

**Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích**  
**Zdravotně sociální fakulta**

**Výskyt chromozomálních aberací v České republice**  
bakalářská práce

Jméno autora:  
Ivana Landová, DiS.

Vedoucí práce:  
prof. Ing. Václav Řehout, CSc.

2010

## **Abstrakt**

### **The occurrence of chromosomal aberrations in the Czech Republic**

The objective of this bachelor's thesis was to describe the occurrence of chromosomal aberrations in the Czech Republic and to verify whether the literary data agree with the current occurrence rates. This thesis consist of 2 parts:

The theoretical part of the thesis describe phenotypic symptoms and signs of chromosomal aberrations, their origin, causes and occurrence rates in the population as reported in the literature.

In the practical part, I tried to verify these occurrence rates of the aberrations based on results of investigations (both prenatal and postnatal) provided by the following laboratories: Genetika Plzeň s.r.o., Institute of Reproductive Medicine and Genetics, Karlovy Vary, and Institute of Medical Genetics, University Hospital, Pzeň. I have also used data obtained from the Czech Institute of Medical Information and Statistics (ÚZIS) as well as data found in various Internet sites. The purpose of this research was to provide graphics demonstrating the results, unify various types of results and try to find possible interrelations.

It is obvious from the results that there has been a shift in the age group of maximum fertility from ages 20 – 24 in 1995 to 30 – 34 years in 2008. The mean age of mothers whose foetuses were diagnosed with Down syndrome in individual years ranged in the interval from 27 to 37.5 years. There were no differences in the representation of Down syndrome in individual years, and also the representations found in individual workplaces did not show any significant differences, ranging from 0.19 to 1.52%. The mean occurrence rate of Down syndrome as calculated from the results published by ÚZIS from the period 1994 – 2007 was 1 for 1,700 live births. I succeeded in realizing all the targets of my work. Both prenatal and postnatal occurrence rates of aberrations in the workplaces of interest varied for individual years or showed only minor signs of increasing or decreasing rates. Monitoring of larger number of workplaces appears warranted to confirm my hypothesis.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma Výskyt chromozomálních aberací v České republice vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to - v nezkrácené podobě - v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných Zdravotně sociální fakultou - elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb. zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích 16. 8. 2010

.....

Ivana Landová

## **Poděkování**

Chtěla bych poděkovat prof. Ing. Václavu Řehoutovi, CSc. za cenné připomínky a rady k mé bakalářské práci. Dále bych chtěla poděkovat pracovníkům genetické laboratoře Genetika Plzeň s.r.o. a pracovníkům Ústavu lékařské genetiky Fakultní nemocnice v Plzni za poskytnutí výsledků laboratorních vyšetření.

## **OBSAH**

<b>ÚVOD</b> .....	7
<b>1. SOUČASNÝ STAV</b> .....	8
1.1 Úvod do cytogenetiky .....	8
1.1.1 Základ genetiky .....	8
1.1.2 Chromozom, jeho vznik a funkce .....	8
1.1.3 Stanovení karyotypu .....	10
1.2 Mutace obecně – rozdělení .....	12
1.2.1 Mutace somatické a gametické .....	14
1.2.2 Mutace genové .....	15
1.2.3 Mutace chromozomální .....	15
1.2.3.1 VCA – vrozené chromozomální aberace .....	15
1.2.3.2 ZCA – získané chromozomální aberace .....	16
1.2.3.3 Mutace chromatidové, chromozomové, intrachromozomální a interchromozomální .....	18
1.2.3.4 Numerické chromozomální aberace .....	18
1.2.3.5 Strukturní chromozomální aberace .....	18
1.2.4 Mutace genomové .....	20
1.3 Nejčastěji se vyskytující chromozomální aberace a jejich výskyt .....	22
1.3.1 Chromozomální aberace na somatických chromozomech .....	22
1.3.2 Chromozomální aberace na pohlavních chromozomech .....	29
1.3.3 Všeobecný výskyt chromozomálních aberací .....	33
1.4 Důvody odkládání mateřství a neplodnost v pozdějším věku .....	37
<b>2. CÍL PRÁCE A HYPOTÉZA</b> .....	39
2.1 Cíle práce .....	39
2.2 Hypotéza .....	39
<b>3. METODIKA PRÁCE</b> .....	40
<b>4. VÝSLEDKY</b> .....	43
4.1 Laboratorní technika využitá při stanovení chromozomálních aberací .....	43
4.1.1 Cytogenetické vyšetření karyotypu plodové vody .....	43

4.1.2	Statistické zpracování vyšetřených karyotypů plodové vody .....	60
4.2	Statistické zpracování získaných výsledků .....	61
4.2.1	Výsledky poskytnuté laboratořemi .....	61
4.2.1.1	Genetika Plzeň s.r.o. ....	61
4.2.1.2	Institut reprodukční medicíny a genetiky, Karlovy Vary .....	71
4.2.1.3	Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň .....	71
4.2.2	Centrum lékařské genetiky s.r.o. ....	75
4.2.3	Výsledky z ÚZIS Ústav zdravotnických informací a statistik.....	76
4.2.4	Výskyt chromozomálních aberací v jiných zemích a v různých krajích ČR .....	83
4.3	Vlastní názor na odkládání mateřství .....	93
<b>5.</b>	<b>DISKUZE</b> .....	<b>94</b>
<b>6.</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b> .....	<b>98</b>
<b>8.</b>	<b>KLÍČOVÁ SLOVA</b> .....	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>104</b>

## ÚVOD

Podle výsledků Českého statistického úřadu se od poloviny 90. let 20. století zvýšil počet žen, které rodí své první dítě v pozdějším věku. Genetické studie ukázaly, že vyšší věk matek s sebou nese vyšší riziko výskytu chromozomálních abnormalit pro plod. Proto si myslím, že je toto téma v dnešní době aktuální, hned třeba za asistovanou reprodukci a výzkumem kmenových buněk.

Genetika jako věda, současně ještě s molekulární biologii, mě zaujala ještě coby studentku Střední zdravotnické školy a téma chromozomální aberace jsem zpracovala také ve své absolventské práci ve Vyšší zdravotnické škole. O téma geneticky poškozených plodů se zajímám také z osobních důvodů, protože i v mé rodině se za posledních 5 let narodil překvapivě velký počet dětí, jejichž matky nebyly, až na jednu výjimku, mladší 30 let. Nutno poznamenat, že se vždy jednalo o prvorozené dítě obou rodičů.

Ke své závěrečné práci jsem využila vlastní zkušenosti i znalosti z roční praxe v cytogenetické laboratoři ve Fakultní nemocnici v Plzni, z několika měsíční praxe v laboratoři asistované reprodukce, čerpala jsem také ze své absolventské práce z Vyšší odborné zdravotnické školy, která se týkala prenatální diagnostiky.

## 1. SOUČASNÝ STAV

### 1.1 Úvod do cytogenetiky

#### 1.1.1 Základ genetiky

Genetický materiál je u člověka uložen v jádře buňky, v molekule DNA (z anglické zkratky deoxyribonucleic acid, neboli deoxyribonukleová kyselina). DNA se skládá z nukleoidů, jeden nukleoid obsahuje vždy cukr deoxyribózu, fosfát a jednu purinovou (adenin a guanin) nebo pyrimidinovou (cytosin a thymin) bázi. Spojení dvou bází z každého nukleoidu pomocí vodíkové vazby spojuje dvě vlákna DNA dohromady (Vojtíšková, 1999). Oblasti kondenzovaného chromozomu obsahující větší hustotu bází A-T, popřípadě T-A se intenzivněji barví Giemsovým barvivem (pod mikroskopem je pozorujeme jako G-pruhy), zatímco oblasti C-G nebo G-C zůstávají neobarvena (vznikají tzv. R-pruhy). Pořadí tří nukleotidů (tzv. triplet) v jednovláknové DNA určuje konkrétní aminokyselinu, má rozhodující význam v genetickém kódu. Lidská jaderná DNA obsahuje  $3 \times 10^9$  párů bází (pb), které uloženy v jádře v kompaktní vazbě s jadernými proteiny tvoří jednu sadu 23 chromozomů ( $6 \times 10^9$  pb/ 46 chromozomů), (Vojtíšková, 1999).

Základní složkou jaderné hmoty je chromatin, který tvoří většinu buněčného jádra. Základem chromatinu jsou nukleozómy. Ty jsou tvořeny osmi molekulami bílkovin histonů a obtočeny vláknem DNA. Dokud je buňka v klidu a nedělí se, chromatin je v buňce uspořádán nepravidelně a chaoticky. Při dělení buňky, v profázi, se chromatin spiralizuje a vytváří chromozomy (Hatina a Sykes, 1999).

#### 1.1.2 Chromozom, jeho vznik a funkce

Chromozom je pětlicovitý útvar v jádře buněk, který obsahuje lineárně uspořádané geny. Je tvořen komplexem bílkovin a nukleových kyselin a je schopen autoredukce. DNA chromozomu slouží za podklad přepisu genetické informace



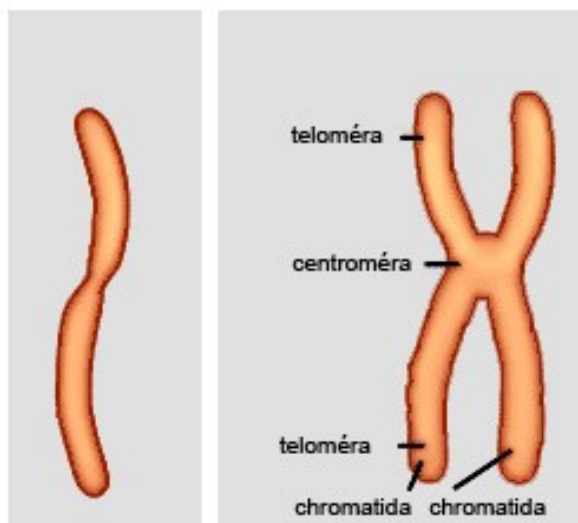
a pomocí RNA řídí tvorbu bílkovin v buňce (Kučerová, 1988). V roce 1888 zavedl Waldeyer termín chromozomy pro vláknitá tělíska, která se těsně před rozdělením buňky objevují v jádře, podélně se rozdělí a poté se pohybují opačným směrem do struktur, jež se posléze stanou jádry dvou dceřiných buněk (Hatina a Sykes, 1999). Struktura chromozomu se mění v závislosti na fyzikálním a chemickém stavu chromatinu (jaderná hmota), tj. zda je chromatin ve stavu kondenzovaném (silně zahuštěný) nebo nekondenzovaném (velmi slabě zhuštěný), (Vojtíšková, 1999).

V časně fázi mitózy, ve které se chromozomy pozorují pod mikroskopem, je každý chromozom složen ze dvou sesterských chromatid. Každá chromatida se skládá z krátkého (označeného „p“) a dlouhého raménka (označeného „q“), (Hatina a Sykes, 1999). *Centromera* (místo primární konstrikce) je oblast tvořená neduplikovaným kondenzovaným úsekem DNA a spojuje obě chromatidy dohromady. Poloha centromery zároveň určuje tvar chromozomu. K jejímu zdvojení dochází během časně anafáze mitózy (Pritchard a Korf, 2007). Na obou stranách každé centromery se v časně profázi mitózy vytváří organela zvaná *kinetochor*. Její význam spočívá v tom, že usnadňuje polymerizaci tubulinových dimerů, které tak vytvářejí mikrotubuly mitotického dělicího vřeténka (Pritchard a Korf, 2007).

*Telomera* je jasně vymezený konec chromozomu. Na tuto strukturu se vážou specifické telomerické proteiny, které na ní vytvářejí zvláštní čepičku. Telomery mají několik pravděpodobných funkcí: zabraňují abnormálním fúzím konců chromozomů, zabezpečují úplnou replikaci terminálních chromozomálních úseků, účastí se párování chromozomů při meióze a napomáhají ke stabilizaci vnitřní struktury buněčného jádra během interfáze tím, že připojují chromozomy k jaderné membráně (Pritchard a Korf, 2007).

*Chromatin* je hmota, která se vyskytuje výlučně v jádře buňky a je složena ze dvouvláknové DNA, histonů a proteinů nehistonové povahy. Podle intenzity barvení bazickými barvivami a stupně kondenzace se rozlišují dva fyzikálně odlišné stavy chromatinu. Euchromatin, který se barví slabě a je v nekondenzovaném stavu, heterochromatin, který se barví silně a představuje kondenzovaný stav chromatinu (Vojtíšková, 1999).

**Obr. 1: Schéma chromozomu**



Zdroj: <http://sagan.blog.cz/0807/puvod-zivota>

### ***1.1.3 Stanovení karyotypu***

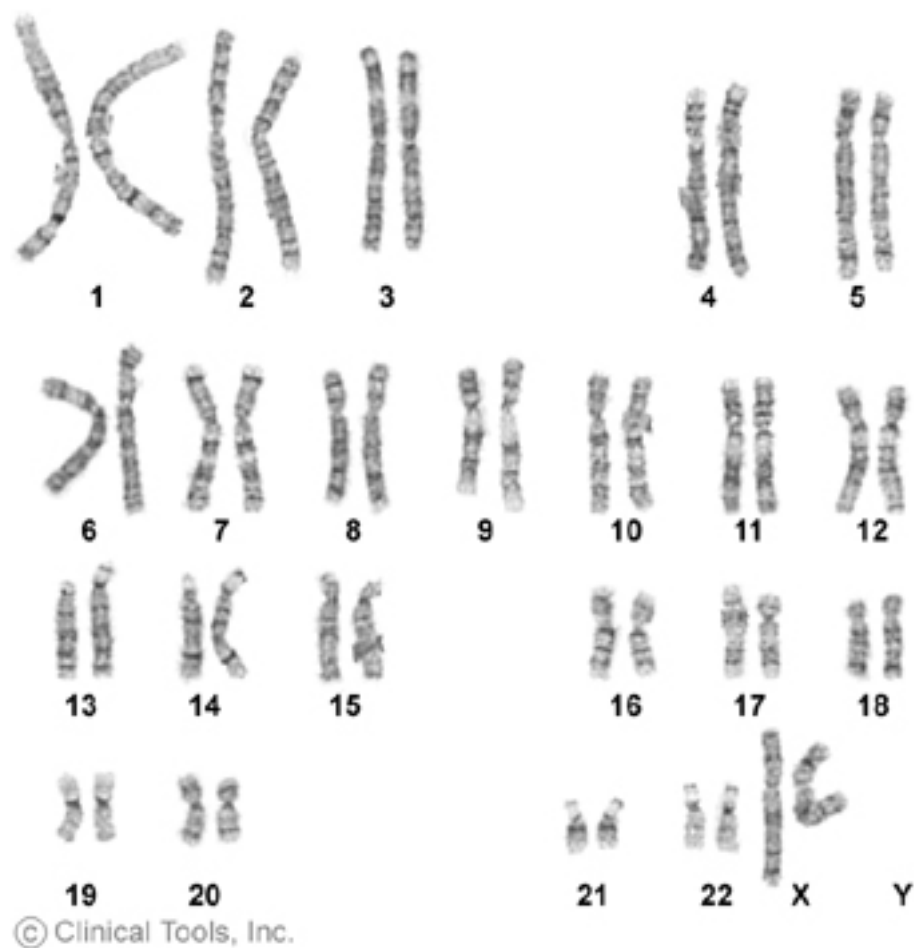
Jak už bylo řečeno, samotné chromozomy vznikají pouze při dělení buňky. Každá somatická diploidní buňka jedince pak nese 46 chromozomů, dvě sady 22 chromozomů, autozomy č. 1 – 22 a dva pohlavní chromozomy – gonozomy, buď dva X chromozomy (karyotyp ženy 46,XX) nebo jeden X chromozom a jeden Y chromozom (karyotyp muže 46,XY). Výjimku tvoří pohlavní buňky s haploidní sadou 23 chromozomů (22 autozomů a jeden gonozom), (Vojtíšková, 1999).

Pozorování chromozomů pod mikroskopem nám umožňuje přesvědčit se, zda je genetický materiál z hlediska obsahu a složení v pořádku, či nikoli. Nastanou-li v genetickém materiálu „mikrozměny“, tak malé, že je na samotném chromozomu nerozeznáme, nastupuje na řadu molekulární genetiky.

K detekci chromozomálních aberací se nejčastěji používá klasická metoda stanovení. Nejčastěji se užívá v téměř uniformní podobě varianta popsaná Hungerfordem. Základem této metody je kultivace 0,5 - 0,7 ml periferní venózní krve v médiu s 15 - 20 % telecího séra s antibiotiky a fytohemaglutininem (PHA), který je nutný k vyvolání mitotického dělení. Kultivace trvá 48 až 72 hodin při teplotě 37 °C.

Buňky se zpracovávají po dvouhodinové expozici kolchicinu nebo jeho derivátů, které vyvolávají kumulaci buněk v C-metafázi. Buňky jsou vystaveny hypotonizaci, která se ve většině laboratoří provádí hypotonickým roztokem KCl několik minut, a fixaci, během níž se buňky promývají Carnoyovým roztokem (metylalkohol a ledová kyselina octová v poměru 3 : 1). Konečná suspenze buněk se nakapává na podchlazená podložní sklíčka a barví se nejčastěji Giemsovým barvivem (Kučerová, 1988). Idiogram chromozomů obarvených G pruhováním ukazuje obr. č. 3.

**Obr. 2: Karyotyp geneticky zdravé ženy po obarvení chromozomů metodou G-pruhováním**



Zdroj: Antonín Šípek. <http://genetika.wz.cz/chromosomy.htm>

**Obr. 3: Idiogram chromozomů**



Zdroj: Antonín Šípek. <http://genetika.wz.cz/chromosomy.htm>

### **1.2 Mutace obecně – rozdělení**

Mutace je náhle vzniklá, neusměrněná, trvalá změna vlastností nebo znaků organismu, která je podmíněna změnou genetického materiálu (Šrám, 1987). Látky nebo faktory, jež mutace vyvolávají, jsou nazývány mutageny.

Každý člověk je během života vystaven ve větší či menší míře všem těmto mutagenům (Kučerová, 1988). Chromozomální poškození záleží na dávce, způsobu aplikace a délce působení mutagenu. Pravděpodobně velká část narušení struktury DNA je reparačními systémy opravena „ad integrum“. Část defektů však zůstává neopravena (otevřené chromatidové a chromozomové zlomy) a event. nesprávnou opravou vzniknou aberace různého typu (Kučerová, 1988).

Bylo zjištěno, že většina *karcinogenů* má současně i mutagenní účinek (Kučerová, 1988). Prakticky všechny karcinogeny jsou schopny *in vitro* vyvolat chromozomální aberace v lidských buňkách. Ve většině nádorů se objevují chromozomální aberace. Syndromy, které jsou provázeny zvýšenou senzitivitou chromozomů k mutagenům

a jejich zvýšenou lomivostí, přinášejí pro své nositele zároveň zvýšené riziko vzniku maligních nádorových procesů (Kučerová, 1988).

V současnosti je definováno více než 3 000 monogenních chorob způsobených mutacemi v jednom genovém lokusu s dědičností dle Mendelových zákonů. Odlišnosti v genetické informaci obsažené v genech mohou být nezbytně manifestovány v různých orgánech, s rozdílně závažným klinickým průběhem a na věku závislém nástupu onemocnění. Mutační změny v oblasti strukturních a řídicích genů mohou být důsledkem buď endogenní chyby – náchylných procesů jako je DNA replikace a reparace nebo výsledkem expozice vnějších mutagenních faktorů (Vojtíšková, 1999). Podstatou vzniku mutací vlivem mutagenů je schopnost chemických látek, ionizujícího záření nebo virů reagovat přímo nebo prostřednictvím jejich metabolických produktů s DNA. Ovlivnění DNA mutagenem vyvolává změnu v genetické informaci záměnou jednoho či více párů nukleotidů jiným (Šrám, 1987).

Mechanismus vzniku mutací je na molekulární úrovni objasňován schopností chemických látek, fyzikálních i biologických faktorů měnit strukturu a funkci nukleových kyselin, měnit genetickou informaci, která je určována pořadím nukleotidů (Šrám, 1987).

Podle typu buněk, ve kterých mutace vznikly, rozeznáváme mutace gametické (v pohlavních buňkách) a somatické (v buňkách ostatních tkání), (Šrám, 1987). Mutace vzniklé v zárodečných buňkách pohlavně se množícího organismu jsou přenášeny gametami do následujících generací. Mutace rozdělujeme podle úrovně, na které je lze studovat, na tři typy: genové, chromozomové (chromozomové aberace) a genomové (Šrám, 1987). Genomové mutace postihují počet chromozomů v buňce, chromozomové mutace mění strukturu jednotlivých chromozomů a genové mutace postihují jednotlivé geny (Thompson, 2004). Každá chromozomální dysbalance má bez ohledu na svou podstatu (tj. ztrátu nebo přítomnost nadbytečných genů) konkrétní genotypické vyjádření určené dávkou specifických genů přítomných na chybějícím nebo nadbytečném chromozomálním segmentu (Thompson, 2004).

### ***1.2.1 Mutace somatické a gametické***

Mutace *gametické* se vyskytují v pohlavních buňkách, zatímco somatické mutace jsou mutace v ostatních buňkách (Šrám, 1987). Je známo velké množství vzácných chromozomálních poruch, u nichž byla popsána ztráta nebo naopak přítomnost nadpočetného chromozomu, popř. jeho části (Thompson, 2004). Většina těchto aberací však byla nalezena pouze u spontánně potracených plodů nebo obsahovala jen velmi malé chromozomální segmenty.

*Gametické* mutace podmiňují abnormální vývoj zárodků, jehož následkem jsou spontánní potraty, smrt zárodků nebo abnormální vývoj potomstva. Gametické mutace současně snižují plodnost svých nositelů (Šrám, 1987). Poruchy pohlavních chromozómů vyvolávají odchylky zejména pohlavních orgánů. Vývojové poruchy ostatních systémů nejsou tak těžké, ani duševní opoždění není tak významné jako při poruchách autozómů, což se vysvětluje tím, že pohlavní chromozómy X a Y nesou méně genů, a ještě ne tak důležitých pro vývoj jiných orgánových systémů (Šrám, 1987).

*Somatické* mutace během vývoje zárodku v děloze mají za následek přímý zásah do struktury dělicích se buněk či poruchu diferenciaci buněk s výslednou malformací orgánů a jejich funkcí (Šrám, 1987). Somatické mutace vznikají náhodně jen v podskupině buněk určitých tkání a způsobují somatický mozaicismus pozorovaný například u mnoha maligních nádorů (Thompson, 2004).

Pouze tři dobře popsané nemozaikové chromozomální poruchy na bázi trizomie určitého chromozomu jsou postnatálně slčitelné se životem: trizomie 21 (Downův syndrom), trizomie 18 a trizomie 13. Vývojové abnormality charakteristické pro kteroukoli trizomii jsou určeny nadbytečnou dávkou konkrétních genů přítomných na nadbytečném chromozomu (Thompson, 2004).

Správné množství chromozomového materiálu s jeho genovou výbavou je nepostradatelné pro správný vývoj lidského plodu. Jak nadbytek, tak nedostatek škodí a často vede až k „smrti“ a potracení plodu. Vyšetřujeme-li tedy chromozomy samovolně potracených plodů, nacházíme u nich ve vysokém procentu různé chromozomové odchylky (Šrám, 1987).

### ***1.2.2 Mutace genové***

*Genové* mutace jsou mikroskopicky neviditelné změny jednotlivých genů, které vznikají takovou změnou pořadí nukleotidů v molekule DNA, která trvale mění genetickou informaci. Jsou důsledkem změny chemické struktury bází (např. alkylací), inkorporace analogů bází nebo interkalace (vmezeření) látky mezi nukleoidy (Šrám, 1987). Buňky nesoucí genové mutace představují závažnou změnu organismu, protože takto změněné buňky obvykle nemají sníženou životnost a mohou se dále dělit za vzniku celého klonu mutovaných dceřiných buněk (Kaprás, 1992).

### ***1.2.3 Mutace chromozomální***

*Chromozomální* mutace jsou mikroskopicky prokazatelné změny ve struktuře chromozomů. Základní podmínkou vzniku aberací struktury chromozomů jsou zlomy chromozomů nebo chromatid. Chromozomové mutace, jejichž výsledkem je změněný počet chromozomů nebo ztráta velkých segmentů, nejsou slučitelné např. s dalším vývojem lidského plodu nebo vážně poškozují svého nositele, zejména těžkým opožděným duševním vývojem (Šrám, 1987). Dochází k nim mnohem méně často než ke genomovým mutacím (Thompson, 2004).

Vyskytují se s frekvencí přibližně jedné přestavby na 1 700 buněčných dělení. Chromozomové mutace jsou taktéž často nalézány u nádorů (Thompson, 2004). Chromozomální mutace (aberrace) můžeme rozdělit na vrozené (VCA) a získané (ZCA), podle toho, jestli postihnou celý chromozom nebo jen jednu chromatidu, na chromatidové a chromozomové a podle toho, jestli změní počet chromozomů nebo jen strukturu jednotlivého chromozomu, je můžeme rozdělit na strukturní nebo numerické.

#### ***1.2.3.1 VCA – vrozené chromozomální aberrace***

Většina VCA se vyskytuje sporadicky a vzniká „de novo“. K jejich vzniku přispívají tyto faktory: vyšší věk matky (nad 34 let), vyšší věk otce (nad 41 let – sporné

údaje), kdy mají pravděpodobně význam poruchy endokrinní rovnováhy organismu a biologické stárnutí buněk rodičovského organismu (Kučerová, 1988).

Řadou metod bylo potvrzeno, že v 80 % vrozených chromozomálních aberací je maternálního původu a 20 % paternálního (Kučerová, 1988). Experimentálně bylo na savcích zjištěno, že některé faktory, např. ionizující záření, chemické vlivy, viry a další, mohou vyvolat nondisjunkci nebo strukturní aberace chromozomů v pohlavních buňkách (Kučerová, 1988). Nejčastějším mechanismem vzniku VCA je *nondisjunkce*. Je to mechanismus, kdy se homologní pár chromozomů může opozdit při vzájemném rozdělení v prvním meiotickém dělení nebo při mitotickém dělení (Kučerová, 1988). Obě sesterské chromatidy tedy skončí u téhož centriolu a tedy i v téže dceřiné buňce. Výsledkem nondisjunkce tedy je, že jedna dceřiná buňka obsahuje o jeden chromozom více a druhá dceřiná buňka obsahuje o jeden chromozom méně (Hatina a Sykes, 1999).

Vzácně existují rodiny, ve kterých je obecně vyšší sklon k nondisjunkci (Kučerová, 1988). Nondisjunkce je nejčastějším mechanismem vzniku aneuploidií (Thompson, 2004). Důsledky nondisjunkce během prvního a druhého meiotického dělení jsou odlišné. Jestliže se chyba objeví v průběhu prvního dělení, gameta s 24 chromozomy obsahuje pár chromozomů, z nichž jeden je maternálního a druhý paternálního původu (Thompson, 2004). Jestliže dojde k chybě při druhém meiotickém dělení, gameta s nadbytečným chromozomem obsahuje obě kopie buď pouze paternálního nebo jen maternálního původu (Thompson, 2004).

Bylo zjištěno, že přibližně 1 dítě z 200 se narodí s vrozenou chromozomální aberací (VCA), tj. s aberací, která vznikla buď ve vajíčku, nebo ve spermích rodičů před oplozením nebo krátce po něm a dovolila, aby se tento zárodek a později plod, narodil jako životaschopný (Kučerová, 1988).

### ***1.2.3.2 ZCA – získané chromozomální aberace***

U jedince, který má normální karyotyp ve všech buňkách svého organismu, se může během života objevit v některých buňkách strukturní nebo genomová aberace (získané chromozomální aberace – ZCA). Získané chromozomální aberace se hodnotí



v lymfocytech po kultivaci trávající 48 hodin v prvních indukovaných mitózách, aby hodnocení nebylo ovlivněno selekcí postižených buněk v průběhu další kultivace (Kaprás a kol., 1996).

Většina aberací, které vznikají v somatických buňkách v průběhu života, je vyvolána faktory zevního prostředí – *mutageny*: Mezi mutageny nejčastěji patří ionizující záření, chemické látky a viry (Kučerová, 1988).

#### *Ionizující záření:*

Vznik chromozomálních aberací vyvolaný ionizujícím zářením není závislý na syntéze DNA v buňce, aberace vznikají ve všech fázích buněčného cyklu. V G1-fázi a na začátku S-fáze vznikají chromozomové aberace (poškození obou chromatid), v pozdní S-fázi a v G2-fázi se objevují chromatidové aberace (porušena jedna chromatida), (Kučerová, 1988).

#### *Chemické látky:*

Vznik aberací vyvolaný chemickými látkami, zvláště látkami alkylačními, i vznik aberací vyvolaný působením virů je u většiny těchto mutagenů závislý na syntéze DNA. Poškození DNA se tedy děje ve všech fázích buněčného cyklu, ale projeví se jen tehdy, projde-li buňka po poškození fází syntézy DNA (Kučerová, 1988). Přesnější údaje známe o působení alkylačních látek, které jsou schopny reagovat s fosfáty, puriny i pyrimidiny. Bifunkční a polyfunkční alkylační látky jsou schopny vyvolat zkřížení uvnitř vláken i mezi nimi ve dvojspirále DNA. Mohou se též navázat na purinové i pyrimidinové báze a event. na fosfáty přímo, a tak sekundárně poškodit kontinuitu jednoho nebo obou vláken DNA (Kučerová, 1988).

#### *Viry:*

Schopnost virů poškodit DNA je vzhledem k jejich různorodosti široká. Nejznámějším mechanismem je inzerce do DNA. Jsou schopny i pulverizovat chromozomy, předčasně je kondenzovat a vyvolat fúzi jader (Kučerová, 1988). Chromatidové zlomy a chromatidové výměny jsou typické pro poškození alkylačními látkami a viry.

### ***1.2.3.3 Mutace chromatidové, chromozomové, intrachromozomální a interchromozomální***

Chromatidové mutace (aberrace chromatidového typu) jsou takové aberrace, u kterých dojde ke strukturálnímu poškození chromozomu, které se projevuje jako zlom jedné, případně obou chromatid, nebo zlom a opětovné spojení mezi chromatidami. Oproti tomu, pokud je strukturální poškození chromozomu vyjádřené jako zlom respektive jako zlom a opětovné spojení obou chromatid na stejném místě (dicentrický chromozom, prstencový chromozom-ring), mluvíme o chromozomových mutacích (aberrace chromozomového typu), (Eurochem. [http://www.eurochem.cz/index/toxi/443\\_a2\\_12.htm](http://www.eurochem.cz/index/toxi/443_a2_12.htm)). Intrachromozomální aberrace jsou přestavby, které jsou realizovány uvnitř jednoho chromozomálního páru, např. delece nebo duplikace. Interchromozomální aberrace jsou přestavby mezi dvěma nebo více chromozomálními páry, kam patří např. různé typy translokací (Řehout a kol., 2000).

### ***1.2.3.4 Numerické chromozomální aberrace***

Numerické chromozomální aberrace jsou poruchy v počtu chromozomů a vznikají tehdy, jestliže v průběhu mitózy i meiózy dojde k nerovnoměrnému rozdělení chromozomů (nebo jen chromatid) do dceřiných buněk (Kapras a kol. 1996). Z hlediska rozsahu změn a tím i charakteru postižení dělíme odchylky na aneuploidie (jsou změny v počtu chromozomů v sadě) a polyploidie (změny počtu celých sad chromozomů), (Kapras a kol, 1996). Těmito aberracemi se dále zabývám v kapitole 1.2.4 Mutace genomové.

### ***1.2.3.5 Strukturní chromozomální aberrace***

Strukturní aberrace jsou změny ve složení chromozomů, např. translokace, delece, duplikace, inverze. Strukturní chromozomální aberrace podmiňují vrozené vady jen asi u 5 až 10 % novorozenců s chromozomální aberrací (Kapras, 1992). Hodnocení počtu

chromozomových zlomů je jednou z metod hodnocení mutagenních vlivů na člověka (Kaprás a kol., 1996).

Pokud aberace zachovávají celkový objem DNA buňky v původním množství, ale pouze se mění prostorové uspořádání genetické informace a nejsou pro buňku letální (např. translokace, inverze, inzerce), nazývají se stabilní aberace. Nestabilní aberace se z lidského organismu postupně ztrácejí, pokud již mutagen přestal působit, většina během tří let (Kučerová, 1988).

*Inzerce* je vmezeření terminálního fragmentu jednoho chromozomu do ramen jiného chromozomu a spojí se do jednoho celku. Vznikají i inzerce chromozomů, kdy dvěma zlomy jednoho ramene se vyčlení část, která se přetočí o 180° a znovu se spojí s původním ramenem v místě zlomu. Tato aberace se nazývá paracentrická inverze (Kučerová, 1988). Inverze úseku, který obsahuje centromeru je pericentrická inverze (Kaprás a kol., 1996).

Pericentrická inverze vede ke vzniku gamet s nebalancovanými přestavbami, s delecemi a duplikacemi částí chromozomu distálně od inverze (Kaprás a kol., 1996).

Inverze obvykle neovlivňuje genotyp. Výjimečně může být spojena se změnou funkce genu v místě zlomů a znovunapojení (Kaprás a kol., 1996).

*Chromozomální delece* je v mikroskopu viditelná ztráta části chromozomu (Kaprás a kol., 1996). Terminální delece je ztráta koncové části chromozomu a vzniká zlomem chromozomu a následnou ztrátou centrického fragmentu. Intersticiální delece je ztráta střední části chromozomu (Kaprás a kol., 1996). Delecí vzniká v genomu nevyvážený stav. Následkem intersticiální delece může být i tzv. *minute*, který vzniká, když se dva zlomy na téže rameni chromozomu objeví tak blízko sebe, že po odloučení malého fragmentu se ramena znovu spojí do téměř původního tvaru, až na malé, těžko poznatelné zkrácení. Malý odloučený fragment se nazývá „minute“ (Kučerová, 1988).

Chromozomové *duplikace* (zdvojení části chromozomu) vznikají inekválním crossing-overem nebo nepravidelnou segregací chromozomů s translokacemi. Mají méně závažné klinické projevy než delece. Např. letální jsou zpravidla delece 5 % genomu a větší, zatímco duplikace 10 % genomu (Kaprás a kol., 1996).

Dva zlomy jednoho chromozomu (jeden krátkých a druhý dlouhých ramen) mohou vytvořit *prstencový chromozom* obsahující jednu centromeru, a který vzniká spojením zlomených míst na krátkých a dlouhých ramenech téhož chromozomu (Kučerová, 1988). Tzv. ring chromozom byl popsán u všech chromozomů člověka. V anafázi dochází k propletení prstenců sesterských chromatid s následným zlomem a vznikem dalších strukturních přestaveb. Ring chromozom proto zpravidla nacházíme jen v části buněk (v mozaice), (Kaprás a kol., 1996).

Zlomí-li se ramena dvou různých chromozomů současně v jednom jádře, mohou se oba chromozomy v místech zlomů spojit v jeden chromozom se dvěma centromerami a vytvořit tak *dicentrický chromozom* (Kučerová, 1988).

Dicentrické chromozomy, fragmenty, minutes, chromozomové zlomy a vzácně prstencové chromozomy jsou typické aberace postradiačního typu, které vážně narušují genetické vybavení buňky, protože při dalším dělení buněk neumožní správné rozdělení DNA do dceřiných buněk. Vyvolávají deficit nebo nadbytek genetické informace (Kučerová, 1988).

Translokace je strukturní přestavba, která vzniká přemístěním částí chromozomů mezi nehomologními chromozomy. Translokace dělíme na reciproké a Robertsonovy (Kaprás a kol., 1996). Zlomení ramen dvou chromozomů může vést k vytvoření *reciproké translokace*, kdy si dva nehomologní chromozomy vzájemně vymění odlomené části ramen, které se připojí na místa původních zlomů (Kučerová, 1988). *Robertsonská translokace* zvaná také *centromerická fúze* je stav, kdy splynou dva akrocentrické chromozomy centromerami a krátká ramena obou chromozomů se z jádra buňky ztratí. Tvarově vznikne mediocentrický nebo submediocentrický chromozom, jehož jedna centromera se inaktivuje (Kučerová, 1988).

#### ***1.2.4 Mutace genomové***

Genomové mutace jsou změny v počtech chromozomů, mohou se týkat celé sady chromozomů nebo jen jednoho či více chromozomů.

Genomové aberace jsou změny počtu chromozomů, které vedou k heteroploidii buňky, která může být buď aneuploidní (např. trizomie, monozomie) nebo polyploidní (triploidie, kvadruploidie), popřípadě hypoploidní (haploidie), (Kučerová, 1988). Chromozomovou sadu, která obsahuje jiný počet chromozomů než 46, označujeme jako heteroploidní (Thompson, 2004).

Většina aneuploidních pacientů má buď trizomii anebo méně často monozomii (Thompson, 2004). Trizomie je stav, kdy má buňka místo alelické dvojice chromozomů trojici. Vzniká jak při redukčním dělení v meióze, tak i v meióze tím, že se do jedné dceřiné buňky přemístí navíc jeden chromozom, který pak v druhé dceřiné buňce chybí (Kučerová, 1988).

*Parciální trizomie* neboli částečná trizomie je kombinací genové a strukturní aberace. Jsou známy dva typy: tehdy, kdy nadbytečný chromozom byl zlomením a delecí zkrácen o část ramen, nebo stav, kdy je v buňce přítomna nadbytečná část ramen některého chromozomu, která je translokována na některý jiný chromozom (Kučerová, 1988). Monozomie je stav, kdy buňka místo alelického chromozomálního páru má pouze jeden chromozom. *Parciální monozomie*, jinak také částečná monozomie, je stav, kdy některému chromozomu v buňce chybí část ramen (může vzniknout primárně jako prostá delece) nebo může být sekundární (jako následek předání nebalancované translokace rodiči, kteří mají translokaci balancovanou (Kučerová, 1988). Trizomie se může vyskytnout v kterékoli části genomu, ale trizomie celého chromozomu je jen vzácně sluchitelná se životem (Thompson, 2004). Jak trizomie tak monozomie mají těžké genotypické následky. Chybí-li celý chromozom (autozom), je to tak vážný zásah do vývoje, že plod odumírá a těhotenství končí potratem (Šrám, 1987).

Kromě diploidního počtu ( $2n$ ) charakteristického pro normální somatické buňky byly občas popsány případy výskytu jiných euploidních chromozomálních sad triploidní ( $3n$ ) a tetraploidní ( $4n$ ). Triploidie a tetraploidie byly zjištěny pouze u plodů, a ačkoliv se triploidní novorozenci mohou narodit živí, přežívají jen velmi krátkou dobu (Thompson, 2004). Pokud se triploidie, kvadruploidie nebo haploidie objeví v pohlavních buňkách, jsou pro zárodek vždy letální (Kučerová, 1988). K triploidii

nejčastěji dochází oplozením vajíčka dvěma spermii (Thompson, 2004). Pro případy triploidie s nadpočetnou sadou paternálních chromozomů je typická abnormální placenta a klasifikujeme je jako parciální hydatidózní moly (Thompson, 2004).

### ***1.3 Nejčastěji se vyskytující chromozomální aberace a jejich výskyt***

#### ***1.3.1 Chromozomální aberace na somatických chromozomech***

##### *Downův syndrom:*

Downův syndrom vzniká nondisjunkcí 21. páru v meióze (nejčastěji v prvním meiotickém dělení). Byla poprvé popsána Lejeunem et al. v roce 1959 (Kučerová, 1988). Klinicky byl však popsán již o mnoho let dříve, v roce 1866 Langdonem Downem, ale jeho příčina zůstala téměř po celé jedno století tajemstvím (Thompson, 2004). V některých rodinách se však může narodit i více dětí s Downovým syndromem. Stává se to tehdy, jestliže matka nebo otec jsou přenašeči translokace. Tito nosiči translokovaných chromozomů jsou zdraví, protože nemají ani více, ani méně chromozomového materiálu, mají jen 2 chromozomy spojené. Předají-li však svému potomku právě tyto translokované chromozomy, může vzniknout nepříznivá chromozomální kombinace, kdy množství chromozomového materiálu je zmnoženo o jeden chromozom skupiny G (Šrám, 1987).

V 5 % případů není klinický syndrom podmíněn prostou – volnou trizomií, ale translokační formou např. 46,XX nebo XY, - D, t(DqGq). Klinicky se projevy volné a translokační trizomie neliší. Nadbytečný 21. chromozom je většinou translokován Robertsonovým způsobem na akrocentrické chromozomy, většinou na 14 (Kučerová, 1988). Asi u poloviny dětí s translokační formou trizomie 21 zjistíme cytogenetickým vyšetřením rodičů, že translokace se u nich nevyskytuje a že vznikla u dítěte „de novo“. U druhé poloviny případů zjistíme, že jeden z rodičů je balancovaný nosič translokace. Asi u 3 % pacientů s Downovým syndromem se zjistí nekompletní trizomie 21, tj. mozaika (Kučerová, 1988).

Klinický obraz Downova syndromu: typický vzhled lidí postižených Downovým syndromem je např. mongoloidní směr očních štěrbin, široký kořen nosu, velký jazyk, strabismus, epikanty, brachycefalie, event. rozštěpy rtu a patra (Kučerová, 1988). Dalšími příznaky jsou krátké prsty, rohlíčkovité malíčky na rukou, event. další malformace končetin, hypoplazie genitálu, malý tělesný vzrůst a IQ mezi 25-50 (Kučerová, 1988). Délku dožití mohou ovlivnit vrozené vady srdce a dalších orgánů. Bylo zaznamenáno dožití i 80 let (Kaprás a kol., 1996).

*Výskyt Downova syndromu:* Četnost výskytu Downova syndromu je po celém světě zhruba stejná – vyskytuje se jeden mezi 600 – 700 narozenými dětmi (Šrám, 1987). Hatina a Sykes (1999) uvádějí výskyt Downova syndromu 1 na 600. Podle Kaprása a kol. (1996) je riziko narození dítěte s Downovým syndromem 1 : 700 a výrazně závisí na věku matky (Kaprás a kol., 1996) a podle slovenské literatury 1 : 900 až 1 000 (Ferák a Sršeň, 1981). Vyskytuje se častěji u starších žen. Čím je žena starší, tím větší je riziko, že může porodit dítě postižené Downovým syndromem. U mladých matek ve věku kolem 20 let je takové riziko velmi nízké. Porod pacienta s Downovým syndromem se vyskytuje průměrně jednou mezi 2 000 – 3 000 porodů u 20letých žen. U starších žen (kolem 40 let) je již riziko podstatně vyšší (1 : 30), (Šrám, 1987).

**Tabulka 1: Výskyt Downova syndromu a věk matky**

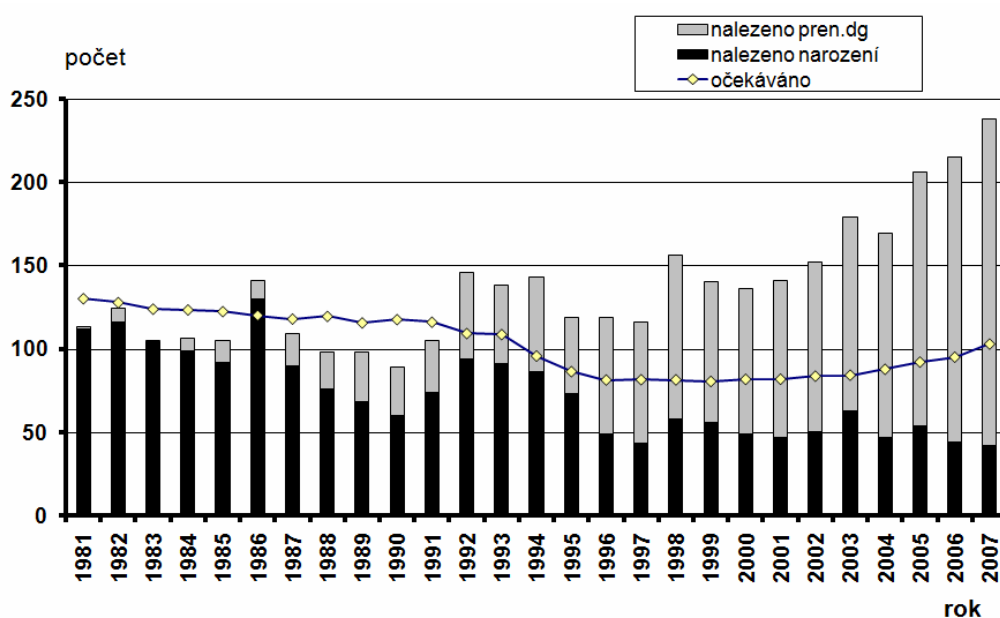
Věk matky v letech	Výskyt	Věk matky v letech	Výskyt
20	1 : 2000	34	1 : 450
22	1 : 1500	36	1 : 300
24	1 : 1300	38	1 : 200
26	1 : 1100	40	1 : 100
28	1 : 1000	42	1 : 70
30	1 : 900	44	1 : 40
32	1 : 720	46	1 : 25

*Zdroj:*

[http://www.ndss.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61&Itemid=78](http://www.ndss.org/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=78)

Na grafu č. 1 je znázorněn vývoj počtu diagnóz Downova syndromu v České republice. Z grafu je jasné, že celkový počet diagnóz opravdu roste. Hodnoty nalezené jsou zvýšené oproti hodnotám očekávaným. Tento nárůst může být do jisté míry způsoben i stále se zvyšujícím věkem rodičích matek (neboť s rostoucím věkem matky riziko Downova syndromu výrazně stoupá), ovšem velký vliv na tomto nárůstu má i již zmíněný pokrok prenatalní diagnostiky (Šípek, <http://www.gate2biotech.cz/vrozene-vady-v-stoleti-cast-1/>).

**Graf 1: Očekávané a nalezené počty Downova syndromu v ČR 1981- 2006**



Zdroj: Šípek, <http://www.gate2biotech.cz/vrozene-vady-v-stoleti-cast-1/>

Na základě studia variability tvaru 21. chromozomu bylo zjištěno, že 80 % trizomií je maternálního původu a 20 % paternálního. Jiní autoři uvádějí až 30 % nadbytečných 21. chromozomů otcovského původu (Kučerová, 1988). 95 % dětí s Downovým syndromem získávají nadpočetný chromozom 21 od své matky a v 80 % nebo více % těchto případů došlo k nondisjunkci v prvním meiotickém dělení, které je dokončeno ve vaječniku (Gaulden, 1992).



Z údajů prenatalní diagnostiky získaných od matek ve věku 35 let a výše ve Spolkové republice německé (data DFG) bylo zjištěno, že starší otcové mají zvýšené riziko trizomie 21 u svých potomků. Pro věk otců 41 let a výše je vliv věku poměrně silný, takže věk obou rodičů je třeba vzít v úvahu jako diagnózu pro prenatalní diagnostiku (Stene a kol., 1981).

Nedávné cytogenetické důkazy ukazují, že trizomie 21 se může vyskytnout, možná dokonce i v podstatné míře, z nondisjunkce z otcovy strany. Vliv věku matky na trizomii 21 byl potvrzen s extrémně vysokou mírou statistické významnosti, zatímco se nezjistil vliv věku otců na tuto trizomii, nicméně poměr k otcovskému věku nad 45 let se zdá být téměř konstantní (Erickson, 1978). Po regulování vlivů věku rodičů se zaznamenal vliv pořadí narození dětí na výskyt trizomie 21. Rovněž se zdá, že i výskyt mezi velmi mladými matkami může být vysoký: pro věk matky 15 let a mladší, se poměr jeví rovnocenný těm, které jsou ve věku 30 nebo v 35 let (Erickson, 1978).

Průměrný věk matky živě narozených dětí s Downovým syndromem je o něco nižší než u spontánně potracených plodů s Downovým syndromem. V posledních údajích o případech karyotypu 47,+21, ve kterých nadpočetných chromozom 21 pochází od otce, je průměrný věk matek o 4 až 5 let nižší, než je věk matek v případech, kde je nadpočetná 21 mateřského původu (Hook, 1983).

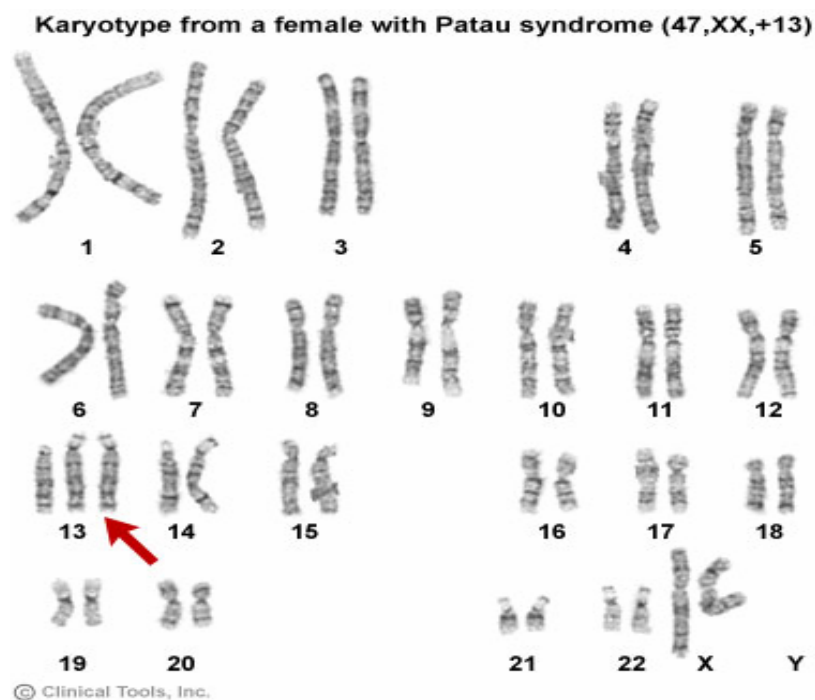
#### *Patauův syndrom:*

Vzniká nondisjunkcí 13. chromozomu v mióze (Kučerová, 1988). Syndrom byl popsán poprvé Patauem v roce 1960. Vzácně vzniká i jako následek balancované Robertsonovy translokace u rodičů (Kučerová, 1988). *Klinický obraz:* U Patauova syndromu se objevuje malformace CNS (při pitvách zjištěna u 80 % případů), mikrocefalie, hypertelorismus, u dvou třetin případů rozštěp rtu a patra, častěji těžkého stupně, vady oka, nízko posazené malformované uši, krátký krk, u 80 % případů srdeční vada hemangiomy, dále polydaktylie a další vady končetin, anomálie urogenitálu (Kučerová, 1988).

U postižených 45 % zemře během prvního měsíce života, 70 % do konce šestého měsíce a méně než 5 % přežívá tři roky (Kučerová, 1988).

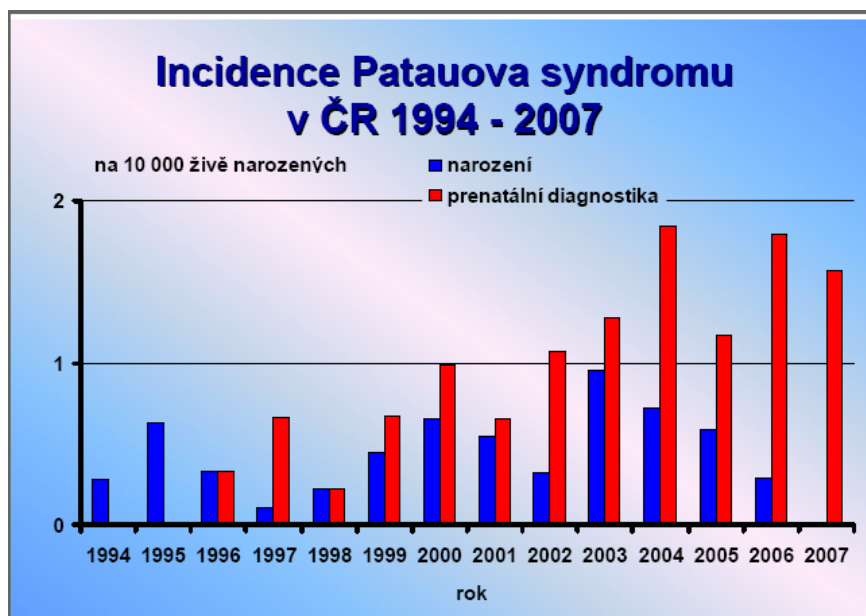
*Výskyt Patauova syndromu:* Patauův syndrom se vyskytuje v poměru 1 na 10 000 živě narozených dětí (Hatina a Sykes, 1999). Stejný poměr narození uvádí i Kapras a kol. (1996). Ferák a Sršeň (1981) píší, že výskyt této aberace se u živě narozených dětí odhaduje na 1 : 15 000.

#### Obr. 4: Karyotyp Patauova syndromu



Zdroj: <http://genetika.wz.cz/abrace.htm>

**Graf 2: Výskyt Patauova syndromu v České republice v období od r. 1994 do r. 2007**



Zdroj: Gregor a kol., [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

*Edwardův syndrom:*

Jedinec postižený Edwardovým syndromem má karyotyp 47,XX,+18 nebo 47,XY,+18. Jedná se tedy o trizomii chromozomu 18 (Kaprás a kol., 1996). K abnormalitám, které se u této aberace vždy vyskytují, patří mentální retardace, neprospívání, často těžká malformace srdce a také hypertonie (Thompson, 2004). Na hlavě je nápadně vystouplé záhlaví a ustupující čelist, uši jsou malformované a nasedají nízko. Hrudní kost je krátká, pěsti jsou zařaty charakteristickým způsobem – druhý a pátý prst jsou překříženy přes třetí a čtvrtý. Chodidla mají typický vzhled „houpací židle“ (Thompson, 2004).

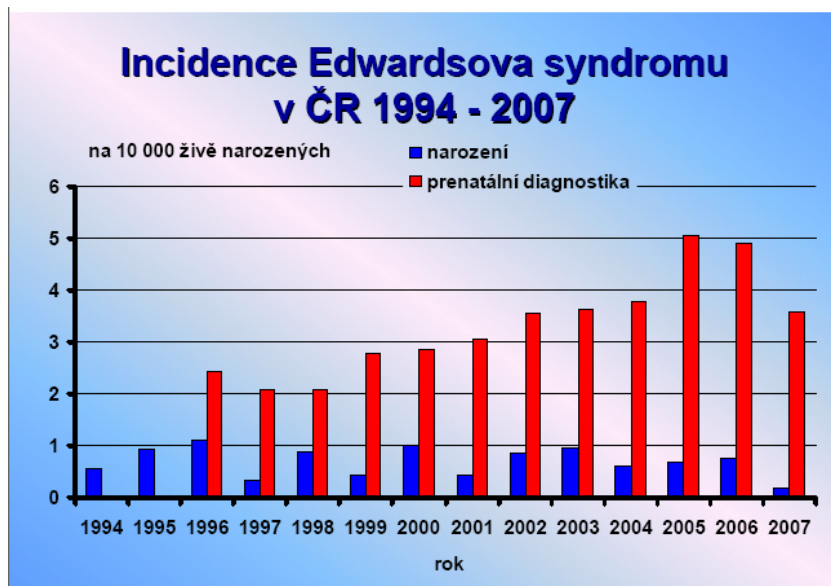
*Výskyt Edwardsova syndromu:* Pravděpodobnost narození dítěte s Edwardovým syndromem je 1 : 5 000 a závisí na věku matky (Kaprás a kol., 1996). Hatina a Sykes (1999) uvádějí výskyt 1 na 6 000. Podle Thompsona (2004) je incidence tohoto syndromu u živě narozených dětí asi 1 na 7 500 porodů, stejný poměr píší také Ferák a Sršeň (1981).

**Obr. 5: Pacient s Edwardsovým syndromem**



Zdroj: <http://www.lucinafoundation.org/birthdefects-trisomy18.html>

**Graf 3: Výskyt Edwardsova syndromu v České republice v období od r. 1994 do r. 2007**



Zdroj: Gregor a kol., [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

*Cri du chat:*

Cri du chat se nazývá také jako syndrom kočičího mňoukání nebo syndrom kočičího křiku nebo také Lejeunův syndrom. Vzniká delecí 5. chromozomu. Byla objevená a poprvé popsána v roce 1963 francouzským lékařem Lejeunem ([http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri\\_du\\_chat](http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri_du_chat)). Takto postižené děti se rodí s malformací hlasivek, která způsobuje jejich charakteristický zvuk a pláč těchto dětí připomíná kočičí mňoukání. Tento syndrom se vyskytuje zhruba v poměru 1 : 20 000 – 50 000 porodů živě narozených dětí ([http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri\\_du\\_chat](http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri_du_chat)).

### ***1.3.2 Chromozomální aberace na pohlavních chromozomech***

*Turnerův syndrom:*

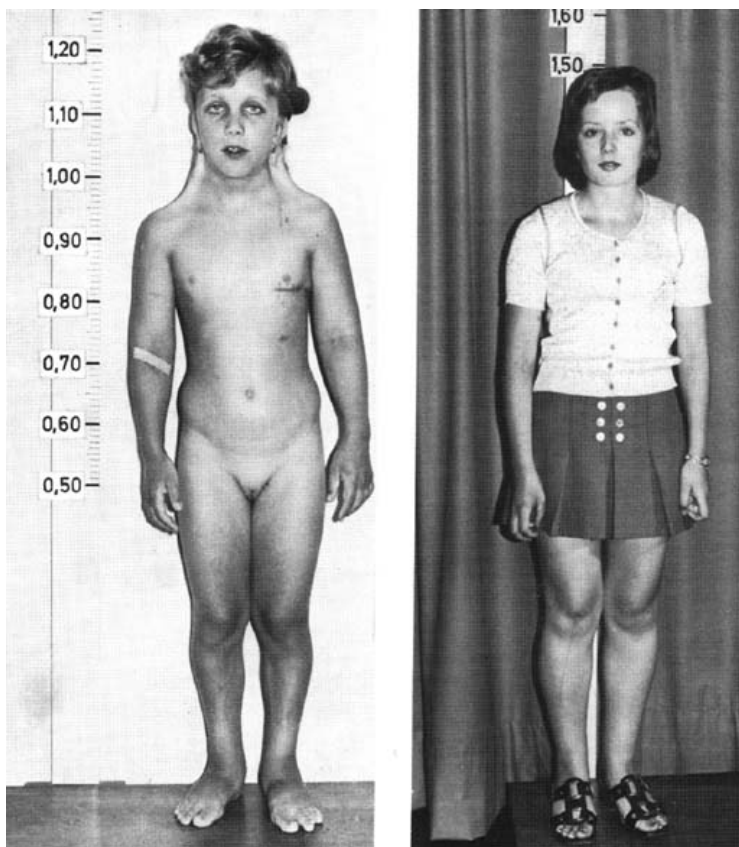
Turnerův syndrom je mnohem vzácnější než jiné aneuploidie pohlavních chromozomů (Thompson, 2004). Nejčastější chromozomální stavbou je u Turnerova syndromu 45,X (někdy nesprávně uváděno 45,X0), kde chybí druhý pohlavní chromozom. Asi polovina pacientek má však jiný karyotyp, např. mozaikové karyotypy, v nichž má konstituci 45,X pouze určitý podíl buněk (Thompson, 2004). Monozomie X-chromozomu může vzniknout buď chyběním X-chromozomu v gametě, nebo ztrátou X-chromozomu v zygotě. U 70 až 80 % pacientek chybí paternální gonozom (Thompson, 2004). K typickým znakům přítomným u Turnerova syndromu patří dysgeneze gonád, charakteristická neobvyklá facies a široký hrudník s laterálně posazenými bradavkami (Thompson, 2004).

U postižených je charakteristický malý vzrůst (v dospělosti do 150 cm), a nízká vlasová hranice na krku (Kaprás a kol., 1996). Při diagnostice ultrazvukem v průběhu fetálního vývoje, je plod postižen rozsáhlými lymfedemy zejména v oblasti krku. Po jejich rezobci zůstávají na pacientčina krku trvale nápadné kožní řasy – pterigia coli (Kaprás a kol., 1996). Inteligence žen s Turnerovým syndromem je většinou průměrná nebo podprůměrná. U pacientek se také projevují poruchy prostorového vidění a koordinace pohybů. Důsledkem toho je skutečnost, že neverbální IQ bývá

prokazatelně nižší než verbální IQ, proto mnoho pacientek vyžaduje zvláštní péči při učení (Thompson, 2004).

*Výskyt Turnerova syndromu:* Frekvence syndromu je 1 : 10 000 porodů dívek (Kaprás a kol., 1996). Thompson (2004) uvádí výskyt o něco častější, a to 1 na 4 000 (respektive 1 : 2 000 – 1 : 5 000) živě narozených dívek. Odhaduje se, že monozomie chromozomu X se vyskytuje asi u 1 až 2 % všech zárodků (Thompson, 2004). Ferák a Sršeň (1981) uvádí výskyt u živě narozených děvčátek 1 : 8 000.

### **Obr. 6: Pacientka s Turnerovým syndromem**



*Zdroj: Pazdera, <http://www.osel.cz/index.php?clanek=4604>*

### *Klinefertův syndrom:*

Klinefertův syndrom, jehož karyotyp je 47,XXY, je první gonozomální aberací popsanou u člověka (Thompson, 2004). Pacienti jsou vysocí a hubení a až do puberty se jeví jako genotypicky normální, poté se začínají objevovat náznaky hypogonadismu.

K nástupu puberty sice dochází v normálním věku, ale sekundární pohlavní znaky jsou málo vyvinuty a varlata zůstávají malá. U postižených se nevyvíjejí zárodečné buňky, což vede k infertilitě a ta je často důvodem ke chromozomálnímu vyšetření (Thompson, 2004).

*Výskyt klineferova syndromu:* Incidence syndromu se odhaduje 1 na 1 000 živě narozených chlapců, tento poměr udává Thompson (2004), stejně jako Kapras a kol. (1996) a Ferák a Sršeň (1981).

*Syndrom 47,XYY:*

Uvádí se, že jsou to muži (tzv. nadsamci) vyšších postav, svalového typu, často s poruchou inteligence (Šrám, 1987). Jejich chromozomální konstituce 47,XYY obvykle není spjata s abnormálním fenotypem, takže muži s tímto karyotypem se svým fyzickým vzhledem neliší od normálních mužů s karyotypem 46,XY (Thompson, 2004). Příčinu poruchy, která vede k tomuto syndromu, je způsobená nondisjunkcí v druhém meiotickém dělení u otce (Thompson, 2004).

V porovnání s normálními muži jsou vysocí a ve vyšší míře se u nich projevují obtíže při vzdělání a výchově, někteří dokonce vyžadují zvláštní pozornost při vyučování. Mají však normální inteligenci a nejsou dysmorfičtí, jejich skóre v testech IQ se pohybuje zhruba 10 až 15 bodů pod průměrem. Fertilita je většinou normální (Thompson, 2004). Thompson (2004) píše, že v 60. a 70. letech 20. století byly publikovány zprávy o tom, že ve vězeních a ústavech pro duševně nemocné se zejména u chovanců s vysokou postavou objevuje ve zvýšené frekvenci chromozomální nález XYY. Byly sice popsány poruchy pozornosti, hyperaktivita a impulzivita, ale výrazná agresivita nebo psychopatologické poruchy nepatří k běžným projevům tohoto syndromu. Podle Šráma (1987), jsou naopak doklady pro názor, že při vhodném výchovném vedení těchto pacientů již od dětství se závažné poruchy chování neobjeví a pacienti se dobře zařadí do společnosti.

*Výskyt syndromu 47,XYY:* U živě narozených chlapců je incidence výskytu karyotypu 1 na 1 000 (Thompson, 2004). Stejnou frekvenci výskytu udává také Kapras a kol. (1996) a Ferák a Sršeň (1981).

*Trizomie X (47,XXX):*

Ženy s trizomií chromozomu nejsou fenotypicky abnormální. Většina tohoto postižení zůstává pravděpodobně nevyšetřena, pokud se aberace zjistí, děje se tak obvykle na základě léčby infertility (Thompson, 2004). Dochází k nim k pubertálnímu vývoji ve správném věku a většina pacientek je plodná. Při testech IQ byly zjištěny určité deficity. Skoro všechny případy této abnormality vznikají následkem chyb v meióze matky. U buněk s touto konstitucí jsou dva chromozomy X inaktivované a později se replikují. Je-li přítomen dalších chromozom X, tedy syndrom tetrazomie X (48,XXXX), je postižený poznamenán závažnější retardací mentálního i fyzického vývoje (Thompson, 2004).

*Výskyt:* Podle Thompsona (2004) se trizomie X vyskytuje 1 : 1 000 novorozenech dívek, s čímž se shoduje s údaji Feráka a Sršně (1981).

Za zmínku možná stojí i některé příklady pseudohermafroditismů, tedy oboupohlavnosti, i když se tyto syndromy nevyskytují v takové frekvenci jako výše zmíněné aberace. Mezi ně patří např. syndrom testikulární feminizace nebo Swyerův syndrom.

*Tetikulární feminizace:* „androgen insensitivity“ syndrom:

Toto postižení se vyznačuje ženským fenotypem, ale mužským karyotypem (46,XY). V některé literatuře je tento syndrom nazýván jako *syndrom rezistence vůči androgenům* (Thompson, 2004). Je to syndrom, při němž se plod mužského pohlaví v důsledku necitlivosti tkání na testosteron vyvíjí jako ženský plod se vznikem ženských zevních pohlavních orgánů a později i sekundárních pohlavních znaků (<http://www.sexus.cz/slovník/testikularni-feminizace>). Postižení nemají dělohu, jen krátkou slepě zakončenou pochvu, psychicky se cítí ženami ([http://www.cojeco.cz/index.php?id\\_desc=97000&s\\_lang=2&detail=1&title=testikul%ED%20feminizace](http://www.cojeco.cz/index.php?id_desc=97000&s_lang=2&detail=1&title=testikul%ED%20feminizace)). Jsou přítomny rudimenty varlat, nedochází tedy k menstruaci a není možné oplodnění (<http://www.pohy.cz/pruvodce/slovník/testikularni-feminizace.html>). Frekvence se uvádí 1 : 20 000 živě narozených dětí (Thompson, 2004).



*Swyerův syndrom:*

Tito jedinci jsou fenotypově ženy, ale karyotyp je obvykle mužský. Je to mužský pseudohermafroditismus způsobený čistou gonadální dysgenezí. V pubertě nedochází k vývoji sekundárních pohlavních znaků a je přítomna primární amenorea (<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/swyeruv-syndrom>).

*Smíšená gonadální dysgeneze:*

Smíšená gonadální dysgeneze je vývojová anomálie s nejčastěji nalézáným karyotypem 45,X/46,XY a méně frekventovaným nálezem 46,XX/46,XY. Většina pacientů nemá vyvinuta testes (Jančušková, [www.terez.webzdarma.cz/referaty/bakalarskaprace.doc](http://www.terez.webzdarma.cz/referaty/bakalarskaprace.doc)).

### ***1.3.3 Všeobecný výskyt chromozomálních aberací***

Chromozomálně podmíněné vývojové vady tvoří sice menšinu všech VVV (3 až 5 %), ale v historii moderní lékařské genetiky byly první, které se podařilo včas diagnostikovat a eliminovat (Štákr, 1989). Stalo se to díky zavedení porodnické metodiky – amniocentézy v 16. - 20. týdnu těhotenství a díky vypracování metod dlouhodobé kultivace amniových buněk in vitro. Cytogenetické metody studia lidských chromozomů byly známé již předtím (Štákr, 1989).

Nejvyšší četnost mezi chromozomálními aberacemi zaujímají změny v počtu chromozomů a jen v menší části se jedná o strukturální přestavby (Řehout a kol., 2000). Na základě rozsáhlých populačních cytogenetických studií podle výsledků, které byly shrnuty z těchto citací: Bočkov et al., 1974; Jacobsová et al., 1974; Hamerton et al., 1975; Nielsen a Sillesen, 1975; Lin et al., 1976, celkem z 55 678 dětí narozených na určitém území, je výskyt VCA v populaci následovný: 0,59 % dětí (živě narozených) má VCA, z toho 0,4 % má nebalancovanou formu VCA, 0,19 % má balancovanou formu (Kučerová, 1988). Aberaci autozomů má 0,38 % novorozenců, z toho 0,19 % má balancovanou formu a 0,19 % nebalancovanou. Nejčastější aberací u živě narozených dětí jsou trizomie, vyskytují se u 0,14 % dětí, na ostatní aberace připadá 0,05 %

(Kučerová, 1988). Podle studie Gregora a kol. z Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze z let 1994-2007, trizomie 13, 18 a 21 v poslední době tvořily přibližně 70 % všech chromozomálních aberací v určitých potrácených plodech (Gregor a kol.). Během tohoto období studie, byly zjištěny u následujících chromozomálních syndromů celkový počet, průměrný relativní výskyt (na 10 000 živě narozených, v závorkách) a průměrná výkonnost prenatalní diagnostiky (v %): Downův syndrom 2244 (16,58) a 63,37 %, Edwardsův syndrom 521 (3,85) a 79,93 %, Patauův syndrom 201 (1,49) a 68,87 %, Turnerův syndrom 380 (2,81) a 79,89 %, syndrom 47,XXX 61 (0,45) a 59,74 %, Klinefelterův syndrom 163 (1,20), a 73,65 % a syndrom 47,XYY 22 (0,16) a 54,76 % (Gregor a kol.).

Průměrný výskyt aberace monozomů činí u novorozenců 0,21 %, ale je diferencovaný podle pohlaví: u chlapců se tyto objevují u 0,27 %, u dívek je nižší: 0,14 %. Nové studie s profázickou metodou uvádějí, že balancovaných aberací je v populaci více, asi 0,4 % (Kučerová, 1988).

Průměrný výskyt vrozených vad byl 170 na 10 000 živě narozených dětí v letech 1961 - 2006. V roce 1994 - 2006 se narodilo celkem 1 238 398 dětí, z nichž více než 42 000 s vrozenou vadou. Průměrný výskyt byl 339 na 10 000 živě narozených dětí (s nejvyšší hodnotou 414,58 v roce 2003), (Šípek a kol., 2008).

Průměrný výskyt za rok 2006 a jeho průměrný výskyt ve letech 1961 - 2006 (v závorkách), a to na 10 000 živě narozených dětí, byl následující: anencefalie 2,17 (3,34), spina bifida 4,82 (4,36), encefalokéla 1,23 (0,76), celkové defekty neurální trubice 8,22 (8,47), vrozený hydrocefalus 3,78 (6,43), omfalokéla 3,12 (2,68), gastroschíza 2,46 (1,55), Downův syndrom 20,32 (10,43), rozštěp rtu a / nebo patra 5,47 (11,11) a rozštěpu patra 7,42 (7,19), (Šípek a kol., 2008).

Vrozená chromozomální vada se vyskytuje u 30 až 50 % fertilizovaných vajíček (Kučerová, 1988). Je pozitivním evolučním procesem, že podstatná část chromozomálních anomálií je ve formě spontánních potratů negativně selektována (Řehout a kol., 2000). Z výsledků chromozomových analýz používajících konvenční metodu a hodnocení 1 – 5 mitóz z kultur z pupečnickové krve na velkých souborech novorozenců vyplývá, že výskyt závažných chromozomových aberací se u živě

narozených novorozenců pohybuje v rozpětí 0,5 – 1 % (Ferák a Sršeň, 1981). Toto číslo však nevystihuje skutečný výskyt detekovatelných aberací, protože použití nových proužkovacích metod umožňuje zjistit aberace strukturního charakteru, které unikají detekci při použití konvenční metody. Celkový výskyt chromozomových variant u živě narozených dětí se udává okolo 1,7 % (Ferák a Sršeň, 1981).

Vrozené vady vývoje postihují až 5 % živě narozených dětí (Štákr, 1989). Thompson (2004) uvádí, že celkově zjištěná incidence chromozomálních abnormalit u novorozenců je asi 1 na 160 porodů, tedy 0,7 %. V jediném roce se pouze v ČSR narodí zhruba 135 000 dětí. Z toho je 5 % (tj. až 6750) postiženo některou VVV (Štákr, 1989). SSR má sice vyšší porodnost, ale zhruba poloviční populaci, takže celkem je to více než 10 000 dětí s VVV ročně (Štákr, 1989).

Časné spontánní potraty (tj. v prvním trimestru těhotenství) postihují až 15 % registrovaných těhotenství a v buňkách časně potracených plodů byly prokázány chromozomální aberace až v 60 % případů (Kapas a kol., 1996).

Autozomální monozomie jsou zde zastoupeny jen ve velmi malém množství, ačkoli nondisjunkcí chromozomů vznikají stejně často jako trizomie. Je to proto, že jsou časně letální (Kapas a kol., 1996). Kapas a kol. (1996) uvádí, že až 30 % počatých plodů je postiženo některou z chromozomálních aberací. Z nich se přirozenou selekcí eliminuje až 95 % z nich.

**Tabulka 2: Frekvence chromozomálních abnormalit u novorozenců**

Nález	Četnost
45,X	0,01 % (1:10 000)
Trizomie heterozomů	0,3 % (1:500)
Trizomie autozomů	0,14 % (1:700)
Strukturní aberace	0,25 % (1:400)
Celkem	0,7 % (1:166)

*Zdroj: Kapas a kol., 1996*

U člověka chromozomální aberace postihují až 7,5 % všech početí. Vážnější z těchto aberací jsou eliminovány formou spontánních potratů, takže v živě narozených dětech postihují už asi 1,7 %, tzn. zhruba jedno ze šedesáti.

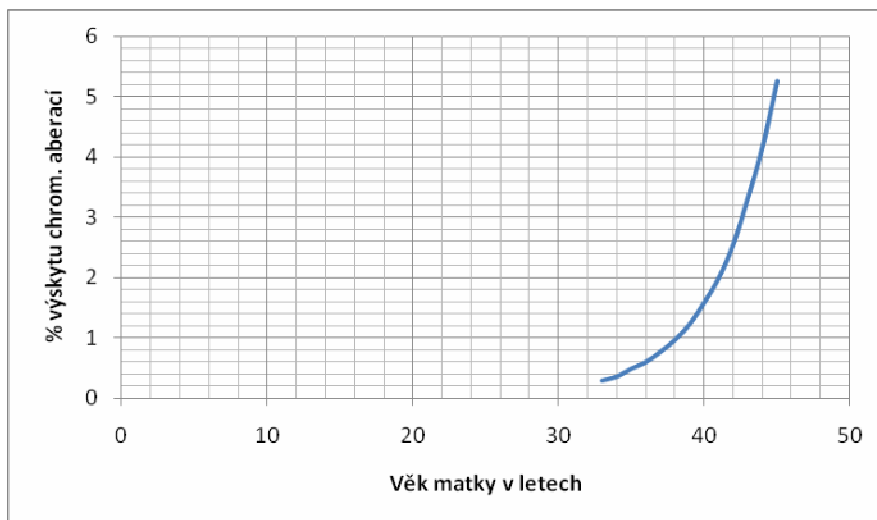
**Tabulka 3: Procentuální riziko výskytu základních chromozomálních aberací v závislosti na věku matky**

<b>Věk matky v letech</b>	<b>% výskyt základních chromozomálních aberací</b>
33	0,29
35	0,49
37	0,77
39	1,23
41	2,00
43	3,33
45	5,26

*Zdroj: Řehout a kol. 2000*

Lepší přehlednost rizika výskytu chromozomálních aberací ukazuje graf 4. Z grafu je zřejmé, že riziko roste exponenciálně.

**Graf 4: grafické znázornění tabulky 4**



*Zdroj: Vytvořeno z hodnot z tabulky 3*

Studie Dzurové a Pikharta (2005) hodnotí epidemiologické charakteristiky Downova syndromu ve dvou kulturně a sociálně odlišných populacích, a to v Kalifornii a v České republice. V jejich studii byl pozorován výskyt živě narozených dětí s Downovým syndromem u všech novorozenců v okresech Kalifornie, který byl sledován „Kalifornským programem vrozených vad“ v letech 1996 - 1997, a v celé České republice v letech 1994 – 1998. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 516 745 dětí z Kalifornie a 475 834 dětí z České republiky. Mezi nimi 593 dětí z Kalifornie a 251 z České republiky mělo Downův syndrom. Průměrný věk matky dětí s Downovým syndromem byl 32,1 roků v Kalifornii a 26,9 roků v České republice. Děti narozené starším matkám měly větší riziko Downova syndromu v obou populacích (Dzurová a Pikhart, 2005).

#### ***1.4 Důvody odkládání mateřství a neplodnost v pozdějším věku***

Věk, ve kterém se ženy stávají matkami, se zvýšil ve většině evropských zemí v minulém desetiletí. Toto zvýšení věku při narození prvního dítěte je hlavní vysvětlující proměnné pro rychlý pokles plodnosti v evropských zemích, ke kterým došlo na různých místech času dříve v severní a západní Evropě než v jižní Evropě

(Gustafsoon, 2001). Výsledky stejného výzkumu uvádí, jako hlavní důvod k odkládání mateřství na jedné straně snížení spotřeby, a na druhé straně plánování kariéry ženy (Gustafsoon, 2001).

Demografické studie ukázaly, že *existuje shodný pokles plodnosti s přibývajícím věkem po 30. - 35. roku*. V mnoha společnostech je tento pokles porodnosti důsledkem úmyslného ovládnání plodnosti pomocí antikoncepce, potratů, či snížením frekvence pohlavního styku. Riziko narození trizomie zůstává jediným nejvýraznějším problémem pro starší ženu, která úspěšně otěhotní (Gindoff a Jewelewicz, 1986).

Dotazované mladé manažerky z výzkumu Křížové (2002), které v době výzkumu plánovaly založení rodiny, pociťovaly tlak učinit toto rozhodnutí, jehož hlavní příčinou byl věk. Kariéra je hlavní náplní života většiny starších bezdětných žen (Křížová, 2002). Křížová (2002) píše: „Ženy, které dosáhly úspěchu v řídicích pozicích, mají zcela rozdílný přístup k pracovní-rodinnému uspořádání života“.

Změna reprodukčního chování mladých lidí, pro kterou je typický posun věku při vstupu do rodičovské fáze, je v západní sociologické a demografické literatuře reflektována už od 70. let dvacátého století (Bartošová, 2008). Průměrný věk žen při narození prvního dítěte se zvyšuje již od roku 1992. Podle studie Bartošové (2008) lze za významný přelom v životě ženy na území České republiky považovat hranici třiceti let. Většina respondentů v této studii také uvedla za ideální dobu pro narození prvního dítěte věkové rozmezí 23–27 let. Ve věku 25 let je často doba, kdy žena poprvé začala vážněji přemýšlet o dítěti nebo začala měnit svůj postoj k mateřství.

Ve věku 27 – 28 lety si ženy, podle této studie, začaly uvědomovat blížící se „třicítku“ nebo již začaly budovat podmínky pro dítě. Věk 30 let byl přelomem především pro ty ženy, které neměly vhodného partnera a tedy potenciálního otce svého dítěte. Dosažení věku 40 let byl definován jako konečný mezník v možnosti najít si partnera a založit rodinu (Bartošová, 2008). Podle výzkumu Bartošové (2008) bylo odkládané mateřství typické pro ženy s vysokoškolským vzděláním, které již zároveň žily v partnerském svazku a měly tedy potenciálního otce dítěte.

## **2. CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZA**

### ***2.1 Cíle práce***

1. zjistit frekvenci výskytu chromozomálních aberací v České republice oproti minulým rokům
2. zjistit frekvenci výskytu chromozomálních aberací v České republice v prenatálním období
3. najít souvislosti mezi věkem matky a výskytem chromozomálních aberací
4. porovnat četnosti chromozomálních aberací v ČR oproti jiným zemím ve světě
5. seznámit se s laboratorní technikou vyšetřování chromozomálních aberací

### ***2.2 Hypotéza***

Výskyt chromozomálních aberací se zvýší, zvýšení předpokládám za posledních 10-15 let (tzn. od poloviny 90. let 20. století). Zvýší se v závislosti na stoupajícím věku rodiček.

### 3. METODIKA PRÁCE

Práci jsem zpracovala:

1. V laboratoři Genetika Plzeň s.r.o. jsem za pomoci kvalifikovaného pracovníka zpracovala a odečetla 65 karyotypů ze vzorků plodových vod odebraných amniocentézou lékařem. Při odečítání jsem se snažila sama karyotyp zhodnotit a určit jednotlivé chromozomy. Výsledky své práce i pracovní postup jsem nafotila a detailně popsala celý pracovní postup od odebrání plodové vody až do konečného zhotovení karyotypu.

2. Z výsledků genetických vyšetření v laboratoři Genetika Plzeň s.r.o., Nepomucká tř. 159, Plzeň Slovany, kde jsem zpracovala výsledky amniocentéz a odběru choriových klků od roku 2005 do 31. 8. 2009. Z celkového počtu amniocentéz jsem vypočetla procentuelní zastoupení všech chromozomálních aberací a vrozených vývojových vad (včetně numerických aberací, translokací, prodloužených ramének chromozomů, omfalokél, gastroschisis aj.), a dále průměrný věk matek, u kterých byl zjištěn plod s chromozomální odchylkou. Dále jsem spočítala procentuelní zastoupení chromozomálních aberací, které se vyskytly nejčastěji a u Downova syndromu vždy i průměrný věk rodiček, u kterých byl tento syndrom zjištěn. Za každý rok jsem zaznamenala věk rodiček, který se vyskytoval nejčastěji a seřadila rozmezí věků rodiček do skupinek po 5 let (tzn. skupina: věk do 20 let, 21-25 let, 26-30 let... atd). Věk rodiček jsem určila z jejich roku narození, např. narodila-li se žena v říjnu 1970 a amniocentéza byla provedena v březnu 2009, brala jsem ji jako 39letou, přestože v době odběru plodové vody ji ještě nebylo 39 let. V případě dvojčat, měly-li plody stejné genetické postižení, počítala jsem je jako 1 případ aberace, stejně tak u postižení jednoho plodu. Nenastal případ, že by byly postižené oba plody různou aberací.

Z genetického vyšetření periferní krve jsem vyhodnotila výsledky od roku 1996 do roku 2008. Zajímalo mě, zda se Downův syndrom a Robertsonská translokace vyskytují častěji u žen nebo u mužů a jaký podíl tvoří z celkového počtu vyšetření za každý rok. U syndromů Downův, Klinefertův, Turnerův a syndromu 47,XXX mě zajímalo zastoupení mozaikových forem těchto aberací. Z pobočky Genetiky Plzeň



s.r.o., která se nachází v Karlových Varech v Institutu reprodukční medicíny a genetiky, a která svou činnost zahájila teprve v březnu 2008, jsem vyhodnotila výsledky z prenatalní diagnostiky (amniocentéz a odběru choriových klků) provedené od 1. 7. 2008 do 31. 10. 2009. Opět mně zajímal průměrný věk žen, u kterých byl zjištěn plod s genetickou odchylkou nebo vrozenou vývojovou vadou a dále procentuální zastoupení nejčastějších chromozomálních aberací.

3. Z Ústavu lékařské genetiky ve Fakultní nemocnici v Plzni. Tato laboratoř mi poskytla výsledky amniocentéz od roku 1998 do konce roku 2009, ovšem pouze karyotypy se 47 chromozomy. Jejich výsledky jsem zpracovávala obdobně jako data z Genetiky Plzeň s.r.o. Spočítala jsem procentuální zastoupení těchto karyotypů z celkového počtu amniocentéz za každý rok, průměrný věk matek, počet jednotlivých aberací, zastoupení mozaikových forem a zastoupení karyotypů dle pohlaví. V případě vzestupu nebo poklesu nálezů jsem výsledky graficky znázornila.

4. Z Centra lékařské genetiky s.r.o. z internetové stránky <http://www.clg.cz/cz/vysledky.htm>, jsem z tabulky s výsledky za 1. pololetí roku 2009 spočítala průměrný věk žen, kterým byl diagnostikován plod s vrozenou vývojovou vadou, a který byl zároveň indikace k ukončení těhotenství. Jejich věk jsem rozdělila do kategorií podobně jako v případě zpracování údajů Genetiky Plzeň s.r.o. a Ústavu lékařské genetiky. Totéž jsem spočítala v případě Downových syndromů, u kterého jsem zároveň spočítala počet dívčích a chlapeckých plodů. Dále jsem graficky znázornila vzestup absolutního počtu umělých přerušení těhotenství s chromozomální aberací od roku 1997 do 1. poloviny roku 2009.

5. Na základě údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Výsledky jejich statistik jsem odebrala hlavně z webových stránek nebo tištěných publikací. Jednalo se především o tyto tištěné publikace: „Vrozené vady 2000“, „Vrozené vady 2002“, Vrozené vady u narozených v roce 2003 “ a „Vrozené vady u narozených v roce 2006“. Z internetových stránek ÚZIS [http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&mnu\\_id=5330&mnu\\_action=select](http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&mnu_id=5330&mnu_action=select) jsem čerpala z publikací: „Vrozené vady u narozených v roce 2007“, „Vrozené vady u narozených v roce 2006“, „Vrozené vady u narozených v roce 2005“, „Vrozené vady

u narozených v roce 2004“, „Vrozené vady u narozených v roce 2003“, „Narození s vrozenou vadou v roce 2002“, „Vrozené vady 2001“, „Vrozené vady 2000“ a „Rodička a novorozenec 2007“. Jelikož v publikaci „Vrozené vady 2002“ je výskyt těchto aberací uveden od r. 1994 do r. 2002, v publikaci „Vrozené vady u narozených v roce 2003“ od r. 1995 do r. 2003 a v publikaci z roku 2004 jsou abnormality uvedeny od roku 1996, atd., použila jsem statistiky z více ročníků, nikoli jen ty nejnovější.

Z uvedených vrozených vad jsem vybrala jen ty, které patří mezi chromozomální abnormality (diagnóza Q90 – Q99), tedy Downův syndrom, Edwardsův syndrom, Patauův syndrom a Turnerův syndrom. Dle údajů ÚZIS jsem spočítala pravděpodobný výskyt chromozomálních aberací z relativních hodnot na 10 000 živě narozených dětí za všechny roky od r. 1994 do r. 2007. Dále jsem se zaměřila na věk matek s plodem Downova syndromu a na pozitivní prenatální diagnostiku při zjištění Downova syndromu a tyto hodnoty graficky znázornila. Vzhledem k tomu, že statistiky vrozených vad zpracovává ÚZIS nejdříve 12 měsíců po skončení kalendářního roku, za který se statistiky zpracovávají (vrozené vady zjištěné do 1 roka života narozených dětí), a vzhledem k tomu, že jsem práci psala již v roce 2009, ÚZIS mi poskytl nejnovější informace za rok 2007. Z publikace „Rodička a novorozenec 2007“ jsem vypsal věk a počet rodiček v daných věkových kategoriích od 15 do 49 let, od roku 1995 do roku 2008, spočítala jejich procentuální zastoupení a graficky znázornila. Chtěla jsem tak dokázat, že se průměrný věk rodiček neustále zvyšuje.

6. Z internetové stránky [http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf) jsem použila údaje o výskytu chromozomálních aberací v jiných zemích ve světě a v různých krajích České republiky. Údaje jsem sjednotila, zaznamenala do tabulek a graficky znázornila vzestup nebo pokles výskytu jednotlivých chromozomálních aberací v jednotlivých zemích.

## 4. VÝSLEDKY

### 4.1 Laboratorní technika využitá při stanovení chromozomálních aberací

#### 4.1.1 Cytogenetické vyšetření karyotypu plodové vody

##### *Indikace k vyšetření:*

Vyšetření karyotypu plodové vody je indikováno z genetických důvodů a ve druhé polovině gravidity i z důvodů porodnických. Vyšetření se provádí např. z důvodu předchozího narození plodu s *chromozomální aberací* nebo s *vrozenými vývojovými vadami*, narození mrtvého plodu a úmrtí novorozence v předchozím těhotenství, důvodem může být i *nosičství chromozomální přestavby* jedním z rodičů, výskyt mozaiky nebo aneuploidie pohlavních chromozomů u jednoho z rodičů, *poruchy reprodukce*, opakované *spontánní potraty*, zvýšené riziko chromozomální aberace na základě *pozitivního screeningu* mateřského séra nebo *patologického nálezu na ultrazvuku*, v případě *věku* matky nad 35 let v očekávaném termínu porodu, otce nad 45 let.

##### *Provedení amniocentézy:*

Odběr plodové vody (amniocentéza) se provádí výhradně *transabdominálně* (přes stěnu břišní) pod kontinuální kontrolou ultrazvukem. Odběr plodové vody může provádět pouze odborný ženský lékař – gynekolog. Amniocentéze předchází ultrazvuk, při kterém se vyhledává nejlepší místo k odběru, kam se zavede jehla. UZ vyšetření před výkonem musí diagnostikovat vícečetná těhotenství, uložení placenty a množství plodové vody a provést základní biometrii plodu (tj. vzdálenost CRL, polohu končetin), lokalizaci pupečníku a střevní kličky v blízkosti dělohy. Používá se ultrazvuková sonda a sterilní ultrazvukový gel, nanesen na podbříšek těhotné. Používá se spinální jehla na jedno použití o průměru 0,53 nebo 0,7 mm, délky 9 nebo 12 cm, lokální anestezie není nutná. Po zavedení jehly do amniální dutiny je jehla odstraněna a v amniální dutině zůstane pouze zbytek plastové stříkačky o obsahu 20 ml. Pak už nehrozí nebezpečí poranění plodu o jehlu.

Po odběru lékař provede ihned UZ kontrolu srdeční aktivity plodu. Po odběru u Rh negativní ženy se aplikuje 300 µg imunoglobulinu anti-Rh (D) intramuskulárně z důvodu možné imunizace matky protilátkami proti antigenu D v krvi plodu. Amniocentéza je metoda semiambulantní, tedy není nutná hospitalizace, a těhotná je vystavena 1 týden pracovní neschopnosti.

#### *Princip metody:*

Princip metody je založen na *stanovení karyotypu* plodu, tj. na stanovení chromozomového vybavení buňky. Pod mikroskopem se sleduje počet a struktura jednotlivých chromozomů. Při cytogenetickém vyšetření karyotypu plodu používáme ke *kultivaci buňky plodové vody* - amniocyty - odebrané nejčastěji v časovém rozmezí mezi 16. a 18. týdnem těhotenství. Chromozomy dosahují maximální kondenzace, tj. mají nejlépe identifikovatelný tvar, v metafázi mitotického dělení. Přidáním *kolcemidu* do kultivace k dělícím se buňkám se rozruší dělicí vřeténko, a tím dojde k zastavení mitózy (obvykle ve 2. fázi mitózy – v metafázi). Následně jsou buňky převedeny do hypotonického roztoku, aby se z nich uvolnily chromozomy. Chromozomy jsou fixovány na podložní skla. Po obarvení je preparát připraven pro odečítání karyotypu z mikroskopu.

Nejčastěji používanou metodou barvení chromozomů je G – pruhování, při které jsou chromozomy nejprve vystaveny působení enzymu *trypsinu* a následně obarveny *Giemsovým barvivem*. Každý chromozom se tak obarví charakteristickým způsobem v podobě světlých a tmavých pruhů (tzv. G-pruhy).

Pod dohledem kvalifikovaného pracovníka jsem zpracovala a odečetla 65 vzorků plodové vody, z toho 29 chlapčků a 36 dívek. Nalezla jsem 4 patologické nálezy, 1 karyotyp s Downovým syndromem – chlapček, 1 marker chromozom, 1 delece chromozomu a 1 karyotyp s Robertsonskou translokací.

#### *Pracovní postup:*

##### 1. Nasazení plodové vody:

- ✓ nasazení plodové vody ke kultivaci stejně tak jako příprava roztoků a výměna média se provádí ve sterilním boxu, aby se zamezilo zanesení infekce do plodových vod i používaných roztoků

- ✓ z primárního vzorku plodové vody jsou pořizovány vždy dvě primokultury označené I a II.
- ✓ plodovou vodu (cca 20 ml) odebranou do tří sterilních zkumavek vacuette (10 ml) jsem centrifugovala při 1000 ot./15 min.
- ✓ plodovou vodu (cca 30 ml) odebranou do sterilních stříkaček (20, 10 ml) jsem rozdělila ve sterilním boxu do tří sterilních centrifugačních zkumavek a centrifugovala jsem při 1000 ot./15 min.
- ✓ jednu vacuette se uchovává v lednici pro případnou opakovanou kultivaci, materiál z ostatních dvou se použije ke kultivaci
- ✓ ve sterilním boxu jsem oddělila jednorázovou plastovou pipetou supernatant do sterilní zkumavky na biochemická vyšetření PV
- ✓ zbylý supernatant jsem odstranila do kádinky na odpad
- ✓ buněčnou suspenzi jsem přenesla jednorázovou plastovou pipetou do kultivační lahvičky (používají se dvě rozdílné šarže média pro PKI a PKII)
- ✓ přidala jsem 3 ml *kultivačního média* (+/-0,1 ml) předehřátého v termostatu na 37 °C
- ✓ je-li je gestační týden nižší než 16., přidají se jen 2 ml kultivačního média (+/-0,1 ml)
- ✓ kultivační lahvičku jsem uzavřela do ventilační polohy (víčko kultivační lahvičky není utěsněné z důvodu volného proudění CO<sub>2</sub>)
- ✓ důsledně se odděluje kultivační médium I pro PK I, kultivační médium II pro PK II

## 2. Kultivace buněk:

- ✓ kultivační lahvičky s nasazeným materiálem jsem inkubovala v termostatu při 37 °C s 5% CO<sub>2</sub> atmosférou ve vodorovné poloze (obr. 7).

**Obr. 7: kultivace plodové vody v termostatu**



*Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*

### 3. Výměna média a kontrola růstu:

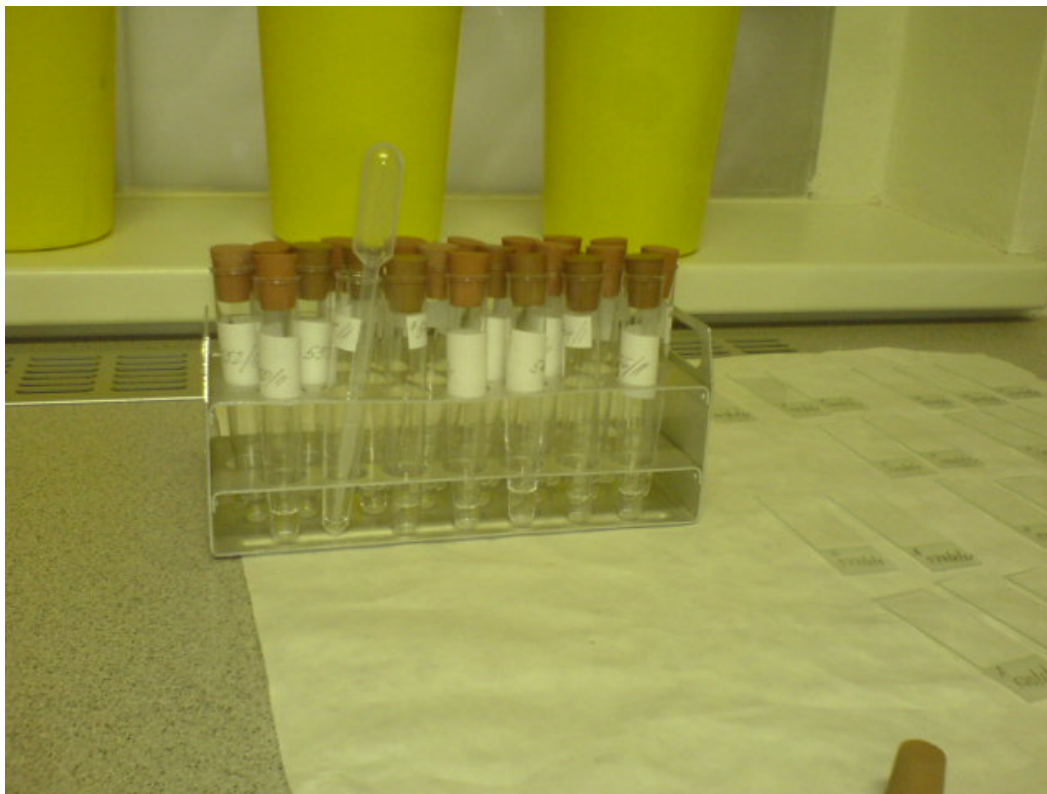
- ✓ po 5 – 6 dnech od nasazení jsem provedla 1. výměnu média
- ✓ další výměna se provádí vždy po 2 (respektive 3) dnech. Obvykle jsou prováděny 3 - 4 výměny dle růstu kolonií.
- ✓ ve sterilním boxu jsem promíchala obsah kultivační lahvičky a slila jsem médium z kultivační lahvičky do odpadní kádinky s desinfekcí
- ✓ dávkovačem jsem přidala 3 ml čerstvého kultivačního média ( $\pm 0,1$  ml) předeřátého v termostatu na 37 °C
- ✓ kultivační lahvičku jsem uzavřela do ventilační polohy
- ✓ několik hodin po výměně média se provádí kontrola růstu buněk pod inverzním mikroskopem při níž se zjišťuje, zda jsou buňky uchyceny na dně lahvičky a zda tvoří kolonie

#### 4. Zpracování:

- ✓ do vybrané kultivační lahvičky jsem přidala 3 kapky kolcemidu (Colcemid Solution – firemní roztok o koncentraci 10 ug/ml) růžovou jehlou, a nechala jsem ji inkubovat v termostatu při 37 °C s 5% CO<sub>2</sub> atmosférou přes noc
- ✓ přelila jsem obsah kultivační lahvičky (KL) do zkumavky, KL jsem vypláchla roztokem trypsinu a přelila do zkumavky
- ✓ do KL jsem přidala cca 2 ml roztoku trypsinu, a nechala jsem 15 minut inkubovat při 37 °C v termostatu
- ✓ zkumavku jsem mezitím centrifugovala při 1000 ot./15 min.
- ✓ odlila jsem supernatant ze zkumavky
- ✓ dno KL jsem seškrábala škrabkou a obsah KL přidala jsem k sedimentu do zkumavky
- ✓ dno KL jsem 3x propláchla hypotonickým roztokem (používá se firemní roztok nebo 5,6 g 0,075 M KCl rozpuštěný ve 1000 ml destilované vody) – předehřátým v termostatu na 37 °C , a přelila jsem do zkumavky
- ✓ po každém přelití jsem obsah zkumavky promíchala pipetou
- ✓ zkumavku jsem nechala stát 25 minut v termostatu při 37 °C
- ✓ po 25 minutách jsem přidala do zkumavky 3-5 kapek vychlazené fixace (ledová kyselina octová a metanol v poměru 1 : 3) a plastovou pipetou jsem promíchala obsah zkumavky
- ✓ zkumavky jsem centrifugovala při 1000 ot./10 minut
- ✓ odlila jsem supernatant, poté jsem sediment resuspendovala na třepačce (sediment se třepáním rozmělní na malé části)
- ✓ přidala jsem vychlazený fixační roztok (v chladničce vychlazená směs ledové kyseliny octové a metanolu v poměru 1:3) do ¾ zkumavky, 1. fixáž se provádí po kapkách
- ✓ nechala jsem stát 10 minut při pokojové teplotě
- ✓ pak jsem zkumavku centrifugovala při 1000 ot./10 minut
- ✓ odlila supernatant
- ✓ fixaci ještě 2x opakovala

- ✓ plastovou pipetou jsem odsála supernatant
- ✓ konečný sediment jsem resuspendovala v malém objemu fixáže (aby buněčná suspenze byla slabě opalescentní)
- ✓ nakapala jsem 3-6 kapek buněčné suspenze nesterilní plastovou pipetou na vychlazená a fixací opláchnutá sklíčka (skla jsou naložená v destilované vodě v lednici), v klinické praxi se kapou 2 – 3 skla od každého vzorku z každé primokultury, zbylá suspenze se uchovává v lednici do vydání lékařské zprávy pro případné přikapání dalších skel
- ✓ nakapaná skla jsem nechala uschnout ve vodorovné poloze v digestoři při pokojové teplotě (skla se můžou také nechat na plotýnce při 50-70 °C nebo na plotýnce s navlhčenou bunou při stejné v závislosti na rozložení mitóz)

**Obr. 8: Skleněné zkumavky se zpracovanou suspenzí amniocytů**



*Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*



## 5. Barvení:

Barvení na *G-pruhy* se provádí ve 4 kyvetách. Skla jsem ponořila v pořadí 1.- 4. kyveta na dobu, jak je uvedeno v tabulce 4.

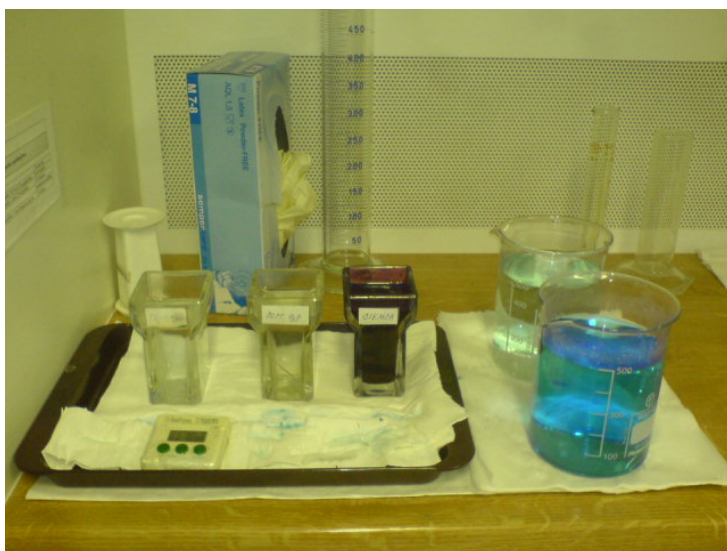
**Tabulka 4: Postup při barvení na G-pruhy**

Kyveta	Roztok	Čas barvení
1.	40 ml Sörensenova pufru + 0,5 ml 0,1% pankreatinu	24-26 sekund
2.	90 ml Sörensenova pufru + 2 ml 2,5% trypsinu	5-20 sekund
3.	destilovaná voda	propláchnout sklíčko
4.	90 ml Sörensenova pufru + 5 ml Giemsova barviva	2-8 minut

Po vyjmutí ze 4. kyvety jsem sklíčka opláchla v kádince s vodou a nechala uschnout.

Délku barvení se určuje individuálně. Nejprve se obarví jedno „zkušební“ sklo. Mikroskopicky se posoudí kvalita G-pruhů a podle kvality barvení „zkušebního“ skla se upraví doba barvení dalších skel. První zkušební sklo jsem nechala ve 2. kyvetě s trypsinem cca 15 sekund a ve 4. kyvetě s Giemsovým barvivem 5 minut. Pro přesné měření času jsem použila stopky.

**Obr. 9: Barvicí aparatura připravená pro barvení G-pruhů**



*Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*

## 6. Vyjádření výsledků:

Chromozomy jsem hodnotila pomocí *světelného mikroskopu* Olympus BX 40 (obr. 10). Nejprve jsem vyhledávala v malém zvětšení (okulár 10x, suchý objektiv 10x) vhodnou mitózu. Tu jsem pak analyzovala pomocí imerzního objektivu 100x s kapkou imerzního oleje kápnutou na sklíčko.

**Obr. 10: Mikroskop Olympus BX 40**



*Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*

U každé analyzované mitózy jsem nejprve spočítala chromozomy, pak teprve hodnotila jejich strukturu (Může se stát, že není všech 46 chromozomů v jednom zorném poli, ale např. 1 nebo několik málo chromozomů se jakoby vzdálilo od ostatních chromozomů. Pak je na uvážení samotné laborantky, zda tuto mitózu zahrne do vyšetření.). Jednotlivé chromozomy jsem zařadila do skupin A-G, jednotlivé páry autozomů označila číslem 1-22, gonozomy písmeny X a Y. Pro lepší přehlednost stanovení je dobré si mitózu schematicky překreslit na papír většího formátu a chromozomy barevně odlišit alespoň 4 různými barvami (např. červeně chromozom Y, 21 a 22, černě chromozomy skupiny D 13, 14, 15, modře chromozomy skupiny E 16, 17, 18, atd.), (obr. 11).

**Obr. 11: Schematicky překreslená mitóza z mikroskopu**



Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.

Chromozómy se hodnotí dle rozložení světlých a tmavých pruhů, velikosti chromozomů, tvaru chromozomů daný polohou centromery a intenzity barvení a výraznosti jednotlivých pruhů. Dobře se rozpoznává chromozom č. 3, 6, 7, 11 a chromozomy 4 a 5 se snadno odliší od ostatních, stejně tak akrocentrická „děčka“ snadno rozpoznáme od ostatních. „Šestka“ je charakteristická světlým středem „hlavičky“ (krátké – p – raménko chromozomu, v sestaveném karyotypu nad centromerou), na rozdíl od chromozomu 7, který má na vrchu „hlavičky“ tmavý výrazný pruh a 2 výrazné pruhy v „noze“ (dlouhé – q raménko chromozomu, v sestaveném karyotypu pod centromerou). „Trojka“ je mediocentrická, tzn., že „hlavička“ a „nožičky“ jsou téměř stejně dlouhé, je tmavá ve středu (okolo centromery) a tmavá na obou svých koncích (na konci „hlavičky“ i na konci „nožiček“). Chromozomy 11 a 12 jsou charakteristické silným tmavým pruhem v prostředku „nohy“, rozdíl je však v poloze centromery, která je u „12“ výše, vytváří tedy u „12“ menší a drobnější „hlavičku“ na rozdíl od mohutné „11“.

Tvar akrocentrických „děček“ může v mikroskopu připomínat raketky, někdo je přirovnává ke tvaru skleněné láhve. „13“ jsou tmavé dole u „nohou“, „14“ mají tmavý pruh nahoře a dole a „15“ jsou spíše tmavé v horní části „nožiček“ nebo mají tmavý pruh veprostřed. Dva tmavé pruhy u „nožičky“ chromozomu 18 mohou v mikroskopu společně vytvářet jakoby tmavý čtvereček po celém obvodu „nožičky“. Mediocentrické „devatenáctky“ a „dvacítky“ se mohou v mikroskopu jevit jako malé mašličky, zvláště pak „19“ jsou jako-by byly tužkou vystínované veprostřed okolo centromery. Některé chromozomy si může laborantka navzájem zaměnit, např. „1“ s „2“ nebo 5 s „12“. Rozdíl je však v jejich velikosti. Záleží nejen na kvalitě barvení, ale také na čistotě preparátu i čistotě okuláru mikroskopu. Chromozom X a Y jsou od sebe vzhledem k jejich velikosti snadno rozeznatelné, snáze se však stane, že je Y zaměněn za 21 nebo 22, v případě počtu chromozomu 47 se pak může jednat o syndrom supermale (1 Y navíc), nebo častější trizomie 21 – Downův syndrom. Chromozom „X“ je sám od sebe snadno rozeznatelný vzhledem k jeho výrazným pruhům, z nichž jeden se nachází v prostředku „hlavy“ a jeden pod centromerou a vzhledem k mohutnosti „hlavičky“.

**Obr. 12: Mitóza před rozstřiháním a seřazením chromozómů do řádků**



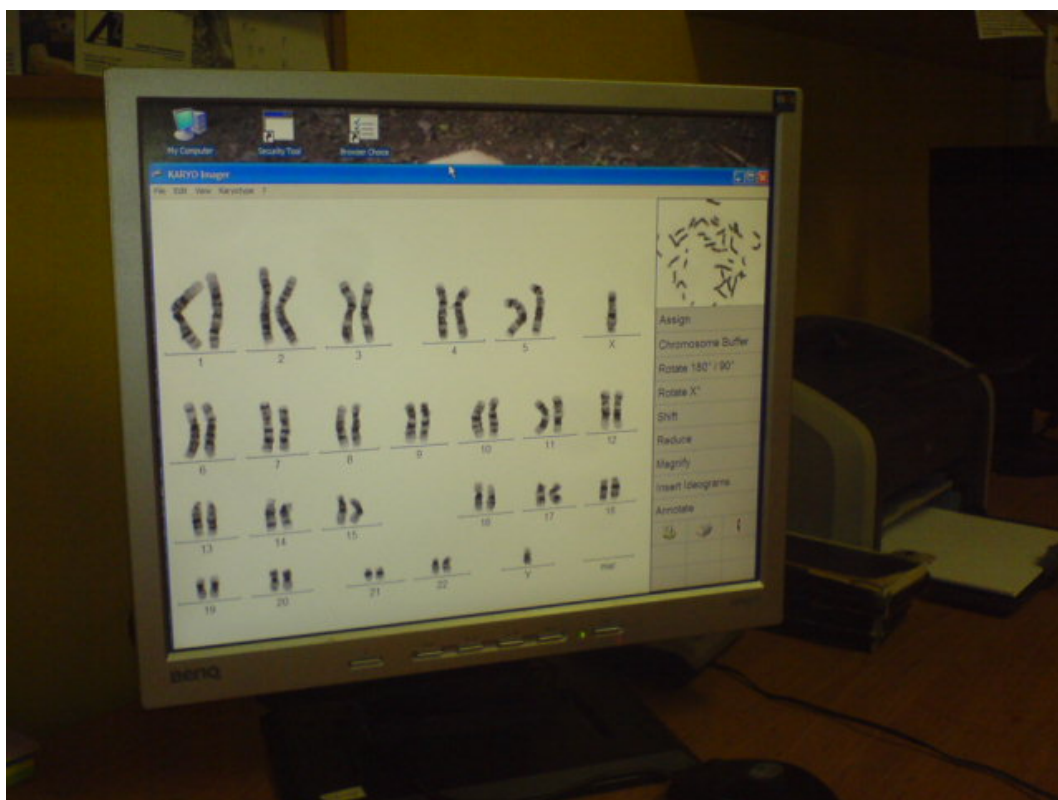
*Zdroj: Vyfoceno z mikroskopu v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*

Pozornost věnujeme hlavně chromozómům Y, X, 21, 18 a 13 kvůli aberacím pohlavních chromozómů, Downovu syndromu, Patauovu syndromu a Edwardsovu syndromu. Současně zaznamenáme souřadnici mitózy na mikroskopu, na kterém odečítáme, abychom mohli provést případnou kontrolu. V klinické praxi pro kontrolu vyšetření hodnotí plodové vody dvě různé laborantky nezávisle na sobě, každou primokulturu hodnotí jiná laborantka.

Na mikroskop je napojena *kamera* a ta je napojena na počítač s *programem Ikaros*. Po vyfocení mitózy jsem chromozomy sestavila pomocí *Ikarosu*, který umožňuje rozstřihání chromozómů od sebe (jsou-li v mitóze některé chromozomy

překříženy přes sebe), a sestavení chromozomů do řádků podle skupin A – G. V okamžiku, kdy chceme mitózu vyfotit, je lepší zaostřovat a regulovat světelnost na mikroskopu, ale zároveň sledovat obraz na monitoru počítače. Ikaros si sám spočte počet chromozomů, jsou-li však 2 chromozomy překříženy, Ikaros je bere jako 1 chromozom, je tedy nutná následná úprava karyotypu laborantkou. V klinické praxi se takto detailně karyotypují alespoň 4 mitózy (počet i struktura chromozomů) na počítači, zhodnocený karyotyp se ukládá a jeden se vytiskne na papír. Pokud se z připravených skel neodečte potřebný počet mitóz, přikápnou se další skla.

**Obr. 13: Monitor počítače s otevřeným programem Ikaros**



*Zdroj: Vyfoceno v laboratoři Genetiky Plzeň s.r.o.*

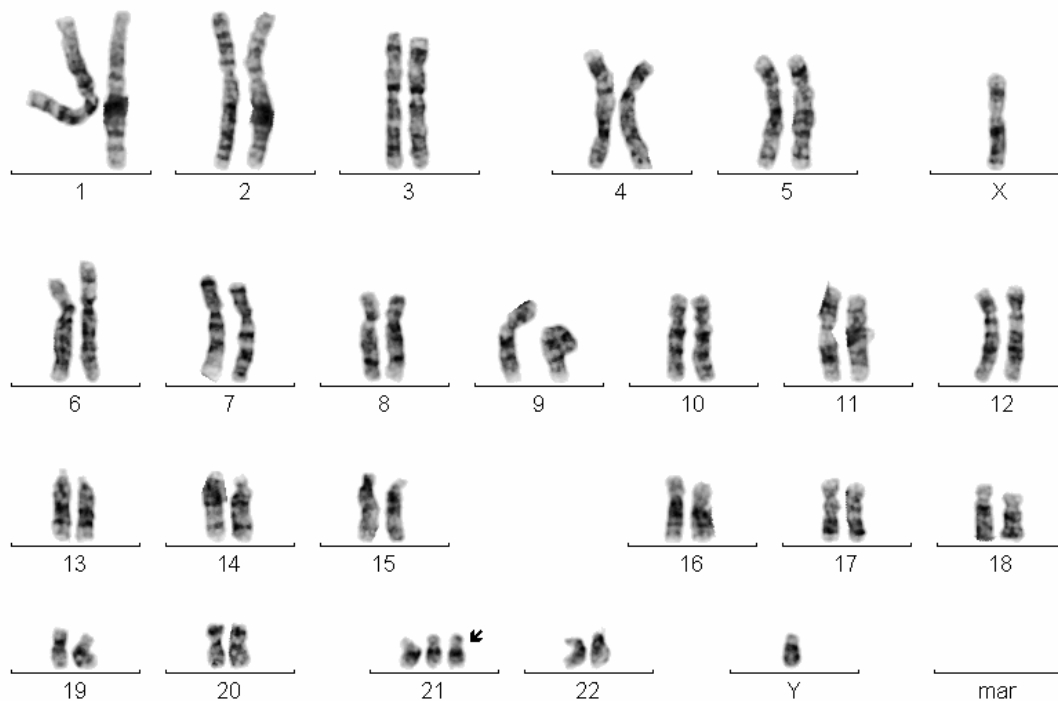
Karyotyp plodu *mužského pohlaví* s normálním chromozomálním vyšetřením je 46,XY.

Karyotyp plodu *ženského pohlaví* s normálním chromozomálním vyšetřením je 46,XX.

Odchyłka v počtu nebo struktuře chromozomů je považována za *patologický nález*.

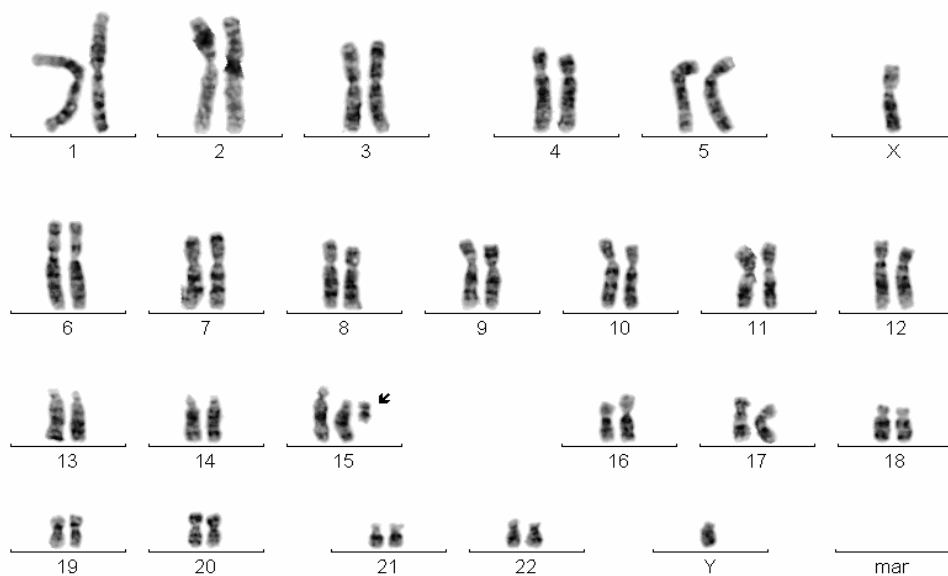
Celkový počet vyšetření: zpracovala a odečetla jsem 65 vzorků plodové vody (vzorky č. 1 – č. 65), z toho 29 chlapečků a 36 dívek. Mezi nimi jsem našla 4 patologické nálezy: 1 Downův syndrom (vzorek č. 37) – chlapeček, 1 karyotyp s markerovým chromozomem (vzorek č. 5), 1 delece (vzorek č. 42) a 1 Robertsonská translokace (vzorek č. 52).

**Obr. 14: Vzorek č. 37 - souřadnice: 171,5 x 6,5: Downův syndrom: 46,XY,+21**



*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

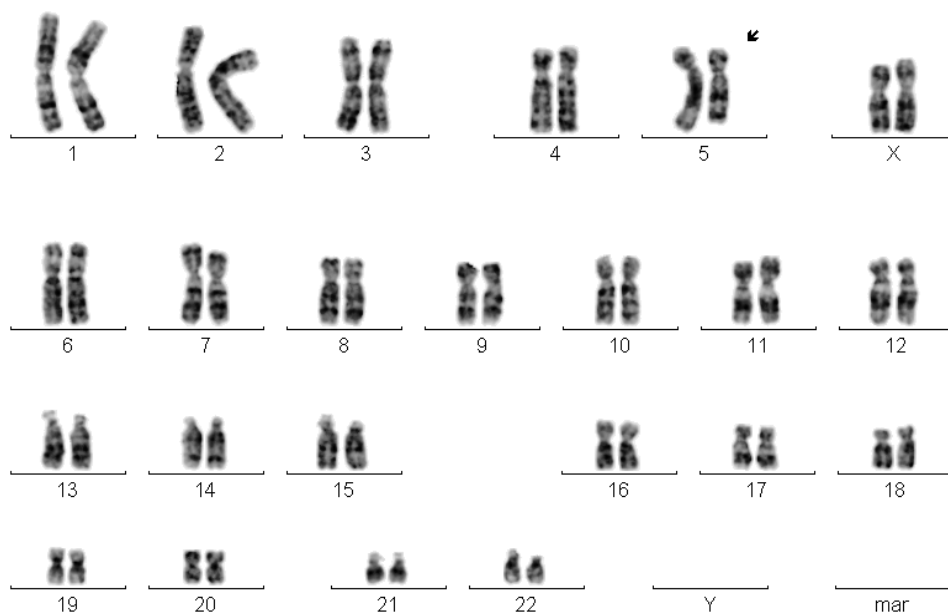
**Obr. 15: Vzorek č. 5 – souřadnice 167,5 x 21,0: Marker chromozom: 47,XY,+der(15)pat**



*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

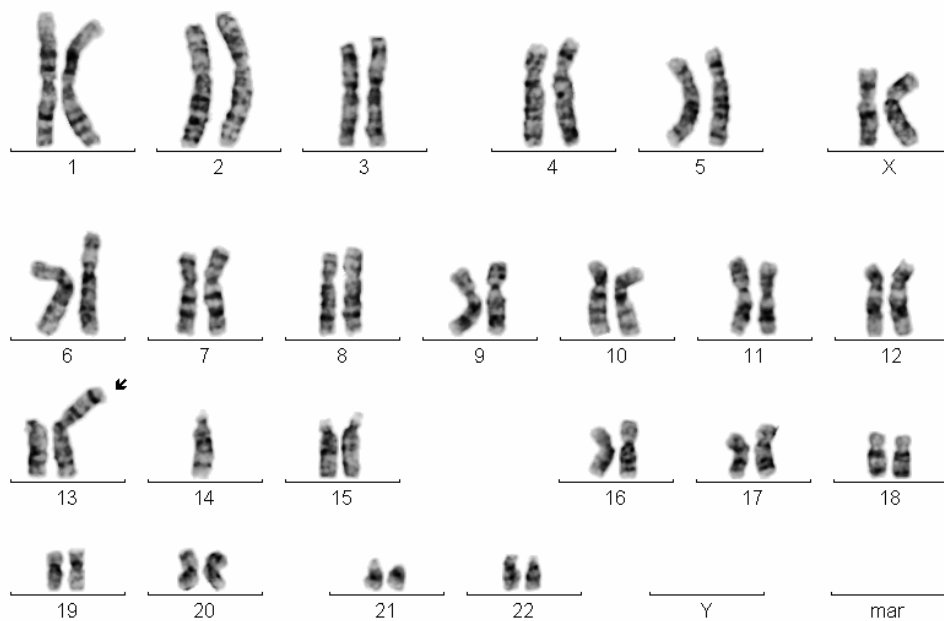


**Obr. 16: Vzorek č. 42 – souřadnice 158,4 x 15,5: Delece chromozomu:  
46,XX,del(5)(q15q22)**



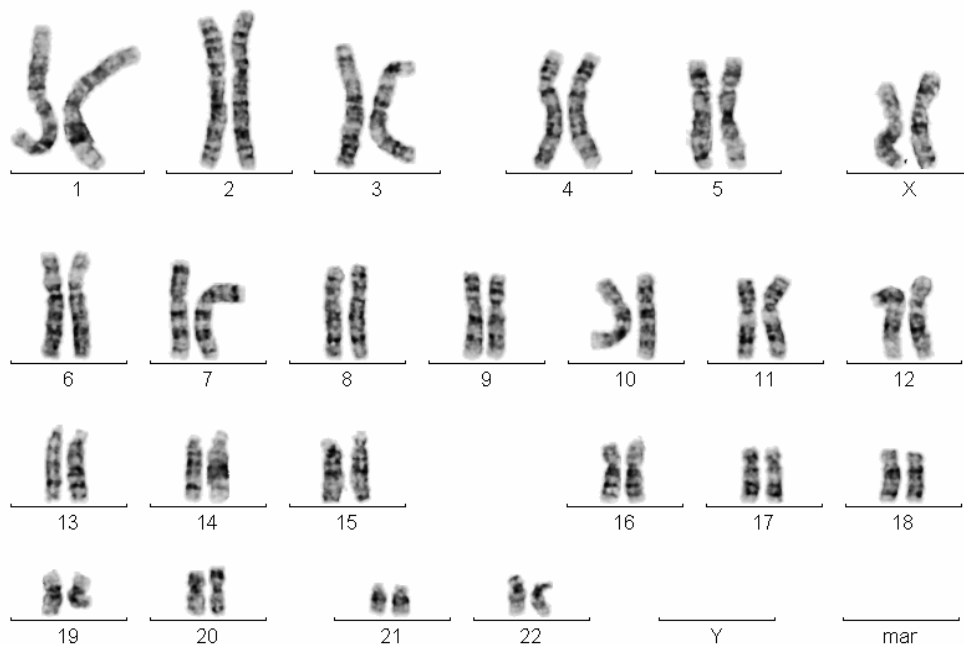
*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

**Obr. 17: Vzorek č. 52 – souřadnice 154,7 x 4,5: Robertsonská translokace:  
45,XX,rob(13;14)(q10;q10)**



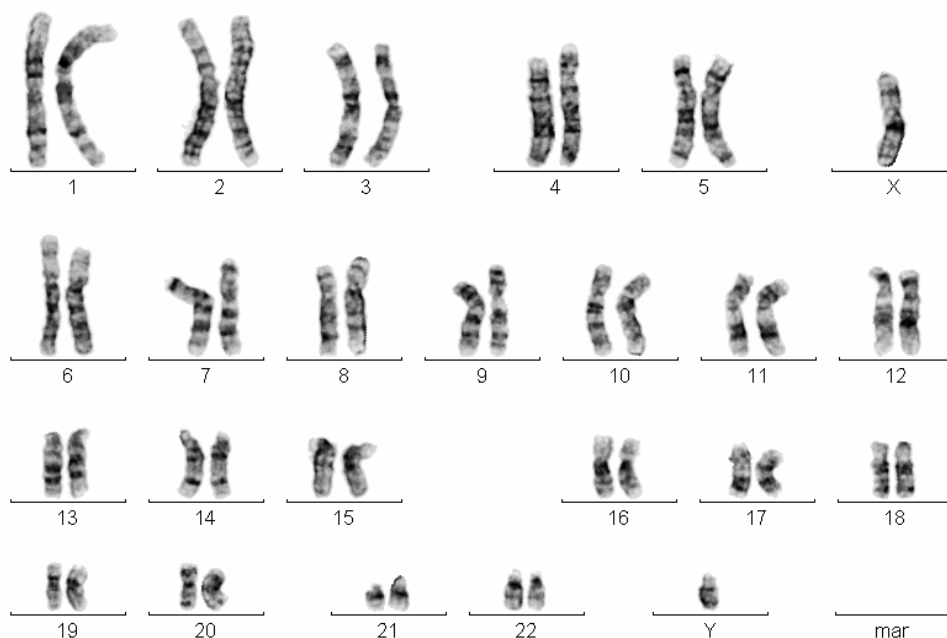
*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

**Obr. 18: Vzorek č. 10 – souřadnice 136,2 x 21,3: Ukázka normálního karyotypu ženy: 46,XX**



*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

**Obr. 19: Vzorek č. 63 – souřadnice 131,5 x 6,0: Ukázka normálního mužského karyotypu: 46,XY**



*Zdroj: Odečteno ze vzorků plodové vody pacientek Genetiky Plzeň s.r.o.*

#### **4.1.2 Statistické zpracování vyšetřených karyotypů plodové vody**

**Tabulka 5: Výsledky statistického zpracování z odečtených vzorků**

		%
<b>celkový počet</b>	65	100
<b>dívky</b>	36	55,4
<b>chlapci</b>	29	44,6
<b>počet aberací</b>	4	6,15

*Zdroj: Vypočteno z odečtených vzorků*

Tabulka 5 ukazuje zastoupení odečtených karyotypů plodové vody. Celkový počet aberací ze všech vyšetřených vzorků je 4, tedy 6,15 %.

## 4.2 Statistické zpracování získaných výsledků

### 4.2.1 Výsledky poskytnuté laboratořemi

#### 4.2.1.1 Genetika Plzeň s.r.o.

Výsledky prenatální diagnostiky (odběr plodové vody a choriových klků) z této laboratoře jsou od roku 2005 do 31. 8. 2009. Výsledky genetického vyšetření z periferní krve jsou od roku 1996 do roku 2008. Tabulka 6 ukazuje celkový počet provedených amniocentéz. Je zřejmé, že celkový počet vyšetření stoupal.

**Tabulka 6: Celkový počet provedených amniocentéz**

Rok	Celkem AMC
2005	639
2006	872
2007	1095
2008	1178
2009 pouze k 31.8.	800

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

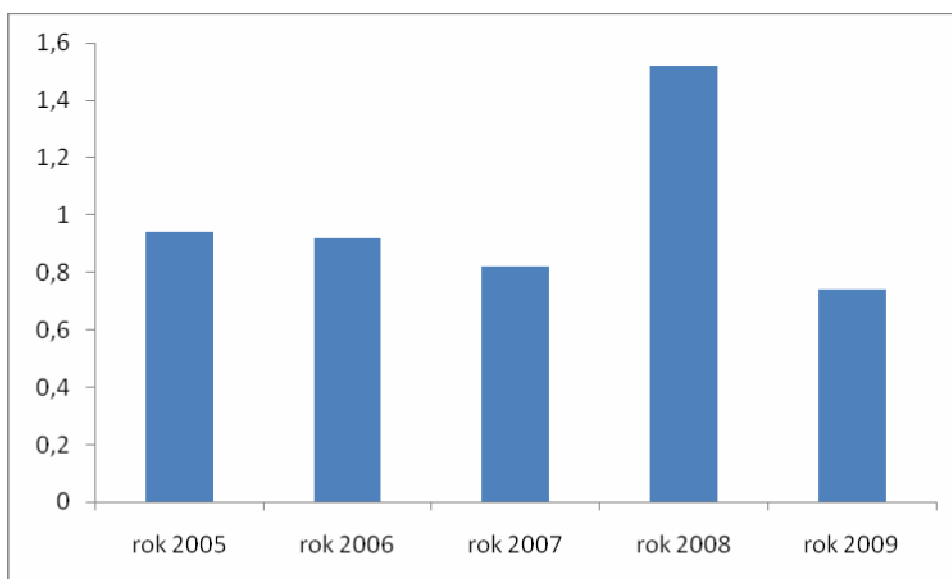
Tabulka 7 ukazuje procentuální zastoupení Downova syndromu z celkového počtu provedených amniocentéz a odběru choriových klků. Cytogenetické vyšetření z choriových klků (CVS) je obsaženo pouze v roce 2008 a 2009, a to v počtu celkem 7 CVS v roce 2008 a 9 CVS v roce 2009. I některé patologické nálezy byly zjištěny pouze z vyšetření CVS, a nikoli AMC, proto se zde o CVS zmiňují. Nicméně podíl CVS z celkového počtu vyšetření je tak malý, že procentuální zastoupení patologických nálezů se v podstatě nemění (např. 1178 AMC a 7 CVS za rok 2008). Průměrný záchyt Downova syndromu z prenatálního vyšetření je rovné 1 %. Zvláště výrazný je vzestup procent od roku 2007 do roku 2008. Znázornění tabulky ukazuje graf 5.

**Tabulka 7: Počet a procentuální zastoupení Downova syndromu z celkového počtu provedených amniocentéz a odběru choriových klků**

Rok	Počet	%
2005	6	0,94
2006	8	0,92
2007	9	0,82
2008	18	1,52
2009	6	0,74

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

**Graf 5: Procentuální zastoupení Downova syndromu z celkového počtu provedených amniocentéz**



*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

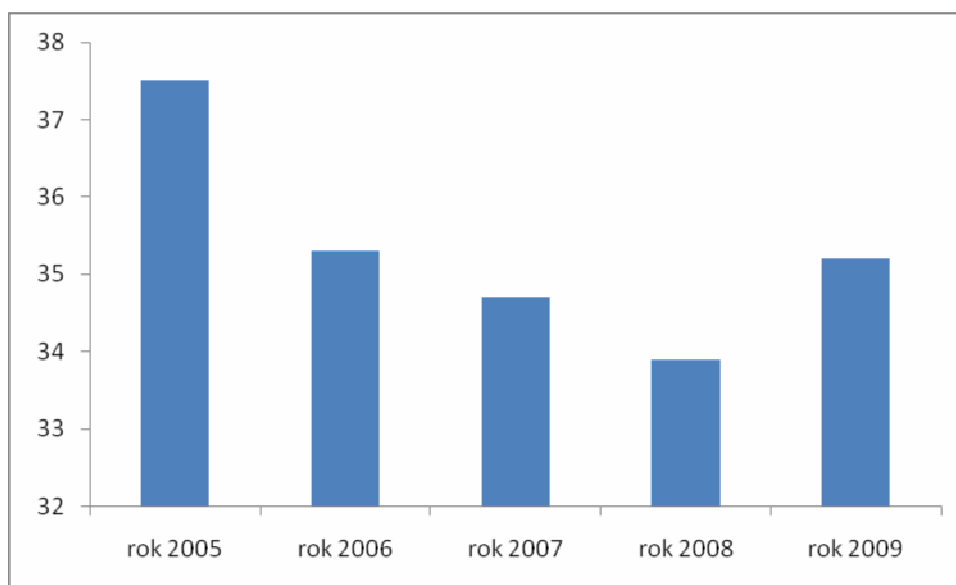
Tabulka 8 a graf 6 znázorňují průměrný věk matek, u kterých byl prenatalně diagnostikován plod s Downovým syndromem. Je vidět, že průměrný věk lehce klesal (výjimkou je rok 2009). Věk se pohybuje zhruba od 33 do 37 let, průměrný věk za všechny roky je 35,3 let.

**Tabulka 8: Průměrný věk matek s plodem, u kterého byl diagnostikován Downův syndrom**

Rok	Průměrný věk v letech
2005	37,5
2006	35,3
2007	34,7
2008	33,9
2009	35,2

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

**Graf 6: Průměrný věk matek s plodem, u kterého byl diagnostikován Downův syndrom**



*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Následující tabulky 9, 10 a 11 ukazují počet prenatalně diagnostikovaných syndromů a jejich procentuální zastoupení z celkového počtu vyšetření (součet amniocentéz a odběru choriových klků). Ostatní chromozomální aberace např. Klinefertův syndrom nebo trizomie chromozomu X se vyskytovaly jen zřídka, a to za všech 5 let pouze po dvou. Průměr záchyty Turnerova syndromu za všechny roky je

0,16 % z celkového vyšetření, Edwardsova syndromu 0,12 % a Patauova syndromu 0,06 %.

**Tabulka 9: Počet prenatalně diagnostikovaných Turnerových syndromů**

Rok	Absolutní počet	% z celkového počtu vyšetření
2005	3	0,47
2006	2	0,23
2007	0	0
2008	0	0
2009	1	0,12

Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.

**Tabulka 10: Počet prenatalně diagnostikovaných Edwardsových syndromů**

Rok	Absolutní počet	% z celkového počtu vyšetření
2005	1	0,16
2006	3	0,34
2007	1	0,09
2008	0	0
2009	0	0

Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.

**Tabulka 11: Počet prenatalně diagnostikovaných Patauových syndromů**

Rok	Absolutní počet	% z celkového počtu vyšetření
2005	0	0
2006	1	0,12
2007	1	0,09
2008	1	0,08
2009	0	0

Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.

Tabulka 12 znázorňuje věkové rozložení rodiček, u kterých byl zjištěn patologický nález z amniocentéz nebo CVS. Součet procent nemusí být 100, protože v tabulce nejsou zahrnuty ženy starší 40 let. Nejpočetnější skupinu tvoří v roce 2005



a 2006 ženy v rozmezí od 31 do 35 let, o rok později se tento trend přesouvá k ženám, které jsou zhruba o 5 let mladší.

**Tabulka 12: Rozložení věku rodiček u patologických nálezů v %**

Rok	Věk rodiček v letech				
	do 20	21-25	26 - 30	31 - 35	36 - 40
2005	0	12,2	21,9	36,6	21,9
2006	3,8	3,8	24,0	36,5	24,0
2007	4,9	12,2	36,6	29,3	14,6
2008	4,0	16,0	32,0	30,0	12,0
2009	0	6,8	27,3	25,0	18,2

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Tabulka 13 znázorňuje procentuální zastoupení patologických nálezů z prenatálního vyšetření a průměrný věk matek s patologickým plodem. Z tabulky je vidět, že záchyt nálezů stoupal od roku 2007. Vyšší zastoupení výsledků z roku 2005 a 2006 je pravděpodobně způsobeno tím, že mezi výsledky za tyto roky jsem zahrнула veškeré chromozomální abnormality, i ty, které nejsou indikací i ukončení těhotenství, zatímco výsledky od roku 2007 mi Genetika Plzeň s.r.o. poskytla již statisticky zpracované a zahrнула do nich pouze ty nálezy, které jsou vážnější a jsou indikací k ukončení těhotenství. Průměrný věk matek za 5 let je 31,7 let.

**Tabulka 13: Zastoupení patologických nálezů a průměrný věk matek s patologickým plodem**

Rok	% nálezů	Průměrný věk matek
2005	6,41	32,5
2006	11,9	32,9
2007	3,74	30,2
2008	4,22	30,6
2009	5,32	32,2

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Zjištění, zda se Downův syndrom vyskytuje častěji u žen či u mužů, ukazuje následující tabulka 14. Je zřejmé, že se vyskytuje častěji u mužů v poměru zhruba 1:2.

**Tabulka 14: Rozložení mužských a ženských karyotypů s Downovým syndromem z vyšetření z periferní krve**

Rok	Ženy	Muži	Celkem
1996	0	1	1
1997	0	0	0
1998	0	0	0
1999	0	3	3
2000	0	0	0
2001	0	1	1
2002	1	0	1
2003	0	1	1
2004	0	1	1
2005	2	0	2
2006	0	1	1
2007	2	3	5
2008	0	0	0
<b>Celkem</b>	5	11	16

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Robertsonská translokace by se mohla vyskytovat častěji u žen, nicméně tento rozdíl není tak výrazný jako v případě Downova syndromu.

Tabulka 15 ukazuje rozložení mužských a ženských karyotypů u Robertsonovy translokace a její procentuální zastoupení z vyšetření periferní krve za jednotlivé roky. Zastoupení se pohybuje v rozmezí od 0 do 0,79 %.

**Tabulka 15: Rozložení mužských a ženských karyotypů s Robertsonskou translokací**

<b>Rok</b>	<b>Ženy</b>	<b>Muži</b>	<b>Celkem</b>	<b>%</b>
1996	2	1	3	0,62
1997	2	2	4	0,79
1998	1	1	2	0,39
1999	0	0	0	0
2000	1	2	3	0,45
2001	1	1	2	0,32
2002	0	1	1	0,17
2003	2	3	5	0,67
2004	3	1	4	0,58
2005	3	1	4	0,44
2006	2	0	2	0,18
2007	0	0	0	0
2008	0	0	0	0
<b>Celkem</b>	17	13	30	

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Následující tabulky 16, 17, 18 a 19 ukazují podíl mozaikových karyotypů u vybraných chromozomálních aberací. Největší podíl mozaikových forem z těchto vybraných chromozomálních aberací (syndrom Downův, Turnerův, Klinefertův a syndrom 47,XXX) má Turnerův syndrom a to 21 : 18, naopak nejmenší má Downův syndrom (16 : 3). Výskyt těchto aberací v průběhu let kolísal, popřípadě v posledních letech lehce stoupal (např. Turnerův syndrom v roce 2006 celkem 5x, v roce 2007 celkem 6x, oproti předchozím rokům, kdy se nevyskytoval v žádném, v jednom anebo ve dvou případech).

**Tabulka 16: Počet Downových syndromů vyšetřených z periferní krve, množství mozaikových forem a procenta z celkového počtu vyšetření**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>Z toho mozaika</b>	<b>%</b>
1996	1	0	0,21
1997	0	0	0
1998	0	0	0
1999	3	1	0,42
2000	0	0	0
2001	1	0	0,15
2002	1	0	0,17
2003	1	0	0,13
2004	1	0	0,14
2005	2	1	0,22
2006	1	0	0,09
2007	5	1	0,39
2008	0	0	0
<b>Celkem</b>	16	3	

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

**Tabulka 17: Počet Klinefertových syndromů vyšetřených z periferní krve, množství mozaikových forem a procenta z celkového počtu vyšetření**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>Z toho mozaika</b>	<b>% z vyšetření</b>
1996	1	0	0,21
1997	1	0	0,2
1998	3	0	0,58
1999	1	0	0,14
2000	4	2	0,6
2001	4	0	0,64
2002	2	0	0,34
2003	2	0	0,27
2004	1	1	0,14
2005	2	0	0,22
2006	5	3	0,45
2007	5	2	0,39
2008	4	1	0,29
<b>Celkem</b>	<b>35</b>	<b>9</b>	

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

Tabulka 18 znázorňuje procentuální zastoupení Turnerových syndromů. Je nutno poznamenat, že v roce 2007 se objevily 2 případy mozaikových forem: 46,XX/45,X/47,XXX.

**Tabulka 18: Počet Turnerových syndromů vyšetřených z periferní krve**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>Z toho mozaika</b>	<b>% z vyšetření</b>
1996	0	0	0
1997	1	1	0,2
1998	1	1	0,2
1999	2	0	0,28
2000	2	2	0,3
2001	1	1	0,15
2002	1	0	0,17
2003	0	0	0
2004	0	0	0
2005	0	0	0
2006	5	5	0,45
2007	6	6	0,47
2008	2	2	0,29
<b>Celkem</b>	21	18	

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

**Tabulka 19: Počet syndromů 47,XXX vyšetřených z periferní krve**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>Z toho mozaika</b>	<b>% z vyšetření</b>
1996	1	0	0,21
1997	3	1	0,6
1998	1	0	0,2
1999	1	1	0,14
2000	1	1	0,15
2001	4	3	0,64
2002	0	0	0
2003	2	1	0,27
2004	5	5	0,72
2005	0	0	0
2006	7	7	0,63
2007	7	7	0,52
2008	2	1	0,15
<b>Celkem</b>	34	27	

*Zdroj: Genetika Plzeň s.r.o.*

#### 4.2.1.2 Institut reprodukční medicíny a genetiky, Karlovy Vary

Výsledky v této kapitole jsou z Institutu reprodukční medicíny a genetiky (pobočka pracoviště Genetiky Plzeň s.r.o.), Karlovy Vary, Bělehradská 14. Výsledky jsou od 1. 7. 2008 do 31. 10. 2009. Tabulka 20 ukazuje rozložení věku matek s patologickým nálezem. S porovnáním s výsledky z Plzně, kde od roku 2007 byly nejvíce zastoupeny ženy od 26 do 30 let, je tento věk v roce 2008 o něco vyšší. Průměrný věk matek s patologickým plodem je 32,5 let. Nejpočetnější skupinu tvořily ženy, kterým bylo 36 let (celkem 4). Zastoupení patologických nálezů je lehce vyšší oproti výsledkům z Plzně, jsou však do nich zahrnuty pouze ty vážnější genetické odchylky, které jsou indikací k ukončení těhotenství.

**Tabulka 20: Počet prenatalního vyšetření, celkové procento patologických nálezů a průměrný věk matek s patologickým plodem**

Rok	AMC	CVS	% nálezů z vyšetření	Průměrný věk matek
2008	208	2	4,76	33,9
2009	331	5	6,25	31

Zdroj: Institut reprodukční medicíny a genetiky, Karlovy Vary

**Tabulka 21: Rozložení věku matek s patologickým plodem v procentech**

Rok	Věk matek v letech				
	do 20	21-25	26 - 30	31 - 35	36 - 40
2008	0	10	20	20	50
2009	4,8	9,5	33,3	23,8	23,8

Zdroj: Institut reprodukční medicíny a genetiky, Karlovy Vary

#### 4.2.1.3 Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň

Výsledky amniocentéz této laboratoře od roku 1998 do konce roku 2009 zahrnují pouze karyotypy se 47 chromozomy. Kromě syndromů zobrazených v tabulce 22 se objevily trizomie ostatních autozomů, markery, nebo přítomnost derivovaného

chromozomu. Průměrný věk trizomií kolísal, ale od roku 2005 začal plynule stoupat až do roku 2009. Tabulka 22 ukazuje podíl trizomií z amniocentéz a průměrný věk matek, u nichž plodu byly tyto trizomie diagnostikovány. Jejich průměrný věk v průběhu let kolísal.

**Tabulka 22: Počet amniocentéz, zastoupení trizomií a průměrný věk matek**

Rok	AMC	% trizomií	Průměr. věk
1998	496	0,6	36,3
1999	503	1,59	30,5
2000	604	2,65	30,69
2001	520	1,54	28,5
2002	573	1,92	30,64
2003	585	1,37	34,38
2004	576	1,21	29,43
2005	665	1,2	33,25
2006	713	1,68	33,67
2007	721	2,77	33,85
2008	623	1,28	34,75
2009	517	0,97	36,4

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

**Tabulka 23: Zastoupení chromozomálních aberací**

Aberace	Počet	% z AMC
Downův sy	63	0,89
Edwardsův sy	23	0,32
Patauův sy	8	0,11
sy 47,XXX	5	0,07
Klinefertův sy	5	0,07
sy 47,XYY	2	0,03

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

Následující tabulky 24 a 25 ukazují zastoupení jednotlivých syndromů a průměrný věk matek. Z celkového počtu 63 Downových syndromů, byly 3 mozaikové formy (4,76%), 34 bylo chlapců a 29 dívek (poměr 1,2 : 1). Průměrný věk matek s Downovým syndromem kolísal.



**Tabulka 24: Zastoupení Downova syndromu a průměrný věk matek v letech**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>% z AMC</b>	<b>Průměrný věk</b>
1998	2	0,4	36
1999	6	1,19	28,33
2000	7	1,16	33
2001	6	1,15	28,5
2002	7	1,22	30
2003	8	1,37	34,38
2004	3	0,52	32,67
2005	3	0,45	27
2006	2	0,28	36,5
2007	13	1,8	35,77
2008	5	0,8	32,6
2009	1	0,19	32,6

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

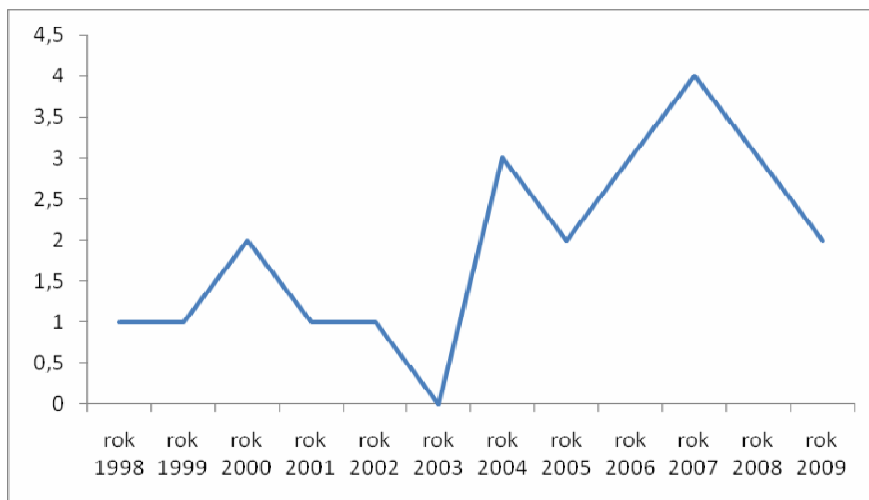
Výskyt Edwardsova syndromu ukazuje tabulka 25. Z celkového počtu 23 Edwardsových syndromů bylo 10 chlapců a 13 dívek. Vzestup Edwardsova syndromu v průběhu let zobrazuje graf 7.

**Tabulka 25: Prenatální záchyt Edwardsova syndromu**

<b>Rok</b>	<b>Počet</b>	<b>% z AMC</b>	<b>Průměrný věk</b>
1998	1	0,2	37
1999	1	0,2	39
2000	2	0,33	26
2001	1	0,19	21
2002	1	0,17	35
2003	0	0	0
2004	3	0,52	26,7
2005	2	0,3	39
2006	3	0,42	31
2007	4	0,55	32
2008	3	0,48	38,3
2009	2	0,39	37,5

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

**Graf 7: Výskyt Edwardsova syndromu**



*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

Celkový počet Patauových syndromů byl 8, z toho 3 chlapci a 5 dívek. Procentuální zastoupení věkových kategorií matek ukazuje tabulka 26. Nevyskytovaly se zde ženy do 20 let, přičemž věk v průběhu let kolísal. Součet procent nemusí dávat 100, protože v tabulce nejsou zahrnuty ženy starší 40 let.

**Tabulka 26: Procentuální zastoupení matek s trizomií**

Rok	Věk matek v letech			
	21-25	26 - 30	31 - 35	36 - 40
1998	0	0	33,3	66,7
1999	12,5	50	25	12,5
2000	31,25	18,75	25	18,75
2001	37,5	25	12,5	25
2002	27,3	27,3	27,3	18,18
2003	0	25	37,5	37,5
2004	14,28	57,14	14,28	14,28
2005	12,5	12,5	37,5	12,5
2006	0	16,67	50	25
2007	15	5	45	30
2008	12,5	0	37,5	37,5
2009	0	0	40	60

*Zdroj: Ústav lékařské genetiky, FN Plzeň*

#### 4.2.2 Centrum lékařské genetiky s.r.o.

Výsledky v této kapitole jsou z Centra lékařské genetiky s.r.o. v Českých Budějovicích a jsou dostupné na [http://www.clg.cz/cz\\_vysledky.htm](http://www.clg.cz/cz_vysledky.htm). Tabulka 27 ukazuje počet genetických nálezů, které jsou indikací k ukončení těhotenství, a počet Downových syndromů dle věku matek za první pololetí roku 2009. Největší zastoupení v obou případech jsou ženy od 31 do 35 let. Průměrný věk žen všech 42 nálezů je 30,5 let, průměrný věk žen s plodem s Downovým syndromem je 34,1 let. Z celkového počtu 11 Downových syndromů je 7 chlapců a 4 dívky. Edwardsův syndrom byl ve dvou případech a Klinefertův a Turnerův syndrom po jednom.

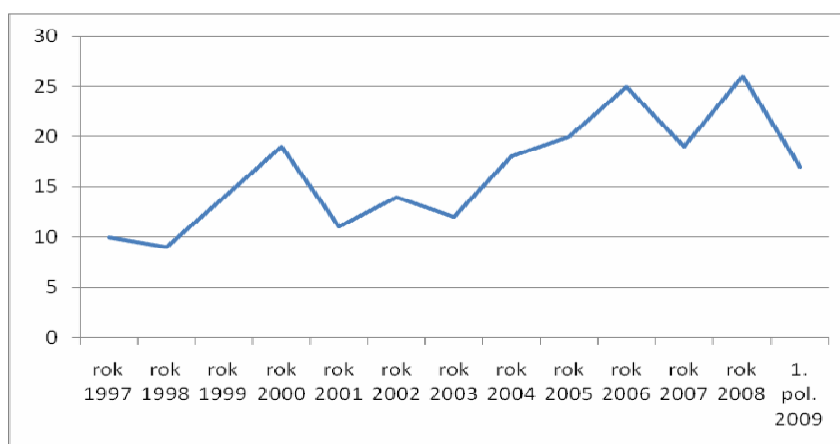
**Tabulka 27: Absolutní počet nálezů dle věku matek**

Nálezy	Věk matek v letech					
	do 20	21-25	26 - 30	31 - 35	36 - 40	41-45
všechny nálezy	1	9	9	16	6	1
Downův syndrom	0	1	1	6	2	1

Zdroj: Centrum lékařské genetiky s.r.o., [http://www.clg.cz/cz\\_vysledky.htm](http://www.clg.cz/cz_vysledky.htm)

Graf 8 ukazuje vzestup počtu umělých přerušení těhotenství s chromozomálními aberacemi od roku 1997 do 1. poloviny 2009. Opět se tedy potvrzuje, že počet záchyťů chromozomálních aberací stoupá.

**Graf 8: počet UPT s chromozomálními aberacemi.**



Zdroj: Centrum lékařské genetiky s.r.o., [http://www.clg.cz/cz\\_vysledky.htm](http://www.clg.cz/cz_vysledky.htm)

#### 4.2.3 Výsledky z ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistik

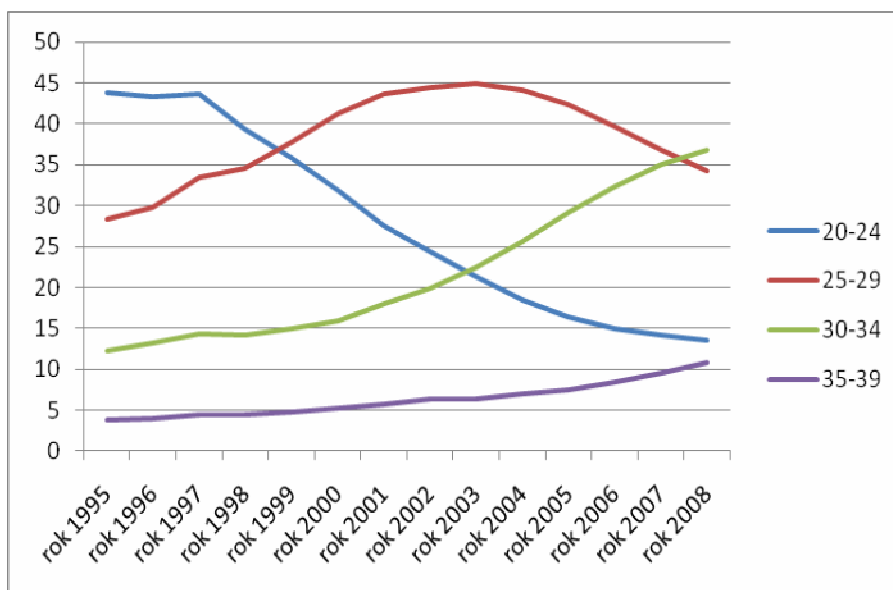
Procentuální zastoupení matek v dané věkové kategorii za určitý rok ukazuje tabulka 28 (procenta spočítána z rozsahu věkové kategorie od 15 do 49 let věku matek). Z tabulky je zřejmé, že nejvyšší podíl rodiček tvořily v letech 1995 – 1998 ženy ve věku 20 – 24 let, od roku 1999 do roku 2007 tvořily největší zastoupení ženy ve věkové kategorii od 25 do 29 let a teprve od roku 2008 se tento trend přesunul do věkové kategorie nad 30 let. Věk rodiček tedy stoupá. Součet procent není 100, protože v tabulce nejsou zahrnuty krajní věkové kategorie. Lepší přehlednost tabulky 28 znázorňuje graf 9.

**Tabulka 28: Procentuální zastoupení matek v dané věkové kategorii za určitý rok**

Rok	Věk matek v letech			
	20-24	25-29	30-34	35-39
1995	43,8	28,4	12,2	3,8
1996	43,3	29,8	13,2	4
1997	43,6	33,5	14,3	4,4
1998	39,4	34,5	14,2	4,5
1999	35,8	37,8	14,9	4,8
2000	31,8	41,2	16	5,3
2001	27,5	43,6	18	5,7
2002	24,4	44,5	19,9	6,3
2003	21,3	44,9	22,4	6,4
2004	18,4	44,1	25,7	7
2005	16,4	42,4	29,1	7,5
2006	15	39,6	32,3	8,4
2007	14,2	36,8	35,1	9,5
2008	13,6	34,2	36,8	10,8

Zdroj: ÚZIS

**Graf 9: Grafické znázornění tabulky 28**



*Zdroj: Graf vytvořen z údajů ÚZIS*

Počet dětí, které se v České republice narodily s Downovým syndromem, Edwardsovým syndromem, Patauovým syndromem nebo Turnerovým syndromem od roku 1994 do roku 2007, ukazuje tabulka 29. Největší podíl tvoří Downův syndrom. Výskyt syndromů z celkového počtu narozených dětí (přepočten na 10 000 živě narozených dětí), průměrný výskyt těchto vybraných aberací za každý rok a průměrný výskyt jednotlivých aberací ukazuje tabulka 30. Porovnání výsledků s literárními údaji uvádím v diskuzi. Nejmenší četnost těchto aberací byla v roce 2006 a to průměrně 1,11 na 10 000 živě narozených dětí. Naopak nejvyšší četnost byla v roce 2003 (průměr za všechny roky je 2,24 na 10 000 živě narozených dětí).

**Tabulka 29: Absolutní počet narozených dětí s danou chromozomální aberací za konkrétní rok**

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Downův sy	74	64	49	42	58	56	58
Edwardsův sy	6	9	10	3	9	4	9
Patauův sy	3	1	7	1	2	4	6
Turnerův sy	4	7	2	6	5	3	4

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Downův sy	50	51	61	52	53	35	58
Edwardsův sy	4	8	8	6	7	8	7
Patauův sy	5	3	9	7	5	3	2
Turnerův sy	6	2	6	8	7	1	3

Zdroj: ÚZIS

**Tabulka 30: Výskyt vybraných chromozomálních aberací na 10 000 živě narozených dětí**

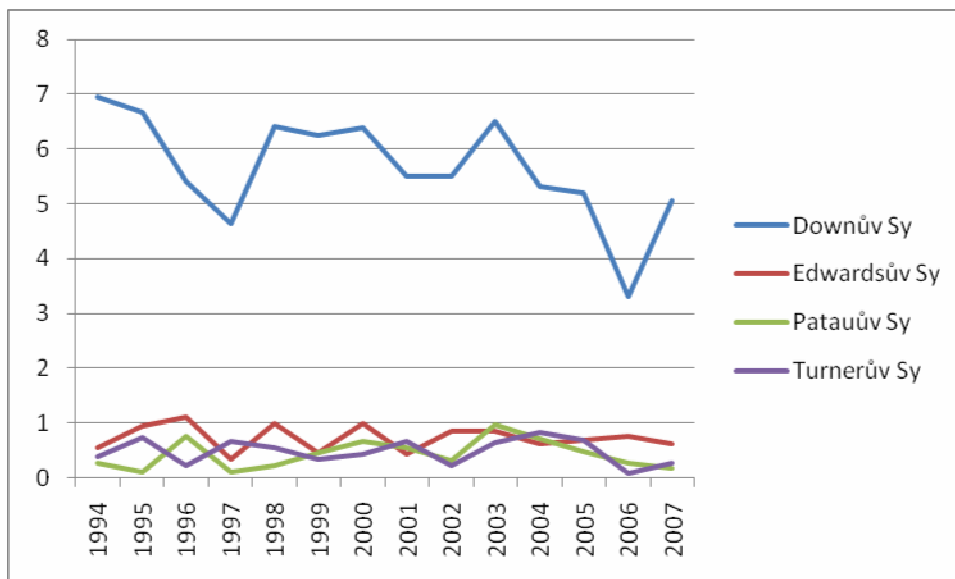
	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Downův sy	6,94	6,66	5,42	4,63	6,41	6,26	6,38	5,51
Edwardsův sy	0,56	0,94	1,11	0,33	0,99	0,45	0,99	0,44
Patauův sy	0,28	0,1	0,77	0,11	0,22	0,45	0,66	0,55
Turnerův sy	0,38	0,73	0,22	0,66	0,55	0,34	0,44	0,66
Průměr	2,04	2,11	1,88	1,43	2,04	1,88	2,12	1,79

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Průměr	Průměrný výskyt
Downův sy	5,5	6,51	5,32	5,19	3,31	5,06	5,65	1 : 1 770
Edwards. sy	0,86	0,85	0,61	0,68	0,76	0,61	0,73	1 : 13 700
Patauův sy	0,32	0,96	0,72	0,49	0,28	0,17	0,43	1 : 23 260
Turnerův sy	0,22	0,64	0,82	0,68	0,09	0,26	0,48	1 : 20 800
Průměr	1,73	2,24	1,87	1,76	1,11	1,53		

Zdroj: ÚZIS

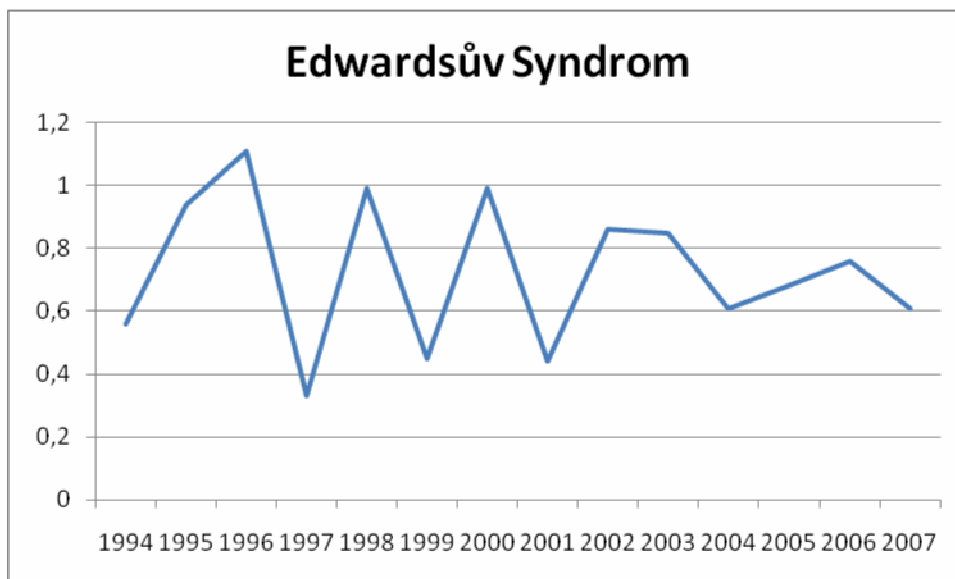
Znázornění tabulky je zahrnuto v grafech 10 a 11. Downův syndrom se vyskytoval z těchto čtyř aberací nejčastěji a jeho výskyt lehce poklesl. Výskyt ostatních aberací neklesal ani nestoupal, jen výskyt Edwardsova syndromu se ustálil (graf 11).

**Graf 10: Průměrný výskyt daných chromozomálních aberací z let 1994 - 2007**



*Zdroj: Graf vytvořen z údajů ÚZIS*

**Graf 11: Průměrný výskyt Edwardsova syndromu z let 1994 - 2007**



*Zdroj: Graf vytvořen z údajů ÚZIS*

Tabulka 31 ukazuje počet dětí narozených s Downovým syndromem matkám v určité věkové kategorii od roku 2000 do roku 2007. Z tabulky je zřejmé, že nejvíce dětí s Downovým syndromem se rodí ženám ve věku 25-29 let, výjimku tvoří poslední dva roky, kdy se nejvíce těchto dětí rodí matkám v průměru o 5 let starším. Tabulka 32 pak znázorňuje tento počet na 10 000 živě narozených dětí. Údaje v této tabulce od roku 2006 jsou přepočteny na 10 000 živě narozených dětí matkám v příslušném věku, zatímco údaje z předchozích let jsou spočteny na 10 000 živě narozených dětí celkem. Podíl matek ve věkové kategorii 40-44 let v roce 2006 je opravdu vysoký, zatímco nejmenší podíl tvoří ženy od 25 do 29 let, přestože v tomto roce rodilo nejvíce žen právě v této věkové kategorii (tabulka 28). V roce 2007 je nejmenší podíl ve věkové kategorii 20-24 let.

**Tabulka 31: Počet živě narozených dětí s Downovým syndromem dle věku matek**

Rok	Věk matek v letech					
	do19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
2000	3	11	12	11	6	4
2001	1	9	18	12	4	4
2002	0	7	17	11	5	3
2003	6	11	20	10	8	6
2004	1	7	20	11	12	1
2005	1	8	18	11	8	3
2006	1	6	5	10	7	4
2007	1	5	16	20	10	5

*Zdroj: ÚZIS*



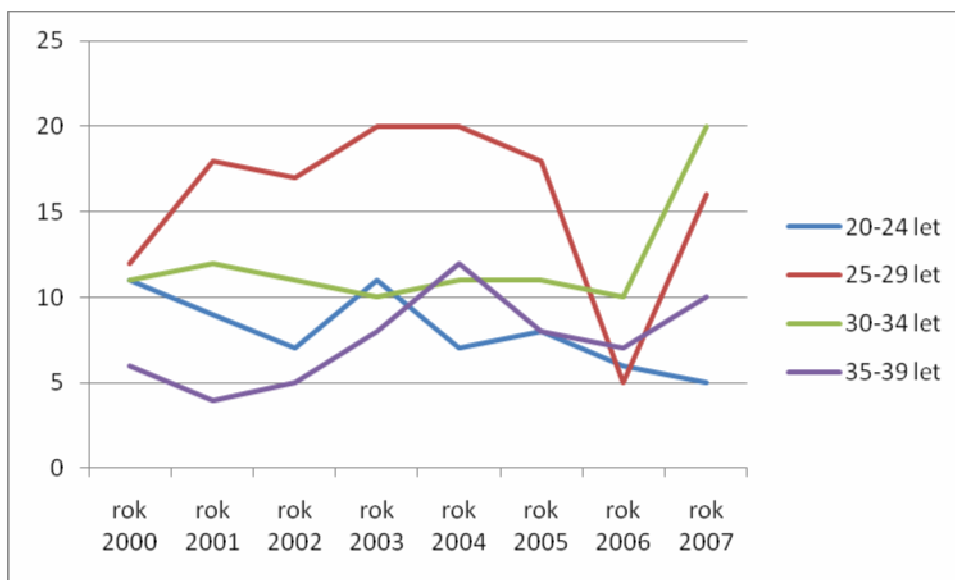
**Tabulka 32: Počet živě narozených dětí s Downovým syndromem dle věku matek na 10 000 živě narozených dětí**

Rok	Věk matek v letech					
	do19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44
2000	0,33	1,21	1,32	1,21	0,66	0,44
2001	0,11	0,99	1,98	1,32	0,44	0,44
2002	0	0,75	1,83	1,19	0,54	0,32
2003	0,64	1,17	2,13	1,07	0,85	0,64
2004	0,1	0,72	2,05	1,13	1,23	0,1
2005	0,1	0,78	0,76	1,08	0,78	0,29
2006	3,83	3,78	2,92	7,9	28,45	175,4
2007	3,72	3,08	3,79	4,98	9,23	31,15

Zdroj: ÚZIS

Graf 12 znázorňuje absolutní počet dětí s Downovým syndromem narozených matkám ve věku 20 až 39 let od roku 2000 do roku 2007. Z grafu je vidět, že vzrostl počet takto postižených dětí, které se narodily starším matkám (věk 30 až 39 let), naopak klesl počet u mladších matek (věk 20 až 24 let).

**Graf 12: Počet dětí s Downovým syndromem dle věku matek (z absolutního počtu)**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů ÚZIS

Záchyt plodů s Downovým syndromem pomocí prenatální diagnostiky je vidět v tabulce 33. Je zde zaznamenán počet ukončených těhotenství (umělým přerušením těhotenství nebo samovolným potratem), pokračujících těhotenství a celkový záchyt syndromu. Celkový počet nemusí odpovídat součtu ukončených a pokračujících těhotenství, protože jsou zde připočteny i záchyty, u kterých není znám další vývoj.

Počet ukončených těhotenství s Downovým syndromem od roku 2003 stoupal, což znázorňuje graf 13.

**Tabulka 33: Počet plodů s Downovým syndromem dle pozitivní prenatální diagnostiky**

Rok	Pozitivní prenatální diagnostika		
	UPT nebo samov. potrat	Pokračuje	Celkem
2000	50	0	53
2001	62	1	64
2002	60	1	62
2003	55	0	55
2004	65	1	66
2005	88	3	91
2006	89	0	90
2007	103	4	108

*Zdroj: ÚZIS*

**Graf 13: Pozitivní prenatální diagnostika Downova syndromu**

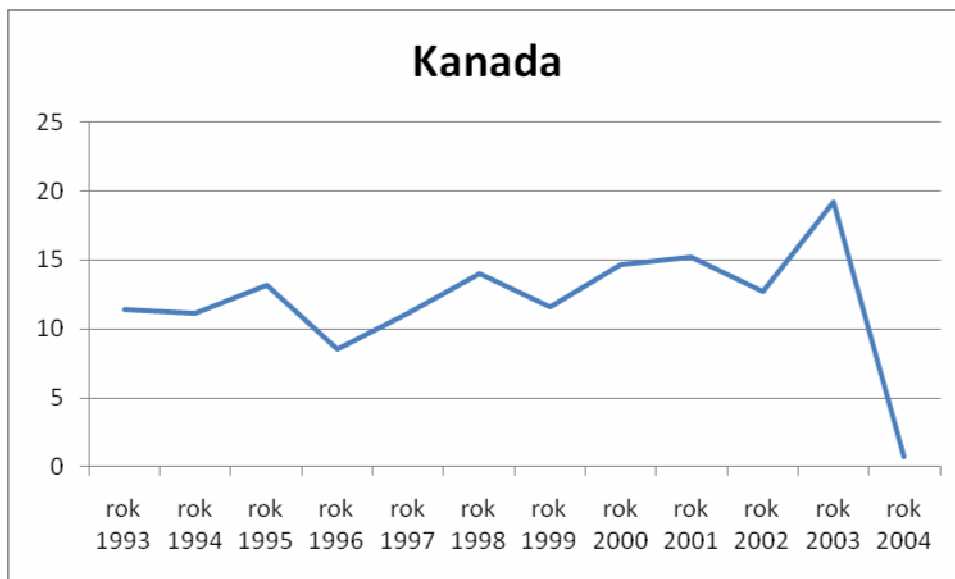


*Zdroj: Graf vytvořen z údajů ÚZIS*

#### **4.2.4 Výskyt chromozmálních aberací v jiných zemích a v různých krajích ČR**

Tabulka 1.P (viz přílohy) porovnává výskyt Downova syndromu v České republice oproti jiným zemím ve světě od roku 1993 do roku 2004 na 10 000 živě narozených dětí, průměr výskytu za každý rok a průměr výskytu v každé zemi. Výsledky jsou z jednoho určitého programu, jen z Itálie a z Francie se jedná o průměr ze tří programů. Nejvíce se Downův syndrom vyskytuje ve Švédsku, hned po něm je Kanada, Finsko a USA a nejmenší výskyt má Izrael. Přehlednější znázornění celé tabulky ukazují grafy 14 až 19. Česká republika má výskyt Downova syndromu v porovnání s těmito zeměmi nízký. Výskyt Downova syndromu klesal pouze ve 2 z těchto 10 zemí, a to v Itálii a Francii, jak ukazují grafy 16 a 17. V České republice klesá v porovnání s těmito zeměmi jen lehce (graf 15), lehký pokles Downova syndromu se shoduje s grafem 10. V ostatních zemích výskyt výrazně neklesal ani nestoupal. Průměrný výskyt vypočtený ze všech těchto zemí klesal (graf 18).

**Graf 14: Výskyt Downova syndromu v Kanadě za konkrétní rok**



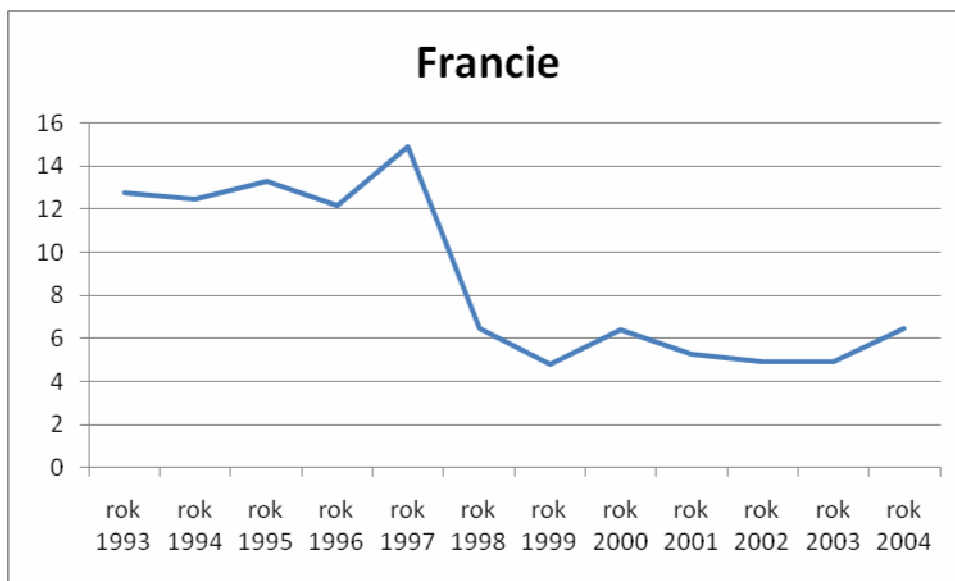
Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Graf 15: Výskyt Downova syndromu v České republice za konkrétní rok**



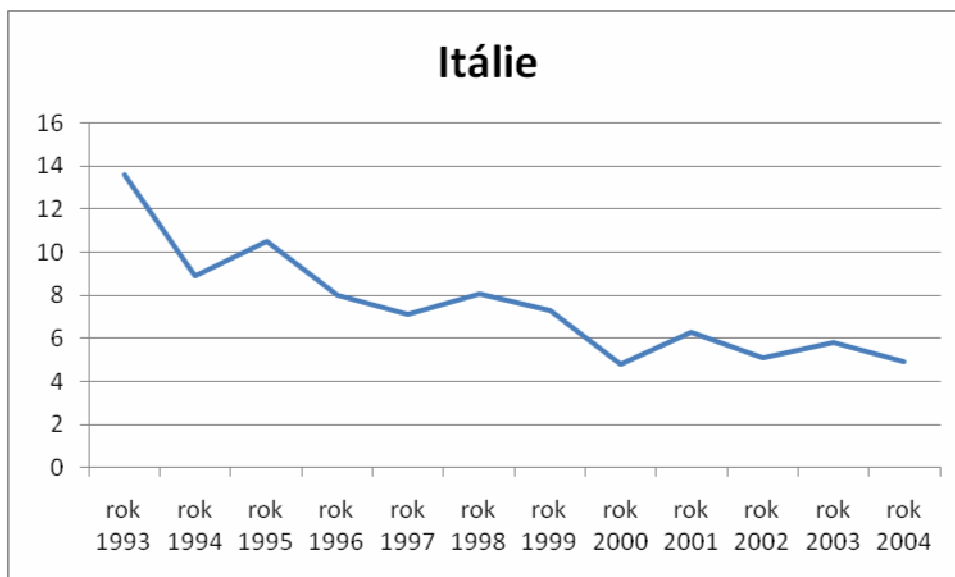
Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Graf 16: Výskyt Downova syndromu ve Francii za konkrétní rok**



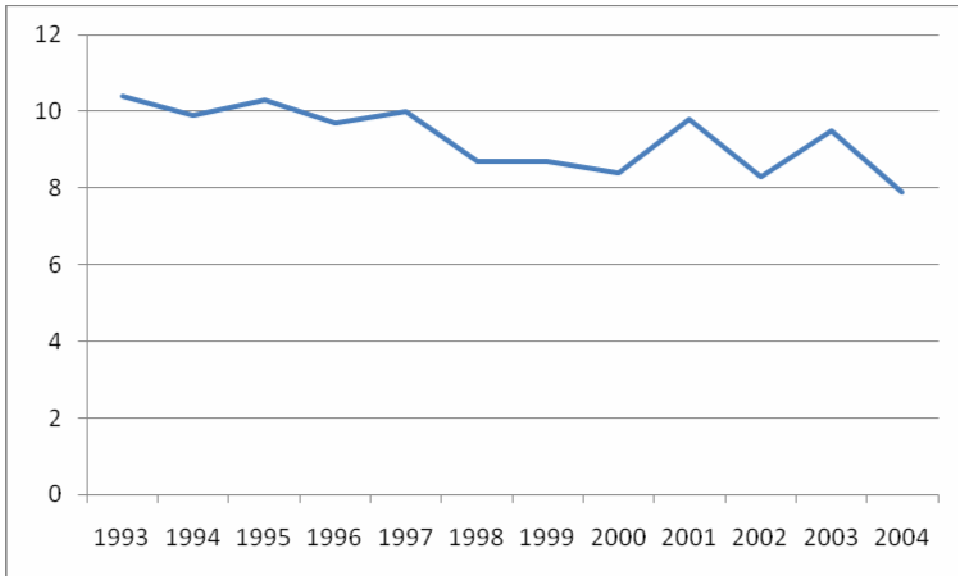
*Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)*

**Graf 17: Výskyt Downova syndromu ve Itálii za konkrétní rok**



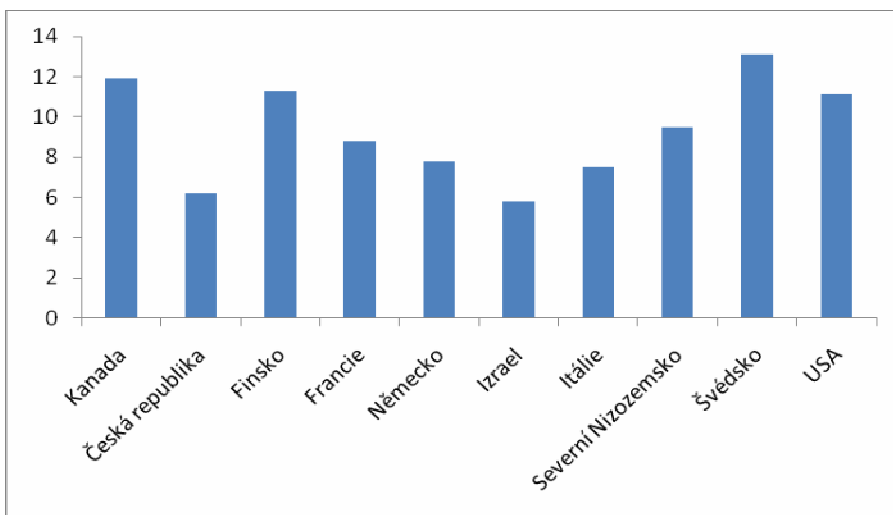
*Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)*

**Graf 18: Průměr výskytu Downova syndromu v zemích dle tabulky 1.P za všechny roky**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Graf 19: Průměr výskytu Downova syndromu ve vybraných zemích dle tabulky 1.P z let 1993 - 2004**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů Gregor a kol. [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Tabulka 34: Downův syndrom v České republice v letech mezi 2000 – 2007**

<b>Kraj</b>	<b>Prenatální diagn.</b>	<b>Narození</b>	<b>Poměr pren.dg. : narození</b>
Praha	183	46	4 : 1
Středočeský	126	52	2,5 : 1
Jihočeský	60	12	5 : 1
Plzeňský	55	23	2,4 : 1
Karlovarský	30	18	1,7 : 1
Ústecký	75	28	2,7 : 1
Liberecký	51	7	7,3 : 1
Královéhradecký	61	22	2,8 : 1
Pardubický	49	12	4,1 : 1
Vysočina	35	28	1,2 : 1
Jihomoravský	92	38	2,4 : 1
Olomoucký	53	25	2,1 : 1
Zlínský	44	36	1,2 : 1
Moravskoslezský	114	62	1,8 : 1

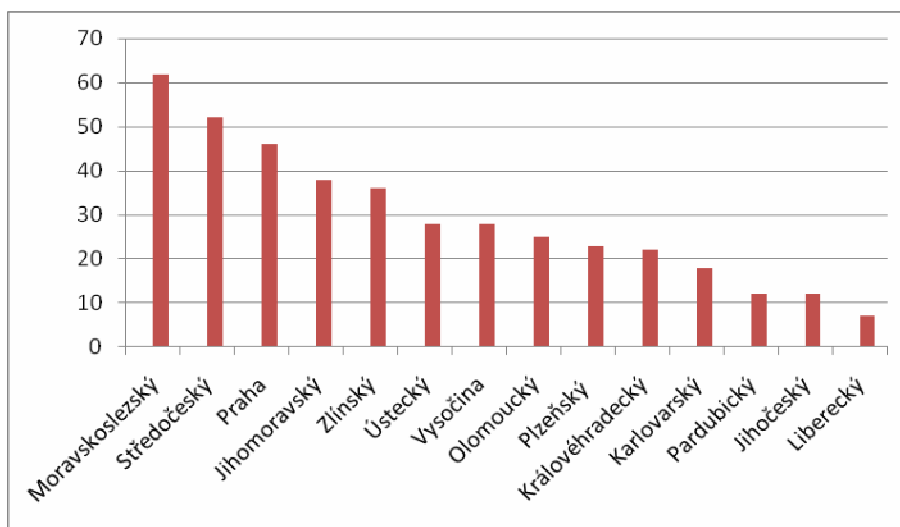
Zdroj:

<http://www.vrozene->

[vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

Porovnání počtu prenatálně diagnostikovaných Downových syndromů s počtem narozených dětí s Downovým syndromem v různých krajích ČR v období mezi lety 2000 a 2007 je znázorněn v tabulce 34. Tabulka 34 zároveň ukazuje na úspěšnost prenatální diagnostiky. Graf 20 znázorňuje počet narozených dětí s Downovým syndromem v jednotlivých krajích v letech mezi 2000 – 2007. Největší výskyt má Moravskoslezský kraj a Středočeský kraj spolu s Prahou, naopak nejméně se Downův syndrom vyskytuje v Libereckém, Jihočeském a Pardubickém kraji.

**Graf 20: Absolutní počet narozených dětí s Downovým syndromem**



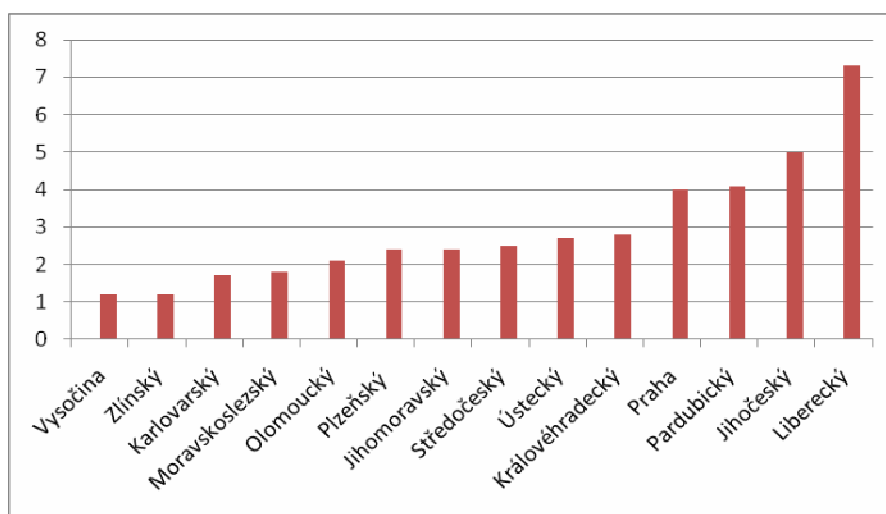
*Zdroj: Graf vytvořen z údajů dostupných na [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomeric\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomeric_Gregor.pdf)*

Graf 21 ukazuje poměr prenatalní diagnostiky ku počtu narozených dětí s Downovým syndromem. Výška sloupce ukazuje vysoký záchyt Downových syndromů pomocí prenatalní diagnostiky. Graf je sestaven vzestupně (na rozdíl od grafu 20), aby jej bylo možno porovnat s absolutním výskytem. Tam, kde je nízký počet narození takto postižených dětí, předpokládám, že je i vysoký záchyt prenatalně diagnostikovaných Downových syndromů (většina žen po zjištění, že čekají takto nebo jinak geneticky postižený plod, dobrovolně podstoupí umělé přerušování těhotenství, pokud je v takovém stupni těhotenství, kdy je ještě UPT z genetické příčiny zákonem povoleno).

Liberecký kraj, který má nejnižší počet dětí s Downovým syndromem, má zároveň jejich nejvyšší záchyt pomocí prenatalní diagnostiky. Totéž je možno říci o Jihočeském a Pardubickém kraji, naopak Praha je jako třetí v pořadí nejvyššího počtu dětí s Downovým syndromem, ale prenatalní záchyt Downova syndromu je v tomto městě na čtvrtém místě.

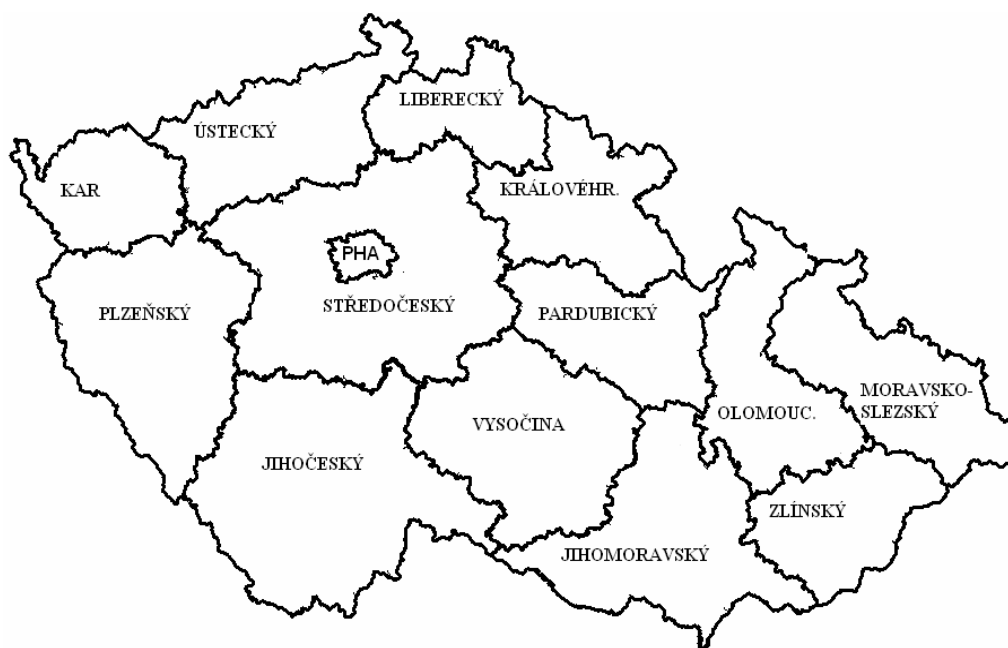


**Graf 21: Poměr prenatalní diagnostiky ku počtu narozených dětí s Downovým syndromem**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů dostupných na [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Obr. 20: Mapa České republiky znázorňující jednotlivé kraje**



Tabulka 35 ukazuje výskyt Edwardsova syndromu v České republice v období mezi lety 2000 a 2007. Porovnává množství prenatalně diagnostikovaných Edwardsových syndromů s počtem narozených dětí s Edwardsovým syndromem v různých krajích České republiky. Stejně jako v případě Downova syndromu (graf 20 a 31) graf 22 znázorňuje počet dětí s Edwardsovým syndromem sestupně, zatímco záchyt pomocí prenatalní diagnostiky vzestupně (graf 23). Vysokým záchytem Edwardsových syndromů se může pochlubit Moravskoslezský kraj, který má zároveň jako jeden ze 4 krajů nejnižší počet dětí narozených s tímto syndromem. Nejvyšší počet dětí narozených Edwardsovým syndromem má Jižní Morava, která má zároveň třetí nejnižší záchyt této aberace.

**Tabulka 35: Edwardsův syndrom v České republice mezi lety 2000 a 2007**

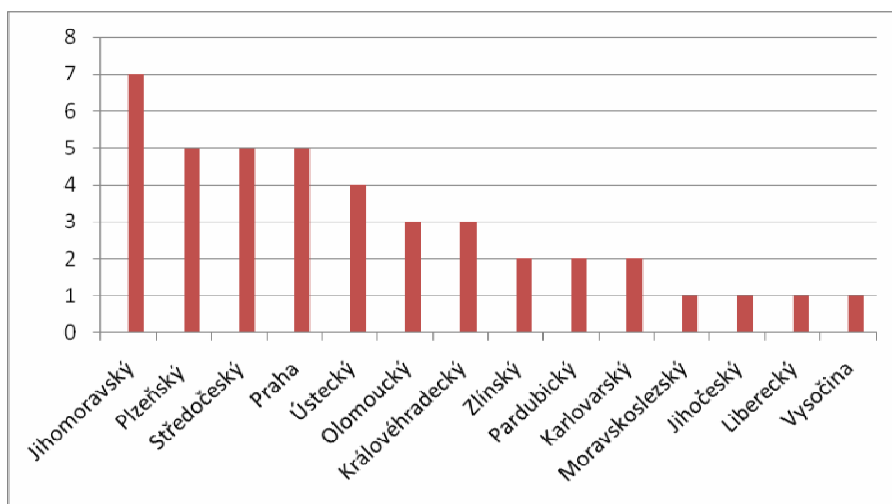
<b>Kraj</b>	<b>Prenatální diagn.</b>	<b>Narození</b>	<b>Poměr pren.dg. : narození</b>
Praha	51	5	10,2 : 1
Středočeský	37	5	7,5 : 1
Jihočeský	19	1	19 : 1
Plzeňský	18	5	3,6 : 1
Karlovarský	6	2	3 : 1
Ústecký	21	4	5,2 : 1
Liberecký	10	1	10,0 : 1
Královéhradecký	15	3	5,0 : 1
Pardubický	17	2	8,5 : 1
Vysočina	13	1	13,0 : 1
Jihomoravský	34	7	4,9 : 1
Olomoucký	19	3	6,3 : 1
Zlínský	11	2	5,5 : 1
Moravskoslezský	27	1	27,0 : 1

Zdroj:

<http://www.vrozene->

[vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

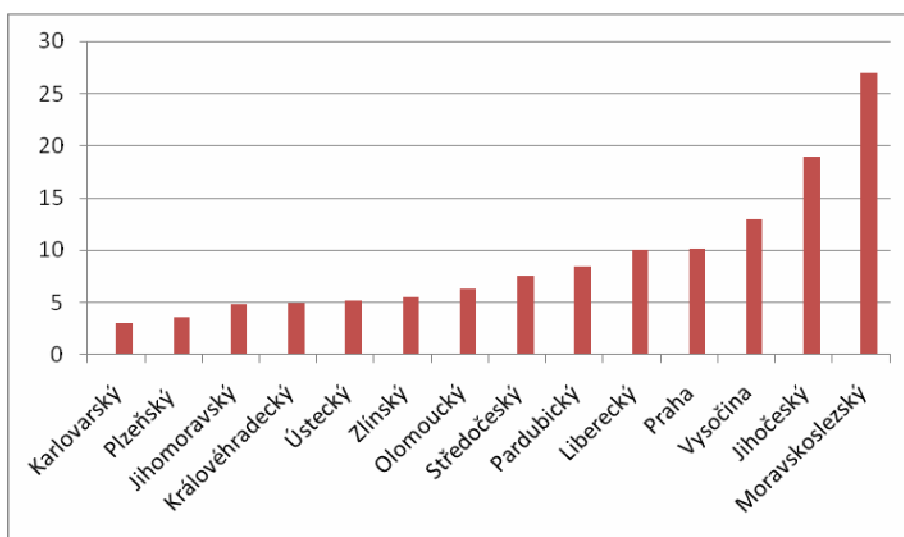
**Graf 22: Počet narozených dětí s Edwardsovým syndromem mezi lety 2000 a 2007**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů dostupných na [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

Poměr prenatalní diagnostiky ku počtu narozených dětí s Edwardsovým syndromem ukazuje graf 23. Výška sloupce ukazuje vysoký záchyt Edwardsových syndromů pomocí prenatalní diagnostiky.

**Graf 23: Poměr prenatalní diagnostiky ku počtu narozených dětí s Edwardsovým syndromem**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů dostupných na [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

Tabulka 36 ukazuje výskyt Patauova syndromu v České republice v období mezi lety 2000 a 2007. Porovnává množství prenatalně diagnostikovaných Patauových syndromů s počtem narozených dětí s Patauovým syndromem v různých krajích České republiky. Počet dětí narozených s Patauovým syndromem v jednotlivých krajích znázorňuje graf 24. Z grafu je zřejmé, že nejvyšší počet dětí s Patauovým syndromem má Jihomoravský kraj. Graf úspěšnosti prenatalní diagnostiky tohoto syndromu jsem nesestavila z toho důvodu, že v některých krajích je počet narozených dětí vyšší než počet prenatalně diagnostikovaných plodů s touto odchylkou.

**Tabulka 36: Patauův syndrom v České republice za roky 2000 – 2007**

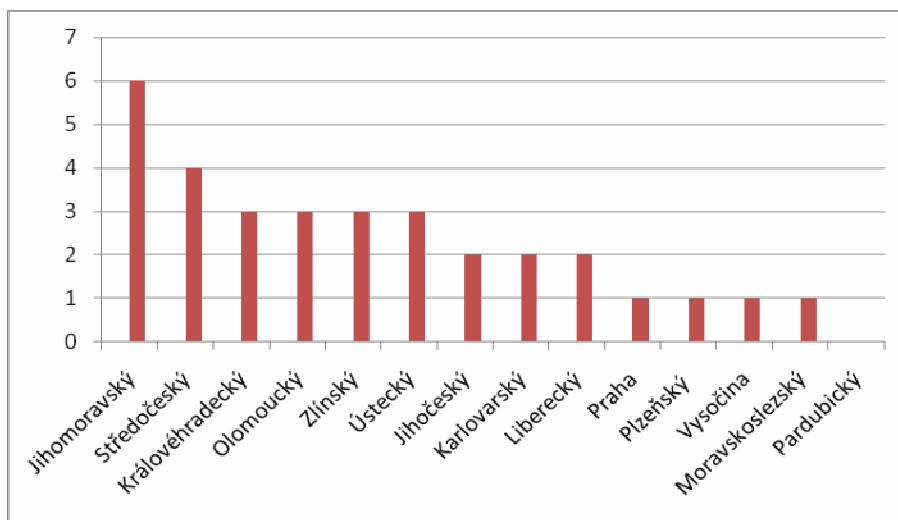
<b>Kraj</b>	<b>Prenatální diagn.</b>	<b>Narození</b>	<b>Poměr pren.dg. : narození</b>
Praha	13	1	13,0 : 1
Středočeský	11	4	2,8 : 1
Jihočeský	7	2	3,5 : 1
Plzeňský	9	1	9,0 : 1
Karlovarský	0	2	0 : 2
Ústecký	9	3	3,0 : 1
Liberecký	6	2	3,0 : 1
Královéhradecký	5	3	1,7 : 1
Pardubický	6	0	6,0 : 0
Vysočina	3	1	3,0 : 1
Jihomoravský	11	6	1,8 : 1
Olomoucký	2	3	0,7 : 1
Zlínský	6	3	2,0 : 1
Moravskoslezský	12	1	12,0 : 1

Zdroj:

[http://www.vrozene-](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

[vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

**Graf 24: Počet narozených dětí s Patauovým syndromem v ČR mezi lety 2000 a 2007 v jednotlivých krajích**



Zdroj: Graf vytvořen z údajů dostupných na [http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozenevady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

#### 4.3 Vlastní názor na odkládání mateřství

Z předchozích kapitol vyplývá, že odkládáním mateřství na pozdější věk se zvyšuje riziko výskytu chromozomálních aberací. Myslím si, že mladí lidé odkládají mateřství z důvodu většího ekonomického zabezpečení rodiny nebo zajištění kvalitního bydlení. Děti si pořizují ve vyšším věku také lidé v dalším manželství, přestože už mají třeba dvě odrostlejší děti s předcházejícím partnerem. Důvodem může být i dokončení vysoké školy, ale zvýšil se také počet žen, které si zvolily dobrovolnou bezdětnost. Možná je za tím touha po vlastním pohodlí, po společenském uznání, možná i sobeckost. Myslím si, že dnešní mladí lidé mají, co se týče nechtěného těhotenství, vyšší odpovědnost než starší generace. Je to možná dáno vyšším výběrem spolehlivější antikoncepce, možná i snížením ostychu mluvit o sexu zásluhou médií (televize, internet, větší dostupnost informací) a také i to, že „nálepka svobodné matky“ už dnes není nic společensky nepřijatelného. Možnost užívat hormonální antikoncepci tak dává svobodu oběma partnerům. Vyšší věk také s sebou nese riziko spontánního potratu. Příroda si to zařídila po svém. Plod, který by nepřežil, bude usmrcen.

## 5. DISKUZE

Kučerová (1988) uvádí, že celých 80 % vrozených chromozomálních aberací (mezi ty nejčastější patří trizomie – Downův, Patauův a Edwardsův syndrom) pochází od matky a že důležitý při jejich existenci je tedy věk matek, zejména rizikovým faktorem je věk matek nad 34 let. Proto zahrnutí věku rodiček do této práce mělo význam. Literatura ale zároveň píše, že výskyt aberací u matek mladších 15 let se riziko výskytu aberací rovná riziku, jaké mají matky okolo 30 nebo 35 let. Zabývat se matkami mladšími 15 let by však nemělo pro jejich četnost význam (např. žádné ženy do 20 let z výsledků FN Plzeň). Výsledky výskytu nejčastějších aberací, které jsou spočítány jako průměr z let 1994 – 2007 (z hodnot přepočtených na 10 000 živě narozených dětí za každý rok), se liší od hodnot, které udává použitá literatura (lehkou výjimku tvoří Turnerův syndrom).

Pořadí průměrné četnosti výskytu aberací živě narozených (obou pohlaví) dle použité literatury (včetně aberací pohlavních chromozomů) je následovný: syndrom Downův, Superfemale a Klinefertův, Edwardsův, Turnerův a Patauův. Pořadí četnosti se zhruba shoduje s výsledky spočítanými z údajů ÚZIS i s prenatalně diagnostikovanými aberacemi z Genetiky Plzeň s.r.o. (Downův – 47, Edwardsův – 5, Turnerův – 6, Patauův – 3) i z Ústavu lékařské genetiky (Downův – 63, Edwardsův – 23, Superfemale a Klinefertův – po 5, Patauův – 8). Podíváme-li se na genetické výsledky z periferní krve, je toto pořadí jiné: Klinefertův – 35, Superfelame – 34, Turnerův – 21, Downův – 16. Ostatní aberace se vyskytovaly jen sporadicky nebo vůbec. Domnívám se, že důvod, proč zrovna aberace pohlavních chromozomů se v periferní krvi vyskytují častěji, než literárně nejčastější Downův syndrom, je ten, že fenotypické znaky těchto aberací nejsou tak výrazné jako u Downova syndromu, a proto tyto lidé chodí častěji v dospělosti nebo pubertě na genetické vyšetření.

Výsledky mé práce ukazují na průměrný výskyt *Downova syndromu* v České republice z let 1994-2007 1 na 1 700 živě narozených dětí. V porovnání s literaturou je tento výskyt nižší: 1 na 600 (údaj z roku 1999), 1 na 700 (údaj z roku 1996), 1 na 600 – 700 (údaj z roku 1987) a 1 na 900 – 1000 (údaj z roku 1981). Tvrzení, že Downův

syndrom je nejčastější z trizomií autozomů, potvrzuje má studie: celkem 47 diagnostikovaných Downových syndromů, oproti 5 Edwardsovým a 3 Patauovým syndromům (z prenatalní diagnostiky Genetiky Plzeň s.r.o. z let 2005 – 2009) a celkem 63 Downových syndromů oproti 23 Edwardsovým a 8 Patauovým (z prenatalní diagnostiky FN Plzeň). Výsledky se rovněž shodují s výsledky z ÚZIS (graf 10, kde Downův syndrom převyšuje počet ostatních chromozomálních abnormalit). Výskyt 3 % mozaiky Downova syndromu je menší než výsledek mé studie z Genetiky Plzeň s.r.o. (3 ze 16 Downových syndromů – 19 %), ale shoduje se s výsledky prenatalně diagnostikovaných z FN Plzeň (3 ze 63 – 4,8 %). Výsledek, zda se Downův syndrom vyskytuje častěji u dívek nebo u chlapců nemohu porovnat s literárními údaji, protože jsem je dosud v žádné literatuře nenašla.

Výskyt *Edwardsova syndromu* je podle mé studie 1 : 13 700 živě narozených dětí (průměr z let 1994 – 2007, data z ÚZIS). Častější výskyt uvádí literatura: 1 : 7 500 (r. 2004), 1 : 6 000 (r. 1999) a 1 : 5 000 (r. 1996). Totéž platí u *Patauova syndromu*. Výsledek mé studie udává nižší výskyt (1 : 23 260 živě narozených dětí), dva autoři píší 1 : 10 000 (Hatina a Sykes, r. 1999, a Kapras a kol., 1996) a jeden autor udává 1 : 15 000 (z roku 1981). Výskyt *Turnerova syndromu* z použité literatury je 1 : 4 000 (r. 2004), 1 : 10 000 (r. 1996) a 1 : 8 000 (r. 1981) živě narozených děvčátek. Má studie říká, že tento výskyt je 1 : 20 800 všech živě narozených dětí, tedy chlapců i děvčat. Kdyby polovinu novorozeňat tvořily dívky, dalo by se říct, že by tento výskyt byl 1 : 10 400 živě narozených dívek a tato hodnota by zhruba odpovídala použité literatuře. Mozaikový výskyt *Turnerova syndromu* je v mé studii 18 z 21 vyšetřovaných periferních kreví z let 1996 – 2008. Je to více jak 80 %, zatímco podle literatury se zhruba polovina *Turnerových syndromů* vyskytuje v jiné formě než v klasické 45,X, např. právě v mozaikové formě.

Průměrný věk žen, kterým byl dle mého průzkumu (z let 2005 – 2009) prenatalně diagnostikován Downův syndrom byl okolo 31 let, což zhruba odpovídá věku žen, které v těchto letech nejvíce rodily (rok 2005: 25- 29 let, rok 2006 a 2007: 30 – 34 let). Totéž se dá říct z výsledků z FN Plzeň, kde byl průměrný věk žen 31,4 let (z let 1998 – 2009, prenatalně diagnostikovaných). Rovněž podle ÚZIS se v roce 2005 narodilo nejvíce

Downových syndromů matkám mezi 30 – 34 lety. Jejich novější data od roku 2006 jsou přepočteny na určitý věk matek, proto novější data nekomentuji (tabulka 32). Rovněž v Centru lékařské genetiky s.r.o. tvořily největší zastoupení ženy mezi 31 až 35 let s plodem s vrozenou vývojovou vadou za 1. polovinu roku 2009.



## 6. ZÁVĚR

Ve své práci jsem se zaměřila na problematiku celkového výskytu chromozomálních aberací. Výsledky mé práce zhruba odpovídají údajům napsaných v odborné literatuře. Stanovila jsem si hypotézu, která je podle mého názoru, vzhledem k modernímu způsobu života, významná.

Z odečtených 65 vzorků plodové vody 4 (6,15 %) obsahovaly patologický nálezn. Jednalo se o Robertsonskou translokaci, delecii, marker chromozom a Downův syndrom.

Od roku 1995 došlo k přesunu věkové skupiny maximální intenzity plodnosti z věku 20 – 24 na 30 – 34 let v roce 2008. Zastoupení Downova syndromu v jednotlivých letech ani mezi sledovanými pracovišti nevykazovalo významné diference a pohybovalo se v rozpětí od 0,19 do 1,52 %. Průměrný věk matek, u kterých byl prenatalně diagnostikován plod s Downovým syndromem se mezi jednotlivými lety ve sledovaných pracovištích pohyboval v rozpětí od 27 do 37,5 lety. Průměrný výskyt Downova syndromu spočítaný z výsledků ÚZIS z let 1994-2007 je 1 na 1 700 živě narozených dětí.

Všechny cíle mé práce se mi podařilo realizovat. Hypotéza, že se výskyt chromozomálních abnormalit za posledních 10 – 15 let zvýšil, se potvrdila jen na základně celorepublikových výsledků prenatalní diagnostiky ÚZIS. Naopak výskyt u živě narozených dětí se snížil. Prenatální i postnatální výskyt aberací ve sledovaných pracovištích v jednotlivých letech kolísal anebo vykazoval jen nepatrné známky vzestupu či poklesu. Pro potvrzení hypotézy by bylo dobré sledovat vyšší počet pracovišť, to se však ukázalo jako problém při zpracování tohoto výzkumu. Smyslem práce bylo mj. porovnat literární údaje o výskytu aberací s výsledky mé práce a potvrdit, že se věk matek neustále zvyšuje. Do své práce jsem zahrнула také výsledky prenatalní diagnostiky, protože úspěšnost prenatalní diagnostiky snižuje výskyt narozených dětí s těmito aberacemi.

## 7. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

BARTOŠOVÁ, M. *Životní dráhy prvorodiček po třicítce: proč mít dítě později?* [online]. 27. 01. 2008 [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.genderonline.cz/view.php?cisloclanku=2008012714>>.

Co je co. *Testikulární feminizace* [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web:<[http://www.cojeco.cz/index.php?id\\_desc=97000&s\\_lang=2&detail=1&title=testikul%ED%20feminizace](http://www.cojeco.cz/index.php?id_desc=97000&s_lang=2&detail=1&title=testikul%ED%20feminizace)>.

*Cri du chat*. [online]. [cit. 2009-12-04]. Dostupný z World Wide Web:<[http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri\\_du\\_chat](http://cs.wikipedia.org/wiki/Cri_du_chat)>.

ČUTKA, K., ČUTKA, D. Centrum lékařské genetiky s.r.o. [online]. [cit. 2010-04-07]. Dostupný z World Wide Web:< [http://www.clg.cz/cz\\_vysledky.htm](http://www.clg.cz/cz_vysledky.htm)>.

DZUROVÁ, D., PIKHART, H. Down syndrome, paternal age and education: comparison of California and the Czech Republic. *BMC Public health*, 2005, roč. 17.

ERICKSON, J.D. Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *Annals of human genetics*, 1978, roč. 3, p: 289-298.

Eurochem – professional chemistry guide. *Mutagenita – test chromozomových aberací v kostní dřeni savců in vivo*. [online]. [cit. 2010-03-31]. <Dostupný z World Wide Web: <[http://www.eurochem.cz/index/toxi/443\\_a2\\_12.htm](http://www.eurochem.cz/index/toxi/443_a2_12.htm)>.

FERÁK, V., SRŠEŇ, Š. *Genetika člověka*. 1. vydání. Bratislava: Slovenské pedagogické nakladatelství, 1981. ISBN 67-182-81.

GAULDEN, M.E. Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutation research*, 1992, 1-2, p: 69-88.

Genetika – Váš zdroj informací o genetice. *Chromozomové aberace*. [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://genetika.wz.cz/aberace.htm>>.

GINDOFF, P. R., JEWELWICZ, R. Reproductive potential in the older woman. *Fertility and sterility*, 1986, roč. 6, p: 989-1001.

GREGOR, V. *Prenatální diagnostika*. [online]. 11. 8. 2008 [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.gate2biotech.cz/prenatalni-diagnostika/>>.

GREGOR, V., ŠÍPEK, A., ŠÍPEK, A. Jr., HORÁČEK, J., LANGHAMMER, P., PETRZÍLKOVÁ, L., CALDA, P. Prenatální diagnostika chromozomálních aberací v České republice 1994-2007. *Oddělení lékařské genetiky, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha*.

GREGOR, V., ŠÍPEK, A., ŠTEMBERA, Z., LANGAMMER, P. *Vrozené vady a jejich prenatální diagnostika v České republice*. [online]. [cit. 2010-03-31]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vrozene-vady.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)>.

GUSTAFSSON, S. Optimal age at motherhood. Theoretical and empirical considerations on postponement of maternity in Europe. *Journal of population economics*, 2001, p: 225-24.

HATINA, J., SYKES, B. *Lékařská genetik – problémy a přístupy*. 1. Vydání. Praha: Academia, 1999. ISBN 80-200-0700-8.

HOOK, E. B. Down syndrome rates and relaxed selection at older maternal ages. *American journal of human genetics*, 1983, roč. 6, p: 1307-1313.

JANČUŠKOVÁ, T. *Molekulárně cytogenetická analýza gonozomálních aberací* [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <[www.terez.webzdarma.cz/referaty/bakalarskaprace.doc](http://www.terez.webzdarma.cz/referaty/bakalarskaprace.doc)>.

KAPRAS, J. a kol. *Pokroky v lékařské genetice*. 1. Vydání. Praha: Imprimé, 1992. ISBN 80-85047-10 1.

KAPRAS, J., KOHOUTOVÁ, M., OTOVÁ, B. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky* I. 1. vydání. Praha: Regleta, 1996. ISBN 80-7184-322-9.

KŘÍŽOVÁ, A. *Sociologické texty. Životní strategie manažerek: případová studie*. 1. vydání. Praha: Sociologický ústav Akademie věd České republiky, 2002. ISBN 80-7330-031-1.

KUČEROVÁ, M. *Vrozené a získané poruchy lidských chromozomů*. 2. doplněné vydání. Praha: Avicenum, 1988.

Lucina foundation, Our origins, tomorrow's cures. *Birth defekt – Edwards syndrome (Trisomy 18)*. [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.lucinafoundation.org/birthdefects-trisomy18.html>>.

Ndss – national Down syndrome society. *About Down syndrome – incidences and maternal age*. [online]. [cit. 2010-03-31]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.ndss.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61&Itemid=78](http://www.ndss.org/index.php?option=com_content&view=article&id=61&Itemid=78)>.

PAZDERA, J. *Nejde jen o muže*. [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.osel.cz/index.php?clanek=4604>>.

Polohy. *Testikulární feminizace* [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.polohy.cz/pruvodce/slovník/testikularni-feminizace.html>>.

PRITCHARD, D. J., KORF, B. R. *Základy lékařské genetiky*. 1. české vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-449-2.

ŘEHOUT, V. a kol. *Genetika I*. 1. vydání. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zemědělská fakulta, 2000. ISBN 80-7040-405-1.

Sagan.blog. *Původ života (1/5) -- Kdo jsem? Odkud pocházím?*. [online]. [cit. 2009-12-11]. Dostupné z World Wide Web: <<http://sagan.blog.cz/0807/puvod-zivota>>.

Sexus. *Testikulární feminizace* [online]. [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.sexus.cz/slovník/testikularni-feminizace>>.

STENE, J., STENE, E., STENGEL-RUTKOWSKI, S., MURKEN, J.D. Paternal age and Down's syndrome: data from prenatal diagnoses (DFG). *Human genetics*, 1981, roč. 2, p: 119-124.

SWYER, G. J. *Swyerův syndrom* [online]. 2008 [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://lekarske.slovníky.cz/pojem/swyeruv-syndrom>>.

ŠÍPEK, A. *Chromosomy a karyotyp člověka*. [online]. [cit. 2009-12-11]. Dostupný z World Wide Web: <<http://genetika.wz.cz/chromosomy.htm>>.

ŠÍPEK, A. *Vrozené vady v 21. století - 2. část* [online]. 29. 12. 2008 [cit. 2010-03-07]. Dostupný z World Wide Web: <<http://www.gate2biotech.cz/vrozene-vady-v-stoleti-cast-1/>>.

ŠÍPEK, A., GREGOR, V., ŠÍPEK, A. Jr., HORÁČEK, J., LANGHAMMER P., PETRZÍLKOVÁ, L., WIESNEROVÁ, J. Vrozené defekty v České republice v roce 2006. *Česká gynekologie*, 2008, p: 331-40.

ŠRÁM, R. *Dědičnost a člověk*. 1. vydání. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1987.

ŠTAKR, O. *Co může lékařská genetika*. 1. vydání. Praha: Horizont, 1989. 40-081-89.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [online]. [cit. 2010-03-31]. Dostupný z World Wide Web: <[http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search\\_name=novorozen&region=100&kind=1](http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=novorozen&region=100&kind=1)>.

THOMPSON a THOMPSON. *Klinická genetika*. 1. vydání. Praha: Triton, 2004. ISBN 80-7254-475-6.

VOJTÍŠKOVÁ, M. *Klinická molekulární genetika*. 1. vydání. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. ISBN 80-7013-292-2.

## **8. KLÍČOVÁ SLOVA**

Chromozomální aberace

Chromozom

Lékařská genetika

Downův syndrom

Karyotyp

Trizomie

## **9. PŘÍLOHY**

Tabulka 1.P: Incidence Downova syndromu. Porovnání České republiky s jinými zeměmi ve světě za konkrétné rok



**Tabulka 1.P: Incidence Downova syndromu. Porovnání České republiky s jinými zeměmi ve světě za konkrétní rok**

Země	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	Průměr
Kanada	11,4	11,1	13,2	8,5	11,1	14	11,6	14,7	15,2	12,7	19,2	0,7	11,9
Česká republika	7,5	7,7	7,3	5,5	5,1	6,7	6,6	5,4	5,5	5,4	6,4	5,5	6,2
Finsko	13,2	12,8	12,9	10,3	10,1	1,3	10	11,8	14,2	14,2	12,3	12,3	11,3
Francie	12,8	12,5	13,3	12,2	14,9	6,5	4,8	6,4	5,3	4,9	4,9	6,5	8,8
Německo	5,8	6,3	7,4	7,9	8,3	13,7	6,1	6,4	8,3	9,1	5,3	9,2	7,8
Izrael	5,1	5	6,3	4,9	9,1	3,3	6	5,7	6,2	4,8	6,5	6,7	5,8
Itálie	13,6	8,9	10,5	8	7,1	8,1	7,3	4,8	6,3	5,1	5,8	4,9	7,5
Severní Nizozemsko	9,9	5,7	9,4	13,7	11,9	10	8,4	6,4	9,3	13,3	6	9,4	9,5
Švédsko	12,3	15,3	12,3	13,7	12,4	11,9	14	11	14,6	13,3	15,5	10,6	13,1
USA	12	13,8	10,9	12	10,5	11,5	12	11,1	13,3	0,5	13	13	11,1
<b>Průměr</b>	<b>10,4</b>	<b>9,9</b>	<b>10,3</b>	<b>9,7</b>	<b>10</b>	<b>8,7</b>	<b>8,7</b>	<b>8,4</b>	<b>9,8</b>	<b>8,3</b>	<b>9,5</b>	<b>7,9</b>	

Zdroj: Údaje převzaty z Gregor a kol. [http://www.vroze-nedy.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke\\_dny\\_2008\\_Litomerice\\_Gregor.pdf](http://www.vroze-nedy.cz/prezentace/pdf/Perinatologicke_dny_2008_Litomerice_Gregor.pdf)

