórédő ismerete lehetővé teszi számos egyéb kórkép és kromoszóma-rendellenesség felismerését. A kiszélesedett tarkórédő szoros kapcsolatban áll a szív és főerek major fejlődési rendellenességeivel, valamint számos egyéb genetikai szindrómával.

A 11–13⁺⁶ héten végzett ultrahangvizsgálatnak további előnyei is vannak: bizonyítékot szolgáltat arról, hogy a magzat él, lehetőség nyílik a terhességi kor pontos meghatározására, valamint lehetséges a súlyos magzati fejlődési rendellenességek és a többes terhességek korai felismerése. A koraterhességi ultrahang továbbiakban a placentáció biztos meghatározásban perdöntő jelentőségű, mivel ez a többes terhességek kimenetelének legfőbb meghatározója.

Mint minden, a klinikai rutinba bevezetésre kerülő új eljárás esetén, elengedhetetlen fontosságú, hogy a 11–13⁺⁶ hetes ultrahangvizsgálatot végző szakemberek megfelelő képzést kapjanak és eredményeik szigorú auditon essenek át. A Fetal Medicine Foundation saját képzési és tanúsítási eljárását

honosított meg, amely ezen vizsgálatok, nemzetközi viszonylatban is hasonlóan magas színvonalú kivitelezését teszi lehetővé. A "Jártassági Bizonyítvány a 11–13⁺⁶ hetes ultrahangban" tanúsítványt azon szonográfusok kapják, akik a vizsgálatokat megfelelően magas színvonalon tudják kivitelezni, valamint szükséges ismeretekkel rendelkeznek ezen vizsgálat által felismerhető állapotok diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről.

1

KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK FELISMERÉSE AZ ELSŐ TRIMESZTERBEN

Langdon Down 1866-ban beszámolt arról, hogy a később róla elnevezett betegségben szenvedő betegek bőre látszólag túl nagy a testük egyéb méreteihez képest, arcuk és orruk lapos, orruk kicsi. Az elmúlt évtizedben bekövetkezett fejlődésnek köszönhetően, ezen jellegzetességek ultrahanggal történő észlelése már a méhen belüli élet harmadik hónapjában lehetségessé vált.

A 21-es triszómiás magzatok közel 75%-ában látunk kiszélesedett tarkóredőt (NT = nuchal translucency), továbbá az orrcsont mintegy 60–70%-ban nem azonosítható (1. és 2. ábrák).

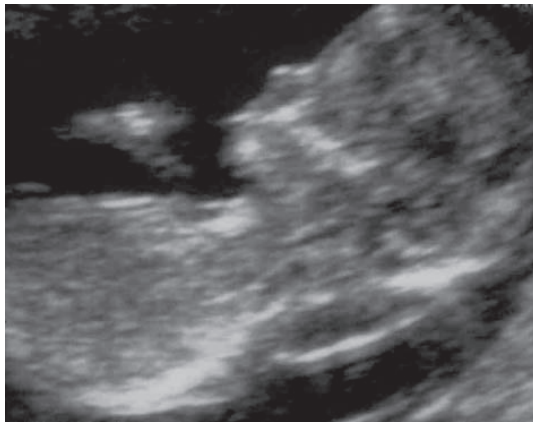
KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK DIAGNÓZISA

Nem invazív diagnózis

Az elmúlt 30 évben kiterjedt kutatások folytak olyan nem invazív prenatális diagnosztikai eljárás kifejlesztésére, amely az anyai vérben keringő magzati sejtek elkülönítésén és vizsgálatán alapul. Az anyai vérben keringő sejtek között a magzati eredetű magvas sejtek aránya $1:10^3$ – 10^7 . Különböző eljárásokkal, úgymint mágneses sejtszortírozás (MACS – magnetic activated cell sorting) illetve fluoreszcens sejtszortírozás (FACS – fluorescence activated cell sorting), a magzati sejtek arányát 1:10–100-ra



1. ábra: Magzat kiszélesedett tarkótáji folyadékgyülemmel. Fotó Dr. Eva Pajkrt engedélyével, University of Amsterdam.



2. ábra: 21 triszómiás magzat ultrahang képe a 12. terhességi héten. Jól megfigyelhető a kiszélesedett tarkóredő, valamint az orrcsont hiánya.

lehet dúsítani. Ezen eljárások során a magzati sejtek felszíni antigénjeihez mágneses (MACS) illetve fluoreszcens (FACS) ellenanyagokat kapcsolnak. Az így nyert dúsított mintákban azonban az anyai sejtartalom még mindig túl magas, ezért nem alkalmasak hagyományos cytogenetikai vizsgálatra.

Kromoszóma-specifikus DNS-próbákkal azonban fluoreszcens in-situ hibridizáció (FISH) alkalmazásával magzati triszómia valószínűsíthető, amennyiben a magzati sejtekkel dúsított anyai vérmintában látható sejtmagvak bizonyos hányadában három azonos kromoszóma jele detektálható.

Az anyai vérkeringésben fellelhető magzati sejtek vizsgálata a jelenlegi technológiával inkább az egyéni kockázatbecslésben játszhatna szerepet, mintsem kromoszóma-rendellenességek nem invazív prenatalis diagnosztikájában. A módszer érzékenysége a biokémiai szűrés pontosságához hasonlítható. A biokémiai szűréssel szemben, amely jellegénél fogva egyszerűen kivitelezhető és ezáltal alkalmas populációs szűrésre, az anyai keringésben fellelhető magzati sejtek vizsgálata igen munkaigényes és magasan képzett szaktudást igényel. Az, hogy a magzati sejteket milyen mértékben lehet az anyai vérben dúsítani, és a folyamatot hogyan lehet úgy automatizálni, hogy nagy számú minta rutinszerű kiértékelése lehetővé váljon, egyelőre további kutatás tárgya.

Az utóbbi időben a figyelem az anyai vérben szabadon keringő magzati DNS-re irányult, amelynek mennyiségét fiú magzatok esetében real-time kvantitatív PCR (polimeráz lánreakció) segítségével meg lehet határozni. A 21 triszómiás terhességek esetében az anyai vérben keringő szabad magzati DNS mennyiségét illetően az eredmények ellentmondásosak. Egyes munkacsoportok szerint ilyen esetekben megemelkedik a keringő szabad DNS mennyisége, míg más munkacsoportok nem tudtak szignifikáns eltérést kimutatni a genetikailag normál terhességekhez képest. További kutatást igényel annak vizsgálata, hogy a szabad magzati DNS milyen körülmények között válhat a Down kór szűrésében alkalmazható újabb anyai szérum-markerré.

Nem-invazív diagnózis

- Az anyai keringésben fellelhető magzati sejtek nagyobb valószínűséggel lesznek alkalmasak a kromoszómarendellenességek rizikóbecslésére, mint azok nem-invazív prenatális diagnosztikájára.
- A 21 triszómiás terhességekben keringő szabad magzati DNS koncentrációjára és annak jelentőségére vonatkozó információk ellentmondásosak.

Invazív diagnosztika

Amniocentézis

Eddig egyetlen kontrollált randomizált tanulmány vizsgálta az amniocentézist követő magzati veszteséget. Ebben a tanulmányban Tabor és munkatársai (Tabor és mtsai 1986.) 4,606 alacsony kockázati csoportba sorolható egészséges terhest (életkor 25–34 év) randomizáltak a terhesség 14–20. hete között. Az egyik csoportban amniocentézist végeztek, míg a másik csoportot ultrahanggal követték. A teljes magzati veszteség az amniocentézis csoportban 1%-kal volt magasabb, mint a másik csoportban. A tanulmány arról is beszámolt, hogy az amniocentézis csoportban nagyobb gyakorisággal fordult elő légzési diszstressz szindróma (RDS), valamint pneumónia.

Noha korai amniocentézis technikailag már a 10–14. hét között is kivitelezhető, randomizált tanulmányok eredményei arról számolnak be, hogy ilyen esetekben a magzati veszteség kb. 2%-kal, míg a dongaláb gyakorisága 1,6%-kal haladja meg az első trimeszteri chorionboholy mintavételt (CVS – chorionic villous sampling), illetve a második trimeszterben kivitelezett amniocentézist követően megfigyelt arányokat.

Chorionboholy mintavétel – Chorionic villous sampling (CVS)

Randomizált tanulmányok eredményei alapján az első trimeszterben végzett transzabdominális CVS után a vetélés kockázata nem magasabb, mint a második trimeszterben elvégzett amniocentézist követően. Transzcervikális boholymintavétel vetélési kockázatát illetően nem egységes a szakma véleménye.

Valószínű, hogy azokban a központokban, ahol nagy gyakorlattal végzik az ultrahang-vezérelt beavatkozásokat, ott az amniocentézis és a CVS vetélési kockázata megegyezik, függetlenül attól, hogy CVS esetén melyik mintavételi utat alkalmazzák.

Bizonyítható összefüggés áll fent a 10. terhességi hét előtt elvégzett CVS és a magzati végtaganomáliák, micrognathia valamint microglossia magasabb előfordulási gyakorisága között. Ezért elengedhetetlen, hogy CVS-t kizárólag a 11. terhességi hetet követően és csak megfelelően képzett személy végezzen.

Invazív vizsgálatok

- Magzati kromoszóma-rendellenességek diagnosztikája csak invazív vizsgálmódszerekkel lehetséges.
- Az első trimeszterben végzett CVS vetélési kockázata megegyezik a második trimeszterben végzett amniocentézis vetélési kockázatával.
- Amniocentézist a 15. terhességi hét előtt nem ajánlott végezni.
- CVS-t nem szabad a 11. terhességi hét előtt végezni.
- Invazív beavatkozást csak megfelelően képzett és megfelelő gyakorlattal rendelkező személy végezzen.

KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK SZŰRÉSE

A Down kór prenatális szűrése során a kiemelt pozitív esetek aránya (screen positive rate), az invazív vizsgálati arányszám

(invasive testing rate) valamint a fals pozitív arányszám gyakorlatilag felcserélhető fogalmak, mivel a kiszűrt terhesek többsége aláveti magát valamelyik invazív tesztnek is, ugyanakkor ezen magzatok túlnyomó többségének nincs major kromoszóma-rendellenessége.

A magasabb anyai életkor és a Down kór között megfigyelt szoros összefüggés vezetett az 1970-es években az anyai életkoron alapuló első szűrőmódszer bevezetéséhez. Az amniocentézis vetelési kockázata, valamint a beavatkozás költségvonzata miatt nyilvánvaló volt, hogy a prenatális diagnosztika ezen formáját nem lehet a teljes terhes populációnak megajánlani, következésképpen amniocentézist kezdetben csak a 40 év feletti terheseknek ajánlották. Ahogy az amniocentézis kezdett fokozatosan elterjedni, és tapasztalati alapon "biztonságosnak" bizonyult, a "kromoszóma-rendellenességre magas kockázatú" csoportot kibővítették, így az magába foglalta a minimum 35. életévüket betöltött terheseket. Ez az új csoport immár a terhesek 5%-át jelentette.

Szűrés tekintetében az elmúlt 30 évben két dogmatikus gyakorlat terjedt el. Az első gyakorlat főként azokban az országokban honosodott meg, ahol a mangán-finanszírozású egészségügyi ellátás dominál; itt megmaradt a 35 év vagy annak megfelelő rizikó, mint határérték. Mivel időközben a terhesek átlagéletkora a fejlett országokban folyamatosan emelkedett, a szűrt populáció a terhesek immár kb. 15%-t foglalja magába. A második gyakorlat azokban az országokban honos, ahol az állami egészségügy látja el a szűrési feladatokat. Itt megmaradtak annál az elvnel, amely szerint a terhesek legveszélyeztettebb 5%-ának ajánlanak invazív diagnosztikát. Ezen gyakorlat alapján az elmúlt 20 év során az életkori rizikó alapján számított életkorhatár 35-ről 38 évre emelkedett.

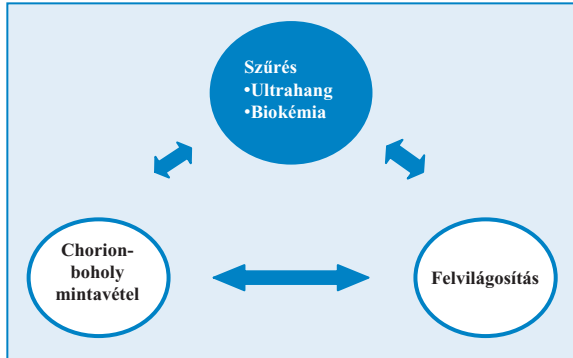
A 80-as évek végén egy új szűrőmódszer került bevezetésre, amely az anyai életkoron túl már bizonyos, az anyai keringésből

kimutatható fetó-placentáris anyagcseretermékek szérumszintjét is figyelembe veszi. A 21 triszómiás terhességek esetében az anyai szérumban az α -fetoprotein (AFP), nem konjugált ösztriol (uE_3), össz- és szabad humán choriogonadotropin (hCG), valamint Inhibin-A koncentrációinak medián értékei a normál és kóros terhességekben elegendő mértékben eltérnek egymástól ahhoz, hogy alkalmazásukkal kockázati csoportokat állítsunk fel. Az eltérések lehetővé teszik, hogy ezen szérumszintek különböző csoportosításával egy “magas kockázatú” csoportot azonosíthassunk. Az ezen az elven működő szűrő módszer hatékonyabb a csak anyai életkoron alapuló szűrésnél, és azonos invazív arány (kb. 5%) mellett képes a 21-es triszómiát hordozó magzatok mintegy 50–70%-át azonosítani.

Az 1990-es években bevezetésre került a terhesség 11–13⁺⁶ hetében végzett anyai életkoron és magzati tarkóredő mérésén alapuló szűrés. Ez a módszer alkalmas az ismert 5%-os invazív arány megtartása mellett az érintett magzatok kb. 75%-ának a felismerésére.

Rövid időn belül az anyai életkor, tarkóredő mérése és első trimeszteri anyai szérumbiokémia (szabad β -hCG és PAPP-A) kombinálásával az érintett magzatok 85–90%-a vált felismerhetővé. További technológiai fejlesztések lehetővé tették, hogy egy költséghatékony módszerrel, a vérvételtől számítva 30 percen belül meghatározásra kerüljenek az anyai vérben mérhető szérumbiokémiai paraméterek, és ezáltal bevezetésre kerülhessen az “egy-lépcsős rizikómeghatározás” az OSCAR (One-Stop Clinics for Assessment of Risk) (3. ábra).

2001-ben felismerték, hogy 21-es triszómiát hordozó magzatok 60–70%-ában a 11–13⁺⁶ hetes ultrahangvizsgálat során nem lehet az orrcsontot azonosítani. Előzetes adatok arra engednek következtetni, hogy ezen adatnak a szűrőprogramba történő



3. ábra: Magzati kromoszóma-rendellenességek kockázatbecslése a terhesség 11–13⁺⁶ hetében lehetséges egy ülésben, ha figyelembe vesszük az anyai életkort, az ultrahangvizsgálat során a magzati tarkóredő vastagságát és az orrcsont jelenlétét, valamint meghatározzuk az anyai sérumból a szabad β -hCG és PAPP-A értékeit. A rizikóbecslést és megfelelő felvilágosítást követően a terhes maga döntheti el, hogy kíván-e kromoszómavizsgálatot. Amennyiben igen, a karyotipizáláshoz szükséges chorionboholy-mintavételt ugyanezen látogatás során el lehet végezni.

bevonásával az első trimeszteri ultrahang és anyai biokémia kombinációjának szűrési pontosságát 95% fölé lehet emelni (1. táblázat).

KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK EGYÉNI KOCKÁZAT-SZÁMÍTÁSA

Minden terhességben fennáll annak a lehetősége, hogy a magzat kromoszóma-rendellenességet hordoz. Az egyéni kockázat kiszámításához meg kell határoznunk a terhesség háttérkockázati tényezőit (*a priori rizikó*), amely az anyai életkor és terhességi kor függvénye, majd ezt a háttér kockázatot szorozzuk a terhesség során elvégzett újabb szűrővizsgálatok eredményei alapján számított valószínűségi arányokkal (*likelihood ratios*).

Egy bizonyos ultrahang marker vagy biokémiai eredmény valószínűségi hányadosa egyenlő az adott markert mutató, kromoszómaeltérést hordozó és az ugyanazon markert mutató, de kromoszómaeltérést nem hordozó magzatok százalékos arányának hányadosával.

1. táblázat: A Down kór szűrésére alkalmazott különböző módszerek felismerési arányai (DR=detection rate) 5%-os fals pozitív arány mellett. Prenatális szűrés során a szűrt pozitív arány (screen positive rate), az invazív vizsgálati arányszám (invasive testing rate), valamint a fals pozitív arányszám, gyakorlatilag felcserélhető fogalmak, mivel a kiemelt terhesek többsége aláveti magát egy invazív tesztnek is, ugyanakkor ezen magzatok túlnyomó többségének nincs major kromoszóma-rendellenessége.

Szűrés módszere	DR (%)
Anyai életkor (AÉ)	30
AÉ és anyai szérumbiokémia a 15–18. héten	50–70
AÉ és magzati tarkóeredő a 11–13 ⁺⁶ héten	70–80
AÉ, magzati tarkóeredő és anyai szérumbiokémia szabad β -hCG és PAPP-A a 11–13 ⁺⁶ héten	85–90
AÉ, magzati tarkóeredő és magzati orrcsont a 11–13 ⁺⁶ héten	90
AÉ, magzati tarkóeredő, magzati orrcsont és anyai szérumbiokémia szabad β -hCG és PAPP-A a 11–13 ⁺⁶ héten	95

hCG: humán choriogonadotropin, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein-A

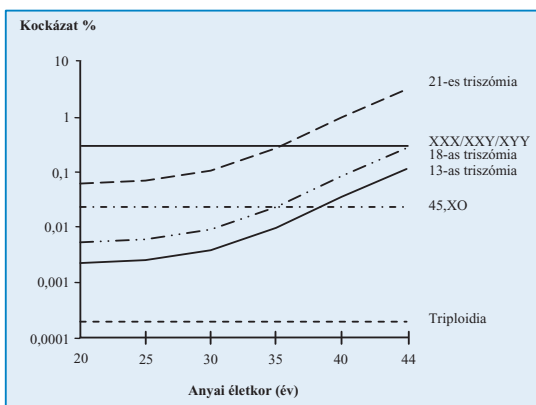
Egy-egy újabb teszt elvégzését követően annak valószínűségi hányadosával módosítjuk az ismert háttér vagy *a priori* kockázatot. Az így számított új kockázat válik a következő szűrővizsgálat számára az új háttér avagy *a priori* kockázattá. (Snijders és Nicolaidis 1996). Ez a szekvenciális szűrés feltételezi, hogy a különböző tesztek egymástól függetlenek. Amennyiben a tesztek egymástól nem függetlenek, úgy a kockázatszámításhoz bonyolultabb, többváltozós statisztikai elemzést is magába foglaló eljárást kell alkalmazni. Az OSCAR eljárás bevezetésével a szekvenciális szűrés a terhesség 12. hete körül egy ülésben kivitelezhetővé vált (3. ábra).

Anyai életkor és korábbi terhességek száma

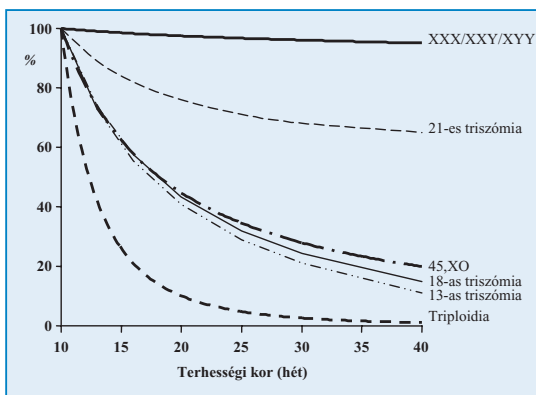
Számos kromoszóma-rendellenesség előfordulási kockázata az anyai életkorral arányosan emelkedik. (4. ábra), ugyanakkor

mivel az érintett magzatok nagyobb gyakorisággal halnak el in utero, a kockázat a terhességi korról arányosan csökken (5. ábra).

A Down kór anyai életkor függő születéskori kockázatára vonatkozó korábbi adatok a prenatális diagnosztika korszaka előtt végzett tanulmányok eredményein alapultak. (Hecht és Hook



4. ábra: Kromoszóma-rendellenességek előfordulási kockázata az anyai életkor függvényében.



5. ábra: Kromoszóma-rendellenességek előfordulási kockázata a terhességi kor függvényében. A vonalak a 10. terhességi héten megfigyelt relatív kockázatot ábrázolják.

1994). Az elmúlt 15 évben a terhesség különböző szakaszaiban bevezetésre került anyai biokémia illetve ultrahang-vizsgálatokon nyugvó szűrővizsgálatok szükségessé tették, hogy meghatározzuk az egyes kromoszóma-rendellenességek anyai életkor- és terhességi korfüggő kockázatát. (Snijders és mtsai 1995, 1999). Ezek a becslések az azonos korú nők Down kóros magzatainak szüléskor, valamint a második trimeszteri amniocentézis és első trimeszteri CVS során észlelt gyakoriságának összehasonlításával készültek.

21-es triszómia esetén a magzatoknak kb. 30%-a méhen belül elhal a terhesség 12. hete (a tarkóredő szűrési ideje) és a 40. terhességi hét között. Ugyanez az arány a 16. heti biokémiai szűrés (2. trimeszteri biokémia) és terminus között kb. 20%.

Hasonló módszer alkalmazásával történt más kromoszóma-rendellenességek korszpecifikus kockázatának meghatározása is. A 18-as és 13-as triszómiák esetén is igaz az a megállapítás, hogy a rendellenességek előfordulási gyakorisága az anyai életkor növekedésével arányosan emelkedik, ugyanakkor a terhességi kor növekedésével arányosan csökken. Mindkét esetben a vetélés kockázata a 12. hét és a terminus között kb. 80% (2. táblázat). Turner szindróma esetében általában az apai X kromoszóma elvesztése figyelhető meg, így ilyenkor, ellentétben triszómiákkal, a 45,X kromoszóma-állományú embriók gyakorisága független az anyai életkortól. A 12. héten a prevalencia 1:1500, míg a 20. héten 1:3000, a 40. héten 1:4000. A nemi kromoszómák egyéb rendellenességei esetében (úgy mint 47,XXX, 47,XXY és 47,XYY) nincs szignifikáns korreláció az anyai életkor és az előfordulási gyakoriságok között. Ezekben a terhességekben a magzatok intrauterin halálózása nem gyakoribb, mint az egészséges terhességekben, így a terhességi kor előrehaladtával teljes prevalenciájuk (kb. 1:500) sem csökken. Polyploidia a felismerésre került terhességek kb. 2%-ában észlelhető, de

nagyon magas mortalitása miatt rendkívül ritkán lehet megfigyelni élvészülések során. Prevalenciája a 12. terhességi héten 1:2000, a 20. héten 1:250 000.

A kromoszóma-rendellenességek anyai életkor és terhességi kor függő kockázata

- A triszómiák kockázata az anyai életkorral arányosan növekszik.
- A Turner szindróma, valamint a triploidia kockázata nem változik az anyai életkorral.
- Minél fiatalabb egy terhesség, annál nagyobb a kromoszóma-rendellenességek kockázata.
- A 21-es triszómia esetén a terhesség 12. hete (a tarkóredő szűrés ideje) és a 40. terhességi hét között a magzati veszteség aránya kb. 30%, míg ez az arány a 16. heti biokémiai szűrés (2. trimeszteri biokémia) és terminus között kb. 20%.
- 18-as és 13-as triszómia, valamint Turner szindróma esetén a 12. hét és terminus között a magzati veszteség kb. 80%.

Kromoszóma-rendellenesség korábbi terhességben

Ha egy korábbi terhesség már kromoszóma-rendellenességgel szövődött, akkor a következő terhességek során a magzati kromoszóma-anómália előfordulási gyakorisága meghaladja a pusztán az anyai életkor alapján várt arányt. A 21-es triszómiával szövődött terhességet követő újabb terhességben a rendellenesség ismétlődési kockázata a szűrővizsgálat idején 0,75%-kal haladja meg az anyai életkor és terhességi kor alapján számított kockázat mértékét. A fentiek alapján annak a 35 éves asszonynak, akinek már volt egy 21-es triszómiával szövődött terhessége az újabb terhessége 12. hetében a számított kockázata megemelkedik 1:249-ről (0,4%) 1:87-re (1,15%), ugyanígy egy 25 éves asszony esetében 1:946-ról (0,106%) 1:117-re (0,856%).

2. táblázat: 21-es, 18-as és 13-as triszómiák becsült kockázata (1/táblázati adat formában megadva) az anyai életkor és terhességi kor függvényében.

Anyai életkor (év)	21-es triszómia Terhességi kor (hét)				18-as triszómia Terhességi kor (hét)				13-as triszómia Terhességi kor (hét)			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

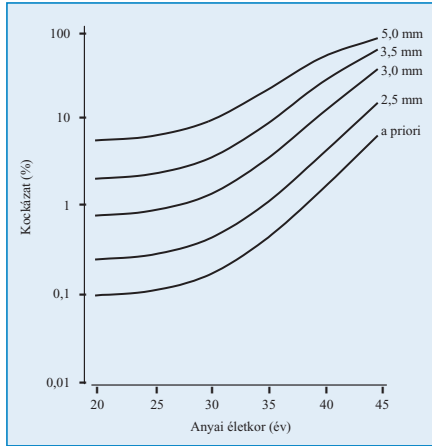
A megemelkedett kockázat háttérben feltételezhetően az áll, hogy az érintett párok egy kis hányadában (kevesebb, mint 5%-ában) szülői mozaicizmus vagy olyan egyéb genetikai tényező igazolható, amely a felező osztódás normál menetét kórosan befolyásolja. Ebben a csoportban a kromoszóma-rendellenesség ismétlődésének kockázata jelentősen megemelkedik. A párok túlnyomó többségében (több, mint 95%-ában) a kockázat nem változik. A rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján az ismétlődés kockázata kromoszómához kötött, így az esetek többségében feltételezhetően szülői mozaicizmus áll a háttérben.

Kromoszómarendellenesség ismétlődési kockázata

- Ha egy korábbi terhesség már triszómiával szövődött, akkor a következő terhességek során az ismétlődés kockázata 0,75%-kal meghaladja a pusztán anyai életkor alapján várt háttérkockázat mértékét.
- Az ismétlődés kromoszóma specifikus.

Magzati tarkóredő

A magzati tarkóredő (NT) vastagsága a terhességi korról (CRL hosszal) arányosan növekszik. Minden adott CRL hossz mellett mért tarkóredő vastagság egy bizonyos valószínűségi hányadost jelent, amelyet az anyai életkorból és terhességi korból számított *a priori* kockázat mértékével megszorozva megkapjuk az új, számított kockázat mértékét. Minél nagyobb a tarkóredő (NT) vastagsága, annál nagyobb a valószínűségi hányados (*likelihood ratio*), így annál nagyobb lesz az NT mérés alapján számított új kockázat mértéke. Értelemszerűen, minél kisebb az NT értéke, annál kisebb lesz az általa számítható valószínűségi hányados, amely az új, számított kockázat csökkenését eredményezi (6. ábra).



6. ábra. A 21-es triszómia anyai életkorból számított (a priori) kockázata a 12. terhességi héten, és az NT mérés értékének hatása a kockázatra.

Az orrcsont és egyéb ultrahang markerek az első trimeszterben

A 21-es triszómiát hordozó magzatok 60–70%-ában a terhesség 11–13⁺⁶ hetében a magzati orrcsont nem mutatható ki ultrahangvizsgálat során, míg normál karyotípusú magzatokban ez az arány mindössze 2%. Ugyanígy a 21 triszómiás magzatok mintegy 80%-ában lehet a ductus venosusban kóros áramlási sajátosságokat megfigyelni, az egészséges magzatoknak azonban csak mintegy 5%-ában.

Hasonlóképpen, további ultrahang markerek (exomphalos, megacystis vagy szinguláris köldökartéria) prevalenciája magasabb bizonyos kromoszóma-rendellenességek esetén, mint a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatokban. Minden egyes ilyen ultrahang markerre számítható egy meghatározott valószínűségi hányados, amellyel az *a priori* kockázatot megszorozva, megkapjuk az aktuális kockázatot.

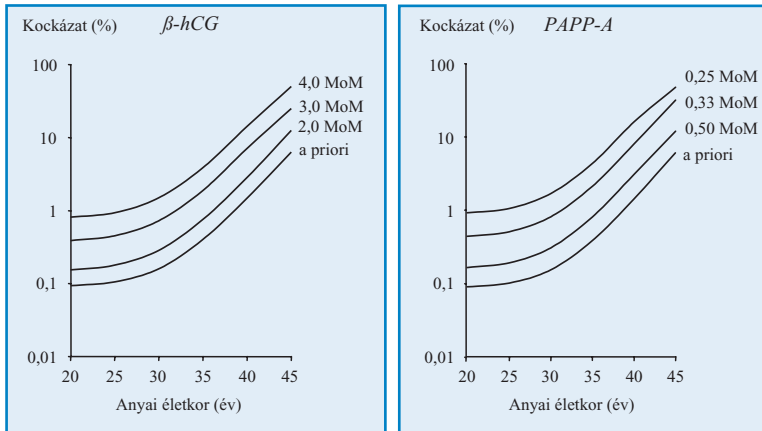
Anyai szérumbiokémia az első trimeszterben

Az anyai vér szabad β -hCG szintje élettani terhesség folyamán csökken. A 21 triszómiás terhességekben azonban az anyai vér szabad β -hCG szintje megemelkedik. Élettani terhességekben az anyai vér PAPP-A szintje a terhességi korrallal emelkedik, míg a 21 triszómiás terhességekben ennek szintje alacsonyabb. Minden terhességi korban a szabad β -hCG és PAPP-A szintek alapján meghatározható egy valószínűségi hányados. Ennek a hányadosnak és a háttérkockázatnak (*a priori*) a szorzata adja meg az új, korrigált kockázat mértékét. Minél magasabb a β -hCG és minél alacsonyabb a PAPP-A szintje, annál magasabb a 21-es triszómia kockázata (7. ábra).

TARKÓREDŐ MÉRÉSE (NT)

Cystikus hygroma, tarkóödéma és tarkóredő vastagság (NT)

A terhesség második és harmadik trimeszterében a magzat tarkóján megfigyelhető kóros mennyiségű folyadékgyülemet



7. ábra: A Down szindróma anyai életkor alapján számított kockázata (háttérkockázat) a terhesség 12. hetében és ennek változása az anyai szérumbiokémia β -hCG (bal oldal), valamint a PAPP-A szintek függvényében.

nyaki cystikus hygromának illetve tarkóödémának nevezzük. A cystikus hygromák mintegy 75%-ának háttérében valamilyen kromoszóma-rendellenesség fedezhető fel és az esetek 95%-ában ez a rendellenesség Turner szindróma. A tarkóödéma etiológiája sokrétű. A háttérében az esetek egyharmadában kromoszóma-rendellenesség áll, és ezen esetek 75%-ában 21-es illetve 18-as triszómiát találunk. Ugyancsak jól megfigyelhető összefüggés áll fent a tarkóödéma és egyes cardiovascularis, ill. pulmonális anomáliák, skeletális dysplasiák, congenitalis fertőzések valamint metabolikus és haematológiai rendellenességek között. Ezért a kiszélesedett tarkóredőt mutató normál karyotípusú magzatok prognózisa szintén rossz.

Az angolszász irodalomban az első trimeszterben a nyaki translucencia (áttetszőség) NT (tarkóredő) kifejezés használatos függetlenül attól, hogy az szeptált-e vagy sem, illetve, hogy csak a tarkó területére korlátozódik vagy a teljes testet körbeveszi. A második trimeszterben a tarkóredő az esetek többségében felszívódik, néhány esetben azonban átalakul nyaki ödémává vagy cystikus hygromává, esetenként generalizált hydropsszal társulva vagy anélkül. Az elváltozás ultrahang sajátosságai alapján sem a kromoszóma-rendellenességek incidenciája, sem a prognózis nem ítélni meg.

A kiszélesedett tarkóredő nem csupán Down kórral, Turner szindrómával és egyéb kromoszóma-rendellenességekkel hozható összefüggésbe, hanem egy sor magzati malformációval és genetikai szindrómával is. Ezen rendellenességek incidenciája inkább a tarkóredő vastagságától, mint annak morfológiai megjelenési formájától függ. Ennek értelmében a tarkóredő vastagságának mérését lehet standardizálni és ezáltal auditálni, míg annak szubjektív alaki megjelenését nem.

Tarkóredő – definíció

- Az első trimeszterben a magzati tarkó régiójában megfigyelhető subcutan folyadékgyülem ultrahangképét nuchalis translucenciának (nyaki áttetszőség), továbbiakban magyarul tarkóredőnek nevezzük.
- A tarkóredő kifejezés használatos, amely nem tükrözi a képlet szeptálságát, illetve hogy a folyadékgyülem az egész magzatot körbeöleli-e vagy sem.
- A kromoszóma-rendellenességek és egyéb eltérések incidenciája a folyadékgyülem vastagságával, és nem annak megjelenésével mutat szoros összefüggést.
- A második trimeszterben a tarkóredő általában felszívódik, esetenként átalakul vagy nyaki ödémává vagy cystikus hygromává, amely utóbbihoz generalizált hydrops társulhat.

A tarkóredő mérése

A tarkóredő megbízható méréséhez elengedhetetlen a célirányos képzés és a standardizált vizsgálati módszer szigorú betartása, mert csak így biztosítható a különböző vizsgálók között az eredmények egységessége és összehasonlíthatósága.

Terhességi kor és fejtető-far távolság (CRL)

A magzati tarkóredő mérésének optimális ideje a terhesség 11. hetétől a 13. hét +6. napig terjedő időszak. A legkisebb magzati fejtető-far távolság 45 mm, míg a legnagyobb 84 mm lehet.

Két magyarázata van annak, hogy a 11. hét a legkorábbi idő, amikor a tarkóredő mérés javasolt. Egyrészt egy szűrővizsgálatnak csak akkor van értelme, ha pozitív szűrési eredmény esetén rendelkezésre áll egy diagnosztikus teszt, márpedig tudjuk, hogy a 11. hétnél korábban elvégzett CVS emeli a végtag-amputációk gyakoriságát. Másrészt, számos major

magzati anomália is felismerhető, ha a terhességi kor legalább 11 hét. Például az acrania és az anencephalia diagnózisa nem állítható fel biztonsággal a 11. terhességi hét előtt, mert a koponya csontosodása ennél korábban még nem ítéhető meg. A négyüregű szív és a fő verőerek vizsgálata csak a 10. hét után lehetséges. A 8–10. hetek között minden magzatban megfigyelhető a középbél élettani herniációja, ami a köldökzsinór eredésénél elhelyezkedő hyperechogén terimeként ábrázolódik. Ebben a terhességi korban tehát az exomphalos diagnózisa vagy kizárása sem végezhető el biztonsággal. A 10. héten csak a magzatok felében ábrázolható a húgyhólyag, míg a 11. héten ugyanez már 80%-ban, a 12. héten pedig csaknem 100%-ban lehetséges.

A tarkóredő mérésének felső határa 13 hét és 6 nap, és ennek a korlátnak szintén számos magyarázata van. Egyfelől a beteg magzatot hordozó terhesek számára ezáltal lehetővé válik a terhesség első trimeszterben történő befejezése, a nagyobb fizikai és lélektani megterhelést jelentő második trimeszter helyett. Másfelől, a kóros folyadékgyülem gyakorisága az aneuploid magzatokban kisebb a 14–18. terhességi hetek között, mint a 14. hetet megelőzően. További magyarázat, hogy a tarkóredő sikeresen mérhető a 10–13. hetek között az esetek 98–100%-ában, a 14. héttől viszont már csak 90%-ban, mert ebben korban a magzatok egyre nagyobb hányada helyezkedik el függőlegesen az anyaméhben, ami korlátozza a megfelelő síkban történő mérés kivitelezését.

Kép és mérés

A magzati tarkóredő mérésére során használt ultrahangkészülék legyen alkalmas jó minőségű, nagy felbontású képalkotásra, rendelkezzen video-loop (kép-visszapörgetési) funkcióval, és legyen alkalmas felnagyított képen tizedmilliméter pontosságú

mérésre a kaliperek (mérőkeresztek) megfelelő helyezésével. A magzati tarkóredő az esetek kb. 95%-ában sikeresen megmérhető hasi fejjel; a maradék 5%-ban hüvelyi ultrahangvizsgálat szükséges. A hasi és hüvelyi ultrahangvizsgálatok eredményei hasonlóak.

A tarkóredő mérésére használt képbeállítás csak a magzati fejet és a mellkas felső részét ábrázolja (8a. ábra). A nagyítás a lehető legnagyobb mértékű legyen, legalább akkora, hogy a kaliperek legkisebb elmozdulása legfeljebb 0.1 mm változást jelentsen. A nagyítás akár a kép kimerevítését megelőzően, akár azt követően történik – fontos, hogy a gain (képerősítés) mértékét csökkentjük. Ez segít elkerülni, hogy a tarkóredő nagyságát kisebbnek mérjük, mivel a határoló vonalak szélén jelentkező (magas képerősítésből származó) fátyolos zóna vastagságát csökkenti.

A magzati CRL méréshez hasonlatosan, tökéletes median-sagittális képen, nyugalmi testhelyzetű magzaton végezzük el a tarkóredő mérését. Hátrafesztett nyaki helyzetben akár 0,6 mm-rel nagyobb, míg erősen a mellkasra hajtott fej esetén a valóságosnál akár 0,4 mm-rel kisebb értékeket mérhetünk.

Nagy körültekintéssel kell elkülöníteni a magzat bőrét és az amniont, ugyanis ebben a terhességi korban mindkét képlet vékony membránként ábrázolódik (8a. ábra). Ez lehetővé válik, ha várakozunk a spontán magzati mozgásra, amikor a magzat elemelkedik az amnionról. Hasonló hatást érhetünk el, ha megkérjük a terhest, hogy köhintsen vagy szabad kezünkkel finoman megpogtatjuk a terhes hasát.

A tarkóredő vastagságának meghatározásához a magzat bőre és a nyaki gerincet határoló lágyrész között elhelyezkedő subcutan folyadékgyülem legnagyobb vastagságát mérjük a median-sagittális síkban (8a. ábra). A kalipereket úgy kell elhelyezni, hogy azok egymás felé tekintő határoló felszínei a tarkóredőt

határoló képletek felszíneivel egybeessenek – ezáltal alig láthatók legyenek-, és ne szabadon ússzanak a tarkótáji folyadékgyülem-ben. A vizsgálat során több mérés végzendő, amelyek közül a technikailag tökéletes, legnagyobb értéket mutató mérést kell a kockázatszámításhoz alapul venni.

Az esetek mintegy 5–10%-ában a köldökzsínór a magzat nyaka körül látható, ami tévesen nagy tarkóredő vastagságot eredményezhet. Ilyen esetekben a köldökzsínór alatt és felett elvégzett mérések eltérő értékeket mutatnak, ezért a kockázatszámoláshoz ezen értékek átlagát vesszük számítási alapul (8f. ábra).

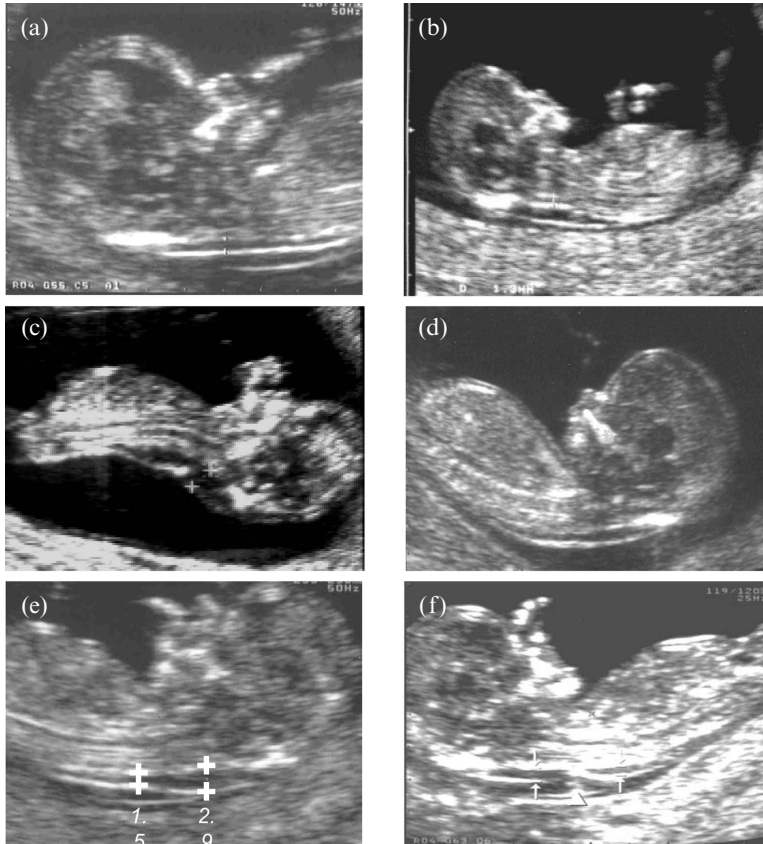
A tarkóredő vastagságát nem befolyásolja szignifikánsan az etnikai hovatartozás, a korábbi terhességek vagy szülések száma, a dohányzás, a diabetes, a fogamzás módja (valamilyen asszisztált reprodukciós technika alkalmazásával), hüvelyi vérzés koraterhességben, illetve a magzat neme.

A tarkóredő mérése során az intra és interobserver különbségek az esetek 95%-ában 0,5 mm-nél kisebbek.

A normálistól eltérő mérések

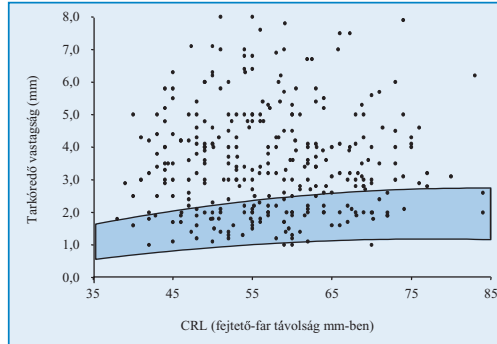
A tarkóredő a fejtető-far (CRL) hosszal arányosan változik, ezért annak eldöntésében, hogy egy adott NT érték nagyobb-e, elengedhetetlen a terhességi kor figyelembe vétele. Egy 96,127 terhesség adatait feldolgozó tanulmány szerint a tarkóredő 45 mm-es CRL-hez tartozó középértéke 1,2 mm, a 95-ös percenti 2,1 mm, ugyanakkor a 84 mm-es CRL-hez tartozó hasonló határértékek 1,9 mm és 2,7 mm. (Snijders és mtsai 1998).

Kromoszóma-rendellenességek szűrése során a terhes egyéni kockázatának kiszámításához az anyai életkorból és a terhességi

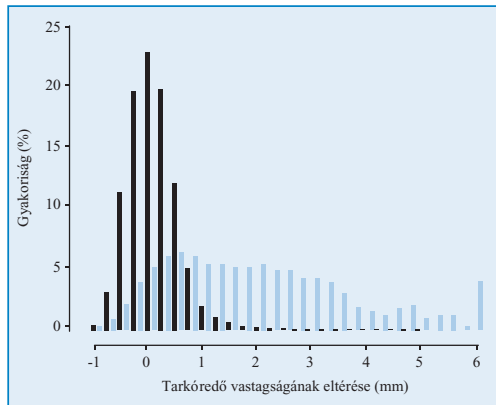


8.ábra: 12 hetes magzat ultrahangképe. Mind a hat képen megfelelő sagittális metszetet láthatunk. Az (a) kép alkalmas a tarkóredő mérésére, mert csak a magzati fej és mellkas felső része látható, valamint a vékony nyaki membrán az amniótól jól elkülönülve ábrázolódik. A (b) képen a nagyítás mértéke túl kicsi a tarkóredő pontos méréséhez. A (c) képen a magzat nyaka túlságosan hátrafesztett, míg a (d) képen túlságosan előrehajított helyzetben van. Az (e) képen a tarkóredő maximális értékét kell mérni. Az (f) képen a köldökzsinór látható a magzat nyaka körül. Ilyen esetben a köldökzsinór fölött és alatt végzett két mérés átlagát vesszük alapul kockázatszámoláshoz.

korból levezethető alap (*a priori*) kockázatot megszorzunk egy valószínűségi hányadossal, amely az adott magzathoz mért tarkóredő vastagságának az adott CRL-hez tartozó NT középértéktől való eltéréstől függ (delta eltérés mm-ben) (9–11. ábrák).

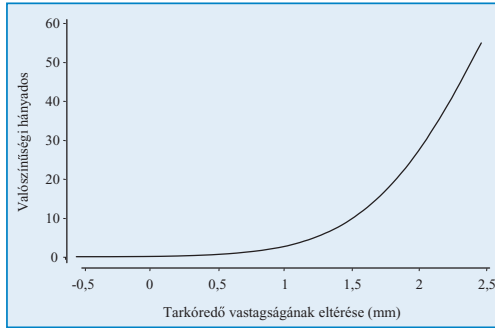


9. ábra: 21-triszómiás magzatok tarkórédő vastagságának eloszlása 326 eset mérése alapján az adott CRL-hez tartozó normál értékekhez viszonyítva (95-ös és 5-ös percentiek).



10. ábra: A tarkórédő vastagság adott CRL-re vonatkozó normál medián értéktől való eltérésének eloszlása normál terhességekben (fekete oszlopok) és 326 Down kóros magzatban (szürke oszlopok)

Az anyai szérumban markerekkel történő biokémiai szűrés során az egyes markerek szintjének terhességi kortól függő változását más módszerrel értékelik. Az eljárás során a mért koncentráció az azonos korú élettani terhességek középértékének többszöröseként (MoM – Multiple of Median) kerül megadásra. Valójában a 21-es triszómiás és élettani terhességek szérumban paramétereinek



11. ábra: 21-es triszómia valószínűségi hányadosai az adott CRL-hez tartozó tarkórédő vastagság középértéktől való eltérés függvényében.

$\log_{10}(\text{NT MoM})$ Gauss eloszlása kerül meghatározásra, majd egy adott MoM értékhez tartozó eloszlások magasságával (ami megfelel a 21-es triszómia valószínűségi hányadosának) módosítjuk az anyai életkorból levezethető háttér (*a priori*) kockázatot, és így kapjuk meg az aktuális egyéni kockázatot.

Amennyiben az NT-n alapuló szűrésre a Delta módszert alkalmazzuk, úgy pontos, egyénre szabott kockázatok számíthatók (Spencer és mtsai 2003). Ezzel ellentétben a MoM módszer utólagos elemzése bebizonyította, hogy erre a MoM módszer alkalmazatlan, mert a módszer kidolgozásához felhasznált három alaphipotézis közül egyik sem érvényes. Először, a normál populációban sem az NT MoM értékek, sem a $\log_{10}(\text{NT MoM})$ eloszlások nem mutatnak Gauss eloszlást. Másodszor, a standard deviációk (SD) nem maradnak állandóak a terhesség folyamán, harmadszor; a 21 triszómiás terhességek MoM középértéke a normál terhességek mediánjának nem egy állandó része. Ezért a MoM módszer alkalmazása az egyéni kockázatot jelentősen túlbecsüli a 11. terhességi héten, míg a 13. terhességi héten jelentősen alábecsüli.

Tarkóredő mérése

- A terhességi kor a 11. hét és 13. hét 6 nap között, a CRL 45 és 84 mm között legyen.
- A tarkóredő vastagságát median-sagittalis metszetben, a magzat neutrális helyzetében kell megmérni.
- A tarkóredő mérésére használt kép nagyítása olyan mértékű legyen, melyen csak a magzati fej és mellkas láthatók. A nagyítás mértéke a lehető legnagyobb legyen, így a kaliperek legkisebb elmozdulása 0,1 mm-nek felel meg.
- A bőr alatti laza kötőszövetnek a legnagyobb vastagságát kell mérni a bőr és a nyaki gerinc feletti lágyrészek között. Elengedhetetlen a magzati bőr és az amnion biztonságos elkülönítése.
- A kalipereket a tarkóredőt határoló vonalak felszínére kell tenni oly módon, a kaliperek vízszintes vonala alig legyen látható, mert azok egymás felé tekintő felszí szinte egybeolvadnak a határoló vonalakkal, és nem a folyadékban vannak.
- A vizsgálat során egynél több mérést kell végezni, majd a technikailag tökéletes mérések közül a legnagyobb értéket kell a tarkóredő vastagságának venni.

A tarkóredő mérésének tréningje és minőségbiztosítása

A jó klinikai gyakorlatnak alapfeltétele a szonográfusok megfelelő képzése és a standard vizsgálati protokoll szigorú betartása. Ezen túlmenően a szűrőprogram sikere feltételezi egy, az eredményeket és a képek minőségét auditáló rendszer meglétét.

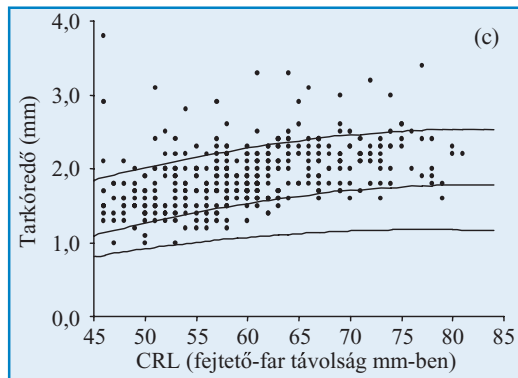
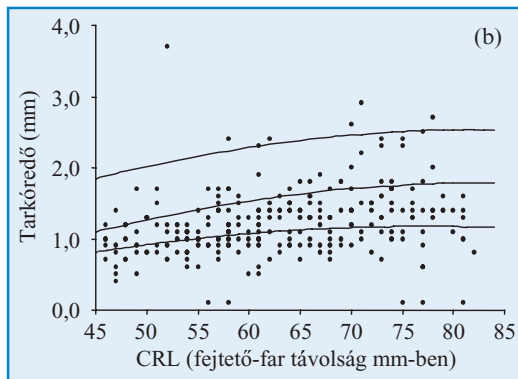
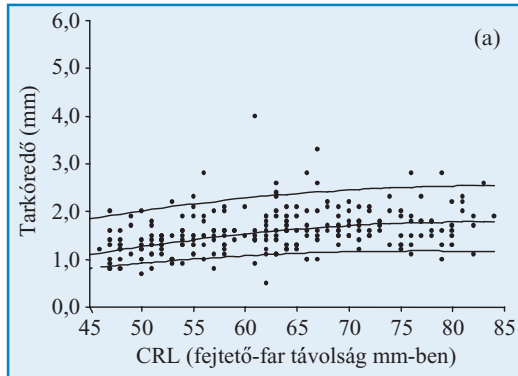
Minden szonográfusnak, aki magzati ultrahangvizsgálatot végez tudnia kell megbízhatóan mérni a magzati CRL-t és megfelelő sagittalis síkban ábrázolni a magzati gerincet. Mindazok, akik képesek erre, néhány óra gyakorlással a tarkóredő mérésének helyes technikáját is elsajátíthatják. Ugyanakkor a tarkóredő mérésének készsége gyakorlással tovább javítható. Jó eredmények várhatóak legalább 80 hasi illetve 100 hüvelyi ultrahangvizsgálat során elvégzett tarkóredő mérést követően.

Számos tanulmány igazolta, hogy a mérések és a képek rendszeres auditálása szükséges minden centrum munkájának minőségi ellenőrzéséhez, és ez lehetőséget ad azon szonográfusok azonosítására, akiknek az eredményei eltérnek az átlagtól. A vizsgálati eredmények szórása (inter-examination variation) a kezdeti tanulási időszakot és a szonográfusok egyéni teljesítményének visszajelzését követően jelentősen csökken.

A Fetal Medicine Foundation (FMF – Fetal Medicine Alapítvány) egy Angliában bejegyzett alapítvány, amely kidolgozta a tarkóredő mérésén alapuló szűrés klinikai bevezetését, és az eljárás minőség-ellenőrzését. A képzés egy elméleti kurzusból, a tarkóredő mérésének gyakorlati képzéséből, valamint a méréseket igazoló napló készítéséből áll. Ezeket a képeket az alábbi kritériumok szerint értékelik: megfelelő-e a nagyítás mértéke, valamint az ábrázolt sagittális sík, a fej neutrális helyzetben van-e, az amnion elkülönül-e a magzati bőrtől, valamint a kaliperek megfelelő helyen vannak-e. A folyamatos minőség-ellenőrzés a tanúsított operátorok NT méréseinek szórása és a benyújtott mintaképek értékelése révén valósul meg.

A tarkóredő mérés oktatása és minőség-ellenőrzése

- A jó klinikai gyakorlat (GCP – Good Clinical Practice) alapfeltétele a szonográfusok megfelelő képzése, valamint az NT mérés standard módszerének szigorú betartása.
- A szűrőprogram sikeres meghonosításának feltétele a rendszeres audit és a mérésre használt fotódokumentáció folyamatos ellenőrzése.
- A képzés egy elméleti kurzusból, az NT mérésre alkalmas beállítások gyakorlati oktatásából, valamint mintaképek benyújtásából áll.
- A folyamatos minőség-ellenőrzés alapja az NT mérések eloszlásának, valamint a szűrésben részt vevő szonográfusok által készített fotódokumentációból származó mintáknak az ellenőrzése.



12. ábra: A magzati NT vastagság eloszlása. Az (a) ábra a helyes eloszlást mutatja, a (b) ábrán alulbecsült méréseket láthatunk, míg a (c) ábrán túlbecsült mérések láthatók.

NT vastagság és a kromoszóma-rendellenességek kockázata

Egy 1992-ben megjelent tanulmány beszámolt arról, hogy a karyotipizálás céljából végzett CVS (chorionboholy mintavétel) előtt végzett NT mérések során a kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok jelentős hányadában nagyobb NT értékeket mértek (Nicolaidis és mtsai 1992).

Az 1990-es évek elején a fenti megfigyelést számos tanulmány megerősítette. A 17 tanulmány összesen 1690 esetében, amelyben a tarkóredő kiszélesedett volt, a kromoszóma-rendellenességek előfordulási gyakorisága 29%-nak bizonyult (Nicolaidis 2004). Ugyanakkor a kromoszóma-rendellenességek incidenciája meglehetősen széles határok között mozgott, (11% és 88% között), aminek oka egyrészt a vizsgált populációk eltérő anyai életkor eloszlása, és a kóros NT határérték (2 mm és 10 mm között) definíciójának különbözősége.

Az 1990-es évek közepén végzett tanulmányok három fontos tényrt tártak fel: elsőként azt, hogy élettani terhességekben az NT vastagsága a terhességi korrall arányosan növekszik; másodikként azt, hogy 21-es triszómia és más major kromoszóma-rendellenességek esetén az NT vastagabb; és harmadikként azt, hogy a triszómiák kockázata kiszámítható, ha az anyai életkorból és terhességi korból származtatható háttérkockázat (*a priori*) mértékét megszorozzuk egy valószínűségi hányadossal, amely attól függ, hogy az NT mért vastagsága milyen mértékben tér el az adott CRL-nek megfelelő normál medián NT értéktől (Nicolaidis és mtsai 1994, Pandya és mtsai 1995).

Úgy becsülték, hogy ezek alapján egy 28 év átlagéletkorú terhespopuláció esetén, 1:300 rizikó-határértéket alkalmazva a módszer a 21 triszómiás magzatok mintegy 80%-ának kiemelésére alkalmas (5% fals pozitív arány mellett).

Tarkóredő – egyéni kockázat számítása

- Triszómiák kockázata kiszámítható, ha az anyai életkorból és terhességi korból származtatható háttérkockázat (*a priori* kockázat) mértékét megszorozzuk az NT mérés alapján számított valószínűségi hányadossal (likelihood ratio – LR).
- Az NT valószínűségi hányadosa (LR) a CRL alapján számított terhességi korhoz tartozó átlag NT értéktől való eltérés mértékétől függ.

A tarkóredő (NT) szűrés alkalmazása a rutin klinikai gyakorlatban

Számos prospektív intervenció tanulmány vizsgálta a tarkóredő mérésén alapuló szűrőmódszer rutin klinikai alkalmazását (Nicolaidis 2004).

A tanulmányok egy részében a kiemelt populációt (amelynek a szűrőtesztje pozitív – screen positive), egy bizonyos NT határérték alapján, más esetekben az anyai életkor valamint a mért tarkóredő vastagságnak (NT) az adott CRL-hez tartozó átlag NT értéktől való eltérés mértékéből számított kombinált kockázat alapján határozták meg.

A tanulmányok legfontosabb eredményeit az alábbiakban lehet összefoglalni: 1. Az esetek több, mint 99%-ában lehetséges volt a tarkóredő megmérése; 2. A fals pozitív ráta és a detekciós ráta (felismerési arány) között jelentős eltérések voltak, ami a vizsgált populációk eltérő életkor eloszlásával, valamint eltérő rizikó határértékek alkalmazásával magyarázható; 3. 200000 terhesség – közöttük több mint 900 eset 21 triszómiás magzat – összesített adatai alapján, a NT mérés (5%-os fals-pozitív arány mellett) a 21 triszómiás és egyéb major kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok magzatok több, mint 75%-át kiemelte, illetve 1%-os fals pozitív arány mellett a detekciós arány elérte a 60%-ot. (Nicolaidis 2004).

Az eddig legnagyobb esetszámú, az FMF által koordinált tanulmányban az Egyesült Királyságban üzemelő 22 centrum 306 szonográfusa 100311 szinguláris terhesség adatit tanulmányozta (Snijders és mtsai 1998). Minden esetben sikeren mérték a magzati CRL-t és tarkóredőt, majd az anyai életkor, terhességi kor és NT érték alapján egyéni kockázatszámítást végeztek. A terhességek kimenetele 96127 esetben ismert, közöttük 326 Down kór és 325 egyéb kromoszóma-rendellenesség fordult elő (3. táblázat). Az átlag terhességi kor 12 hét, míg az átlag anyai életkor 31 év volt.

A 21 triszómia számított kockázata elérte, vagy meghaladta az 1:300 arányt az élettani terhességek 8%-ában, a 21 triszómiás terhességek 82%-ában és az egyéb kromoszóma-rendellenességet

3. táblázat: A Fetal Medicine Foundation által koordinált multicentrikus tanulmány. Azon terhességek száma, amelyekben a tarkóredő (NT) nagysága meghaladta a 95-ös percentilt és a 21-es triszómia számított kockázata, az anyai életkor, NT és CRL alapján számítva elérte, illetve meghaladta az 1:300-at (Snijders és mtsai 1998).

Magzati karyotípus	n	NT >95-ös perctei	Rizikó \geq 1:300
Normál	95476	4209 (4,4%)	7907 (8,3%)
21-es triszómia	326	234 (71,2%)	268 (82,2%)
18-es triszómia	119	89 (74,8%)	97 (81,5%)
13-as triszómia	46	33 (71,7%)	37 (80,4%)
Turner szindróma	54	47 (87,0%)	48 (88,9%)
Triploidia	32	19 (59,4%)	20 (62,5%)
Egyéb*	64	41 (64,1%)	51 (79,7%)
Összesen	96127	4767 (5,0%)	8428 (8,8%)

*Deléciók, részleges triszómiák, kiegyensúlyozatlan transzlokációk, szexkromoszóma aneuploidák

hordozó magzatok 78%-ában. 5%-os fals pozitív arány mellett a detekciós (felismerési) arány 77% volt (95%-os konfidencia tartomány 72–82%).

A spontán magzati veszteség kérdése

A kromoszóma-rendellenességek első trimeszteri szűrése szemben a második trimeszteri szűréssel, magában hordozza a korai diagnózis előnyét, ami egyúttal a terhességmegszakítás kevésbé traumatikus módszerének alternatíváját biztosítja a párok számára. A módszer egy lehetséges hátránya azonban, hogy elsősorban azokat a kromoszóma-rendellenességeket hordozó terhességeket ismeri fel, amelyek természetesen egyébként is nagyobb valószínűséggel végződnének vetéléssel, spontán magzati veszteséggel. Az érintett magzatok mintegy 30%-a elhal méhen belül a terhesség 12. és a 40. hete között. A kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok fokozott halandósága minden terhességi szűrőmódszer értékelését befolyásolja, így a második trimeszterben végzett biokémiai szűrését is, hiszen a 16. és 40. hét közötti magzati halálozás mintegy 20%.

A prenatális szűrővizsgálatokat végző tanulmányok alapján nem lehetséges meghatározni, hogy a 21-es triszómia miatt befejezésre került terhességek mekkora hányada végződött volna élveszüléssel. Meg lehet azonban becsülni, hogyan változtatja meg a módszer alkalmazása a 21 triszómiás élveszülések prevalenciáját. Ehhez össze kell hasonlítani a 21 triszómiás élveszületések számát az anyai életkor alapján várható prevalenciával, valamint a szűrt populáció anyai életkor eloszlásával. Az FMF tanulmányában az anyai életkor és magzati tarkóredő vastagság alapján számított 1:300 kockázati határérték mellett a detekciós arány 82% volt 8%-os fals pozitív ráta mellett (Snijders és mtsai 1998). Ez alapján az várható, hogy a

szűrőmódszer alkalmazását követő invazív diagnosztika, majd az érintett terhességek szelektív terminálása a Down kór élveszületési prevalenciáját 78–82%-kal csökkentené.

Tarkóredő – 21-es triszómia szűrés hatékonysága

- Több mint 200,000 terhesség, közöttük mintegy 900 eset 21 triszómiás terhesség adatait feldolgozó prospektív tanulmányok bizonyították, hogy a magzati NT mérésén alapuló szűréssel a Down kórt hordozó terhességek több mint 75%-ának felismerése lehetséges 5% fals pozitív arány mellett.
- A kiszélesedett tarkóredő alapján nem lehet elkülöníteni, hogy melyek azok a terhességek, amelyek spontán magzati veszteséggel végződnek.
- Az első trimeszteri NT szűrés során észlelt 21 triszómiás esetek felismerési aránya csak 2–3%-kal magasabb annál a detekciós rátánál, amit akkor kapnánk, ha csak a valóban élve-születéssel végződő eseteket vennénk számításba.

Megfigyelésen alapuló tanulmányok

A megbízható NT mérés feltétele a megfelelő képzés, a standardizált vizsgálómódszer szigorú betartása, valamint a szonográfus motiváltsága. Mind a három feltétel jól demonstrálható azon intervenciós és obszervációs tanulmányok eredményeinek különbözőségével. Az obszervációs tanulmányokban a szonográfusok feladata csak az NT mérési eredmények rögzítése volt, és a kiemelt terhesekkel a továbbiakban nem történt semmi (Nicolaidis 2004). Míg az intervenciós tanulmányok feldolgozott eseteinek mintegy 99%-ában sikerült megmérni a tarkóredő vastagságát, míg ugyanez az arány csak 75% volt az obszervációs tanulmányokban. Ezen túlmenően, az intervenciós tanulmányokban a 21 triszómiás terhességek 76,8%-ában és a normál terhességek 4,2%-ában

mérték vastagabb NT értéket, ugyanakkor az obszervációs tanulmányokban ezek az arányok 38,4% illetve 5% voltak.

Az obszervációs tanulmányokban a vizsgálatok egy részét nem a megfelelő terhességi korban végezték, valamint a vizsgálatot végző szonográfusoknak nem volt megfelelő képzésük az NT mérések kivitelezéséhez. Az egyik tanulmányban például a szonográfusok nem kaptak több időt, mint amennyi a CRL méréshez szükséges, így a magzati NT-t csak az esetek mintegy 66%-ában sikerült megmérni (Roberts és mtsai 1995). Egy másik tanulmányban az esetek 54%-ában a fejtető-far távolság kevesebb volt, mint 33 mm és a szonográfusok, akik 3 percet kaptak az NT megmérésére, a terhesek 42%-ánál nem tudtak sikeres mérést végezni (Kornman és mtsai 1996). Ezen módszertani problémák különösen jól demonstrálhatók abban a tanulmányban, amelyben 47,053 szinguláris terhességben végeztek ultrahangvizsgálatot a 6–16. terhességi hetekben (Wald és mtsai 2003). A vizsgálatok 23%-ában nem született érvényes NT mérés, mert a vizsgálatokat nem a megfelelő terhességi korban végezték, vagy a vizsgáló személy nem volt képes a mérés megfelelő kivitelezésére, vagy a rögzítésre került képek egyike sem volt megfelelő minőségű.

Az obszervációs és intervenció tanulmányok közötti jelentős különbségekre szolgáltat további bizonyítékot Crossley és mtsai. (2002) tanulmánya. Ebben az obszervációs tanulmányban 17 229 terhesség vizsgálata során 73%-ban mérték meg sikeresen az NT-t. Egy további tanulmányban, amelyben a vizsgálat eredményét a terhesek meg is kapták, az esetek 99,8%-ában sikerült megmérni az NT vastagságot.

Tarkóredő és anyai szérumbiokémia

A triszómiás terhességekben az anyai szérumbiokémia bizonyos fetoplacentáris termékeinek, többek között az AFP-nek, szabad

β -hCG-nek, uE_3 -nak, inhibin A-nak és PAPP-A-nak a koncentrációja eltér a normálistól. A második trimeszterben 5%-os fals pozitív ráta mellett, az anyai életkor és a fenti szérummarkerek különböző kombinációjával a 21 triszómiás magzatok 50–75%-a szűrhető ki. Az első trimeszterben szintén 5%-os fals pozitív ráta mellett az anyai életkor, szérum szabad β -hCG és PAPP-A kombinálásával az érintett terhességek mintegy 60%-a ismerhető fel. Ugyanakkor a biokémiai szűrés szerves része a terhességi kor pontos meghatározása ultrahanggal, ugyanis ennek elmaradása a szűrés detekciós rátáját mintegy 10%-kal csökkenti.

Magzati NT és anyai szérum szűrés az első trimeszterben

A 12. terhességi héten a 21 triszómiás terhességekben az anyai szabad β -hCG koncentrációja a normál kromoszóma-összetételű magzatokhoz képest emelkedett (kb. 2,0 MoM), míg a PAPP-A értéke alacsonyabb (kb. 0,5 MoM). A terhesség előrehaladtával a 21 triszómiás és a normál terhességekben mérhető szabad β -hCG értékek egyre fokozódó különbséget mutatnak, míg a PAPP-A esetében a különbség csökkenését figyelhetjük meg. A szérum-markereknek ezen időbeli variációját, egymással valamint az anyai testsúllyal mutatott kapcsolatukat, mind számba kell venni az egyéni kockázat helyes kiszámítását célzó algoritmusok kidolgozása során.

Mivel nincs szignifikáns kapcsolat az NT és az anyai szérum szabad β -hCG vagy PAPP-A értékek között sem a 21 triszómiás, sem a normál karyotípusú magzatot hordozó terhességekben, az ultrahang- és biokémiai markerek kombinációjával hatékonyabb szűrőmódszer áll rendelkezésünkre, mintha azokat önmagukban alkalmaznánk (Spencer és mtsai 1999). Hat prospektív tanulmány bizonyította a magzati NT és anyai szérum szabad β -hCG és PAPP-A kombinációján alapuló szűrés

megvalósíthatóságát és hatékonyságát. Az összesített adatbázisban 38,804 terhesség, közöttük 182 Down kóros szerepelt, és 5%-os fals pozitív arány mellett a 21 triszómia detekciós aránya 86% volt (Nicolaides 2004).

A 18-as és 13-as triszómia esetében mind a szabad β -hCG, mind a PAPP-A szintje csökken, míg a szexkromoszómák rendellenességeiben az anyai szabad β -hCG szintje a normál tartományban van, de a PAPP-A alacsony. Apai eredetű triploidiák esetében az anyai szérumban szabad β -hCG jelentősen megemelkedik, a PAPP-A szintje viszont csak mérsékelten csökken. Ezzel szemben az anyai eredetű triploidia esetén mind a szabad β -hCG, mind pedig a PAPP-A koncentrációja jelentősen csökkent. Az anyai életkor, magzati tarkóeredő, valamint az anyai szérumban PAPP-A és szabad β -hCG-n alapuló szűrőmódszer a fenti kromoszóma-rendellenességek mintegy 90%-át képes felismerni a 21-es triszómia szűréséhez szükséges 5%-os screen pozitív arány mindössze további 1%-os növelése révén.

A biokémiai vizsgálatok területén jelentős előrelépést jelentett egy új módszer bevezetése (random access immunoassay analyzer time-resolved-amplified-cryptate-emission alkalmazásával), amely a mintavételtől számított 30 percen belül pontos és reprodukálható automatizált eredményt szolgáltat. Ez a módszer tette lehetővé a biokémiai és ultrahangszűrés kombinálását, és ezzel egyidejűleg a magzati kockázatbecslést és terhességi tanácsadást (OSCAR = One Stop Clinic for the Assessment of Risk) (Bindra és mtsai 2002, Spencer és mtsai 2003b).

Magzati NT és anyai szérumban szűrés a második trimeszterben

Azoknál a terheseknél, akik az első trimeszteri NT szűrést követően a második trimeszteri biokémiai szűrést kérik, a

kockázatszámítás során az *a priori* háttérkockázat megállapításánál figyelembe kell venni az első trimeszterben végzett szűrés eredményét. Az első trimeszteri magzati NT mérés és a második trimeszteri anyai szérumbiokémián alapuló kombinált szűrés hatékonyságát vizsgáló prospektív tanulmányok adatai szerint 5%-os fals pozitív arány mellett a módszer (hasonlóan az első trimeszteri kombinált szűréshez) a 21 triszómiás terhességek 85–90%-át képes kiszűrni (Nicolaidis 2004).

Az első- és második trimeszteri szűrés integrálása

Egy statisztikai modell alapján, amely az első trimeszteri magzati NT-t és az anyai szérumbiokémiát a második trimeszteri szabad β -hCG-vel, uE₃-vel és inhibin A-val kombinálta, 5%-os fals pozitív arány mellett a 21-es triszómia szűrés hatékonysága eléri a 94%-ot (Wald és mtsai 1999). Ez a javasolt szűrőmódszer feltételezi a terhes nő teljes együttműködését. Eszerint egyrészt hajlandó egy olyan kétlépcsős szűrésben részt venni, amelyben a két vizsgálati időpont között átlag egy hónap telik el. Másrészt történik egy ultrahangvizsgálat, amelynek során semmiféle információt nem kap a magzatáról. Harmadrészt elfogadja, hogy a diagnózis felállítása és az esetleges következményes terhesség-megszakítás csak a második trimeszterben történhet. Ezek alapján feltételezhető, hogy még abban az esetben is, ha a későbbi prospektív tanulmányok megerősítik ezen feltételezett modell számításait, széles körű klinikai elterjedése és bevezetése akkor sem várható.

Az integrált teszt logisztikai nehézségeire világít rá az a multicentrikus obszervációs tanulmány (SURUSS), amely a 21-es triszómia első és második trimeszteri szűrését vizsgálta (Wald és mtsai 2003b). A tanulmány célja a magzati tarkóredő

mérése volt az első trimeszterben, illetve anyai szérum és vizeletminták vizsgálata az első és második trimeszterekben. A beavatkozás indikációját a második trimeszteri szérum vizsgálat eredménye alapján állították fel, és minden adatot retrospektív módon értékelték. A tanulmányban résztvevő 47,053 terhesnek azonban csak 60%-a vett részt a protokoll szerinti valamennyi vizsgálaton. A tanulmányban 101 Down kóros magzat volt, de csak 75 esetben készítettek megfelelő minőségű NT képet a tarkóredőről. Az adatokat egy statisztikai modell kidolgozásához használták fel, amely szerint 5%-os fals pozitív arány mellett az integrált teszt képes lenne a 21 triszómiás magzatok 93%-ának kiszűrésére. Feltételezhető azonban, hogy a modell pontatlan. Így például 5%-os fals pozitív arány mellett a kettős, hármas illetve a négyes teszt detekciós arányait 71%-ban, 77%-ban illetve 83%-ban adják meg, amely értékek jelentősen magasabbak a munkacsoport korábbi publikációjában közölt prospektív szűrés 61%, 66%, illetve 75%-os értékeinél (Wald és mtsai 2003b).

Az USA-ban végzett hasonló tanulmány (FASTER tanulmány Malone és mtsai 2004), 33,557 terhesség, közöttük 84 Down kóros eset komplett első és második trimeszteri adatai alapján azt találta, hogy a 21 triszómiás magzatok 90%-a kiszűrhető 5,4%-os fals pozitív arány mellett.

Más prospektív tanulmányok bebizonyították, hogy ezek a detekciós arányok az első trimeszteri magzati NT mérés és anyai biokémia (szabad β -hCG és PAPP-A) szűrés kombinációjával is elérhetők (Bindra és mtsai 2002, Spencer és mtsai 2003b). A fentiek alapján nyilvánvaló tehát, hogy a szűrés folyamán sokkal inkább a kromoszóma-rendellenességek korai felismerését szolgáló ultrahang és biokémiai vizsgálómódszerek magas színvonalának biztosítására kell fokozott figyelmet fordítani, mintsem olyan elméleti modellek kifejlesztésére, amelyek a

második trimeszterre tolják ki a diagnózist, és mindezek mellett a klinikai gyakorlatba történő bekerülésük valószínűsége kicsi.

Szűrés tarkóredő mérés és anyai szérumbiokémiai vizsgálat alapján

- A 21 triszómiás terhességekben összehasonlítva az élettani terhességekkel, a terhesség 11–13⁺⁶ hetében az anyai szérumbiokémiai szabad β -hCG koncentrációja magasabb (kb. 2 MoM), míg a PAPP-A szintje alacsonyabb (kb. 0,5 MoM).
- Nincs szoros összefüggés a magzati NT és az anyai szérumbiokémiai szabad β -hCG illetve PAPP-A szintje között sem a 21 triszómiás, sem a normál karyotípusú magzatot hordozó terhességekben. Az ultrahang és biokémiai markerek kombinálásával hatékonyabb szűrés érhető el, mint az egyik vagy másik módszer önálló alkalmazásával.
- Több mint 50000, közöttük több, mint kétszázötven 21 triszómiás terhesség adatit feldolgozó prospektív tanulmány bizonyította, hogy a magzati NT mérés akár az első, akár a második trimeszteri anyai biokémiai vizsgálat kombinációjával, 5%-os fals pozitív arány mellett a 21 triszómiás magzatok 85–90%-át képes kiszűrni.
- A 18-as és 13-as triszómia esetében mind a szabad β -hCG, mind a PAPP-A szintje csökkent. A szexkromoszómák rendellenességei esetén az anyai szabad β -hCG szintje normál tartományban van, míg a PAPP-A alacsony. Apai eredetű triploidia esetén az anyai szabad β -hCG szintje jelentősen megemelkedik, míg a PAPP-A csak enyhén csökken. Anyai eredetű triploidia mind az anyai szabad β -hCG, mind a PAPP-A szintjének jelentős csökkenésével jellemezhető. A magzati NT mérésen és az anyai szérumbiokémiai szabad β -hCG és PAPP-A szintjén alapuló kombinált szűrés a 21 triszómia 5%-os fals pozitív rátájának további 1%-os növelésével ezen kromoszóma-rendellenességek mintegy 90%-ának felismerését teszi lehetővé.

TERHESEK VÉLEMÉNYE AZ ELSŐ ILLETVE A MÁSODIK TRIMESZTERI SZŰRÉSRŐL

Azok a tanulmányok, amelyek azt vizsgálták, hogy a terhesek az első illetve a második trimeszteri szűrést preferálják, arra a következtetésre jutottak, hogy az érintettek túlnyomó többsége az első trimeszteri szűrést részesíti előnyben. A magzati NT mérésen alapuló szűrés egyik kritikája szerint a kiszűrt terhesek egy része feleslegesen kényszerül invazív diagnosztikára, és végül a terhesség megszakításáról történő döntéshozatalra azokban a terheségekben, amelyek később úgyis spontán vetéléssel végződnének. Egy tanulmány adatai szerint a nők 70%-a azt állította, hogy még abban az esetben is az NT-mérésen alapuló első trimeszteri szűrést választaná, ha minden, ezen módszerrel felismert 21 triszómiás magzatot hordozó terhesség spontán vetélés áldozata lenne még a második trimeszter előtt (Mulvey and Wallace 2000). A nők a terhesség kimenetelétől függetlenül tudni akarták, hogy a magzatuk Down szindrómás-e, és ezt nagyra értékelték egy esetleges spontán vetélés esetén is, úgymint a vetélés okára vonatkozó háttérinformációt.

Az autonómia tiszteletben tartásának klinikai jelentősége

Az autonómia tiszteletben tartása mind a medicinában, mind a joggyakorlatban központi alapelv. Ezen etikai elv kötelezi az orvost, hogy megismerje és végrehajtsa a páciens kívánságát. Az első trimeszteri szűrés választásának autonómiája kettős jelentőséget hordoz. Elsőként, a magzati rendellenesség korai felismerésének és a terhesség korai terminálásának lehetősége nagy fontosságú sok terhes számára. Másodsorban, az első trimeszteri szűrés megerősítést nyújt a terhesek döntő hányadának, akik, ha a szűrés eredménye alacsony kockázatot mutat, nem kívánnak invazív diagnosztikát igénybe venni.

Mindezek következményként, a magas színvonalú első trimeszteri szűrés jelentősen elősegíti a terhesek önrendelkezési jogának érvényesítését (Chasen és mtsai 2001).

A nők választása

- A terhesek túlnyomó többsége az első trimeszteri szűrést és prenatális diagnosztikát részesíti előnyben a második trimeszterivel szemben.

IRODALOM

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports*, London Hospital 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994;14:729–38.

Kornman LH, Morsink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, és mtsai. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–89.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):45–67 Review

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, 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. *Lancet* 1998;351:343–6.

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.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynaecol* 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b;361:835–6.

2

KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK ULTRAHANG JELEI

Minden kromoszóma-rendellenesség egy sor sajátos, ultrahanggal detektálható eltéréssel, szindrómajeggyel jellemezhető. Ez a fejezet a 21-es triszómia és más major kromoszóma-rendellenességek első és második trimeszteri ultrahang-jellemzőit mutatja be.

ULTRAHANGVIZSGÁLAT AZ ELSŐ TRIMESZTERBEN

A terhesség 11–13⁺⁶ hetében minden major kromoszóma-rendellenességre jellemző a kiszélesedett magzati tarkóredő (Snijders és mtsai 1998). A 21-es, 18-as and 13-as triszómiák esetében a tarkóredő megvastagodása hasonló mértéket mutat. Az ezen kromoszóma-rendellenességekre jellemző NT átlaga a normál terhességek megfelelő CRL méretéhez tartozó NT edidiáját átlagban 2,5 mm-rel haladja meg. Turner szindróma esetében a tarkóredő vastagsága a normál mediánt kb. 8 mm-rel lépi túl.

A fokozott NT vastagság mellett, 21-es triszómia esetében 60–70%-ban hiányzik a magzatok orrcsontja, 25%-ban rövid a maxillájuk és kb. 80%-uknál kóros áramlás detektálható a ductus venosusban. 18-as triszómiában korai növekedési retardációt figyelhetünk meg, ezek a magzatok hajlamosak bradycardiára, továbbá az esetek 30%-ában exomphalos, 55%-ában hiányzó orrcsont és 75%-ában csak egy köldökartéria figyelhető meg. 13-as triszómia esetén a magzatok 70%-a tachycardiás, korai

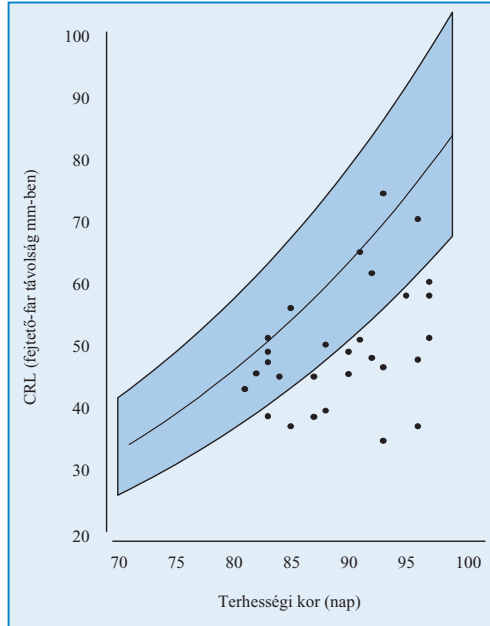
növekedési retardáció és megacystis észlelhető, továbbá az esetek mintegy 40%-ában holoprosencephalia vagy exomphalos látható. Turner szindróma esetén a magzatok 50%-a tachycardiás és korai növekedési retardáció jelentkezik. Triploidiára jellemző a korai, aszimmetrikus növekedési retardáció, az esetek 30%-ában bradycardia, 40%-ában holoprosencephalia, exomphalos vagy hátsó koponyagödör-cysta, és 30%-ában a placenta molás elfajulása figyelhető meg.

Hiányzó magzati orrcsont

1866-ban Langdon Down írta le, hogy a 21 triszómiás betegek közös jellemzője a kis orr. A Down szindrómások antropometriás vizsgálata alapján ezen személyek orrgyöke az esetek 50%-ában kórosan rövid (Farkas és mtsai 2001). Hasonlóképpen a 21 triszómiás abortumok post mortem radiológiai vizsgálata az esetek 50%-ában az orrcsont csontosodásának elmaradásáról, illetve hypoplasiajáról számol be. A terhesség 15–24. hete között végzett ultrahang tanulmányok szerint a 21 triszómiás magzatok mintegy 65%-ának az orrcsontja hypoplasiás vagy hiányzik.

A terhesség 11–13⁺⁶ hetében végzett ultrahangvizsgálat során a magzati orrcsont jól ábrázolható (Cicero és mtsai. 2001) (1. és 2. ábra). Számos, a kérdéssel foglalkozó tanulmány, szoros kapcsolatot tárt fel a 21-es triszómia illetve más kromoszóma-rendellenességek és a terhesség 11+13⁺⁶ hetében végzett ultrahangvizsgálat során a magzati orrcsont hiánya között (Nicolaidis 2004). Ezen tanulmányok összesített adatai szerint összesen 15822 terhesség ultrahangvizsgálata során a magzati profil az esetek 97,4%-ában sikeresen ábrázolható. A kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok 1,4%-ában, míg a 21 triszómiás magzatok 69%-ában hiányzott az orrcsont.

A fenti tanulmányok fontos tanulsága volt, hogy az orrcsont hiányának incidenciája a CRL növekedésével arányosan csökken, míg a kiszélesedett tarkóredő arányosan gyakoribb, továbbá



1. ábra: Triploidiás magzatok CRL hossza egészséges magzatok referencia/tartományának függvényében (átlag, 95-ös és 5-ös percentiek).

gyakrabban figyelhető meg az afro-karib, mint a kaukázusi populációban. Következésképpen a 21-es triszómia kockázat-számítása során ezeket a társult faktorokat figyelembe kell venni (Cicero és mtsai. 2004.).

Első trimeszteri ultrahang és biokémiai integrált szűrés

Egy eset-kontroll tanulmány száz eset 21 triszómiás valamint 400 eset kromoszóma-rendellenességet nem hordozó egyes terhesség adatait dolgozta fel a 11–13⁺⁶ héten, és a magzati NT, az orrcsont jelenléte vagy hiánya, valamint az anyai szabad β -hCG-n és PAPP-A-n alapuló szűrőmódszer hatékonyságát vizsgálta a 21-es triszómiára vonatkozóan (Cicero és mtsai 2003). Számításaik alapján a fenti kombinált módszerrel 5%-os fals pozitív ráta mellett a 21 triszómia felismerési aránya 97% volt.

Az orrcsont vizsgálata

- A terhességi kor 11–13⁺⁶ hét között, a magzati CRL 45 és 84 mm között legyen.
- Az ultrahang kép nagyítása akkora legyen, hogy azon csak a magzat feje és a mellkas felső része legyen látható.
- A magzati profilt median-sagittalis metszetben ábrázoljuk, a transzducer párhuzamos a magzat orrával.
- Az orr ábrázolása során három határozott vonal látható. A felső vonal a bőrnek felel meg, az alsó, vastagabb és echogénebb vonal maga az orrcsont. Egy harmadik vonal, amelyik a bőr folytatásaként mutatkozik csak annál magasabban helyezkedik el, az orr hegyét jelzi.
- A 11–13⁺⁶ hét között a magzati profil az esetek 95%-ában sikeresen vizsgálható.
- A kaukázusi populációban, kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatokban az orrcsont kevesebb, mint 1%-ban, míg az afro-karib populációban kb. 10%-ban hiányzik.
- A 21 triszómiás magzatok 60–70%-ában, a 18 triszómiás magzatok 50%-ában és a 13 triszómiás magzatok 30%-ában hiányzik az orrcsont.
- 5%-os fals pozitív arány mellett a tarkóredő és az orrcsont ultrahang-vizsgálatának valamint az anyai szérum PAPP-A és szabad β -hCG szérumszintjének kombinációjával elméletileg a 21 triszómiás magzatok több mint 95%-a kiszűrhető.
- Elengedhetetlen, hogy a fenti kockázatszámítási módszert alkalmazó szonográfus a vizsgálat kivitelezéséhez megfelelő épzésben részesüljön és rendelkezzen erről szóló megfelelő tanúsítvánnyal.

Fejtető-far távolság

Mind a 18-as triszómiára, mind a triploidiára közepes súlyosságú növekedési retardáció jellemző, ugyanakkor 13- as triszómia és Turner szindróma esetében csak enyhe retardációt figyelhetünk meg, ugyanakkor a 21 triszómiás magzatok növekedése közel normál ütemet mutat (1. ábra; Nicolaidés és mtsai. 1996).

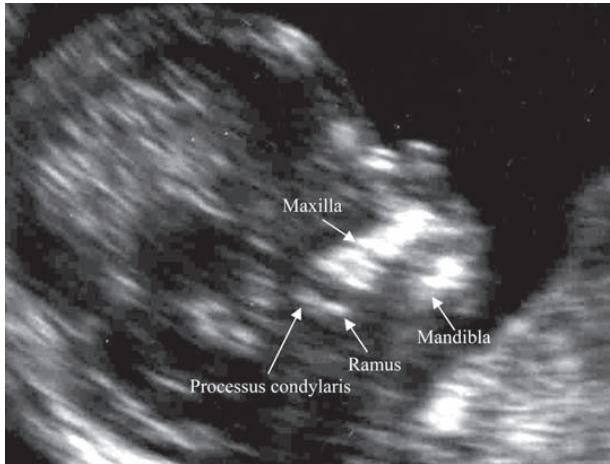
Fejtető-far távolság és kromoszóma-rendellenességek

- Mind a 18-as triszómiára, mind a triploidiára közepes súlyosságú növekedési retardáció jellemző.
- A 13-as triszómia és Turner szindróma esetében enyhe retardációt figyelhetünk meg.
- A 21-es triszómia esetében a növekedési ütem közel normális.

Maxilla hossz

Langdon Down megfigyelte, hogy a később róla elnevezett betegségben szenvedők "arca lapos". Ez a felső állkapocscsont csökkent fejlődésének lehet a következménye. Down szindrómás személyek antropometriás és radiológiai vizsgálata bizonyította, hogy az esetek kb. 50%-ában a maxilla hypoplasiás (Farkas és mtsai 2001).

Megfelelő gyakorlattal a magzati maxilla vizsgálata könnyen kivitelezhető a terhesség 11–13⁺⁶ hetében (Cicero és mtsai 2004). A vizsgálat során a magzati profil beállításából a transzducert enyhén oldalra billentve látótérbe hozzuk a maxillát és a mandibulát úgy, hogy egyszerre legyenek láthatók a processus condylaris és a ramus mandibulae (2. ábra). Kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok esetén a maxilla a terhességi korról lineárisan nő, a CRL minden 1 mm-es növekedésével a maxilla hossza kb. 0,1 mm-rel. A 21 triszómiás magzatok esetén a maxilla hossz méretének mediánja jelentősen, 0,7 mm-rel marad el az egészséges magzatok adott CRL-hez tartozó mediánjától. Mindezek mellett szignifikáns összefüggés figyelhető meg a maxilla hossza és az NT vastagsága között, továbbá hiányzó orrcsont esetén a maxilla rövidebb, mint azokban a magzatokban, amelyekben az orrcsont jól látható. A maxilla méretének a Down kór szűrésében játszott szerepe még további vizsgálatokat igényel. Más kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok esetén a maxilla mérete nem tér el jelentősen a normál magzatokétól.



2. ábra: A maxilla mérése 12 hetes magzaton.

Fül hossz

A postnatalis életben a Down kóros újszülöttek egyik legjellemzőbb és egyben legállandóbb klinikai jegye a kicsi fül. A magzati fülek megfelelő gyakorlattal ultrahangvizsgálat során könnyedén megmérhetők már a terhesség 11–13⁺⁶ hetében (Sacchini és mtsai 2003). Noha a Down kóros magzatok füle jelentősen kisebb az egészséges magzatok adott CRL-jéhez tartozó medián értékénél, az eltérés mértéke túl kicsi ahhoz, hogy a 21-es triszómia szűrésében szerepet játsszon.

Femur és humerus hossz

Down kórra szintén jellemző az alacsony növés, ami a második trimeszterben a femur és még kifejezettebben a humerus relatív megrövidülésében nyilvánul meg. A terhesség 11–13⁺⁶ hetében a Down kóros magzatok femur és humerus hosszai jelentősen elmaradnak az adott CRL-hez tartozó mediántól, azonban az eltérés mértéke nem elegendő ahhoz, hogy a 21-es triszómia kockázatbecslésében szerepet játsszon (Longo és mtsai 2004).

Szinguláris köldökartéria

Az élveszülések kb. 1%-ában észlelhető szinguláris köldökartéria kapcsolatba hozható minden szervrendszer malformációjával és a gyakoribb kromoszóma-rendellenességekkel. A köldökartériák a terhesség első trimeszterében color flow mapping (CFM) alkalmazásával jól vizsgálhatók a magzati alhas ferde harántmetszetében, a köldökzsinór beszájazás folytatásaként a magzati hólyag két oldalán. A 11–13⁺⁶ héten a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok kb. 3%-ában, míg a 18 triszómiás magzatok 80%-ában hiányzik az egyik köldökartéria (Rembouskos és mtsai 2003). Az egy köldökartériát mutató magzatok esetében a 21-es triszómia előfordulási gyakorisága nem tér el jelentősen az anyai életkor és NT mérés alapján várt mértéktől. Ugyanakkor a szinguláris köldökartéria jelenléte a 18-as triszómiára nézve hétszeres kockázatemelkedést jelent. Ezek a magzatok azonban többnyire egyéb major eltéréseket is hordoznak, amelyek jól felismerhetők a 11–13⁺⁶ hetes vagy később, a 16–20. héten végzett ultrahangvizsgálat során. Ezen tapasztalatok alapján a szinguláris köldökartéria izolált jelenléte *per se* nem indokol magzati karyotipizálást.

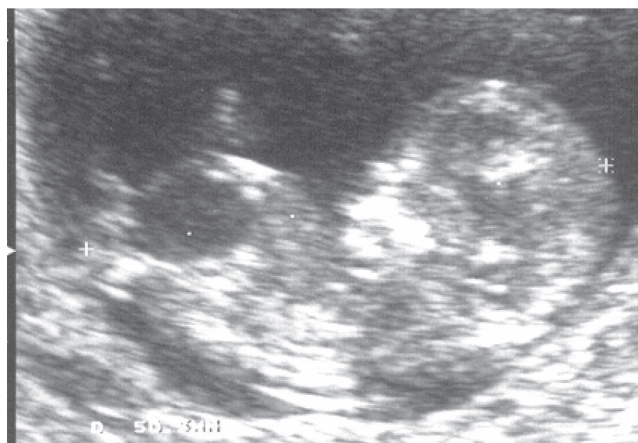
Megacystis

A magzati hólyag a 11. héten kb. 80%-ban, majd később a 13. héten csaknem minden esetben látható. Ebben a terhességi korban a hólyag hosszátmérője általában 6 mm-nél kisebb, így a 7 mm-t meghaladó hosszátmérő esetén magzati megacystisről beszélünk, amely minden 1500 terhességből egy esetben fordul elő (3. ábra). 7–15 mm között a kromoszóma-rendellenességek, főként a 13-as és 18-as triszómiák incidenciája 20%. Ugyanakkor a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok esetében az esetek kb. 90%-ában a megacystis spontán visszafejlődését látjuk (Liao és mtsai 2003). Ezzel szemben

15 mm-t meghaladó hólyagátmérő esetén a kromoszóma-rendellenességek előfordulási gyakorisága mindössze 10%, és a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó csoportban szinte kivétel nélkül progresszív obstruktív uropathia alakul ki. A megacystis szoros összefüggést mutat a kiszélesedett NT-vel, amit a kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok 75%-ában, míg a normál karyotípusú magzatoknak mindössze kb. 30%-ában figyelhetünk meg. A 13-as és 18-as triszómiák anyai életkor és magzati NT alapján számított kockázatát a megacystis mintegy 6,7-szeresére emeli.

Exomphalos

A 11–13⁺⁶ héten az exomphalos prevalenciája 1:1000, ami az élveszüléseknél észlelhető gyakoriság négyszerese. A társuló kromoszóma-rendellenességek (főként 18-as triszómia) incidenciája kb. 60%, szemben a középidős terhességekben megfigyelhető 30%-kal és az újszülöttekben észlelhető 15%-kal. A 18-as triszómia kockázata az anyai életkorral arányosan emelkedik, és mivel ezen triszómia esetén magas a méhen belüli



3.ábra: Megacystis 12 hetes magzatban.



4. ábra: Exomphalost és kiszélesedett tarkórédőt mutató 18-as triszómiát hordozó, 12 hetes magzat ultrahangképe.

elhalás gyakorisága, így prevalenciája a terhesség előrehaladtával csökken. Megfigyelések ugyanakkor azt mutatják, hogy az exomphalost mutató normál karyotípusú magzatok intrauterin halálózása nem magasabb, mint az ezen rendellenességet nem mutató magzatoké. Következésképpen, az exomphalos prevalenciája és a társuló kromoszóma-rendellenességek kockázata az anyai életkorral arányosan emelkedik, ugyanakkor a terhességi kor előrehaladtával csökken (Snijders és mtsai 1995).

Plexus choroideus cysta, pyelectasia és echogén intracardialis fókusz

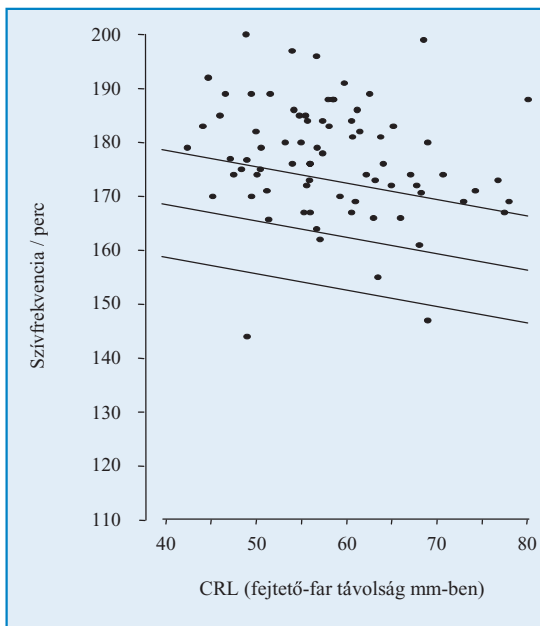
A 11–13⁺⁶ héten a plexus choroideus cysta, pyelectasia és intracardialis echogén fókusz prevalenciája 2,2%, 0,9% és 0,6% (Whitlow és mtsai 1998). Előzetes eredmények azt mutatják, hogy csakúgy, mint a második trimeszterben, ezen ultrahangmarkerek prevalenciája az első trimeszterben is magasabb a kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatokban, mint az egészségesekben. Az egyes markerek valószínűségi hányadosainak (LR) a meghatározása azonban a jelenleginél sokkal nagyobb számú kromoszóma-rendellenességet hordozó magzat vizsgálatát teszi szükségessé.

Placentatérfogat

A terhesség 11–13⁺⁶ hetében 3 dimenziós ultrahang segítségével meghatározott placentatérfogat a magzati CRL-lel arányosan növekszik. A 21 triszómiás magzatoknál a placentatérfogat nem tér el jelentősen a normáltól, míg 18-as triszómiában a térfogat jelentősen csökkent.

Magzati szívfrekvencia

Normál terhességekben a magzati szívverés átlagos üteme (FHR=fetal heart rate) az 5. héten megfigyelhető kb. 100-as frekvenciától 170/min-ig fokozatosan emelkedik a 10. hétig, majd a 14. hétre lassan lecsökken 155/min-re. A 11–13⁺⁶ héten a



5. ábra: 13-as triszómiát hordozó magzatok szívfrekvenciája a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó normál magzatok fejtető-far hosszának megfelelő referenciatományához viszonyítva (átlag, 95-ös és 5-ös percentil).

13-as triszómiára, valamint a Turner szindrómára tachycardia, míg a 18-as triszómiára és a triploidiára magzati bradycardia jellemző (5. ábra; Liao és mtsai. 2001). A 21 triszómiás magzatok esetén a magzati szívfrekvencia kismértékű emelkedése figyelhető meg. A magzati szívfrekvencia meghatározása az első trimeszterben a 21-es triszómia szűrési hatékonyságát nem valószínű, hogy emelné, de a 13-as triszómiát hordozó magzatok szűrésében hasznos.

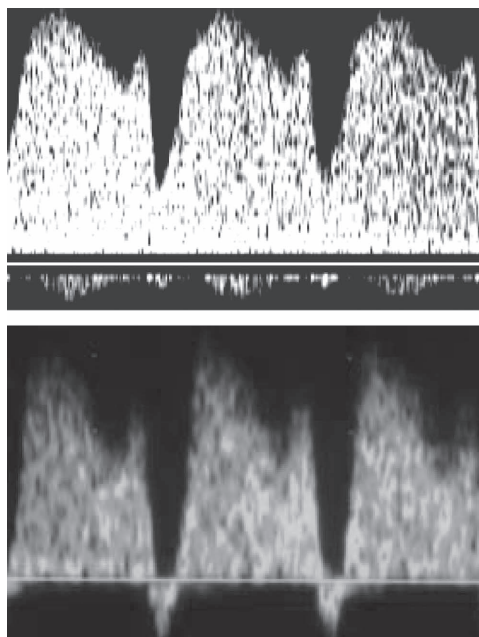
Ductus venosus Doppler

A ductus venosus egy különleges összeköttetés, amely a köldökvéna jól oxigenizált vérét a foramen ovale-n és a bal pitvaron át direkt a coronariákba és az agyi keringésbe irányítja. A ductus venosus jellegzetes áramlási mintája magas áramlási sebességet mutat a kamrai systole (S-hullám) és diastole (D-hullám) alatt, valamint folyamatos előreáramlást a pitvari kontrakció alatt (a-hullám). A terhesség második és harmadik trimeszterében fenyegető vagy kialakult magzati szívelégtelenség esetén a ductus venosusban kóros áramlás figyelhető meg. Ilyenkor az a-hullám jellemzően pozitív áramlása megszűnik, súlyos esetben negatív (reverse) irányú áramlást láthatunk.

A terhesség 11–13⁺⁶ hetében a ductus venosusban észlelt kóros áramlás (6. ábra) szoros kapcsolatot mutat kromoszóma-rendellenességekkel, cardialis rendellenességekkel és a terhesség kóros kimenetelével (Matias és mtsai 1998, Borrell és mtsai 2003). Specializált centrumokban végzett tanulmányok több mint 5000 terhesség, közöttük mintegy 280 Down kóros magzat vizsgálatával igazolták, hogy a 21 triszómiás magzatok kb. 80%-ában a terhesség 11–13⁺⁶ hetében kóros áramlás igazolható a ductusban. Ugyanakkor a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatoknak csak 5%-ában figyelhető meg hasonlóan kóros áramlás (Nicolaidis 2004). Kiszélesedett magzati NT és a

ductus venosusban mérhető kóros áramlás között semmilyen vagy csak nagyon csekély összefüggés figyelhető meg. Ezen eredmények alapján a ductusban megfigyelhető áramlás jól kombinálható a NT méréssel a 21-es triszómia korai ultrahangos szűrési hatékonyságának javítására.

A ductusban mérhető áramlás vizsgálata időigényes, és jól képzett vizsgálószemélyt igényel. Jelenleg még nem egyértelmű, hogy a vizsgálat részét fogja-e képezni a rutin első trimeszteri szűrésnek. Ugyanakkor a vizsgálat jól alkalmazható specializált centrumokban, ahol a kockázat ismételt értékelésében játszhat szerepet olyan terhességekben, amelyekben az NT mérés és a biokémiai szűrés alapján a kockázat határértéket mutat.



6. ábra: Az α -hullám normál (felső ábra) és kóros (alsó ábra) áramlásmintái a ductus venosusban 12 hetes magzatban.

Kromoszóma-rendellenességek és kóros ductus venosus áramlás

- A terhesség 11–13⁺⁶ hetében a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok 5%-ában, míg a 21 triszómiás magzatok 80%-ában figyelhető meg kóros áramlás a ductus venosusban.
- A Down kór hatékonyabb ultrahangszűrése érdekében a ductus venosus áramlásmintájának értékelése jól kombinálható a magzati NT méréssel.
- A ductus áramlásvizsgálata időigényes és magasan képzett szakembert igényel, ezért nem valószínű, hogy részét fogja képezni az első trimeszteri rutin szűrésnek. Jól alkalmazható azonban specializált centrumokban a tarkóredő mérés és az anyai biokémiai szűrés alapján határértéket mutató kockázat esetében a kockázat újra értékelésére.

További Doppler vizsgálatok

Arteria uterina

A terhesség 11–13⁺⁶ hetében az arteria uterina pulzációs indexének vizsgálata nem mutatott szignifikáns eltérést a normál illetve a kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok között. Következésképpen, nem valószínű, hogy a major kromoszóma-rendellenességek esetén észlelt magas magzati halálozás és növekedési retardáció a koraterhességi kóros placentáció következménye lenne. Az arteria uterina áramlásvizsgálata nem alkalmas a kromoszóma-rendellenességek szűrésére.

Köldökartéria

A köldökartéria Doppler vizsgálata nem alkalmas a 21-es triszómia ultrahangszűrésére. A 18-as triszómiás esetekben

azonban az áramlás impedanciája emelkedett és az esetek kb. 20%-ában perzisztáló reverse end-diasztolés (REDF) áramlás figyelhető meg.

Köldökvéna

A második és harmadik trimeszterben megjelenő pulztilis áramlás a köldökvénában a fenyegető magzati dekompenzáció késői jele. A 11–13⁺⁶ héten a normál magzatok kb. 25%-ában, míg a 18-as triszómiás és 13-as triszómiás magzatok 90%-ában figyelhető meg pulztilis áramlás a köldökvénában. Ugyanakkor a 21-es triszómiás magzatokban a pulztilis vénás áramlás prevalenciája nem tér el szignifikáns mértékben a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó egészséges magzatokban megfigyelhetőtl.

Vena jugularis és arteria carotis

A vena jugularis és az arteria carotis communis pulzációs indexe és a magzati NT között nincs szignifikáns kapcsolat, és nincs szignifikáns különbség a normál, illetve kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatokban.

ULTRAHANGVIZSGÁLAT A MÁSODIK TRIMESZTERBEN

Az első trimeszterhez hasonlóan minden kromoszóma-rendellenesség sajátos, a szindrómára jellemző tünetegyüttest mutat a terhesség második trimeszterében is. (1. táblázat; Snijders and Nicolaides 1996, Nicolaides és mtsai 1992). Ezért amennyiben bármilyen marker kerül felismerésre a rutin ultrahangvizsgálat során, további részletes vizsgálat indokolt az adott markerrel társuló kromoszóma-rendellenesség(ek) bármely

1. táblázat: Ultrahang eltérések és gyakori kromoszóma-rendellenességek összefoglaló táblázata.

	21-es triszómia	18-as triszómia	13-as triszómia	Triploidia	Turner szindróma
Ventriculomegalia	+	+	+	+	
Holoprosencephalia			+		
Plexus choroideus cysta		+			
Dandy-Walker komplex		+	+		
Archasadék		+	+		
Micrognathia		+		+	
Orr hypoplasia	+				
Nyaki ödéma	+	+	+		
Cystikus hygroma					+
Rekeszsérv		+	+		
Szívrendellenesség	+	+	+	+	+
Exomphalos-köldöksérv		+	+		
Duodenum atresia	+				
Oesophagus atresia	+	+			
Veserendellenesség	+	+	+	+	+
Rövid végtagok	+	+		+	+
Clinodactylia	+				
Átfedő ujjak		+			
Polydactylia			+		
Syndactylia				+	
Dongaláb		+	+	+	
Növekedési retardáció		+		+	+

további jellemzőinek kimutatására. Abban az esetben, ha további markerek is felismerésre kerülnek, úgy az adott rendellenesség kockázata drámaian megemelkedik. Látszólag izolált markerek jelenléte esetén diagnosztikus invazív teszt kivitelezése az adott marker jellegétől teendő függővé.

Ultrahang a második trimeszterben: kromoszóma-rendellenességek fenotípusos megjelenése

- 21-es triszómia esetén megfigyelhető rendellenességek: orrcsont hypoplasia, kiszélesedett tarkóödéma, szívfejlődési rendellenességek, intracardiális echogén fókusz, duodenum atresia és echogén belek, enyhe hydronephrosis, rövid femur és még fokozottabban rövid humerus, szandál jel és clinodactylyia, vagy kéz kisujj középső phalanxának hypoplasiaja.
- 18-as triszómia esetén megfigyelhető rendellenességek: eperformájú fej, plexus choroideus cysták, hiányzó corpus callosum, megnagyobbodott cisterna magna, archasadék, micrognathia, kiszélesedett tarkóödéma, szívrendellenességek, rekeszsérv, nyelőcső atrézia, általában csak belet tartalmazó exomphalos, arteria umbilicails singularis, vesefejlődési endellenességek, echogén belek, myelomeningocele, növekedési retardáció és rövid végtagok, radius aplasia, egymást fedő ujjak és dongaláb, vagy hintalótalp (rockerbottom feet).
- 13-as triszómia esetén megfigyelhető rendellenességek: holoprosencephalia, microcephalia, arc rendellenességei, szívfejlődési rendellenességek, megnagyobbodott és echogén vesék, exomphalos és postaxialis polydactylyia.
- Triploidia esetén, ahol a számfeletti kromoszómák apai eredetűek a méhlepény molás elfajulását figyelhetjük meg. Ezekben az esetekben a terhesség ritkán fejlődik tovább a 20. terhességi hétnél. Ahol azonban anyai eredetű számfeletti kromoszómák találhatóak, ott a terhesség akár a harmadik trimeszterig is eljuthat. A méhlepény általában normál konzisztenciájú, de vastagsága messze elmarad az átlagostól és a magzat minden esetben súlyos aszimmetrikus növekedési retardációt mutat. Gyakran látható enyhe ventriculomegalia, micrognathia, szívrendellenességek, myelomeningocele, syndactylyia, és "stoppos" lábujjdeformitás.
- Turner szindróma esetén nagy kiterjedésű cystikus nyaki hygromát, generalizált ödémát, kismértékű pleurális folyadékgyülemet és ascitest, szívrendellenességeket és kétoldali enyhe hydronephosist láthatunk. Ez utóbbi lelet patkóvese lehetőségét veti fel.

Ventriculomegalia

A ventriculomegalia születési prevalenciája kb. 1:1000. A kiváltó okok között kromoszóma- és genetikai rendellenességek, agyvérzés, vagy intrauterin fertőzések szerepelnek, de számos esetben az etiológia nem határozható meg egyértelműen. Ventriculomegalia hátterében mintegy 10%-ban fordulnak elő kromoszóma-rendellenességek, leggyakrabban 21-es, 18-as, 13-as triszómia és triploidia. A kromoszóma-rendellenességek prevalenciája magasabb az enyhe és közepes mértékű kamratágulat, mint a súlyos dilatációk esetén.

Holoprosencephalia

A holoprosencephalia születéskori prevalenciája kb. 1:10000. Noha számos esetben kromoszóma-rendellenesség vagy valamilyen genetikai rendellenesség a kiváltó ok, mégis az esetek többségében az etiológia ismeretlen. Magzati holoprosencephalia esetében a kromoszóma-rendellenességek teljes prevalenciája kb. 30%, amelyeknek a döntő hányadát 13-as és 18-as triszómiák alkotják. A kórkép gyakran társul az arc változatos középvonalsíkjában fejlődési rendellenességeivel, de kromoszóma-rendellenességek csak azokban az esetekben gyakoribbak, ahol a holoprosencephaliához extrafaciális rendellenességek is társulnak. Nem gyakoribbak azonban azokban az esetekben, ahol csak izolált holoprosencephalia észlelhető, vagy ahhoz legfeljebb az arc fejlődési rendellenessége társul.

Plexus choroideus cysta

A 16–24. hetek között a magzatok 2%-ában láthatók plexus cysták, amelyek az esetek 95%-ában a 28. terhességi hétig felszívódnak és nincs patológiás jelentőségük. Ismert kapcsolat áll fent azonban a chorioid plexus cysták és a kromoszóma-rendellenességek között, főként 18-as triszómia esetén. A 18

triszómiás magzatok döntő hányada azonban számos egyéb rendellenességet is mutat, így chorioid plexus cysta felismerése a szonográfust arra kell hogy ösztönözze, hogy a 18-as triszómia egyéb jellemzői után kutasson. Ha a cysták izoláltak, úgy a 18-as triszómia kockázata csak minimálisan emelkedik.

Dandy-Walker szindróma

Ez az elnevezés a kisagyi struktúrák elváltozásának egész spektrumát takarja. Jellemzően a cerebellum vermisének rendellenességei, a negyedik agykamra cystikus tágulatának és a cisterna magna megnagyobbodásának variációi figyelhetők meg. Az állapot variációi alapján megkülönböztetünk Dandy-Walker malformációt (a cerebellum vermisének teljes vagy részleges agenéziája és a hátsó koponyagödör tágulata), Dandy-Walker variánst (a cerebellum vermisének részleges agenéziája a hátsó koponyagödör tágulata nélkül) és mega-cisterna magnát (normál vermis és negyedik agykamra). A Dandy-Walker malformáció születés kori prevalenciája kb. 1:30000. A lehetséges etiológia között kromoszóma-rendellenességek, több mint 50 genetikai kórkép, congenitális fertőzések vagy teratogén ártalmak (mint pl. warfarin) szerepelnek, de a jelenség lehet izolált is. A kromoszóma-rendellenességek teljes prevalenciája mintegy 40% és leggyakrabban 18-as, 13-as triszómia vagy triploidia igazolódik.

Ajak-archasadék

Minden 800. élveszülésre esik egy ajak és/vagy szájpadasadék, melyek kialakulásában mind genetikai, mind környezeti okok szerepet játszhatnak. Születés után végzett vizsgálatok, az archasadék hátterében kevesebb, mint 1%-ban igazolnak kromoszóma-rendellenességet, ugyanakkor prenatális vizsgálatok során a prevalencia kb. 20%, a leggyakrabban 13-as, vagy 18-as

triszómia. Ennek a látványos eltérésnek a magyarázata abban rejlik, hogy a prenatális tanulmányok egy olyan előszűrt populációt vizsgálnak, amely számos egyéb rendellenességet is hordozó magzatot tartalmaz.

Micrognathia

A micrognathia születés kori prevalenciája mintegy 1:1000-hez. Ez nem egy kórkép-specifikus elváltozás, így számos genetikai szindróma és kromoszóma-rendellenesség (főként 18-as triszómia és triploidia) részjelensége. Két tanulmány, amelyek a micrognathia prevalenciáját vizsgálták, arról számolt be, hogy ezen esetek kb. 60%-ában volt valamilyen kromoszóma-rendellenesség, de minden magzat további malformációkat is hordozott, és/vagy növekedési retardáció volt megfigyelhető.

Orr hypoplasia

Ultrahangos tanulmányok adatai alapján a 15–24. terhességi hetek között a 21 triszómiás magzatok mintegy 65%-a mutat orrcsont hypoplasiát. Definíció szerint orrcsont hypoplasiának nevezzük, ha ebben a terhességi korban végzett ultrahangvizsgálat során az orrcsont nem látható vagy a hossza nem haladja meg a 2,5mm-t (Sonek and Nicolaidis 2002, Cicero és mtsai 2003). A kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok esetében az orrcsont hypoplasia előfordulása az anya etnikai hovatartozása szerint változik, így a kaukázusi rassznál kevesebb mint 1%, és akár 10%-ot is eléri az afro-karib-tengeri népcsoportoknál. Korai lenne egyelőre azon elmélkedni, hogy milyen detekciós arányokat lehetne elérni a második trimeszterben az anyai életkor, szérumbiokémia, az orrcsont ultrahangvizsgálatának és egyéb ultrahangmarkereknek a kombinációjával. Mindenesetre a jelenleg rendelkezésre álló

adatok alapján az orrcsont hypoplasia látszik a második trimeszterben a Down kór legszenzitívebb és legspecifikusabb ultrahagmarkerének.

Rekeszsérv

A rekeszsérv születéskori prevalenciája körülbelül 1:4000, és a rendellenesség általában szórványos előfordulást mutat. A kromoszóma-rendellenességek prevalenciája (főként 18-as triszómia) mintegy 20%.

Szívfejlődési rendellenességek

Minden 1000 élveszülésből 4–7 esetben fordul elő a szív és nagyerek fejlődési rendellenessége, míg 1000 halvaszülés között csaknem 30 esetben. A szívfejlődési rendellenességek etiológiája heterogén és nagy valószínűség szerint számos genetikai és környezeti tényező együttes hatása játszik közre. A 18-as és 13-as triszómiát hordozó magzatok több mint 90%-ában találunk szívfejlődési rendellenességeket, míg a Down kóros vagy Turner szindrómás magzatok kb. 40%-ában. Ultrahanggal detektálható magzati szívfejlődési rendellenességeket vizsgáló tanulmányok az ilyen esetek kb. 25%-ában számoltak be társuló kromoszóma-rendellenességekről.

Exomphalos

Mintegy 4000 élveszülésre esik 1 exomphalos eset. A kórkép az esetek többségében szórványosan fordul elő, de ritkán genetikai kórkép társulását figyelhetjük meg. Exomphalost mutató középidős terhességek 30%-ában és újszülöttek 15%-ában találunk kromoszóma-rendellenességet, főként 18 és 13 triszómiát. Azokban az esetben, ahol a sérvzsák csak bélkacsokat

tartalmaz, kromoszóma-rendellenességek csaknem négyszer gyakrabban fedezhetők fel, mint amikor a bélkacsok mellett a májnak egy része is a sérvzsákban helyezkedik el.

Nyelőcső atresia

A nyelőcső atresia születés kori prevalenciája 1:3000. Az esetek 90%-ában tracheo-esophagealis sipoly is társul. Az állapot szórványos megjelenésű. Az érintett újszülöttek 3–4%-ánál fedezhetünk fel társuló kromoszóma-rendellenességet. Prenatális vizsgálatok az esetek 20%-ában azonosítanak kromoszóma-rendellenességet, főként 18-as triszómiát.

Duodenum atresia

A duodenum szűkületének vagy atresiajának születés kori prevalenciája 1:5000. Az kórkép többnyire sporadikus előfordulású, azonban néhány esetben autoszómális recesszív öröklődésmentet figyelhetünk meg, míg 21-es triszómia 40%-ban fordul elő.

A húgyúti rendszer rendellenességei

A prenatális fejlődést kutató tanulmányokból régóta ismert, hogy kromoszóma-rendellenességekhez gyakran társulnak a húgyúti rendszer fejlődési rendellenességei. Kromoszóma-rendellenességek hasonló gyakorisággal fordulnak elő egy és kétoldali érintettség, valamint különböző vesefejlődési zavarok, az ureter és az urethra obstrukciója és olygohydramnion vagy akár átlagos magzatvízmennyiség esetén. Ugyanakkor jól megfigyelhető, hogy leány magzatokban a kromoszóma-rendellenességek előfordulása mintegy kétszer gyakoribb, mint fiú magzatokban. A veserendellenesség típusa határozza meg,

hogy melyik kromoszóma-rendellenesség és egyéb fejlődési zavar társul egy adott kórképhez. Így enyhe hydronephrosis esetén a leggyakoribb kromoszóma-rendellenesség a 21-es triszómia, míg közepes/súlyos hydronephrosis, valamint multicystás vese vagy veseagenesia esetén a 18-as és a 13-as triszómia a leggyakoribb.

Végtag-rendellenességek

A 21-es, 18-as triszómia, triploidia és Turner szindróma mind a hosszú csöves csontok relatív megrövidülésével hozhatók kapcsolatba. Syndactyliát főképpen triploidiaiban, míg clinodactyliát és szandál jelet 21-es triszómiában látunk. Polydactylia a 13-as triszómiára jellemző, míg egymást fedő ujjak, hintaló talp (rocker bottom) és a dongaláb 18-as triszómiára jellemző.

Magzati növekedési retardáció

Számos kromoszóma-rendellenesség közös jellemzője a kis születési súly, azonban a SGA (small for gestational age) újszülöttek között a kromoszóma-rendellenességek prevalenciája mindössze 1% körül van. Ugyanakkor számos, a születési súlyokkal foglalkozó tanulmány alulbecsüli a kromoszóma-rendellenességek és a növekedési retardáció kapcsolatát, mivel számos, kromoszóma-rendellenességgel szövődött terhesség spontán vetéléssel illetve méhen belüli elhalással végződik. A leggyakoribb növekedési retardációval társuló kromoszóma-rendellenességek a triploidia illetve a 18-as triszómia.

A kromoszóma-rendellenességek a legnagyobb arányban azokban az esetekben fordulnak elő, ahol a növekedési retardációhoz magzati fejlődési rendellenességek társulnak, a magzatvíz mennyisége átlagos vagy fokozott, és ahol a köldökerek és az arteria uterinák normál áramlási sebességet és

hullámformát mutatnak. Mindezek miatt a kromoszóma-rendellenességek következtében kialakuló magzati növekedési retardáció másként jelentkezik, mint a lepényi elégtelenség alapján kialakuló forma. Ez utóbbira a magzatvíz mennyiségének csökkenése, valamint a magzati keringés redisztribúciója, a köldökarteria és az arteria uterinák fokozott ellenállása jellemző.

Major rendellenességek

Abban az esetben, ha a második trimeszteri ultrahangszűrés major rendellenességet igazol, mindenképpen javasolt a magzat karyotipizálása, még akkor is, ha a rendellenesség izolált elváltozásnak tűnik. Ezeknek a rendellenességeknek a prevalenciája meglehetősen alacsony, így ezen beavatkozások költségvonzata nem jelentős.

Abban az esetben, ha a rendellenességek az étellel nem összeegyeztethetők vagy súlyos fogyatékoságot vonnak maguk után (mint pl. holoprosencephalia esetén), a magzat karyotipusának ismerete jelentős szerepet játszik az előidéző okok feltárásában és az ismétlődés kockázatának meghatározásában.

Amennyiben a rendellenesség intrauterin vagy postnatalis sebészi korrekciója lehetséges, mint például veleszületett rekeszsérv esetében, célszerű esetleges egyidejűleg fennálló kromoszóma-rendellenesség kizárása, elsősorban az ilyen rendellenességek hátterében gyakran felfedezhető 18-as és 13-as triszómiák gyakorisága miatt.

Minor rendellenességek és soft-markerek

Minor magzati rendellenességek és ultrahang soft-markerek gyakran fordulnak elő, és általában nem eredményeznek semmilyen fogyatékoságot, hacsak nem kromoszóma-rendellenesség

jelei. Rutin kromoszómavizsgálat minden ilyen markert hordozó terhesség esetében nemcsak a magzati veszteség kockázata miatt, de gazdasági szempontokból is jelentős következményekkel járna. Ezekben az esetekben a tanácsadás során egyedileg kell mérlegelni a kromoszóma-rendellenesség lehetséges kockázatát, nem pedig általánosságban kijelenteni, hogy a magzat karyotipizálása javasolt a kromoszóma-rendellenesség “magas” kockázata miatt.

A kockázatot kiszámíthatjuk, ha az *a priori* (anyai életkor, terhességi kor, korábbi érintett terhességek, és ahol lehetséges az adott terhességben végzett korábbi szűrővizsgálatok –NT, anyai szérum biokémia- adatai alapján számított) kockázat mértékét megszorozzuk az adott rendellenesség vagy marker specifikus valószínűségi hányadosával.

A 21-es triszómiára jellemző minden gyakori marker pozitív és negatív valószínűségi hányadosát foglalja össze a 2. táblázat (Nyberg és mtsai 2001; Bromley és mtsai 2002, Nicolaides 2003).

A 21-es triszómiát hordozó magzatok mintegy 75%-ában találhatunk valamilyen major vagy minor rendellenességet, de az egészséges magzatok 10–15%-a is hordoz valamilyen eltérést. Ezen adatok alapján, ha a második trimeszteri szűrés során semmilyen eltérés vagy marker nincs jelen, a Down kór valószínűségi aránya 0.3-as szorzóval csökkenthető. Minden esetben egy adott marker vagy rendellenesség valószínűségi hányadosát az adott elváltozás 21 triszómiás és normál terhességekben megfigyelhető prevalenciáinak hányadosa adja. Így például intracardialis echogén fókusz a 21 triszómiás magzatok 28,2%-ában és a normál magzatok 4,4%-ában látunk, amely a markerre nézve 6,41-es (28,2/4,4) pozitív valószínűségi hányadost jelent, míg annak hiánya 0,75-ös (71,8/95,6) negatív

2. táblázat: A második trimeszterben megfigyelhető major és minor rendellenességek prevalenciáját összefoglaló táblázat 21 triszómiás és normál magzatoknál két átfogó tanulmány egyesített adatai alapján (Nyberg és mtsai 2001; Bromley és mtsai 2002). Ezen adatokból minden marker pozitív és negatív valószínűségi hányadosa (LR) számítható (95%-os konfidencia intervallummal). Az utolsó oszlop mutatja az egyes markerek izolált jelenléte esetén azok valószínűségi hányadosát.

Ultrahangos marker	21-es triszómia	Normál	Pozitív LR	Negatív LR	LR izolált marker esetén
Tarkó redő	107/319 (33,5%)	59/9331 (0,6%)	53,05 (39,37–71,26)	0,67 (0,61–0,72)	9,8
Rövid humerus	102/305 (33,4%)	136/9254 (1,5%)	22,76 (18,04–28,56)	0,68 (0,62–0,73)	4,1
Rövid femur	132/319 (41,4%)	486/9331 (5,2%)	7,94 (6,77–9,25)	0,62 (0,56–0,67)	1,6
Hydronephrosis	56/319 (17,6%)	242/9331 (2,6%)	6,77 (5,16–8,80)	0,85 (5,16–8,80)	1,0
Echogén fókus	75/266 (28,2%)	401/9119 (4,4%)	6,41 (5,15–7,90)	0,75 (0,69–0,80)	1,1
Echogén bél	39/293 (13,3%)	58/9227 (0,6%)	21,17 (14,34–31,06)	0,87 (0,83–0,91)	3,0
Major rendellenesség	75/350 (21,4%)	61/9384 (0,65%)	32,96 (23,90–43,28)	0,79 (0,74–0,83)	5,2

LR = Valószínűségi hányados

valószínűségi szorzót eredményez. Összességben az echogén fókus jelenléte a 21-es triszómia háttérkockázatát 6,41-szeresére emeli, míg annak hiánya 25%-kal csökkenti.

A fenti elv alkalmazható a 2. táblázatban felsorolt hat marker esetén is. Ezek értelmében egy 25 éves nő *a priori* kockázata a terhesség 20. hetében kb. 1:1000-hez. Ha a 20 hetes szűrés echogén fókuszt igazol, de a tarkóredő nem vastagabb, sem a femur, sem a humerus nem rövid és nem igazolható hydronephrosis, hyperechogen belek vagy major rendellenesség, úgy a kombinált valószínűségi kockázat $1.1 (6,41 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79)$. Ennek értelmében a Down kór

kockázata közel változatlan marad, 1:1000 érték körül. Ugyanez igaz, ha az egyetlen rendellenesség enyhe hydronephrosis (LR=1). Ezekkel ellentétben, ha a magzatban mind az echogén fókusz, mind az enyhe hydronephrosis jelen van, de más rendellenesség nem igazolható, az összesített valószínűségi arány 8,42 ($6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$), azaz a kockázat megemelkedik 1:1000-ről 1:119-re.

Jelenleg nem állnak rendelkezésünkre adatok a második trimeszteri ultrahang markerek és a 11–13⁺⁶ heti magzati tarkóerdő vagy anyai szérum szabad β -hCG és PAPP-A szintek kapcsolatáról. Mivel nincs tudomásunk ezen markerek között fennálló élettani kapcsolatáról, megalapozott azon feltételezés, hogy ezek a paraméterek egymástól függetlenek. Következésképpen pozitív ultrahangmarkert mutató terhesség kockázatszámítása során logikus lépés a korábbi szűrések eredményeinek figyelembe vétele. Így például tekintsünk egy 32 éves nőt a terhessége 20. hetében. Az első trimeszteri NT-n alapuló szűrés a háttér kockázatot 1:559-ről 1/7-re csökkentette (1:3913), majd a 20 hetes ultrahangszűrés során felismert echogén bél a kockázatot 3x-ra (1:1304) emelte. Hasonló esetben, ahol nem áll rendelkezésünkre első trimeszteri szűrés, a 20 hetesen felismert echogén belek a kockázatot 1:559-ről 1:186-ra emelték volna.

Vannak azonban kivételek a fent részletezett szekvenciális szűrés alól, amelyek feltételezik a különböző szűrőmódszerek eredményeinek függetlenségét. A tarkóödémát és a második trimeszterben észlelhető szívrendellenességeket nem lehet a 11–13⁺⁶ héten történő NT szűréstől függetlenül értelmezni.

IRODALOM

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921–6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.

Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306–10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218–23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24(1):19–22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12: 373–9.

Liao A W, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH, Snijders RJM, Gosden RJM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992, 340:704–7.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1):45–67 Review

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, 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. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

KISZÉLESEDETT TARKÓREDŐ ÉS NORMÁL KARYOTÍPUS

A kiszélesedett tarkóredő a Down kórnak és számos más kromoszóma-rendellenességnek gyakori fenotípusos jellemzője, ugyanakkor ezen elváltozás kapcsolatba hozható magzati elhalással, illetve egyéb magzati rendellenességekkel, deformitásokkal, dysgenezisekkel és genetikai szindrómákkal is. Az alábbi fejezet áttekinti a kiszélesedett tarkóredőt mutató, ám normál karyotípusú magzatokat hordozó terhességek kimenetelét. A rendelkezésünkre álló adatok alapján megjósolható, hogy adott tartományokba eső NT vastagság esetén az érintett magzatok milyen valószínűséggel maradnak életben, illetve születnek egészségesen, vagy hordoznak major rendellenességeket. A továbbiakban bemutatásra kerülő adatok segítséget nyújtanak a kiszélesedett tarkóredőt mutató magzatot hordozó terhesek tanácsadásában, valamint a terhesség folyamán esedékes vizsgálatok megtervezésében.

Egészséges magzatoknál az NT vastagsága a CRL övekedésével arányosan növekszik. A tarkóredő mediánja, valamint a 95-ös percenti határértéke 45 mm-es CRL esetén 1,2 mm és 2,1 mm, illetve 84 mm-es CRL esetén 1,9 mm és 2,7 mm (Snijders és mtsai 1998). A 99-es percenti nem változik szignifikánsan a CRL-lel, ennek értéke kb. 3,5 mm. Definíció szerint megvastagodott tarkóredőről a 95-ös percentit meghaladó NT vastagság esetén beszélünk, továbbá a kifejezés attól függetlenül érvényes, hogy a folyadékgyülem csak a nyaki régióban figyelhető meg, szeptált megjelenést mutat vagy az egész magzatot

körbeöleli. A 14. terhességi hét után a tarkóredő általában felszívódik, egyes esetekben azonban tovább fejlődik és nyaki ödéma, vagy cystikus nyaki hygroma alakul ki.

KISZÉLESEDETT TARKÓREDŐT MUTATÓ MAGZATOKAT HORDOZÓ TERHESSÉGEK KIMENETELE

A tarkóredő vastagsága és a kromoszóma-rendellenességek, vetélés, magzati halálozás, valamint major fejlődési rendellenességek között fennálló összefüggéseket az 1. táblázat foglalja össze (Souka és mtsai 2004).

Kromoszóma-rendellenességek

A kromoszóma-rendellenességek prevalenciája az NT vastagsággal arányosan, exponenciálisan emelkedik (1. táblázat; Snijders és mtsai 1998). A kromoszóma-rendellenességet hordozó csoportban a magzatok kb. 50%-nál 21-es triszómia,

1. táblázat. Tarkóredő vastagsága és kromoszóma-rendellenességek, vetélés, magzati halálozás, valamint major fejlődési rendellenességek kapcsolata. Az utolsó oszlopban a major fejlődési rendellenességet nem hordozó egészséges újszülött születésének százalékos valószínűsége szerepel.

Tarkóredő	Kromoszóma-rendellenességek	Normál karyotípus		Születéskor él és egészséges
		Magzati halálozás	Major fejlődési rendellenesség	
<95-ös percenti	0,2%	1,3%	1,6%	97%
95–99-ös percenti	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5–4,4 mm	21,1%	2,7%	10,0%	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%	19,0%	46,2%	15%

25%-nál 18-as vagy 13-as triszómia, 10%-nál Turner szindróma, 5%-nál triploidia, illetve a maradék 10%-nál egyéb kromoszóma-rendellenesség igazolható.

Magzati halálozás

Kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok intrauterin halálozásának prevalenciája szintén az NT vastagsággal arányosan, exponenciálisan növekszik. Ennek mértéke a 95-99-es percenti közé eső NT esetén 1,3% ami fokozatosan növekszik a 6,5 mm-t meghaladó tarkóredő vastagság esetén jellemző kb. 20%-ig (1. táblázat; Souka és mtsai 2001, Michailidis és Economides 2001). A méhen belüli elhalás az érintett magzatok döntő többségénél még a 20. hétig bekövetkezik és legtöbbször esetében a megvastagodott NT ezen idő alatt súlyos hydropsszá alakul át.

MAGZATI RENDELLENESÉGEK

Definíció szerint major magzati fejlődési rendellenességeknek nevezzük azokat az állapotokat, amelyek speciális orvosi ellátást, illetve sebészi kezelést igényelnek, vagy amelyek szellemi fogyatékoságot eredményeznek. Számos tanulmány beszámolt arról, hogy kiszélesedett magzati tarkóredő esetén jelentősen magasabb a major fejlődési rendellenességek prevalenciája. A témát vizsgáló 28 tanulmány összesített adatai alapján 6153 kiszélesedett NT-t mutató, de normál karyotípusú magzat esetén a major fejlődési rendellenességek prevalenciája 7,3%-nak bizonyult (Souka és mtsai 2004). Megjegyzendő azonban, hogy a különböző tanulmányok a major fejlődési rendellenességekre vonatkozóan nagyon eltérő prevalencia értékeket adtak meg (3%–50%-ig), mivel minden munkacsoport másként értelmezte a legkisebb kóros NT vastagság definícióját, amely így 2 és 5 mm között változott.

A major magzati fejlődési rendellenességek prevalenciája a kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok esetén az NT vastagság függvényében emelkedik, így 95-ös percenti alatt 1,6%, a 95-ös és 99-es percenti között már 2,5%, majd exponenciálisan emelkedik kb. 45%-ra a 6,5 mm-nél vastagabb tarkóredőjű magzatok esetében (1. táblázat; Souka és mtsai 2001, Michailidis and Economides 2001).

Fejlődési lemaradás

A kiszélesedett tarkóredőt mutató, ám kromoszómáisan normál magzatok hosszútávú követéses vizsgálatai arról számoltak be, hogy ebben a csoportban az esetek 2-4%-ában fejlődési visszamaradás figyelhető meg (Souka és mtsai 2004). Ugyanakkor rendkívül nehéz ezen eredmények valós jelentőségének a megítélése, mert csak egyetlen tanulmányban volt megfelelő kontrollcsoport. Egy tanulmányban (Brady és mtsai 1998) a szerzők 89 olyan gyermek klinikai követéses vizsgálatát végezték el, akiknél a magzati életben az NT vastagsága meghaladta a 3,5 mm-t, illetve 302 olyan gyermek utánkötését, akiknél az NT vastagsága 3,5 mm alatt volt. Normális fejlődési ütemtől való elmaradás mindkét csoportban csupán egy-egy gyermeknél volt megfigyelhető.

KISZÉLESEDETT TARKÓREDŐVEL TÁRSULÓ RENDELLENESSÉGEK

Az irodalom számos magzati fejlődési rendellenességről számol be, amelyek gyakran társulnak a kiszélesedett tarkóredővel. Ezeket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A kiszélesedett tarkóredőt mutató magzatoknál egyes rendellenességek, mint például az anencephalia, holoprosencephalia, gastroschisis, vesefejlődési rendellenességek vagy nyitott gerinc prevalenciája nem tér el az átlag populációban

2. táblázat. Kiszélesedett tarkórédőt mutató magzatok rendellenességeinek összefoglalása.

Központi idegrendszer zavarai	Gastrointestinális traktus zavarai	Magzati anémia
Acrania / anencephalia	Crohn betegség	Blackfan-Diamond anémia
Corpus callosum agenesia	Duodenum atresia	Congenitális erythropoietikus porphyria
Craniosynostosis	Oesophagus atresia	Dyserythropoietikus anémia
Dandy-Walker malformáció	Vékonybél elzáródás	Fanconi anémia
Diastematomyelia		Parvovirus B19 fertőzés
Encephalocele	Húgy-ivarrendszer zavarai	α -Thalassémia
Fowler szindróma	Kétes genitáliák	
Holoprosencephalia	Congenitális mellékvese hyperplasia	Neuromuskuláris zavarok
Hydrolethalus szindróma	Congenitális nephrosis szindróma	Magzati akinesis deformáció szekvencia
Iniencephalia	Hydronephrosis	Myotóniás dystrophia
Joubert syndrome	Hypospadiasis	Spinalis muscularis atrophia
Macrocephalia	Infantilís polycystás vesék	
Microcephalia	Meckel-Gruber szindróma	Anyagszerezavarok
Spina bifida	Megacystis	Beckwith-Wiedemann szindróma
Trigonocephalia C	Multicystás dysplasiás vesék	GM1 gangliosidosis
Ventriculomegalia	Vese agenesia	3-hydroxyacyl-koenzim hosszú lánc A dehydrogenáz hiány
		Mucopolysaccharidosis (VII típus)
Arc fejlődési zavarai	Csontváz fejlődési zavarai	Smith-Lemli-Opitz szindróma
Agnathia/micrognathia	Achondrogenesis	Vitamin D rezisztens rachitis
Arcjasadék	Achondroplasia	Zellweger szindróma
Microphthalmia	Asphyxiához vezető mellkasi dystrophia	
Treacher-Collins szindróma	Blomstrand osteochondrodysplasia	Egyéb zavarok
	Camptomeliás törpeség	Testnyél differenciálódási zavar
Tarkótáji zavarok	Cleidocraniális dysplasia	Brachmann-de Lange szindróma
Cystikus hygroma	Hypocondroplasia	CHARGE asszociáció
Nyaki lipóma	Hypophosphatasia	Immunrendszer elégtelensége
	Jarcho-Levin szindróma	Congenitális lymphödéma
Szívfejlődési zavarok	Kyphoscoliosis	EEC szindróma
Di-George szindróma	Végtagredukciós zavarok	Neonatális myoclonusos encephalopathia
	Nance-Sweeney szindróma	Noonan szindróma
Tüdőfejlődési zavarok	Osteogenesis imperfecta	Perlman szindróma
Cystás adenomatoid malformáció	Roberts szindróma	Stickler szindróma
Rekeszérv	Robinow szindróma	Meghatározatlan szindróma
Fryn szindróma	Rövid borda-polydactylia szindróma	Súlyos fejlődési lemaradás
	Sirenomelia	
Hasfali zavarok	Talipes equinovarus (dongaláb)	
Cloaca exstrophia	Thanatophor törpeség	
Exomphalos	VACTER asszociáció	
Gastroschisis		

megfigyelhető értékektől. Ugyanakkor számos rendellenesség prevalenciája jelentősen magasabb, mint az átlag populációra jellemző érték, így feltételezhető, hogy a kiszélesedett NT és ezen állapotok között valós összefüggés áll fenn. Ilyen, kiszélesedett tarkóredővel összefüggést mutató rendellenességek például a major szívfejlődési rendellenességek, a rekeszsérv, az exomphalos, a test/nyél rendellenesség (body-stalk anomaly), a csontváz fejlődési zavarai és egyes genetikai rendellenességek, úgymint congenitális mellékvese hyperplasia, magzati akinézia deformáció szekvencia, Noonan és Smith-Lemli-Opitz szindrómák, valamint spinális muscularis atrophia.

Szívfejlődési rendellenességek

A kiszélesedett tarkóredő szoros kapcsolatot mutat bizonyos szívfejlődési rendellenességekkel mind az aneuploidiát mutató, mind a normál kromoszóma állományú magzatokban (Hyett és mtsai 1997, 1999). A tarkóredő mérésének hatékonyságát a szívfejlődési rendellenességek szűrésében nyolc különböző tanulmány vizsgálta (Souka és mtsai 2004). Összesen 67256 terhesség adatait elemezve a szív major fejlődési rendellenességeinek prevalenciája 2,4/1000 terhesség volt, és 4,9%-os fals pozitív arány mellett a szívfejlődési rendellenességek detekciós aránya 37,5%-nak bizonyult.

Különböző szűrőmódszerek meta-analízise azt mutatta, hogy a szív fejlődési rendellenességeinek szűrésére a tarkóredő 95-ös és 99-es percenti értékeit alkalmazva határértékként, a detekciós arány 37% illetve 31% (Makrydimas és mtsai 2003). Kromoszóma-rendellenességet nem hordozó magzatok esetén a szívfejlődési rendellenességek prevalenciája a magzati NT mértékével arányosan emelkedik. Így 95-ös percenti alatti NT érték esetén 1,6/1000 terhesség, 2,5–3,4 közötti NT esetén már 1%, 3,5–4,4 mm-es NT értékek esetében 3%, 4,5–5,4 mm NT

esetén 7%, 5,5–6,4 mm-es NT estében 20%, illetve a 6,5 mm-t meghaladó tarkóredő vastagság esetén 30% (Souka és mtsai 2004).

A fenti eredmények klinikai jelentősége abban rejlik, hogy kiszélesedett tarkóredő esetén kardiológus által végzett magzati szív-ultrahangvizsgálat javasolt. Megvastagodott NT esetén a major szívfejlődési rendellenességek prevalenciája (1–2%), hasonló az anyai diabetes vagy korábbi, hasonló rendellenességgel sújtott utód miatt emelkedett kockázatú terhességekben megfigyelt arányokkal, amely állapotok szintén a magzati echokardiográfia elfogadott javallatai közé tartoznak.

Feltételezhető, hogy a 95-ös NT percenti használata esetén jelentkező igénynövekedés kielégítésére jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő szakorvosi kapacitás a magzati szív-ultrahangvizsgálatok végzésére. A 99-es percenti határértékként való alkalmazása azonban csak minimális növekedést jelentene a magzati echokardiográfias vizsgálatok számában, ugyanakkor ebben a populációban a szívfejlődési rendellenességek prevalenciája nagyon magas.

A tarkóredő méréssel kiszűrt, szívfejlődési rendellenességekre nézve magas kockázatú terhéseknek nem kell a terhesség 20. hetéig magzati echokardiográfias vizsgálatra várniuk. Az ultrahangkészülékek felbontásának javulásával lehetővé vált a magzati szív részletes vizsgálata már az első trimeszterben. A magzati szív ultrahang-vizsgálatára specializált szakorvos már a terhesség 13. hetétől meg tudja nyugtatni az érintett szülők jelentős hányadát arról, hogy magzatuk nem hordoz major szívfejlődési rendellenességet. Azokban az esetekben, ahol a vizsgálat mégis major malformációt állapít meg, a magzati echokardiográfia hozzájárulhat a helyes diagnózis felállításához, vagy a megalapozott gyanú alapján a megfelelő nyomonkövetés megtervezéséhez.

A kiszélesedett tarkóredőt mutató magzatok esetén, valamint azoknál a terheseknél, akiknél a rutin második trimeszteri ultrahangvizsgálat során kóros négyüregű szívmetasztet ábrázolódik, javasolt a specialista által végzett magzati echokardiográfia a szív major malformációinak szűrésére. A két indikáció egymást kiegészíti, mivel a major rendellenességek közül pl. a Fallot-tetralógia, a nagyerek transzpozíciója vagy coarctatio aortae ritkán kerülnek felismerésre a négyüregű szív rutin vizsgálata során. Ugyanakkor ezen rendellenességek jelentős hányada társul kiszélesedett NT-vel.

Testnyél rendellenesség

Ez a letális, ám sporadikus előfordulású rendellenesség a 11–13⁺⁶ héten kb. 10000 terhességből egy magzatban fordul elő. Ultrahangvizsgálat során major hasfali defektust, súlyos kyphoscoliozist és rövid köldökzsinórt láthatunk, valamint a köldökzsinór általában csak egy artériát tartalmaz (Daskalakis és mtsai 1997). A magzati test felső fele látszólag az amnionüregben helyezkedik el, míg az altest a coeloma űrben. Ennek az állapotnak egy lehetséges magyarázata az amnion egy olyan korai sérülése, amikor a coeloma tér még nem obliterálódott. Noha ezen esetek 85%-ában az NT nagyobb értéket mutat és a karyotípus általában normális.

Rekeszsérv

A tarkóredő vastagsága a rekeszsérvvel szövődött esetek mintegy 40%-ában szintén nagyobb értéket mutat. Ez a csoport magában foglalja tüdőhypoplasia miatt csecsemőkorban elhalálozott magzatok több, mint 80%-át, valamint a túlélők kb. 20%-át (Sebire és mtsai 1997). Lehetséges, hogy a kiszélesedett tarkóredő és rekeszsérv együttes fennállása esetén a hasi zsigerek mellkasba történő herniációja már a terhesség első trimeszterében bekövetkezik, így a tüdők hosszabb ideig állnak kompresszió alatt, ami

hosszú távon a tüdők hypoplasiájához vezet. A jó prognózist mutató esetekben a hasi zsigerek herniációja feltételezhetően kitolódik a terhesség második vagy akár harmadik harmadába.

Exomphalos

A 11–13⁺⁶ héten az exomphalos prevalenciája 1:1000, és a társuló kromoszóma-rendellenességek (főként 18-as triszómia) incidenciája kb. 60% (Snijders és mtsai 1995). Exomphalost mutató magzatok esetén kiszélesedett tarkóredőt figyelhetünk meg a kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok kb. 85%-ában és a normál karyotípusú magzatok 40%-ában.

Megacystis

Magzati megacystisről beszélünk, ha a magzati hólyag longitudinális átmérője (median-sagittalis metszeten) a 11–13⁺⁶ héten meghaladja a 7 mm-t. A megacystis előfordulási gyakorisága 1:1500, továbbá ezen állapot gyakran társul kiszélesedett NT-vel, melyet a kromoszóma-rendellenességet (főként 13-as triszómiát) hordozó magzatok kb. 75%-ában, és a normál karyotípusú magzatoknak mintegy 30%-ában figyelhetünk meg (Liao és mtsai 2003).

Genetikai kórképek

A kiszélesedett NT-vel társuló genetikai kórképeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

A KISZÉLESEDETT TARKÓREDŐ PATOPHYSIOLOGIÁJA

A kiszélesedett NT-hez kapcsolódó kórképek változatossága azt feltételezi, hogy nem csak egyetlen mechanizmus felelős a magzat

3. táblázat. Kiszélesedett NT-vel társuló genetikai szindrómák összefoglaló táblázata.

Genetikai szindróma		Öröklődésmenet	Születéskori prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
Achondrogenesis	AR	1 : 40000	Letális skeletális dysplasia. Nagyon rövid végtagok, szűk mellkas, a csigolyatestek hypomineralizációja. A koponya mineralizációja kielégítő az I-es típusban, míg elégtelen a II-es típusban.	
Achondroplasia*	AD	1 : 26000	Normál intelligencia és átlagos várható élettartam. A 22. hét után általában macrocephalia, mélyen ülő orrnyereg, lumbalis lordosis és rövid végtagok láthatók.	
Mellékvese hyperplasia*	AR	1 : 5000	A kortizol bioszintézis egyik enzimének deficienciája a kortizol prekursorok és androgének túlermelését okozza. Kiszélesedett NT és leány magzatoknál képes külső genitália látható.	
Asphyxiához vezető mellkasi dystrophia	AR	1 : 70000	Változó prognózis, a csecsemőkori halálalól a normál túlélésig. Keskeny mellkas és a végtagok rhizomeliás megrövidülése, amely gyakran csak a 22. terhességi hét után fedezhető fel.	
Beckwith–Wiedemann szindróma	Sporadikus	1 : 14000	Esetenként szellemi retardáció jellemzi, amelyet nem megfelelően kezelt hypoglycaemiának tulajdonítanak. A gyermekek kb. 5%-ában daganatos megbetegedések jelentkeznek, leggyakrabban nephroblastoma és hepatoblastoma. Prenatális ultrahangjeltek között a makroszomiát és az exomphalost említjük.	
Blackfan-Diamond anaemia	AD, AR	1 : 200000	Congenitális hypoplastikus anaemia, amelynek kezelése szteroidokat és ismételt vérttranszfúziókat igényel. Hematológiai rasszindulati folyamatok, főként akut leukaemia valószínűsége fokozott. Ultrahangon a hüvelykujj rendellenességeit, hypertelorizmust, valamint szív és húgyúti fejlődési zavarokat láthatunk.	
Blomstrand osteochondrodysplasia	AR	Ritka	Letális skeletális dysplasia. Nagyon rövid végtagok, szűk mellkas, fokozott csontsűrűség.	
Brachmann-Cornelia Lange szindróma	AD	1 : 160000	Szellemi fogyatékoság. Magzati növekedési retardáció, rövid végtagok, szívfejlődési rendellenességek, rekeszsérv.	
Campomeliás dysplasia	AR	1 : 200000	Letális skeletális dysplasia. Rövid és meghajló alsó végtagok keskeny mellkassal.	

3. táblázat. Folytatás

Genetikai szindróma		Öröklődésmenet		Születés kori prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
CHARGE asszociáció	Sporadikus	Ritka	Ritka	Ritka	Akromim, amely a következő rendellenességeket foglalja magában: Coloboma, Heart abnormality (szívfejlődési rendellenesség), choana Atresia, növekedési és szemlelt Retardáció, Gonád hypoplasia, fül/hallászervi rendellenességek és/vagy sükettség (Ear). Esetenként nincs terhesség alatt felismerhető elváltozás.
Cleidocranialis dysplasia	AD	Ritka	Ritka	Ritka	Normál várható élettartam. Hypoplasiás kulcscsont és orrcsont.
Di-George szindróma	Sporadikus	1 : 4000	Ritka	Ritka	Az esetek 90%-ában a 22q11 de novo deléciója. Jellemzői a csecsemőkori hypocalcémia, ami a mellékpajzsmirigyek hypoplasiájának következménye, valamint fertőzések iránti fogékonyság a thymus hypo- ill. aplasiája miatt. Változatos szívfejlődési rendellenességek fordulnak elő, így Fallot-tetralógia, aortaiv interupciója, közös artériás törzs, jobb oldali aortív és aberráns jobb artéria subclavia. Alacsony termet és enyhe, vagy mérsékelt tanulási nehézségek gyakorik.
Dyserythropoetikus anaemia	AD, AR	Ritka	Ritka	Ritka	Congenitális, általában enyhe anaemia. Esetenként súlyos fokú anaemia jelenkezik, amely magzati hydrópsot okoz.
Ectrodactylia-ectodermális dysplasia-szájpadhasadék szindróma	AD	Ritka	Ritka	Ritka	Nagyon változatos fenotípusos expresszió. Kéz és lábhasadék, ajak- és/vagy szájpadhasadék.
Erythropoetikus porphyria (Gunther kór)	AR	Ritka	Ritka	Ritka	Általában gyermekkorban jelenkezik a bőr súlyos fényérzékenységgel, amely bullás lézióhoz, valamint fertőzéshez, csontresorptiohoz, bőrdelimitásokhoz és krónikus haemolitikus anaemiához vezet. Súlyos esetekben magzati hydróps képeben jelenkezik.
Fanconi anaemia	AR	1 : 22000	Ritka	Ritka	Kongenitális aplasztikus anaemia, amelyet pancypopenia és a kromoszómák spontán instabilitása jellemez. A fenotípus, valamint a betegség manifesztációjának teleje változó. Esetenként nincs terhesség alatt felismerhető elváltozás.
Magzati akinesia deformációs szekvencia	AR, sporadikus	Ritka	Ritka	Ritka	Különböző elváltozások heterogén csoportja, amelyek több ízület kontraktúráját gyakran társítják magzati myopathiával, neuropathiával vagy valamilyen kötőszöveti rendellenességgel. A súlyos esetekben arthrogryposis és az első trimeszterben kiszélesedett NT látható.

3. táblázat. Folytatás

Genetikai szindróma	Öröklődés	Prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
Fowler szindróma	AR	Ritka	A központi idegrendszer proliferatív vasculopathiája, amely disrupcióhoz, dezorganizációhoz és a fejlődő agy hemorrhágiás necrosishoz vezet. Legfontosabb ultrahangjeltek a hydranencephalia valamint arthrogryposis.
Fryn szindróma	AR	1 : 15000	Általában halálos kimenetelű körkép. Rekeszszér, újrendellenességek és rövid pterygium-szerű nyak jellemzők.
GM1-Gangliosidosis*	AR	Ritka	Progresszív neurológiai leépülés, amely mind a motoros, mind a szellemi fejlődés korai és súlyos retardációját okozza. Exitus 10 éves kor előtt, általában mellkasi gyulladások miatt következik be. Prenatális ultrahangjeltek: visceromegalia és generalizált ödéma.
Hydrolethalus szindróma	AR	1 : 20000	Letális rendellenesség, amelynek jellemzői hydrocephalus, hiányzó corpus callosum, arachasadék, micrognathia, polydactyia, dongaláb és a szív septum rendellenességei.
Hypochoondroplasia	AD	1 : 26000	Hasonlít az achondroplasiára és jellemzője a rövid-végtagokkal járó törpesség, amely gyermekkorban alakul ki. Ultrahanggal esetenként rövid végtagokat, vagy macrocephaliát láthatunk.
Hypophosphatasia	AR	1 : 100000	Perinatális, infantilis, gyermekkori és felnőtt altipusokra osztható, a tünetek megjelenésének időpontjától függően. A perinatális formára a koponya és a gerinc hypomineralizációja, rövid végtagok, valamint keskeny mellkas jellemzők.
Joubert syndrome	AR	1 : 10000	Perinatális, neonatális, infantilis és juvenilis altipusokra osztható, a tünetek megjelenésének időpontjától és a betegség súlyosságától függően. Prenatális ultrahangjellemzők a nagy és echogén vesék, valamint oligohydramnion.
Jarcho-Levin szindróma	AR	1 : 500000	Heterogén megjelenésű körkép melyre scoliosis és a gerinc változatos fejlődési rendellenességei jellemzők. Két altipusát különböztetjük meg: a spontylolithoracalis dysplasia esetében keskeny mellkas jellemző és a halál többnyire már csecsemőkorban légszűri elégtelenség következtében beáll. Spontylolacostalis dysplasia esetén túlélés a felnőttkorig lehetséges, de ilyenkor általában valamilyen fokú fogyatékossgal társul.
Joubert szindróma	AR	Ritka	Súlyos fokú szellemi fogyatékossg és fejlődési retardáció jellemzők. A betegek általában 5 éves korig meghalnak. A cerebellum vermisének részleges, vagy teljes hiánya jellemző.

3. táblázat. Folytatás

Genetikai szindróma	Öröklődésmenet	Születéskori prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
3-hydroxyacyl-koenzim A dehidrogenáz-hosszú lánc deficiencia*	AR	Ritka	Letális rendellenesség. Izom hypotonia, cardiomyopathia, hydrops.
Lymphoedema	AD	Ritka	Hypoplasztikus/aplasztikus nyirokerek, amelyek általában az alsó végtagokat érintik. Három klinikai altipusa ismert: congenitális (Milroy kór, már megszületéskor jelen van), praecox (pubertás korban jelentkezik) és tarda (felnövekedéskor megjelenés). A congenitális forma a legkritikusabb és egyben legsúlyosabb forma. Ultrahang vizsgálata nem mindig ismertethető fel.
Meckel-Gruber szindróma	AR	1 : 10000	Letális rendellenesség. Tipikus jellemzői: encephalocoele, kétoldali polycystás vesék, polydactylia.
Mucopolysaccharidosis VII-es típus	AR	Ritka	Szellemi fogyatékosság, alacsony termet, macrocephalia, sükettség, homályos foltok a corneában és recurrrens alsó légúti fertőzések.
Dystrophia myotonica	AD	1 : 25000	A genetikai rendellenesség egy, a 19-es kromoszómán található protein kináz gént kódoló génszakaszban amplifikálódó ismétlődő trinukleotid szakasz. A körkép megjelenésének ideje valamint súlyossága az ismétlődő szakaszok számával arányosan változik. A mutáció mértéke súlyosbodhat egymást követő generációkban és a legsúlyosabb, congenitális forma csaknem kizárólag már érintett asszonyok magzataiban fordul elő. Prenatális ultrahangjelek a csökkent magzatmozgás és a harmadik trimeszterben megjelenő polyhydrámmion.
Nance-Sweeney szindróma	AR	Ritka	Normális intelligencia és átlagos várható élettartam. Rövid végtagok és a gerinc fejlődési rendellenességei.
Nephroszis szindróma*	AR	1 : 8000 Finnországban	Már az első négy életévben transzplantációt igénylő veseelégtelenség. Prenatálisan transziens hydrops lehet az egyetlen ultrahang jel.
Noonan szindróma	AD	1 : 2000	Azok, akiknek nincs súlyos szívfejlődési rendellenességük, átlagos élettartamra számíthatnak. Az esetek mintegy egyharmadában enyhe szellemi fogyatékoság figyelhető meg. Az esetek döntő hányada posztatálisan kerül felismerésre. Prenatális ultrahangjelek között a bőrdéma, hydrothorax, polyhydrámmion és szívfejlődési rendellenességek említhetők. A szívrendellenességek között a jellemző pulmonális szűkület és hypertrophias cardiomyopathia gyakran csak a harmadik trimeszterben válnak felismerhetővé.

3. táblázat. Folytatás

Genetikai szindróma	Öröklődésmenet	Születéskori prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
Osteogenesis imperfecta II*-típus	AR	1 : 60000	Letális skeletalis dysplasia. Rövid végtagok és sorozattörést mutató bordák, a koponya hypomineralizációja.
Perliman szindróma	AR	Ritka	A Beckwith–Wiedemann szindrómához hasonló kórkép. A magzati és neonatális mortalitás meghaladja a 60%-ot, a túlélők jelentős hányadának idegrendszeri fejlődési zavarok figyelhetők meg. Ultrahangon progresszív macrosomitát és a megnyagyobbodott veséket láthatunk.
Roberts szindróma	AR	Ritka	A centromerek korai szétválását és felfújódását (puffing) leíró cytogenetikai lelettel hozható kapcsolatba. Jellemző a változó súlyosságú szimmetrikus végtaganomáliák (tetraphocomelia), archasadék, microcephalia és növekedési retardáció.
Robinow szindróma	AR	Ritka	Rövid alkarokkal, előbolsuló homokkal, hypertelorizmussal és csigolyafejlődési rendellenességekkel jellemezhető, a csontváz kóros fejlődését mutató kórkép.
Rövid borda-polydactyly szindróma	AR	Ritka	Letális csontvázfejlődési rendellenesség. Négy altpusát különböztetjük meg, I-es típusban (Saldino–Naonan) keskeny metaphysiseket találunk; II-es típus (Majewski) jellemző az archasadék, valamint az aránytalanul rövid fibrák; III-as típus (Naumoff) esetén széles metaphysisek és sarkanyukézódás jellemző; IV-es típusra (Beemer–Langer) középvonalbeli aialkhasadék, nagyon rövid bordák, előbolsuló has és köldöksérny jellemzők. Prenatális ultrahangon rövid végtagokat, keskeny mellkast és polydactyliát láthatunk.
Smith–Lemli–Opitz szindróma*	AR	1 : 20000	Magas perinatális és csecsemőkori halálozás, valamint súlyos szellemi fogyatékoság jellemzik. Prenatális ultrahangon polydactyliát, szívfejlődési rendellenességeket, kétes vagy fiúk esetén ellenkező nemre jellemző külső genitáliát láthatunk.
Spinalis muscularis atrophia I*-es típus	AR	1 : 7000	Légzési elégtelenség miatt már az első két életévben halálhoz vezető progresszív izomyopénia. Jellemző a csökkent magzattömeg, a tünetek főbbnyire már születéskor, de általában az első hat hónapban jelentkeznek.
Stickler szindróma	AD	1 : 10000	Első évtizedben kezdődő progresszív myopia, amely retinaleváláshoz és vaksághoz vezet, valamint érződéig eredetű sükeiség, marfanoid testalkat normál testmagassággal és bizonyos izületek korai degeneratív elváltozásai jellemzik. Nem feltétlenül vannak jelen ultrahangjelleg, bár szórványosan archasadék, vagy micrognathia látható.

3. táblázat. Folytatás

Genetikai szindróma	Öröklődés	Születési prevalencia	Prognózis és gyakori ultrahangos jellemzők
Stickler szindróma	AD	1 : 10000	Első évtizedben kezdődő progresszív myopia, amely retinalváláláshoz és vaksághoz vezet, valamint érvidég eredetű sükeiség, marfanoid testalkat normál testmagassággal és bizonyos izületek korai degeneratív elváltozásai jellemzik. Nem feltétlenül vannak jelen ultrahangjelek, bár szörványosan archasadeák, vagy micrognathia látható.
α -Thalassaemia*	AR	Mediterrán és ázsiai populációkban gyakori	A polypeptid α -láncot az alfa génlokusz kódolja. Ez a polypeptid jelen van a felnőtt típusú hemoglobinban ($\alpha_2\beta_2$), magzati hemoglobinban ($\alpha_2\gamma_2$) és embrionális hemoglobinban is (α_2/δ_2). Normál esetben az alfa génlokusz négy példányban van jelen. Homozygotá α -thalassemidában mind a négy α -gén hiánya általában a második trimeszterben jelentkező magzati hydrópsot okoz.
Thanatophor dysplasia*	Sporadikus	1 : 10000	Leitális csontvázképzési rendellenesség. Legfőbb jellemzői: nagyon rövid végtagok, keskeny mellkas és nagy fejkörvotag előbóltosuló homlokkal.
Teacher-Collins szindróma	AD	1 : 50000	Átlagos várható élettartam. Micrognathia és füldéformitások.
Trigonocephaly 'C' szindróma	AR	1 : 15000	Az érintett egyének kb. fele már csecsemőkorban meghal, míg a túlélők szellemileg súlyosan károsodtak és náluk progresszív microcephaliát figyelhetünk meg. További jellemzők: trigonocephalia, rövid orr és prominens maxilla.
VACTER asszociáció	Sporadikus, AR	1 : 6000	Akromia, amely a következők rendellenességeket foglalja magába: csigolyafejlődési rendellenesség, anus atresia, szívfejlődési rendellenességek, tracheo-oesophagealis fistula nyelcső atresiaival, radius és veseteljesíti rendellenességek. A prognózis a jelenlévő rendellenességek kombinációjától és azok súlyosságától függ. A szellemi teljesítmény általában normális.
Vitamin D rezisztens rachitis	AR	Ritka	Nincs
Zellweger szindróma*	AR	1 : 25000	Általában már az első két életévben halálát okoz, többnyire mellkasi ferőzések és májelégtelenség miatt. Prenatális ultrahangon hypertelorismust, agy- és szívfejlődési rendellenességeket, növekedési retardációt látunk.

* DNS vizsgálatlaltal felismerhető genetikai szindrómák.

nyaki régiójában felszaporodó folyadék megjelenéséért. A lehetséges okok között szerepel cardialis dysfunkció, a fej-nyak régió vénás pangása, az extracelluláris matrix megváltozott összetétele, az elégtelen nyirokelvezetés, magzati anaemia vagy hypoproteinaemia és congenitális fertőzések.

A kiszélesedett tarkóredő pathophysiológiája

- Cardialis dysfunctio
- Fej-nyak régió vénás pangása
- Az extracelluláris matrix megváltozott összetétele
- Elégtelen nyirokelvezetés
- Magzati anaemia
- Magzati hypoproteinaemia
- Magzati fertőzés.

Cardialis dysfunctio

Azt a hipotézist, mely szerint a magzati szívelégtelenség hozzájárul a kiszélesedett NT kialakulásához, alátámasztja az a megfigyelés, amely szerint a kiszélesedett tarkóredő és a szív vagy a nagyerek fejlődési rendellenessége szoros kapcsolatot mutat mind szabályos, mind kóros kromozómakészlettel rendelkező magzatokban. Ezen túlmenően Doppler tanulmányok beszámoltak arról, hogy a ductus venosusban kóros áramlás figyelhető meg mind a kromozóma-rendellenességet, mind a major szívfejlődési rendellenességet és kiszélesedett NT-t mutató magzatokban (Matias és mtsai 1999).

A fej-nyak régió vénás pangása

A fej-nyak régió vénás pangását okozhatja a magzati törzs kompressziója, amint azt megfigyelhetjük amnionruptura szekvenciában, rekeszsérv esetén a felső mediastinum kompressziója miatt, vagy keskeny mellkas kialakulásával járó skeletális

dysplasiákban. Ugyanakkor a skeletális dysplasiák egy részében, mint például osteogenesis imperfecta esetében, egy további alternatív mechanizmus, az extracellularis matrix megváltozott összetétele is szerepet játszhat a kiszélesedett NT kialakulásában.

Az extracellularis matrix megváltozott összetétele

Az extracellularis matrix számos alkotó fehérjéjét kódoló gének a 21-es, 18-as és a 13-as kromoszómákon helyezkednek el. A kromoszóma-rendellenességet hordozó magzatok bőrének immunhisztokémiai vizsgálatai az extracellularis matrix jellegzetes elváltozásait találták, amelyek arra engednek következtetni, hogy kialakulásukban gén-dózis kapcsolat állhat fent (von Kaisenberg és mtsai 1998). Az extracellularis matrix megváltozott összetétele szerepet játszhat a kiszélesedett tarkóredő kialakulásában a kollagén-metabolizmus megváltozásával járó, egyre gyarapodó számú genetikai szindrómában (úgy mint II-es típusú achondrogenesisben, Nance-Sweeney szindrómában, II-es típusú osteogenesis imperfectában), a fibroblast növekedési faktor receptorainak rendellenességében (így például achondroplasiában és tanatophor törpeség esetén), vagy a peroxisoma biogenesis faktor megzavart anyagcseréje esetén (úgy mint Zellweger szindrómában).

A nyirokkeringés elégtelensége

A kiszélesedett NT kialakulásának további lehetséges magyarázatai a juguláris nyiroktasakok kitágulása. Ennek okai lehetnek a vénás rendszer fejlődésének kóros elhúzódása miatt a nyirokcsatornák primer rendellenes tágulata, illetve a nyirokerek proliferációjának zavara, amely a nyirok- és a vénás keringés közötti szabályos kapcsolatot zavarja meg. Turner szindrómás magzatok nyaki régiójából származó bőrminta immunbiohistokémiai vizsgálata a dermis felső rétegében futó nyirokerek hypoplasiáját mutatta (von Kaisenberg és mtsai 1999). Normál karyotípusú, de kiszélesedett tarkóredőjű magzatoknál

Noonan szindrómában valamint congenitalis lymphoedemában a nyirokerek hypoplasiája illetve aplasiája miatt kialakuló elégtelen nyirokelvezetés figyelhető meg. Congenitalis neuromuscularis rendellenességek esetén, így például magzati akinesia deformatio szekvenciában, dystrophia myotonicában és spinalis muscularis atrophiában a kiszélesedett NT a csökkent magzatmozgás következtében kialakuló elégtelen nyirokelvezetés következménye lehet.

Magzati anaemia

Hyperdinamikus keringéssel és magzati hydropsszal szövődő magzati anaemia akkor alakul ki, ha a hemoglobin deficit mértéke meghaladja a 7 g/dl mértéket (Nicolaidis és mtsai 1988). Ez a megállapítás igaz mind az immun eredetű, mind a non-immun eredetű magzati hydrops esetében. Ugyanakkor vörösvértest isoimmunisatio esetén, feltételezhetően a reticuloendothelialis rendszer éretlensége miatt, amely nem alkalmas még az ellenanyagokkal bevont erythrocyták elpusztítására, súlyos fokú magzati anaemia nem alakul ki a terhesség 16. hete előtt. Következésképpen vörösvértest isoimmunisatio esetén nem jellemző a kiszélesedett NT. Ezzel ellentétben, a magzati anaemia genetikai háttere esetén (pl. α -thalassemia, Blackfan-Diamond anaemia, congenitalis erythropoieticus porphyria, dyserythropoieticus anaemia, Fanconi anaemia), valamint congenitalis fertőzéshez kapcsolható anaemia esetén lehetséges kiszélesedett tarkóredő társulása.

Magzati hypoproteinaemia

A hypoproteinaemia mind az immun-, mind a non-immun eredetű magzati hydrops pathophysiológiájának része (Nicolaidis és mtsai 1995). Nephrosis szindrómás magzatok esetében az első trimeszterben megfigyelhető kiszélesedett tarkóredő háttérben proteinuria miatt kialakuló hypoproteinaemia állhat.

Magzati fertőzés

Az “ismeretlen eredetű”, a második és harmadik trimeszterben megjelenő magzati hydrops kb. 10%-ának háttérében a közelmúltban lezajlott anyai fertőzés igazolható, amely egyidejűleg magzati fertőzést is okozott. Ezzel ellentétben, a kiszélesedett NT-t mutató, de normál karyotípusú magzatok esetén a terhesek mindössze 1,5%-ában lehetséges közelmúltban lezajlott fertőzést kimutatni, és a magzatok is csak ritkán érintettek (Sebire és mtsai 1997).

Ezek az eredmények azt látszanak bizonyítani, hogy kiszélesedett tarkóredő esetén a TORCH csoportba tartozó organizmusok által okozott fertőzések nem gyakoribbak, mint az átlag lakosság körében. Ezen túlmenően, bizonyított anyai fertőzés esetén a kiszélesedett magzati NT nem jelenti ezen organizmusok által okozott magzati fertőzés egyidejű fennállását. Emiatt normál karyotípusú és kiszélesedett NT-jű magzatok esetén nem szükséges esetleges anyai fertőzés után kutatni, hacsak az első trimeszteri kiszélesedett NT nem progrediál második- harmadik trimeszteri nyaki ödémává vagy generalizált hydropsszá.

A parvovirus B19 az egyetlen olyan fertőzés, amely bizonyítottan kapcsolható kiszélesedett magzati NT-hez. Ebben a fertőzésben a megvastagodott NT megjelenését myocardialis dysfunctionak, vagy a magzati hemopoiesis szupressziója miatt kialakuló magzati anaemiának tulajdonítják.

TERHESGONDOZÁS MEGVASTAGODOTT TARKÓREDŐ ESETÉN

A kiszélesedett tarkóredő és kromoszóma-rendellenességek, vetélések vagy magzati vesztesség, valamint a major magzati fejlődési rendellenességek között fennálló összefüggéseket az 1. táblázat foglalja össze. Ezen adatok alapján megbecsülhető annak valószínűsége, hogy az NT vastagság alapján felállított

csoportokon belül mi a magzat túlélésének, valamint annak a valószínűsége, hogy egészséges, major rendellenességet nem hordozó magzat szülessen. Ezen adatok hasznosak a megvastagodott NT-t mutató magzatot hordozó terhesek tanácsadása során, valamint a megfelelő követéses vizsgálatok megtervezésében (1. ábra).

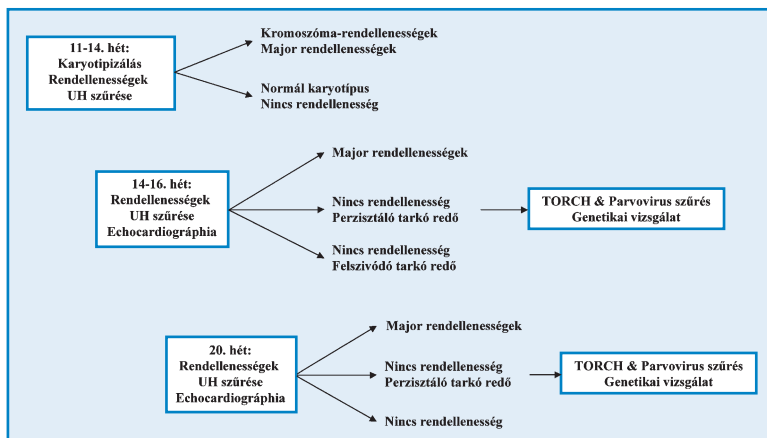
Magzati NT a 99-es percenti alatt

Azokban a terhességekben, ahol az NT a 99-es percenti (3,5 mm) alatt van, a magzat karyotipizálását szorgalmazó vagy ellenző szülői elhatározás a kromoszóma-rendellenességek egyéni kockázatszámításán alapul. Ennek mértékét az anyai életkor, az ultrahangleletek, valamint a 11–13⁺⁶ héten meghatározott anyai szérum szabad β -hCG és PAPP-A szintek figyelembevételével határozzuk meg.

A szülők megnyugtatóra elmondható, hogy ha az NT nem haladja meg a 95-ös percentit, mintegy 95% annak a valószínűsége hogy major fejlődési rendellenességet nem hordozó gyermek születik, és kb. 93%, ha az NT a 95-ös és 99-es percenti közé esik. Ezen túlmenően számos major magzati rendellenesség felismerhető vagy legalább gyanítható a 11–13⁺⁶ héten végzett nagy részletgazdagságú ultrahangvizsgálat során.

A terhességek további követése érdekében legcélravezetőbb egy részletes magzati ultrahangvizsgálat a 20. terhességi héten a növekedési ütem meghatározására, valamint egyes major fejlődési rendellenességek diagnosztizálására illetve kizárására, amelyeket a 11–13.⁺⁶ hetes vizsgálat során még nem lehetett vizsgálni vagy felismerni.

A 95-ös és 99-es percentik közé eső tarkóredő esetén különös figyelmet kell fordítani annak igazolására, hogy az NT valóban nem nagyobb a 99-es percentinél, valamint a magzati anatómiát



1. ábra. Terhesgondozás kiszélesedett NT esetén.

annak tudatában kell megvizsgálni, hogy ebben a csoportban a major fejlődési rendellenességek prevalenciája kb. 2,5%-kal magasabb a 95-ös percenti alá eső csoportban megfigyelhető 1,6%-nál. Mindezek mellett ezeknél a magzatoknál a szív szerkezeti felépítését is meg kell vizsgálni. Kíváncsún lenné, hogy minden ilyen esetben a magzati echokardiográfiában jártos szakember végezze ezeket a vizsgálatokat, de ez a szolgáltatás hozzáférhetőségén múlik minden esetben.

Magzati NT a 99-es percenti felett

A terhességek kb. 1%-ában a magzati NT meghaladja a 3,5 mm-t. Ebben a csoportban a major magzati fejlődési rendellenességek kockázata nagyon magas, és a 4 mm-es NT-hez tartozó kb. 20%-ról tovább emelkedik kb. 33%-ra ha az NT eléri az 5 mm-t, 50%-ra 6 mm-es NT esetén és 65%-ra 6,5 mm-es vagy annál vastagabb NT esetén. Következésképpen ezen terhességek gondozása során első lépésben CVS útján történő magzati karyotipizálást kell ajánlani.

Azoknál a terheseknél, akiknél a családi anamnézisében kizé-
lesedett tarkóredővel társuló és DNS vizsgálattal diagnosz-
tizálható genetikai szindróma szerepel (3. táblázat), a CVS során
nyert minta ezen kórképek diagnosztizálására illetve kizárására
is felhasználható. Ezen túlmenően a 11–13⁺⁶ héten végzett
részletes ultrahangvizsgálat során keresni kell a megvastagodott
NT-vel társuló számos major rendellenesség egyéb
ultrahangjeleit (3. táblázat).

A kizélesedett tarkóredő felszívódása

Normál karyotípus esetén a 14–16. héten végzett ismételt,
részletes és a szív vizsgálatát is magába foglaló ultrahangvizsgálat
során meg kell vizsgálni az tarkóredő alakulását, és kizárni vagy
diagnosztizálni számos magzati fejlődési rendellenességet.
Amennyiben ez a vizsgálat a megvastagodott NT felszívódását
mutatja, és nem igazol semmilyen egyéb rendellenességet, úgy
a szülőket meg lehet nyugtatni, hogy a prognózis jó, és annak
a valószínűsége, hogy a születendő gyermeknek nem lesz major
fejlődési rendellenessége, meghaladja a 95%-ot.

Az egyetlen javasolt további ellenőrzés a 20–22. héten végzendő
részletes ultrahangvizsgálat, amelynek célja a major fejlődési
rendellenességek és a 3. táblázatban felsorolt genetikai szindrómák
finomabb eltéréseinek kizárása illetve felismerése. Amennyiben
ez a vizsgálat sem tár fel eltérést, úgy a szülők megnyugtathatók,
hogy a születendő gyermek súlyos rendellenességének vagy ide-
grendszeri fejlődési elmaradásának valószínűsége nem magasabb,
mint az átlag populációban.

Progresszió tarkóödéma felé

A 14–16. héten perzisztáló, tisztázatlan eredetű megvastagodott
NT vagy annak fokozódása tarkóödémává, illetve hydrops fetalis

kialakulása a 20–22. hétre, felveti congenitális fertőzés, esetleg valamilyen genetikai szindróma fennállásának lehetőségét. Az anyai vérben ilyenkor keresni kell toxoplasmosis, cytomegalovírus és parvovírus B19 fertőzés bizonyítékát. A tarkóödéma alakulását havonta végzett ultrahangvizsgálattal javasolt követni. Mindezen túlmenően mérlegelni kell bizonyos genetikai szindrómák, mint például spinalis muscularis atrophia DNS vizsgálatát még akkor is, ha ezekre nézve nincsen feltétlenül pozitív anamnesztikus adat.

Tisztázatlan eredetű megvastagodott tarkóödéma esetén a 20–22. héten a szülőket fel kell világosítani arról, hogy 10%-os eséllyel alakul ki hydrops és következik be perinatális halálozás, vagy valamilyen genetikai szindrómával (mint pl. Noonan szindróma) szövődött élveszülés. Az idegrendszeri fejlődés elmaradásának kockázata 3–5%.

- A 11–13⁺⁶ héten megfigyelhető megvastagodott magzati NT kromoszóma-rendellenességek, magzati malformációk és számos genetikai szindróma gyakori fenotípusos megjelenési formája.
- Magzati rendellenességek és kóros terhességi kimenetel prevalenciája az NT vastagságával arányosan emelkedik. Ugyanakkor a szülőket informálni kell, hogy major fejlődési rendellenességet nem hordozó magzat születésének esélye több, mint 90%, ha a magzati NT a 95-ös és a 99-es percentik közé esik, 70%, ha az NT 3,5–4,0 mm között van, 50% 4,5–5,4 mm-es NT esetén, de csak 30% a 5,5–6,4 mm tartományban és mindössze 15%, ha az NT 6,5 mm-nél vastagabb.
- Kiszélesedett tarkóredővel járó magzati rendellenességek jelentős részét fel lehet ismerni a 14. hét végéig megfelelő sorozat ultrahangvizsgálat révén.

IRODALOM

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *British Medical Journal* 1999;318:81–5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Makrydimas G, Sotiiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, 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. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1005–21.

Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol* 1998;197:105–24.

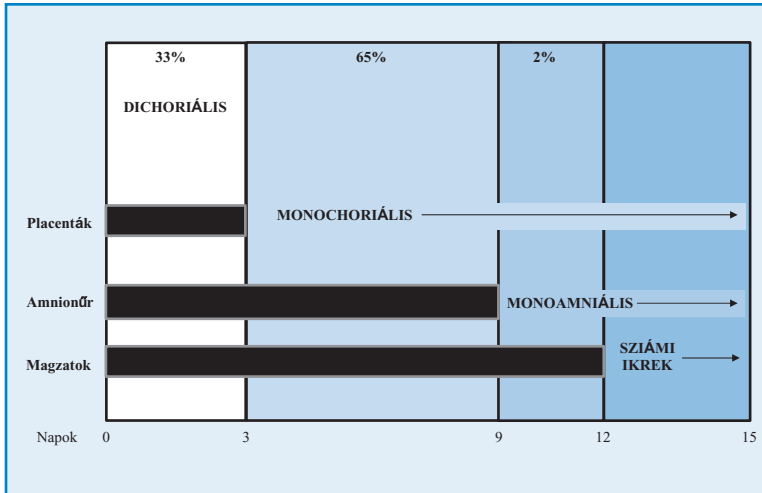
von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:823–6.

4

TÖBBES TERHESSÉG

Többes terhesség egyszerre több oocyta ovulációjának és következményes megtermékenyülésének következménye. Ilyen esetekben a magzatok genetikailag különböznek egymástól (polyzygota, vagy nem egypetűjű ikerterhességek). Más esetekben többes terhesség a megtermékenyült embrionális sejthalmaz korai oszlása során jön létre, így alakulnak ki a genetikailag azonos (egypetűjű, monozygota) ikerterhességek. Polyzygota ikerterhességekben minden magzat a saját amnionüregében foglal helyet és saját chorionnal valamint placentával rendelkezik (polychoriális). Monozygota terhességekben a magzatok osztozhatnak egy közös placentán (monochorialis), közös amnionüregen (monoamnialis) terhességek, vagy akár közös szerveken (sziámi ikrek).

Amikor egyetlen embrionális massa a megtermékenyülést követő első három napon belül szétválik, amint az a monozygota terhességek egyharmadában bekövetkezik, minden magzatnak saját amnionzsákja és külön placentája alakul ki (diamnialis és dichorialis ikerterhesség) (1. ábra). Ha az embrionális oszlás a megtermékenyülést követő harmadik nap után következik be, a két lepényi keringés között vascularis kapcsolatok alakulnak ki (monochorialis). A 9. terhességi nap után lezajló oszlás monochorialis monoamnialis terhességet eredményez, míg a 12. nap utáni oszlás esetén sziámi ikrek alakulnak ki.



1. ábra: A megtermékenyülést követő első három napon belül monozygota ikrek szétválása diamniális dichorialis terhességet eredményez. Ha az oszlás a 3. és 9. nap között következik be, monochorialis diamniális terhesség jön létre, a 9–12. napokon történő oszlás monochorialis és monoamniális terhességet eredményez, míg a 12. napot követő oszlás szíami ikrek kialakulásához vezet.

PREVALENCIA ÉS EPIDEMIOLÓGIA

Az összes terhességek mintegy 1%-ában találkozunk többes terhességekkel, amelyeknek kétharmada dizygota és csak egyharmada monozygota terhesség.

A dizygota terhességek prevalenciája a különböző etnikai csoportokban eltérő (akár ötször gyakoribb Afrika egyes területein, illetve csak fele gyakoriságú Ázsia egyes régióiban), különböző anyai életkorokban (35 éves korcsoportban 2%), de összefügg a paritással (négy terhesség után már 2%), és a megtermékenyülés módjával is (ovuláció indukció esetén akár 20%).

A monozygota ikrek prevalenciája minden etnikai csoportban megegyezik és sem anyai életkorral, sem a paritással nem áll kapcsolatban, de akár két-háromszorosára is emelkedhet

mesterséges megtermékenyítési eljárásokat követően. Ennek feltételezett oka a petesejt zona pellucida rétegének megváltozott tulajdonsága, aminek részleteit mindmáig nem ismerjük teljesen.

Az elmúlt 20 évben a többes terhességek aránya jelentősen megemelkedett. Ez a növekedés a dizygota ikerterhességek számában a legszembeötlőbb. Feltételezik, hogy a többes terhességek arányának emelkedése mögött az esetek egyharmadában az áll, hogy a nők idősebb életkorban vállalnak terhességet, de legnagyobb szerepet mégis az asszisztált reprodukciós technikák kiterjedt alkalmazása játszik.

A ZYGOZITÁS ÉS A CHORIONICITÁS VIZSGÁLATA

A magzatok korrekt zigozytását kizárólag magzati DNS vizsgálattal (DNA-fingerprinting) lehet megállapítani, ami amniocentézis, boholymintavétel (CVS) vagy cordocentézis kivitelezését feltételezi. A chorionicitást ultrahanggal is meg lehet állapítani, ami a magzatok nemének, a placenták számának és a két petezsákot elválasztó membrán tulajdonságainak vizsgálatán alapul (Monteagudo és mtsai 1994).

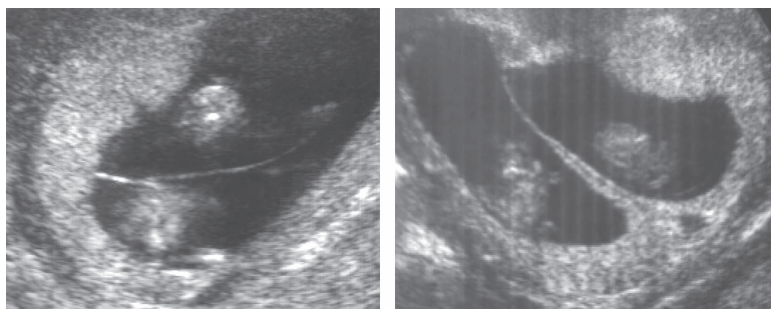
A különböző nemű magzatok dizygoták, tehát dichorialisak, azonban az ikerterhességek kétharmadában a magzatok azonos neműek, ami alapján mind mono- mind dizygotaság lehetséges. Ugyanígy, ha két különböző placentát látunk, biztosak lehetünk benne, hogy dichorialis terhességgel van dolgunk, ám a terhességek döntő hányadában a placenták egymás közvetlen közelében helyezkednek el, és nem ritkaság, hogy nehézségekbe ütközik egy dichorialis, de fuzionált és egy monochorialis placenta biztonságos elkülönítése egymástól.

Dichoriális terhességekben a magzatok közötti membrán három rétegből épül fel: középen egy réteg choriális szövet található, amit két oldalról az amnionmembránok határolnak. Ezzel

szemben a monochoriális terhességekben a két amnionmembrán között nincs choriális szövet. Ultrahanggal a chorionicitást legbiztonságosabban a terhesség 6–9. hete között lehet megállapítani. Ilyenkor a dichoriális terhességeket a két amnionszak között látható vastag septum alapján könnyen felismerhetjük. Ezt követően a septum fokozatosan elvékonyodik, és a magzatok közötti membrán choriális komponensét alkotja, azonban továbbra is jól felismerhető marad a membrán bázisánál, ahol háromszög alakban (lambda jel) tapad (Bessis és mtsai 1981; Sepulveda és mtsai 1996; 1997; Montegudo és mtsai 2000).

Az ikermagzatokat elválasztó membrán bázisán a lambda jel keresése ultrahanggal a 11–13⁺⁶ héten a monochoriális és dichoriális terhességek biztonságos elkülönítést teszi lehetővé (2. ábra). A terhességi kor növekedésével az amnionmembránok között húzódó chorionnyúlvány fokozatosan visszafejlődik, így a lambda jel egyre nehezebben felismerhetővé válik. A 20. terhességi hétre a dichoriális terhességeknek csak 85%-ában látható még lambda jel.

Mindezek értelmében, a 20. héten a lambda jel hiánya nem bizonyít monochoriális terhességet, ugyanakkor nem zárja ki a dichorionicitást vagy akár a dizygozitást sem. Megfordítva is igaz



2. ábra: Monochoriális (bal) és dichoriális (jobb) terhességek ultrahangképe a 12. héten. Mindkét esetben a placenta egységesnek látszik, azonban a dichoriális terhességben a placentaris szövet folytatásaként egy nyúlvány látható az interamniális membránok között, ami a lambda jelet alkotja.

ez az állítás. Ha a 11–13⁺⁶ héten a lambda jel hiánya alapján monochoriális terhesség igazolódik, a lambda jel később sem lesz kimutatható, így annak ábrázolása a terhesség során bármikor a dichorionicitás bizonyítékaként tekintendő.

CHORIONICITÁS ÉS TERHESSÉGI KOMPLIKÁCIÓK

Vetélés

Egyes terhességekben, amelyekben a 11–13⁺⁶ hetes ultrahangvizsgálat élő magzatot igazolt, a 24. hétig bekövetkező vetélés vagy magzati elhalás kockázata kb. 1%. A magzati veszteség aránya dichoriális terhességben kb. 2%, míg monochoriális terhességben 10% (Sebire és mtsai 1997a). Monochoriális terhességekben a magas magzati veszteség oka a korai, súlyos fetó-fetális transfusio (twin-to-twin transfusion syndrome TTTS) szindróma.

A monochoriális terhességekre jellemző, az egy magzatot hordozó terhességekhez képest nagyarányú magzati veszteséget csökkenteni lehet ezen terhességek korai felismerésével a 11–13⁺⁶ hetes ultrahangvizsgálat során, majd szoros követésükkel és súlyos TTTS kialakulása esetén a placentafelek között működő shuntök laser coagulatiojával (Ville és mtsai 1995; Senat és mtsai 2004).

Perinatális mortalitás

Ikerterhességek esetén a perinatális mortalitás mértéke kb. ötszöröse az egyes terhességekre jellemző értéknek. A fokozott mortalitás legfőbb oka a koraszülöttség, aminek előfordulása lényegesen magasabb monochoriális terhességekben (5%), mint dichoriális terhességekben (Sebire és mtsai 1997a). Monochoriális terhességek esetén a koraszülöttség okozta komplikációkhoz még a TTTS is hozzájárul.

Extrém koraszülés

Minden terhesség legsúlyosabb komplikációi közé tartozik a koraszülés, különösen ha az a 32. hét előtt következik be. A 24. hét előtt megszülető magzatok csaknem mindegyike meghal, míg csaknem minden 32. hét után születő magzat életben marad. A 24–32. hetek között megszülető magzatok között magas az újszülött halálozás kockázata, és a túlélő magzatok gyakran károsodnak. A 24–32. hetek közötti koraszülés kockázata egyes terhességekben 1%, dichoriális terhességekben 5%, monochoriális ikerterhességekben 10% (Sebire és mtsai 1997a).

Növekedési retardáció

Egyes terhességekben az 5-ös percenti alatti születési súly prevalenciája 5%, dichoriális terhességekben ez 20%, monochoriális ikrekben már 30% (Sebire és mtsai 1997a; 1998a). Ezen túlmenően a mindkét ikret érintő növekedési retardáció kockázata dichoriális ikrekben 2% és monochoriális ikrekben 8%.

Egyes terhességben a magzat növekedését meghatározó két legfontosabb tényező a genetikai potenciál, valamint a lepényi funkció. Monochoriális terhességben mindkét tényező elméletben azonos mindkét magzat számára. Következésképpen az ikerpár közötti növekedésbeli eltérés a magzatokat tápláló placenta-területek egyenlőtlen eloszlásának mértékét tükrözi. Ez lehet a kezdeti sejthalmaz egyenlőtlen hasadásának vagy a placenta felszínén kialakuló kétirányú shuntok által okozott keringési egyenlőtlenségnek a következménye. Ezzel ellentétben, mivel a dichoriális terhességek mintegy 90%-a egyben dizygota is, így a magzatok növekedésében megfigyelhető minden eltérés a magzatok és a placentáik genetikai különbözőségére vezethető vissza.

Preeclampsia

Ikerterhességekben a preeclampsia prevalenciája kb. négyszer magasabb, mint az egyes terhességekben, azonban a mono- és dichorialis terhességek esetén előfordulási gyakoriságában nincs szignifikáns különbség (Savvidou és mtsai 2001).

Az ikerpár egyik tagjának halála

Egy ikerpár egyik tagjának intrauterin elhalása a túlélő másik iker veszélyeztetettségét eredményezi, a kockázat típusát és mértékét a chorionicitás határozza meg. Egyes terhességben a magzat elhalása és retenciója az anya disszeminált intravasculáris coagulatiojával (DIC) járhat. Ikerterhességekben az egyik magzat elhalását és retencióját követően ez a komplikáció azonban csak ritkán jelentkezik.

Dichoriális terhességben az egyik magzat elhalása számos veszélyt jelent a túlélő második magzat számára. Ezen tényezők közül legfontosabb az esetleges koraszülés, amelyet az elhalt, széteső és felszívódó placentából a keringésbe bejutó cytokinek és prostaglandinok okoznak. Dichoriális terhességben ilyen esetben az ikerpár túlélő tagjának elhalása vagy károsodásának valószínűsége legalább 5–10%, míg monochoriális terhességekben a koraszülés veszélyén túlmenően legalább 30%-os valószínűséggel következik be a második magzat elhalása vagy neurológiai károsodása hypotenzív epizódok következtében. Az akut hypotenzív epizódot az okozza, hogy az élő magzat a leányrészek között kommunikáló ereken keresztül kivérzik az elhalt ikerpár fetoplacentaris egységébe (Fusi és mtsai 1991). Az ikerpár egyik tagjának elhalását követő 24 órán belül végzett intrauterin transfúzió megelőzheti az ikerpár másik tagjának elhalását.

Strukturális rendellenességek

Az ikerterhességekben megfigyelhető strukturális rendellenességek két csoportba sorolhatók: olyanokra, amelyek egyes terhességekben is előfordulnak, és azokra, amelyek csak ikerterhességekben figyelhetők meg. Ez utóbbiak a monochoriális ikerterhességekre specifikusak. Minden terhesség az adott rendellenességtől és annak és súlyosságától függően lehet a két magzatra nézve konkordáns és diszkordáns. Dizygota ikrekben minden strukturális rendellenesség magzatonkénti prevalenciája megegyezik az egyes terhességekben észlelhető prevalenciával, ugyanakkor monozygota terhességekben ezek aránya kétháromszorosra emelkedik (Burn és mtsai 1991; Baldwin és mtsai 1994). A rendellenességek konkordáns előfordulása (mindkét magzat egyformán érintett) nem gyakori jelenség, dichoriális terhességek 10%-ában, monochoriális terhességek 30%-ában fordul elő.

Magzati rendellenességekre diszkordáns ikerterhességek esetén egyik lehetőség a nyomkövetés, illetve a másik, a rendellenességgel sújtott magzat további növekedésének szelektív leállítás (szelektív terminálás) (Sebire és mtsai 1997b). Azokban az esetekben, ahol a rendellenesség ugyan az étellel összeegyeztethető, de súlyos fogyatékoságot eredményez, a szülőknél el kell dönteniük, hogy az adott rendellenesség számukra elég súlyos-e ahhoz, hogy kockáztassák az egészséges magzat elvesztését a szelektív terminálás lehetséges komplikációi miatt. Azokban az esetekben, ahol a károsodott magzat rendellenessége az étellel összeegyeztethetetlen, célszerű a szelektív terminálás kockázatának az elkerülése, kivéve ha a rendellenesség az ikerpár egészséges tagjának túlélését veszélyezteti. Dichoriális terhességekben a szelektív terminálás intracardialisan befecskendezett kálium-klorid oldattal végezhető, azonban monochoriális ikrekben a beteg magzat köldökzsinórjának egyidejű okklúziója is szükséges.

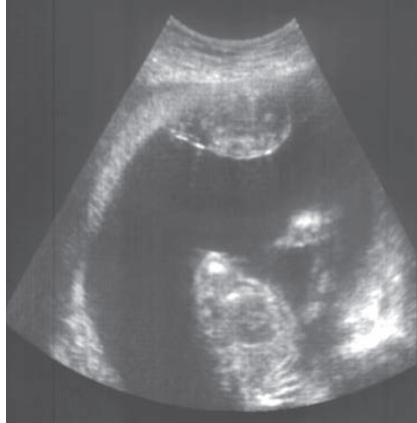
Feto-fetalis-transzfüsiós szindróma (Twin-to-twin transfusion syndrome TTTS)

Monochorialis terhességekben lehetnek lepényi ér anastomosisok a két fetoplacentaris egység között, amelyek kialakulhatnak arteria-arteria között, vena-vena között, vagy arteria-vena között. Anatómiai tanulmányok szerint az arterio-venosus kapcsolatok mélyen a lepény állományában találhatóak, de a tápláló erek mindig a lepény amniális felszínén futnak (Benirschke és mtsai 1973). A monochoriális terhességek 30%-ában ezen arterio-venosus shuntokon az áramlás egyensúlya felborul, és az egyik magzat (donor) folyamatosan vért ad ikertestvérének (recipiens), ami a feto-fetalis-transzfüsiós szindróma kialakulásához vezet; az ilyen esetek kb. 50%-ában ez súlyos fokú keringési zavart eredményez.

A következményes polyhydramnionnal járó súlyos állapot a 16–24. hetek között válik nyilvánvalóvá. Súlyos TTTS pathognomikus ultrahangjelei a következők: a recipiens polyuriássá válik, a húgyhólyag megnagyobbodik és polyhydramnion alakul ki, míg a donor magzatnál „nem látható” a húgyhólyag, a magzat anuriássá válik, és a lepényhez vagy a méh falához „tapad” azáltal, hogy az anuria miatt kialakuló anhydramnion kapcsán a magzatburok szorosan rásimul a magzat testére és egy helyen rögzíti azt (3. ábra).

A feto-fetalis-transzfüsiós szindróma korai felismerése

A súlyos TTTS háttérében meghúzódó hemodinamikai változások ultrahangjelei már akár a 11–13⁺⁶ héttől jelen lehetnek és általában az egyik vagy mindkét magzatnál kiszélesedett tarkórédő formájában jelentkeznek. Azokban a monochoriális ikerterhességekben, amelyekben a terhesség folyamán később TTTS alakul ki, a 11–13⁺⁶ héten mintegy 30%-ban észlelhető legalább az egyik magzatban a tarkórédő megvastagodása,

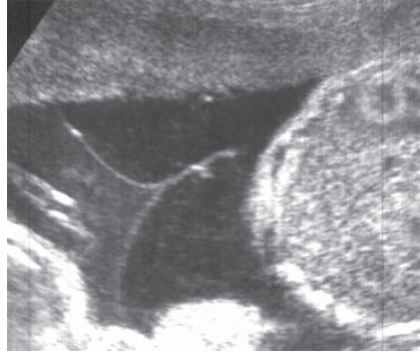


3. ábra: Súlyos fetó-fetális-transzfüziós szindróma a terhesség 20. hetében. A polyuriás recipiensnél polyhydramnion látható, míg az anuriás donor a rásimuló membrán által a leányhoz simulva látható.

összehasonlítva azokban a terhességekben megfigyelhető 10%-os gyakorisággal, amelyekben ez a szövődmény nem jelentkezik (Sebire és mtsai 2000).

A súlyos TTTS egy másik korai jele lehet a recipiens magzat ductus venosusában mérhető kóros áramlás (Matias és mtsai 2000). A magzatok eltérő CRL mérete nem feltétlenül vetíti előre a TTTS kialakulását.

A TTTS egyik korai jele a magzatokat körülölelő magzatvíz mennyiségének egyenlőtlen eloszlása, valamint az elválasztó membrán eltolódása (4. ábra). A monochoriális terhességek mintegy 30%-ában megfigyelhetjük ezt a jelenséget a 15–17. héten, és ezeknek az eseteknek kb. felében, súlyos TTTS-ben (összes eset 15%-ában) a folyamat progrediál polyhydramnion/anhydramnion szekvencia felé. A maradék 15%-ban a TTTS mérsékelt fokú. Ezekben az esetekben mind a magzatvíz mennyiségében mind a magzatok méretében a terhesség egész ideje alatt perzisztáló, jelentős eltéréseket figyelhetünk meg (Sebire és mtsai 1998b).



4. ábra: 16 hetes monochoriális terhesség korai TTTS jeleivel: a membrán eltolódása a recipiens irányába, valamint a donor magzatvizének fokozott echogenitása.

A monochoriális terhességek kétharmadában nem jelentkezik a membránok eltolódása, ugyanakkor ezeket a terhességeket nem fenyegeti vetélés, vagy TTTS miatt bekövetkező perinatális halálozás fokozott kockázata sem.

Iker reverz artériás perfúzió szekvencia (TRAP) – Twin reversed arterial perfusion sequence

A TTTS legsúlyosabb megjelenési formája a monozygóta ikrek 1%-ában észlelhető acardiacus ikerpár. Ezt a rendellenességet másképpen Twin-reversed-arterias-perfúzió (TRAP) szekvenciának nevezzük, amelyben a két iker között shuntként működő umbilicális arterio-arteriás anasztomózisokon keresztül létrejövő abnormális perfúzió miatt egy donor (pumpa) iker, és egy recipiens iker alakul ki (Van Allen és mtsai 1983). Ilyen esetekben a donorok legalább fele meghal congestív szívelégtelenség, vagy polyhydramnion okozta koraszülés következményeként. Minden perfundált magzat elhal a társuló multiplex malformációk miatt. Prenatális terápia az acardiacus ikerpár vérellátásának okklúzióját, azaz ezen iker köldökarteriája hasüregén belüli

szakaszának coagulációját jelenti. Ezt a beavatkozást a 16. héten ultrahang-vezérelt diathermiával vagy laser koagulációval végezzük.

A chorionicitás prenatalis meghatározásának jelentősége

- Az ikerterhességek kimenetelének legfőbb meghatározója nem a zygozítás, hanem a chorionicitás.
- Monochoriális terhességekben a vetélés, perinatális halálozás, koraszülés, magzati növekedési retardáció és különböző rendellenességek előfordulása lényegesen gyakoribb, mint dichoriális terhességekben.
- Monochoriális ikerpár egyik tagjának elhalása esetén nagy valószínűséggel bekövetkezhet a másik iker hirtelen halála vagy súlyos neurológiai károsodása.

TÖBBES TERHESSÉGEK ÉS KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK KAPCSOLATA

Egyes terhességekhez viszonyítva a kromoszóma-rendellenességek vizsgálata többes terhességekben bonyolult feladat, mert az invazív vizsgálatok eredményei nem mindig egyértelműek. Ikerterhességekben az invazív beavatkozások természetesen magasabb vetelési kockázattal járnak, ugyanakkor a magzatok diszkordánsak lehetnek az egyes rendellenességekre nézve, amely esetekben az érintett magzaton végzett szelektív fetocid jelentheti az egyik lehetséges megoldást.

Szelektív fetocid okozhat spontán vetélést, vagy extrém koraszülést, amely akár hónapokkal a beavatkozás után is bekövetkezhet. Ezen komplikációk kockázata a fetocid kivitelezése idején számított terhességi kor függvénye. A 16. hét után végzett szelektív fetocid esetén a kockázatok lehetséges mértéke mintegy háromszorosára emelkedik a 16. hét előtt kivitelezett

beavatkozások kockázati mértékéhez viszonyítva, másrésről fordított összefüggés áll fent a fetocid idején számított terhességi kor és a születési terhességi kor között (Evans és mtsai 1994).

Ikrek esetén amniocentézissel hatékonyan és biztonsággal meg lehet állapítani a magzatok karyotípusát. A beavatkozás vetélési kockázata kb. 2%. CVS esetén a beavatkozáshoz kapcsolható vetélési kockázat kb. 1%, azonban az esetek egy másik 1%-ában diagnosztikus hiba következhet be. Ennek leggyakoribb okai ha mindkét minta azonos placentából származik, vagy ha a mintáknál keresztzennyeződés történik. A CVS előnye az amniocentézissel szemben az, hogy sokkal korábban szolgáltat eredményt, amely az esetleges szelektív fetocid korábbi és biztonságosabb kivitelezését teszi lehetővé.

Szűrés anyai életkorral

Dizygóta ikerterhességekben a kromoszóma-rendellenességek anyai kockázata mindkét ikerpárra nézve megegyezik az egyes terhességekre jellemző értékkel, tehát annak a kockázata, hogy legalább az egyik magzat érintett, kétszerese az egyes terhesség megfelelő kockázatának. Ugyanakkor, mivel az anyai életkorral a dizygóta terhességek aránya is emelkedik, így a kromoszóma-rendellenességet hordozó terhességek aránya is növekszik, ezáltal meghaladja az egyes terhességekre jellemző mértéket.

Monozygóta terhességekben a kromoszóma-rendellenességek kockázata megegyezik az egyes terhességek kockázatával, és az esetek döntő hányadában mindkét magzat egyszerre érintett.

Mivel a kaukázusi populációban a spontán dizygóta és monozygóta terhességek aránya 2:1, ezért ikerterhességekben, számítások

szerint, a legalább egy magzatot érintő kromoszóma-
rendellenesség prevalenciája várhatóan 1,6-szor magasabb, mint
egyes terhességekben.

A genetikai tanácsadás során a chorionicitás ismeretének függ-
vényében az egyik, vagy mindkét magzat érintettségéről
részletesebb és pontosabb információval szolgálhatunk. Mindezek
értelmében, monochoriális ikrek esetén a szülőknek elmondható,
hogy mindkét magzat érintett, és ennek valószínűsége megegyezik
az egyes terhességre jellemző kockázat mértékével. Dichoriális
ikerterhesség esetén a szülőknek a következő információt tanácsos
adni: annak a valószínűsége, hogy a két magzat egy kromoszóma-
rendellenességre diszkordáns érintettséget mutasson, az egyes
terhesség kockázatának kétszerese. Annak a kockázata, hogy
mindkét magzat érintett legyen, megegyezik az egyesterhesség
kockázatának négyzetével. Példa: annál a 40 éves asszonynál,
aki dizygotá ikerterhességet hordoz, annak a kockázata, hogy az
egyik magzat érintett 1:50 ($1:50 = (\text{egyesterhesség } (1:100) \times 2)$),
míg annak a kockázata, hogy mindkét magzat érintett 1:10000
($1:100 \times 1:100$). Ez a számítás természetesen a valóság túlzott
leegyszerűsítése, hiszen a monochoriális terhességekkel szemben,
amelyek mindig egyben monozygoták is, a dichoriális
terhességeknek csak mintegy 90%-a egyben dizygota is.

Szűrés anyai szérumbiokémia alkalmazásával a második trimeszterben

Egyes terhességekben az anyai életkor és második trimeszteri
anyai szérumbiokémia alkalmazásával a 21 triszómiás magzatok
50–70%-a szűrhető ki 5%-os fals pozitív arány mellett (Cuckle
1998).

Ikerterhességekben az anyai szérumbiokémia (AFP, hCG,
szabad β -hCG és inhibin-A) szintje kb. kétszerese az egyes
terhességekben mérhető értékeknek. Ezen adatok ismeretében

matematikai modell alapján az ikerterhességek második trimeszteri szérumból való szűrése az érintett magzatok kb. 45%-át detektálná 5%-os fals pozitív arány mellett (Cuckle 1998).

Annak ellenére, hogy prospektív tanulmányok azt látszanak bizonyítani, hogy szérumból való vizsgálattal hatékonyan lehet ikerkromoszóma-rendellenességeit szűrni, néhány kérdés még megválaszolásra vár: (a) mi a szűrő módszer detektálási hatékonysága egy elfogadhatóan alacsony fals pozitív arány mellett, különösen mivel ikerterhességek invazív vizsgálata nagyobb kihívás jelent, (b) "pozitív" szűrési eredmény birtokában a módszer nem nyújt információt arról, hogy melyik magzat érintett, (c) kromoszóma-rendellenességre nézve diszkordáns magzatok esetén felmerülő szelektív fetocid kockázata lényegesen magasabb a második trimeszterben, mint az első trimeszterben.

Szűrés magzati NT vastagság méréssel

A magzati tarkóredő mérésén alapuló szűrés detekciós aránya (75–80%) és fals pozitív aránya (5%/magzat, azaz 10%/terhesség) dichoriális ikerterhességek esetén összevethető az egyes terhességekre jellemző számadatokkal (Sebire és mtsai 1996a; 1996b). 21-es triszómia egyéni kockázata magzatonként kerül meghatározásra az anyai életkor és magzati tarkóredő vastagságának ismeretében. Ez a módszer major kromoszóma-rendellenességek hatékony szűrését és diagnosztizálását teszi lehetővé már a terhesség első trimeszterében, amely az esetleges szelektív fetocid korábbi, egyben biztonságosabb kivitelezését teszi lehetővé az azt választó szülők számára.

Az NT mérésén alapuló szűrés további lényeges előnye, hogy kromoszóma rendellenességre nézve diszkordáns magzatok

esetén az ultrahang markerek jelenléte megkönnyíti az érintett magzat azonosítását, ha a szülők szelektív fetocid mellett döntenek.

Monochoriális terhességeknél az NT szűrés fals pozitív aránya (8%/magzat, vagy 14%/terhesség) magasabb, mint a dichoriális terhességek esetén, mert a kiszélesedett NT egyben korai TTTS tünete is lehet. Az anyai életkor és az NT vastagság függvényében meghatározzuk a 21-es triszómia magzatonkénti kockázatát, majd ezen érték átlagát vesszük és tekintjük a terhességre jellemző kockázatnak.

Szűrés magzati NT vastagság és anyai szérumbiológia kombinációjával

Egyes terhességekben mért értékekhez képest normál ikerterhességekben az anyai szabad β -hCG és PAPP-A szérumszintjeinek anyai testsúlyra korrigált átlagértéke 2,0 MoM körül van. 21 triszómiás ikerterhességekben a szabad β -hCG szintje jelentősen magasabb, míg a PAPP-A szintje jelentősen alacsonyabb, mint a normál ikerterhességekben mért értékek. 10%-os fals pozitív arány mellett (egyesterhességek 5%-ával szemben) magzati NT vastagság és anyai szérumbiológia kombinálásával a 21 triszómiás terhességek 85–90%-a szűrhető ki (Spencer és Nicolaides 2003). Az első trimeszterben a chorionicitás nem sejtet összefüggést az anyai szérumbiológia szabad β -hCG és PAPP-A értékeivel.

Kromoszóma-rendellenességet hordozó ikerterhességek gondozása

Azokban az esetekben, amikor mindkét magzat kromoszóma-rendellenességet hordoz, a szülők általában a terhesség

terminálását választják. Ha a magzatok diszkordánsak egy adott rendellenességre, a szülők dönthetnek szelektív fetocid mellett, vagy választhatják az egyszerű követést beavatkozás nélkül. Ezekben az esetekben a döntést annak mérlegelése dönti el, hogy mekkora a szelektív fetocid vetélés kockázata és ezzel az egészséges magzat elvesztésének a veszélye, illetve mekkora terhet jelent egy károsodott gyermek gondozása (Sebire és mtsai 1997c).

A 16. hét után kivitelezett szelektív fetocid esetén a spontán vetélés kockázata háromszorosára emelkedik a 16. hét előtt elvégzett beavatkozáshoz viszonyítva, valamint fordított összefüggés áll fent a fetocid kivitelezésekor számított terhességi kor és a születési terhességi kor között (Evans és mtsai 1994). Nem kizárható, hogy az elhalt magzati szövetek felszívódása méhen belüli gyulladásos folyamatot indít el, aminek intenzitása a szóban forgó szövet mennyiségével arányos, magyarázva a születési kor és a fetocid kivitelezésekor számított terhességi kor között kapcsolatot. Ezek a gyulladásos folyamatok citokinek és prostaglandinok felszabadulását eredményezhetik amelyek aztán méhösszehúzóadásokat váltanak ki és okozzák a vetélést/koraszülést.

21-es triszómiára diszkordáns terhességekben a szülők általában a szelektív fetocid kivitelezését választják, mivel csupán követéssel az érintett magzatok többsége túlélne. Letális rendellenességek esetében, mint pl. 18-as triszómia, az érintett magzatok kb. 85%-a még méhen belül elhal, és a túlélők is általában az első életévben meghalnak. Ilyen esetekben a követéses gondozás megfelelő alternatíva lehet, így mindenesetre el lehet kerülni a szelektív fetociddal járó komplikációkat. Egy másik szemlélet szerint az elhalt magzati szövet mennyisége (és ezáltal a következményes vetélés vagy koraszülés kockázata) lényegesen kisebb a 12. héten elvégzett fetocid esetén, mint a terhesség későbbi szakában bekövetkező 18-as triszómiát hordozó magzat spontán elhalása esetén.

21-es triszómia szűrése monochoriális ikreknél

- Monochoriális ikrek esetén a kromoszóma-rendellenességek előfordulási kockázata azonos az egyes terhességek számított kockázatával.
- Monochoriális terhességekben az NT szűrés fals pozitív aránya magasabb (8% magzatonként illetve 14% a terhességre vonatkoztatva) mint dichoriális terhességekben, mert a kiszélesedett NT-t korai TTTS is okozhatja.
- 21-es triszómia kockázatának kiszámításához az anyai életkor és az NT vastagság függvényében meghatározzuk a 21-es triszómia kockázatát magzatonként, majd ezen érték átlagát vesszük és tekintjük a terhességre jellemző kockázatnak.

21 triszómia szűrése dichoriális ikreknél

- A magzati tarkóredő mérésén alapuló szűrés a 21 triszómiás magzatok kb. 75–80%-át ismeri fel, 10%-os (egyedülálló terhességek esetén 5%-os) fals pozitív arány mellett.
- Kromoszóma-rendellenességekre diszkordáns terhességek esetén a szülők szelektív fetocid és követéses gondozás között választhatnak.
- 16. hét után kivitelezett szelektív fetocid esetén a spontán vetélés kockázata háromszorosa a 16. hét előtt elvégzett beavatkozáshoz viszonyítva.

IRODALOM

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973;288:1276–84.

Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998;5:3–4.

Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, és mtsai. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOcharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45:476–80.

Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *BJOG* 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. *BJOG* 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. *BJOG* 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.

Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.

Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.

Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.

Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.

Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.

Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.

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;110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983;7:285–93.

Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:224–7.