



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
«Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΛΓΑ- ΙΩΑΝΝΑ ΛΙΟΛΙΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

«ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΜΕ ΟΣΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΖΩΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ,
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
«Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΟΛΓΑ- ΙΩΑΝΝΑ ΛΙΟΛΙΟΥ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

«ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΜΕ ΟΣΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ ΖΩΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ,
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



Εικόνα 2. Το μυοσκελετικό σύστημα.





National and Kapodistrian University of Athens

MEDICAL SCHOOL

POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES

“DIAGNOSIS OF BONE DISEASES IN EMBRYONIC STAGE”

MASTER THESIS

OLGA- IOANNA LIOLIOU

Supervisor: George Lyritis, Professor of Orthopedics
University of Athens, Medical School

ATHENS 2019

Βιογραφικό σημείωμα

Αποφοίτησα από τη Φαρμακευτική σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης τον Ιούνιο του 2011, και τον Νοέμβρη του αντίστοιχου έτους έγινα δεκτή στο Μεταπτυχιακό πρόγραμμα τιλοδοτούμενο ως «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», της Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ από τον Αύγουστο του 2016, κατέχω την άδεια ασκήσεως επαγγέλματος του φαρμακοποιού.

Στα πλαίσια της φαρμακευτικής μου εκπαίδευσης (2006-2008), συμμετείχα εθελοντικά σε πρόγραμμα κλινικής φαρμακευτικής που αφορούσε (1) την καταγραφή και ταξινόμηση των αντινεοπλαστικών φαρμάκων με αρωγό τύπους της κλινικής φαρμακοκινητικής και με βάση την εκάστοτε δραστική ουσία, στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη, και (2) σε πρόγραμμα ταξινόμησης και καταγραφής εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων-μονοπατιών σε αντιρετροϊκή αγωγή, των ασθενών με HIV. Συγχρόνως, μού δόθηκε ειδική άδεια παρακολούθησης του εργαστηρίου του μεταπτυχιακού προγράμματος «Βιοτεχνολογία- Μοριακή Διαγνωστική» και ολοκλήρωσα εργασία –project, με τίτλο «Διαγονιδιακά Φυτά- Μετασχηματισμός του φυτού Arabidopsis και έκφραση του γονιδίου HAP5C.

Τόσο κατά τις προπτυχιακές όσο και μεταπτυχιακές μου σπουδές, παρακολούθησα σειρά εκπαιδευτικών σεμιναρίων, ενώ από τον Σεπτέμβρη του 2013 έως και τον Ιανουάριο του 2016 παρακολούθησα επιμορφωτικό πρόγραμμα κλινικής έρευνας και νευροψυχολογίας σε πανεπιστήμιο της Βοστώνης, και ένα επαγγελματικό πρόγραμμα επιμόρφωσης με θέμα «Βάσεις δεδομένων» στο MIT, στο Cambridge της Μασαχουσέτης των ΗΠΑ. Ταυτόχρονα, παρακολούθησα μαθήματα πολιτικών επιστημών, διοίκησης επιχειρήσεων, ψυχολογίας και μοριακής βιολογίας σε πανεπιστήμιο της Βοστώνης.

Από τον Σεπτέμβριο του 2017, φοιτώ στο Αμερικάνικο κολλέγιο της Θεσσαλονίκης στους τομείς των διεθνών σχέσεων και ψυχολογίας, ενώ έχω παρακολουθήσει αρκετά επιμορφωτικά προγράμματα ως προς τη στρατηγική επικοινωνίας και διαχείρισης αποτελέσματος. Ταυτόχρονα, φοιτώ στον εκπαιδευτικό όμιλο του ANT1, στον τομέα της αρθρογραφίας και δημοσιογραφίας, ενώ από το 2008 έχοντας ολοκληρώσει όλα τα μαθήματα του κλάδου της υποχρεωτικής αρμονίας στο Ωδείο «Φίλιππος Νάκας», συνεχίζω τις σπουδές μου στο κλασικό τραγούδι, πιάνο και στα ανώτερα θεωρητικά, σε επίπεδο διπλώματος και των αντίστοιχων πτυχίων.

Μιλώ πολύ καλά την αγγλική, γερμανική, ιταλική, σουηδική και ιαπωνική γλώσσα, ενώ κατέχω γνώσεις αρχαρίου στη ρώσικη, γαλλική, κινεζική και εβραϊκή γλώσσα. Στο παρελθόν, έχω ολοκληρώσει πρόγραμμα διερμηνείας και μετάφρασης, ενώ είμαι κάτοχος και του πτυχίου Tesol, του Ινστιτούτου Tesol της Φλόριντα των Η.Π.Α. Στο παρελθόν, έχω παρακολουθήσει μαθήματα φιλοσοφίας και ιστορίας της τέχνης, στο Αμερικάνικο κολλέγιο Ελλάδας.

Περίληψη

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται το θέμα «Διάγνωση συνδρόμων με οστική συμμετοχή κατά την ενδομήτριο ζωή» και αποτελείται από την εισαγωγή και επτά κεφάλαια.

Η αλματώδης πρόοδος της υπερηχογραφίας, των επεμβατικών προγεννητικών μεθόδων όσο και της μοριακής βιολογίας μάς έχει ήδη προσφέρει τη δυνατότητα να διενεργούμε διαγνωστικές εξετάσεις στο έμβρυο από τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του. Συνεπώς, σήμερα μπορούμε να διαπιστώσουμε γενετικά ή αναπτυξιακά αίτια για την εκδήλωση πολλών σοβαρών παθήσεων του εμβρύου επί του μυοσκελετικού συστήματος και όχι μόνον κατά τη διάρκεια της κύησης ή ακόμη και πριν από την εμφύτευση. Το καίριο ζήτημα που αναδύεται ενταγμένο στα πλαίσια της γενετικής συμβουλευτικής είναι εάν πρέπει να προβούμε σε εκούσια άμβλωση ή εάν οφείλουμε να απορρίψουμε έμβρυα *in vitro*, ένα ερώτημα το οποίο εκλαμβάνεται ως ένα πολυδιάστατο ζήτημα εφόσον καθορίζεται από την υποκειμενική θέση που υιοθετεί ο καθένας μας τόσο συνειδητά όσο και ασυνείδητα, ως προς το σεβασμό και την προστασία της ανθρώπινης ζωής, ενταγμένο πάντα στα πλαίσια της εκάστοτε κάθε καλά αφομοιωμένης συνειδητά- ασυνείδητα κοινωνίας.

Λέξεις Κλειδιά: Προγεννητικός έλεγχος. Έμβρυο. Διαγνωστικές ανιχνευτικές, επεμβατικές & μοριακές μέθοδοι. Γενετική συμβουλευτική. Οστικά-Μυοσκελετικά σύνδρομα.

Abstract

The present thesis is strongly associated with the title of “Diagnosis of Bone Diseases in Embryonic Stage”, and it consists of an introduction and seven chapters.

The ultimate progress of ultrasound, invasive prenatal methods and molecular biology methods has provided us with the opportunity to conduct diagnostic controls in the fetus since its early developmental stages. Consequently, nowadays, we can easily discern and realize genetic or even developmental causes aiming to reveal a variety of serious illnesses of the fetus in the myoskeletal system and not only, during pregnancy or even before implantation. The main emerging issue, in the framework of genetic counseling, is whether we should conduct a voluntary abortion or whether we should reject fetus *in vitro*, a posing question which is considered to be a multidimensional issue, an issue which is determined by the subjective notion-position being assimilated by every single person consciously or unconsciously in terms of respect and protection of human life, and always in the framework of a well- adapted and well- assimilated conscious-unconscious society.

Key Words: Prenatal Control. Fetus. Diagnostic- detective, invasive and molecular methods. Genetic Counseling. Bone- Myoskeletal syndromes.

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	iv
Περίληψη	v
Abstract	vi
Περιεχόμενα	vii
Πίνακας Εικόνων	xiii
Πίνακας Πινάκων	xv
Πρόλογος	xvii
Ευχαριστίες	xviii
Εισαγωγή	1
1. Ιστορικές αναφορές- Ιστορική προσέγγιση	1
2. Κεφάλαιο 1	4
1.1 Διάγνωση	4
1.1.1. Ορισμός της διάγνωσης	4
1.1.2. Ιατρική Διάγνωση	5
1.1.3. Ιατρικό Ιστορικό	5
1.1.4. Από την αρχαιότητα έως τον 21 ^ο αιώνα	7
1.2. Εισαγωγή Προγεννητικού Ελέγχου	7
1.3. Εγκυμοσύνη	10
1.3.1. Εγκυμοσύνη- Φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές	12
Κεφάλαιο 2. Τερατογόνα- Τερατογέννεση	
2.1 Εμβρυική ανάπτυξη και τερατογόνα	13
2.2 Εισαγωγή Τερατογόνων- Ανάπτυξη της τοξικολογίας των τερατογόνων- Ορισμός τερατογένεσης	14
2.2.1. Κριτήρια καθορισμού των τερατογόνων	15
2.2.1.1. Θαλιδομίδη	15
2.2.2. Τερατογένεση	18
2.2.2.1. Τερατογένεση στο έμβρυο	18
2.3. Εγκυμοσύνη και Εμβρυογένεση- Δυσπλασίες	18
2.3.1. Στάδια εμβρυογένεσης- εμβρυικής ανάπτυξης και οι κυριότερες αναπτυξιακές διεργασίες που τα χαρακτηρίζουν	19
2.4. Φαρμακοκινητική και τοξικοκινητική κατά την εγκυμοσύνη	21
2.5 Βασικές αρχές της τερατογένεσης	26
2.6. Παράγοντες που προκαλούν τερατογέννεση σε ανθρώπους&ζώα.	27
2.6.1. Τερατογένεση από φάρμακα	27
2.6.1.1. Ορμόνες	28
2.6.1.2. Αντιβιοτικά – Τετρακυκλίνες	28
2.6.1.3. Αντιεπιληπτικά φάρμακα	28
2.6.1.4. Βαλπροϊκό οξύ	31
2.6.1.5 Αντινεοπλαστικά	32
2.6.1.6. Αντιπηκτικά – Γουρφαρίνη	33
2.6.1.7. Ισοτρετινοΐνη- Ετρετινάτη	35
2.6.1.8. Μισοπροστόλη	35
2.6.1.9. Ηρεμιστικά Υπνωτικά Αντιεμετικά	36
2.6.2. Εξαρτησιογόνες ουσίες.....	36
2.6.2.1 Αλκοόλη & Εμβρυικό Αλκοολικό Σύνδρομο	36

2.6.2.2. Νικοτίνη – Κάπνισμα	40
2.6.2.2.1 Επιπτώσεις του Καπνού στη Σύλληψη, την Κύηση & το Νεογνό ...	42
2.6.2.3. Ναρκωτικά Αναλγητικά & Ψυχοδιεγερτικά	42
2.6.2.3.1. Κοκαΐνη	43
2.6.2.3.2. Αμφεταμίνες	45
2.6.2.3.3. Κάνναβη	45
2.6.2.3.4. Οπιοειδή	46
2.6.2.3.5. Μαριχουάνα	46
2.6.2.3.6. Πορεία & Στάδια της Προγεννητικής φροντίδας	46
2.6.3. Νοσήματα της Εγκύου	47
2.6.3.1. Διαβητική Εμβρυοπάθεια	47
2.6.3.2. Νοσήματα της μητέρας – Λοιμώξεις	47
2.6.3.2.1. Ανεμευλογιά	47
2.6.3.2.2. Απλός έρπητας	48
2.6.3.2.3. Σακχαρώδης διαβήτης	48
2.6.4. Ακτινοβολία	49
2.6.5. Χημικές ουσίες & ρυπαντές του περιβάλλοντος	50
2.6.5.1. Ενώσεις βαρέων μετάλλων	50
2.6.5.2 Παραπροϊόντα της χημικής βιομηχανίας	51
Κεφάλαιο 3. Εμβρυολογία και Διάπλαση των οστών	52
3.1. Εισαγωγή- Διάπλαση των οστών	52
3.2. Οστεογένεση των υμενογενών οστών	53
3.3. Οστεογένεση των χονδρογενών οστών	54
3.4. Διάπλαση των αρθρώσεων	57
3.5. Διάπλαση της σπονδυλικής στήλης	59
3.6. Ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης	63
3.7. Διάπλαση των πλευρών	63
3.8. Ανωμαλίες των πλευρών	63
3.9. Διάπλαση του στέρνου	64
3.10 Ανωμαλίες του στέρνου	64
3.11 Διάπλαση του κρανίου	64
3.11.1. Διάπλαση του εγκεφαλικού κρανίου	65
3.11.2. Ανωμαλίες του εγκεφαλικού κρανίου	66
3.11.3. Διάπλαση του σπλαχνικού κρανίου και του προσώπου	67
3.11.4. Ανωμαλίες του σπλαχνικού κρανίου και του προσώπου	68
3.12. Διάπλαση των οστών των άκρων	68
3.12.1 Ανωμαλίες των άκρων	68
Κεφάλαιο 4: Θεωρητική Προσέγγιση του Προγεννητικού Ελέγχου & Εισαγωγή ως προς τη Μεθοδολογία αυτού.	
4.1. Προγεννητικός Έλεγχος	69
4.1.1. Δοκιμασία Διαλογής Πληθυσμού (screening)	69
4.1.2. Προγεννητικός Έλεγχος	70
4.2. Ο Προγεννητικός Έλεγχος ενταγμένος στα ελληνικά πλαίσια	73
4.2.1. Δυνατότητες & Περιορισμοί του Προγεννητικού Ελέγχου	73
4.2.1.1. Προγεννητικός έλεγχος ρουτίνας	73
4.2.1.2. Προγεννητικός έλεγχος επί ενδείξεων	73
4.2.1.3. Τεχνικές επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου	76
4.2.1.4. Νεώτερες μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου	76

4.3. Γενετική συμβουλευτική ενταγμένη στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου	77
4.4. Προγεννητικός έλεγχος & Μέλλον	77
4.5. Εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου- Ενδείξεις	78

Κεφάλαιο 5: Εξετάσεις Προγεννητικού Ελέγχου

5.1. Γενικές εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου	79
5.1.1. Εξετάσεις αίματος: Γενική αίματος, Επίπεδα Σιδήρου & Φεριπτίνης ...	80
5.1.2. Ομάδα αίματος και Rhesus	80
5.1.3. Έλεγχος για Μεσογειακή 7 Δρεπανοκυτταρική Αναιμία	80
5.1.4. Ανοσία σε Ερυθρά	81
5.1.5. Έλεγχος των Ιών της Ηπατίτιδας Β & C, HIV I & II, και Σύφιλης	81
5.1.6. Τοξοπλάσμωση	81
5.1.7. Έλεγχος Σακχάρου	81
5.1.8. Έλεγχος για Αιμολυτικό Στρεπτόκοκκο της ομάδας Β (GBS0	82
5.1.9. Τριπλό- Τετραπλό τεστ με τη συμβολή των ορολογικών δεικτών	82
5.2. Εξετάσεις Εξειδικευμένες του Προγεννητικού Ελέγχου των Οστικών Νοσημάτων – Διαγνωστικές Μέθοδοι	84
5.2.1. Απεικονιστικές	84
5.2.1.1. Ανατομικό Υπερηχογράφημα- Μέθοδοι ελέγχου με τη βοήθεια των υπερήχων και του Doppler	84
5.2.1.2. Doppler υπερηχογραφία	89
5.2.1.3. Μαγνητική Τομογραφία (MRI) Magnetic Resonance Imaging	89
5.2.1.4. Αυχενική Διαφάνεια- Έλεγχος Αυχενικής Διαφάνειας Α' Τριμήνου.	93
5.2.1.5. Πολύδυμη Κύηση	103
5.2.2. Επεμβατικές Τεχνικές	105
5.2.2.1. Εξέταση Χοριακής Λάχνης- Εξέταση Τροφοβλαστικού Ιστού	105
5.2.2.2. Αμνιοπαρακέντηση	111
5.2.2.3. Εμβρυοσκόπηση ή Αμνιοσκόπηση	116
5.2.2.4. Λήψη Εμβρυικού Αίματος (FBS)	118
5.2.2.5. Προυποθέσεις για επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο	121
5.2.2.6. Θρομβοπροφύλαξη πριν τις επεμβατικές διαδικασίες	122
5.2.2.7. Audit & Εκπαίδευση	122
5.2.3. Γενετική και Μοριακή Ανάλυση	122
5.2.3.1. Γενετική Ανάλυση – «Δείκτες Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών»	123
5.2.3.1.1. Διαταραχές των Χρωμοσωμάτων	124
5.2.3.1.2. Ανίχνευση των Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών στο Πρώτο Τρίμηνο της Κύησης	125
5.2.3.1.3. Σύνδρομο Down	125
5.2.3.1.4. Ποια είναι η διαδοχική δοκιμασία διαλογής	126
5.2.3.1.5. Επίδραση της ηλικίας της μητέρας και της ηλικίας κύησης στον κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας	126
5.2.3.1.6. Προγεννητικός έλεγχος μέχρι σήμερα. Τι είναι και τι προσφέρει ο κλασικός καρυότυπος- τι είναι, τι δυνατότητες προσφέρει και τι ανιχνεύει ο προγεννητικός Μοριακός καρυότυπος	126
5.2.3.1.7. Χρωμοσωματικές ανωμαλίες ανιχνεύσιμες με τον Συμβατικό καρυότυπο και ταχεία προγεννητική διάγνωση- Μοριακός καρυότυπος	129
5.2.3.1.8. Διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων	130
5.2.3.1.9. Ερμηνεία των αποτελεσμάτων του συμβατικού καρυότυπου	130
5.2.3.1.10. Μοριακή διάγνωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών	133

5.2.3.1.11 Μοριακός Καρυότυπος	134
5.2.3.1.12 Μεθοδολογία της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών-CGH	137
5.2.3.1.13.Επιπρόσθετες εκφάνσεις του Μοριακού Καρυότυπου	140
5.2.3.2. Νεώτερες Μέθοδοι Προγ.Διάγνωσης. Ταχείες Δοκιμασίες	142
5.2.3.2.1. Χρωμοσωματικές ανωμαλίες μη ανιχνεύσιμες με τον καρυότυπο	143
5.2.3.2.2. FISH- Μοριακή Κυτταρογενετική Ανάλυση	144
5.2.3.2.2.1. Μεθοδολογία της τεχνικής FISH- Φθορίζων υβριδισμός in situ σε μεσοφασικούς πυρήνες	144
5.2.3.2.3. Ταχεία Προγεννητική Διάγνωση – QF-PCR	146
5.2.3.2.3.1. Μεθοδολογία της QF-PCR	146
5.2.3.2.3.2. Άλλα προβλήματα που παρουσιάζει η ανάλυση δεικτών STRs με την τεχνική της QF-PCR	149
5.2.3.2.4. Ποσοτική PCR σε Πραγματικό χρόνο	151
5.2.3.2.4.1. Αρχή της μεθόδου	151
5.2.3.2.5. MLPA: Πολλαπλή ενίσχυση ανιχνευτών εξαρτώμενη από την αντίδραση λιγάσης	157
5.2.3.2.5.1. Μεθοδολογία της MLPA	158
5.2.3.2.6. Q-SNP: Ποσοτική ανάλυση πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου	163
5.2.4. Μη επεμβατική διάγνωση σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου	164
5.2.4.1. Ελεύθερο εμβρυικό DNA στο αίμα της εγκύου.....	164
5.2.4.2. Μη Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος & Εμβρυικό αίμα στην μητρική κυκλοφορία	171
5.2.4.3. Εμπύρνηνα εμβρυικά κύτταρα και ελεύθερο εμβρυικό DNA στη μητρική κυκλοφορία	174
5.2.4.4. ΜΕΠΔ του Συνδρόμου Down με τη μέθοδο MEDIP- q PCR πραγματικού χρόνου	175
5.2.4.5. Κλινική πράξη & ΜΕΠΔ	178
5.3 Προβλήματα ανιχνευτικών εξετάσεων	178
5.4. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση	180
5.4.1. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για HLA ιστοσυμβατότητα	183
5.5. Κλινική γενετική στα πλαίσια της καθημερινής ιατρικής πράξης ..	186
5.6. Ανεπάρκεια και περιορισμοί του προγεννητικού ελέγχου.....	192

Κεφάλαιο 6 : Οστικά – Μυοσκελετικά Σύνδρομα

6.1. Υπερηχογράφημα 1 ^{ου} τριμήνου & Εμβρυικές ανωμαλίες 1 ^{ου} τριμήνου	193
6.1.1. Ακρανία- Εξεγκεφαλία- Ανεγκεφαλία	193
6.1.2. Εγκεφαλοκήλη	195
6.1.3. Σύνδρομο Meckel- Gruber	196
6.1.4. Υδροκέφαλος.....	198
6.1.5. Δυσπλασία Dandy- Walker	198
6.1.6. Υδροανεγκεφαλός.....	198
6.1.7. Ολοπροσεγγέφαλος.....	199
6.1.8. Ινιεγκεφαλία	200
6.1.9 Δισχιδής Ράχη	200
6.1.10 Σκελετικές Ανωμαλίες	202
6.2. Υπερηχογράφημα 2 ^{ου} τριμήνου – Σκελετικό σύστημα	203
6.2.1. Αχονδρογενεσία	203
6.2.2. Αχονδροπλασία	204
6.2.3. Σύνδρομο Αμνιακής Ταινίας	205

6.2.4. Συγγενής Αρθρογρύπωση	206
6.2.5. Δυστροφική Δυσπλασία	207
6.2.6. Καμπτομελική Δυσπλασία.....	208
6.2.7. Συγγενής Ραιβοιπποποδία	208
6.2.8. Ατελής Οστεογένεση	209
6.2.9. Πολυδακτυλία	210
6.2.10. Απλασία Κερκίδας, Υποπλασία Κερκίδας	211
6.2.11. Υποπλασία Μηριαίου	212
6.2.12. Θανατηφόρος Δυσπλασία	212
6.2.13. Σύνδρομο Βραχέων Δακτύλων- Πολυδακτυλίας: Τύπος I (Σύνδρομο Saldino Noonan) & Τύπος III (Naumoff)	213
6.2.14. Σύνδρομο Βραχέων Πλευρών – Πολυδακτυλίας: Τύπος II (Σύνδρομο Majewski)	214
6.3. Διάγνωση συνδρόμων με οστική συμμετοχή κατά την ενδομήτριο ζωή	215
6.3.1. Υπερηχογραφική αξιολόγηση και διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου.....	216
6.3.1.1. Επίπτωση και κλινική εικόνα των σκελετικών ανωμαλιών	216
6.3.1.2. Κατάταξη	217
6.3.1.3. Φυσιολογική απεικόνιση του σκελετού με τη χρήση των υπερήχων.....	217
6.3.1.4. Διαφορική διάγνωση & Διαγνωστική προσέγγιση	218
6.3.1.5. Αλγόριθμος & Προγεννητική Διαγνωστική Προσέγγιση των σκελετικών ανωμαλιών	222
6.3.1.6. BPD: Αμφιβρεγματική διάμετρος & μη σταθερό εύρημα.....	224
6.3.1.7. Αποτελεσματικότητα των απεικονιστικών μεθόδων επί των σκελετικών δυσπλασιών	224
6.3.1.8. Εκτίμηση μετά τον τοκετό.....	225
6.3.2. Γενετική & μοριακή διάγνωση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών ...	225
6.3.2.1. FGFRs & Σχετιζόμενες σκελετικές δυσπλασίες	226
6.3.2.2. Μεθοδολογία της μοριακής διάγνωσης & διάγνωση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών	233
6.3.2.3. Συνολικά, η προγεννητική διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών & γενετική συμβουλευτική	235
6.2. Ανισοζυγίες χρωμοσωματικών περιοχών σχετιζόμενες με σύνδρομα- νοσήματα, που καλύπτει με στοχευμένη διερεύνηση ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος σε αναλυτικό επίπεδο > 200-300 kb.	236
Κεφάλαιο 7: Η Ηθική της Επιστήμης- Βιοηθική. Επιστήμη- Θρησκεία- Φιλοσοφία & Βιοηθικοί προβληματισμοί ως προς την Άμβλωση. Μία Πολυδιάστατη πρακτικά Ηθικοπνευματική Θεώρηση- Προσέγγιση	262
7.1. Η Ηθική της Επιστήμης.....	262
7.2. Προγεννητική διάγνωση & Ηθικά διλήμματα	263
7.3. Ζητήματα Βιοηθικής στον προγεννητικό έλεγχο	264
7.4. Ηθικοπνευματική προσέγγιση της Άμβλωσης/ Έκτρωσης.....	266
7.5. Διαδικασία της Άμβλωσης/ Έκτρωσης	267
7.6. Άμβλωση & Νομική της προσέγγιση	271
7.7. Το Καίριο Ερώτημα: Υπέρ Ή Κατά της Άμβλωσης?	271

7.8. Ρόλος & Επίδραση του Συντρόφου- Πατέρα στην Άμβλωση	274
Συμπεράσματα ή Συζήτηση	276
Βιβλιογραφία.....	279
Παράρτημα	284
Πηγές εικόνων	288

Πίνακας Εικόνων

Εισαγωγή	Εικ.1	Εκσεσημασμένη μορφή Ακρομεγαλίας.
Κεφάλαιο 1	Εικ.2	Αλγόριθμος
Κεφάλαιο 2	Εικ. 3 έως 6	Τερατογόνα- Τερατογέννεση & Συμπτωματολογία.
Κεφάλαιο 2	Εικ. 7 έως 9	Εμβρυογέννεση/ Οργανογέννεση.
Κεφάλαιο 2	Εικ. 10 έως 22	Εγκυμοσύνη & Τοξικοί παράγοντες // Κλινική συμπτωματολογία.
Κεφάλαιο 3	Εικ. 23 έως 34	Εμβρυολογία- Διάπλαση & Ανωμαλίες των οστών.
Κεφάλαιο 4	Εικ. 35	Προγεννητικός έλεγχος/ Bayes Θεώρημα (Έλεγχος πολύ παραγοντικών νοσημάτων).
Κεφάλαιο 5	Εικ.36 έως 42	Εξειδικευμένες Απεικονιστικές τεχνικές Προγεννητικού ελέγχου.
Κεφάλαιο 5	Εικ.43 έως 54	Επεμβατικές τεχνικές προγεννητικού ελέγχου & Κλινικά παραδείγματα/ εφαρμογές.
Κεφάλαιο 5	Εικ.55 έως 63	Γενετική & Μοριακή Ανάλυση & παραδείγματα.
Κεφάλαιο 5	Εικ.64 έως 70	Νεώτερες Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης- Ταχείες Δοκιμασίες & Κλινική εικόνα συμπτωμάτων.
Κεφάλαιο 5	Εικ.71 έως 73	Μη επεμβατική διάγνωση σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου.
Κεφάλαιο 5	Εικ.74 έως 76	Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.
Κεφάλαιο 5	Εικ.77 έως 78	Πρακτικά, η κλινική γενετική.
Κεφάλαιο 6	Εικ.79 έως 89	Οστικά & Μυοσκελετικά Σύνδρομα. Υπερηχογράφημα 1 ^{ου} τριμήνου & Εμβρυικές

		ανωμαλίες 1 ^{ου} τριμήνου
Κεφάλαιο 6	Εικόνα 90 έως 108	Οστικά & Μυοσκελετικά Σύνδρομα // Υπερηχογράφημα 2 ^{ου} τριμήνου- Σκελετικό Σύστημα
Κεφάλαιο 6	Εικ.109 έως 111	Υπερηχογραφική αξιολόγηση & διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου.
Κεφάλαιο 6	Εικ.112 έως 114	Γενετική & Μοριακή διάγνωση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών & κλινική εικόνα αυτών.
Κεφάλαιο 6	Εικ.115 έως 166	Κλινική συμπτωματολογία, ανιχνεύσιμη με τον προγεννητικό μοριακό καρυότυπο, σε αναλυτικό επίπεδο >200-300 kb.
Κεφάλαιο 7	Εικ.167 έως 168	Βιοηθική & ο πολυσύνθετος χαρακτήρας αυτής.
Κεφάλαιο 7	Εικ. 169 έως 171	Άμβλωση/ Έκτρωση & οι προεκτάσεις της.

Σημείωση: Οι αναλυτικές πηγές των εικόνων βρίσκονται σε παράρτημα στο τέλος του πονήματος.

Πίνακας Πινάκων.

Πίνακας	Περιγραφή	Σελίδα
1	Τα συχνότερα γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, η συχνότητα τους και η κληρονομικότητα	96
2	Γενετικά σύνδρομα σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.	101
3	Συχνότητα συνδρόμων μικροελλειμμάτων και κλινικά χαρακτηριστικά.	161
4	Προγεννητικός έλεγχος του συνδρόμου Down.	184
5	Ενδείξεις γενετικής συμβουλευτικής.	188
6	Διεθνή σύμβολα για την καταγραφή του οικογενειακού ιστορικού και παράδειγμα οικογενειακού ιστορικού.	190
7	Διαγνωστικός αλγόριθμος για την υπερηχογραφική προγεννητική διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών.	219
8	Διαφοροδιαγνωστικά υπερηχογραφικά ευρήματα για τις πέντε συχνότερες και επικρατέστερες σκελετικές δυσπλασίες.	222
9	Ταξινόμηση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών ανάλογα με τη μοριακή βλάβη.	225
10	Προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης της γενετικής και μοριακής βάσης των κρανιοσυνοστεώσεων.	233
11	Προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης της μοριακής βάσης των FGFR3-σχετιζόμενων σκελετικών δυσπλασιών.	233
12	Συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις: εμπλεκόμενα γονίδια και κλινική εικόνα.	235

13	Ανισοζυγίες χρωμοσωματικών περιοχών σχετιζόμενες με σύνδρομα, που καλύπτει με στοχευμένη διερεύνηση ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος σε αναλυτικό επίπεδο > 200-300kb.	236- 243
----	---	----------

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία με τίτλο «Διάγνωση Συνδρόμων με Οστική Συμμετοχή κατά την Ενδομήτριο Ζωή» εκπονήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο εργαστήριο της Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού συστήματος «Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Πραγματεύεται ένα θέμα, το οποίο τα τελευταία 25 χρόνια κυρίως με την έμπρακτη εφαρμογή των νέων τεχνικών διαγνωστικών μεθόδων, οριζόμενες ως εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου, συνέβαλε και συμβάλλει δριμύτατα στην πρόγνωση και διάγνωση των συνδρόμων με οστική συμμετοχή κατά την ενδομήτριο ζωή, στοχεύοντας στην εδραίωση μίας υγιούς κύησης, μίας ολότελα συνολικής πορείας ενταγμένης στα πλαίσια μίας ευρύτερης συνεργασίας ιατρών, πολυδιάστατα θεραπειών, και της εγκυμονούσας μητέρας. Στο κείμενο, ακολουθεί μία σύντομη αναφορά ως προς τα βασικά

περιγραφικά στοιχεία της εμβρυολογίας, με στόχο τη μέγιστη δυνατή κατανόηση της σημαντότητας, αιτιολόγησης και εφαρμογής της εκάστοτε διαγνωστικής μεθόδου σε συγκερασμό με τα αντίστοιχα οστικά – μυοσκελετικά σύνδρομα.

Σκοπός μου κατά τη διάρκεια της μελέτης και συγγραφής αυτής της εργασίας ήταν τόσο η ορθή και κατάλληλη προσέγγιση του θέματος όσο και το δυνατόν η πληρέστερη ανάλυση του προς περαιτέρω κατανόηση και εμπέδωση αυτού. Συνεπώς, χρησιμοποίησα πληθώρα εικόνων, συγκεντρωτικών πινάκων και διαγραμματικών αναπαραστάσεων στοχεύοντας στην πιο σαφή και ολοκληρωμένη περιγραφή και εντοπισμό του θέματος μου, ελπίζοντας το περιεχόμενο του να αντανakλά το υπό εξέταση θέμα όσο και να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις που ορίζει το αυτό εκπαιδευτικό σύστημα.

Ευχαριστίες

Η εργασία αυτή συνιστά απόρροια μίας θεωρητικής και εμπειρικής ερευνητικής συλλογικής προσπάθειας, η οποία δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και υλοποιηθεί χωρίς της συνδρομή και συμβολή κάποιων ανθρώπων.

Αρχικά, θέλω να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή αυτής της διπλωματικής εργασίας κ. Λυρίτη Γεώργιο, για τις πολυσήμαντες γνώσεις του, την πολύτιμη - αμέριστη βοήθεια και καθοδήγηση του και την συμπαράσταση πού μου προσέφερε, και για την καταλυτικής σημασίας συμβολή του στην ευρύτερη ακαδημαϊκή μου εκπαίδευση. Επιπρόσθετα, θα ήθελα πολύ να ευχαριστήσω τους καθηγητές που ορίζουν και συμπληρώνουν την τριμελή επιτροπή, την κ. Δοντά Ισμήνη- Νίκη, και τον κ. Τριανταφυλλόπουλο Ιωάννη τόσο για την ανιδιοτελή και απλόχερη βοήθεια τους ως προς την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, όσο και για το γεγονός ότι δέχτηκαν να συμβάλλουν στην περαιτέρω αξιολόγηση της. Ταυτόχρονα, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον κ. Χρονόπουλο Ευστάθιο για την υποστήριξη του, τις πολύτιμες συμβουλές του και την καθοδήγηση του επί του θέματος σε συγκερασμό με τις πολύ εύστοχες και πολυδιάστατες ερωτήσεις-κατευθυντήριες γραμμές που μου παρείχε κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας. Επίσης, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να προσφέρω στον κ. Παπαιωάννου Νικόλαο και στην κ. Δουλγεράκη Άρτεμις για την πολύτιμη εκπαιδευτική τους συμβολή και για την καθοδήγηση επί του θέματος αυτής της εργασίας. Παράλληλα, θα ήθελα πολύ να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον κ.Ζαφείρη Χρήστο για την πολύτιμη βοήθεια του ως προς τη συλλογή στοιχείων και πληροφοριών που αφορά στο θέμα της εργασίας, όσο και για το γεγονός ότι μου εμπιστεύτηκε αυτό το πολυδιάστατο,

ουσιαστικό και αυτοσυμπυκνωμένο επιστημονικό θέμα. Επιπρόσθετα, όλοι όσοι, με τις παρουσιάσεις και διαλέξεις τους συνέβαλαν στην εδραίωση της επιστημονικής μου κατάρτισης και γνώσης, ας συνεχίσουν αυτή την ποιοτική προσέγγιση για περαιτέρω ερευνητικές και επιστημονικές αναζητήσεις στοχεύοντας στην εξέλιξη και περαιτέρω επιμόρφωση όλων των σπουδαστών και επιστημονικών φορέων που πραγματικά το επιθυμούν. Τέλος, ευχαριστίες πολλές θέλω να εκφράσω προς τους ανθρώπους της γραμματείας της ιατρικής σχολής, υπεύθυνοι του προγράμματος κυρίως, που πάντα ήτανε διαθέσιμοι, προσηγείς και ενημερωμένοι προάγοντας ένα άριστο κλίμα αγωγής συνεργασίας και μίας άρτια άριστης επικοινωνίας.

Την εργασία αυτή την αφιερώνω στους καθηγητές μου και στους γονείς μου.

Ευχαριστώ πολύ.

Εισαγωγή

1. Ιστορικές αναφορές – Ιστορική προσέγγιση.

Η εργασία αυτή σχετίζεται με ένα αρκετά πολυσήμαντο και πολυδιάστατο θέμα, αυτό του προγεννητικού ελέγχου και της συναφούς σημασίας του. Οι διαγνωστικές ανιχνευτικές, επεμβατικές και μοριακές μέθοδοι τα τελευταία χρόνια έχουν συμβάλει καθοριστικά στην ποιοτική και ολοκληρωτική δρομολόγηση αυτής της μορφής ελέγχου. Κατά την περιγραφική εξέλιξη του θέματος, αποκαλύπτονται παράπλευρα σημαντικές παράμετροι, όπως είναι η περιγραφή εννοιών της εμβρυογένεσης και τερατογένεσης, πιθανοί τερατογενετικοί παράγοντες, στοιχεία της εμβρυολογίας όπως και τα οστικά-μυοσκελετικά σύνδρομα, σε συνδυασμό με τα κλινικά χαρακτηριστικά τους. Στόχος αυτής της εργασίας είναι να μάς ενσωματώσει τόσο στον μαγικό κλινικό κόσμο του εμβρύου και της εγκυμονούσας μητέρας όσο και στο μοριακό, συμπεριλαμβανομένου και αυτού του πολυδιάστατου ψυχισμού της μητέρας.

Οι δυσπλασίες ή οι συγγενείς ανωμαλίες που παρατηρούνται κατά την εμβρυογένεση έχουν συγκεντρώσει εδώ και αιώνες, ιδιαίτερα επιστημονικό ενδιαφέρον, οι οποίες παλαιότερα συνδυάστηκαν με μύθους και παραδόσεις σε βαθμό που νεογέννητα λαμβάνονταν και θεωρούνταν ως άσχημα σημάδια των καιρών. Ιστορίες για τερατόμορφα νεογνά ήταν ένα συνηθισμένο φαινόμενο εφόσον συνοδευόταν από δεισιδαιμονία, μυστικισμό και έντονα θρησκευτικά- φιλοσοφικά γεγονότα. Κατά τον Μεσαίωνα, οι περιπτώσεις τερατογεννήσεων εκλαμβάνονταν ως απόρροια διασταύρωσης ανθρώπων και μυθικών ζώων ή συνένωσης ανθρώπων με δαίμονες, μάγισσες, και θεούς, κατάσταση που πηγάζει και από τους αρχαίους χρόνους, ενώ έκδηλη και διάχυτη ήταν η αντίληψη από τότε ότι ο έντονος ψυχισμός της γυναίκας καθόριζε όλη την πορεία της εμβρυογένεσης, μία πορεία η οποία προσδιορίζεται και από το ακόλουθο κείμενο του Ιπποκράτη: *“Συμβαίνει ακόμη και τούτο, πολλές φορές τα βρέφη γεννώνται ισχνά και ασθενικά, από γονείς ευτραφείς και ρωμαλέους. Κί’αφού έχουν γεννηθεί πολλά υγιή παιδιά, αν κάτι τέτοιο ήθελε συμβεί είναι φανερό ότι το έμβρυο νόσησε μέσα στη μήτρα. [1]”* ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ **ΠΕΡΙ ΓΟΝΗΣ**.

Αντιστοίχως, ο Πλάτωνας, δύο φορές στην «Πολιτεία» του, αναφέρεται στο θέμα των δύσμορφων παιδιών. Εξετάζοντας το ζήτημα της ιατρικής και της δικαιοσύνης που πρέπει να εφαρμοστούν στην «ιδανική» του κοινωνία, εκφράζει την άποψη πως αυτές προορίζονται να θεραπεύσουν όσους από τους πολίτες είναι «ευφείς τά σώματα καί τάς ψυχάς», ενώ όσους δεν είναι «κατά σώμα τοιούτοι, αποθνήσκουν εάσουσιν» και όσους είναι «κατά τήν ψυχήν κακοφείς καί ανιάτους αυτοί αποκτενούσιν[2]». Συνεπώς, είναι λοιπόν προφανής η διάκριση που κάνει ο φιλόσοφος, δηλαδή με κριτήριο και αρωγό την ευγονία, χωρίζει και ταξινομεί τους πολίτες σε δύο κατηγορίες, σε ευφείς και κακοφείς ανάλογα με την εκ γενετής τους φύση (διάπλαση). Οι κακοφείς στην ψυχή θα ξεχωρίσουν μέσα από το σύστημα εκπαίδευσης και θα τιμωρηθούν ενώ οι κακοφείς στο σώμα θα αφεθούν να πεθάνουν.

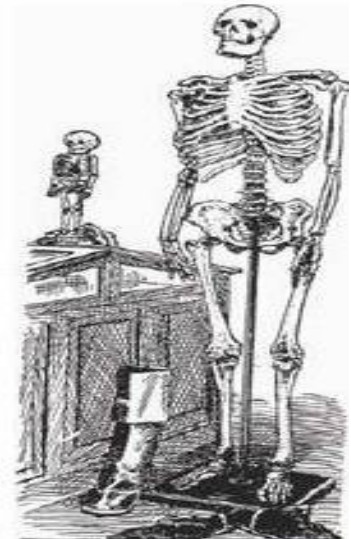
Το δεύτερο χωρίο του Πλάτωνα, είναι περισσότερο κατατοπιστικό και φαίνεται να διευρύνει το ζήτημα, αφήνοντας να εννοηθεί ότι τα νεογέννητα θα πρέπει να παραδίδονται σε άρχοντες οι οποίοι είναι αρμόδιοι να αποφασίζουν για την τύχη των παιδιών αυτών: «Ούκοῦν καί τὰ ἀεὶ γιγνόμενα ἔκγονα παραλαμβάνουσαι αἰ ἐπὶ τούτων ἐφεστηκυῖαι ἀρχαὶ εἴτε ἀνδρῶν εἴτε γυναικῶν εἴτε ἀμφοτέρω». Και τα παιδιά «τῶν ἀγαθῶν, λαβοῦσαι εἰς τὸν σηκὸν οἴσουσιν παρά τινος τροφούς χωρὶς οἰκούσας ἔν τινι μέρει τῆς πόλεως», ενώ αυτά «τῶν χειρόνων, καὶ ἐάν τι τῶν ἐτέρων ἀνάπηρον γίγνηται, ἐν ἀπορρήτῳ τε καὶ ἀδήλω κατακρύψουσιν ὡς πρέπει», προκειμένου να παραμείνει «καθαρόν τὸ γένος τῶν φυλάκων[2]». Κατά τον Πλάτωνα λοιπόν η εφαρμογή αυτών των μέτρων είναι απαραίτητη, διότι έτσι απομακρύνεται και αποκλείεται από τη ζωή της πόλης κάθε υποψήφιος πολίτης ο οποίος από τη γέννησή του παρουσιάζει κάποια «ανωμαλία»- δυσμορφία. Ταυτόχρονα, στόχος είναι η προστασία του συνόλου των πολιτών από κάθε εκ γενετής δύσμορφο πολίτη, η ανατροφή του οποίου θα τάραζε την ομαλή λειτουργία της πόλης.

Ενώ το πρώτο χωρίο αναφέρεται στο θάνατο οποιουδήποτε παιδιού παρουσιάζει κάποια σωματική «ανωμαλία», στο δεύτερο χωρίο γίνεται λόγος για την απομάκρυνσή του και τοποθέτησή του σε τόπο κρυφό και μυστικό, ώστε κανένας να μην μπορεί να το βρει και, πιθανόν, να το αναθρέψει. Η καινοτομία όμως του Πλάτωνα στο ζήτημα αυτό δεν έγκειται στο ότι συμφωνεί με την έκθεση των δύσμορφων παιδιών, αλλά στο ότι θεωρητικοποιεί την ευγονία και τη συνδέει με την έκθεση. Εισάγει στη διαδικασία της έκθεσης μια ειδική επιτροπή, έργο της οποίας είναι η «αξιολόγηση» των νεογέννητων, μεταθέτοντας με αυτόν τον τρόπο την απόφαση για την τύχη του νεογέννητου από την οικογένεια στην κοινότητα. Η παρουσία της επιτροπής ουσιαστικά εγγυάται και εξασφαλίζει ταυτόχρονα την πραγματοποίηση ενός διπλού στόχου: αποτρέπεται η έκθεση των υγιών και η πιθανή επιβίωση των δύσμορφων παιδιών.

Και ο Αριστοτέλης δεν απομακρύνεται και αποκλίνει από την ουσία της άποψης περί ευγονίας και ανάγκης έκθεσης των ανάπηρων παιδιών. Με βάση αυτό, αναλυτικότερα ένα από τα μέτρα που πρέπει να λάβει η πολιτεία, ώστε να περιοριστεί ο υπερπληθυσμός, είναι και η απόθεση των παιδιών που γεννιούνται με σωματικά ελαττώματα και αναπηρίες: «περὶ δὲ ἀποθέσεως καὶ τροφῆς τῶν γιγνομένων ἔστω νόμος μηδὲν πεπηρωμένον τρέφειν[3]».

Αν και για το Σταγειρίτη φιλόσοφο, το μέτρο αυτό εντάσσεται στο πλαίσιο αντιμετώπισης του δημογραφικού προβλήματος και αποσκοπεί στον έλεγχο και τη συγκράτηση της ανεξέλεγκτης αύξησης του πληθυσμού, την οποία θεωρεί ως μια από τις σημαντικότερες αιτίες κοινωνικών συγκρούσεων και αναταραχών, η κατηγορηματική του άποψη για την τύχη των δύσμορφων παιδιών αναδεικνύει την πεποίθησή του για το «ανώφελο» της ύπαρξής τους και την αποδοχή του για ευγονία. Επιπλέον, όλα τα απαραίτητα μέτρα που κατά τον Αριστοτέλη (*Πολιτικά*, 7. 1335a) χρειάζεται να λαμβάνονται για την τεκνοποίηση, αποσκοπούν σ' αυτόν ακριβώς τον στόχο, δηλαδή την ευγονία. [4]

Οι πληροφορίες περί θανάτωσης των νεογέννητων στη Σπάρτη στηρίζονται κυρίως στον Πλούταρχο: «Το παιδί που γεννιόταν δεν είχε δικαίωμα να το αναθρέψει ο πατέρας του, αλλά το παραλάμβανε και το έφερνε σ' ένα μέρος που λεγόταν λέσχη, όπου κάθονταν οι γεροντότεροι της φυλής του, οι οποίοι ύστερα από εξέταση του νεογέννητου, εάν το εύρισκαν καλοκαμωμένο και γερό, του έδιναν την εντολή να το αναθρέψει, παρέχοντάς του έναν από τους 9.000 κλήρους. Εάν όμως ήταν ασθενικό ή δεν είχε καλή σωματική διάπλαση, το έριχναν στους λεγόμενους "Αποθέτες", σε μια βαραθρώδη τοποθεσία κοντά στον Ταΰγετο, επειδή πίστευαν ότι ήταν καλύτερο και για το ίδιο και για την πόλη να μη ζήσει, αν δεν ήταν ευθύς από τη γέννησή του πλασμένο για καλή υγεία και σωματική δύναμη[5]».



Εικόνα 1 Εκσεσημασμένη μορφή Ακρομεγαλίας (Μεγαλακρίας – Γιγαντισμού) του Γερμανού Bernhard Gigli, ύψους 2,49 1/2 μ. Ο Gigli, διάσημος γίγας της εποχής περιστοιχίζεται από τους γονείς του και τα αδέρφια του (Ξυλογραφία του 1770, από το Εθν. Γερμανικό Μουσείο Νυρεμβέργης). Δεξιά: Σκελετός του ονομαστού «Γίγαντα της Ιρλανδίας» («Irisch Giant»), ονόματι Ο' Brien που έπασχε από Ακρομεγαλία (Μεγαλακρία -Γιγαντισμό) [Μουσείο John Hunter, του Βασιλ. Κολλεγίου των χειρουργών, Λονδίνο]. Έχει ύψος 2,54 μ. Ο Ο' Brien πέθανε το 1783 σε ηλικία 22 ετών. Πλάι του είναι ο σκελετός της Σικελής πριγκίπισσας Caroline Crachami. Μετά τη γέννηση της δεν ανεπτύχθη και πέθανε σε ηλικία 9 ετών το 1824.

Εν συνεχεία, ας περάσουμε δραστικά, άμεσα και αποφασιστικά στα τέλη του 19ου αιώνα, όπου άρχισε η ανάπτυξη της Πειραματικής Τερατολογίας εφόσον για πρώτη φορά εκκινούσε η μελέτη της επίδρασης των χημικών ουσιών, τοξινών και φαρμάκων στα διάφορα είδη πτηνών, ερπετών και αμφιβίων.

Το 1929, ανακαλύφθηκε ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυικές ανωμαλίες τόσο σε γυναίκες όσο και σε ζώα, αναδεικνύοντας ότι όχι μόνον οι χημικές ουσίες ευθύνονται για συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά, αλλά και φυσικοί παράγοντες.

Οι συγγενείς δυσπλασίες οφείλονταν το 8% σε ανωμαλίες ενός μόνου γονιδίου, το 6% σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, το 20% στην αλληλεπίδραση γονιδιώματος- περιβάλλοντος, το 9% στη μόλυνση και διαταραχές του περιβάλλοντος, και το 40% με 50% σε αγνώστους, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων παράγοντες. Αυτή η ικανότητα των χημικών και φυσικών παραγόντων να προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες επιβεβαιώθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1960 και κυρίως το 1965 οι εμβρυικές δυσπλασίες χαρακτηρίστηκαν ως συγγενείς (congenital) και (ως) κληρονομήσιμες (heredital).[6]

Ένας αριθμός τερατογόνων σχετίζεται αιτιολογικά με σκελετικές ανωμαλίες των άκρων, χωρίς όμως όλα να προκαλούν, να εξωτερικεύουν και εκδηλώνουν έναν κάποιο ιδιαίτερο φαινότυπο. Η θαλιδομίδη συνιστά το πιο ευρύτατα γνωστό και καθιερωμένο τερατογόνο με ένα πολύ χαρακτηριστικό φαινότυπο.[7]

2. Κεφάλαιο 1

1.1 Διάγνωση

1.1.1 Ορισμός της διάγνωσης.

Ως ιατρική διάγνωση ορίζεται η αναγνώριση της νόσου, απόρροια ιατρικής εξέτασης και πιο συγκεκριμένα καλείται η ιατρική εξακρίβωση μίας επώδυνης και νοσηρής διαδικασίας, διαδικασία η οποία προκαλεί πάθηση ή ενόχληση σε κάποιο άτομο- ακόμη και έμβρυο. Σε κάθε επιστημονικό πεδίο, ή και σε κάθε έκφανση της ζωής μας συνολικά ορίζεται ως μία ολότατα υποκειμενική και συγχρόνως αντικειμενική διαδικασία ανιχνευτικής διελεύκανσης - πορείας ορισμού, ταυτοποίησης και περαιτέρω σταδιακής αιτιολόγησης ενός παθολογικού σχετικά φαινομένου. Πριν από 50 χρόνια, η διάγνωση των παθήσεων ήτανε απόρροια μίας παθολογο ανατομικής προσέγγισης, ενώ σήμερα ως διάγνωση νοείται ο προάγγελος της εκάστοτε νοσολογικής δυσμορφίας. Η διάγνωση συνιστά εν μέρει επιστήμη και εν μέρει τέχνη. Για την επίτευξη της αναγνώρισης της εικόνας μίας νόσου και του ορισμού της διάγνωσης, ο έμπειρος ιατρός βασίζεται όχι μόνον στην ιατρική γνώση αυτή καθεαυτή προς επίτευξη του ιατρικού πορίσματος αλλά και στην διαίσθηση του.[8]

Έχουνε καταγραφεί έξι ορισμοί του «Φυσιολογικού», οι οποίοι είναι οι ακόλουθοι: Σύμφωνα με τον Gaussian, (α) ο ορισμός του φυσιολογικού βασίζεται σε στατιστικές ιδιότητες και παραμέτρους όπως επίσης ισχύει και η αρχή ότι όλες οι μη φυσιολογικές τιμές ή καλύτερα όλες οι παθολογικές τιμές συμβαίνουν και εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα. Σύμφωνα (β) με τον ποσοστιαίο ορισμό, όλες οι φυσιολογικές τιμές εντοπίζονται εντός ενός εύρους, ενώ σύμφωνα με τον πολιτισμικά επιθυμητό ορισμό, η κοινωνία και όχι η ιατρική αποφασίζει και ορίζει τι είναι εν τέλει το φυσιολογικό. (γ) Ως προς τον παράγοντα κινδύνου, φυσιολογικό είναι το αποτέλεσμα που δεν επιφέρει επιπρόσθετο κίνδυνο για μία νόσο, διότι η μεταβολή ενός παράγοντα κινδύνου τροποποιεί τον κίνδυνο, ενώ ο διαγνωστικός ορισμός του φυσιολογικού αναφέρεται στο εύρος των αποτελεσμάτων πέρα από το οποίο η υπό διερεύνηση διαταραχή είναι πολύ πιθανή. Τέλος,(δ) ο θεραπευτικός ορισμός του φυσιολογικού προσδιορίζει και ορίζει το εύρος των τιμών πέρα από το οποίο η θεραπεία κάνει περισσότερο καλό παρά κακό. [9]

1.1.2 Ιατρική Διάγνωση

διάγνωση < αρχ. διάγνωσις < διαγιγνώσκω < διά + γινώσκω.

Origin of diagnosis: New Latin, from Greek διάγνωσις, απορρέει από το ρήμα διαγιγνώσκειν, εμπριέχει δηλαδή το ρήμα distinguish δηλαδή τις έννοιες του διαχωρισμού και της διαφοροποίησης. Λέξη ελληνική, με τροποποιημένη σχετικά ερμηνεία, αυτής στα πλαίσια της *διαφορικής* διάγνωσης, η οποία ορίζεται ως η διάκριση και διαφοροποίηση μεταξύ δύο ή περισσότερων πιθανοτήτων- πιθανολογικών ασθενειών, στα πλαίσια της πιθανότητας (μίας ασθένειας) έναντι άλλων, αντίστοιχων - παρόμοιων ασθενειών. Δηλαδή, ως *διαφορική διάγνωση* ορίζεται η τελική ερμηνεία - απόφαση της παθολογίας-ασθένειας, βασιζόμενη στο παθογνωμικό σημείο- σύμπτωμα. [8]

1.1.3 Ιατρικό Ιστορικό

Η υποκειμενική εξατομικευμένη περιγραφή της πάθησης από τον ίδιο τον ασθενή αποτελεί ίσως το σπουδαιότερο μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας. Το ιστορικό παρέχει ζωτικά στοιχεία- κλειδιά, τα οποία μπορούν να ενισχυθούν από τον ιατρό με ερωτήσεις στα πλαίσια μίας σειράς ερωταποκρίσεων η οποία, όταν η περίπτωση είναι πολύπλοκη και περίπλοκη ή όταν ο ιατρός εξετάζει τον ασθενή για πρώτη φορά, μπορεί δυναμικά να διαρκέσει περίπου 20-30 λεπτά. [10]

Δοκιμασίες - Παραγγελία ειδικών εξετάσεων

Μετά από τη φυσική εξέταση και τη διαμόρφωση μίας προκαταρκτικής διάγνωσης πιλοδοτούμενη ως διάγνωση «εργασίας», ο ιατρός είναι δυνατό να παραγγείλει διάφορες άλλες εξετάσεις. Συνεπώς, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με ποικίλους τρόπους, όπως η βιοψία ιστών, η αναζήτηση μικροοργανισμών με καλλιέργεια ή η χειρουργική επέμβαση, με εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων και ο ιατρός προγραμματίζει εν συνεχεία, την διαγνωστική απεικόνιση των ύποπτων οργάνων με μεθόδους όπως το υπερηχογράφημα, η ακτινογραφία, η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία ή το σπινθηρογράφημα. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων είτε θα επιβεβαιώσουν τη διάγνωση «εργασίας» είτε θα μειώσουν τις άλλες πιθανές διαγνώσεις με στόχο την επιβεβαίωση της διάγνωσης ως σωστής από τον ιατρό. Συνεπώς, ο ιατρός διαμορφώνει συνήθως τουλάχιστον μία προκαταρκτική, προσωρινή διάγνωση πριν αρχίσει οποιαδήποτε θεραπεία, διότι η θεραπεία είναι δυνατόν να συγκαλύψει τα συμπτώματα, δυσχεραίνοντας με αυτό τον τρόπο την ακριβή διάγνωση ακόμη πιο πολύ.

Σε ένα πιο αφηρημένο και απροσδιόριστο επίπεδο, η διάγνωση συνιστά έννοια άρρηκτα δεμένη με την ανάπτυξη και εξέλιξη αλγορίθμων και κατάλληλων τεχνικών και ενδονοητικών μέσων, εργαλεία ικανά να καθορίσουν περιγραφικά το βαθμό και την ένταση οποιουδήποτε συστήματος με τις εκάστοτε αναλογίες, ως μία ποιοτική και ποσοτική μορφή μίας πιο περιεκτικής και ενεργειακά συμπυκνωμένης και κωδικοποιημένης “επικοινωνιακά” γλώσσας. Στα πλαίσια της διαγνωστικής διαδικασίας, οι ιατροί χρησιμοποιούν ως βοηθήματα ηλεκτρονικούς υπολογιστές και αλγορίθμους με στόχο την ανάλυση μεγάλου αριθμού φύλλων παρακολούθησης ασθενών από την οποία έχουν προκύψει ποσοτικές πιθανότητες και σειρές ερωτήσεων που απαρτίζουν το ‘δένδρο’ ή ‘σειρά’ αποφάσεων. Κύριος σκοπός της χρήσης του υπολογιστή είναι να υπενθυμίζει στον ιατρό το πλήρες φάσμα των πιθανών

διαγνώσεων που αντιστοιχούν σε κάθε συγκεκριμένη ομάδα συμπτωμάτων, περιορίζοντας τις πιθανότητες παράλειψης κάποιας ενδεχόμενης διάγνωσης. Παρόλα αυτά, όμως το έργο της ολοκλήρωσης των στοιχείων και της απόφασης για την τελική διάγνωση παραμένει στον ιατρό. Η διάγνωση σχετίζεται με την ανάπτυξη αλγορίθμων και τεχνικών που είναι σε θέση να καθορίσουν εάν η συμπεριφορά ενός συστήματος είναι σωστή, εάν το σύστημα δεν λειτουργεί σωστά, ο αλγόριθμος οφείλει να είναι σε θέση να καθορίσει και να ορίσει με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, ποιό τμήμα του συστήματος υπολείπεται και να ορίσει ποιό δυνητικά είναι το πρόβλημα και η φύση του.[8]

Ως **Αλγόριθμος** ορίζεται μία πεπερασμένη σειρά ενεργειών, αυστηρά καθορισμένων και εκτελέσιμων σε πεπερασμένο χρόνο, ενέργειες που στοχεύουν στην επίλυση ενός προβλήματος. Απλούστερα, ορίζεται ως μία σειρά από εντολές που έχουν αρχή, ποικίλη μέση και τέλος, είναι σαφείς και έχουν ως σκοπό την επίλυση κάποιου προβλήματος. Διαφορετικά, ορίζεται ως ένα διάγραμμα ροής προς την κατεύθυνση λήψης μιας τεκμηριωμένης απόφασης, που δικαιολογείται στην κατευθυντήρια οδηγία, όπου οι ενδιάμεσοι σταθμοί δηλώνονται και υποδηλώνονται με διαφορετικού σχήματος κουτιά που συνδέονται μεταξύ τους με βέλη «προαγωγής». Συνεπώς, η λέξη αλγόριθμος καθιερώθηκε με την έννοια «συστηματική διαδικασία αριθμητικών χειρισμών». Τη σημερινή της σημασία την οφείλει στη γρήγορη ανάπτυξη των υπολογιστών στα μέσα του 20^{ου} αιώνα. Το νόημα είναι πως η κατάτμηση μίας σύνθετης εργασίας σε διακριτά βήματα που εκτελούνται διαδοχικά, είναι ο πιο πρακτικός τρόπος επίλυσης πολλών προβλημάτων.[11]



Εικόνα 2 Αλγόριθμος

1.1.4 Από την αρχαιότητα έως τον 21ο αιώνα.

Η φιλοσοφία, προσέγγιση και κατανόηση των μηχανισμών των διαγνωστικών ανιχνευτικών μεθόδων και τεχνικών παρουσιάζει από την εποχή του Ιπποκράτη και πολύ νωρίτερα μία αδιάλειπτα συνεχή και ενδιαφέρουσα εξελικτική πορεία που συνεχίζει να αναπτύσσεται ραγδαία, να εμπλουτίζεται αποτελεσματικότερα, και διαρκώς να βελτιώνεται με μία ιλλιγιώδη ταχύτητα

τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά, με την εισβολή κυρίως την τελευταία δεκαετία των μοριακών διαγνωστικών μεθόδων.

1. 2 Εισαγωγή Προγεννητικού ελέγχου

Ως προγεννητικό έλεγχο χαρακτηρίζουμε όλες τις ενέργειες ή τις καταστάσεις εκείνες που αναφέρονται στην εγκυμονούσα ή το κυοφορούμενο έμβρυο πριν τον τοκετό. Ο προγεννητικός έλεγχος αφορά το έμβρυο και οι εξετάσεις είναι εξειδικευμένες ώστε να μας αναδείξουν την κατάσταση του εμβρύου.

Ο προγεννητικός έλεγχος περιλαμβάνει την παρακολούθηση του βάρους, των ούρων, της γενικής κατάστασης και της αρτηριακής πίεσης της εγκύου, καθώς και την εξέταση για αυτοαντισώματα Ρέζους και ύπαρξη κολπικών λοιμώξεων. Ακόμη παρακολουθείται η ανάπτυξη της μήτρας, οι καρδιακοί παλμοί και η προβολή του εμβρύου , και επίσης ερευνάται η τυχόν ύπαρξη της εμβρυοπυελικής δυσαναλογίας. Με την προγεννητική παρακολούθηση διερευνώνται και οι λεγόμενες εγκυμοσύνες υψηλού κινδύνου που επιβάλλουν πληρέστερη και στενότερη παρακολούθηση. Παράγοντες κινδύνου για μία εγκυμοσύνη είναι κυρίως η ηλικία της μητέρας, το πόσες εγκυμοσύνες έχουν προηγηθεί, οι συνήθειες ή έξεις (κάπνισμα, αλκοολισμός) και ο τρόπος ζωής της μητέρας (κοινωνικο οικονομικές- βιοτικές συνθήκες). Στις περιπτώσεις αυτές βρίσκουν εφαρμογή οι σύγχρονες τεχνικές παρακολούθησης του εμβρύου μέσα στη μήτρα, όπως οι ορμονικοί προσδιορισμοί, η αμνιοσκοπία, ο ραδιοισοτοπικός έλεγχος της θέσης του πλακούντα, η εξέταση του αμνιακού υγρού κ.α. Τον τελευταίο καιρό, η υπερηχοτομογραφία της μήτρας και του εμβρύου καθίσταται ως εξέταση ρουτίνας που υποκαθιστά προοδευτικά παλαιότερες μεθόδους παρακολούθησης μίας εγκυμοσύνης.

Συνολικά, ως προγεννητική φροντίδα ορίζεται η φροντίδα που παρέχεται τόσο στην εγκυμονούσα όσο και στο έμβρυο σε όλη τη διάρκεια της κύησης ώστε να επιβεβαιωθεί ότι και οι δύο θα φθάσουν υγιείς στον τοκετό. Συνίσταται σε τακτικές εξετάσεις της γυναίκας και του εμβρύου, με τις οποίες αναζητούνται παθήσεις, ελαττώματα ή ενδεχόμενοι κίνδυνοι, και σε παροχή συμβουλών για γενικά ζητήματα της κύησης, όπως είναι η διαίτα και η άσκηση.

Πρώτη επίσκεψη

Η γυναίκα πρέπει να επισκέπτεται το μαιευτήρα της αμέσως μόλις νομίσει και αισθανθεί ότι εγκυμονεί. Σε αυτή τη φάση ο ιατρός καταγράφει το ιστορικό της γυναίκας και της οικογένειας της βηματικά όπως αναφέραμε παραπάνω, και την εξετάζει με σκοπό τόσο την επιβεβαίωση της κύησης όσο και τον έλεγχο της γενικής υγείας της. Το ιστορικό που λαμβάνει είναι τόσο μαιευτικό, ατομικό, όσο και οικογενειακό.

Με δακτυλική εξέταση από τον κόλπο εξακριβώνεται και επιβεβαιώνεται εάν τα αναπαραγωγικά όργανα είναι φυσιολογικά και, άρα, δεν θα υπάρξουν προβλήματα κατά τον τοκετό, και επιβεβαιώνεται η εκτιμώμενη διάρκεια της κύησης, που μετρείται από την πρώτη ημέρα της τελευταίας περιόδου της γυναίκας.

Στα πλαίσια αυτής της επίσκεψης μπορούν να πραγματοποιηθούν οι πρώτες από μία σειρά εξετάσεων που αποσκοπούν στον αποκλεισμό ενδεχομένων διαταραχών της μητέρας ή του εμβρύου. Μερικές από αυτές, όπως το υπερηχογράφημα, με το οποίο επιδιώκεται ο αποκλεισμός της παρουσίας κάποιας αδρής ανωμαλίας, συνήθως απαιτείται να εκτελεστούν μόνο μία φορά, ενώ άλλες, όπως οι εξετάσεις αίματος που αποσκοπούν στην ανίχνευση αναιμίας ή σακχαρώδους διαβήτη, είναι δυνατόν να εκτελούνται περιοδικά σε όλη τη διάρκεια της κύησης.

Επίσης σε αυτή την πρώτη επίσκεψη, ο ιατρός συμβουλεύει την εγκυμονούσα για τη δίαιτα της και για την ανάγκη αποφυγής των οινοπνευματωδών ποτών και του καπνίσματος, διότι το κάπνισμα μπορεί να ανακόψει τη σωματική αύξηση και ανάπτυξη του εμβρύου και το οινόπνευμα να προκαλέσει το αλκοολικό σύνδρομο του εμβρύου, όπως θα αναφέρουμε αναλυτικότερα και παρακάτω.

Αναλυτικότερα, στο μαιευτικό ιστορικό I, ελέγχεται η ΤΕΡ, δηλαδή η τελευταία έμμηνος ρύση, η ημερομηνία σύλληψης, τα χαρακτηριστικά του κύκλου, ο αρχικός καθορισμός της ηλικίας της κύησης, η πιθανή ημερομηνία του τοκετού με άξονα τον κανόνα του Naegle (+7 ημέρες έως 3 μήνες), και οι διαταραχές του κύκλου. Κατά το μαιευτικό ιστορικό II, η κύηση θεωρείται ότι αρχίζει από την τελευταία έμμηνο ρύση, δηλαδή 2 εβδομάδες πριν τη σύλληψη, ενώ η ημερομηνία σύλληψης συνήθως παραμένει άγνωστη. Επιπρόσθετα, η κύηση διαρκεί 280 ημέρες, δηλαδή 40 εβδομάδες από την τελευταία έμμηνο ρύση. Σύμφωνα με το μαιευτικό ιστορικό III, εκτιμάται και υπολογίζεται ο αριθμός των κυήσεων, το ιστορικό των κυήσεων για τη μητέρα, εάν δηλαδή για παράδειγμα παρουσιάζεται υπέρταση και του παιδιού για την ύπαρξη χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Η φυσική εξέταση περιλαμβάνει και τον έλεγχο BMI, ενώ ακολουθείται εργαστηριακός έλεγχος. Το βάρος – ύψος της μητέρας κρίνονται απαραίτητα όπως και η κοιλική εξέταση με την επισκόπηση του τραχήλου και τη λήψη Pap test. Τέλος, το άμεσο κοιλιακό παρασκεύασμα κοιλιακού και τραχηλικού εκκρίμματος (χλαμύδια- ουρεόπλασμα) όπως και ο υπερηχογραφικός έλεγχος κρίνονται ως αναπόσπαστα επιμέρους τμήματα της φυσικής εξέτασης.

Επόμενες επισκέψεις.

Εάν δεν υπάρχουν προβλήματα, η γυναίκα επισκέπτεται τον ιατρό της μέχρι την 28η εβδομάδα κάθε μήνα, μέχρι την 36η εβδομάδα κάθε 15 ημέρες και μέχρι την ημερομηνία του τοκετού (κατά μέσον όρο την 40η εβδομάδα, μετρούμενη από την τελευταία εμμηνορρυσία) κάθε εβδομάδα. Μετά από συστηματικές μελέτες στις ΗΠΑ, έχει καταγραφεί ότι σε 50 εκατομμύρια κυήσεις, ο μέσος όρος επισκέψεων ανά εγκυμοσύνη εκτιμάται σε ποσοστό 12.3 επισκέψεις. Εάν η κύηση ανήκει στην ομάδα των επικίνδυνων- π.χ. εάν η γυναίκα έχει ηλικία άνω των 35 ετών ή πάσχει από υπέρταση ή από σακχαρώδη διαβήτη, ή εάν εμφανιστούν προβλήματα, οι επισκέψεις μπορούν να είναι συχνότερες και, σε μερικές περιπτώσεις, είναι δυνατό να υπάρξει ανάγκη εισαγωγής της γυναίκας σε νοσοκομείο με σκοπό την στενότερη παρακολούθηση της.

Σε κάθε επίσκεψη, καθώς και στη διάρκεια των προγεννητικών εξετάσεων προς επιβεβαίωση της ομαλής ανάπτυξης του εμβρύου, καταγράφεται το βάρος της γυναίκας, προσδιορίζεται η πίεση του αίματος της και υπολογίζεται το μέγεθος της μήτρας.

Μετά την 32η εβδομάδα καταγράφονται τακτικά η θέση του εμβρύου στην κοιλότητα της μήτρας, αν δηλαδή το κεφάλι του βρίσκεται, όπως πρέπει, δηλαδή προς τα κάτω, και ο βαθμός εμπέδωσης (καθόδου) του κεφαλιού στην πύελο της γυναίκας. Επίσης η έγκυος ερωτάται για τις κινήσεις του εμβρύου, όπου οι συχνές και ζωηρές κινήσεις είναι ένδειξη δραστηριότητας και υγείας του εμβρύου.

Η ανεπαρκής προγεννητική φροντίδα επηρεάζεται και καθορίζεται από την ηλικία, σε πολύ μεγάλο βαθμό από την κοινωνική και εθνολογική ομάδα και από την οικονομική κατάσταση, συμπεριλαμβανομένου και της αδυναμίας του «συστήματος». Τέλος, ας αναφερθεί ότι ενυπάρχει ένας δείκτης, ο δείκτης του Kessner, ο οποίος παρουσιάζει τον αριθμό και τα μεσο διαστήματα των επισκέψεων.

Ο προγραμματισμός παρακολούθησης κρίνεται απαραίτητος και είναι άκρως εξατομικευμένος, διότι προσαρμόζεται και οριστικοποιείται ανάλογα με την εκάστοτε κύηση και το βαθμό επικινδυνότητας ,(όπως περιπτώσεις με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, καρδιοπάθεια, άσχημο ιστορικό). Τέλος, ας αναφερθεί ότι στον τακτικό έλεγχο, ελέγχουμε πάντα την καρδιακή λειτουργία του εμβρύου, την ανάπτυξη του (βιομετρία), την ποσότητα του αμνιακού υγρού, τη δραστηριότητα του εμβρύου, και τη θέση και σχήμα προβολής. Επιπλέον, στα πλαίσια του τακτικού ελέγχου, δρομολογείται γυναικολογική εξέταση, δηλαδή εάν υπάρχουν συμπτώματα όπως αιμορραγία και εκκρίσεις, και σε εγκυμοσύνη άνω της 37^{ης} εβδομάδας, ελέγχεται η σύσταση του τραχήλου.

Μαθήματα Προετοιμασίας για τον Τοκετό.

Τόσο στα νοσοκομεία, όσο και στα ιατρεία, σε κοινοτικές αίθουσες και ιδιωτικά, γίνονται μαθήματα προετοιμασίας για τοκετό, με τα οποία επιδιώκεται η παροχή πληροφοριών για όλα τα θέματα που αφορούν την κύηση, τον τοκετό, τις ασκήσεις, τη διατροφή και τη σεξουαλική δραστηριότητα της γυναίκας. Η γυναίκα ενημερώνεται και μαθαίνει τι συμβαίνει στη διάρκεια του τοκετού και τους διάφορους τρόπους αντιμετώπισης των πόνων που τον συνοδεύουν, καθώς και τις αναπνευστικές ασκήσεις που θα τη βοηθήσουν να ανταπεξέλθει στον τοκετό.

Η διάγνωση της κύησης σχετίζεται με ποικίλα σημεία και συμπτώματα, όπως η απουσία εμμήνου ρύσης, η ναυτία, οι έμετοι, η εξάντληση με παρουσία γαστρεντερικών διαταραχών, η διόγκωση και ευαισθησία των μαστών, η συχνουρία, οι δερματικές αλλαγές και οι αντιληπτές εμβρυϊκές κινήσεις κατά την 20^η εβδομάδα. Επίσης, η διάγνωση της κύησης είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη χοριακή γοναδοτροπίνη και το υπερηχογράφημα. Αναλυτικότερα, ο σάκκος καθίσταται ορατός από την 5^η εβδομάδα περίπου (1500 IU h CG – κολπικός υπέρηχος), και η καρδιακή λειτουργία

αναπτύσσεται από την 6^η εβδομάδα. Όταν μία γυναίκα μένει έγκυος, το σώμα παράγει μία ορμόνη, η οποία ονομάζεται η CG (human Chorionic Gonadotropin/ ανθρώπινη χοριονική γοναδοτροπίνη, η έκκριση της οποίας αποδίδεται στην ανάπτυξη του πλακούντα και αρχίζει αμέσως μετά τη σύλληψη, ενώ αυξάνει ραγδαία κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Το τεστ εγκυμοσύνης προσδιορίζει την ανθρώπινη χοριονική γοναδοτροπίνη στα ούρα, περίπου σε ποσότητα 30 IU της ορμόνης. Η Χοριακή Γοναδοτροπίνη παράγεται από την τροφοβλάστη, και αποτρέπει την υποστροφή του ωχρού σωματίου. Εντοπίζεται στο αίμα περίπου 9-10 ημέρες μετά την ωορρηξία, και διπλασιάζεται ανά 2-3 ημέρες. Η μέγιστη τιμή της εντοπίζεται την 10^η-11^η εβδομάδα, όπου μετά παρατηρείται μία πτώση. [8, 12,13,14, 15,16]

1.3 Εγκυμοσύνη

Το χρονικό διάστημα της γενετήσιας εποχής της γυναίκας, που εκκινεί με την γονιμοποίηση του ωαρίου και τερματίζει με τον τοκετό, διαδικασία που τιποδοτείται επίσης ως κύηση ή κυοφορία ορίζεται και ως εγκυμοσύνη. Την περίοδο πριν τη γέννηση του, το μωρό ονομάζεται έμβρυο, και η διάρκεια της φυσιολογικής εγκυμοσύνης είναι περίπου 40 εβδομάδες από την τελευταία έμμηνο ρύση της γυναίκας, και 38 εβδομάδες μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου.

Η εγκυμοσύνη χωρίζεται σε τρία στάδια: το πρώτο τρίμηνο, το οποίο καλύπτει την περίοδο από τη σύλληψη έως τη 12^η εβδομάδα της κύησης, το δεύτερο τρίμηνο, το οποίο καλύπτει την περίοδο από την 13^η έως την 27^η εβδομάδα και το τρίτο τρίμηνο το οποίο εμπεριέχει την χρονική περίοδο από την 28^η εβδομάδα έως τον τοκετό.

Η εγκυμοσύνη θεωρείται μία από τις πιο ευαίσθητες περιόδους στη ζωή μίας γυναίκας, μία διαδικασία αναμφίβολα σημαντική και καθοριστική για τη ζωή τόσο της μητέρας όσο και όλης της οικογένειας, συνοδευόμενη από πολλά, πολυδιάστατα, πολυσήμαντα και έντονα συναισθήματα. Ας αναφέρουμε ότι το χρονικό διάστημα που η γυναίκα κυοφορεί, ο οργανισμός της υφίσταται πολλές αλλαγές με εκπληκτικά υψηλή ταχύτητα, γι' αυτό και οι ανάγκες για φροντίδα είναι αυξημένες. Για κάθε γυναίκα, οι εννέα αυτοί μήνες της εγκυμοσύνης είναι αδιαμφισβήτητα μοναδικοί. Η κύηση και κατ'επέκταση ο τοκετός, ακόμη και αν γίνονται για δεύτερη ή τρίτη φορά για μία γυναίκα, συνιστούν μοναδικά καταλυτικές εμπειρίες. Η διάρκεια της κύησης είναι εννέα μήνες κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ενώ ας αναφερθεί ότι κατά την διάρκεια της κύησης παρατηρούνται πολλές αλλαγές τόσο στο σώμα της γυναίκας, όσο και ως προς το ψυχολογικό κομμάτι.

Σε όλη τη διάρκεια της, υπεύθυνη για τη σίτιση του εμβρύου είναι η γυναίκα που κυοφορεί το έμβρυο και αυτό γίνεται τόσο μέσω των τροφικών επιλογών που κάνει η ίδια αλλά και των διάφορων αλλαγών του σώματος της που λαμβάνουν χώρα ώστε να προσαρμοστεί στη νέα αυτή κατάσταση-πραγματικότητα. Επίσης, στην αρχή της ζωής του νέου οργανισμού με σκοπό την παροχή της μοναδικής πηγής θρεπτικών συστατικών, που παρέχονται μέσω του μητρικού γάλακτος, υπεύθυνη είναι πάλι η γυναίκα και πλέον μητέρα.

Η σωστή, καλή και ισορροπημένη διατροφή είναι αρκετά σημαντική τόσο πριν, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης όσο και μετά τον τοκετό διότι συμβάλλει στην καλή υγεία της μητέρας, τη σωστή ανάπτυξη του εμβρύου και τη γέννηση ενός υγιούς παιδιού. Η ισορροπημένη και πλήρης διατροφή πριν τη σύλληψη είναι σημαντική και πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον ένα τρίμηνο πριν έτσι ώστε να εξασφαλιστούν οι απαραίτητες θρεπτικές ουσίες που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εμβρύου σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Η διατροφική συμβουλευτική δεν θα πρέπει να αφορά μόνον τις γυναίκες που είναι διαβητικές ή τις γυναίκες που έχουν αναιμία και παρουσιάζουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την εγκυμοσύνη αλλά όλες τις μελλοντικές μητέρες, προκειμένου να συμπεριλάβουν ουσίες στο διαιτολόγιό τους που είναι ιδιαίτερα σημαντικές και απαιτούνται για την σωστή ανάπτυξη του εμβρύου και την καλή υγεία της μητέρας.

Όσο προχωρά η εγκυμοσύνη, οι απαιτήσεις της εγκύου σε θερμίδες βαθμιαία τροποποιούνται. Οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και τα λίπη είναι τα βασικά θρεπτικά συστατικά που παρέχουν ενέργεια, απαραίτητη για την ανάπτυξη του εμβρύου, το σχηματισμό και την ανάπτυξη του πλακούντα, την αύξηση των μαστών καθώς και άλλων βασικών βιολογικών αναγκών της μητέρας. Επιπλέον, θρεπτικά συστατικά που παίζουν και αυτά εξίσου σημαντικό ρόλο κατά την κύηση και είναι απαραίτητα και καταλυτικής σημασίας είναι τα μέταλλα, τα ιχνοστοιχεία και οι βιταμίνες. Η πρόσληψη των άνω θρεπτικών συστατικών πρέπει να είναι επαρκής ώστε να αποφευχθούν προβλήματα όπως ο πρόωρος τοκετός, τα λιποβαρή νεογνά ή νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, εμφάνιση αναιμίας αλλά και για να επιτευχθεί η συνιστώμενη αύξηση βάρους. Η προτεινόμενη πρόσληψη βάρους της εγκύου κατά την κύηση εξαρτάται από το δείκτη μάζας σώματος της γυναίκας κατά την έναρξη της κύησης.

Η κακή διατροφή τόσο πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί δυνητικά να συνεπάγεται και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης, σιδηροπενικής αναιμίας ή μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Αυτές οι επιπλοκές μετατρέπουν την εγκυμοσύνη σε υψηλού κινδύνου και διπλασιάζουν τις πιθανότητες εμφάνισης επιπρόσθετων επιπλοκών όπως η υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία, μακροσωμία-μικροσωμία εμβρύου, προεκλαμψία, και συγγενείς διαμαρτίες του νευρικού σωλήνα. Οι μαίες οφείλουν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης των επιπλοκών αυτών πριν από την κύηση και να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν την ύπαρξη τους κατά τη διάρκεια της.

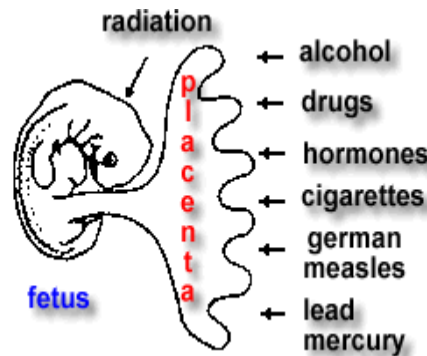
Συνεπώς, ο ρόλος της διατροφής συμβάλλει καθοριστικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται άμεσα με τις διατροφικές συνήθειες των γυναικών με στόχο την επίτευξη μίας φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Όλα αυτά μπορεί να επιτευχθούν με σωστή προετοιμασία από τη μαία και τον/την γυναικολόγο, οι οποίοι θα κατευθύνουν κατάλληλα τη γυναίκα, έτσι ώστε να έχει όσο το δυνατόν καλύτερα αποτελέσματα. Η παρεχόμενη φροντίδα οφείλει να είναι ολιστική και εξατομικευμένη με γνώμονα τη μοναδικότητα, τη διαφορετικότητα των αξιών και προτιμήσεων των γυναικών. Οι ειδικοί (μαίες και γυναικολόγοι) με την εξειδίκευσή τους, την

ανάλογα αντίστοιχη εμπειρία και την άρτια εκπαίδευση αναγνωρίζουν και αντιμετωπίζουν όλες τις επείγουσες καταστάσεις που μπορεί να παρουσιαστούν καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του τοκετού.

1.3.1. Εγκυμοσύνη- Φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης επέρχονται αλλαγές σχεδόν σε όλα τα συστήματα του οργανισμού της γυναίκας, αλλά ιδιαίτερα στο γεννητικό, με κύριο σκοπό την προσαρμογή της εγκύου στις απαιτήσεις της νέας αυτής κατάστασης-πραγματικότητας, έτσι ώστε να δημιουργηθεί ένα ιδανικό περιβάλλον που θα συμβάλλει στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Ουσιαστική είναι η συμβολή των αλλαγών αυτών στην προετοιμασία του οργανισμού της εγκύου για τον τοκετό και τη λοχεία. Όλα τα συστήματα της εγκύου πλέον συνεργάζονται και εργάζονται για τη μητέρα-εγκυμονούσα και το έμβρυο.

Με την προσθήκη-δημιουργία του πλακούντα μεταβάλλεται η ορμονική κατάσταση του σώματος της γυναίκας και επηρεάζονται όλα τα άλλα συστήματα, τα οποία παρουσιάζουν τόσο ανατομικές όσο και φυσιολογικές αλλαγές. Οι αλλαγές αυτές αποσκοπούν στη διατήρηση και ευόδωση της κύησης, αλλαγές λειτουργικές, ανατομικές, βιοχημικές, συστηματικές ή τοπικές και φυσικά οι περισσότερες εάν όχι όλες αναστρέψιμες. Ο οργανισμός της γυναίκας κατά την λοχεία επανέρχεται κατά το πλείστον στην προηγούμενη αρχική φάση-κατάσταση.[17, 18, 19]



Κεφάλαιο 2

Εικόνα 3 Τερατογόνα

Τερατογόνα- Τερατογέννεση

2.1 Εμβρυική ανάπτυξη και τερατογόνα.

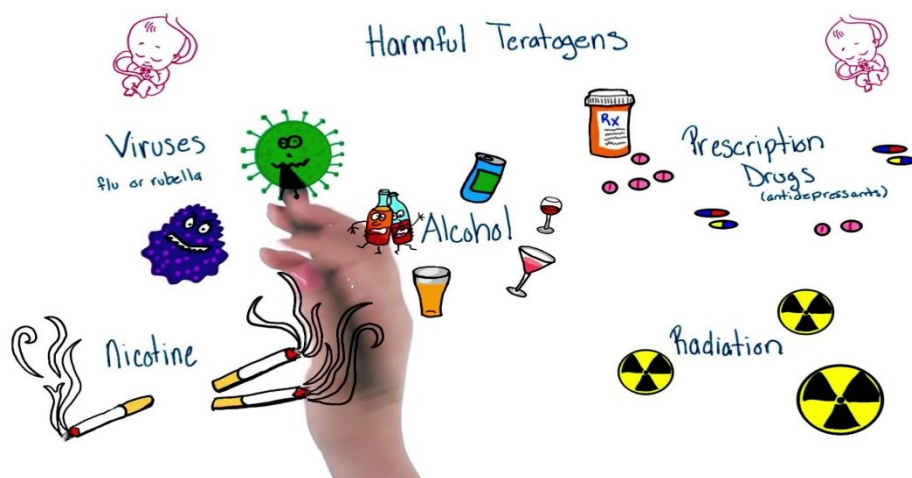
Όπως ήδη έχει αναφερθεί, τον 19^ο αιώνα, άρχισε να αναπτύσσεται ο τομέας της πειραματικής τερατολογίας, με επιδράσεις χημικών ουσιών- τοξινών σε πτηνά και αμφίβια. Το 1929, παρουσιάζεται μία συσχέτιση της εγκυμοσύνης

υπό την επίδραση της ακτινοβολίας, όπου παρουσιάστηκαν αλλοιώσεις στο ΚΝΣ και στο μυϊκό σύστημα, τόσο σε εγκυμονούσες γυναίκες όσο και σε πειραματόζωα, γεγονός που οδήγησε στην ανακάλυψη ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία δυνητικά άγει σε εμβρυικές ανωμαλίες τόσο σε γυναίκες όσο και σε ζώα, πιστοποιώντας ότι όχι μόνον οι χημικές ουσίες ευθύνονται για συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά, αλλά και ποικίλοι φυσικοί παράγοντες. [20]

Αναλυτικότερα, η ιονίζουσα ακτινοβολία θεωρείται ως ακτινοβολία υψηλής ενέργειας, η οποία προκαλεί ιονισμό, φορτίζοντας την ύλη δηλαδή με εκδίωξη ηλεκτρονίων από τα άτομα δημιουργώντας ιόντα, καθώς και σπάζοντας δεσμούς χημικών ενώσεων. Θεωρείται επικίνδυνη για τους ζωντανούς οργανισμούς καθώς μπορεί να προκαλέσει δυνητικά καρκίνο και όχι μόνον, αλλοιώνοντας μόρια του DNA. Η πιο διεισδυτική ιονίζουσα ακτινοβολία είναι η ηλεκτρομαγνητική και η ακτινοβολία νετρονίων, τα οποία έχουν ουδέτερο φορτίο και δεν αντιδρούν ηλεκτρικά – ηλεκτροχημικά με τα άτομα της ύλης. Η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι ποικιλόμορφη και διαχωρίζεται στις εξής κατηγορίες, οι οποίες είναι η υπεριώδης ακτινοβολία, οι ακτίνες Χ, οι ακτίνες γ, η ακτινοβολία άλφα, η ακτινοβολία βήτα, και η ακτινοβολία νετρονίων με υψηλές ταχύτητες. Πιο συνοπτικά, ως ιονίζουσες θεωρούνται οι ακτινοβολίες που μεταφέρουν ενέργεια ικανή να εισχωρήσει και διεισδύσει στην ύλη, προκαλώντας ιοντισμό των ατόμων, διασπώντας βίαια χημικούς δεσμούς και προκαλώντας συνεπώς βιολογικές βλάβες στον ανθρώπινο οργανισμό..

Ως ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου ορίζεται η βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, λόγω εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορτισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου.[21]

Το 1941, ο Gregg συνέδεσε τις εγκυμονούσες μητέρες με «ερυθρά», και τη γέννηση παιδιών με κώφωση-τύφλωση ή και τον πιθανό θάνατο των παιδιών, ενώ το 1950-1960 παρουσιάστηκε η περίπτωση της θαλιδομίδης, όπου γεννήθηκαν 7000-10000 παιδιά με φωκομέλεια, όπως θα αναφερθεί ενδελεχώς στη συνέχεια.



Εικόνα 4 Πιθανά Τερατογόνα

2.2 Εισαγωγή Τερατογόνων- Ανάπτυξη της τοξικολογίας των τερατογόνων- Ορισμός τερατογένεσης.

Ένας αριθμός τερατογόνων σχετίζεται αιτιολογικά με σκελετικές ανωμαλίες των άκρων, χωρίς όμως να προκαλούν, εξωτερικεύουν και εκδηλώνουν όλα έναν κάποιο ιδιαίτερο φαινότυπο. Η θαλιδομίδη συνιστά το πιο ευρύτατα γνωστό και καθιερωμένο τερατογόνο με ένα πολύ χαρακτηριστικό φαινότυπο.

Ως Τερατογένεση ορίζεται η απόκλιση από τη φυσιολογική διάπλαση του εμβρύου, σωματικά και πνευματικά, λόγω επίδρασης ποικίλων παραγόντων επί της εμβρυογένεσης, οριζόμενη ως μία πολύπλοκη, πολυσταδιακή, ενορρηστρωμένη, και προγραμματισμένη διαδικασία.

Ως Τερατογόνα ορίζονται οι τοξικές ουσίες που προκαλούν και αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης δομικών, μορφολογικών και λειτουργικών ανωμαλιών στους απογόνους μετά από χορήγηση είτε στους γονείς πριν, ή αμέσως μετά τη σύλληψη στις μητέρες, κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης ή απευθείας επί των αναπτυσσόμενων οργανισμών.

2.2.1 Κριτήρια καθορισμού των τερατογόνων.

Γενικά για να οριστεί μία τοξική ουσία ως εμβρυοτοξική οφείλει να προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη σύλληψη και ανάπτυξη του εμβρύου χωρίς να προκαλεί ιδιαίτερη τοξικότητα επί της μητέρας.

Κριτήρια Καθορισμού Τερατογόνων.

Ουσίες οριζόμενες ως τερατογόνα, πρέπει να προκαλούν και να αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης δομικών, μορφολογικών, και λειτουργικών ανωμαλιών στους απογόνους, ύστερα από χορήγηση (α) σε οποιονδήποτε από τους δύο γονείς πριν τη σύλληψη, (β) στη μητέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, (γ) στο αναπτυσσόμενο έμβryo. Το τερατογόνο δεν πρέπει να προκαλεί ιδιαίτερη τοξικότητα επί της μητέρας. Επιπλέον, πρέπει να υπάρχει (δ) αποδεδειγμένα χρήση του παράγοντα κατά την κρίσιμη περίοδο της εγκυμοσύνης, (ε) να υπάρχουν αξιόπιστες επιδημιολογικές μελέτες- δημοσιεύσεις, οι οποίες να τεκμηριώνουν το τερατογενετικό δυναμικό, (στ) να υπάρχουν δημοσιεύσεις που περιγράφουν με σαφήνεια ώστε να εκτιμηθούν, (ζ) να προκαλεί τερατογένεση σε πειραματόζωα- αν και αυτό δεν είναι πάντα αναμενόμενο λόγω των διαφορών μεταξύ ανθρώπου και ζώων και (η) να αιτιολογείται η τερατογόνος δράση μέσω αποδεδειγμένου βιολογικού μηχανισμού. Επιπρόσθετα και επιγραμματικά, ο βαθμός και η έκταση της εμβρυοτοξικότητας εξαρτάται από το αναπτυξιακό στάδιο και την αντίστοιχη έκθεση του εμβρύου, τη δοσολογία, τον χρόνο έκθεσης, την τοξικοκινητική, και το μηχανισμό δράσης του. [6, 20]

2.2.1.1 Θαλιδομίδη

Η χρήση της θαλιδομίδης ως υπνωτικού και αντιεμετικού φαρμάκου χορηγήθηκε σε εγκυμονούσες στα τέλη της δεκαετίας του '50 και οδήγησε σε περισσότερες από 7.000 παγκοσμίως περιπτώσεις νεογνών με φωκομέλεια (δηλαδή μη ανάπτυξη των άκρων) και άλλες συγγενείς δυσπλασίες (τερατομορφία) δρομολογώντας και σηματοδοτώντας με αυτό τον τρόπο την ανάπτυξη της Τοξικολογίας των τερατογόνων, δηλαδή την εμφάνιση εκείνων των παραγόντων που οδηγούν τόσο σε γενετικές ανωμαλίες όσο και σε φαινοτυπικές αλλαγές- τροποποιήσεις τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα.

Η θαλιδομίδη συνιστά μία φθαλίμιδο- γλουταριμίδη με κυριότερη φαρμακολογική δράση την καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η πρωταρχική και ευρύτατη χρήση της θαλιδομίδης από τις εγκυμονούσες αποδίδονταν στο γεγονός ότι θεωρούνταν ένα αποτελεσματικό ηρεμιστικό και αντιεμετικό, αλλά το 1956 παρατηρήθηκαν οι πρώτες μεμονωμένες αναφορές ως προς τερατογένεση και το 1961 το φάρμακο αποσύρθηκε από την Ευρωπαϊκή αγορά λόγω της γέννησης χιλιάδων παιδιών με ειδική εμβρυοπάθεια. Περισσότερο επλήγησαν η Δυτική Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Ιαπωνία, ενώ ο συνολικός αριθμός των θυμάτων από τη θαλιδομίδη διεθνώς υπολογίζεται και ανέρχεται στα 12.000, εκ των οποίων μόνον οι 17 εντοπίστηκαν στις ΗΠΑ.

Εν συνεχεία, το φάρμακο από το 1998 επανεισάγεται, και επιτρέπεται η χορήγηση της θαλιδομίδης από τον FDA στις ΗΠΑ λόγω των ανοσοκατασταλτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων προς αντιμετώπιση σοβαρών νοσημάτων, όπως το οζώδες ερύθημα της λέπρας, η λοίμωξη από HIV, ο μεσογειακός πυρετός, και το πολλαπλούν μυέλωμα.

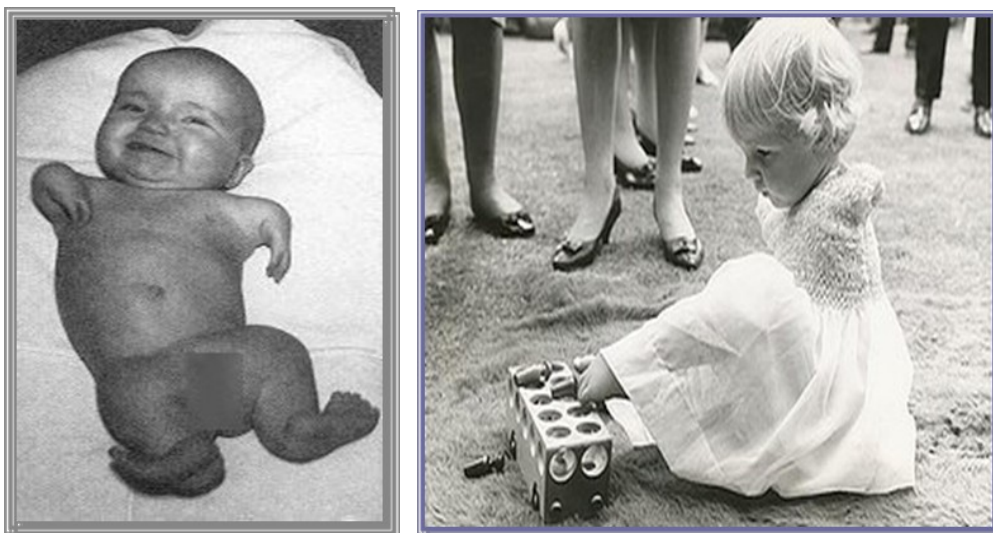
Οι μελέτες είναι αρκετές, που μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση παιδιών που εκτέθηκαν προγεννητικά σε θαλιδομίδη και επέζησαν (θνησιμότητα 40-50%) καταγράφουν το ευρύ φάσμα των νευρολογικών και σκελετικών ανωμαλιών.

Η τοξικότητα της θαλιδομίδης καθορίζεται από την εξειδίκευση του είδους, την εξειδίκευση του στελέχους και την εξειδίκευση του ιστού. Επιπρόσθετα, παρατηρούνται διαφορές ως προς το μεταβολισμό της μητέρας, διαφορές ως προς τη φάση κατανομής της μητέρας και διαφορές ως προς τη διαπλακουντιακή «διάβαση».

Εκτός από τις καρδιοπάθειες (τετραλογία Fallot), τις ανωμαλίες νεφρών (αγενεσία νεφρού) και γεννητικού συστήματος, την ατρησία πεπτικού, την δυσλειτουργία κρανιακών συζυγιών (παράλυση προσωπικού και οφθαλμοκινητικών νεύρων) και τις ανωμαλίες από τα δόντια, τα μάτια, το λάρυγγα, τους πνεύμονες και τα αυτιά (ανωτία, μικρωτία, κώφωση), μία από τις κύριες και χαρακτηριστικές φαινοτυπικές επιπτώσεις της θαλιδομίδης είναι η φωκομέλεια, η οποία αν και εκλαμβάνεται ως σκελετική ανωμαλία δεν είναι και η μοναδική.

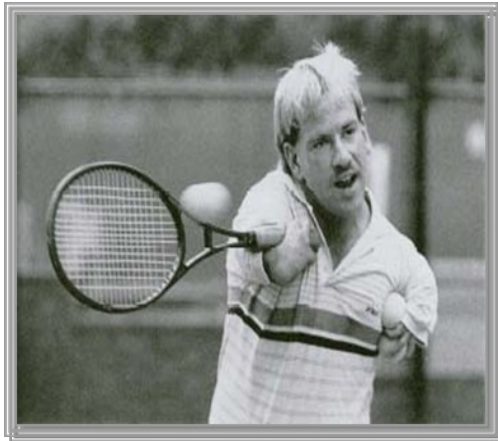
Ως Φωκομέλεια ορίζεται μία εξαιρετικά σπάνια συγγενής διαταραχή που αφορά και χαρακτηρίζεται από δυσπλασία των άκρων (δυσμελία). Συνιστά σύνθεση των λέξεων φώκια και μέλος. Πρώτος εισήγαγε αυτήν την έννοια ο Γάλλος φυσιοδίφης Ετιέν Ζοφρουά ντε Σεν Ιλέρ, το 1836. Παρότι πολλοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν φωκομέλεια, οι κυριότεροι και πιο σημαντικοί λόγοι θεωρούνται αυτό το φάρμακο και η κληρονομικότητα. Η εμφάνιση αυτής της δυσμορφίας έχει ως επιμέρους αποτέλεσμα την εμφάνιση ποικίλων ανωμαλιών στο πρόσωπο, στα άκρα, στα αυτιά, στη μύτη και στην ελλιπή ανάπτυξη πολλών ακόμα μελών. Αν και μπορούν να πραγματοποιηθούν χειρουργικές επεμβάσεις στον ασθενή με στόχο τη διόρθωση των ανωμαλιών, τα αποτελέσματα είναι περιορισμένα λόγω της απουσίας νεύρων, οστών και άλλων δομών απαραίτητα για την αναδημιουργία των μελών. Πιο συχνά αφορούν τον αντίχειρα, δηλαδή παρουσιάζεται μία απλασία ή υποπλασία και τρι- φαλαγγικός αντίχειρας σε συνδυασμό με βράχυνση της κερκίδας και απλασία ή υποπλασία του δείκτη. Λιγότερο συχνή είναι η υποπλασία ή η δυσπλασία της ωλένης που συνδυάζεται με απουσία ή υποπλασία του τρίτου, τετάρτου και πέμπτου δακτύλου και σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα. Σπανιότερα παρατηρείται βράχυνση του βραχιονίου που συχνά συνενώνεται με την ωλένη.

Πιο χαρακτηριστικά, η θαλιδομίδη προκαλεί και παρουσιάζει συμμετρική δυσμελία, δηλαδή σκελετικές ανωμαλίες αμφοτερόπλευρες, όπως είτε πολυδακτυλία, είτε υποπλασία στην προαξονική περιοχή και των δύο χεριών.



Εικόνα 5 Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης I.

Ένα ποσοστό 10-25% των παιδιών παρουσιάζουν ανωμαλίες μόνο στα μακρά οστά των κάτω άκρων (μηριαίο, κνήμη), ενώ η πολυδακτυλία (κυρίως του πρώτου δακτύλου) των ποδιών είναι συχνότερη συγκριτικά με την προαξονική πολυδακτυλία στα χέρια.



Εικόνα 6(α) (β) Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης II.

Η εμβρυική περίοδος ευαισθησίας στη θαλιδομίδη είναι μεταξύ της 21^{ης} και της 50^{ης} ημέρας μετά την ΤΕΡ, καθώς το 50% των θυμάτων είχαν υποβληθεί σε έκθεση σε αυτό το χρονικό διάστημα, με τη μέγιστη ευαισθησία το διάστημα της 34^{ης} έως 40^{ης} ημέρας μετά την ΤΕΡ (100% τερατογένεση). Ανάλογα με το στάδιο της κύησης, στο οποίο εκτέθηκε το έμβρυο προσβάλλονται τα όργανα που τυχάνει να διαφοροποιούνται.

Ένας από τους μηχανισμούς πρόκλησης συγγενών ανωμαλιών από τη θαλιδομίδη είναι η παρεμβολή της ένωσης στην ομαλή αγγειογένεση μέσω της αναστολής της μεταγραφής του DNA, χωρίς όμως την πλήρη διευκρίνιση του μηχανισμού της ως προς επιλεκτικά τμήματα του σκελετού. Ακολούθησαν μελέτες σε δύο είδη θηλαστικών πειραματο ζώων, σε κουνέλια και αρουραίους γνωρίζοντας ότι η θαλιδομίδη προκαλεί κάποια σχετική εμβρυοπάθεια, με στόχο να διερευνηθούν οι τυχόν γενετικές τους διαφορές. Η θαλιδομίδη προκαλεί οξειδωτικό στρες στα αρχέγονα κύτταρα των εκβολών των άκρων εκλεκτικά, αλλά μόνον στα ευαίσθητα είδη, δηλαδή στα κουνέλια, έναντι των πιο ανθεκτικών που είναι οι αρουραίοι. Στα κουνέλια, το οξειδωτικό στρες προκαλεί μείωση της γλουταθειόνης του πυρήνα, έχοντας ως απόρροια την απορρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα ή τις αλληλεπιδράσεις του DNA και την πρόκληση ανωμαλιών ως προς την αύξηση και ανάπτυξη των άκρων. [6, 7, 20]

2.2.2 Τερατογένεση

2.2.2.1 Τερατογένεση στο έμβρυο

Εκτός από τους γενετικούς κληρονομήσιμους παράγοντες που καθορίζουν και επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου, σοβαρή επίδραση ασκεί το περιβάλλον της μητέρας λόγω της συνεχούς ροής του αίματος και της μεταφοράς ουσιών από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα, δηλαδή λόγω της αλλαγής της μητρικής φυσιολογίας κατά την εγκυμοσύνη. Συνεπώς, χημικές ουσίες, φάρμακα, τοξίνες, ιοί, εξαρτησιογόνα και ξενοβιοτικά μπορούν ευκολότατα και αμεσότατα να επηρεάσουν την εμβρυϊκή ανάπτυξη, λόγω της αλλαγής της απορρόφησης- κατανομής των φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη, όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια. Συνεπώς, τόσο η ασυνείδητη, και ανεπιθύμητη χρήση ουσιών όσο και η συνειδητή, επιθυμητή χρήση ουσιών από την εγκυμονούσα μητέρα φέρει δυνητικά τον κίνδυνο ανάπτυξης συγγενών ανωμαλιών. Εκτός όμως από την τερατογένεση, συχνά οι τοξικές ουσίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο που ορίζεται ως αυτόματη αποβολή του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη.

2.3 Εγκυμοσύνη και εμβρυογένεση - Δυσπλασίες (συγγενείς ανωμαλίες).

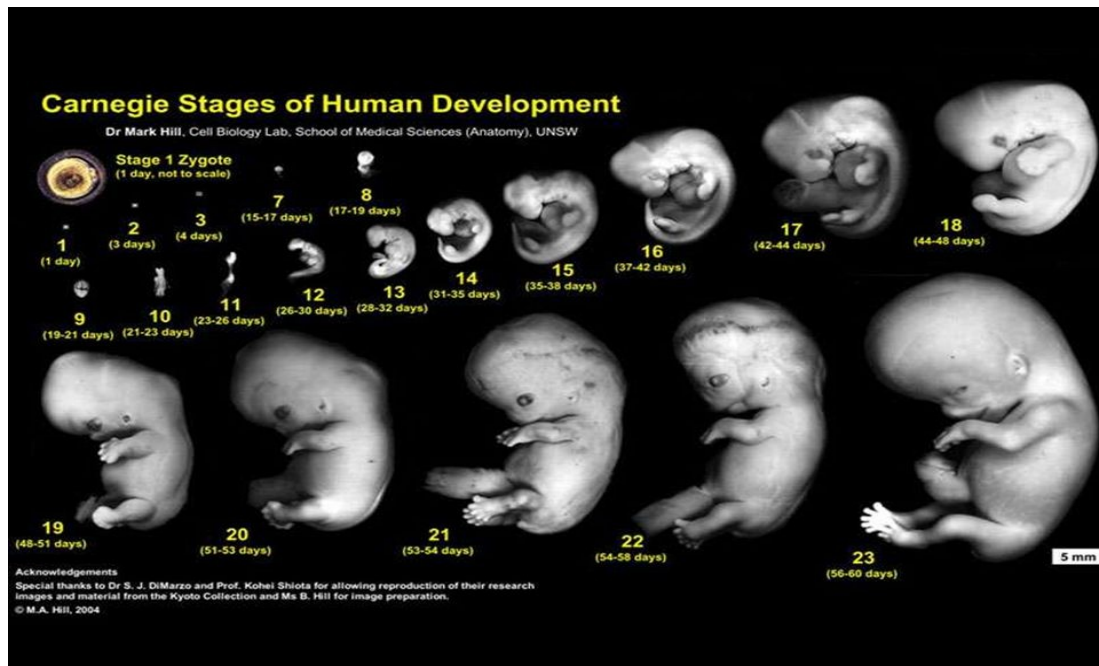
Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσιάζονται φυσιολογικές αλλαγές της μητέρας ως προς τη φαρμακοκινητική και τοξικοκινητική, όπως αύξηση βάρους, αύξηση του όγκου των εξωκυττάρων υγρών και πλάσματος, σταδιακή εναπόθεση λίπους, διαμόρφωση διαφορετικού ορμονικού κλίματος, ανάπτυξη πλακούντα μητρικής συνεργασίας και μεταφοράς αίματος και θρεπτικών ουσιών στο έμβρυο, αλλαγή σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες, αύξηση του όγκου του πλάσματος (30 με 50%), αύξηση του φαινομένου όγκου κατανομής, αύξηση του ΚΛΟΑ, και του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ενώ παρουσιάζεται μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μητρικό αίμα, παρουσιάζοντας συνεπώς μία αύξηση ως προς την απαιτούμενη δόση, και δημιουργώντας μία σχετική απορία ως προς την δυνητική τοξικότητα του φαρμάκου.

Η περίοδος της εμβρυογένεσης και εμβρυϊκής ανάπτυξης χαρακτηρίζεται από γρήγορο πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κυττάρων του ζυγωτού, που με την πάροδο των εβδομάδων οδηγούν στην οργανογένεση, στην ιστογένεση, και στην πλήρη ανάπτυξη του εμβρύου (ωρίμανση) που λαμβάνει χώρα τις τελευταίες εβδομάδες. Όλα τα στάδια ανάπτυξης συμβαίνουν διαδοχικά και προγραμματισμένα έτσι ώστε κάθε στάδιο στην εμβρυογένεση να εξαρτάται από τα προηγούμενα.

2.3.1 Στάδια εμβρυογένεσης- εμβρυϊκής ανάπτυξης και οι κυριότερες αναπτυξιακές διεργασίες που τα χαρακτηρίζουν.

Η εμβρυογένεση και η εμβρυϊκή ανάπτυξη συνιστούν διαδοχικές διεργασίες που απαρτίζονται από την περίοδο γονιμοποίησης του ωαρίου (fertilization), από την προσκόλληση του εμβρύου στο τοίχωμα της μήτρας (implantation), την οργανογένεση (organogenesis), την ιστογένεση (histogenesis), και τη

λειτουργική ωρίμανση (functional maturation). Η όλη αναπτυξιακή διαδικασία χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση κυττάρων και την οργανογένεση (σχηματισμός οργάνων). Αυτή η διαδικασία συνιστά μία αλυσωτή αναπτυξιακή δραστηριότητα, η οποία ελέγχεται και καθορίζεται από κωδικοποιημένες πληροφορίες που κληρονομούνται και μεταβιβάζονται στο έμβρυο κατά τη γονιμοποίηση και μεταφράζονται σε μόρια mRNA αρχικά και αμέσως μετά σε λειτουργικές πρωτεΐνες.



Εικόνα 7 Στάδια εμβρυογένεσης.

Η διαδικασία της σύλληψης στον άνθρωπο είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και επηρεάζεται από πλήθος παραγόντων. Ένα ωοθυλάκιο απελευθερώνεται κατά το μέσο του κύκλου στη γυναίκα, γονιμοποιείται στη σάλπιγγα και ταξιδεύει για 5 ημέρες περίπου σε αυτή ώσπου και σχηματίζει την βλαστοκύστη που θα προσκολληθεί στο ενδομήτριο όπου θα αρχίσει να αναπτύσσεται. Αυτή η διαδικασία μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες ανατομικούς, ανοσολογικούς, γενετικούς, και ορμονικούς.

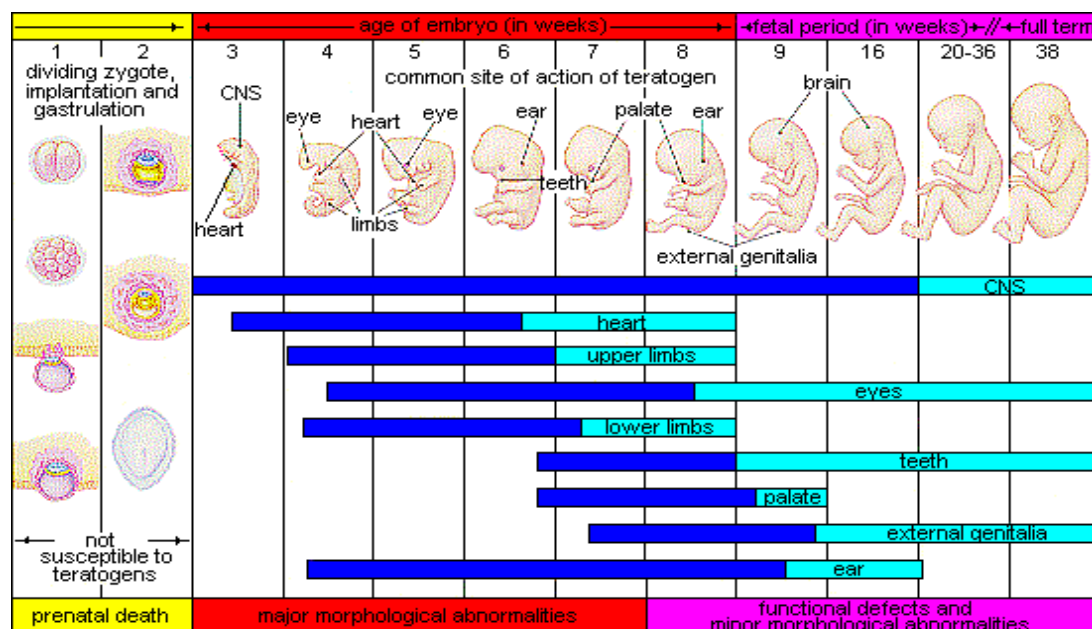
Αμέσως μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου αρχίζει η κυτταρική διαίρεση που οδηγεί στο σχηματισμό της βλαστοκύστης. Μέσα στην διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων επιτυγχάνεται η προσκόλληση του εμβρύου στην μήτρα και αρχίζει η ανάπτυξη του. Μέχρι τις 14 ημέρες, έχουμε απλά κύτταρα, τα βλαστοκύτταρα. Μέχρι τις 14 ημέρες, λαμβάνουν χώρα πολλές αποβολές διότι προκαλείται απευθείας εμβρυοτοξικότητα, η οποία είναι θανατηφόρα. Μετά όμως από παρέλευση αυτών των 14 ημερών παρουσιάζεται η τερατογένεση.

Η οργανογένεση, που χαρακτηρίζεται από τη γένεση του Κεντρικού Νευρικού συστήματος, της Καρδιάς, του Κάτω και Άνω άκρου, και των Αισθητηρίων Οργάνων, λαμβάνει χώρα κατά την 3^η εβδομάδα και μέχρι την 8^η εβδομάδα. Συνεπώς, κατά το χρονοδιάστημα αυτό, στο οποίο επιτελείται

πολλαπλασιασμός, διαφοροποίηση και μετανάστευση ομάδων κυττάρων παρουσιάζεται η μεγαλύτερη ευαισθησία σε εξωγενείς παράγοντες που οδηγούν σε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες, ενώ μετά την πάροδο των 8 εβδομάδων παρατηρούνται πιο περιορισμένες μορφολογικές ανωμαλίες.

Οι συγγενείς δυσπλασίες που παρατηρούνται κατά την εμβρυογένεση οφείλονται σε κληρονομικές νόσους αλλά και στην επίδραση τερατογόνων παραγόντων κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης. Οι συγγενείς δυσπλασίες που είναι μη αναστρέψιμες αλλοιώσεις μορφής και οργάνωσης ιστών και οργάνων διαφέρουν από διάφορες εμβρυοπαθολογικές καταστάσεις που μπορεί να είναι αναστρέψιμες.

Οι αιτίες που δρομολογούν τις συγγενείς ανωμαλίες και την τερατομορφία είναι κυρίως γενετικές, χρωμοσωμικές, εξωγενείς, πολυπαραγοντικές, ή και άγνωστες μέχρι και σήμερα. Ανεξάρτητα όμως από την αιτιολογία τους, επηρεάζουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού, τη διαφοροποίηση ή τη μετανάστευση κυττάρων κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης.[20]



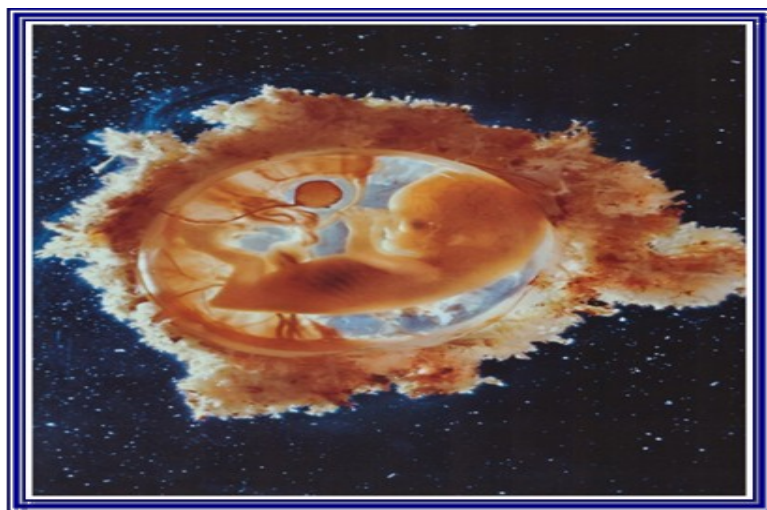
Εικόνα 8 Οργανογένεση

2.4 Φαρμακοκινητική και τοξικοκινητική κατά την εγκυμοσύνη.

Κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης και την ανάπτυξη της πλακουντο μητρικής επικοινωνίας, η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση των ξενοβιοτικών, δηλαδή των εξωγενών ουσιών που εισέρχονται στην μητέρα ως φάρμακα ή τοξικές ουσίες, μεταβάλλεται. Στην εγκυμονούσα, το έμβryo και ο πλακούντας αντιπροσωπεύουν ένα ξεχωριστό διαμέρισμα που όμως άμεσα επηρεάζεται από τα επίπεδα τέτοιων ουσιών που υπάρχουν στην μητέρα. Δεδομένου μάλιστα ότι στην εγκυμονούσα μητέρα παρατηρούνται βαθμιαίες αλλαγές ως προς τον όγκο του πλάσματος, των

εξωκυττάρων υγρών, την εναπόθεση λίπους, την αύξηση του σωματικού βάρους και του ρυθμού απέκκρισης, τόσο η φαρμακοκινητική όσο και η τοξικοκινητική αυτών των ουσιών μεταβάλλονται.

Πιο συγκεκριμένα, ο πλακούς επιτρέπει και ευνοεί την μεταφορά πολλών λιπόφιλων φαρμάκων και τοξικών ουσιών απευθείας από τη μητέρα στο έμβρυο μέσω της παθητικής διάχυσης, δίοδος, η οποία αποκαθίσταται την 5η με 6η εβδομάδα. Από τον πλακούντα διέρχονται μέσω του αίματος πλήθος εξαρτησιογόνων ουσιών καθώς και ιοί, υπεύθυνοι για σοβαρά λοιμώδη νοσήματα στο έμβρυο καθώς και συγγενείς δυσπλασίες.



Εικόνα 9 Έμβρυο & Κυοφορία

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρατηρείται μία σημαντική αύξηση της απορρόφησης φαρμάκων από διάφορα σημεία, όπως πνεύμονες, κοιλιακός βλεννογόνο κ.α. καθώς και μία αισθητή αύξηση του φαινομένου όγκου κατανομής λόγω της βαθμιαίας εναπόθεσης λίπους και της εμφάνισης του νέου διαμερίσματος, αυτού του έμβρυο πλακούντα έχοντας ως αποτέλεσμα να απαιτείται χορήγηση υψηλότερης δόσης προς την επίτευξη θεραπευτικών συγκεντρώσεων. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος του εμβρύου συνδέονται με πολλά φάρμακα, όχι όμως στον ίδιο βαθμό με εκείνες της μητέρας.

Αναφορικά με τον μεταβολισμό των ξενοβιοτικών, ο πλακούντας παρουσιάζει κάποια σχετική ικανότητα να μεταβολίζει - οξειδώνει ορισμένες ουσίες, ο οποίος σε συνδυασμό με τον μεταβολισμό που παρατηρείται στο ηπατικό παρέγχυμα της εγκυμονούσας επηρεάζονται τόσο από το κάπνισμα όσο και από την κατανάλωση αλκοόλης, λόγω επαγωγής των αντίστοιχων μεταβολικών ενζύμων.



Εικόνα 10 (α) (β) Εγκυμοσύνη, Κάπνισμα & Αλκοόλ

Ενώ στα πρωταρχικά στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, η απεκκριτική διαδικασία δεν καθορίζεται και δεν επηρεάζεται από το έμβρυο, αλλά κυρίως από την αύξηση του όγκου του πλάσματος, προς το τέλος της κυοφορίας και πριν τον τοκετό, το έμβρυο μπορεί από μόνο του να απεκκρίνει ξеноβιοτικές ουσίες.

Η πρόκληση σκελετικών ανωμαλιών από τερατογόνους παράγοντες λαμβάνει χώρα μέσω δύο βασικών μηχανισμών: 1. Μέσω επίδρασης στη μορφογένεση των άκρων (θαλιδομίδη, βαρφαρίνη, φαινυτοίνη, βαλπροϊκό οξύ) ή 2) μέσω επίδρασης στην αγγείωση ενός άκρου που η μορφογένεση του αρχικά ήταν ομαλή (μισοπροστόλη, CVS, φαινυτοίνη). Συνεπώς, οι παράγοντες δρουν είτε μέσω του ενός ή και των δύο μηχανισμών, και συνεχίζεται ενδελεχώς η διερεύνηση για τον ρόλο και την επίδραση τους στην έκφραση των γονιδίων (της σκελετικής ανάπτυξης και των άλλων αναπτυξιακών οδών) καθώς και για την τροποποιητική συμμετοχή διαφόρων ενζυμικών πολυμορφισμών.

Ως προς την κατανομή των φαρμάκων διαμέσου του πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο πλακούντας παίζει καταλυτικό ρόλο στη μεταφορά θρεπτικών ουσιών, ορμονών, ιόντων και φαρμάκων από τη μητέρα στο έμβρυο, διότι ο πλακούντας εμπεριέχει ένα δίκτυο αγγείων, τα οποία συνδέονται με τα τριχοειδή του εμβρύου και συνεπώς σχηματίζουν μεγάλες αρτηρίες και φλέβες. Κατά τα πρώτα στάδια της εγκυμοσύνης, οι διάφορες ουσίες διέρχονται απευθείας στον αμνιακό θάλαμο και αργότερα στο αμνιακό υγρό που βρίσκεται σε άμεση επαφή με την επιδερμίδα του εμβρύου. Η ανταλλαγή τροφών, οξυγόνου, CO₂, και φαρμάκων λαμβάνει χώρα κατά μήκος του πλακούντα. Τα λιπόφιλα φάρμακα διέρχονται πολύ εύκολα με παθητική διάχυση, εν αντιθέσει με τα υδατοδιαλυτά, τα οποία μεταφέρονται μέσω μεταφορικών πρωτεϊνών. Ο πλακούντας περιέχει συστήματα ενεργούς μεταφοράς για αμινοξέα, πολλά ένζυμα (π.χ. ακετυλοχολινεστεράση, μονοάμινο οξειδάση) καθώς επίσης και κύτταρα αδένων που παράγουν γοναδοτρόπες ορμόνες, οιστρογόνα και άλλες στεροειδείς ορμόνες.

Ναρκωτικά αναλγητικά π.χ. μορφίνη, ηρωίνη διέρχονται τον πλακούντα και προκαλούν φαρμακολογικές αντιδράσεις-αλληλεπιδράσεις στο έμβρυο και έχει παρατηρηθεί σύνδρομο αποστέρησης μορφίνης και ηρωίνης (withdrawal syndrome) σε νήπια, τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που ήταν χρόνιοι χρήστες οπιούχων. Τα στεροειδή και ορισμένα αντιβιοτικά (πενικιλίνη,

χλωραμφαινικόλη, τετρακυκλίνες, ερυθρομυκίνη κ.α.) διέρχονται τον πλακούντα σχετικά αργά. Μεταφορά τερατογόνων ουσιών και ραδιοϊσοτόπων διαμέσου του πλακούντα προκαλεί σημαντικές μεταβολές στη φυσιολογία του εμβρύου και συγγενείς δυσπλασίες. Από τον πλακούντα διέρχονται σπειροχαΐτες και ορισμένα είδη ιών (π.χ. έρπητες, HIV ιός). Ο πλακούντας επίσης επιτρέπει τη δίοδο ερυθρών αιμοσφαιρίων και αντισωμάτων (ανοσοσφαιρίνες) της μητέρας στο έμβρυο. Επιπρόσθετα, ο πλακούντας περιέχει και συστήματα μεταβολισμού των φαρμάκων.

Οι Μηχανισμοί μεταφοράς ουσιών δια μέσου του πλακούντα είναι οι ακόλουθοι: (α) Η Απλή Διάχυση- Fick's law- μέσω της οποίας διέρχονται τα περισσότερα φάρμακα. (β) Η Διευκολυνόμενη διάχυση-μέσω της οποίας διέρχεται η γλυκόζη. (Γ) Η Ενεργή Μεταφορά- μέσω της οποίας διέρχονται βιταμίνες και αμινοξέα. (δ) Η Πινοκυττάρωση- μέσω της οποίας διέρχονται αντισώματα και ιοί. (ε) Ανάμεσα από κύτταρα- μέσω των οποίων διέρχονται αντισώματα, και ιοί.

Ενώ οι παράγοντες που επηρεάζουν το ρυθμό μεταφοράς είναι οι ακόλουθοι: (α) Το Μοριακό βάρος. Όταν το MB <600 της ουσίας,, τότε διαπερνά εύκολα τον πλακούντα, ενώ όταν το MB >1000, τότε η μεταφορά καθίσταται αρκετά δύσκολη. Τα περισσότερα φάρμακα ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία με MB>1000. (β) Η Λιποδιαλυτότητα, όπου παρατηρείται μία γρήγορη μεταφορά. (γ) Ο Ιονισμός, όπου Ιονισμένα μόρια σε φυσιολογικό p H διαπερνούν σχετικά αργά τον πλακούντα, ενώ ασθενή οξέα και βάσεις διαπερνούν αρκετά γρήγορα και εύκολα. (δ) Η Σύνδεση με πρωτείνες. (ε) Η Ροή αίματος στη μήτρα. (στ) Οι Ασθένειες της μητέρας, όπως υπέρταση και διαβήτη. Τα πενταμερή IgM αντισώματα (~ 750 kDa) αδυνατούν να διαπεράσουν τον πλακούντα, ενώ ανίχνευση IgM αντισωμάτων στο έμβρυο υποδεικνύει μόλυνση του εμβρύου.

Η ευαισθησία ως προς τα τερατογόνα εξαρτάται από (α) τον γενότυπο του οργανισμού, (β) την ατομική «διαφορετικότητα», δηλαδή από τους πολυμορφισμούς, και από (γ) επιγενετικούς παράγοντες.[6, 20, 22, 23, 24]

ΤΟΞΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η χρονοεξαρτώμενη συμπεριφορά μίας τοξικής ουσίας που απαρχίζει με την απορρόφηση της και καταλήγει στην απομάκρυνση της ορίζεται και χαρακτηρίζεται ως Τοξικοκινητική, ενώ η τοξικότητα μίας ουσίας στον οργανισμό κρίνεται ως δοσοεξαρτώμενη. Επιπρόσθετα, η τοξικότητα μίας ουσίας σχετίζεται πολύ καλύτερα με τη συγκέντρωση της ουσίας στις θέσεις δράσης της (βιοφάση, υποδοχείς).

Οι χημικές ουσίες απορροφούνται, κατανέμονται και απομακρύνονται από το σώμα με διαφορετικό ρυθμό, και συνεπώς η ίδια δόση μίας τοξικής ουσίας δε συνεπάγεται και την ίδια συγκέντρωση της ουσίας στους ιστούς, λόγω διαφορών ως προς την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και νεφρική απέκκριση (π.χ. διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα, συσσώρευση της ουσίας σε διαφορετικούς ιστούς από το όργανο στόχο, τοξικοί μεταβολίτες).

Το τοίχωμα του ΓΕΣ, το δέρμα και οι πνεύμονες αποτελούν τους βασικότερους φραγμούς που πρέπει να διαπεράσουν οι τοξικές ουσίες με στόχο να προκαλέσουν συστηματική τοξικότητα. Υπάρχουν τοξικές ουσίες που προκαλούν τοξικότητα μόνον σε έναν ιστό, ενώ άλλες σε περισσότερους ιστούς ή όργανα. Για παράδειγμα, ο μόλυβδος και ο υδράργυρος προκαλούν τοξικότητα επί του ΚΝΣ, τους νεφρούς και επί του αιμοποιητικού συστήματος. Επιπρόσθετα, υπάρχουν τοξικές ουσίες που συσσωρεύονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε έναν ιστό, αλλά προκαλούν τοξικότητα σε άλλον ιστό, όπως το DDT.

Πολλές τοξικές ουσίες συμπεριφέρονται ως ασθενή οξέα ή βάσεις και εντοπίζονται υπό μορφή ιόντων στα διάφορα βιολογικά υγρά, όπου τα ιονισμένα μόρια είναι υδρόφιλα και αδυνατούν να διαπεράσουν τους βιολογικούς φραγμούς, ενώ τα μη ιονισμένα είναι συνήθως λιπόφιλα και παρουσιάζουν υψηλό βαθμό διαπερατότητας. Ο λόγος της συγκέντρωσης των ιονισμένων προς τα μη ιονισμένα μόρια ενός ασθενούς οξέος ή βάσης καθορίζεται από το pK_a του αντίστοιχου οξέος και το pH του διαλύματος, και πιο ιδιαίτερα τα ασθενή οξέα απορροφούνται ως μη ιονισμένα από το στομάχι (όξινο περιβάλλον), ενώ οι ασθενείς βάσεις απορροφούνται σε αλκαλικό περιβάλλον (επαναρρόφηση στα ουροφόρα σωληνάρια). Επιπλέον, η ταχύτητα διάχυσης εξαρτάται από τη διαφορά συγκέντρωσης του εξωκυττάριου χώρου από αυτόν του ενδοκυττάριου χώρου.

Δομή Κυτταρικών Μεμβρανών & Μεταφορά Τοξικών Ουσιών.

Οι τοξικές ουσίες στοχεύοντας στα όργανα στόχους, πρέπει να διαπεράσουν βιολογικούς φραγμούς, όπως είναι το επιθήλιο του ΓΕΣ και των πνευμόνων, το δέρμα, και το ενδοθηλιακό τοίχωμα των αιμοφόρων αγγείων. Η κυτταρική μεμβράνη των ζωικών κυττάρων συνιστά μία διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων, στην οποία εντοπίζονται μόρια χοληστερόλης και γλυκοπρωτεϊνών, μόρια τα οποία σχηματίζουν ένα μωσαϊκό μορίων με δυναμική ρευστότητα, ενώ οι ουσίες διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη με διάφορους τρόπους με ή χωρίς την κατανάλωση ενέργειας, όπως αυτή της παθητικής διάχυσης, της βοηθητικής μεταφοράς, της ενεργούς μεταφοράς και της ενδοκυττάρωσης.

Κατανομή Τοξικών Ουσιών

Μετά την είσοδο της τοξικής ουσίας στη γενική κυκλοφορία, η ουσία κατανέμεται στους διάφορους ιστούς και όργανα του σώματος, όπου ο ρυθμός κατανομής (χρόνος για την επίτευξη της ισορροπίας κατανομής) της τοξικής ουσίας σε έναν ιστό καθορίζεται από την αιμάτωση- ροή αίματος του ιστού και από την ταχύτητα διάχυσης της τοξικής ουσίας από τα αιμοφόρα αγγεία στον ιστό (συντελεστής κατανομής).

Η σύνδεση της τοξικής ουσίας με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή των ιστών, καθώς και η σύνδεση της με το λιπώδη ιστό αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την κατανομή της ουσίας στο σώμα- όγκος κατανομής. Μερικές τοξικές ουσίες δεν διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες και δεν κατανέμονται σε μεγάλη έκταση στους ιστούς του σώματος, παρουσιάζοντας μικρό όγκο κατανομής. Υπάρχουν όμως τοξικές ουσίες, οι

οποίες συσσωρεύονται σε ιστούς χωρίς να δρουν εκεί, όπως είναι το DDT και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια, τα οποία συσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό.

Η τοξική ουσία που αποθηκεύεται σε κάποιο ιστό βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με το ελεύθερο, μη συνδεδεμένο κλάσμα της και καθώς η συγκέντρωση του ελεύθερου κλάσματος μειώνεται λόγω μεταβολισμού ή απέκκρισης αρχίζει η σταδιακή απελευθέρωση των αποθεμάτων της ουσίας από τα σημεία αποθήκευσης της. Στο πλάσμα, οι τοξικές ουσίες και τα φάρμακα συνδέονται με την αλβουμίνη (όξινες ουσίες). Η τρανσφερίνη και η σερουλοπλασμίνη είναι οι πρωτεΐνες που μεταφέρουν το σίδηρο και το χαλκό, ενώ οι λιποπρωτεΐνες μεταφέρουν ποικίλες λιπόφιλες τοξικές ουσίες. Η σύνδεση είναι αντιστρεπτή, ενώ οι δεσμοί που αναπτύσσονται δεν είναι ισχυροί, όπως είναι οι χαρακτηριστικοί δεσμοί υδρογόνου, οι αντίστοιχες υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις, οι δυνάμεις Van der Waals, αλληλεπιδράσεις λόγω εκτόπισης από τα σημεία σύνδεσης. Στους νεφρούς υπάρχουν οι μεταλλοθειονίνες, οι οποίες δεσμεύουν το Cd, Zn και άλλα μεταλλικά ιόντα. Επίσης, διάφορα στοιχεία όπως ο μόλυβδος, το στρόντιο, το φθόριο καθλώνονται στα οστά για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ουσίες, οι οποίες καθλώνονται στα οστά μπορούν να επανέλθουν στη γενική κυκλοφορία με ιοντοανταλλαγή και κατά την οστεολυτική διαδικασία.

Δίοδος των Τοξικών Ουσιών διαμέσου του Πλακούντα.

Ο πλακούντας, όπως ήδη έχουμε αναφέρει, αποτελεί ένα φυσικό φραγμό για την προστασία του εμβρύου από διάφορες ουσίες, και παρουσιάζεται με ρόλο νεφρών, εντέρου και πνευμόνων. Ο πλακούντας εκτελεί ποικίλες λειτουργίες, όπως (α) προμηθεύει το έμβρυο με θρεπτικά συστατικά, (β) συμβάλλει στην ανταλλαγή των αερίων και την απέκκριση ουσιών από το έμβρυο και (γ) διατηρεί την εγκυμοσύνη μέσω σύνθετων ορμονικών ρυθμίσεων. Οι περισσότερες ουσίες διέρχονται μέσω του πλακούντα κυρίως με ενεργό μεταφορά ή και με παθητική διάχυση- λιπόφιλες ουσίες. Από τον πλακούντα, μπορούν να διέλθουν χημικές ουσίες, αντισώματα, ιοί και έμμορφα στοιχεία του αίματος. Ο πλακούντας κατέχει μεταβολικές ικανότητες με αποτέλεσμα τη μεταβολική αδρανοποίηση τοξικών ουσιών με στόχο την προστασία του εμβρύου.

Συνοψίζοντας, οι τοξικές ουσίες εισέρχονται στον οργανισμό από το ΓΕΣ, τους πνεύμονες και το δέρμα, ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Την απορρόφηση των τοξικών ουσιών ακολουθεί ο μεταβολισμός και η απέκκριση τους στα ούρα, κόπρανα και εκπνεόμενο αέρα. Όταν όμως ο ρυθμός απομάκρυνσης των τοξικών ουσιών είναι κατά πολύ βραδύτερος του ρυθμού εισόδου των στο σώμα, οι τοξικές ουσίες συσσωρεύονται στα όργανα στόχους προκαλώντας κατά αυτόν τον τρόπο χρόνια τοξικότητα. Επιπρόσθετα, μερικές τοξικές ουσίες δεν είναι τοξικές από μόνες τους αλλά η μεταβολική ενεργοποίησή τους οδηγεί σε τοξικούς μεταβολίτες. Ο οργανισμός είναι σε θέση να αδρανοποιήσει- αποτοξινώσει πολλές τοξικές ουσίες ή τους μεταβολίτες τους. [24, 25, 26]

2.5 Βασικές αρχές της τερατογένεσης.

Η τερατογένεση χαρακτηρίζεται από εκλεκτικότητα , αφού πολλά τερατογόνα δρουν εκλεκτικά στο έμβρυο και όχι στη μητέρα, όπως η θαλιδομίδη. Μερικές φορές φαρμακογενετικοί παράγοντες αυξάνουν ή μειώνουν την ευαισθησία του εμβρύου, ενώ καθοριστικό είναι το στάδιο της οργανογένεσης στο οποίο παρεμβάλλεται η τοξική ουσία.

Μηχανιστικά, οι μεταβολές που προκαλούνται και ορίζονται από την επίδραση μίας εμβρυοτοξικής ουσίας λαμβάνουν χώρα σε διάφορα επίπεδα της κυτταρικής λειτουργίας (γονιδιακό, μεταφραστικό κ.α.), αλλά συνήθως παραμένουν άγνωστες μέχρι τη φαινοτυπική εμφάνιση τους ως συγγενείς δυσπλασίες του εμβρύου.

Επίσης, ως αναφερθούν συνολικά οι κυριότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την έκταση της εμβρυοτοξικότητας και τον βαθμό της τερατομορφίας, οι οποίοι είναι, (α) το αναπτυξιακό στάδιο κατά τον χρόνο της έκθεσης του εμβρύου στην τοξική ουσία που διαφέρει από τον άνθρωπο σε σχέση με τα διάφορα θηλαστικά, (β) η δοσολογία του τερατογόνου, (γ) η τοξικοκινητική του, (δ) ο μηχανισμό δράσης του, και (ε) η έκθεση του εμβρύου σε περίοδο μεγάλης ευαισθησίας.

Οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί της δράσης των τερατογόνων διαφέρουν από μία ουσία στην άλλη αφού τα τερατογόνα επηρεάζουν την οργανογένεση σε διαφορετικό βαθμό ποιοτικά και ποσοτικά. Η εμβρυοτοξικότητα οφείλεται σε σοβαρές μεταλλάξεις, γονιδιακές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες και σε αναστολή παραγωγής νουκλεϊκών οξέων και της μίτωσης, οδηγώντας σε ανεπάρκεια τόσο ενζύμων όσο και ενεργειακών αποθεμάτων, τα οποία είναι απαραίτητα για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Οι κυριότεροι μηχανισμοί τερατογένεσης είναι η αναστολή της διαφοροποίησης και της οργανογένεσης. Πιθανοί μηχανισμοί εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης είναι (α) η επαγωγή μεταλλάξεων, και η αναστολή της κυτταρικής αναπαραγωγής, (β) η αναστολή της διαφοροποίησης-οργανογένεσης, και (γ) οι διαταραχές της ομοιόστασης της πλακουντο-μητρικής οδού. Λαμβάνουν χώρα αλλαγές ως προς τη γονιδιακή έκφραση, τη σύνθεση και λειτουργία των πρωτεϊνών, τις ενεργειακές πηγές του κυττάρου, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, τη μετανάστευση των κυττάρων και την ιστογένεση.

1.Επαγωγή μεταλλάξεων, αναστολή της κυτταρικής αναπαραγωγής και νέκρωση.

Έχουν εντοπιστεί τόσο κυτταροτοξικές ουσίες όσο και φάρμακα τα οποία συχνά προκαλούν, δρομολογούν και σηματοδοτούν μεταλλάξεις. Εντός των πρώτων 8 με 10 ημερών της κύησης, το ποσό του DNA αυξάνει κατά 1000 φορές και συνεπώς αντιλαμβάνεται κανείς πόσο δυνητικά σοβαρή είναι η τοξικότητα των εμβρυοτοξικών ουσιών που αναστέλλουν την εμβρυονική ανάπτυξη σε αυτό το στάδιο. Ανάλογα με τη δόση, τον χρόνο έκθεσης και το

ποσοστό των κυττάρων που νεκρώνεται, επέρχεται υποπλασία των οργάνων και των ιστών ή εμβρυοθνησιμότητα. Αλκυλιωτικά φάρμακα που δρουν ως μεταλλαξιγόνα προκαλούν συγγενείς ανωμαλίες σε μεγάλο αριθμό ιστών λόγω μεταλλάξεων που προκαλούν παρά το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό αυτών μπορεί να επιδιορθωθεί.

2. Αναστολή της διαφοροποίησης - οργανογένεσης.

Ορισμένες μη κυτταροτοξικές ουσίες παρεμβαίνουν στο αναπτυσσόμενο έμβryo νωρίς κατά την περίοδο της διαφοροποίησης των κυττάρων του και την οργανογένεση προκαλώντας συγγενείς ανωμαλίες. Τέτοιες μη κυτταροτοξικές ουσίες είναι τα γλυκοκορτικοστεροειδή, η ακεταζολαμίδη, και τα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέος.

3. Διαταραχές της ομοιόστασης της πλακούντα μητρικής οδού.

Υπάρχουν εμβρυοτοξικές ουσίες που διαταράσσουν την ομοιόσταση μεταξύ της μητέρας και του πλακούντα εμβρύου. Προβλήματα διατροφής, έλλειψη πρωτεϊνών στο ισοζύγιο, έλλειψη ιχνοστοιχείων και απαραίτητων κατά την κύηση ουσιών οδηγούν σε διαταραχές της ομοιόστασης και ανάπτυξης του ΚΝΣ του εμβρύου. Μεταβολές επίσης στην αιμάτωση του εμβρύου λόγω αγγειοσύσπασης των αιμοφόρων αγγείων του πλακούντα μπορεί να προκαλέσει κυάνωση και ασφυξία του εμβρύου.

2.6 Παράγοντες που προκαλούν τερατογένεση σε ανθρώπους και ζώα.

Στους τερατογόνους παράγοντες ανήκουν χημικές ουσίες, φάρμακα, και εξαρτησιογόνες ουσίες όπως η αλκοόλη, η νικοτίνη και η κοκαΐνη, τα ναρκωτικά αναλγητικά και παραισθησιογόνα, φυσικοί παράγοντες όπως η ακτινοβολία, η υποθερμία, η υποξία, μηχανικές αιτίες, η κοσμική ακτινοβολία, το έδαφος, οι ιατρικές εφαρμογές και η πυρηνική ενέργεια, παράγοντες διατροφής όπως έλλειψη ιχνοστοιχείων και βιταμινών, οι ιογενείς λοιμώξεις και τα γενετικά νοσήματα της μητέρας.

2.6.1. Τερατογένεση από φάρμακα.

Ως απόρροια της τοξικότητας που ασκούν ποικίλλες φαρμακευτικές ουσίες κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη μπορεί να παρατηρηθούν τόσο εμβρυοθνησιμότητα, όσο και μία σχετική παραμόρφωση, και συγγενείς δυσπλασίες και κάποια σχετική καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η πρώτη τοξική επίδραση αξιολογείται προσδιορίζοντας το λόγο των αποβολών και των νεκρών εμβρύων ως προς τον ολικό αριθμό των γονιμοποιημένων ωαρίων. Η αναστολή της ανάπτυξης εκτιμάται από το βάρος ή το μέγεθος των απογόνων, ενώ συγχρόνως προσδιορίζεται η συχνότητα και η έκταση της παραμόρφωσης που απορρέει και αποτιμάται μετά από τη μακροσκοπική και μικροσκοπική μελέτη των ιστών. Η σχέση αυτή ανάμεσα σε εμβρυοθνησιμότητα, παραμόρφωση, και καθυστέρηση της ανάπτυξης καθορίζεται από το ίδιο το τερατογόνο, ή τον εμβρυοτοξικό παράγοντα, τον χρόνο έκθεσης, το αναπτυξιακό στάδιο και τη δόση. [20]

Φάρμακα με τερατογενετική δυναμικότητα.

Στις φαρμακευτικές ουσίες που ενέχονται για τερατογόνο δράση ανήκουν πολλά φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά, αντιυπερτασικά, διουρητικά, αντιδιαβητικά, αντιθρεοειδικά, σπασμολυτικά, αντιεπιληπτικά, ανοσοκατασταλτικά και άλλα. Εν συνεχεία, θα αναλύσουμε και περιγράψουμε τα φάρμακα αυτά που προκαλούν εμβρυοθνησιμότητα και επιπλοκές επί του μυοσκελετικού συστήματος και επί του ΚΝΣ.

2.6.1.1. Ορμόνες

Στην κατηγορία αυτή των ορμονών που επάγουν την ωοθυλακιορρηξία ανήκει η κλομιφαίνη, η οποία προκαλεί δυσπλασίες επί του ΚΝΣ. [7,20]

2.6.1.2. Αντιβιοτικά- Τετρακυκλίνες

Θεραπεία λοιμώξεων με τετρακυκλίνη κατά την κύηση καθορίζει την ανάπτυξη των οστών και των οδόντων των νεογνών λόγω υποπλασίας της αδαμαντίνης και μαλάκυνσης των οστών. [7,20]

2.6.1.3 Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Οι επιληπτικοί σπασμοί συνιστούν ένα από τα πιο καθιερωμένα νευρολογικά προβλήματα των γυναικών που διανύουν την αναπαραγωγική ηλικία. Η συχνότητα επιληψίας στις εγκυμονούσες ανέρχεται σε 0,3-0,5% ενώ η συχνότητα των σπασμών στις επιληπτικές αυξάνεται κατά την κύηση στο 45%, ελαττώνεται σε ένα ποσοστό των 5% αυτών, ενώ στις υπόλοιπες δεν μεταβάλλεται. Σήμερα, η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και για άλλα νοσήματα όπως το βαλπροϊκό οξύ τόσο για τις ημικρανίες, για τη διπολική ψύχωση και την νευραλγία τριδύμου, περίπου σε ένα ποσοστό των 3,5% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας λαμβάνει χώρα με ετήσια συνταγογράφηση.

Τόσο η φαινυτοΐνη, όσο και το βαλπροϊκό οξύ, η καρβαμαζεπίνη και η φαινοβαρβιτάλη φέρουν τερατογόνο δυναμικό. Για τα πιο σύγχρονα όμως αντιεπιληπτικά, όπως η λαμοτριζίνη, και η τοπιραμάτη, τα οποία εισήχθησαν τα τελευταία 10-15 χρόνια δεν έχουν καταγραφεί ακόμη οι οριστικές παρενέργειες τους ως αντιεπιληπτικά κατά την αναπαραγωγική φάση.

Για κάθε γυναίκα με επιληψία που σχεδιάζει εγκυμοσύνη, οι κίνδυνοι από την αντιεπιληπτική θεραπεία πρέπει να σταθμίζονται με τους ανάλογους κινδύνους της νοσηρότητας και θνησιμότητας από τους σπασμούς τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η νοσηρότητα του εμβρύου που αποδίδεται στην επιληψία της μητέρας είναι άρρηκτα δεμένη με τους κινδύνους για πτώση της μητέρας, για εκδήλωση του status epilepticus κατά τη διάρκεια της κύησης ή σπασμών κατά τη διάρκεια του τοκετού καθώς και με τους κινδύνους που αποδίδονται στις τερατογόνες επιπτώσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Η θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε σε επιληψία είτε σε διπολική ψύχωση συνδέεται με έναν ευρύτερο και γενικότερο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Τα κύρια στοιχεία της εμβρυοπάθειας από αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι: μείζονες συγγενείς ανωμαλίες όπως καρδιοπάθεια, σχιστίες, ελλείματα του νωτιαίου σωλήνα, ραιβοιπποποδία, μικροκεφαλία, κυρίως μετά από πολυθεραπεία, καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης, χαρακτηριστικό προσώπιο και υποπλασία των δακτύλων καθώς και άλλες σκελετικές ανωμαλίες.



Εικόνα 11 (α) (β) Ραιβοιπποποδία

Οι πραγματικοί κίνδυνοι σε μία δεδομένη εγκυμοσύνη είναι ιδιοσυστατικοί και άμεσα εξαρτώμενοι από το ειδικό φάρμακο, τον ιδιαίτερο και εξατομικευμένο μητρικό και εμβρυϊκό μεταβολισμό καθώς και τη γενετική ευαισθησία. Συνεπώς δεν υπάρχουν απόλυτοι κανόνες ως προς τον ουδό τερατογένεσης. Πάντως οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν είναι μεγαλύτεροι όταν πρόκειται για μεγάλες δόσεις και για συνδυασμένη πολυθεραπεία. Μικρότεροι κίνδυνοι παρατηρούνται όταν πρόκειται για χαμηλότερη δόση, η οποία είναι συμβατή με την επαρκή ρύθμιση των σπασμών και όταν πρόκειται για μονοθεραπεία.

Ο χειρισμός των γυναικών με γνωστή επιληψία που επιθυμούν να γίνουν μητέρες είναι απαιτητικός και συγχρόνως πρέπει να γίνεται προσπάθεια για προγραμματισμένη σύλληψη, ώστε να υπάρχει δυνατότητα σταδιακής προσαρμογής της θεραπείας ή και διακοπής αυτής. Τέλος, η πολύ θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της κύησης. Χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και ιδιαίτερα της διφαινυλουδαντοίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης οδηγεί σε συγγενείς δυσπλασίες με ειδικά κυρίως χαρακτηριστικά στο πρόσωπο, όπως η πτώση των βλεφάρων, η δυσμορφία της μύτης, οι καρδιαγγειακές δυσπλασίες και το λυκόστωμα, λαγώχειλος και άλλα.



Εικόνα 12 λυκόστομα & λαγώχειλος

Συχνότερο εύρημα στα παιδιά με εμβρυοπάθεια από φαινοτοΐνη είναι η υποπλασία του μέσου προσώπου, και η υποπλασία των δακτύλων κυρίως στα χέρια που συνοδεύεται με δυσκαμψία των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων. Πιο σπάνια παρατηρούνται σοβαρές αλλά μη ειδικές συγγενείς ανωμαλίες και σωματική καθυστέρηση συμπεριλαμβανομένου τη μικροκεφαλία. Χαρακτηριστικά φυσικά σημεία του προσώπου είναι η υποπλασία του μέσου προσώπου, ο υπερτελορισμός, ο επίκανθος, η βλεφαρόπτωση, η αποπεπλατυσμένη και ανασηκωμένη μύτη, το μεγάλο στόμα με προέχον το άνω χείλος και ο βραχύς αυχένας. Στα παιδιά με πλήρες σύνδρομο φαινοτοΐνης παρατηρείται νοητική υστέρηση σε συχνότητα 35-50%. Επίσης, σε παιδιά 4-8 ετών παρατηρήθηκε μία ψυχοκινητική καθυστέρηση με ή χωρίς μαθησιακές δυσκολίες, με ιστορικό προγεννητικής έκθεσης στο φάρμακο, χωρίς να εμφανίζουν φαινοτυπικές εκδηλώσεις του συνδρόμου.

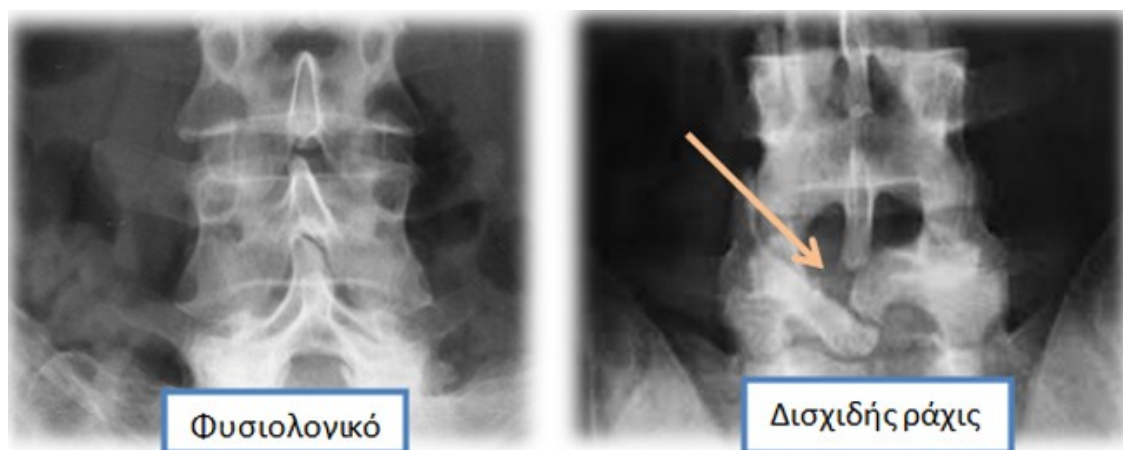
Οι ανωμαλίες από τα δάχτυλα φαίνονται με ακτινολογικό έλεγχο όπου διαπιστώνεται στα χέρια, η βράχυνση των άπω φαλάγγων, τα βραχέα μετακάρπια, οι κωνοειδείς επιφύσεις και οι ψευδοεπιφύσεις. Το 1% των παιδιών παρουσιάζουν σοβαρή υποπλασία ή δυσπλασία στα νύχια, ενώ σπανιότερα καταγράφονται σοβαρές ανωμαλίες στα άκρα ακρωτηριαστικού τύπου, παρόμοιες με τις ανωμαλίες που δημιουργούνται από τις αμνιακές ταινίες όπως η απώλεια ενός περιφερικού τμήματος δακτύλου.

Η εμβρυική περίοδος μέγιστης ευαισθησίας στη φαινοτοΐνη αφορά παιδιά που έχουν εκτεθεί σε όλο το διάστημα της κύησης, ή σε βραχύτερες περιόδους κατά το 1^ο ή μόνο στο 2^ο ή και στο 3^ο τρίμηνο. Παράγοντες της μητέρας που μπορεί να επιβαρύνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου της φαινοτοΐνης είναι η σύγχρονη χορήγηση άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ο αλκοολισμός, η υποθρεψία και η γενετικώς καθοριζόμενη ανταπόκριση των ιστών στο φάρμακο ή στους μεταβολίτες τους.

Χορήγηση βαλπροϊκού οξέος κατά το πρώτο τρίμηνο οδηγεί σε ιδιόμορφο προσωπείο, σε δυσμορφίες δακτύλων και σε μία σχετική ψυχοσωματική καθυστέρηση. Μετά τη χορήγηση της παραμεθαδιόνης, έχουν καταγραφεί παρόμοιες δυσμορφίες.[7,20]

2.6.1.4 Βαλπροϊκό οξύ

Θεωρείται το πλέον εμβρυοτοξικό από όλα τα καθιερωμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Το βαλπροϊκό οξύ εκτός από την επιληψία, χορηγείται σε διπολική ψύχωση, σε ημικρανίες, σε νευραλγία τριδύμου κ.ά. Είναι ασθενές οξύ και η συνάθροιση του στο έμβρυο υποβοηθείται και αποδίδεται στο βασικό pH του εμβρύου στα πρώτα στάδια της κύησης. Το 1982, σχετίστηκε με 20πλάσιο κίνδυνο για δισχιδή ράχη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ 10 χρόνια αργότερα ο κίνδυνος αυτός καθορίστηκε και αυτοορίστηκε σε 5,4%. Το 2005 ο κίνδυνος των συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά που εκτέθηκαν το 1^ο τρίμηνο σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ είναι 10,7%, ενώ σε όλα τα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι 2,9%, και στο γενικό πληθυσμό 1,6%.



Εικόνα 13 Δισχιδής Ράχη

Εκτός από τη δισχιδή ράχη, το βαλπροϊκό οξύ σχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες, με υποπλασία του μέσου προσώπου, με ελλείμματα του κοιλιακού τοιχώματος και με σκελετικές ανωμαλίες των άκρων στο 37% των νεογνών με άλλες επιπρόσθετες μείζονες συγγενείς ανωμαλίες. Στις συγγενείς αυτές ανωμαλίες ανήκουν οι προ αξονικές βλάβες στον αντίχειρα και στην κερκίδα (απλασία κερκίδας), η υποπλασία της άκρας χειρός, η μετά αξονική πολυδακτυλία, και η καμπτοδακτυλία του 4^{ου} και 5^{ου} δακτύλου, η εφίπτευση δακτύλων, οι συσπάσεις μικρών αρθρώσεων και σπανιότερα οι εγκάρσιες «ακρωτηριαστικές» ανωμαλίες. Ο κίνδυνος σκελετικών ανωμαλιών των άκρων αυξάνει κατά 3,59 φορές.

Μετά από προγεννητική έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ, παρατηρήθηκαν ανωμαλίες και στους σπονδύλους και στις πλευρές, στο 7% των παιδιών που εμφάνισαν συγγενείς ανωμαλίες. Τα παιδιά που εκτέθηκαν προγεννητικά σε βαλπροϊκό οξύ εμφανίζουν στο πρόσωπο τους τριγωνοκεφαλία, υποπλασία μέσου προσώπου, στενό και επίμηκες μέτωπο, επίκανθο, τηλέκανθο, αποπλατυσμένη και ανασηκωμένη μύτη, αποπλατυσμένο και ευρύ φίτρο, μικρό στόμα, και λεπτό άνω χείλος.

Η τερατογόνος δράση του βαλπροϊκού οξέος είναι δόσοεξαρτώμενη και ο όρος «σύνδρομο βαλπροϊκού οξέος» περιλαμβάνει το ιδιόμορφο προσωπείο,

τη δυσμορφία στα δάκτυλα, τον υποσπαδία και την ψυχοσωματική καθυστέρηση.

Σχετικά με τη δισχιδή ράχη, η απαραίτητη μέση ημερήσια δόση είναι αρκετά υψηλή μετά από συγκριτική μελέτη με κυήσεις που εκτέθηκαν σε χαμηλότερη δόση και δεν παρουσίασαν ανωμαλίες. Για το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών, η συχνότητα σε μονοθεραπεία με δόση <1000mg/d είναι 5.1%, ενώ αυξάνεται σε 9.1% με δόση > 1000mg/d.

2.6.1.5 Αντινεοπλαστικά

Τα φάρμακα αυτής της ομάδας εκτιμώνται ως ισχυρά γενετοξικά και από τα πιο ισχυρά τερατογόνα, και απαγορεύεται η χορήγηση τους για θεραπεία σε εγκυμονούσες μητέρες.

Οι περισσότεροι αντινεοπλασματικοί παράγοντες και κυρίως οι ανταγωνιστές του φυλλικού οξέος(αμινοπτερίνη, μεθοτρεξάτη) και αρκετοί αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως η κυκλοφωσφαμίδη, η χλωραμβουκίλη, και το νιτρώδες μουστάρδας παρουσιάζουν αντιμιτωτική δράση και βλάπτουν το ταχύτατα αναπτυσσόμενο έμβρυο, όπως έχουν δείξει μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο.

Έχουν δημοσιευτεί εκατοντάδες περιπτώσεις εγκύων με διάφορα νεοπλασμάτα, κυρίως λευχαιμία και λέμφωμα του Hodgkin και σπανιότερα με καρκίνο του μαστού και σάρκωμα, μορφές στις οποίες χορηγήθηκε χημειοθεραπεία κατά τη διάρκεια του 1^{ου} τριμήνου. Το πιο σύνηθες πρόβλημα συνιστούν οι αυτόματες αποβολές και τα θνησιγενή έμβρυα, τα οποία αποδίδονται στην κύρια νόσο της μητέρας ή στη νόσο σε συνδυασμό με την αντινεοπλασματική αγωγή. Εξαιρεση αποτελεί η αμινοπτερίνη, η οποία αποδεδειγμένα προκαλεί αποβολές και παλαιότερα εχρησιμοποιείτο ως φαρμακευτικό μέσο διακοπής της μη επιθυμητής κύησης.

Η αμινοπτερίνη και η μεθοτρεξάτη προκαλούν εμβρυοπάθεια με κρανιακή δυσόστωση, δηλαδή έλλειψη οστέωσης στα οστά του θόλου του κρανίου και άλλες συγγενείς δυσπλασίες στο κρανίο και το πρόσωπο, όπως μικροκεφαλία, λυκόστομα, μικρογναθία, υδροκέφαλος (ΚΝΣ) και άλλα.



Εικόνα 14 Υδροκέφαλος

Η αμινοπτερίνη και η μεθοτρεξάτη προκαλούν συγκεκριμένη εμβρυοπάθεια (σύνδρομο αμινοπτερίνης - μεθοτρεξάτης) με σταθερότερη και επικρατέστερη ανωμαλία, αυτή της κρανιακής δυσόστωσης, δηλαδή της έλλειψης οστέωσης οστών του θόλου του κρανίου. Επίσης, στα άνω και στα κάτω άκρα, παρατηρήθηκαν διάφορες ανωμαλίες δηλαδή δυσμορφίες, όπως η εκτροδακτυλία και η υποπλασία μακρών οστών(π.χ. κνήμης), όσο και του τύπου των παραμορφώσεων, λόγω νευρομυϊκής βλάβης και περιορισμού των κινήσεων του εμβρύου. Άλλες συγγενείς ανωμαλίες στο κρανίο και στο πρόσωπο μετά από χορήγηση αντιμεταβολιτών και αλκυλιωτικών παραγόντων είναι η μικροκεφαλία, η μικροφθαλμία, η μικρογναθία, το λυκόστομα, και οι ανωμαλίες του έσω ωτός, ενώ από το ΚΝΣ, συχνός είναι ο υδροκέφαλος και η μηνιγγομυελοκήλη.



Εικόνα 16 Μικροφθαλμία



Εικόνα 15 Μικρογναθία

Για τους νεότερους αντισεπτασπαστικούς παράγοντες, ασφαλέστερη συνίσταται η αποφυγή της κύησης σε κάθε γυναίκα που βρίσκεται σε αγωγή. Σε περιπτώσεις απρόβλεπτης κύησης, πρέπει να τονίζονται οι σοβαροί κίνδυνοι ανωμαλιών για το έμβρυο. Πάντως η καθοδήγηση εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση νεοπλασματικής νόσου της εγκύου. [7, 20]

2.6.1.6 Αντιπηκτικά - Γουαρφαρίνη.

Διέρχεται τον πλακούντα και επηρεάζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη μετά από χορήγηση της κατά το 1ο και 2ο τρίμηνο της κύησης προκαλώντας αποβολές. Προκαλεί υποπλασία ρινός, καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης και νευρολογικές διαταραχές. Επίδραση της στο έμβρυο κατά την περίοδο μεταξύ 6ης και 9ης εβδομάδας οδηγεί σε υδροκέφαλο (ΚΝΣ).

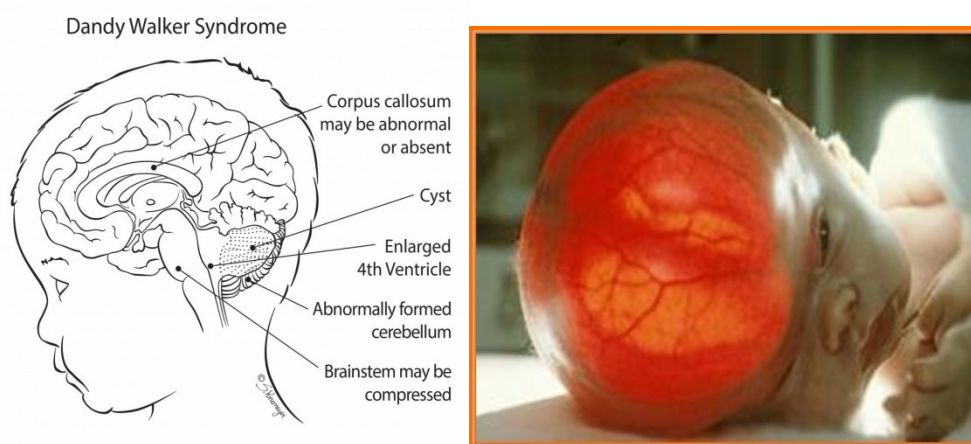
Βαρφαρίνη

Το αντιπηκτικό φάρμακο βαρφαρίνη ανήκει στην ομάδα της κουμαρίνης, είναι ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ και χρησιμοποιείται ευρύτατα στη θεραπεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καθώς και σε ασθενείς με πρόσθετες καρδιακές βαλβίδες.

Η βαρφαρίνη διέρχεται τον πλακούντα και προκαλεί επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, ανάλογα με το χρόνο και τη διάρκεια έκθεσης κατά την κύηση, τα επίπεδα προθρομβίνης στον ορό της μητέρας στον τελευταίο μήνα της κύησης, τη λήψη άλλου φαρμάκου και την κατάσταση θρέψης της μητέρας.

Επειδή η χορήγηση της βαρφαρίνης κατά τα τελευταία στάδια της κύησης προκαλεί στο νεογνό αιμορραγία, συνήθως διακόπτεται η χορήγηση της μετά την 36^η εβδομάδα της κύησης. Αυξημένη συχνότητα αποβολών έχει παρατηρηθεί μετά τη χορήγηση βαρφαρίνης στο πρώτο ή το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Η ειδική εμβρυοπάθεια δημιουργείται εάν η έκθεση γίνει μεταξύ της 6^{ης} έως της 12^{ης} εβδομάδας της κύησης, η οποία και χαρακτηρίζεται από χονδροδυσπλασία με μεγάλη υποπλασία της ρινός και στικτές επιφύσεις, βραχυδακτυλία, ενώ χορήγηση βαρφαρίνης σε όλη τη διάρκεια της κύησης προκαλεί ανωμαλίες του ΚΝΣ (ατροφία οπτικού νεύρου, σύνδρομου Dandy-Walker, κώφωση, υδροκέφαλος). Σχετικά με τις σκελετικές ανωμαλίες στις άπω φάλαγγες των δακτύλων και στα καρπιαία οστά, πρόκειται για διαταραχή της χονδρογένεσης, με αποτέλεσμα βράχυνση ή υποπλασία και ενίοτε ριζομελία.



Εικόνα 18 Dandy Walker Σύνδρομο

Εικόνα 17 Υδροκέφαλο

Τα προσβεβλημένα παιδιά παρουσιάζουν επίσης καθυστέρηση στην ενδομήτρια σωματική ανάπτυξη, ανεπαρκή πρόσληψη βάρους μετά τη γέννηση, ψυχοκινητική καθυστέρηση και υποτονία, σπασμούς και άλλες νευρολογικές διαταραχές. Το προσώπειο είναι τυπικό με υποπλασία ρινός, με παραμόρφωση του ρινικού χόνδρου, με ανεστραμμένα πτερύγια, με δυσπλασία αυτιών και βραχύ αυχένα.

Η βράχυνση της ρινός, των δακτύλων και των άκρων έχει αποδοθεί στην καταστολή πρωτεϊνών του χόνδρου. Ειδικότερα θίγεται η γ - καρβοξυλίωση της γλουταμάτης με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση του γ - γλουταμινικού οξέος

και τη μειωμένη παραγωγή της οστεοκαλσίνης και της αντίστοιχης πρωτεΐνης των οστών. Εκεί αποδίδεται και η έκτοπη ασβέστωση στο χόνδρο του ρινικού διαφράγματος. Επιπρόσθετα, λόγω της ομοιότητας στο φαινότυπο μεταξύ της εμβρυοπάθειας από βαρφαρίνη και της Χ- φυλοσύνδετης υπολειπόμενης στικτής χονδροδυσπλασίας, θεωρήθηκε ότι η βαρφαρίνη επηρεάζει ή αναστέλλει τη λειτουργία ενός άλλου ενζύμου, αυτού της αρυλσουλφατάσης (ARSE).

Οι ανωμαλίες του ΚΝΣ θεωρούνται δευτεροπαθείς, και σε έδαφος αιμορραγίας και ουλοποίησης ως άμεση επίπτωση στην οργανογένεση κατά το πρώτο τρίμηνο. Η περίοδος της μέγιστης ευαισθησίας φαίνεται ότι είναι μεταξύ 6^{ης} και 9^{ης} εβδομάδας. Η διακοπή του φαρμάκου πριν την 6^η εβδομάδα και η αντικατάσταση του από τη χαμηλού βάρους ηπαρίνη, η οποία δεν διέρχεται τον πλακούντα, εξασφαλίζει το κύημα. Ο κίνδυνος της εμβρυοπάθειας είναι 80% εάν η μέση ημερήσια δόση είναι >5mg, αλλά < 10% εάν η μέση ημερήσια δόση είναι <5mg. [7, 20]

2.6.1.7 Ισοτρετινοίνη - Ετρετινάτη.

Χορήγηση της ισοτρετινοΐνης κατά την κύηση προκαλεί ομώνυμο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες, και από ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως μεσοκοιλιακή επικοινωνία, και ανωμαλίες του ΚΝΣ. Τα ρετινοειδή δρουν και συμπεριφέρονται επί των σταδίων της οργανογένεσης. Παραπλήσια και παρόμοια δράση εμφανίζει η ετρετινάτη που προκαλεί τερατογένεση, και η οποία χορηγείται για την αντιμετώπιση της ακμής σε νεαρά άτομα. [7, 20]

2.6.1.8 Μισοπροστόλη.

Η μισοπροστόλη αποτελεί συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E1, και χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των επιγαστρικών συμπτωμάτων που δημιουργούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Στην Κεντρική και Νότια Αμερική άρχισε να κυκλοφορεί στη μαύρη αγορά τη δεκαετία του 1990 μετά την παρατήρηση ότι η λήψη δύο δισκίων από το στόμα και δύο διακολλητικών υποθέτων μεταξύ 6^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας προκαλεί έντονες συσπάσεις της μήτρας και ενδομήτρια – κολπική αιμορραγία, δηλαδή χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανεπιθύμητης κύησης με σκοπό την αποβολή του εμβρύου.

Οι συσπάσεις της μήτρας από το φάρμακο αυτό οδηγούν σε εγκλωβισμό του αίματος στον πλακούντα και το έμβρυο, υπο-ογκαιμία, μείωση της αιμάτωσης, υποξία, βλάβη των κυττάρων του ενδοθηλίου και τελικά απώλεια ιστού. Τα σοβαρότερα αποτελέσματα της μείωσης του όγκου του αίματος παρατηρούνται σε περιοχές που απαιτούν αυξημένη αιμάτωση, όπως τα άκρα, ο εγκέφαλος, ο νωτιαίος μυελός, το έντερο και η γλώσσα.

Σχετικά με τις σκελετικές ανωμαλίες, πρόκειται για εγκάρσιες τελικές ανωμαλίες στα χέρια και τα πόδια, δακτυλιοειδείς περισφίξεις ή συμφύσεις δακτύλων, ραιβοιπποποδία, αρθρογρύπωση που ενδεχομένως μπορεί να συνοδεύονται από βλάβες εγκεφαλικών συζυγίων. Ιστολογικές μελέτες έχουν

αναδείξει αιμορραγίες και μείωση του αριθμού των κυττάρων στην περιοχή των εγκεφαλικών συζυγιών. Το 49% των νεογνών στη Βραζιλία με πάρεση κρανιακών νεύρων (σύνδρομο Moebius) διαπιστώθηκε ότι είχαν εκτεθεί προγεννητικά σε μισοπροστόλη. Για την πάρεση της 6^{ης} και της 7^{ης} εγκεφαλικής συζυγίας ευθύνονται οι αιμορραγίες που δημιουργούνται στους πυρήνες τους λόγω της συμπίεσης του εμβρύου, ως απόρροια των έντονων μητρικών συσπάσεων.

Είναι αυτονόητο ότι για ηθικούς λόγους όσον αφορά ένα φάρμακο που μπορεί δυνητικά να προκαλεί διακοπή της κύησης, δεν πρόκειται να υπάρξουν προοπτικές μελέτες στον άνθρωπο. Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να διευκρινιστεί απολύτως η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών που προκαλεί η λήψη της μισοπροστόλης είτε στο 1^ο τρίμηνο είτε σε οποιαδήποτε άλλη φάση της κύησης. [7, 20]

2.6.1.9 Ηρεμιστικά Υπνωτικά Αντιεμετικά.

Το πλέον τερατογόνο φάρμακο αυτής της σειράς συνιστά η θαλιδομίδη. Στα υπόλοιπα φάρμακα που προκαλούν δυσμορφίες στο έμβρυο ανήκουν το λίθιο, το οποίο χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της μανιοκατάθλιψης και η πενικιλλαμίνη (βλάβες δέρματος). [7, 20]

2.6.2 Εξαρτησιογόνες ουσίες.

- Αλκοόλη,
- Νικοτίνη (Κάπνισμα),
- Ναρκωτικά Αναλγητικά – Ψυχοδιεγερτικά φάρμακα.

Όλες οι ψυχοδραστικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου του αλκοόλ, του καπνού και κάπνιων συνταγογραφούμενων φαρμάκων μπορούν να έχουν και έχουν επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, το έμβρυο και στη συνέχεια στο νεογέννητο μωρό. Κάθε ουσία επιδρά διαφορετικά και αυτό καθορίζεται από την ουσία αυτή καθαυτή, αλλά και από την κατάσταση της υγείας στην οποία βρίσκεται η ίδια η γυναίκα-εγκυμονούσα μητέρα. Ο βαθμός του αντίκτυπου της χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εξαρτάται και καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την ένταση της χρήσης, η οποία περιπλέκεται περισσότερο από το γεγονός ότι οι χρήστες συχνά κάνουν κατάχρηση περισσότερων της μίας ουσίας- παράνομης ή νόμιμης- και περίπου το 97% των εγκύων γυναικών που είναι εξαρτημένες στα οπιοειδή είναι συγχρόνως και καπνίστριες. [27]

2.6.2.1 Αλκοόλη & Εμβρυικό Αλκοολικό Σύνδρομο.

Η αλκοόλη θεωρείται από τις πιο καθιερωμένες τερατογόνες ουσίες αφού η χρόνια κατανάλωση της (αλκοολισμός) προκαλεί ένα μεγάλο και ευρύ φάσμα συγγενών ανωμαλιών που διεθνώς ορίζεται ως εμβρυικό αλκοολικό σύνδρομο “fetal alcohol Syndrome”. Ημερήσια κατανάλωση αιθανόλης (100ml) κατά την κύηση οδηγεί σε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, σε δυσλειτουργία

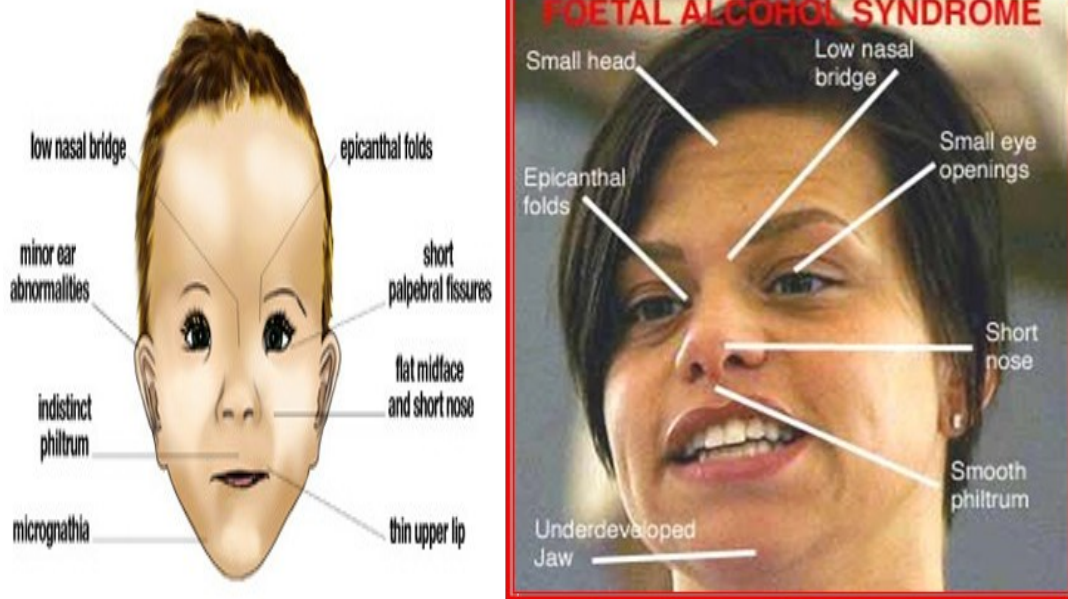
του ΚΝΣ, σε ιδιόμορφο προσωπίο, που χαρακτηρίζεται, ορίζεται και περιγράφεται ως άνω προσωπίο, το οποίο χαρακτηρίζεται, ορίζεται και περιγράφεται από υποπλασία του άνω χείλους, από επιπέδωση των ζυγωματικών, και από περιορισμένες μεσοβλεφαρικές σχισμές κ.α.. Η αλκοόλη εισέρχεται εύκολα στο έμβρυο μέσω του πλακούντα και προκαλεί ανωμαλίες ως προς την ανάπτυξη των εγκεφαλικών μηχανισμών. Σοβαρότατο ρόλο επίσης διαδραματίζει και η ακεταλδεύδη, ως μεταβολικό προϊόν, που παράγεται στη μητέρα. Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και ευρύτερα οινοπνευματωδών δεν κρίνεται ασφαλής σε κανένα στάδιο της κύησης.

Στο πρώτο τρίμηνο, η αλκοόλη επηρεάζει την αναπαραγωγή και την οργανογένεση, ενώ στο τρίτο τρίμηνο, επηρεάζει την ανάπτυξη του ΚΝΣ. Ανησυχία, τρόμος, σπασμοί, και δυσκολίες στην κατάποση που παρατηρούνται σε νεογνά ως επιπτώσεις του αλκοολισμού της μητέρας αμέσως μετά τη γέννηση συνιστούν επιπτώσεις του αλκοολισμού στην συμπεριφορά των νεογέννητων. Επιπρόσθετα, νοείται επίσης ότι κατά την περίοδο της κύησης πρέπει να αποφεύγεται και η λήψη φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με την αλκοόλη. Επίσης, ο αλκοολισμός επηρεάζει τα γεννητικά κύτταρα των ανθρώπων με πιθανή εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο.

Η κατάχρηση αλκοόλ έχει συνδεθεί ερευνητικά με μία πληθώρα πιθανών προβλημάτων κατά τη διάρκεια της κύησης και μετά τη γέννηση του μωρού. Οι αρνητικές επιπτώσεις από την κατάχρηση αλκοόλ αφορούν επιγραμματικά επιπλοκές όπως χαμηλό βάρος του βρέφους κατά τη γέννηση, αποβολή, περιγεννητική θνησιμότητα, εμβρυική νοσηρότητα, πρόωρο τοκετό, αναπτυξιακή ανεπάρκεια του εμβρύου, νεογνικό στερητικό σύνδρομο και αναπτυξιακές δυσκολίες κατά την παιδική ηλικία. Το βρέφος που πάσχει είναι παθολογικά βραχύσωμο, έχει μικρά πόδια & μικρή κάτω γνάθο και είναι δυνατό να παρουσιάζει καρδιακές ανωμαλίες, λαγώχειλος και λυκόστομα, δεν προσλαμβάνει αρκετό γάλα με το θηλασμό, δεν κοιμάται καλά και είναι ευερέθιστο.

Το Αλκοολικό Σύνδρομο του Εμβρύου συνίσταται επίσης σε διαταραχή της διάπλασης των άκρων, και νοημοσύνη κάτω του μέσου όρου. Το βρέφος έχει μικρά μάτια με επικανθικές πτυχές (κατακόρυφες δερματικές πτυχές από το άνω βλέφαρο ως τα πλάγια της μύτης) και παρουσιάζει μικρό εγκέφαλο, υπερωιοσχιστία, καρδιακές ανωμαλίες, εξάρθημα του ισχίου και άλλες αρθρικές παραμορφώσεις, όπου ουσιαστικά, αφορούν στην πραγματικότητα, φαινόμενα στέρησης του οινοπνεύματος. Στην Ελλάδα, αλκοόλ καταναλώνουν περίπου το 20% των γυναικών.

FETAL ALCOHOL SYNDROME



Εικόνα 19 Οινόπνευμα & Κύηση

Όσον αφορά το μυοσκελετικό σύστημα, το FAS έχει ήδη συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα υποπλασίας των ονυχοφόρων φαλάγγων και των ονύχων στα πόδια, βραχυμένα 5α μετακάρπια, καμπτοδακτυλία, ενώ υπάρχουν επίσης περιπτώσεις με αμελία ή εκτροδακτυλία. Άλλες σκελετικές ανωμαλίες συνιστούν η σκολίωση, ο σκαφοειδής θώρακας, οι ημισπόνδυλοι και η συνοστέωση κερκίδας - ωλένης. Γενικότερα όμως οι σκελετικές ανωμαλίες δεν περιλαμβάνονται στα αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια του FAS.

Χρόνια αλκοολικές εγκυμονούσες παρουσιάζουν κίνδυνο 33% για πλήρες FAS, και 76% για εκδήλωση μερικών φαινοτυπικών ανωμαλιών (Fetal Alcohol Effects, FAE). Στις Η.Π.Α., η συχνότητα νεογέννητων με εκδηλώσεις FAS και FAE είναι 10:1000.

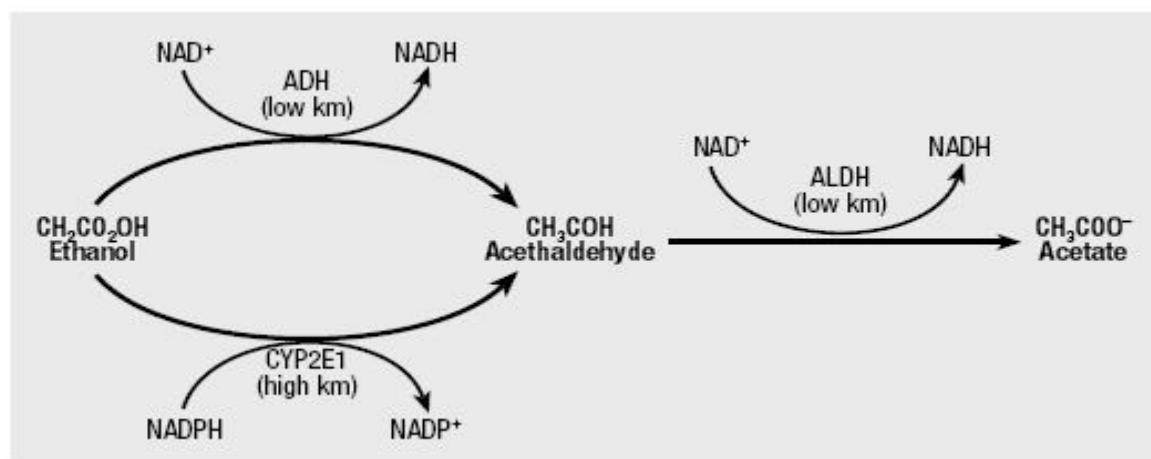
Πολλές φορές η διάγνωση πραγματώνεται εύκολα στη νεογνική περίοδο λόγω των έκδηλων δυσμορφικών στοιχείων του προσώπου, τα οποία με την πάροδο του χρόνου τείνουν να βελτιωθούν, αλλά μερικές φορές γίνονται εντονότερα μετά τη νεογνική περίοδο, με τα εξής χαρακτηριστικά: βραχείες μεσοβλεφαρικές σχισμές, κοντή μύτη με επιπεδωμένη ρίζα, και με λεία τόσο το φίλτρο καθώς και το περίγραμμα του άνω χείλους.

Το σύνδρομο αποδίδεται στη δράση της αιθανόλης, η οποία διέρχεται ελεύθερα τον πλακούντα, παρεμποδίζει τη μεταφορά αμινοξέων και προκαλεί δομικές βλάβες, καθυστέρηση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και διαταραχή των μηχανισμών απόπτωσης. Επίσης, συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που δρουν αθροιστικά ως προς το μηχανισμό δράσης, όπως η ακεταλδεύδη, που συνιστά μεταβολικό παράγωγο της αιθανόλης, ο μόλυβδος, ο οποίος περιέχεται σε οινοπνευματώδη ποτά, η αυξημένη συγκέντρωση εστέρων λιπαρών οξέων, η επίδραση της ILGFs, η μειωμένη σύνθεση του

ρετινοϊκού οξέος, η ελλιπής διατροφή και πρόσληψη βιταμινών, το κάπνισμα και η περίπτωση υποθρεψίας της αλκοολικής εγκυμονούσας.

Επίσης ιδιοσυστασιακοί ή γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν τη βαρύτητα της βλάβης, εφόσον δεν προσβάλλονται πάντα ή στον ίδιο βαθμό όλα τα παιδιά των αλκοολικών εγκύων, η δε συχνότητα στους λευκούς, στους μαύρους και τους νοτιοαμερικανούς, όπως και στα διωγενή δίδυμα είναι διαφορετική. Υπάρχουν αποδείξεις και ενδείξεις από πειραματόζωα, ότι το γενετικό υπόστρωμα της εγκυμονούσας κατέχει τον πρωτεύοντα παθογενετικό ρόλο, εφόσον ο αριθμός των συγγενών ανωμαλιών σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα του ενζύμου της δευδρογονάσης της ακεταλδεύδης στη μητέρα. Η συσσώρευση της ακεταλδεύδης, λόγω της γενετικά καθοριζόμενης ανεπάρκειας του ενζύμου δευδρογονάση της αλκοόλης (πολυμορφικά ισοένζυμα) μπορεί να αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη δημιουργία του συνδρόμου του FAS.

Δεν υπάρχει οινοπνευματώδες ποτό που να θεωρείται λιγότερο επιβλαβές, ενώ η οινοποσία σε κανένα στάδιο δεν θεωρείται ασφαλής. Αναλυτικότερα, στο 1ο τρίμηνο, το οινοπνευμα βλάπτει την κυτταρική μεμβράνη και τη μετανάστευση των κυττάρων, με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται οριστικά η οργάνωση των ιστών, στο 3ο τρίμηνο βλάπτει τον ταχύτατα αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, ενώ σε όλη τη διάρκεια της κύησης διαταράσσει την κυτταρική ανάπτυξη. Εάν διακοπεί ή περιοριστεί σημαντικά η λήψη του οινοπνεύματος από το 2ο έστω τρίμηνο, μπορεί η ενδομήτρια καθυστέρηση μερικώς να βελτιωθεί.



Εικόνα 20 Μηχανισμός Αλκοόλης προς Οξικό Οξύ.

Κανονικά, πάντως, το αλκοολικό σύνδρομο του εμβρύου παρατηρείται όταν η κατανάλωση οινοπνεύματος στη διάρκεια της κύησης είναι συνεχής. Έτσι, έχει αναφερθεί σε βρέφη μητέρων που έπιναν σταθερά 30 ml οινοπνεύματος την ημέρα (στον όγκο αυτό ισοδυναμούν δύο μικτά ποτά ή 2-3 μπουκάλια μπύρας ή ποτήρια κρασιού). Αν και δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κατά αραιά διαστήματα πόση ενός ποτηριού κρασιού ή μπύρας είναι επικίνδυνη, είναι προτιμότερη η πλήρης αποχή από το οινοπνευμα στη διάρκεια της κύησης.

Στις έγκυες γυναίκες ή στις γυναίκες, οι οποίες προσπαθούν να συλλάβουν, συνιστάται η πλήρης αποφυγή του αλκοόλ. Αν, ωστόσο, επιλέξουν να κάνουν χρήση αλκοόλ, δεν θα πρέπει να καταναλώνουν περισσότερες από μία με δύο δόσεις αλκοόλ μία με δύο φορές την εβδομάδα και θα πρέπει να αποφεύγουν τυχόν μέθη, προκειμένου να μειωθούν οι κίνδυνοι για το έμβρυο.

Οι έγκυες γυναίκες, που καταναλώνουν αλκοόλ σε βλαπτικά και επικίνδυνα επίπεδα, παρουσιάζουν συννοσηρότητα και κοινωνικά προβλήματα. Επίσης, ενώ τα νεογνά των μητέρων, οι οποίες πίνουν πάρα πολύ, είναι πολύ πιθανό να υποφέρουν από το πολύ γνωστό σύνδρομο του νεογνικού αλκοολισμού, τα μωρά εκείνων των μητέρων, που παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ, μπορούν εξίσου να αντιμετωπίσουν σημαντικούς κινδύνους από σχετικά προβλήματα, όπως αυτά περιγράφονται από τα συμπτώματα της διαταραχής του φάσματος εμβρυικού αλκοολικού συνδρόμου. Για τις έγκυες γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ θα πρέπει να υπάρχουν βραχύχρονες και, αν κρίνεται σκόπιμο, μακρόχρονες παρεμβάσεις για τη μείωση της λήψης αλκοόλ σε χαμηλότερα επίπεδα ή για την πλήρη διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ. [7, 8, 20, 27]

2.6.2.2 Νικοτίνη - Κάπνισμα

Από τις μέχρι σήμερα και πιο πρόσφατες μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα, και με στοιχεία που έχουν καταγραφεί σε γυναίκες - καπνίστριες καπνού (20 τσιγάρα ημερησίως) δεν υπάρχει σαφής απόδειξη για τερατογενετική δράση της νικοτίνης, αν και το ποσοστό αποβολών είναι μεγαλύτερο στις καπνίστριες συγκριτικά με τις μη.

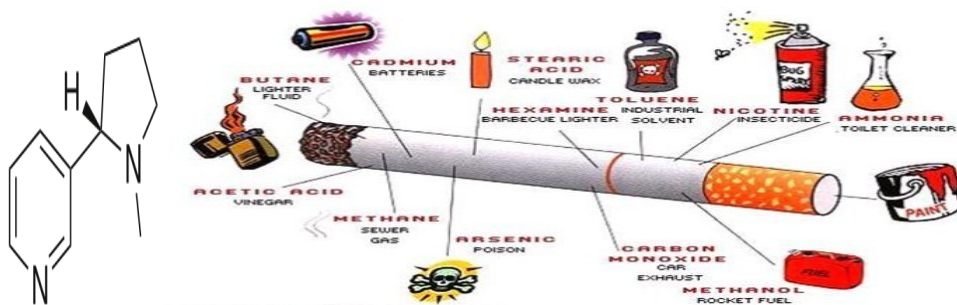
Συγχρόνως και το βάρος των νεογνών εμφανίζεται κάπως μικρότερο λόγω καθυστέρησης ως προς την εμβρυική ανάπτυξη. Η νικοτίνη μειώνει την παροχή αίματος στο έμβρυο λόγω αγγειοσύσπασης, εφόσον δρα επί των νικοτινικών, χολινεργικών υποδοχέων που εντοπίζονται στο νωτιαίο μυελό, στα γάγγλια, και στις νευρομυικές κινητικές πλάκες. Πιο συγκεκριμένα, η νικοτίνη αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό, διεγείρει τα γάγγλια και προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπαση.

Οι επιπτώσεις του καπνίσματος τσιγάρων στην κύηση τόσο στο έμβρυο όσο και στο παιδί αποτελούν μείζον επιστημονικό και δημόσιο ζήτημα υγείας, αποκαλύπτοντας ένα ευρύ φάσμα επιπτώσεων, από την επίδραση στη μορφολογία των αρχέγονων κυττάρων έως την αυξημένη νοσηρότητα στους απογόνους των καπνιστριών. Αν και κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών, κυρίως λόγω της δημόσιας εκπαίδευσης, έχει μειωθεί η συχνότητα του καπνίσματος της μητέρας, αρκετές συνεχίζουν να καπνίζουν στη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα οι νεότερες και οι χαμηλού εισοδήματος. Στην Ελλάδα, περίπου το 40% των γυναικών καπνίζουν στην αρχή της κύησης, αλλά το 20% το διακόπτουν στη συνέχεια.

Δεδομένου ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περίπου από 4.000 έως 68.000 χημικές τοξικές ουσίες, θεωρείται δεδομένο ότι το κάπνισμα κατά την κύηση έχει σημαντικά αρνητικές επιπτώσεις. Κάποιοι από τους μηχανισμούς αρνητικής επίδρασης των συστατικών θα αναφερθούν στη συνέχεια. Η

νικοτίνη παρουσιάζει αγγειοσυσπαστική δράση μειώνοντας την πλακουντική και εμβρυική κυκλοφορία. Η κοτινίνη, ένας από τους κύριους μεταβολίτες της νικοτίνης, έχει μετρηθεί και εκτιμηθεί στο ωοθυλακικό υγρό, ενώ τα κυανιούχα συνιστούν τοξίνες και έχουν μελετηθεί ως δείκτες του καπνίσματος και πιο συγκεκριμένα τα θειοκυανιούχα συσχετίζονται απόλυτα με την έκθεση σε καπνό. Το μονοξειδίο του άνθρακος εξαντλεί τα αποθέματα οξυγόνου τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου, η περίσσεια του καδμίου έχει παρατηρηθεί στις ωοθήκες, στο ωοθηλακικό υγρό και στον πλακούντα καπνιστριών, ο μόλυβδος συνιστά μία γνωστή νευροτοξίνη ενώ μερικοί πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες συμπεριφέρονται ως μεταλλαξιογόνα.

Cigarette component



Εικόνα 21 (α) (β) Συστατικά του Τσιγάρου

Το κάπνισμα των τσιγάρων από την εγκυμονούσα έχει αποδεδειγμένα συνδεθεί με επιπτώσεις όπως η ανώμαλη εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα, και συνεπάγεται ενδομήτρια καθυστέρηση αύξησης και περιγεννητική θνησιμότητα. Επίσης, (το κάπνισμα) συνδέεται και με αυξημένους κινδύνους υπογονιμότητας, με σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου και αυτό της παιδικής νοσηρότητας.

Όσον αφορά τις συγγενείς ανωμαλίες, έχει συσχετιστεί με σχιστίες, και με τη βράχυνση των άκρων παρόμοια με εκείνη που χαρακτηρίζει το σύνδρομο ή την ανωμαλία Poland. Σε πειραματόζωα που εκτέθηκαν στον καπνό τσιγάρων προκλήθηκε η ανωμαλία αυτή που χαρακτηρίζεται από απουσία ή δυσπλασία της στερνικής έκφυσης του μείζονος θωρακικού μυός και βραχύ συνδακτυλία του συστοίχου άνω άκρου. Ως παθογενετικός μηχανισμός σε μελέτες με πειραματόζωα θεωρήθηκε η αγγειακή διαταραχή από το μονοξείδιο του άνθρακα και τη νικοτίνη του καπνού, που οδηγεί σε μειωμένη αιμάτωση, αιμορραγία και απώλεια ιστού.

Για τις σχιστίες, ο σχετικός κίνδυνος κυμαίνεται από 0,9 έως 2 πλάσιος σε σχέση με το γενικό πληθυσμο, ένας κίνδυνος, ο οποίος αυξάνει 4 με 7 φορές στα παιδιά των καπνιστριών, εάν υπάρχουν ειδικά TGF- α αλληλία. Επίσης, πολυμορφισμοί σε δύο άλλα μεταβολικά γονίδια της μητέρας τροποποιούν τις επιπτώσεις του καπνίσματος στο έμβρυο ως προς το βάρος γέννησης και τη διάρκεια της κύησης.

Τέλος, προκειμένου να εκτιμηθεί η συχνότητα των σκελετικών ανωμαλιών μεταξύ των παιδιών των καπνιστριών και μάλιστα σε συσχέτιση με τον αριθμό τσιγάρων που καπνίζουν ημερησίως, θα ήταν απαραίτητο να εξεταστούν

εκτός από τα νεογέννητα, και τα προϊόντα των αυτόματων αποβολών, διότι η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών στη γέννηση δεν αντανακλά τη συνολική συχνότητα τους.

Οι καπνίστριες παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση να αποβάλλουν αυτόματα τα έμβρυα που παρουσιάζουν ανωμαλίες, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αιτιολογήσει τη σχετικά μικρή σε συχνότητα αύξηση των ανωμαλιών στη γέννηση. Οι αυτόματες αποβολές στις καπνίστριες είναι διπλάσιες σε σχέση με τις μη καπνίστριες και μάλιστα τα αποβαλλόμενα έμβρυα από καπνίστριες νεότερες των 30 ετών, θεωρούνται και είναι συνήθως χρωμοσωμικώς φυσιολογικά. Προγράμματα για την παύση του καπνίσματος κατά την κύηση μειώνουν την πιθανότητα για χαμηλό βάρος του βρέφους κατά τη γέννηση καθώς και για πρόωρο τοκετό και συνεπώς θα πρέπει να συστήνονται στις έγκυες γυναίκες.

2.6.2.2.1 Επιπτώσεις του Καπνού στη Σύλληψη, την Κύηση και το Νεογνό.

Ο καπνός των τσιγάρων περιέχει από 4000 έως 68000 τοξικές ουσίες και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται περιληπτικά όπως ήδη έχουμε αναφέρει η νικοτίνη, οι νιτροζαμίνες, το μονοξειδίο του άνθρακα, το υδροκυάνιο, το κάδμιο, κάποια τοξικά βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, το σελήνιο, το ραδιενεργό πολώνιο και το αρσενικό. Επίσης, είναι δυνατόν να περιέχονται και διάφορα χημικά κατάλοιπα όπως φυτοφάρμακα, τα οποία όλα αυτά τα συστατικά μεταφέρονται αυτούσια στην κυκλοφορία της μητέρας και δια του πλακούντα στο έμβρυο. Επίσης, ως αναφερθεί ότι το έμβρυο το οποίο λαμβάνει καπνό, παρουσιάζει περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξει εξάρτηση στην νικοτίνη ως προς τη μετέπειτα ζωή του.

Τα βλαβερά συστατικά του τσιγάρου, όπως η νικοτίνη και το μονοξειδίο του άνθρακα, καταφθάνουν στον πλακούντα, από όπου το έμβρυο τρέφεται και επηρεάζουν άμεσα και έμμεσα την ανάπτυξη του. Ως εκ τούτου, τα παιδιά γεννιούνται λιποβαρή και όχι μόνον. Επιπλέον, η νικοτίνη του τσιγάρου δημιουργεί κακής ποιότητας πλακούντα και τον φθείρει – καταστρέφει νωρίτερα από τη φυσιολογική ημερομηνία λήξης του, με αποτέλεσμα ο πλακούντας αντί να λειτουργεί 40 εβδομάδες, λειτουργεί 38 ή και 36. [7, 8, 20, 27, 28, 29, 30, 31]

2.6.2.3 Ναρκωτικά Αναλγητικά & Ψυχοδιεγερτικά.

Οι εξαρτησιογόνες ουσίες όπως τα ναρκωτικά αναλγητικά και τα ψυχοδιεγερτικά λιπόφιλα φάρμακα διέρχονται εύκολα στο έμβρυο διαμέσου του πλακούντα, οδηγώντας σε επιπλοκές που χαρακτηρίζονται και περιγράφονται από το σύνδρομο στέρησης στο νεογνό, από ψυχοδιέγερση, από μεταβολές στο ΓΕΣ, από αναπνευστική δυσχέρεια, και από μακροπρόθεσμες νευροφυσιολογικές διαταραχές λόγω της επίδρασης των εξαρτησιογόνων ουσιών στην ανάπτυξη του ΚΝΣ. Η κοκαΐνη για παράδειγμα, προκαλεί ποικίλλες συγγενείς δυσμορφίες, όπως ουροποιογεννητικές, γαστρεντερικές και εγκεφαλικές, που αποδίδονται στις αγγειοσυσπαστικές και υπερτασιογόνες ιδιότητες της.

Η χρήση ουσιών αποτελεί ένα πολύπλοκο, πολυδιάστατο πρόβλημα με δυσμενείς συνήθως συνέπειες για το ίδιο το άτομο, την οικογένεια του και το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον. Ιδιαίτερα, η κατάχρηση ουσιών κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού επισύρει σοβαρούς κινδύνους για την έγκυο, το έμβρυο και το νεογνό τόσο κατά την προγεννητική, περιγεννητική και μεταγεννητική περίοδο όσο και μετέπειτα στη ζωή του βρέφους, το οποίο εμφανίζει συχνά αναπτυξιακές δυσκολίες.

Όλες οι ψυχοτρόπες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων του αλκοόλ, του καπνού και κάποιων συνταγογραφούμενων φαρμάκων, μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην έγκυο, το έμβρυο και το νεογνό. Ωστόσο, διαφορετικές ουσίες επιδρούν με διαφορετικό τρόπο, διαφορές που αποδίδονται και σε άλλους παράγοντες πέρα από τη χρήση κάποιας ουσίας, όπως στη γενικά κακή κατάσταση της υγείας της εγκύου, την κακή διατροφή, καθώς και στο πόσο συχνή είναι η χρήση ουσιών κατά την κύηση. [27]

2.6.2.3.1 Κοκαΐνη.

Η κοκαΐνη απαντάται στα φύλλα του φυτού *Erythroxylum coca*, της οικογένειας *Erythroxylaceae*. Το αλκαλοειδές είναι εστέρας της εκγονίνης, η οποία είναι παράγωγο της ψ-τροπίνης με μια καρβοξυλομάδα στον C-2. Στην κοκαΐνη, η καρβοξυλομάδα εστεροποιείται με μεθανόλη και η υδροξυλομάδα με βενζοϊκό οξύ. Η ουσία χρησιμοποιείται ως τοπικό αναισθητικό, κυρίως στην οφθαλμολογία, η χρήση της όμως είναι περιορισμένη διότι εμφανίζει κεντρική διεγερτική δράση, γεγονός το οποίο οδηγεί στη χρήση της ως ναρκωτικό. Η κοκαΐνη έπαιξε σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη άλλων τοπικών αναισθητικών, όπως η προκαΐνη, η σύνθεση των οποίων είχε ως πρότυπο αυτή την ουσία.

Είναι αμινο αλκοολούχος βάση με συγγένεια προς την αμινο αλκοόλη της ατροπίνης ('τροπίνη') και χαρακτηρίζεται από μεγάλη υδατο και λιποδιαλυτότητα και χαμηλό μοριακό βάρος, ενώ συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό 8.7%. Απορροφάται με βραδύ ρυθμό μέσω των βλεννογόνων και του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά ταχύτερα μέσω των αγγειακών πλεγμάτων των πνευμόνων. Όταν η κοκαΐνη ληφθεί από το στόμα απορροφάται κατά 30% ενώ η έναρξη της δράσης της παρατηρείται 60' μετά τη λήψη. Μετά από εισπνοή της σκόνης από τη μύτη, η έναρξη της δράσης παρατηρείται 15' με 20' αργότερα, ενώ η διάρκεια της δράσης είναι 60' με 90'. Με την ενδοφλέβια ένεση η δράση αρχίζει 5' μετά, ενώ μόνο 2' μετά από κάπνισμα "crack", που συνιστά κεκαθαυμένη κρυσταλλική μορφή κοκαΐνης διαλυμένη σε νερό και μαγειρική σόδα και έχει διάρκεια δράσης >20 min.

Στο έμβρυο, η κοκαΐνη διέρχεται με απλή διάχυση και ως ασθενής βάση μπορεί να συγκεντρώνεται σε μεγάλες ποσότητες, λόγω του χαμηλού pH του εμβρυϊκού αίματος κατά τα τελευταία στάδια της κύησης, ιδιαίτερα όταν η χρήση της είναι πολύ συχνή. Όταν η κοκαΐνη εισέλθει στην κυκλοφορία, μεταβολίζεται ταχύτατα μέσω του πλάσματος και των ηπατικών χολινεστερασών. Επειδή η συγκέντρωση της χολινεστεράσης στο πλάσμα του εμβρύου, όπως και της εγκύου είναι χαμηλότερη, επιβραδύνεται ο μεταβολισμός της κοκαΐνης, με αποτέλεσμα τόσο το έμβρυο όσο και η εγκυμονούσα να έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις φαρμακολογικές της

επιδράσεις, ακόμη και σε μικρότερες δόσεις, σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Η χρήση της κοκαΐνης στην κύηση είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αιμορραγία και αποκόλληση του πλακούντα, σε εμβρυικό θάνατο ή ενδομήτρια καθυστέρηση στην ανάπτυξη, εγκεφαλικές βλάβες, καθώς και συγγενείς ανωμαλίες επί του ΓΕΣ και του ουροποιητικού συστήματος. Επίσης κατάχρηση στο 1ο και 2ο τρίμηνο της κύησης αναμένεται να προκαλέσει σκελετικές ανωμαλίες των άκρων, κυρίως βράχυνση λόγω αγγειακής δυσλειτουργίας.

Το πιθανότερο παθογενετικό υπόστρωμα των περισσότερων από τις συγγενείς ανωμαλίες είναι τα έμφρακτα και οι αιμορραγίες, τα οποία δημιουργούνται κατά τόπους σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης, λόγω των αγγειοσυσπαστικών και των υπερτασιογόνων ιδιοτήτων της κοκαΐνης. Επιπρόσθετα, η ανεπαρκής αιματική ροή προς τη μήτρα και τον πλακούντα μπορεί να δημιουργεί τοπικά συνθήκες υποξίας, με αποτέλεσμα την περαιτέρω πρόκληση ανωμαλιών του τύπου των παραμορφώσεων ή των διασπάσεων, καθώς και βράχυνση των σκελών.

Η αγγειοσυσταλτική δράση της κοκαΐνης μπορεί, επίσης, να προκαλέσει εμβρυική υποξία και να μειώσει την παροχή θρεπτικών συστατικών στο έμβryo. Η κοκαΐνη, όπως και οι αμφεταμίνες, καταστέλλουν την όρεξη, επομένως, ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου μπορεί, επίσης, να οφείλεται και στη μη επαρκή ενεργειακή πρόσληψη της μητέρας. Η χρήση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται με πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, πρόωρο τοκετό, καθυστερημένη ανάπτυξη στη μήτρα και αυτόματη αποβολή. Οι συνέπειες της έκθεσης του παιδιού στην κοκαΐνη περιλαμβάνουν συμπτώματα στέρησης, εγκεφαλικό επεισόδιο και, πιθανώς, γενετικές ανωμαλίες. Η χρήση κοκαΐνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζεται, επίσης, με χαμηλότερες βαθμολογίες στα τεστ νευρολογικής ανάπτυξης του βρέφους, και ελλειμματική προσοχή στο παιδί.

Σχετικά με την εμβρυοτοξική δόσολογία της κοκαΐνης, ως αναφερθεί ότι δεν υπάρχει ασφαλές όριο. Είναι επίσης γνωστό ότι οι συνθήκες μεταβολισμού της στην εγκυμοσύνη επιτρέπουν την ανακύκλωση προς το έμβryo μέσω του αμνιακού υγρού, με αποτέλεσμα το έμβryo να καθίσταται πιο ευάλωτο στις βλαβερές επιπτώσεις του φαρμάκου.

Γενικότερα, η εκτίμηση των βιολογικών επιπτώσεων στο έμβryo, όχι μόνον της κοκαΐνης αλλά και όλων των ναρκωτικών ουσιών, απαιτεί πολύπλοκους υπολογισμούς διότι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες: Οι εγκυμονούσες συνήθως εκτίθενται και σε άλλους επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου, δηλαδή καπνίζουν, καταναλώνουν οινοπνευματώδη ποτά, και συνήθως είναι χαμηλής κοινωνικοοικονομικής τάξης που συνήθως συνεπάγεται κακή διατροφή, αναιμία, υπέρταση, μόλυνση με ιό της ηπατίτιδας Β, HIV, και άλλα αφροδίσια νοσήματα και κακή περιγεννητική φροντίδα, ενώ οι περισσότεροι χρήστες κοκαΐνης και άλλων ναρκωτικών ουσιών δεν απαντούν με ειλικρίνεια σε ερωτηματολόγια σχετικά με τις συνθήκες χρήσης.

Οι γυναίκες, οι οποίες χρησιμοποιούν κοκαΐνη κατά την κύηση, θα πρέπει να καθοδηγηθούν προς το να σταματήσουν εντελώς τη χρήση, καθώς δεν υπάρχει κάποιο ασφαλές υποκατάστατο. Σε αυτές θα πρέπει να προσφέρεται πρόσβαση σε ψυχολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των οικογενειακών παρεμβάσεων.

Όσον αφορά τα οπιούχα αναλγητικά, την μεθαδόνη και τις αμφεταμίνες, δεν υπάρχουν ισχυρές πειραματικές ενδείξεις για τερατογένεση. Αμφιβολίες ενυπάρχουν εάν ένας ενεργός μεταβολίτης της μαριχουάνας που διέρχεται από την μητέρα στο έμβρυο την περίοδο της κύησης προκαλεί συγγενείς ανωμαλίες. [7, 20, 27, 32]

2.6.2.3.2. Αμφεταμίνες

Οι αμφεταμίνες θεωρούνται και εκλαμβάνονται από τις πιο επικίνδυνες κατηγορίες χημικών ουσιών που κυκλοφορούν. Διεγείρουν το ΚΝΣ, δημιουργούν περιορισμό της πνευματικής και μυϊκής κόπωσης, βελτίωση της διάθεσης του ανθρώπου και αυξημένη διάθεση για εργασία. Επιπρόσθετα, προκαλούν αύξηση των μυϊκών δυνάμεων. Χρησιμοποιούνται ευρύτατα από άτομα που θέλουν να μην κοιμηθούν τη νύχτα ώστε να εργαστούν, από αθλητές για να αυξήσουν τις δυνάμεις και τις επιδόσεις τους (ντοπάρισμα), από γυναίκες για να μειώσουν την όρεξη του φαγητού και να μην παχαίνουν, από κακοποιούς για να έχουν θάρρος και ψυχραιμία κατά τη διάπραξη των εγκλημάτων τους.

Επιπρόσθετα, ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση των αμφεταμινών κατά τη διάρκεια της κύησης παρουσιάζουν τις αρνητικές επιδράσεις από τη χρήση των ουσιών αυτών, επιδράσεις που αναφέρονται και αφορούν τη μειωμένη επάρκεια αίματος στην περιοχή του πλακούντα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αποβολή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης καθώς και σε αποκόλληση του πλακούντα, ενδομήτριο θάνατο και πρόωρο τοκετό κατά το τρίτο τρίμηνο. Επίσης, έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση ως προς την ανάπτυξη του εμβρύου και μειωμένη περίμετρος εγκεφάλου, αύξηση των περιπτώσεων του συνδρόμου αιφνιδίου βρεφικού θανάτου, καθώς και κάποιες διαταραχές συμπεριφοράς κατά τα δύο πρώτα έτη ζωής του βρέφους. [20, 27]

2.6.2.3.3. Κάνναβη

Αρκετές έρευνες, οι οποίες έχουν εξετάσει τόσο τις βραχυπρόθεσμες όσο και τις μακροχρόνιες επιδράσεις της χρήσης κάνναβης κατά την κύηση, αναφέρουν ότι η χρήση της κάνναβης κατά την κύηση μπορεί να συντελέσει σε αποβολή. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία σχετική νοσηρότητα με μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου, μικρότερο μέγεθος κεφαλής του εμβρύου-μικρότερο μέγεθος του κρανίου του, μειωμένη ροή αίματος στον πλακούντα και στην καρδιά του εμβρύου- ποικίλες καρδιακές δυσλειτουργίες, μειωμένο βάρος του νεογέννητου καθώς και αναπτυξιακά προβλήματα κατά την παιδική ηλικία, όπως μία σχετική επιθετικότητα και προβλήματα προσοχής.

Αναφορικά με τις συνέπειες της χρήσης κάνναβης σε συνδυασμό με το κάπνισμα, αυτές φαίνονται να είναι σοβαρότερες όσον αφορά την ενδομήτρια

ανάπτυξη σε σχέση με την απλή έκθεση στον καπνό. Ας σημειωθεί, ότι στην ηλικία των 18 μηνών, τα κορίτσια που είχαν εκτεθεί στην κάνναβη ή στον καπνό κατά τη διάρκεια που η μητέρα τους κυοφορούσε, παρουσίασαν αυξημένη επιθετικότητα και προβλήματα προσήλωσης, επιδράσεις που ενδέχεται να υποχωρούν, καθώς τα παιδιά αυτά μεγαλώνουν. [20,27]

2.6.2.3.4. Οπιοειδή

Αποτελέσματα ερευνών αναφέρουν και ανδεικνύουν ότι η πιθανότητα τερατογένεσεων, λόγω χρήσης οπιοειδών, είναι μικρότερη σε σχέση με ανάλογες επιπτώσεις, που μπορεί να προκαλέσει η χρήση αλκοόλ ή καπνού. Δυσμενείς επιπτώσεις κατά την κύηση και τον τοκετό από τη χρήση οπιοειδών περιλαμβάνουν την ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου και ειδικότερα του σκελετού του εμβρύου όπως προγεννητική δυστροφία και μικροεγκεφαλία, τον ενδομήτριο θάνατο, τον πρόωρο τοκετό, τις ανωμαλίες στις αντανεκλαστικές κινήσεις, τα αναπνευστικά προβλήματα και το νεογνικό στερητικό σύνδρομο. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί αυξημένες πιθανότητες συνδρόμου αιφνιδίου βρεφικού θανάτου και καθυστέρηση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης του βρέφους κατά το πρώτο έτος της ζωής. Η ύπαρξη μικροεγκεφαλίας κατά τη γέννηση μπορεί να παραμείνει σε μερικά παιδιά και μετέπειτα στη ζωή τους και να συντελέσει εν τέλει στην ύπαρξη μίας ήπιας νοητικής υστέρησης. [20, 27]

2.6.2.3.5 Μαριχουάνα

Όπως το κάπνισμα τσιγάρου, έτσι και το κάπνισμα μαριχουάνας παρεμποδίζει την παροχή οξυγόνου στο έμβρυο και ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη του. Παρόλο που τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντιφατικά και απαιτούνται περισσότερες έρευνες, η χρήση μαριχουάνας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο βάρος γέννησης του βρέφους και με νευρολογικές- συμπεριφορικές διαταραχές στα παιδιά-ελλειμματική προσοχή/ παρορμητικότητα. [27]

2.6.2.3.6. Πορεία & Στάδια της Προγεννητικής φροντίδας

Οι στόχοι της προγεννητικής φροντίδας αφορούν στη διασφάλιση και επισφράγιση της ιατρο-φαρμακολογικής, κοινωνικής, και ψυχολογικής σταθερότητας. Δέσμευση στη θεραπεία και συνεχής εποπτεία- ευγενική επιτήρηση κατά την προγεννητική φάση είναι ιδιαίτερα σημαντικές ενέργειες προς επίτευξη της σταθερότητας, με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του προβλήματος συνολικά.

Ο καλός, αποτελεσματικός και άριστος συντονισμός μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών είναι αναγκαίος και απαραίτητος προκειμένου να εντοπιστούν, οριστούν και αξιολογηθούν από μία ομάδα ειδικών οι κίνδυνοι και οι ανάγκες της εγκύου κατά τα πρώτα στάδια της κύησης, να τεθούν στόχοι και να δημιουργηθεί ένα εξατομικευμένο και πλήρες δίκτυο υποστήριξης για την έγκυο- μέλλουσα μητέρα. [27, 33]

2.6.3 Νοσήματα της εγκύου.

Οι συγγενείς ανωμαλίες που αποδίδονται στον σακχαρώδη διαβήτη ευθύνονται για το 50% των περιπτώσεων της εμβρυοθνησιμότητας. Σε αυτές επίσης ανήκουν εκείνες που εκδηλώνονται στο καρδιαγγειακό σύστημα και τον νωτιαίο μυελό.

2.6.3.1 Διαβητική εμβρυοπάθεια

Η διαβητική εμβρυοπάθεια μπορεί να ευθύνεται για την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, την αναπνευστική δυσχέρεια και την αυξημένη συχνότητα εγκεφαλικής παράλυσης σε παιδιά από μητέρες που πάσχουν από διαβήτη.

Στα διάφορα άλλα νοσήματα της εγκυμονούσας μητέρας που μπορούν να επιφέρουν συγγενείς δυσμορφίες στο έμβρυο ανήκουν η φαιυλοκετονουρία, η βαριά μυασθένεια, η σύφιλη, ο έρπητας, η ερυθρά, η τοξοπλάσμωση, η ανεμοβλογιά, και η ενδομήτρια λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό. [20]

2.6.3.2 Νοσήματα της μητέρας – Λοιμώξεις.

Μετά την ανακάλυψη από τον οφθαλμίατρο Sir Normal Cregg το 1941, ότι η νόσηση της εγκυμονούσας από ερυθρά προκαλεί καταρράκτη και άλλες συγγενείς ανωμαλίες στο παιδί, έχουν λάβει χώρα πολλές προσπάθειες να διαπιστωθεί τυχόν αιτιολογική συσχέτιση και άλλων λοιμώξεων με διάφορες συγγενείς ανωμαλίες. Αυτό είναι κατανοητό καθώς προληπτικά μέτρα για τις συγγενείς ανωμαλίες έχουν μεγαλύτερη απόδοση απέναντι σε λοιμώδεις παράγοντες σε σχέση με τους αμιγώς γενετικούς ή μικτούς γενετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σκελετικές ανωμαλίες των άκρων έχουν επίσημα τιτλοποιηθεί σε λοιμώξεις με τον ιό της ανεμευλογιάς και του απλού έρπητα κατά το 1ο τρίμηνο. [20]

2.6.3.2.1 Ανεμευλογιά.

Επίνοσες στην ανεμευλογιά είναι ελάχιστες γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Ιστορικό ανεμευλογιάς τόσο πριν από την κύηση ή ανεμευλογιά σε άλλο παιδί της οικογένειας ή θετικός τίτλος αντισωμάτων, συνιστούν ενδεικτικά στοιχεία ανοσίας.

Το σύνδρομο ανεμευλογιάς του εμβρύου (Fetal varicella syndrome), εμφανίζεται σε ποσοστό 1 με 2% όταν η εγκυμονούσα νοσήσει μεταξύ της 8ης και 19ης εβδομάδας της κύησης. Χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από ενδομήτρια καθυστέρηση, από υποπλαστική παραμόρφωση του ενός συνήθως κάτω άκρου ή των άπω φαλάγγων των κάτω άκρων, ουλές του δέρματος, υποπλασία επιδερμίδας, μικροκεφαλία, γλαύκωμα, καταρράκτη, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, σύνδρομο Horner, ατροφία του οπτικού νεύρου, νυσταγμό και μικροφθαλμία. Οι ατροφίες των άκρων θεωρούνται απόρροια τροφικών διαταραχών λόγω εκφύλισης του νεύρου, περιφερικά της αισθητικής νευρικής ρίζας όπου εκδηλώνεται η βλάβη του ιού. [20]

2.6.3.2.2 Απλός έρπητας.

Η συστηματική νόσηση της εγκύου από τον ιό του απλού έρπητα μετά την 20η εβδομάδα μπορεί να προκαλέσει μικροκεφαλία, ενδοκρανιακές αποτιτανώσεις, χοριοαμφιβληστροειδίτιδα, μικροφθαλμία, και υποπλασία φαλάγγων. [20]

2.6.3.2.3 Σακχαρώδης διαβήτης.

Ο ρόλος του χρόνιου και ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη της μητέρας έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφενός διότι είναι συχνό νόσημα, αφετέρου διότι η διαβητική εμβρυοπάθεια μπορεί να προληφθεί σε σημαντικό βαθμό με την κατάλληλη μεταβολική ρύθμιση της εγκύου.

Η συσχέτιση συγγενών ανωμαλιών με τον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη της μητέρας, που ενυπάρχει κατά τη στιγμή της σύλληψης είναι πλέον αναμφισβήτητη. Τα παιδιά διαβητικών μητέρων παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών 6-9% (2-3 φορές μεγαλύτερο του γενικού πληθυσμού), ιδιαίτερα από το καρδιαγγειακό, το ΚΝΣ, το ουροποιογεννητικό καθώς και από άλλα συστήματα, όπως γαστρεντερικό, νευρικό, αναπνευστικό και σκελετικό. Οι συγγενείς ανωμαλίες που αποδίδονται στο σακχαρώδη διαβήτη αναλογούν στο 1,4% του συνόλου στα νεογέννητα και συνιστούν την αιτία για το 50% της περιγεννητικής θνησιμότητας στις κυήσεις διαβητικών μητέρων.

Ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης στην κύηση συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα δύο σπάνιων σκελετικών ανωμαλιών των άκρων : 1. Την προ αξονική πολυδακτυλία στα πόδια και 2. Το σύνδρομο ή αλληλουχία caudal regression που αφορά και περιλαμβάνει ατρησία ορθού, αγενεσία ή υποπλασία ιερού οστού και σειρηνομελία. Η ειδική αυτή ανωμαλία, που δεν θεωρείται παθογνωμονική για το σακχαρώδη διαβήτη, εμφανίζεται στα παιδιά των διαβητικών μητέρων 200 φορές πιο συχνά από τον γενικό πληθυσμό, αν και η απόλυτη συχνότητα δεν είναι μεγαλύτερη από 1,3%. Συνεπώς, οι περισσότερες περιπτώσεις caudal regression είναι είτε σποραδικές είτε συσχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη της μητέρας.

Άλλες σκελετικές ανωμαλίες που έχουν περιγραφεί και αντιστοιχούν σε κλινική εικόνα είναι ο κυρτός ή υποπλαστικός μηριαίος, η υποπλασία της κνήμης, οι ανωμαλίες της κερκίδας και της ωλένης, το συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου, η ραιβοιπποποδία, η βραχυδακτυλία κ.ά. Επίσης, παιδιά γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη που αναπτύχθηκε κατά την κύηση (gestational diabetes) και ρυθμίζεται μόνον με ινσουλίνη, τείνουν να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για τον ίδιο τύπο συγγενών ανωμαλιών. Μάλιστα, ως προς τις σκελετικές ανωμαλίες, ο σακχαρώδης διαβήτης της κύησης φαίνεται ότι είναι υπεύθυνος για την πιο σοβαρή μορφή, την αγενεσία ιερού με αμελία των κάτω άκρων, που δημιουργείται την 3^η εβδομάδα της κύησης.

Το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών από το σακχαρώδη διαβήτη δημιουργούνται πριν την 7^η εβδομάδα της κύησης και συνεπώς οι μηχανισμοί της τερατογένεσης είναι οι ίδιοι και αντιστοιχούν οι ίδιοι στους διαφορετικούς

τύπους σακχαρώδη διαβήτη. Συνεπώς η παρουσία ή η απουσία σοβαρών συγγενών ανωμαλιών καθορίζεται από την ύπαρξη ή όχι και συγχρόνως από τη σοβαρότητα οποιουδήποτε τύπου σακχαρώδους διαβήτη κατά την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη.

Ένας χρήσιμος προγνωστικός δείκτης είναι οι τιμές γλυκόζης νηστείας κατά τη διάγνωση, διότι έχει διαπιστωθεί ο εξής συσχετισμός που είναι ο κίνδυνος σκελετικών ανωμαλιών να αυξάνει ανάλογα με το βαθμό απορρύθμισης του σακχαρώδη διαβήτη της μητέρας. Τιμές γλυκόζης νηστείας > 260mg/Dl αυξάνουν τον κίνδυνο μέχρι 30%, ενώ ακόμη και τιμές 105mg/Dl έχουν συσχετισθεί με σαφή κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες. Επίσης, όσον αφορά τη συγκέντρωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στον ορό της εγκύου, τιμές >9% συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών (14,3%).

Όσον αφορά τη μητρική υπογλυκαιμία, αρκετές κλινικές μελέτες δεν τη συσχετίζουν με τη διαβητική εμβρυοπάθεια στον άνθρωπο. Μελέτες όμως σε πειραματόζωα υποδηλώνουν ότι η υπογλυκαιμία μπορεί να δρα ως τερατογόνος παράγοντας κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης. Ο οικογενειακός προγραμματισμός επιτρέπει τον αυστηρό μεταβολικό έλεγχο της διαβητικής γυναίκας πριν και κατά τη διάρκεια των πρώτων 7 τουλάχιστον εβδομάδων μετά τη σύλληψη, διάστημα στο οποίο σχεδόν ποτέ δεν έχει ακόμη τεθεί η διάγνωση της κύησης και στο οποίο δημιουργούνται οι σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Με τον τρόπο αυτό προλαμβάνονται ή τουλάχιστον μειώνεται σημαντικά η συχνότητα και η βαρύτητα των συγγενών ανωμαλιών, καθώς και ο κίνδυνος αυτομάτων αποβολών του 1^{ου} τριμήνου. [7, 20]

2.6.4 Ακτινοβολία

Εκτός από την κοσμική ακτινοβολία στην οποία εκτίθενται καθημερινά οι άνθρωποι, εγκυμονούσες μητέρες εκτίθενται ορισμένες φορές σε ακτινοβολία οφειλόμενη σε ραδιοϊσότοπα ή ραδιενεργά κατάλοιπα καθώς και σε ακτινοβολία που προέρχεται από ακτίνες X που χρησιμοποιούνται και βρίσκουν άμεση εφαρμογή στην ιατρική (ακτινολογικά εργαστήρια).

Κύτταρα που πολλαπλασιάζονται στους ιστούς γρήγορα κατά την εμβρυική ανάπτυξη παρουσιάζουν υψηλό μιτωτικό δείκτη και υψηλό βαθμό ευαισθησίας στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Στόχος της ιονίζουσας ακτινοβολίας συνιστά το DNA του κυττάρου, το οποίο αλλοιώνεται γενετικά από την ακτινοβολία, με αποτέλεσμα να προκαλούνται γονιδιακές και χρωμοσωμικές μεταλλάξεις που οδηγούν είτε σε εμβρυοθνησιμότητα είτε σε συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου αφού οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας στο έμβρυο είναι άμεσες.

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που παράγεται από τις ακτίνες X (γ ακτινοβολία), αλλά και αυτή που προέρχεται από ραδιενεργά στοιχεία (ιονίζοντα σωματίδια α, β, πρωτόνια κ.α.) διεγείρουν τον σχηματισμό ενεργών ελευθέρων ριζών που οδηγούν σε αλλοιώσεις του DNA και σε αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης. Μεταλλάξεις στα ταχέως αναπτυσσόμενα κύτταρα του εμβρύου μπορεί να επιφέρουν συγγενείς ανωμαλίες κατά την ανάπτυξη ή

νεοπλάσματα (καρκίνο). Η ακτινοβολία ασκεί τερατογόνο ενέργεια στα έμβρυα που εκδηλώνεται με συγγενείς ανωμαλίες στο ΚΝΣ (μικροκεφαλία) - (ακτινοβολία μεταξύ 3ης και 12ης εβδομάδας) και διανοητική καθυστέρηση. Ως αποτέλεσμα της προγεννητικής ακτινοβολίας της τάξεως των 100-200 rads κατά την κύηση, προκαλούνται συγγενείς ανωμαλίες όπως η μικροφθαλμία, ο στραβισμός, η υποπλασία γεννητικών οργάνων, το λυκόστομα κ.ά.

Όταν οι εγκυμονούσες ακτινοβολούνται στα πλαίσια της διαγνωστικής ακτινοβολίας (χαμηλή δόση < 2 rads) ενυπάρχει πολύ μικρός κίνδυνος για συγγενείς ανωμαλίες κατά την εμβρυογένεση. Βέβαια αυτό δεν συμβαίνει σε περιπτώσεις ακτινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις (~ 100 - 6000 rads) για ιατρικούς σκοπούς (ακτινοθεραπεία καρκίνου).

Η ακτινοβολία από ραδιοϊσότοπα που χορηγούνται για ιατρικούς - θεραπευτικούς σκοπούς π.χ. το ³¹³ I, σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού , ασκεί σημαντική επίδραση επί του εμβρύου, γεγονός που οφείλει να αποφεύγεται κατά την κύηση ιδιαίτερα τους πρώτους μήνες. Επίσης, εγκυμονεί ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα νεογέννητα κατά την ανάπτυξη.

Όσον αφορά, για τη μη ιονίζουσα ακτινοβολία που εκπέμπεται από διάφορες συσκευές (ηλεκτρονικούς υπολογιστές, ραδιόφωνα, τηλεοράσεις, ψυγεία, κ.ά), αυτή θεωρείται μη τερατογόνος και ακίνδυνη για το έμβρυο που προστατεύεται από το αμνιακό υγρό. Την εμβρυογένεση μπορούν να την επηρεάσουν παράγοντες όπως η υποθερμία, η υποξία και μηχανικοί παράγοντες που ασκούνται στο έμβρυο όπως ινομύματα της μήτρας και έκτοπη κύηση. [20]

2.6.5 Χημικές ουσίες & ρυπαντές του περιβάλλοντος

Στις διάφορες ουσίες που επηρεάζουν καθοριστικά την εμβρυογένεση ανήκουν και κατατάσσονται πρώτες ύλες της βιομηχανίας των πολυμερών όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια PCDs, οι πτητικοί οργανικοί διαλύτες, τα βαρέα μέταλλα, τα γεωργικά φάρμακα, οι μολυβδούχες ουσίες καθώς και άλλες που συνιστούν πρώτες ύλες οργανικής σύνθεσης.[6, 7, 20]

2.6.5.1. Ενώσεις βαρέων μετάλλων.

Τόσο ανόργανες όσο και οργανικές ενώσεις βαρέων μετάλλων συνιστούν από τους σημαντικότερους εξωτερικούς εμβρυοτοξικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για συγγενείς δυσπλασίες, για τερατομορφία, και διανοητική καθυστέρηση στα νεογέννητα. Από τις ενώσεις αυτές, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ενώσεις του υδραργύρου και του μολύβδου που συνιστούν τμήμα των λυμάτων της χημικής βιομηχανίας που ρυπαίνουν τόσο το εδαφικό όσο και το υδάτινο περιβάλλον.

Ο μεθυλικός υδράργυρος δρα εκλεκτικά στο έμβρυο έναντι της μητέρας. Διέρχεται αποτελεσματικότερα και πολύ γρήγορα τον πλακούντα και συσσωρεύεται στο έμβρυο σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από εκείνες του

αίματος της μητέρας. Επίσης διέρχεται διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προς το ΚΝΣ λόγω της λιποφιλίας του, όπου προκαλεί αλλοιώσεις στην παρεγκεφαλίδα και τα διάφορα οπτικο ακουστικά κέντρα του εγκεφάλου. Απόρροιας αυτής της κατανομής και της τοξικής δράσης στο ΚΝΣ είναι οι οργανικές και λειτουργικές διαταραχές που εμφανίζονται ως εγκεφαλοπάθεια και διανοητική καθυστέρηση.

Εμβρυοτοξικότητα και τερατογόνο δράση εξασκούν και οι οργανικές ενώσεις του μολύβδου, όπως ο τετρααιθυλιούχος και τετρα μεθυλιούχος μόλυβδος που προστίθενται και ενσωματώνονται στην βενζίνη και δημιουργούν αναθυμιάσεις. Ο μόλυβδος αθροίζεται στον οργανισμό και διέρχεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα μετά την 12^η εβδομάδα κύησης, όπου συσσωρεύεται στα οστά, στο ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Συσσώρευση στο έμβρυο οδηγεί σε ενδομήτρια καθυστέρηση, σε προβλήματα μεταβολισμού καθώς και σε ψυχοκινητική καθυστέρηση που εκδηλώνεται τα πρώτα χρόνια, σε κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες και υπέρταση, συμπτώματα που αποδόθηκαν ως «σύνδρομο της βενζίνης στο έμβρυο». [6, 7, 20]



Εικόνα 22 Κρανιοπροσωπική δυσμορφία, Treacher- Collins- Franceschetti syndrome

2.6.5.2. Παραπροϊόντα της χημικής βιομηχανίας (διοξίνη, πολυαλογονωμένα διφαινύλια, βινυλοχλωρίδιο).

Η διοξίνη, τα πολυαλογονομένα διφαινύλια (πολυχλωριομένα διφαινύλια PCDs, και τα πολυβρωμιομένα διφαινύλια PBDs) και το βινυλοχλωρίδιο αποτελούν τις πλέον επικίνδυνες εμβρυοτοξικές ουσίες που ρυπαίνουν το περιβάλλον.

Το βινυλοχλωρίδιο αποτελεί μονομερές, πρώτη ύλη των πολυμερών τύπου PVC (polyvinylchloride) και ευθύνεται για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών σε νεογέννητα και αύξηση αποβολών σε εγκυμονούσες μητέρες. Τέλος, το

βινυλοχλωρίδιο ενέχεται σε παραμορφώσεις νεογνών λόγω τερατογόνου δράσης στα σπερματοζωάρια.

Η διοξίνη (διοξάνιο) ή η τετραχλωροδιβενζοδιοξίνη συνιστά προϊόν χημικής βιομηχανίας με ισχυρή τοξική δράση επί των φυτικών και ζωικών κυττάρων. Υποστηρίζεται ότι η διοξίνη ασκεί τερατογόνο δράση ανάλογη της θαλιδομίδης και προκαλεί αύξηση των αποβολών κατά 30%.

Τα πολυαλογονωμένα διφαινύλια προκαλούν διανοητική καθυστέρηση σε νεογέννητα, και ποικίλες δυσμορφίες και παραμορφώσεις. Τέλος, τα PCDs εκλαμβάνονται και ως καρκινογόνα εφόσον ευθύνονται και δρομολογούν την ανάπτυξη νεοπλασιών. Ας αναφερθεί τέλος, ότι εμβρυοτοξική και τερατογόνο δράση εμφανίζουν και ορισμένα γεωργικά φάρμακα.

Προς αποτίμηση του κινδύνου από τη χρήση μίας ουσίας ή φυσικού παράγοντα που ενδέχεται να προκαλέσει τερατογένεση, πρέπει:

(α) να γίνεται απαραίτητα και επιτακτικά ένας εξονυχιστικός έλεγχος (δοκιμασία για τερατογόνα) και να αποφεύγεται τόσο η χρήση της όσο και η έκθεση της στον παράγοντα κατά την περίοδο της κύησης.

Επίσης, απαιτείται να γίνεται (β) έλεγχος για τυχόν ιογενείς λοιμώξεις σε εγκυμονούσες γυναίκες και (γ) να αποφεύγεται η χρήση αλκοολούχων ποτών, καπνίσματος και φαρμάκων κατά την περίοδο αυτή. Επίσης να αποφεύγει η εγκυμονούσα μητέρα (δ) να εκτίθεται σε κάθε πηγή ακτινοβολίας που δυνητικά μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στο έμβρυο. Τέλος, αν κρίνεται απαραίτητο να χορηγηθεί στην εγκυμονούσα κάποιο φάρμακο, επιβάλλεται να επιλέγεται εκείνο που στερείται εμβρυοτοξικής δράσης. [6, 7, 20]

Κεφάλαιο 3

Εμβρυολογία & Διάπλαση των οστών

3.1 Εισαγωγή- Διάπλαση των οστών

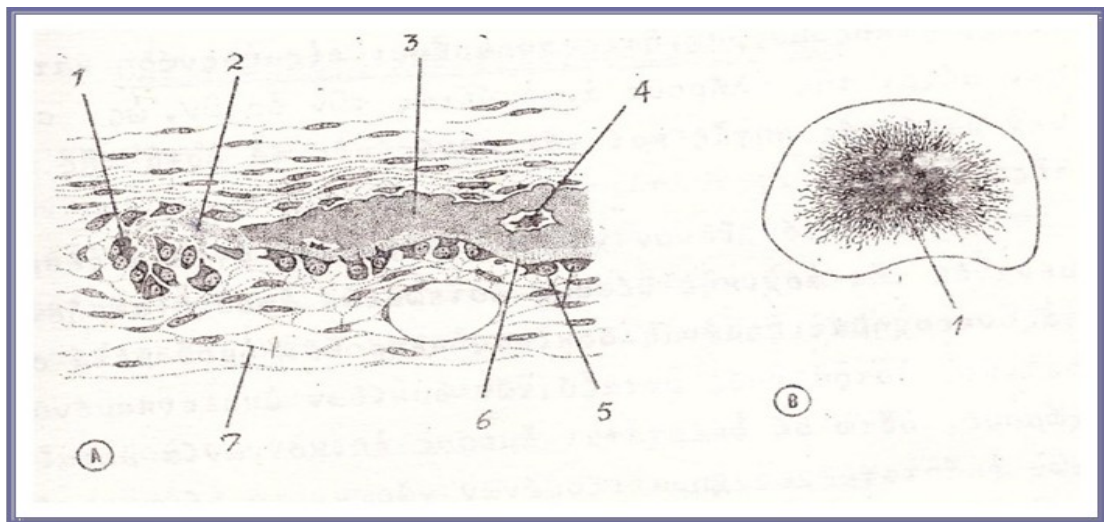
Οστεογένεση καλείται η διαδικασία που εμπεριέχει όλες τις μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά τον σχηματισμό των οστών ενώ τα σημεία έναρξης αυτών των μεταβολών τα αποκαλούμε πυρήνες οστεώσεως.

Τα οστά του εμβρύου είναι διαφορετικά από αυτά του ενήλικα, διότι πριν λάβουν την τελική τους μορφή διέρχονται από δύο κατάστασεις, αυτές της υμενώδους και της χόνδρινης. Στα πλαίσια της υμενώδους κατάστασης, τα οστά συνίστανται από συνδετικό ιστό, ενώ κατά τη χόνδρινη αποτελούνται από χόνδρο. Τα περισσότερα από τα οστά της κεφαλής, όπως τα μετωπιαίο, βρεγματικά, το άνω ήμισυ του ινιακού και η κλείδα διέρχονται μόνον από την υμενώδη κατάσταση και αποκαλούνται υμενογενή ενώ τα υπόλοιπα διέρχονται και από τη χόνδρινη κατάσταση με αποτέλεσμα να αποκαλούνται χονδρογενή οστά. Έχοντας συνεπώς ως άξονα τον τρόπο σχηματισμού των διαφόρων οστών, διακρίνουμε δύο είδη οστεογένεσης, οι οποίες είναι η

οστεογένεση των υμενογενών και η οστεογένεση των χονδρογενών οστών. [34,35]

3.2 Οστεογένεση των υμενογενών οστών.

Μεσεγχυματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται σε μεγάλο βαθμό, το σχήμα τους τροποποιείται και ταυτοχρόνως παρουσιάζονται και πολλά μικρά αγγεία, τα οποία απορρέουν από το περίοστεο στις θέσεις όπου πρόκειται να σχηματισθούν τα υμενογενή οστά. Εν συνεχεία, τα νέο σχηματισθέντα κύτταρα διαφοροποιούνται σε εμβρυικό συνδετικό ιστό, κύτταρα τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με λεπτές ίνες, μεταξύ των οποίων φέρονται λεπτές δεσμίδες από κολλαγόνα ινίδια, τα οποία συνιστούν το υμενώδες υποστρώμα του αρχικού οστού, μία δεργασία η εμφάνιση της οποίας ομοιάζει με υμένα, έχοντας ως αποτέλεσμα να αποκαλείται υμενώδης. Στην πορεία, σε κάποια θέση αυτού του υμενώδους υποστρώματος, δηλαδή σε κάποιο πυρήνα οστεώσεως, αυτά τα συνδετικά κύτταρα μεγεθύνονται και μεταπλάσσονται σε οστεοβλάστες, οστεοβλάστες που εκκρίνουν μία κολλαγόνο ουσία το προστούν και επί της ουσίας αυτής εναποτίθενται επιπρόσθετα άλατα κυρίως ασβεστίου υπό του ενζύμου της αλκαλικής φωσφατάσης (Εικ.61)



Εικόνα 23 Σχηματική εικόνα οστεώσεως υμενογενών οστών. Α. 1.Οστεοβλάστες. 2. Προοστόν. 3. Οστόν. 4. Οστικό κύτταρο. 5. Οστεοβλάστες. 6. Προοστόν. 7. Μεσέγγυμα. Β. Οστέωση οστού κεφαλής.

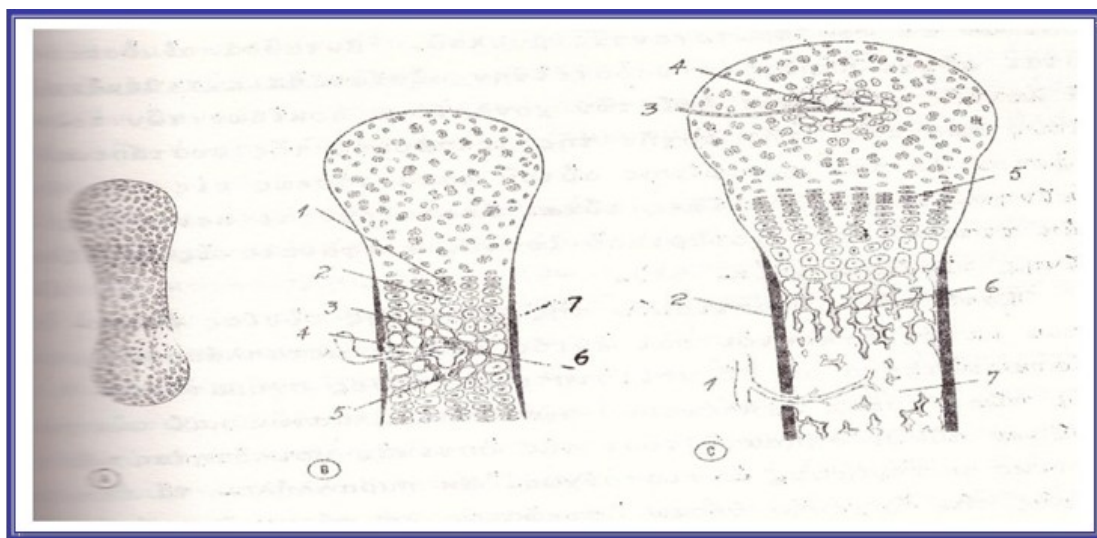
Οι οστεοβλάστες, η οστεοποίηση των δοκίδων του συνδετικού υποστρώματος του υμενώδους οστού και οι αποφυάδες των οστεοβλαστών αρχικά εμπεριέχονται μέσα στο προοστόν και μετά την οστεοποίηση αυτού ενσωματώνονται εντός του προοστόν συνιστώντας τα οστεοκύτταρα του οστίτη ιστού. Αργότερα, τα οστεοκύτταρα συρρικνώνονται και παράγονται οι οστικές κοιλότητες ενώ στις θέσεις των αποφυάδων σχηματίζονται τα οστικά σωληνάκια, με αποτέλεσμα το οστό που έχει ήδη παραχθεί με αυτό τον τρόπο να αυξάνεται προοδευτικά και ακτινοειδώς καθόλη την έκταση του συνδετικού υποστρώματος εκτός της περιφερικής μοίρας όπου σχηματίζονται οι πηγές και οι ραφές των οστών της κεφαλής.

Ταυτόχρονα, τα τριχοειδή αγγεία εξορμούνται από τη θέση της οστέωσης και αφού διαπεράσουν τις δοκίδες που έχουν ήδη νεοσχηματιστεί γεμίζουν-καλύπτουν με συνδετικό ιστό τους υπολειπόμενους χώρους μεταξύ των δοκίδων με αποτέλεσμα να επέρχεται άμεση επικοινωνία μεταξύ των νεοσχηματιζόμενων χώρων, και το παραγόμενο οστό να εμφανίζεται σπογγώδες και ανώμαλο ενώ οι χώροι μεταξύ των δοκίδων να αποτελούν τους μυελοχώρους.

Με το πέρασμα του χρόνου, στην αρχική θέση εμφάνισης λαμβάνει χώρα η οστέωση και το νεοσχηματιζόμενο οστό καθόλη την έκταση του περιβάλλεται από μία εντονότερη στιβάδα μεσεγγυματικών κυττάρων τα οποία συνιστούν το αποκαλούμενο περίοστεο, ενώ τα κύτταρα της εσωτερικής επιφάνειας της στιβάδας διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες προκαλώντας την παραγωγή-δημιουργία παράλληλων στιβάδων οστού. [34, 35]

3.3 Οστεογένεση των χονδρογενών οστών.

Σε έμβρυο των 5 εβδομάδων, λαμβάνει χώρα πρωταρχικά ο σχηματισμός του χόνδρου, ενώ κατά την 7^η εμβρυική εβδομάδα, τα μακρά οστά των άκρων αναδεικνύονται μέσα από το σχηματισμό σε μικρογραφία του χόνδρου προπλάσματος του αντίστοιχου οστού. Αυτό το χόνδρινο πρόπλασμα του οστού καλύπτεται αρχικά και επιφανειακά από πυκνό αγγειώδες μεσεγγυματικό ιστό, ένας ιστός ο οποίος συνιστά πρωταρχικώς το περιχόνδριο ενώ μετά το σχηματισμό του οστού μεταπίπτει στο περίοστεο. Συνεπώς, στον πυρήνα οστεώσεως, όπου λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός του χόνδρινου προπλάσματος του οστού, τα κύτταρα αυτού και μεγεθύνονται όσο και πολλαπλασιάζονται, οι χονδρικές κοιλότητες διευρύνονται ενώ η μεταξύ τους μεσοκυττάρια ουσία λεπτινείται και με την περαιτέρω εναπόθεση αλάτων ασβεστίου αυτή καθίσταται θολερή και ασβεστοποιείται.



Εικόνα 24 Σχηματική παράσταση ενδοχονδρίου οστεώσεως. Α. Χόνδρινο πρόπλασμα επιμήκους οστού. Β. 1. Ζώνη ηρεμίου χόνδρου. 2. Ζώνη ωριμάνσεως. 3. Ζώνη υπερτροφικών χονδρικών κυττάρων. 4. Ζώνη αγγειώσεως. 5. Οστεοβλάστες. 6. Οστεοκλάστες. 7. Περίοστεος οστέωση. C 1. Αγγείο. 2. Περίοστεος οστέωση. 3. Αγγείο. 4. Πυρήν οστεώσεως επιφύσεως. 5. Αυξητική ζώνη 6. Σχηματισμός οστικών δοκίδων 7. Σχηματισμός μυελικής κοιλότητας.

Συγχρόνως, μέσα στη μεσοκυττάρια ουσία εισέρχονται αρχικά λεπτά αγγεία και στη συνέχεια οστεοβλάστες και πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα, οι επονομαζόμενοι χονδροκλάστες. Οι χονδροκλάστες με την ενέργεια που εμπεριέχουν προκαλούν διάλυση των ήδη εντοπισμένων μεσοκυττάρων διαφραγμάτων καθώς και των κυττάρων που είναι κοντά και σχηματίζουν ανώμαλους κολπώδεις χώρους, τα τοιχώματα των οποίων συνίστανται από δοκίδες ασβεστοποιημένου χόνδρου. Συνεπώς, οι χώροι αυτοί πληρούνται από αγγεία, οστεοβλάστες, χονδροκλάστες, αμετάπλαστα μεσεγγυματικά κύτταρα και ελεύθερα χονδρικά κύτταρα, το σύνολο των οποίων συνιστά τον πρωτογενή μυελό.

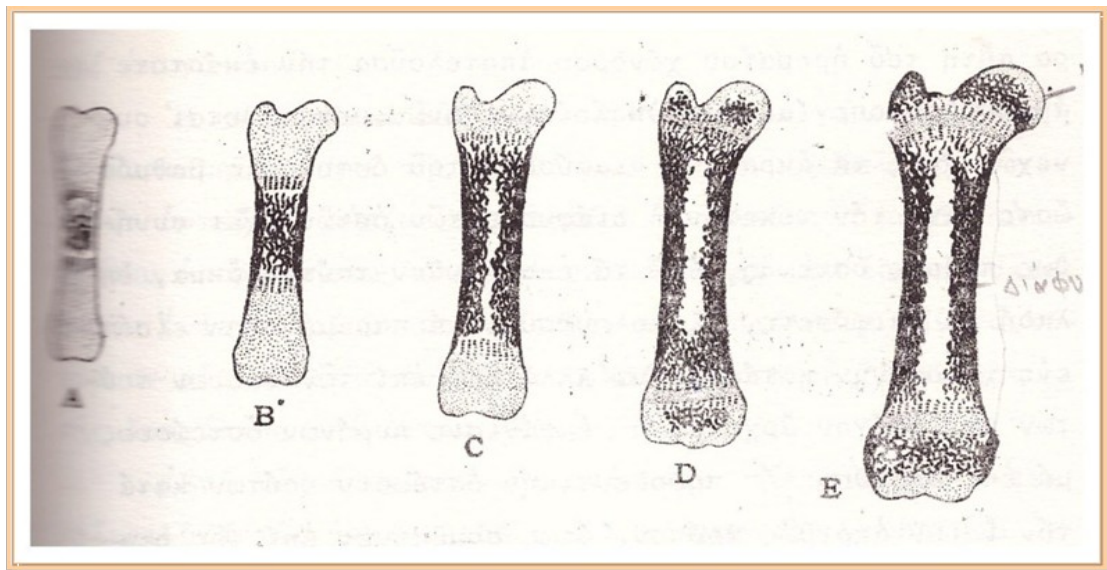
Τα τοιχώματα αυτά των πρωτογενών μυελοχώρων, στη συνέχεια, επαλείφονται με οστεοβλάστες, οστεοβλάστες που προέρχονται από τον πρωτογενή μυελό και οι οποίοι παράγουν την οστέινη ουσία, μία ουσία η οποία συσσωρεύεται σε λεπτές στοιβάδες επί των χόνδρινων δοκίδων των τοιχωμάτων με αποτέλεσμα να λαμβάνει χώρα η μεταβολή της σύστασης του οστού από τη χόνδρινη κατάσταση στην οστέινη.

Αυτές οι δοκίδες αποτελούνται κεντρικώς από ασβεστοποιημένο χονδρικό ιστό και επιφανειακώς από οστέινη ουσία. Στα πλαίσια σχηματισμού αυτής της οστέινης ουσίας, μερικοί οστεοβλάστες οι οποίοι εμπεριέχονται εντός αυτής, μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα ενώ οι κοιλότητες που σχηματίζονται στις θέσεις εγκλεισμού τόσο των οστεοβλαστών όσο και των αποφυάδων αυτών σχηματίζουν τις οστικές κοιλότητες και τα οστικά σωληνάκια αντιστοίχως.

Ας δούμε τώρα πως σχηματίζεται ο οστίτης ιστός. Αρχικά, η προς τον πυρήνα οστέωση περιοχή της διάφυσης συνιστά τη ζώνη του ηρεμαίου χόνδρου. Εν συνεχεία, η μετά από αυτήν προς τον πυρήνα οστεώσεως περιοχή αποτελεί την αυξητική ζώνη, όπου τα κύτταρα παρουσιάζουν μία έντονη πυρηνοκινησία. Στη συνέχεια ακολουθεί η ζώνη ωρίμανσης χαρακτηριζόμενη από την εμφάνιση χονδρικών κοιλοτήτων εντός των οποίων εντοπίζονται χονδρικά κύτταρα. Η αμέσως επόμενη ζώνη αποκαλείται ζώνη των υπερτροφικών χονδρικών κυττάρων, μία ζώνη η οποία χαρακτηριστικά περιγράφεται από τη δίογκωση και περαιτέρω εκφύλιση των χονδρικών κυττάρων καθώς και από την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου επί της μεσοκυττάριας ουσίας. Στο τέλος, ακολουθεί η ζώνη αγγείωσης όπου τα χονδρικά κύτταρα εκφυλίζονται εντελώς και εγκαταλείπουν τις ακανόνιστες κοιλότητες, στις οποίες εισέρχονται τριχοειδή αγγεία προερχόμενα από τους ήδη σχηματισμένους και παρακείμενους μυελοχώρους. Μόλις τα αγγεία αυτά εισχωρήσουν στις νεοσχηματιζόμενες κοιλότητες, τα τοιχώματα αυτών επαλείφονται από οστεοβλάστες, οι οποίοι παράγουν οστέινη ουσία, η οποία επικάθεται επί των χόνδρινων διαφραγμάτων των κοιλοτήτων και μετατρέπεται αυτές σε δοκίδες από οστίτη ιστό. Οι οστεοβλάστες απορρέουν από τη μετάπλαση των παρακείμενων μεσεγγυματικών κυττάρων. Τέλος, στα πλαίσια σχηματισμού των οστέινων δοκίδων, οι οστεοβλάστες μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα με αποτέλεσμα ο τρόπος αυτός οστέωσης επεκτεινόμενος από την αρχική θέση προς τα άκρα του χόνδρινου προπλάσματος του οστού να προκαλεί την προοδευτική μετατροπή αυτού σε οστίτη ιστό.

Κατά την προοδευτική επέκταση της οστέωσης προς τα άκρα του οστού, οι περισσότερες από τις κεντρικά ευρισκόμενες δοκίδες των τοιχωμάτων των σχηματιζόμενων κοιλοτήτων διαλύονται και απορροφούνται από τους οστεοκλάστες που εντοπίζονται μέσα στους μυελοχώρους με αποτέλεσμα την προοδευτική συνένωση όλων των κοιλοτήτων οδηγώντας περαιτέρω στο σχηματισμό μίας ενιαίας μυελικής κοιλότητας, η οποία πληρούμενη υπό του δευτερογενούς μυελού καταλαμβάνει αρχικώς το κέντρο του πυρήνα οστέωσης, ενώ με την προοδευτική εξέλιξη αυτού λαμβάνει χώρα μετατροπή του χόνδρου σε οστό και προοδευτική επέκταση αυτής προς τα άκρα του σχηματιζόμενου ιστού.

Εκτός όμως από την ενδοχόνδριο οστέωση επί των επιμήκων οστών λαμβάνει χώρα και περίοστεος, όπου σύμφωνα με αυτή, έναντι του πυρήνα οστέωσης - επί της διάφυσης του οστού, από τους οστεοβλάστες που ευρίσκονται στην εσωτερική στιβάδα του περιχονδρίου πλάσσεται λεπτότατη κυκλοτερής στιβάδα οστέινης ουσίας παχύτερη στο μέσο και λεπτότερη στα άκρα, μία στοιβάδα, η οποία αποτελεί το περιοστεογενές οστό και η οποία αυξάνει κατά μήκος μέχρι τις επιφύσεις του οστού κατά πάχος μέχρι να συναντήσει το παραλλήλως αυξανόμενο ενδοχόνδριο οστό. Συνεπώς, το σχηματιζόμενο οστό από τη διάφυση προέρχεται εξωτερικά από το περιχόνδριο και κεντρικά από το ενδοχόνδριο.



Εικόνα 25 Σχηματική εικόνα δεικνύουσα την προοδευτική εξέλιξη οστέωσης των επιμήκων οστών. Οι στικτές περιοχές υποδηλώνουν το χόνδρινο τμήμα, ενώ οι μελανές την προοδευτική οστέωση.

Αναλυτικότερα, η προς τα άκρα επέκταση της ενδοχονδρίου οστέωσης λαμβάνει χώρα μέσα από τη συνεχή, σταδιακή και προοδευτική οστεοποίηση των αμέσως προς τη μυελική κοιλότητα παρακείμενων τμημάτων του χόνδρινου προπλάσματος του οστού. Σύμφωνα με αυτή, οι εκατέρωθεν της μυελικής κοιλότητας ζώνες των χονδρικών κυττάρων υφίστανται μία διαδοχική μετάπτωση από τη μία κατάσταση στην άλλη, με αποτέλεσμα μετά την οστεοποίηση της ζώνης των υπερτροφικών κυττάρων, την θέση αυτών καταλαμβάνει η αμέσως επόμενη ζώνη ωρίμανσης και εν συνεχεία τη θέση αυτής η αυξητική ζώνη, η οποία τελικά διαρκώς αναπληρώνεται μέσω του

πολλαπλασιασμού των κυττάρων της πλησιέστερης προς αυτήν μοίρας του ηρεμαίου χόνδρου. Κατά τη διάρκεια της διάπλασης των οστών, η μοίρα αυτή του ηρεμαίου χόνδρου αποτελεί κάθε φορά την αρχή δημιουργίας των υπολοίπων ζωνών, μετατίθεται συνεχώς προς τα άκρα της διαφύσεως του οστού σε βαθμό ώστε κατά τον τοκετό η διάφυση των οστών να έχει ήδη οστεωθεί πλήρως, ενώ οι επιφύσεις να εξακολουθούν και παραμένουν σε χόνδρινη κατάσταση.

Πριν την ανάπτυξη των οστών, η οστεοποίηση λαμβάνει χώρα και προς τις δύο επιφάνειες του συζευκτικού χόνδρου, δηλαδή προς την επίφυση και τη διάφυση, με τη μοναδική διαφορά ότι η οστέωση προς τη διάφυση συνιστά μία πολύ ταχύτερη διαδικασία. Συνεπώς, ο τρόπος οστέωσης των επιμήκων οστών διαρκεί μέχρι την πλήρη ανάπτυξη των οστών, δηλαδή μέχρι τον 18^ο έως τον 25^ο χρόνο της ηλικίας, οπότε και επέρχεται μία πλήρης εξαφάνιση του συζευκτικού χόνδρου και συνεπώς λαμβάνει χώρα η συνοστέωση μεταξύ της διάφυσης και της επίφυσης.

Ας εξηγήσουμε τώρα τον τρόπο που λαμβάνει χώρα η κατά πάχος αύξηση της διάφυσης των επιμήκων οστών. Αρχικά έχουμε την εκ των έξω νέων στιβάδων τοποθέτηση της οστέινης ουσίας, η οποία προέρχεται από το περίοστεο και την ταυτόχρονη απορρόφηση των οστεοκλαστών, εκ των εσωτερικών στιβάδων, οι οποίοι οστεοκλάστες προέρχονται από το ενδοχόνδριο με αποτέλεσμα να έχουμε την παράλληλη και ταυτόχρονη αύξηση τόσο της εσωτερικής όσο και της εξωτερικής διαμέτρου της διάφυσης του οστού.

Αντιστοίχως, η κατά πάχος αύξηση των επιφύσεων γίνεται με ακτινοειδή επέκταση του χόνδρινου υποστρώματος αυτών προς την περιφέρεια με μία ταυτόχρονη προοδευτική οστέωση εκ των έσω και επειδή η προς τα έξω επέκταση είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή της διαφύσεως, οι επιφύσεις των οστών καθίστανται πιο ογκώδεις. [34, 35]

3.4 Διάπλαση των αρθρώσεων.

Κατά τη διάρκεια της 5^{ης} εμβρυϊκής εβδομάδας παρατηρείται η πρώτη ένδειξη σχηματισμού των αρθρώσεων, ενώ ο χρόνος σχηματισμού αυτών ποικίλει για κάθε άρθρωση. Παρόλα αυτά όμως, μέχρι τον 4^ο μήνα της εμβρυογένεσης, έχουν διαπλασθεί/ διαμορφωθεί πλήρως όλες οι αρθρώσεις του εμβρύου.

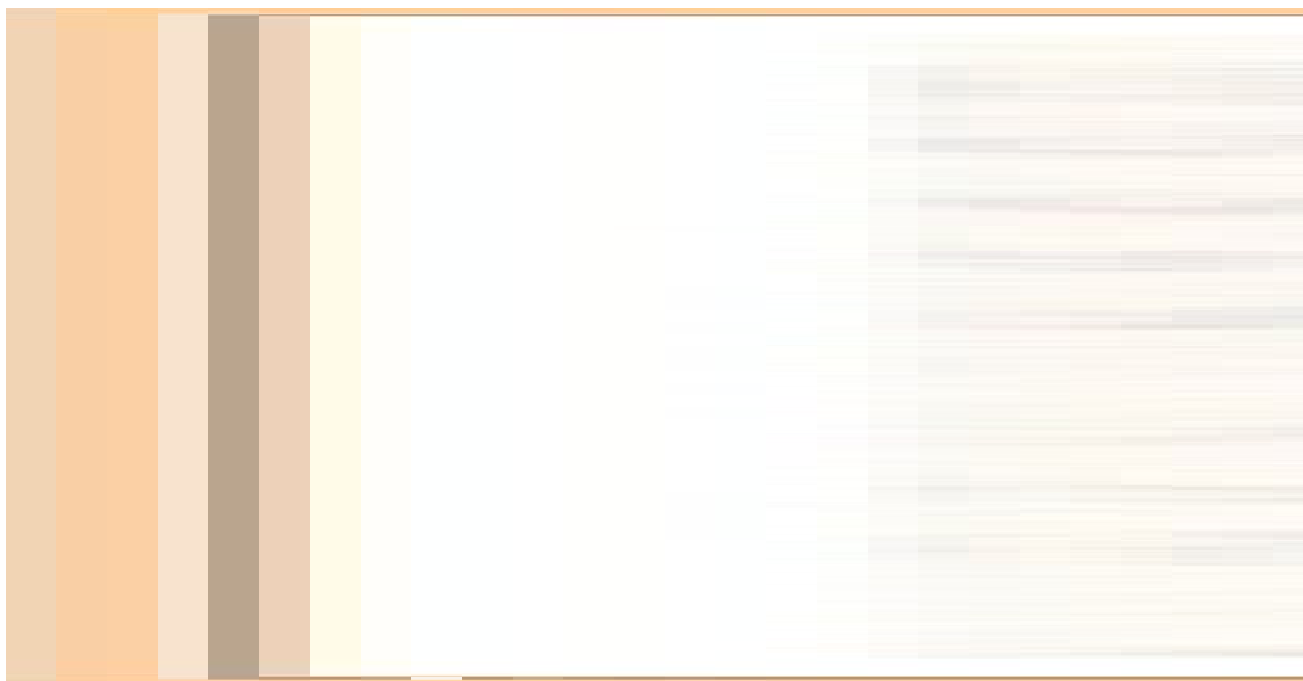
Ανάμεσα στα άκρα των χόνδρινων προπλασμάτων των οστών, εντοπίζονται τα σημεία στα οποία πρόκειται να διαμορφωθούν/ σχηματισθούν οι αρθρώσεις, σημεία στα οποία παρατηρείται ένας έντονος πολλαπλασιασμός και πύκνωση των μεσεγχυματικών κυττάρων, με αποτέλεσμα αυτή η μεσεγχυματική συνάρθρωση να συνιστά τον αποκαλούμενο διάμεσο δίσκο, ο οποίος αποτελείται από τρεις στοιβάδες. Η μία στοιβάδα, η μέση δεν φέρει αγγεία και αποκαλείται μεσοχόνδριος στοιβάδα ενώ οι άλλες δύο έρχονται σε επαφή η κάθε μία με τη χόνδρινη καταβολή του οστού.

Από αυτές τις τρεις στοιβάδες, οι δύο χονδρογόνες στοιβάδες συνιστούν συνέχεια του αγγειώδους μεσεγχυματικού ιστού. Ο αγγειώδης αυτός

μεσεγγυματικός ιστός περιβάλλει ολόκληρο το χόνδρινο πρόπλασμα του οστού και αποτελεί το περιχόνδριο. Εν συνεχεία σχηματίζεται το οστό, το οποίο αποκαλείται περίοστεο και παραμένει ισοβίως ένας χόνδρινος ιστός, ο οποίος συνιστά τον χόνδρο της αρθρικής επιφάνειας του οστού. Παράλληλα, η μέση στοιβάδα, η μεσοχόνδριος, κατά τη διάρκεια της 6^{ης} εμβρυικής εβδομάδας παρουσιάζει αρχικά κατά τόπους μικρές κοιλότητες, κοιλότητες οι οποίες εν συνεχεία συνενώνονται και σχηματίζουν μία ενιαία σχισμοειδή κοιλότητα, την αρθρική κοιλότητα. (Εικ. 171)

Στα πλαίσια σχηματισμού της αρθρικής κοιλότητας, εξαφανίζεται πλήρως η μεσοχόνδριος στοιβάδα, και τα μεσεγγυματικά κύτταρα, τα οποία καλύπτουν το εσωτερικό της κοιλότητας αποπλατύνονται και μετατρέπονται σε μεσοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ο αρθρικός υμένας. Συνεπώς, ο ιστός που περιβάλλει την άρθρωση μεταπλάσσεται σε συνδετικό ιστό και σχηματίζει το τοίχωμα του αρθρικού θύλακα και τους συνδέσμους.

Στο πλαίσιο των συναρθρώσεων, η μεσοχόνδριος στοιβάδα του διάμεσου δίσκου δεν παρουσιάζει κοιλότητες αλλά παραμένει ως αρχικώς έχει και μεταπλάσσεται σε συνδυασμό με τις χονδρογόνες στοιβάδες άλλοτε σε συνδετικό ιστό με αποτέλεσμα να έχουμε το σχηματισμό της συνδέσμωσης, άλλοτε σε χόνδρινο ιστό με αποτέλεσμα το σχηματισμό της συγχόνδρωσης και άλλοτε σε οστίτη ιστό με αποτέλεσμα το σχηματισμό της συνοστέωσης. [34,35]

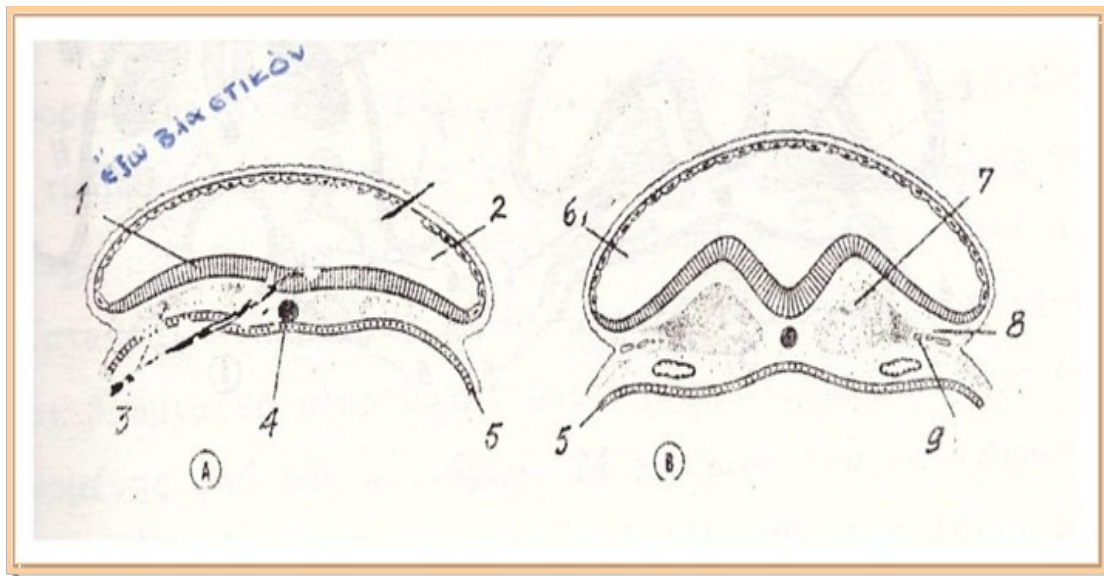


Εικόνα 26 Εικόνα που αναδεικνύει τα στάδια διάπλασης μίας άρθρωσης. **A** 1. Διάμεσος δίσκος, 2. Χόνδρινο πρόπλασμα οστού, 3. Περιχόνδριο. **B**. 1. Περιχόνδριο, 2. Χονδρογόνος στιβάδα, 3. Αρχή σχηματισμού αρθρικής κοιλότητας. **C**. 1. Αρθρική κοιλότητα, 2. Αρθρικός υμένας, 3. Ινώδης στιβάδα αρθρικού θύλακα.

3.5 Διάπλαση της σπονδυλικής στήλης

Αρχικά, υπό μορφή λεπτού υμένα και αμφίπλευρα της νωτιαίας χορδής μεταξύ του έξω και έσω βλαστικού δέρματος, τοποθετούνται τα κύτταρα του μέσου βλαστικού δέρματος. Από τα μέσα της 3^{ης} εβδομάδας, τα κύτταρα της έσω μοίρας, τα οποία εντοπίζονται πλησίον της νωτιαίας χορδής, πολλαπλασιάζονται και προκαλούν πάχυνση με αποτέλεσμα να διακρίνουμε δύο μοίρες, εκ των οποίων η μία έσω παχιά αποκαλείται οπίσθια και η μία έξω λεπτότερη η οποία ονομάζεται πλάγιο πέταλο, ενώ το μεταξύ τους όριο αποτελεί τη μέση μοίρα του μέσου βλαστικού δέρματος. Η οπίσθια μοίρα αποκαλείται και μεταμερής, η οποία διαιρείται με εγκάρσιες εντομές σε αλληλοδιάδοχα τμήματα τους λεγόμενους σωμίτες, ενώ η μέση μοίρα συνδέει προσωρινά την οπίσθια μοίρα με το πλάγιο πέταλο και αποτελεί την καταβολή του ουροποιογεννητικού συστήματος. Τέλος, το πλάγιο πέταλο διαιρείται σε δύο πέταλα, το έσω και το έξω, το οποίο και οριοθετεί την κοιλότητα ενώ έχουμε το έσω σπλαχνικό κοίλωμα το οποίο και αλληλοσυνδέεται με το έξω σπλαχνικό κοίλωμα και από τις δύο πλευρές.

Αναλυτικότερα, στο τέλος της 3^{ης} εβδομάδας εμφανίζονται οι πρώτοι σωμίτες από την περιοχή της κεφαλής αμέσως πίσω από το πρόσθιο άκρο της νωτιαίας χορδής, ενώ η διαίρεση της οπίσθιας μοίρας κατά τμήματα επεκτείνεται συνεχώς και ανελλιπώς προς το ουραίο άκρο του εμβρύου, το οποίο και τελειώνει κατά το τέλος της 5^{ης} εβδομάδας εφόσον έχουν σχηματισθεί 42 με 44 ζεύγη σωματιών.



Εικόνα 27 Εγκάρσιες διατομές που δείχνουν το σχηματισμό του μέσου βλαστικού δέρματος. 1. Έξω βλαστικό δέρμα. 2. Αμνιακή κοιλότητα. 3. Μέσο βλαστικό δέρμα. 4. Νωτιαία χορδή. 5. Έσω βλαστικό δέρμα. 6. Αμνιακή κοιλότητα. 7. Έσω (μεταμερής) μοίρα μέσου βλαστικού δέρματος. 8. Έξω μοίρα (πλάγιο πέταλο) μέσου βλαστικού δέρματος. 9. Ενδιάμεσος μοίρα μέσου βλαστικού δέρματος.

Τέλος, ανάλογα με τη θέση και τη μελλοντική συμβολή αυτών στο σχηματισμό της κεφαλής και της σπονδυλικής στήλης, οι σωμίτες χαρακτηρίζονται ως 4 ινιακοί, 8 αυχενικοί, 12 θωρακικοί, 5 οσφυϊκοί, 5 ιεροί και 8-10 κοκκυγικοί, διαδικασία κατά την οποία ο 1^{ος} ινιακός και οι τελευταίοι 5-7 κοκκυγικοί στη

συνέχεια εξαφανίζονται και η περαιτέρω παραμονή των ανωτέρω κοκκυγικών σπονδύλων άγει στην ανάπτυξη της ουράς.



Εικόνα 28 Σχηματική εικόνα που δείχνει τις μεταβολές του μέσου βλαστικού δέρματος. 1 Έσω μοίρα βλαστικού δέρματος. 2. Ενδιάμεση μοίρα μέσου βλαστικού δέρματος. 3. & 4. Έξω και Έσω πέταλο της έξω μοίρας του ,έσου βλαστικού δέρματος. 5. Έσω βλαστικό δέρμα. 6. Έσω σπλαχνικό κοίλωμα. 7. Αμνιακή κοιλότητα. 8. Σωμίτης. 9. Νωτιαίος σωλήνας. 10. Μυοτόμιο. 11. Νεφροτόμιο.

Στη συνέχεια, κατά το μέσο της 4^{ης} εβδομάδας, κάθε σωμίτης παρουσιάζει την τάση να διαφοροποιείται σε τρία μέρη. Στη συνέχεια, τα κύτταρα του κοιλιακού έσω τμήματος, τα οποία σχηματίζουν το σκληροτόμιο συνδέονται μεταξύ τους με μακρές αποφυάδες από επιθηλιοειδή κύτταρα και μετατρέπονται σε πολύμορφα κύτταρα, ενώ οι χώροι που εντοπίζονται μεταξύ αυτών σταδιακά γεμίζουν από μία πηκτωματώδη ουσία η οποία εκκρίνεται από αυτά τα πολύμορφα κύτταρα, με αποτέλεσμα τα κύτταρα του νεοσχηματισθέντος ιστού, ενός ιστού που συνιστά το αποκαλούμενο μεσέγγυμα, έχουν την ικανότητα και τάση να διαφοροποιούνται στις αρχικές μορφές του εριστικού ιστού που είναι οι ινοβλάστες, οι χονδροβλάστες και οι οστεοβλάστες. Στη συνέχεια, αφού σχηματιστούν τα σκληροτόμια και αφού αποχωρισθούν από την αρχική τους θέση, παραμένει ένα τμήμα του σωμίτη το οποίο συνιστά το δερμομυοτόμιο και το οποίο διαιρείται σε δύο τμήματα, το ραχιαίο και το έξω τμήμα. Το ραχιαίο τμήμα αποτελείται από ατρακτοειδή κύτταρα, αποκαλείται μυοτόμιο και από αυτό το τμήμα παράγονται οι σκελετικοί μύες ενώ το έξω τμήμα αποκαλείται δερμοτόμιο και από αυτό σχηματίζεται το χόριο του δέρματος.

Στα χρονικά πλαίσια της 4^{ης} εμβρυικής εβδομάδας, τα κύτταρα των σκληροτομίων εφόσον αποχωρισθούν από την αρχική τους θέση, έρχονται προς τη μέση γραμμή και τοποθετούνται αμφίπλευρα της νωτιαίας χορδής. Τα μεσεγγυματικά κύτταρα των σκληροτομίων, τα οποία εντοπίζονται αμφίπλευρα της νωτιαίας χορδής αρχικά παρουσιάζουν κάποιο έντονο πολλαπλασιασμό και χωρίζονται εγκαρσίως από αραιότερες θέσεις οι οποίες περιέχουν τις μεσοτμηματικές αρτηρίες.

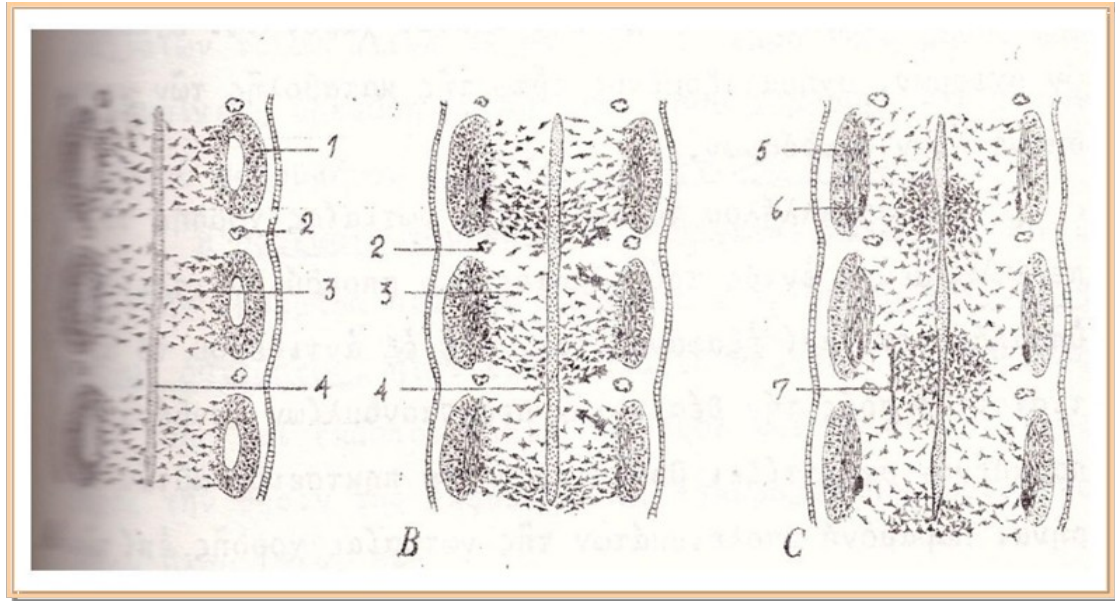
Ως περαιτέρω αποτέλεσμα της διάπλασης, κάθε σκληροτόμιο χωρίζεται με μία εγκάρσια σχισμή στο κεφαλικό και ουραίο τμήμα. Το κεφαλικό τμήμα

συνίσταται από αραιό μεσεγγυματικό ιστό ενώ το ουραίο τμήμα από πυκνό μεσεγγυματικό ιστό, γεγονός που αποδίδεται στον εντονότερο πολλαπλασιασμό των αυτών κυττάρων. Στη συνέχεια, τα αμφίπλευρα της νωτιαίας χορδής ουραία πυκνά μέρη των σκληροτομιών αφού συνδεθούν, αφ ενός μεν μεταξύ τους κατά την μέση γραμμή, αφ ετέρου με τα κεφαλικά τμήματα των αμέσως υποκείμενων σκληροτομιών σχηματίζουν με αυτά την καταβολή του σώματος ενός οριστικού σπονδύλου, με αποτέλεσμα κάθε οριστικός σπόνδυλος να περικλείει εντός αυτού το αντίστοιχο τμήμα της νωτιαίας χορδής που δημιουργείται από τη συνένωση δύο πλαγίων ημιμορίων καθένα εκ των οποίων πάλι συνίσταται από το κεφαλικό και το ουραίο μέρος δύο παρακείμενων σκληροτομιών. Στην πορεία, στα πλαίσια της συνένωσης του κεφαλικού με το ουραίο μέρος δύο παρακείμενων σκληροτομιών προς τον σχηματισμό του σώματος ενός οριστικού σπονδύλου, ο αραιός μεσεγγυματικός ιστός, ο οποίος βρίσκεται μεταξύ αυτών εσωκλείεται εντός του σχηματιζόμενου οριστικού σπονδύλου, οι δε μεσοτηματικές αρτηρίες αρχικά εντοπίζονται μεταξύ των σκληροτομιών, ενώ στην πορεία αντιστοιχούν στο μέσο περίπου του σώματος του οριστικού σπονδύλου. Ως αποτέλεσμα της προέλευσης έκαστου οριστικού σπονδύλου τυγχάνει το σύστοιχο μυοτόμιο κάθε σκληροτομίου να συνδέεται με δύο παρακείμενους σπονδύλους λόγω της συμμετοχής αυτού στο σχηματισμό αυτών και συνεπώς με αυτόν τον τρόπο να επιτυγχάνεται περαιτέρω η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης.



Εικόνα 29 Σχηματική εικόνα εμβρύου 4 εβδομάδων που δείχνει τη μετανάστευση των κυττάρων των σκληροτομιών με σκοπό το σχηματισμό της Σπονδυλικής Στήλης. 1. Σωματόπλευρα. 2. Νεφροτόμιο. 3. Δερμομυοτόμιο. 4. Νωτιαίο γάγγλιο. 5. Μετανάστευση κυττάρων σκληροτομίου. 6 Δερμοτόμιο. 7. Μυοτόμιο. 8. Έσω εμβρυικό κοίλωμα. 9. Σπλαγγνόπλευρα. 10. Καταβολή σώματος υμενώδους σπονδύλου. 11. Μεσόνεφρος. 12 Σωματόπλευρα. 13. Σπλαγγνόπλευρα.

Κατά τον σχηματισμό του σώματος κάθε σπονδύλου, μεσεγγυματικά κύτταρα προερχόμενα από παρακείμενους σπονδύλους γεμίζουν τον χώρο μεταξύ αυτών με αποτέλεσμα να σχηματίζουν την καταβολή των μεσοσπονδυλίων συνδέσμων.



Εικόνα 30 Ημισχηματική εικόνα διαπλάσεως της σπονδυλικής στήλης. 1. Σωμίτης. 2. Μεσοτηματική αρτηρία. 3. Κύτταρα σκληροτομίου. 4. Νωτιαία χορδή. 5. Μυοτόμιο. 6. Νεύρο. 7. Σχηματισμός σώματος ενός σπονδύλου.

Αμέσως μετά τον σχηματισμό του σώματος των σπονδύλων σε κάθε πλάγιο αυτού, διαφαίνονται δύο διαφορετικής διεύθυνσης αποφύσεις, οι οποίες ονομάζονται η μεν μία ραχιαίο ή νευρικό τόξο, η δε άλλη πλευρικό τόξο, και συνεπώς από το ραχιαίο τόξο σχηματίζεται το σπονδυλικό τρήμα, και από το πλευρικό τόξο σχηματίζεται η καταβολή των πλευρών. Η οστέωση των σπονδύλων αρχίζει κατά την 9η εμβρυική εβδομάδα με την εμφάνιση τριών πρωτογενών πυρήνων οστέωσης, ενός κατά το κέντρο του σώματος και ενός επί εκάστου ραχιαίου τόξου και μάλιστα αντίστοιχα προς τη θέση της εκφύσης των εγκαρσίων αποφύσεων του σπονδύλου (Εικ. 70) [34, 35]



Εικόνα 31 Εγκάρσια διατομή εμβρύου 12 εβδομάδων που φαίνεται η οστέωση των σπονδύλων και των πλευρών. 1. Εγκάρσια απόφυση. 2. Ακανθώδης απόφυση παρακείμενου σπονδύλου. 3. Πλάγιος πυρήν οστέωσης. 4 Μυς ράχως. 5. Πυρήνας οστέωσης πλευράς. 6. Κεφαλή πλευράς. 7. Σκληρά μήνιγγα. 8. Πυρήνας οστέωσης σώματος σπονδύλου. 9. Υπαραχνοειδής χώρος. 10. Χοριοριειδής μήνιγγα. 11. Φύμα πλευράς.

3.6 Ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης

Οι ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης αφορούν και αλληλοσχετίζονται τόσο με τον αριθμό των πλευρών όσο και με τη μορφολογία τους.

Πιο αναλυτικά, οι σχετικές ανωμαλίες που παρουσιάζονται ως προς τον αριθμό των σπονδύλων σχετίζονται με την αύξηση ή ελάττωση του αριθμητικού συνόλου των σπονδύλων, ενώ οι υποκατηγορίες των μορφολογικών ανωμαλιών των σπονδύλων είναι περισσότερες και σαφώς πολυπαραγοντικές.

Οι τελευταίες αφορούν (α) την αναστολή του διαχωρισμού μερικών σκληροτομιών (συσσωματώματα), (β) την απλασία του ενός ημιμορίου στα πλαίσια του σχηματισμού των υμενωδών σπονδύλων έχοντας ως απόρροια τη συγγενή σκολίωση της σπονδυλικής στήλης, μία κατάσταση όπου η ύπαρξη των ραχιαίων ημισπονδύλων προκαλεί τη δημιουργία συγγενούς κυφώσεως της σπονδυλικής στήλης. Επιπρόσθετα, οι μορφολογικές ανωμαλίες των σπονδύλων σχετίζονται (γ) με τη σωματόσχεση λόγω μη συνένωσης των δύο πλαγίων ημιμορίων του υμενώδους σπονδύλου, (δ) με την πλατυσπονδυλία και (ε) με τη δισχιδή ράχη ως απόρροια αναστολής της διάπλασης της οπίσθιας μοίρας των σπονδυλικών τόξων. Τέλος, η δισχιδής ράχη είναι η επικρατέστερη και αναλυτικότερα όταν η αναστολή αφορά μεγάλη έκταση της σπονδυλικής στήλης τότε δια μέσου των ελλειπόντων σπονδυλικών τόξων που απουσιάζουν προβάλλει ο νωτιαίος μυελός μετά των μηνίγγων (μηνιγγοκήλη). [34, 35]

3.7 Διάπλαση των πλευρών.

Στα πλαίσια σχηματισμού του σώματος των υμενωδών σπονδύλων, και πιο συγκεκριμένα στα πλάγια των υμενωδών σπονδύλων σχηματίζονται δύο απόφυσεις. Η μία απόφυση εκ των δύο αποκαλείται ραχιαίο ή νευρικό τόξο και συμβάλλει καθοριστικά στο σχηματισμό του σπονδυλικού τόξου, ενώ η άλλη απόφυση αποκαλείται πλευρικό τόξο και αναπαριστά την καταβολή των πλευρών.

Κατά τη διάρκεια της 7^{ης} εμβρυικής εβδομάδας, αρχίζει η χονδροποίηση των υμενωδών σπονδύλων, και πιο συγκεκριμένα τα πρόσθια άκρα αυτών φέρονται προς την κοιλία μεταξύ των διαπλασμένων μυών του κορμού ενώ οι εννέα πρώτες πλευρές συνενώνονται με το σύστοιχο ημιμόριο του στέρνου, ο οποίος και διαπλάσσεται. [34,35]

3.8 Ανωμαλίες των πλευρών.

Οι ανωμαλίες των πλευρών σχετίζονται με (α) την ύπαρξη υπεράριθμων πλευρών (αυχενική ή οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης), (β) με την έλλειψη κάποιας πλευράς (συνήθως η 12^η πλευρά), (γ) με την υποπλασία ή αλλαγή του σχήματος της 1^{ης} πλευράς ή εν τέλει τη μη σύνδεση αυτής με το στέρνο, (δ) με την εμφάνιση δισχιδούς πλευράς, και (ε) με συγγενείς

ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, συμπεριλαμβανομένου και των ανωμαλιών του σχήματος και του αριθμού των πλευρών. [34, 35]

3.9 Διάπλαση του στέρνου

Η πρώτη καταβολή του στέρνου υπό μορφή δύο ανεξάρτητων επίμηκων στερνικών μεσεγχυματικών ταινιών εμφανίζεται κατά την 6^η εμβρυική εβδομάδα. Στη συνέχεια, κατά τη χονδροποίηση των στερνικών αυτών ταινιών, η οποία λαμβάνει χώρα μέχρι την 9^η εβδομάδα, επέρχεται συνένωση αυτών των στερνικών ταινιών κατά τη μέση γραμμή και σύνδεση αυτών με τα πρόσθια άκρα των 7 πρώτων πλευρών, με αποτέλεσμα να αρχίζει η συνένωση αυτών των ταινιών εκ των άνω προς τα κάτω και να ολοκληρώνεται ο σχηματισμός ενός ενιαίου μορφώματος, ο οποίος ορίζεται ως χόνδρινο στέρνο. Εικ 71. [34,35]



Εικόνα 32 Σχηματική εικόνα αρχικών σταδίων διαπλάσεως στέρνου.

3.10 Ανωμαλίες του στέρνου.

Μία ανωμαλία του στέρνου είναι η στερνοσχιστία, κατά την οποία παρακολουθείται το εξής. Εάν κατά τη διάπλαση του στέρνου, δεν συνενωθούν κατά τη μέση γραμμή οι δύο στερνικές ταινίες, τότε παραμένει σχισμή μεταξύ αυτών των στερνικών ταινιών και κάτω από το δέρμα μία σχισμή δια μέσου της οποίας εάν είναι μεγάλη, προβάλλει η καρδιά με το περικάρδιο. Επιπρόσθετα, η ξιφοειδής απόφυση άλλοτε απουσιάζει, άλλοτε είναι διάτρητη και άλλοτε είναι επιμήκης. [34,35]

3.11 Διάπλαση του κρανίου

Το κρανίο διακρίνεται στο εγκεφαλικό και στο προσωπικό ή σπλαχνικό. Αναλυτικότερα, μέσα στο εγκεφαλικό κρανίο εντοπίζεται ο εγκέφαλος με τις μήνιγγες και τα αγγεία του ενώ το προσωπικό ή σπλαχνικό σχηματίζει το σκελετό του προσώπου και εμπεριέχει την αρχή του πεπτικού και του αναπνευστικού συστήματος.

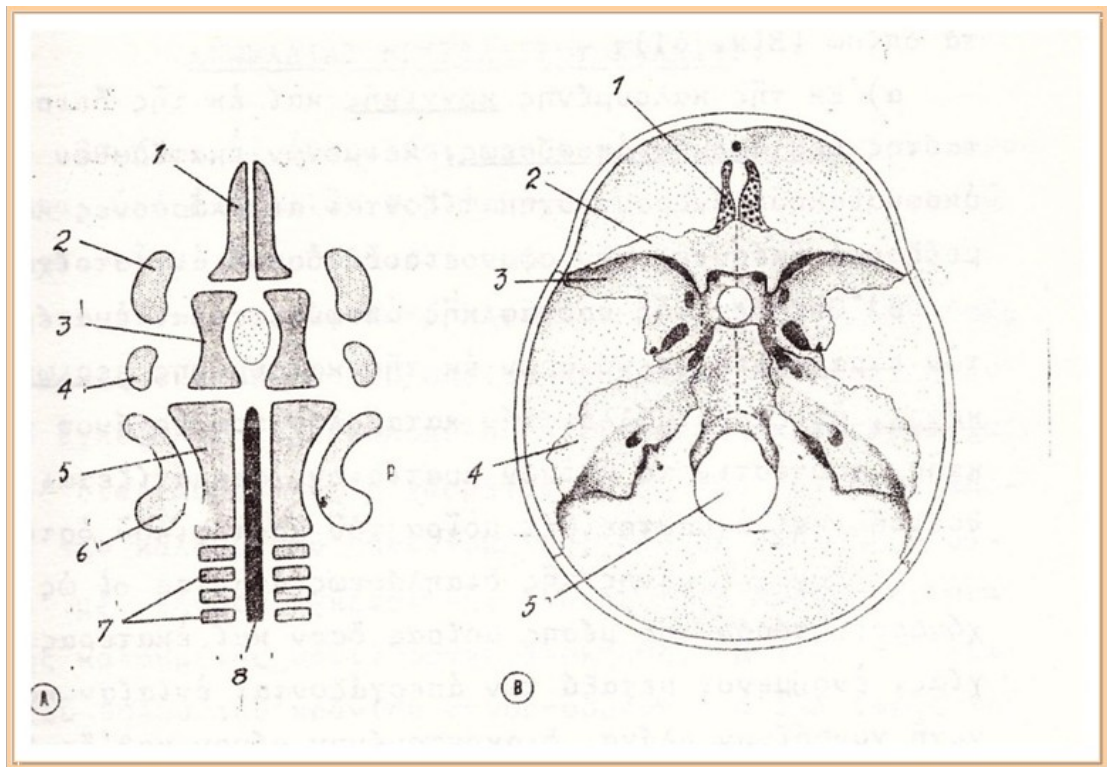
Σχετικά με την διάπλαση, τόσο τα οστά του εγκεφαλικού όσο και του σπλαχνικού κρανίου αρχικά σχηματίζονται από πυκνό μεσεγχυματικό ιστό, ενώ στην πορεία στα πλαίσια της οστέωσης, μερικά από αυτά διέρχονται μόνον από την υμενώδη κατάσταση και αποκαλούνται υμενογενή οστά ενώ τα υπόλοιπα διέρχονται και από τη χόνδρινη κατάσταση με αποτέλεσμα να αποκαλούνται χονδρογενή οστά. [34, 35]

3.11.1 Διάπλαση του εγκεφαλικού κρανίου

Γενικά, τα οστά της βάσης του κρανίου είναι χονδρογενή ενώ του θόλου είναι υμενογενή.

Κατά το σχηματισμό του κρανίου, καθοριστικό ρόλο διαδραματίζει το κεφαλικό άκρο της νωτιαίας χορδής, το οποίο ενώ αρχικά εκτείνεται μέχρι τον στοματοφαρυγγικό υμένα, μετά την ανάπτυξη της υπόφυσης τελειώνει, εκεί που αργότερα θα διαπλασθεί το τουρκικό εφίππιο.

Αρχικά γύρω από τον διαπλασσόμενο εγκέφαλο σχηματίζεται μία ολοκληρωμένη υμενώδης κάψα αποτελούμενη από μεσεγγυματικά κύτταρα προερχόμενα από το μεσέγγυμα της νωτιαίας χορδής γύρω από το κεφαλικό άκρο. Εκτός από τον εγκέφαλο, μέσα σε αυτήν περικλείονται οι καταβολές των αισθητηρίων οργάνων της ακοής, της όρασεως και της οσφρήσεως. Αργότερα, ο πρόσθιος εγκέφαλος αυξάνεται έντονα προς τα μπροστά, ενώ συγχρόνως επέρχεται προς τα μπροστά επέκταση του υμενώδους περιβλήματος και η επέκταση αυτή επέρχεται από κύτταρα του ραχιαίου τοιχώματος της υμενώδους κάψας. Η βάση της υμενώδους κάψας κατά το πρόσθιο τμήμα αυτής και μάλιστα μέχρι τη ράχη του τουρκικού εφίππιου προέρχεται από μεσεγγυματικά κύτταρα του θόλου αυτής, ενώ από τη ράχη του τουρκικού εφίππιου και πίσω σχηματίζεται από το μεσέγγυμα που βρίσκεται γύρω από αυτήν.



Εικόνα 33 Σχηματική εικόνα διαπλάσεως της βάσεως του κρανίου. Α1 Κρανιακές δοκίδες. 2. Κογχική απόφυση. 3. Υποφυσιαίος χόνδρος. 4. Κροταφική απόφυση. 5. Παραχορδιαίος χόνδρος. 6. Περιωτική κάψα. 7. Ινιακά σκληροτόμια.

Β.1 Ηθμοειδές οστόν. 2. Ελάσσων πτέρυξ του σφηνοειδούς οστού. 3. . Μείζων πτέρυξ του σφηνοειδούς οστού 4. Λιθοειδές οστόν 5. Ινιακό τμήμα

Χονδροποίηση της υμενώδους κάψας λαμβάνει χώρα μόνο κατά την οπίσθια μοίρα της βάσεως αυτής, ενώ κατά την υπόλοιπη παραμένει υμενώδης και μεταπίπτει σε οστέινη κατάσταση.

Η χονδροποίηση της αναφερομένης μοίρας της βάσεως του κρανίου αρχίζει κατά την 7η εβδομάδα δια του σχηματισμού πρώτα γύρω από το κεφαλικό άκρο της νωτιαίας χορδής δύο επιμήκων χόνδρων, των παραχορδιαίων. Οι χόνδροι αυτοί αφού ενωθούν μεταξύ τους σχηματίζουν μία ενιαία χόνδρινη πλάκα, το αποκαλούμενο βασικό πέταλο, το οποίο επεκτείνεται από τη ράχη του τουρκικού επιπέδου μέχρι τη θέση των ινιακών σκληροτομίων.

Από τα ινιακά σκληροτόμια σχηματίζεται ενιαίος χόνδρος, ο οποίος μπροστά είναι συνδεδεμένος με το βασικό πέταλο και συμβάλλει στο σχηματισμό της βασικής μοίρας του ινιακού οστού, ενώ προς τα πίσω ο χόνδρος σχηματίζει την κάτω μοίρα της κόγχης του ινιακού οστού.

Κατά την χονδροποίηση του μεσεγγύματος που βρίσκεται μπροστά από τη νωτιαία χορδή και γύρω από την υπόφυση προκαλεί τον σχηματισμό των υποφυσιαίων χόνδρων και των κρανιακών δοκίδων, και από τη συνένωση αυτών σχηματίζεται το σώμα του σφηνοειδούς και ηθμοειδούς οστού, αντιστοίχως.

Με το σχηματισμό των ανωτέρω χόνδρων συμπληρώνεται μία ενιαία χόνδρινη πλάκα, η οποία εκτείνεται από την περιοχή της ρινός μέχρι του οπισθίου χείλους του ινιακού τρήματος. [34, 35]

3.11.2 Ανωμαλίες του εγκεφαλικού κρανίου

Οι ανωμαλίες του εγκεφαλικού κρανίου θα αναλυθούν ενδελεχώς στο 6^ο κεφάλαιο, αλλά εδώ ας αναφέρουμε επιγραμματικά κάποια χαρακτηριστικά. Συνήθως οι ανωμαλίες του εγκεφαλικού κρανίου συνοδεύονται και από ανωμαλίες του εγκεφάλου, ανωμαλίες οι οποίες σε μεγάλο βαθμό είναι ασύμβατες με τη ζωή του εμβρύου.

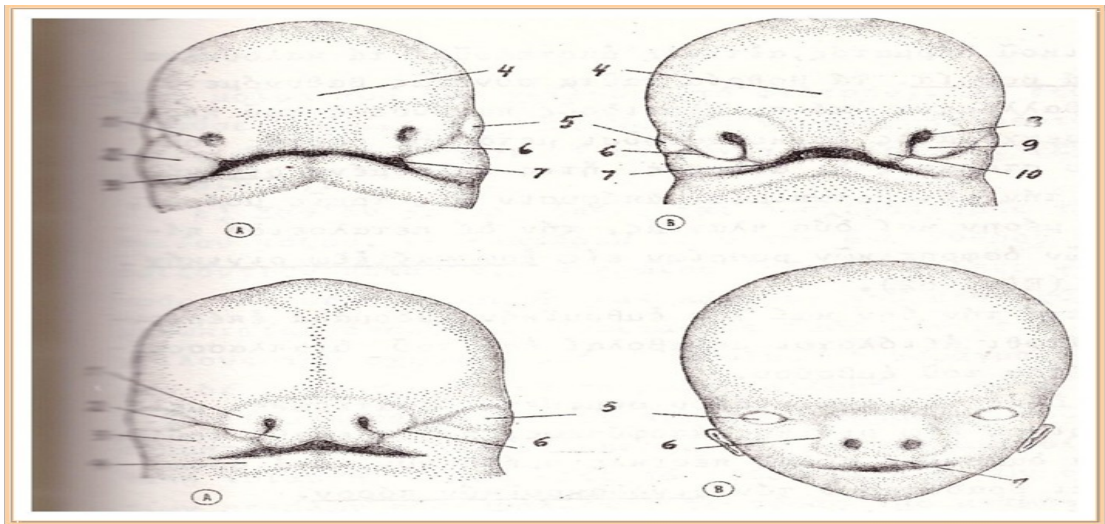
Οι ανωμαλίες αυτές αφορούν ως επί το πλείστον την ύπαρξη μίας οπής ή χάσματος δια μέσου του οποίου προβάλλει μερικώς ή εξολοκλήρου ο εγκέφαλος, ανωμαλίες οι οποίες αντιστοίχως αποκαλούνται εγκεφαλοκήλη και εξεγκεφαλία. Επίσης, έξοδος δια μέσου της οπής ή του χάσματος των μηνίγγων συνιστά τη μηνιγγοκήλη, ενώ εάν συνοδεύεται και από έξοδο της εγκεφαλικής ουσίας τότε ορίζεται ως μηνιγγοεγκεφαλοκήλη. Επίσης, η πλήρης έλλειψη του θόλου του κρανίου συνοδεύομενη και από έλλειψη του τραχήλου αποτελεί την ακρανία ή κρανιοσχιστία ή ανεγκεφαλία. Τέλος, μία πρόωρη συνοστέωση των ραφών του κρανίου με επίδραση επί του σχήματος και του μεγέθους του κρανίου προκαλεί τις αντίστοιχα επακόλουθες διαμρτίες, οι οποίες είναι αυτές της μικροκεφαλίας, της σκαφοκεφαλίας, της πλαγιοκεφαλίας και της ακροκεφαλίας. [34,35]

3.11.3 Διάπλαση του σπλαχνικού κρανίου και του προσώπου.

Από τα δύο βραγχιακά τόξα σχηματίζεται το σπλαχνικό κρανίο ως εξής: στα χρονικά πλαίσια της 4^{ης} εβδομάδας, στην αρχή της διάπλασης, κατά το σχηματισμό του στοματικού κόλπου, το πρώτο βραγχιακό τόξο διαιρείται σε δύο αποφύσεις, όπου από αυτές η άνω (η οποία αποκαλείται και όζος της άνω γνάθου) εντοπίζεται μαζί με την παρεμβολή της μετωπιαίας απόφυσης (η οποία αποκαλείται και άνω γναθιαίον τόξο).

Από το μεσέγγυμα των γναθιαίων τόξων, τόξα τα οποία χωρίζονται μεταξύ τους από τη στοματική σχισμή, σχηματίζονται υμενογενώς όλα τα οστά του σπλαχνικού κρανίου. Από το άνω γναθιαίο τόξο σχηματίζεται η άνω γνάθος, το υπερώιο οστό και το ζυγωματικό οστό ενώ από τη μετωπιαία απόφυση σχηματίζονται αντίστοιχα τα ρινικά, τα δακρυϊκά οστά, η ύνις και το τομικό οστό. Τέλος, η κάτω γνάθος διαπλάθεται από το μεσέγγυμα του κάτω γναθιαίου τόξου.

Κατά τη διάρκεια της 4^{ης} με 8^{ης} εβδομάδας της διαδικασίας της διάπλασης λαμβάνει χώρα ο σχηματισμός του προσώπου του εμβρύου, και θεωρείται απόρροια ποικίλλων και αλληλοδιάδοχων μεταβολών που παρατηρούνται στην περιοχή του αρχέγονου στόματος δηλαδή την περιοχή του στοματικού κόλπου. Αρχικά, ο στοματικός κόλπος οριοθετείται προς τα επάνω από την προβολή του μεσεγγύματος της βάσης του προσθίου εγκεφάλου, προς τα κάτω από το γναθιαίο τόξο (καταβολής της κάτω γνάθου) και πλαγίως από την απόφυση της άνω γνάθου. [34, 35]



Εικόνα 34 Σχηματική εικόνα διαδοχικών σταδίων διαπλάσεως της ρινός και του στόματος.
Άνω Α . Επί εμβρύου 5 εβδομάδων Β . Επί εμβρύου 6 εβδομάδων
Κάτω Α . Επί εμβρύου 7 εβδομάδων Β . Επί εμβρύου 10 εβδομάδων
Άνω 1. Καταβολή ρινικών βοθρίων. 2. Απόφυσης (όζοι) της άνω γνάθου 3. Απόφυση κάτω γνάθου.
4.Μετωπιαία απόφυση 5. Καταβολες οφθαλμών 6. Δακρυϊκή αύλακα
7. Στοματικός κόλπος. 8. Ρινικών ή οσφρητικών βοθρίων 9. Έξω ρινική απόφυση. 10. Έσω ρινική απόφυση.
Κάτω 1. Έξω ρινική απόφυση. 2. Έσω ρινική απόφυση 3. Όζοι άνω γνάθου 4.Κάτω γνάθος 5. Οφθαλμοί 6. Ρινοδακρυϊκη αύλακα 7. Άνω χείλος (φίλτρον)

3.11.4 Ανωμαλίες του σπλαχνικού κρανίου και του προσώπου

Πολλές και ποικίλλες είναι οι ανωμαλίες του σπλαχνικού κρανίου και του προσώπου και λόγω της θέσης τους προκαλούν μεγάλη επίδραση επί του ψυχισμού στη ζωή του του ατόμου. Μερικές ανωμαλίες είναι οι ακόλουθες: απροσωπία, αγναθία, αρρινία δηλαδή ανωμαλίες λόγω έλλειψης της διαμόρφωσης των προσώπου, γνάθων και της ρινός αντίστοιχα. Επιπρόσθετες ανωμαλίες είναι το λαγώχειλο ή η μη συνένωση των μαλακών μορίων των χειλέων, ενώ εάν συμμετέχει και η γνάθος τότε έχουμε την αποκαλούμενη χειλογναθοσχιστία, και το λυκόστομα το οποίο ορίζεται ως η μη συνένωση των δύο υπερώιων αποφύσεων των όζων της άνω γνάθου. [34, 35]

3.12 Διάπλαση των οστών των άκρων

Κατά την 4^η εμβρυική εβδομάδα αρχίζει η διάπλαση των οστών των άκρων ανώ στην αρχή της 5^{ης} εμβρυικής εβδομάδας καθίσταται εμφανής η καταβολή αυτών στα πλάγια του κορμού του εμβρύου. Εν συνεχεία, στο τέλος της 6^{ης} εμβρυικής εβδομάδας λαμβάνει χώρα η έναρξη σχηματισμού των δακτύλων ενώ κατά την 9^η εμβρυική εβδομάδα εκκινεί η οστέωση των οστών της ωμικής και πυελικής ζώνης. Στα πλαίσια της προοδευτικής εξέλιξης αυτών, τα άνω άκρα κάμπτονται κατά τους αγκώνες αυτών ενώ τα κάτω άκρα κάμπτονται κατά τα γόνατα και στρέφονται περί τον επιμήκη άξονα αυτών και λαμβάνουν την τελική τους θέση. [34,35]

3.12.1 Ανωμαλίες των άκρων

Οι ανωμαλίες των άκρων είναι πολλές και σχετίζονται με το σχήμα, το μέγεθος και τον αριθμό τους. Έλλειψη όλων των άκρων συνιστά την αμέλεια ενώ η συγχώνευση των κάτω άκρων αποτελεί την συμποδία. Αντίστοιχα, η ύπαρξη των υποπλαστικών εν γένει άκρων με ανεπτυγμένες τις παλάμες δίδουν την εντύπωση ότι εκφύονται απευθείας από τον κορμό και προκαλούν τη φωκομέλεια ενώ η μεγάλη βράχυνση τμήματος αυτού συνιστά τη βραχυμέλεια. Ως εκτρομέλεια ορίζεται αντίστοιχα η ολική ή μερική έλλειψη ενός άκρου ενώ ως ημιμέλεια ορίζεται η έλλειψη μόνον του περιφερικού τμήματος του άκρου. Ως προς τις ανωμαλίες των άκρων χειρών και των άκρων ποδών, αυτές παρουσιάζονται είτε υπό μορφή διπλασιασμού του χεριού ή του ποδιού (διχειρία ή διπλοποδία αντιστοίχως) είτε υπό μορφή ολογοδακτυλίας μέσω έλλειψης δακτύλων, ή πολυδακτυλίας, βραχυδακτυλίας ή συνδακτυλίας. Την κλειδική δυσόστωση αποτελεί η έλλειψη ολόκληρης της κλείδας ή τμήματος αυτής ενώ στις περιπτώσεις όπου απουσιάζουν και οι δύο κλείδες, οι ώμοι φέρονται μπροστά και συναντώνται κάτω από το γένειο, μία ανωμαλία η οποία πολλές φορές συνυπάρχει και με ανωμαλίες του κρανίου ή άλλων οστών οπότε και αποκαλείται ως κλειδοκρανιακή δυσόστωση. [34,35].

Κεφάλαιο 4

Θεωρητική Προσέγγιση του Προγεννητικού Ελέγχου. & Εισαγωγή ως προς τη Μεθοδολογία αυτού.

4.1. Προγεννητικός έλεγχος

Παλαιότερα, η εξέλιξη του εμβρύου *in utero*, συνιστούσε μία άγνωστη υπόθεση, ενώ σήμερα, με αρωγό την επιστήμη και την τεχνολογία, ήμαστε σε θέση να κατανοούμε αρκετά από τα κοσμογονικά μυστικά της “αυτό” εξέλιξης μας.

Ως Προγεννητικό έλεγχο ορίζουμε το σύνολο των εξετάσεων που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της κύησης με στόχο τόσο τη γέννηση υγιών παιδιών, όσο και την ομαλή πορεία και έκβαση της κύησης, η αξιοπιστία του οποίου καθορίζεται από την εμπειρία του ιατρού, τα υψηλής τεχνολογίας ιατρικά μηχανήματα, το συνολικό εξοπλισμό και την υψηλού βαθμού συνεργασία μεταξύ πολλών θεραπειών, διαφορετικών ειδικοτήτων και της εγκυμονούσας μητέρας. Όλες οι εγκυμονούσες μητέρες είναι υποχρεωμένες σήμερα να υποβάλλονται σε προγεννητικό έλεγχο.

Ως αρωγοί της ακριβούς διάγνωσης παρουσιάζονται αρκετά σύνθετες τεχνικές μέθοδοι. Για τη διάγνωση, καθοριστικό ρόλο παίζουν και διαδραματίζουν οι αναρίθμητες βιοχημικές, ανοσολογικές, και μικροβιολογικές εξετάσεις καθώς και οι μέθοδοι της γενετικής ανάλυσης. Υπάρχουν σύγχρονες μέθοδοι διάγνωσης, όπου πριν από 50 χρόνια συνέβαλαν στη διάγνωση παθήσεων, ως απόρροια μίας παθολογού ανατομικής προσέγγισης, ενώ σήμερα, οι μέθοδοι διάγνωσης συμπεριφέρονται ως «προγνωστικοί» προάγγελοι της εκάστοτε νοσολογικής δυσμορφίας.

Τα τελευταία 20 χρόνια, εντοπίστηκε και καθιερώθηκε η εφαρμογή νέων τεχνικών, ως διαγνωστικές μέθοδοι, στις οποίες εντάσσονται η ενδοσκοπηση, το υπερηχογράφημα, η υπολογιστική αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, ενώ οι διαγνωστικές απεικονιστικές μέθοδοι της ακτινογραφίας, της υπολογιστικής τομογραφίας, του σπινθηρογραφήματος και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET: Positron Emission Tomography) δεν χρησιμοποιούνται στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, λόγω της Ιονίζουσας Ακτινοβολίας που εμπεριέχουν. [36]

4.1.1 Δοκιμασία Διαλογής Πληθυσμού (Screening).

(Screening test = μία βιοχημική ερευνητική διαδικασία)

Ως Screening test ορίζεται η συστηματική εφαρμογή μίας εξέτασης με σκοπό την ανίχνευση ατόμων «υψηλού κινδύνου» ως προς μία διαταραχή, η οποία αποσκοπεί και στοχεύει στον εντοπισμό μεταξύ εμφανώς υγιών ατόμων,

αυτών που έχουν ικανό κίνδυνο να εμφανίσουν μία διαταραχή και έτσι να δικαιολογείται μία περαιτέρω διαγνωστική εξέταση επεμβατική ή μη.

Οι δοκιμασίες διαλογής του πληθυσμού, δηλαδή τα screening tests, πρέπει να είναι απλά και εύκολα, αποτελεσματικά, υψηλής ευαισθησίας και ειδίκευσης, εύχρηστα, καθόλου επιβλαβή και να μην επιφέρουν πόνο. Το κόστος τους πρέπει να σχετίζεται και να αντιστοιχεί στο εκάστοτε όφελος, και να είναι αποδεδειγμένο από ανεπιθύμητες ιδιότητες.

4.1.2 Προγεννητικός έλεγχος

Στον γενικό πληθυσμό, υπάρχει μεγαλύτερη του 2% πιθανότητα γέννησης παιδιού με κάποια ανωμαλία ως προς τη διάπλαση, ανωμαλία που μπορεί να συνδυάζεται και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ αρκετές από αυτές τις ανωμαλίες μπορούν να διαγνωστούν προγεννητικά. Ιστορικά, ο προγεννητικός έλεγχος πριν την ανάπτυξη των υπερήχων μπορούσε θεωρητικά να γίνει με ακτινογραφικές μεθόδους με τους δυνητικά γνωστούς κινδύνους της ακτινοβολίας, σε σχετικά προχωρημένη ηλικία κύησης και δίνοντας κυρίως πληροφορίες για τη σκελετική διάπλαση του εμβρύου, ενώ η ανάπτυξη και εξέλιξη της υπερηχογραφίας έχει δώσει τις τελευταίες δεκαετίες μεγάλη ώθηση στον προγεννητικό έλεγχο που γίνεται τώρα με αυξημένη αξιοπιστία. Η ανάπτυξη της γενετικής επίσης, βοήθησε και συνέβαλε καθοριστικά στον πληρέστερο προγεννητικό έλεγχο, ο οποίος αλληλοσυμπληρώνεται με τη βοήθεια βιοχημικών και κυτταρολογικών μεθόδων. Ο καρυότυπος συνιστά εδώ και αρκετά χρόνια μία εξέταση ρουτίνας, στην προγεννητική διάγνωση, όπου υπάρχει ένδειξη. Παράλληλα, τα έμβρυα με ανώμαλο καρυότυπο παρουσιάζουν συνήθως πολλαπλές ανωμαλίες που μπορούν να ανιχνευτούν υπερηχογραφικά και καθώς αυξάνεται ο αριθμός των ανωμαλιών διάπλασης τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα καρυοτυπικής ανωμαλίας. Εκείνος που διενεργεί προγεννητικό έλεγχο με υπερήχους, πρέπει να ενημερώνεται ανελλιπώς και να είναι προετοιμασμένος για τη διάγνωση περιπτώσεων, οι οποίες ξεφεύγουν και υπερβαίνουν κατά πολύ τις διαγνώσεις ρουτίνας.

Ως προγεννητικό έλεγχο ορίζουμε το σύνολο των εξετάσεων που πραγματοποιούνται πριν από τη γέννηση ενός παιδιού, στοχεύοντας στην περαιτέρω διαπίστωση πιθανών ανωμαλιών του εμβρύου. Ο προγεννητικός έλεγχος αφορά τις ιατρικές εξετάσεις που λαμβάνουν χώρα προ της σύλληψης αλλά και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με σκοπό να διαγνωστούν εγκαίρως πιθανά προβλήματα υγείας τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο, τα οποία μπορεί δυνητικά να επηρεάσουν την εξέλιξη της υγείας και των δύο, και ο οποίος κρίνεται σημαντικός για την ασφάλεια τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Επίσης, εντοπίζονται περιπτώσεις όπου εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου ακολουθεί και ο πατέρας, ιδιαίτερα όταν εμφανιστεί κάποιο παθολογικό αποτέλεσμα στις εξετάσεις της συντρόφου του ή στην περίπτωση ύπαρξης ιστορικού κληρονομικών γενετικών νοσημάτων.

Με δεδομένη την δικαιολογημένη αγωνία των μελλοντικών γονέων να γνωρίζουν αρκετά νωρίς την κατάσταση του μελλοντικού τους παιδιού και την ευκολία πρόσβασης στα κέντρα υπερηχογραφικού ελέγχου, όπως και τη

σχετική τυποποίηση των μεθόδων προγεννητικής διάγνωσης, ήταν αναμενόμενη η ραγδαία εξέλιξη στη ζήτηση και στην εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου.

Στην ιδανική περίπτωση, το σχετικό screening test πρέπει να γίνεται πριν από την κύηση και ειδικότερα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης. Εκτός από τον προγεννητικό έλεγχο που λαμβάνει χώρα σε επίπεδο «γενικού πληθυσμού» με αυξημένο κίνδυνο, όπως σε αυξημένη ηλικία της μητέρας, προγεννητικός έλεγχος οφείλει να γίνεται επίσης σε καταστάσεις με γνωστό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό. Όμως, ας αναφέρουμε ότι ακόμα και σήμερα η δυνατότητα μας αφορά και σχετίζεται κυρίως με την προγεννητική διάγνωση και πολύ λιγότερο με την προγεννητική παρέμβαση για τυχόν διόρθωση του προβλήματος που θα διαπιστωθεί. Η προγεννητική διάγνωση μεγάλου αριθμού εμβρυικών ανωμαλιών που θα καταλήγει και σε αποτελεσματική θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ίσως ο επόμενος στόχος.

Συνεπώς, ο προγεννητικός έλεγχος προσφέρει πολλά στην υγεία και στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, εφόσον εντοπίζει τυχόν προβλήματα. Η εγκυμοσύνη και η γέννηση του μωρού κρίνονται αναμφίβολα ως καταλυτικές στιγμές της ζωής και η αίσθηση ασφάλειας και εμπιστοσύνης ως προς τη φροντίδα που λαμβάνει τόσο η εγκυμονούσα όσο και το έμβρυο είναι καθοριστικής σημασίας.

Ενταγμένοι στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, οι διαγνωστικές-ανιχνευτικές εξετάσεις παρουσιάζουν τόσο μεγάλη πρακτική χρησιμότητα όσο και ευρεία εφαρμογή. Επιγραμματικά, αυτές οι εξετάσεις του προγεννητικού ελέγχου ταξινομούνται στις επεμβατικές και στις μη επεμβατικές. Το υπερηχογράφημα, η μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, η μέτρηση και εκτίμηση των βιοχημικών δεικτών στο αίμα της εγκύου συνιστούν κάποιες από τις μη επεμβατικές εξετάσεις, ενώ η λήψη χοριακών λαχνών, η αμνιοπαρακέντηση και η λήψη εμβρυικού αίματος από τον ομφαλό αποτελούν ενδεικτικά κάποιες από τις επεμβατικές προγεννητικές τεχνικές/ μεθοδολογίες. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ηλικία της μητέρας σε συγκερασμό με τα αποτελέσματα των μη επεμβατικών μεθόδων οδηγεί στην εκτίμηση του πιθανού κινδύνου που φέρει το έμβρυο να πάσχει από κάποια δυνητική χρωμοσωματική ανωμαλία, ενώ μόνον με τη χρήση των επεμβατικών μεθόδων δύναται να μελετηθεί και επιβεβαιωθεί συνάμα η χρωμοσωματική σύσταση του εμβρύου εξασφαλίζοντας κατά κάποιο τρόπο ένα ασφαλές σχετικά αποτέλεσμα.

Ο απώτερος σκοπός του προγεννητικού ελέγχου αφορά άμεσα ή έμμεσα τον έλεγχο του γενετικού υλικού προκειμένου να εξακριβωθεί και πιστοποιηθεί ή παρουσία ή η απουσία μίας συγκεκριμένης πιθανά παθολογικής κατάστασης σε κάποιον φαινοτυπικά φυσιολογικό ενήλικα ή να εντοπισθεί έγκαιρα η παρουσία του παθολογικού εμβρυικού καρυότυπου.

Πανοραμικά και αναφορικά ως προς τα τρία τρίμηνα της εγκυμοσύνης, ο προγεννητικός έλεγχος περιγράφεται από τις ακόλουθες διαδικασίες: κατά το α΄ τρίμηνο, εμπεριέχει μία υψηλής ακρίβειας συνδυαστική εξέταση που μετρά και αξιολογεί υπερηχογραφικούς και βιοχημικούς δείκτες για να δώσει έναν

εξατομικευμένο κίνδυνο μίας εγκυμοσύνης για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κατά το β' τρίμηνο, λαμβάνει χώρα η λεπτομερής εξέταση της ανατομίας όλων των συστημάτων του εμβρύου, ενώ κατά το γ' τρίμηνο ενυπάρχει η εξέταση της ανάπτυξης και της ευημερίας του εμβρύου. Τέλος, δεν απαιτείται κάποια δίαιτα ή κάποια προετοιμασία πριν τις εξετάσεις του προγεννητικού ελέγχου, εκτός ίσως της νηστείας, σε περίπτωση που γίνονται εξετάσεις σχετικές με το σάκχαρο.

Αναλυτικά, οι λόγοι εφαρμογής του προγεννητικού ελέγχου είναι όταν (α) οι ανωμαλίες αποδίδονται σε διαταραχές του αριθμού και της δομής των χρωμοσωμάτων, σε μονογονιδιακές και πολυγονιδιακές διαταραχές, καθώς και στην επίδραση πολλών και ποικίλλων τερατογόνων παραγόντων, όταν (β) οι ανευπλοειδικές διαταραχές είναι κατά πολύ συχνότερες από τις πολυπλοειδείς διότι αυτές καταλήγουν συχνότατα σε θάνατο στο 1^ο τρίμηνο και όταν (γ) περισσότερες από 3000 ασθένειες του ανθρώπου προκαλούνται από βλάβες σε συγκεκριμένα γονίδια και μεταφέρονται από γενεά σε γενεά με βάση τους κανόνες της Μενδελικής κληρονομικότητας.

Η ένδειξη της προγεννητικής διάγνωσης, η επιλογή της μεθόδου της προγεννητικής διάγνωσης, η προγεννητική διάγνωση, η ανάλυση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων συνιστούν τα τέσσερα βήματα αυτής της πολυσταδιακής διαδικασίας.

Πολλές θεωρούνται και κρίνονται ως οι γενικές αρχές του Προγεννητικού ελέγχου και αφορούν (α) την ενημέρωση της επιτόκου σχετικά με την επέμβαση, την αξιοπιστία, τους πιθανούς κινδύνους, τις επιπλοκές και τη σχετική εμπειρία. Όλες οι βασικές πληροφορίες πρέπει να (β) δίδονται εγγράφως, όπως και μία έγγραφη συγκατάθεση από το ζευγάρι, σχετικά με τους κινδύνους, τους περιορισμούς, και την πιθανότητα σφάλματος είναι άκρως απαραίτητη όπως και (γ) καταλυτικής σημασίας κρίνεται η συνεχιζόμενη εμπειρία του εκτελούντος την επέμβαση. Τέλος, (δ) τα αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου οφείλουν να επιβεβαιώνονται είτε από το υλικό της διακοπής της κύησης είτε μετά τον τοκετό καθώς και (ε) η απόφαση από το ζευγάρι της διακοπής ή της συνέχισης της εγκυμοσύνης μετά από πιθανά αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να συνοδεύεται και από την αντίστοιχα ανάλογη ψυχολογική υποστήριξη.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος διενεργείται σε όλες τις εγκυμονούσες γυναίκες, ανά τρίμηνο, ώστε να παρακολουθείται η κύηση καθ' όλη τη διάρκειά της (40 εβδομάδες), ενώ ο επεμβατικός έλεγχος διενεργείται σε ορισμένες περιπτώσεις όπου απαιτείται ειδικότερη διερεύνηση και πιο ενδελεχής μεταχείριση. Δηλαδή, όταν από τον υπερηχογραφικό έλεγχο βρεθούν και ανιχνευθούν «θετικοί δείκτες χρωμοσωματικών ανωμαλιών», η διαγνωστική προσπάθεια επεκτείνεται και προεκτείνεται περαιτέρω στις επεμβατικές εξετάσεις, οι οποίες είναι απόλυτα αξιόπιστες (99%), που όμως ενέχουν τον κίνδυνο αποβολής του εμβρύου (1-2%). Η λήψη τροφοβλαστικού ιστού από τον πλακούντα γίνεται την 11^η -14^η εβδομάδα, η λήψη του αμνιακού υγρού με αμνιοπαρακέντηση λαμβάνει χώρα μετά την 15^η εβδομάδα, ενώ η λήψη του εμβρυϊκού αίματος από τον ομφάλιο λώρο γίνεται μετά την 22^η εβδομάδα. [8, 36, 38, 39, 40, 41, 42]

Υπερηχοτομογραφία = εξεταστική μέθοδος που χρησιμοποιεί υπερήχους.

Ο **υπερηχοτομογράφος** λειτουργεί εκπέμποντας προς το σώμα ηχητικούς παλμούς υψηλής συχνότητας. Κατόπιν, αναλύει την ηχώ που επιστρέφει και τη χρησιμοποιεί για τη δημιουργία εικόνας. Η υπερηχοτομογραφία είναι ακίνδυνη διότι δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση τυχόν ανωμαλιών του εμβρύου μέσα στη μήτρα και συνήθως εκτελείται σε όλες τις εγκύους κατά τη 16^η-18^η εβδομάδα της κύησης. [37]

4.2 Ο Προγεννητικός έλεγχος ενταγμένος στα ελληνικά πλαίσια.

Σε μελέτη καταγραφής που έλαβε χώρα ως προς την καταγραφή της συχνότητας των γενετικών νοσημάτων, νόσημα γενετικά καθοριζόμενο παρουσιάζουν το 5.37% των ατόμων μέχρι την ηλικία των 25 ετών. Η πλειοψηφία, δηλαδή το 4.7% αφορά τα «πολυπαραγοντικά νοσήματα», το 0.36% τα μονογονιδιακά και το 0.19% τα χρωμοσωμικά νοσήματα.

Οι σκελετικές ανωμαλίες των άκρων αναγνωρίζονται και διαγιγνώσκονται πολύ εύκολα από τον κλινικό ιατρό, ανωμαλίες οι οποίες προκαλούν σωματική αναπηρία και το κόστος τόσο για την οικογένεια όσο και για το ασθενές άτομο τόσο σε ψυχολογικό όσο και σε κοινωνικό οικονομικό επίπεδο είναι τεράστιο, όπου το 76% αφορούν τα περιφερικά τμήματα των άκρων και το 24% αφορά μεγαλύτερα και πιο κεντρικά τμήματα. [36]

4.2.1 Δυνατότητες & Περιορισμοί του Προγεννητικού ελέγχου.

4.2.1.1 Προγεννητικός έλεγχος ρουτίνας.

Ο Προγεννητικός έλεγχος ρουτίνας συνιστάται σε όλες τις εγκυμονούσες γυναίκες και αποτελείται κυρίως από (α) εξετάσεις αίματος προς ανίχνευση ύποπτων περιπτώσεων για λοιμώξεις από εμβρυοπαθογόνους μικροοργανισμούς, όπως ερυθρά, μεγαλοκυτταροϊός, τοξόπλασμα, καθώς και στην αναζήτηση ετεροζυγωτίας για β- μεσογειακή αναιμία, (β) τον υπερηχογραφικό έλεγχο της ανατομίας και της ανάπτυξης του εμβρύου, με το υπερηχογράφημα ζωτικότητας το οποίο γίνεται συνήθως διακολλητικά από την 6^η έως τη 10^η εβδομάδα της κύησης, και (γ) τις ανιχνευτικές δοκιμασίες μαζικού ελέγχου (screening tests) στοχεύοντας στην εκτίμηση της πιθανότητας ανευπλοειδίας του εμβρύου. Αυξημένος κίνδυνος, ως απόρροια των άνω μεθόδων άγει σε περαιτέρω έλεγχο, συνήθως με την εκτέλεση επεμβατικών τεχνικών, όπως ήδη έχουμε αναφέρει, και θα περιγράψουμε λεπτομερώς στη συνέχεια. [36]

4.2.1.2. Προγεννητικός έλεγχος επί ενδείξεων.

Μία σειρά και ποικιλία από ενδείξεις υπαγορεύουν την επιτακτική ανάγκη για προγεννητικό συνήθως επεμβατικό έλεγχο, σε έναν αρκετά μεγάλο αριθμό κύσεων. Αυτές οι ενδείξεις συνήθως είναι (α) η προηγούμενη κύηση με

χρωμοσωματική ανωμαλία, (β) η παρουσία μονογονιδιακού νοσήματος, είτε λόγω της ετεροζυγωτίας/ ομοζυγωτίας ενός ή και των δύο γονέων, είτε λόγω της γέννησης πάσχοντος παιδιού, (γ) η προηγούμενη κύηση με μείζονες ή πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και (δ) η έκθεση σε τερατογόνους, δυνητικά εμβρυοπαθογόνους παράγοντες, όπως φάρμακα, ακτινοβολία, εμβρυοτοξικοί μικροοργανισμοί, χημικές και περιβαλλοντικές ουσίες, όπως ήδη αναφέραμε στο 2^ο κεφάλαιο. [36]

Έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών.

Συνήθως η ανάγκη για έλεγχο των χρωμοσωμάτων του εμβρύου απορρέει κατά τη διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου ρουτίνας σε εγκυμονούσες με ελεύθερο ιστορικό, μετά την εφαρμογή των ποικίλων ανιχνευτικών μεθόδων που παρουσιάστηκαν και εκτέθηκαν παραπάνω, και θα περιγραφούν εκτενώς στη συνέχεια. Υπάρχουν ταυτόχρονα και περιπτώσεις όπου επιβάλλεται πρωταρχικά η ανάγκη καριοτυπικού ελέγχου του εμβρύου όπως (α) η περίπτωση προηγούμενης κύησης με χρωμοσωματική ανωμαλία (β) και όταν ο γονέας συνιστά φορέα ισοζυγισμένης μετάθεσης. [36]

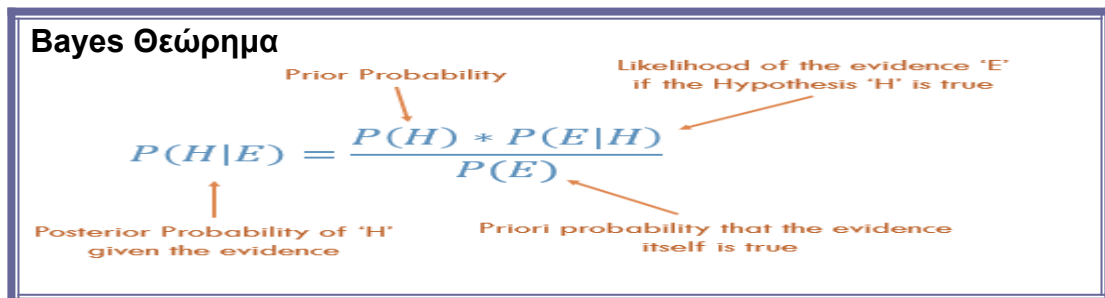
Έλεγχος μονογονιδιακών νοσημάτων.

Στη διαδικασία προγεννητικού ελέγχου των μονογονιδιακών νοσημάτων ενυπάρχουν τέσσερα ερωτήματα, τα οποία επιβάλλεται να απαντηθούν. Αρχικά, χρήσιμη καθίσταται η ερώτηση σχετικά με το ποια είναι η πιθανότητα κληρονόμησης στο έμβryo με βάση τους νόμους του Mendel , μία ερώτηση που προϋποθέτει την ταξινόμηση του νοσήματος στις γνωστές κατηγορίες κληρονομικότητας όπως αυτοσωματική κυρίαρχη, αυτοσωματική υπολειπόμενη, και Χ- σχετιζόμενη. Η δεύτερη ερώτηση που αναδύεται είναι εάν υπάρχει δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου, όπου η απάντηση στο ερώτημα αυτό προϋποθέτει την ακριβή αναγνώριση του νοσήματος, τη γνώση της γενετικής του βάσης και την παρουσία μετάλλαξης, η οποία δύναται να ελεγχθεί με τις διαθέσιμες τεχνικές της μοριακής βιολογίας. Σε μία σειρά από νοσήματα μονογονιδιακής φύσεως, κυρίως στα νοσήματα του μεταβολισμού, ο προγεννητικός έλεγχος λαμβάνει χώρα μέσω της ανίχνευσης παθολογικών τιμών της υπεύθυνης πρωτεΐνης ή ενζύμου στο υπό εξέταση υλικό, όπως είναι οι λάχνες, το αμνιακό υγρό, και το εμβρυϊκό αίμα, ακόμη και αν δεν είναι γνωστή η ακριβής μετάλλαξη. Εάν διαγνωσθεί η παρουσία πάσχοντος εμβρύου, ανακύπτει το ζήτημα των πιθανών επιλογών, όπου όπως είναι γνωστό, στα μονογονιδιακά νοσήματα, η βαρύτητα του κλινικού φαινοτύπου επηρεάζεται και καθορίζεται από βιολογικά φαινόμενα, όπως η υπερπήδηση γενεών, η ποικίλη εκφραστικότητα, η ατελής διεισδυτικότητα και η γενετική ετερογένεια. Τελευταία, αλλά κρίσιμη ερώτηση που ανακύπτει είναι ποιος είναι ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε μελλοντική εγκυμοσύνη, μία ερώτηση- η απάντηση της οποίας διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο ως προς την τελική απόφαση του ζευγαριού για τη συνέχιση ή τη δυνητικά- πιθανή διακοπή της κύησης. Πάντως, ενυπάρχουν δυσκολίες ως προς την παροχή επαρκούς προγεννητικού ελέγχου που αποδίδονται (α) στην απουσία σαφούς διάγνωσης λόγω αλληλεπικάλυψης γενετικών συνδρόμων, (β) στην παρουσία ασταθών μεταλλάξεων, (γ) στον γοναδικό μωσαικισμό, (δ) στην παρουσία πολλαπλών και διαφορετικών μεταλλάξεων στο ίδιο γονίδιο, όπως

παρουσιάζεται στην περίπτωση της ινοκυστικής νόσου, και στην ανεπαρκής γνώση της βιβλιογραφίας. Σήμερα, ο έλεγχος σε ολόένα μεγαλύτερο αριθμό μονογονιδιακών νοσημάτων κρίνεται παραπάνω από εφικτός. [36]

Έλεγχος πολυπαραγοντικών νοσημάτων.

Τα πολυπαραγοντικά- πολυγονιδιακά νοσήματα αποδίδονται και οφείλονται στη συνδυασμένη δράση διαφορετικών, και ποικίλων γονιδίων και εξωγενών- περιβαλλοντικών παραγόντων, ο αριθμός και η φύση των οποίων καθώς και οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης παραμένουν ακόμη άγνωστοι. Η νόσος-ανωμαλία εκδηλώνεται όταν ξεπεραστεί ένα «κατώφλι κινδύνου». Στην κατηγορία αυτή, ανήκουν οι περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες που εμφανίζονται στην ενδομήτρια ζωή (~ 80%) καθώς και η μεγάλη πλειοψηφία των γενετικά καθοριζόμενων νοσημάτων. Ο προγεννητικός έλεγχος στηρίζεται (α) στον υπερηχογραφικό έλεγχο του εμβρύου, (β) στην αξιοποίηση των βιβλιογραφικών δεδομένων και στοιχείων από μελέτες σε πληθυσμούς και (γ) στη χρήση του θεωρήματος του Bayes' προς τον υπολογισμό και καθορισμό του σχετικού – εμπειρικού κινδύνου. [36]



Εικόνα 35 Bayes Θεώρημα

Στη θεωρία πιθανοτήτων και στη στατιστική, το θεώρημα Bayes ή νόμος Bayes ή κανόνας Bayes συσχετίζει την τρέχουσα πιθανότητα με την αρχική πιθανότητα, και συνιστά σημαντικό κανόνα στο μαθηματικό χειρισμό και προσέγγιση της υπό συνθήκη πιθανότητας.

Όταν εφαρμόζεται, οι πιθανότητες που χρησιμοποιούνται στο θεώρημα αυτό μπορεί να έχουν ποικίλες ερμηνείες, όπου σε μία από αυτές τις ερμηνείες, το θεώρημα χρησιμοποιείται άμεσα ως μέρος μίας συγκεκριμένης προσέγγισης της στατιστικής συμπερασματολογίας. Ειδικότερα, το θεώρημα αυτό εκφράζει το πώς μία υποκειμενική άποψη πρέπει αναλογικά να αλλάξει οδηγώντας αυτή στην απόδειξη.

Το θεώρημα Bayes πήρε το όνομα του από τον βρετανό κληρικό Tomas Bayes (1701-1761), ο οποίος πρώτος ανέδειξε τον τρόπο που χρησιμοποιούνται τα νέα στοιχεία για την ανανέωση των εκάστοτε πεποιθήσεων. Το θεώρημα Bayes είναι στη θεωρία των πιθανοτήτων ότι και το Πυθαγόρειο θεώρημα στη γεωμετρία.

Έλεγχος συγγενών λοιμώξεων.

Το τοξόπλασμα και ο μεγαλοκυτταριός είναι μικροοργανισμοί που συνήθως αναζητούνται, και που δυστυχώς οδηγούν σε πολλές αδικαιολόγητες διακοπές κύησης. Η ανίχνευση ορολογικών δεικτών στο μητρικό αίμα οδηγεί στην ανάγκη ελέγχου για τέτοιες τυχόν συγγενείς λοιμώξεις. Η περαιτέρω παρακολούθηση των κυήσεων αυτών στηρίζεται (α) στην παρακολούθηση των μεταβολών των ορολογικών δεικτών, (β) στην εκτέλεση της αμνιοπαρακέντησης και στην αναζήτηση με PCR του εμβρυοπαθογόνου οργανισμού στο αμνιακό υγρό, (γ) στην υπερηχογραφική παρακολούθηση των εμβρύων για ανίχνευση ευρημάτων ενδεικτικών προσβολής, (δ) στην μαγνητική τομογραφία για την αναζήτηση βλαβών στον εγκέφαλο του εμβρύου και (ε) στην γενετική συμβουλευτική, όπου παρατίθενται και παρουσιάζονται στο ζευγάρι αναλυτικά κάποια στοιχεία για την πιθανότητα νόσησης του εμβρύου, καθώς και τις δυνατότητες- περιορισμούς ως προς τον πλήρη έλεγχο της εκάστοτε περίπτωσης. [36]

4.2.1.3 Τεχνικές επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου.

Οι κυριότερες και περισσότερο καθιερωμένες τεχνικές επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου είναι (α) η βιοψία τροφοβλάστης, και (β) η αμνιοπαρακέντηση. (γ) η ομφαλιδοπαρακέντηση (δ) τέλος, χρησιμοποιείται ενίοτε και η εμβρυοσκόπηση. Όλες οι άνωθεν μέθοδοι θα αναλυθούν στο επόμενο κεφάλαιο. [36]

4.2.1.4 Νεώτερες μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου.

Τα τελευταία χρόνια, η μεγάλη πρόοδος της γενετικής και της βιοτεχνολογίας έχουν επιτρέψει την εισαγωγή νέων μεθόδων προγεννητικού ελέγχου, άλλων ήδη καθιερωμένων στην κλινική πράξη και άλλων σε ερευνητικό ακόμη στάδιο-επίπεδο. Αυτές οι μέθοδοι επιγραμματικά είναι οι ακόλουθοι: (α) η Προεμφυτευτική προγεννητική διάγνωση, (β) οι Νεώτερες τεχνικές Μοριακής Βιολογίας στον προγεννητικό έλεγχο, (γ) και τα Εμβρυικά κύτταρα - ελεύθερο εμβρυικό DNA στην μητρική κυκλοφορία. [36]

4.3 Γενετική συμβουλευτική ενταγμένη στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου.

Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι η παροχή μίας κατάλληλης, πλήρους και τεκμηριωμένης γενετικής συμβουλευτικής συνιστά διαδικασία συμπληρωματική, άκρως απαραίτητη και άρρηκτα συνδεδεμένη με τη διαδικασία του προγεννητικού ελέγχου. Γενετική συμβουλή απαιτείται στα πλαίσια (α) της εκτίμησης της πιθανότητας του κινδύνου και τις δυνατότητες προγεννητικού ελέγχου σε ζευγάρια με ιστορικό, (β) στην ανάγκη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, (γ) στην έκθεση σε δυνητικά τερατογόνους παράγοντες, (δ) στη συζήτηση των επιλογών όταν υπάρξει διάγνωση συγγενών ή χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο έμβρυο (διακοπή ή συνέχιση της κύησης), (ε) στις δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης (ενδομήτρια, μετά τη γέννηση ή αργότερα), και (στ) στις πιθανές συνέπειες ως προς την ψυχοσωματική ανάπτυξη του ατόμου- παιδιού-εμβρύου & μητέρας.

(α) Η γνώση των βασικών αρχών της Γενετικής, της ταξινόμησης και της κατανόησης των βασικών μηχανισμών δημιουργίας των γενετικών νοσημάτων, (β) η γνώση των νόμων της κληρονομικότητας (Mendel) και της μη-μεντέλειας κληρονομικότητας, (γ) η δυνατότητα χρησιμοποίησης του θεωρήματος του Bayes' για τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου, (δ) η γνώση των μεθόδων προγεννητικού ελέγχου, των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών τεχνικών και η δυνατότητα ερμηνείας των αποτελεσμάτων του προγεννητικού ελέγχου, καθώς και (ε) η διαρκής ενημέρωση στις εξελίξεις στη γενετική, τη μοριακή βιολογία και τη βιοτεχνολογία αποτελούν τα καταλυτικά στοιχεία εργαλεία και βασικές προϋποθέσεις με στόχο την παροχή μίας επαρκούς και πλήρως τεκμηριωμένης γενετικής συμβουλευτικής. [36]

4.4 Προγεννητικός έλεγχος & Μέλλον.

Ιατροβιολογικές εξελίξεις που θα βελτιώσουν τη δυνατότητα παροχής ενός επαρκέστερου προγεννητικού ελέγχου αναμένονται τα επόμενα χρόνια, εξελίξεις που αφορούν και σχετίζονται με (α) την αξιόπιστη χρησιμοποίηση των εμβρυικών κυττάρων και του ελεύθερου εμβρυικού DNA από το μητρικό αίμα, (β) την περαιτέρω αξιοποίηση της ολοκλήρωσης του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την αναγνώριση ολοένα και περισσότερων γενετικών νοσημάτων και συνδρόμων, (γ) την αξιοποίηση των μικροσυστοιχιών (microarrays) που επιτρέπουν την πολλαπλή αναζήτηση μεταλλάξεων σε ένα δείγμα βιολογικού υλικού, (δ) την παραπέρα πρόοδο στον τομέα της Ιατρικής του εμβρύου, που επιτρέπει την ενδομήτρια αντιμετώπιση-θεραπεία αρκετών συγγενών ανωμαλιών, καθιστώντας συζητήσιμη από το ζευγάρι τη διατήρηση της κύησης και (ε) τη γονιδιακή θεραπεία που μέσω της οποίας το νόσημα επιδέχεται και χάρει αντιμετώπισης περιορίζοντας ή εξαφανίζοντας τις συνέπειες στη ζωή του ατόμου. [36]

4.5 Εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου – Ενδείξεις. [36]

Ενδείξεις για γυναικολόγους:

Ο Προγεννητικός έλεγχος ενδείκνυται σε (α) ηλικία της μητέρας > 35 ετών, (β) σε υπερηχογραφικές ανωμαλίες του εμβρύου (π.χ.αυξημένη αυχενική διαφάνεια ή άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών), και ειδικότερα σε αυξημένη αυχενική διαφάνεια, καρδιακές ανωμαλίες, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου (IUGR), λαγόχειλο, λυκόστομα κ.α.,(γ) σε αυξημένο κίνδυνο κατά τον βιοχημικό έλεγχο (1^{ου} ή/και 2^{ου} τριμήνου), και πιο συγκεκριμένα σε αποτελέσματα του βιοχημικού ελέγχου από όπου εκτιμάται εάν υπάρχει στατιστικά αυξημένος κίνδυνος για χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου, (δ) σε γονείς-φορείς μίας χρωμοσωμικής ανωμαλίας και ευρύτερα σε οικογενειακό ιστορικό με χρωμοσωμική ανωμαλία, (ε) σε προηγούμενο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία και ειδικότερα σε προηγούμενη κύηση με παθολογικά ευρήματα στον καρυότυπο του εμβρύου, (στ) σε διάγνωση του φύλου σε κληρονομούμενα φυλοσύνδετα νοσήματα, (ζ) σε ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο, (η) σε αυτόματες αποβολές και ειδικότερα σε τρεις ή παραπάνω αυτόματες αποβολές, και (θ) σε άλλους λόγους όπως η μητρική ανησυχία κλπ.

Ο Μεταγεννητικός έλεγχος ενδείκνυται σε: (α) υπογονιμότητα, (β) σε καθ'έξιν αποβολές, (γ) σε ιστορικό ενδομήτριου θανάτου θνησιγενούς εμβρύου ή προηγούμενου παιδιού με συγγενείς ανωμαλίες. (δ) σε πρωτοπαθή αμηνόρροια, (ε) σε αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα, και δει σε υποπλαστικούς όρχεις, και (στ) σε απουσία ή καθυστέρηση της ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.

Ενδείξεις για παιδίατρος / νευρολόγους και άλλες ειδικότητες:

Οι ενδείξεις προγεννητικού ελέγχου για παιδίατρος- νευρολόγους όσο και άλλες ειδικότητες είναι οι ακόλουθες: (α) σε γνωστή χρωμοσωμική, κυρίως δομική ανωμαλία στην οικογένεια, (β) σε συγγενείς ανωμαλίες (καρδιακές ανωμαλίες, σκελετικές ανωμαλίες, μικρο/μακρο κεφαλία, λαγόχειλος, λυκόστομα, (γ) σε κλινική υποψία χρωμοσωμικής ανωμαλίας π.χ. λεμφοίδημα με ή χωρίς πτερύγιο ή βουβωνοκήλη σε θήλυ βρέφος, (δ) σε νοητική υστέρηση αγνώστου αιτιολογίας με ή χωρίς συγγενείς ανωμαλίες, (ε) σε ψυχοκινητική υστέρηση (γενετική βάση στο 1-3% των παιδιών < 5 ετών)(στ) σε καθυστέρηση της ανάπτυξης του λόγου, (ζ) σε καθυστέρηση της σωματικής ανάπτυξης, κοντό ανάστημα αγνώστου αιτιολογίας (<3^η ΕΘ χωρίς κοντούς γονείς), (η) σε απουσία ή καθυστέρηση της ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, (θ) σε αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα, υποπλαστικοί όρχεις, κρυφορχία, υποσπαδίας και (ι) σε διάφορα προβλήματα που έχουν γνωστά χρωμοσωμικά αίτια, π.χ. ρετινοβλάστωμα.

Η εγκυμοσύνη συνιστά μία απόλυτα φυσιολογική κατάσταση και έτσι οφείλει να αντιμετωπίζεται. Κάθε ζευγάρι οφείλει να γνωρίζει πως στην πλειοψηφία των περιπτώσεων γεννιούνται υγιή μωρά. Οι εξετάσεις που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ασφαλείς, τις περισσότερες φορές μη επεμβατικές διαδικασίες που στόχο έχουν να ελαχιστοποιήσουν τις πιθανότητες εμφάνισης κάποιας παθολογικής κατάστασης τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογέννητο.

Κεφάλαιο 5

Εξετάσεις Προγεννητικού Ελέγχου.

5.1 Γενικές εξετάσεις προγεννητικού ελέγχου.

Ας αναφερθούμε περιληπτικά σε κάποιες προγεννητικές εξετάσεις, τις οποίες θα αναλύσουμε εκτενώς στη συνέχεια.

Πριν τη σύλληψη, κάθε ζευγάρι που προγραμματίζει εγκυμοσύνη, οφείλει να γνωρίζει εάν είναι φορείς της μεσογειακής αναιμίας. Η γυναίκα, εάν δεν φέρει αντισώματα, οφείλει να εμβολιαστεί για ερυθρά 3 μήνες πριν από τη σύλληψη, ενώ χρήσιμος θεωρείται και ο αντιγριπικός εμβολιασμός για τον H1N1. Πιθανή αναιμία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί, ενώ απαραίτητη είναι η λήψη φυλλικού οξέως διότι μειώνει την πιθανότητα βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος του εμβρύου (ανεγκεφαλία, και δισχιδής ράχη). Η ομάδα αίματος της μητέρας πρέπει να είναι γνωστή για την παρακολούθηση των αντισωμάτων σε περίπτωση αρνητικού Rhesus, ενώ η σκοπιμότητα ελέγχου

κάθε ζευγαριού για το αν είναι φορείς κυστικής ίνωσης δεν συνιστά ομόφωνα διεθνή πρακτική. Γυναίκες με ιστορικό θρομβώσεων ή αποβολών θα πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο θρομβοφιλίας με σκοπό την άμεση έναρξη αγωγής σε περίπτωση εγκυμοσύνης. Μετά τη σύλληψη, λαμβάνει χώρα έλεγχος αντισωμάτων για ηπατίτιδες, HIV, CMV, HSV και τοξόπλασμα και δίδονται οδηγίες προς αποφυγή λοιμώξεων. Επίπρόσθετα, γίνεται συστηματική παρακολούθηση σακχάρου του αίματος με αρωγό την καμπύλη σακχάρου, ενώ σε περίπτωση παθολογικών τιμών, συνιστάται δίαιτα κατάλληλη ή ινσουλίνη με στόχο την πιθανή πρόληψη επιπλοκών.

Ως προς τον υπερηχογραφικό έλεγχο, καταλυτικής σημασίας συνιστά μία εξέταση πριν από την εγκυμοσύνη για τη διάγνωση τυχόν ανωμαλιών της μήτρας, και την πιθανή εμφάνιση ινομυωμάτων ή κύστεων ωοθήκης.

Με το υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου (11^η -14^η εβδομάδα) γνωστό και ως υπερηχογράφημα αυχενικής διαφάνειας, εκτός από την εκτίμηση πιθανοτήτων για χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως το σύνδρομο Down, λαμβάνει χώρα σε σημαντικό βαθμό και έλεγχος της ανατομίας του εμβρύου. Χάρη στην τεχνολογία των υπερήχων, αλλά και στην αυξανόμενη επιστημονική γνώση, ένα πολύ μεγάλο ποσοστό ανωμαλιών του εμβρύου μπορεί να διαγνωστεί από το πρώτο τρίμηνο, όπου γίνεται εκτίμηση του κινδύνου για πρόωρο τοκετό με βάση το ιστορικό και τη μέτρηση του μήκους του τραχήλου με στόχο να ληφθούν τα αναγκαία μέτρα. Επιπλέον, με την υπερηχογραφία Doppler στις μητριάιες αρτηρίες, και σε συνδυασμό με το ιστορικό, τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και τους αιματολογικούς δείκτες μπορούμε να διακρίνουμε τις κυήσεις υψηλού κινδύνου για υπερτασική νόσο και τις κυήσεις υπολειπόμενης ανάπτυξης του εμβρύου. Όπως θα αναφερθούμε και στο τέλος αυτού του κεφαλαίου, διαθέσιμα είναι κάποια τεστ διάγνωσης χρωμοσωμικών ανωμαλιών των εμβρύων από το αίμα της μητέρας.

Τέλος, στο αναλυτικό υπερηχογράφημα Β επιπέδου, γίνεται έλεγχος της ανατομίας για τη διάγνωση ανωμαλιών που βάζουν σε κίνδυνο τη ζωή του εμβρύου και απαιτούν έγκαιρη αντιμετώπιση από κατάλληλη ιατρική ομάδα, ενώ τα υπερηχογραφήματα ανάπτυξης με Doppler αγγείων συνιστούν έναν προληπτικό έλεγχο για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση περιπτώσεων υπολειπόμενης ανάπτυξης και επιπλοκών του 3^{ου} τριμήνου. [13, 14, 43]

5.1.1 Εξετάσεις αίματος: Γενική Αίματος, Επίπεδα Σιδήρου & Φερριτίνης.

Είναι πολύ σημαντικό και άκρως απαραίτητο να γνωρίζουμε τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, του σιδήρου και της φερριτίνης, ώστε να αποκλείουμε την περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στα πλαίσια μίας εγκυμοσύνης.

Το σώμα απαιτεί σίδηρο προκειμένου να παράγει αιμοσφαιρίνη, που θα μεταφέρει οξυγόνο σε όλο το σώμα με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ενώ εάν τα επίπεδα είναι χαμηλά, θα ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα, προκειμένου οι τιμές που είναι παθολογικές να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Είναι καθοριστικής σημασίας, σε αυτή τη φάση και επίπεδο, να δημιουργηθεί-σχηματιστεί ένα προσωπικό και εξατομικευμένο πλάνο διατροφής που θα

ενισχύει τόσο το σίδηρο όσο και την αιμοσφαιρίνη της εγκύου από φυσικές πηγές (όπως άπαχο κρέας, σπανάκι, και όσπρια) και εφόσον χρειαστεί να συνταγογραφηθούν και δισκία σιδήρου και φυλλικού οξέος, ανάλογα με τις εκάστοτε προσωπικές ανάγκες της εγκυμονούσας.[43]

5.1.2. Ομάδα Αίματος και Rhesus.

Καταλυτικής σημασίας κρίνεται ο θεράπων ιατρός να γνωρίζει την ομάδα αίματος της εγκύου, στη σπάνια περίπτωση που χρειαστεί μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια της κύησης ή τον τοκετό. Όσον αφορά τον παράγοντα Rhesus, οφείλουμε να γνωρίζουμε εάν η έγκυος είναι RhD(+) ή RhD(-). Εάν η μητέρα είναι RhD(-) και ο πατέρας του μωρού είναι RhD(+), υπάρχει μεγάλη πιθανότητα και το μωρό να είναι RhD(+), όπου στην περίπτωση αυτή, το σώμα της εγκύου μπορεί να παράγει αντισώματα τα οποία αρχίζουν να επιτίθενται στα ερυθρά αιμοσφαίρια του μωρού. Στην πρώτη εγκυμοσύνη συνήθως δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα. Σε επόμενη όμως εγκυμοσύνη, πάλι με RhD(+) έμβρυο, εάν δεν υπάρχει έγκαιρη αντιμετώπιση, ο κίνδυνος για σοβαρή αναιμία και αιμολυτικό ίκτερο του μωρού είναι μεγάλος. [43]

5.1.3 Έλεγχος για Μεσογειακή και Δρεπανοκυτταρική Αναιμία

Ο έλεγχος για Μεσογειακή και Δρεπανοκυτταρική αναιμία συνιστά μία σημαντικότερη εξέταση ελέγχου για την πιο συχνή γενετικά καθορισμένη ασθένεια των λαών της Μεσογείου με σοβαρές αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου που νοσεί. Συνιστάται η πραγματοποίηση της εξέτασης αυτής ιδανικά, προτού η γυναίκα μείνει έγκυος ή αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη της.[43]

5.1.4 Ανοσία σε Ερυθρά

Οι περισσότερες γυναίκες παρουσιάζουν ανοσία στην Ερυθρά, είτε λόγω εμβολιασμού τους, είτε λόγω του ότι έχουν νοσήσει κατά την παιδική τους ηλικία. Στην περίπτωση που η εγκυμονούσα δεν παρουσιάζει ανοσία, είναι πολύ σημαντικό να αποφύγει με κάθε τρόπο την έκθεση της σε περιβάλλοντα που μπορεί να κολλήσει τη νόσο και ο λόγος είναι πως εάν νοσήσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μεγάλος είναι ο κίνδυνος το μωρό να παρουσιάσει σοβαρά προβλήματα στην καρδιά, την όραση και την ακοή του.[43]

5.1.5 Έλεγχος των ιών της Ηπατίτιδας B & C, HIV I & II, και Σύφιλης.

Ηπατίτιδα:

Εφόσον δεν έχει εκδηλωθεί κάποιο σύμπτωμα, οποιαδήποτε γυναίκα θα μπορούσε να είναι φορέας του ιού της ηπατίτιδας και να μην το γνωρίζει. Στην περίπτωση όμως εγκυμοσύνης, είναι βασικό να το γνωρίζουμε, διότι εάν μεταδοθεί η ασθένεια στο μωρό είτε πριν είτε μετά τη γέννηση, το συκώτι του θα μπορούσε να υποστεί σοβαρές βλάβες.[43]

Σύφιλη: Ως σεξουαλικά μεταδιδόμενη ασθένεια, αν και θεωρείται σχετικά σπάνια στις ημέρες μας, ο έλεγχος της επιβάλλεται διότι σε περίπτωση

θετικού αποτελέσματος οι επιπτώσεις στην υγεία του μωρού μπορεί να είναι δραματικές.[43]

HIV I & II: Τόσο στα πλαίσια της πρόληψης όσο και του περιορισμού της μετάδοσης της νόσου, όλες οι μητέρες οφείλουν να υποβάλλονται σε αυτή τη συγκεκριμένη εξέταση αίματος για την ανίχνευση του ιού του AIDS, μίας εξέτασης όπου σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, οφείλουν να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μετάδοσης του ιού στο μωρό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή μετά τη γέννηση.[43]

5.1.6 Τοξοπλάσμωση

Ο λόγος για έλεγχο της τοξοπλάσμωσης κρίνεται άκρως απαραίτητος διότι το τοξόπλασμα συνιστά ένα παράσιτο από το οποίο μία έγκυος γυναίκα μπορεί να μολυνθεί σε επαφή της με περιπτώματα από γάτες, χόμα, ωμό κρέας ή μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά. Εάν μία γυναίκα δεν έχει ανοσία και νοσήσει πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να αποβάλλει, το μωρό να έχει προβλήματα ή και να γεννηθεί ακόμη και νεκρό.[43]

5.1.7 Έλεγχος Σακχάρου

Η μέτρηση του σακχάρου στην αρχή της κύησης και το τεστ ανοχής γλυκόζης/καμπύλη σακχάρου στο Β' τρίμηνο συνιστούν τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου για τον διαβήτη κύησης, δηλαδή τον τύπο διαβήτη που μπορεί να αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο έλεγχος αυτός γίνεται στα πλαίσια της πρόληψης και της έγκυρης διάγνωσης της νόσου προς αποφυγή πιθανών επιπλοκών.

Καμπύλη σακχάρου στην εγκυμοσύνη.

Μία επιπρόσθετη και καταλυτικής σημασίας εξέταση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι η καμπύλη σακχάρου όπου μέσω της δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης μετράται και υπολογίζεται η ικανότητα του οργανισμού να χρησιμοποιεί τη ζάχαρη ή γλυκόζη για την παραγωγή ενέργειας. Στην εγκυμοσύνη, λαμβάνει χώρα περίπου τον 7^ο μήνα, και επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ ο ιατρός ενημερώνει για όλα τα σχετικά απαραίτητα που σχετίζονται με την εξέταση αυτή. Επίσης και ταυτοχρόνως, η εγκυμονούσα οφείλει εκ των προτέρων να ενημερώνει τον ιατρό για τυχόν λήψη κάποιου επιπλέον φαρμάκου, το οποίο ίσως και να οφείλει να διακόψει πριν την εξέταση. Η εξέταση αυτή διαρκεί περίπου 2 ώρες και η εγκυμονούσα οφείλει να παραμένει στο εργαστήριο.[43]

5.1.8 Έλεγχος για Αιμολυτικό Στρεπτόκοκκο της ομάδας B (GBS).

Ο έλεγχος για Αιμολυτικό Στρεπτόκοκκο της ομάδας B αφορά ένα είδος βακτηριών, τα οποία προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις στα νεογέννητα, βακτήρια, τα οποία αποτελούν τμήμα των κανονικών βακτηριδίων που βρίσκονται φυσιολογικά και σε υγιή άτομα, στο στόμα και στο λαιμό, στο κατώτερο τμήμα του εντερικού σωλήνα, και στον κόλπο των υγιών γυναικών. Ενώ τα βακτήρια αυτά στον κόλπο είναι γενικά αβλαβή για μία γυναίκα

(ανεξάρτητα εάν είναι έγκυος ή όχι), μπορεί να είναι πολύ επιβλαβή για ένα νεογέννητο μωρό, το οποίο δεν έχει αποκτήσει ακόμη ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα. Ο έλεγχος για τον β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο πραγματοποιείται με λήψη δείγματος με μπατονέτα από τον κόλπο και το ορθό στις 35-37 εβδομάδες της κύησης, και στην περίπτωση που οι γυναίκες είναι θετικές για το μικρόβιο, εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία κατά τη διάρκεια του τοκετού προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος το μωρό να προσβληθεί και να νοσήσει. [43]

5.1.9. Τριπλό- Τετραπλό τεστ με τη συμβολή των ορολογικών δεικτών.

Το 1977, διαπιστώθηκε και επισημάνθηκε η σημασία της μέτρησης της άλφα εμβρυικής πρωτεΐνης του ορού της μητέρας (serum alpha-fetoprotein/ AFP), και έλαβε χώρα η πολύ σημαντική παρατήρηση ότι η αυξημένη AFP στον ορό αυτής, μεταξύ των 16 και 18 εβδομάδων της κύησης, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμβρύου με ανωμαλίες επί του νευρικού συστήματος. Εν συνεχεία, το 1984, διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της AFP του ορού της μητέρας ήταν χαμηλότερα σε γυναίκες που γέννησαν παιδιά με σύνδρομο Down. Αναλυτικότερα, η μέτρηση της AFP, της b- hCG και της ελεύθερης-αδέσμευτης οιστριόλης (unconjugated estradiol-uE3) στον ορό της μητέρας την 16^η εβδομάδα της κύησης (άλφα τεστ-τριπλή δοκιμασία) ανιχνεύει την πιθανότητα χρωμοσωμικής ανωμαλίας ή/και ανωμαλίας του ΚΝΣ, μία εφαρμογή αυτής της δοκιμασίας, η οποία έχει καθιερωθεί από το 1988 και χρησιμεύει στην πρόβλεψη της αυξημένης πιθανότητας για σύνδρομο Down και τρισωμίας 18.

Συγκεκριμένα, σε έμβρυα με σύνδρομο Down ανιχνεύεται χαμηλή AFP, χαμηλή uE3 και υψηλή b- hCG, ενώ σε έμβρυα με τρισωμία 18 όλοι οι προαναφερθέντες δείκτες είναι χαμηλοί. Η PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) συνιστά έναν καλό δείκτη προς ανίχνευση του συνδρόμου Down κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης. Σε ηλικία κύησης 9-12 εβδομάδων, ο ποσοτικός προσδιορισμός στον ορό του αίματος της PAPP-A σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας είναι δυνατόν να διαγνώσει το 60% των περιπτώσεων συνδρόμου Down με 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Στο σύνδρομο Down, υπάρχει μείωση της PAPP-A ενώ όταν οι χαμηλές τιμές της PAPP-A συνδυάζονται με υψηλές τιμές ελεύθερης b- hCG, αυξάνεται η πιθανότητα ανίχνευσης του συνδρόμου.

Η τριπλή εξέταση λοιπόν, συνιστά μια εξέταση αίματος της μητέρας που γίνεται μεταξύ της 15ης και 16ης εβδομάδας και δείχνει την πιθανότητα το παιδί να πάσχει από το σύνδρομο Down. Το ποσοστό εσφαλμένων θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων είναι της τάξης του 10-20%. Τα αποτελέσματα δεν είναι ασφαλή εάν η μητέρα είναι άνω των 35 ετών. Εάν εμφανιστεί πρόβλημα συνιστάται αμνιοπαρακέντηση, παρόλα αυτά η τριπλή εξέταση έχει εγκαταλειφθεί και αντικατασταθεί από την αυχενική διαφάνεια και λαμβάνει χώρα μόνο σε περιπτώσεις που δεν έχει γίνει αυχενική διαφάνεια για διάφορους και ποικίλους λόγους όπως η ανακάλυψη της κύησης σε προχωρημένη ηλικία ή από αμέλεια.

Γενικά, είναι ευδιάκριτο και ευνόητο, ο συνδυασμός των ορολογικών αυτών δεικτών να μπορεί να αυξήσει τη διαγνωστική ακρίβεια. Συνεπώς, στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ο συνδυασμός της ΑΔ, της PAPP-A και της b- hCG παρουσιάζει ποσοστό ανίχνευσης 76% του συνδρόμου Down, ενώ ο συνδυασμός της αυχενικής διαφάνειας, PAPP-A, AFP, b- hCG , uE3, και ανασταλίνης A παρουσιάζει ποσοστό ανίχνευσης 86%, αν και σήμερα, ο τελευταίος συνδυασμός δεν χρησιμοποιείται στο πρώτο τρίμηνο. Στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, διερευνάται η πιθανότητα του συνδρόμου Down με τον συνδυασμό των μετρήσεων PAPP-A, AFP, b- hCG , uE3, και ανασταλίνης A. Το 67% των κυήσεων με σύνδρομο Down καθώς και ένα αξιόλογο ποσοστό της τρισωμίας 18 & 13 μπορεί να αναγνωρισθεί με τον προσδιορισμό στον μητρικό ορό, της b- hCG, της α- φετοπρωτεϊνης και της οιστριόλης σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας. Η προσθήκη της ινχιμπίνης – A, μπορεί να βελτιώσει τη διαγνωστική ευαισθησία περίπου κατά 7% (τετραπλό τεστ). Τα μειονεκτήματα των βιοχημικών δεικτών 2^{ου} τριμήνου είναι η μικρή ευαισθησία- ειδικότητα για ανίχνευση του συνδρόμου Down και το γεγονός ότι η διάγνωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών λαμβάνει χώρα αργά στο 2^ο τρίμηνο.

PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)

Συνιστά μία γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος, υψηλού μοριακού βάρους που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη. Οι μεταβολές της PAPP-A υποδηλώνουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ενώ η χαμηλή συγκέντρωση αυτής σηματοδοτεί υψηλό κίνδυνο για σύνδρομο Down. Χρησιμοποιείται ως δείκτης για το σύνδρομο Down, άλλες τρισωμίες και ευρύτερα χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η συγκέντρωση της στα πλαίσια του τριπλού τεστ επιτρέπει και αναδεικνύει την ποσοτικοποίηση του κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες, και κυρίως για την τρισωμία 21, και την τρισωμία 18. Συγχρόνως, ο δείκτης αυτός μάς υποδεικνύει για ορισμένες ανατομικές ανωμαλίες συμπεριλαμβανομένου και αυτής του πλακούντα.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι η οριστική διάγνωση μίας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, επιβεβαιώνεται με τον εμβρυικό καρυότυπο και τις νεώτερες μοριακές μεθόδους, όπως θα αναλύσουμε στη συνέχεια.

Ο προγεννητικός έλεγχος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έχει ιδιαίτερη σημασία σε γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών, αν και αυτό εκλαμβάνεται ως ένα σχετικά «αυθαίρετο» όριο. Στην ηλικία των 35, ο κίνδυνος τρισωμίας 21 (στις 16 εβδομάδες της κύησης) είναι περίπου 1/250 και στην ηλικία των 40 είναι 1/75. Οι ανευπλοειδίες των φυλετικών χρωμοσωμάτων (47XXY & 47XXX) είναι επίσης αυξημένες σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Ωστόσο, παρά τις αυξανόμενες προόδους ως προς την ανίχνευση των ορολογικών δεικτών, ο εμβρυικός καρυότυπος υπήρξε η «σίγουρη» μέθοδος προγνωστικής προγεννητικής διάγνωσης, ενώ απαιτείται κατάλληλη εκπαίδευση στην υπερηχογραφία για μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας, πληροφόρηση για τις διάφορες επιλογές screening και για τους περιορισμούς των αυτών δοκιμασιών, και δυνατότητα εφαρμογής διαγνωστικών επεμβάσεων σε περίπτωση που το screening είναι θετικό. [39, 40, 43]

5.2 Εξετάσεις Εξειδικευμένες του Προγεννητικού Ελέγχου των Οστικών Νοσημάτων - Διαγνωστικές Μέθοδοι.

5.2.1 Απεικονιστικές.

5.2.1.1 Ανατομικό Υπερηχογράφημα- Μέθοδοι ελέγχου με τη βοήθεια των υπερήχων και του DOPPLER.

Η Υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιεί υπερήχους, και ο υπερηχοτομογράφος λειτουργεί εκπέμποντας προς το σώμα ηχητικούς παλμούς υψηλής συχνότητας, ενώ στη συνέχεια αναλύει την ηχώ που επιστρέφει και τη χρησιμοποιεί για την περαιτέρω δημιουργία εικόνας. Θεωρείται ως ακίνδυνη μέθοδος διότι δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία, χρησιμοποιείται κυρίως για τη διάγνωση τυχόν ανωμαλιών του εμβρύου μέσα στη μήτρα και εκτελείται συνήθως σε όλες τις εγκύους κατά τη 16^η- 18^η εβδομάδα της κύησης.

Το Υπερηχογράφημα συνιστά την επικρατέστερη εξέταση προγεννητικού ελέγχου 2^{ου} τριμήνου, με ποσοστό επιτυχίας 35%-67%, όπου ο υπερηχογραφικός ανατομικός έλεγχος του εμβρύου λαμβάνει χώρα την 20^η-23^η εβδομάδα της κύησης και στοχεύει στον αποκλεισμό των συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου, μειζόνων- ελασσόνων, πολλαπλών ή μεμονωμένων, σχετιζόμενων ή όχι με χρωμοσωμική ανωμαλία ή γενετικό σύνδρομο. Παράλληλα με τον έλεγχο της ανατομίας του εμβρύου, όπως ήδη έχουμε αναφέρει ελέγχονται η εμβρυϊκή ανάπτυξη, κυρίως ο αποκλεισμός της ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης και το ενδομήτριο περιβάλλον δηλαδή ο πλακούντας και το αμνιακό υγρό.

Αναλυτικότερα, οι πιο συχνές και επικρατέστερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στον προγεννητικό έλεγχο είναι η υπερηχογραφική απεικόνιση του εμβρύου με στόχο την εκτίμηση της ανατομικής του κατάστασης, της ηλικίας κύησης και άλλων παραμέτρων, του πλακούντα και του αμνιακού υγρού και οι υπερηχογραφικά κατευθυνόμενες επεμβάσεις για τη λήψη και ανάλυση του τροφοβλαστικού ιστού, των εμβρυϊκών κυττάρων ή ιστού. Είναι ευνόητο ότι στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου με την υπερηχογραφική απεικόνιση του εμβρύου χρειάζεται υψηλής τεχνολογίας μηχανήματα και η ενδελεχής γνώση των ποικίλων υπερηχογραφικών δεικτών με τους εκάστοτε περιορισμούς τους. Παράλληλα, πρέπει να είναι γνωστό που «εξαντλούνται» οι δυνατότητες των υπερήχων, όπου για παράδειγμα, υποστηρίχτηκε ότι το υπερηχογράφημα του δευτέρου τριμήνου μπορεί να ανιχνεύσει το 73% έως το 97% των εμβρύων με τρισωμία 18.

Υπέρηχος.

Ήχος με συχνότητα μεγαλύτερη από το ανώτερο όριο αντίληψης του ανθρώπινου αυτιού, δηλαδή μεγαλύτερη από 20.000 hertz, κύκλους ανά δευτερόλεπτο. Η συχνότητα των υπερήχων που χρησιμοποιούνται στην ιατρική για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς βρίσκεται τυπικά μέσα στο φάσμα των 1-15 εκατομμυρίων hertz. [37]

Οι συχνότερες χρήσεις του υπερηχογραφήματος στη Μαιευτική και τη Γυναικολογία είναι οι ακόλουθοι:

Εγκυμοσύνη. Οι υπέρηχοι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λόγω του ότι δεν χρησιμοποιείται ακτινοβολία, θεωρούνται και εκλαμβάνονται ως η «χρυσή» μέθοδος προς/της παρακολούθησης της. Το υπερηχογράφημα επιβεβαιώνει αρχικά την παρουσία της εγκυμοσύνης μέχρι και μέσα σε μία περίπτωση εβδομάδα καθυστέρησης. Αναλυτικότερα, το υπερηχογράφημα μπορεί να αναγνωρίσει την εγκυμοσύνη μέσα στη μήτρα 17 ημέρες μετά την ωορρηξία. Σε μεταγενέστερα στάδια, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ειδικές εξετάσεις αίματος με σκοπό να διαγνώσει ή να δώσει την πιθανότητα εάν παρουσιάζει το μωρό γενετικές ανωμαλίες – σύνδρομα (αυχενική διαφάνεια) ή για να ελέγξει την ανατομική ακεραιότητα του εμβρύου- μωρού και να διαγνώσει πιθανές ανατομικές ανωμαλίες (β' επιπέδου). Επίσης, ελέγχει εάν το μωρό αναπτύσσεται σωστά και με καλό ρυθμό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Doppler), την ποσότητα του αμνιακού υγρού, τη θέση του μωρού, τη θέση του πλακούντα, την πιθανότητα πρόωρου τοκετού μέσω του ελέγχου του μήκους του τραχήλου της μητέρας, κ.α. Όλες αυτές οι πληροφορίες χρησιμοποιούνται και αξιολογούνται ώστε να μπορούν να διασφαλίσουν και επιβεβαιώσουν την καλύτερη παρακολούθηση της εγκυμοσύνης και τον ασφαλέστερο τρόπο και χρόνο τοκετού του μωρού.

Εξωμήτριος Κύηση. Ο υπέρηχος είναι η κύρια μέθοδος που παρέχει μαζί με εξετάσεις αίματος τη διάγνωση μίας έκτοπης κύησης. Ως έκτοπη ή εξωμήτριος κύηση ορίζεται η κύηση, κατά την οποία μεγαλώνει το έμβρυο έξω από τη μήτρα, συνήθως μέσα στις σάλπιγγες ή σε άλλες θέσεις μέσα στην κοιλιά.

Στα πλαίσια του ετήσιου γυναικολογικού ελέγχου.

Το υπερηχογράφημα ελέγχει την καλή κατάσταση των έσω γεννητικών οργάνων και συμβάλλει στην εντόπιση και διάγνωση καταστάσεων ή παθήσεων που δεν έχουν προκαλέσει ακόμη συμπτώματα (κύστεις ωοθηκών, πολύποδες ενδομητρίου, ινομυώματα ή άλλες παθήσεις).

Εφαρμογές στη Μαιευτική.

Όπως ήδη αναφέραμε, μία από τις συχνότερες εφαρμογές των υπέρηχων είναι η χρησιμοποίησή τους για την απεικόνιση της μήτρας και του εμβρύου κατά την κύηση.

Παρακάτω αναδεικνύεται Υπερηχογράφημα 3 διαστάσεων σε έμβρυα!



Εικόνα 36 Τρισδιάστατο Υπερηχογράφημα - Η πρώτη Φωτογραφία ενός Μωρού.

Τρισδιάστατο Υπερηχογράφημα

Μέσω του Τρισδιάστατου Υπερηχογραφήματος του εν κινήσει Εμβρύου 3D-4D, η τεχνολογία μας επιτρέπει πλέον να έχουμε τρισδιάστατη απεικόνιση του εμβρύου. Με το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, το ζευγάρι αποκτά μία πιο άμεση εικόνα του μωρού, πιο ρεαλιστική και περισσότερο «αληθινή» εικόνα που συμβάλλει καθοριστικά στο περαιτέρω «δέσιμο» του ζεύγους και των άλλων μελών της οικογένειας με το «ερχόμενο» νέο μέλος.

Η τρισδιάστατη εικόνα (3D) ανακύπτει από τη σύνθεση πολλών δισδιάστατων εικόνων, ενώ στα περισσότερα εξελιγμένα μηχανήματα μπορούμε να βλέπουμε το έμβρυο τρισδιάστατο σε πραγματικό χρόνο (4D), δηλαδή να βλέπουμε το έμβρυο να κινείται ως αναπτυσσόμενο μωράκι σε πραγματικό χρόνο (real time), κινούμενο στο φυσικό του περιβάλλον.

Αν είναι γνωστή η ημερομηνία της σύλληψης, η υπερηχογραφική εικόνα θα δείξει αν το μέγεθος του εμβρύου είναι το αναμενόμενο αλλά και αντίστροφα, από το μέγεθος του εμβρύου μπορεί να καθορισθεί με ακρίβεια η ημερομηνία της σύλληψης. Η υπερηχογραφική εικόνα μπορεί επίσης να αποκαλύψει την ύπαρξη πολλαπλής κύησης και ορισμένων αδρών ανωμαλιών, όπως είναι η ανεγκεφαλία και η δισχιδής ράχη. Η δισχιδής ράχη, όπως θα αναφέρουμε και παρακάτω, είναι ένας συνδυασμός γενετικής βλάβης και περιβαλλοντικών παραγόντων με αποτέλεσμα την μη πλήρη σύγκλιση του νωτιαίου σωλήνα του εμβρύου. Μερικές φορές είναι δυνατή και η ανακάλυψη συγγενών καρδιοπαθειών- γεγονός που επιτρέπει την πραγματοποίηση του τοκετού σε νοσοκομείο ειδικευμένο στη διόρθωση τέτοιων ελαττωμάτων. Στο υπερηχογράφημα διακρίνεται επίσης η θέση του πλακούντα, συνεπώς, σε περίπτωση πρόδρομου πλακούντα μπορεί να προγραμματισθεί τοκετός με καισαρική τομή.

Με υπερηχογραφήματα σε πρωιμότερα στάδια της κύησης διαπιστώνεται εάν το έμβρυο ζει σε περιπτώσεις υπονοιών έκτοπης (εξωμήτριας) κύησης,

βοτρυοειδούς μύλης (παθολογικής ενδομήτριας υπερπλασίας), επαπειλούμενης έκτρωσης ή πρώιμου εμβρικού θανάτου. Ζωτικό ρόλο παίζει επίσης το υπερηχογράφημα στη διαδικασία της αμνιοπαρακέντησης (αφαίρεση αμνιακού υγρού με βελόνα για διαγνωστικούς σκοπούς) και της δειγματοληψίας πλακουντικού ιστού με σκοπό την εξέταση χοριακών λαχνών, διότι πριν από την παρακέντηση, ο ιατρός γνωρίζει ήδη τη θέση του εμβρύου και του πλακούντα και κατά τη διάρκεια της καθοδηγεί τη βελόνα δειγματοληψίας με τη βοήθεια του υπερηχογράφου.

Σε μεταγενέστερα στάδια της κύησης μπορεί να εκτελεσθεί υπερηχογράφημα, όταν ο ρυθμός ανάπτυξης του εμβρύου φαίνεται αργός, όταν οι κινήσεις του εμβρύου διακόπτονται ή αυξάνονται υπερβολικά ή όταν η μητέρα παρουσιάσει αιμορραγία από τον κόλπο. Σε περιπτώσεις επικίνδυνης ή παρατεινόμενης κύησης μπορούν να προσδιορισθούν υπερηχογραφικά πριν από τον τοκετό η θέση του εμβρύου στη μήτρα, η ανάπτυξη και το μέγεθος του, και η ποσότητα του αμνιακού υγρού, και να επανελεγχθεί η θέση του πλακούντα.

Άλλες εφαρμογές.

Το υπερηχογράφημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο του εγκεφάλου των νεογνών, όπου τα κύματα των υπερήχων κατευθύνονται στο εσωτερικό του κρανίου από την ανοικτή πρόσθια πηγή. Η εξέταση χρησιμεύει στη διάγνωση υδροκέφαλου, νεοπλάσματος του εγκεφάλου ή της εγκεφαλικής αιμορραγίας. Το ηχοκαρδιογράφημα συνιστά μέθοδο υπερηχογραφικής εξέτασης της καρδιάς, ιδιαίτερα χρήσιμη για την έρευνα των συγγενών καρδιοπαθειών και των διαταραχών των καρδιακών βαλβίδων.

Μία παραλλαγή του τυπικού υπερηχογραφήματος, το λεγόμενο υπερηχογράφημα Doppler, χρησιμοποιείται για την εξέταση κινητών αντικειμένων, όπως είναι το αίμα που διέρχεται από τα αιμοφόρα αγγεία και οι καρδιακοί παλμοί του εμβρύου στη διάρκεια της κύησης, 'φαινόμενο του Doppler'.

Φαινόμενο του Doppler = η παρατηρούμενη αλλαγή στη συχνότητα και το μήκος κύματος ενός κύματος από παρατηρητή που βρίσκεται σε σχετική κίνηση ως προς την πηγή των κυμάτων.

Ονομάστηκε προς τιμήν του αυστριακού φυσικού Christian Doppler, ο οποίος το πρότεινε το 1842, και αφορά το φαινόμενο που παρατηρείται συχνά όταν πλησιάζει και απομακρύνεται ένα όχημα που έχει σειρήνα, πχ ασθενοφόρο, ή κάνει θόρυβο, πχ μηχανές. Συγκεκριμένα, η συχνότητα του ήχου αυξάνεται όταν πλησιάζει το όχημα τον παρατηρητή, ενώ μειώνεται όταν απομακρύνεται από αυτόν.

Για κύματα όπως τα ηχητικά, τα οποία διαδίδονται μέσα σε κάποιο υλικό μέσο, η ταχύτητα τόσο του παρατηρητή όσο και της πηγής πρέπει να προσδιορίζεται σε σχέση με το μέσο διάδοσης. Το τελικό φαινόμενο Doppler μπορεί επομένως να προκύψει από την κίνηση του παρατηρητή, από την κίνηση της πηγής και από την κίνηση του μέσου διάδοσης. Για κύματα, τα

οποία δεν χρειάζονται ένα υλικό μέσο για την διάδοση τους, όπως τα ηλεκτρομαγνητικά (φως), ή τα βαρυτικά κύματα στην ειδική σχετικότητα, μόνον η σχετική ταχύτητα του παρατηρητή και της πηγής διαδραματίζει ρόλο.

Σήμερα, το υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά σε περιπτώσεις βιοψίας με λεπτή βελόνα, δηλαδή με εισαγωγή πολύ λεπτής κοίλης βελόνας σε όργανο και αναρρόφησης κυττάρων, ιστού ή υγρών για εξέταση, η οποία με τη βοήθεια του υπερηχογράφου κατευθύνεται με ακρίβεια στο συγκεκριμένο εκάστοτε σημείο. Αντιθέτως, όλα τα υπερηχογραφήματα γίνονται διακοιλιακά. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέραμε, υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορεί να χρειαστεί και διακοιλιακός έλεγχος.

Για να ελεγχθεί ανατομικά ένα έμβρυο πρέπει να έχουμε δισδιάστατες εικόνες. Η τρισδιάστατη απεικόνιση παρουσιάζει μόνον τα εξωτερικά χαρακτηριστικά ενός εμβρύου και όχι αυτά που χρειάζεται να ελέγξουμε όπως τα οστά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί κλπ. Τρισδιάστατες και τετραδιάστατες εικόνες καθίστανται κατανοητές μόνον όταν το έμβρυο έχει την κατάλληλη θέση. Επιπρόσθετα, μεγάλο σωματικό βάρος της μητέρας μπορεί να μειώσει την ευαισθησία του υπερηχογραφήματος. Υπάρχει πλέον ο υπερηχοτομογράφος νέας γενιάς παρέχοντας μία τρισδιάστατη απεικόνιση του εμβρύου σε πραγματικό χρόνο (4D), όπου δηλαδή ανιχνεύονται οι κινήσεις του εμβρύου. Συνεπώς, η τεχνολογία μάς επιτρέπει να έχουμε στην διάθεση μας μία τρισδιάστατη απεικόνιση του εμβρύου. Η συνηθισμένη δισδιάστατη υπερηχογραφική εικόνα είναι αυτή που θα μας δώσει τις σημαντικές πληροφορίες για το έμβρυο. Η τρισδιάστατη απεικόνιση θα βοηθήσει σε κάποιες σπάνιες ανωμαλίες να δούμε καλύτερα ορισμένα όργανα, ωστόσο το δισδιάστατο θεωρείται και αυτό επαρκές. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα κατευθύνει πιο αποτελεσματικά τη διάγνωση των πιθανά δυνητικών ανωμαλιών.

3D-4D Υπέρηχος HD LIVE

Η τελευταία λέξη της τεχνολογίας υπερήχων προσθέτει την τέταρτη διάσταση, δηλαδή τον χρόνο σε μία εικόνα 3D, επιτρέποντας να βλέπουμε τις κινήσεις του εμβρύου, όπως ακριβώς βρίσκεται μέσα στη μήτρα. [8, 13, 37, 39]

5.2.1.2 Doppler υπερηχογραφία

Με την εξέταση Doppler λαμβάνει χώρα ο έλεγχος της ροής των αγγείων της μητροπλακουντιακής αλλά και της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, όπου τα τελευταία χρόνια, η εξέταση αυτή έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη για την παρακολούθηση κυήσεων υψηλού κινδύνου, κυρίως εμβρύων με πλακουντιακή ανεπάρκεια και πιθανή υποξία. Επίσης, η ύπαρξη υψηλών αντιστάσεων στις μητριάεις αρτηρίες έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας, πρόωρης αποκόλλησης του πλακούντα και ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης. Για την ποσοτική εκτίμηση της ροής των αγγείων χρησιμοποιούμε διάφορους δείκτες που υπολογίζονται από το κύμα ροής. Οι χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι ο S/D – το πηλίκο συστολικού-διαστολικού κύματος, ο RI οριζόμενος ως δείκτης αντίστασης, και ο PI ως δείκτης παλμικότητας.

Οι αυξημένες αντιστάσεις διαπιστώνονται (α) με την αύξηση των τιμών των δεικτών Doppler (PI, RI, S/D) που ξεπερνούν τις ανώτερες φυσιολογικές τιμές για την ηλικία κύησης, και (β) με την κατάργηση του τελοδιαστολικού κύματος ροής του εξεταζόμενου αγγείου, την παρουσία ανάστροφου κύματος και την εμφάνιση εντυπωμάτων

Η εξέταση με υπερηχογράφημα Doppler πρέπει να γίνεται στις εγκυμονούσες που παρουσιάζουν κλινική υποψία προεκλαμψίας ή υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης, η οποία πρέπει να έχει διαπιστωθεί πρώτα υπερηχογραφικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων και η έγκαιρη αποπεράτωση του τοκετού ως μέσα εξωτερικής παρέμβασης μπορούν να αποτρέψουν σοβαρές επιπλοκές και την πιθανή εμβρυϊκή υπολειπόμενη ανάπτυξη. [36]

5.2.1.3 Μαγνητική Τομογραφία. (MRI) Magnetic Resonance Imaging.

Η μέθοδος ιατρικής απεικόνισης της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) αποτελεί μία από τις ασφαλέστερες και πιο έγκυρες μη-επεμβατικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται ευρύτατα σήμερα για την απεικόνιση του ανθρώπινου οργανισμού.

Αναλυτικότερα, η Μαγνητική Τομογραφία αξιοποιεί τη φυσική συμπεριφορά των πρωτονίων, των πυρήνων δηλαδή των ατόμων του υδρογόνου, H, όταν υποβάλλονται υπό την επίδραση ισχυρών μαγνητικών πεδίων και ραδιοκυμάτων.

Συνιστά μία απεικονιστική μέθοδο, η οποία χρησιμοποιεί μαγνητικά πεδία και ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Συνοπτικά, στην τομογραφία με μαγνητικό πυρηνικό συντονισμό, ο ασθενής μπαίνει σε μία συσκευή που δημιουργεί ισχυρό μαγνητικό πεδίο, ένα πεδίο, το οποίο επηρεάζει (ευθυγραμμίζει) τα μικροσκοπικά άτομα υδρογόνου των ιστών και εν συνεχεία, χρησιμοποιούνται δέσμες ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων, τα οποία διαταράσσουν την ευθυγράμμιση. Όταν γίνεται αυτό, τα άτομα παράγουν σήματα που ανιχνεύονται από τη συσκευή, ενώ ο υπολογιστής της συσκευής τα απομνημονεύει και μπορεί να απεικονίζει τομές σε οποιαδήποτε κατεύθυνση του χώρου με το απλό πάτημα ενός κουμπιού. Η MRI είναι μία μέθοδος ακίνδυνη και ανώδυνη.

Οι μαγνητικές τομογραφίες είναι χρήσιμες, καθοριστικές και ενδεικτικές για τη μελέτη του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, για την ανάλυση των ανωμαλιών της σπονδυλικής στήλης, και για την απεικόνιση άλλων μαλακών μορίων, ενώ μία νεότερη εφαρμογή της Μαγνητικής Τομογραφίας αποτελεί η Μαγνητική Φασματοσκοπία.

Η Μαγνητική Τομογραφία ορίζεται ως η μέθοδος απεικόνισης με χρήση της λεγόμενης μαγνητικής αντίληξης, η οποία παρέχει καλής ποιότητας εικόνες εγκάρσιων τομών των εσωτερικών οργάνων και ανατομικών στοιχείων του σώματος, χωρίς τη χρησιμοποίηση ακτίνων Χ ή άλλης ακτινοβολίας.

Αρχή Της Μεθόδου

Κατά τη διάρκεια της απεικόνισης, ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος μέσα σε συμπαγή, κούλο, κυλινδρικό μαγνήτη και εκτίθεται στην επίδραση ισχυρού μαγνητικού πεδίου που ενεργοποιείται διαδοχικά για πολύ μικρές χρονικές περιόδους. Υπό κανονικές συνθήκες, οι πυρήνες των ατόμων υδρογόνου (πρωτόνια) του σώματος είναι τυχαία προσανατολισμένοι προς διάφορες διευθύνσεις, αλλά όταν βρεθούν μέσα σε μαγνητικό πεδίο προσανατολίζονται ο ένας παράλληλα προς τον άλλον, σαν στίχοι από μικροσκοπικούς μαγνήτες. Αν αμέσως μετά οι πυρήνες δεχθούν έναν ισχυρό παλμό ραδιοκυμάτων που διαλύει και απόδιατάσσει τη διάταξη τους, κατά το νέο προσανατολισμό τους παράγουν ένα ανιχνεύσιμο ραδιοσήμα. Συνεπώς, αυτά τα σήματα ανιχνεύονται από μαγνητικά σπειράματα του μηχανήματος και μετατρέπονται από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή σε εικόνες βασιζόμενες και καθοριζόμενες από την ισχύ του σήματος που παράγουν τα διάφορα είδη ιστών. Ιστοί που περιέχουν πολύ υδρογόνο (όπως το λίπος) παράγουν μία λαμπρή εικόνα, ενώ εκείνοι που περιέχουν λίγο ή καθόλου (όπως τα οστά) απεικονίζονται και εμφανίζονται μαύροι.

Ενδείξεις επί του εμβρυικού προγεννητικού ελέγχου

Αρχικά, ας αναφέρουμε, ότι ο ρόλος της μαγνητικής τομογραφίας είναι υποστηρικτικός εφόσον επικεντρώνεται στην επιβεβαίωση και στο χαρακτηρισμό των ανωμαλιών που εντοπίζονται από τον υπερηχοτομογραφικό έλεγχο ρουτίνας και στην πορεία λόγω της δυνατότητας καλύτερης ανάλυσης και διαφοροποίησης των ιστών αναζητούνται περαιτέρω υπερηχογραφικά αμυδρές ανωμαλίες ανάπτυξης, διαδικασία που έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση του χειρισμού της εγκυμοσύνης σε ποσοστό που ανέρχεται το 50% των περιπτώσεων, εφόσον τα αποτελέσματα της καθορίζουν τις αποφάσεις τόσο των κλινικών ιατρών όσο και των γονέων.

Κατά τη διαρκή προοδευτική εξέλιξη της μεθόδου της μαγνητικής τομογραφίας (τεχνικές διάχυσης και παράλληλης απεικόνισης), αναμένεται μία καθοριστική συμβολή στην κατανόηση και διελεύκανση τόσο της φυσιολογικής όσο και της παθολογικής διαδικασίας/ κατάστασης της εμβρυικής ανάπτυξης όπου η κυρίαρχη αλλά όχι και μοναδικά αποκλειστική εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας του εμβρύου σχετίζεται με τη μελέτη του εμβρυικού ΚΝΣ.

Τέλος, ας αναφέρουμε ότι η μαγνητική τομογραφία επισφραγίζει απεικονιστικά την πιθανή ανωμαλία, η οποία κάποιες φορές είναι τεχνικά δύσκολο να ανιχνευθεί με το υπερηχοτομογράφημα και διευκρινίζει περαιτέρω την δυνητική ύπαρξη συνοδών ανωμαλιών που σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση.

Κίνδυνοι:

Δεν έχουν εντοπιστεί- παρατηρηθεί γνωστοί κίνδυνοι ή παρενέργειες της μαγνητικής τομογραφίας και επειδή δεν χρησιμοποιείται ακτινοβολία, η εξέταση μπορεί να επαναληφθεί χωρίς ανεπιθύμητες και περαιτέρω

επιβλαβείς επιδράσεις. Κάθε άτομο που φέρει στο σώμα του μεταλλικά αντικείμενα, π.χ. καρδιακό βηματοδότη, ακουστικό βαρηκοΐας ή άλλη ηλεκτρική συσκευή, πρέπει να ενημερώνει τον ιατρό πριν υποβληθεί σε μαγνητική τομογραφία, διότι ο τομογράφος ενδέχεται να προκαλέσει παρεμβολές στη λειτουργία τους.

Πλεονεκτήματα της Μ.Τ. εμβρύου:

Σε περιπτώσεις όπως το ολιγουδράμνιο, σε αυξημένο σωματικό δείκτη της μητέρας, σε προχωρημένη ηλικία της κύησης, και σε περίπτωση επιπρόσθετων τεχνικών περιορισμών του ΥΗ, η Μ.Τ. του εμβρύου υπερβαίνει κατά πολύ το ΥΗ, διότι το οστεοποιημένο κρανίο περιορίζει κατά πολύ την υπερηχογραφική απεικόνιση κυρίως των δομών του εγκεφάλου και ειδικά του οπισθίου βόθρου. Επιπρόσθετα, η Μ.Τ. συμβάλλει καθοριστικά στην επιβεβαίωση των υπερηχοτομογραφικών ευρημάτων και εστιάζει περισσότερο στην πιο λεπτομερή και ενδεδειγμένη αναζήτηση πιθανών συνοδών ανωμαλιών, και ακόμη πιο εξειδικευμένα στα πλαίσια μελέτης του εμβρυικού ΚΝΣ. Παράλληλα, η Μ.Τ. του εμβρύου δύναται να ανιχνεύσει απροσδιόριστες και ασαφείς από το ΥΗ ανωμαλίες στο 50% των εμβρύων, τα οποία εξετάζονται υπό το πλαίσιο ποικίλων ενδείξεων, ενώ το 1983 έλαβε χώρα η πρώτη αναφορά Μ.Τ. εμβρύου.

Αρχικά, η τεχνική της Μ.Τ. εφαρμόστηκε με στόχο τη μελέτη των ανωμαλιών του πλακούντα και της μητέρας εφόσον τα κινητικά σφάλματα αυτής της τεχνικής επηρέαζαν σε μεγάλο βαθμό την εικόνα για την μελέτη του εμβρύου, σφάλματα τα οποία μειώθηκαν με έγχυση μυοχαλαρωτικών στην ομφαλική φλέβα. Η δυνατότητα ανάκτησης εικόνων προσανατολισμού T2 σε δέκατα του δευτερολέπτου ως μία απεικονιστική μέθοδος του εμβρύου με Μ.Τ. στάθηκε απόρροια της αλματώδους τεχνολογικής εξέλιξης της Μ.Τ. και ιδιαίτερα αναδύθηκε ως αποτέλεσμα της ανάπτυξης γρήγορων ακολουθιών με επανεστιαζόμενους παλμούς στην αρχή της δεκαετίας του 1990, μειώνοντας καθοριστικά τα σφάλματα της τεχνικής, σφάλματα που αποδίδονταν τόσο στη μητρική αναπνοή όσο και στις κινήσεις του εμβρύου.

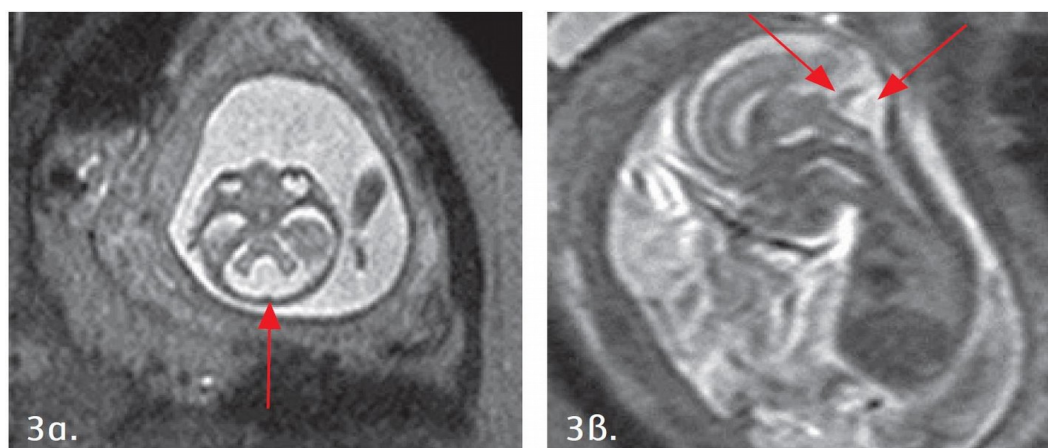
Συνολικά, η Μ.Τ. λαμβάνει χώρα κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, κυρίως κατά την 22^η εβδομάδα ή και αργότερα, εξασφαλίζοντας την ελαχιστοποίηση των δυσχερειών, δυσχερειών που αποδίδονται τόσο στην αυξημένη κινητικότητα των νεαρότερων εμβρύων, στο μικρό εμβρυικό μέγεθος όσο και στην οντολογική ανωριμότητα των υπό εξέταση δομών.

Περιορισμοί της Μ.Τ. εμβρύου

Ο κύριος περιορισμός που ενυπάρχει με την Μ.Τ. είναι η εμβρυική κίνηση, ένας περιορισμός όμως που έχει μειωθεί ως απόρροια προόδου των γρήγορων ακολουθιών T2 προσανατολισμού, ενώ αξίζει να αναφέρουμε ότι η εμβρυική κίνηση επηρεάζει δυνητικά ακόμη και την ποιότητα της εξέτασης ως προς την ταχεία ανάκτηση των εικόνων. Το μικρό μέγεθος των υπό μελέτη δομών και κυρίως του εμβρυικού εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης, αποτελεί τον επιπρόσθετο περιορισμό της Μ.Τ. συμπεριλαμβανομένου της μεγάλης απόστασης που ενυπάρχει ανάμεσα στο έμβρυο, το οποίο

εντοπίζεται στην ενδομητρική κοιλότητα, και το πηνίο, το οποίο περιβάλλει την κοιλία και την πύελο της μητέρας.

Οι άνω περιορισμοί ελαττώνονται με τον προοδευτικό και εξελικτικό σχεδιασμό των πηνίων, ως αποτέλεσμα του αυξανόμενου αριθμού των διαύλων, παρόλα αυτά συνιστούν καθοριστικούς παράγοντες που συμβάλλουν στους εγγενείς περιορισμούς της μεθόδου και κυρίως σε έμβρυα μικρής ηλικίας. Τέλος, τόσο η ανησυχία όσο και η μητρική κλειστοφοβία κατά τη διάρκεια της εξέτασης της Μ.Τ. συγκριτικά με το ΥΗ, και ιδίως σε προχωρημένη κύηση συνιστούν επίσης επιπρόσθετους περιορισμούς, οι οποίοι μειώνονται σημαντικά με τη χρήση και εφαρμογή του ανοιχτού μαγνητικού τομογράφου. [8, 44, 45, 46, 47]



Εικόνα 37 Ανωμαλίες του οπίσθιου βόθρου: Σύμπλεγμα Dandy-Walker (υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας- κυστική διάταση της 4ης κοιλίας, μεγάλος οπίσθιος βόθρος) σε υπερκίνητο, λόγω ηλικίας, έμβρυο (20 εβδομάδων).

5.2.1.4 Αυχενική Διαφάνεια - Έλεγχος Αυχενικής Διαφάνειας Α' Τριμήνου.

Εισαγωγικά, ο έλεγχος της αυχενικής διαφάνειας είναι ίσως η πιο καθοριστική υπερηχογραφική εξέταση της εγκυμοσύνης στο πρώτο τρίμηνο, διότι δίνει εξαιρετικά σημαντικές και επαρκείς πληροφορίες για το έμβρυο αλλά και την κύηση γενικότερα. Συνιστά μία εξέταση, μη επεμβατική, προγεννητικού ελέγχου, που στόχο έχει την έγκαιρη διάγνωση ορισμένων παθήσεων και χρωμοσωμικών ανωμαλιών του εμβρύου όπως τα σύνδρομα Down, Patau, & Edwards.

Η υπερηχογραφική μέτρηση ειδικών δεικτών όπως πχ η αυχενική διαφάνεια και το ρινικό οστό του εμβρύου, σε συνδυασμό με τον βιοχημικό έλεγχο τριών παραγόντων στο αίμα της μητέρας -β- hCG, PAPP-A και PGF-, την ηλικία και το βάρος της, οδηγεί τελικά σε αυτό που λέμε και ορίζουμε ως 'συνδυασμένη στατιστική πιθανότητα' το έμβρυο να πάσχει από σύνδρομο Down και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Τόσο οι γιατροί που πραγματοποιούν τον ειδικό αυτό υπερηχογραφικό έλεγχο, όσο και τα εργαστήρια που μετρούν και συνεκτιμούν τους

συγκεκριμένους βιοχημικούς δείκτες πρέπει να κατέχουν αυστηρή πιστοποίηση για την παροχή αυτών των υπηρεσιών και αυτό διότι, εφόσον τα αποτελέσματα έχουν εκτιμηθεί σωστά, μειώνεται η πιθανότητα να χρειαστεί μία επεμβατική εξέταση για τον έλεγχο των χρωμοσωμάτων του εμβρύου, όπως η λήψη τροφοβλάστης ή η αμνιοπαρακέντηση, οι οποίες ενέχουν τον κίνδυνο αποβολής του εμβρύου.

Ας σημειωθεί ότι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια σχετίζεται με πιθανές καρδιακές ανωμαλίες και ανωμαλίες των μεγάλων αγγείων και για το λόγο αυτό, συστήνεται ένας πιο εξειδικευμένος έλεγχος της καρδιάς του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη. Επίσης, εάν λόγω αυξημένης αυχενικής διαφάνειας και υψηλών πιθανοτήτων για κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία, η έγκυος τελικά προχωρήσει σε λήψη τροφοβλάστης ή αμνιοπαρακέντηση και τα αποτελέσματα βγουν φυσιολογικά, θα πρέπει σε συνεργασία με ειδικούς να αποκλειστούν συγγενείς λοιμώξεις και πιο σπάνια γενετικά σύνδρομα ή άλλες συγγενείς ανωμαλίες.

Έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια συσχετίζονται με (α) χρωμοσωμικές ανωμαλίες, (β) μεγάλες συγγενείς ανωμαλίες του καρδιαγγειακού, (γ) σκελετικές ανωμαλίες και (δ) γενετικά σύνδρομα. [39, 48, 49]

Ορισμός: Ως αυχενική διαφάνεια ορίζουμε την υπερηχογραφική εμφάνιση της υποδόριας συσσώρευσης υγρού πίσω από τον εμβρυικό αυχένα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η αυχενική διαφάνεια αναγνωρίζεται υπερηχογραφικά και οφείλεται στην παρουσία λέμφου κάτω από το δέρμα της περιοχής του αυχένα του εμβρύου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, έχει εύρος < 3χιλ, ενώ μεγαλύτερες τιμές συνιστούν ένδειξη για υποκείμενη εμβρυική ανωμαλία, όπως ανευπλοειδία, συγγενείς ανωμαλίες και γενετικά σύνδρομα. Ο όρος «διαφάνεια» χρησιμοποιείται, ανεξάρτητα από το εάν το υγρό βρίσκεται εντός διαφραγμάτων ή όχι και από το εάν περιορίζεται στον αυχένα ή περικλείει όλο το έμβρυο. Η εμφάνιση χρωμοσωμικών ή άλλων ανωμαλιών σχετίζεται με το μέγεθος παρά με την εμφάνιση της αυχενικής διαφάνειας.

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου, το υγρό συνήθως υποχωρεί αλλά, σε μερικές περιπτώσεις, εξελίσσεται είτε σε οίδημα (πρήξιμο, συλλογή υγρού) αυχενικής πτυχής είτε σε κυστικό ύγρωμα (συσσώρευση υγρού υπό μορφή κύστης) με ή χωρίς γενικευμένο ύδρωπα (συλλογή υγρού σε όλο το σώμα). Κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός του εύρους της αυχενικής διαφάνειας την 11-13^η εβδομάδα κύησης σε συνδυασμό με την ηλικία της μητέρας και τις τιμές της β-χοριονικής γοναδοτροπίνης (b- hCG), και της πρωτεΐνης PAPP-a στο μητρικό πλάσμα. Η PAPP-A, όπως και άλλες ορμόνες, παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και αυξάνεται προοδευτικά καθ'όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και τον τοκετό, ενώ σε συνδυασμό με την Α φετοπρωτεΐνη ανιχνεύει πιθανότητα κινδύνου για χρωμοσωμικές ανωμαλίες με αξιοπιστία περίπου 60%. [39]



Εικόνα 38 Αυξημένη Αυχ. Διαφάνεια.

Εικόνα 39 Αυξημένη αυχενική διαφάνεια: αριστερά φυσιολογικό, δεξιά παθολογικό

Αυχενική διαφάνεια – παράμετροι μέτρησης και υπολογισμού.

(α) Η ηλικία της κύησης πρέπει να είναι 11-13+6 εβδομάδες, με «ιδανική» εβδομάδα την 11^η και το κεφαλουραίο μήκος 45-84 mm.. (β) Με ακρίβεια που υπερβαίνει το 98% και αγγίζει το 100%, λαμβάνει χώρα η μέτρηση μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα εξαιτίας της κάθετης θέσης που κατέχει το έμβρυο. Πρέπει να λαμβάνεται μία μέση οβελιαία τομή του εμβρύου και η αυχενική διαφάνεια πρέπει να μετράται με το έμβρυο σε ουδέτερη στάση, διότι εάν ο αυχένας του εμβρύου είναι σε υπερέκταση ή σε κάμψη, τότε η μέτρηση της ΑΔ μπορεί να είναι αυξημένη ή ελαττωμένη αντίστοιχα. (γ) Μόνο η κεφαλή και το άνω τμήμα του θώρακα του εμβρύου πρέπει να περιλαμβάνονται στην εικόνα. Η μεγέθυνση πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη και πάντα τέτοια ώστε η παραμικρή μετακίνηση των δεικτών να προκαλεί αλλαγή της τάξεως του 0.1 mm μόνο στη μέτρηση. Επιπρόσθετα, στοχεύοντας στη σωστή μέτρηση της ΑΔ, η μεγέθυνση πρέπει να είναι τόση, ώστε το έμβρυο να καταλαμβάνει τα ¾ της εικόνας. (δ) Το μέγιστο πάχος της υποδόριας διαφάνειας μεταξύ του δέρματος και του μαλακού ιστού που καλύπτει την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να μετράται. Προσοχή πρέπει να δίδεται στο να ξεχωρίζει το εμβρυϊκό δέρμα από το άμνιο. (ε) Οι δείκτες πρέπει να τοποθετούνται στις γραμμές που ορίζουν την αυχενική διαφάνεια ενώ το κέντρο του δείκτη θα πρέπει να είναι μόλις ορατό καθώς θα συγχωνεύεται με τη λευκή γραμμή του ορίου και να μην βρίσκεται μέσα στο αυχενικό υγρό. (στ) Κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος, πρέπει να λαμβάνονται περισσότερες από μία «σωστές» - ορθές μετρήσεις της ΑΔ και να καταγράφεται η μεγαλύτερη.

(ζ) Συγκεκριμένα, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια, όπως ήδη αναφέραμε, συσχετίστηκε κυρίως με την τρισωμία 21, 13, 18, τη μονοσωμία X, και την τριπλοειδία.(η) Η μέτρηση της ΑΔ με το διακοιλιακό και διακολπικό υπερηχογράφημα είναι παρόμοια, αν και θεωρείται καλύτερη και πιο αποτελεσματική η δυνατότητα αναπαραγωγής με το διακολπικό. (θ) Οι πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση της ΑΔ περιλαμβάνουν διάφορες εμβρυϊκές ανωμαλίες, όπως καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με ανατομικές ανωμαλίες του καρδιαγγειακού συστήματος, συμφόρηση στο φλεβικό σύστημα του αυχένα, ανώμαλη ή καθυστερημένη ανάπτυξη του λεμφικού συστήματος, διαταραχή στην παροχέτευση της λέμφου λόγω μειωμένης κινητικότητας, υποπρωτεϊναιμία και διαταραχή στη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας.(ι) Ο συνδυασμός της ΑΔ με την ηλικία της μητέρας, την

ελεύθερη β-hCG και την PAPP-A στον ορό της μητέρας κατέληξε σε ποσοστό ανίχνευσης(detection rate) περίπου 90% της Τρισωμίας 21, αν και αργότερα προστέθηκαν και νέοι υπερηχογραφικοί δείκτες. Υποστηρίχτηκε ότι άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες όπως οι κύστεις του χοριοειδούς πλέγματος, η ηχογενής ενδοκαρδιακή εστία, το ηχογενές έντερο, η νεφρική πυελεκτασία, το βραχύ μηριαίο και βραχύ βραχιόνιο, ως μεμονωμένα ευρήματα, δεν μπορούν να διαχωρίσουν ανάμεσα στα έμβρυα με σύνδρομο Down και τις ομάδες ελέγχου. Ωστόσο, στις συχνές ανωμαλίες που ανιχνεύονται με το υπερηχογράφημα στο σύνδρομο Down περιλαμβάνονται οι καρδιακές ανωμαλίες, το ηχογενές έντερο, η μέτρια υδρονέφρωση και το βραχύ μηριαίο. Επίσης, υποστηρίχτηκε ότι κάποιοι άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες των άκρων όπως το χάσμα σανδαλιού ανάμεσα στο πρώτο και δεύτερο δάκτυλο του ποδιού, και η κλινοδακτυλία του πέμπτου δακτύλου του χεριού δεν είναι πάντα εύκολο να ανιχνευθούν. Ωστόσο, ανωμαλίες των χεριών και των ποδιών ανιχνεύονται συχνά με το υπερηχογράφημα στο σύνδρομο Down. Από την υπερηχογραφική απεικόνιση του προσώπου του εμβρύου μπορεί να προκύψουν κάποια συμπεράσματα, ενώ σημαντικός δείκτης για την πιθανότητα του συνδρόμου Down αποδείχθηκε η υπερηχογραφική εκτίμηση του ρινικού οστού που φάνηκε χρήσιμη τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε απουσία του ρινικού οστού σε πολύ μεγαλύτερη αναλογία των εμβρύων με τρισωμία 21, συγκριτικά με τα έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο. (κ) Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, ως δεύτερης γραμμής εξετάσεις προς την ανίχνευση ανευπλοειδίας, φάνηκαν χρήσιμες η εκτίμηση του φλεβώδους ή φλεβικού πόρου και η ανίχνευση της ανεπάρκειας της τριγλώχινας. Γενικά, στην εκτίμηση της πιθανότητας ύπαρξης κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας, με τη βοήθεια των υπερηχογραφικών δεικτών, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα φάσμα τιμών για την εκτίμηση του κινδύνου και όχι μεμονωμένες τιμές.

Αυχενική διαφάνεια – εκπαίδευση και διασφάλιση της ποιότητας.

Βασικές προϋποθέσεις για τη σωστή και ορθή κλινική πράξη ως προς την μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας συνιστά η κατάλληλη εκπαίδευση των υπερηχογραφιστών και η πειθαρχία ως προς μία συγκεκριμένη τεχνική. Η παρουσία ενός συστήματος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων και συνεχούς εκτίμησης της ποιότητας των εικόνων συμβάλλει καθοριστικά στην επιτυχία ενός προγράμματος διαλογής πληθυσμού. Απαραίτητο θεωρείται οι υπερηχογραφιστές που ελέγχουν το προφίλ του εμβρύου να λάβουν κατάλληλη εκπαίδευση και πιστοποιητικό ικανότητας εκτέλεσης της εξέτασης αυτής, μίας εκπαίδευσης, η οποία βασίζεται σε θεωρητικά μαθήματα, πρακτική διδασκαλία λήψης της κατάλληλης εικόνας, σωστής μέτρησης της αυχενικής διαφάνειας και υποβολής μίας σειράς εικόνων (logbook), ενώ η μελέτη της κατανομής των μετρήσεων και η εξέταση ενός δείγματος εικόνων από κάθε υπερηχογραφιστή που ασχολείται με τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας εξασφαλίζει διαρκώς την ποιότητα των αποτελεσμάτων.

Α.Δ. & Υπολογισμός του ατομικού κινδύνου κάθε ασθενούς.

Ο κίνδυνος για τρισωμίες μπορεί να προκύψει πολλαπλασιάζοντας το βασικό κίνδυνο, υπολογιζόμενο με βάση την ηλικία της μητέρας και την ηλικία

κύησης, με το λόγο πιθανότητας με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας. Ο λόγος της πιθανότητας με βάση τη μέτρηση της αυχενικής διαφάνειας καθορίζεται από το βαθμό απόκλισης της μέτρησης από την φυσιολογική μέση τιμή για το συγκεκριμένο – καθορισμένο κεφαλουραίο μήκος.

Πίνακας 1. Η συχνότητά και κληρονομικότητα των συχνότερων γενετικών συνδρόμων που σχετίζονται με αυξημένη αυχενική διαφάνεια σε έμβρυα με φυσιολογικό καρύοτυπο.

Γενετικό σύνδρομο	Συχνότητα	Κληρονομικότητα
Σύνδρομο Noonan	1 στα 2.500	Αυτοσωμική επικρατής
Σύνδρομο DiGeorge	1 στα 4.000	Αυτοσωμική επικρατής
Νωτιαία μυϊκή ατροφία ((SMA)	1 στα 7.000	Αυτοσωμική υπολειπόμενη
Συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (CAH)	1 στα 14.000	Αυτοσωμική υπολειπόμενη
Σύνδρομο Smith-Lemli-Opitz (SLOS)	1 στα 20.000	Αυτοσωμική υπολειπόμενη
Αχονδροπλασία	1 στα 26.000	Αυτοσωμική επικρατής
Υποχονδροπλασία	1 στα 26.000	Αυτοσωμική επικρατής
Θανατηφόρος Δυσπλασία	1 στα 10.000	Σποραδική

Αυχενική διαφάνεια & βιοχημικοί δείκτες.

Σε κυήσεις με τρισωμία 21 στις 12 εβδομάδες, η συγκέντρωση στον ορό της μητέρας της ελεύθερης β- hCG (περίπου 2MoM) είναι υψηλότερη από ότι σε φυσιολογικά έμβρυα ενώ η συγκέντρωση της PAPP-A είναι χαμηλότερη (περίπου 0,5MoM). Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αυχενικής διαφάνειας και των ορολογικών δεικτών (ελεύθερης β- hCG , και PAPP-A) τόσο σε κυήσεις με τρισωμία 21 όσο και σε φυσιολογικές κυήσεις, και έτσι οι υπερηχογραφικοί και βιοχημικοί δείκτες μπορούν να συνδυασθούν παρέχοντας μία αποτελεσματικότερη δοκιμασία διαλογής από την κάθε μέθοδο ξεχωριστά. Στις τρισωμίες 18 και 13, η β- hCG , και PAPP-A είναι ελαττωμένες, ενώ στις χρωμοσωμικές ανωμαλίες του φύλου, η β- hCG είναι φυσιολογική και η PAPP-A ελαττωμένη. Στις προερχόμενες από τον πατέρα τριπλοειδίες, η β- hCG είναι πολύ αυξημένη, ενώ η PAPP-A είναι ελαφρώς ελαττωμένη, ενώ οι προερχόμενες από την μητέρα τριπλοειδίες σχετίζονται με σημαντικά ελαττωμένες β- hCG και PAPP-A. Τέλος, η συντριπτική πλειονότητα των εγκύων γυναικών προτιμά ο έλεγχος και η προγεννητική διάγνωση να γίνονται στο πρώτο, παρά στο δεύτερο τρίμηνο.

Υπερηχογραφικά Σημεία Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών:

Η εξέταση του ρινικού οστού.

Κατά την εξέταση αυτή, απεικονίζεται η μέση επιμήκης τομή του εμβρυικού προφίλ με την κεφαλή του υπερηχογραφικού μηχανήματος παράλληλα στην κατεύθυνση της μύτης του εμβρύου. Αναλυτικότερα, στην εικόνα της μύτης, πρέπει να διακρίνονται 3 γραμμές. Η άνω γραμμή αντιπροσωπεύει την αντανάκλαση του εμβρυικού δέρματος και η κάτω, η οποία είναι πιο παχειά και ηχογενής από το δέρμα, το ρινικό οστό. Μία τρίτη γραμμή, σχεδόν σε συνέχεια με το δέρμα αντιπροσωπεύει την άκρη της μύτης.

Στα χρωμοσωμικά υγιή έμβρυα, η συχνότητα του απόντος ρινικού οστού είναι λιγότερο από 1% στη λευκή φυλή και περίπου 10% στη μαύρη φυλή. Το ρινικό οστό απουσιάζει στο 60-70% των εμβρύων με τρισωμία 21, σε περισσότερο από 50% των εμβρύων με τρισωμία 18 και στο 30% των εμβρύων με τρισωμία 13.

Κεφαλουραίο μήκος και χρωμοσωμικές ανωμαλίες:

Η τρισωμία 18 και η τριπλοειδία σχετίζονται με μέτριου βαθμού ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η τρισωμία 13 και το σύνδρομο Turner σχετίζονται με ήπια καθυστέρηση της ανάπτυξης, ενώ στην τρισωμία 21, η ανάπτυξη είναι φυσιολογική.

Ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Στις 11-13+6 εβδομάδες, ανώμαλη ροή στο φλεβώδη πόρο παρατηρείται σε 5% των χρωμοσωμικά υγιών εμβρύων, 80% των εμβρύων με τρισωμία 21 και 75% των εμβρύων με άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Η εξέταση της ροής στο φλεβώδη πόρο μπορεί να συνδυασθεί με τη μέτρηση της ΑΔ ώστε να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα της υπερηχογραφίας στο πρώτο τρίμηνο ως δοκιμασία διαλογής για το σύνδρομο Down. Η μελέτη του φλεβώδους πόρου είναι χρονοβόρος και απαιτεί εξειδικευμένο υπερηχογραφιστή και επομένως δεν μπορεί επί του παρόντος να συμπεριληφθεί στο υπερηχογράφημα ρουτίνας του πρώτου τριμήνου, μπορεί ωστόσο να χρησιμοποιηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα για την επανεκτίμηση του κινδύνου σε ασθενείς με οριακά αποτελέσματα μετά από μία δοκιμασία διαλογής με ΑΔ και βιοχημικούς δείκτες.

Υπερηχογράφημα δευτέρου τριμήνου. Φαινότυπος χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Το σύνδρομο Down (τρिसωμία 21), το σύνδρομο Edwards (τρисωμία 18), το σύνδρομο Patau (τρисωμία 13), το σύνδρομο Turner (μονοσωμία X), και επίσης οι πιθανές τριπλοειδίες συνιστούν χρωμοσωματικά σύνδρομα για τα οποία η αυξημένη ΑΔ αποτελεί έναν σημαντικότατο και αρκετά αξιόλογο δείκτη. Εν συνεχεία, αναφέρονται περιγραφικά τα κλινικά χαρακτηριστικά των ανωτέρω συνδρόμων.

Η **τρисωμία 21** κλινικά σχετίζεται με ρινική υποπλασία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, ενδοκαρδιακές υπερηχογενείς εστίες, ατρησία δωδεκαδακτύλου, υπερηχογενές έντερο, ήπια υδρονέφρωση, βράχυνση του μηριαίου και ιδιαίτερα του βραχιονίου οστού = κενό τύπου σανδαλιού (sandal gap) στα δάκτυλα του ποδιού και κλινοδακτυλία ή υποπλασία της μεσαίας φάλαγγας του μικρού δακτύλου του χεριού.

Η **τρисωμία 18** σχετίζεται με ανώμαλο σχήμα κρανίου τύπου φράουλας (strawberry-shaped head) , κύστεις χοριοειδών πλεγμάτων, απουσία του μεσολοβίου, διάταση της παρεγκεφαλιδονωτιαίας δεξαμενής, σχιστία του

προσώπου, μικρογναθία, πάχυνση της αυχενικής πτυχής, συγγενείς καρδιοπάθειες, διαφραγματοκήλη, ατρησία οισοφάγου, εξόμφαλο, συνήθως με σάκκο που περιέχει μόνο έντερο, μονήρη ομφαλική αρτηρία, ανωμαλίες των νεφρών, υπερηχογενές έντερο, μηνιγγομυελοκήλη, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, βραχεία μακρά οστά, απλασία της κερκίδας, επικαλυπτόμενα δάκτυλα (overlapping fingers) στα χέρια και ραιβοιπποποδία ή ανωμαλία στο άκρο πόδι τύπου rocker bottom.

Η **τρισωμία 13** σχετίζεται με ολοπροσεγκεφαλία, μικροκεφαλία, ανωμαλίες του προσώπου, συγγενείς καρδιοπάθειες, ανωμαλίες των νεφρών συχνά με διογκωμένους και υπερηχογενείς νεφρούς, εξόμφαλο και πολυδακτυλία.

Η **τριπλοιδία πατρικής προέλευσης** (δηλαδή τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τον πατέρα) σχετίζεται με αλλοιώσεις του πλακούντα τύπου μύλης και η κύηση σπάνια ξεπερνάει τις 20 εβδομάδες. Όταν τα υπεράριθμα χρωμοσώματα προέρχονται από τη μητέρα, η εγκυμοσύνη μπορεί να φθάσει στο τρίτο τρίμηνο. Ο πλακούντας φαίνεται φυσιολογικός αλλά λεπτός και το έμβρυο εμφανίζει σοβαρή, ασύμμετρη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Συχνά συνυπάρχει ήπια διάταση των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου, συγγενείς καρδιοπάθειες, μηνιγγομυελοκήλη, συνδακτυλία και δυσπλασία των δακτύλων των κάτω άκρων τύπου “hitch-hiker”.

Το **σύνδρομο Turner** σχετίζεται με πάχυνση της αυχενικής πτυχής και κυστικό ύγρωμα, ήπια πλευριτική συλλογή, ασκίτη, συγγενείς καρδιοπάθειες και πεταλοειδή νεφρά, η υποψία του οποίου τίθεται υπερηχογραφικά από την εύρεση ήπιας υδρονέφρωσης άμφω. [39, 49]

Φυσιολογικός Καρυότυπος σε έμβρυα με αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια

Η πιθανότητα συσσώρευσης υγρού στον αυχένα του εμβρύου αποδίδεται σε περισσότερους από έναν μηχανισμό, γεγονός που αιτιολογεί και την ετερογένεια και ποικιλομορφία των καταστάσεων που σχετίζονται άρρηκτα με την αυξημένη ΑΔ.

Η παθοφυσιολογία της αυξημένης αυχενικής διαφάνειας είναι πολυδιάστατη και αποδίδεται σε: (α) δυσλειτουργία της καρδιάς ως απόρροια π.χ. καρδιακής ανεπάρκειας, (β) φλεβική συμφόρηση της κεφαλής και του αυχένα (δηλαδή παρατηρείται περισσότερο φλεβικό αίμα από όσο χρειάζεται) ((επίσης το λεμφικό σύστημα είναι υποβοηθητικό του φλεβικού συστήματος)), (γ) διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου της εξωκυττάριας ουσίας, (δ) ανώμαλη ή καθυστερημένη ανάπτυξη του λεμφικού συστήματος άγωντας σε διαταραχή της απαγωγής της λέμφου, (ε) εμβρυική αναιμία, (στ) υποπρωτεϊναιμία (δηλαδή λίγα λευκώματα), (ζ) διαταραχή της λεμφικής κυκλοφορίας απόρροια μείωσης των εμβρυικών κινήσεων, όπως λαμβάνει χώρα σε νευρομυϊκές διαταραχές, (η) συγγενείς λοιμώξεις.

Η συχνότητα των συγγενών ανωμαλιών και της κακής έκβασης της κύησης αυξάνει εκθετικά με την αύξηση της ΑΔ. Ωστόσο, οι γονείς θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές νεογνό είναι

μεγαλύτερη από 90% εάν η αυχενική διαφάνεια είναι μεταξύ της 95^{ns} και 99^{ns} έκθεσης, περίπου 70% για ΑΔ 3.5-4.4mm, 50% για ΑΔ 4.5-5.4mm, 30% για ΑΔ 5.5-6.4mm και 15% εάν η ΑΔ είναι 6.5mm ή μεγαλύτερη.

Η αυξημένη τιμή της ΑΔ σχετίζεται άμεσα με δυσμενή έκβαση της κύησης, η συσχέτιση της οποίας έχει ανασκοπηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία και γνωρίζουμε ότι ο κίνδυνος αυτής αυξάνεται εκθετικά όσο αυξάνεται η τιμή της. Σε περίπτωση ΑΔ και φυσιολογικού καρυότυπου ενέχει ο κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου, μεμονωμένων ανωμαλιών και της πιθανής παρουσίας γενετικού συνδρόμου επί του εμβρύου.

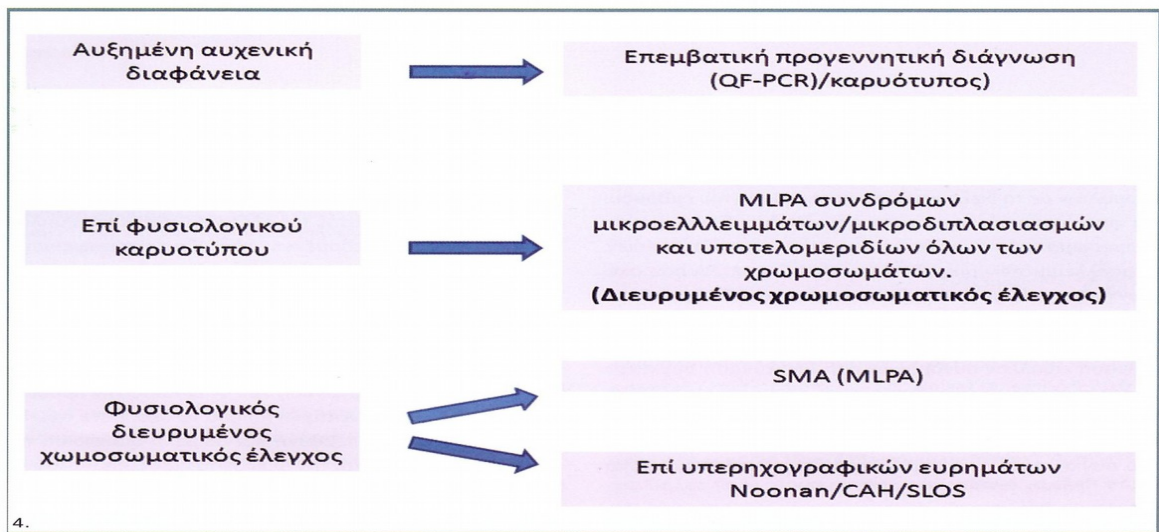
Επειδή ο κατάλογος των συνδρόμων που αλληλοσχετίζονται με την αυξημένη τιμή της ΑΔ είναι μακρύς και για να αποκλειστούν τα περισσότερα από αυτά εφαρμόζονται δύο έλεγχοι ανίχνευσης συνδρόμων των μικροελλειμμάτων-μικροδιπλασιασμών με τη μοριακή μέθοδο MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), και για ακόμη μεγαλύτερη πληροφόρηση εφαρμόζεται η μέθοδος του μοριακού καρυότυπου, οι οποίες θα αναλυθούν εν συνεχεία σε αυτό το κεφάλαιο.[48, 49]

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, αυτός ο μακρύς κατάλογος των συνδρόμων αποδίδεται σε μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμούς επί του γενετικού υλικού, οι οποίοι δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με τον συμβατικό καρυότυπο. Ταυτόχρονα όμως ενυπάρχει και το αναπάντητο ερώτημα κατά πόσο η αυξημένη ΑΔ σχετίζεται πραγματικά με κάποια από αυτά τα σύνδρομα ή εάν πρόκειται για τυχαίο εύρημα, με αποτέλεσμα να επιχειρήται να συσχετιστούν ορισμένοι προαναφερθέντες παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με κάποια από τα γενετικά σύνδρομα προς περαιτέρω επιβεβαίωση αυτών. Για παράδειγμα, (α) τα σύνδρομα Noonan & DiGeorge συνδέονται με καρδιακές ανωμαλίες ως απόρροια της καρδιακής δυσλειτουργίας ως αίτιο της αυξημένης ΑΔ. (β) Η τροποποίηση της σύνθεσης της εξωκυττάριας ουσίας, όπως έχουμε ήδη αναφέρει, επεξηγεί και αιτιολογεί την ύπαρξη γενετικών συνδρόμων που αλληλοσχετίζονται με διαταραχές του κολλαγόνου όπως η Αχονδρογένεση τύπου II (achondrogenesis type II), και η Ατελής Οστεογένεση τύπου II (osteogenesis imperfecta type II), όπως και των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFRs), που σχετίζονται με κάποια από τα επικρατέστερα οστικά νοσήματα αυτά της αχονδροπλασίας και της θανατηφόρου δυσπλασίας. (γ) Με το σύνδρομο Noonan συνδέεται άρρηκτα και η ανεπαρκής απομάκρυνση της λέμφου, ενώ (δ) οι μειωμένες εμβρυικές κινήσεις συσχετίζουν την αυξημένη ΑΔ με σχετικές νευρομυικές διαταραχές όπως είναι η νωτιαία μυική ατροφία. Ωστόσο, η κάποια σχετική σπανιότητα αυτών των συνδρόμων δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή μεγάλων κλινικών μελετών, που σαφέστατα θα οδηγούσαν σε ασφαλέστερα κλινικά-ερευνητικά ιατρικά συμπεράσματα.

Στοχεύοντας λοιπόν στην αποτελεσματική διαχείριση των περιπτώσεων με αυξημένη ΑΔ και φυσιολογικό καρυότυπο, κρίνεται απαραίτητη και σημαντική η στενή υπερηχογραφική παρακολούθηση της κύησης, μία παρακολούθηση που εστιάζει στη διαπίστωση παρουσίας ανατομικών ανωμαλιών, και κυρίως επί της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Επιπρόσθετα, εξίσου καταλυτικής

σημασίας κρίνεται και η λήψη ενός ενδεδειγμένου οικογενειακού ιστορικού σκοπεύοντας στην παρουσία ενδείξεων διερεύνησης γενετικού συνδρόμου κυρίως σε περιπτώσεις υπολειπόμενου τύπου κληρονομικότητας. Τέλος, ας αναφέρουμε ότι ενυπάρχουν γενετικά σύνδρομα ως καλά κλινικά χαρακτηριζόμενες οντότητες, των οποίων όμως η γενετική βάση δεν έχει πλήρως και σαφώς διευκρινιστεί, με αποτέλεσμα να μην είναι καταγεγραμμένο στις ιατρικές βάσεις δεδομένων, ετσι ώστε να μην είναι εφικτή η προγεννητική εργαστηριακή γενετική διάγνωση. [48, 49, 50]

Εν συνεχεία παρουσιάζεται ένα αναλυτικό διάγραμμα ροής, το οποίο απεικονίζει παραστατικά τις επιμέρους περιπτώσεις εξετάσεων.



Εικόνα 40 Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη συνήθη πρακτική για τη διερεύνηση περιπτώσεων εμβρύων με αυξημένη αυχενική διάφανεση.

Παρουσιάζεται ενδεικτικά ένας πίνακας που περιέχει κάποια από τα γενετικά σύνδρομα που έχουν αναφερθεί σε έμβρυα με αυξημένη ΑΔ.

Γενετικό σύνδρομο	Κληρονομικότητα	Επίπτωση στη γέννηση	Πρόγνωση και συχνές υπερηχογραφικά διαγνωσμένες ανωμαλίες
Καρπομελική δυσπλασία	AY	1 στα 200,000	Θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία με σοβαρή βράχυνση και κύρτωση των άκρων και υποπλαστικό θώρακα.
Σύνδρομο CHARGE	Σποραδικό	Σπάνιο	Ακρωτήριο για συνδυασμό ανωμαλιών που περιλαμβάνει κολόβαμα του οφθαλμού, συγγενείς καρδιοπάθειες, απουσία των ρινικών χοανών, γοναδική υποπλασία, ανωμαλίες των αυτιών, καθυστέρηση της ανάπτυξης και πνευματική καθυστέρηση.
Κλειδοκρανιακή δυσπλασία	AK	Σπάνια	Φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης. Υποπλαστικές κλείδες και ρινικό οστό.
Σύνδρομο Di George*	Σποραδικό	1 στα 40,000	Οφείλεται σε de novo 22q11 εξέλιψη (deletion) σε 90% των περιπτώσεων. Χαρακτηρίζεται από νεογνική υπασβεσταιμία, λόγω υποπλασίας των παραθυρεοειδών αδένων και επιπρόσθετα σε λοιμώξεις λόγω υποπλασίας ή απλασίας του θύμου αδένου. Συνδυάζεται με ποικιλία συγγενών καρδιοπαθειών, όπως τετραλογία Fallot, διακοπτόμενο αορτικό τόξο, κοινό αρτηριακό κορμό, δεξιό αορτικό τόξο και διακοπτόμενη δεξιά υποκλειδίο αρτηρία. Κοινό ανάστημα και μαθησιακές δυσκολίες είναι συχνά.
Δυσερυθροποιητική αναιμία*	AK,AY	Σπάνια	Συγγενής αναιμία, συνήθως ήπια. Σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει βαριά αναιμία στην ενδομήτριο ζωή που εκδηλώνεται ως εμβρυϊκός ύδρωπας.
Σύνδρομο εκτροδακτυλίας-εξωδερμικής δυσπλασίας-σχιστίας προσώπου	AK	Σπάνιο	Μεγάλη ποικιλία στο φαινότυπο. Σχιστία στο άκρο χέρι και πόδι, σχιστία προσώπου (λαγώχειλο ή/και λυκόστομα).
Ερυθροποιητική πορφύρα* (Νόσος του Gunther)	AY	Σπάνια	Συνήθως εμφανίζεται στην παιδική ηλικία με σοβαρή φωτο-ευαισθησία με προοδευτικά επιδεινούμενες φουσαλιδώδεις βλάβες που συνήθως επιμολύνονται και σχηματίζουν ουλές, οστεόλυση και χρόνια αιμολυτική αναιμία. Κάποια περιστατικά εμφανίζονται στην εμβρυϊκή ζωή με ύδρωπα.

Πίνακας 2: Γενετικά σύνδρομα σε έμβρυα με αυξημένη αυχενική διαφάνεια.

5.2.1.5. Πολύδυμη Κύηση.

Σημασία του προγεννητικού καθορισμού της χοριονικότητας

Το υπερηχογράφημα στις 12 εβδομάδες είναι ικανό να προσδιορίσει τη χοριονικότητα. (α) Η χοριονικότητα και όχι η ζυγωτία είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έκβαση αυτής της μορφής κύησης. (β) Σε μονοχοριονικές δίδυμες κυήσεις, η συχνότητα αυτόματης έκτρωσης, περιγεννητικού θανάτου, πρόωρου τοκετού, υπολειπόμενης εμβρυικής ανάπτυξης και εμβρυικών ανωμαλιών είναι πολύ υψηλότερη από ότι στις διχοριονικές κυήσεις. (γ) Ο θάνατος του ενός από τα δύο μονοχοριονικά δίδυμα σχετίζεται με υψηλή πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου ή σοβαρής νευρολογικής βλάβης στο επιζών δίδυμο.

Ανόμοια δίδυμα = Διζυγωτικά δίδυμα

Δίδυμα που προέρχονται από δύο γονιμοποιημένα ωάρια, τα οποία αναπτύσσονται ταυτόχρονα.

Μερικές φορές, το γυναικείο σώμα παράγει δύο ωάρια, τα οποία γονιμοποιούνται ταυτόχρονα από διαφορετικά σπερματοζωάρια. Εάν αναπτυχθούν και τα δύο γονιμοποιημένα ωάρια, η μέλλουσα μητέρα θα γεννήσει δύο ανόμοια δίδυμα, τα οποία προέρχονται από δύο διαφορετικούς ζυγώτες. Τα δίδυμα αυτά έχουν διαφορετικά γονίδια και μπορεί να έχουν διαφορετικό φύλο, και ομοιάζουν μεταξύ τους ως συνηθισμένα αδέρφια.[37]

Όμοια δίδυμα= Μονοζυγωτικά ή γνήσια δίδυμα

Δίδυμα που προέρχονται από ένα γονιμοποιημένο ωάριο, το οποίο διαχωρίζεται στα δύο. Περιστασιακά, ένα γονιμοποιημένο ωάριο διαχωρίζεται σε δύο κύτταρα τα οποία αναπτύσσονται χωριστά. Εάν επιζήσουν και τα δύο, εξελίσσονται σε δύο όμοια δίδυμα που καλούνται και μονοζυγωτικά ή γνήσια δίδυμα, τα οποία έχουν ακριβώς τα ίδια γονίδια και το ίδιο φύλο. Τα γνήσια δίδυμα μοιάζουν τόσο πολύ που δύσκολα τα ξεχωρίζει κάποιος.[37]



Εικόνα 41 Πολύδυμες Κυήσεις.

Εικόνα 42 Δίδυμος εγκυμοσύνη

Δίδυμες κυήσεις & προγεννητικός έλεγχος.

Ως κυήσεις υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι πολύδυμες κυήσεις καθώς παρατηρείται αυξημένος αριθμός μη φυσιολογικών εμβρύων σε σχέση με τις μονήρεις κυήσεις. Αναλυτικότερα, στις δίδυμες κυήσεις, η ευαισθησία ανίχνευσης του συνδρόμου Down με το PAPP-A test (αυχενική διαφάνεια και βιοχημικοί δείκτες) αγγίζει το 93% με ψευδώς θετικά 5% αποτελέσματα. Εάν τα έμβρυα είναι διχοριακά, τότε υπολογίζεται ξεχωριστά η αυχενική διαφάνεια και δίνεται ξεχωριστό ρίσκο για τις κύριες τρισωμίες (T21, T18, T13), ενώ εάν τα έμβρυα είναι μονοχοριακά, το ρίσκο απορρέει από τη μέση τιμή των πιθανοτήτων των δύο εμβρύων.

Στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, ο κίνδυνος αποβολής μετά από επεμβατικό έλεγχο είναι μεγαλύτερος από τις μονήρεις κυήσεις και πιο συγκεκριμένα, η πιθανότητα αποβολής μετά από CVS είναι 3,2% ενώ μετά από αμνιοκέντηση είναι 2,9%. Ταυτόχρονα, ας αναφερθεί ότι ο κίνδυνος να χαθεί το ένα από τα δύο έμβρυα είναι 9,3% μετά από αμνιοπαρακέντηση, ενώ οι γυναίκες που συνέλαβαν μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση είναι διστακτικές τόσο απέναντι στο CVS όσο και στην αμνιοπαρακέντηση.

Κάθε κύημα περιβάλλεται από 2 μεμβράνες, την εξωτερική μεμβράνη (χόριο) και τη έσω μεμβράνη (άμνιον). Από το χόριο προκύπτουν προσεκβολές που δημιουργούν μελλοντικά τον πλακούντα. Ο πλακούντας είναι ένα πολύπλοκο

όργανο, που βρίσκεται σε συνέχεια με τη μήτρα και παρέχει στο έμβρυο τα απαραίτητα για την ανάπτυξή του θρεπτικά υλικά και οξυγόνο. Το μωρό συνδέεται με τον πλακούντα μέσω του ομφάλιου λώρου. Τα δίδυμα επίσης διαχωρίζονται ανάλογα με τον αριθμό των πλακούντων και άρα και των διαφορετικών χορίων. Αυτό λέγεται **χοριονικότητα**. [14]

Αναλυτικότερα, έχουνε παρασκευασθεί μη επεμβατικά προγεννητικά τεστ, τα οποία ανιχνεύουν 13 συνολικά σύνδρομα στις πολύδυμες (δίδυμες και τρίδυμες) κύσεις με την ίδια αξιοπιστία και εγκυρότητα όπως και στις μονήρεις, τεστ, τα οποία μπορούν να διενεργηθούν σε εγκυμοσύνες που έχουν προέλθει από εξωσωματική γονιμοποίηση ακόμη και σε περιπτώσεις δωρεάς ωαρίου ή σπέρματος ή και μεταμόσχευσης μυελού των οστών, με αρκετά αξιοσημείωτες κλινικές επιδόσεις. [49, 51]

5.2.2 Επεμβατικές Τεχνικές.

Προγεννητικός έλεγχος επί ενδείξεων & Έλεγχος χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Οι επικρατέστερες τεχνικές επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου είναι:

- (α) η βιοψία τροφοβλάστης, όπου η λήψη των λαχνών γίνεται την 11^η-13^η εβδομάδα κύησης με πιθανότητα εμβρυϊκής απώλειας 1-1,5%,
- (β) η αμνιοπαρακέντηση, η οποία εκτελείται μετά την 17^η εβδομάδα της κύησης με κίνδυνο εμβρυϊκής απώλειας 0,5-1%, (γ) η εμβρυοσκόπηση και
- (δ) η λήψη εμβρυϊκού αίματος με τη μέθοδο της ομφαλιδοπαρακέντησης ή ομφαλιδοκέντησης, η οποία εκτελείται μετά την 22^η εβδομάδα της κύησης με σκοπό τη λήψη εμβρυϊκού αίματος και απώτερο στόχο τον έλεγχο του εμβρυϊκού καρυοτύπου ή τον προσδιορισμό Hb, αντισωμάτων, ενζύμων και πρωτεϊνών.

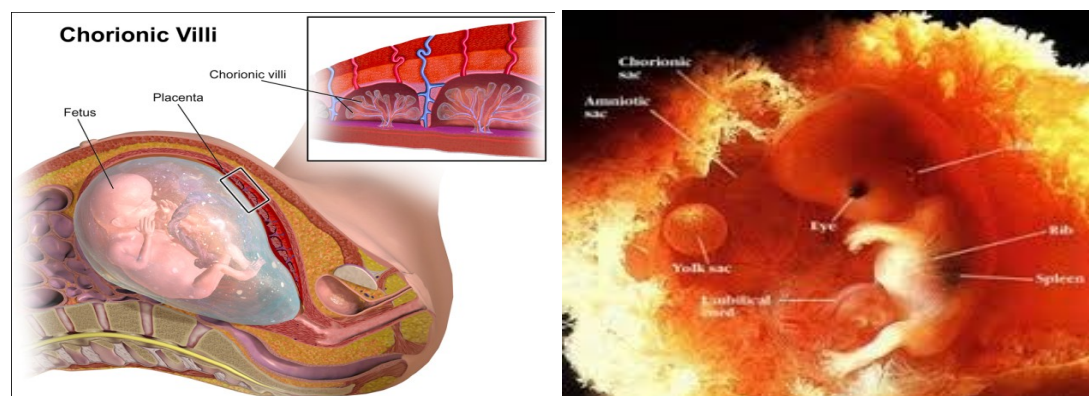
Πλακούντας = όργανο που συνδέει την αιματική κυκλοφορία της μητέρας με αυτή του εμβρύου. Ο πλακούντας συνιστά ένα πλατύ, σπογγώδες όργανο που αναπτύσσεται αμφίδρομα, τόσο από το αναπτυσσόμενο έμβρυο όσο και από τη μητέρα. Είναι προσκολλημένος στο βλεννογόνο της μήτρας και συνδέεται με το έμβρυο μέσω του ομφάλιου λώρου. Ο πλακούντας λειτουργεί υποστηρίζοντας τη ζωή του εμβρύου και φέρνει σε επαφή την αιματική κυκλοφορία της μητέρας με αυτή του εμβρύου. Το οξυγόνο και οι θρεπτικές ουσίες διαχέονται προς το αίμα του εμβρύου από το αίμα της μητέρας, ενώ οι άχρηστες ουσίες διαχέονται προς την αντίθετη κατεύθυνση. Επίσης, ο πλακούντας εκκρίνει ορμόνες, που βοηθούν το σώμα της μητέρας να προσαρμοστεί στις απαιτήσεις της κύησης και να προετοιμαστεί για την παραγωγή του γάλακτος. [37]

5.2.2.1 Εξέταση Χοριακής Λάχνης= Εξέταση τροφοβλαστικού ιστού. (Chorionic Villus Sampling, CVS).

Χόριο = Η πιο εξωτερική μεμβράνη που περιβάλλει το έμβρυο, μεμβράνη η οποία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη θρέψη του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Οι δακτυλοειδείς του προσεκβολές λέγονται χοριακές λάχνες, σχηματίζουν μέρος του πλακούντα και φέρνουν σε στενή σχέση το αίμα της μητέρας με αυτό του εμβρύου, ώστε να μπορούν να ανταλλάσσονται διάφορα συστατικά. [37]

Εισαγωγή - Βιοψία της τροφοβλάστης.

Η λήψη των χοριακών λαχνών συνίσταται στην αναρρόφηση τροφοβλαστικών κυττάρων από τον πλακούντα, μία επέμβαση, η οποία αναλύθηκε για πρώτη φορά στην Κίνα κατά τη δεκαετία του 1970 και εισήχθη στην κλινική πράξη στις αρχές του 1980.



Εικόνα 43 (α) (β) Λήψη τροφοβλάστης

Ως λήψη τροφοβλάστης ή λήψη χοριακών λαχνών ορίζεται η εναλλακτική, επεμβατική προγεννητική εξέταση που παρέχει πληροφορίες για την υγεία του εμβρύου. Η λήψη τροφοβλάστης λαμβάνει χώρα αρκετά νωρίς, λίγο πριν το τέλος του πρώτου τριμήνου και προσφέρει πληροφορίες έγκυρες για την υγεία του εμβρύου.

Η λήψη τροφοβλάστης αποτελεί μία επεμβατική μέθοδο που ανιχνεύει στη συνέχεια χρωμοσωμικές και γενετικές ανωμαλίες, κάνοντας έλεγχο του DNA, των χρωμοσωμάτων δηλαδή του εμβρύου όπως και κάποιων ενζύμων του. Στηρίζεται στο σκεπτικό ότι με την εξέταση των χοριακών λαχνών (chorionic villus sampling- CVS), δηλαδή των μικροσκοπικών δακτυλοειδών προσεκβολών προερχόμενα από την εμβρυική πλευρά του πλακούντα, εξάγονται συμπεράσματα για το έμβρυο, εφόσον γενετικά το έμβρυο είναι ίδιο με το χόριο. Αναλυτικότερα, τόσο το έμβρυο όσο και ο πλακούντας προέρχονται από το ίδιο αρχικό κύτταρο, το γονιμοποιημένο ωάριο, και συνεπώς περιέχουν το ίδιο γενετικό υλικό, γεγονός που επιτρέπει την ανάλυση των χρωμοσωμάτων αυτών μέσω της εξέτασης των χοριακών λαχνών του πλακούντα.

Λεπτομερέστερα, στο υλικό που λαμβάνεται μπορεί να γίνει καρυοτυπικός έλεγχος, ανάλυση του DNA, κυτταρογενετικός έλεγχος και ενζυματικές εξετάσεις. Αυτή η μέθοδος πλεονεκτεί της αμνιοπαρακέντησης διότι λαμβάνει

χώρα πολύ νωρίτερα από αυτή, δηλαδή στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, και επομένως, συνεπάγεται πιο έγκαιρη διάγνωση, και αυτό ισχύει διότι οι χοριακές λάχνες σχηματίζονται από την 2η εβδομάδα της κύησης, καθιστώντας το μία πιο πολύ ελκυστική μέθοδο.

Η βιοψία της τροφοβλάστης λαμβάνει χώρα όταν η στατιστική πιθανότητα τόσο για τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards) όσο και τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau), που ανακύπτει από το υπερηχογράφημα της αυχενικής διαφάνειας, είναι αυξημένη, μία διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει την διακολλπική ή την διακοιλιακή εισαγωγή- προσπέλαση ενός καθετήρα που λαμβάνει μικρό δείγμα χοριακής λάχνης από τον αναπτυσσόμενο πλακούντα, και η επιλογή της εκάστοτε μεθόδου καθορίζεται από την εμπειρία του χειριστή, την προτίμηση του ή τη θέση του πλακούντα. Ο κίνδυνος αποβολής μετά από αυτή την επεμβατική μέθοδο φαίνεται να μειώνεται με την βαθμιαία αύξηση της εμπειρίας, ενώ επανειλημμένες εισαγωγές της βελόνας σε συνδυασμό με την ηλικία κύησης μικρότερη των 10 εβδομάδων, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο της εμβρυικής απώλειας.

Ωστόσο, ενώ η CVS θα μπορούσε να γίνει μετά την 9^η εβδομάδα της κύησης, όπου το πάχος της τροφοβλάστης είναι συνήθως μεγαλύτερο από 10mm, χωρίς να διαπερνώνται οι εμβρυικοί υμένες, ωφέλιμο είναι η επέμβαση να εκτελείται μετά την 11^η εβδομάδα διότι σε μικρότερες ηλικίες κύησης, η μέθοδος έχει ενοχοποιηθεί για ανωμαλίες των άκρων, και όπως πράγματι, η επέμβαση σε ηλικία κύησης μικρότερη από 9 εβδομάδες σχετίστηκε με τριπλασιασμό του κινδύνου διαμαρτιών ανάπτυξης των άκρων.

Μετά από CVS, ο καρυότυπος μπορεί να ληφθεί μέσα σε 2-3- ημέρες, γεγονός που συνεπάγεται συντομότερη πληροφόρηση για την κατάσταση του εμβρύου και πιο γρήγορα λαμβανόμενες αποφάσεις για πιθανή διακοπή της κύησης. Αν αποφασιστεί διακοπή της κύησης, αυτή θα γίνει μέσα στις πρώτες 14 εβδομάδες της κύησης και συνεπώς θα είναι ευκολότερη και με μικρότερο κίνδυνο για τη μητέρα, σε σχέση και σύγκριση με τη διακοπή που θα γίνει μετά από μη ευνοϊκή απάντηση της αμνιοπαρακέντησης.

Παλαιότερα, υποστηρίχτηκε ότι κύριο μειονέκτημα της μεθόδου ήταν η ελαφρά μεγαλύτερη συχνότητα αποβολής σε σχέση με την αμνιοπαρακέντηση. Από μεταγενέστερα στοιχεία, με καλύτερες υπερηχογραφικές συσκευές και μεγαλύτερη εμπειρία, υποστηρίχτηκε ότι ο κίνδυνος μετά από CVS είναι παρόμοιος με εκείνον της αμνιοπαρακέντησης, και όχι πάνω από 1%. Επίσης, στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται η λήψη κυττάρων που προορίζονται να γίνουν πλακούντας.

Η διαδικασία στην εξέταση τροφοβλάστης είναι γρήγορη, διαρκεί μόλις λίγα λεπτά και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε ιατρείο εξειδικευμένου γυναικολόγου- υπερηχολόγου, είτε σε ιδιωτικό μαιευτήριο, είτε σε δημόσιο νοσοκομείο. Δεν χρειάζεται ιδιαίτερη προετοιμασία από την εγκυμονούσα, ενώ το μόνο που απαιτείται είναι να έχει την κοιλιά της καθαρή από καλλυντικές κρέμες την ίδια ημέρα και να μην έχει κάνει αποτρίχωση στην περιοχή της κοιλιάς κάποιες ημέρες πριν.

Δύο είναι οι υπάρχουσες τεχνικές, η διακοιλιακή και η διακολλπική. Ο ειδικός ιατρός με τη βοήθεια και την καθοδήγηση του υπερήχου αφαιρεί με μια χοντρή

βελόνα ένα μικρό κομμάτι από τις προεκβολές του πλακούντα, ενώ αρχικά ο ιατρός κάνει μια τοπική νάρκωση χαμηλά στην κοιλιά και με την βοήθεια του υπερήχου και τη χρήση μιας βελόνας, στη συνέχεια, αναρροφά ένα μικρό μέρος των χοριακών λαχνών. Αναλυτικότερα, ο ιατρός κάνοντας έναν υπέρηχο την ημέρα της εξέτασης βρίσκει τη θέση του πλακούντα, απολυμαίνει την περιοχή της κοιλιάς, βάζει κάποιο είδος αντισηπτικού, ανάλογα με την περίπτωση ενδέχεται να κάνει τοπική αναισθησία και τέλος εισχωρεί μία βελόνα πρώτα στη μήτρα και μετά στον πλακούντα. Το υγρό λαμβάνεται από τον πλακούντα και όχι από τον σάκο όπως στην αμνιοπαρακέντηση, διότι όπως έχουμε ήδη αναφέρει τόσο το έμβρυο όσο και ο πλακούντας περιέχουν το ίδιο γενετικό υλικό, εφόσον και τα δύο δημιουργήθηκαν από το γονιμοποιημένο ωάριο. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε περίπτωση που το έμβρυο είναι γένους θηλυκού, λαμβάνεται και δείγμα αίματος από την μητέρα με σκοπό να διαχωρίσουν το DNA τους, ενώ σε μερικές περιπτώσεις πριν από τη δειγματοληψία χορηγούνται στη γυναίκα ηρεμιστικά.

Σε περίπτωση που ο ιατρός δεν προβεί σε τοπική αναισθησία, η εγκυμονούσα πονάει λίγο κατά την εισχώρηση της βελόνας και λίγο περισσότερο κατά την λήψη της χοριακής λάχνης. Συνήθως μετά την εξέταση, η γυναίκα νιώθει έντονους πόνους χαμηλά όπως αυτοί της περιόδου, οι οποίοι μπορεί να κρατήσουν από λίγες ώρες μέχρι και μία-δύο ημέρες. Επίσης, μπορεί να παρατηρήσει λίγες σταγόνες αίματος τις πρώτες ημέρες. Μετά την εξέταση, η εγκυμονούσα επιστρέφει αμέσως στο σπίτι αλλά πρέπει και σε αυτή την εξέταση καθώς είναι παρεμβατική και επεμβατική να ξεκουραστεί για 1-2 ημέρες. Επίσης, σε αυτή την εξέταση, υπάρχει ένα μικρό ποσοστό κινδύνου (μεταξύ του 0,5% και 1%) για αποβολή, παρόλο που το δείγμα λαμβάνεται από τον πλακούντα και όχι από τον σάκο, και συνεπώς η βελόνα δεν «απειλεί» άμεσα το έμβρυο, όπως στην περίπτωση της αμνιοπαρακέντησης. Η εγκυμονούσα θα πρέπει να απευθυνθεί αμέσως στο θεράποντα ιατρό της, εάν παρουσιάσει απώλεια αίματος ή η θερμοκρασία του σώματός της είναι πάνω από 37,8 C μετά τον επεμβατικό έλεγχο, εάν έχει πολλά υγρά ή εάν το αίμα έχει μεγάλη ροή. Συνιστάται αυστηρή ξεκούραση τις πρώτες ημέρες μετά την εξέταση και πολλοί ιατροί χορηγούν αντιβίωση κατάλληλη για εγκυμονούσες προς αποφυγή κάποιας λοίμωξης, η οποία μπορεί να οδηγήσει δυνητικά σε αποβολή.

Στην πορεία, στο καλλιέργημα των λαχνών εκτελείται ανάλυση χρωμοσωμάτων, δηλαδή συμβατικός ή μοριακός καρυότυπος, και εάν χρειασθούν περισσότερα κύτταρα, μπορούν να γίνουν κυτταροκαλλιέργειες. Η CVS ανιχνεύει περισσότερα από 150 σύνδρομα και νόσους και η ακρίβεια της φτάνει το 99%. Εάν η εξέταση αποκαλύψει την ύπαρξη γενετικών διαταραχών, ενδέχεται να αποφασισθεί από τους γονείς διακοπή της κύησης, μέσω της διαδικασίας της έκτρωσης. [8, 39, 40, 52]

Πότε κρίνεται απαραίτητη η CVS.

Η εξέταση αυτή κρίνεται απαραίτητη όταν (α) η στατιστική πιθανότητα για τρισωμία 21 (σύνδρομο Down), τρισωμία 18 (σύνδρομο Edwards) και τρισωμία 13 (σύνδρομο Patau), που προκύπτει από το υπερηχογράφημα της

αυχενικής διαφάνειας είναι αυξημένη (πάνω από 1/300, π.χ. 1/150), (β) όταν παρουσιάζεται αυξημένη πιθανότητα για χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον έλεγχο της αυχενικής διαφάνειας, ευρύτερα, (γ) όταν εντοπίζεται χρωμοσωμική ανωμαλία σε προηγούμενη κύηση (δ) όταν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα που απαιτούν περαιτέρω έλεγχο ή και (ε) λόγω του ιατρικού βεβαρυμένου οικογενειακού ιστορικού του ζευγαριού (π.χ. γονείς που είναι φορείς Β Μεσογειακής Αναιμίας, κ.ά.) για την ύπαρξη κάποιας γενετικής ασθένειας.

Συνήθως η εξέταση αποβλέπει στην εξακρίβωση του ενδεχομένου μία έγκυος γυναίκα με οικογενειακό ιστορικό κινδύνου γενετικού νοσήματος, όπως συνδρόμου Down, ή θαλασσαιμίας, να κυοφορεί βρέφος που πάσχει από το νόσημα. Επειδή (στ) η εξέταση παρέχει και τη δυνατότητα διαπίστωσης του φύλου του εμβρύου, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε περιπτώσεις γυναικών που είναι γνωστό ότι αποτελούν φορείς φυλοσύνδετων νοσημάτων, π.χ. αιμοφιλίας που προσβάλλει το 50% των αρρένων απογόνων αλλά πολύ λίγους απογόνους γυναικείου φύλου, με σκοπό την πρόβλεψη των πιθανοτήτων να έχει και το παιδί τη νόσο.

CVS & πιθανοί κίνδυνοι. CVS & Χρόνος.

Αν πρόκειται να λάβει χώρα αποβολή λόγω της εξέτασης, η αποβολή συμβαίνει συνήθως μέσα στις 5 πρώτες ημέρες από τη στιγμή αυτής. Κάποιες μελέτες έχουν αναδείξει ότι εάν η CVS γίνει πριν από τις 10 εβδομάδες της κύησης, υπάρχει μία μικρή πιθανότητα να προκύψουν ανωμαλίες στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών του εμβρύου. Σε αναφορές από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 τονίζονταν η αυξημένη επίπτωση υποπλασίας της κάτω γνάθου και των άκρων σε έμβρυα που είχαν υποβληθεί σε CVS νωρίτερα από τις 10 εβδομάδες κύησης, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στη δυνατότητα της εγκύου γυναίκας για ασφαλή έκτρωση κατά τον τρίτο μήνα της εγκυμοσύνης- εάν επιλέξει αυτή τη λύση- χωρίς μεγαλύτερους κινδύνους για τη ζωή της, τους οποίους θα δημιουργούσε και θα προκαλούσε η εκτέλεση και η εφαρμογή της έκτρωσης αργότερα, και όπως θα συνέβαινε αντίστοιχα στην περίπτωση της αμνιοπαρακέντησης. [39, 52]

Η λήψη τροφοβλάστης συνιστά μία πολύτιμη μέθοδο στην προγεννητική διαγνωστική, παρόλ'αυτά, το 1991 με 1992 ενοχοποιήθηκε μετά τη δημοσίευση άρθρων σύνταξης, περιγραφικών περιπτώσεων και αρκετών επιδημιολογικών μελετών που αναδείκνυαν ότι ορισμένα νεογνά μετά τη γέννηση παρουσίασαν δυσλειτουργία κρανιακών συζυγιών και ακρωτηριαστικού τύπου ανωμαλίες των άκρων. Ακολούθησαν αρκετές αναφορές για ποικίλες ανωμαλίες των άκρων που εντοπίστηκαν σε παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν υποβληθεί σε CVS, όπως δυσπλασίες του τύπου αμνιακών ταινιών, κυρίως στα τρία μεσαία δάκτυλα των χεριών, υπολείμματα υπεράριθμων δακτύλων, συνοστεώσεις δακτύλων, συνδακτυλία, δακτυλιοειδείς περισφίξεις δακτύλων, απώλεια των τελικών φαλάγγων, πληκτροειδή δάκτυλα με συγκάψεις μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων και

ραιβοιπποποδία. Το ιδιαίτερο γνώρισμα από όλες τις επιπτώσεις του CVS είναι η απουσία της τελικής περιοχής του 3ου δακτύλου, με πληκτροδακτυλία και δύσκαμπτες αρθρώσεις, ενώ επιπρόσθετες ανωμαλίες που αποδόθηκαν στο CVS είναι η γαστρόσχιση, η ατρησία του εντέρου και τα σηραγγώδη αιμαγγειώματα.



Εικόνα 45 Συνδακτυλία



Εικόνα 44 Σύνθετη πλήρης συνδακτυλία.

Ένας επιπλέον σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται στο CVS καθώς και η προηγούμενη εμπειρία του ιατρού, διότι ο τύπος αυτών των ανωμαλιών παραπέμπει σε αγγειακή διακοπή ή δυσλειτουργία (vascular disruption) ως τον υποκείμενο μηχανισμό. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αποδόμηση μίας αρχικά ομαλά αναπτυσσόμενης ανατομικής περιοχής λόγω διακοπής στη φυσιολογική ροή του αίματος ενώ οι βλάβες περιορίζονται στην περιοχή που επηρεάζεται από τη διαταραχή της αιματικής ροής.



Εικόνα 46 (α) (β) Πληκτροδακτυλία

Η αφαίρεση λαχνών μπορεί να προκαλέσει με μηχανικό τρόπο απώλεια αίματος και στη συνέχεια την εξής αλληλουχία γεγονότων: υπο άρδευση, υπόταση, υποξία, βλάβη ενδοθηλίου, αιμορραγία και τελικά απώλεια ιστού.

Άλλη άποψη για τις σκελετικές ανωμαλίες από CVS είναι ότι πιθανόν αποδίδονται σε μη ομαλή μεταφορά χημικών ουσιών και όχι σε υποξαιμία και υποογκαιμία διότι συμβαίνουν συνήθως στο άνω και όχι στο κάτω τμήμα του κορμού.

Όσον αφορά τις συγγενείς συσπάσεις και την αρθρογρύπωση, κυρίως των μεγάλων εγγύς αρθρώσεων συμμετρικά, άλλοι συγγραφείς υποθέτουν ότι την αιτία μπορεί να αποτελεί η ρήξη του αμνιακού σάκου κατά τη διαδικασία του

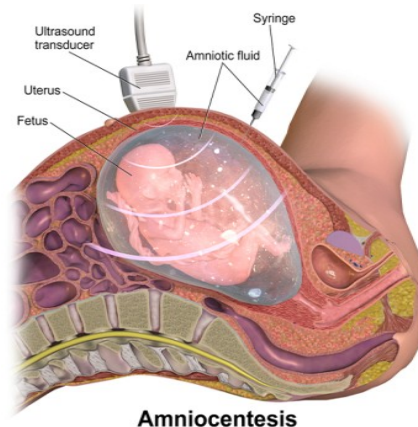
CVS. Εξάλλου παρατεταμένη ροή του αμνιακού υγρού από την πρόωρη ρήξη των μεμβρανών αναγνωρίζεται ότι συσχετίζεται με τις συγγενείς συσπάσεις. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι χειρισμοί που γίνονται γι' αυτό το σκοπό στην εγκυμονούσα μήτρα διαταράσσουν μέσω αγγειοσύσπασης την αιματική ροή και έχουν ως απόρροια την προσωρινή ιστική υποξία και βραδυκαρδία του εμβρύου, ενώ δεν αποκλείεται και η δημιουργία θρόμβου με διακοπή της κυκλοφορίας.



Εικόνα 47(α) (β) Αρθρογρύπωση

Σε ανθρώπινα έμβρυα, δευτεροπαθώς προς το ισχαιμικό επεισόδιο, βλάπτονται οι νευρώνες, κατά τη διάρκεια μίας κρίσιμης ανάπτυξης των προσθίων κεράτων του νωτιαίου μυελού (8η έως 14η εβδομάδα), με αποτέλεσμα τη δημιουργία συγγενών συσπάσεων, και προκαλώντας περαιτέρω μία σχετική διαταραχή στην αιματική ροή των προσθίων νωτιαίων αρτηριών και βλάβη στα αναπτυσσόμενα κύτταρα των προσθίων κεράτων (θάνατος ή αποτυχία φυσιολογικής ωρίμανσης). Η απουσία της φυσιολογικής λειτουργίας των προσθίων κεράτων αναμένεται να οδηγήσει σε παρατεταμένη εμβρυική ακινησία και εν συνεχεία σε πολλαπλές συγκάψεις των αρθρώσεων.

Είναι πιθανό ότι σε κέντρα με πείρα στις καθοδηγούμενες υπερηχογραφικά επεμβατικές τεχνικές, οι κίνδυνοι της αμνιοπαρακέντησης και της βιοψίας χοριακών λαχνών, ανεξαρτήτως της οδού, να είναι οι ίδιοι. Όπως προαναφέραμε, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη βιοψία χοριακών λαχνών πριν τις 10 εβδομάδες κύησης και ακρωτηριασμού των άκρων, μικρογλωσσίας και μικρογναθίας. [7, 53]



Amniocentesis

Εικόνα 48 Αμνιοκέντηση Ι

5.2.2.2 Αμνιοπαρακέντηση

Ως **Άμνιο** ορίζεται μία μεμβράνη γεμάτη με υγρό που περιβάλλει το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το άμνιο είναι σαν ένα διαφανές μπαλόνι, το οποίο περιβάλλει το έμβρυο, όμως χωρίζεται από αυτό με ένα χώρο που περιέχει το αμνιακό υγρό. Το έμβρυο πλέει μέσα στο υγρό, που δρα σαν απορροφητήρας κραδασμών και προστατεύει το έμβρυο από ξαφνικά χτυπήματα. [37]

Η αμνιοπαρακέντηση ή αμνιοκέντηση (ΑΚ) συνιστά μία επεμβατική προγεννητική εξέταση, κατά τη διάρκεια της οποίας ο ιατρός με τη βοήθεια και την καθοδήγηση του υπερήχου λαμβάνει μια μικρή ποσότητα αμνιακού υγρού μέσα από τη μήτρα, μία διαδικασία διακοιλιακής αναρρόφησης του αμνιακού υγρού από την κοιλότητα της μήτρας, που διεξάγεται κλινικώς από το 1970.

Αναλυτικότερα, η αμνιοπαρακέντηση είναι η υπό υπερηχογραφικό έλεγχο διακοιλιακή παρακέντηση της αμνιακής κοιλότητας με λεπτή βελόνα και η αναρρόφηση του αμνιακού υγρού. Η είσοδος της βελόνας δια του σημείου έκφυσης της ομφαλίδας από τον πλακούντα θα πρέπει να αποφεύγεται και, εάν είναι τεχνικά δυνατό, είναι προτιμότερη η αποφυγή του πλακούντα, ιδιαίτερα σε Rhesus αρνητικές γυναίκες.

Η εξέταση αυτή συστήνεται διότι παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την υγεία του εμβρύου, πριν αυτό γεννηθεί, όπου λαμβάνεται μικρό δείγμα εμβρυικών κυττάρων, με την εισαγωγή αυτής της λεπτής βελόνας μέσα στο αμνιακό υγρό, το οποίο περιβάλλει το αγέννητο έμβρυο, και συνιστά μία ασφαλή σχετικά τεχνική αν και εμπεριέχονται κίνδυνοι τραυματισμού του εμβρύου κυρίως από τη χρήση της βελόνας. Το αμνιακό υγρό περιέχει ζωντανά εμβρυικά δερματικά κύτταρα και άλλες ουσίες, και συνεπώς αποκαλύπτεται γενετικό υλικό που ενημερώνει σχετικά με την υγεία του εμβρύου και την τυχόν ύπαρξη δυνητικών χρωμοσωμικά ανωμαλιών. Όμως, με την παρουσία αιματηρού αμνιακού υγρού αυξάνεται η συχνότητα της επιμόλυνσης από μητρικά κύτταρα και όταν ο εξεταστής είναι λιγότερο έμπειρος, πρέπει να απορρίπτονται, με σκοπό να μειωθεί η επιμόλυνση από μητρικά κύτταρα, τα πρώτα 2ml του υγρού.

Εκτός από τη διάγνωση συγκεκριμένων γενετικών και χρωμοσωμικών ανωμαλιών, και όχι όλων, η διαδικασία της ΑΚ, μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί προκειμένου να γίνει έλεγχος του εμβρύου για φλεγμονή, να μειωθεί η ποσότητα του αμνιακού υγρού, να αποκλεισθεί η πιθανότητα

φλεγμονής της μήτρας ή να εκτιμηθεί η σοβαρότητα ασυμβατότητας Rhesus ανάμεσα στη μητέρα και στο έμβρυο. Και στη δεδομένη περίπτωση το αρνητικό είναι πως και πάλι ενέχει ο κίνδυνος αποβολής οπότε η αμνιοπαρακέντηση πρέπει να λαμβάνει χώρα σε περίπτωση ιατρικών τεκμηριωμένων ενδείξεων.

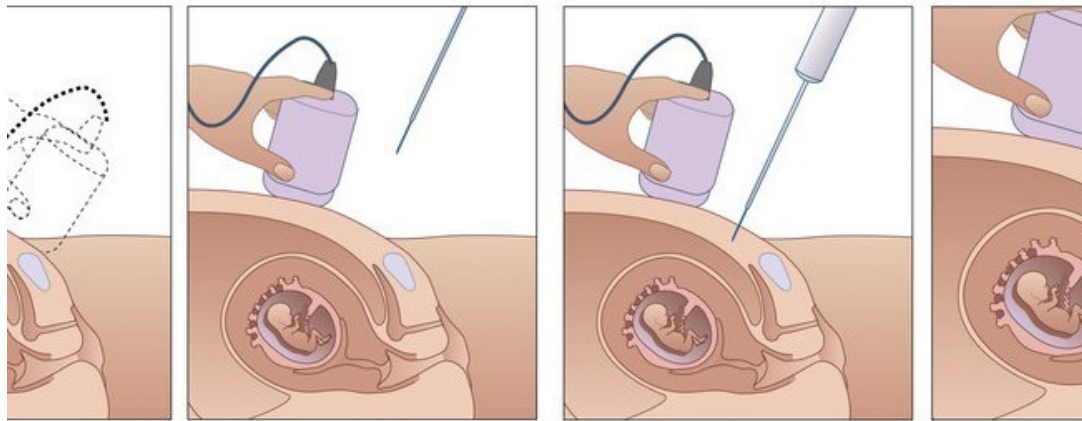
Όπως ήδη έχει αναφερθεί, η αμνιοπαρακέντηση μπορεί να γίνει οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά από την 15^η εβδομάδα, και υπάρχουν περιπτώσεις όπου ενδείκνυται περισσότερο ως επεμβατική μέθοδος από τη βιοψία τροφοβλάστης, παρόλο που ο κίνδυνος αποβολής ανέρχεται στο 1%. Τέλος, η αμνιοπαρακέντηση είναι η μόνη εξέταση που ενδείκνυται, σε περιπτώσεις που το αποτέλεσμα της εμβρυικής πρωτεΐνης είναι παθολογικό, όπως σε περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για προβλήματα σύγκλισης του νευρικού σωλήνα ή για το σύνδρομο Down.

Σκοπός της ΑΚ, είναι η λήψη εμβρυικών κυττάρων που αποφολιδώνονται από τα διάφορα συστήματα του εμβρύου (ουροποιητικό, γαστρεντερικό, αναπνευστικό), το δέρμα του και το άμνιο (εμβρυικής προέλευσης). Το αμνιακό υγρό συνεπώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βιοχημικό ή ενζυματικό έλεγχο του εμβρύου, όπου στη συνέχεια τα εμβρυικά κύτταρα του αμνιακού υγρού καλλιεργούνται σε κατάλληλο υλικό και ακολουθεί ο χρωμοσωμικός έλεγχος των εμβρυικών κυττάρων και ο έλεγχος του εμβρυικού DNA.

Οι απαντήσεις του χρωμοσωμικού ελέγχου αναμένονται σε χρονικό διάστημα που συνήθως υπερβαίνει τις 7 ημέρες, λόγω της βραδείας ανάπτυξης των κυττάρων στο καλλιεργητικό υλικό, ενώ η μελέτη των κυττάρων του αμνιακού υγρού για έλεγχο των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και ο έλεγχος συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού καταλήγουν σήμερα σε αξιόπιστη διάγνωση σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων. Γενικά, η αποτυχία στην καλλιέργεια των κυττάρων είναι κάτω από 1%, ενώ με εκτέλεση PCR, στο υλικό που λαμβάνεται, οι απαντήσεις είναι πολύ γρηγορότερα διαθέσιμες, στις επόμενες ώρες. Ένα από τα μεγαλύτερα μειονεκτήματα της ΑΚ του δεύτερου τριμήνου είναι ότι το αποτέλεσμα της οριστικής διάγνωσης είναι συνήθως διαθέσιμο μετά την 17-18^η εβδομάδα της κύησης, ενώ η ΑΚ, που λαμβάνει χώρα πριν από τις 15 εβδομάδες της κύησης είναι, θεωρητικά, μία εναλλακτική λύση που δίνει γρηγορότερα απαντήσεις αλλά είναι λιγότερο ασφαλής. Γενικότερα, η ΑΚ που γίνεται σε μικρή ηλικία κύησης (<15 εβδομάδες) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας της κύησης και/ή αποτυχία της καλλιέργειας, και επομένως δεν συστήνεται. Αν είναι απαραίτητη η διάγνωση όσο γίνεται νωρίτερα, τότε προτιμάται η διακοιλιακή (ή διατραχηλική) λήψη της τροφοβλάστης αντί της ΑΚ πριν τη 14^η εβδομάδα της κύησης, διότι οι ΑΚ που γίνονται σε πιο προχωρημένες ηλικίες κύησης μπορεί να δημιουργήσουν πρόβλημα εάν προγραμματιστεί τερματισμός της κύησης με βάση τα παθολογικά αποτελέσματα. Ωστόσο, ΑΚ για γενετικό έλεγχο σε πιο προχωρημένες ηλικίες κύησης μπορεί να γίνουν σε ορισμένες περιπτώσεις και όχι συστηματικά, όπως στην περίπτωση ανίχνευσης εμβρυικών ανωμαλιών σε προχωρημένη κύηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι πληροφορίες της ΑΚ μπορεί να είναι χρήσιμες στη συμβουλευτική και την προετοιμασία των γονέων όπως και στον σχεδιασμό του καλύτερου χρόνου και του τρόπου του τοκετού. Η μέθοδος μπορεί να αποκαλύψει ποικίλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως είναι το

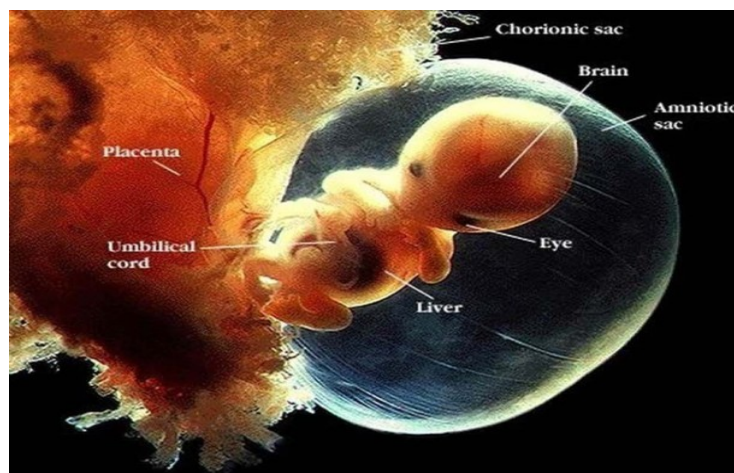
σύνδρομο Down, το σύνδρομο Turner και διάφορα μωσαικά. Μπορεί επίσης να καθορίσει το φύλο του εμβρύου και έτσι μπορεί να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση διαφόρων, φυλετικά συνδεδεμένων νοσημάτων, όπως είναι η αιμορροφιλία και η μυϊκή δυστροφία Duchenne. Στην τελευταία περίπτωση, αν η μητέρα είναι φορέας και ο καρυότυπος δείξει άρρεν φύλο, τότε το παιδί θα έχει 50% πιθανότητα να έχει μυϊκή δυστροφία. Συγκριτικά, με μικρότερη ακρίβεια (95%), έχει κυκλοφορήσει ειδική δοκιμασία ανίχνευσης του φύλου του εμβρύου (από το DNA του) που μπορεί να γίνει με λήψη λίγων σταγόνων αίματος της μητέρας μία λήψη που μπορεί να γίνει από την ίδια στο σπίτι και με αποστολή του δείγματος στο ειδικό εργαστήριο.

Η εξέταση αυτή λαμβάνει χώρα σε γυναικολογική κλινική και ο ιατρός με την καθοδήγηση του υπερήχου εισάγει μία βελόνα μέσα στη μήτρα και αναρροφά ελάχιστο αμνιακό υγρό (περίπου 1 κουταλιά της σούπας). Μετά την εξέταση, η εγκυμονούσα επιστρέφει αμέσως στο σπίτι και απαιτείται ξεκούραση για 1-2 μέρες, διότι η αμνιοπαρακέντηση είναι μια παρεμβατική – επεμβατική εξέταση.



Εικόνα 49 Αμνιοκέντηση II

Υπάρχει τέλος ένα ελάχιστο ποσοστό κινδύνου αποβολής (μικρότερο του 0,5%) που θεωρείται ασήμαντο όμως μπροστά στις πολύτιμες πληροφορίες που παρέχονται σχετικά με την υγεία του εμβρύου.



Εικόνα 50 Αμνιακός σάκος

Σε ύπαρξη δίδυμης κύησης με δύο σάκους γίνεται χωριστή λήψη του αμνιακού υγρού με μία ή δύο εισόδους της βελόνας. Σε πολύδυμες κυήσεις, με μία είσοδο της βελόνας στην αμνιακή κοιλότητα, με φθορίζουσα ποσοτική PCR, μπορεί να γίνει προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδίας και ζυγωτικότητας μέσα στο πρώτο εικοσιτετράωρο, ενώ σε κάθε περίπτωση, ακολουθεί υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας του/των εμβρύου/ων που πιστοποιεί την καλή κατάσταση του/τους μετά την επέμβαση.

Συνηθισμένη πρακτική, αν και ποικίλει, είναι η ανάπαυση της εγκύου την ημέρα της επέμβασης και την επόμενη και η χορήγηση χημειοπροφυλακτικών και σπασμολυτικών φαρμάκων για λίγες ημέρες. Στις Rh(-) εγκυμονούσες και εφόσον ο σύντροφος είναι Rh(+) χορηγείται αντι-D-σφαιρίνη για την πρόληψη της ευαισθητοποίησης. Η πιθανότητα ευαισθητοποίησης χωρίς τη χορήγηση της σφαιρίνης είναι μεγαλύτερη στις περιπτώσεις που έγινε τραυματισμός του πλακούντα, όπως σε διαπλακουντιακή δίοδο της βελόνας. Προβλήματα με τη μελέτη του αμνιακού υγρού από το εργαστήριο γενετικής, μπορεί να προκύψουν στις περιπτώσεις ανάμιξης του με ούρα (παρακέντηση ουροδόχου κύστης) ή αίμα και σε ύπαρξη μωσαικισμού. Η αποφυγή του πλακούντα κατά την ΑΚ θα εμποδίσει την ανάμιξη του αμνιακού υγρού με εμβρυικό αίμα, που θα αυξήσει ψευδώς την AFP (Alpha- fetoprotein), η μελέτη της οποίας γίνεται σε μαιευτικό ιστορικό βλαβών του νευρικού συστήματος. [8, 39, 40, 52]

Ενδείξεις:

Εισαγωγικά, οι συχνότερες ενδείξεις της μεθόδου είναι η προγεννητική διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, μονογονιδιακών ανωμαλιών και εμβρυικών λοιμώξεων (και ενδοαμνιακής φλεγμονής), όπως και της ομάδας αίματος και της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου. Η επέμβαση γίνεται μεταξύ της 15^{ης} και 17^{ης} εβδομάδας της κύησης, διότι σε αυτή την ηλικία της κύησης, το αμνιακό υγρό παρέχει το κατάλληλο υλικό (εμβρυικές ινοβλάστες-fetal fibroblasts) για κυτταρογενετικές, βιοχημικές και ενζυματικές εξετάσεις του εμβρύου. Η ΑΚ στην πράξη γίνεται και σε μεγαλύτερες ηλικίες της κύησης (έως τις 20 εβδομάδες, ή ακόμα μεταγενέστερα), αλλά ας σημειωθεί επίσης, ότι η ΑΚ είναι εφικτή από τις 11 εβδομάδες της κύησης, αλλά η επέμβαση συστήνεται στις 15-17 εβδομάδες, διότι αν και είναι τεχνικά δυνατόν η αμνιοπαρακέντηση να γίνει σε μικρότερες ηλικίες κύησης, αυτό γενικά αποφεύγεται διότι σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα αποτυχίας της κυτταρικής καλλιέργειας και μεγαλύτερη συχνότητα αποβολών και νεογνικής αναπνευστικής δυσχέρειας.

Το ρίσκο ύπαρξης και εκδήλωσης κάποιας χρωμοσωμικής ανωμαλίας υπολογίζεται από την αυχενική διαφάνεια και την εξέταση PAPP - A στην οποία υποβάλλεται η γυναίκα μεταξύ 11^{ης} -13^{ης} εβδομάδα της κύησης. Συνεπώς αντιλαμβανόμαστε ότι όλες οι προαναφερθείσες εξετάσεις του προγεννητικού ελέγχου είναι άκρως απαραίτητες και συνδέονται-αλληλοσυσχετίζονται μεταξύ τους. Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις που μπορεί να γίνεται αμνιοπαρακέντηση χωρίς να τηρούνται οι προηγούμενες

προϋποθέσεις καθώς σε κάποιες περιπτώσεις τα κριτήρια είναι δύσκολο να αξιολογηθούν στην πραγματική τους βάση

Εν συνεχεία, το αμνιακό υγρό υποβάλλεται σε βιοχημική ανάλυση και σε καλλιέργεια για την ανάκτηση των χρωμοσωμάτων, με σκοπό την ανίχνευση εμβρυϊκών ανωμαλιών, π.χ. συνδρόμου του Down, ή δισχιδούς ράχης. Μέχρι τέσσερις εβδομάδες διαρκούν οι καλλιέργειες των χρωμοσωμάτων, και συνεπώς τα αποτελέσματα δεν θα είναι διαθέσιμα πριν από την 20^η εβδομάδα της κύησης. Με την ανάλυση των χρωμοσωμάτων είναι δυνατός και ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου, αλλά η σχετική πληροφορία θα παρασχεθεί μόνον αν το επιθυμεί η γυναίκα. [39, 52]

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση στα ποσοστά επεμβατικών εξετάσεων καθώς οι γυναίκες μένουν έγκυοι σε μεγαλύτερη ηλικία και η επιστήμη έχει αποκτήσει μεγαλύτερη και εκτενέστερη γνώση. Οι εξετάσεις αυτές τόσο της αμνιοπαρακέντησης όσο και της λήψης τροφοβλάστης είναι απαραίτητες να γίνουν σε εγκυμονούσα γυναίκα που νόσησε ή ήρθε σε επαφή με μεταδοτικές παιδικές ασθένειες (π.χ. ερυθρά) κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης της. Η αμνιοπαρακέντηση σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονίας.

Η αμνιοπαρακέντηση είναι δυνατή στις 10-14 εβδομάδες της κύησης. Παρόλα αυτά, τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι μετά την πρώιμη αμνιοπαρακέντηση στο πρώτο τρίμηνο, το ποσοστό εμβρυϊκής απώλειας είναι περίπου 2% υψηλότερο και η επίπτωση ραιβοιπποποδίας κατά 1.6% υψηλότερη σε σχέση με τη βιοψία χοριακών λαχνών στο πρώτο τρίμηνο και την αμνιοπαρακέντηση στο δεύτερο τρίμηνο.

Τόσο η λήψη τροφοβλάστης όσο και η αμνιοπαρακέντηση παρέχουν το ίδιο αποτέλεσμα, ενώ η μεγάλη διαφορά τους είναι η χρονική στιγμή που γίνεται κάθε εξέταση.

Ενδείξεις για αμνιοπαρακέντηση ή λήψη χοριακών λαχνών.

Συνολικά, αν αναφέρουμε τις τέσσερις επικρατέστερες ισχύουσες ενδείξεις για προγεννητική διάγνωση με ΑΚ ή CVS: αυξημένος κίνδυνος για ανευπλοειδία του εμβρύου, για γνωστή κληρονομούμενη γονιδιακή ή μεταβολική νόσο του εμβρύου, μεταδιδόμενη λοιμώδη νόσο της μητέρας και υπό προϋποθέσεις, επιθυμία της μητέρας.

ΑΚ- CVS & Πολύδυμη κύηση

Τα ποσοστά εμβρυϊκής απώλειας μετά από CVS και ΑΚ φαίνεται ότι είναι παρόμοια σε δίδυμες κυήσεις. Ο επεμβατικός έλεγχος σε πολύδυμες κυήσεις είναι προτιμότερο να γίνεται από ειδικό που είναι ικανός να πραγματοποιήσει εκλεκτικό τερματισμό της κύησης.

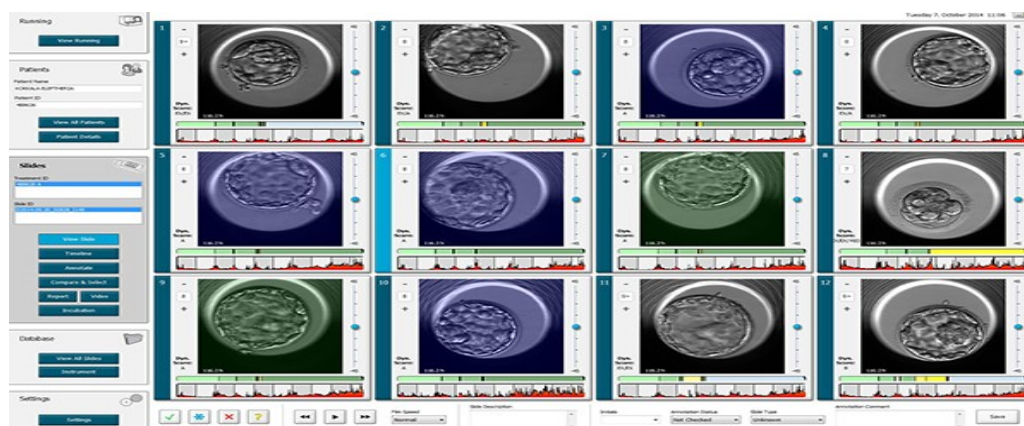
Χοριονικότητα και χαρτογράφηση.

Πριν από τη διενέργεια κάποιας επεμβατικής μεθόδου σε πολύδυμη κύηση, είναι ζωτικής σημασίας να χαρτογραφηθούν με ακρίβεια η χοριοτικότητα και η πλακουντοποίηση και τα δίδυμα να επονομαστούν με διαγράμματα, και να σημειωθεί εάν το φύλο τους είναι διαφορετικό [39, 52]

5.2.2.3.Εμβρυοσκόπηση ή Αμνιοσκόπηση

Εμβρυοσκόπηση ή Αμνιοσκόπηση ορίζεται ως η μέθοδος- τεχνική της άμεσης παρατήρησης του εμβρύου μέσα στη μήτρα, και πιο συγκεκριμένα, ορίζεται ως η άμεση παρατήρηση του εμβρύου και του αμνιακού υγρού με αρωγό το εμβρυοσκόπιο δηλαδή ένα ειδικό ενδοσκόπιο, το οποίο είναι ένας εύκαμπτος οπτικός σωλήνας, ο οποίος εισάγεται από το κοιλιακό τοίχωμα στη μήτρα της εγκυμονούσας γυναίκας.

Το εμβρυοσκόπιο μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη λήψη δειγμάτων εμβρυϊκού αίματος ή ιστοτεμαχίων για βιοψία ή και για την εκτέλεση επεμβάσεων θεραπείας μερικών εμβρυϊκών διαταραχών.



Εικόνα 51 Αποτελέσματα- Δείγματα Εμβρυοσκόπησης.

Το ειδικό σύστημα του εμβρυοσκοπίου αποτελείται από έναν ειδικό κλίβανο με συνθήκες μεγάλης ακριβείας ώστε να αναπτύσσονται τα έμβρυα στο καλύτερο δυνατό περιβάλλον. Επιπλέον, είναι συνδεδεμένο με ένα ευαίσθητο σύστημα κάμερας, το οποίο καταγράφει τη συνεχή πορεία του εμβρύου, ενώ η ποσότητα του φωτός που περνάει από τα έμβρυα κατά την φωτογράφιση τους είναι η ελάχιστη δυνατή ώστε να μην επηρεάζει την ανάπτυξη τους. Συνεπώς, κάθε έμβρυο εκτίθεται για ένα μίλι δευτερόλεπτο ανά 20 λεπτά καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης του.

Η χρήση του εμβρυοσκοπίου βελτιώνει την εκτίμηση και την επιλογή των εμβρύων διότι καταγράφει την πορεία της ανάπτυξής τους από την στιγμή της γονιμοποίησης ως την εμβρυομεταφορά. Αυτή η ικανότητα μάς βοηθάει να παρατηρούμε πληροφορίες ως προς την εξέλιξη του εμβρύου τις οποίες χάνουμε ακολουθώντας τα πρωτόκολλα ρουτίνας. Λαμβάνοντας υπ' όψιν ειδικούς χρόνους στους οποίους περιμένουμε να συμβούν σημαντικά γεγονότα ως προς την ανάπτυξη των εμβρύων, μπορούμε να κρίνουμε αν αυτό το έμβρυο είναι ικανό να μας οδηγήσει σε πιθανή εγκυμοσύνη. Αναλυτικότερα, η εμβρυοσκόπηση συνιστά μία διαγνωστική και επεμβατική ενδομήτρια εξέταση, που σκοπό έχει την τμηματική συνήθως εξέταση του

εμβρύου και του πλακούντα από πολύ κοντά με μικρό οπτικό πεδίο. Το τελευταίο απαιτεί εξειδικευμένη αντίληψη του τι βλέπει κανείς κατά την εξέταση. Έτσι, μπορεί να πιστοποιηθούν υπερηχογραφικά ελεγμένες ανωμαλίες, όπως λαγώχειλο και λυκόστομα, δυσπλαστικά ή πολύ κοντά δάκτυλα. Σήμερα, η εξέταση αυτή γίνεται σπάνια με αυτή τη διαγνωστική προσέγγιση.

Γενικά, η υπερηχογραφική απεικόνιση υψηλής ευκρίνειας έχει θέσει στο περιθώριο την εμβρυοσκοπική διάγνωση των εμβρυικών ανωμαλιών. Όπως και σε άλλες διαγνωστικές μεθόδους, η ανάπτυξη λεπτών οπτικών συστημάτων συνετέλεσε στην ευκολότερη και ασφαλέστερη εκτέλεση της μεθόδου. Πάνω από πέντε δεκαετίες πριν, η εξέταση αυτή γινόταν με ειδικά κατασκευασμένο σωλήνα διαμέτρου 10 χιλιοστών και με απαραίτητες προϋποθέσεις τη διαστολή του τραχήλου της μήτρας και τη ρήξη του εμβρυικού σάκου. Πάνω από τρεις δεκαετίες πριν, η εξέταση αυτή γινόταν «δοκιμαστικά» αμέσως πριν την καισαρική τομή. Στα αμέσως επόμενα χρόνια, με διαδοχικές τροποποιήσεις ήδη υπαρχόντων οργάνων, με διάφορες ονοματολογίες, έγιναν βιοψίες εμβρυικού δέρματος και λήψη αίματος από ομφαλικά ή πλακουντιακά αγγεία ενώ έγινε κατορθωτή η σημαντική μείωση του εύρους του οργάνου παρατήρησης. Σήμερα, χρησιμοποιούνται με επιτυχία εμβρυοσκόπια διαμέτρου 2-3mm.

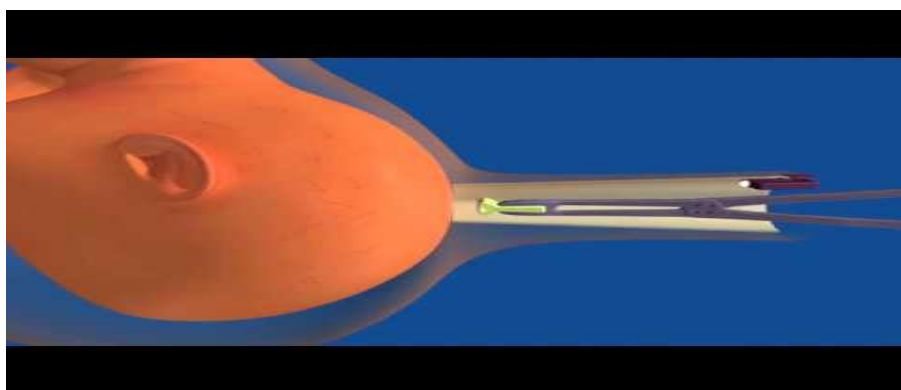
Ενδείξεις: Η εμβρυοσκόπηση χρησιμεύει (α) για την προγεννητική διάγνωση διαφόρων συγγενών ανωμαλιών και γενετικών διαταραχών του παιδιού, και (β) επειδή περικλείει μερικούς κινδύνους, επιχειρείται μόνον όταν οι πιθανότητες ανωμαλίας είναι περισσότερες από τις συνηθισμένες, π.χ. εάν ήδη η μητέρα έχει γεννήσει βρέφος με ανωμαλία ή εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό γενετικών ελαττωμάτων. Η εμβρυοσκόπηση επιτρέπει την «από κοντά» παρατήρηση του αναπτυσσόμενου εμβρύου, ιδιαίτερα του προσώπου, των άκρων, των γεννητικών οργάνων, της σπονδυλικής στήλης, και τη διαπίστωση της παρουσίας διαφόρων ανωμαλιών, π.χ. ελαττωμάτων της σπονδυλικής στήλης, σχισμών του προσώπου και ελαττωμάτων των άκρων. Οι δερματικές βιοψίες του εμβρύου μπορεί να ληφθούν κάτω από άμεση όραση με τη βοήθεια της εμβρυοσκόπησης ή κάτω από υπερηχογραφική καθοδήγηση. Λίγες μόνον από τις μείζονες δερματολογικές παθήσεις σχετίζονται με χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή ενζυμικές ανεπάρκειες που μπορούν να ανιχνευθούν στο αμνιακό υγρό ή στις χοριακές λάχνες. Είναι ευνόητο, ότι η γνώση του «τι ψάχνει» κανείς και του χρόνου που αναμένεται αυτό να εμφανιστεί στα διάφορα σύνδρομα είναι απαραίτητα στοιχεία, που προηγούνται της επέμβασης. Επιπρόσθετα, η εμβρυοσκόπηση χρησιμοποιήθηκε στην προγεννητική διάγνωση επιλεγμένων γενετικών συνδρόμων στο τέλος του πρώτου τριμήνου της κύησης. Τέλος, η επεμβατική εμβρυοσκόπηση μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στη χειρουργική ενδομήτρια διόρθωση ποικίλων ανωμαλιών αν και, σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Επιπλοκές.

Όπως και στην αμνιοπαρακέντηση, οι κίνδυνοι από την εμβρυοσκόπηση αφορούν κυρίως το έμβρυο και πολύ λιγότερο τη μητέρα. Επιπλοκές της εμβρυοσκόπησης είναι ο θάνατος του εμβρύου, η αυτόματη έκτρωση, η πρόωρη ρήξη των υμένων, η εκροή αμνιακού υγρού από τον κόλπο και ο πρόωρος τοκετός, γενικότερα επιπλοκές που χαρακτηρίζονται λόγω του «τραυματικότερου» της επέμβασης. [8, 39, 52]

5.2.2.4 Λήψη Εμβρυικού Αίματος (Fetal blood sampling, FBS).

Ποικίλλες προσεγγίσεις της ομφαλικής φλέβας, προσεγγίσεις οι οποίες περιλαμβάνουν (α) την ομφαλιδοκέντηση, δηλαδή στο σημείο έκφυσης της ομφαλίδας από τον πλακούντα ή σε μία ελεύθερη έλικα και (β) την παρακέντηση της ενδοηπατικής μοίρας της ομφαλικής φλέβας διά του εμβρυικού ήπατος, έχουν προσδιοριστεί και οριστεί για την λήψη του εμβρυικού αίματος. Με τον όρο «ομφαλιδοκέντηση» ορίζουμε την υπερηχογραφικά καθοδηγούμενη παρακέντηση της ομφαλίδας (ομφαλική φλέβα), είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς (ενδομήτρια μετάγγιση ή έγχυση φαρμάκου). Η πρώτη μελέτη που έκανε αναφορά σε περιγραφικές εμπειρίες από τη λήψη εμβρυικού αίματος έλαβε χώρα σε δημοσίευση το 1987, μία λήψη η οποία οφείλει να λαμβάνει χώρα μετά την συμπλήρωση της 18^{ης} εβδομάδας της κύησης, εφόσον πριν από το σημείο αυτό, ο κίνδυνος για εμβρυική απώλεια θεωρείται αρκετά αυξημένος.



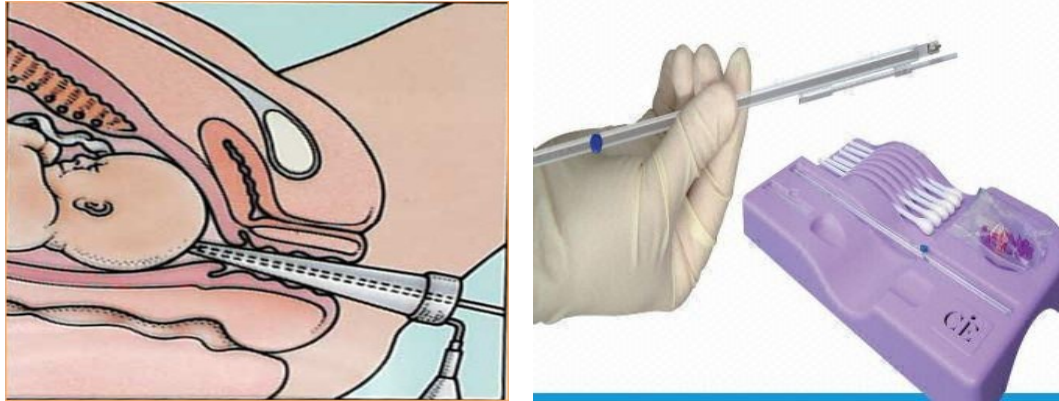
Εικόνα 52 FBS : Τεχνική λήψης εμβρυικού αίματος

Πρόσβαση στην εμβρυική κυκλοφορία.

Από την τριχοειδική κυκλοφορία της προβάλλουσας μοίρας του εμβρύου έλαβε χώρα η πρώτη λήψη του εμβρυικού αίματος, πριν από τον τοκετό, και μετά από διαστολή του τραχήλου και ρήξη των υμένων, μία λήψη, της οποίας πρέπει να έχει προηγηθεί η επιβεβαίωση του επικείμενου τοκετού. Η λήψη χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του εμβρυικού pH και των αερίων του αίματος, μία λήψη που λαμβάνει χώρα διά μέσου του αμνιοσκοπίου, και μπορεί να γίνει απευθείας από το κρανίο ή τους γλουτούς, ενώ ο τράχηλος πρέπει να έχει διαστολή τουλάχιστον 2 cm.

Η λήψη του εμβρυικού αίματος λαμβάνει χώρα τόσο για διαγνωστικούς όσο και θεραπευτικούς σκοπούς και η δυνητική ωφέλεια από την εκτέλεση της οφείλει να υπερβαίνει τους πιθανούς κινδύνους. Μία έμπρακτη εφαρμογή-παράδειγμα της λήψης αίματος από την ομφαλική φλέβα, γίνεται μετά τη 18^η

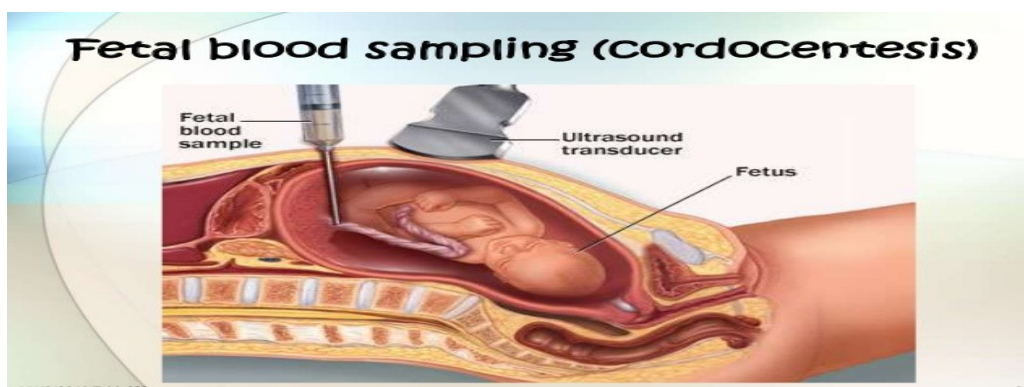
εβδομάδα της κύησης, με σκοπό τη διάγνωση της μεσογειακής αναιμίας. Γενικότερα, η μέθοδος εφαρμόζεται από τη 18^η εβδομάδα της κύησης, αν και έχουν αναφερθεί λήψεις και σε μικρότερες ηλικίες κύησης. Συνεπώς, κατά την προγεννητική περίοδο, η λήψη του εμβρυϊκού αίματος απαιτεί διακοιλιακή προσπέλαση και έγινε αρχικά στοχεύοντας στη διάγνωση σοβαρών κληρονομικών νόσων με την προοπτική της διακοπής της κύησης σε περίπτωση που το έμβρυο είχε προσβληθεί από κάποια νόσο.



Εικόνα 53 (α) (β) FBS: Τεχνική λήψης του εμβρυϊκού αίματος II.

Η λήψη του εμβρυϊκού αίματος μπορεί να γίνει είτε από τα αγγεία του ομφάλιου λώρου (ομφαλιδοκέντηση), είτε την καρδιά του εμβρύου είτε τα ενδοηπατικά αγγεία. Κάτω από εμβρυοσκοπικό- υπερηχογραφικό έλεγχο, εφαρμόζεται η ομφαλιδοκέντηση, η οποία κρίνεται ως η ασφαλέστερη μέθοδος, και η οποία όπως έχουμε πολλαπλά αναφέρει εφαρμόζεται συνήθως μετά τη 18^η-19^η εβδομάδα της κύησης, μία μέθοδος πρακτικά δυνατή και εφικτή λόγω του εύρους του ομφάλιου λώρου, η οποία όμως ενέχει κίνδυνο έως 5% για σοβαρές επιπλοκές

Το ευκολότερο σημείο για την εκτέλεση της επέμβασης είναι το σημείο εισόδου της ομφαλίδας στον πλακούντα, η λήψη από το οποίο μπορεί να συνεπάγεται προβλήματα διότι η κίνηση του εμβρύου μετά την παρακέντηση μπορεί να είναι επικίνδυνη.



Εικόνα 54 FBS: Τεχνική λήψης εμβρυϊκού αίματος III

Ενδείξεις

Η FBS χρησιμοποιείται με σκοπό τη διάγνωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και των μονογονιδιακών διαταραχών, την εκτίμηση των

βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων, όπως αναιμίας, θρομβοκυτοπενίας, υποξίας, και τη διάγνωση μίας πιθανής εμβρυικής λοίμωξης.

Η εκτέλεση της υψηλής ποιότητας καρυότυπου με καλή και αποτελεσματική χρωμοσωμική ομαδοποίηση μέσα σε 48 ώρες αποδίδεται στον γρήγορο ρυθμό με τον οποίο πολλαπλασιάζονται τα λευκά αιμοσφαίρια. Επίσης, η υπερηχογραφική ανεύρεση εμβρυικής ανατομικής ανωμαλίας ή η διαπίστωση καθυστέρησης της ενδομήτριας ανάπτυξης από τις πρώτες εβδομάδες της κύησης συνιστούν ενδείξεις για γρήγορο καρυότυπο.

Η έγχυση στην εμβρυική κυκλοφορία έχει θεωρηθεί και αποδειχθεί ως μία ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία. Η εμβρυική αναιμία, η οποία μπορεί να αντιμετωπιστεί με ενδοαγγειακή μετάγγιση αίματος, αποτελεί ένα κλασικό θεραπευτικό παράδειγμα. Τέλος, με ένεση αντιαρρυθμικών φαρμάκων μέσα στην εμβρυική κυκλοφορία, μπορεί να βελτιωθεί και διορθωθεί συχνά η εμβρυική αρρυθμία, η οποία οδηγεί σε εμβρυικό ύδρωπα και που δεν ανταποκρίνεται στην διαπλακουντιακή δίοδο των αντιαρρυθμικών φαρμάκων μέσα στην εμβρυική κυκλοφορία.

Εμβρυική απώλεια.

Σε ποσοστό 1-2% κυμαίνεται και ανέρχεται το ποσοστό κινδύνου της εμβρυικής απώλειας μετά από λήψη εμβρυικού αίματος, ενώ στους παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυικής απώλειας μετά από FBS ανήκουν οι εμβρυικές ανωμαλίες, η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης και η ηλικία κύησης κάτω από 24 εβδομάδες. Τέλος, η FBS συνιστά επεμβατική διαδικασία, η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνον από έμπειρους εξεταστές.

Λήψη εμβρυικού αίματος κατά τον τοκετό.

Για την εκτίμηση του ενδεχόμενου εμβρυικής δυσχέρειας, χρησιμεύει και εφαρμόζεται εκτενώς η λήψη του εμβρυικού αίματος κατά τον τοκετό. Για την εκτίμηση του pH του αίματος, λαμβάνεται δείγμα αίματος, συνήθως από το τριχωτό της κεφαλής του εμβρύου, σε ισχιακή προβολή ή η λήψη του θα μπορούσε να γίνει ακόμη και από τους γλουτούς. pH μεγαλύτερο του 7,25 θεωρείται φυσιολογικό, ενώ το χαμηλό pH υποδηλώνει έλλειψη οξυγόνου για το έμβρυο. Σε πολύ χαμηλό pH (<7,20), σε δύο συλλογές που απέχουν 5-10 λεπτά μεταξύ τους, υπάρχει άμεση ανάγκη για άμεσο τοκετό του εμβρύου, ενώ εάν η προηγούμενη διαπίστωση λάβει χώρα στο πρώτο στάδιο του τοκετού, επιβάλλεται συνήθως καισαρική τομή, ενώ αν η διαπίστωση γίνει στο δεύτερο στάδιο του τοκετού λαμβάνει χώρα συνήθως εμβρυουλκία. [39, 52]

5.2.2.5 Προυποθέσεις για επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο.

Όπως θα αναφέρουμε εκτενώς και στο τέλος αυτού του κεφαλαίου, πριν από κάθε επέμβαση, οφείλει να προηγηθεί αναλυτική γενετική συμβουλευτική, μία συμβουλευτική που περιλαμβάνει τα πλεονεκτήματα, τους κινδύνους και τις τεχνικές λεπτομέρειες της κάθε μεθόδου-τεχνικής, ενώ οι ισχύουσες ενδείξεις

για τις επεμβατικές μεθόδους προγεννητικού ελέγχου περιλαμβάνουν τον αυξημένο κίνδυνο για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου, για κληρονομούμενες γονιδιακές ή μεταβολικές νόσους και τον αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικές λοιμώξεις.

5.2.2.6 Θρομβοπροφύλαξη πριν τις επεμβατικές διαδικασίες.

Όσον αφορά την διακοπή της θρομβοπροφύλαξης πριν τις επεμβατικές διαδικασίες στο έμβρυο, δεν υπάρχουν αρκετά και επαρκή δεδομένα. Όσον αφορά την προφυλακτική δόση της ασπιρίνης και της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους, η διακοπή πριν την επεμβατική διαδικασία δεν δικαιολογείται κλινικά, ενώ παρόλα αυτά, η παράλειψη μίας δόσης ηπαρίνης φαίνεται και κρίνεται να είναι μία σχετικά ορθή πρακτική.

5.2.2.7 Audit & Εκπαίδευση.

Κάθε εξεταστής πρέπει και οφείλει να διενεργεί τον δικό του ποιοτικό έλεγχο συγκεντρώνοντας τις ακόλουθες παραμέτρους: τον αριθμό των ετήσιων επεμβάσεων που πραγματοποιεί, τον αριθμό των δειγμάτων που είχαν ανεπαρκές υλικό, τον αριθμό των δειγμάτων με αιματηρό αμνιακό υγρό, τον αριθμό των επεμβάσεων στις οποίες χρειάστηκαν περισσότερες από μία εισοδοι, την έκβαση της κύησης συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αποβολών και το διάστημα που μεσολάβησε μετά την επέμβαση, την πιθανή εκροή αμνιακού υγρού, πρόωρη κύηση, ρήξη μεμβρανών, και άλλες επιπλοκές της κύησης.

Η εκπαίδευση στις επεμβατικές διαδικασίες πρέπει να εκκινά, ρυθμίζεται και προσαρμόζεται πάνω σε κάποιο μοντέλο/ εξομοιωτή, ώστε να γίνει εξάσκηση ως προς την απεικόνιση της διαδρομής της βελόνης εντός του υπερηχογραφικού παραθύρου, έτσι ώστε ολόκληρη η βελόνη να παραμένει ορατή σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας, εξασφαλίζοντας την ασφάλεια της επεμβατικής μεθόδου. Η κλινική εκπαίδευση οφείλει να εκκινά με «απλές» αμνιοπαρακεντήσεις, π.χ. οπίσθιος πλακούντας με επαρκή ποσότητα αμνιακού υγρού ή λήψεις χοριακών λαχνών π.χ. σε εύκολα προσβάσιμο πλακούντα, ή σε γυναίκες που είναι σε διαδικασία διακοπής της κύησης και όταν αυτό επιτρέπεται. Ο ελάχιστος αριθμός επεμβάσεων που είναι απαραίτητος για έναν εξεταστή, ώστε να επιτύχει τη βέλτιστη ικανότητα διεκπεραίωσης – ολοκλήρωσης τους, ποικίλει αρκετά ως προς τη βιβλιογραφία, και κυμαίνεται από 45 έως 300. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με τους περισσότερους, δεν αναμένεται περαιτέρω βελτίωση μετά από 100 επεμβάσεις που ο εξεταστής θα πραγματοποιήσει αυτόνομα. [52]

5.2.3.Γενετική & Μοριακή Ανάλυση.

Ως Γενετική Ανάλυση ορίζεται η μέθοδος, η οποία κρίνεται και θεωρείται απαραίτητη: (α) σε περίπτωση ομοζυγίας ή σύνθετης ετεροζυγίας για πιθανές σκελετικές δυσπλασίες, (β) σε κηύσεις υψηλού βαθμού κινδύνου, δηλαδή σε περίπτωση οικογενειακού ιστορικού γενετικής διαταραχής, και (γ) σε υπερηχητικό έλεγχο, ο οποίος συνηγορεί για/σε θανατηφόρο πρόγνωση, όπου οι συστάσεις βασίζονται σε κλινικά ευρήματα, και η μοριακή ανάλυση κατευθύνεται και στοχεύει προς επιβεβαίωση των κλινικών ευρημάτων.

5.2.3.1 Γενετική Ανάλυση- «Δείκτες Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών».

Γενετικός Ανιχνευτής

Ως 'Γενετικός Ανιχνευτής' ορίζεται ένα συγκεκριμένο- καθορισμένο τμήμα του δεσοξυριβοπυρηνικού οξέος DNA, το οποίο χρησιμοποιείται με σκοπό και στόχο την διελεύκανση, εξακρίβωση και επιβεβαίωση της παρουσίας συγκεκριμένων ελαττωμάτων ή γενετικών «δεικτών» στο γενετικό υλικό ενός ατόμου ή ενός εμβρύου, δηλαδή στο DNA του, το οποίο με κάποια ποσότητα πρωτεΐνης, απαρτίζει και συνθέτει τα χρωμοσώματα των κυττάρων του.

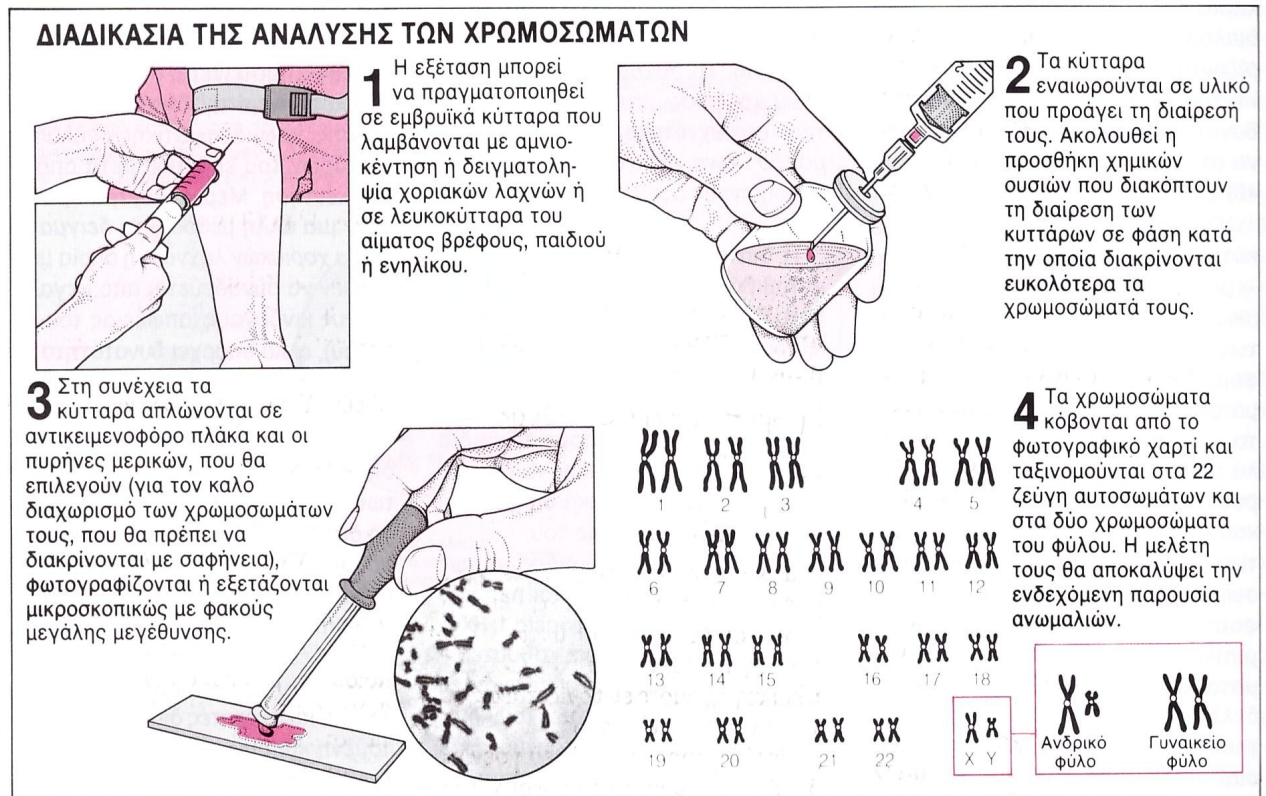
Οι γενετικοί ανιχνευτές βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στην προγεννητική διάγνωση ορισμένων γενετικών διαταραχών και σε περιπτώσεις αναζήτησης γονιδιακών ελαττωμάτων σε ορισμένα άτομα που εκτιμώνται και θεωρούνται πιθανοί «φορείς» των αυτών διαταραχών. Συχνά, δεν ενυπάρχει μέθοδος ανίχνευσης του ίδιου του ελαττωματικού γονιδίου, αλλά για ορισμένα γονιδιακά ελαττώματα, π.χ. για εκείνο που ευθύνεται για την ινοκυστική νόσο, έχουν αναγνωρισθεί γενετικοί δείκτες, δηλαδή τμήματα DNA με καθορισμένη και συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων, τα οποία εντοπίζονται πολύ συχνά σε συγκεκριμένο χρωμόσωμα ατόμων με αυτό το συγκεκριμένο γενετικό ελάττωμα, με αποτέλεσμα η ανεύρεση του δείκτη να συνιστά ισχυρή ένδειξη ταυτόχρονης παρουσίας του γενετικού μεταλλακτικού ελαττώματος-περιοχής, γεγονός με ιδιαίτερες επιπτώσεις ως προς τη γενετική ενημέρωση.

Το υπό εξέταση χρωμόσωμα, που προέρχεται από κύτταρο του υπό εξέταση εμβρύου ή ατόμου, στην αρχή διασπάται και αποδιατάσσεται με τη χρήση των αντίστοιχων ενζύμων- εργαλείων, του μορίου ανιχνευτή μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα και τα θραύσματά του προσηλώνονται σε έναν ηθμό- φίλτρο. Στη συνέχεια, προστίθεται μία αλληλουχία ραδιοεπισημασμένου DNA, αλληλουχία η οποία συνδέεται με το συμπληρωματικό «δείκτη», δηλαδή με τη συμπληρωματική αλληλουχία βάσεων του DNA του υπό εξέταση χρωμοσώματος, εάν αυτός υπάρχει, φυσικά. Τέλος, επιβεβαιώνεται με βιοτεχνολογικές μεθόδους η ύπαρξη αυτής της σύνδεσης ή όχι.

Ανάλυση των Χρωμοσωμάτων.

Ως 'Ανάλυση των Χρωμοσωμάτων' ορίζεται η διαδικασία της μελέτης του χρωμοσωματικού υλικού που περιέχεται στα κύτταρα ενήλικα, παιδιού ή

αγέννητου βρέφους, με σκοπό τη διαπίστωση της ύπαρξης ή της φύσης κάποιας διαταραχής των χρωμοσωμάτων.



Εικόνα 55 Διαδικασία ανάλυσης των χρωμοσωμάτων

Ανάλυση των χρωμοσωμάτων εκτελείται επίσης όταν το βρέφος γεννηθεί νεκρό και με πιθανές σωματικές ανωμαλίες, που φανερώνουν και υποδηλώνουν μία χρωμοσωματική διαταραχή, η ανάλυση της οποίας διευκρινίζει τη φύση και τον τύπο του ελαττώματος, που με τη σειρά του επηρεάζει τις γενετικές συμβουλές οι οποίες θα δοθούν στους γονείς.

Ανευπλοειδίες

Ως Ανευπλοειδίες ορίζονται οι ανωμαλίες που απορρέουν από τον μη φυσιολογικό αριθμό των χρωμοσωμάτων στο έμβρυο. [37]

Μπορεί, τέλος, να πραγματοποιηθεί ανάλυση των φυλετικών χρωμοσωμάτων, με σκοπό και στόχο τον προσδιορισμό του χρωμοσωματικού φύλου ενός παιδιού με αμφιλεγόμενα γεννητικά όργανα (ενδιάμεσο φύλο), τη διάγνωση διαταραχών των χρωμοσωμάτων του φύλου, π.χ. των συνδρόμων του Turner & Klinefelter, ή τη διαπίστωση της ύπαρξης στέρωσης.

5.2.3.1.1 Διαταραχές των Χρωμοσωμάτων.

Ως 'Διαταραχές των Χρωμοσωμάτων' ορίζονται οι τυχόν παρεκκλίσεις ή αποκλίσεις τόσο από το φυσιολογικό αριθμό όσο και από τη φυσιολογική υφή των χρωμοσωμάτων που περιέχονται στα κύτταρα του οργανισμού. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η χρωμοσωματική διαταραχή ενυπάρχει σε όλα

τα κύτταρα και το αποτέλεσμα της μπορεί, ανάλογα με τον τύπο της, να είναι οπουδήποτε μεταξύ θανατηφόρου αποτελέσματος ή και σχεδόν μηδαμινού.

Χρωμοσωματικές ανωμαλίες.

Η συχνότερη και επικρατέστερη τρισωμία είναι η τρισωμία 21, η οποία εκδηλώνεται κλινικά ως σύνδρομο Down, και παρουσιάζεται με συχνότητα 1 ανά 700-800 νεογέννητα. Επιπρόσθετες και αρκετά επίκαιρες αριθμητικές ανωμαλίες αποτελούν οι τρισωμίες 13, και 18, όπως και τα φυλοσύνδετα νοσήματα.

Όπως θα αναφέρουμε χαρακτηριστικά και στις ενδείξεις του προγεννητικού ελέγχου, η ηλικία της μέλλουσας μητέρας παίζει καθοριστικό ρόλο στην παρουσία αυτών των χρωμοσωματικών ανωμαλιών. Για παράδειγμα, η συχνότητα της τρισωμίας 21, όπως και όλες οι ανωμαλίες του αριθμού των χρωμοσωμάτων αυξάνεται καθοριστικά και σημαντικά με την ηλικία της εγκύου. Χαρακτηριστικά, στην ηλικία των 35 ετών, ο κίνδυνος απόκτησης παιδιού με σύνδρομο Down ανέρχεται σε ποσοστό 0,26%, ενώ σε ηλικία 45 ετών ο κίνδυνος αυτός αποτιμάται σε ποσοστό 5,26%, που ισοδυναμεί περίπου σε 20 φορές πιο ισχυρό. [8, 52, 54]

Μικροελλείμματα και Μικροδιπλασιασμοί.

Ορίζονται ως πολύ μικρές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, οι οποίες δεν είναι ορατές με το συμβατικό καρυότυπο < 5-10Mb. Αυτές οι χαρακτηριστικές ανωμαλίες ευθύνονται και αλληλοσυνδέονται με μεγάλο αριθμό συνδρόμων που φέρουν τόσο αξιοσημείωτες σωματικές ανωμαλίες όσο και νοητική υστέρηση. [42]

5.2.3.1.2 Ανίχνευση των Χρωμοσωμικών Ανωμαλιών στο Πρώτο Τρίμηνο της Κύησης.

Το 1866, ο Langdon Down ανέφερε ότι σε άτομα με τρισωμία 21, το σύνδρομο που τελικά φέρει το όνομα του, το δέρμα εμφανίζεται να έχει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια σε σχέση με το σώμα, η μύτη είναι μικρή και το πρόσωπο είναι επίπεδο. Την τελευταία δεκαετία, έχει καταστεί δυνατό να παρατηρήσουμε τις ανωμαλίες αυτές με υπερηχογραφική εξέταση κατά τον τρίτο μήνα της ενδομήτριας ζωής, όπου περίπου το 75% των εμβρύων με τρισωμία 21 έχουν αυξημένο πάχος αυχενικής διαφάνειας και σε 60-70% αυτών το ρινικό οστό απουσιάζει.

5.2.3.1.3 Σύνδρομο Down

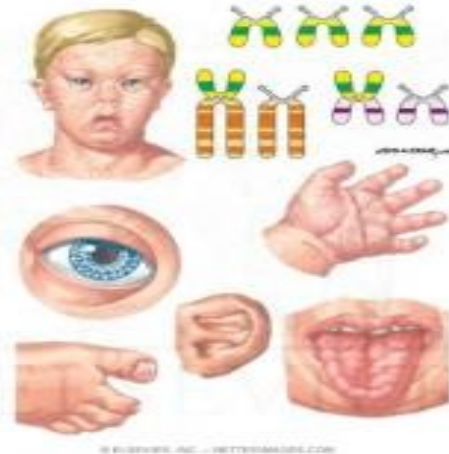
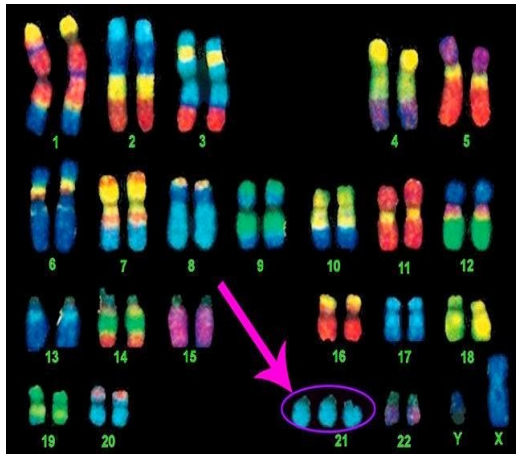
Το σύνδρομο Down ή αλλιώς Τρισωμία 21 συνιστά μία χρωμοσωμική ανωμαλία αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων, η οποία εσωκλείει ένα σύνολο χαρακτηριστικών, τα οποία υπάρχουν εκ γενετής στους φορείς και αφορούν παρεκκλίσεις ως προς τη σωματική διάπλαση- σωματικές δυσμορφίες, τη νοητική ανάπτυξη- νοητική καθυστέρηση και την ψυχοκοινωνική εξέλιξη τους. Η επίπτωση του συνδρόμου διεθνώς ανέρχεται σε 1:700 έως 1:800

περιστατικά, ενώ στην Ελλάδα, κάποιες μελέτες προσδιορίζουν την αναλογία γεννήσεων παιδιών με σύνδρομο Down σε 1 ανά 770 γεννήσεις. Τέλος, ως προς τον καρύοτυπο, ανιχνεύεται τρισωμία στο 21^ο χρωμόσωμα, και το σύνολο των χρωμοσωμάτων είναι εν τέλει 47, και όχι 46 που ορίζεται ως το φυσιολογικό.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι η τρισωμία 21, στο 95% των περιστατικών, παρουσιάζεται και εμφανίζεται ως σποραδικό γεγονός και φυσικά δεν είναι κληρονομική, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος επανεμφάνισης να είναι ίδιος με αυτόν του γενικού πληθυσμού της ίδιας ηλικιακής ομάδας, καθώς ο βασικότερος και επικρατέστερος παράγοντας, ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο για τρισωμία 21 είναι η ηλικία της μητέρας, ενώ σε ένα ποσοστό ατόμων που κυμαίνεται γύρω στο 5%, παρουσιάζεται μία δομική αναδιάταξη των χρωμοσωμάτων τύπου Robertson (Robertsonian translocation), μεταξύ του χρωμοσώματος 21 και 14, μία αναδιάταξη- μετατόπιση σύμφωνα με την οποία τα άτομα αυτά φέρουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με τρισωμία 21, μία τρισωμία- μέσω μετατόπισης [der(14;21)], η οποία ανιχνεύεται εύκολα με κυτταρογενετικό έλεγχο αίματος των γονέων, όπως θα αναφέρουμε εν συνεχεία..[49]

5.2.3.1.4. Ποια είναι η διαδοχική δοκιμασία διαλογής (sequential screening)?

Όπως ήδη γνωρίζουμε, κάθε γυναίκα παρουσιάζει κίνδυνο το έμβρυο/ νεογνό της να φέρει μία χρωμοσωμική ανωμαλία, όπου ο βασικός ή ο a priori κίνδυνος εξαρτάται και καθορίζεται από την ηλικία της μητέρας κατά την κύηση. Ο ατομικός κίνδυνος εκτιμάται και υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τον a priori κίνδυνο με μία σειρά λόγων πιθανότητας, οι οποίοι καθορίζονται από τα αποτελέσματα των δοκιμασιών διαλογής που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Κάθε φορά που διενεργείται μία δοκιμασία, ο a priori κίνδυνος πολλαπλασιάζεται με το λόγο πιθανότητας της δοκιμασίας ώστε να υπολογιστεί ένας νέος κίνδυνος, ο οποίος εν συνεχεία γίνεται ο a priori κίνδυνος της επόμενης δοκιμασίας. Ας αναφέρουμε ότι ο λόγος της πιθανότητας για μία δεδομένη υπερηχογραφική ή βιοχημική μετρήση εκτιμάται με τη διαίρεση του ποσοστού των χρωμοσωμικά ανώμαλων εμβρύων με το ποσοστό των φυσιολογικών εμβρύων.



Εικόνα 56 (α) (β) Τρισωμία 21 // Σύνδρομο Down

5.2.3.1.5. Επίδραση της ηλικίας της μητέρας και της ηλικίας κύησης στον κίνδυνο χρωμοσωμικής ανωμαλίας.

Όπως έχουμε εκτενώς ήδη αναφέρει, (α) ο κίνδυνος των τρισωμιών αυξάνει με την ηλικία της μητέρας, (β) ο κίνδυνος για το σύνδρομο Turner και τριπλοειδία δεν αλλάζει με την ηλικία της μητέρας, ενώ (γ) όσο πιο μικρή είναι η ηλικία της κύησης, τόσο πιο υψηλός θεωρείται ο κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες. (δ) Οι πιθανότητες εμβρυικού θανάτου στην τρισωμία 21 μεταξύ 12^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας είναι περίπου 30% και μεταξύ 16^{ης} και 40^{ης} εβδομάδας είναι περίπου 20%, ενώ (ε) στις τρισωμίες 13, 18 και στο σύνδρομο Turner, η συχνότητα εμβρυικού θανάτου ανάμεσα στις 12 και τις 40 εβδομάδες είναι περίπου 80%. Τέλος, εάν μία εγκυμονούσα μητέρα κυοφορεί ένα προηγούμενο έμβρυο/ νεογνό με τρισωμία, ο κίνδυνος στην επόμενη κύηση είναι κατά 0.75% υψηλότερος σε σχέση με τον a priori κίνδυνο της, ενώ αξ σημειωθεί ότι η υποτροπή είναι ειδική για το εκάστοτε χρωμόσωμα. [49]

5.2.3.1.6. Προγεννητικός Έλεγχος μέχρι σήμερα.

Τι είναι και τι προσφέρει ο Κλασικός καρυότυπος - Τι είναι, τι δυνατότητες προσφέρει και τι ανιχνεύει ο Προγεννητικός Μοριακός Καρυότυπος.

Ως 'Συμβατικός Καρυότυπος' αποκαλείται η ανά ζεύγη καταχώρηση και ταξινόμηση των χρωμοσωμάτων ανάλογα με το μέγεθος και το σχήμα τους. Αποτελεί την απεικόνιση του γενετικού υλικού ενός ατόμου, σύμφωνα με τον οποίο εξάγονται συμπεράσματα καταλυτικής σημασίας για τα επικρατέστερα γενετικά νοσήματα, τα οποία αποκαλούνται χρωμοσωματικές ανωμαλίες και πιο αναλυτικά αυτές οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι οι αριθμητικές, οι δομικές ανακατατάξεις, οι οποίες (δομικές) καθίστανται ορατές στο οπτικό μικροσκόπιο και ελλείψεις/ μικροδιπλασιασμούς μεγάλων τμημάτων τους. Ακόμη πιο συγκεκριμένα, ο καρυότυπος συνιστά την απεικόνιση των μεταφασικών χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού κατά ελατούμμενο μέγεθος.

Σε κάθε σωματικό του κύτταρο, ο άνθρωπος φέρει 46 χρωμοσώματα, εκ των οποίων τα μισά τα έχει κληρονομήσει από τη μητέρα του και τα άλλα μισά από τον πατέρα του, χρωμοσώματα τα οποία καθίστανται ορατά στο οπτικό μικροσκόπιο και εφόσον βαφούν με τις κατάλληλες χρωστικές- ειδική χρώση G- banding, εμφανίζουν ορισμένες ζώνες, οι οποίες είναι χαρακτηριστικά ενδεικτικές για κάθε χρωμόσωμα, και με την περαιτέρω χρήση βίντεοκάμερας, η εικόνα μεταφέρεται από το μικροσκόπιο σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και στη συνέχεια αναλύεται.

Ας αναφερθούμε τώρα στα ποιοτικά χαρακτηριστικά των μεταφασικών χρωμοσωμάτων, τα οποία αναδεικνύονται και διακρίνονται με βάση τον αριθμό τους, το μέγεθος τους και το σχήμα τους καθώς και με άξονα τη θέση του κεντρομεριδίου και τις χαρακτηριστικές χρωμοφόρες περιοχές τους. Όπως ήδη αναφέρθηκε, εντοπίζονται τόσο αριθμητικές όσο και ανιχνεύσιμες δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, αλλά επιπρόσθετα, προσδιορίζεται και το φύλο του οργανισμού, με αποτέλεσμα στον άνθρωπο το 23^ο ζεύγος στα θηλυκά άτομα να αποτελείται από δύο όμοια χρωμοσώματα – XX- , ενώ στα αρσενικά αποτελείται από ένα X και ένα Y, δηλαδή –XY.

Στοχεύοντας στην ακριβή καρυοτυπική απεικόνιση, πρέπει να απομονώσουμε κύτταρα από τον εκάστοτε οργανισμό τα οποία πολλαπλασιάζονται γρήγορα και πιο αναλυτικά στον άνθρωπο είναι τα λευκά αιμοσφαίρια. Καλλιεργούμε αυτά τα κύτταρα και όταν αυτά προσεγγίζουν τη μετάφαση, αναστέλλουμε την κυτταρική διαίρεση με ειδικές ουσίες και εν συνεχεία βάφουμε τα χρωμοσώματα με τις προαναφερθείσες χρωστικές ουσίες, και τα φωτογραφίζουμε. Από αυτή τη φωτογραφία, κόβουμε ένα-ένα τα χρωμοσώματα και φτιάχνουμε-αναδιαργανώνουμε μία νέα εικόνα, στην οποία τα χρωμοσώματα είναι τοποθετημένα με σειρά από το μεγαλύτερο προς το μικρότερο και τα ομόλογα χρωμοσώματα είναι τοποθετημένα το ένα δίπλα στο άλλο. Στα ήδη βαμμένα και καλοτοποθετημένα χρωμοσώματα διακρίνονται ζώνες από τις οποίες συνάγουμε ποικίλλα συμπεράσματα ως προς τις κατασκευαστικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

Μετάφαση

Με την έναρξη της μετάφασης, τα χρωμοσώματα εγκαταλείπουν τις τυχαίες θέσεις που καταλάμβαναν κατά την πρόφαση και αρχίζουν να μετακινούνται κατά μήκος των νηματίων της ατράκτου, προς το ισημερινό επίπεδο του κυττάρου. Στο τέλος αυτής της φάσης, τα χρωμοσώματα έχουν φτάσει στο ισημερινό επίπεδο με τις αδελφές χρωματίδες κάθε χρωμοσώματος να έχουν τοποθετηθεί παράλληλα προς αυτό.

Κατά τη μετάφαση συνεχίζεται η συμπύκνωση της χρωματίνης. Στο τέλος της, τα χρωμοσώματα παρουσιάζουν το μέγιστο βαθμό συμπύκνωσης και σε αυτό αποδίδεται το γεγονός ότι είναι περισσότερο διακριτά από όσο σε κάθε άλλο στάδιο του κυτταρικού κύκλου. Γι' αυτό το λόγο, η παρατήρηση, φωτογράφιση όπως και κάθε άλλη διαδικασία που αφορά τη μελέτη της δομής, το μήκος ή τον αριθμό των χρωμοσωμάτων λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της.

Εφόσον στη συνέχεια ελεγχθεί ο απαιτούμενος αριθμός κυττάρων, καταγράφεται και συντάσσεται η αναλυτική έκθεση των αποτελεσμάτων της κυτταρογενετικής ανάλυσης, μίας ανάλυσης στην οποία καταγράφεται και αναλύεται ο καρυότυπος του υπό εξέταση δείγματος. Η καταγραφή του καρυότυπου εκκινά με τον αριθμό των χρωμοσωμάτων – π.χ.46 – ακολουθεί σημείο στίξης, δηλαδή ένα κόμμα και χωρίς ενυπάρχων διάστημα, καταγράφεται η σύνθεση των φυλετικών χρωμοσωμάτων – π.χ. 46,XX - . Εν συνεχεία, ακολουθεί η καταγραφή τυχόν αριθμητικών ή δομικών ανωμαλιών - π.χ.+21, γραφή που επισημαίνει την ύπαρξη υπεράριθμου χρωμοσώματος 21. Ας αναφερθεί ότι είναι άκρως απαραίτητο να ακολουθούνται όλοι οι κανόνες, στοχευμένοι για την ορθή και ακριβή καταγραφή ολόκληρου του καρυότυπου και των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, κανόνες που υποδεικνύονται από το διεθνώς αποδεκτό σύστημα ονοματολογίας ISCN 2013.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η συμβατική μέθοδος ανάλυσης του καρυότυπου αποτελεί την ανάλυση στο στάδιο της μετάφασης των αμνιακών κυττάρων που καλλιεργήθηκαν ή των πλακουντιακών μεσεγγυματικών κυττάρων που αποκτήθηκαν με αμνιοπαρακέντηση ή με CVS, αντίστοιχα, τα αποτελέσματα των οποίων είναι διαθέσιμα εντός 2 εβδομάδων. Αντιθέτως, η μεταφασική ανάλυση των εμβρυικών λεμφοκυττάρων που αποκτήθηκαν από την ομφαλιδοκέντηση είναι διαθέσιμη σε 2-5 ημέρες, ενώ μετά τη λήψη χοριακών λαχνών, η απευθείας ανάλυση της κυτταροτροφοβλαστικής μετάφασης είναι εφικτή και μπορεί να ολοκληρωθεί μέσα σε 5 ημέρες. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η εξέταση αυτή αρχικά απαιτεί 24-48 ώρες για την εξαγωγή των πρώτων αποτελεσμάτων, και 15-17 ημέρες για την πλήρη και ολοκληρωμένη μελέτη και εξαγωγή των τελικών αποτελεσμάτων.

Τέλος, σε δυνητική παρουσία καρυοτυπικού ευρήματος, αναζητάται κυτταρογενετικός έλεγχος των γονέων με στόχο την σχετική διαπίστωση δηλαδή εάν το έυρημα είναι οικογενές ή *de novo*, και επιπρόσθετα έπεται σε ειδικές περιπτώσεις η διεξαγωγή των συμπληρωματικών μεθόδων της μοριακής κυτταρογενετικής, όπως θα αναφέρουμε στη συνέχεια.

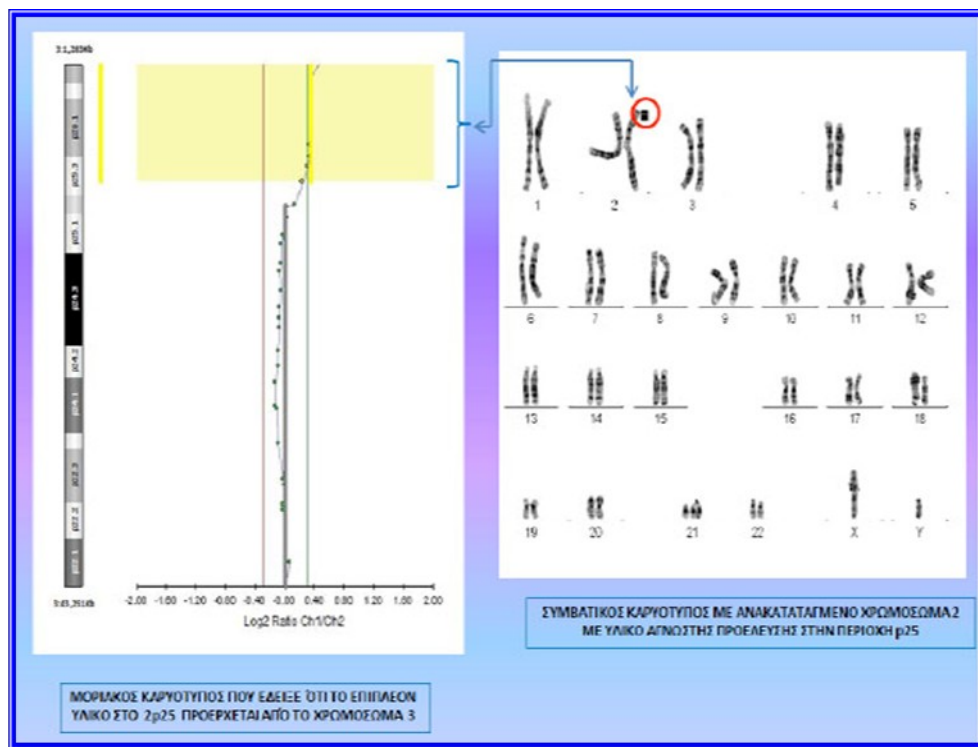
5.2.3.1.7 Χρωμοσωματικές ανωμαλίες ανιχνεύσιμες με τον Συμβατικό Καρυότυπο και ταχεία προγεννητική διάγνωση – Μοριακός Καρυότυπος.

Όλες οι αριθμητικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, καθώς και οι δομικές ανωμαλίες μεγέθους 3-5 Mb, καθίστανται ορατές και ανιχνεύσιμες με τον συμβατικό καρυότυπο.

Σε ειδικά κέντρα γενετικής εφαρμόζεται πρόσφατα μία νέα τεχνική, η οποία ονομάζεται συγκριτικός γενωμικός υβριδισμός σε μικροσυστοιχίες και ευρύτερα είναι καθιερωμένη ως τεχνική του μοριακού καρυότυπου, μία τεχνική, η οποία επιτρέπει τη μικρο ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος και εντοπίζει πιθανές μικροελλείψεις, ή/ και μικροδιπλασιασμούς, και η οποία μάς επιτρέπει να αντλήσουμε πολύτιμες πληροφορίες για την γενετική ανωμαλία που μπορεί να ευθύνεται και αποδίδεται για μια σειρά παθολογικών

καταστάσεων, όπως η διανοητική ή ψυχοκινητική καθυστέρηση, οι δυσπλασίες, οι αναπτυξιακές και μαθησιακές δυσκολίες κ.ά.

Η διαφορά των δύο αυτών μεθόδων αποδίδεται στην τεχνική τους, στις ενδείξεις που τις επιβάλλουν, στην εφαρμογή τους και στο πιθανό κόστος τους, διότι ο μοριακός καρυότυπος δεν αποτελεί ακόμη εξέταση ρουτίνας, ενώ ο κλασικός καρυότυπος είναι αυτός που εφαρμόζεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Εάν όμως υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα όπου ο κλασικός καρυότυπος είναι φυσιολογικός, τότε μπορεί να ζητήσει κάποιος την εφαρμογή του μοριακού καρυότυπου προς περαιτέρω έλεγχο, ενώ εάν το ζευγάρι θέλει να κάνει πρωταρχικά το μοριακό καρυότυπο και το κόστος δεν το αφορά, μπορεί να το ζητήσει απευθείας. [55]



Εικόνα 57 Μοριακός καρυότυπος/ Συμβατικός καρυότυπος

5.2.3.1.8. Διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων

Επεμβατικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν με στόχο την προγεννητική διάγνωση οποιασδήποτε μονογονιδιακής νόσου της οποίας η γονιδιακή βλάβη είναι όμως γνωστή και ταυτοποιημένη.

Τα μονογονιδιακά νοσήματα συνιστούν απόρροια μεταβολών σε ένα και μόνον γονίδιο. Όπως πολύ καλά γνωρίζουμε, όλοι μας φέρουμε δύο αντίγραφα του κάθε γονιδίου (αλληλόμορφα), όπου το ένα πρόέρχεται από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα. Οι μονογονιδιακές ασθένειες μπορεί να είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης σε ένα μόνον αλληλόμορφο, όπως για παράδειγμα συμβαίνει στην περίπτωση της αχονδροπλασίας, περίπτωση νόσος που προκαλεί νανισμό.

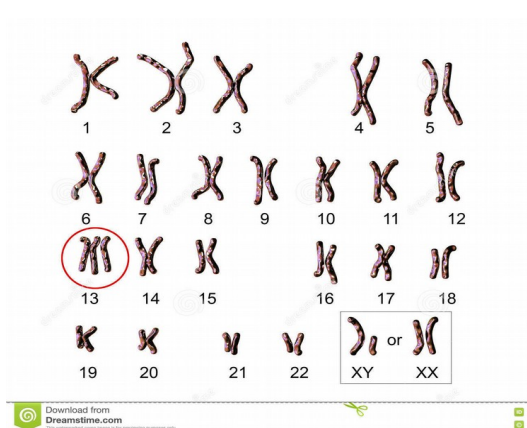
Άλλες περιπτώσεις μονογονιδιακών ασθενειών εμφανίζονται μόνον όταν συνυπάρχουν μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των Μεσογειακών αναιμιών α & β και στην περίπτωση της κυστικής ίνωσης. Όταν στο ένα αλληλόμορφο υπάρχει μία μεταλλαγή ενώ στο άλλο όχι, το άτομο δεν νοσεί αλλά είναι φορέας της διαταραχής. Οι φορείς δεν νοσούν, δεν εμφανίζουν τα συμπτώματα, αλλά έχουν 25% πιθανότητα να αποκτήσουν παιδί που νοσεί σε περίπτωση που και ο/η σύντροφος είναι φορέας της μετάλλαξης στο ίδιο γονίδιο. [52, 55]

5.2.3.1.9 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων του συμβατικού καρυότυπου

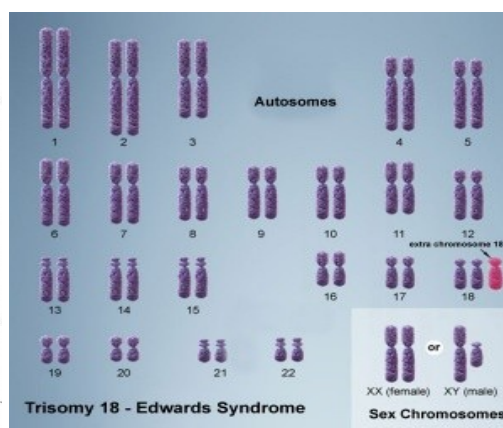
Από επιστήμονα με ειδική εκπαίδευση στην κυτταρογενετική λαμβάνει χώρα η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης. Πιο συγκεκριμένα, μερικά ευρήματα είναι σχετικά απλά, όπως ένα επιπλέον χρωμόσωμα 21 (τρισωμία 21) που αναδεικνύει και υποδηλώνει το σύνδρομο Down, αλλά όμως μπορεί να είναι και πολύ πιο περίπλοκα.

Σε συγκεκριμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες παρουσιάζονται χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα, όμως οι επιπτώσεις και η σοβαρότητα τους μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο και συχνά δεν μπορεί να διαγνωστούν με υψηλή αξιοπιστία. Μερικά παραδείγματα ανωμαλιών που μπορούν να αποκαλυφθούν και διαγνωστούν με την χρωμοσωμική ανάλυση είναι τα παρακάτω:

- **Τρισωμία** : πρόκειται για την παρουσία ενός επιπλέον χρωμοσώματος, δηλαδή στη θέση του εκάστοτε χρωμοσώματος συνυπάρχουν τρία αντί για τα δύο φυσιολογικά χρωμοσώματα. Τέτοιες ασθένειες είναι το σύνδρομο Down (που σχετίζεται με τρισωμία του χρωμοσώματος 21), το σύνδρομο Patau (τρισωμία 13), το σύνδρομο Edward (τρισωμία 18) και το σύνδρομο Klinefelter (ένα αρσενικό με ένα επιπλέον X χρωμόσωμα – ΧΧΨ αντί για ΧΨ).

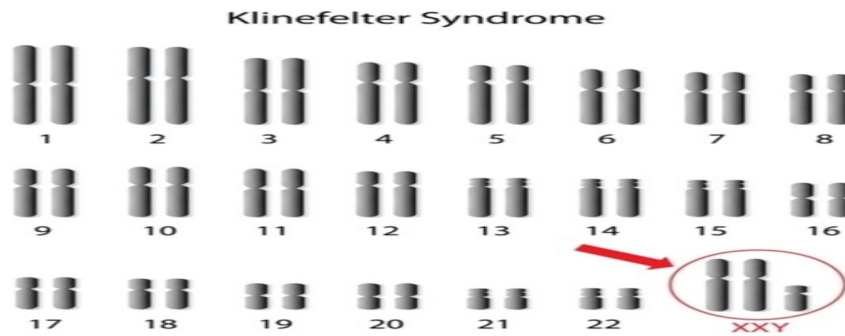


Εικόνα 59 Patau syndrome



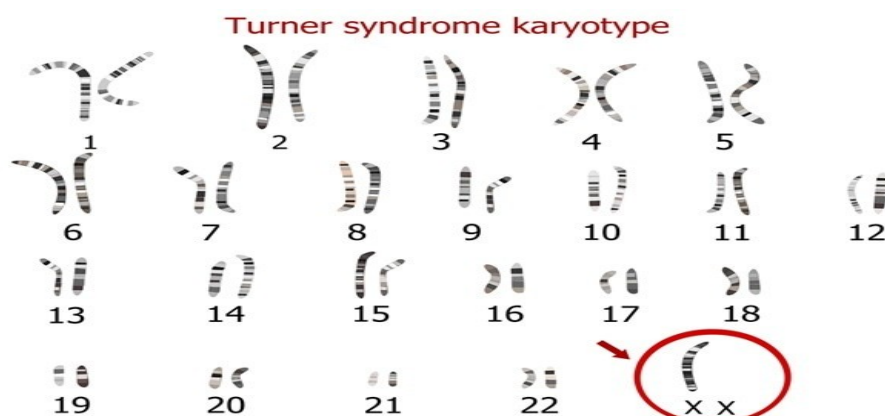
Εικόνα 58 Edward syndrome

- **Μονοσωμία**: Αφορά την απουσία ενός χρωμοσώματος, όπου χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Turner (γυναίκα με ένα μόνο X χρωμόσωμα αντί για XX.). Οι περισσότερες άλλες μονοσωμίες δεν είναι συμβατές με τη ζωή.



Εικόνα 60 Klinefelter syndrome

- **Ελλείψεις:** Περιγράφονται ως τα χαμένα κομμάτια χρωμοσωμάτων και/ή γενετικού υλικού, όμως μερικές είναι μικρές και δύσκολες να ανιχνευθούν με τον κλασικό καρυότυπο.
- **Διπλασιασμοί :** Πρόκειται για επιπλέον γενετικό υλικό και μπορεί να προστεθεί σε οποιοδήποτε χρωμόσωμα, όπως η παρουσία δύο οριζόντιων ζωνών σε μία συγκεκριμένη θέση αντί για μία.
- **Μεταθέσεις :** Με τις μεταθέσεις, κομμάτια των χρωμοσωμάτων σπάνε και επανατοποθετούνται σε ένα άλλο χρωμόσωμα. Εάν πρόκειται για ένα – προς – ένα μεταγωγή και όλο το γενετικό υλικό είναι παρόν (αλλά σε λάθος μέρος), λέγεται ότι είναι μία ισορροπημένη μετατόπιση, ενώ εάν δεν είναι, τότε καλείται ανισόρροπη μετατόπιση.
- **Γενετική αναδιάταξη :** Το γενετικό υλικό βρίσκεται στο σωστό χρωμόσωμα αλλά όχι στη συνήθη του θέση. Μπορεί να συμβεί αναδιάταξη, διπλασιασμός ή έλλειψη. Ένας σχεδόν άπειρος αριθμός αναδιατάξεων είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν, όπου η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των αλλαγών μπορεί να αποτελεί μία πρόκληση.



Εικόνα 61 Σύνδρομο Turner

Πιθανοί διπλασιασμοί, ελλείψεις, μεταθέσεις και γενετικές αναδιατάξεις μπορεί να προκαλέσουν πληθώρα προβλημάτων υγείας και ανάπτυξης, μία διαδικασία η οποία καθορίζεται από τα γονίδια, τα οποία απουσιάζουν ή εάν βρίσκονται εν τέλει σε πάρα πολλά αντίγραφα.

Μερικές γενετικές αναδιατάξεις αποτελούν τροποποιήσεις οι οποίες δεν προκαλούν εμφανή συμπτώματα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα και εφαρμογή τέτοιων αμοιβαίων μετατοπίσεων (όπου δύο χρωμοσώματα ανταλλάσσουν τμήματα τους χωρίς να επηρεάζεται το συνολικό γενετικό υλικό) μπορεί να μην προκαλούν προβλήματα στο άτομο που τις φέρει αλλά μπορεί να προκαλέσουν μελλοντικά προβλήματα στους απογόνους τους.

Πολλές αιματολογικές και λεμφοειδείς κακοήθειες (π.χ. λευχαιμία, λέμφωμα, μυέλωμα, μυελοδυσπλασία) είναι άρρηκτα δεμένες με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η ανίχνευση των οποίων μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση της ασθένειας και/ή στην πρόβλεψη της κλινικής πορείας της. Βάση του γεγονότος ότι κατά τη διάρκεια της χρωμοσωμικής ανάλυσης εντοπίζονται τα φυλετικά χρωμοσώματα (ΧΧ ή ΧΨ), η εξέταση αυτή του καρυοτύπου βοηθά έμμεσα στον προσδιορισμό του φύλου του εμβρύου.

Είναι πιθανόν μερικοί άνθρωποι να φέρουν στο σώμα τους κύτταρα με διαφορετικό γενετικό υλικό, γεγονός που αποδίδεται σε αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στην πρόωρη ανάπτυξη του εμβρύου που οδηγούν στην ανάπτυξη διαφορετικών ευκρινών κυτταρικών γραμμών και αποκαλούνται «μωσαικό». Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση του συνδρόμου Down όπου το προσβεβλημένο άτομο μπορεί να έχει σε κάποια κύτταρα ένα επιπλέον τρίτο χρωμόσωμα 21 και σε άλλα κύτταρα όχι.

Ενώ πρωταρχικά πιστεύαμε και θεωρούσαμε ότι ο προγεννητικός έλεγχος δεν ήταν απαραίτητος, παρά μόνο σε λίγες και εξειδικευμένες περιπτώσεις, τώρα αποτελεί αδιαμφισβήτητη γνώση και πρέπει να υποβάλλονται στον έλεγχο αυτό όλες οι εγκυμονούσες γυναίκες- μητέρες.

Προγεννητικά ανιχνεύονται ανωμαλίες διάπλασης του εμβρύου, οι οποίες μπορεί να είναι απλά ανατομικές, όπως του κρανίου, του εγκεφάλου, του προσώπου, της σπονδυλικής στήλης, των άκρων, του θώρακα, της κοιλίας, καθώς και χρωμοσωμιακές όπως ο μογγολισμός ή σύνδρομο Down, η τρισωμία 18 ή σύνδρομο Edwards, το σύνδρομο Turner, σύνδρομα τα οποία ανιχνεύονται έμμεσα παρατηρώντας κάποια μορφολογικά στοιχεία του εμβρύου, τα οποία αποκαλούνται «δείκτες χρωμοσωμιακών ανωμαλιών», όπως ήδη έχουμε αναφέρει. Επίσης δύναται να ανιχνευθούν παθολογικές καταστάσεις της μητέρας όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία, που επηρεάζουν και καθορίζουν δυσμενώς την πορεία της κύησης. [52]

de novo = εκ νέου

5.2.3.1.10 Μοριακή διάγνωση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.

Οι τεχνικές μικροσυστοιχιών (π.χ. συγκριτικός γενωμικός υβριδισμός σε μικροσυστοιχίες (a CGH)) εισήχθησαν και εντάχθηκαν πρόσφατα στο πεδίο της προγεννητικής διάγνωσης, μέθοδοι- μοριακές τεχνικές, οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύουν υπομικροσκοπικές χρωμοσωμικές ελλείψεις και διπλασιασμούς (πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (copy number variants, CNV)), δηλαδή οι μικροσυστοιχίες του συγκριτικού γενομικού υβριδισμού

ταυτοποιούν και μετρούν, υπολογίζουν τις πιθανές αλλαγές ως προς τον αριθμό των αντιγράφων του DNA. Ταυτόχρονα, επιτρέπουν τη χαρτογράφηση αυτών των πολυμορφισμών, δηλαδή αυτών των θέσεων επί του γονιδιώματος.

Για τον μοριακό καρυότυπο χρησιμοποιούνται τρεις πλατφόρμες:

(α) Μία πλατφόρμα χαμηλής ανάλυσης σε όλο το γονιδίωμα (μέσος όρος ανάλυσης 1Mb), (β) μία πλατφόρμα υψηλής ανάλυσης σε 120 σύνδρομα (μέσος όρος ανάλυσης 200Kb) και (γ) μία άλλη η νέα πλατφόρμα που αποκαλείται COMPLETE CYTOVIEW, η οποία και περιλαμβάνει τον έλεγχο μοριακού καρυότυπου με 2 φορές υψηλότερη ανάλυση σε ολόκληρο το γονιδίωμα και 4 φορές υψηλότερη σε περιοχές που σχετίζονται με 512 γενετικά νοσήματα, όπου σύμφωνα με τον τρόπο αυτό ελέγχονται όλες οι αριθμητικές ανωμαλίες (όπως τρισωμίες 21, 18, 13), όλα τα γνωστά μικροελλειπτικά σύνδρομα (όπως DiGeorge, Prader Willi, Angelman κλπ), οι ανισοζυγίες που αφορούν γονίδια και περιοχές που σχετίζονται με 512 γενετικά νοσήματα καθώς και οποιεσδήποτε μη ισοζυγισμένες δομικές ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων στο επίπεδο της ανάλυσης της μεθόδου

Ο μοριακός καρυότυπος σε σχέση και σύγκριση με τον κλασσικό καρυότυπο, μπορεί να ανιχνεύσει κλινικά σημαντικές παραλλαγές στο 6% εμβρύων με φυσιολογικό καρυότυπο και δομικές ανωμαλίες, και στο 1.7% εκείνων που υποβλήθηκαν σε επεμβατικό έλεγχο λόγω προχωρημένης ηλικίας της μητέρας ή θετικού πληθυσμιακού ελέγχου, ενώ σε έμβρυα με συγγενείς καρδιοπάθειες ή αυξημένη αυχενική διαφάνεια, η συνολικά προστιθέμενη διαγνωστική απόδοση με το μοριακό καρυότυπο, ανέρχεται σε ποσοστό 7% και 5% αντιστοίχως. Προς το παρόν, σε περιπτώσεις ανατομικών ανωμαλιών ή αυχενικής διαφάνειας > 3.5 mm κατά το πρώτο τρίμηνο, συνιστάται η εφαρμοσμένη χρήση αυτών των τεχνικών, όπου ο μοριακός καρυότυπος αποδίδει αυξημένο ποσοστό πολυμορφισμών αριθμού αντιγράφων σε σύγκριση με τη συμβατική ανάλυση. Αναλυτικότερα, η ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε παιδιά με νοητική υστέρηση ή/και πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες εκτιμάται σε 3-5% μέσω του συμβατικού καρυότυπου, 5-6% μέσω του υποτελομεριδιακού FISH και επιπλέον 5-20% μέσω του μοριακού καρυότυπου, εκτιμώντας και υπολογίζοντας μία σχετικά συνολική απόδοση διάγνωσης 13-31% με τη χρήση όλων των άνωθεν τεχνικών.

Παρόλα αυτά, ακόμη υπό αμφισβήτηση θεωρείται η χρήση τους στο γενικό πληθυσμό, λόγω της δυσχερούς ερμηνείας των αποτελεσμάτων και της συμβουλευτικής στην περίπτωση πολυμορφισμών του αριθμού των αντιγράφων άγνωστης προς το παρόν κλινικής σημασίας (variants of unknown significance, VOUS), όπου από κάποιους έχει προταθεί το ενδεχόμενο της μη αναφοράς των VOUS, ώστε να υπερκεραστεί-παραβλεφθεί το πρόβλημα της συμβουλευτικής των μελλοντικών γονέων στο πλαίσιο αυτών των αβέβαιων και πιθανώς μη ασήμαντων κλινικά ευρημάτων.

5.2.3.1.11 Μοριακός Καρυότυπος.

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του Συγκριτικού Γενωμικού Υβριδισμού (Comparative Genomic Hybridization, CGH), γνωστή και ως μοριακός

καρυότυπος, γεφυρώνει το χάσμα διαγνωστικά μεταξύ της κλασικής κυτταρογενετικής και της μοριακής γενετικής. Προσφέρει 10-1.000 φορές μεγαλύτερη διακριτική ευκρίνεια, χωρίς να επιτρέπει ωστόσο των ανίχνευση ποιοτικών αλλαγών, όπως αναστροφές και ισοζυγισμένες μεταθέσεις. Συνιστά ισχυρό μοριακό μεθοδολογικό εργαλείο στοχεύοντας στην μελέτη ασθενών με νοητική υστέρηση αγνώστου αιτιολογίας, πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες κ.ά. Αποτελεί σε μεγάλο βαθμό μία αυτοματοποιημένη υβριδική μέθοδο για την ανάλυση των αλλαγών αριθμού αντιγράφων του DNA (Copy Number Variations (CNVs)).

Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της μοριακής τεχνικής αποδίδεται στην ικανότητα της να ανιχνεύει οποιαδήποτε ποσοτική αλλαγή ως προς το DNA, όπως ανευπλοειδίες, ελλείμματα και διπλασιασμούς, σε πολύ ισχυρότερο βαθμό, κατά 10 με 10.000 φορές, σε σχέση και σύγκριση με τον κλασικό καρυότυπο, ανάλογα με το μέγεθος του στόχου και την πυκνότητα των υπό χρήση ανιχνευτών. Συνολικά, αυτή η μοριακή μέθοδος ανιχνεύει μη ορατούς, κατόπιν μικροσκοπικής παρατήρησης μικροδιπλασιασμούς και μικροελλείψεις, επιπρόσθετες πιθανές αναδιατάξεις μεγέθους 200-5 kb και τέλος εστιάζει σε DNA περιοχές οι οποίες πολύ στοχευμένα συνδέονται με 120 ευρέως καθιερωμένα και επίσημα τεκμηριωμένα σύνδρομα, καταχωρημένα σε διεθνείς βάσεις δεδομένων, όπως θα αναφέρουμε αναλυτικά στο τέλος αυτού του κεφαλαίου.

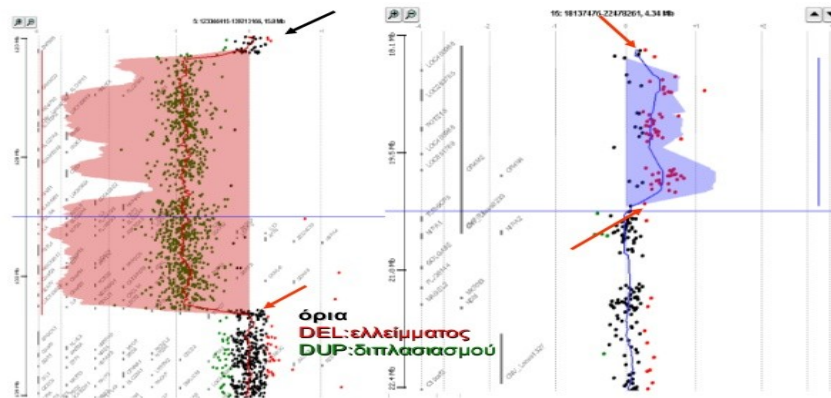
Αναλυτικότερα, η εισαγωγή της νέας αυτής μεθόδου επιτρέπει την ανάλυση όλου του γονιδιώματος προς ανίχνευση των χρωμοσωματικών ανωμαλιών, ενώ εξαίρεση αποτελούν οι ισοζυγισμένες μεταθέσεις και αναστροφές, καθώς και οι συγκεκριμένες πολυπλοειδίες, οι οποίες διαγιγνώσκονται μόνον με το κλασικό συμβατικό καρυότυπο. Τέλος, ας αναφέρουμε ότι οι κλασικές κυτταρογενετικές τεχνικές παρουσιάζουν περιορισμούς όχι μόνον λόγω της χαμηλής διακριτικής ικανότητας και της περιορισμένης κάλυψης ολόκληρου του γονιδιώματος, αλλά και εξαιτίας του γεγονότος ότι απαιτούν ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, με στόχο να πραγματοποιηθούν οι εξετάσεις με ικανοποιητικό και αποδοτικό τρόπο. Επιπρόσθετοι περιορισμοί ως προς την κλασική κυτταρογενετική είναι ο υψηλός βαθμός αποτυχίας της καλλιέργειας, η πιθανή πρόσμιξη με τα μητρικά κύτταρα στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, και η δυνητικά πιθανή κακή και άσχημη μορφολογία των χρωμοσωμάτων. Ταυτόχρονα, τα άκρα των χρωμοσωμάτων στερούνται διακριτών G-ζωνών, ορατών στο οπτικό μικροσκόπιο, έχοντας ως απόρροια στις περιοχές αυτές να είναι δύσκολο και δισδιάκριτο να εντοπιστούν μικρές υποτελομεριδιακές αναδιατάξεις με την κλασική καθιερωμένη κυτταρογενετική ανάλυση, ακόμη και με τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα – πρότυπο 850 G-ζώνωσης.

Οι δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες ταξινομούνται σε ισοζυγισμένες και μη ισοζυγισμένες, ανάλογα με το αν υπάρχει αλλαγή ως προς την ποσότητα του γενετικού υλικού ή όχι. Στις **ισοζυγισμένες**, τα χρωμοσώματα συνολικά περιέχουν τη σωστή ποσότητα γενετικού υλικού, με αποτέλεσμα να μην έχουν συνήθως επιπτώσεις/ αλλαγές στο φαινότυπο, αλλά καθίστανται επικίνδυνες για την επόμενη γενιά. Στις ισοζυγισμένες αναδιατάξεις ανήκουν οι αναστροφές, οι μεταθέσεις, οι αμοιβαίες μεταθέσεις, οι μεταθέσεις κατά Robertson και οι ενθέσεις. Στις **μη ισοζυγισμένες αναδιατάξεις**, υπάρχει

περισσότερο ή λιγότερο γενετικό υλικό από το φυσιολογικό, με αποτέλεσμα ο φαινότυπος να είναι παθολογικός. Στις μη ισοζυγισμένες αναδιατάξεις ανήκουν τα ελλείμματα ή ελλείψεις, οι διπλασιασμοί, τα χρωμοσώματα δείκτες, τα δακτυλιοειδή χρωμοσώματα, τα ισοχρωμοσώματα και τα δικεντρικά χρωμοσώματα. [14]

Πολλές παραλλαγές του μοριακού καρυοτύπου έχουν ήδη εφαρμοσθεί αλλά η βασική αρχή και κοινός παρανομαστής της τεχνικής αυτής αποτελεί η υβριδοποίηση του DNA. Αναλυτικότερα, σε ειδικά πλακίδια καθλώνονται DNA αλληλουχίες όλου του ανθρώπινου γονιδιώματος, τόσο του υπό εξέταση ατόμου όσο και του υγιούς, σημαίνονται με διαφορετικά φθοριοχρώματα, ακολουθεί η υβριδοποίηση (στο ειδικό πλακίδιο) και εν συνεχεία ακολουθεί η σύγκριση της έντασης του φθορισμού των δειγμάτων με στόχο να ανιχνευθούν οι ποσοτικές μεταβολές του γενετικού υλικού στις υπό έλεγχο περιοχές. Η διακριτική ικανότητα της τεχνικής αυτής αντανακλάται από την πυκνότητα με την οποία αντιπροσωπεύεται το φυσιολογικό γονιδίωμα στις καθλωμένες αλληλουχίες του DNA στο πλακίδιο. Αναλυτικότερα, με την τεχνική array CGH συγκρίνεται ο αριθμός αντιγράφων DNA ενός γονιδιώματος δείγματος αναφοράς (control) με εκείνο ενός ασθενούς, μέσω διαφορετικής σήμανσης του γενωμικού DNA με διαφορετικά φθοριοχρώματα. Τα ιχνηθετημένα δείγματα υβριδίζονται ανταγωνιστικά πάνω σε συστοιχία αλληλουχιών DNA, στέρεα ακινητοποιημένων σε γυάλινα πλακίδια και όχι σε μεταφασικά χρωμοσώματα- και ακολούθως αναλύεται ο λόγος των φθοριοχρωμάτων που ανακύπτει. Κατά συνέπεια, η τεχνική array CGH είναι καθαρά μοριακή με κυτταρογενετικές εφαρμογές και αντιπροσωπεύει μία μέθοδο υβριδική.

Ευρύ θέμα συζήτησης στην επιστημονική κοινότητα, αποτελεί η αντικατάσταση του συμβατικού καρυότυπου με το μοριακό στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, ενώ είναι ευρέως αποδεκτή η εφαρμογή του στη μεταγεννητική διερεύνηση. Το κόστος όσο και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων δυσχεραίνουν την εφαρμογή του μοριακού καρυότυπου αυτή τη δεδομένη χρονική στιγμή. Αναλυτικότερα, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι μία απαιτητική διαδικασία και σχετικά πολύπλοκη διότι ενυπάρχουν DNA αλληλουχίες, οι οποίες είναι διάσπαρτες στο ανθρώπινο γονιδίωμα και ο αριθμός των επαναλήψεων τους ποικίλλει από άτομο σε άτομο χωρίς να εντοπίζονται κλινικές φαινοτυπικές επιπτώσεις (CNVs, copy number variations). Ακόμη στη μοριακή διαγνωστική φαρέτρα του μοριακού καρυότυπου συμπεριλαμβάνονται της τάξης των 10Mb μεγάλες ελλείψεις ή και διπλασιασμοί χωρίς την κλινική εκδήλωση των συμπτωμάτων, ή και ακόμη περιπτώσεις όπου η ίδια χρωμοσωμική ανωμαλία δεν προκαλεί κανένα πρόβλημα στον γονέα, αλλά δημιουργεί σοβαρά προβλήματα στο έμβρυο.



Εικόνα 62 Η τεχνική array CGH

Συνεπώς, πριν εγκαθιδρύσουμε τον μοριακό καρυότυπο ως προγεννητικό έλεγχο ρουτίνας, οφείλουμε να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματα και να τα συσχετίσουμε φαινοτυπικά, μία διαδικασία εφικτή- ενσωματωμένη στα πλαίσια καταγραφής όλων των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και του ανάλογου εκάστοτε φαινότυπου που αναδύεται από αυτές, με απώτερο στόχο την καταγραφή αυτών και έμμεσα τον εμπλουτισμό των διεθνών βάσεων δεδομένων.

Οι μικροσυστοιχίες –CGH παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα, ευαισθησία και μεγάλη απόδοση και όπως έχουμε ήδη αναφέρει συνιστούν σε μεγάλο βαθμό μία αυτοματοποιημένη μοριακή υβριδική μέθοδο με στόχο την ενδελεχή ανάλυση των παραλλαγών αριθμού αντιγράφων DNA (CNVs). Ας αναφερθεί επίσης ότι η διακριτική ευκρίνεια αυτών των μικροσυστοιχιών καθορίζεται από το μέγεθος και τον αριθμό των ανιχνευτών, τη μεταξύ τους απόσταση όπως και από την πυκνότητα κάλυψης ολόκληρου του γονιδιώματος.

Μία πολύ αξιοσημείωτη διαφορά που ενυπάρχει ανάμεσα στον κλασικό και αντίστοιχα μοριακό καρυότυπο είναι το γεγονός ότι ο μοριακός καρυότυπος δεν απαιτεί διαιρούμενα μεταφασικά κύτταρα, γεγονός που αποτελεί πλεονέκτημα ως προς την εφαρμογή τους σε μελέτες βιοψικού υλικού. Το DNA προέρχεται και απορρέει από φρέσκους ή μονιμοποιημένους ιστούς, κυτταρικές σειρές, ολικό αίμα, αμνιοκύτταρα, βιοψία χοριακών λαχνών, καθώς και από άλλα απαιτητικά ως προς το χειρισμό υλικά. Επιπλέον, οι μικροσυστοιχίες- CGH χρησιμοποιούνται και σε περιπτώσεις πολύ χαμηλής συγκέντρωσης γενετικού υλικού, μετά από ενίσχυση ολόκληρου του γονιδιώματος.

Αναλυτικότερα, οι μικροσυστοιχίες SNP εντοπίζουν απώλεια ετεροζυγωτίας, τη μη πατρότητα, την επιμόλυνση από μητρική πρόσμιξη στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, τη μονογονεϊκή δισωμία, τη γονεϊκή προέλευση de novo CNVs όπως και τη συγγένεια εξ αίματος. Ο μοριακός καρυότυπος εφαρμόζεται τόσο στη γενετική διάγνωση όσο και στην έρευνα. Στα πλαίσια της διαγνωστικής φαρέτρας, συνιστά αξιόλογο μεθολογικό εργαλείο με στόχο τη μελέτη ασθενών με νοητική υστέρηση- αναπτυξιακή καθυστέρηση αγνώστου αιτιολογίας με ή χωρίς διαταραχές φάσματος αυτισμού, με πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και με επιληψία- σπασμούς. Επιπλέον εφαρμογές αυτής της μοριακής τεχνικής μεθοδολογίας περιλαμβάνουν τον

προγεννητικό έλεγχο και τη διερεύνηση αιματολογικών κακοηθειών τόσο σε διαγνωστικό όσο και προγνωστικό επίπεδο, παρέχοντας τις απαραίτητες πληροφορίες σε μοριακή βάση και επίπεδο για τη φύση του όγκου σε σχέση πάντα με τις δυνατότητες που παρέχει η αντίστοιχη ιστολογική εξέταση.

5.2.3.1.12 Μεθοδολογία της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών –CGH.

Η τεχνική του μοριακού καρτυπού απαιτεί τον εξοπλισμό ενός εργαστηρίου μοριακής γενετικής, καθώς και απομονωμένους χώρους σε περιβάλλον με χαμηλά επίπεδα υγρασίας, όζοντος, απουσία φωτός και σκόνης.

Το πειραματικό πρωτόκολλο εμπεριέχει την απομόνωση καθαρού γενωμικού DNA, την διαδικασία της ενζυμικής πέψης και σήμανση/ ιχνηθέτηση, πλύσεις προς απομάκρυνση του μη σημασμένου υλικού, υβριδισμό σε μικροσυστοιχίες, πλύσεις για την απομάκρυνση του μη υβριδοποιημένου υλικού, σάρωση των μικροσυστοιχιών και περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων. Ο συνολικός χρόνος από τη λήψη κάθε δείγματος μέχρι την ανάλυση, επεξεργασία και ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι τουλάχιστον 5-7 εργάσιμες ημέρες.

Το array CGH αποτελεί μια μοριακή τεχνική βασισμένη στον συν-υβριδισμό φυσιολογικού γενωμικού DNA με αυτό του δείγματος, όπως ήδη έχουμε αναφέρει, αλλά και πρόκειται να αναλύσουμε περαιτέρω.

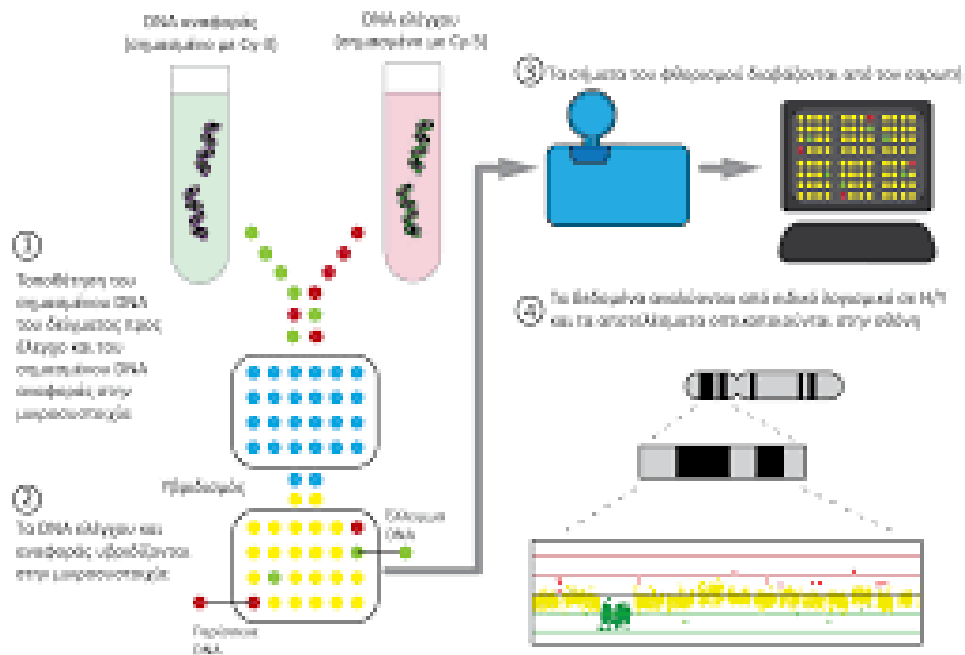
Μία από τις επικρατέστερες πλατφόρμες μικροσυστοιχιών παρέχει τη δυνατότητα κάλυψης περίπου 99% των γονιδίων με > 3 ανιχνευτές. Η πλατφόρμα αποτελείται από > 170.000 60μερείς ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές (απόσταση μεταξύ των παρακείμενων ανιχνευτών 13 Kb) με μέση διακριτική ευκρίνεια 13-25 Kb και βασίζεται στη συναρμολόγηση του γονιδιώματος NCBI build 37, hg19. Η σήμανση και ο υβριδισμός πραγματοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και σύμφωνα με τις σχετικές βιβλιογραφικές αναφορές.

Ευρύτερα, οι συστοιχίες συνιστούν μικροσυστοιχίες συγκριτικού γενωμικού υβριδισμού με απόσταση παρακείμενων ανιχνευτών από 43Kb για τις λιγότερο υψηλής ευκρίνειας έως 2.1Kb για τις υψηλής ευκρίνειας μικροσυστοιχίες. Παρέχουν κάλυψη των κωδικοποιουσών (~7.4 Kb απόσταση παρακείμενων ανιχνευτών)- μη κωδικοποιουσών περιοχών του γονιδιώματος (16.5 Kb απόσταση παρακείμενων ανιχνευτών) (gene oriented arrangement). Οι υψηλής ευκρίνειας μικροσυστοιχίες έχουν τη δυνατότητα κάλυψης του ~99% των γονιδίων. Οι συστοιχίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υψηλής ευκρίνειας 1x244(>236.000 ανιχνευτές, απόσταση μεταξύ των ανιχνευτών 8,9Kb αλλά κατά περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν μικροσυστοιχίες μικρότερης ή μεγαλύτερης ευκρίνειας.

Στην εικόνα 165, απεικονίζεται σχηματικά η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών-CGH. DNA δείγματος ελέγχου και δείγματος αναφοράς σημαίνονται διαφορετικά με τις φθορίζουσες χρωστικές Cyanine-5 & Cyanine-3, αντίστοιχα. Εν συνεχεία, υβριδίζονται ανταγωνιστικά με συνθετικούς ολιγονουκλεοτιδικούς ανιχνευτές- στόχους, οι οποίοι εντοπίζονται ακινητοποιημένοι επάνω στη

μικροσυστοιχία. Η αναλογία του λόγου των εντάσεων των φθορίζοντων σημάτων αντικατοπτρίζει τον σχετικό αριθμό αντιγράφων στον γενωμικό στόχο ενδιαφέροντος. Το μίγμα αποδιατάσσεται και υβριδοποιείται σε επιστρώσεις μεταφασικών χρωμοσωμάτων ή σε κλώνους γονιδιωματικού DNA που είναι αποτυπωμένο σε μικροσυστοιχίες, ενώ ακολουθεί ανίχνευση της έντασης του φθορισμού και ποσοτική ανάλυση με μικροσκοπία φθορισμού ή αυτόματη σάρωση αντίστοιχα. Η αναλογία του φθορισμού από τα δύο φθοριοχρώματα υπολογίζεται κατά μήκος του άξονα του κάθε χρωμοσώματος ή της κάθε συστοιχίας κλώνου γονιδιωματικού DNA αντίστοιχα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση της κοινής ενίσχυσης με ένα μοναδικό ζεύγος εκκινητών, παράλογων αλληλουχιών οι οποίες βρίσκονται στο προς μελέτη χρωμόσωμα και ένα άλλο αυτοσωμικό ή φυλετικό χρωμόσωμα. Οι παράλογες αλληλουχίες συνιστούν γονίδια με παρόμοιες λειτουργίες και σύνθεση και είναι συνήθως προϊόντα διπλασιασμού και μετατόπισης μίας προγονικής ομόλογης αλληλουχίας από ένα χρωμόσωμα σε κάποιο άλλο. Πολύ συχνά περιλαμβάνουν διαφορές οι οποίες είναι συνήθως προϊόντα της ανεξάρτητης εξελικτικής διαδικασίας που υφίστανται οι δύο παράλογες αλληλουχίες, διαφορές που χαρακτηρίζονται δυνητικά ως ελλείψεις, ενθέσεις, και αλλαγές στην αλληλουχία του ενός εκ των δύο γονιδίων. Τα παράλογα γονίδια μπορεί να εκφράζονται ισότιμα ή το ένα να καλύπτει την έκφραση του άλλου.



Εικόνα 63 Αναλυτική τεχνική Array CGH

Χαρακτηριστικό παράδειγμα μίας τέτοιας περιοχής αποτελεί το γονίδιο Amelogenin που βρίσκεται και στα δύο φυλετικά χρωμοσώματα (AMELXY), ένα γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί πρωτεΐνες που βρίσκονται στην αδαμαντίνη ουσία των οδόντων. Η αλληλουχία που βρίσκεται στο Y χρωμόσωμα φέρει διαφορές από την αλληλουχία που βρίσκεται στο X χρωμόσωμα, σε πολλαπλές μη κωδικοποιημένες περιοχές του γονιδίου, με αποτέλεσμα η

ενίσχυση τέτοιων περιοχών με PCR και κατάλληλα ζεύγη εκκινητών να παράγει δύο προϊόντα, ένα για το χρωμόσωμα X, και ένα για το χρωμόσωμα Y ανιχνεύοντας ουσιαστικά το φύλο του ατόμου από το οποίο προέρχεται το βιολογικό δείγμα.

Παράλογες αλληλουχίες εντοπίζονται και σε αυτοσωμικά χρωμοσώματα, η ποσοτική ανάλυση των οποίων μπορεί να συμβάλλει στον υπολογισμό του αριθμού των αντιγράφων τους στο γονιδίωμα. Ο προσδιορισμός της σχετικής ποσότητας των δύο αλληλουχιών γίνεται με την ποσοτική ανάλυση διαφορών στην αλληλουχία των δύο παράλογων γονιδίων.

Επειδή ως εξέταση προϋποθέτει τη λήψη γενετικού υλικού με επεμβατικές μεθόδους που ενέχουν τον κίνδυνο αποβολής, σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Ορισμένες φορές όμως, η υλοποίηση του συνιστά επιθυμία των γονέων, παρά την απουσία ενδείξεων, ενταγμένη στα πλαίσια της πρόληψης, διότι το τεστ μπορεί να ανιχνεύσει διαταραχές του γονιδιώματος που εμφανίζονται ξαφνικά σε μία κατά τα άλλα φυσιολογική κύηση, χωρίς να υπάρχει βεβαρυμένο ιστορικό ή παθολογικά υπερηχογραφικά ευρήματα.

Συνολικά, με την εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου, μπορούμε να ανιχνεύσουμε τις περισσότερες από τις ανωμαλίες που μέχρι σήμερα μπορούσαμε να διαγνώσουμε με τον συμβατικό καρύοτυπο, και τον διευρυμένο προγεννητικό έλεγχο καθώς επίσης και (α) ύπαρξη ελλείψεων και διπλασιασμών κατά μήκος όλων των χρωμοσωμάτων σε αναλυτικό επίπεδο περίπου της τάξης των 0,5 έως 4 Mb, (β) σύνδρομα όπως τα Di George, Williams, Miller Dieker, Prader Willi/ Angelman κ.α., (γ) σύνδρομα ελλείψεων των τελομεριδίων, δηλαδή των άκρων των χρωμοσωμάτων, τα οποία συχνά σχετίζονται με πνευματική καθυστέρηση, και (δ) τη στοχευμένη διερεύνηση συγκεκριμένα καθορισμένων περιοχών και συγκεκριμένων γονιδίων, τα οποία σχετίζονται με περισσότερα από 120 σύνδρομα- νοσήματα σε αναλυτικό επίπεδο της τάξης των 200 kb.

5.2.3.1.13 Επιπρόσθετες εκφάνσεις του Μοριακού καρυοτύπου. [συγκριτικός γονιδιωματικός υβριδισμός με συστοιχίες array CGH: array comparative genomic hybridization].

Ας αναφέρουμε αναλυτικά κάποιες προεκτάσεις- εκφάνσεις του μοριακού καρυοτύπου.

Ο Μοριακός Καρυότυπος, παρότι προσφέρει μεγαλύτερο βάθος ανάλυσης σε σχέση με τον κλασικό, παρουσιάζει κάποια σχετικά όρια- περιορισμούς ως προς το βαθμό της αναλυτικής του δυνατότητας/ ικανότητας. Συνεπώς, δεν μπορεί να ανιχνεύσει νόσους που οφείλονται σε ακόμη μικρότερου μεγέθους αλλαγές στο γενετικό υλικό (σημειακές μεταλλάξεις) που σχετίζονται με ορισμένα γενετικά νοσήματα, όπως για παράδειγμα η δρεπανοκυτταρική αναιμία ή η κυστική ίνωση. Γενικά, πρέπει να γνωρίζουμε ότι η ανίχνευση όλων των γενετικών συνδρόμων προγεννητικά εξακολουθεί να μην είναι προς το παρόν εφικτή.

Επίσης αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η μεγάλη αναλυτική ικανότητα της τεχνικής αυτής αποκαλύπτει σε ορισμένες περιπτώσεις ευρήματα που δεν μπορούν να ερμηνευθούν εύκολα και με σαφήνεια, ένα πρόβλημα, το οποίο συνήθως περιορίζεται με την εξέταση του γενετικού υλικού των γονέων. Εάν το έμβρυο φέρει ένα εύρημα που υπάρχει έστω και στον έναν από τους φυσιολογικούς γονείς του, τότε η πιθανότητα το εύρημα να σχετίζεται με νόσο είναι μικρή. Ωστόσο σε ποσοστό περίπου 1% των περιπτώσεων θα υπάρχει κάποιο εύρημα στο δείγμα του εμβρύου που δεν θα υπάρχει στους γονείς (δηλαδή δεν είναι κληρονομούμενο αλλά εμφανίστηκε για πρώτη φορά στο έμβρυο) και του οποίου η κλινική σημασία του με βάση τη διεθνή καταγραφή δεδομένων δεν είναι γνωστή (εύρημα άγνωστης κλινικής σημασίας), με αποτέλεσμα οι γονείς να μπορούν να επιλέξουν από την αρχή να ενημερωθούν μόνο για ευρήματα γνωστής κλινικής σημασίας.

Σε κάποιες περιπτώσεις, μπορεί με τον μοριακό καρυότυπο να διαγνωσθεί στο έμβρυο μία νόσος που θα εμφανισθεί- παρουσιασθεί πολύ αργότερα στη ζωή του, όπως σε περιπτώσεις ορισμένων πολυνευροπαθειών, ή μπορεί η διάγνωση μίας νόσου στο έμβρυο να οδηγήσει σε πρόβλεψη-διάγνωση της αντίστοιχης νόσου στον ένα γονέα. Επιπρόσθετα, εάν οι γονείς δεν θέλουν να γνωρίζουν κάποιες πληροφορίες θα πρέπει να το συζητήσουν με τους θεράποντες ιατρούς και τους συμβούλους γενετικής εκ των προτέρων.

Ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος ανιχνεύει σύνδρομα και άλλες γενετικές ανωμαλίες που εμφανίζονται συνήθως ξαφνικά σε μία κατά τα άλλα φυσιολογική κύηση και χωρίς συνήθως να προϋπάρχει προηγούμενο ιστορικό ή υπερηχογραφικά ευρήματα. Συνεπώς, ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος μπορεί να λάβει χώρα σε όλα τα δείγματα που απαιτούν προγεννητικό έλεγχο. Τεχνικά, ο μοριακός καρυότυπος μπορεί να γίνει χωρίς τον κλασικό και η πιθανότητα να ανιχνεύσει κάτι ο κλασικός καρυότυπος που δεν ανιχνεύεται με τον Μοριακό είναι μικρή, όμως τα δεδομένα των τελευταίων επιστημονικών μελετών οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τουλάχιστον σήμερα ο μοριακός καρυότυπος πρέπει να γίνεται παράλληλα με τον κλασικό/συμβατικό.

Ως προς τη διάρκεια των αποτελεσμάτων, τα αποτελέσματα του συμβατικού καρυότυπου για τις πιο συχνές και επικρατέστερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως τρισωμίες 13, 18, 21, X και Y καθώς και για την παρουσία ή μη της πιο κοινής μετάλλαξης της ινοκυστικής νόσου, της ΔF508 παρέχονται μέσα σε ένα 24ωρο από την παραλαβή του δείγματος ενώ τα αποτελέσματα του μοριακού καρυότυπου δίνονται είτε σε 4-5 ημέρες όταν το δείγμα είναι επαρκές ή σε 15 ημέρες όταν είναι απαραίτητο να προηγηθεί κυτταρική καλλιέργεια του δείγματος.

Η χρησιμότητα της τεχνικής της υβριδικής μικροσυστοιχίας έγκειται στην αποκάλυψη και χαρτογράφηση αλλαγών των αντιγράφων του DNA (Copy Number Variations CNV), όπου τα μικροελλείμματα ή οι μικροδιπλασιασμοί που απορρέουν μπορεί να έχουν παθολογική συνέπεια ή να είναι απλά φυσιολογικές πολυμορφικές αλλαγές που συνιστούν μία νέα πηγή ποικιλομορφίας του ανθρώπινου γονιδιώματος. Τα CNVs μπορεί να προέλθουν από προσθήκη ή έλλειμμα, ή διπλασιασμό χρωμοσωμικών

περιοχών, με μέγεθος από μερικές κιλοβάσεις (Kb) έως πολλές μεγαβάσεις (Mb) και συσχετίζονται με περίπου 6.500 περιοχές που είναι διασκορπισμένες σε όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα, το οποίο χαρακτηρίζεται και ορίζεται ως χρωμοσωμικά πολυμορφικό σε ποσοστό 20%. Οι πολυμορφικές χρωμοσωμικές αναδιατάξεις (προσθήκες, ελλείμματα, διπλασιασμοί γενετικού υλικού) μπορεί να έχουν τις εξής συνέπειες: α) πιθανή επίπτωση στον αριθμό αντιγράφων ενός γονιδίου με συνέπεια τη μεταβολή της σύνθεσης της πρωτεΐνης (gene dosage), β) κατάργηση της λειτουργίας γονιδίων, γ) αλλαγή της δομής των γονιδίων, και δ) απορρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων - φαινόμενα- ανακατατάξεις που οδηγούν σε παθολογικούς φαινότυπους.

Με το πέρας του πειραματικού πρωτοκόλλου, τη σάρωση και την ανάλυση των μικροσυστοιχιών με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, οι πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (CNVs) κατηγοριοποιούνται στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Γνωστά κλινικά σύνδρομα μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών, προερχόμενα από τη βιβλιογραφία και τις βάσεις δεδομένων.
- Πιθανώς παθολογικοί ή αβέβαιης κλινικής σημασίας πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (VOUS : variants of unknown significance), μη καταγεγραμμένοι ή καταγεγραμμένοι ως VOUS στις βάσεις δεδομένων.
- Γνωστοί πολυμορφισμοί αριθμού αντιγράφων (CNVs) (Database of genomic variants).

Ο τελικός καθορισμός των σημαντικών ευρημάτων στηρίζεται σε βάσεις δεδομένων, όπου λαμβάνει χώρα σύγκριση των ευρημάτων με υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές για καταγεγραμμένα γενετικά σύνδρομα. Από τις βάσεις δεδομένων συγκεντρώνονται και πληροφορίες για το μέγεθος και τη θέση εντοπισμού της κάθε χρωμοσωμικής περιοχής, τα γονίδια που περιέχει αλλά και την ύπαρξη πολυμορφικών περιοχών, γνωστές ως CNPs (Copy Number Polymorphisms), ως πρωτόκολλο array CGH. Συγκεκριμένα, στην τελική ερμηνεία, εκτός των βιβλιογραφικών αναφορών, χρησιμοποιούνται οι βάσεις δεδομένων οι οποίες αναβαθμίζονται και εμπλουτίζονται συνεχώς. Μερικές βάσεις δεδομένων είναι οι εξής: decipher, UCSC, database of genomic variants, ecaruca, CAC, ISCA, geneontology, NCBI, OMIM, SFARI, AUTDB κ.ά.

Λεπτομερή κλινικά ιστορικά συμπληρώνονται και καταχωρούνται για όλους τους ασθενείς που ελέγχονται κατόπιν εξέτασης από κλινικούς γενετιστές και/ή παιδονευρολόγους, ιστορικά στα οποία συμπληρώνονται στοιχεία των ασθενών όπως ο βαθμός της νοητικής τους εξέλιξης, η αποτύπωση της κινητικής τους κατάστασης καθώς και εάν υπάρχουν συγκεκριμένα δυσμορφικά σημεία. Έχει ήδη δημιουργηθεί σε εργαστήριο ιατρικής γενετικής, μία βάση δεδομένων - ένας εσωτερικός διαδικτυακός τόπος, ιστός - όπου αποθηκεύονται τα κλινικά στοιχεία των ασθενών καθώς και τα αποτελέσματα του ελέγχου από τον μοριακό καρυότυπο. Η συνεχής ανάπτυξη και περαιτέρω εφαρμογή νέων τεχνολογιών τα τελευταία χρόνια μας προσφέρει μία πληρέστερη κατανόηση της δομής του γονιδιώματος και του ρόλου των CNVs στην ποικιλομορφία του γονιδιώματος. Η ανάπτυξη του καλύτερου λογισμικού για την ανάλυση των αποτελεσμάτων μάς φέρνει στο κατώφλι νέων ανακαλύψεων, στις μελέτες συσχέτισης των CNVs και γενικά στη συνεισφορά

των δομικών αλλαγών στην αλληλουχία του γονιδιώματος. Η εισαγωγή της νέας τεχνολογίας των array CGH στην κλινική πράξη θα οδηγήσει στην ταχύτερη κλινική διάγνωση ασθενών με ΝΥ και στην διελεύκανση μηχανισμών που παίζουν ρόλο στην προδιάθεση κοινών νοσημάτων όπως καρδιαγγειακά, σχιζοφρένεια και αυτό του αυτισμού.

Παρόλα αυτά, ο συμβατικός προγεννητικός καρυότυπος σε συνδυασμό με τις τεχνικές της μοριακής κυτταρογενετικής που αναφέρονται και αναλύονται στη συνέχεια (FISH, QF-PCR, MLPA) θα συνεχίσει να αποτελεί το πλέον απαραίτητο εργαλείο για τη διάγνωση των πιθανών ανωμαλιών, τουλάχιστον ακόμη στις ημέρες μας.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι αυτό το πακέτο δεν ανιχνεύει καθόλου τα μονογονιδιακά γενετικά σύνδρομα, τα οποία αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία συνδρόμων και νοσημάτων όπου κατά καιρούς μάς απασχολεί η διάγνωση τους. Εάν λοιπόν υποψιαζόμαστε κάποιο μονογονιδιακό σύνδρομο θα πρέπει να το ζητήσουμε και να το ψάξουμε στοχευμένα μέσω του Next Generation Sequencing, όπου τιτλοδοτείται ως η τεχνολογία αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS) αποσκοπώντας και στοχεύοντας στην ανάλυση περιοχών ενός γονιδίου ή γονιδίων για την ανίχνευση σημειακών μεταλλάξεων που έχουν επιλεχθεί για ένα συγκεκριμένο και ήδη αυτοκαθορισμένο φαινότυπο. [40,55, 56, 57, 58, 59, 60, 61,62]

5.2.3.2. Νεώτερες Μέθοδοι Προγεννητικής Διάγνωσης. Ταχείες Δοκιμασίες.

Σε δείγμα χοριακών λαχνών ή αμνιακού υγρού, λαμβάνουν χώρα ταχείες δοκιμασίες ελέγχου όπως η QF-PCR και η μέθοδος FISH, με στόχο να παρατηρήσουν και ελέγξουν καθορισμένα χρωμοσώματα, όπως είναι τα 21, 13, 18, X, Y, δοκιμασίες οι οποίες παρέχουν αποτελέσματα σε διάστημα 1-2 ημερών, και εφαρμόζονται ευρέως στα πλαίσια ανίχνευσης/ ύπαρξης ενός θετικού αποτελέσματος σε πληθυσμιακό έλεγχο ή σε έμβρυα με χαρακτηριστικά υπερηχογραφικά ευρήματα ή κάποιους ενδεικτικούς δείκτες κάποιας συγκεκριμένης ανευπλοειδίας. Πολύ συχνά η μέθοδος QF-PCR αντικαθιστά την τεχνική του συμβατικού καρυότυπου, ενώ περιστασιακά παρουσιάζονται ανακρίβειες των αποτελεσμάτων αυτών των ταχέων δοκιμασιών λόγω της ύπαρξης ψευδώς θετικών ή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, γεγονός που πιστοποιεί το γεγονός ότι τα παθολογικά αποτελέσματα αυτών των ταχέων δοκιμασιών πρέπει να επιβεβαιώνονται με την καλλιέργεια των μεταφασικών κυττάρων, δηλαδή με την τεχνική του κλασικού καρυότυπου, ή να συσχετίζονται περαιτέρω με την ύπαρξη υπερηχογραφικών ανωμαλιών, πριν από την ορθή λήψη των σχετικών κλινικών αποφάσεων, αποφάσεων που συσχετίζονται με την πιθανή συνέχιση της κύησης. Πάντως, αξίζει να αναφέρουμε ότι το δικαίωμα τερματισμού της κύησης μετά από την εύρεση ενός μόνον παθολογικού αποτελέσματος είναι γεγονός πολυπαραγοντικό, ποικίλει σε διαφορετικά συστήματα υγείας και καθορίζεται τις περισσότερες φορές από την τοπική κοινωνική πολιτική.

Στα πλαίσια της προγεννητικής διάγνωσης, ένας σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας είναι ο ενδιάμεσος χρόνος, δηλαδή ο χρόνος που μεσολαβεί από

τη διαδικασία της δειγματοληψίας του υπό μελέτη εμβρυικού βιολογικού υλικού μέχρι την συναγωγή και εξαγωγή του τελικού αποτελέσματος της γενετικής ανάλυσης. Η συμβατική κυτταρογενετική ανάλυση αν και θεωρείται μία αξιόπιστη μέθοδος, είναι ταυτόχρονα και μία αρκετά χρονοβόρος διαδικασία, με αποτέλεσμα τα τελευταία χρόνια να αναπτυχθούν μοριακές τεχνικές, στοχεύοντας στην αντίστοιχη μείωση του χρόνου εξαγωγής ενός έγκυρου επιστημονικά αποτελέσματος, ενώ ταυτόχρονα προορίζονται όχι στο να αντικαταστήσουν, αλλά στο να ενισχύσουν, ενδυναμώσουν, διευκολύνουν και αλληλοσυμπληρώσουν την μεθοδολογική προσέγγιση του συμβατικού καρυότυπου, τεχνικές με υψηλότερη διακριτική ικανότητα αυτής του κλασικού καρυότυπου, και ταχύτερες, διότι βασίζονται στην ανάλυση ελάχιστης ποσότητας του DNA του εμβρίου, χωρίς απαραίτητα να προηγείται και απαιτείται η καλλιέργεια εμβρυικών κυττάρων. Ευρέως και άμεσα διαθέσιμο είναι ένα ευρύ φάσμα μοριακών τεχνικών, τεχνικών με δυνατότητα ανίχνευσης αλλαγών ως προς τον αριθμό των χρωμοσωμικών αντιγράφων, όπως συνιστούν οι πιο καθιερωμένες ανευπλοειδίες, τεχνικές οι οποίες σταδιακά καθιερώνονται στην κλινική πράξη, ενώ άλλες βρίσκονται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο.

Εν συνεχεία γίνεται ενδελεχής αναφορά των πιο σύγχρονα καθιερωμένων μοριακών τεχνικών σε συγκερασμό με τα φερόμενα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους, όπως και την ευρύτερα περιγραφική εφαρμογή τους. [52, 55, 63]

5.2.3.2.1 Χρωμοσωματικές ανωμαλίες μη ανιχνεύσιμες με τον καρυότυπο.

Η διακριτική ικανότητα του συμβατικού καρυότυπου περιορίζεται και κυμαίνεται στο φάσμα της 3-5Mb κλίμακας, με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύονται μικροδιπλασιασμοί και μικροελλείμματα, δηλαδή μικροσκοπικές χρωμοσωματικές ανωμαλίες, οι οποίες όμως προκαλούν δυνητικά σοβαρά κυρίως νοητικά σύνδρομα, αποτέλεσμα που οδήγησε την ευρύτερη επιστημονική κοινότητα να αναπτύξει μία σειρά μεθόδων κυτταρογενετικής, όπως είναι οι FISH, η MLPA, και η array CGH μέθοδοι, μέθοδοι άκρως απαραίτητοι για την περαιτέρω διάγνωση αυτών των υπομικροσκοπικών διαταραχών.

5.2.3.2.2 FISH (Fluorescent In Situ Hybridization, Φθορίζουσα Υβριδοποίηση *in situ*). - Μοριακή Κυτταρογενετική Ανάλυση.

Η ανάπτυξη της μοριακής μεθόδου FISH, η οποία υπερπηδά τους περιορισμούς της συμβατικής ανάλυσης, έφερε τεράστια πρόοδο στο χώρο της κυτταρογενετικής, ανιχνεύοντας υπομικροσκοπικές αλλαγές – τροποποιήσεις στο υπο μελέτη γενετικό υλικό στοχεύοντας στη διελεύκανση σύνθετων χρωμοσωμικών ανακατατάξεων, όπως είναι τα ακόλουθα σύνδρομα Wolf- Hirschhorn syndrome, Cri- Du – Chat Syndrome, Williams Syndrome, Prader- Willi Syndrome, Angelman Syndrome, και Di George Syndrome. Δείγματα λαμβανόμενα από το αμνιακό υγρό, από τη λήψη χοριακής τροφοβλάστης, από ποικίλλα προϊόντα αποβολής, από το εμβρυικό αίμα, από το περιφερικό αίμα και από το δέρμα, ελέγχονται με τη μέθοδο

FISH με στόχο την στοχευμένη ανίχνευση αυτών των υπομικροσκοπικών ανωμαλιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα υπομικροσκοπικής ανωμαλίας αποτελεί το μικροέλλειμμα 22q11, το οποίο ευθύνεται για το σύνδρομο DiGeorge, ένα σύνδρομο το οποίο παρουσιάζεται με συχνότητα 1/4,000 γεννήσεις και σχετίζεται με σοβαρές καρδιακές ανωμαλίες(αναλύεται στη συνέχεια).

5.2.3.2.1 Μεθοδολογία της τεχνικής FISH - Φθορίζων υβριδισμός *in situ* σε μεσοφασικούς πυρήνες.

Η τεχνική του φθορίζοντος υβριδισμού *in situ* (Fluorescent In Situ Hybridization, FISH) σε μεσοφασικούς πυρήνες θεωρείται η παλαιότερη από τις σύγχρονες μοριακές τεχνικές που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έλεγχο στους πιο συνήθεις τύπους ανευπλοειδίας, μία μέθοδος, η οποία τεχνικά συνιστά τον συνδυασμό της κλασικής κυτταρογενετικής και της μοριακής ανάλυσης.

Η μέθοδος FISH συνιστά μία κυτταρογενετική μέθοδο, η οποία χρησιμοποιεί φθορίζοντες ανιχνευτές, οι οποίοι συνδέονται με τις συμπληρωματικές αλληλουχίες/ περιοχές των υπό έλεγχο και αποδιάταξη χρωμοσωμάτων. Η φθορίζουσα μικροσκοπία χρησιμοποιείται ευρέως με στόχο την ανίχνευση του σημείου πρόσδεσης του φθορίζοντος ανιχνευτή με την αντίστοιχα συμπληρωματική DNA περιοχή του χρωμοσώματος, μία τεχνική, η οποία παρέχει έναν νέο τρόπο για τους ερευνητές να οπτικοποιούν- οραματίζονται και εντοπίζουν, ανιχνεύουν το γενετικό υλικό σε κύτταρο, εσωκλείοντας συγκεκριμένα γονίδια ή τμήματα των υπό έλεγχο γονιδίων.

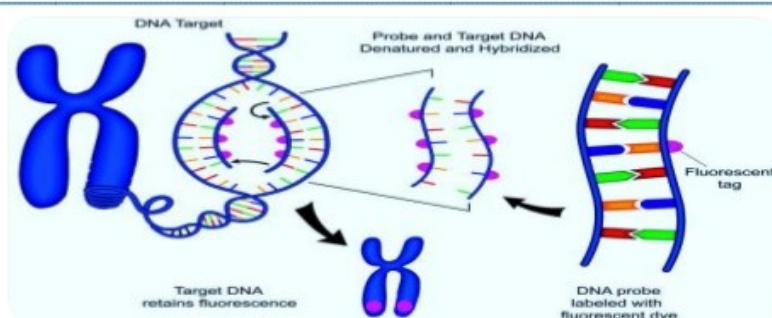
Αναλυτικά, η μέθοδος FISH περιγράφεται με κάποιες σχετικές λεπτομέρειες στη συνέχεια, και αποτελείται από πέντε βήματα. Το πρώτο βήμα αφορά την αποκρυπτογράφηση-αποδιάταξη του υπό έλεγχου DNA, το δεύτερο βήμα αφορά την αποδιάταξη του ανιχνευτή, το τρίτο περιγράφει τη μεταξύ τους υβριδοποίηση, το τέταρτο τη διαδικασία της μεταξύ τους ανίχνευσης και το πέμπτο την απεικόνιση στο φθορίζον μικροσκόπιο.

Η επιτόπια υβριδοποίηση φθορισμού χρησιμοποιεί ιχνηθέτες- ανιχνευτές DNA, στους οποίους είναι προσδεδεμένη μία φθορίζουσα χρωστική, π.χ η φθοροσκεΐνη, οι πυρήνες των κυττάρων εξετάζονται κάτω από ένα μικροσκόπιο φθορισμού και ο αριθμός των σινιάλων δηλώνει τον αριθμό των υπό έλεγχο στοχευμένων χρωμοσωμάτων.

Αρχικά παρασκευάζουμε έναν συμπληρωματικό ανιχνευτή-ιχνηθέτη ως προς τη γνωστή υπό έλεγχο DNA αλληλουχία. Μόλις ολοκληρωθεί η διαδικασία παρασκευής του ανιχνευτή, τον φθορίζουμε με έναν φθορίζον δείκτη, όπως την φθοροσκεΐνη, δηλαδή χρησιμοποιούμε ανιχνευτές, οι οποίοι είναι φθοριοσημασμένα μονόκλινα τμήματα DNA, συμπληρωματικά ειδικών περιοχών στα συγκεκριμένα υπό έλεγχο χρωμοσώματα. Στη συνέχεια, αποδιατάσσουμε τυχαίως τα υπό έλεγχο χρωμοσώματα, και αφού αποδιατάξουμε και τον ιχνηθέτη, υβριδοποιούμε αυτά τα δύο συμπληρωματικά τμήματα, δηλαδή οι ανιχνευτές υβριδοποιούνται με τις DNA αλληλουχίες - στόχους σε επιστρώσεις κυρίως μεσοφασικών πυρήνων των

κυττάρων του δείγματος (αμνιακό υγρό ή χοριακές λάχνες) και προσδιορίζονται στη συνέχεια με μικροσκοπία φθορισμού. Αναλυτικότερα, ξεπλένουμε την περίσσεια του φθορίζοντος ανιχνευτή, και παρατηρούμε τα χρωμοσώματα κάτω από το φθορίζον μικροσκόπιο. Ο ανιχνευτής μας δίνει ένα ή περισσότερα φθορίζοντα σήματα στο μικροσκόπιο, καθορισμένα από τις περιοχές και το βαθμό υβριδοποίησης τους. Στον έλεγχο για ανευπλοειδία, τα σήματα που εκπέμπουν οι ανιχνευτές επιτρέπουν την καταμέτρηση του αριθμού των αντιγράφων των συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων που αφορούν τις πιο συνήθεις περιπτώσεις ανευπλοειδίας. Ας αναφέρουμε ότι οι φθορίζοντες ανιχνευτές είναι δύο. Ο πρώτος ανιχνευτής χρησιμοποιείται ως ανιχνευτής ελέγχου και υβριδοποιείται με τμήμα DNA στον υπό έλεγχο χρωμόσωμα αλλά έξω από την στοχευμένη περιοχή ελέγχου. Ο δεύτερος ανιχνευτής υβριδοποιείται με την υπό έλεγχο περιοχή του υπό έλεγχο χρωμοσώματος. Όταν η υπό έλεγχο αλληλουχία είναι παρούσα, τότε ο ανιχνευτής υβριδοποιείται με την αντίστοιχη περιοχή του χρωμοσώματος και φθορίζει παρέχοντας χρώμα διαφορετικό από αυτό του πρώτου ανιχνευτή. Όταν παρουσιάζεται μικροέλλειψη, ο δεύτερος ανιχνευτής δεν υβριδοποιείται και δεν εμφανίζεται ο αντίστοιχος φθορισμός, ενώ σε περίπτωση μικροδιπλασιασμού, καταλήγουμε στην ανίχνευση δύο υπό φθορισμού σημείων, παρόμοιων με τον υπό έλεγχο ανιχνευτή.

FISH technique



Schematic representation of FISH technique. A DNA probe is tagged with a fluorescent marker. The probe and target DNA are denatured, and the probe is allowed to hybridize with the target. The fluorescent tag is then detected with a fluorescent microscope.

5

BioGenex

Εικόνα 64 FISH Τεχνική

Οι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στην προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδιών με την τεχνική της FISH συνίστανται συνήθως από διαδοχικά επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες ανθρώπινου DNA, όπως είναι οι «άλφα» δορυφορικές αλληλουχίες στις περιοχές των κεντρομεριδίων των χρωμοσωμάτων, αλληλουχίες οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη σταθερότητα στο ανθρώπινο γονιδίωμα και το μέγεθος τους ποικίλει μεταξύ των διαφορετικών χρωμοσωμάτων δηλαδή από 700 νουκλεοτιδικές βάσεις στο Y χρωμόσωμα έως 3.000 νουκλεοτιδικές βάσεις στο χρωμόσωμα 11. Συνεπώς,

αυτές οι «άλφα» δоруφορικές αλληλουχίες χρησιμοποιούνται στοχευμένα στην ανίχνευση και στην καταμέτρηση των αντιγράφων συγκεκριμένων χρωμοσωμάτων σε μεσοφασικούς πυρήνες. Άλλοι ανιχνευτές αποτελούνται από μοναδικές αλληλουχίες DNA γονιδιώματος του ανθρώπου, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση ελλείψεων ή διπλασιασμών μικρών τμημάτων του γονιδιώματος. Συνεπώς, η τεχνική της FISH με χρήση τέτοιων ανιχνευτών ενδείκνυται όταν τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του εμβρύου που παρατηρούνται στο υπερηχογράφημα παραπέμπουν σε γενετικά σύνδρομα με τέτοιες αναλογικά δομικές χρωμοσωμικές ατυπίες, όπως π.χ. σύνδρομο Angelman, Di George κ.α.

Η τεχνική της FISH σε μεσοφασικούς πυρήνες φέρει το πλεονέκτημα ότι αποφεύγεται η διαδικασία της χρονοβόρας κυτταρικής καλλιέργειας και μειώνεται ο χρόνος της προγεννητικής διάγνωσης, ενώ η τεχνική δεν μπορεί να ανιχνεύσει (α) ισορροπημένες χρωμοσωμικές δομικές ατυπίες και (β) μη ισορροπημένες ατυπίες που αφορούν διαφορετικά χρωμοσωμικά τμήματα από αυτά που είναι συμπληρωματικά με τους υπό χρήση ανιχνευτές. [14, 55, 63]

5.2.3.2.3. Ταχεία Προγεννητική Διάγνωση - QF- PCR: ή AMNIO- PCR; Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction.

5.2.3.2.3.1 Μεθοδολογία της QF - PCR

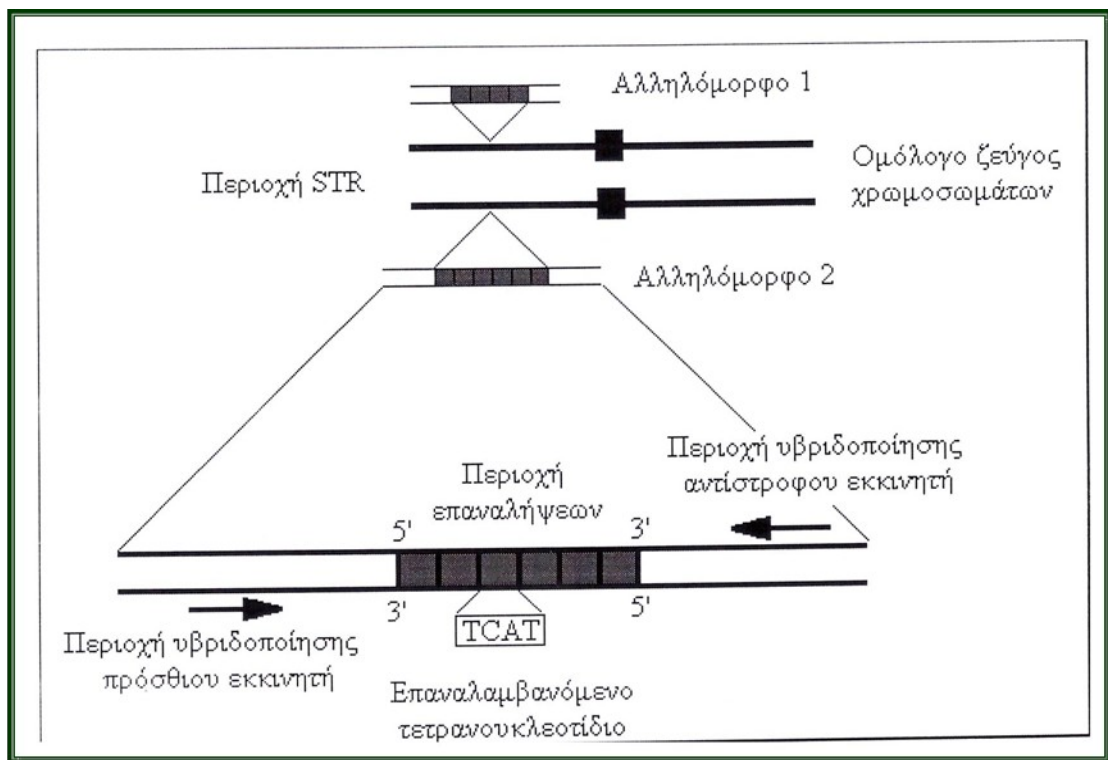
Σε συγκερασμό με τον συμβατικό καρυότυπο, εφαρμόζεται η ποσοτική φθορίζουσα αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης, μία μοριακή εξέταση η οποία ανήκει και αυτή στην υπηρεσία της κυτταρογενετικής φαρέτρας. Ως τεχνική χρήζει ιδιαίτερης εφαρμογής για την προγεννητική διάγνωση συγκεκριμένων ανευπλοειδιών του εμβρύου. Συνιστά την πλέον πιο διαδεδομένη, καθιερωμένη και επικρατέστερη μέθοδο ταχείας προγεννητικής διάγνωσης σύμφωνα με την οποία εξάγεται ένα πρώτο σχετικό αποτέλεσμα με σκοπό την ανίχνευση των πιο καθιερωμένων ανευπλοειδιών, οι οποίες(ανευπλοειδίες) σχετίζονται με τα ακόλουθα χρωμοσώματα, 13, 18, 21, X & Y. Αναλυτικότερα, αποτελεί μία ταχεία ανάλυση, ανάλυση εντός 24-48 ωρών, η οποία ανιχνεύει σε εμβρυικό DNA, τις 'αριθμητικές' ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων 13,18,21, και των φυλετικών χρωμοσωμάτων X,Y, στις οποίες εξειδικεύεται κιάλας, με στόχο την ανίχνευση χρωμοσωματικών συνδρόμων, όπως είναι αυτά του Down, του Edwards, του Patau, και του Klinefelter. Με τη συγκεκριμένη εξέταση, ανιχνεύεται και η συχνότερη μεταλλαγή/ μετάλλαξη του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, ΔF 508.

Η ικανότητα του να απομονωθεί αρκετό DNA στοχεύοντας στην εξαγωγή του ανιχνευτικού αποτελέσματος μέσα σε λίγες ώρες, χωρίς να είναι απαραίτητη η καλλιέργεια των εμβρυικών κυττάρων, γεγονός που επιταχύνει χρονικά τη συναγωγή του υπό εξέταση αποτελέσματος, συνιστά και το μεγάλο πλεονέκτημα της μοριακής αυτής μεθόδου.

Αναλυτικότερα, για τον προσδιορισμό των χρωμοσωμάτων 13, 18, 21 και των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y, ακολουθεί εκλεκτική ενίσχυση μίας προεπιλεγμένης DNA περιοχής, με τη χρήση ειδικών μη πολυμορφικών

γενετικών δεικτών, μία ανίχνευση που λαμβάνει χώρα με τη χρήση αυτόματου γενετικού αναλυτή αλληλουχίας, μέσω του οποίου διαχωρίζονται τα προϊόντα της αντίδρασης. Η πρώτη περιγραφή της τεχνικής έγινε το 1993 στο Mansfield της Αγγλίας και έχει ως βάση της την ενίσχυση συγκεκριμένων-καθορισμένων πολυμορφικών αλληλουχιών ειδικών για κάθε υπό εξέταση χρωμόσωμα, αλληλουχίες γνωστές ως μικροδορυφόροι ή μικρού μήκους διαδοχικές επαναλήψεις (Short Tandem Repeats, STRs).

Οι STRs συνιστούν επαναλαμβανόμενες DNA αλληλουχίες αποτελούμενες από δύο έως έξι νουκλεοτίδια, αλληλουχίες οι οποίες είναι διάσπαρτες στο ανθρώπινο γονιδίωμα, με συχνότητα εμφάνισης ενός STR για κάθε 10^4 νουκλεοτίδια. Οι χρωμοσωμικοί δείκτες STR παρουσιάζουν υψηλό βαθμό πολυμορφικότητας, η οποία καθορίζεται από το μέγεθος και τον αριθμό των αλληλομόρφων του. Ο συνήθης αριθμός των επαναλήψεων είναι 15-30 και το συνολικό μήκος των αλληλομόρφων τους κυμαίνεται μεταξύ 100 και 400 νουκλεοτίδια. Οι STRs εντοπίζονται κυρίως σε περιοχές που παρεμβάλλονται μεταξύ των γονιδίων ή σε εσωνικά ενδογονιδιακά τμήματα, όμως έχει αναφερθεί η παρουσία τους και σε μεταγραφόμενα εξωνικά τμήματα. Γενικά παρουσιάζουν μία ομοιογενή κατανομή στο γονιδίωμα, αν και τείνουν να υποεκπροσωπούνται σε τελομερικές περιοχές.



Εικόνα 65 Σχηματική αναπαράσταση περιοχής STR σε ομόλογο ζεύγος χρωμοσωμάτων.

Για την πιο αποτελεσματική και αποδοτική διάγνωση μίας ανευπλοειδίας με QF-PCR, ο πιο σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας είναι η επιλογή των ειδικών χρωμοσωμικών δεικτών STR. Με στόχο τον σχεδιασμό αναλύσεων και πειραμάτων με QF-PCR, θεωρείται καταλληλότερη η χρήση των τετρα- και πεντανουκλεοτιδικών STRs (επαναλήψεις τετρα- και πεντανουκλεοτιδικών αλληλουχιών), διότι όπως έχει αποδειχθεί παρουσιάζουν υψηλότερη

σταθερότητα κατά τη διαδικασία της ενίσχυσης με PCR, σε σχέση με τους δι- και τρινουκλεοτιδικούς STRs.

Στοχεύοντας τόσο στον εντοπισμό όσο και στην ποσοτικοποίηση των αυτών προϊόντων, χρησιμοποιούμε εκκινητές σημασμένους με φθοριόχρωμα προς ενίσχυση ενός DNA δείγματος γονιδιώματος με τη μέθοδο QF-PCR. Τα προϊόντα της μεθόδου αυτής διαχωρίζονται και ποσοτικοποιούνται σε αυτόματο DNA αναλυτή με τα αποτελέσματα της οποίας να παρουσιάζονται με τη μορφή ηλεκτροφορητικού διαγράμματος, κάθε κορυφή του οποίου να αντιστοιχεί σε κάθε αλληλόμορφο STR συγκεκριμένου μεγέθους και ποσότητας του αρχικού δείγματος.

Σύμφωνα με τα πρότυπα της τεχνολογία της QF-PCR, κατά την πρώτη εκθετική φάση της PCR, το ποσόν του συγκεκριμένου DNA που παράγεται είναι ανάλογο της ποσότητας της υπό εξέταση αρχικής αλληλουχίας. Στη συνέχεια, η εισαγωγή φθοριοχρώματος στα προϊόντα της QF-PCR μέσω του πρόσθιου εκκινητή παρέχει τη δυνατότητα περαιτέρω ανάλυσης τους με laser σε κατάλληλο DNA αναλυτή και επιτρέπει τη δυνατότητα της διαδικασίας ποσοτικοποίησης των προϊόντων της PCR. (α) Συνεπώς, σε ετεροζυγωτικά άτομα, η ανάλυση των φθοριζόντων προϊόντων μίας QF-PCR σε δείγματα, αναμένεται να αποκαλύψει δύο δείκτες STR διαφορετικού μεγέθους με ποσοτική αναλογία 1:1. (β) Εάν το δείγμα DNA ανήκει σε ομοζυγωτικό άτομο, τόσο η ανάλυση των φθοριζόντων προϊόντων, όσο και ο πολλαπλασιασμός με QF-PCR θα αποκαλύψει- ανιχνεύσει μόνο ένα προϊόν. (γ) Δείγματα από ασθενείς με τρισωμία ενδέχεται να αποκαλύψουν είτε τρία προϊόντα με ποσοτική αναλογία 1:1:1 (τρισωμικά τριαλληλομορφικά), είτε δύο προϊόντα με ποσοτική αναλογία 2:1 (τρισωμικά διαλληλομορφικά) ή ένα προϊόν (τρισωμικά μονοαλληλομορφικά), όμως δεδομένου του υψηλού πολυμορφισμού που παρουσιάζουν οι δείκτες STR, ελάχιστα τρισωμικά δείγματα παρουσιάζουν μονοαλληλομορφικό γονότυπο.

Σε αποτέλεσμα συμβατό με την αντίστοιχη τρισωμία οδηγεί η ανίχνευση προτύπου για παράδειγμα τριών αλληλομόρφων σε δύο τουλάχιστον δείκτες ενός χρωμοσώματος. Ως παράδειγμα θα αναφέρουμε ότι τα τρία αλληλόμορφα μπορεί να εμφανίζονται είτε ως τρεις κορυφές (τρισωμικό-τριαλληλικό πρότυπο), είτε ως δύο κορυφές με ποσοτική σχέση 2:1 μεταξύ τους (τρισωμικό-διαλληλικό πρότυπο), και συνιστά μία μέθοδο με 99% ευαισθησία για τα υπό έλεγχο χρωμοσώματα.

Ταυτόχρονα, με τη μέθοδο αυτή μπορούν να ταυτοποιηθούν δίδυμα σε δίδυμες κυήσεις και δύναται να ανιχνευθεί η παρουσία DNA μητρικής συνήθως προέλευσης στο υπό εξέταση δείγμα.

Παρόλα αυτά, ενυπάρχουν περιπτώσεις όπου οι υπό χρήση STRs δεν είναι πληροφοριακοί, διότι οι πολυμορφικοί STRs παρουσιάζουν διαφορετικές συχνότητες σε διαφορετικούς, ποικίλους πληθυσμούς, έχοντας ως απόρροια αυτοί που είναι πληροφοριακοί σε έναν πληθυσμό να μην είναι σε έναν άλλον. Συνεπώς, για την προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδιών με QF-PCR, κρίνεται και θεωρείται απαραίτητη η χρήση δύο ή περισσότερων πολυμορφικών STRs σε κάθε χρωμόσωμα, καθώς έτσι μειώνονται οι

πιθανότητες να λάβει χώρα μία λάθος διάγνωση. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφέρουμε ότι η χρήση πολλών πληροφοριακών STRs και η συγχρόνως παράλληλη ανάλυση τόσο του μητρικού όσο και του πατρικού γονοτύπου οδηγεί στον προσδιορισμό της γονεϊκής προέλευσης της ανευπλοειδίας του εμβρύου, και στην περαιτέρω εκτίμηση εάν αυτή είναι αποτέλεσμα μη διαχωρισμού κατά την πρώτη ή τη δεύτερη μειωτική διαίρεση.

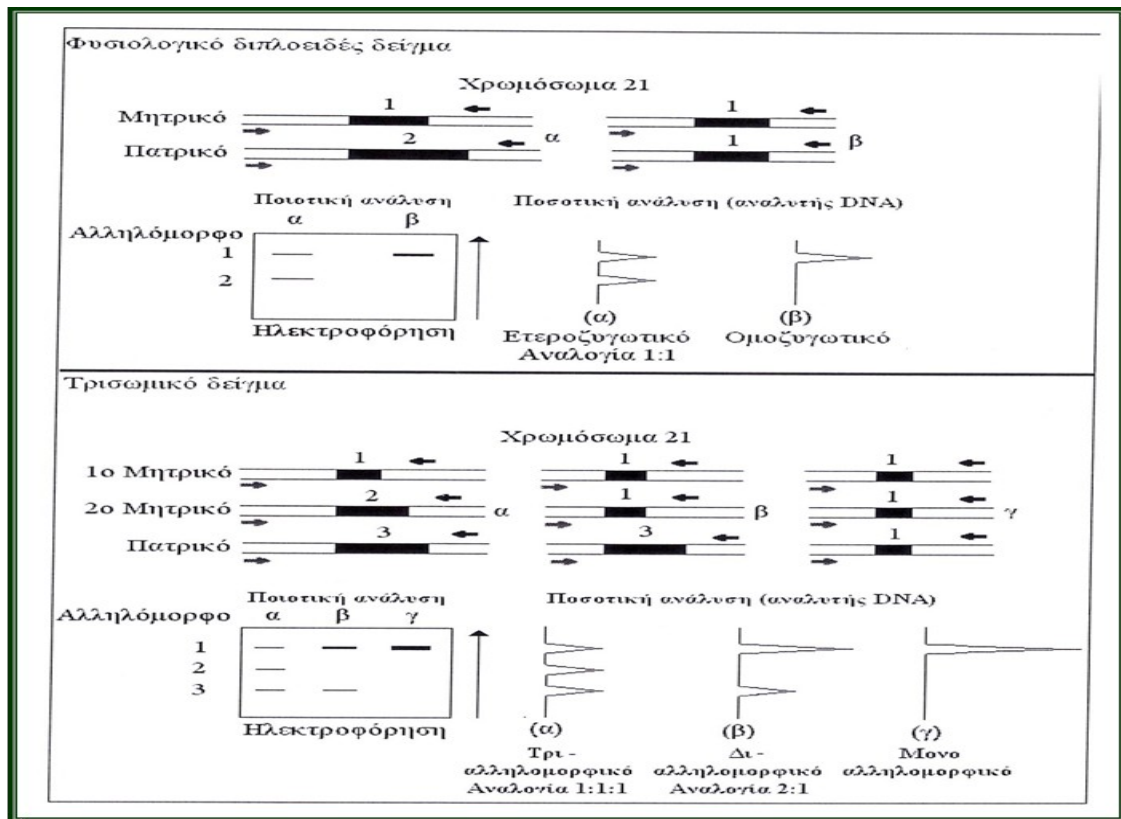
Σε ελέγχους για πιθανή ανευπλοειδία ως προς τα φυλετικά χρωμοσώματα αποδίδεται το βασικό μειονέκτημα της QF-PCR, όπου πιο αναλυτικά, τα δείγματα από φυσιολογικά XX θήλεα άτομα που είναι ομοζυγωτικά για συγκεκριμένους STRs στο χρωμόσωμα X, παρουσιάζουν μονοαλληλομορφικό γονότυπο (μία κορυφή) ο οποίος είναι πανομοιότυπος με αυτόν που παρουσιάζουν τα δείγματα από άτομα με σύνδρομο Turner (X0), ένα συγκεκριμένο πρόβλημα, η λύση του οποίου μπορεί να δοθεί είτε με τη χρήση περισσότερων από έναν δεικτών STR για το χρωμόσωμα X είτε με τη χρήση ενός αυτοσωμικού εσωτερικού μάρτυρα βάσει του οποίου θα υπολογισθεί η ποσότητα του χρωμοσώματος X στο δείγμα σε σχέση με κάποιο άλλο γνωστό φυσιολογικό δείγμα.

5.2.3.2.3.2 Άλλα προβλήματα που παρουσιάζει η ανάλυση δεικτών STRs με την τεχνική της QF-PCR είναι

(α) Η λανθασμένη- εσφαλμένη «ανάγνωση»- αποκωδικοποίηση της αλληλουχίας των αλληλομόρφων από την DNA πολυμεράση, που έχει ως απόρροια την παρουσία επιπλέον κορυφών μικρότερου μεγέθους και έντασης από αυτές των κανονικών προϊόντων, αλληλουχίες που άγουν δυνητικά σε μία σχετικά λανθασμένη διάγνωση, δημιουργώντας και προκαλώντας συνεπώς την παραγωγή υποπροϊόντων (stutters).

(β) Για το ίδιο αλληλόμορφο, έχουμε την παραγωγή διαφορετικά αδενυλιωμένων προϊόντων της PCR, εξαιτίας της περαιτέρω προσθήκης ή μη προσθήκης τελικής αδερίνης από το ένζυμο της DNA πολυμεράσης, έχοντας ως απόρροια την παρουσία διευρυμένης ή διπλής κορυφής για το συγκεκριμένο αλληλόμορφο- ανάλογα με τη διακριτική ικανότητα του υπό χρήση συστήματος διαχωρισμού- οδηγώντας σε μία λανθασμένη εκτίμηση του αποτελέσματος.

(γ) Η επιμόλυνση με μητρικά κύτταρα του δείγματος, γεγονός που επιτρέπει την παρουσία επιπλέον κορυφών ή αλλοίωση των αναλογιών των κορυφών, οδηγώντας στην εσφαλμένη εντύπωση ότι το δείγμα είναι πολυπλοειδικό ή μωσαικό. [63]



Εικόνα 66 Σχηματική αναπαράσταση της ανάλυσης φυσιολογικών & τρισωμικών δειγμάτων με QF-PCR και χρήση STRs.

5.2.3.2.4 Ποσοτική PCR σε Πραγματικό Χρόνο.

Η real-time PCR βασίζεται στην άκρως επαναστατική μεθοδολογία της ποσοτικής PCR, μία μέθοδος που πρωτοεμφανίστηκε το 1993 από τον Higuchi και τους συνεργάτες του. Αναφέρεται στη μεγέθυνση του υπό ελέγχου DNA με τη μεθοδολογία της PCR κατά τη χρονική διάρκεια της μεγέθυνσης του. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η δυνατότητα που παρέχει στον ερευνητή να καθορίζει καλύτερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια το ποσό του αρχικού DNA μέσα στο δείγμα πριν τη διαδικασία της μεγέθυνσης του. Ας επιγραμματικά αναφέρουμε ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αυτής της μεθοδολογίας καθίσταται ολοένα και πιο ευρεία εξαιτίας του αυξανόμενου αριθμού real-time PCR των θερμοκυκλοποιητών στην αγορά και της επακόλουθης πτώσης των τιμών τόσο αυτών όσο και των αντιδραστηρίων της.

Η τεχνική της ποσοτικής PCR σε πραγματικό χρόνο (Quantitative Real Time PCR, q PCR) συνιστά μία τεχνική μεθοδολογία σύμφωνα με την οποία προσδιορίζεται ο αριθμός των αντιγράφων των αλληλουχιών του DNA, μέσω της ενίσχυσης και ποσοτικοποίησης των γονιδιακών δεικτών STS (sequence tagged sites). Αυτοί οι γονιδιακοί δείκτες είναι ειδικοί και αρκετά εξειδικευμένοι για κάθε υπό μελέτη χρωμόσωμα.

Στην ποσοτική αυτή αντίδραση της PCR, τόσο η μεγέθυνση του υπό έλεγχο DNA στόχου όσο και η ανίχνευση του προϊόντος γίνονται ταυτοχρόνως στο ίδιο σωληνάριο. Το προϊόν που παράγεται συνδέεται με τη φθορίζουσα χρωστική, μία χρωστική η οποία ανιχνεύεται από το οπτικό σύστημα του ειδικού κυκλοποιητή, ένα όργανο όπου καταγράφει την κινητική της μεγέθυνσης του DNA από την ένταση του σήματος φθορισμού, ένταση που αντανακλά το ποσό του νεοσυντιθέμενου DNA επακριβώς.

Η κύρια διαφορά αυτής της τεχνικής qPCR από τις άλλες μεθοδολογίες PCR αποδίδεται στο γεγονός ότι εμπεριέχει την παρακολούθηση της συσσώρευσης του προϊόντος κατά τη διάρκεια της ενίσχυσης αποφεύγοντας την ενδιάμεση διαδικασία της μεταενισχυτικής ανάλυσης, μειώνοντας συνεπώς κατά πολύ τον χρόνο της ανάλυσης ως συνολικής διαδικασίας και ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο της πιθανής εξωτερικής επιμόλυνσης του δείγματος, μία διαδικασία, όπου η συσσώρευση του προϊόντος μπορεί να μετρηθεί, υπολογισθεί και συνεκτιμηθεί με ποικίλες τεχνολογικές μεθόδους.

Η real-time PCR μετρά και υπολογίζει σε πραγματικό χρόνο τα προϊόντα PCR σε σημείο όπου η αντίδραση βρίσκεται ακόμη στην εκθετική της φάση, όπως θα περιγράψουμε στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία των φθορίζουσών τεχνικών.

5.2.3.2.4.1 Αρχή της μεθόδου

Η ποσοτική PCR (Quantitative PCR, q PCR) αποτελεί μία ταχύτατη, αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδο, μέθοδο που επιτρέπει την ποσοτικοποίηση συγκεκριμένων DNA αλληλουχιών-στόχων. Αναλυτικότερα, επιτρέπει και παρουσιάζει τη λογαριθμικά ενζυμική ενίσχυση μικρών αλληλουχιών DNA (100-600bp), χρησιμοποιώντας ως υπόστρωμα ένα μεγαλύτερο δίκλωνο μόριο DNA. Χρησιμοποιούνται δύο εκκινητές (primers), όπου ο καθένας είναι συμπληρωματικός προς μία συγκεκριμένη αλληλουχία, η οποία εντοπίζεται στη μία εκ των δύο αλυσίδων DNA. Εν συνεχεία, με τη χρήση της DNA πολυμεράσης, επιμηκύνεται η αλληλουχία των εκκινητών έχοντας ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντιγράφων της επιθυμητής υπό έλεγχο αλληλουχίας. Αξίζει να αναφέρουμε ότι οι εκκινητές χρησιμοποιούνται ανελλιπώς με στόχο την περαιτέρω ενίσχυση της υπό έλεγχο συγκεκριμένης αλληλουχίας από τα ήδη υπάρχοντα, αναδυόμενα αντίγραφα, έχοντας ως αποτέλεσμα την λογαριθμική αύξηση των υπο μελέτη αντιγράφων. Αναλυτικότερα, σε κάθε κύκλο της διαδικασίας ενίσχυσης, οι δύο κλώνοι της αλληλουχίας του DNA με αύξηση της θερμοκρασίας αποδιαπτάσσονται, ενώ λαμβάνει χώρα η περαιτέρω πρόσδεση των εκκινητών και η σύνθεση της αλληλουχίας μέσω της DNA πολυμεράσης, με αντίστοιχη μείωση της θερμοκρασίας.

Στη συνέχεια, η μέτρηση και εκτίμηση της ποσότητας του υπό έλεγχου προϊόντος λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της αντίδρασης συνολικά, μέσω της αύξησης του φθορισμού της φθορίζουσας ουσίας, η μέτρηση και εκτίμηση της οποίας πραγματοποιείται σε κάθε κύκλο της PCR, έχοντας ως απόρροια το σχηματισμό μία καμπύλης ενίσχυσης (amplification plot), μέσω της οποίας εκτιμάται η συνολική πορεία και διαδικασία της αντίδρασης. Ας αναφερθεί, ότι

η αύξηση του σήματος φθορισμού είναι ανάλογη του υπό σχηματισμού προϊόντος και η ποσότητα του είναι άρρηκτα δεμένη με την ποσότητα του αρχικού υποστρώματος αντίστοιχα.

Η καμπύλη ενίσχυσης διακρίνεται και διαφοροποιείται σε τρεις φάσεις, οι οποίες είναι η εκθετική, η γραμμική και η φάση κορεσμού. Στα πλαίσια της εκθετικής φάσης (exponential phase), σε κάθε κύκλο της αντίδρασης λαμβάνει χώρα ακριβής διπλασιασμός του υπο σχηματισμού προϊόντος, εφόσον όλα τα απαραίτητα για την PCR συστατικά (π.χ. dNTPs, εκκινητές, DNA πολυμεράση) βρίσκονται σε περίσσεια, προσδίδοντας στην αντίδραση 100% αποδοτικότητα/ απόδοση. Η γραμμική φάση έπεται της εκθετικής φάσης, στα πλαίσια της οποίας παρατηρείται μία σχετική μείωση κάποιων αντιδραστηρίων, ενώ ταυτόχρονα συσσωρεύονται σταδιακά κάποιοι αναστολείς. Στη γραμμική αυτή φάση, η αντίδραση της ενίσχυσης επιβραδύνεται, καθώς μειώνεται η αποδοτικότητα της και τελικά σταματάει εντελώς, οπότε η καμπύλη φθορισμού προσεγγίζει το σημείο κορεσμού, το οποίο αποκαλείται plateau, ένα σημείο το οποίο διαφοροποιείται μεταξύ των υπό μελέτη δειγμάτων και αυτοκαθορίζεται από τις κινητικές των αντιδράσεων τους.

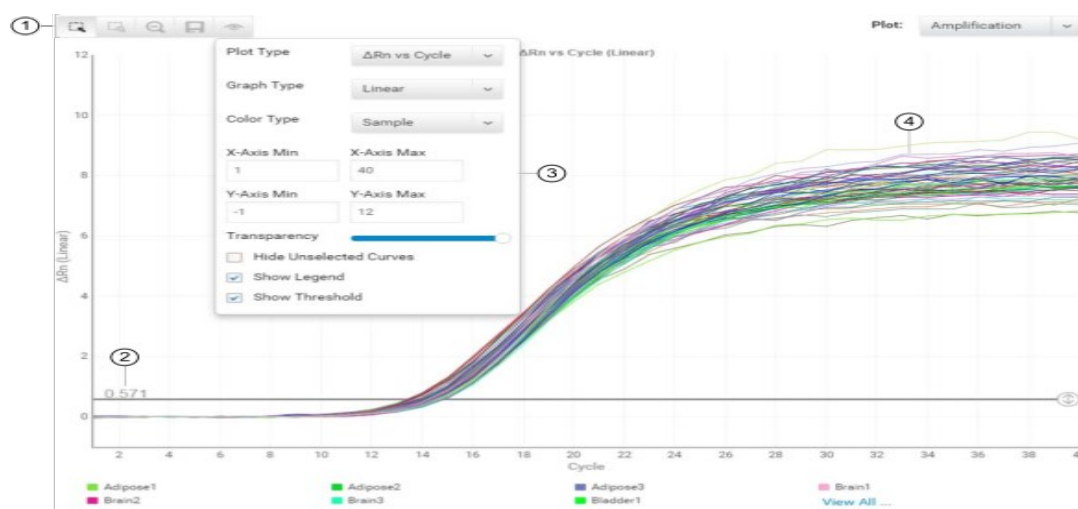
Αναλυτικότερα, οι εκτιμήσεις για την ποσοτικοποίηση των προϊόντων αφορούν και περιγράφουν την εκθετική φάση της αντίδρασης. Καταλυτικής σημασίας παράμετρο για την ποσοτικοποίηση των υπό έλεγχο προϊόντων συνιστά η τιμή C_t (threshold cycle), μία τιμή/ παράμετρος που ορίζεται ως κατώφλι, και προσδιορίζει τον αριθμό των κύκλων της αντίδρασης ενίσχυσης που απαιτούνται ώστε η τιμή του υπό παρατήρηση φθορισμού να προσεγγίζει ένα συγκεκριμένο και καθορισμένο όριο (threshold). Η τιμή αυτή είναι αντιστρόφως ανάλογη της αρχικής ποσότητας του υποστρώματος, δηλαδή όσο μικρότερη είναι η τιμή C_t , τόσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση του αρχικού υπό έλεγχου υποστρώματος. [98]

Πιο αναλυτικά, κατά τη διάρκεια της PCR αντίδρασης, το ονομαζόμενο «κατώφλι» - σήμα της φθορίζουσας χρωστικής καθορίζει σε ποιο σημείο όλα τα δείγματα μπορούν να συγκριθούν, ένα κατώφλι το οποίο συνεκτιμάται ως συνάρτηση της ποσότητας της φθορίζουσας χρωστικής. Εν τέλει, ο κλασματικός αριθμός των κύκλων της PCR αντίδρασης, κύκλοι που απαιτούνται ώστε να παράγουν αρκετό και επαρκές σήμα της φθορίζουσας χρωστικής που θα προσεγγίζει αυτό το κατώφλι χαρακτηρίζεται και αποκαλείται ως «κατώφλι» κύκλου (cycle threshold, C_t). Οι τιμές C_t καθορίζονται και εξαρτώνται απόλυτα από το αρχικό ποσό του υπό εξέταση δείγματος και συνιστούν τη βάση για τον υπολογισμό των αντιγράφων του DNA ή των επιπέδων έκφρασης του mRNA αντιστοίχως.

Όμως εκτός από την ποσοτική ανάλυση του προϊόντος της PCR, με την real-time PCR επιτυγχάνεται και μία μορφή ποιοτικής ανάλυσης, και πιο συγκεκριμένα αυτή της μελέτης της καμπύλης τήξης του υπό ανίχνευση προϊόντος (melting curve analysis), μία ανάλυση κατά την οποία οι μεγενθυμένες αλληλουχίες μπορούν να χαρακτηρισθούν με βάση και άξονα το σημείο τήξης τους (T_m). Το σημείο τήξης δηλαδή αποτελεί συνάρτηση του μήκους και της σύνθεσης των βάσεων του προϊόντος, ως σημείο αναφοράς

μοναδικό για κάθε αλληλουχία και πλήρως εξατομικευμένο- χαρακτηριστικό γι'αυτήν.

Η ικανότητα ελέγχου της προόδου του πολλαπλασιασμού του DNA σε πραγματικό χρόνο υλοποιείται με αρωγό ειδικές χημικές αντιδράσεις και τους ανιχνευτές (probes). Αναλυτικότερα, χρησιμοποιούνται σημασμένοι ανιχνευτές διαφόρων τύπων, με μοναδικά χαρακτηριστικά ο καθένας, αλλά με απλή και σχεδόν κοινή στρατηγική για όλους, προκαλώντας μία αλλαγή κατά τον πολλαπλασιασμό του DNA. Σήμερα, στην real-time PCR χρησιμοποιούνται (α) η SYBR green 1 χρωστική, (β) οι ανιχνευτές υδρόλυσης (Hydrolysis probes) και (γ) οι ανιχνευτές υβριδισμού (Hybridization probes). [98]



Εικόνα 67 Χαρακτηριστική καμπύλη ενίσχυσης, όπου διακρίνονται η εκθετική, η γραμμική και η φάση κορεσμού. Το όριο φθορισμού που τίθεται για τον προσδιορισμό της τιμής Ct, ορίζεται έτσι ώστε να βρίσκεται πάνω από το επίπεδο "θορύβου" (baseline) και στην αρχή της εκθετικής φάσης. Στον οριζόντιο άξονα, παριστάνεται ο αριθμός των κύκλων της αντίδρασης, εν'ω στον κατακόρυφο, η τιμή των επιπέδων φθορισμού.

Όπως έχουμε ήδη ενδελεχώς αναφέρει η Real Time PCR ή PCR στον πραγματικό χρόνο συνιστά μία ποσοτική αντίδραση PCR κατά την οποία ο πολλαπλασιασμός του DNA- στόχου και η ανίχνευση του προϊόντος γίνονται ταυτόχρονα στο ίδιο σωληνάριο, διότι το προϊόν που παράγεται συνδέεται με μία φθορίζουσα χρωστική, τη SYBR green 1, η οποία ανιχνεύεται από το οπτικό σύστημα του ειδικού κυκλοποιητή που χρησιμοποιείται στη real-time PCR. Με το όργανο αυτό καταγράφεται η κινητική πολλαπλασιασμού του DNA από την ένταση του σήματος του φθορισμού που σχετίζεται με την ποσότητα του νεοσυντιθέμενου DNA- στόχου.

Ο μηχανισμός της μεθόδου έχει ως εξής: συνήθως στα μη ειδικά συστήματα ανίχνευσης χρησιμοποιείται η φθορίζουσα χρωστική SYBR green 1, η οποία ενσωματώνεται στο δίκλωνο μόριο του DNA, και η οποία διεγείρεται με ακτινοβολία μήκους κύματος 497 nm, και εκπέμπει στα 520 nm. Η χρωστική αυτή δεν φθορίζει όταν βρίσκεται ελεύθερη σε διάλυμα ενώ η ενσωμάτωση της στο DNA κατά τη σύνθεση του έχει ως απόρροια την παραγωγή φθορισμού, η ένταση του οποίου είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του παραγόμενου προϊόντος.

Επιπρόσθετα, η SYBR green 1 επιτρέπει και μία ποιοτική ανάλυση, με βάση και άξονα τη μελέτη της καμπύλης τήξης του προϊόντος, δεδομένου ότι κάθε προϊόν ανάλογα με το μέγεθος του φέρει μία χαρακτηριστική θερμοκρασία τήξης (T_m), έχοντας ως αποτέλεσμα τη χρήση της θερμοκρασίας αυτής ως περαιτέρω διαγνωστικό στοιχείο, εφόσον η αναπαραγωγή του πειράματος λαμβάνει χώρα κάτω από αυστηρά καθορισμένες συνθήκες, τιμές της θερμοκρασίας τήξης (T_m) οι οποίες επηρεάζονται και καθορίζονται από τη συγκέντρωση του χλωριούχου μαγνησίου ($MgCl_2$), του DMSO, του δείγματος του DNA, της χρωστικής SYBR green 1, και του ρυθμού διακύμανσης της θερμοκρασίας κατά την ανάλυση της καμπύλης τήξης.

Η χρήση μη ειδικών συστημάτων ανίχνευσης παρουσιάζει τόσο πλεονεκτήματα όσο και μειονεκτήματα. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της SYBR green 1 είναι η δυνατότητα χρήσης της με οποιοδήποτε ζευγάρι εκκινητών με στόχο την ενίσχυση οποιασδήποτε αλληλουχίας-στόχου, γεγονός που την καθιστά πολύ πιο οικονομική μέθοδο από τη χρήση ειδικού ανιχνευτή (probe). Επιπρόσθετα, συνιστά μία ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδο, καθώς σε κάθε μόριο DNA που συντίθεται δεσμεύονται πολλά μόρια χρωστικής, έχοντας ως αποτέλεσμα την ενίσχυση του προκύπτοντος σήματος.

Αντίθετα, σημαντικό μειονέκτημα της SYBR green 1 αποτελεί το γεγονός ότι προσδένεται σε όλα τα δίκλινα μόρια DNA που συντίθενται κατά την αντίδραση ενίσχυσης, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα πιθανά διμερή των εκκινητών, καθώς και μη ειδικά προϊόντα που ενδεχομένως να προκύπτουν, γεγονός που οδηγεί πιθανώς σε μία σχετικά λανθασμένη υπερεκτίμηση της συγκέντρωσης της αλληλουχίας-στόχου. Όμως παρόλα αυτά, ενυπάρχει τρόπος να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, όπως για παράδειγμα ο σωστός σχεδιασμός ειδικών εκκινητών, και η βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, καταστάσεις οι οποίες συμβάλλουν στην αποτροπή δημιουργίας διμερών των εκκινητών. Επιπλέον, η μελέτη των καμπύλων αποδιάταξης (melting curves) μετά το πέρας της αντίδρασης, δίνει τη δυνατότητα διαχωρισμού του φθορισμού που προέκυψε από την ενίσχυση της αλληλουχίας-στόχου από τους φθορισμούς που αποδίδονται στα διμερή των εκκινητών ή σε μη ειδικά προϊόντα.

Σε αυτά τα ειδικά συστήματα ανίχνευσης, χρησιμοποιούμε έναν ανιχνευτή ειδικό για την υπό έλεγχο αλληλουχία-στόχο. Αυτοί οι ανιχνευτές φέρουν τη δυνατότητα σήμανσης με ποικίλλες φθορίζουσες χρωστικές, των οποίων τα διαφορετικά και ποικίλλα φάσματα διέγερσης και εκπομπής επιτρέπουν τον σαφή διαχωρισμό τους. Οι πιο καθιερωμένοι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται είναι οι Taqman, οι Molecular beacon και οι Scorpions.

Οι Taqman ανιχνευτές είναι οι επικρατέστεροι και η μεθοδολογία αυτών αποδίδεται στην 5'-3' εξωνουκλεοτιδική δράση της Taq DNA πολυμεράσης, η οποία πολυμεράση προσκολλάται στον διπλομαρκαρισμένο ανιχνευτή και του αποσπά το 5' άκρο του. Ο εν λόγω ανιχνευτής σχεδιάζεται με σκοπό να υβριδίζεται στο πρότυπο DNA μεταξύ των αφετηριών και όταν είναι υβριδισμένος δεν φθορίζει διότι τα δύο μόρια στα άκρα του, δότης στο 5' άκρο και μόριο απόσβεσης στο 3' άκρο βρίσκονται κοντά το ένα με το άλλο, ενώ

όταν το μόριο δότης απομακρυνθεί κατά τη διάρκεια της PCR αντίδρασης από το μόριο απόσβεσης, φθορίζει έντονα, η ένταση του οποίου είναι ανάλογη του προϊόντος της PCR που παράγεται.

Για την προγεννητική διάγνωση των ανευπλοειδιών, η μεθοδολογία που ευρέως χρησιμοποιείται είναι η TaqMan qPCR, μία εξειδικευμένη μορφή qPCR, η οποία βασίζεται και στηρίζεται στην παραγωγή φθορισμού μέσω της 5' νουκλεολυτικής δράσης της DNA πολυμεράσης. Αρχικά χρησιμοποιούμε τρία ολιγονουκλεοτίδια, τους δύο εκκινητές και τον ανιχνευτή. Ο ανιχνευτής αναγνωρίζει και προσδένεται ειδικά σε μία εσωτερική αλληλουχία του πολλαπλασιαζόμενου προϊόντος της PCR, δράση που εξαρτάται από τη δράση της 5' νουκλεάσης της DNA πολυμεράσης, μία πολυμεράση η οποία χρησιμοποιείται περαιτέρω για την υδρόλυση του ανιχνευτή.

Πιο εξειδικευμένα, ο ανιχνευτής αποτελεί ένα ολιγονουκλεοτίδιο, το οποίο φέρει στο 5' άκρο του μία χρωστική η οποία και φθορίζει και στο 3' άκρο του μία άλλη χρωστική η οποία απορροφά και εξουδετερώνει το σπηγμα που απορρέει από την πρώτη χρωστική με αποτέλεσμα όταν ο ανιχνευτής είναι άθικτος να μην παρατηρείται φθορισμός. Όμως ο πολυμερισμός κατά την αντίδραση ενίσχυσης έχει ως αποτέλεσμα την αποκοπή του άκρου του ανιχνευτή από την DNA πολυμεράση και κατ'επέκταση τη διακοπή της αλληλοεξουδετέρωσης του σήματος με αποτέλεσμα την παραγωγή του φθορισμού.

Καθώς ο πολυμερισμός συνεχίζεται, αυξάνονται τα φθορίζοντα άκρα του ανιχνευτή που απελευθερώνονται και συνεπώς, αυξάνεται παράλληλα η ένταση του φθορισμού, μία αύξηση η οποία είναι ανάλογη με το προϊόν του DNA που παράγεται. Η θερμοκρασία πρόσδεσης του ανιχνευτή είναι μεγαλύτερη από την θερμοκρασία πρόσδεσης των εκκινητών, εξασφαλίζοντας έτσι ότι σε κάθε νέο κύκλο της PCR θα γίνεται υβριδοποίηση του ανιχνευτή πριν την πρόσδεση των εκκινητών στο νέο προϊόν της PCR.

Πιο ειδικά, μετά την πρόσδεση των εκκινητών, η Taq DNA πολυμεράση ξεκινάει την επιμήκυνση της νέας αλυσίδας του DNA ενώ παράλληλα μέσω της νουκλεολυτικής της δράσης «κόβει» το 5' άκρο του ανιχνευτή, μία διαδικασία με την οποία συντελείται η αποσύνδεση του φθοριοχρώματος από την ουσία καταστολέα με επακόλουθη φωτονική ενεργοποίηση του φθοριοχρώματος και παραγωγή φθορισμού. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται σε κάθε νέο κύκλο της PCR με αποτέλεσμα η ένταση του φθορισμού που παράγεται να είναι ανάλογη του ακριβούς ποσού του προϊόντος PCR που παράγεται, όπως έχουμε πολλαπλώς ήδη αναφέρει. [98]

Η χρήση της qPCR στην προγεννητική διάγνωση των ανευπλοειδιών είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Μία έμπρακτη εφαρμογή όμως της μεθόδου αυτής είναι η διάγνωση του συνδρόμου Down, η οποία πραγματοποιείται συγκρίνοντας την ποσότητα ενός γονιδίου στόχου που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21 (π.χ. το γονίδιο *DSCR3* που βρίσκεται στην κρίσιμη περιοχή για το σύνδρομο Down του χρωμοσώματος 21), με την ποσότητα ενός γονιδίου αναφοράς το οποίο βρίσκεται σε κάποιο άλλο αυτοσωμικό χρωμόσωμα (π.χ. το γονίδιο *GAPDH* που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12), μία

διαδικασία όπου στη συγκεκριμένη εφαρμογή της τεχνικής της qPCR γίνεται χρήση δύο ανιχνευτών (ένας για την κάθε περιοχή που ενισχύεται) και ο κάθε ανιχνευτής είναι σημασμένος με διαφορετικό φθοριόχρωμα. Εάν η αναλογία μεταξύ των δύο γονιδίων είναι 1: 1, τότε το έμβρυο είναι φυσιολογικό, ενώ εάν η αναλογία είναι 3:2, τότε το έμβρυο είναι τρισωμικό.

Η εφαρμογή της real-time PCR απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή ως προς την ποιότητα του δείγματος, το χειρισμό του οργάνου, την επιλογή της μεθόδου, την επιλογή των αντιδραστηρίων (Taq πολυμεράση) και την αντικειμενικότητα-υποκειμενικότητα ανάλυσης των αποτελεσμάτων.

Τα πλεονεκτήματα της real-time PCR, έναντι της απλής PCR, αλλά και άλλων μοριακών μεθόδων, είναι πολλά, το πιο σημαντικό όμως αναφέρεται στην ικανότητα υπολογισμού των νουκλεϊκών οξέων με απίστευτο πλατύ δυναμικό εύρος, το λιγότερο 5 λογαριθμικές μονάδες, μία ικανότητα η οποία σχετίζεται με την ιδιαίτερα μεγάλη ευαισθησία που έχει η μέθοδος, στην οποία οφείλεται η ανίχνευση αντιγράφων νουκλεϊκών αλληλουχιών λιγότερων από πέντε (ίσως και μόνο ενός σε μερικές περιπτώσεις). Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα είναι ο μικρότερος χρόνος που απαιτείται για την αντίδραση με παράλληλη ανάλυση του αποτελέσματος, η υψηλή ακρίβεια, η επαναληψιμότητα λόγω του αυτοματισμού της αντίδρασης και της ανάλυσης, η αποφυγή των επιμολύνσεων, λόγω της εκτέλεσης της αντίδρασης σε ένα κλειστό υψηλής τεχνολογίας σύστημα ώστε να μην απαιτούνται χειρισμοί μετά την PCR για την ανάλυση του προϊόντος και να ελαχιστοποιούνται έτσι οι επιμολύνσεις στο εργαστήριο και τέλος η άμεση δυνατότητα ποσοτικοποίησης.

Η real-time PCR μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε παραδοσιακές όσο και σε νέες εφαρμογές, με πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την απλή PCR. Το γεγονός ότι η μέθοδος συλλέγει στοιχεία κατά την εκθετική φάση πολλαπλασιασμού του DNA, ανοίγει νέες προοπτικές για νέες εφαρμογές : (α) για ποσοτικό προσδιορισμό μικροοργανισμών, π.χ.ιών, (β) για τη μέτρηση και εκτίμηση της έκφρασης κάποιων γονιδίων, (γ) για την επαλήθευση πολλαπλασιασμού κάποιων γονιδίων (gene amplification), (δ) για την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής (π.χ. νέα φάρμακα για τον καρκίνο), (ε) για τον ποσοτικό προσδιορισμό βλάβης στο DNA, (στ) για την ανίχνευση παθογόνων μικροοργανισμών, (ζ) για τον προσδιορισμό του γονότυπου (genotyping).

Τα προβλήματα που παρουσιάζει η ανάλυση με qPCR για τον προγεννητικό έλεγχο των ανευπλοειδιών είναι επίσης πολλά, διότι η σωστή ανάλυση απαιτεί: (α) το σχεδιασμό κατάλληλων ολιγονουκλεοτιδικών εκκινήτων με στόχο την ενίσχυση συγκεκριμένων αλληλουχιών σε κάθε χρωμόσωμα που ενδιαφέρει,(β) το σχεδιασμό κατάλληλων ανιχνευτών για την αναγνώριση αυτών των αλληλουχιών, και (γ) τη χρήση γνωστών ανευπλοειδικών και φυσιολογικών δειγμάτων σε κάθε ανάλυση.

Σε σχέση με την QF-PCR, η τεχνική της qPCR υστερεί στο ότι (α) είναι λιγότερο ευαίσθητη ως προς τη διάγνωση τρισωμικών μωσαϊκών δειγμάτων και (β) δίνει μόνο μία ποσοτική αναλογία φθορισμού 3:2 για τα τρισωμικά

δείγματα, ενώ η QF-PCR δίνει είτε μία πιο ξεκάθαρη ποσοτική διαλληλομορφική αναλογία 2:1 είτε ένα τριαλληλομορφικό αποτέλεσμα. Επίσης, περιπτώσεις τριπλοειδίας και μόλυνσης του δείγματος από μητρικά κύτταρα είναι δύσκολο να ανιχνευθούν με αυτές τις τεχνικές.

Ευρύτερα, η PCR αποτελεί μία αξιοσημείωτη μοριακή τεχνική που πολλαπλασιάζει- ενισχύει μία συγκεκριμένη αλληλουχία του DNA, έτσι ώστε να καθίσταται «ορατή» και μπορεί εύκολα να υποβληθεί σε περαιτέρω γενετική ανάλυση. Η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR), δίνει τη δυνατότητα πολλαπλασιασμού και ανίχνευσης απειροελάχιστων δειγμάτων DNA στο υπό εξέταση βιολογικό υλικό και σήμερα χρησιμοποιείται πλέον ευρύτατα στην ανίχνευση ανευπλοειδικών κυήσεων, μεταλλάξεων ή εμβρυοπαθογόνων μικροοργανισμών στο αίμα ή το αμνιακό υγρό. [63. 98]

5.2.3.2.5. MLPA (Multiplex Ligation- dependent Probe Amplification : πολλαπλή ενίσχυση ανιχνευτών εξαρτώμενη από την αντίδραση λιγάσης) : Διευρυμένος Προγεννητικός έλεγχος με MLPA.

Πολλαπλή Ενίσχυση Ανιχνευτών Υβριδοποιημένων στο Γονιδίωμα:
MLPA - Multiplex Ligation- Dependent Probe Amplification- Πολλαπλή Ενίσχυση Ανιχνευτών Εξαρτώμενη από την Αντίδραση της Λιγάσης:

Όπως ήδη γνωρίζουμε, σοβαρά γενετικά σύνδρομα, όπως είναι τα σύνδρομα DiGeorge, Williams, Prader Willi, και Angelman αποδίδονται στην γονιδιακή ύπαρξη μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών, αλλαγές ποσοτικές του DNA επί των χρωμοσωμάτων, οι οποίες δεν είναι εμφανείς με το συμβατικό καρυότυπο. Αυτές λοιπόν οι μικροελλείψεις και μικροδιπλασιασμοί καθίστανται ανιχνεύσιμοι με την μοριακή τεχνική MLPA.

Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την τεχνική, εκτός από τα 20 πιο καθιερωμένα σύνδρομα που διερευνώνονται στο εργαστήριο, ανιχνεύονται επιπρόσθετα και μικροελλείμματα και μικροδιπλασιασμοί, οι οποίοι εντοπίζονται στα υποτελομερίδια όλων των χρωμοσωμάτων προς περαιτέρω ανίχνευση όλων των υποτελομεριδιακών ανισοζυγιών όλων των χρωμοσωμάτων, και συνεπώς τόσο τα γενετικά σύνδρομα όσο και τα ευρήματα στα υποτελομερίδια εμπλέκονται και συμμετέχουν σε όποια νοητική κυρίως βλάβη προγεννητικά, που παρουσιάζεται με συχνότητα 1/300 έως 1/1000 γεννήσεις.

Το 5% με 10% των πασχόντων με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ιδιοπαθή νοητική υστέρηση αποδίδεται στην ύπαρξη ποσοτικών μεταβολών του γενετικού υλικού στις υποτελομεριδιακές χρωμοσωμικές περιοχές, περιοχές που είναι πλούσιες ως προς τον αριθμό των γονιδίων.

Ως «διευρυμένο προγεννητικό έλεγχο» ορίζουμε συνεπώς τον συνδυασμό της εφαρμογής της τεχνικής του συμβατικού καρυότυπου και της τεχνικής MLPA. Επιπρόσθετα, σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο, που παρατηρούνται όμως ταυτόχρονα σοβαρά υπερηχογραφικά ευρήματα όπως είναι η αυξημένη αυχενική διαφάνεια, οι καρδιακές ανωμαλίες και η υπολειπόμενη ανάπτυξη, συνιστάται και ενδείνεται έλεγχος με τη μέθοδο MLPA. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι τόσο η μέθοδος FISH, όσο και η τεχνική της MLPA

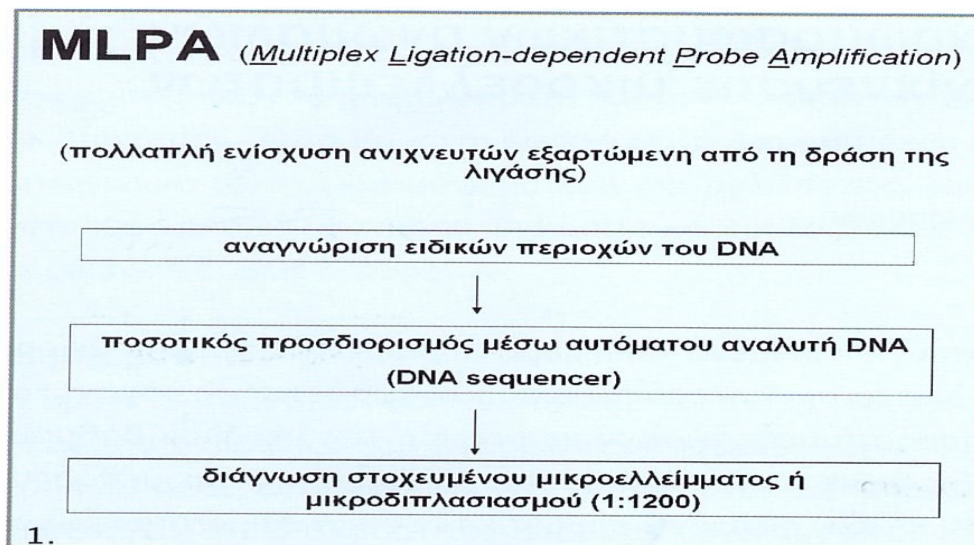
παρουσιάζουν και φέρουν ένα κοινό μειονέκτημα, το οποίο ορίζει ότι είναι μέθοδοι ικανές να ανιχνεύουν στοχευμένα τις συγκεκριμένες και καθορισμένες ανευπλοειδίες για τις οποίες έχουν «αυτό» σχεδιαστεί και μόνον.

5.2.3.2.5.1. Μεθοδολογία της MLPA

Οι τεχνικές της εξαρτώμενης από την αντίδραση της λιγάσης, πολλαπλής ενίσχυσης ανιχνευτών υβριδοποιημένων στο γονιδίωμα (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA & Multiplex Amplifiable Probe Hybridization, MAPH) βασίζονται για ακόμη μία φορά στην τεχνολογία της PCR, προσδιορίζοντας και ποσοτικοποιώντας τις πολλαπλές υπό ανίχνευση αλληλουχίες κατά μήκος ολόκληρου του γονιδιώματος σε μία ποσοτική αντίδραση με τη χρήση ενός μόνον ζεύγους εκκινητών, η απόδοση της οποίας παραμένει ίδια για κάθε αλληλουχία- στόχο.

Στην τεχνική της MLPA, χρησιμοποιούνται δύο ανιχνευτές, που ορίζονται ως δύο μονόκλιωνα τμήματα DNA, τμήματα τα οποία σχεδιάζονται και δρομολογούνται έτσι ώστε να υβριδοποιούνται- αλληλοσυμπληρώνονται το ένα δίπλα στο άλλο στην ίδια αλυσίδα της αλληλουχίας- στόχου. Αναλυτικά, οι δύο ανιχνευτές αποτελούνται από ένα μονόκλιωνο DNA τμήμα, μήκους 22-43 νουκλεοτιδίων, και μία ειδική αλληλουχία πρόσδεσης εκκινητή. Επιπρόσθετα, ο ένας από τους δύο ανιχνευτές, εμπεριέχει μία επιπλέον εσωτερική αλληλουχία μήκους 19-364 νουκλεοτιδίων.

Αρχικά, λαμβάνει χώρα υβριδοποίηση των συμπληρωματικών ανιχνευτών στις αλληλουχίες- στόχους, και εν συνεχεία, οι ανιχνευτές αυτοί ενώνονται/ συνδέονται μεταξύ τους με την αντίδραση της λιγάσης, σχηματίζοντας μία συμπληρωματική αλληλουχία, η οποία ενισχύεται με τη μέθοδο της PCR. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο ένας εκ των δύο εκκινητών, είναι συνδεδεμένος με φθοριόχρωμα, με αποτέλεσμα τα φθοριοσημασμένα προϊόντα της PCR να διαχωρίζονται με τη διαδικασία της ηλεκτροφόρησης και τα σήματα που εκπέμπονται να ανιχνεύονται και περαιτέρω ποσοτικοποιούνται σε DNA γενετικό αναλυτή με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού προγράμματος, και αναλύονται με τη μορφή καμπύλων σε γράφημα, μία διαδικασία ανάλυσης που προσομοιάζει τη μέθοδο της QF-PCR. Εν συνεχεία, συγκρίνουμε την ένταση φθορισμού του υπό μελέτη δείγματος με το φυσιολογικό πρότυπο με στόχο την περαιτέρω ανίχνευση μικροελλείμματος/ μικροδιπλασιαμού, και εάν δεν εντοπίζεται στατιστικώς σημαντική μεταβολή, το δείγμα κρίνεται και θεωρείται φυσιολογικό, ενώ εάν η μεταβολή κυμαίνεται σε ποσοστό που ανέρχεται το 35% με 50%, τότε διαγιγνώσκεται η αντίστοιχη ποσοτική αλλαγή επί του γενετικού υλικού.



Εικόνα 68 Διαγραμματική απεικόνιση της μεθόδου MLPA

Στην τεχνική της MAPH, όπως και στην τεχνική της MLPA, λαμβάνει χώρα η ενίσχυση των ανιχνευτών, οι οποίοι παρομοίως υβριδοποιούνται στις αλληλουχίες DNA- στόχο, με την μοναδική διαφορά ότι το προς ανάλυση DNA δείγμα αποτυπώνεται σε μία πρωταρχικώς μεμβράνη και στη συνέχεια προστίθεται περίσσεια ανιχνευτών, έχοντας ως αποτέλεσμα οι προς αναγνώριση αλληλουχίες – στόχοι στο δείγμα, να υβριδοποιούνται με τους ανιχνευτές συνολικά, ορίζοντας με αυτόν τον τρόπο μία απευθείας, αναλογική σχέση μεταξύ του αριθμού των αντιγράφων των αλληλουχιών στόχων και της ποσότητας του υβριδοποιημένου ανιχνευτή. Ας αναφερθεί ότι η χρήση της μεμβράνης επιτρέπει την εύκολη απομάκρυνση των ανιχνευτών, οι οποίοι εν τέλει δεν έχουν υβριδοποιηθεί, απομάκρυνση που λαμβάνει χώρα με μία απλή διαδικασία πλύσης, ενώ αποφεύγεται η χρήση της αντίδρασης της λιγάσης.

Και στις δύο προαναφερθείσες τεχνικές, εάν διαιρέσουμε το εμβαδόν της καμπύλης που αναγράφεται για το PCR προϊόν του συγκεκριμένου ανιχνευτή, με το σύνολο των εμβαδών των καμπυλών που αναγράφονται για όλους τους ανιχνευτές στο δείγμα, και εκφράζεται ως πολλαπλάσιο του σχετικού σήματος του ίδιου ανιχνευτή σε ένα φυσιολογικό δείγμα ελέγχου, τότε υπολογίζεται το σχετικό σήμα για κάθε ανιχνευτή. Συνεπώς, η αναμενόμενη τιμή για ένα φυσιολογικό ευπλοειδικό δείγμα είναι περίπου ~ 1, ενώ για ένα τρισωμικό δείγμα είναι περίπου ~ 1,5.

Οι τεχνικές MLPA & MAPH συνιστούν μεθοδολογίες αξιόπιστες, παρουσιάζοντας υψηλή αυτοματοποίηση και απόδοση, τεχνικές οι οποίες δύνα(ν)ται να ανιχνεύουν και ποσοτικοποιούν έως και 40 αλληλουχίες του DNA δείγματος σε μία αντίδραση και χρησιμοποιούνται προγεννητικά στην διάγνωση των πιο γνωστών και καθιερωμένων ανευπλοειδιών αλλά και συνδρόμων με μικροελλείψεις/ μικροδιπλασιασμούς. Η ποιότητα του DNA στο δείγμα, συνιστά καθοριστικό παράγοντα στοχεύοντας στην ορθή ανάλυση του δείγματος με τις τεχνικές MLPA & MAPH, ενώ περιπτώσεις τριπλοειδίας και

μόλυνσης του δείγματος από μητρικά κύτταρα είναι δύσκολο απαιτητικό να ανιχνευθούν με αυτές τις δύο παρόμοιες τεχνικές.

Συνιστάται «διευρυμένος προγεννητικός έλεγχος» με MLPA και συμβατικό καρυότυπο όταν το έμβρυο φέρει σοβαρά υπερηχογραφικά ευρήματα, όπως είναι οι καρδιακές ανωμαλίες, η αυξημένη αυχενική διαφάνεια, η υπολειπόμενη ανάπτυξη, ενώ ο συμβατικός καρυότυπος του είναι φυσιολογικός. Επίσης, σε συνδυασμό πάλι με τον κλασικό καρυότυπο, αυτή η τεχνική παρουσιάζει την τάση να προτείνεται πλέον στις πιο καθιερωμένες επεμβατικές προγεννητικές διαγνώσεις, γεγονός που αποδίδεται στην αυξανόμενη διαγνωστική της ικανότητα. Τέλος, με την εφαρμογή της μεθόδου MLPA, διαγιγνώσκονται εν τέλει οι «στοχευμένες» χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου, έχοντας ως απόρροια την καλύτερη εκτίμηση της κλινικής τους φύσης-σημασίας.

Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζεται η συχνότητα των συνδρόμων των μικροελλειμμάτων σε συγκερασμό με τα κλινικά τους χαρακτηριστικά. Επισημαίνονται περιπτώσεις με ορατά κυτταρογενετικά ευρήματα, καθώς και η περαιτέρω εκτίμηση της κλινικής τους σημασίας-ορατότητας. Σχετικά με τα σύνδρομα των μικροελλειμμάτων και των μικροδιπλασιασμών, αυτά τα κλινικά ευρήματα περιγράφουν κυρίως μεταγεννητικές περιπτώσεις με κλινική εικόνα χαρακτηριστική και ενδεικτική για τα σύνδρομα DiGeorge & Williams, ενώ η εφαρμογή της μεθόδου προγεννητικά, αποκάλυψε την περίπτωση εμβρύου με μικροέλλειμμα στην περιοχή που είναι υπεύθυνη για τα σύνδρομα Prader Willi/ Angelman και την περίπτωση εμβρύου με έλλειμμα στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 5, ενδεικτικό και συμβατό με το σύνδρομο Cri-du-chat, δηλαδή το σύνδρομο κλάματος γαλής. Επιπρόσθετα, οι υποτελομεριδιακές περιοχές φέρουν κληρονομούμενους πολυμορφισμούς, πολυμορφισμοί οι οποίοι αποδίδονται είτε σε αληθή μικροελλείμματα-μικροδιπλασιασμούς χωρίς αξιόλογη κλινική σημασία είτε σε σημειακές μεταλλάξεις, κυρίως σε περιοχές που καθορίζουν τόσο τον υβριδισμό όσο και τη σύνδεση των ανιχνευτών.

Αναλυτικότερα, στα πλαίσια ανίχνευσης των ήδη προαναφερθέντων ευρημάτων, κρίσιμη και καταλυτικής σημασίας θεωρείται και η ανάλυση των δειγμάτων DNA των γονέων, με απώτερο στόχο να διαπιστωθεί εάν πρόκειται για εύρημα *de novo*, ή γονεϊκής προέλευσης, μία διερεύνηση που αφορά και σχετίζεται κυρίως με ευρήματα που αφορούν τις υποτελομεριδιακές περιοχές. Όταν λοιπόν, το εύρημα είναι *de novo*, χρήζει απαραίτητος έλεγχος και διερεύνηση με περαιτέρω επιπρόσθετες μεθόδους, ενώ εάν το εύρημα έχει κληρονομηθεί από υγιείς γονείς, συνήθως ο φαινότυπος του εμβρύου αναμένεται να είναι φυσιολογικός, αν και ενυπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες το μικροέλλειμμα/μικροδιπλασιασμός να μην φέρει καμία κλινική επίπτωση στον γονεά/φορέα, αλλά το έμβρυο να πάσχει από κάποιο γενετικό νόσημα. Ενδεικτικό παράδειγμα της άνωθεν κατάστασης, αποτελεί το σύνδρομο DiGeorge, σύμφωνα με το οποίο άτομα που φέρουν το ίδιο μέγεθος μικροελλείμματος, δύνανται να παρουσιάζουν μία αξιοσημείωτα σημαντική ετερογένεια ως προς την κλινική εκδήλωση της εικόνας του συνδρόμου, ή ακόμη και η περίπτωση το ακριβές μέγεθος του ελλείμματος να είναι διαφορετικό και να ποικίλλει μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας, γεγονός που αποδίδεται όχι μόνον στην ύπαρξη του σχετικού

μικροελλείματος, αλλά και στην επίδραση επιπρόσθετων εξωγενών παραγόντων. Συνεπώς, η εφαρμογή της μεθοδολογίας της MLPA παρουσιάζεται τόσο προγεννητικά όσο και μεταγεννητικά.



Εικόνα 69 Σχηματική αναπαράσταση της τεχνικής της MLPA.

Επιπρόσθετα, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι υπεύθυνες για τα επικρατέστερα γενετικά σύνδρομα στον άνθρωπο, και μία από τις πιο καθοριστικές αιτίες νοητικής υστέρησης, της καθυστέρησης της ενδομήτριας και μεταγεννητικής ανάπτυξης όσο επίσης και των ανωμαλιών του κρανιοπροσωπικού, σκελετικού, καρδιακού και ουρογεννητικού συστήματος.

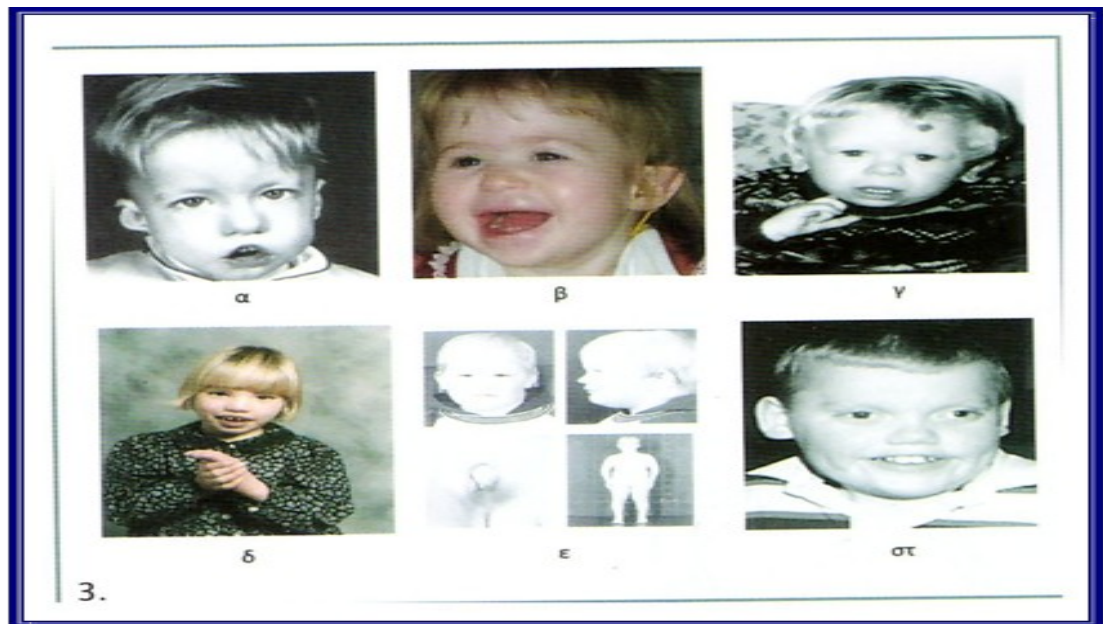
Πίνακας 1		
Συχνότητα συνδρόμων μικροελλειμμάτων και κλινικά χαρακτηριστικά		
Σύνδρομο	Συχνότητα στις γεννήσεις*	Κλινικά χαρακτηριστικά
DiGeorge	1/4.000	Καρδιακές ανωμαλίες, νεογνική υπασβεστιαμία, χαρακτηριστικό προσωπίο, μαθησιακές δυσκολίες, ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια/βαριά κατάθλιψη).
1p3.6 deletion	1/5.000	Νοπτική υστέρηση, κοντό ανάστημα, προεξέχον μέτωπο, πηγούνι, προγναθισμός, μικροφθαλμία / απώλεια ακοής, συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες.
Williams	1/10.000	Νοπτική υστέρηση, υπερβαλβιδική στένωση αορτής, περιφερικές στενώσεις πνευμονικής αρτηρίας, χαρακτηριστικό προσωπίο (elfin face), χαρακτηριστική, δύσμορφη οδοντοφυΐα, νεογνική υπερασβεστιαμία.
Cri du Chat	1/20.000 - 1/50.000	Έντονη ψυχοκινητική/νοπτική υστέρηση, μικροκεφαλία, στρογγυλό πρόσωπο, υπερτηλορισμός, μικρογναθία, χαμηλή πρόσφυση αυτιών, υποτονία.
Prader-Willi /Angelman	1/25.000	Μέτρια έως βαριά νοπτική υστέρηση, μυϊκή υποτονία (προβλήματα θρέψης), παχυσαρκία, κοντό ανάστημα, υπογοναδισμός.
Smith-Magenis	1/25.000	Βαριά-βαρύτατη νοπτική υστέρηση, υποτονία, καθυστέρηση στην ομιλία, μικρά δυσπλαστικά αφτιά (απώλεια ακοής), μικροβραχυκεφαλία .
Sotos	1/12.000**	Νοπτική υστέρηση, γρήγορη ανάπτυξη, ακρομεγαλία.
Langer-Giedion	1/50.000	Νοπτική υστέρηση, πολλές δυσμορφίες προσώπου.
Miller-Dieker	1/50.000	Νοπτική υστέρηση, λειγκεφαλία, μικροκεφαλία, χαρακτηριστικό προσωπίο, καρδιακές ανωμαλίες, υποπλαστικά/αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα αρρένων.
WAGR	1/90.000	Νοπτική υστέρηση, όγκοι Wilms, ανιριδία.
Wolf-Hirschhorn	1/95.000	Νοπτική υστέρηση, βαριά καθυστέρηση ανάπτυξης, μικροκεφαλία, τυπικά χαρακτηριστικά περικεφαλαίας.

* Οι πληροφορίες για τις συχνότητες των συνδρόμων προέρχονται από τη βάση δεδομένων OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man).

** 10%-45% μόνο των ασθενών εμφανίζει μικροελλείμματα.

Πίνακας 3: Συχνότητα συνδρόμων μικροελλειμμάτων και κλινικά χαρακτηριστικά

Αξίζει να αναφερθεί τέλος, ότι η αιτία νοσηρότητας για ποσοστό των ασθενών με νοπτική υστέρηση ή και δυσμορφίες και φυσιολογικό καρυότυπο ανέρχεται σε ποσοστό 10% με 15%, και συνιστούν κάποια υπομικροσκοπική χρωμοσωμική βλάβη, διαγνώσιμη και ορατή μονάχα με τις μεθόδους της μοριακής κυτταρογενετικής ή μοριακής βιολογίας διαφορετικά.



Εικόνα 70 Κλινική εικόνα παιδιών με τα σύνδρομα α) DiGeorge, β)1p3.6, γ)Williams, δ) Cri-du-chat (κλάματος γαλής), ε) Prader-Willi και στ) Smith-Magenis. // Τεχνική MLPA.

Οι ραγδαίες και ταχύτατες εξελίξεις στον τομέα της βιοτεχνολογίας κυρίως τα τελευταία χρόνια σε συγκερασμό με το μέγεθος της πληροφορίας που έχει αναδυθεί και απορρέει από την γνώση της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος, έχουν οδηγήσει σε μία καλύτερη και ευρεία κατανόηση και ερμηνεία της ανθρώπινης γενετικής ετερογένειας. Συνεπώς, εκτός από τις τεχνικές που ήδη περιγράφηκαν παραπάνω, υπάρχουν και νεώτερες κυρίως μοριακές προσεγγίσεις, οι οποίες συνδυάζουν την υψηλή τεχνολογία με νέα στοιχεία της αλληλουχίας του ανθρώπινου γονιδιώματος και προσφέρουν τη δυνατότητα μίας ασφαλούς, ταχύτατης και μαζικής πορείας - ανάλυσης. [14, 55, 63, 64]

5.2.3.2.6. Q-SNP: Ποσοτική ανάλυση πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου - Quantitative Single Nucleotide Polymorphism analysis.

Η μεθοδολογία της ποσοτικής ανάλυσης πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (Quantitative Single Nucleotide Polymorphism analysis –Q-SNP) συνιστά μία σύγχρονη και αρκετά επικαίρη προσέγγιση ποσοτικής ανάλυσης των χρωμοσωμικών αντιγράφων ενός δείγματος. Οι πολυμορφισμοί SNP αποτελούν τις επικρατέστερες μορφές διαφοροποιήσεων ως προς την αλληλουχία του DNA μεταξύ των ατόμων με συχνότητα εμφάνισης ενός SNP κατά μέσο ανά 100-300 βάσεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Στα πλαίσια της τεχνικής Q-SNP, από τα δύο διαφορετικά αλληλόμορφα, τα οποία διαφέρουν σε μία θέση SNP, ενός ομόλογου ζεύγους χρωμοσωμάτων από ένα ετεροζυγωτικό άτομο, απορρέουν προϊόντα της PCR, τα οποία διαχωρίζονται και διαφοροποιούνται με βάση και άξονα την εξαρτώμενη από τη θερμοκρασία απώλεια φθορισμού των υβριδοποιημένων ανιχνευτών, με αποτέλεσμα το γεγονός αυτό να μεταφράζεται και έμμεσα εκφράζεται σε δύο συγκεκριμένες κορυφές, κορυφές που ισχύουν για την καθορισμένη και συγκεκριμένη θερμοκρασία τήξης του κάθε αλληλομόρφου.

Σε ένα ευπλοειδικό δείγμα DNA, για κάθε ετεροζυγωτικό SNP, η αλληλομορφική αναλογία κυμαίνεται ως 1:1, ενώ σε περίπτωση τρισωμικού δεόγματος, οι αναλογίες κυμαίνονται από 0.5 έως και 2.0, αντίστοιχα, ανάλογα με το ποιο αλληλόμορφο επαναλαμβάνεται. Η ποσότητα του κάθε αλληλόμορφου καθορίζεται και προσδιορίζεται από το εμβαδόν της κορυφής, η οποία απορρέει από την καμπύλη τήξης στο στάδιο και επίπεδο της θερμικής αποδιάταξης των προϊόντων της PCR, αμέσως μετά την αντίδραση, μία μέτρηση η οποία πραγματοποιείται σε μηχάνημα Real Time PCR, χωρίς να μεσολαβεί η διαδικασία της μεταενισχυτικής ανάλυσης με ηλεκτροφόρηση και προσδιορισμό της αλληλουχίας (sequencing).

Τα επικρατέστερα και βασικότερα προβλήματα της ανάλυσης που αναδύονται με την τεχνική της Q-SNP, είναι: (α) λόγω της χαμηλής ετεροζυγωτίας που παρουσιάζουν οι πληροφοριακοί SNPs, απαιτείται η ανάγκη χρήσης πολλών τέτοιων δεικτών, και (β) λόγω της μεγάλης διακύμανσης των αποτελεσμάτων μεταξύ των ελέγχων, απαιτείται η ανάγκη διεξαγωγής πολλών αρχικών αντιδράσεων ελέγχου πριν την ανάλυση.

Τέλος, ως αυτοματοποιημένες και με μεγάλη απόδοση, μειώνοντας τον χρόνο ανάλυσης, παρουσιάζονται οι νέες τεχνολογίες διαχωρισμού και ανάλυσης των προϊόντων μίας αντίδρασης PCR, τεχνολογίες που αφορούν κυρίως τον μαζικό έλεγχο μεγάλου αριθμού δειγμάτων, όπως είναι (α) η ανάλυση των μικροσυστοιχιών και (β) η φασματομετρία μάζας, μέθοδοι οι οποίες χρησιμοποιούνται κυρίως στην ανάλυση πολυμορφισμών τύπου SNP [63].

Οι διπλοειδείς οργανισμοί όπως είναι ο άνθρωπος και τα περισσότερα θηλαστικά, περιέχουν δύο αντίγραφα από κάθε χρωμόσωμα στο γονιδίωμα τους, γεγονός που σημαίνει ότι κάθε γονιδιωματικό στοιχείο ενυπάρχει σε δύο **ομόλογα σημεία** του γονιδιώματος. Η βάση της γενετικής ποικιλομορφίας έγκειται στο γεγονός ότι τα δύο ομόλογα στοιχεία δεν είναι ακριβώς πανομοιότυπα, αλλά αντίθετα το ίδιο γονιδιακό χαρακτηριστικό μπορεί να υπάρχει σε δύο εκδοχές στο ίδιο γονιδίωμα και σε περισσότερες από δύο εάν κάποιος εξετάσει διαφορετικά άτομα στον πληθυσμό. Γι' αυτό, σε γονιδιακό επίπεδο, τα γονίδια που φέρουν περισσότερες από μία μορφές ονομάζονται **αλληλόμορφα**. Όταν τα δύο αντίγραφα του ίδιου γενετικού τόπου είναι πανομοιότυπα μεταξύ των χρωμοσωμάτων του ίδιου οργανισμού, τότε ο οργανισμός είναι ομόζυγος για το συγκεκριμένο γενετικό τόπο, ενώ σε αντίθετη περίπτωση έχουμε ετεροζυγωτία. [14]

Ορθόλογα & Παράλογα Γονίδια & Διάγνωση του Φύλλου

Τα ορθόλογα γονίδια είναι τα αντίστοιχα γονίδια σε διαφορετικά είδη (π.χ. η ασφαιρίνη σε άνθρωπο & χιμπαντζή), η σύγκριση μεταξύ των οποίων μας δίνει πληροφορίες για την εξελικτική ιστορία των ειδών. Τα παράλογα γονίδια είναι τα γονίδια τα οποία φέρουν διπλασιασμένους τόπους εντός ενός είδους, η μεταξύ σύγκριση των οποίων μάς παρέχει με πληροφορίες σχετικά με την ιστορία των γονιδιακών διπλασιασμών. Στα πλαίσια λοιπόν της προγεννητικής διάγνωσης του φύλου του εμβρύου αλλά με περιορισμένη εφαρμογή στη διάγνωση των ανευπλοειδιών, λαμβάνει χώρα η προσέγγιση

της κοινής ενίσχυσης των παράλογων γονιδίων σε διαφορετικά χρωμοσώματα.

Το μέλλον στην προγεννητική διάγνωση των γενετικών νόσων του εμβρύου

5.2.4. Μη επεμβατική διάγνωση σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου.

Ενταγμένοι πλέον στα χρονικά πλαίσια της τελευταίας δεκαετίας, ένα από τα πιο δελεαστικά ερευνητικά πεδία της μοριακής ιατρικής, αυτό της μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης (ΜΕΠΔ, NIPD: Non- Invasive Prenatal Diagnosis) αρχίζει εκτενώς να εφαρμόζεται σε κάθε εγκυμονούσα χωρίς απολύτως κανέναν κίνδυνο αποβολής. Αναλυτικότερα, η νέα αυτή εποχή χαρακτηρίζεται από την καινοτόμο εξέταση του ελεύθερου εμβρυικού DNA (cffDNA), οδηγώντας στην αξιοσημείωτη μείωση του αριθμού των επεμβατικών προγεννητικών μεθόδων και συνεπώς στις ανάλογες κλινικές αυτών επιπτώσεις. [67]

5.2.4.1 Ελεύθερο εμβρυικό DNA στο αίμα της εγκύου.

Το 1997 παρουσιάστηκαν οι πρώτες ενδείξεις για την εφαρμογή της ΜΕΠΔ στο αίμα της εγκύου, διαδικασία κατά την οποία απομονώθηκαν τόσο εμβρυικά κύτταρα όσο και πολύ μικρή ποσότητα ελεύθερου εμβρυικού DNA (cffDNA) από το πλάσμα αίματος της εγκυμονούσας μητέρας. Η επιτυχία της ΜΕΠΔ αποδίδεται στην ταυτοποίηση του εμβρυικού DNA με μη επεμβατικές μεθόδους, αφού προηγηθεί η απομόνωση του, μία διαδικασία η οποία ακολουθείται από την περαιτέρω ανάλυση του δείγματος με τις ήδη προαναφερθείσες μοριακές τεχνικές.

Κατά τη διάρκεια της 16^{ης} εβδομάδας, σε 20 κ.ε. αίματος της εγκύου κυκλοφορούν περίπου 150 εμβρυικά κύτταρα, τα οποία αφού πρώτα απομονώθηκαν, ελέγχθηκαν εν συνεχεία προγεννητικά για μία ικανοποιητική ποσότητα DNA, μέσω της τεχνικής της φθορίζουσας υβριδοποίησης *in situ* (FISH). Παρόλα αυτά ο πολύ μικρός αριθμός των εμβρυικών κυττάρων (1 εμβρυικό κύτταρο ανά 350.000 μητρικά κύτταρα) καθώς και η δυσκολία απομόνωσης τους κατέστησαν αυτή την τεχνική προσέγγιση, αρχικά, ως άκρως αναποτελεσματική.

Εν συνεχεία όμως, πιο αποδοτική και άκρως αποτελεσματική ήταν η χρήση του ελεύθερου εμβρυικού cffDNA στο αίμα της εγκυμονούσας με στόχο την μέτρηση και προσδιορισμό των DNA αλληλουχιών του εμβρύου, DNA αλληλουχίες οι οποίες έχουν αποκλειστικά κληρονομηθεί από τον πατέρα και απουσιάζουν χαρακτηριστικά από το γονιδίωμα της εγκυμονούσας μητέρας, όπως αυτές του Y χρωμοσώματος στα αρρενα έμβρυα, μία προσέγγιση-διαγνωστική διαδικασία τόσο για τον παράγοντα Rhesus του εμβρύου όσο και τη διάγνωση του φύλου του εμβρύου στα πλαίσια φυλοσύνδετου νοσήματος.

Φυλοσύνδετη Κληρονομικότητα

Η φυλοσύνδετη κληρονομικότητα (ή αλλιώς X-συνδεδεμένη κληρονομικότητα) αναφέρεται σε γνωρίσματα που κληρονομούνται μόνο από τον ένα γονέα και συγκεκριμένα στα θηλαστικά από την μητέρα. Τα γονίδια που ελέγχουν τα συγκεκριμένα γνωρίσματα λέγονται *φυλοσύνδετα* και βρίσκονται στο φυλετικό χρωμόσωμα "X".

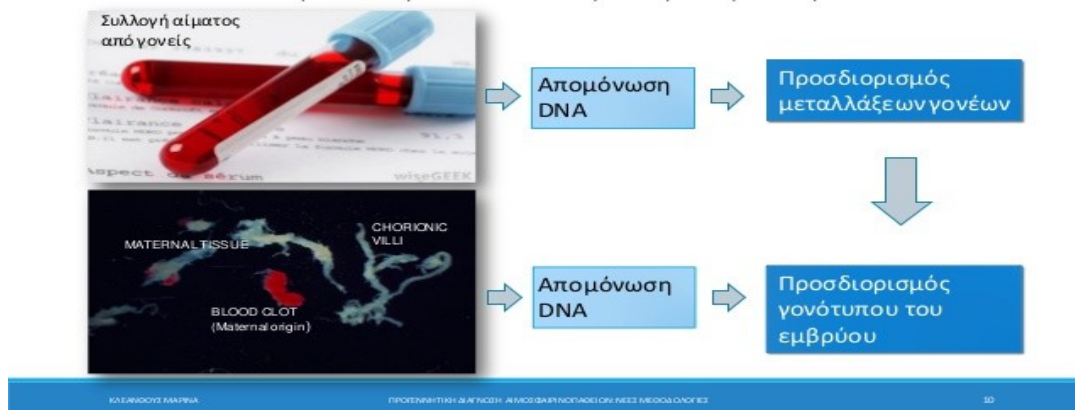
Η αιτία της φυλοσύνδετης κληρονομικότητας είναι ότι δεν υπάρχει αντίστοιχη ομόλογη περιοχή του "X" χρωμοσώματος στο χρωμόσωμα "Y" (το Y χρωμόσωμα είναι μικρότερο), δηλαδή τα γονίδια αυτά στο αρσενικό άτομο δεν βρίσκονται σε ζεύγη (όπως όλα τα υπόλοιπα γονίδια που ονομάζονται *αυτοσωμικά*) αλλά απαντούν μόνα τους. Συνέπεια αυτού του γεγονότος είναι ότι η έκφραση αυτών των επιπλέον γονιδίων που περιέχονται στο "X" χρωμόσωμα, στα αρσενικά άτομα πραγματοποιείται αυτόνομα. Έτσι σε ένα αρσενικό άτομο θα εμφανιστεί ο φαινότυπος που ελέγχεται από υπολειπόμενο γονίδιο αν αυτό υπάρχει στο μοναδικό χρωμόσωμα "X" που κληρονόμησε από τη μητέρα του. Ενώ στα θηλυκά άτομα για να εμφανιστεί ο ίδιος φαινότυπος, είναι απαραίτητο να υπάρχει το ίδιο αλληλόμορφο γονίδιο και στο χρωμόσωμα "X" που κληρονόμησε από τον πατέρα, .

Υπάρχει και η αντίθετη περίπτωση, όπου κάποια γονίδια του "Y" χρωμοσώματος δεν υπάρχουν στο "X". Αυτά λέγονται ολανδρικά γονίδια και κληρονομούνται μόνο από τον πατέρα. Για τα γονίδια που κληρονομούνται αποκλειστικά από τον ένα γονέα (τα *φυλοσύνδετα* ή τα *ολανδρικά*) λέμε ότι στο αρσενικό άτομο βρίσκονται σε ημιζυγωτία, ενώ τα γονίδια που κληρονομούνται και από τους δύο γονείς (τα *αυτοσωμικά*) λέμε ότι βρίσκονται σε ομοζυγωτία (αν έχουν μεταξύ τους το ίδιο αλληλόμορφο) και σε ετεροζυγωτία (αν έχουν μεταξύ τους διαφορετικό αλληλόμορφο). Γνωστές περιπτώσεις φυλοσύνδετων γνωρισμάτων στον άνθρωπο είναι η αχρωματοψία, η αιμορροφιλία και άλλα.
[14]

Τεράστια επιστημονική πρόκληση συνιστά η ανάπτυξη και εξέλιξη της ΜΕΠΔ για τις χρωμοσωματικές εβρικές ανευπλοειδίες και για τα μονογονιδιακά νοσήματα, εφόσον το εμβρυικό DNA αποτελεί μόλις το 3% με 5% του συνολικού DNA στο πλάσμα αίματος της εγκύου και είναι κατά 50% πανομοιότυπο με αυτό της μητέρας.

Με τυφλές μελέτες έχουν επαληθευθεί οι δύο επικρατέστερες μοριακές μέθοδοι, μέθοδοι που παρουσιάζουν ακρίβεια μεγαλύτερη από 99% και είναι οι ακόλουθες: (α) η ΜΕΠΔ με την αλληλούχιση του DNA με αναλυτές επόμενης γενιάς και (β) η ΜΕΠΔ με την ανοσοκατακρήμνιση μεθυλιωμένου DNA (MEDIP : Methylated DNA Immunoprecipitation) σε συνδυασμό με την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time q PCR), MeDIP- real time PCR.

Προγεννητική Έλεγχος Απομόνωση DNA και Μοριακή Διάγνωση



Εικόνα 71 Ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου.

Στα πλαίσια της ταυτοποίησης διαφορεικά μεθυλιωμένων περιοχών επί του DNA μεταξύ του εμβρύου και της εγκυμονούσας (DMRs: Differentially Methylated Regions), περιοχές ταυτοποιημένες που χρησιμοποιούνται με στόχο τον διαχωρισμό των φυσιολογικών από τα παθολογικά έμβρυα, βασίζεται και στηρίζεται η ΜΕΠΔ με την ανοσοκατακρήμνιση μεθυλιωμένου DNA (MEDIP : Methylated DNA Immunoprecipitation) σε συνδυασμό με την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time q PCR), MeDIP- real time PCR.

Έχοντας ήδη χρησιμοποιήσει συστοιχίες ολιγονουκλεοτιδίων υψηλής διακριτικότητας (high resolution oligoarrays), έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 10.000 τέτοιες μεθυλιωμένες περιοχές για τα χρωμοσώματα 13, 18, 21, X και Y, οι οποίες περιοχές εφαρμόζονται επί της ΜΕΠΔ ανευπλοειδιών των προαναφερθέντων χρωμοσωμάτων.

Ας αναφέρουμε ότι και οι δύο μέθοδοι θα βρουν πολύ σύντομα κλινική εφαρμογή στοχεύοντας στη διάγνωση των επικρατέστερων τρισωμιών και στα επόμενα 10 έτη (στοχεύοντας) στην διάγνωση των πιο καθιερωμένων γενετικών νοσημάτων, αλλά και των σπανιότερων αυτών νοσημάτων.

Μεθυλίωση του DNA.

Η προσθήκη μεθυλομάδας στα νουκλεοτίδια του DNA, κυρίως σε νουκλεοτίδια κυτοσίνης και ιδιαίτερα σε αλληλουχίες πλούσιες σε CpC, ορίζεται ως μεθυλίωση του DNA.

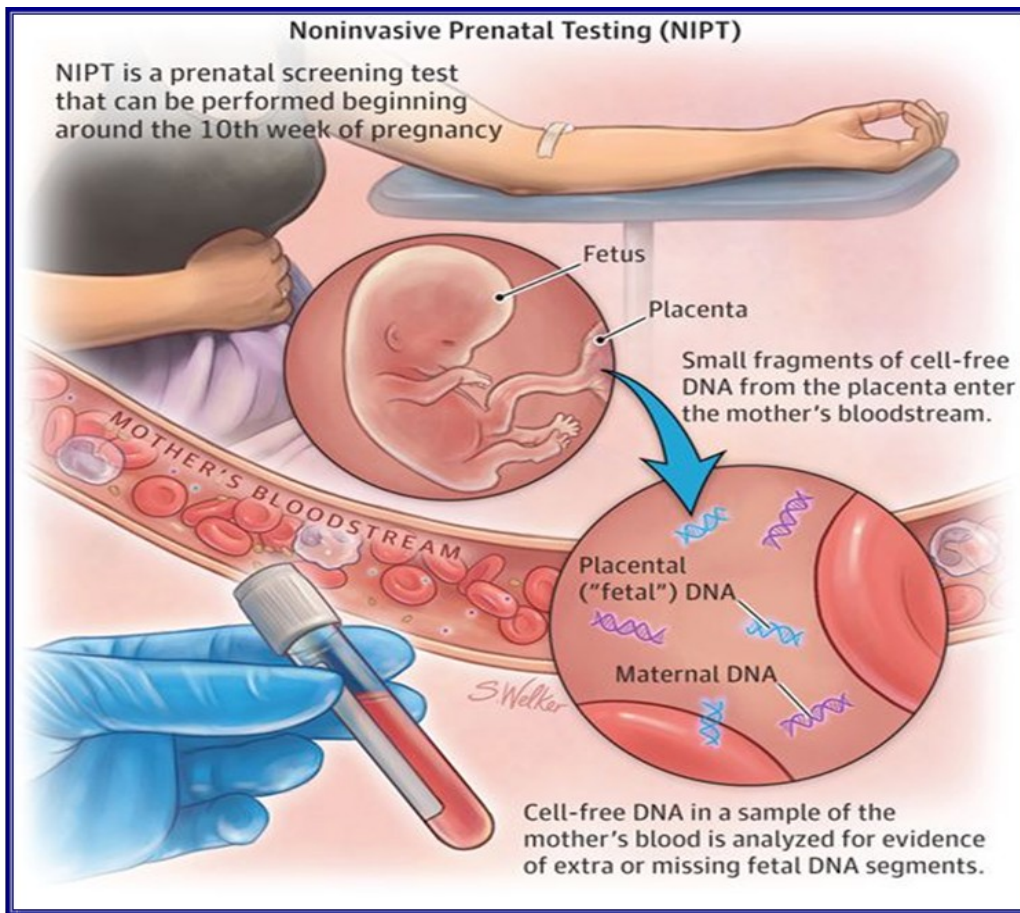
Η μεθυλίωση του DNA θεωρείται και εκλαμβάνεται ως μία επιγενετική τροποποίηση του γενετικού υλικού, και διαδραματίζει ρόλο καθοριστικό στην τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης. [42]

Κατά τη διάρκεια του 2006, πραγματοποιήθηκε η πρώτη διάγνωση χρωμοσωμικής ανευπλοειδίας του εμβρύου σε DNA, και πιο συγκεκριμένα της τρισωμίας 18, ως αποτέλεσμα απομόνωσης του (DNA εμβρυικό) από το πλάσμα αίματος της εγκυμονούσας μητέρας, μέσα από μία διαδικασία η

οποία στηρίζεται και βασίζεται σε επιγενετικές τροποποιήσεις του DNA, όπως τη μεθυλίωση, μία διαδικασία η οποία καταστέλλει και την πιθανή έκφραση των γονιδίων. Πιο αναλυτικά, η μεθοδολογία αυτής της τεχνικής βασίζεται στη χρήση διαφορεικά μεθυλιωμένων περιοχών (DMRs) τόσο στο εμβρυικό όσο και στο μητρικό DNA, και πιο συγκεκριμένα, στηρίζεται στην κύρια διαφορά ως προς τη μεθυλίωση των αντίστοιχα ίδιων αναλογικών περιοχών μεταξύ του εμβρυικού και του μητρικού DNA.

Συνεπώς, μία ερευνητική επιστημονική ομάδα ανέπτυξε μία νέα επιγενετική μέθοδο ΜΕΠΔ, μία μέθοδο η οποία παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία και αξιοπιστία, η οποία είναι η ανοσοκατακρήμνιση του μεθυλιωμένου DNA (MEDIP: Methylated DNA Immunoprecipitation), σε συγκερασμό με την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time qPCR), τη MeDIP- qPCR πραγματικού χρόνου, με την χρήση ειδικά επιλεγμένων DMRs.

Η διαδικασία ανάλυσης του ελεύθερου εμβρυικού DNA περιλαμβάνει και εσωκλείει τα πέντε ακόλουθα βασικά στάδια, τα οποία είναι: (α) Η αιμοληψία και η μεταφορά του δείγματος, (β) η απομόνωση του ελεύθερου εμβρυικού DNA, (γ) η κατασκευή της γονιδιωματικής βιβλιοθήκης, (δ) η αλληλούχηση του DNA, η κατηγοριοποίηση και η ποσοτικοποίηση του και (ε) η αξιολόγηση του αποτελέσματος. Τα στάδια (β), (γ) και (δ) της διαδικασίας ανάλυσης του εμβρυικού DNA στην κυκλοφορία του αίματος είναι πλέον αυτοματοποιημένα, και συνιστούν τμήματα τεκμηριωμένων διαδικασιών και πρωτοκόλλων, ενώ το στάδιο της αξιολόγησης του αποτελέσματος καθορίζεται εξατομικευμένα από επιστήμονες, οι οποίοι επιβλέπουν τη διαδικασία και ορίζουν την εμπειρία του εκάστοτε ερευνητικού εργαστηρίου, ως απόρροια της σταδιακής ανάλυσης πολλών δειγμάτων.



Εικόνα 72 Μη επεμβατική τεχνική σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου.

Συνεπώς, με τα προγεννητικά cffDNA tests μπορούμε να διαπιστώσουμε τα ακόλουθα, στοχεύοντας στην αντίστοιχη εξαγωγή συμπερασμάτων, τα οποία είναι τα ακόλουθα: (α) Μέσα από την εφαρμογή της αλληλουχίας των πέντε προαναφερθέντων σταδίων και με άξονα και καθοδηγό την εμπειρία της εκάστοτε επιστημονικής ομάδας, μάς παρέχονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες που απαιτούνται προς περαιτέρω αξιολόγηση του δείγματος. (β) Μπορούμε να κατανοήσουμε και διαγνώσουμε εάν η μικροέλλειψη προέρχεται από την ίδια τη μητέρα ή από το έμβρυο. (γ) Μπορούμε να ανιχνεύσουμε τον μητρικό καρκίνο σε πρώιμο στάδιο. (δ) Μπορούμε να κατανοήσουμε από την αλληλούχιση εάν το DNA της μητέρας έχει επηρεαστεί από κάποια αυτοάνοση ασθένεια ή θεραπευτική αγωγή, και (ε) Μπορούμε να ξεχωρίσουμε τα ψευδώς θετικά δείγματα ή τα μωσαικά, σε ποσοστά από 30% και άνω.

Η ανάπτυξη του μη επεμβατικού προγεννητικού cffDNA test, το 2011, ενίσχυσε νέες προοπτικές ως προς την ανίχνευση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με μία απλή αιμοληψία και τελείως ακίνδυνα. Τα πρώτα 4 χρόνια, έως το 2015, υπήρχαν μόνον 5 εταιρείες που πραγματοποιούσαν αυτή την εξέταση παγκοσμίως, ενώ σήμερα δημιουργούνται και σχηματίζονται νέες εταιρείες, οι οποίες αντιγράφουν την τεχνολογία των πρώτων χωρίς όμως να ικανοποιούν πολύ βασικά κριτήρια με στόχο την ασφαλή ανάλυση των δειγμάτων. Ένα από τα πιο σημαντικά, καθοριστικά και αρχικά στοιχεία της ανάλυσης ενός cffDNA test αποτελεί η σωστή αιμοληψία και η μεταφορά των δειγμάτων, ενώ το 2013,

επιβεβαιώθηκε ότι το ελεύθερο εμβρυικό DNA διατηρείται τελείως αναλλοίωτο για 7 ημέρες μέσα σε ειδικά σωληνάρια με ειδικό σταθεροποιητικό υλικό, με αποτέλεσμα να ανοίξει ο δρόμος της μεταφοράς των δειγμάτων αυτών στην Αμερική για την ανάλυση τους που διαρκεί συνήθως 2 ημέρες μεταφορά από την Ελλάδα.

Αρχή της μεθόδου

Το ελεύθερο εμβρυικό DNA απορρέει κυρίως από κύτταρα του πλακούντα, τα οποία «πεθαίνουν- αποθνήσκουν» και απελευθερώνουν το γενετικό υλικό στην κυκλοφορία του αίματος της εγκύου, μία διαδικασία όπου κατά την 10^η εβδομάδα της κύησης, θεωρείται ότι οι περισσότερες εγκυμονούσες φέρουν περίπου 10% ελεύθερο εμβρυικό DNA στο αίμα τους, το οποίο αυξάνεται σταδιακά με την εξέλιξη της κύησης. Ποσοστό του εμβρυικού DNA ανώ του 4%, απαιτείται ώστε οι μοριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του εμβρυικού DNA στο αίμα της εγκύου να είναι έγκυρες και αξιόπιστες, ενώ για κάποια μη επεμβατικά cffDNA tests απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα (εμβρυικού DNA). Συνεπώς και επομένως, ο ορισμός και καθορισμός του ποσοστού της ποσότητας του εμβρυικού DNA στο αίμα της εγκύου συνιστά μία σημαντική και καταλυτική παράμετρο – επιμέρους εξέταση κατά τη διάρκεια της ανάλυσης του cffDNA test, ενώ μέχρι την δεδομένη χρονική στιγμή, τα περισσότερα cffDNA tests εκτιμούν και συνυπολογίζουν το ποσοστό του εμβρυικού DNA χρησιμοποιώντας και αξιοποιώντας (α) τους πολυμορφισμούς που προέρχονται- απορρέουν από τον πατέρα, (β) το ποσοστό των μη φυσιολογικών χρωμοσωμάτων προερχόμενο από το έμβryo, και (γ) εφόσον το έμβryo είναι αγόρι, τους δείκτες στο Y χρωμόσωμα.

Για τον υπολογισμό και την ποιοτική- ποσοτική εκτίμηση του εμβρυικού DNA στο αίμα της εγκύου, αναπτύχθηκε και εξελίχθηκε μία καινούρια και άκρως καινοτόμος μέθοδος, μία μέθοδος που στηρίζεται και βασίζεται στα ακόλουθα εξής χαρακτηριστικά: (α) Διαφέρει λίγο έως ελάχιστα η συμπεριφορά της διαδικασίας αλληλούχισης του εμβρυικού από το μητρικό cffDNA. (β) Το μέγεθος των τμημάτων του εμβρυικού DNA είναι της τάξεως των ~ 150bp, ένα μέγεθος που αντιστοιχεί στην περιέλιξη γύρω από κάθε νουκλεόσωμα μαζί με 20bp συνδετήριο DNA. (γ) Το DNA στον πλακούντα είναι υπομεθυλιωμένο.

Η εξέταση αίματος ελεύθερου εμβρυικού DNA απευθύνεται και ανταποκρίνεται στις ακόλουθες- εξής ομάδες, όπως (α) στις εγκυμονούσες ενδιάμεσου κινδύνου (1/100-1/2500), μετά από εξέταση της αυχενικής διαφάνειας, (β) στις εγκυμονούσες με πολύδυμες κυήσεις, διότι είναι αυξημένη η πιθανότητα το ένα από τα δύο έμβρυα να φέρει χρωμοσωμικές ανωμαλίες και η πιθανότητα αποβολής μετά από τη διαδικασία της αμνιοκέντησης είναι αυξημένη, σε σχέση με τις μονήρεις κυήσεις, (γ) στις εγκυμονούσες αυξημένης ηλικίας, που απλά επειδή έχουν αυξημένες πιθανότητες να κυοφορούν έμβρυα με χρωμοσωμικές ανωμαλίες, θέλουν να γνωρίζουν περισσότερα για τη μελλοντική υγεία του παιδιού τους, και (δ) στις εγκυμοσύνες, οι οποίες έχουν προκύψει και αναδυθεί μετά από τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ειδικά εάν έχουν προέλθει μετά από

αρκετές προσπάθειες, όπου η παραμικρή πιθανότητα αποβολής δεν είναι επιλογή και πρέπει να αποφεύγεται. [38, 39, 40, 52, 65, 66, 67, 68, 69, 70]

5.2.4.2. Μη Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος & Εμβρυικό αίμα στην μητρική κυκλοφορία (Free Fetal DNA).

Η απομόνωση ακέραιων εμβρυικών κυττάρων, κυρίως εμβρυικών ερυθροβλαστών, παρέχει τη δυνατότητα μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης με ευαισθησία, αξιοπιστία και ακρίβεια, εφάμιλλη αυτής των επεμβατικών προαναφερθέντων διαγνωστικών μεθόδων.

Περιοριστικοί συντελεστές ως προς την ευρύτερη κλινική πράξη και εφαρμογή, αλλά σαφώς όχι παρεμποδιστές ως προς την εφαρμογή του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, αποτελούν οι παράγοντες, όπως: (α) η σπανιότητα αυτών των εμβρυικών κυττάρων, (β) η έλλειψη ενός ειδικού δείκτη, ο οποίος δυνητικά θα διευκόλυνε τον εντοπισμό τους, και (γ) η χρονοβόρα διαδικασία ως προς την απομόνωση αυτών των εμβρυικών κυττάρων.

Όπως έχουμε πολλαπλώς αναφέρει, το ελεύθερο εμβρυικό DNA ανιχνεύεται στη μητρική κυκλοφορία πολύ νωρίς κατά την κύηση. Αναλυτικότερα, έχει ανακαλυφθεί και εντοπιστεί ότι σε δείγμα αίματος που λαμβάνεται από τη μητέρα μετά τον 2^ο μήνα (8^η-10^η εβδομάδα της κύησης), περιέχεται 5-10% εμβρυικού αίματος, γεγονός και αποδεικτικό στοιχείο, ενισχυτικό της διαδικασίας του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου. Από το 1997, η ερευνητική ομάδα του Lo και συν, ανίχνευσε στο πλάσμα και τον ορό των εγκύων (στο περιφερικό αίμα), αλληλουχίες του Y χρωμοσώματος, ενδεικτικές κυοφορίας αρσενικού εμβρύου, και ευρέθη ότι αποτελείται κυρίως από θραύσματα DNA το 80% των οποίων έχουν μέγεθος < 200bp, ποσοστό που αντιπροσωπεύει και αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε ποσοστό 3%-10% του συνολικού ελεύθερου DNA στο πλάσμα της εγκυμονούσας. Αξίζει επίσης να αναφερθεί, ότι η ανίχνευση απόλυτης συγκέντρωσης cfDNA θεωρείται ως ειδική και εξατομικευμένη για την κάθε εκάστοτε κύηση.

Τα πλεονεκτήματα της Free Fetal DNA μεθόδου είναι πολλά και αυτοορίζονται ως εξής: Η μέθοδος αυτή αφορά (α) μία ασφαλή δοκιμασία χωρίς κίνδυνο αποβολής, μία δοκιμασία με μεγάλη διαγνωστική ακρίβεια (> 99%), αλλά με μικρότερη αυτής της διαδικασίας της αμνιοπαρακέντησης (100%), γεγονός που διασφαλίζει το γεγονός ότι δεν αφορά διαγνωστική δοκιμασία, τουλάχιστον στη δεδομένη τρέχουσα εποχή. Παρόλα αυτά, παρουσιάζει (β) μία σχετικά υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, αφού μπορεί να διαγνώσει >99% των εμβρύων με σύνδρομο Down, 97% των εμβρύων με Τρισωμία 18 και 92% των εμβρύων με Τρισωμία 13. Ως μέθοδος (γ) εφαρμόζεται τόσο σε μονήρεις όσο και δίδυμες κυήσεις, ενώ ενυπάρχει (δ) η δυνατότητα επιλογής ελέγχου των μικροελλειπτικών συνδρόμων, όπως του DiGeorge συνδρόμου που θα αναφέρουμε εν συνεχεία. Συνολικά, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η δυσκολία πραγματοποίησης- υλοποίησης του μη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου από cfDNA που απομονώνεται αποδίδεται (α) στη μικρή ποσότητα cfDNA στο πλάσμα της εγκύου, (β) στο πολύ μικρό ποσοστό μητρικού cfDNA, (γ) στις ατομικές διαφορές ως προς τη συνολική συγκέντρωση του ελεύθερου

DNA στο πλάσμα και (δ) στις ομοιότητες του με το μητρικό γενετικό υλικό εφόσον το έμβρυο κληρονομεί το μισό γενετικό υλικό από τη μητέρα, γεγονός που αποδεικνύει την σχετική δυσκολία ως προς την καθαρότητα, η οποία καθορίζεται από την παρουσία/ απουσία των μητρικών προσμείξεων.

Όπως ήδη έχουμε αναφέρει, το εμβρυικό DNA, δηλαδή το γενετικό υλικό του εμβρύου, είναι ανιχνεύσιμο από την 5^η εβδομάδα της κύησης, η συγκέντρωση του οποίου αυξάνει κατά τις επόμενες εβδομάδες και εξαφανίζεται μετά τον τοκετό, ενώ η ποσότητα του εμβρυικού DNA που ενυπάρχει από την 9^η εβδομάδα της κύησης είναι αρκετή για να εγγυηθεί την υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία αυτών των τεστ. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιώντας μία από τις πιο σύγχρονες τεχνολογίες γενετικής ανάλυσης που ονομάζεται NGS (Next Generation Sequencing), γίνεται καταμέτρηση του αριθμού των αντιτύπων των χρωμοσωμάτων του εμβρύου και στη συνέχεια χρησιμοποιείται ένας ειδικός αλγόριθμος υπολογισμού, προκειμένου να καθοριστεί εάν υπάρχουν πάρα πολλά ή πάρα πολύ λίγα αντίγραφα αυτών των χρωμοσωμάτων, επομένως μετά την επεξεργασία ελάχιστης ποσότητας αίματος της μητέρας στο εργαστήριο, ένας ειδικός αλγόριθμος εξασφαλίζει ακριβή αποτελέσματα, σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα.

Ο Μη Επεμβατικός Προγεννητικός Έλεγχος συνιστά μία πρωτοποριακή μέθοδο, παρέχοντας μεγαλύτερη ασφάλεια και αποφυγή του άγχους για το ζεύγος. Η υιοθέτηση του ελέγχου αυτού έχει επιφέρει μεγάλες αλλαγές στη διαχείριση των ασθενών υψηλού κινδύνου, εφόσον παρέχει (α) μία μεγάλη και αξιοσημείωτη ασφάλεια αφού αφορά μία απλή αιμοληψία, μέσα από ένα προς μελέτη μπουκαλάκι (7-10ml), (β) ακρίβεια εφόσον σχετίζεται με την απευθείας ανάλυση του ελεύθερα κυκλοφορούντος εμβρυικού DNA με την αναλογική χρήση του αντίστοιχου αλγόριθμου, (γ) ευκολία, εφόσον ο έλεγχος γίνεται από την 8^η-10^η εβδομάδα της κύησης και (δ) δεν συνυπάρχει κανένας περιορισμός ως προς την εθνικότητα των γονέων, ως προς τους συντελεστές BMI, ART ή παρένθετης κύησης, δηλαδή τα τεστ αυτά είναι αξιόπιστα ανεξάρτητα από την εθνικότητα της μητέρας, το βάρος και το δείκτη σωματικής της μάζας (BMI), το εάν έχει προηγηθεί εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF/ICSI), εάν έχουν χρησιμοποιηθεί δανεικά ωάρια ή πρόκειται για δίδυμη κύηση, (ε) ταχύτητα εφόσον τα αποτελέσματα παραδίδονται σε 7-9 ημερολογιακές ημέρες, και αναλυτικότερα από 3 έως 6 ημέρες στο εργαστήριο, από τη στιγμή της λήψης του δείγματος, και (στ) χαμηλότερα ποσοστά αποτυχίας, σε ποσοστό που ανέρχεται το 0.07%. Δηλαδή ένα από τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα αυτών των τεστ είναι το γεγονός ότι η πιθανότητα ενός ψευδώς θετικού ή ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος είναι εξαιρετικά χαμηλή, μία μορφή ακρίβειας- πρωταρχικής σημασίας για την εγκυμονούσα γυναίκα. Οι κυριότερες ενδείξεις για τα τεστ υψηλής ευαισθησίας είναι: (α) η προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία της μητέρας, (β) η παρουσία ανώμαλων δεικτών κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο και (γ) το βεβαρυμένο ιστορικό, π.χ. προηγούμενη κύηση που είχε διαγνωσθεί ανευπλοειδία του εμβρύου. Είναι πολύ σημαντικό, χρήσιμο και επιστημονικά προκλητικό τόσο για την εγκυμονούσα όσο και για τον γυναικολόγο, να υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την κατάσταση του εμβρύου πολύ νωρίς και χωρίς η μέλλουσα μητέρα να υποστεί επεμβατικές ιατρικές πράξεις, τις περισσότερες φορές άσκοπα. Κάθε χρόνο 5 εκατομμύρια

γυναίκες υφίστανται τον μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο, ενώ το 2020 υπολογίζεται ότι θα τον κάνουν 100 εκατομμύρια γυναίκες, και αφορά μία τεράστια εξέλιξη εφόσον εξαλείφεται ο κίνδυνος αποβολής του εμβρύου.

Πιο συγκεκριμένα, με τα διάφορα τεστ του Μη Επεμβατικού Προγεννητικού Ελέγχου ανιχνεύονται οι Τρισωμίες 21, 18, 13, 9,16, η Μονοσωμία X (MX, Σύνδρομο Turner), η Τρισωμία X (XXX), το Σύνδρομο Klinefelter (XXY), το Σύνδρομο Jacob (XYY), το Σύνδρομο DiGeorge, το Σύνδρομο έλλειψης 1p36, το Σύνδρομο Angelman, το Σύνδρομο Prader- Willi, το Σύνδρομο Cri du Chat, το Σύνδρομο Wolf-Hirschhorn, το Φύλο (XX ή XY), βοηθώντας ταυτόχρονα στη διερεύνηση των φυλοσύνδετων νοσημάτων, κ.ά.

Το cffDNA test συνιστά αναμφισβήτητα το καλύτερο ανιχνευτικό τεστ προγεννητικού ελέγχου, όμως παρόλα αυτά ενυπάρχει μία πολύ μικρή πιθανότητα να εμφανιστούν ψευδή αποτελέσματα, αποτελέσματα που έρχονται σε αντίθεση και αντιπαράθεση με αυτά του συμβατικού καρυότυπου μετά από CVS ή αμνιοκέντηση, και τα οποία αποδίδονται στους ακόλουθους βιολογικούς λόγους: (α) Μωσαικισμός στον πλακούντα: Το εμβρυικό DNA προέρχεται κυρίως από κύτταρα του πλακούντα, ενώ υπάρχει πιθανότητα το cffDNA test να ανιχνεύσει ανωμαλίες, οι οποίες οφείλονται σε μωσαικισμό (μείγμα από φυσιολογικά και μη κύτταρα), ο οποίος όμως να εντοπίζεται μόνον στον πλακούντα ενώ τελικά το έμβρυο να είναι φυσιολογικό, ένα φαινόμενο, το οποίο καλείται *confine placental mosaicism*. Η βιοψία τροφοβλάστης διατρέχει τον ίδιο κίνδυνο να κάνει ένα σχετικό λάθος ως προς τη διάγνωση, διότι η πηγή του δείγματος είναι και πάλι ο πλακούντας, και στο γεγονός αυτό αποδίδεται ο κύριος λόγος που ζητείται/ απαιτείται επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της εξέτασης με τη μέθοδο/ τεχνική της αμνιοπαρακέντησης. Αξίζει να αναφέρουμε και να αναλύσουμε περισσότερο τον μεγαλύτερο περιορισμό που παρουσιάζουν/ εμφανίζουν όλα τα cffDNA tests, όπου το ελεύθερο εμβρυικό DNA, το οποίο κυκλοφορεί στο αίμα της εγκύου, προέρχεται κυρίως από τον πλακούντα, και τις περισσότερες φορές (87,5%), ο μωσαικισμός αυτός περιορίζεται στον πλακούντα, ενώ το έμβρυο είναι υγιές, με αποτέλεσμα η εικόνα που αποσπούμε για τα χρωμοσώματα να αφορά τον πλακούντα, και όχι το έμβρυο. (β) Μητρική χρωμοσωμική ανωμαλία- πλήρης ή μωσαική, όπου μπορεί δυνητικά η ίδια η μητέρα να φέρει κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία και το αποτέλεσμα του cffDNA test να αντικατοπτρίζει εν τέλει το δικό της γενετικό υλικό. (γ) Χαμηλό επίπεδο εμβρυικού μωσαικισμού που μπορεί να μην διαγνωστεί από τον συμβατικό καρυότυπο, δηλαδή το επίπεδο του εμβρυικού μωσαικισμού μπορεί να είναι πολύ χαμηλό, δηλαδή να είναι λίγα τα μη φυσιολογικά κύτταρα, και να μην μπορέσει να διαγνωστεί από τον κλασικό καρυότυπο, ενώ το cffDNA test, όμως λόγω της υψηλής ευαισθησίας που διαθέτει, να μπορεί να ανιχνεύσει αυτή την ανωμαλία. (δ) Υπάρχει μία περίπτωση το παθολογικό εμβρυικό DNA να προέρχεται από ένα έμβρυο, το οποίο χάθηκε ή μειώθηκε στην αρχή μίας πολύδυμης κύησης. Πιο συγκεκριμένα, σε μία πολύδυμη εγκυμοσύνη που στη συνέχεια χάθηκε ένα από τα έμβρυα, ένα πιθανό μη φυσιολογικό αποτέλεσμα cffDNA test μπορεί να αντικατοπτρίζει την κατάσταση του απολεσθέντος εμβρύου στην περίπτωση που δεν έχει καθαρίσει το cffDNA του στην κυκλοφορία του αίματος της εγκύου. (ε) Μητρικοί κακοήθεις όγκοι που δεν έχουν διαγνωστεί, όπου σε περίπτωση κακοήθειας της μητέρας, το προφίλ

του ελεύθερου DNA στο αίμα της εγκυμονούσας μπορεί να αντικατοπτρίζει αυτή την κατάσταση, ακόμη κι όταν αυτή είναι σε πολύ πρώιμα στάδια. (στ) Πιο σπάνια, μπορεί να υπάρξουν τεχνικά σφάλματα.

Η μη επεμβατική προγεννητική εξέταση αποτελεί μία εναρκτήρια ανιχνευτική εξέταση και μη διαγνωστική, διαδικασία όπου σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, συστήνεται επιβεβαίωση με επεμβατική διαδικασία, ενώ ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν εξασφαλίζει μία φυσιολογική κύηση. Αφορά μία μορφή ελέγχου, η οποία δεν ανιχνεύει πολυπλοειδιές (πχ. τριπλοειδία), ανωμαλίες σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, μονογονιδιακές ασθένειες ή άλλες καταστάσεις όπως ο αυτισμός, ενώ ενυπάρχει ταυτοχρόνως μία μικρή πιθανότητα τα αποτελέσματα να μην αντικατοπτρίζουν τη χρωμοσωμική κατάσταση του εμβρύου αλλά του πλακούντα, εξαιτίας του φαινομένου του μωσαικισμού που μπορεί να εμμένει μόνον στον πλακούντα, ή της μητέρας που μπορεί να έχουν ή να μην έχουν κλινική σημασία. [38, 39, 40, 52, 65, 66, 67, 71, 72, 73, 74, 75]

5.2.4.3. Εμπύρηνια εμβρυικά κύτταρα και ελεύθερο εμβρυικό DNA στη μητρική κυκλοφορία.

Εμβρυικά λεμφοκύτταρα, εμπύρηνια ερυθροκύτταρα και κύτταρα της τροφοβλάστης συνυπάρχουν στη μητρική κυκλοφορία, η συλλογή των οποίων θα μπορούσε να εξασφαλίσει και επισφραγίσει την προγεννητική διάγνωση χωρίς επεμβατικές τεχνικές. Όμως, τα εμβρυικά λεμφοκύτταρα παραμένουν στη μητρική κυκλοφορία για πολλά χρόνια και επομένως ενυπάρχει ο κίνδυνος μελέτης κυττάρων από προηγούμενη κύηση, ενώ αντιθέτως, τα τροφοβλαστικά κύτταρα δεν διατηρούνται μετά τον τοκετό. Επίσης, τα εμπύρηνια ερυθροκύτταρα μπορεί να είναι μητρικής προέλευσης κατά τη διάρκεια της κύησης. Επίσης, ο αριθμός, ποσότητα των εμπύρηνων εμβρυικών ερυθροκυττάρων στη μητρική κυκλοφορία είναι μεγαλύτερος/ υψηλότερος-η από εκείνον που παρατηρείται σε φυσιολογικές κυήσεις, σε έμβρυα με χρωμοσωμική ανωμαλία, όπως είναι οι τρισωμίες 21, 18 και το σύνδρομο Turner. Παράλληλα, η ευαισθησία της μεθόδου αυτής για την περαιτέρω ανίχνευση του Y χρωμοσώματος είναι υψηλότερη σε έμβρυα που φέρουν χρωμοσωμικές ανωμαλίες συγκριτικά με εκείνη των φυσιολογικών εμβρύων, έχοντας ως αποτέλεσμα, τα τελευταία κυρίως χρόνια, το ελεύθερο εμβρυικό DNA μέσα στη μητρική κυκλοφορία κατά τις πρώτες εβδομάδες της κύησης να αποτελεί μία ιδανική πηγή εμβρυικού γενετικού υλικού για την μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση.

Εδώ και κάποια χρόνια, εφαρμόστηκαν τόσο η κυτταρομετρία ροής όσο και η PCR, σε Rhesus αρνητικές γυναίκες, και σε περίπτωση που ο πατέρας είναι Rhesus θετικός ετεροζυγώτης, στοχεύοντας στον μη επεμβατικό προσδιορισμό του Rhesus του εμβρύου, ανεξαρτήτου φύλου, ενώ ο προσδιορισμός του φύλου του εμβρύου από τη μητρική κυκλοφορία για φυλοσύνδετα νοσήματα με συμβατική PCR, έχει ευαισθησία σχεδόν 98%, 100% και 100% για το πρώτο, δεύτερο και τρίτο τρίμηνο αντίστοιχα, με ειδικότητα 100% σε όλα τα στάδια της κύησης. Χαμηλή ευαισθησία μεταξύ της 4^{ης} και της 7^{ης} εβδομάδας της κύησης παρουσιάζει η ποσοτική PCR ανάλυση «πραγματικού χρόνου» προς ανίχνευση της Sex-determining Region Y από

το πλάσμα της μητέρας, αλλά εν συνεχεία η ευαισθησία αυξάνει σημαντικά και αξιοσημείωτα, με παράλληλα υψηλή ειδικότητα 100%, ενώ μετά τις 9 εβδομάδες της κύησης, η ακρίβεια της μεθόδου ανέρχεται στο 96% ως προς τον καθορισμό του φύλου του εμβρύου, διαδικασία η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με το υπερηχογράφημα ως μέθοδος screening με στόχο τον καθορισμό λήψης της τροφοβλάστης για την περαιτέρω προγεννητική διάγνωση σε φυλοσύνδετες νόσους, στο X χρωμόσωμα, όπως είναι η αιμοφιλία. Όπως ήδη έχουμε αναφέρει, έχει ήδη κυκλοφορήσει στην αγορά μία ειδική δοκιμασία ανίχνευσης του φύλου του εμβρύου από το DNA του, μία δοκιμασία, η οποία λαμβάνει χώρα με τη λήψη λίγων σταγόνων αίματος της μητέρας στο σπίτι από την ίδια ή το οικείο περιβάλλον της, και την περαιτέρω αποστολή του δείγματος σε ειδικό εργαστήριο. Τέλος, ας αναφερθεί ότι οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να υιοθετούν και μεταδίδουν συκρατημένα τη νέα πληροφόρηση. [52]

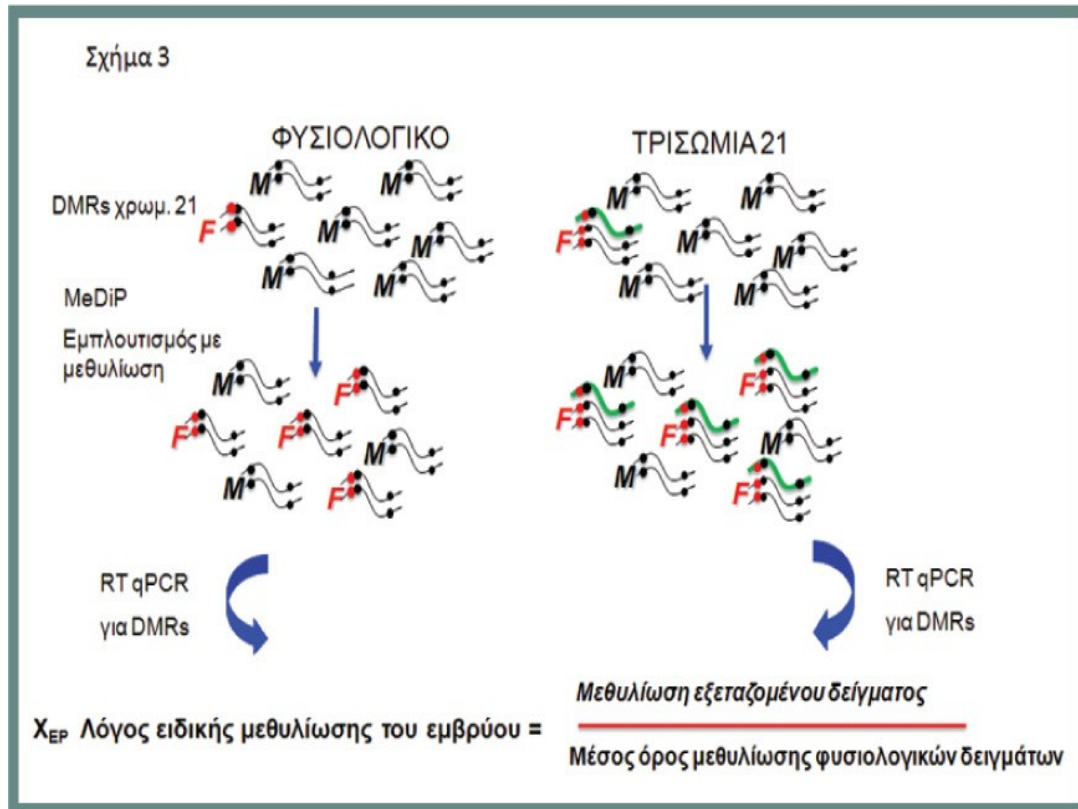
5.2.4.4. ΜΕΠΔ του συνδρόμου Down με τη μέθοδο MEDIP- η PCR πραγματικού χρόνου.

Με την ανοσοκατακρήμνιση του μεθυλιωμένου DNA, και την υψηλή διακριτικότητα συστοιχιών ολιγονουκλεοτιδίων (MeDIP on a Chip), λαμβάνει χώρα η ταυτοποίηση νέων DMRs επί των χρωμοσωμάτων 13, 18, 21, X και Y.

Αναλυτικότερα, η νέα αυτή τεχνική γνωστή και ως Ανοσοκαθίζηση του Μεθυλιωμένου DNA, άνοιξε το δρόμο για την ανίχνευση των ανευπλοειδιών με απόλυτη ευαισθησία, ειδικότητα και με δυνατότητα εφαρμογής από κάθε ερευνητικό εργαστήριο και για όλες τις εγκυμονούσες χωρίς ίχνος περιορισμού. Η MeDip χρησιμοποιεί ένα αντίσωμα ειδικό για την 5-μεθύλκυτιδίνη προς εντοπισμό των μεθυλιωμένων περιοχών και προς εμπλουτισμό του ειδικά μεθυλιωμένου εμβρυϊκού DNA.

Αρχικά λαμβάνουν χώρα δύο ξεχωριστά πειράματα. Χρησιμοποιώντας ειδικό αντίσωμα για τις περιοχές CpG του DNA, οι οποίες μεθυλιώνονται, λαμβάνει χώρα ανοσοκατακρήμνιση του DNA από αίμα μη εγκύου γυναίκας και DNA πλακούντων πρώτου και δεύτερου τριμήνου, και εν συνεχεία τόσο οι εμπλουτισμένες (MeDIP), όσο και οι μη εμπλουτισμένες (input DNA) σε μεθυλίωση περιοχές του DNA στα δύο υπό μελέτη δείγματα αίματος και πλακούντων, απομονώνονται και υβριδοποιούνται σε ειδικό πλακίδιο με υψηλής διακριτικότητας ολιγονουκλεοτίδια (high resolution oligo-array).

Το πλακίδιο-πλατφόρμα σχεδιάζεται ειδικά με DNA αλληλουχίες των χρωμοσωμάτων 13, 18, 21, X και Y, όπου η αναγνώριση των μεθυλιωμένων περιοχών DMRs πραγματοποιείται με τη χρήση του αλγόριθμου SW-ARRAY, και εν τέλει απομονώνονται συνολικά περισσότερα από 10.000 υποψήφια DMRs για τα χρωμοσώματα 13, 18, 21, X και Y, όπου τα 2000 DMRs εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 21.



Εικόνα 73 Η μέθοδος ΜΕΠΔ με την ανοσοκατακρήμιση μεθυλωμένου DNA (MEDIP) σε συνδυασμό με real time PCR.

Επιπρόσθετα, αυτή η μέθοδος έχει αποδειχθεί ότι μπορεί πολύ αποτελεσματικά να χρησιμοποιηθεί και ως μέθοδος εμπλουτισμού του ελεύθερου εμβρυϊκού DNA. Συνεπώς, οι περιοχές DMRs επιλέγονται με άξονα και γνώμονα τα ακόλουθα χαρακτηριστικά/ κριτήρια: (α) η επιλεγμένη περιοχή οφείλει να είναι υπερμεθυλωμένη στον πλακούντα και υπομεθυλωμένη στο αίμα της εγκύου, (β) ο βαθμός μεθυλίωσης οφείλει να είναι ο ίδιος στον πλακούντα πρώτου και τρίτου τριμήνου, και (γ) τα επίπεδα της μεθυλίωσης πρέπει να υπερβαίνουν ένα κατώτατο όριο μεθυλίωσης, ένα επίπεδο-όριο, το οποίο καθορίζεται από την ανάλυση με τις υψηλής διακριτικότητας συστοιχίες των ολιγονουκλεοτιδίων.

Στην μεταγενέστερα χρονική πορεία, ερευνητές χρησιμοποίησαν την παραπάνω μέθοδο της ανοσοκατακρήμισης σε συγκερασμό με την ποσοτική φθορίζουσα PCR και με μεθόδους της βιοπληροφορικής, με στόχο την επιτυχή διάγνωση της τρισωμίας 21. Αναλυτικότερα, η αρχική υπόθεση βασιζόταν στο ότι θα μπορούσε να επιτευχθεί διαχωρισμός των φυσιολογικών από τις τρισωμικές κυήσεις συγκρίνοντας τις τιμές που θα λαμβάνονταν με τη χρήση επιλεγμένων, και όχι μίας μόνον, διαφορετικά μεθυλωμένων περιοχών (DMRs) στο χρωμόσωμα 21.

Εν συνεχεία, στην εικόνα 189, παρουσιάζεται η σχηματική αναπαράσταση της ερευνητικής προσέγγισης/ μεθοδολογίας, η οποία βασίζεται στην ποσοτική αναλογία του εμβρυϊκού μεθυλωμένου DNA. Πιο αναλυτικά, ας επικεντρωθούμε στην περίπτωση της τρισωμίας 21. Ένα έμβρυο με τρισωμία

21 φέρει ένα επιπρόσθετο αντίγραφο της ειδικά υπό μελέτης μεθυλιωμένης περιοχής, σε σύγκριση με ένα φυσιολογικό έμβρυο, με αποτέλεσμα να ακολουθείται ο περαιτέρω εμπλουτισμός του cffDNA με ειδικό αντίσωμα, ένας εμπλουτισμός ο οποίος ακολουθείται από την PCR πραγματικού χρόνου μίας περιοχής ειδικά μεθυλιωμένης επί του εμβρυικού DNA, και συνεπώς μας επιτρέπει να ποσοτικοποιούμε σχετικά και συγκριτικά το cffDNA τόσο στις τρισωμικές όσο και στις φυσιολογικές περιπτώσεις. Συνεπώς, το ελεύθερο εμβρυικό DNA οφείλει να είναι υπερμεθυλιωμένο στις υπό εξέταση θέσεις/περιοχές, με στόχο την εξαγωγή συμπερασμάτων για την εκάστοτε χρωμοσωμική δόση.

Στη συνέχεια, θα αναλύσουμε ενδελεχώς την περίπτωση της τρισωμίας 21. Σε ένα πειραματικό μοντέλο 20 τρισωμικών και 20 ευπλοειδικών κυήσεων, αρχικά ερευνητές επέλεξαν ένα υποσύνολο διαφορετικά μεθυλιωμένων περιοχών (DMRs- Differentially Methylated Regions) του χρωμοσώματος 21, και υπολόγισαν/ εκτίμησαν την αναλογία του ειδικά μεθυλιωμένου εμβρυικού DNA προς το μέσο όρο, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε τρισωμικές περιπτώσεις, για κάθε μία από τις 12 υπό μελέτη περιοχές του χρωμοσώματος 21. Συνεπώς, ένας τρόπος- μεθοδολογία για να επιτευχθεί μία εμπειριστατωμένη διάκριση των τρισωμικών από τις ευπλοειδικές κύσεις, είναι ο προσδιορισμός αυτής της αναλογίας, και ως αναφερθεί ότι όταν η αναλογία αυτή είναι μεγαλύτερη του 1 τότε έχουμε την περίπτωση της τρισωμίας 21, ενώ όταν η αναλογία είναι μικρότερη του 1, τότε αφορά μία φυσιολογική κύηση.

Στην εικόνα 189 παρουσιάζεται η αυξημένη μεθυλίωση στον πλακούντα παθολογικών κυήσεων με σύνδρομο Down, σε σχέση με το επίπεδο μεθυλίωσης σε φυσιολογικές κυήσεις. Πιο αναλυτικά, στο υπό εξέταση δείγμα αίματος της εγκύου, με ανοσοκατακρήμνιση λαμβάνει χώρα αρχικά ο εμπλουτισμός των υπερμεθυλιωμένων περιοχών του εμβρυικού DNA, και εν συνεχεία για το κάθε ένα επιλεγμένο DMR γίνεται μέτρηση και αξιολόγηση της μεθυλίωσης, μία εκτίμηση η οποία ορίζεται και προσδιορίζεται με βάση και άξονα τη στάθμη σημαντικότητας της τιμής της εκάστοτε περιοχής, μία τιμή η οποία καθορίζεται ως αποτέλεσμα ενός στατιστικού προγράμματος/ μαθηματικού τύπου με ικανότητα πρόβλεψης της τρισωμίας 21: $D = -6.331 + 0.959X_{EP4} + 1188X_{EP5} + 0.424X_{EP6} + 0.621X_{EP7} + 0.028X_{EP8} + 0.387 X_{EP10} - 0.683X_{EP11} + 0.897X_{EP12}$, όπου D= discriminating value- τιμή διαχωρισμού, X_{EPn} = η τιμή αναλογίας της κάθε περιοχής, & n = ο αριθμός της διαφορετικά μεθυλιωμένης περιοχής. Σε σειρά τυφλών δειγμάτων, στα οποία προσδιορίστηκαν με ευαισθησία και ειδικότητα 100% όλες οι τρισωμικές κυήσεις, επιβεβαιώθηκε η ισχύς του άνωθεν μαθηματικού τύπου. Πιο ειδικά, για την κάθε περιοχή DMR, από τις 12 συνολικά, εξάγεται και συνάγεται ένας λόγος ως προς το μέσο όρο των μετρήσεων της μεθυλίωσης σε φυσιολογικά δείγματα, και με την εφαρμογή του στατιστικού λογισμικού SPSSv16.0, σχεδιάστηκε η διαγνωστική αυτή εξίσωση. Όταν η τιμή D είναι μεγαλύτερη του μηδέν, το δείγμα θεωρείται παθολογικό, ενώ όταν η τιμή είναι μικρότερη του μηδέν, τότε είναι φυσιολογικό.

Τέλος, η τεχνολογία της ανοσοκαθίζησης με αντισώματα σε συνδυασμό με την ποσοτική PCR πραγματικού χρόνου και την εφαρμογή αρχών της

βιοπληροφορικής, βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Ωστόσο, η υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα της έχουν ανοίξει το δρόμο προς τη μελλοντική εφαρμογή της στη μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση των κυριότερων και επικρατέστερων ανευπλοειδιών με ελεύθερο εμβρυικό DNA.

5.2.4.5. Κλινική πράξη & ΜΕΠΔ.

Στο κείμενο που ακολουθεί θα λάβει χώρα η σύγκριση των δύο μεθόδων, (α) της ΜΕΠΔ με την αλληλούχιση του DNA με αναλυτές επόμενης γενιάς και (β) της ΜΕΠΔ με την ανοσοκατακρήμνιση μεθυλιωμένου DNA (MeDIP : Methylated DNA Immunoprecipitation) σε συνδυασμό με την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (real time q PCR), MeDIP- real time PCR, και ως αναφέρουμε ότι και οι δύο αυτές μέθοδοι έχουν ήδη αναπτυχθεί και επαληθευτεί με 100% ακρίβεια.

Συγκρίνοντας λοιπόν αυτές τις δύο μεθόδους, συνάγονται τα ακόλουθα συμπεράσματα. (α) Ως ακριβείς εκλαμβάνονται και οι δύο μέθοδοι, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα που υπερβαίνει το 99%. (β) Η μέθοδος ΜΕΠΔ με αλληλούχιση του DNA εφαρμόζεται πρώτη στην κλινική πράξη εφόσον πρωταρχικά έχει επαληθευθεί σε μεγάλο, επαρκές και αξιόλογο αριθμό δειγμάτων. (γ) Από τη 10^η εβδομάδα της κύησης, μπορούν να εφαρμοστούν και οι δύο μέθοδοι, με χρόνο απάντησης για τη ΜΕΠΔ με αλληλούχιση του DNA που κυμαίνεται ανάμεσα στις 15 με 21 ημέρες, ενώ το χρονοδιάστημα που απαιτείται για τη ΜΕΠΔ με μεθυλίωση ανέρχεται σε 6 με 7 ημέρες. (δ) Τέλος, θα αναλύσουμε σχετικά την πολυπλοκότητα και το κόστος αυτών των δύο μεθόδων. Για την πραγματοποίηση/ υλοποίηση της ΜΕΠΔ με αλληλούχιση του DNA, το κόστος ανέρχεται περίπου στα 1900 ευρώ, εφόσον απαιτείται εξειδικευμένος και πιο δαπανηρός εργαστηριακός εξοπλισμός, και θεωρείται/ εκλαμβάνεται ως μία πιο πολύπλοκη και ακριβής μέθοδος σε σύγκριση και σχέση με την τεχνική της ΜΕΠΔ με μεθυλίωση, η οποία θεωρείται ως μία απλούστερη τεχνική και σαφώς περισσότερο οικονομική- το κόστος της ανέρχεται στα 400 ευρώ- εφόσον ο απαιτούμενος εξοπλισμός συνιστά μέρος του βασικού εξοπλισμού ενός καθιερωμένου εργαστηρίου μοριακής βιολογίας. [67]

5.3 Προβλήματα ανιχνευτικών εξετάσεων

Τα σχετικά και αναδυόμενα προβλήματα των ανιχνευτικών εξετάσεων εντοπίζονται και αποδίδονται στα ακόλουθα εξής χαρακτηριστικά: (α) Οι ανιχνευτικές εξετάσεις συνιστούν μεθόδους ενδεικτικές και όχι διαγνωστικές. (β) Οι ανιχνευτικές μέθοδοι του 1^{ου} τριμήνου δεν διαγιγνώσκουν τις ανοικτές βλάβες του ΚΝΣ, ενώ οι μέθοδοι του 2^{ου} τριμήνου λαμβάνουν χώρα αργά κατά την κύηση. (γ) Η πρόκληση του τοκετού στο 2^ο τρίμηνο παρουσιάζει αρκετά σημαντικές δυσκολίες, (δ) ενώ αισθητή και άμεσα αντιληπτή είναι η μη τήρηση πάντα των οδηγιών εφαρμογής τους τόσο από την πλευρά των ασθενών όσο και των ιατρών. (ε) Αξιοσημείωτες και αρκετές είναι οι ψυχολογικές συνέπειες που αναδύονται στους γονείς, ενώ (στ) ευδιάκριτα είναι τα ηθικά και νομικά ζητήματα που ανακύπτουν μεταξύ γονέων και ιατρών. Τέλος, (ζ) ειδική και εξειδικευμένη στα πλαίσια της εξατομίκευσης, προσέγγιση και στήριξη απαιτείται από τους εξειδικευμένους επαγγελματίες υγείας. [52]

DiGeorge Syndrome

Το σύνδρομο DiGeorge συνιστά μία χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία απορρέει από τη διαγραφή ενός τμήματος του χρωμοσώματος 22 και παρουσιάζει διαταραχές σε ποικίλα όργανα. Αναλυτικότερα, κάθε άτομο φέρει δύο χρωμοσώματα 22, έχοντας κληρονομήσει ένα από τον κάθε γονέα. Στα άτομα με σύνδρομο DiGeorge απουσιάζει ένα μικρό τμήμα που κυμαίνεται από 0.8 – 3.6Mb, ένα τμήμα που απουσιάζει από το ένα εκ των δύο χρωμοσωμάτων 22, γι' αυτό και ανήκει στα μικροελλειπτικά σύνδρομα. Πιο συγκεκριμένα, η διαγραφή αυτού του τμήματος λαμβάνει χώρα τυχαία σε περισσότερα από το 93% των περιπτώσεων στο σπέρμα του πατέρα ή το ωάριο της μητέρας, ή μπορεί να συμβεί πολύ νωρίς κατά την εμβρυική ανάπτυξη.

Το σύνδρομο DiGeorge συνιστά το πιο συχνό μικροελλειπτικό σύνδρομο με συχνότητα εμφάνισης 1/4000 γεννήσεις, παρουσιάζεται πιο συχνά και από τις Τρισωμίες 18 και 13 και δυστυχώς με τη βοήθεια του υπερήχου προγεννητικά ανιχνεύεται μόνον το 25-50% των περιπτώσεων. Η διάγνωση του DiGeorge συνδρόμου γίνεται μόνον με τη βοήθεια του μοριακού καρυοτύπου, διότι ο απλός καρυότυπος δεν παρέχει τη δυνατότητα ευκρίνειας της έλλειψης που οδηγεί στο DiGeorge, αν και είναι δυνατή η αξιόπιστη ανίχνευση του συνδρόμου με αρωγό τον μη επεμβατικό προγεννητικό έλεγχο με ευαισθησία που αγγίζει το 91% και ειδικότητα το 99.9%.

Τα συνηθέστερα και επικρατέστερα κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου που ποικίλουν και ορίζονται- αντιστοιχούν ανά άτομο και είναι το λαγώχειλο ή λυκόστομα, οι ανωμαλίες της καρδιάς (τετραλογία, μεσοκοιλιακή επικοινωνία), η βαρηκοΐα, η δυσλειτουργία του θύμου αδένος και των παραθυρεοειδών αδένων, η απουσία νεφρού ή η παρουσία ανώμαλου νεφρού, η υπτασηβαστασιμία (χαμηλό ασβέστιο αίματος), διάφορα προβλήματα στη σίτιση, μικροκεφαλία, νοητική υστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες (τα παιδιά με κανονικό δείκτη νοημοσύνης παρουσιάζουν επιβράδυνση στην ανάπτυξη των αριθμητικών γνώσεων και δεξιοτήτων), ψυχιατρικές ανωμαλίες (σχιζοφρένεια, κατάθλιψη), διαταραχές ως προς το αμυντικό σύστημα (συχνές λοιμώξεις), και δυσμορφίες στο πρόσωπο όπως μικρά αυτιά, ασυμμετρία του προσώπου όταν κλαίει το μωρό, και μικρό στόμα.

Τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου αυτού διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό, και ακόμη μεταξύ των μελών της ίδιας οικογένειας, όπου σχεδόν ο καθένας με το σύνδρομο αυτό χρειάζεται και απαιτεί μία εξατομικευμένη θεραπεία από ειδικούς σε ποικίλους τομείς. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για το σύνδρομο DiGeorge, παρόλα αυτά ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά μπορεί να διορθωθούν όπως το λυκόστομα, οι ανωμαλίες της καρδιάς ή τα χαμηλά επίπεδα του ασβεστίου. Η φροντίδα για την ανάπτυξη, την ψυχική υγεία ή τα προβλήματα συμπεριφοράς είναι πιο δύσκολη και απαιτητική, και τα αποτελέσματα είναι λιγότερο προβλέψιμα. Πριν ολοκληρώσουν το πρώτο έτος τους, μικρό ποσοστό παιδιών με σοβαρά προβλήματα του αμυντικού συστήματος ή της καρδιάς θα πεθάνουν, ενώ η πλειοψηφία των παιδιών ενηλικιώνονται παρά τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν και φέρουν.[76]

5.4. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (Preimplantation Genetic Diagnosis).

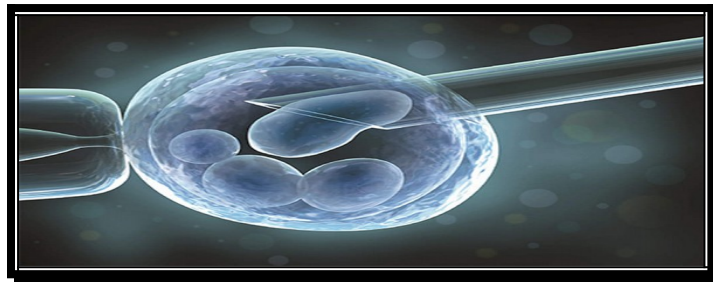
Με τον όρο Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση εννοούμε την διαδικασία διαπίστωσης γενετικών ασθενειών στο γενετικό υλικό των εμβρύων και την εν συνεχεία επιλογή και εμβρυομεταφορά των υγιών εμβρύων, τα οποία αποκτήθηκαν με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τη δεδομένη χρονική στιγμή, στην Ελλάδα προσφέρεται η διάγνωση για την κυστική ίνωση και τη Β-Μεσογειακή Αναιμία.

Αναλυτικότερα, θεωρείται μία μορφή εναλλακτικού προγεννητικού ελέγχου, σύμφωνα με την οποία καθιστάται εφικτή η διάγνωση μίας χρωμοσωμικής ανωμαλίας ή ενός γενετικού νοσήματος σε ένα ή περισσότερα κύτταρα, τα οποία απομονώνονται από ένα έμβρυο ή και σε κάποιες περιπτώσεις στα πολικά σωμάτια τα οποία απελευθερώνονται από το ωάριο πριν από την εμφύτευση του στη μήτρα έπειτα από τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Εμφύτευση = Η προσκόλληση του αναπτυσσόμενου γονιμοποιημένου ωαρίου στο βλεννογόνο της μήτρας.

Στη εμφύτευση, τα εξωτερικά κύτταρα της τροφοβλάστης παράγουν ένζυμα που διαλύουν μερικά από τα κύτταρα της μήτρας της μητέρας. Η βλαστοκύστη θάβεται μέσα στο βλεννογόνο της μήτρας (ενδομήτριο) και καλύπτεται από τα κύτταρα του. Τα κύτταρα της εσωτερικής κυτταρικής μάζας της βλαστοκύστης εξελίσσονται σε έμβρυο, ενώ τα εξωτερικά της κύτταρα σχηματίζουν μέρος του πλακούντα. [37]

Πιο αναλυτικά, η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση αποτελεί μία μέθοδο πρώιμης προγεννητικής διάγνωσης που στόχο έχει τον εντοπισμό των εμβρύων, τα οποία φέρουν γενετική ανωμαλία αμέσως μετά την εξωσωματική γονιμοποίηση (προέμβρυο) και εν τέλει τη μεταφορά στη μήτρα μονάχα των υγιών εμβρύων, έχοντας ως αποτέλεσμα την αποφυγή ανάγκης για μία προγεννητική διάγνωση σε ήδη εγκυτεστημένη εγκυμοσύνη στο πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης και τη διακοπή της σε περίπτωση που το έμβρυο πάσχει από κάποιο νόσημα. Η άνωθεν διαδικασία καθίσταται σήμερα εφικτή και δυνατή εξαιτίας της νυν τρέχουσας βελτιωμένης μεθοδολογίας, τόσο σε επίπεδο και προσέγγιση εμβρυολογίας όσο και σε επίπεδο μοριακής βιολογίας- διάγνωσης.



Εικόνα 74 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

Οι βασικές αρχές της μεθόδου περιλαμβάνουν: (α) Μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, απομονώνεται ένα κύτταρο από το προέμβρυο. (β) Ακολουθεί με τη μεθοδολογία PCR ή FISH, μοριακή διάγνωση του νοσήματος στο DNA του κυττάρου και (γ) μεταφορά και εμφύτευση των υγιών εμβρύων. Τόσο η διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης, όσο και η βιοψία του προεμβρύου για την απομόνωση του βλαστοκυττάρου συμπεριλαμβανομένης και της εμβρυομεταφοράς, συνιστούν στάδια της ολικής μεθόδου, στάδια τα οποία λαμβάνουν χώρα σε κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με άρτιο εξοπλισμό και κατάλληλα εξειδικευμένο προσωπικό.

Ως προς την τεχνική, η προεμφυτευτική διάγνωση είναι κατορθωτή στην εξωσωματική γονιμοποίηση με την αφαίρεση ενός κυττάρου από ένα έμβρυο οκτώ κυττάρων ή από την τροφοβλάστη σε επίπεδο βλαστοκύστης πριν από την εμβρυομεταφορά. Αναλυτικότερα, την τρίτη ημέρα της αυλάκωσης του γονιμοποιημένου ωαρίου, χρονικό σημείο όπου το ζυγωτό βρίσκεται στο στάδιο των 8-10 κυττάρων και του οποίου η βιωσιμότητα παραμένει ανεπηρέαστη, λαμβάνει χώρα η βιοψία του προεμβρύου. Το δυσκολότερο και πιο απαιτητικό στάδιο της όλης μεθόδου συνιστά η μοριακή διάγνωση, δεδομένου ότι οφείλει να εξασφαλισθεί γενετική διάγνωση επί του DNA του ενός κυττάρου με απόλυτη ακρίβεια, και τοποθετημένο σε χρονικό διάστημα-πλαίσιο εντός 24 ωρών, με στόχο τη διατήρηση και ενίσχυση της προοπτικής συνέχισης της κύησης χωρίς να παρουσιάζονται επιπτώσεις ως προς τη βιωσιμότητα του προεμβρύου. Για τον λόγο αυτό, η όλη διαδικασία πρέπει να λαμβάνει χώρα σε εργαστήρια με πλήρη υλικοτεχνική υποδομή και τεχνογνωσία εργαστηρίου μοριακής γενετικής. Η μοριακή διάγνωση εσσωκλείει τα ακόλουθα στάδια: (α) Αρχικά, από τη βιοψία λαμβάνονται βλαστοκύτταρα, τα οποία λύνονται με στόχο την εξαγωγή του πυρηνικού DNA. (β) Με πρωτόκολλο διπλής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) με εσωτερικούς εκκινητές (nested PCR), πολλαπλασιάζεται το DNA του υπό έλεγχο τμήματος του γονιδίου. (γ) Ακολουθεί μοριακή ανάλυση με στόχο τη διαπίστωση της παρουσίας ή απουσίας της γενετικής ανωμαλίας.

Κρίσιμα και καθοριστικά σημεία στο στάδιο της γενετικής διάγνωσης συνιστούν η επιτυχής απομόνωση του πυρηνικού DNA από το βλαστοκύτταρο, ο ισοδύναμος πολλαπλασιασμός των δύο αλληλομόρφων του γονιδίου με στόχο την αποφυγή ψευδών αποτελεσμάτων καθώς και η αποφυγή επιμόλυνσης του DNA. Στοχεύοντας στη μοριακή διάγνωση, χρησιμοποιούμε συνήθως ποικίλλες παραλλαγές της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης και τον *in situ* υβριδισμό φθορισμό με τη μέθοδο FISH.

Μετά τη μοριακή διάγνωση, ακολουθεί η μεταφορά και η εμφύτευση των εμβρύων, τα οποία αποδείχθηκαν φυσιολογικά, καθώς και η παρακολούθηση της εγκυμοσύνης της εκάστοτε εγκύου. Οφείλει να τονισθεί ότι σε όλες τις περιπτώσεις μίας επιτυχούς διάγνωσης, το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται με την κλασική προγεννητική διάγνωση μεταξύ της 10^{ης}-13^{ης} εβδομάδας της κύησης.

Σήμερα, είναι αρκετά έως πολλά τα νοσήματα, στα οποία εφαρμόζεται η μέθοδος αυτή και ο αριθμός τους αυξάνεται καθημερινά, ενώ η εξειδίκευση που ενυπάρχει κατά νόσημα καθορίζεται και ορίζεται από το ενδιαφέρον και

την εκάστοτε εμπειρία του κάθε εργαστηρίου, κατάσταση που επιβάλλεται από τις δυσκολίες και τα σχετικά προβλήματα της μεθόδου/ τεχνικής αυτής.

Από τη στιγμή των πρώτων επιτυχημένων εφαρμογών της μεθόδου αυτής στην κλινική πράξη διαπιστώθηκε η ανάγκη καθορισμού των προϋποθέσεων και ενδείξεων της εφαρμογής της, με στόχο την αποφυγή οποιασδήποτε υπερβολής ακόμη και άστοχων χειρισμών ως προς τη χρήση μίας τόσο πολυδιάστατα πολύπλοκης αλλά ιδιαίτερα χρήσιμης μοριακής πρακτικής.

Τέσσερις ομάδες ζευγαριών ωφελούνται από την εφαρμογή αυτής της μεθόδου:

(α) Αρχικά, αφορά τα ζευγάρια που φέρουν ανεξήγητα και πολλαπλά προβλήματα γονιμότητας, επαναλαμβανόμενες αποβολές, αναποτελεσματικές προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης ή εάν ο ένας εκ των δύο γονέων είναι φορέας χρωμοσωμικής αναδιάταξης.

(β) Ζευγάρια, όπου ο ένας ή και οι δύο γονείς είναι φορείς ενός γενετικού νοσήματος, όπως είναι η μεσογειακή αναιμία, η ινοκυστική νόσος, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και άλλα αντίστοιχα νοσήματα, και διατρέχουν τον κίνδυνο να το μεταφέρουν στην επόμενη γενιά.

(γ) Γονείς που έχουν ήδη αποκτήσει παιδί που απαιτεί μεταμόσχευση και επιλέγουν τον προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο για να φέρουν ξανά στο κόσμο ένα παιδί που θα είναι ιστοσυμβατό με το πάσχον παιδί τους, όπως σε κάποιες σχετικές περιπτώσεις λαιχαιμιών.

(δ) Γονείς που φέρουν παιδί που πάχει από κάποιο γενετικό νόσημα και το οποίο χρήζει μεταμόσχευσης μυελού, με αποτέλεσμα με τη μέθοδο αυτή επιλέγεται ένα έμβρυο, το οποίο είναι ιστοσυμβατό με το πάσχον παιδί και ταυτοχρόνως δεν πάσχει το ίδιο από το γενετικό νόσημα της οικογένειας, όπως σε περιπτώσεις της μεσογειακής αναιμίας και της αναιμίας Fanconi.

Ένα από τα κύρια πλεονεκτήματα της προεμφυτευτικής διάγνωσης είναι ότι η διάγνωση λαμβάνει χώρα πριν από την κύηση, μειώνοντας συνεπώς την ανάγκη για διακοπή της κύησης. Συγκεκριμένα, DNA για προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να ληφθεί με την ίδια ασφάλεια και ευκολία από τα πολικά σωματίδια I και II, από το βλαστομερίδιο (σε έμβρυο 8 κυττάρων) και το τροφοεκτήδερμα (βλαστοκύστης 5-6-ημερών). Η διαγνωστική ακρίβεια είναι πολύ υψηλή (>99%) τόσο για χρωμοσωμικές όσο και για μονογονιδιακές ανωμαλίες. Η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να κριθεί χρήσιμη σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες των γονέων, όπως για παράδειγμα, χωρίς προεμφυτευτική διάγνωση ποσοστό μικρότερο του 50% των απογόνων γυναικών με σύνδρομο Down θα έχουν επίσης σύνδρομο Down. [39, 52, 77]

Ως αποτέλεσμα της εφαρμογής της υπερσύγχρονης αυτής μεθοδολογίας/ τεχνικής, αναδεικνύεται ότι τόσο το ποσοστό επιτυχών εμφυτεύσεων ως συνέχεια της εξωσωματικής γονιμοποίησης όσο και τα ποσοστά υγιών αναφορικά με τα χρωμοσώματα παιδιών που γεννιούνται έχει αυξηθεί σημαντικά και καθοριστικά στα υπογόνιμα ζευγάρια, ζευγάρια τα οποία δέχονται να γίνει στα έμβρυα τους προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση συνιστά μία μορφή εναλλακτικού προγεννητικού ελέγχου, σύμφωνα με τον οποίο ελέγχεται εάν ενυπάρχει μία

συγκεκριμένη γενετική ανωμαλία στο έμβρυο κατά τα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης του.

Το αξιόλογο αυτής της μεθόδου είναι ότι μόνον τα υγιή έμβρυα μεταφέρονται εν τέλει στη μήτρα. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι το 50% των ωοκυττάρων από γυναίκες κάτω των 39 ετών και το 75% των ωοκυττάρων σε γυναίκες άνω των 39 ετών φέρουν αριθμητικές ανωμαλίες- ανευπλοειδίες- που σχετίζονται με γνωστά σύνδρομα όπως Down, Patau, Edwards & Turner. Παρόλη τη δυνατότητα του προγεννητικού ελέγχου να αποκλείσει χρωμοσωμικές και άλλες κληρονομούμενες ανωμαλίες, πρέπει να τονιστεί ότι η διακοπή μίας κύησης, ιδιαίτερα σε προχωρημένη εβδομάδα, συνιστά μία αρκετά επώδυνη και τραυματική εμπειρία γι' αυτό η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση δίδει τη δυνατότητα διάγνωσης γενετικών ανωμαλιών πριν την εμβρυομεταφορά. [39, 52, 77]

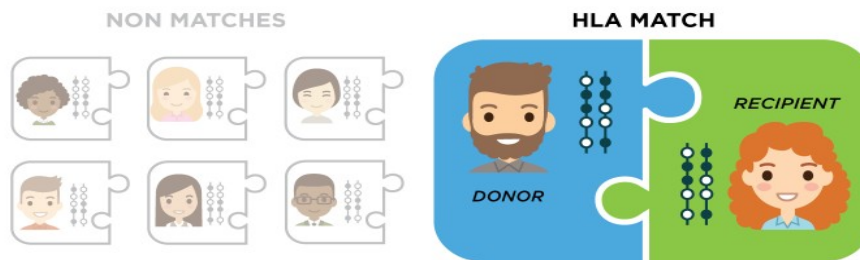


Εικόνα 75 (α) (β) (γ) Οικογενειακό ιστορικό γενετικού νοσήματος & Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.

5.4.1 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για HLA ιστοσυμβατότητα.

Σε περιπτώσεις όπου ένα παιδί πάσχει από κακοήγη νόσο όπως η λευχαιμία ή από γενετική νόσο όπως η μεσογειακή αναιμία, νοσήματα τα οποία μπορούν να θεραπευτούν με μεταμόσχευση του μυελού των οστών ή αίμα του ομφάλιου λώρου, μελετώνται τόσο οι γονείς όσο και το πάσχον παιδί για την ύπαρξη του πιθανού γενετικού νοσήματος, όσο και για την HLA ιστοσυμβατότητα.

Συνεπώς, στα πλαίσια του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου εντοπίζονται και γίνεται εμβρυομεταφορά, (α) στα έμβρυα που είναι HLA ιστοσυμβατά με το πάσχον παιδί, και (β) και στα έμβρυα εκείνα που είναι ιστοσυμβατά με το πάσχον παιδί, και ταυτοχρόνως δεν παύουν από το γενετικό νόσημα της οικογένειας.



Εικόνα 76 Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για HLA ιστοσυμβατότητα.

Σε οποιοδήποτε γενετικό νόσημα είναι γνωστό το γονίδιο που εμπλέκεται και έχει εντοπιστεί η σχετική μετάλλαξη- τροποποίηση, μπορεί δυνητικά να λάβει χώρα η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Χρονικό διάστημα περίπου του ενός με δύο μήνες χρειάζεται για να προετοιμαστεί η ολική διαδικασία του προεμφυτευτικού γενετικού ελέγχου, στα πλαίσια ενός εργαστηρίου γενετικής με έμπειρο προσωπικό ως προς το σχεδιασμό του ελέγχου οποιουδήποτε γενετικού νοσήματος πληροί τις προδιαγραφές που προαναφέρονται στα αντίστοιχα πρωτόκολλα.

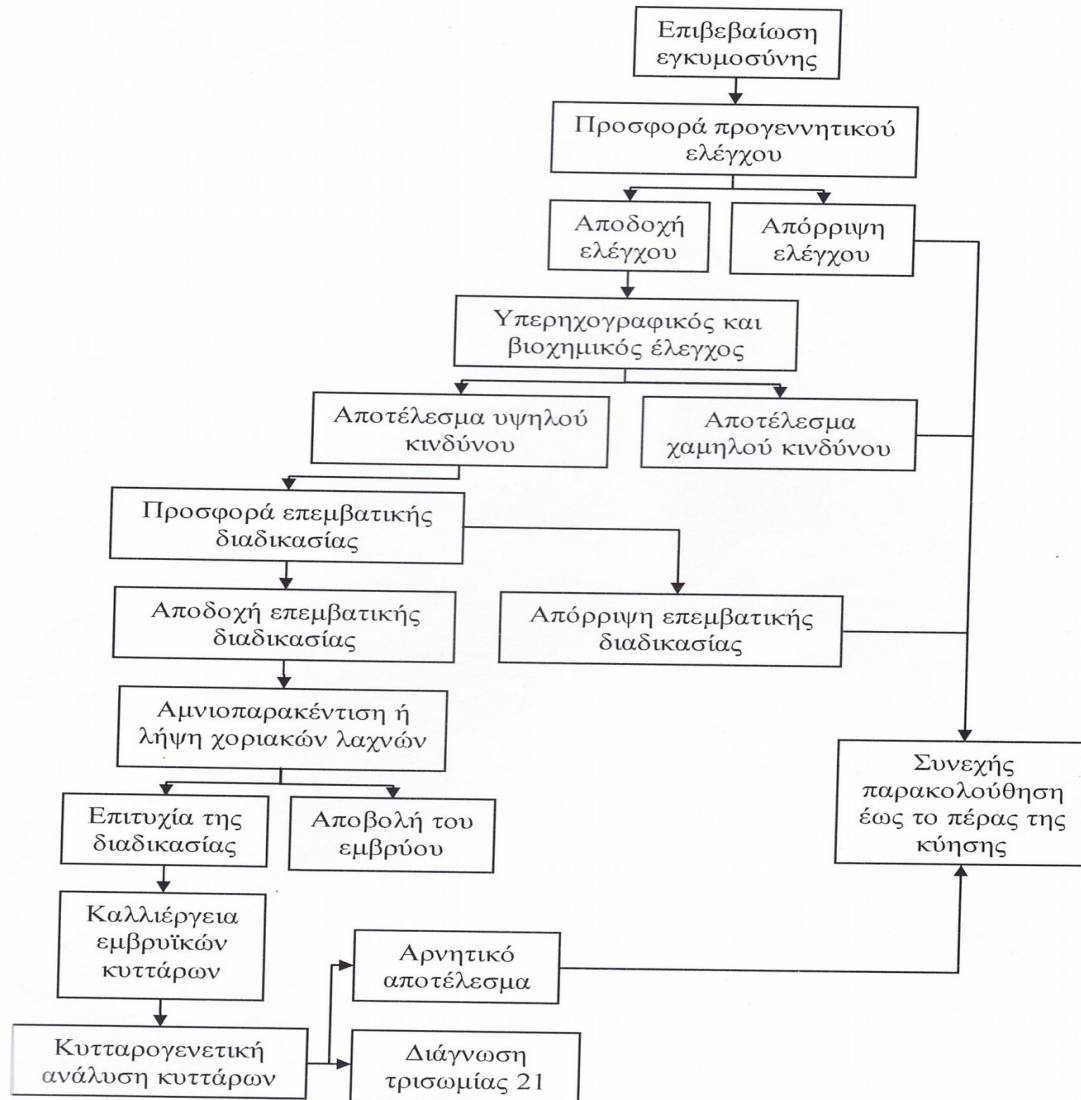
HLA αντιγόνα & ιστοσυμβατότητα.

Ο όρος HLA απορρέει από το “Human Leukocyte Antigen”, το οποίο μεταφράζεται σε ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, τα οποία είναι πρωτεϊνικά μόρια, τα οποία κληρονομούμε από τους γονείς μας. Στη μεταμόσχευση οργάνων, είναι σημαντικό, να καθορίζεται πόσο «συμβατά» είναι τα HLA του υποψηφίου-λήπτη με τα HLA του δότη του οργάνου, και ο βαθμός «συμβατότητας» μεταξύ δότη και λήπτη καθορίζεται από τον αριθμό των HLA μορίων που οι δύο αυτοί άνθρωποι έχουν κοινά. Η HLA συμβατότητα συνήθως στηρίζεται σε έξι HLA μόρια. Όσο περισσότερα κοινά αντιγόνα έχουν δύο άτομα, τόσο καλύτερη είναι και η συμβατότητα. Ο πιο πιθανός τρόπος να βρεθούν δύο «συμβατά» άτομα είναι μεταξύ αδελφών. Δηλαδή, εάν δύο αδέρφια έχουν κληρονομήσει τα ίδια HLA και από τους δύο γονείς, θεωρούνται «ταυτόσημα». Ωστόσο, και δύο μη συγγενή άτομα μπορεί να τύχει να έχουν καλή HLA συμβατότητα. Πριν ανακαλυφθούν τα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τα οποία εμποδίζουν την απόρριψη του ξένου μοσχεύματος από το σώμα του λήπτη, η HLA συμβατότητα ήταν πολύ σημαντικός παράγοντας για την επιτυχία της μεταμόσχευσης. Σήμερα όμως, έχουμε πολύ καλά αποτελέσματα ακόμα και μεταξύ μη σημαντικά συμβατών δωτών-ληπτών λόγω των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τα οποία βελτιώνονται με τα χρόνια. Γι’αυτό το λόγο, η άριστη «συμβατότητα» δεν είναι τόσο σημαντική για την επιτυχία της μεταμόσχευσης οργάνου, διευρύνοντας με αυτόν τον τρόπο τις μεταμοσχευτικές δυνατότητες.

Συγκεκρισιαωτικά, οι σύγχρονες και αρκετά εξελιγμένες μέθοδοι της μοριακής γενετικής παρέχουν τη δυνατότητα σε πολλά ζευγάρια να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί. Ο προεμφυτευτικός γενετικός έλεγχος συμβάλλει καθοριστικά στα αυξανόμενα ποσοστά μίας επιτυχούς κύησης στα υπογόνιμα ζευγάρια, και βοηθά σε ζευγάρια που είναι φορείς ενός γενετικού νοσήματος να

αποκτήσουν ένα υγιές παιδί. Στην Ελλάδα, αυτή η μορφή διαγνωστικού ελέγχου εφαρμόζεται τα τελευταία 20 με μεγάλη επιτυχία. [77]

Συγκεκριλαιωτικά, παρουσιάζεται ένα σχεδιάγραμμα της διαδικασίας για τον προγεννητικό έλεγχο του συνδρόμου Down.



Πίνακας 4: Προγεννητικός έλεγχος του συνδρόμου Down.

5.5. Κλινική γενετική στα πλαίσια της καθημερινής ιατρικής πράξης.

Όπως συνειδητοποιούμε ως τώρα, η κλινική γενετική συνιστά έναν από τους πιο ενδιαφέροντες και πλέον ταχύτατα εξελισσόμενους τομείς της ιατρικής, σε άρτιο συγκερασμό με τη μοριακή βιολογία, και αφορά τομέα που σχετίζεται άμεσα με τα κληρονομούμενα νοσήματα, τις διαμαρτίες διάπλασης και τις συγγενείς ανωμαλίες/ δυσπλασίες. Στοχεύει και επιτείνει- εντείνει (α) την προγεννητική πρόληψη και αποφυγή εμφάνισης αυτών των νοσημάτων, (β) την εν δυνάμει βελτίωση της ποιότητας ζωής των ήδη πασχόντων και την περαιτέρω αποφυγή των μακροπρόθεσμων επιπλοκών τους, και (γ) την προσφερόμενη συμβουλευτική στα υγιή μέλη της οικογένειας του πάσχοντος, τα οποία παρουσιάζουν τον κίνδυνο να εκδηλώσουν την παθολογική νόσο στο μέλλον.



Εικόνα 77 (α) (β) Κλινική γενετική

Αναλυτικότερα, ο προγεννητικός έλεγχος στη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μία διαδικασία, η οποία είναι άρρηκτα δεμένη με την παροχή κατάλληλης και τεκμηριωμένης γενετικής συμβουλευτικής, συμβουλευτική, η οποία συμβάλλει:(α) στην εκτίμηση της πιθανότητας κινδύνου και στις δυνατότητες προγεννητικού ελέγχου σε ζευγάρια με ιστορικό, (β) στην ανάγκη επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου, (γ) στην έκθεση σε δυνητικά τερατογόνους παράγοντες, (δ) στη συζήτηση των επιλογών όταν υπάρξει διάγνωση συγγενών ή χρωμοσωματικών ανωμαλιών στο έμβρυο, (ε) στη διακοπή ή συνέχιση της κύησης και (στ) στις δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης.

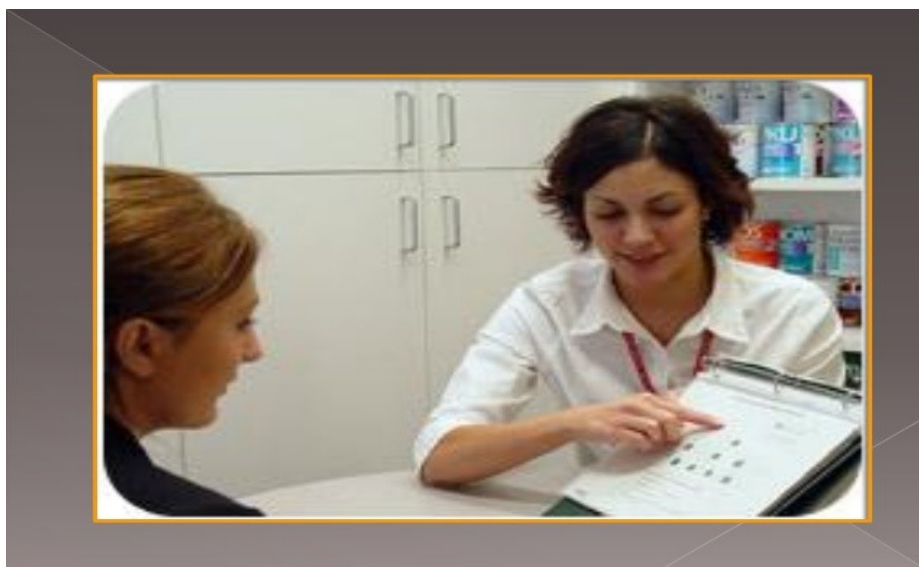
Σε 2% με 4% ανέρχεται το ποσοστό/ συχνότητα εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών στα ζώντα έμβρυα, ποσοστό/ συχνότητα που ευθύνεται για το 1/3 των εισαγωγών στα παιδιατρικά νοσοκομεία λόγω των αναδυόμενων επιπλοκών τους.

Τόσο για τους γονείς όσο και για το προσωπικό που πρόκειται να ενσωματωθεί στη διαδικασία της (προγεννητικής) διαπίστωσης, η διαδικασία της διάγνωσης αποτελεί ένα βαρύ αισθητά φορτίο και ένα υψίστης σημασίας ευαίσθητο θέμα.

Σε περίπτωση πάσχοντος εμβρύου, άκρως απαραίτητη κρίνεται η χρήση όλων των δυνητικά δυνατών υπηρεσιών της προγεννητικής διάγνωσης, με στόχο να καθοδηγηθεί η εκάστοτε οικογένεια με τον πιο κατάλληλο τρόπο ώστε να λάβει την καλύτερη και ορθότερη δυνατή απόφαση με βάση την κάθε νοσολογική περίπτωση ξεχωριστά αλλά και τις αντίστοιχες ιδιαιτερότητες της

εγκυμοσύνης (ηλικία μητέρας, ιστορικό αποβολών κτλ). Εν συνεχεία, σε επόμενη και μελλοντική κύηση, αδήριτη είναι η ανάγκη διασφάλισης ενός επαρκούς ελέγχου με στόχο να αναπτυχθεί ένα υγιές έμβρυο, εφόσον αυτό εν τέλει είναι εφικτό.

Βεβαίως ενυπάρχει και η περίπτωση κατά την οποία η οικογένεια να επιλέξει τη διατήρηση της εγκυμοσύνης του πάσχοντος εμβρύου, κατάσταση σύμφωνα με την οποία οφείλει να εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή με βάση τα σημερινά δεδομένα παρακολούθηση του (πάσχοντος εμβρύου) (follow-up), έχοντας πάντα ως στόχο την περαιτέρω αποφυγή απώτερων επιπλοκών για το πάσχον έμβρυο, διότι η αποδοχή του μελλοντικού παιδιού και η εκ των προτέρων- πρώιμη παρέμβαση οδηγούν σε μία ευρύτερα επικοδομητική εκπαίδευση- διαπαιδαγώγηση – παιδεία εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο την καλύτερη και απώτερη αξιοποίηση του όποιου δυναμικού φέρει αυτό το παιδί.



Εικόνα 78 Γενετική Συμβουλευτική.

Ενταγμένοι στα πλαίσια της προγεννητικής κλινικής συμβουλευτικής, οι οικογένειες του πάσχοντος εμβρύου οφείλουν να υπερβούν τα ανακυκλώσιμα συναισθήματα άρνησης, ενοχής, θυμού, απομόνωσης και λύπης, συναισθήματα τα οποία διαρκώς και σταδιακώς εναλλάσσονται μετά τη διάγνωση ενός χρόνιου παθολογικού νοσήματος, για το οποίο δεν προσφέρεται προς το παρόν καμία αποτελεσματική θεραπεία.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι η κλινική γενετική είναι ένας ευρύς τομέας, ο οποίος απευθύνεται αναπόφευκτα τόσο στο πάσχον έμβρυο, στους γονείς του όσο και στην ευρύτερη οικογένεια του. Αναλυτικότερα, η διάγνωση ενός παθολογικού νοσήματος καθορίζει και επηρεάζει καταλυτικά τον οικογενειακό προγραμματισμό του πάσχοντος αλλά και των αδελφών του, όπως για παράδειγμα της αδελφής άρρενος πάσχοντος από φυλοσύνδετο νόσημα.

Κατά τη διάρκεια της συνολικής προγεννητικής κλινικής συμβουλευτικής, απαιτείται και κρίνεται απαραίτητη μία ολιστική και κατατοπιστική προσέγγιση, διαδικασία η οποία προϋποθέτει την αगाστή συνεργασία μεταξύ των κλινικών

ιατρών, κυτταρογενετιστών, μοριακών βιολόγων, συμβούλων γενετικής αλλά και ερευνητών που χρήσιμο και άκρως απαραίτητο είναι να συνεργάζονται άρρηκτα μεταξύ τους και να λειτουργούν ως μία ενιαία και ενοτική ομάδα. Τέλος, η παροχή συμβουλής στα πλαίσια της κλινικής προσέγγισης οφείλει να είναι ολιστική, συστηματικά συνδυαστική, συμπυκνωμένη και σαφώς πολυσταδιακή.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι καθοριστικό ρόλο στην ανίχνευση του τρόπου μεταβίβασης του νοσήματος, παίζει η προσεκτική, αναλυτική, και ενδελεχής λήψη του οικογενειακού ιστορικού, η οποία συνοδεύεται από τη δημιουργία/σχηματισμό ενός γενεαλογικού δένδρου.

Μία σχετική πείρα- εμπειρία, σαφώς τέχνη και μία σχετική νοητικά πνευματική ωριμότητα απαιτείται ώστε ο σύμβουλος γενετικής να διαχωρίσει, διαφοροποιήσει και ταξινομήσει όλα τα «γεγονότα»- την σχετικά αντικειμενική αλήθεια από τους «μύθους», οι οποίοι έχουν διαιωνιστεί και διατηρηθεί μέσα στην οικογένεια. Σε φωτογραφίες των γονέων αναζητάται η αποκάλυψη και εξασφάλιση της σχετικής αντικειμενικής αλήθειας, στα πλαίσια μίας προσπάθειας να διευκυνθούν ποια από αυτά τα χαρακτηριστικά που εντοπίζονται στο παιδί είναι εν τέλει οικογενή και ποια οφείλουν να αξιολογηθούν περαιτέρω. Επιπρόσθετα, ο σύμβουλος γενετικής οφείλει με διακριτικότητα να αναζητήσει τυχόν συγγένεια μεταξύ των γονέων και να εκμαιεύσει περαιτέρω πληροφορίες για τυχόν αυτόματες αποβολές και θνησιγενή έμβρυα. [78]

Πίνακας 1	Ενδείξεις γενετικής συμβουλευτικής κατά τη διάρκεια της κύησης
	Προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία μητέρας (35 ετών και άνω)
	Ενδεικτικές ανιχνευτικές εξετάσεις (π.χ. συσχετική διαφάνεια, βιοχημικοί δείκτες ορού, υπερηχογραφικά ευρήματα)
	Ιστορικό κληρονομικών νόσων
	Ιστορικό νοπτικής στέρσης
	Ιστορικό αποβολών
	Συγγένεια ανάμεσα στους γονείς
	Έκθεση σε τερατογόνους παράγοντες (φάρμακα, ακτινοβολία, λοιμώξεις)
	Εξωσωματική γονιμοποίηση

Πίνακας 2	Ενδείξεις γενετικής συμβουλευτικής μετά τη γέννηση πάσχοντος
	Συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες
	Μεταβολικά νοσήματα
	Νοπτική στέρση
	Νευρολογικές/νευρομυϊκές παθήσεις
	Καρκίνοι, καρδιοπάθειες καρδιαγγειακές και ενδοκρινικές νόσοι

Πίνακας 5: Ενδείξεις γενετικής συμβουλευτικής .

Πριν λάβει χώρα ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος, οφείλει να προηγηθεί συμβουλευτική του ζεύγους, μία συμβουλευτική η οποία απορρέει είτε από εξειδικευμένο γυναικολόγο ή εμβρυομητρικό που πραγματοποιεί/ υλοποιεί τη δοκιμασία ή από κλινικό γενετιστή είτε από εξειδικευμένη μαία.

Στα πλαίσια της συμβουλευτικής ενημέρωσης, αναλύονται και ενσωματώνονται τα ακόλουθα θέματα/ ζητήματα: (α) τα πλεονεκτήματα και οι πιθανοί κίνδυνοι του επεμβατικού προγεννητικού ελέγχου έναντι του πληθυσμιακού ελέγχου, (β) οι αναδυόμενες διαφορές μεταξύ της μεθόδου CVS και της αμνιοπαρακέντησης, διαφορές που σχετίζονται με την ακρίβεια των αποτελεσμάτων, τις πιθανές επιπλοκές, τον διαφορετικό χρόνο και τον δυνητικό τρόπο τερματισμού της κύησης σε περίπτωση παθολογικών ευρημάτων, (γ) τον διεθνώς και εγχώρια εκτιμώμενο κίνδυνο εμβρυικής απώλειας από την εκάστοτε εξέταση, (δ) τους περιορισμούς και την ακρίβεια του εργαστηρίου στο οποίο πραγματοποιείται η εξέταση με σχετικές πληροφορίες για το ποσοστό αμφίβολων αποτελεσμάτων και τον χρόνο παράδοσης των αποτελεσμάτων, (ε) τον τρόπο λήψης και ανακοίνωσης των αποτελεσμάτων, (στ) τις ενδείξεις για περαιτέρω αναζήτηση της ιατρικής συμβουλής μετά την επέμβαση, (ζ) την ανάγκη για παθητική αντί- D ανοσοποίηση μετά την εξέταση σε Rhesus αρνητικές μη ευαισθητοποιημένες

γυναϊκές. Αποτέλεσμα αυτής της αναλυτικής πληροφόρησης, αποτελεί η έγγραφη συγκατάθεση από την γυναίκα. [52]

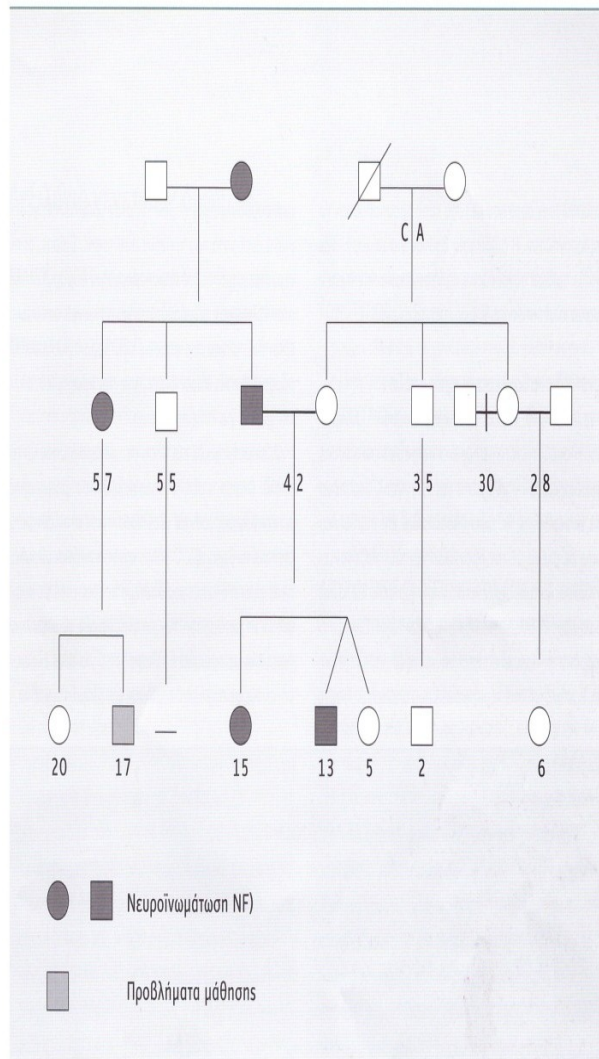
Εγκυμοσύνη & οι Ψυχολογικές της προεκτάσεις.

Αρκετά και ανάμικτα- αμφίρροπα συναισθήματα καλλιεργεί η διαδικασία της εγκυμοσύνης ως ένα συνολικό γεγονός, τόσο στη μητέρα όσο και στους δύο μελλοντικούς γονείς. Η μητέρα διακατέχεται από μεγάλη ανασφάλεια, ανησυχία και ενδόμυχες φοβίες, χαρακτηριστικά συναισθήματα τα οποία δυνητικά καθορίζουν την πορεία και εξέλιξη της κύησης, διότι η μητέρα προετοιμάζεται να αποκτήσει ένα «τέλειο» ολοκληρωτικά παιδί. Αναλυτικότερα, όταν η μελλοντική μητέρα ανιτηληφθεί και συνειδητοποιήσει τη σημαντικότητα της εγκυμοσύνης ως ένα ολότατο συνολικό γεγονός, φέρει και αισθάνεται μεγάλη ευθύνη, τόσο απέναντι στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, στον καθορισμένο κλειστό οικογενειακό κύκλο όσο ακόμη και απέναντι στο ευρύ κοινωνικό σύνολο.

Θεωρητικά όσο και ρεαλιστικά, οι φυσιολογικές τρέχουσες και ραγδαίες εξελίξεις του προγεννητικού ελέγχου οφείλουν να «εξομαλύνουν» και «ελαφρύνουν» ψυχολογικά την μελλοντική μητέρα από το βάρος σχετικά της ευθύνης που φέρουν, αν και στην πραγματικότητα, τις πιο πολλές φορές η επιλογή του προγεννητικού ελέγχου κυοφορεί επιπρόσθετο άγχος. Το άγχος αυτό είναι πολυπαραγοντικό και αποδίδεται στην περιορισμένη ενημέρωση, στο δίλημμα επιλογής ή μη της επεμβατικής διαγνωστικής εξέτασης ως προς τον κίνδυνο επιπλοκών και κυρίως αυτόν της αποβολής, και στο γεγονός ότι ακόμη βάσει των επίκαιρων- υπαρχουσών μεθόδων, η διάγνωση του προβλήματος λαμβάνει χώρα κατά το δεύτερο τρίμηνο, μία χρονική στιγμή κατά την οποία καθίσταται πολύ δύσκολη και απαιτητική η απόφαση συνέχισης ή μη της εγκυμοσύνης, διαδικασία με τεράστιες ψυχοσωματικές συνέπειες.

Σε περίπτωση που διαγνωσθεί εμβρυϊκή ανωμαλία κατά τον προγεννητικό έλεγχο, η κατάσταση χρήζει ειδικής προσοχής διότι καθίσταται ακόμη πιο πολύπλοκη κυρίως ως προς το ψυχολογικό κομμάτι, εφόσον το όνειρο του «τέλειου» παιδιού χάνεται και οι μελλοντικοί γονείς οφείλουν και καλούνται να πάρουν μία απόφαση που είναι αυτή της διακοπής ή συνέχισης της εγκυμοσύνης.

Πίνακας 3	Διεθνή σύμβολα για την καταγραφή οικογενειακού ιστορικού
	Άρρεν
	Θήλυ
	Άγνωστο φύλο
	Υιοθεσία
	Κύηση
	Θανόντες
	Πάσχοντες
	Φορείς
	Φορέας φυλοσύνδετου γονιδίου
	Γάμος, Εξώγαμη σχέση
	Διαζύγιο
	Απόγονοι με ηλικίες
	Συγγένεια γονέων
	Διακοπή κύησης
	Αυτόματη αποβολή
	Δίδυμα (διζυγωτικά)
	Δίδυμα (μονοζυγωτικά)
	Χωρίς απογόνους
	Ενδιαφερόμενος/η



Πίνακας 6: (α) Διεθνή σύμβολα για την καταγραφή οικογενειακού ιστορικού & (β) παράδειγμα οικογενειακού ιστορικού.

Μία μορφή σχετικά τραυματικής εμπειρίας, μίας εμπειρίας που αλληλοσχετίζεται με αισθήματα απόγνωσης και απομόνωσης, προκαλεί η απόφαση της διακοπής της εγκυμοσύνης λόγω εμβρυικής ανωμαλίας. Πιο ειδικά, η απόγνωση απορρέει από το γεγονός ότι το όνειρο της μητρότητας/πατρότητας που παρέχει αγάπη, στοργή και φροντίδα χάνεται ενώ η απομόνωση προέρχεται διότι στην κοινωνία μας, κυρίως στην Ελληνική, δεν ενυπάρχει αποδεκτή περίοδος θρήνου, η οποία ακολουθεί την διακοπή μίας εγκυμοσύνης.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν όμως και οι περιπτώσεις κατά τις οποίες το ζευγάρι αποφασίζει να συνεχίσει την εγκυμοσύνη αν και έχει προηγηθεί η διάγνωση μίας εμβρυικής ανωμαλίας, απόφαση που καθορίζεται από τους παρακάτω λόγους: (α) η καθυστερημένη διάγνωση (δευτερο- τρίτο τρίμηνο), (β) οι ηθικές-θρησκευτικές συνειδητές και ασυνειδητες πεποιθήσεις του ζευγαριού, (γ) η εν τέλει αισιόδοξη πρόγνωση, (δ) η σχετικά ασυνείδητη αναποφασιστικότητα του ζευγαριού, (ε) η αβεβαιότητα ως προς την πρόγνωση και διάγνωση της εμβρυικής ανωμαλίας, και (στ) η αδυναμία μίας νέας μελλοντικής κύησης λόγω προχωρημένης αναπαραγωγικής ηλικίας.

Κατά τη διάρκεια αυτής της απόφασης, αξίζει να αναφέρουμε ότι η ψυχική ένταση και πίεση που ενυπάρχει εμδόμυχα είναι αρκετά μεγάλη, ενώ τα όνειρα και οι ελπίδες των μελλοντικών γονεών δίστανται και βρίσκονται κάτω υπό δοαρκή απειλή. Ασυνειδήτα και εντελώς αυθόρμητα και αυτόματα, το γεγονός της εμβρυικής ανωμαλίας επιδεινώνει τη διαδικασία «συνταύτισης» και συναισθηματικής σύνδεσης με το έμβρυο, όλες οι αποφάσεις στα πλαίσια της εγκυμοσύνης λαμβάνονται υπό πίεση, τροποποιώντας ριζικά και καθοριστικά τη ζωή όλης της οικογένειας. Κατά την ώρα του τοκετού, τα «αντιδραστικά» συναισθήματα και η αγωνία κορυφώνονται με αποτέλεσμα να βρίσκει τους γονείς με μειωμένες σχετικά δυνάμεις και σπάνια με επαρκή ψυχικά αποθέματα.

Τέλος, εάν γεννηθεί ένα μωρό που φέρει μία νοσολογική οντότητα, η οποία δεν έχει διαγνωσθεί προγεννητικά, γεννιούνται από μέρους των γονέων συγχρόνως και συναισθήματα ανάλογα με αυτά των περιπτώσεων διάγνωσης εμβρυικής ανωμαλίας ως αποτέλεσμα του προγεννητικού ελέγχου, με τη μοναδική διαφορά ότι στην περίπτωση αυτή οι γονείς δεν φέρουν τόσο την ευθύνη ούτε και το δικαίωμα έμμεσης επιλογής διακοπής ή συνέχισης της κύησης. Αναλογικά, και σε αυτές πάλι τις περιπτώσεις, χάνεται το όνειρο απόκτησης του «τέλειου» παιδιού, ενώ συγχρόνως ενυπάρχει και το συναίσθημα της αποτυχίας. Συνήθως, η διαδικασία θρήνου για το χαμό ενός υγούς παιδιού συνοδεύεται από την ενδόμυχη ανάγκη επένδυσης στο ανάπηρο παιδί ως αντικείμενο αγάπης και έμμεσης αποδοχής αυτού.

5.6 Ανεπάρκεια και περιορισμοί του προγεννητικού ελέγχου.

Ως μία ολιστικά ολότατη ανερχόμενη επιστημονική διαδικασία, ο προγεννητικός έλεγχος έχει ήδη προσφέρει αρκετά ως προς τη διαγνωστική πορεία-σημαντότητα, παρόλα αυτά όμως εντοπίζονται και κάποιοι περιορισμοί προσδίδοντας με αυτό τον τρόπο μία κάποια σχετική ανεπάρκεια. Στα πλαίσια αυτής της ανεπάρκειας, ας αναφέρουμε (α) την αδυναμία του υπερηχογραφικού ελέγχου να εντοπίσει και ανιχνεύσει το σύνολο των συγγενών ανωμαλιών, (β) το σχετικά υψηλό και αρκετά αξιοσημείωτο ποσοστό 5%-15% των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που συνοδεύεται από την εφαρμογή των ανιχνευτικών προγραμμάτων για την αναγνώριση των ανευπλοειδικών κυήσεων, (γ) την απουσία της γνώσης της γενετικής βάσης ή της υπεύθυνης μετάλλαξης επί όλων των νοσημάτων, (δ) την *de novo* εμφάνιση των μεταλλάξεων ή των δομικών και αριθμητικών αλλαγών στα χρωμοσώματα, και (ε) την πιθανότητα λαθών ή παραλείψεων που σχετίζονται αναπόφευκτα με τη γνώση, εμπειρία, εξειδίκευση και την ανελλιπή ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας.[39, 52, 79, 80].

Κεφάλαιο 6

Οστικά – Μυοσκελετικά Σύνδρομα

6.1 Υπερηχογράφημα 1ου τριμήνου & Εμβρυικές ανωμαλίες 1ου τριμήνου.

Διάφοροι και ποικίλοι παράγοντες όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί μπορεί να οδηγήσουν σε ελλείμματα του νευρικού σωλήνα στην κεφαλική περιοχή με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανωμαλιών, οι οποίες δυνητικά και συχνά είναι ασύμβατες ακόμη και με τη ζωή. Επιπρόσθετα, η νοητική καθυστέρηση του νεογνού αποδίδεται σε παράγοντες όπως η έκθεση στην ακτινοβολία και σε ιούς και σε ποικίλες διαταραχές ως προς την ιστογένεση του εγκεφάλου. Συχνά, πιθανές ανωμαλίες ως προς τη διάπλαση των οστών σηματοδοτούν περαιτέρω συγγενείς εγκεφαλικές ανωμαλίες.

Από το στάδιο του 1^{ου} τριμήνου της κύησης με το υπερηχογράφημα του 1^{ου} τριμήνου, έχει καταστεί δυνατό τα τελευταία χρόνια να αναγνωρίζονται πιο έγκαιρα και με μεγαλύτερη ακρίβεια εμβρυικές ανωμαλίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, η παρουσίαση των οποίων ακολουθεί στη συνέχεια. Ας αναφερθεί ότι η έγκαιρη αναγνώριση αυτών των ανωμαλιών προσφέρει τη δυνατότητα τόσο της πρώιμης εκτίμησης της από τον ιατρό, της καλύτερης ενημέρωσης και συμβουλευτικής της εγκυμονούσας όσο και της αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης της.

- 1) Ακρανία- Εξεγκεφαλία- Ανεγκεφαλία,
- 2) Εγκεφαλοκήλη,
- 3) Σύνδρομο Meckel- Gruber,
- 4) Υδροκέφαλος,
- 5) Δυσπλασία Dandy- Walker,
- 6) Υδροανεγκέφαλος,
- 7) Ολοπροσεγκέφαλος,
- 8) Ινιεγκεφαλία,
- 9) Δισχιδής ράχη.
- 10) Σκελετικές ανωμαλίες.

6.1.1 Ακρανία- Εξεγκεφαλία- Ανεγκεφαλία

Ως ακρανία ορίζουμε την απουσία τμήματος, συνήθως του θόλου, ή όλου του κρανίου του εμβρύου, μία κατάσταση σχετιζόμενη πάντα τόσο με την εξεγκεφαλία όσο και με την ανεγκεφαλία. Όταν στα χρονικά πλαίσια της εμβρυογένεσης, ο πρόσθιος νευροπόρος παραμένει ανοικτός, δηλαδή δεν

κλείνει, διαμορφώνονται και σχηματίζονται κάποιες αρκετά πολύ σοβαρές και θανατηφόρες ανωμαλίες, κατάστασεις όπου ο εγκέφαλος μπορεί δυνητικά να αναπτύσσεται ανώμαλα ή και καθόλου με το ταυτόχρονο έλλειμμα ή απουσία οστών του κρανιακού θόλου.

Η κατάσταση κατά την οποία μεγάλο τμήμα του εγκεφάλου εξωθείται από το κρανίο ή βρίσκεται εκτεθειμένο, αποκαλείται ως εξεγκεφαλία, ενώ ταυτόχρονα ως ανεγκεφαλία ορίζεται η ανωμαλία κατά την οποία ο εγκέφαλος παρουσιάζεται ως μία σπογγώδης, αγγειακή μάζα αντανακλώντας κυρίως τις δομές του οπίσθιου εγκεφάλου, μία μορφή εγκεφαλικής βλάβης, η οποία αποδίδεται στην μη σύγκλιση του νευρικού σωλήνα κατά την 3^η-4^η εβδομάδα της κύησης, ενώ το έλλειμμα συνήθως καλύπτεται από μία μεμβράνη. Ταυτόχρονα, ενυπάρχει και μία ενδιάμεση κατάσταση με υποτυπώδη παρουσία του στελέχους και των βασικών γαγγλίων, μία κατάσταση η οποία ορίζεται ως μεροανεγκεφαλία.

Πολύ συχνά, η εμφάνιση της ανεγκεφαλίας συνοδεύεται από τη ραχιόσχιση, μία έννοια ταυτιζόμενη με την εκτεταμένη σε μεγάλο μήκος αδυναμία σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, έλλειμμα του νωτιαίου σωλήνα σε ποσοστό 50%, αλλά συνοδευόμενη και από καταστάσεις όπως υδράμνιο, ομφαλοκήλη και εκσπλάχνωση, μία διευρυμένη κατάσταση σύμφωνα με την οποία για τη διάγνωση της κατά την κύηση χρησιμοποιείται τόσο το υπερηχογράφημα όσο και η μέτρηση-εκτίμηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης στο αμνιακό υγρό.

Μέσω της απεικόνισης της απουσίας του κρανιακού θόλου των εγκεφαλικών ημισφαιρίων με υπερηχογραφία κατά το 2^ο-3^ο τρίμηνο, βασίζεται η προγεννητική διάγνωση της ανεγκεφαλίας. Ερευνητικές μελέτες και προσπάθειες αναδεικνύουν και υποστηρίζουν πως στα πλαίσια της απουσίας του κρανιακού θόλου ενυπάρχει μία σταδιακή εκφύλιση του εκτεθειμένου εγκεφαλικού ιστού και μία βαθμιαία εξαφάνιση του προς την τελική μορφή της ανεγκεφαλίας.

Υπερηχογραφικές μελέτες και ενδείξεις παρουσιάζουν και αναδεικνύουν πως τόσο σε ανθρώπους όσο και στα ζώα, λαμβάνει χώρα μία προοδευτική μετάβαση από την ακρανία στην εξεγκεφαλία και εν συνεχεία στην ανεγκεφαλία. Πιο εξειδικευμένα, για το 1^ο τρίμηνο, το παθολογικό γνώρισμα αποτελεί και συνιστά η ακρανία, με έναν εγκέφαλο ολοκληρωτικά φυσιολογικό, είτε άλλοτε με ποικίλο βαθμό παραμόρφωσης ή ακόμη και ρήξης. Τέλος, στον πρώιμο υπερηχογραφικό απεικονιστικό έλεγχο ρουτίνας κατά το διάστημα της 11^{ης} – 14^{ης} εβδομάδας, μπορεί πλέον να διαγνωστεί με αξιοπιστία η ανεγκεφαλία εφόσον εξετάζονται και αναζητούνται αναλυτικά και πιο συγκεκριμένα τα υπερηχογραφικά διαγνωστικά γνωρίσματα αυτής της ανωμαλίας.



Εικόνα 79 Ακρανία σε έμβρυο 13-14 εβδομάδων.

6.1.2 Εγκεφαλοκήλη

Στην περίπτωση κατά την οποία προεξέχουν διά μέσου ενός οστικού ελλείμματος, οι μήνιγγες (μηνιγγοκήλη), και ο εγκέφαλος (εγκεφαλοκήλη), ορίζεται ευρύτερα η εγκεφαλοκήλη ως μία μορφή ανωμαλίας. Στα πλαίσια του 75% των περιπτώσεων, η δεδομένη αλλοίωση εντοπίζεται στην ινιακή χώρα, ενώ σε άλλες περιπτώσεις στη μέτωπο ηθμοειδική και βρεγματική χώρα. Με μικροεγκεφαλία, υδροκεφαλία, δισχιδή ράχη και το σύνδρομο Meckel- Gruber συνδυάζεται επίσης συχνά η εγκεφαλοκήλη. Υπερηχογραφικά, η νοσολογική αυτή οντότητα αναπαρίσταται ως μία κυστική διόγκωση που περιέχει υγρό ακόμη και ενσωματωμένα τμήματα του εγκεφάλου.



Εικόνα 80 Εγκεφαλοκήλη

Μία συσχετιζόμενη οστική ανωμαλία στο κρανίο, η οποία δεν είναι δυνατό να απεικονιστεί εάν δεν έχει εκκινήσει η οστεοποίηση του κρανίου, δηλαδή στα χρονικά πλαίσια πριν τη 10^η εβδομάδα της κύησης, συνιστά μία απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση της εγκεφαλοκήλης, σε αντίθεση με το αυχενικό κυστικό ύγρωμα. Παρόλα αυτά, έρευνες ανέδειξαν ότι η αύξηση της ρομβεγκεφαλικής κοιλότητας (εμβρυικό στέλεχος και παρεγκεφαλίδα) δύναται να παρατηρηθεί ήδη από την 9^η εβδομάδα, ως το πρώτο εύρημα πιθανής υπάρχουσας εγκεφαλοκήλης.



Εικόνα 81 Εγκεφαλοκήλη II, III

6.1.3 Σύνδρομο Meckel- Gruber.

Το σύνδρομο Meckel- Gruber περιγράφεται και αυτοορίζεται από μία τριάδα ευρημάτων, τα οποία είναι οι αμφοτερόπλευροι πολυκυστικοί νεφροί, η εγκεφαλοκήλη και η πολυδακτυλία, ένα σύνδρομο, το οποίο συνιστά μία θανατηφόρο υπολειπόμενη αυτοσωμική ανωμαλία.

Από μελέτες του προσυμπτωματικού ελέγχου αναδεικνύεται και πιστοποιείται ότι η φαινοτυπική έκφραση αυτού του συνδρόμου εκδηλώνεται ήδη από την 11^η εβδομάδα της κύησης, με αποτέλεσμα να συνάγεται το συμπέρασμα ότι όλες οι περιπτώσεις των προαναφερθέντων τριών ανωμαλιών να δύναται να διαγνωσθούν κατά την πρώιμη απεικόνιση, εφόσον προηγείται ένας σχολαστικά αναλυτικός και συστηματικός έλεγχος τόσο του κρανίου-εγκεφάλου όσο και των νεφρών του εμβρύου.

Κατά το διάστημα των 11-14 εβδομάδων καθίσταται ευκολότερη και πιο αποτελεσματική η διάγνωση αυτού του συνδρόμου, δηλαδή όταν το αμνιακό υγρό είναι ακόμη φυσιολογικό. Γνωρίζουμε ότι κατά τη διάρκεια του 2^{ου} πλέον τριμήνου εμφανίζεται το συσχετιζόμενο ολιγάμνιο (λίγο αμνιακό υγρό), το οποίο δυνητικά προκαλεί μία σχετική απώλεια των απεικονιστικών ευρημάτων τόσο της εγκεφαλοκήλης όσο και της πολυδακτυλίας.



Εικόνα 82 Σύνδρομο Meckel-Gruber

Ως προς την πολυδακτυλία, στα χρονικά πλαίσια της 11^{ης}-14^{ης} εβδομάδας, η διάγνωση καθίσταται ευκολότερη, διότι τα δάκτυλα του εμβρύου αναγνωρίζονται εύκολα στην απεικόνιση εφόσον είναι σταθερά εκτεταμένα, εν αντιθέσει με το 2^ο τρίμηνο που διατηρούνται συχνά αρκετά σφιχτά από το έμβρυο.

6.1.4 Υδροκέφαλος.

Όταν παρουσιάζεται η σχετική διαταραχή ως προς την παραγωγή και την απορρόφηση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), μία διαταραχή που έχει ως απόρροια τη μεγάλη αύξηση και ακολούθως τη διάταση του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου, η νοσολογική αυτή οντότητα αποκαλείται ως υδροκέφαλος. Αναλυτικότερα, παρατηρείται σχεδόν πάντα απόφραξη σε κάποιο σημείο κυκλοφορίας του ENY, ενώ η υπερπαραγωγή αυτού εκλαμβάνεται ως ένα σπάνιο φαινόμενο. Ο επιπολασμός του συγγενούς υδροκέφαλου κυμαίνεται σε 2/1.000 περίπου κήσεις.

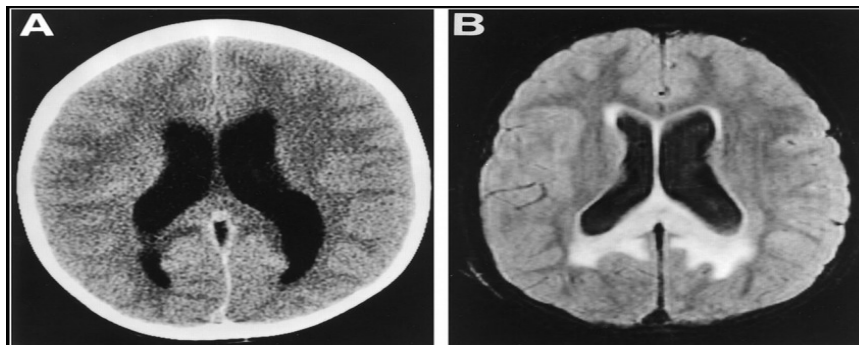
Στις επικρατέστερες υποκείμενες αιτίες ανήκουν και ενοχοποιούνται οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες (τρισωμία 21, 18, 13, τριπλοειδία), τα γενετικά σύνδρομα, οι εμβρυϊκές μολύνσεις (κυτταρομεγαλοίος, τοξοπλάσμωση, ερυθρά) και η εγκεφαλική αιμορραγία, ενώ σε πολλές άλλες περιπτώσεις, η αιτιολογία της ανωμαλίας αυτής είναι δύσκολο να αποδοθεί σε συγκεκριμένα και καθορισμένα αίτια, εφόσον τυχαίνει να εμπλέκονται ταυτόχρονα τόσο γενετικοί (στένωση υδραγωγού, ατρησία τρημάτων Luschka & Magendie, κύστη Dandy-Walker, ανωμαλία Arnold- Chiari), όσο και περιβαλλοντολογικοί παράγοντες όπως και επίκτητα αίτια αναφερόμενα ως ουλές, λοιμώξεις των κοιλιών, φλεγμονές χοριοειδούς, αραχνοειδούς μηνίγγων από λοιμώξεις ή αιμορραγίες. Η προγεννητική διάγνωση περιγράφεται υπερηχογραφικά από την διόγκωση των εγκεφαλικών κοιλιών.



Εικόνα 83 Διογκωμένες εγκεφαλικές κοιλίες ετερόπλευρα σε έμβρυο 13+2 εβδομάδων.

Σε φυσιολογικά έμβρυα, καθίστανται ορατά στον υπερηχογραφικό έλεγχο, από την 9^η εβδομάδα της κύησης το περίγραμμα των πλάγιων εγκεφαλικών κοιλιών, το ηχογόνο χοριοειδές πλέγμα, καθώς και η μέση γραμμή, την 10-11^η εβδομάδα καθίστανται ορατές η τρίτη και τέταρτη κοιλία, ενώ κατά την 12^η εβδομάδα εμφανίζονται οι θάλαμοι και η παρεγκεφαλίδα. Η εγκάρσια διάμετρος του χοριοειδούς πλέγματος κατά την 10^η εβδομάδα εκτιμάται σε 2mm ενώ αυξάνεται σε 5mm στα πλαίσια της 13^{ης} εβδομάδας. Την 12^η

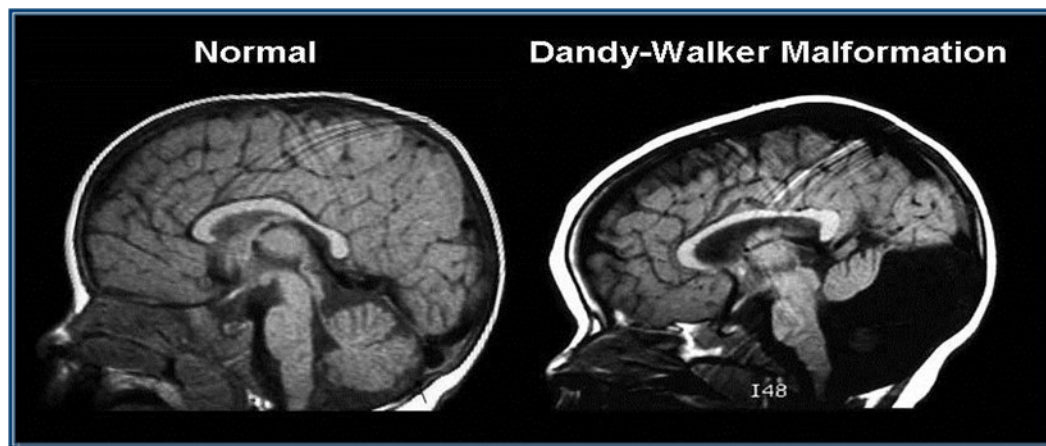
εβδομάδα της κύησης, ελαττώνεται η αναλογία της διαμέτρου της πλάγιας κοιλίας προς τη διάμετρο του ημισφαιρίου από 72 σε 67% κατά την 13^η εβδομάδα, και σε ποσοστό 61% κατά την 14^η εβδομάδα. Επιπρόσθετα, η εγκάρσια διάμετρος της παρεγκεφαλίδας παρουσιάζει γραμμική αύξηση στα χρονικά πλαίσια της κύησης από 6mm την 10^η εβδομάδα σε 12mm την 14^η εβδομάδα, ενώ η διόγκωση των εγκεφαλικών κοιλιών αναδεικνύεται μετά την 14^η εβδομάδα.



Εικόνα 84 Υδροκέφαλος

6.1.5 Δυσπλασία Dandy- Walker

Η δυσπλασία Dandy-Walker εμπεριέχεται και εμπλέκεται στο 10% των περιπτώσεων του υδροκέφαλου, μία κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από κυστική διάταση της 4^{ης} κοιλίας και από μερική ή ολική απουσία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας.



Εικόνα 85 Σύνδρομο Dandy-Walker

Η αιτιολογία αυτής της νοσολογικής οντότητας αποδίδεται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, συνήθως σε τρισωμία 18, 13 ή σε τριπλοειδία, ή μπορεί να θεωρηθεί ενδεχομένως ως αποτέλεσμα μίας εμβρυικής λοίμωξης ή τερατογένεσης ή ακόμη ως απόρροια 50 ακόμα γεννητικών συνδρόμων, ή ακόμη μπορεί να εμφανιστεί και ως μοναδικό εύρημα.

6.1.6 Υδροανεγκέφαλος.

Ο υδροανεγκέφαλος αποτελεί και συνιστά μία σποραδική θανατηφόρο νοσολογική οντότητα- ανωμαλία, η οποία χαρακτηρίζεται, ορίζεται και

περιγράφεται από την απουσία των ημισφαιρίων του εγκεφάλου, με ταυτόχρονη διατήρηση του μέσου εγκεφάλου και της παρεγκεφαλίδας. Αποδίδεται σε εκτεταμένη και διευρυμένη αγγειακή απόφραξη των έσω καρωτίδων και των κλάδων τους, σε σοβαρές περιπτώσεις εκτεταμένου υδροκέφαλου, σε εμβρυικές λοιμώξεις και σε ανωμαλίες κατά την εμβρυογένεση. Το 1% των περιπτώσεων που διαγιγνώσκονται ως υδροκέφαλοι, στη συνέχεια εξελίσσονται και διαπιστώνονται ως χαρακτηριστικές περιπτώσεις υδροανεγκέφαλου.

6.1.7 Ολοπροσεγκέφαλος.

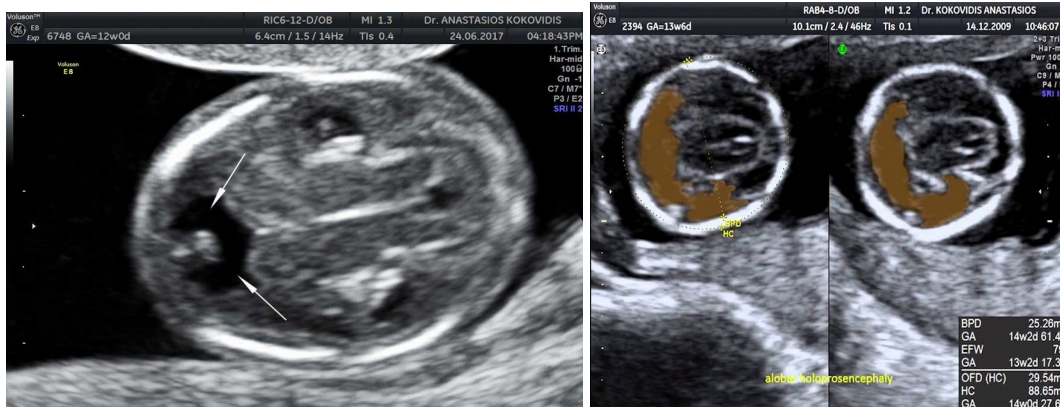
Ο ολοπροσεγκέφαλος ορίζεται ως μία πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από ένα ευρύ φάσμα εγκεφαλικών ανωμαλιών, οι οποίες ανωμαλίες απορρέουν από τον ατελή διαχωρισμό του πρόσθιου εγκεφάλου κατά την εμβρυογένεση.



Εικόνα 86 Ολοπροσεγκέφαλος

Πιο λεπτομερειακά και αναλυτικά, οι πλάγιες κοιλίες αντικαθίστανται από μία κοιλία στη μέση γραμμή και επέρχεται συνδυασμός με ανωμαλίες του προσώπου, όπως κυκλωπία και προβοσκίδα, και ανάλογα με τον βαθμό του διαχωρισμού του πρόσθιου εγκεφάλου ταξινομείται στις τρεις ακόλουθες κατηγορίες:

- α) στον μη λοβώδη τύπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται και θεωρείται ως ο πιο σοβαρός, περιγραφόμενος από μία μονοκοιλιακή κοιλότητα καθώς και από τη σύντηξη των θαλάμων του εγκεφάλου.
- β) στον ημιλοβώδη τύπο όπου υπάρχει μερικός διαχωρισμός των κοιλιών και των εγκεφαλικών ημισφαιρίων όπισθεν, με ατελή σύντηξη των θαλάμων και
- γ) στον λοβώδη ολοπροσεγκέφαλο, όπου εντοπίζεται πλήρης διαχωρισμός των κοιλιών και των θαλάμων αλλά απουσία του διαφανούς διαφράγματος του εγκεφάλου.



Εικόνα 87 Ολοπροσεγκεφαλία

Εικόνα 88 Λοβιακός τύπος ολοπροσεγκεφαλίας

Συνήθως οι δύο πρώτες κατηγορίες συνοδεύονται και από ανωμαλίες στην προσωπική χώρα, ενώ ο επιπολασμός αυτής της νοσολογικής οντότητας ανέρχεται σε 1: 10.000 γεννήσεις.

6.1.8 Ινιεγκεφαλία

Μία σπάνια δυσμορφία αγνώστου αιτιολογίας χαρακτηριζόμενη από αυχενική δυσρραφία και από ανωμαλία στην ινιακή χώρα, με ή χωρίς εγκεφαλοκήλη, ορίζεται ως Ινιεγκεφαλία.

Χαρακτηριστικά, σε έμβρυο 13 εβδομάδων, διεγνώσθει ινιεγκεφαλία, με ταυτόχρονη συνύπαρξη ακρανίας, επιμένουσας υπερέκτασης της κεφαλής και σπονδυλικής δυσραφίας, ενώ μετά τον τερματισμό της κύησης, η παθολογική εξέταση ανέδειξε πλήρη σχισμή της ράχης και του κρανίου καθώς και υπερέκταση των αυχενικών σπονδύλων.

6.1.9 Δισχιδής Ράχη

Συνήθως, η δισχιδής ράχη καθίσταται εμφανής την 6^η εβδομάδα της κύησης. Στη δισχιδή ράχη εντοπίζεται και παρουσιάζεται μία αποτυχία σύνδεσης των δύο μισών των σπονδυλικών τόξων με επακόλουθη αδυναμία σύγκλισης των σπονδύλων και κατ'επέκταση και ολοκλήρωσης του σχηματισμού του νευρικού σωλήνα. Πιο συχνά, αυτή η νοσολογική οντότητα εμφανίζεται στην κατώτερη θωρακική, την οσφυϊκή και ιερή περιοχή (90% οσφυοιερά, 6% στο θώρακα, 3% στον αυχένα). Όταν η βλάβη αυτή καλύπτεται από δέρμα, πολλές φορές έως συχνά μελαγχρωματικό-μαύρο, και ίσως από μικρή συλλογή τριχών, και ταυτοχρόνως δεν παρατηρείται άλλη ανωμαλία, τότε ορίζεται ως καλυμμένη δισχιδής ράχη, μία κατάσταση που δεν προκαλεί νευρικά προβλήματα, εκτός εάν συνδυάζεται με αναπτυξιακά προβλήματα του νωτιαίου μυελού ή των ριζών.

Όταν η δισχιδής ράχη συνδυάζεται με σάκο ή σχηματισμό κήλης, δηλαδή συνδυάζεται με εξωτερική προβολή, δια μέσου του ελλείμματος των νωτιαίου μυελού και των μηνίγγων, τότε ορίζεται και περιγράφεται ως κυστική δισχιδής ράχη, μία νοσολογική οντότητα, η οποία προκαλεί και δημιουργεί σοβαρότατα νευρολογικά προβλήματα, και παρουσιάζει συχνότητα περίπου 8/1.000. Όταν

συνίσταται από μήνιγγα και ENY το περιεχόμενο του σάκου, τότε η ανωμαλία αποκαλείται ως δισχιδής ράχη με μηνιγγοκήλη, ενώ εάν αποτελείται επιπλέον από νωτιαίο μυελό και/ή νευρικές ρίζες τότε ορίζεται ως μηνιγγομυελοκήλη, μία νοσολογική περίπτωση που ανέρχεται στο 75% των περιπτώσεων της κυστικής δισχιδούς ράχης και συχνά συνδυάζεται με υδροκέφαλο. Τη μηνιγγομυελοκήλη μπορεί να καλύπτει δέρμα ή μία λεπτή εύθραστη μεμβράνη. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε και την πιο σοβαρή περίπτωση-κατάσταση δισχιδούς ράχης, αυτής με μυελόσχιση, δηλαδή την κατάσταση όπου ο νωτιαίος μυελός είναι ανοιχτός λόγω μη επίτευξης ένωσης των δύο νευρικών πλακών.



Εικόνα 89 Δισχιδής Ράχη

Κατά τη 10^η εβδομάδα, εντοπίζονται τρεις πυρήνες οστέωσης, στη σπονδυλική στήλη των φυσιολογικών εμβρύων, πυρήνες οι οποίοι δυνητικά επιτρέπουν την υπερηχογραφική απεικόνιση του νευρικού σωλήνα από αυτό το χρονικό σημείο. Κάθε σπόνδυλος θα πρέπει να εξετάζεται σε επιμήκεις και εγκάρσιες τομές, για τη διάγνωση της δισχιδούς ράχης, μία εξέταση κατά την οποία στις εγκάρσιες τομές, ο σπόνδυλος εμφανίζεται/ παρουσιάζεται ως κλειστός κύκλος ενώ στη δισχιδή ράχη έχει σχήμα V.

Με αρωγό τη συνδυασμένη χρήση της ενδοκοιλιακής και διακοιλιακής υπερηχογραφίας, εκτιμήθηκε η εμβρυική ανατομία της 12^{ης}-13^{ης} εβδομάδας της κύησης, και αναφέρθηκε μία επιτυχημένη εξέταση τόσο των σπονδύλων όσο και του υπερκείμενου δέρματος τόσο στο εγκάρσιο όσο και στο στεφανιαίο – οβελιαίο επίπεδο όλων των υπό εξέταση εμβρύων.

Στα χρονικά πλαίσια της δεκαετίας του '80, κατά τη 16^η εβδομάδα της κύησης, λάμβανε χώρα η εκτίμηση της α-εμβρυικής πρωτεΐνης του μητρικού ορού, ως βιοχημικός δείκτης στο αμνιακό υγρό (παρουσιάζεται υψηλή συγκέντρωση στη δισχιδή ράχη), και θεωρούνταν η βασική και πρωταρχική μέθοδος του προσυμπτωματικού ελέγχου της ανοιχτής δισχιδούς ράχης, ενώ η αμνιοπαρακέντηση και η μέτρηση της α-εμβρυικής πρωτεΐνης του αμνιακού υγρού και της ακετυλικής χολινεστεράσης χρησιμοποιούνταν ευρύτατα για τη διάγνωση αυτής.

Με τη χρήση της υπερηχογραφικής εξέτασης της σπονδυλικής στήλης καθίσταται δυνατή η διάγνωση της δισχιδούς ράχης, αν και η ευαισθησία της εξέτασης κρίνεται αρκετά χαμηλή, με αποτέλεσμα η παρατήρηση ότι η δισχιδής ράχη συνδυαζόταν με εσοχή των μετωπιαίων οστών, το

χαρακτηριστικό κεφάλι του εμβρύου, το οποίο λαμβάνει σχήμα λεμονιού (lemon sign- «σημείο λεμονιού») και ουραία παρεκτόπιση της παρεγκεφαλίδας, παρέχοντας τη χαρακτηριστική εικόνα μπανάνας (banana sign- «σημείο μπανάνας»), οδήγησε στην αντικατάσταση του βιοχημικού προσδιορισμού από την υπερηχογραφική εξέταση, τόσο στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου όσο και στα πλαίσια διάγνωσης της νοσολογικής αυτής οντότητας.

Από το 1^ο κιάλας τρίμηνο της κύησης κατέστη δυνατή η έγκαιρη διάγνωση της δισχιδούς ράχης, όταν στα χρονικά πλαίσια της δεκαετίας του '90, βελτιώθηκε καθοριστικά και ενδεικτικά η ποιότητα των υπερηχογραφικών μηχανημάτων, με αποτέλεσμα ερευνητές να περιγράψουν την εξέλιξη τόσο των κρνιακών όσο και των παρεγκεφαλιδικών σημείων της δισχιδούς ράχης ενός εμβρύου, το οποίο εξετάστηκε υπερηχογραφικά την 10^η, 12^η, και 15^η εβδομάδα της κύησης. Στην πρώτη απεικόνιση, που έλαβε χώρα την 10^η εβδομάδα, παρουσιάστηκε και κατέστη εμφανής η πρώτη ανωμαλία από το ιερό οστό αλλά η παρεγκεφαλίδα εμφανίστηκε ως φυσιολογική. Την 12^η εβδομάδα, αναγνωρίστηκε το «σημείο μπανάνας» ενώ κατά την 15^η εβδομάδα όταν διαγνώστηκε η ύπαρξη μηνιγγοκήλης στην ιερά μοίρα, αναγνωρίστηκε και το «σημείο λεμονιού».

Στην περίπτωση της οσφυοιερής δισχιδούς ράχης, η οποία διεγνώσθη κατά τη 12^η-14^η εβδομάδα της κύησης, ενυπάρχει το «σημείο λεμονιού» ενώ η διάγνωση της νόσου αυτής σε έμβρυο 12 εβδομάδων κατέστη εμφανής με σμίκρυνση των μετωπιαίων οστών και παράλληλη αποπλάτυνση του ινίου, ευρήματα τα οποία αναδεικνύουν και πιστοποιούν ότι σε ορισμένες εάν όχι σε όλες τις περιπτώσεις δισχιδούς ράχης, τα ενδεικτικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι παρόντα από το 1^ο τρίμηνο της κύησης, ενώ ο επιπολασμός των ευρημάτων στην απεικόνιση της 11^{ης}-14^{ης} εβδομάδας δεν έχει υπολογισθεί- εκτιμηθεί ακόμη.

Σε κάποιες μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου όπου περιλαμβάνονταν και η σχετική υπερηχογραφική εξέταση, στα χρονικά πλαίσια της 11^{ης}-14^{ης} εβδομάδας και της 18^{ης}-20^{ης} εβδομάδας αντίστοιχα, εντοπίστηκαν περιπτώσεις δισχιδούς ράχης, οι οποίες συνδυάζονταν και με εξεγκεφαλία, νοσολογικές καταστάσεις οι οποίες διαγνώστηκαν κατά το 1^ο τρίμηνο, ενώ σε μελέτες που έλαβαν χώρα κατά τη 10^η-14^η ενδομάδα και την 12^η-14^η εβδομάδα αντίστοιχα, εντοπίστηκαν περιστατικά δισχιδούς ράχης, οι οποίες δεν δύνανται να διαγνωσθούν κατά το 1^ο τρίμηνο.

6.1.10 Σκελετικές Ανωμαλίες

Κατά την 8^η εβδομάδα της κύησης, εμφανίζονται πρωταρχικά τα άκρα του εμβρύου στην υπερηχογραφία, ενώ διαδοχικά και επακόλουθα το μηριαίο και το βραχιόνιο οστό διακρίνονται χαρακτηριστικά από την έναρξη της 9^{ης} εβδομάδας. Η κνήμη/περόνη και ωλένη/κερκίδα αναδεικνύονται εμφανώς την 10^η εβδομάδα της κύησης ενώ από την 11^η εβδομάδα αναδεικνύονται χαρακτηριστικά και τα δάκτυλα των ποδιών-χεριών του εμβρύου. Στα χρονικά πλαίσια του τέλους της 11^{ης} εβδομάδας, διακρίνονται φυσιολογικά και κανονικά όλα τα μακρά οστά, ενώ από την 9^η εβδομάδα καθίστανται ορατές οι

κινήσεις του σώματος του εμβρύου, όπου κατά την 11^η εβδομάδα πιστοποιείται υπερηχογραφικά ότι όλα τα άκρα κινούνται με ευκολία.

Από την 11^η έως την 14^η εβδομάδα, τα μήκη του βραχιονίου, της κνήμης-περόνης, της κερκίδας-ωλένης και του μηριαίου κυμαίνονται στα ίδια πλαίσια, και αυξάνουν γραμμικά με την πρόοδο της κύησης την 11^η εβδομάδα από 6mm σε 13mm την 14^η εβδομάδα, ενώ η αναλογία του μηριαίου οστού προς το πόδι είναι 0,85.

Με συχνότητα 1/4.000 παρουσιάζονται οι σκελετικές δυσπλασίες, ποσοστό όπου το 25% του οποίου περιγράφει και ορίζει τα θνησιγενή νοσήματα έμβρυα, ενώ το 30% αποθνήσκουν κατά τη νεογνική περίοδο. Οι επικρατέστερες ανωμαλίες, νοσολογικές οντότητες είναι οι ακόλουθες: η θανατηφόρος δυσπλασία, η ατελής οστεογένεση, η αχονδροπλασία, η αχονδρογένεση και η ασφυκτική θωρακική δυσπλασία. Τέλος, αξ αναφέρουμε ότι με αύξηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας χαρακτηρίζεται και περιγράφεται προγεννητικά ένα μεγάλο πεδίο σκελετικών ανωμαλιών από το πρώτο τρίμηνο της κύησης. [81]

6.2 Υπερηχογράφημα 2ου τριμήνου- Σκελετικό σύστημα

1. Αχονδρογενεσία
2. Αχονδροπλασία
3. Σύνδρομο Αμνιακής Ταινίας.
4. Συγγενής Αρθρογρύπωση
5. Δυστροφική Δυσπλασία.
6. Καμπτομελική Δυσπλασία.
7. Συγγενής Ραιβοιπποποδία.
8. Ατελής Οστεογένεση.
9. Πολυδακτυλία.
10. Απλασία Κερκίδας, Υποπλασία Κερκίδας.
11. Υποπλασία Μηριαίου.
12. Θανατηφόρος Δυσπλασία
13. Σύνδρομο Βραχέων Δακτύλων- Πολυδακτυλίας: Τύπος I (Σύνδρομο SALDINO- Noonan) και Τύπος III (NAUMOFF)
14. Σύνδρομο Βραχέων Πλευρών- Πολυδακτυλίας: Τύπος II(Σύνδρομο Majewski).

6.2.1 Αχονδρογενεσία

Ως Αχονδρογενεσία ορίζεται η θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία, η οποία χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από μικρό κορμό, μικρά άκρα και συγκριτικά μεγάλο κεφάλι. Παρουσιάζεται με συχνότητα 0,2-0,5/10.000 γεννήσεις. Ως προς τη γενετική, κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις που κληρονομείται με επικρατούντα τρόπο και αποδίδεται σε μεταλλάξεις.

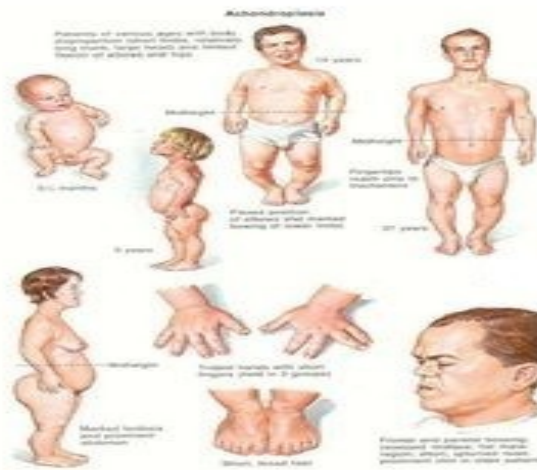


Εικόνα 90 (α) Εικόνα εμβρύου 19 εβδομάδων
(β) Σχεδόν πλήρης έλλειψη οστεοποίησης της σπονδ. στήλης.

Τα πιο συνήθη και επικρατέστερα υπερηχογραφικά ευρήματα αποτελούν η σημαντική βράχυνση των άκρων, ο στενός θώρακας, το μεγάλο κεφάλι, ο βραχύς κορμός και η μειωμένη οστεοποίηση των οστών. Ειδικότερα (α) στον τύπο 1 ενυπάρχει μειωμένη οστεοποίηση του κρανίου, των σπονδυλικών σωμάτων και κατάγματα των πλευρών ενώ (β) στον τύπο 2 επηρεάζεται η οστεοποίηση μόνον των σπονδυλικών σωμάτων.

Άλλα ευρήματα που μπορούν να εντοπίζονται και στις δύο περιπτώσεις είναι ο ασκίτης, ο εμβρυϊκός ύδρωπας και η πάχυνση των μαλακών ιστών του χεριού. Η διάγνωση καθίσταται δυνατή από την 12^η εβδομάδα κυρίως λόγω της εμφάνισης της αυχενικής πτυχής αλλά και των διάφορων σκελετικών ανωμαλιών. Ως προς την πρόγνωση, συνήθως συμβαίνει ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου, ενώ εάν τελικά αυτό γεννηθεί πεθαίνει εντός 24 ωρών λόγω απλασίας των πνευμόνων.

6.2.2 Αχονδροπλασία



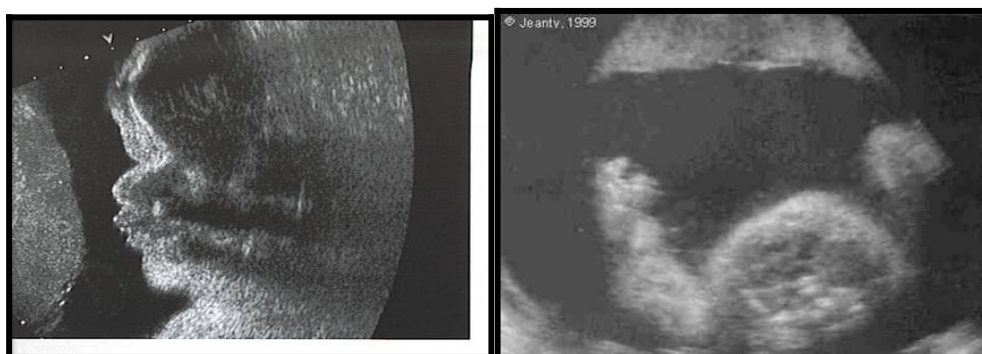
Εικόνα 91 (α) Παιδί με αχονδροπλασία, όπου φαίνεται το δυσανάλογα μεγάλο κεφάλι & τα κοντά άκρα & (β) χαρακτηριστικά ατόμων με αχονδροπλασία.

Ως Αχονδροπλασία ορίζεται η πιο συχνή μορφή σκελετικής δυσπλασίας. Η ετερόζυγη μορφή είναι μη θανατηφόρος σε αντίθεση με την ομόζυγη μορφή που δεν είναι συμβατή με τη ζωή. Παρουσιάζεται με συχνότητα 0,5-1,5/10000

γεννήσεις. Ως προς την γενετική, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο.

Τα συχνότερα και επικρατέστερα χαρακτηριστικά ευρήματα είναι τα βραχεία μέλη, η λόρδωση της οσφυϊκής μοίρας, τα κοντά χέρια και δάχτυλα, η μακροκεφαλία με προεξέχον μέτωπο και η επιπέδωση του ρινικού οστού. Επίσης το τρίτο τρίμηνο μπορεί να εμφανισθεί υδράμνιο.

Η διάγνωση τίθεται με βεβαιότητα μετά την 24^η εβδομάδα της κύησης, με σημαντικότερο δείκτη το λόγο του μήκους του μηριαίου προς την αμφιβρεγματική διάμετρο που ανευρίσκεται αυξημένος λόγω της βράχυνσης του μηριαίου αλλά κυρίως λόγω του πολύ μεγάλου μεγέθους της κεφαλής. Ως προς την πρόγνωση, η επιβίωση κρίνεται φυσιολογική ενώ δεν παρατηρείται νοητική υστέρηση. Υπάρχουν ανωμαλίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ενώ στην ομόζυγη μορφή, το νεογνό πεθαίνει λόγω υποπλασίας των πνευμόνων.



Εικόνα 92 (α) Προφίλ εμβρύου με αχονδροπλασία στις 37+5 εβδομάδες. Διαφαίνεται η μετωπιαία προεξοχή και η επιπέδωση του ρινικού οστού. (β) Κοντό άκρο (δεξί χέρι). Πολυδράμνιο.

6.2.3 Σύνδρομο Αμνιακής Ταινίας

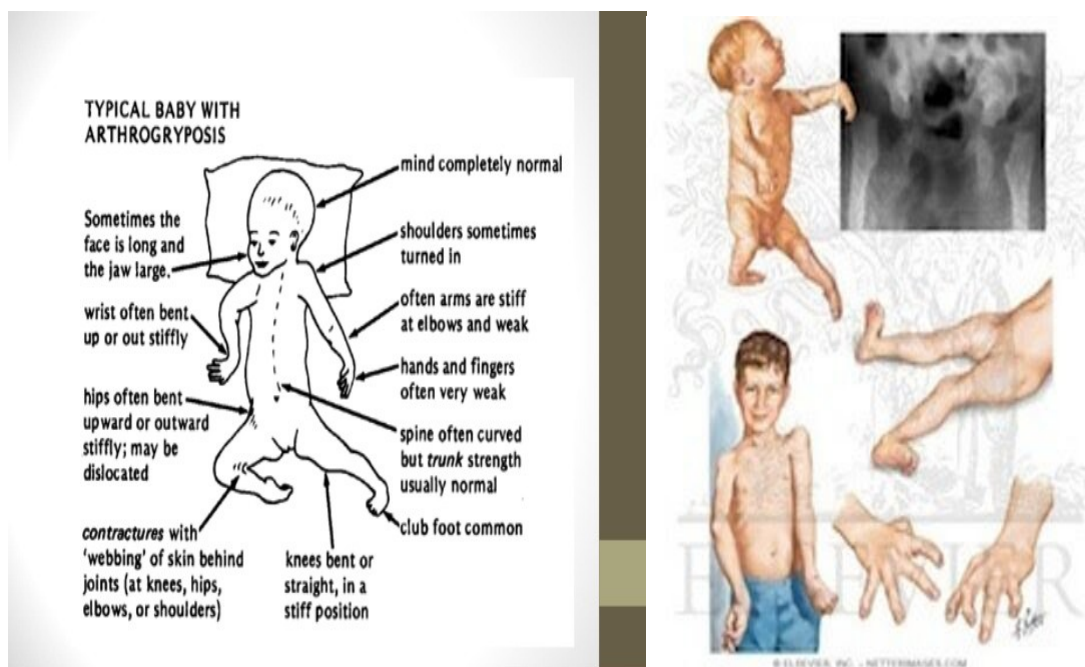
Το σύνδρομο της Αμνιακής Ταινίας ορίζεται συνολικά ως οι ασύμμετρες διασπαστικές ανωμαλίες χαρακτηριζόμενες από ακρωτηριασμένα άκρα και διασχιστικές ανωμαλίες όπως είναι οι ανωμαλίες του καρδιακού κοιλιακού τοιχώματος. Το αίτιο θεωρείται πως είναι η παρουσία αμνιακών ταινιών προερχόμενες από πρόωρη ρήξη του αμνίου, ενώ παρουσιάζεται με συχνότητα 1/1300 γεννήσεις. Ως προς την γενετική, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για σποραδικές μορφές.

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα ποικίλουν. Παρατηρείται έλλειψη δαχτύλων του χεριού ή του ποδιού, βλαιοποδία, τοπικό οίδημα των περιφερικών άκρων και παρουσία αμνιακών ταινιών εντός του αμνιακού σάκου. Οι ταινίες αυτές θα πρέπει να διαχωρίζονται από τις συμφύσεις εντός της κοιλότητας της μήτρας που μπορεί να επεκτείνονται μέχρι τον αμνιακό σάκο και καλύπτονται από άμνιο και χόριο. Άλλες δυσμορφίες του συνδρόμου είναι οι ανωμαλίες του τοιχώματος της κοιλίας, η εγκεφαλοκήλη, το λαγώχειλος, το λυκόστομα και η μικρογναθία. Η πρόγνωση εξαρτάται από τη σοβαρότητα των δυσμορφιών.



Εικόνα 93 (α) Το έμβρυο μετά τον τοκετό. Φαίνεται η κεφαλοκήλη, ο λαγώχειλος, η ρήξη του κοιλιακού τοιχώματος και ο ακρωτηριασμός του αριστερού ποδιού. (β) λαγώχειλος- λευκό βέλος.

6.2.4 Συγγενής Αρθρογρύπωση



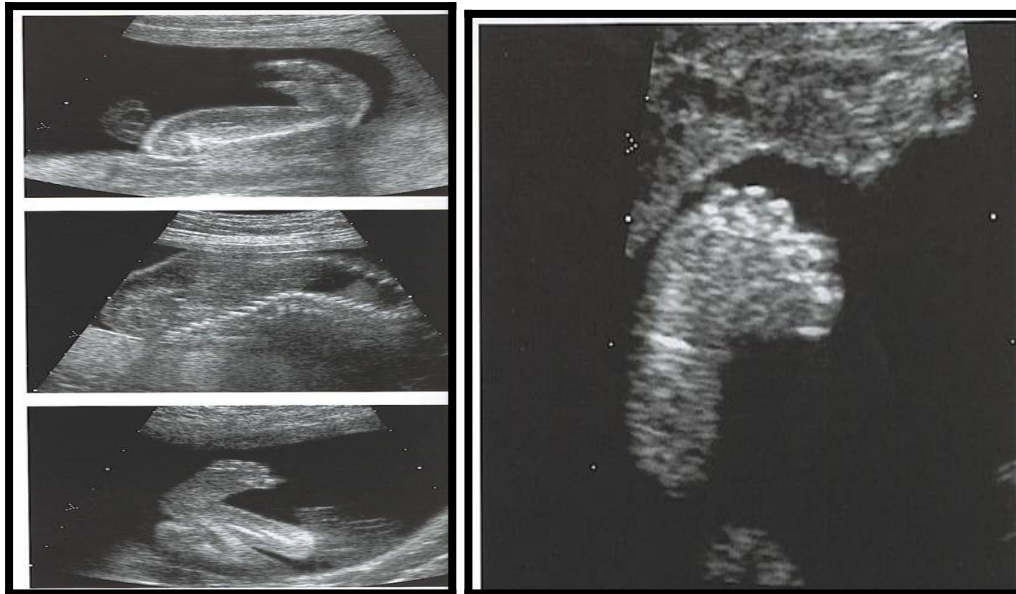
Εικόνα 94 (α) (β) Συγγενής πολλαπλή αρθρογρύπωση

Η Συγγενής Αρθρογρύπωση πρόκειται και αφορά μία ετερογενή ομάδα ανωμαλιών που χαρακτηρίζονται από πολλαπλές συγκάψεις των αρθρώσεων, οι οποίες είναι παρούσες κατά τη γέννηση. Είναι πιθανόν να οφείλεται σε ανωμαλίες του συνδετικού ή νευρικού ιστού. Παρουσιάζεται με συχνότητα 1/3000-10000. Ως προς τη γενετική, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα, αυτοσωμικό υπολειπόμενο και φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομικότητας.

Ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα, υπάρχουν τρεις κατηγορίες αρθρογρύπωσης και είναι οι ακόλουθες (α) η περίπτωση όπου επηρεάζονται μόνον τα άκρα, (β) η χαρακτηριζόμενη από γενικευμένη νευρομυϊκή δυσλειτουργία, και (γ) η περίπτωση όπου επηρεάζεται και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Τα άκρα εμφανίζουν χαρακτηριστικές ανωμαλίες. Τα πόδια μπορεί να είναι τεντωμένα, να εμφανίζουν κύρτωση ή να υπάρχει βλαιοποδία. Επίσης παρατηρείται υποπλασία του μυϊκού ιστού με αποτέλεσμα οι κινήσεις του εμβρύου να είναι μειωμένες ή να λείπουν τελείως. Άλλες ανωμαλίες είναι η παρουσία υδράμνιου και οι ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η αγενεσία του μεσολοβίου, η κοιλιομεγαλία, και η απλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας.

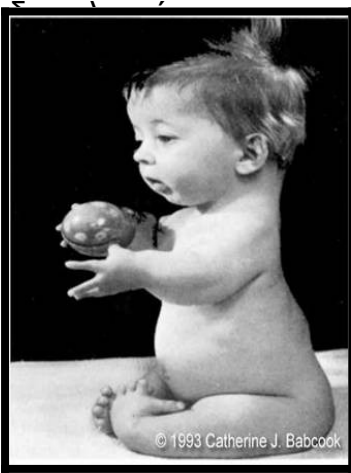
Η πρόγνωση εξαρτάται από την έκταση των βλαβών και εκτείνεται από ήπιες ορθοπαιδικές ανωμαλίες μέχρι τον νεογνικό θάνατο.



Εικόνα 95 (α) Παθολογική θέση του χεριού 21+6 εβδομάδες, // δυσπλασία της σπονδυλικής στήλης, // ραιβοιμποποδία 21+6 εβδομάδες, (β) ραιβοιμποποδία στις 23 εβδομάδες.

6.2.5 Δυστροφική Δυσπλασία

Η δυστροφική δυσπλασία ορίζεται ως η σκελετική δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από κοντά μέλη, βλαιοποδία και ανωμαλίες των συνδέσμων και της σπονδυλικής στήλης. Αποτελεί ένα σπάνιο νόσημα. Ως προς τη γενετική, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Τα πιο συχνά υπερηχογραφικά ευρήματα είναι τα μικρά άκρα, τα βραχεία δάκτυλα, οι αντίχειρες σε απαγωγή, η βλαιοποδία, το λυκόστομα, το οίδημα του πτερυγίου του ωτός, η κυφωσκολίωση της αυχενικής μοίρας και το υδράμνιο. Σχετικά με την πρόγνωση, ο θάνατος στη νεογνική ηλικία είναι σπάνιος. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι φυσιολογικό όπως επίσης και η νοητική ανάπτυξη, ωστόσο αναμένεται σοβαρή αναπηρία λόγω των ορθοπεδικών



Εικόνα 96 Παιδί με δυστροφική δυσπλασία. Διαφαίνεται το δάχτυλο του ποδιού που βρίσκεται σε θέση «ωτοστόπ».



Εικόνα 97 (α)Ραιβοιπποποδία, αντίχειρας σε θέση ωτοστόπ & (β) Κυφοσκολίωση.

6.2.6 Καμπτομελική Δυσπλασία

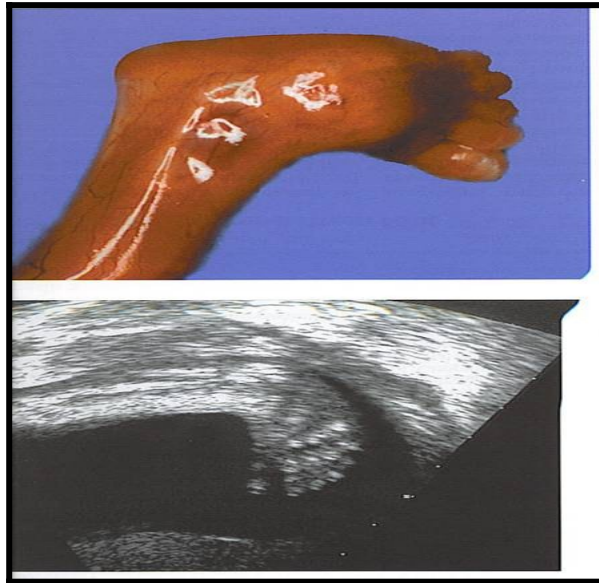
Ως Καμπτομελική Δυσπλασία ορίζεται η σκελετική δυσπλασία χαρακτηριζόμενη από τυπική τοξοειδή κύρτωση του μηριαίου οστού και του οστού της κνήμης, ενώ είναι δυνατόν να ενυπάρχουν και εξωσκελετικές ανωμαλίες. Παρουσιάζεται με συχνότητα : 1/200.000. Ως προς την γενετική, συνήθως μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο, ενώ έχουν αναφερθεί νέες περιπτώσεις μεταλλάξεων που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο.

Τυπικά υπερηχογραφικά ευρήματα είναι η τοξοειδής παραμόρφωση των κάτω άκρων (μηριαίο, κνήμη) και η υποπλασία της περόνης, ενώ συχνά εμφανίζεται υδράμνιο. Επίσης έχουν παρατηρηθεί υδροκέφαλος, υπερτελορισμός λυκόστομα, δυσπλασία του οισοφάγου, θώρακας σε σχήμα «καμπάνας», καρδιακές ανωμαλίες, ομφαλοκήλη και βλαιοποδία. Τέλος, έχουν παρατηρηθεί αρκετές περιπτώσεις νεογνών με αρσενικό γονότυπο αλλά φαινότυπο θήλεος. Ως προς την πρόγνωση, τα περισσότερα νεογνά πεθαίνουν λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας, ενώ όσα επιζήσουν θα πεθάνουν στην παιδική ηλικία.

6.2.7 Συγγενής Ραιβοιπποποδία

Ως συγγενής ραιβοιπποποδία ορίζεται η ανωμαλία όπου ο άκρος πους εμφανίζει πελματιαία κάμψη, προσαγωγή και έσω στροφή ώστε τα πέλματα να βλέπουν το ένα το άλλο. Παρουσιάζεται με συχνότητα 1/1000.

Ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα, σε οβελιαία τομή, τα μακρά οστά του κάτω άκρου εμφανίζονται σε ένα επίπεδο. Είναι εμφανής η παθολογική θέση του άκρου ποδός. Σχετικά με την πρόγνωση, εξαρτάται από τη δυσμορφία, ενώ αρκετές περιπτώσεις αντιμετωπίζονται με επιτυχία και αποκαθίσταται η φυσιολογική ανατομία και λειτουργικότητα του μέλους.



Εικόνα 98 Ραιβοιπποποδία & Ραιβοιπποποδία στις 23+6 εβδομάδες.

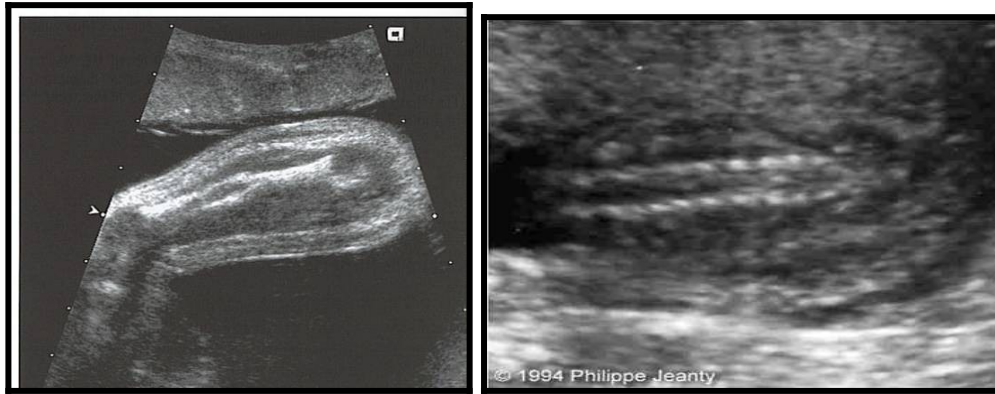
6.2.8 Ατελής Οστεογένεση

Ως ατελής οστεογένεση τιτλοδοτείται η ετερογενής ομάδα σκελετικών ανωμαλιών που χαρακτηρίζεται από ευθραυστότητα των οστών, μπλε σκληρούς χιτώνες, χαλαρούς συνδέσμους και μειωμένη ανάπτυξη. Διακρίνονται τέσσερις τύποι και η συχνότητα τους ανέρχεται σε 1/30.000-70.000 γεννήσεις.

Ως προς τη γενετική, οι τύποι I, II και IV μεταβιβάζονται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο ενώ ο τύπος III μεταβιβάζεται εξίσου με τον αυτοσωμικό επικρατούντα και αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Επιπρόσθετα, η ανωμαλία αποδίδεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I.



Εικόνα 99 (α) Το νεογνό μετά τον τοκετό, με χαρακτηριστικό γνώρισμα τα κοντά άκρα σε σχέση με τον κορμό. (β) Το κρανίο εμφανίζει μειωμένη ηχογένεια & είναι πολύ ευπίεστο ακόμη και σε μικρή πίεση.



Εικόνα 100 (α) Κάταγμα του μηριαίου στις 32+4 εβδομάδες.
(β) Παθολογική μετάλλωση της σπονδυλικής στήλης.

Σχετικά με τα υπερηχογραφικά ευρήματα, στους τύπους I και IV παρατηρούνται κατάγματα των μακρών οστών καθώς επίσης και κύρτωση ή τοξοειδής παραμόρφωση τους, ενώ στον τύπο II, η διάγνωση μπορεί να τεθεί ήδη από την 14^η εβδομάδα, με κυριότερα ευρήματα την μειωμένη μετάλλωση των οστών (κυρίως του κρανίου), την παραμόρφωση των πλευρών, τη μειωμένη ηχογένεια του κρανίου και την βράχυνση των άκρων με πολλαπλά κατάγματα.

Η πρόγνωση καθορίζεται καθαρά από τον τύπο της ανωμαλίας, στον τύπο II επέρχεται θάνατος τις πρώτες ημέρες της νεογνικής περιόδου λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, στον τύπο III ένα μεγάλο ποσοστό θα πεθάνει στην βρεφική και παιδική ηλικία από καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, ενώ στους τύπους I και IV, τα παιδιά επιβιώνουν με σημαντική αναπηρία και αυξημένη συχνότητα των καταγμάτων.

6.2.9 Πολυδακτυλία

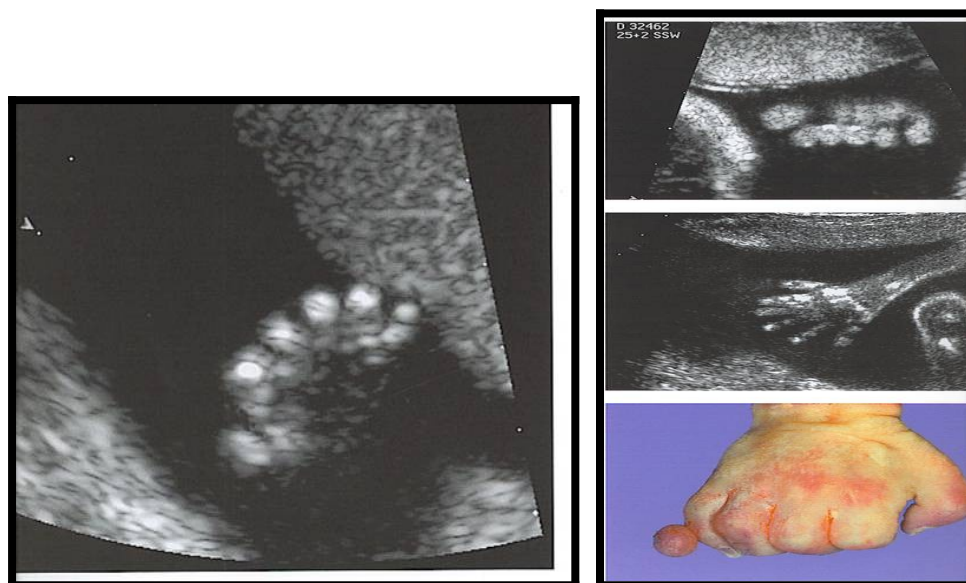
Ως πολυδακτυλία ορίζεται η παρουσία επιπλέον δακτύλων στα χέρια ή στα πόδια, τα οποία μπορεί να εμφανίζονται είτε στον πρόσθιο άξονα (στην πλευρά της κερκίδας και της κνήμης) είτε στον οπίσθιο άξονα (στην πλευρά της ωλένης και της περόνης). Η πολυδακτυλία ανέρχεται με συχνότητα 1/3.000-7.000 γεννήσεις. Ως προς τη γενετική, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο.



Εικόνα 101 Εξαδακτυλία στον πρόσθιο άξονα.

Στα υπερηχογραφικά ευρήματα εντοπίζεται ένα επιπλέον δάκτυλο το οποίο μπορεί να αποτελείται από οστέινο τμήμα και να εμφανίζει κανονική κάμψη

και έκταση ή μπορεί να λείπει το οστέινο τμήμα και να αποτελείται μόνο από μαλακούς ιστούς. Αν το οστέινο τμήμα λείπει, είναι δύσκολη η προγενετική διάγνωση με υπερηχοτομογραφία, ενώ η πρόγνωση αφορά φυσιολογική ζωή.



Εικόνα 102 (α) Εξαδακτυλία στο πόδι. Οπισθοπαξονική εξαδακτυλία. Εικόνα στις 25 +2 εβδομάδες.

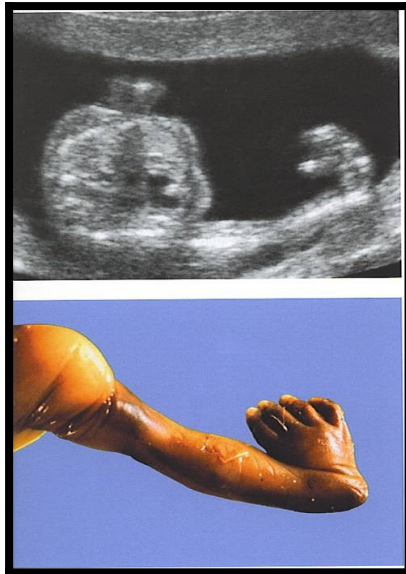
(β) Εξαδακτυλία στο πόδι.// Εξαδακτυλία// Οπισθοαξονική εξαδακτυλία σε τρισωμία 21.

6.2.10 Απλασία Κερκίδας, Υποπλασία Κερκίδας.

Ως Απλασία/Υποπλασία Κερκίδας ορίζεται η ολική ή η μερική απουσία της κερκίδας ή του περιφερικού τμήματος της, συνήθως ετερόπλευρη και παρουσιάζεται με συχνότητα 1/12.000-30.000 γεννήσεις.

Ως προς τη γενετική, συνήθως αφορά σποραδικές μορφές αλλά έχουν παρατηρηθεί και περιπτώσεις που μεταβιβάζονται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα, υπολειπόμενο ή φυλοσύνδετο τύπο κληρονομικότητας. Επίσης, μπορεί να σχετίζεται με ορισμένα σύνδρομα όπως αναιμία Fanconi, σύνδρομο θρομβοπενίας- απουσίας κερκίδας ή σύνδρομο TAR, σύνδρομο Goldenhar, ορισμένες τρισωμίες, σύνδρομο Baller-Gerold κ.ά.

Ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα, η κερκίδα εμφανίζει κύρτωση ή απουσιάζει τελείως, ενώ η ωλένη μπορεί επίσης να απουσιάζει. Το άκρο χέρι βρίσκεται σε στροφή και μπορεί να λείπει και ο αντίχειρας. Στο σύνδρομο TAR, η ανωμαλία είναι αμφοτερόπλευρη. Τέλος οι ανωμαλίες μπορεί να αφορούν και τα κάτω άκρα. Ως προς την πρόγνωση, συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση επιτυγχάνεται καλή λειτουργικότητα του άκρου.



Εικόνα 103 Χέρι εμβρύου με απλασία της κερκίδας στις 19+1 εβδομάδες σε τρισωμία 18.
//Το ίδιο έμβρυο μετά τη διακοπή της κύησης.

6.2.11 Υποπλασία Μηριαίου

Ως Υποπλασία Μηριαίου ορίζεται συνήθως η ετερόπλευρη βράχυνση του μηριαίου, η οποία παρουσιάζεται με σπάνια συχνότητα. Σχετικά ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα, το εγγύς τμήμα του μηριαίου συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής μπορεί να απουσιάζει, ενώ συχνά το οστό είναι κυρτό. Στην ίδια πλευρά μπορεί να υπάρχει υποπλασία της κνήμης ή της περόνης.

Ως προς την πρόγνωση, σε πολλές περιπτώσεις επιτυγχάνεται ικανοποιητική χειρουργική αποκατάσταση.

6.2.12 Θανατηφόρος Δυσπλασία

Ως Θανατηφόρος δυσπλασία ορίζεται η θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία χαρακτηριζόμενη από κοντά άκρα, στενό θώρακα και συγκριτικά πολύ μεγάλο κεφάλι. Διακρίνεται στον τύπο I & II.

Παρουσιάζεται με συχνότητα 1/10.000 και θεωρείται ως ο πιο συχνός τύπος θανατηφόρου σκελετικής δυσπλασίας.



Εικόνα 104 Θανατηφόρος Δυσπλασία.

Ως προς τη γενετική, ο τύπος I είναι σποραδικός ενώ ο τύπος II μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

Τα εξαιρετικά κοντά άκρα, το μεγάλο κεφάλι, ο στενός θώρακας σε σχήμα καμπάνας, τα κοντά και χοντρά δάκτυλα, ο υδροκέφαλος και το υδράμνιο ορίζονται ως τα επικρατέστερα υπερηχογραφικά ευρήματα κατά τη θανατηφόρο δυσπλασία. Πιο αναλυτικά, στον τύπο I, εντοπίζεται τοξοειδής κύρτωση του μηριαίου, το οποίο περιγράφεται ως ακουστικό τηλεφώνου, ενώ στον τύπο II, το μηριαίο παρουσιάζεται ευθύ και το κρανίο με σχήμα τριφυλλίου. Επίσης, μπορεί να ανευρεθεί υδρονέφρωση και καρδιακές ανωμαλίες. Κατά την 14^η εβδομάδα, η διάγνωση είναι δυνατή, ενώ ως προς την πρόγνωση, ο θάνατος απορρέει λίγο μετά τη γέννηση λόγω της αναπνευστικής ανεπάρκειας, μία ανεπάρκεια η οποία αποδίδεται σε υποπλασία των πνευμόνων.



Εικόνα 105 Θανατηφόρος Δυσπλασία: (α) Βράχυνση & τοξοειδής παραμόρφωση της κνήμης. (β) Άνω άκρο στις 21+3 εβδομάδες. (γ) Χέρι εμβρύου όπου φαίνονται κοντά και χοντρά δάκτυλα.

6.2.13 Σύνδρομο Βραχέων Δακτύλων- Πολυδακτυλίας: Τύπος I (Σύνδρομο Saldino-Noonan) & Τύπος III (Naumoff).

Αφορούν διαταραχές που περιλαμβάνουν βραχέα πλευρά, πολυδακτυλία και κοντά μέλη, ενώ μεταβιβάζονται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.

Ως προς τα υπερηχογραφικά ευρήματα συνήθως παρατηρούνται βραχέα πλευρά, στενός θώρακας, ανωμαλίες των σπονδυλικών σωμάτων, κοντά άκρα και πολυδακτυλία. Άλλα ευρήματα που μπορεί να παρουσιασθούν είναι

η εντερική απόφραξη, η ατρησία πρωκτού, η υποπλασία ρινός, οι πολυκυστικοί νεφροί, ο ερμαφροδιτισμός, και οι καρδιακές ανωμαλίες.



Εικόνα 106 Σύνδρομο Βραχέων Δακτύλων- Πολυδακτυλίας.

Η διάγνωση του τύπου I είναι δυνατή την 17^η εβδομάδα λόγω της παρουσίας της πολυδακτυλίας και της βράχυνσης των οστών, ενώ του τύπου III την 20^η εβδομάδα λόγω της ανωμαλίας των σπονδυλικών σωμάτων και της πολυδακτυλίας. Επίσης κατά το τρίτο τρίμηνο μπορεί να εμφανισθεί υδράμνιο. Η πρόγνωση εκλαμβάνεται ως κακή, ενώ ο θάνατος επέρχεται λίγο μετά τη γέννα λόγω υποπλασίας των πνευμόνων

6.2.14 Σύνδρομο Βραχέων Πλευρών- Πολυδακτυλίας : Τύπος II (Σύνδρομο Majewski).

Ορίζεται ως το θανατηφόρο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από περιορισμένη ανάπτυξη, πολυδακτυλία, λαγώχειλο και λυκόστομα.

Ως προς τη γενετική, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο.



Εικόνα 107 Σύνδρομο Βραχέων Πλευρών- Πολυδακτυλίας II.

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν σοβαρή βράχυνση των μακρών οστών, στενό θώρακα, υδράμνιο, βραχεία πλευρά, πολυδακτυλία,

υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, λαγώχειλο, λυκόστομα, καρδιακές δυσπλασίες, ανωμαλίες της ρινός και εμβρυικό ύδρωπα. Ως προς την πρόγνωση, επέρχεται θάνατος μετά τη γέννα, ο οποίος αποδίδεται στην υποπλασία των πνευμόνων.



Εικόνα 108 (α) Οίδημα στον αυχένα και εμβρυικός ύδρωπας. (β) Εξαδακτυλία.

Τέλος άλλα σύνδρομα τα οποία περιλαμβάνουν σκελετικές ανωμαλίες αλλά παρατηρούνται πολύ σπάνια είναι : (α) Το σύνδρομο Jarcho- Levin, το οποίο χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης και των πλευρών, (β) το σύνδρομο Jeune, το οποίο περιγράφεται με σχετικά στενό θώρακα και κοντά άκρα, και (γ) το σύνδρομο Ellis-Van Creveld, το οποίο χαρακτηρίζεται από κοντά άκρα, πολυδακτυλία, μικρό στήθος και συγγενείς καρδιοπάθειες. [82]

6.3 Διάγνωση συνδρόμων με οστική συμμετοχή κατά την ενδομήτριο ζωή.

Όπως αναλυτικά έχουμε προαναφέρει, η διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών λαμβάνει χώρα με αρωγό τους υπερήχους, και ταυτοποιείται περαιτέρω με τη χρήση μοριακών μεθόδων, σε υλικό, το οποίο λαμβάνεται κατά τη διάρκεια και εφαρμογή μίας επεμβατικής διαγνωστικής τεχνικής. Είναι

αρκετά γοητευτικό, και χρήζει υψίστης επιστημονικής αξίας το γεγονός να φέρει κάποιος μία διάγνωση για το έμβρυο με τη βοήθεια των υπερήχων, αναλύοντας περαιτέρω τα ευρήματα μετά από μία υπερηχογραφική εξέταση 2 ή 3 ή 4 διαστάσεων, άγοντας σε μία σχετικά αναλογική διαφορική διάγνωση, καταλήγοντας σε μία σωστή και ορθή, ολοκληρωμένη διάγνωση, μία διάγνωση η οποία βασίζεται στην ανάλυση των ευρημάτων με περαιτέρω στόχο την παροχή συμβουλών στα πλαίσια της κλινικής γενετικής συμβουλευτικής, προς την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση τόσο του εμβρύου όσο και της μητέρας και προς την περαιτέρω εκτίμηση του πιθανού κινδύνου επανεμφάνισης κάποιας νοσολογικής οντότητας.

6.3.1 Υπερηχογραφική αξιολόγηση και διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου.

Οι σκελετικές δυσπλασίες αριθμούνται σε 200 και άνω, και συνιστούν ευρύτερα μία ανομοιογενή ομάδα, μία ομάδα η οποία χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από διαταραχές ως προς την ανάπτυξη των οστών και των χόνδρων του σώματος. Οι διαταραχές αυτές οδηγούν σε ανωμαλίες και νοσολογικές οντότητες τόσο ως προς το σχήμα όσο και ως προς το μέγεθος του σκελετού, έχοντας ως απόρροια τη δημιουργία μακρών οστών, καθώς και μίας μορφής δυσαναλογίας της σπονδυλικής στήλης και της κεφαλής ως προς το υπόλοιπο σώμα.

Στην πλειονότητα των δυσμορφικών περιπτώσεων, το πάσχων άτομο έχει χαμηλό ύψος με ασύμμετρο σώμα ενώ στις περιπτώσεις που ένα άτομο είναι κοντό αλλά η αναλογία των τμημάτων του σώματος είναι φυσιολογική, η παθολογική αυτή κατάσταση πιθανότατα να αποδίδεται σε κάποιο ενδοκρινικό ή μεταβολικό νόσημα (π.χ. υποφυσιακός νανισμός λόγω ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης).

Πολλές ιδιαιτερότητες παρουσιάζουν οι σκελετικές ανωμαλίες σε σχέση και σύγκριση με τις υπόλοιπες συγγενείς διαμαρτίες- δυσπλασίες, διότι αν και πολλές από αυτές προκαλούν το θάνατο του εμβρύου ή του νεογνού, ενυπάρχουν και κάποιες περιπτώσεις όπου το πάσχων άτομο όχι απλά και μόνον επιβιώνει, αλλά μπορεί δυνητικά να ζήσει και μία άκρως φυσιολογική ζωή.

Με την εισαγωγή των υπερήχων στην μαιευτική καθίσταται δυνατή η ανίχνευση και διάγνωση κάποιων σκελετικών ανωμαλιών ακόμη και κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Παρόλα αυτά, αν και η χρήση των υπερήχων έχει συμβάλλει θετικά και καθοριστικά στην πρώιμη διάγνωση αυτών των σκελετικών νοσολογικών δυσπλασιών, η διάγνωση τους παρουσιάζει ακόμη δυσκολίες, οι οποίες αποδίδονται κυρίως (α) στην σπανιότητά τους, (β) στην δυσχερή απεικόνιση των ευρημάτων και (γ) στο γεγονός ότι η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων των ποικίλων σκελετικών συνδρόμων καθορίζεται από

την ηλικία της κύησης την οποία ορίζει, εκτιμά και προσδιορίζει ο υπερηχογραφικός έλεγχος.

6.3.1.1 Επίπτωση και κλινική εικόνα των σκελετικών ανωμαλιών.

Οι νοσολογικές σκελετικές δυσπλασίες παρουσιάζουν ανομοιογένεια σε αρκετά μεγάλο βαθμό με αποτέλεσμα να κρίνεται αρκετά δύσκολη η εκτίμηση της επίπτωσης τους. Από τις 125 σκελετικές δυσπλασίες που έχουνε πλήρως ταυτοποιηθεί, μόνον οι 25 καθίστανται κλινικά εμφανείς κατά τη γέννηση και συνεπώς η πραγματική επίπτωση συνήθως υποεκτιμάται. Στις Η.Π.Α., η κλινική τους επίπτωση υπολογίζεται και εκτιμάται σε 1/ 4.000 γεννήσεις, ενώ το 25% των πασχόντων εμβρύων γεννιούνται νεκρά και το 30% πεθαίνουν στην άμεση νεογνική περίοδο. Στην Ιταλία, αντιστοίχως, η επίπτωση των σκελετικών ανωμαλιών, οι οποίες διαγιγνώσκονται στην άμεση νεογνική περίοδο, με εξαίρεση τους ακρωτηριασμούς των άκρων, κυμαίνεται σε 2,4 / 10.000 γεννήσεις, ενώ συνεκτιμάται ότι το 9,1 / 1000 ευθύνεται για τους νεογνικούς θανάτους. Αντίστοιχα, στη Δυτική Σκωτία, η επίπτωση των θανατηφόρων σκελετικών ανωμαλιών ανέρχεται σε 1,1 /1.000 γεννήσεις.

Η αχονδροπλασία, η θανατηφόρος δυσπλασία, η αχονδρογένεση και η ατελής οστεογένεση συνιστούν τις επικρατέστερες και πιο καθιερωμένες σκελετικές δυσπλασίες, δυσπλασίες οι οποίες διαγιγνώσκονται τόσο προγεννητικά όσο και κατά τη γέννηση. Αναλυτικότερα, η θανατηφόρος δυσπλασία και η αχονδρογένεση ευθύνονται για το 62% των θανάτων που αποδίδονται σε σκελετικές ανωμαλίες, όπου το 18% των πασχόντων εμβρύων πεθαίνουν ενδομητρίως ενώ το 44% κατά την άμεση νεογνική περίοδο. Αντίστοιχα, η αχονδροπλασία εκλαμβάνεται ως η επικρατέστερη και συχνότερη μη θανατηφόρος σκελετική ανωμαλία. Ταυτόχρονα, κάποιες από τις σκελετικές ανωμαλίες παρουσιάζουν φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης, με αποτέλεσμα η έκβαση της νόσου να καθορίζεται τόσο από το βαθμό των σκελετικών ανωμαλιών όσο και από τα συνοδά παθολογικά ευρήματα.

6.3.1.2. Κατάταξη

Στα ακτινολογικά, κλινικά και μοριακώς παθογενετικά ευρήματα και χαρακτηριστικά βασίζεται η έως τώρα ισχύουσα ταξινόμηση των σκελετικών ανωμαλιών, μία εμπράγματη κατάσταση η οποία θεωρείται αρκετά πολύπλοκη και πολυσύνθετη ως διαδικασία εφόσον η παθοφυσιολογία αυτών των νοσολογικών νοσημάτων κρίνεται στο μεγαλύτερο ποσοστό ως άγνωστη. Από το 2001 επικρατεί η ακόλουθη κλινική κατάταξη/ ταξινόμηση των σκελετικών δυσπλασιών: (α) Οστεοαχονδροδυσπλασίες, με μία σχετική παθολογία ως προς την ανάπτυξη του οστίτη ιστού και του χόνδρινου ιστού. (β) Δυσοστώσεις, με μία σχετική παθολογία ως προς την ανάπτυξη ενός ή περισσοτέρων οστών. (γ) Ιδιοπαθής οστεόλυση, με σχετικές διαταραχές που σχετίζονται με την πολυεστιακή απορρόφηση του οστού.(δ) Σκελετικές δυσπλασίες ενταγμένες στα πλαίσια των χρωμοσωμικών ανωμαλιών, και (ε) Πρωτοπαθείς μεταβολικές διαταραχές.

6.3.1.3. Φυσιολογική απεικόνιση του σκελετού με τη χρήση των υπερήχων.

Οι καταβολές των άκρων καθίστανται ορατές υπερηχογραφικά κατά την 8^η εβδομάδα της κύησης, το μηριαίο και το βραχιόνιο οστό καθίστανται ορατά από την 9^η εβδομάδα, η κνήμη, περόνη, κερκίδα και ωλένη την 10^η εβδομάδα, ενώ τα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών μετά την 11^η εβδομάδα της κύησης. Επιπλέον, όλα τα μακρά οστά καθίστανται ορατά και μεγαλώνουν αρμονικά μετά την 11^η εβδομάδα της κύησης, ενώ οι κινήσεις του σώματος του εμβρύου παρατηρούνται πρωταρχικά την 9^η εβδομάδα ενώ μέχρι την 11^η εβδομάδα το έμβρυο κινεί τα άκρα του. Παρατηρώντας το υπερηχογράφημα του β' επιπέδου, πρέπει να απεικονίζονται και τα τρία τμήματα του κάθε άκρου, και εφόσον καθίστανται συμμετρικά, αποτελεί επαρκές επιστημονικό τεκμήριο για την εκτίμηση και υπολογισμό του μήκους του μηριαίου και του βραχιόνιου οστού, ενώ απαραίτητη κρίνεται επίσης η εκτίμηση της σχέσης της κνήμης με τον άκρο πόδα προς αποκλεισμό της στρεβλοποδίας (ραιβοποδίας, βλαισοποδίας).

6.3.1.4. Διαφορική διάγνωση & Διαγνωστική προσέγγιση.

Αν και το υπερηχογράφημα έχει συμβάλει καθοριστικά στα πλαίσια της προγεννητικής διάγνωσης, η πιο ενδελεχής και ακριβής διάγνωση συνιστά μία πολυσύνθετη και άκρως απαιτητική διεργασία, ενώ το Διεθνές Αρχείο Καταγραφής Σκελετικών Ανωμαλιών (International Skeletal Dysplasia Registry) παρείχε τη δυνατότητα και ευκαιρία μίας υψηλότερης διαγνωστικής ακρίβειας (81,5%), στοιχείο που αποδίδεται στην μεγάλη και εκτενή εμπειρία του κέντρου αυτού. Αν και η διάγνωση των σκελετικών νοσολογικών νοσημάτων μπορεί να λάβει χώρα ακόμη από το πρώτο τρίμηνο, η πιο κατάλληλη περίοδος κυμαίνεται από την 18^η έως την 20^η εβδομάδα της κύησης, ενώ υψηλό ποσοστό διάγνωσης περιγράφεται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, στα πλαίσια του ελέγχου κάποιας επιπλοκής της κύησης, όπως το πολυυδράμνιο ή σε διαπίστωση του βραχέος μηριαίου οστού σύμφωνα με το υπερηχογράφημα ανάπτυξης.

Πρωταρχικά, οφείλουμε μέσω της υπερηχογραφικής εξέτασης να διευκύνουμε την πιθανή υποψία σκελετικής δυσπλασίας, ενώ τα επικρατέστερα και συχνότερα ευρήματα, τα οποία είναι συμβατά με τις αντίστοιχες δυσπλασίες, αποτελούν τα κοντά άκρα- κυρίως το βραχύ μηριαίο και το πολυυδράμνιο. Το καίριο προς απάντηση ερώτημα είναι εάν το έμβρυο πάσχει από κάποια δυσπλασία ή εάν τα υπερηχογραφικά ευρήματα αποδίδονται σε κάποιο άλλο αίτιο υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης.

Καταλυτικής σημασίας αποτελεί το γεγονός να διαφοροδιαγνωσθούν εκείνες οι περιπτώσεις στις οποίες εντοπίζεται πρωτοπαθής δυσπλασία, από τις περιπτώσεις εκείνες όπου η βράχυνση των οστών αποδίδεται σε υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη ή σε κάποιο άλλο γενετικό σύνδρομο, σύνδρομο το οποίο ομοιάζει υπερηχογραφικά με σκελετική δυσπλασία, κυρίως όταν η βράχυνση των μελών παρατηρηθεί για πρώτη φορά στα χρονικά πλαίσια του τρίτου τριμήνου. Σε έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη, η μορφολογία των υποπλαστικών οστών θεωρείται φυσιολογική, ενώ στις

οστεοχονδροπλασίες συνυπάρχουν διαταραχές στις διαφύσεις και στις επιφύσεις των οστών, στοιχεία που οδηγούν σε διαταραχές του σχήματος των μελών.

Ένας πολυσήμαντος υπερηχογραφικός δείκτης για την διαφοροδιάγνωση των εμβρύων με σκελετική ανωμαλία από τα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι το πηλίκο μήκους μηριαίου / μήκους άκρου πόδα. Αναλυτικότερα, περιπτώσεις δυσπλαστικής βράχυνσης των κάτω άκρων αντιστοιχούν σε πηλίκο μικρότερο του 0,87 (< από την 5^η εκατοστιαία θέση, βάσει της ηλικίας της κύησης), ενώ ο λεπτομερής και ενδεδειγμένος έλεγχος του σκελετού του κορμού και των άκρων καθώς και ο έλεγχος τυχόν συμμετοχής άλλων οργάνων μπορούν να συμβάλλουν καθοριστικά στη διαφορική διάγνωση. Επιπρόσθετα, στην τελική διάγνωση συμβάλλουν τόσο η παρουσία παθολογικών ροών Doppler στα εμβρυικά αγγεία όσο και η παρουσία ολιγαμνίου. Στην υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, τα κοντά άκρα παρουσιάζουν φυσιολογική μορφολογία, ενώ η λεπτομερής εξέταση όλων των οστών του σκελετού βοηθά περαιτέρω στη διαφοροδιάγνωση. Επιπλέον, καταλυτικές πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση δίδουν παθολογικά ευρήματα ως προς το μέγεθος, το σχήμα και την επιμετάλλωση του οστού, καθώς και συγκεκριμένα ευρήματα συμβατά με ποικίλα σκελετικά σύνδρομα. Εν συνεχεία, αναδεικνύεται ένας πρακτικός αλγόριθμος για την υπερηχογραφική εξέταση ως προς τη διαγνωστική προσέγγιση αυτών των νοσολογικών κατάστάσεων.

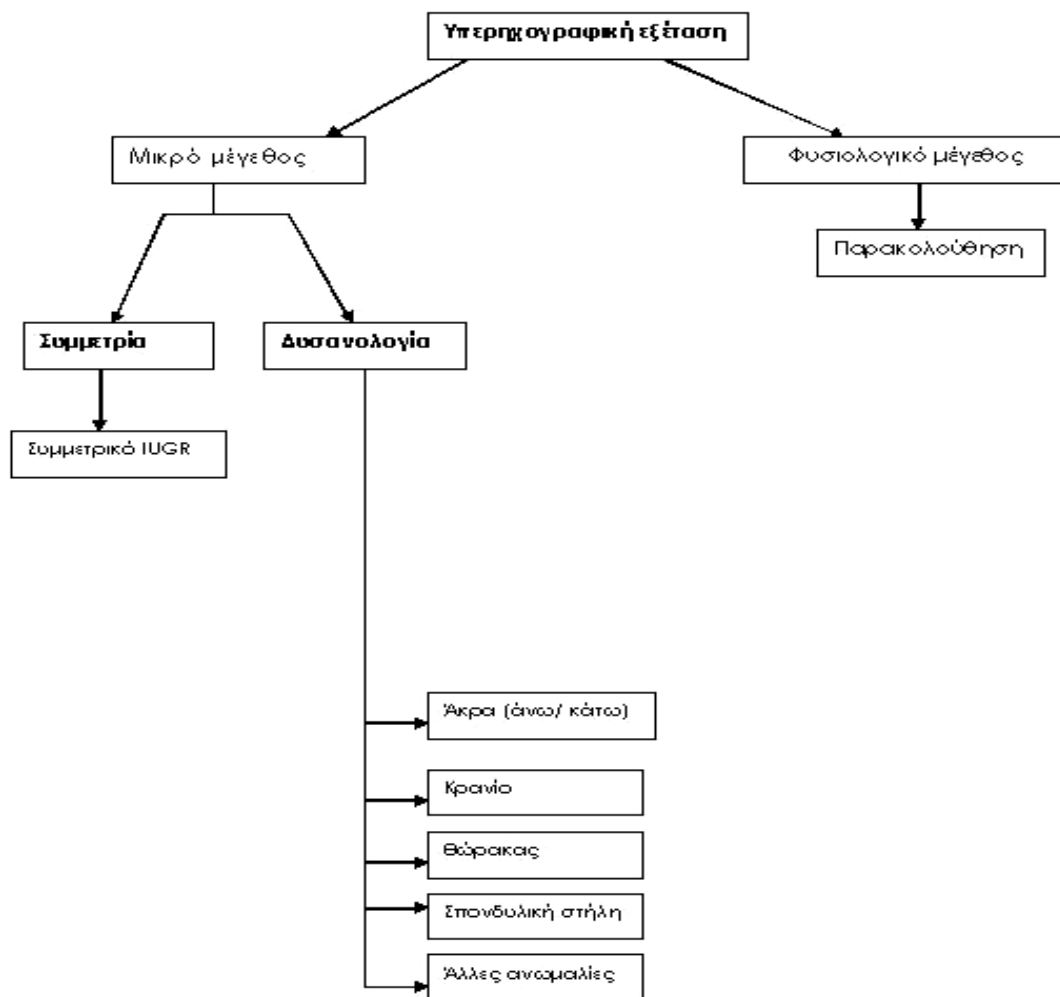
Το πρώτο προς απάντηση αναδυόμενο ερώτημα είναι εάν το έμβρυο φαίνεται πράγματι μικρότερο από το αναμενόμενο μέγεθος βάσει της ηλικίας της κύησης και στην ενυπάρχουσα περίπτωση που φαίνεται μικρότερο, οφείλει να διευκρινιστεί εάν είναι συμμετρική ή υπολειπόμενη η ανάπτυξη του. Εάν οι μετρήσεις αντιστοιχούν στην ίδια εκατοστιαία θέση, τότε αφορά μία συμμετρική ενδομήτρια καθυστέρηση και τα αποδιδόμενα αίτια αναζητώνται σε υποξία του εμβρύου, σε μεταβολικές διαταραχές, σε ενδοκρινικές διαταραχές, σε ποικίλα γεννητικά σύνδρομα, ενώ στην περίπτωση όπου η καθυστέρηση της ανάπτυξης καθιστάται ασύμμετρη, πρέπει να διευκρινισθεί ποιο τμήμα του εμβρύου είναι περισσότερο επηρεασμένο.

Πρακτικά και συγκεφαλαιωτικά, σε μία υπερηχογραφική εξέταση του εμβρύου με πιθανή υποψία σκελετικής δυσπλασίας, πρέπει να ελεγχθούν τα ακόλουθα:

Μακρά οστά

Όλα τα μακρά οστά πρέπει να μετρώνται και στα τέσσερα άκρα, και σε περίπτωση βράχυνσης ενός από τα μέλη, πρέπει να ελέγχεται εάν αφορά όλα τα επιμέρους τμήματα του. Με στόχο τον αποκλεισμό υποπλασίας ή απλασίας κάποιου οστού (π.χ. κερκίδας ή ωλένης) ή κάποιας άλλης επιπρόσθετης μορφολογικής ανωμαλίας, κρίνεται απαραίτητη και καθοριστική η λεπτομερής εξέταση κάθε οστού. Όταν παρατηρείται κύρτωση κάποιου οστού, απαραίτητη είναι και η αναφορά του βαθμού αυτής, ενώ εάν υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες, πρέπει να λαμβάνει χώρα η εκτίμηση και η αναφορά ως προς το βαθμό επιμετάλλωσης του οστού με την εξέταση της ακουστικής σκιάς που δημιουργείται αλλά και της ηχογένειας του οστού. Τέλος, απαραίτητη κρίνεται

και η εξέταση ύπαρξης καταγμάτων, τα οποία δυνητικά μπορεί να είναι υποκλινικά ή να οδηγούν σε διαχωρισμό και γωνίωση των δύο τμημάτων.



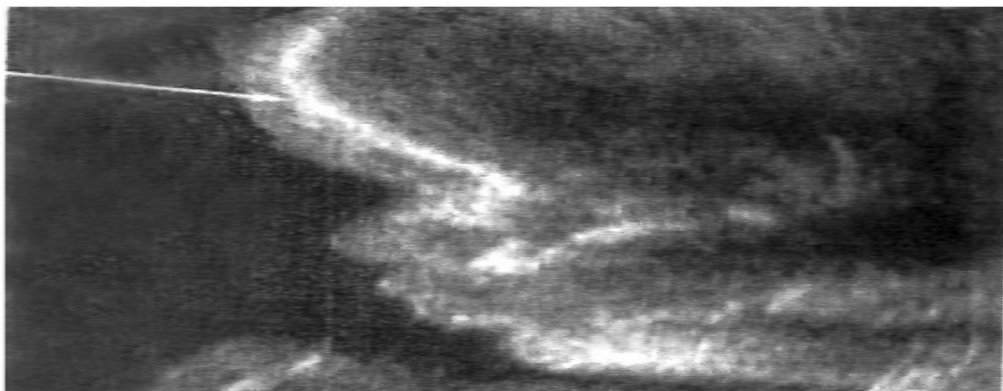
Πίνακας 7 : Διαγνωστικός αλγόριθμος για την υπερηχογραφική προγεννητική διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών από το Fetal skeletal malformations revisited steps in the diagnostic approach.

Κρανίο

Πρέπει να εκτιμώνται, συνεκτιμώνται και υπολογίζονται τόσο το σχήμα του κρανίου όσο και ο βαθμός της οστεοποίησης του, ενώ άκρως απαραίτητη και καθοριστική θεωρείται η μέτρηση της απόστασης μεταξύ των δύο οφθαλμικών κόγχων, μία απόσταση σχετική που οφείλει να αποτελεί το ένα τρίτο της συνολικής απόστασης ώστε να αποκλείεται ο υπερτελορισμός ή ο υποτελορισμός.

Για προπέτεια του μετωπιαίου οστού, μικρογναθία, δυσμορφίες των πτερυγίων των αυτιών ή σχιστίες πρέπει να εξετάζεται το πρόσωπο, ενώ η περίμετρος της κεφαλής αλλά και η αμφιβρεγματική διάμετρος πρέπει να

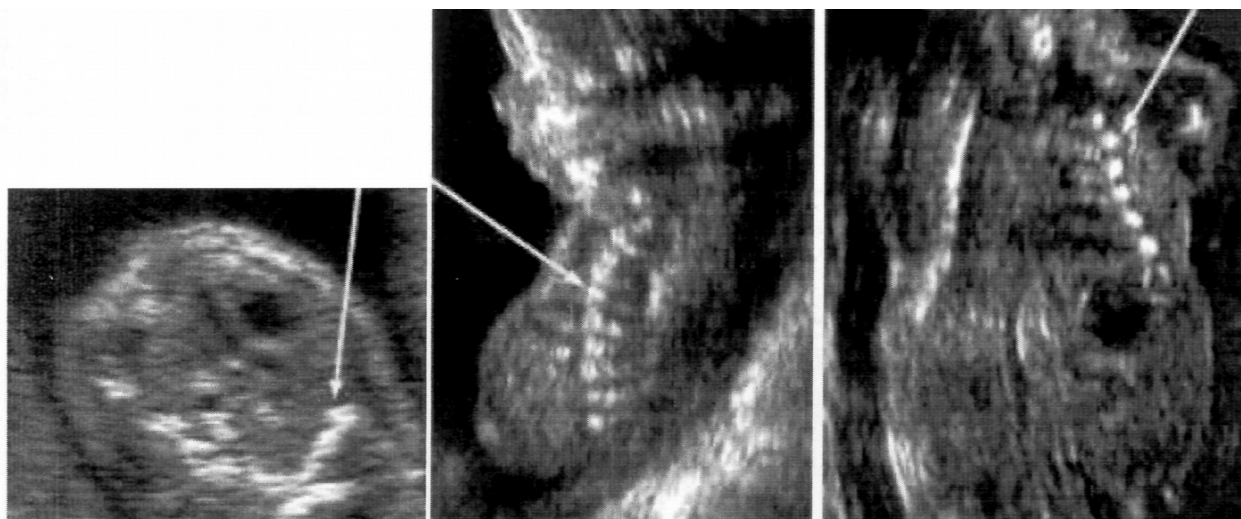
μετρώνται με σκοπό να αποκλείονται διαταραχές όπως η μικροκεφαλία και η μακροκεφαλία.



Εικόνα 109 Υπερηχογραφική απεικόνιση κρανίου εμβρύου 32 εβδομάδων με αχονδροπλασία. Χαρακτηριστική η προπέτεια του μετωπιαίου οστού (βέλος).

Θώρακας

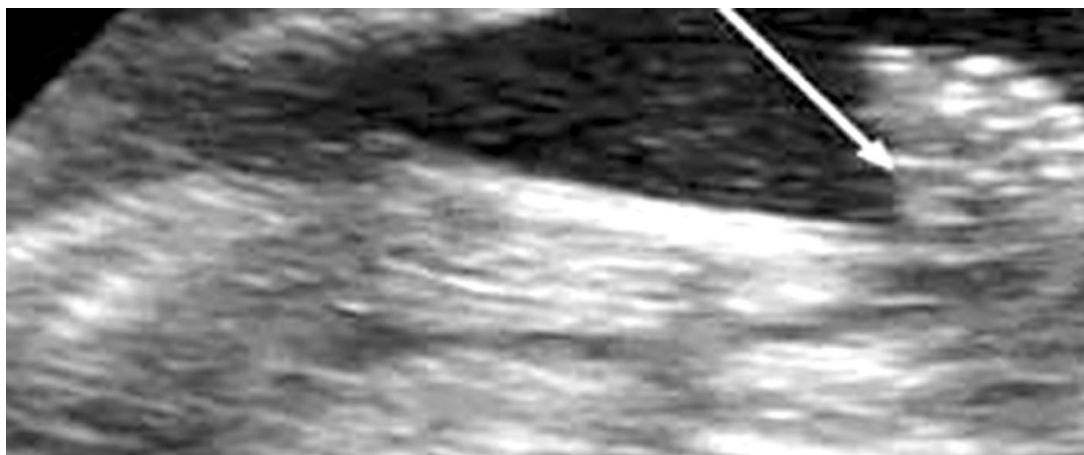
Σε αρκετές σκελετικές δυσπλασίες, ο υποπλαστικός θώρακας αποτελεί εύρημα και συνιστά την κύρια αιτία νεογνικής θνησιμότητας λόγω της πνευμονικής υποπλασίας που προκαλεί στις καταστάσεις αυτές. Με τη μέτρηση και εκτίμηση της περιμέτρου του θωρακικού κλωβού στο ύψος της τομής που καθίστανται ορατές οι τέσσερις καρδιακές κοιλότητες, υπολογίζονται οι διάστασεις του θώρακα, ενώ η ακεραιότητα όπως και το σχήμα του θωρακικού κλωβού πρέπει να εξετάζονται με αρκετά μεγάλη προσοχή. Επιπρόσθετα, τόσο το μέγεθος όσο και το σχήμα των κλειδών και των πλευρών οφείλουν να είναι υπό έλεγχο εφόσον σε μεγάλο αριθμό σκελετικών ανωμαλιών καθίστανται παθολογικά.



Εικόνα 110 Υπερηχογραφική απεικόνιση υποπλαστικού θώρακα σε έμβρυο με θανατηφόρο δυσπλασία. Χαρακτηριστικές υποπλαστικές πλευρές (βέλη).

Άκρα χείρα και άκρος πόδας

Αναλυτικά και με μεγάλη προσοχή και ενδελείχεια, οφείλουμε να εξετάζουμε την άκρα χείρα και τον άκρα πόδα με στόχο να διαπιστωθεί πιθανή έλλειψη δακτύλων, ή πολυδακτυλία ή συνδακτυλία. Επιπρόσθετα, πρέπει να λαμβάνει χώρα εξέταση για στρεβλοποδία και στρεβλοχειρία.



Εικόνα 111 Υπερηχογραφική απεικόνιση στρεβλοποδίας.

Σπονδυλική στήλη

Αρκετά προσεκτική και λεπτομερειακή πρέπει να είναι η εξέταση της σπονδυλικής στήλης, μία εξέταση σύμφωνα με την οποία πρέπει να μελετάται και ελέγχεται η σχέση του μήκους της σπονδυλικής στήλης και των άκρων, αλλά και η οστεοποίηση των σπονδυλικών σωμάτων, η ακεραιότητα του σπονδυλικού σωλήνα αλλά και η παρουσία ευρημάτων συμβατών με τη δισχιδή ράχη. Αρκετά χρήσιμες πληροφορίες παρέχει επίσης η εξέταση του μεγέθους και της μορφολογίας των σπονδυλικών σωμάτων, αν και πρέπει να γνωρίζουμε εκ των προτέρων ότι η αξιολόγηση αυτών των ευρημάτων είναι αρκετά δύσκολη και απαιτητική ακόμη και από μέρους των εξειδικευμένων εξεταστών.

Πύελος

Είναι άκρως χρήσιμο και απαραίτητο να εκτιμάται τόσο το σχήμα της πυέλου όσο και των επιμέρους οστών.

Κινητικότητα μελών και αρθρώσεων.

Σε έμβρυα με αχονδρογένεση ή θανατηφόρο δυσπλασία, παρατηρείται στις γυναίκες που κυοφορούν αυτά τα έμβρυα, μία μειωμένη αντίληψη των εμβρυικών σκιρτημάτων ενώ σε περιπτώσεις αρθρογρύπωσης, υπερηχογραφικά διαπιστώνεται περιορισμός της κάμψης ή της έκτασης των άκρων.

6.3.1.5. Αλγόριθμος & Προγεννητική Διαγνωστική Προσέγγιση των σκελετικών ανωμαλιών.

Οι πέντε συχνότερες/ επικρατέστερες σκελετικές δυσπλασίες, όπως έχει ήδη αναφερθεί είναι η Αχονδροπλασία, η Θανατηφόρος δυσπλασία, η

Υποχονδροπλασία, η Αχονδρογένεση και η Ατελής Οστεογένεση, τα διαφοροδιαγνωστικά υπερηχογραφικά ευρήματα των οποίων απεικονίζονται και καταγράφονται στον ακόλουθο πίνακα:

	Ηλικία κύησης U/S διάγνωσης	Υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά						
		Μακρά οστά	Κρανίο	Θώρακας	Σπονδυλική Στήλη	Επιμετάλλωση οστών	Άλλα ευρήματα	
ΑΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ	>24η εβδομάδα	Φυσιολογικό μέγεθος κατά το 1ο και 2ο τρίμηνο Κύρτωση των άκρων	BPD>95η θέση			Λόρδωση		Βραχυδακτυλία Επίπεδη μύτη Προπέτεια μετωπιαίου οστού
ΥΠΟΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ (ήπια)	>24η εβδομάδα	Φυσιολογικό μέγεθος κατά το 1ο και 2ο τρίμηνο Κύρτωση των άκρων	BPD>95η θέση					
ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ	<20η εβδομάδα	Μήκος 30-80% του μέσου όρου για την ηλικία+μηριαίο δίκην ακουστικό ή τηλεφώνου	BPD>95η θέση +κεφαλή δίκην φύλλου τριφυλλιού	Υποπλαστικός θώρακας Κοντές πλευρές	Πλατείς σπόνδυλοι	μειωμένη οστεοποίηση σπονδυλικής στήλης		Υδροκέφαλος πολυδράμνιο
ΑΧΟΝΔΡΟΓΕΝΕΣΗ (θανατηφόρος)	<20η εβδομάδα	Μήκος <30% του μέσου όρου για την ηλικία	μακροκrania	Βραχύς θώρακας πλευρές με κατάγματα	Τετράγωνες λαγώνιες ακρολοφίες	Μερική ή πλήρης έλλειψη οστεοποίησης του κρανίου της ΣΣ και των ισχιακών οστών		Υδρωπας πολυδράμνιο
ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ ΤΥΠΟΥ I (ήπια)	>24η εβδομάδα	Φυσιολογικό μήκος				Μειωμένη επιμετάλλωση οστών στο 3ο τρίμηνο		
ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ ΤΥΠΟΥ II (θανατηφόρος)	<20η εβδομάδα	Μήκος 30-80% του μέσου όρου για την ηλικία+μηριαίο δίκην ακουστικό ή τηλεφώνου	BPD<5η εκλεπτό κρανίο που παραμορφώνεται με την πίεση	Βραχύς θώρακας, πλευρές δίκην κολιεαπό χάνδρες		Σοβαρή μείωση στην επιμετάλλωση των οστών		
ΑΤΕΛΗΣ ΟΣΤΕΟΓΕΝΕΣΗ ΤΥΠΟΥ III(σοβαρή)	>20η εβδομάδα	Προοδευτική βράχυνση των οστών				μείωση στην επιμετάλλωση των οστών		

Πίνακας 8: Διαφοροδιαγνωστικά υπερηχογραφικά ευρήματα για τις πέντε συχνότερες σκελετικές δυσπλασίες.

6.3.1.6. BPD: αμφιβρεγματική διάμετρος & μη σταθερό εύρημα.

Η ανίχνευση των θανατηφόρων σκελετικών ανωμαλιών συνεκτιμάται σε ποσοστό 94-97% των περιπτώσεων, ενώ η ακριβής προγεννητική διάγνωση ανέρχεται σε ποσοστό 40-50%, γεγονός που πιστοποιεί ότι η επακριβής διάγνωση κάποιας σκελετικής νοσολογικής δυσπλασίας δυνητικά να μην είναι εφικτή.

Μία προσπάθεια προσδιορισμού της πρόγνωσης μίας σκελετικής δυσπλασίας, μία προσπάθεια που γίνεται κατορθωτή και επιτεύξιμη με την ανεύρεση δεικτών υψηλής θνησιμότητας, με σκοπό να κατευθυνθεί η συμβουλευτική προς τους γονείς, είναι αναγκαίο και άκρως απαραίτητο να λαμβάνει χώρα σε όλα τα έμβρυα με υπερηχογραφικές ενδείξεις σκελετικής δυσπλασίας. Επιπρόσθετα, είναι καταλυτικής επιστημονικής σημασίας και αξίας το γεγονός ότι τα ευρήματα πρέπει να αξιολογούνται πριν την 24^η εβδομάδα της κύησης (δηλαδή μέχρι και τον 6^ο μήνα), ώστε να καθίσταται δυνατή και εφικτή η επιλογή της θεραπευτικής διακοπής της κύησης σε περίπτωση θανατηφόρου σκελετικής δυσπλασίας του εμβρύου.

Επιστημονικές μελέτες και προσεγγίσεις ανέδειξαν ότι έμβρυα με σκελετική δυσπλασία και πηλίο μήκους μηριαίου/ περίμετρο κοιλίας μικρότερο από 0,16 σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης είναι πιθανότερο να πάσχουν από θανατηφόρο σκελετική δυσπλασία, μία μέτρηση- εκτίμηση που οφείλει να συνυπολογίζεται με απώτερο στόχο την πρόβλεψη της πιθανότητας θνησιγενούς εμβρύου.

Προγεννητική διάγνωση της πνευμονικής υποπλασίας πρέπει να λαμβάνει χώρα, διότι εκλαμβάνεται και θεωρείται ως η κυριότερη αιτία θανάτου των νεογνών με σκελετική ανωμαλία. Οι δείκτες της πνευμονικής υποπλασίας είναι οι ακόλουθοι: το πηλίο περίμετρος θώρακα / περίμετρος κοιλίας (φυσιολογικά >80%), η περίμετρος του θώρακα, το πηλίο διαμέτρου πνευμόνων /περίμετρος και το σχήμα του θώρακα. Όταν η διάμετρος των πνευμόνων και η περίμετρος του θώρακα είναι μικρότερες από την 5^η εκατοστιαία θέση για την αντίστοιχη ηλικία της κύησης, καθίσταται δυνατή η προγεννητική διάγνωση της πνευμονικής υποπλασίας σε έμβρυα με σκελετικές ανωμαλίες. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί επιστημονικά, ότι η μειωμένη οστική ηχογένεια συνιστά δείκτη υψηλής πιθανότητας για μία θανατηφόρα μορφή σκελετικής δυσπλασίας. [49, 83, 84, 85, 86, 87]

6.3.1.7. Αποτελεσματικότητα απεικονιστικών μεθόδων επί των σκελετικών δυσπλασιών.

Εφόσον οι εμβρυϊκές κινήσεις δυσχεραίνουν και δυσκολεύουν τη διαδικασία της απεικόνισης, η χρήση και η εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας παρουσιάζει πολλούς περιορισμούς, ενώ η συνδρομή και συμβολή της

τρισδιάστατης υπερηχογραφίας στη διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών είναι καθοριστική και χρήζει πολλών επιμέρους εφαρμογών. Με υψηλή ακρίβεια μπορούμε να διαγνώσουμε τα οστικά τμήματα του σκελετού και να εκτιμήσουμε τη βαρύτητα μίας σκελετικής ανωμαλίας (π.χ. βαρύτητα σκολίωσης) χρησιμοποιώντας τις ποικίλες τεχνικές της τρισδιάστατης υπερηχογραφίας. Επιπρόσθετα, η τρισδιάστατη υπερηχογραφία, μας παρέχει τη δυνατότητα μελέτης των αρθρώσεων και των σχετικών ανωμαλιών, οι οποίες χαρακτηρίζονται και περιγράφονται από γωνίωση, π.χ. ραιβοποδία. Τα δάκτυλα καθίστανται ευδιάκριτα, και οι ανωμαλίες όπως η πολυδακτυλία ή η έλλειψη δακτύλων καθίστανται σαφέστερα ορατές. Τόσο με τη δισδιάστατη όσο και με τρισδιάστατη υπερηχογραφία, μελετήθηκαν έμβρυα με πιθανή σκελετική ανωμαλία, και ανεδείχθη ότι η τρισδιάστατη υπερηχογραφία έχει συμβάλλει σημαντικά και καθοριστικά στην περαιτέρω μελέτη των χαρακτηριστικών του προσώπου και στη διάγνωση της σχετικής ασυμμετρίας των τμημάτων των άκρων. Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι με την δισδιάστατη υπερηχογραφία μελετώνται καλύτερα και περαιτέρω ο θώρακας και η μορφολογία των σπονδύλων, όπως π.χ. η πλατυσπονδυλία, ενώ με την χρήση και εφαρμογή της τετραδιάστατης υπερηχογραφίας, διευρύνονται οι δυνατότητες εξέτασης των κινήσεων του εμβρύου παρέχοντας περαιτέρω περισσότερες πληροφορίες για την κινητικότητα των επιμέρους αρθρώσεων. [86]

6.3.1.8. Εκτίμηση μετά τον τοκετό.

Αποβάλλεται ή πεθαίνει ενδομητρίως ή λίγες ώρες μετά τον τοκετό, το μεγαλύτερο ποσοστό των εμβρύων με σοβαρές σκελετικές ανωμαλίες, με αποτέλεσμα να κρίνεται ως καθοριστικής και καταλυτικής σημασίας η ενδεδειγμένη εξέταση του εμβρύου με σκοπό να τεθεί η σωστή και ολοκληρωμένη διάγνωση της υποκείμενης νόσου. Ένας από τους βασικότερους λόγους για την ανωτέρα εκτίμηση συνιστά η περαιτέρω συμβουλευτική ως προς τον κίνδυνο επανεμφάνισης που πρέπει να παρέχεται στους γονείς για τις μελλοντικές εγκυμοσύνες, μία εκτίμηση και προσέγγιση, η οποία όπως προαναφέραμε, πρέπει να γίνεται από ομάδα ειδικών, στην οποία συμμετέχουν νεογνολόγοι, γενετιστές και όχι μόνον. Στις απαραίτητες εξετάσεις ανήκουν (α) η ενδεδειγμένη φυσική εξέταση του νεογνού ή του αποβληθέντος κυήματος, (β) οι απλές και καθιερωμένες ακτινογραφίες του σκελετού, (γ) ο χρωμοσωμικός έλεγχος, (δ) η μικροσκοπική εξέταση του οστίτη ιστού, ενώ (ε) σε επιλεγμένες και ξεχωριστές περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνουν χώρα ειδικές εξετάσεις όπως οι βιοχημικές αναλύσεις ενζύμων ή DNA σε κυτταρικές καλλιέργειες. [88]

6.3.2 Γενετική και μοριακή διάγνωση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών.

Μία ετερογενή ομάδα δυσπλασιών συνιστούν οι κρανιοσκελετικές δυσπλασίες, δυσπλασίες οι οποίες καθορίζουν και επηρεάζουν το μέγεθος, το σχήμα και την οστεοποίηση (υφή & μετάλλωση) του σκελετού και του κρανιακού θόλου. Ανάλογα με το πρωτεύον χαρακτηριστικό των δυσπλασιών αυτών, διαφοροποιούνται και ταξινομούνται σε δύο μεγάλες και χαρακτηριστικές κατηγορίες, οι οποίες είναι οι σκελετικές δυσπλασίες (ΣΔ), και

οι οποίες είναι δυσπλασίες που επηρεάζουν κυρίως τον σκελετό, και οι κρανιοσυνοστεώσεις (ΚΡ), οι οποίες επηρεάζουν τον κρανιακό θόλο.

Έχοντας ως άξονα την κλινική τους οντότητα, οι κρανιοσκελετικές δυσπλασίες χαρακτηρίζονται από αλλοιώσεις (α) των δύο ειδών ιστών (οστό και χόνδρος), (β) των τριών ειδών διαφοροποιημένων κυττάρων (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και χονδροκύτταρα), (γ) των οργανικών συστατικών του οστού (π.χ. κολλαγόνο τύπου I), και (δ) των ανόργανων συστατικών του οστού (μετάλλωση) [π.χ. $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$].

Στις σκελετικές δυσπλασίες επηρεάζονται τα μακρά οστά, τα οποία παρουσιάζουν μεσοδερμική και εξωδερμική προέλευση (πρόδρομα κύτταρα: οστεοβλάστες, χονδροβλάστες, ινοβλάστες), ενώ στις κρανιοσυνοστεώσεις, τα επηρεαζόμενα κρανιακά οστά απορρέουν σχεδόν αποκλειστικά από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας (neural crest cells), παρουσιάζοντας κυρίως μία εξωδερμική προέλευση. Ας αναφερθεί, ότι ο τρόπος διαφοροποίησης και ανάπτυξης του σκελετού και του κρανιακού θόλου διαφέρει. Αναλυτικότερα, στο σκελετό επικρατεί το πρότυπο της ενδοχονδρικής οστεοποίησης (endochondral ossification), ενώ στον κρανιακό θόλο επικρατεί το πρότυπο της διαμεμβρανικής οστεοποίησης (intramembranous ossification), με αποτέλεσμα σε κάθε κατηγορία δυσπλασιών να βλάπτεται ένα διαφορετικό αναπτυξιακό μονοπάτι, ένα μονοπάτι στο οποίο ενέχονται ποικίλα γονίδια, τόσο διαφορετικά όσο και κοινά, κατάσταση η οποία απεικονίζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Βλάβη	Γονίδιο (α)/Χρωμοσωμ.Θέση πρωτεΐνη	Φαινότυπος
Δομικές Πρωτεΐνες χόνδρου	COL2A1/12q13.1-q13.3 Collagen type II	Kniest dysplasia (δυσπλασία γονάτου), Stickler syndrome (σύνδρομο Stickler), Achondrogenesis type 2 (Αχονδρογενεσία τύπου 2) κ.ά.
Δομικές Πρωτεΐνες χόνδρου	COL1A1, COL1A2 17q21 και 7q22.1 α(1) προκολλαγόνο α(2) προκολλαγόνο	Osteogenesis imperfecta I, II, III, και IV, Ατελής Οστεογένεση I, II, III, & IV.
Μεταβολικές οδοί χονδρογένεσης	DTDST /5q32-q33 Diastrophic dysplasia sulfatetransporter	Diastrophic dysplasia (Διαστροφική Δυσπλασία), Achondrogenesis IB (Αχονδρογένεση), atelosteogenesis type 2 (Ατελοστεογένεση τύπου 2), recessive multiple epiphyseal dysplasia (Υπολειπόμενη Πολλαπλή Επιφυσεική Δυσπλασία)
Τοπική ρύθμιση Πολλαπλασιασμού χονδροκυττάρων	FGFR3 /4p16.3 Υποδοχέας 3 παράγοντα αύξησης ινοβλαστών Exostosis 1,2	Achondroplasia (Αχονδροπλασία), thanatophoric dysplasia (Θανατοφωνική δυσπλασία), hypochondroplasia (Υποχονδροπλασία).
Απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων	EXT 1, EXT 2/8q23-q24.1 και 11p12-p12 Exostosis 1,2	Multiple cartilaginous exostoses (Πολλαπλούς χονδρώδης εξώστωση)
Τοπική ρύθμιση πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης οστεοβλαστών	FGFR2/10q26.12 FGFR3/4p16.3 FGFR1/8p.12 TWIST1/7p21.1	Apert, Crouzon, Pfeiffer SADDAN, Muenke syndromes, Pfeiffer syndrome, Saethre-Chotzen syndrome

Ρύθμιση διαφοροποίησης προδρόμων κυττάρων προς οστεοβλάστες	RUNX2 / 6p21	Cleidocranial dysplasia (Κλειδοκρανιακή δυσπλασία)

Πίνακας 9: Αναλογία με τη μοριακή βλάβη, ταξινομούνται οι κρανιοσκελετικές δυσπλασίες. (παραδείγματα) (σύμφωνα με το *International Nomenclature and Classification of Genetic Skeletal Disorders, 2006 revision*).

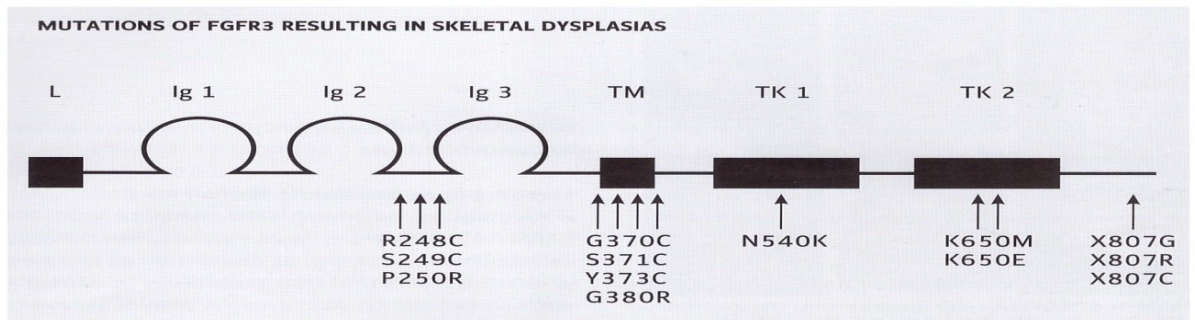
6.3.2.1 FGFRs & σχετιζόμενες σκελετικές δυσπλασίες.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς κινάσης- τυροσίνης FGFRs σχετίζονται με τις σκελετικές δυσπλασίες. Αναλυτικότερα, οι FGFRs συνιστούν μέλη της υπεροικογένειας των υποδοχέων κινάσης- τυροσίνης, και οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης, οδηγώντας σε έναρξη της μεταγωγής ενός σήματος και στην περαιτέρω διαφοροποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών. Εκτενώς έχει χρησιμοποιηθεί η μοριακή διάγνωση με σκοπό την επίτευξη οριστικής διάγνωσης *in utero*, με την διάγνωση προγεννητικά σκελετικών δυσπλασιών αποδιδόμενες στο FGFR3 γονίδιο.

Πιο αναλυτικά, οι FGFRs θεωρούνται μιτογόνα πολυπεπτίδια, και συνιστούν αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών, προάγοντας την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη και οργανογένεση. Πιθανές δυνητικά μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτείνες- υποδοχείς έχουν ως αποτέλεσμα την πρόκληση κρανιοσκελετικών ανωμαλιών, όπως η Αχονδροπλασία (ACH), η Υποχονδροπλασία (HCH), η Θανατηφόρος δυσπλασία τύπου I & II (TDI, TDII), που συνιστούν σκελετικές ανωμαλίες αλληλοσχετιζόμενες με μεταλλάξεις επί του FGFR3 γονιδίου.

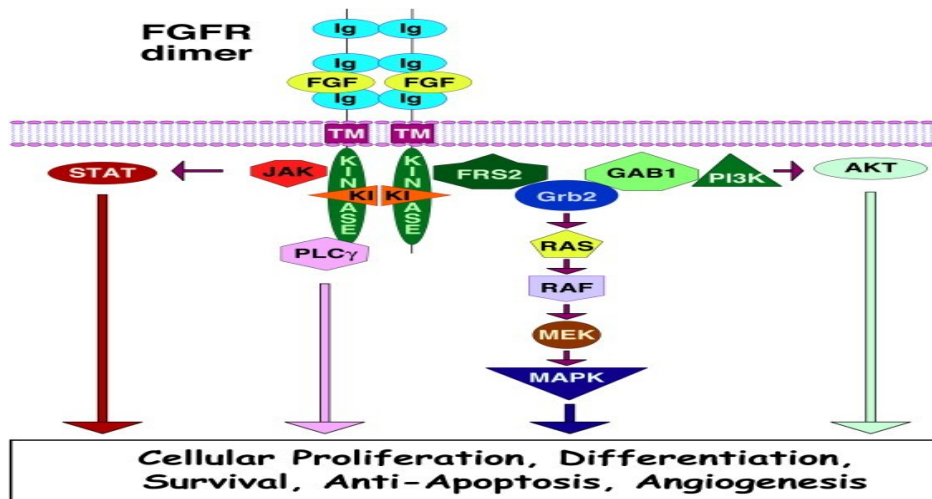
Αναλυτικότερα, θεωρείται μία υπεροικογένεια υποδοχέων, αποτελούμενη από τέσσερα μέλη, που είναι οι υποδοχείς FGFR1 έως 4. Ο κάθε υποδοχέας συνιστάται βασικά από τρεις εξωκυττάριας περιοχές οι οποίες ομοιάζουν με ανοσοσφαιρίνες (IGI-III), από μία διαμεμβρανική περιοχή (TM) και από μία, εν τέλει, διαιρεμένη ενδοκυττάρια περιοχή κινάσης-τυροσίνης (TK1/TK2).

Αυτό το τριμοριακό σύμπλοκο αποτελείται από τα ακόλουθα συστατικά στοιχεία: (i) από ένα μόριο αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGF), ο οποίος συνιστά το μόριο-συνδέτη για τους FGFRs, (ii) από ένα μόριο υποδοχέα (FGFR), και (iii) από ένα μόριο πρωτεογλυκάνης (heparin sulfate proteoglycan), μόριο το οποίο εντοπίζεται στην κυτταρική επιφάνεια. Αξίζει να αναφέρουμε ότι ο σχηματισμός του τριμοριακού αυτού συμπλόκου κρίνεται καθοριστικός για τον περαιτέρω διμερισμό και αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα, οδηγώντας στην περαιτέρω ενεργοποίηση του, γεγονός που έχει ως απόρροια την έναρξη μεταγωγής ενός σήματος μέσω ποικίλων σηματοδοτικών μονοπατιών, μονοπάτια τα οποία δρομολογούν κατά περίπτωση πολλές και ποικίλλες σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η απόπτωση.



Εικόνα 112 Σχηματική δομή του γονιδίου FGFR3 και εντοπισμός μεταλλαγών που σχετίζονται με σκελετικές δυσπλασίες.

Οι αυξητικοί παράγοντες των ινοβλαστών (FGFs) συνιστούν μία ευρεία οικογένεια από 22 δομικά παρόμοια μιτογόνα πολυπεπτίδια, η σηματοδότηση των οποίων, μέσω των υποδοχέων τους, προάγει και καθορίζει την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη και την οργανογένεση, ενώ μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τους τρεις από τους τέσσερις υποδοχείς έχουν ήδη καταγραφεί σε αρκετές κρανιοσκελετικές ανωμαλίες.



Εικόνα 113 Δομή του υποδοχέα FGF(R), αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών.

Με δύο διαφορετικούς τρόπους επιτυγχάνεται η σύζευξη ενός εξωκυτταρικού μηνύματος ως προς τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης στο εσωτερικό του κυττάρου, μία σύζευξη η οποία καθορίζεται με άξονα τους δύο διαφορετικούς τύπους υποδοχέων.

(α) Υποδοχείς με εσωτερική δράση κινάσης τυροσίνης.

Ως υποδοχείς κινάσης τυροσίνης ορίζονται οι διαμεμβρανοί υποδοχείς με εσωτερική δράση κινάσης τυροσίνης. Αναλυτικότερα, σύνδεση ενός προσδέτη στην εξωκυτταρική περιοχή του υποδοχέα πυροδοτεί τη δράση μίας κινάσης-τυροσίνης, η οποία εντοπίζεται ενδοκυτταρικά. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτού του τύπου υποδοχέα συνιστά το γεγονός ότι τόσο η περιοχή σύνδεσης του προσδέτη όσο και η περιοχή της κινάσης τυροσίνης αποτελούν τμήματα της ίδιας πρωτεΐνης.

(β) Διαμεμβρανικοί υποδοχείς συνδεδεμένοι με δραστικότητα κινάσης τυροσίνης.

Ο τύπος αυτός του διαμεμβρανικού υποδοχέα είναι συνδεδεμένος ενδοκυτταρικά με μία περιοχή κινάσης-τυροσίνης, μία περιοχή η οποία ενεργοποιείται όταν ένας προσδέτης συνδέεται στην εξωκυτταρική του περιοχή, ενώ η ειδοποιός διαφορά εντοπίζεται στο ότι η κινάση τυροσίνης και ο υποδοχέας δεν συνιστούν τμήματα της ίδιας πρωτεΐνης. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αυτών των υποδοχέων αποτελεί το γεγονός ότι στο εξωκυτταρικό τους τμήμα φέρουν τρεις περιοχές όμοιες με αυτές που συναντάμε και στις ανοσοσφαιρίνες, και ταυτόχρονα φέρουν μία περιοχή με οκτώ συνεχή όξινα αμινοξέα, ενώ στο κυτταροπλασματικό τους τμήμα φέρουν και αυτοί μία περιοχή, η οποία παρεμβάλλεται ανάμεσα στην κινάση.

Με τη μορφή α-έλικας διαπερνά τη μεμβράνη το διαμεμβρανικό τμήμα αυτών των υποδοχέων, ενώ το ενδοκυτταρικό τους τμήμα εκτός από τη συντηρημένη περιοχή της κινάσης-τυροσίνης περιέχει και περιλαμβάνει και επιπρόσθετα τμήματα ρυθμιστικών αλληλουχιών, στα οποία τμήματα λαμβάνουν μέρος αντιδράσεις αυτοφωσφορυλίωσης, φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης από άλλες πρωτεϊνικές κινάσες και φωσφατάσες αντίστοιχα.

Στα θηλαστικά, ενυπάρχουν περισσότερες από 100 οικογένειες υποδοχέων κινάσων τυροσίνης, και η ταξινόμηση τους καθορίζεται από τη φύση του προσδέτη με τον οποίο δεσμεύονται. Αυτές οι 100 οικογένειες εν συνεχεία υποδιαιρούνται σε υποοικογένειες ανάλογα με τα διαφοροποιημένα τμήματα των αλληλουχιών των εξωκυτταρικών τους περιοχών. Αναλυτικότερα, με μεταλλάξεις επί του FGFR3 γονιδίου είναι άρρηκτα συνδεδεμένες οι τρεις πιο βασικές και επικρατέστερες σκελετικές δυσπλασίες, οι οποίες είναι: Η αχονδροπλασία (ACH), η υποχονδροπλασία (HCH) και η θανατηφόρος δυσπλασία τύπου I & II (TDI & TDII).

Αχονδροπλασία

Η Αχονδροπλασία (ACH), ή διαφορετικά ο αχονδροπλασικός νανισμός (OMIM 100800), κατέχει το 15% του συνόλου των σκελετικών δυσπλασιών στη γέννηση, με αποτέλεσμα να θεωρείται και εκλαμβάνεται ως η επικρατέστερη μη θανατηφόρος σκελετική δυσπλασία, με ποσοστό που ανέρχεται σε 1/15.000 με 1/25.000 γεννήσεις. Αφορά μία σκελετική δυσπλασία η οποία χαρακτηρίζεται και περιγράφεται από μικρό ανάστημα (ενήλικοι: άνδρες 131cm +/-5.6, γυναίκες 124 cm +/-5.9), από ριζομελική βράχυνση των μακρών οστών, από έντονη οσφυϊκή λόρδωση, από βλαΐσο- και ραΐβο-παραμορφώσεις των κάτω άκρων, από ελάττωση των μεσοσπονδύλιων διαστημάτων στην περιοχή του οσφυοιερού, από μακροκεφαλία και προέχον μέτωπο, από υποπλασία των οστών του προσωπικού κρανίου και από χαρακτηριστικό προσώπιο. Συχνότατα, παρουσιάζεται και περιορισμός της έκτασης και συστροφής του αγκώνα και σχήμα δίκην τρίαινας. Άτομα με αχονδροπλασία φέρουν και συνήθως έχουν φυσιολογική νοητική ανάπτυξη ενώ σε πιο σπάνιες περιπτώσεις εμφανίζουν μία κάποια σχετική ήπια νοητική υστέρηση και μαθησιακά προβλήματα.

Υποχονδροπλασία

Ως ηπιότερα αλλά παραπλήσια με αυτά της αχονδροπλασίας, παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα της υποχονδροπλασίας, – HCH- (OMIM 146000). Η υποχονδροπλασία χαρακτηρίζεται από μικρό ανάστημα (128-165cm στους ενήλικες και 2-3 SD κάτω από το μέσο στα παιδιά), από βραχύ, πεπλατυσμένο αυχένα του μηριαίου, και από ριζομελική ή μεσομελική βράχυνση των μακρών οστών με ήπια πλάτυνση της μετάφυσης (μηριαίο και κνήμη). Παρατηρείται επίσης, μία σχετική ελάττωση των μεσοσπονδυλίων διαστημάτων στην κατώτερη οσφυϊκή μοίρα, γωνιώδη και βραχυμένα λαγόνια οστά και αρκετά συχνά κάποιος περιορισμός της έκτασης του αγκώνα, βραχυδακτυλία των άνω και κάτω άκρων και μία γενικευμένη ήπια χαλαρότητα των αρθρώσεων. Επιπρόσθετα, σε άτομα με υποχονδροπλασία, συναντάται μακροκεφαλία, αλλά απουσία υποπλασίας των οστών του προσωπικού κρανίου και (απουσία) χαρακτηριστικού προσώπριου. Αν και πιο σπάνια, παρουσιάζονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά όπως είναι η σκολίωση, η οσφυϊκή λόρδωση, οι ήπιες βλαίσο- και ραίβο- παραμορφώσεις των κάτω άκρων, η οστεοαρθρίτιδα στους ενήλικες, η ήπια νοητική υστέρηση και τα μαθησιακά προβλήματα.

Από αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα περιγράφεται και χαρακτηρίζεται τόσο η αχονδροπλασία όσο και η υποχονδροπλασία. Σε ποσοστό που ανέρχεται ακόμη και υπερβαίνει το 85% ανήκουν τα παιδιά με ACH, παιδιά τα οποία προέρχονται από γονείς με φυσιολογικό ύψος, δηλαδή πρόκειται για *de novo* μεταλλάξεις, ενώ το 15% των παιδιών με ACH προέρχονται από έναN ή και δύο γονείς με ACH. Αντίστοιχα, το 70% των παιδιών με HCH προέρχονται από γονείς με φυσιολογικό ύψος, δηλαδή είναι αποτέλεσμα *de novo* μεταλλαγών, ενώ το 30% περίπου από ένα ή δύο γονείς με HCH.

Ως θνησιγόνος θεωρείται μόνον η ομόζυγη ACH, ενώ όλες οι υπόλοιπες *de novo* μεταλλάξεις σχετίζονται άμεσα και άρρηκτα με την αυξημένη ηλικία του πατέρα, έχοντας ως αποτέλεσμα να κληρονομούνται από τον πατέρα, και συνεπώς να λαμβάνουν χώρα κατά τη σπερματογένεση, και πολύ σπανιότερα από μωσαικισμό. Το χαμηλό ποσοστό του γοναδικού μωσαικισμού στην ACH, επεξηγεί και αποδίδει την ελαφρά αυξημένη πιθανότητα γέννησης και 2^{ου} παιδιού με ACH από το ίδιο ζευγάρι, ενώ στην HCH δεν έχει αναφερθεί και εντοπισθεί μωσαικισμός, με αποτέλεσμα η πιθανότητα γέννησης και 2^{ου} παιδιού με HCH από το ίδιο ζευγάρι να είναι πάρα πολύ μικρή, της τάξεως του 0,01%. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η διπλή ετεροζυγωτία για ACH & HCH, αποτελεί και συνιστά μία μορφή πολύ βαριάς σκελετικής δυσπλασίας.

Ετεροζυγωτία

Πρόκειται για τη γονοτυπική κατάσταση κατά την οποία συνυπάρχουν δύο διαφορετικά αλληλόμορφα σε δεδομένο γενετικό τόπο πάνω σε ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. Τα αλληλόμορφα αυτά ρυθμίζουν κάποιο ιδιαίτερο χαρακτηριστικό. Η έκφραση αυτού του χαρακτηριστικού από τον οργανισμό είναι αυτή που καθορίζεται από το υπερέχον αλληλόμορφο. Τυπικά, το ένα αλληλόμορφο είναι φυσιολογικό, ενώ το άλλο έχει υποστεί

μετάλλαξη, αλλά ο όρος χρησιμοποιείται και για δύο διαφορετικά φυσιολογικά αλληλόμορφα.

Ομοζυγωτία

Αφορά τη γονοτυπική κατάσταση κατά την οποία συνυπάρχουν πανομοιότυπα αλληλόμορφα σε κάποιο δεδομένο γενετικό τόπο πάνω σε ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων. Αυτά τα πανομοιότυπα αλληλόμορφα ελέγχουν ένα συγκεκριμένο γνώρισμα, το οποίο μπορεί να είναι υποτελής ή υπερέχον.

Θανατηφόρος δυσπλασία τύπου I και II.

Η Θανατηφόρος Δυσπλασία (TDI: OMIM 187600, TDII: OMIM 187601) αποτελεί την πιο συχνή και επικρατέστερη σποραδική θνησιγόνο σκελετική δυσπλασία, δυσπλασία που κυμαίνεται με συχνότητα 1/17.000 και 1/50.000 γενήσεων. Στα πιο συνήθη κλινικά χαρακτηριστικά της ανήκουν η μεγάλη βράχυνση των μακρών οστών, ο στενός θώρακας κωδωνοειδούς σχήματος αλλά φυσιολογικού μήκους, η μακροκεφαλία με προέχον μέτωπο, η χαμηλή πρόσφυση και η επιπέδωση του ρινικού οστού, η βραχυδακτυλία και ο υδροκέφαλος.

Πιο εξειδικευμένα, ως αναφέρουμε ότι στον τύπο I της Θανατηφόρου Δυσπλασίας παρατηρείται και εντοπίζεται τοξοειδής κύρτωση του μηριαίου, κατάσταση η οποία περιγράφεται και ορίζεται σαν ακουστικό τηλεφώνου και μίας ήπιας μορφής φαινοτυπικής κρανιοσυνοστέωση. Αντιστοίχως, στον τύπο II, το μηριαίο είναι/ παρουσιάζεται ως ευθύ, αλλά το κρανίο φέρει σχήμα τριφυλλιού λόγω πολλαπλής κρανιοσυνοστέωσης. Επιπρόσθετα, στη Θανατηφόρο Δυσπλασία εντοπίζονται υδρονέφρωση και κάποιες καρδιακές ανωμαλίες, ενώ τα πάσχοντα άτομα καταλήγουν μετά τη γέννηση λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, μία ανεπάρκεια η οποία αποδίδεται σε υποπλασία των πνευμόνων. Η μορφή αυτής της δυσπλασίας κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και αποδίδεται κυρίως σε *de novo* μεταλλάξεις. Παρόλα αυτά, έχει επίσης αναφερθεί και χαμηλό ποσοστό γοναδικού μωσαικισμού, στο οποίο αποδίδεται η πιθανότητα επανεμφάνισης της δυσπλασίας στο ίδιο ζευγάρι, σε σπάνιες όμως περιπτώσεις.

Κρανιοσυνοστεώσεις.

Μία εντελώς ξεχωριστή και διαφοροποιημένη ομάδα κρανιοσκελετικών δυσπλασιών συνιστούν οι κρανιοσυνοστεώσεις, δυσπλασίες ποικίλης αιτιολογίας, με το 21% αυτών των περιπτώσεων να αποδίδονται σε γενικά αίτια. Αναλυτικότερα, από τις υπό μελέτη ενυπάρχουσες περιπτώσεις, το 85% αυτών αποδίδεται σε μεταλλάξεις γονιδίων, κυρίως των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFRs 1-3), ενώ μόνον το 15% αποδίδεται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Αξίζει επίσης να αναφέρουμε, ότι τόσο ο ενδομήτριος περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου όσο και η έκθεση της εγκυμονούσας σε τερατογόνα

όπως είναι η περίπτωση του βαλπροϊκού οξέος, και της ισοτρετινοΐνης αποτελούν σοβαρότατες αιτίες πρόκλησης κρανιοσυνοστεώσεων.

Ο όρος κρανιοσυνοστέωση πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1830 από τον Otto, σε εγχειρίδιο παθολογικής ανατομίας, για να περιγράψει την πρόωρη σύντηξη των κρανιακών ραφών, δηλαδή των στενών επιφανειών επαφής των κρανιακών οστών, αποτελούμενων από μη διαφοροποιημένο μεσέγγυμα, που επιτρέπουν τη σύγχρονη και ταυτόχρονη με την ανάπτυξη του εγκεφάλου διαμόρφωση του κρανιακού θόλου. Οι κρανιοσυνοστεώσεις παρουσιάζονται με συχνότητα, η οποία κυμαίνεται σε 1 ανά 500 γεννήσεις και ταξινομούνται σε συνδρομικές και μη συνδρομικές μορφές.

Ο αυτοκαθορισμένος φαινότυπος των κρανιοσυνοστεώσεων ποικίλλει και καθορίζεται ανάλογα με το ποια ή ποιες από τις ραφές θα συνοστεωθούν. Οι μη συνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις, σύμφωνα με τις οποίες η πρόωρη σύντηξη των ραφών παρουσιάζεται ως μεμονωμένο χαρακτηριστικό ταξινομούνται και διαφοροποιούνται ανάλογα με την ραφή, η οποία συνοστεώνεται, στη μετωπιαία, οβελιαία, στεφανιαία και λαμβοειδή. Για παράδειγμα συνοστέωση της οβελιαίας ραφής προκαλεί σκαφοκεφαλία, συνοστέωση των δύο στεφανιαίων προκαλεί βραχυκεφαλία, της μίας μόνον στεφανιαίας προκαλεί μετωπιαία πλαγιοκεφαλία, της μετωπιαίας και της οβελιαίας προκαλεί ακροκεφαλία, της μετωπιαίας προκαλεί τριγωνοκεφαλία, της λαμβδοειδούς και της οβελιαίας προκαλεί ινιακή πλαγιοκεφαλία και τέλος συνοστέωση όλων των ραφών προκαλεί μικροκεφαλία. Η συχνότητα συνοστέωσης της κάθε ραφής έχει υπολογισθεί σε 40%-55% στην οβελιαία, 20%-25% σε στεφανιαία (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη), 5%-15% σε μετωπιαία και 5% σε λαμβδοειδή, ενώ σε ποσοστό που κυμαίνεται και ανέρχεται σε 5% έως 15%, εντοπίζεται η συνοστέωση σε περισσότερες από μία ραφές.

Αντιστοίχως, στις συνδρομικές μορφές, η κρανιοσυνοστέωση σχετίζεται με μία ή περισσότερες ραφές και συνήθως συνοδεύεται και από επιπρόσθετα αντίστοιχα ευρήματα στα άκρα, στην καρδιά, στο ΚΝΣ, ενώ το 30% αυτών των συνδρόμων αποδίδεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, MSX2 (Muscle segment homeobox) και RAB23 (Ras-associated protein). Ας αναφέρουμε, ότι το 16% των συνδρομικών αυτών περιπτώσεων, έχει άρρηκτα συσχετισθεί με την ύπαρξη χρωμοσωμικών ανωμαλιών, και κυρίως με (την ύπαρξη) αυτή μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών, ανιχνεύσιμων μέσω των συμβατικών κυτταρογενετικών μεθόδων, ενώ το ποσοστό (το 16%) αυξάνεται με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών ανάλυσης των χρωμοσωμάτων (PMSA: polymorphic microsatellite segregation analysis, υποτελομεριδιακή MLPA: multiplex ligation- dependent probe amplification & array CGH: array- based comparative genomic hybridization).

Τα σύνδρομα Muenke, Crouzon, Apert, Pfeiffer, Saethre- Chotzen και το σύνδρομο CFN (Craniofrontonasal) αποτελούν τα επικρατέστερα σύνδρομα κρανιοσυνοστέωσης.



Εικόνα 114 Κλινική εικόνα των συχνότερων συνδρόμων κρανιοσυνοστέωσης: (a) Apert, (b) Crouzon, (c) Pfeiffer, (d) Saethe- Chotzen, (e)Craniofrontonasal, (f) Muenke

Όλα τα σύνδρομα κρανιοσυνοστέωσης εκτός από το σύνδρομο Apert, παρουσιάζουν μία σχετική ετερογενεία ως προς τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, ακόμη και μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων, και ως προς τις αποδιδόμενες μετελλάξεις, με αποτέλεσμα να καθιστάται πολλές φορές δύσκολη και απαιτητική η διαδικασία της ακριβούς διάγνωσης όπως επίσης και η ανίχνευση του γενετικού αιτίου του εκάστοτε συνδρόμου.

6.3.2.2. Μεθοδολογία της μοριακής διάγνωσης & διάγνωση των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών.

Έχοντας ως άξονα και με γνώμονα την κλινική εικόνα των κρανιοσκελετικών δυσπλασιών, καθορίζεται περαιτέρω η δυνατότητα εντοπισμού της γενετικής βάσης. Για τις επικρατέστερες σκελετικές δυσπλασίες και για ορισμένα σύνδρομα κρανιοσυνοστέωσης, η συσχέτιση και σύνδεση του κλινικού φαινότυπου σε συγκεκριασμό με τη γενετική αιτιολογία είναι άμεση και αλληλοσχετιζόμενη με έναν σχετικά εμφανή τρόπο, καθιστώντας συνεπώς πιο εύκολη τη μοριακή διάγνωση. Αντιθέτως, στις λοιπές συνδρομικές μορφές καθώς και σε όλες τις μη συνδρομικές μορφές κρανιοσυνοστέωσης, ο άνωθεν συσχετισμός κρίνεται και θεωρείται μία περισσότερο πολύπλοκη-πολυσύνθετη διαδικασία, και εν τέλει η μοριακή διάγνωση καθίσταται πιο απαιτητική και χρονοβόρα ως διαδικασία.

Εν συνεχεία, παρουσιάζεται το αποτέλεσμα της μοριακής διερεύνησης μίας και μόνον μετάλλαξης διαφορετικής ανά περίπτωση σκελετικής δυσπλασίας, όπως για παράδειγμα παρουσιάζεται στην αχονδροπλασία σε ποσοστό > 98%, στην υποχονδροπλασία σε ποσοστό >70%, στη θανατηφόρο δυσπλασία τύπου II σε ποσοστό > 99%, στο σύνδρομο Muenke σε ποσοστό που ανέρχεται το 100%. Για την διάγνωση του συνδρόμου Apert απαιτείται έλεγχος δύο μεταλλαγών που ανέρχεται σε ποσοστό 98%, για τη θανατηφόρο δυσπλασία τύπου I απαιτείται έλεγχος τριών διαφορετικών μεταλλαγών με σκοπό να επιτευχθεί ποσοστό διάγνωσης 85% ενώ για τις υπόλοιπες περιπτώσεις, κατά τις οποίες η γενετική διάγνωση καθίσταται μία περίπλοκη διαδικασία, ακολουθείται ο αλγόριθμος που απεικονίζεται στους ακόλουθους πίνακες.[15, 89,90,91]

ΚΡΑΝΙΟΣΥΝΟΣΤΕΩΣΗ		
ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ	1^ο στάδιο ελέγχου	2^ο στάδιο ελέγχου
ΣΥΝΔΡΟΜΟ APERT	FGFR2-Ser 252Trp/Phe, Pro253Arg	FGFR2-exon IIIc: ένθεση Alu η έλλειμμα
ΣΥΝΔΡΟΜΟ PFEIFFER	FGFR2-exons IIIa, IIIc	FGFR2-exons 3,5,11,14-17, FGFR3-Pro250Arg, Ala391Glu
ΣΥΝΔΡΟΜΟ CROUZON	FGFR2-exons IIIa, IIIc	
ΣΥΝΔΡΟΜΟ SAETHRE- CHOTZEN	TWIST 1exon 1 ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΤΑΞΗΣ ΚΑΙ MLPA	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ, FGFR2-exons IIIa,IIIc
ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΟΡΙΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	EFNB 1-ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΤΕΡΟΔΙΜΕΡΩΝ, ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΤΑΞΗΣ ΚΑΙ MLPA	
ΑΛΛΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΕΣ Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΠΛΗΣ Η ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΝΟΣΤΕΩΣΗΣ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ, FGFR3-Pro 250Arg	Array CGH,FGFR2-exonsIIIa, IIIc TWIST 1exon 1ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΤΑΞΗΣ ΚΑΙ MLPA
ΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ		
ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ	FGFR3-Pro 250Arg	FGFR2-exons IIIa,IIIc
ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ	FGFR3-Pro 250Arg	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ FGFR2-exons IIIa,IIIc TWIST 1exon 1ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΤΑΞΗΣ ΚΑΙ MLPA
ΠΟΛΛΑΠΛΗ	ΚΑΡΥΟΤΥΠΟΣ, FGFR3-Pro 250Arg	Array CGH, FGFR2-exons IIIa,IIIc TWIST 1exon 1ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΡΩΤΟΔΙΑΤΑΞΗΣ ΚΑΙ MLPA
ΜΕΤΩΠΙΑΙΑ,ΟΒΕΛΙΑΙΑ, ΛΑΜΒΟΕΙΔΗΣ	ΚΑΜΜΙΑ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ	

Πίνακας 10: Προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης γενετικής και μοριακής βάσης των κρανιοσυνοστεώσεων.

ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΕΣ	1^ο στάδιο ελέγχου	2^ο στάδιο ελέγχου
ΑΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ	FGFR3-Gly 380Arg	
ΥΠΟΧΟΝΔΡΟΠΛΑΣΙΑ	FGFR3-Asn540Lys	FGFR3-Lys650Met
ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ I	FGFR3-Arg248Cys	FGFR3-Ser249Cys,Tyr373C
ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΥΠΟΥ II	FGFR3-Lys650Glu	

Πίνακας 11: Προτεινόμενη μεθοδολογία ανίχνευσης μοριακής βάσης των FGFR3-σχετιζόμενων σκελετικών δυσπλασιών.

6.3.2.3 Συνολικά η προγεννητική διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών & γενετική συμβουλευτική .

Ενταγμένοι στα χρονικά πλαίσια της 18^{ης} μέχρι την 23^η εβδομάδα της κύησης, λαμβάνει χώρα η 2D-υπερηχογραφία του 2^{ου} τριμήνου, μία μορφή ελέγχου στην οποία βασίζεται η προγεννητική διάγνωση των σκελετικών δυσπλασιών. Κατά τον συγκεκριμένο προγεννητικό έλεγχο απεικονίζεται η ανατομία του εμβρύου και εκτιμώνται με λεπτομέρεια τα βιομετρικά χαρακτηριστικά του σκελετού, του κρανίου και του θώρακα, ενώ ο εντοπισμός και ανάλυση των υπερηχογραφικών δεικτών- διαγνωστικών για κάθε σκελετική ή κρανιακή δυσπλασία σε έμβρυα χωρίς οικογενειακό ιστορικό, συνιστά μία πολύπλοκη, πολυσύνθετη και άκρως απαιτητική προσέγγιση.

Έχοντας ως βάση τον υπέρηχο του 2^{ου} τριμήνου επιτυγχάνεται από υπερηχογραφιστές ειδικευμένους στην ιατρική εμβρύου, μία ενδελεχής μελέτη με διαγνωστική ακρίβεια, η οποία κυμαίνεται από 31% έως 65% ανάλογα με τον τύπο της δυσπλασίας και η οποία παρουσιάζει μία κάποια σχετική αύξουσα τάση της τάξεως του 68%, διαδικασία εκλαμβανόμενη ως πρώτη διαγνωστική γραμμή, ενώ ως προς τις θανατηφόρες δυσπλασίες, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη ακρίβεια όσο και πρωιμότερη διάγνωση, διαδικασίες αποδιδόμενες σε ειδικούς υπερηχογραφικούς δείκτες, έχοντας ως απώτερο αποτέλεσμα τη δυνατότητα έγκαιρης διακοπής της κύησης σε περίπτωση που επιλεγεί ως δυνητικό/ πιθανό αποτέλεσμα.

Σύνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις : εμπλεκόμενα γονίδια και κλινική εικόνα		
ΣΥΝΔΡΟΜΟ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
Muenke	FGFR3	Ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στεφαναία κρανιοσυνοστεώση σοβαρής μορφής, με δυσμενή πρόγνωση, η οποία τείνει προς υποτροπή στον αρχικό φαινότυπο.
Crouzon	FGFR2 FGFR3	Ανέρχεται με συχνότητα 1/60.000 γεννήσεις. Παρατηρούνται πολλαπλές πρόωρες συνοστεώσεις των οστών του κρανίου και του προσώπου. Εντοπίζεται βραχυκεφαλία, υποπλασία προσώπου, σοβαρού βαθμού εξόφθαλμος υπερτελορισμός μετρίου βαθμού, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, μείωση ή απώλεια όρασης, και αναπνευστική δυσκολία. Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από ελαφρότατη ως βαρύτατη, ασύμβατη με τη ζωή. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται φυσιολογική νοητική ανάπτυξη.
Apert	FGFR2 FGFR3	Κυμαίνεται με συχνότητα 1/65.000-1/88.000 γεννήσεις. Παρατηρούνται πρόωρες συνοστεώσεις μεταξύ των οστών του κρανίου και του προσώπου, βραχυκεφαλία, πρόσωπο αποπλατυσμένο, ρηχό οφθαλμικό κόγχος(πλατυπρωπία-υπερτηλορισμός), σοβαρή αναπνευστική απόφραξη (υπνική αποφρακτική άπνοια), μύτη στρογγυλεμένη στο ακρορίνιο, σοβαρές διαταραχές στην οδοντοφυΐα, θολωτή υπερώρα, αρκετά συχνά υπάρχει σχιστία, ελαττωματική ανάπτυξη πολλαπλών αρθρώσεων στα άκρα και σοβαρού βαθμού συνδακτυλίες χεριών και ποδιών, αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, νοητική υστέρηση της οποίας η σοβαρότητα ποικίλλει, και μεγαλεγκεφαλία (ενίοτε το βάρος του εγκεφάλου μπορεί να υπερβεί κατά 200-300gr του βάρους ενός φυσιολογικού εγκεφάλου.)
Pfeifer	FGFR2 FGFR1	Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζεται με συχνότητα που ανέρχεται σε 1/100.000 γεννήσεις. Παρατηρούνται συνοστεώσεις κρανιακών ραφών, υποπλασία προσώπου, υπερτελορισμός, ανατομικές ανωμαλίες του αναπνευστικού συστήματος, εξόφθαλμος, ευρείς αντίχειρες και μεγάλοι δάκτυλοι ποδιών, ποικίλου βαθμού συνδακτυλίες, δυσχέρεια στην αναπνοή, απώλεια όρασεως από

		έκθεση του κερατοειδούς ή από παρατεταμένη αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, νευρολογικά προβλήματα, απώλεια ή μείωση της ακοής. Η κλινική του εικόνα ποικίλει, από σχετικά ήπια ως βαρύτατη. Με βάση την κλινική εικόνα αλλά και τις γονιδιακές μεταλλάξεις που ανιχνεύονται, οι περιπτώσεις κατατάσσονται σε τύπου 1, 2 ή 3, όπου στις περιπτώσεις τύπου 3 η θνητότητα φθάνει το 80%, στις περιπτώσεις τύπου 2 ή 3 η ανάγκη να γίνει τραχειοστομία αγγίζει το 100%, ενώ οι κυριότερες αιτίες θανάτου είναι αναπνευστική απόφραξη ή οι νευρολογικές επιπλοκές.
Saethre-Chotzen	TWIST1 FGFR2	Συχνό εύρημα αποτελεί η πρόωρη συνοστέωση της στεφανιαίας ραφής. Παρατηρείται βραχυκεφαλία ,πυργοκεφαλία(αυξημένο ύψος μετώπου και κρανιακού θόλου), συνήθως φυσιολογική νοητική ανάπτυξη, χαμηλή έκφυση τριχοφυΐας στο μέτωπο, παρέκκλιση ρινικού διαφράγματος και απόκλιση του άξονα της ρινός, πτώση άνω βλεφάρων , και μικρού βαθμού συνδακτυλία.
CFN	EFNB1	Αποτελεί κρανιομετωπικό σύνδρομο, όπου παρατηρείται διαμαρτία στη διάπλαση της μέσης γραμμής του προσώπου, σε σοβαρές μορφές η μύτη είναι δισχιδής (χωρισμένη στη μέση). Εντοπίζεται υπερτελορισμός, ευρύ , πλατύ, ριζορίνιο, συχνά τριγωνική προβολή του τριχωτού της κεφαλής στην περιοχή του προβλήματος (hairline indicator), μία προβολή, η οποία δείχνει την περιοχή της ανατομικής ανωμαλίας. Παρατηρείται πιθανή συνοστέωση της στεφανιαίας ραφής, οπότε και η δυσμορφία καθίσταται ασύμμετρη., όπως και συνήθως φυσιολογική νοημοσύνη.

Πίνακας 12: Σύνδρομικές κρανιοσυνοστεώσεις : εμπλεκόμενα γονίδια και κλινική εικόνα

Συνεπώς, ο ρόλος της υπερηχογραφίας κρίνεται πολυδιάστατος και επικεντρώνεται στους ακόλουθους στόχους, οι οποίοι είναι: (α) ο σχετικά περιορισμός της διαφορικής διάγνωσης σε συγκεκριμένα πιθανά παθολογικά γονίδια, με περαιτέρω στόχο να παρασχεθεί επιβεβαίωση ή αποκλεισμός με βάση τη μοριακή διαγνωστική, (β) η πρόβλεψη της θνησιμότητας *in utero*, ή κατά την πρώιμη βρεφική ηλικία και (γ) ο πρώιμος εντοπισμός της κρανιοσκελετικής δυσπλασίας έχοντας ως απόρροια την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση και σχετική γενετική συμβουλευτική.

Αντιθέτως, η προγεννητική διάγνωση κρίνεται σαφώς ευκολότερη ως διαδικασία σε περίπτωση όπου ενυπάρχει οικογενειακό ιστορικό και ακριβής φαινοτυπική περιγραφή του πάσχοντος ατόμου, αν και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, δεδομένου ότι οι μεταλλάξεις εμφανίζονται *de novo*, τα πιθανά ευρήματα περιορίζονται και εντοπίζονται στον τυχαίο εντοπισμό της βράχυνσης των μακρών οστών και σε μη ομαλό σχήμα του κρανιακού θόλου. [15, 89]

6.2 Ανισοζυγίες χρωμοσωματικών περιοχών σχετιζόμενες με σύνδρομα –νοσήματα, που καλύπτει με στοχευμένη διερεύνηση ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος σε αναλυτικό επίπεδο >200 – 300 Kb. [15] Πίνακας 16. →

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man → Ηλεκτρονικός κατάλογος ανθρώπινων γονιδίων & γενετικών διαταραχών.

Το OMIM συνιστά μία αυθεντικά ολοκληρωμένη συλλογή των ανθρώπινων γονιδίων και των σχετικά αναλογικών γενετικών φαινοτύπων, μία συλλογή η

οποία είναι ελεύθερα διαθέσιμη και παρουσιάζει την τάση να ενημερώνεται καθημερινά. Οι επισκοπήσεις πλήρους κειμένου που αναφέρονται στο OMIM περιέχουν πληροφορίες για περισσότερα από 15.000 γονίδια και τις αντίστοιχες διαταραχές τους, ενώ το OMIM επικεντρώνεται στη σχέση και αλληλεπίδραση μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου. Ενημερώνεται καθημερινά και οι καταχωρήσεις περιέχουν άφθονους δεσμούς με άλλους πόρους γενετικής.

Αυτή η βάση δεδομένων ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1960 από τον Δρ. Victor A. McKusick ως κατάλογο των Μενδελιακών χαρακτηριστικών και διαταραχών, με τίτλο Mendelian Inheritance in Man (MIM). Δώδεκα βιβλικές εκδόσεις του MIM δημοσιεύθηκαν από το 1966 έως και το 1998, ενώ η online έκδοση OMIM δημιουργήθηκε το 1985 με συνεργασία της Εθνικής Βιβλιοθήκης Ιατρικής και της Ιατρικής Βιβλιοθήκης του William H. Welch στο Johns Hopkins. Έγινε γενικά διαθέσιμο στο διαδίκτυο από το 1987. Το 1995, το OMIM αναπτύχθηκε για το World Wide Web από το NCBI, το Εθνικό Κέντρο Βιοτεχνολογικών Πληροφοριών.

ΣΥΝΔΡΟΜΟ-ΝΟΣΗΜΑ	OMIM	ΠΕΡΙΟΧΗ	ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ
1p36 DELETION SYNDROME	607872	1p36.33	<p>Συσπάσεις κάμψης,</p> <p>Σπονδ.στήλη: σκολίωση Χέρια: μικρό πέμπτο δάκτυλο 5° δάκτυλο κλινοδακτυλία Βραχυδακτυλία</p> <p>Πόδια: πελματιαία καμάρα= Pes cavus Προεξέχουσα φτέρνα, Βραχυδακτυλία Μικρό, βραχύ πόδι</p>
1q21.1 DELETION SYNDROME,1.35-MB	612474	1q21.1	<p>Χέρια: φαρδύς αντίχειρας</p> <p>Πόδια : πλατύ μεγάλο δάκτυλο ποδιού</p> <p>Διπλό μεγάλο δάκτυλο ποδιού (μειοψηφία)</p>
2P16.1p15 DELETION SYNDROME	612513	2p15	<p>Σπονδ.στήλη: Κυφωσκολίωση (αναφορά σε 1 ασθενή)</p> <p>Χέρια : Καμπτοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e2dc69 Αραχνοδακτυλία</p> <p>Πόδια: Τα μετατάρσια αποκλίνουν κνημιαία Προσαγωγή μετατάρσιου.</p>
3q29 MICRODELETION SYNDROME	609425	3q29	<p>Χέρια: Μακριά, κωνικά δάκτυλα</p> <p>Πόδια: Κλινοδακτυλία</p>
15q24 DELETION SYNDROME	613406	15q24.124.2	<p>Χαλαρές αρθρώσεις</p> <p>Σπονδ.στήλη : Σκολίωση</p> <p>Χέρια : ψηφιακές ανωμαλίες, μεταβλητή Βραχυδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cg</p>

			tid=1f410b8fecf151fa , Υποπλαστικοί αν Εγγείς εμφυτευμένοι αντίχειρες, Κλινοδακτυλία
16p11.2p12.2 DELETION SYNDROME	613604	16p11.2p12.2	Χέρια: Καμπτοδακτυλία Κλινοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi Βραχυδακτυλία
7q11.2 DELETION SYNDROME	613675	17q11.2.q12	Κύστεις των οστών (50%) Αυξημένες χαλαρές αρθρώσεις (72%) Σπονδ.στήλη : Σκολίωση (43%) Χέρια : Μεγάλα χέρια (46%) – Επιταχυνόμενη καρπική ηλικία των οστών Πόδια: Μεγάλα πόδια (46%) – Πελματιαία καμάρα (17%)
CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE	118220	17p12	Σπονδ.στ.ηλη: ίσως Κυφωσκολίωση Χέρια: Παραμορφώσεις χεριών υπό μορφή Δαγκάνας, σε σοβαρές περιπτώσεις. Πόδια: Πελματιαία καμάρα https://elementsofmorphology.nih.gov/tid=6edfeca89c0b7df3- Σφυροδακτυλία – Παραμορφώσεις ποδιού
CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE	302800	Xp13.1	Άκρα :Αχίλλεια σύσπαση τενόντων Πόδια :Πελματιαία καμάρα
CLEIDOCRANIAL DYSPLASIA, CCD	119600	6p12.3	Οστεοσκλήρυνση Αυξημένη ευθραστότητα οστών Σπονδ.στήλη: σπονδυλόλυση ,σπονδυλολίση,

			<p>Σκολίωση, Κύφωση</p> <p>Πύελος: Ευρεία ηβική σύμφυση , Καθυστερημένη ανοργανοποίηση του ηβικού οστού, Φαρδιά μηριαία κεφαλή με βραχύ μηριαίο λαϊμό , Coxa vara = παραμόρφωση του ισχίου , Υποπλαστικά άνω μέρη του ισχυακού οστού</p> <p>Χέρια: Μικρά δάκτυλα -</p>
CORNELIA DE LANGE SYNDROME 1:DLS1	122470	5p13.2	<p>Άκρα: περιορισμένη επέκταση αγκώνα , Εξάρθρωση της ακτινικής κεφαλής , Φωκομέλεια</p> <p>Χέρια : ενιαία εγκάρσια παλάμη https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=d0afa3f https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=de4b544c7ed3ad26, Αντίχειρες τοποθετημένοι κοντά , Πέμπτο δάκτυλο- Κλινοδακτυλία , Ολιγοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=d0afa3f</p> <p>Πόδια : Συνδακτυλία 2^{ου}-3^{ου} δακτύλου ποδιού.</p>
FEINGOLD SYNDROME	164280	2p24.3	<p>Χέρια : Συμφαλαγγισμός αντίχειρα, Απούσα /Υποπλαστική μεσαία φάλαγγα 2ου δακτύλου, Απούσα/Υποπλαστική μεσαία φάλαγγα 5^{ου} δακτύλου,</p> <p>Πόδια: Συνδακτυλία δακτύλων 2^{ου}-3^{ου} (56%) Και 4^{ου}- 5ου (86%)</p>
FRAGILE X MENTALRETARDATION SY	300624	Xp27.3	<p>Σπονδ.στήλη: Σκολίωση</p> <p>Άκρα: χαλαρότητα αρθρώσεων</p> <p>Πόδια: <i>Pes planus</i>: επίπεδα πόδια</p>
GREIG CEPHALOPOLY SYNDACTYLY SYNDROME	175700	7p14.3	<p>Χέρια: Μετα αξονική πολυδακτυλία Φαρδύς αντίχειρας , Συνδακτυλία, συνήθως 3^{ου}-4^{ου} δακτύλου https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b068603280d9, Προ αξονική πολυδακτυλία (μεταβλητή) , Καμπτοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e2dc69f</p> <p>Πόδια: Προ αξονική πολυδακτυλία , Φαρδύ μεγάλο δάκτυλο https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=7c222af1a91aae93, Συνδακτυλία (συνήθως 1^ο-3^ο δάκτυλο)https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b068603280d9, Μέτα αξονική πολυδακτυλία (σπάνια) , Καμπτοδακτυλία</p>

HOLT-ORAM SYNDROME HOS 12q24.21	142900	12q24.21	<p>Σπονδ.στήλη: σπονδυλικές ανωμαλίες Θωρακική σκολίωση</p> <p>Άκρα: απουσία αντίχειρα https://elementsofmorphology.nih.gov/tid=901e03be3fdf0a9e,</p> <p>Χέρια: Αντίχειρας με ενδιάμεση σχισμή , Τριφαλαγγικός αντίχειρας https://elementsofmorphology.nih.gov/tid=e0b336af09f96ae8, Καρπιαίες οστικές ανωμαλίες, Φωκομέλεια ανώτερων άκρων , Ακτινωτές ανωμαλίες της ωλένης , Ασυμμετρία</p>
KALLMANN SYNDROME 1 KAL 1	308700	xp22.31	Άκρα : πελματιαία καμάρα
MILLER-DIEKER LISSENCEPHALY SYNDROME MDLS	247200	17p13.3	Χέρια : Πολυδακτυλία Εγκάρσιες παλαμικές πτυχώσεις Κλινοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b0 Κάμπτοδακτυλία -
PRAER-WILLISYNDROME, PWS	176270	6q16.3	<p>Οστεοπόρωση , Οστεοπενία</p> <p>Σπονδ.στήλη: Σκολίωση, Κύφωση</p> <p>Χέρια: μικρά χέρια (<25° εκατας. για ηλικία ύψους) , Στενά χέρια με ευθεία ωλένια περιθώρια, Κλινοδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b0 Συνδακτυλία_</p>
RUBINSTEIN- TAYBI SYNDR RSTS	180849	16p13.3	<p>Καθυστερημένη σκελετική ωριμότητα/ ωρίμανση, Υπερκινητικότητα αρθρώσεων</p> <p>Σπονδ.στήλη: Σκολίωση, Spina bifida occulta= δισχιδής ράχη Μικρά ισχιακά οστά</p> <p>Άκρα: εξάρθημα επιγονατίδας</p> <p>Χέρια : φαρδύς αντίχειρας με ακτινωτή γωνία, Κλινοδακτυλία 5^{ου} δακτύλου , Persistent fetal fingertip pads = Μαλακός ιστός προβολής των κοιλιακών πτυχών των άκρων των δακτύλων Συνδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b0 Πολυδακτυλία , Εγκάρσιες παλαμιαίες συσπάσεις</p> <p>Πόδια : ευρύ/φαρδύ μεγάλο δάκτυλο του ποδιού ,</p>

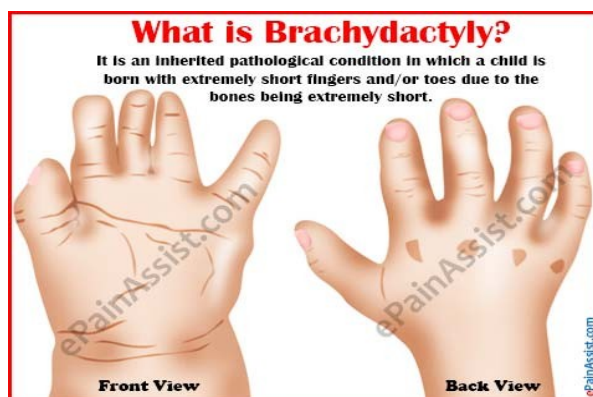
			Πελματιαία πτυχή ανάμεσα στο 1 ^ο -2 ^ο δάκτυλο, Pes planus = επίπεδα πόδια
SMITH MAGENIS SYNDROME. SMS	182290	17p11.2	Χέρια : Βραχυδακτυλία
SOTOS SYNDROME	117550	5q35.2.35.3	Προχωρημένη ηλικία οστών Άκρα: χαλαρότητα αρθρώσεων, Συνένωση γονάτων, Μακρύς βραχίονας: long arm span :Marfan syndrome Χέρια: μεγάλα χέρια Δυσαρμονική ωρίμανση των φαλάγγων & των οστών του καρπού. Πόδια: Pes Planus = επίπεδα πόδια
SPLIT HAND/FOOT MALFORMATION1. SHFM1	183600	7q21.3	Χέρια : Έκτροδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=46679495af445c55 , Split hand malformation Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=cebcbf647380bc37 , Απλασία ψηφιακής ενιαίας ακτίνας , Υποπλασία, συγχώνευση, & Συσπάσεις των μετα αξονικών δακτύλων , Τριφαλαγγικοί αντίχειρες Πόδια: Έκτροδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=46679495af445c55 , Split foot malformation Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=46679495af445c55 , Διευρυμένο- μεγάλο δάκτυλο
SPLIT HAND/FOOT MALFORMATION3. SHFM3	246560	10q24.32	Χέρια : Έκτροδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=46679495af445c55 , Split hand malformation = Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cfm?tid=cebcbf647380bc37 , Καμποδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=e2dc69 Πόδια https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=46679495af445c55 Έκτροδακτυλία Split feet malformation Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση
SPLIT HAND/FOOT MALFORMATION4. SHFM4	605289	3q28	Χέρια: Split hand malformation Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, Μονομερής ή Διμερής , Lobster-claw anomaly Προγεννητική διάγνωση εκτροδακτυλίας. Μονοδακτυλία Απούσες φάλαγγες , Απόντα μετακάρπια , Συνδακτυλία

			<p>https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=6356b0 Δπλασιασμένοι αντίχειρες , Τριφαλαγγικός αντίχειρας https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=eeb336</p> <p>Πόδια: Split foot malformation Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση , Μονομερής ή Διμερής , Lobster-claw anomaly Προγεννητική διάγνωση εκτροδακτυλίας , Απώντα μετακάρπια.</p>
SYNPOLYDACTYLY1. SPD1	186000	2q31.1	<p>Χέρια : Συνδακτυλία, 3^ο- 4^ο δάκτυλο, Μέσο αξονική πολυδακτυλία https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=2d1d0cff9193cd89, Μερικός ή ολικός διπλασιασμός δακτύλου σε Συνδακτυλικό ιστό , 5^ο δάκτυλο- κλίνο- καμπτοδακτυλία , 5^ο δάκτυλο μεσαία φαλαγγική υποπλασία , Μικρές ή απύσες μεσαίες φάλαγγες Όλων των δακτύλων (σε μερικούς ασθενείς) Φλοιώδης αποδυνάμωση των οστών των εγγεί Φαλάγγων (σε μερικούς ασθενείς) Στοιχειώδης απομακρυσμένη φάλαγγα του αντίχειρα (σε μερικούς ασθενείς), Βραχυδακτυλία (σε μερικούς ασθενείς) https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=1f410b8 - 6 μετακάρπια,Υ-σχήματος μετακάρπια , Φυσιολογικοί καρποί , Διμερής 2^ο δακτύλου Κλινοδακτυλία (σε μερικούς ασθενείς).</p> <p>Πόδια: 4^ο -5^ο δάκτυλο- Συνδακτυλία Μέτα αξονική πολυδακτυλία , Προ αξονική πολυδακτυλία (σπάνια) , 2^ο -5^ο δάκτυλο μεσαία φαλαγγική υποπλασία , Φαρδύ μεγάλο δάκτυλο https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=7c222af1a91aae93, Διμερής δακτυλική κλινοδακτυλία (σπάνια), Διμερής 2^ο δακτύλου κλινοδακτυλία (σπάνια) Τριγωνικές απομακρυσμένες φάλαγγες , 6 μετατάρσοι , Φυσιολογικοί τάρσοι</p>

<p>TOWNES BROCS SYN.TBS</p>	<p>107480</p>	<p>16q12.1</p>	<p>Χέρια: Φαρδύς- πλατύς αντίχειρας https://elementsofmorphology.tid=e97d55e4fb28e608, Σχισμένος αντίχειρας ,Τριφαλαγγικός αντίχειρας https://elementsofmorphology.tid=e97d55e4fb28e608, Προαξονική πολυδακτυλία , Ψευδοεπίφυση του δεύτερου μετακάρπιου, Σύντηξη καρπικών οστών : triquetrum & hamate , Απουσία του καρπικού οστού triquetrum & των σπογγωδών οστών , 2°-3° δάκτυλα & 3° -4° δάκτυλα Συνδακτυλία</p> <p>Πόδια: Συγχώνευση μεταταρσίων , Κοντοί μετατάρσιοι (Εικ 88)</p>
<p>TRICHORINOPHALANGEAL SYNDROME TYPE 1</p>	<p>190350</p>	<p>8q23.3</p>	<p>Καθυστερημένη ηλικία των οστών πριν την εφηβεία. Επιταχυνόμενη ηλικία των οστών μετά την εφηβεία. Οστεοπενία (καθυστερημένη έναρξη) , Οστεοαρθρίτιδα (καθυστερημένη έναρξη) , Πόνος αρθρώσεων (καθυστερημένη έναρξη).</p> <p>Σπονδ.στήλη: Σκολίωση, Λόρδωση</p> <p>Πύελος: Coxa plana = επίπεδα ισχία Η Coxa plana αποτελεί μία παιδική ασθένεια, η οποία επηρεάζει την Κεφαλή του μηριαίου οστού, οδηγώντας στη μη επαρκή παροχή Αίματος στην επίφυση. Coxa magna = μεγάλα ισχία Flattened capital femoral epiphyses = Πεπλατυσμένες κεφαλές των μηριαίων επιφύσεων</p> <p>Χέρια: Διόγκωση των εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, Βραχέα μετακάρπια, Κωνικού σχήματος επίφυση των μεσαίων & εγγείς φαλάγγων (2° , 3° , 4° δάκτυλα) , Έμφυτη επίφυση απομακρυσμένων φαλαγγών (2° -4° -5°)</p> <p>Πόδια: Μικροί μετατάρσιοι Pes planus = επίπεδα πόδια</p>
<p>WOLF HIRSCHORN SYN</p>	<p>194190</p>	<p>4p16.2 16.3</p>	<p>Καθυστερημένη οστική ηλικία.</p> <p>Σπονδ.στήλη: λακκάκι ιερού οστού , Sacral sinus = κόλπος στο ιερό οστό, Σκολίωση , Κύφωση , Συγκολλημένοι σπόνδυλοι ,</p> <p>Πύελος: Εξάρθρωση του ισχίου, Απουσία ηβικού οστού</p> <p>Άκρα: λεπτά άκρα , Συνόστωση ωλένης</p>

			<p>Χέρια: Εγκάρσιες πτυχώσεις , Εγγείς μετακαρπιαία κέντρα οστεοποίησης</p> <p>Πόδια: Talipes equinovarus = Ραιβοιποποδία , Metatarsus adductus = προγεννητικό σύνδρομο όπου το Μπροστινό τμήμα του ποδιού στρέφεται προς τα μέσα. https://elementsofmorphology.nih.gov/index.cgi?tid=5d170a Πολυδακτυλία</p>
DOWN SYNDROME	190685	21q22.2	<p>Σπονδ.στήλη: Ατλαντοαξονική αστάθεια</p> <p>Πύελος: Υποπλαστικές λαγώνιες πτέρυγες , Ρηγή κοτύλη, Δυσπλασία ισχίου</p> <p>Ακρα: Χαλαρότητα αρθρώσεων</p> <p>Χέρια : Κοντά φαρδιά χέρια , Υποπλασία 5^ο δακτύλου μεσαία φάλαγγα, Ενιαίες εγκάρσιες πτυχώσεις</p>

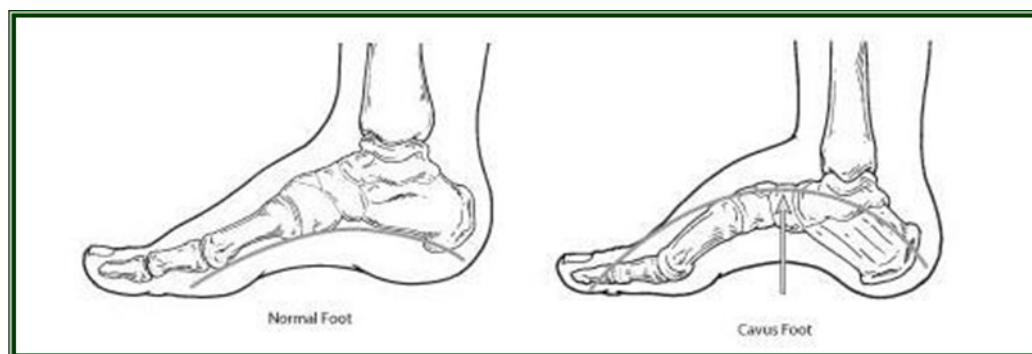
Πίνακας 13: Ανισοζυγίες χρωμοσωματικών περιοχών σχετιζόμενες με σύνδρομα, που καλύπτει με στοχευμένη διερεύνηση ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος σε αναλυτικό επίπεδο > 200-300kb.



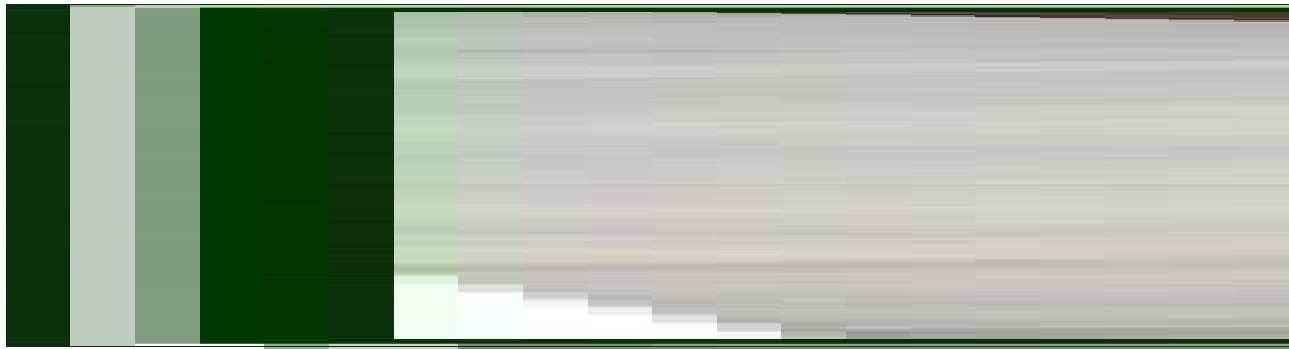
Εικόνα 115 Βραχυδακτυλία- Brachydactyly



Εικόνα 116 Pes Cavus I



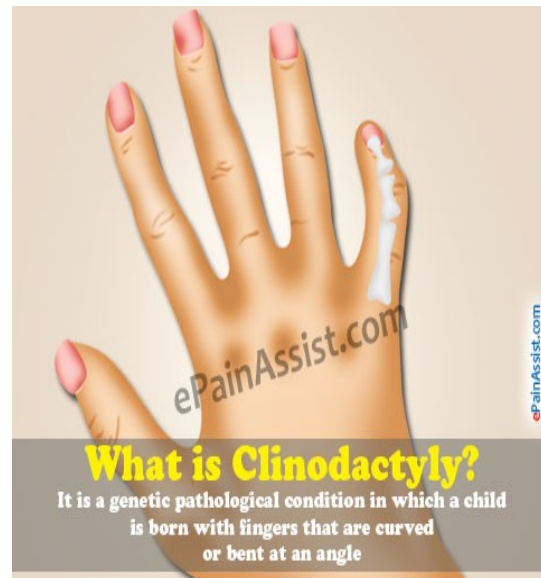
Εικόνα 117 Pes Cavus II



Εικόνα 118 Prominent heels = Προεξέχουσα φτέρνα



Εικόνα 119 Metatarsus Adductus



Εικόνα 120 Κλινοδακτυλία- Clinodactyly

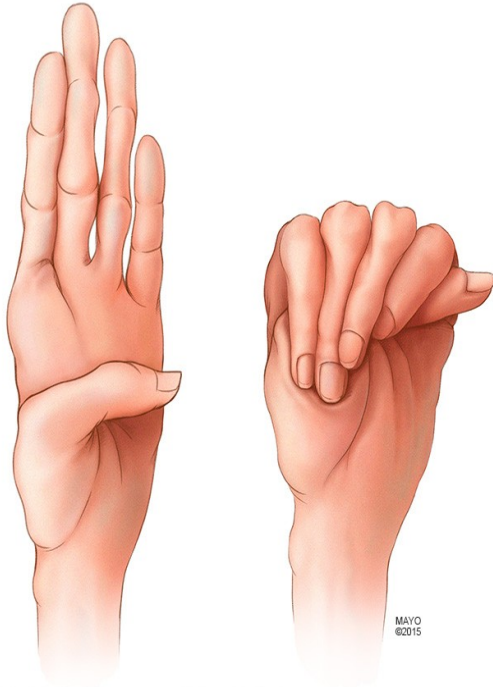


Εικόνα 121 Kyphoscoliosis- Κυφoσκολίωση



© Images Paediatr Cardiol

Εικόνα 122 Μακριά κωνικά δάκτυλα- Long tapered fingers



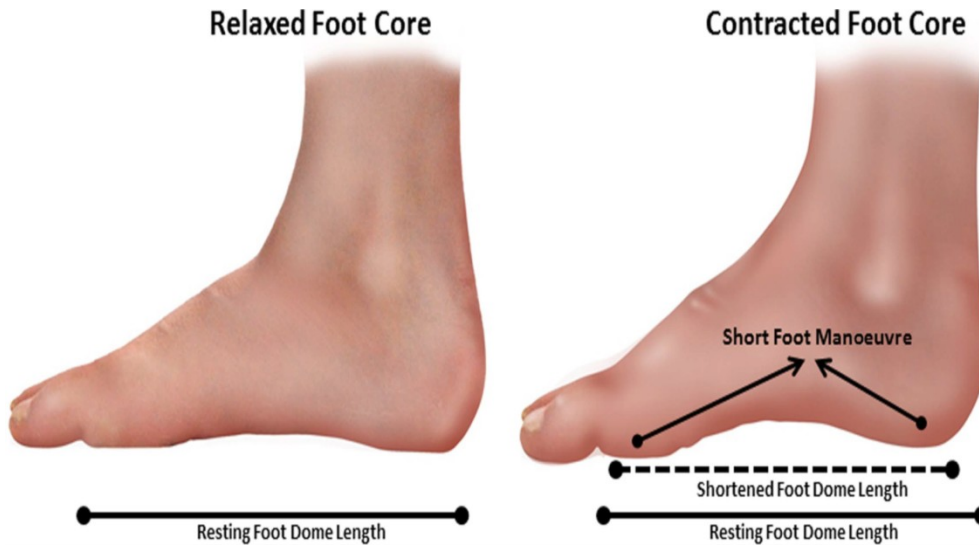
Εικόνα 123 Marfan syndrome



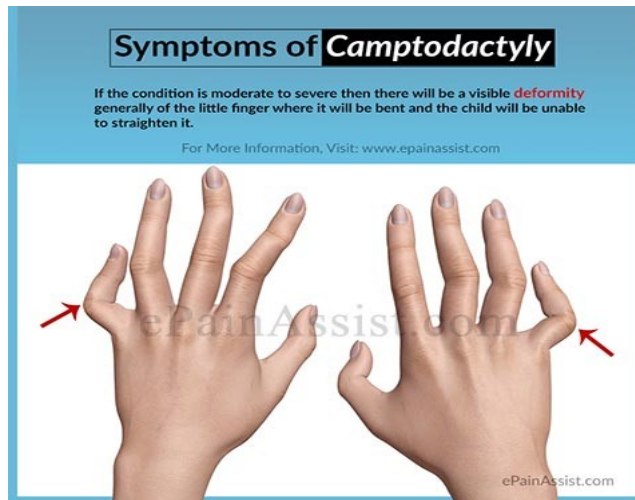
Εικόνα 124 Arachnodactyly- Αραχοδακτυλία



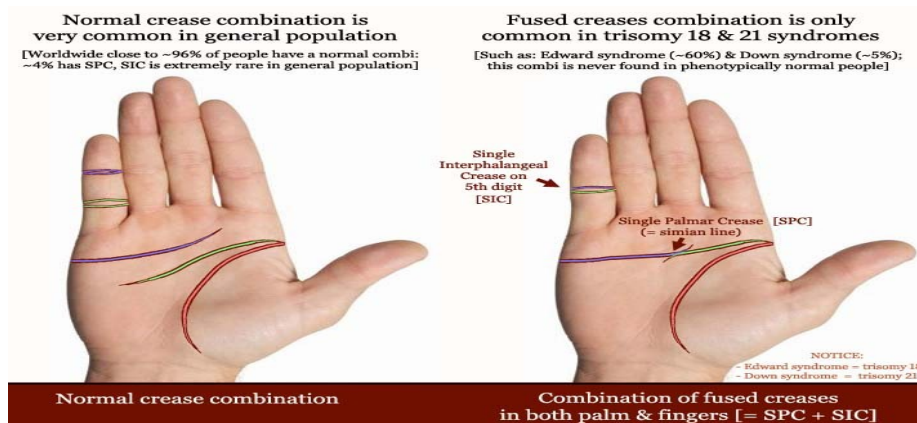
Εικ 125 Broad halluces = πλατύ μεγάλο δάκτυλο ποδιού



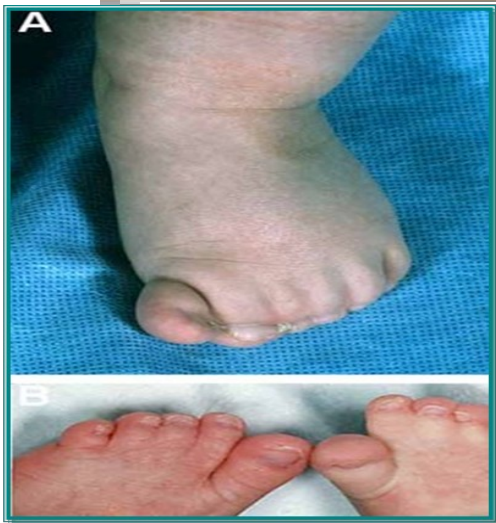
Εικόνα 126 Short feet



Εικόνα 127 Καμπτοδακτυλία- Camptodactyly



Εικόνα 128 Single Transverse Palmar Crease = Ενιαία Εγκάρσια Παλάμη.



Εικόνα 129 Toe, absent = απουσία δακτύλου Εικόνα 130 Cutaneous Syndactyly of Toes = Δερματική συνδακτυλία.



Εικόνα 131 (α) (β) Συνδακτυλία



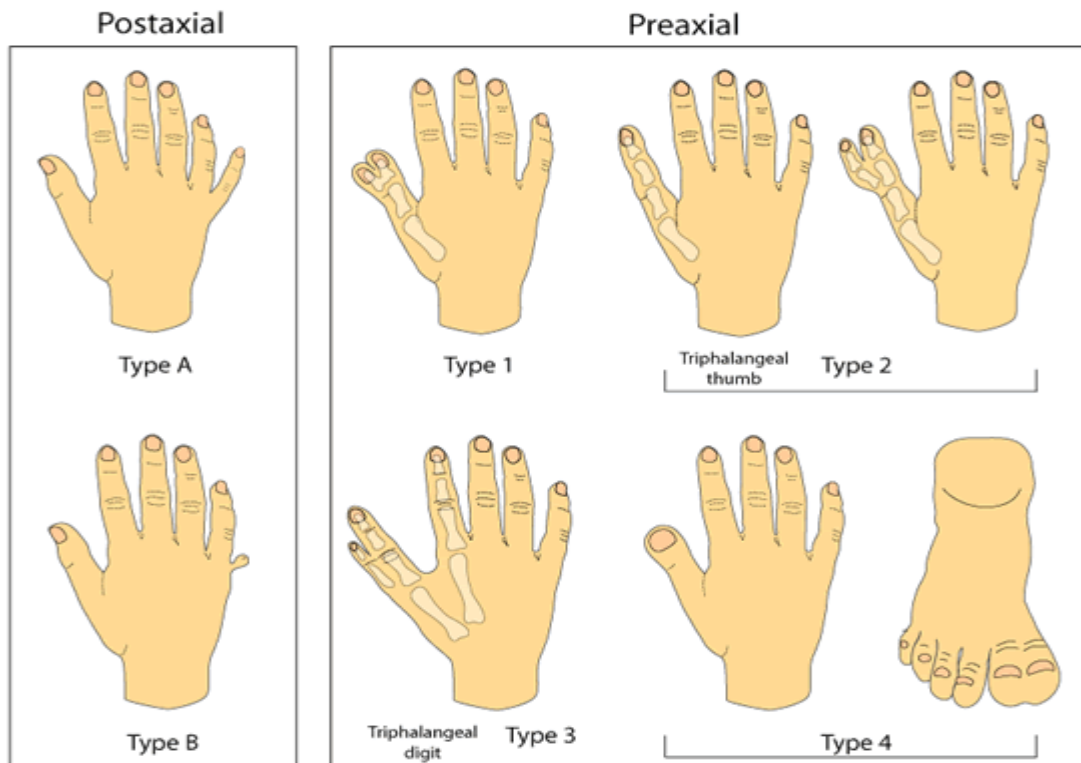
Εικόνα 133 Thumb, Absent = απόν αντίχειρας



Εικόνα 132 Thumb, Triphalangeal = Τριφαλαγγικός αντίχειρας



Εικόνα 134 Hand, Split= Αμνοτροφική Πλευρική σκλήρυνση
Εικόνα 135 Foot, Split = Αμνοτροφική πλευρική σκλήρυνση

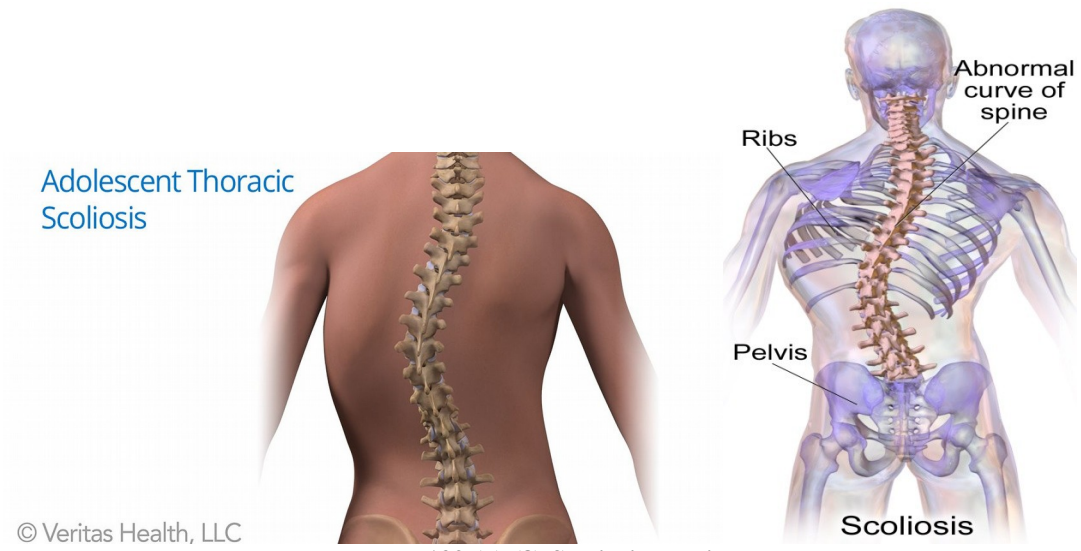


Εικόνα 136 Postaxial & Preaxial polydactyly= Μεταξονική & προαξονική πολυδακτυλία



Εικόνα 138 Polydactyly, Mesoaxial = Μεσοαξονική πολυδακτυλία

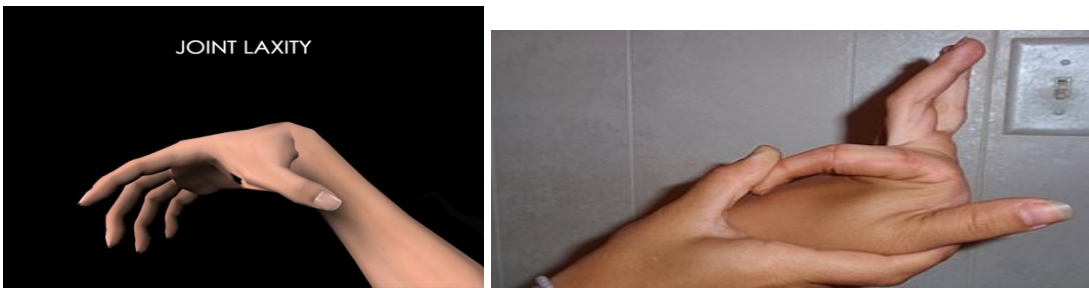
Εικόνα 137 Thumb, broad = φαρδύς αντιχειρας



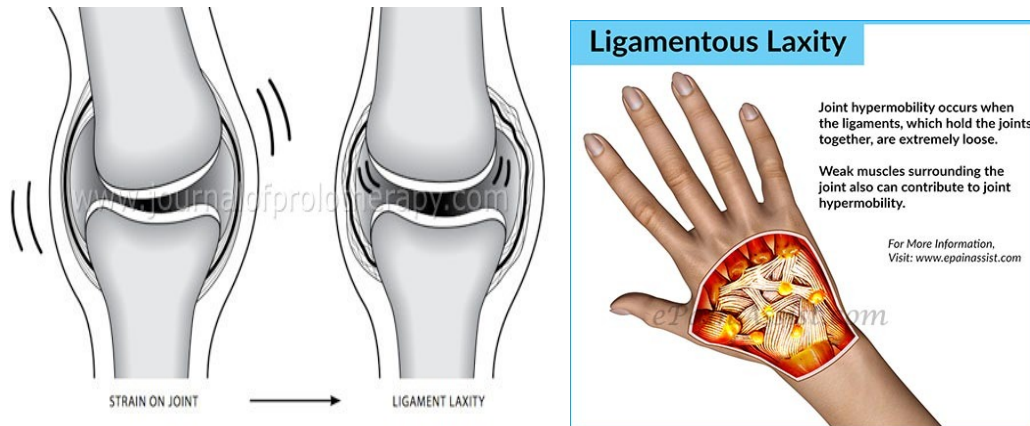
Εικόνα 139 (α) (β) Scoliosis, Σκολίωση



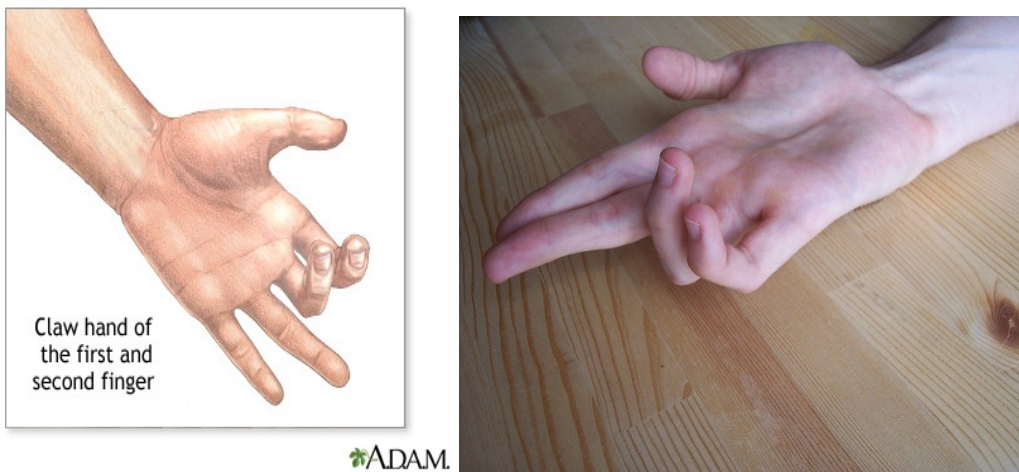
Εικόνα 140 (α) (β) Υποπλαστικοί αντίχειρες



Εικόνα 141 (α) (β) Joint laxity = χαλαρές αρθρώσεις



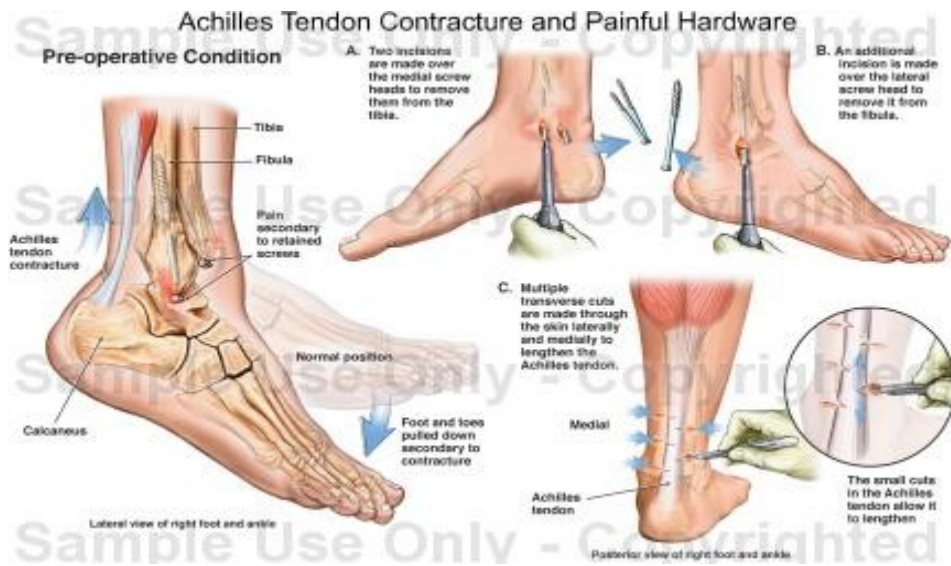
Εικόνα 142 (α) (β) Joint laxity = χαλαρές αρθρώσεις



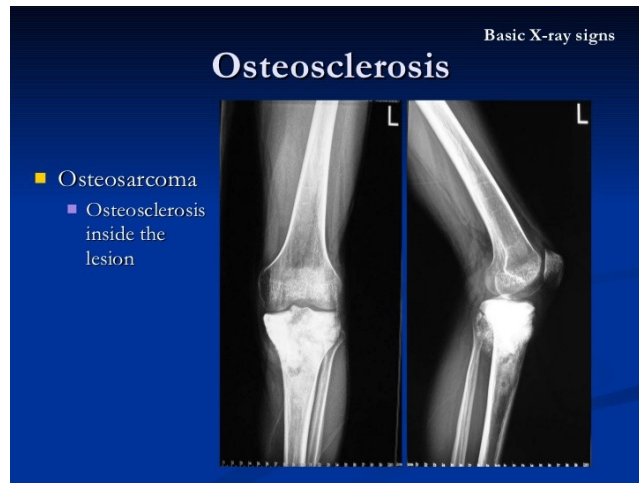
Εικόνα 143 (α) (β) Παραμορφώσεις χεριών υπό μορφή δαγκάνας- Claw hand deformities



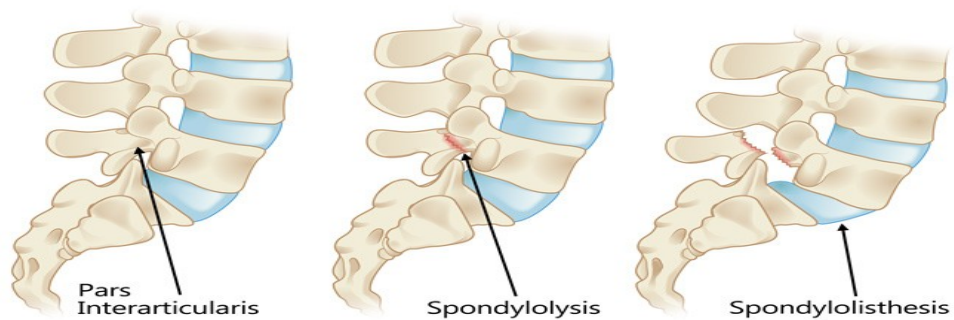
Εικόνα 144 (α) (β) Hammer toes- Σφυροδακτυλία



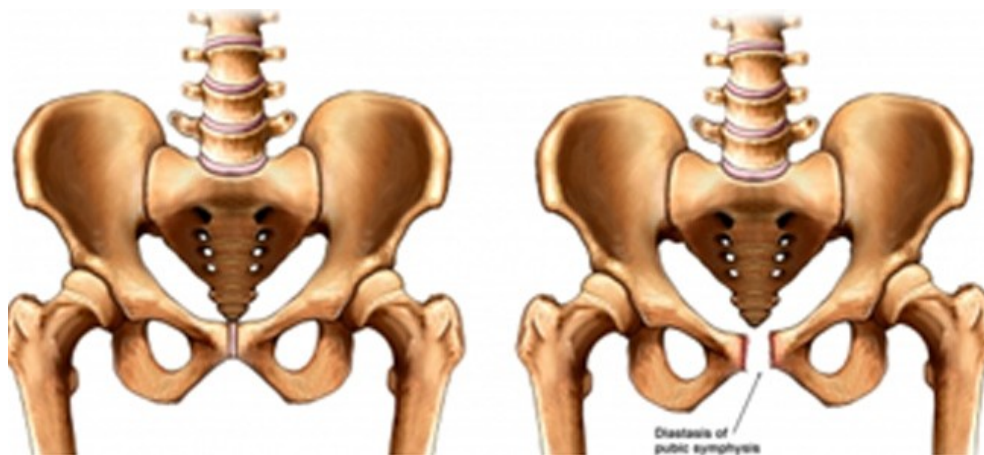
Εικόνα 145 Achilles tendon contractures = Αχίλλεια σύσπαση τενόντων



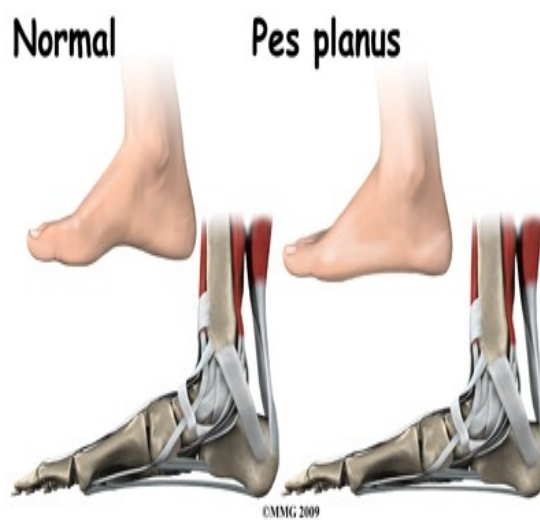
Εικόνα 146 Osteosclerosis= Οστεοσκλήρυνση



Εικόνα 147 Σπονδυλόλυση- Σπονδυλολίσηση



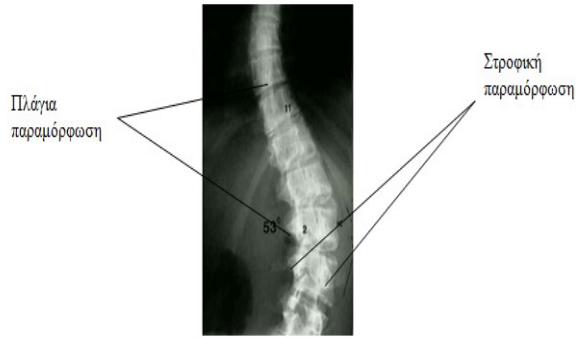
Εικόνα 148 Διαχωρισμός της ηβικής σύμφυσης



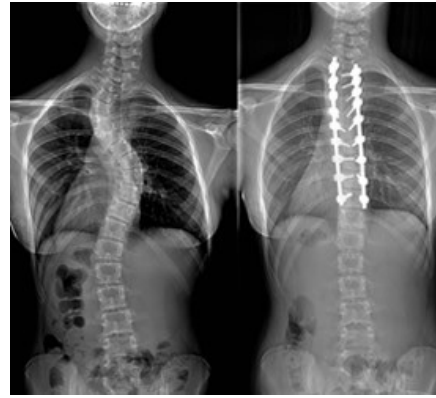
Εικόνα 149(α) (β) Pes Planus = επίπεδο πόδι



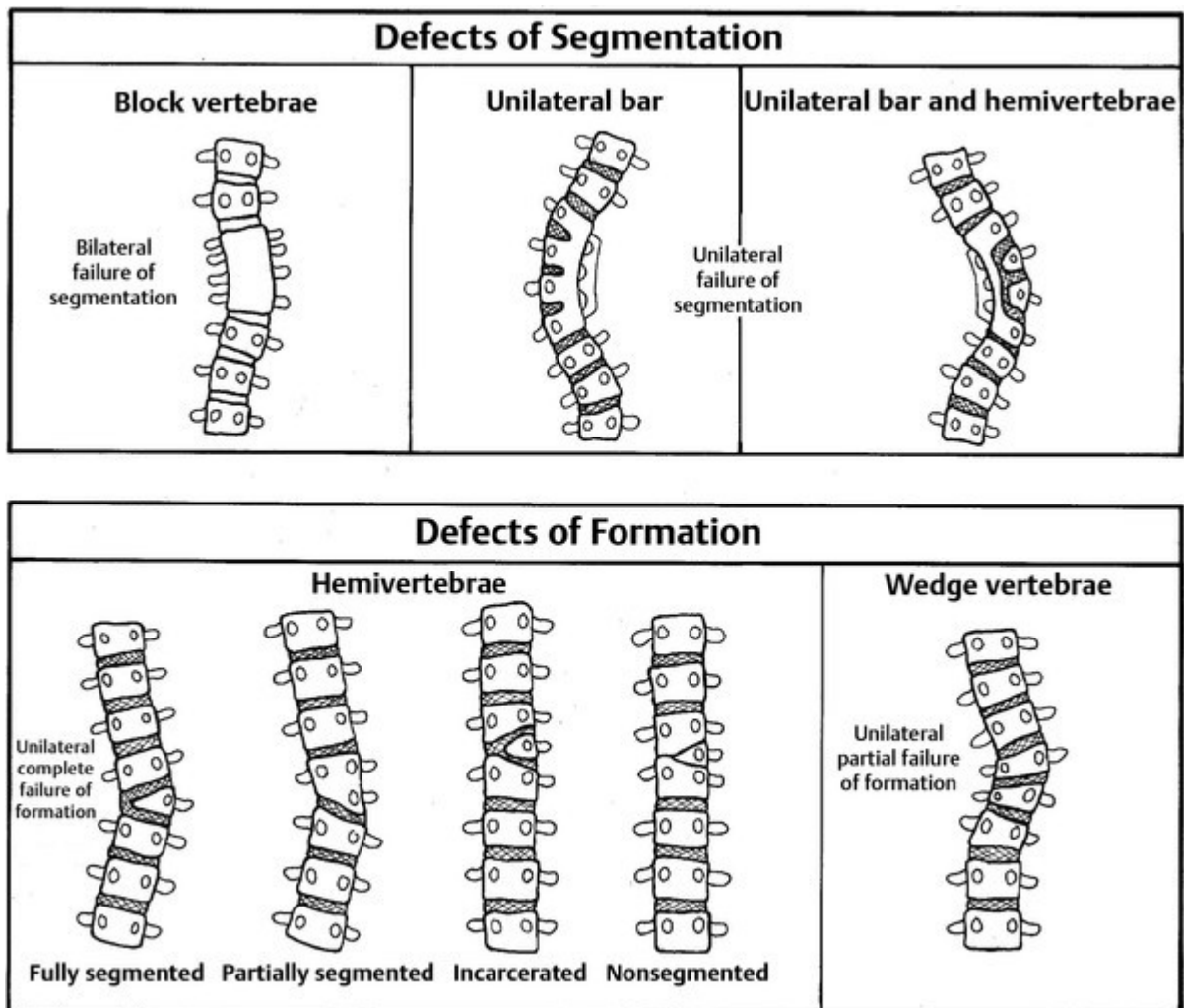
Εικόνα 150(α) (β) Ραιβοιποποδία



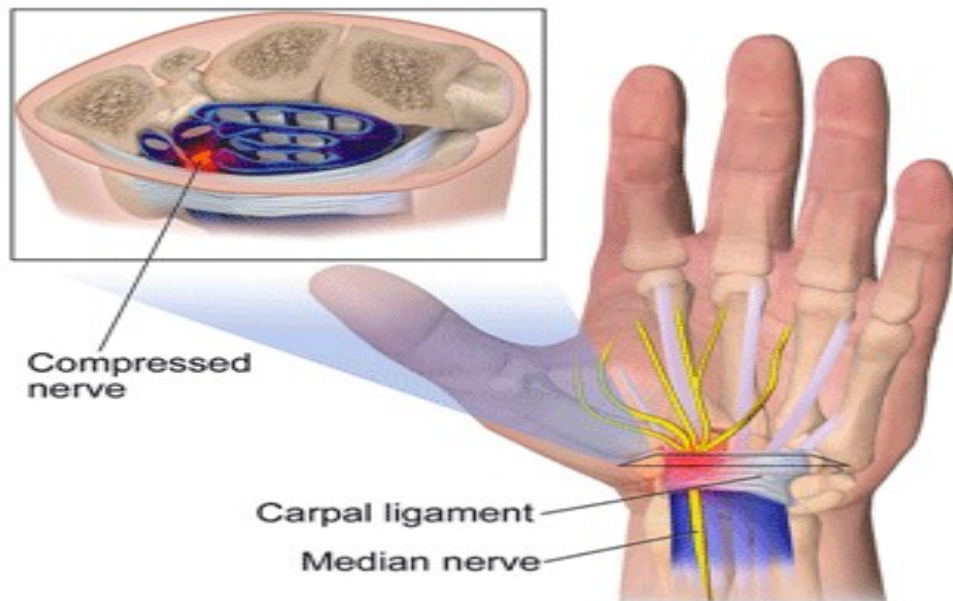
Εικόνα 151 Σκολίωση σπονδ.στήλης



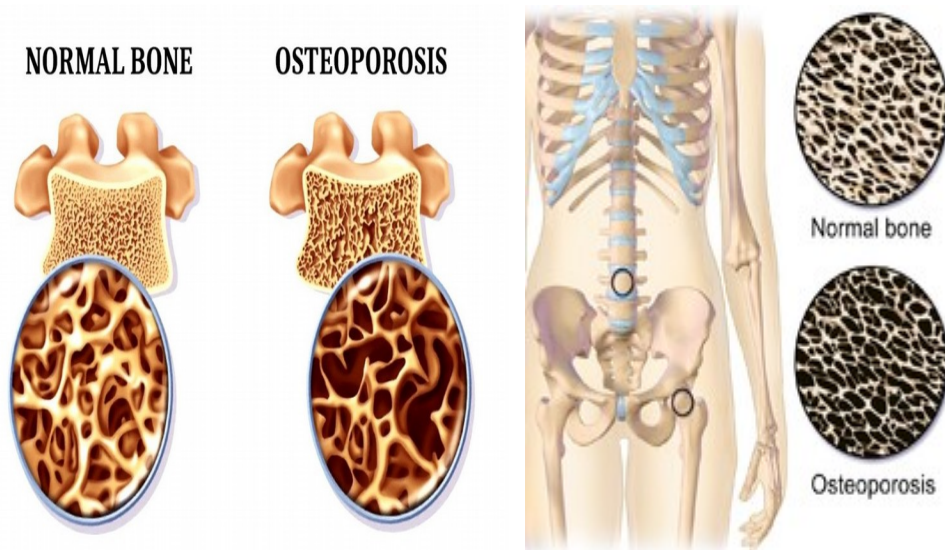
Εικ 152 Thoracic scoliosis = Θωρακική σκολίωση



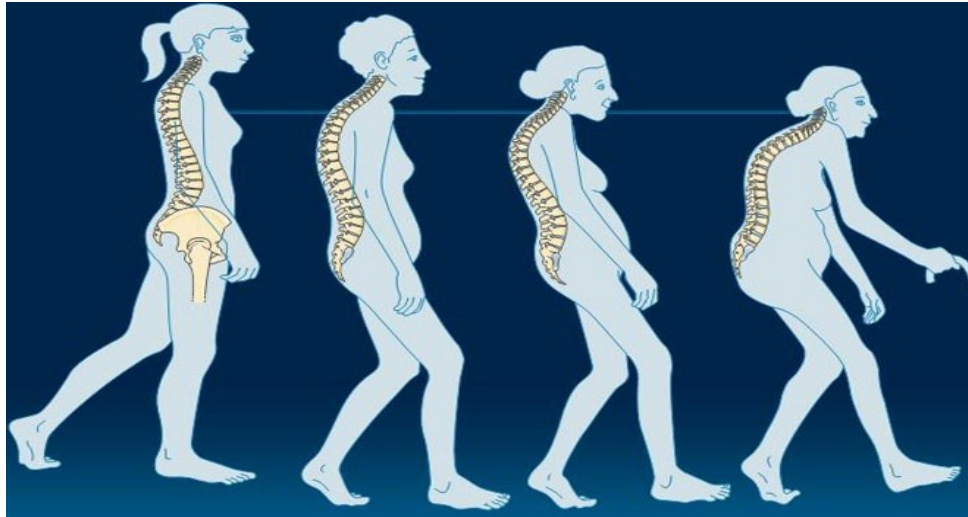
Εικόνα 153 Congenital vertebral anomalies = εκ γενετής σκελετικές ανωμαλίες



Εικόνα 154 Συγγενείς Διαμαρτίες του χεριού: Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα



Εικόνα 155 (α) (β) Οστεοπόρωση = Osteoporosis



Εικόνα 156 Osteopenia = Οστεοπενία

Types of spina bifida



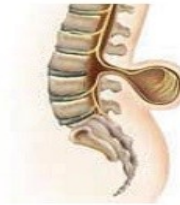
Occulta

Spina bifida occulta is the least serious and most common type. It is usually discovered only on x-rays or scans. Most people never become aware of their condition.



Meningocele

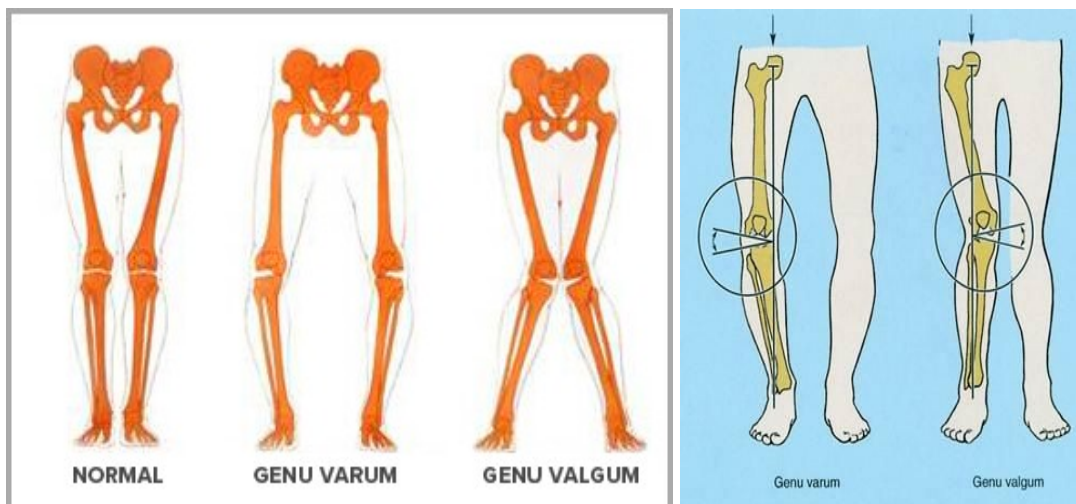
In the next most serious type, meningocele the coverings of the spinal cord (meninges) pass back through the opening in the spine to form a cyst-like swelling.



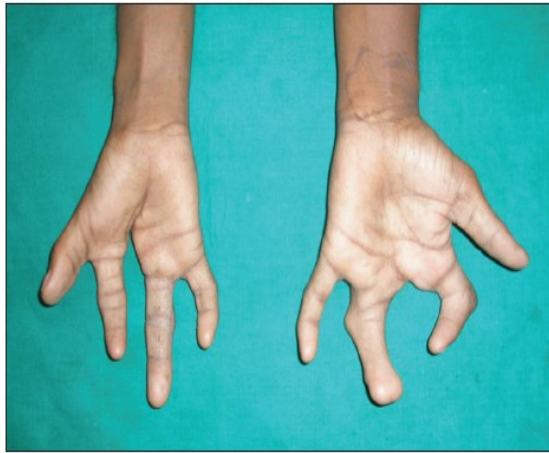
Myelomeningocele

If the spinal cord is enclosed in the cyst the condition is called myelomeningocele. This is the most serious type of spina bifida.

Εικόνα 157 Spina bifida = Τύποι Δισχιδούς Ράχης.



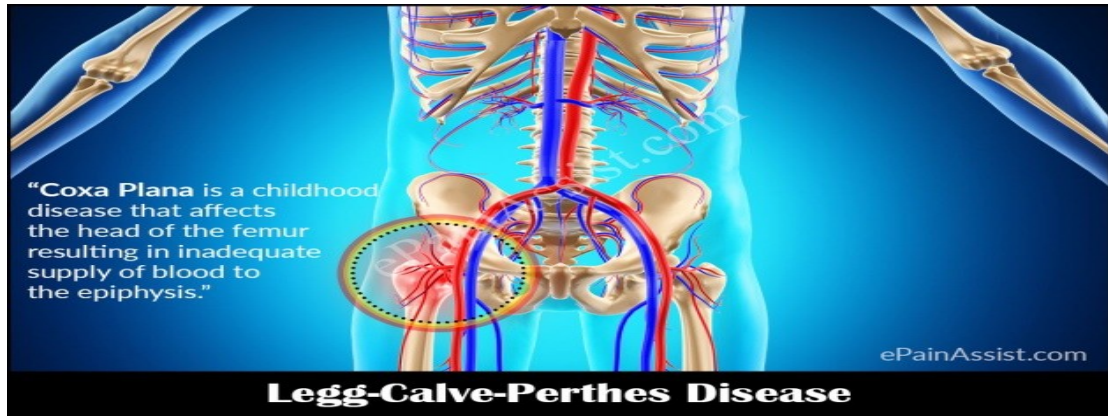
Εικόνα 158 (α) (β) Genu valgum = Συνένωση γονάτων



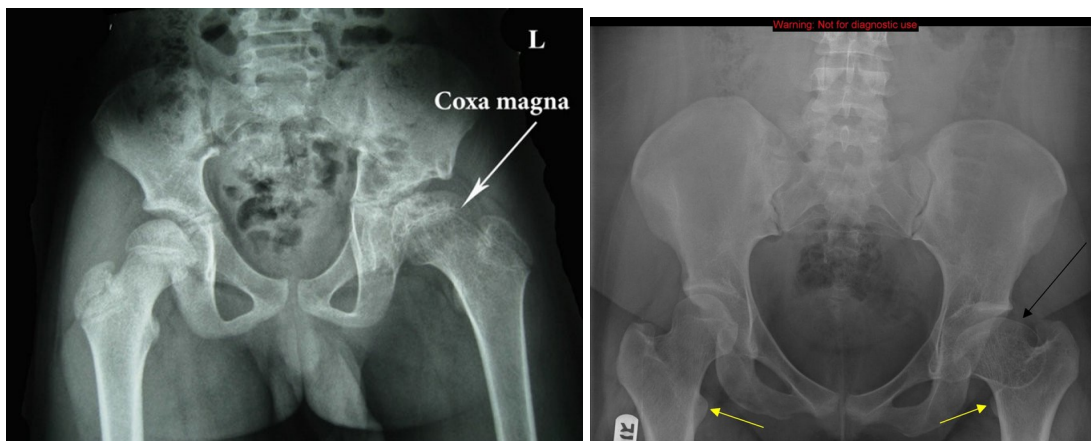
Εικόνα 159 (α) (β) Εκτροδακτυλία = Ectrodactyly



Εικόνα 160 (α) (β) short-large metatarsals = κοντοί- μακρείς μετατάρσιοι



Εικόνα 161 (α) (β) Coxa plana disease



Εικόνα 162 (α) (β) Coxa magna deformity = Coxa magna παραμόρφωση



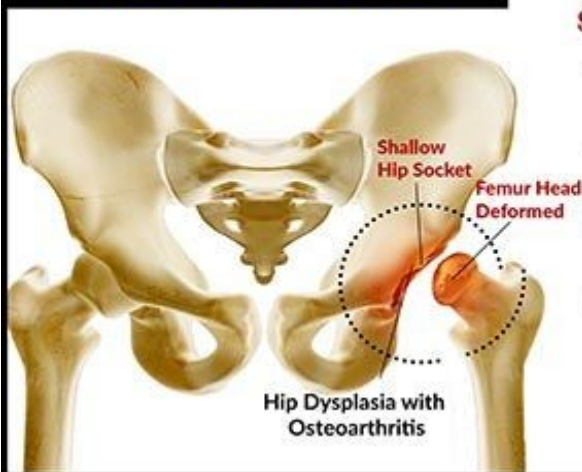
Εικόνα 163 Talipes equinovarus = Συγγενής Ραιβοιμποδία

DYSPLASIA

- A shallow or underdeveloped acetabulum
- It can either be stable or unstable



Hip Dysplasia



Symptoms

- Turning or positioning of legs abnormally
- Immobility in the fully dislocated or partially (subluxed) hip.
- In fully dislocated hip, the leg will look shorter on that side.
- Osteoarthritis can occur if hip dysplasia is not diagnosed.

For More Information,
Visit: www.epainassist.com

Εικόνα 164 (α) (β) Shallow acetabulum = Ρηχή κοτύλη= Δυσπλασία ισχίου

Hip dysplasia - too shallow



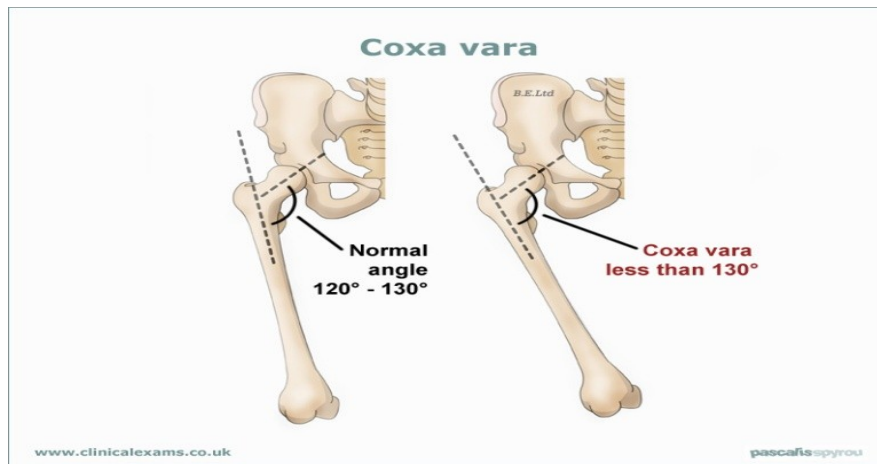
Mild

Moderate

Severe

Acetabulum should cover ~ 80% of the femoral head

Εικόνα 165 Shallow acetabulum= Δυσπλασία ισχίου



Εικόνα 166 Coxa Vara

Κεφάλαιο 7

Η Ηθική της Επιστήμης – Βιοηθική.

Επιστήμη- Θρησκεία- Φιλοσοφία &

Βιοηθικοί προβληματισμοί ως προς την Άμβλωση.

Μία Πολυδιάστατη πρακτικά Ηθικοπνευματική Θεώρηση- Προσέγγιση.

7.1 Η Ηθική της Επιστήμης.



Εικόνα 167 Βιοηθική

Είναι ανθρωπίνως αυτονόητο και εμπράγματα αποδεδειγμένο ότι οι επιστήμονες δεν συνιστούν αυτοματοποιημένα ρομπότ, που εκτελούν μοριακά και κλινικά πειράματα, και όχι μόνον, ή καταγράφουν, εξηγούν και διελευκάνουν ευρείας φύσεως φυσικά ή βιολογικά φαινόμενα. Αντιθέτως, οι επιστήμονες είναι και άνθρωποι, και αποτελούν και αυτοί ενεργά μέλη της κοινωνίας, με αποτέλεσμα να υπόκεινται στους ίδιους παγκόσμιους κοινωνικούς και ηθικούς πειρασμούς όσο και περιορισμούς, όπως και κάθε άλλος καθημερινός άνθρωπος τόσο συνειδητά όσο και ασυνειδητά. Το ακριβώς ίδιο ισχύει και για την επιστημονική έρευνα, η οποία και αυτή εκλαμβάνεται ως μία ξεκάθαρα διαυγή «κοινωνική» δραστηριότητα, εφόσον τα αποτελέσματα και οι επιρροές της καθορίζουν και αυτοορίζουν ολότελα και αυτοτελώς τόσο την ποιότητα όσο και τον τρόπο της καθημερινότητας μας, οδηγώντας έμμεσα στο συμπέρασμα ότι και η διαδικασία της έρευνας υπόκειται σε ηθικούς περιορισμούς. Συνεπώς, ηθικοί περιορισμοί και μίας μορφή ενός ευρύτερου κοινωνικού προβληματισμού πρέπει να ενυπάρχουν στην πραγματοποίηση της έρευνας, στην απελευθέρωση των αποτελεσμάτων όσο και στην καθημερινή, εμπράγματαη χρησιμοποίηση και εφαρμογή των επιστημονικών ευρημάτων.

Ο ορισμός των ηθικών κανόνων και μίας κατάλληλα πλαισιωμένης δεοντολογίας συνιστούν τα τελευταία χρόνια αντικείμενο πολλών συζητήσεων και ενός ευρύτερου προβληματισμού, έχοντας ως απόρροια το σχηματισμό

μίας εξισορροπητικής σχέσης μεταξύ της διαμόρφωσης και θέσπισης κυβερνητικών κανόνων στα πλαίσια συμφωνίας με την επιστημονική κοινότητα, μία θέσπιση κανόνων που είναι τόσο ηθικά αποδεκτοί όσο και μη ανασταλτικοί ως προς την ερευνητική ανάπτυξη. Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι η κοινωνία μπορεί όσο και οφείλει να φέρει δραστικό ρόλο και σημαίνοντα λόγο επί των κατευθύνσεων της επιστημονικής έρευνας, μία μορφή κοινωνικοηθικής παρέμβασης, η οποία επιτυγχάνεται τόσο με τον καθορισμό των κανόνων δεοντολογίας και ασφαλείας, προερχόμενοι από την πολιτεία, όσο και με τη χρηματοδότηση ή μη εν τέλει των ερευνητικών προγραμμάτων. [92]

7.2 Προγεννητική διάγνωση & Ηθικά διλήμματα.

Αποδιδόμενες στην αλματώδη πρόοδο της γενετικής, από τα πρώιμα στάδια της εμβρυικής ανάπτυξης, μπορούμε να διενεργήσουμε διαγνωστικές εξετάσεις με αποτέλεσμα να διαπιστώσουμε γενετικά ή αναπτυξιακά αίτια, υπεύθυνα για την εκδήλωση ποικίλων εμβρυικών παθήσεων τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και πριν από την εμφύτευση.

Συνεπώς, ένα σοβαρότατο, πολύπλοκο και πολυδιάστατο ηθικό δίλημμα αναδύεται από το γεγονός ότι ήμαστε σε θέση να τροποποιούμε γενετικά τη σύσταση ενός νέου οργανισμού, στοχεύοντας στην αποτροπή γενετικών αιτιών μελλοντικών παθήσεων, ένα δίλημμα το οποίο σχετίζεται με το εάν διακινούμε να «προλάβουμε» ή να «προνοήσουμε» για τη γέννηση ενός παθολογικού παιδιού, διακόπτοντας μία εγκυμοσύνη ή ακόμη αποκλείοντας την μεταφορά παθολογικών εμβρυών στη μήτρα στα πλαίσια της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Το πρώτο προς απάντηση αναδυόμενο ζήτημα είναι το εάν πρέπει να προβούμε σε έκουσια άμβλωση ή εάν οφείλουμε να απορρίψουμε έμβρυα *in vitro*, ερώτημα εκλαμβανόμενο ως ένα πολυδιάστατο θέμα, εφόσον η απόφαση καθορίζεται από την συνειδητή- ασυνειδητή υποκειμενική θέση που φέρει ο εκάστοτε γονέας ως προς το σεβασμό, προστασία και αξίες της ανθρώπινης ζωής.

Σε περίπτωση καταφατικής απάντησης ως προς τη διακοπή της κύησης, κοινωνικά και επιστημονικά ωφέλιμο είναι να επαναπροσδιορίσουμε το εάν αυτή η επιλογή είναι πράγματι «ηθικά» τεκμηριωμένη, και να αναθεωρήσουμε εν τέλει τι είναι «σωστό» και τι «λάθος», διότι σε αυτά τα ανακύπτοντα βασικά ζητήματα εμπεριέχεται πάντα και μία σχετική κοινωνικο ηθικο πολιτιστική πολιτική διάσταση ως τρέχουσα κοινωνική συνθήκη, ενώ ταυτοχρόνως ενυπάρχουν ποικίλλες μελέτες απόρροια δουλειάς των κλινικών εργαστηριακών γενετιστών, ειδικών στην ιατρική εμβρύου, κλινικών ψυχολόγων, ψυχιάτρων, κοινωνιολόγων, ειδικών σε θέματα βιοηθικής και νομικών προσώπων, οι οποίοι όλοι αυτοί συνολικά έχουν προσπαθήσει με επιμονή και σχετικά κοινωνική και πνευματική ωριμότητα να δώσουν κάποιες ορθές απαντήσεις και να ορίσουν κάποια σχετικά σημεία αναφοράς.

Τόσο στις ΗΠΑ όσο και σε χώρες της Ε.Ε., η υπέρμετρη πλειοψηφία των γυναικών αποφασίζει να μην προβεί στη γέννηση ενός παιδιού όταν

διαγιγνώσκεται κάποια γενετική ανωμαλία. Σε πρόσφατες μελέτες, έχει παρατηρηθεί ότι στις ΗΠΑ, σε περίπτωση εντοπισμού κάποιας γενετικής χρωμοσωμικής διαταραχής, το 83% συναποφασίζει να διακόψει την κύηση, ενώ στην Ελλάδα το ποσοστό που λαμβάνει αυτή την απόφαση (σε περίπτωση τρισωμίας ή χρωμοσωμικής διαταραχής) ανέρχεται στο 98%, ποσοστό που δραματικά μειώνεται στο 82% σε περίπτωση φυλοσύνδετων νοσημάτων.

Όπως θα αναφερθεί και στη συνέχεια, ως προς τη βιοηθική, μία έννοια πολυσήμαντη και πολυδιάστατη, τα επιχειρήματα που συνηγορούν υπέρ της διακοπής της κύησης ως ηθικά αποδεκτής επιλογής βασίζονται και στηρίζονται κυρίως στις δύο επικρατέστερες αρχές αυτής που είναι η αρχή της αυτονομίας και η αρχή της μη πρόκλησης βλάβης και πόνου, έχοντας ως αποτέλεσμα οι γονείς να μπορούν να αποφασίζουν ελεύθερα ώστε να μη φέρουν στον κόσμο ένα γενετικά άρρωστο παιδάκι, άποψη που ενισχύεται περισσότερο από το γεγονός ότι τα κυριότερα συναισθηματικά ακόμη και οικονομικά βάρη, ως συνέπεια γέννησης ενός ασθενικού παιδιού, τα αναλαμβάνουν και επομίζονται οι ίδιοι οι γονείς, με αποτέλεσμα να είναι σε θέση οι ίδιοι να σταθμίσουν και συναποφασίσουν για το «κόστος» συνολικά μίας τέτοιας σχετικής επιλογής. [93]

7.3 Ζητήματα Βιοηθικής στον προγεννητικό έλεγχο

Με την εκτενή εφαρμογή και τις διευρυμένες δυνατότητες του προγεννητικού ελέγχου σε μία διαρκώς εξελισσόμενη λίστα/ κατηγορία γενετικά καθοριζόμενων νοσημάτων, αναδύεται μία αλληλουχία ερωτημάτων και ζητημάτων Βιοηθικής οδηγώντας στην εδραίωση ενός ανάλογου- αναλογικού νομικού και δεοντολογικού πλαισίου, ενός πλαισίου που θα δρομολογεί, ορίζει και προσδιορίζει τα όρια και τις αρχές παροχής του προγεννητικού ελέγχου. Ένα χαρακτηριστικό και ενδεικτικό ερώτημα προβληματισμού που εντοπίζεται είναι η θέσπιση ορίων του προγεννητικού ελέγχου σε γενετικά καθοριζόμενα νοσήματα, τα σχετικά “late-onset disorders”, με γενετική προδιάθεση όπως η χορεία του Huntington, τα ψυχικά νοσήματα ή οι μεταλλάξεις σχετιζόμενες με κακοήθη νοσήματα.

Τόσο η χαρτογράφηση του DNA, όσο και η σταδιακή αναγνώριση των γενετικών ασθενειών οδήγησαν στη θεμελίωση και αναπροσδιορισμό των αξιών και στην εγκαθίδρυση του γενετικού κώδικα, με αποτέλεσμα ο κώδικας αυτός να συμβάλλει καθοριστικά στην επανάσταση της ιατρικής επιστήμης μέσα από την έμπρακτη εφαρμογή των τεχνικών της μοριακής βιολογίας, μία κατάσταση που αποδεικνύει πως αν και ο 20^{ος} αιώνας θεωρούνταν ο αιώνας της φυσικής και της παρέμβασης του ανθρώπου επί της φύσης, ο 21^{ος} αιώνας ορίζεται ως ο αιώνας της βιολογίας και της παρέμβασης του ανθρώπου επί του ανθρώπου. Με τη ραγδαία πρόοδο της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, επιβάλλονται και καθιερώνονται νέα δεδομένα στην εξέλιξη της ιατρικής ως επιστήμης, όπου κατά την εποχή του Ιπποκράτη, αρχικά εξυπηρετούσε θεραπευτικούς σκοπούς, εν συνεχεία θεωρήθηκε ως προληπτική και πλέον σήμερα τείνει να οριστεί ως μία καθαρά και αυτότελα προγνωστική επιστήμη.



Εικόνα 168 Πολυσύνθετος ο χαρακτήρας της Βιοηθικής.

Η κλωνοποίηση, η εξωσωματική γονιμοποίηση, οι γενετικές εξετάσεις, ο διευρυμένος προγεννητικός έλεγχος, οι γονιδιακές θεραπείες, η παροχή των ιατρογενετικών συμβουλών, οι πατέντες γονιδίων αποδεικνύουν την έμπρακτη επαναστατική διάσταση της ιατρο γενετικής φαρμακευτικής επιστήμης, με μία ταυτόχρονη και σύγχρονη παρουσία όμως πολλών και ποικίλων ηθικών διλημμάτων, διλήμματα τα οποία επιβάλλουν άμεσα και έμμεσα, συνειδητά και πολλά από αυτά ασυνείδητα την εδραίωση ενός ταυτόχρονα ηθικού κώδικα-πλαισίου, ένα πλαίσιο το οποίο προσεγγίζεται και αυτοορίζεται μέσα από τον αναδυόμενο και σχετικά νεοεκολλαπτόμενο επιστημονικό κλάδο, αυτό της Βιοηθικής, κλάδος από τους πιο πολυδιάστατους και πολυσύνθετα ουσιαστικούς της εφαρμοσμένης καθημερινής ηθικής.

Η αναζήτηση της ηθικής λύσης στα προβλήματα υγείας αποτελεί μία διαδικασία πολυσήμαντη, πολυσύνθετη και πολύπλοκη, καθώς πολλές είναι οι παράμετροι και οι προσλαμβάνουσες που πρέπει να αξιολογούνται κάθε φορά, μία κατάσταση όπου ανάμεσα στο ηθικό και στο μη ηθικό ενυπάρχει μία λεπτή ισορροπία, μία άκρως δυσδιάκριτη κλίμακα αντιθέσεων και συγκρούσεων, μία κλίμακα που απορρέει από τις ποικίλλες βιοηθικές απόψεις που γέννησε ο ιδεολογικός πλουραλισμός τόσο του ανατολικού όσο και του δυτικού κόσμου, και η ανάγκη για μία ψυχοσωματική επιβίωση- περαιτέρω στήριξη.

Για πολλούς αιώνες, οι ηθικές αξίες ήταν αλληλένδετες και αλληλοσχετιζόμενες με τη θρησκευτική αυθεντία, με αποτέλεσμα να μην επιδέχονταν καμία απολύτως αμφισβήτηση. Κατά τους νεότερους χρόνους όμως, αμφισβητήθηκε και κλονίστηκε η αποκλειστικότητα της θρησκείας ως η μοναδική και ακλόνητη πηγή αυτών των ηθικών αξιών, έχοντας ως απόρροια το γεγονός οι αξίες να αναζητούνται στα ποικίλλα φιλοσοφικά ηθικοπνευματικά συστήματα, συστήματα τα οποία εν μέρει εμπεριέχουν το στίγμα της θρησκευτικής οντότητας άλλα όχι μόνον. Είναι πολύ απαιτητικό, ακόμη και πνευματικά στριφνό και άκρως απόλυτο, στα πλαίσια του ιδεολογικού πλουραλισμού που βιώνουμε κυρίως στις ημέρες μας, να αποφανθούμε για το τι σημαίνει 'σωστό' ή 'λάθος', ή τι σημαίνει 'ηθικό' ή 'μη

ηθικό', διότι όπως προαναφέρθηκε, η ηθική ως έννοια διαφοροποιείται από άνθρωπο σε άνθρωπο και από κοινωνία σε κοινωνία, και τα ζητήματα αυτά εμπριέχουν πολυδιάστατες εκφάνσεις όπως ιατρικές, ψυχολογικές, νομικές, φιλοσοφικές, θεολογικές, πνευματικές, κοινωνικο επαγγελματικές ακόμη και οικονομικές.

Κυρίως, τα φιλοσοφικά ρεύματα της εμπειριοκρατίας και του φιλελευθερισμού ήτανε αυτά που καθόρισαν και θεμελίωσαν τα βασικά πλαίσια της Βιοηθικής. Η αυτονομία του ατόμου θεωρείται μία από τις βασικές αρχές της Βιοηθικής, μία αρχή που επηρεάστηκε από το ρεύμα του φιλελευθερισμού, ένα ρεύμα που προέβαλε, αποθέωσε και καθιέρωσε τόσο τα ατομικά δικαιώματα όσο και την ατομική ελευθερία. [94, 95]

7.4 Ηθικοπνευματική προσέγγιση της Άμβλωσης/ Έκτρωσης.

Εννοιολογικά, η άμβλωση/έκτρωση συνιστά ένα ηθικό ζήτημα με κάποια σχετική δυναμικότητα, αλλά και με ταυτόχρονα αμφιλεγόμενη ισχύ, και ως θέμα-προσέγγιση εμπριέχει πολλές διαστάσεις και επιδέχεται πολλές ερμηνείες. Αποτελεί ένα ζήτημα το οποίο έχει απασχολήσει βαθύτατα αλλά και διχάσει ταυτοχρόνως τόσο τους επιστήμονες όσο και στοχαστές, δεδομένου ότι η προστασία της ανθρώπινης ζωής συνιστά ένα αυθύπαρκτα και αναμφισβήτητα αυτονόητο θέμα, η παραβίαση της οποίας επισείει πολύ αυστηρή τιμωρία τόσο ως προς τη νομική της διάσταση όσο και ως προς την ηθική της πλευρά, ενώ εξαιρέσεις αυτής της αρχής αφορούν καταστάσεις πολέμου, αυτοάμυνας ακόμη και ενός σχετικά έγκυρου προγεννητικού ελέγχου.

Ως ένα άκρως αθώο ον εκλαμβάνεται το έμβρυο, το οποίο θεωρείται ότι ανήκει στο είδος του Homo Sapiens, άρα θεωρείται ως 'άνθρωπος', μία έννοια όμως πολύ διαφορετική από αυτή του 'προσώπου', όπως θα εξηγήσουμε στη συνέχεια και με άξονα πολλές επιστημονικές μελέτες/ προσεγγίσεις. Πιο αναλυτικά, η έννοια του 'ανθρώπου' ως όντος ανήκει βιολογικά στο είδος του Homo Sapiens, αλλά θεωρείται ως μία πρωταρχική, και σχετικά ακατέργαστη, βασική αυθύπαρκτη έννοια, διαφορετική και όχι τόσο πολυσήμαντα ώριμη όσο του όντος-προσώπου, ένα «πρόσωπο» το οποίο ορίζεται και αυτοορίζεται από την ικανότητα του να σκέπτεται, να έχει αυτογνωσία, αισθήσεις και άλλες παρόμοιες πνευματικές λειτουργίες, λειτουργίες οι οποίες του εξασφαλίζουν κάποια δικαιώματα, και πρωτίστως αυτό τη ζωής. Αναλυτικότερα, κάποια από τα χαρακτηριστικά γνώρισμα του «προσώπου» είναι η λογική, η συνείδηση, η αυτοσυνείδηση, η ανεξάρτητη δραστηριότητα, η ικανότητα επικοινωνίας, η αυτογνωσία, η αισθητικότητα συμπεριλαμβανομένης και της αίσθησης του πόνου, οι προτιμήσεις, η μνήμη, η ευθύνη, η περιέργεια, η χρήση μίας εξελιγμένης γλώσσας και άλλες παράμετροι, με αποτέλεσμα η προσέγγιση της έννοιας της άμβλωσης/έκτρωσης να χρήζει ιδιαίτερης προσοχής με άξονα το στοιχείο της βιοηθικής που είναι εάν το έμβρυο είναι απλά ανθρώπινο ον ή ανθρώπινο πρόσωπο, με αναγνωρισμένα δικαιώματα, τα οποία αν όχι όλα, τα περισσότερα προστατεύονται από την πολιτεία. Παρόλα αυτά, ως προς την αισθητικότητα, αξίζει να αναφέρουμε ότι το έμβρυο αισθάνεται από πολύ νωρίς τον πόνο και την αίσθηση της απειλής όταν πρόκειται να λάβει χώρα η

άμβλωση/ έκτρωση, συνεπώς η διάκριση μεταξύ του ανθρώπου- προσώπου συνιστά μία αμφίροπη και δυσδιάκριτη εννοιολογικά και εμπράγματα προσέγγιση.

Η άμβλωση/ έκτρωση οφείλει να αντιμετωπίζεται και θεωρείται ως η τελευταία αλλά αναγκαία λύση σε ποικίλλες περιπτώσεις και κυρίως όταν όλα δείχνουν ότι η ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη και η δημιουργία ενός παιδιού θα επιφέρουν συνολικά αρνητικές συνέπειες για όλη την οικογένεια αλλά κυρίως για το ίδιο το έμβρυο-νεογνό- μελλοντικό παιδί.[96]

7.5 Διαδικασία της Άμβλωσης/ Έκτρωσης.

Ακόμη και στον όρκο του Ιπποκράτη γίνεται νύξη και αναφορά περί της απαγόρευσης χρήσης «εκτρωτικών μέσων», ως μέσο ελέγχου του πληθυσμού, μία προσέγγιση η οποία συναντάται από την αρχαιότητα όπου χρησιμοποιούνταν ποικίλα είδη βοτάνων, υπεύθυνα για τη διακοπή της κύησης, αλλά και ευρύτερα στα κείμενα του Πλάτωνα και του Αριστοτέλη, όπου και οι δύο φιλόσοφοι συνηγορούν υπέρ των εκτρώσεων, όπως ήδη έχουμε αναφέρει στο 1^ο κεφάλαιο. Παρομοίως, το φαινόμενο της άμβλωσης/έκτρωσης συνιστά ένα διαχρονικό γεγονός, το οποίο έχει απασχολήσει ευρέως τόσο τους σύγχρονους επιστήμονες-ιατρούς, αλλά και άλλες ποικίλλες ειδικότητες επιστημόνων, και το οποίο γεγονός αυτής (άμβλωσης/ έκτρωσης) ενισχύεται και επιτείνεται στις ημέρες μας λόγω των δύσκολων και δυσχερών οικονομικών συνθηκών.

Από τη Ρωμαϊκή εποχή και δει την εποχή του Κικέρωνα, η άμβλωση/ έκτρωση εκλαμβάνονταν ως μία μορφή εγκλήματος, μία μορφή η οποία επέφερε περαιτέρω τη δημόσια τιμωρία, ενώ αργότερα τα κείμενα της Εκκλησίας, υπό το πνεύμα των Γραφών αφομοίωσαν επακριβώς και παρομοίως αυτή τη στάση ως προς την άμβλωση/ έκτρωση, διότι θεωρούσαν ότι η σύλληψη της ζωής συνιστά και ταυτοχρόνως απαρχή της ζωής του εμβρύου και οποιαδήποτε ενέργεια εναντίον αυτού εθεωρείτο από την Εκκλησία ως φόνος.

Ενταγμένο ως θεματολογία στα πλαίσια μίας πιο διευρυμένης κοινωνικοπολιτισμικής θεώρησης/προσέγγισης, η άμβλωση/ έκτρωση ως ζήτημα απασχόλησε και απασχολεί όχι μόνον τη Φιλοσοφία και την Ιατρική ως επιστήμη, αλλά και τη Θρησκεία και τη Νομική, μέσω του τομέα της Βιοηθικής, όπου ως κοινός παρανομαστής όλων των πεδίων δράσης, ανεξάρτητα από τις όποιες διαφωνίες και διαφορές, είναι ότι σε κρίσιμες και επιστημονικά επώδυνες ιατρικές περιπτώσεις, οφείλει να λαμβάνει χώρα η άμβλωση/ έκτρωση με στόχο την αποφυγή οποιασδήποτε μορφής κινδύνου, ένας κίνδυνος που σχετίζεται και αφορά πρωτίστως τη ζωή της εγκύου αλλά και τη μελλοντική του εμβρύου. Συνεπώς, η τοποθέτηση της μητέρας και οι ληφθείσες αποφάσεις της λαμβάνονται υπόψη κατά κύριο λόγο, ενώ σε δεύτερη θέση ανέρχονται τα ζητήματα που αφορούν το έμβρυο αυτό καθαυτό.

Αξίζει να αναφέρουμε όμως και την άμεση αλλά και πολλές φορές ασυνείδητη-υποσυνείδητη επίδραση που ασκεί και το οικογενειακό περιβάλλον στη λήψη της απόφασης περί άμβλωσης/ έκτρωσης. Πιο συγκεκριμένα, μία γυναίκα η

οποία έχει ανατραφεί σε ένα αυστηρά θρησκευτικό ή πιο συντηρητικό περιβάλλον θα «αντιδράσει» - συμπεριφερθεί με πολύ διαφορετικό τρόπο από μία γυναίκα η οποία είναι σχετικά «απελευθερωμένη» και έχει μία πλούσια ερωτική ζωή. Επιπρόσθετα, παράγοντες όπως η ηλικία αυτής, η δυνητική υποστήριξη ή μη του συντρόφου της, η υποστήριξη που απορρέει από την οικογένεια και το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον, επηρεάζουν και καθορίζουν καταλυτικά την όποια απόφαση αυτής. Συγκεφαλαιωτικά όμως, η τελική απόφαση φαίνεται να ανήκει αποκλειστικά και μόνον στη γυναίκα, ενώ ο ρόλος- υποστηρικτική συμβολή του συζύγου-συντρόφου οφείλει να είναι ενισχυτική, και σαφώς ευδιάκριτη, όπως θα αναφέρουμε και στη συνέχεια.

Η έννοια της άμβλωσης λοιπόν, χρησιμοποιείται για να ορίσει τη διαδικασία της διακοπής της κύησης. Συνιστά την τεχνητή διακοπή της κύησης κατόπιν συναιδέσεως και αιτήσεως της εγκύου ενώ σε περίπτωση που η εγκυμονούσα είναι ανήλικη, απαιτείται συναίνεση και μία σχετική συγκατάθεση τουλάχιστον του ενός γονέα ή του προσώπου που φέρει την επιμέλεια της εν λόγω ανηλίκου.

Έκτρωση ή άμβλωση; Αν και χρησιμοποιούμε τους όρους αυτούς ως συνώνυμους, ενυπάρχει κάποια εσωτερική διαφορά μεταξύ τους. Με τον όρο έκτρωση περιγράφουμε την αυτόματη ή τεχνητή διακοπή της κύησης, πριν καταστεί το έμβρυο βιώσιμο, δηλαδή πριν την 24^η εβδομάδα (6^{ος} μήνας) και η συνολική κατάσταση ορίζεται ως μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη. Ας ορισθεί συντόμως και μόνον αναφορικά ότι στην ιατρική ορολογία, η λέξη έκτρωση υποδηλώνει είτε την αυτόματη εκβολή του εμβρύου δηλαδή την αποβολή ή την αυτόματη έκτρωση, είτε την ιατρικά προκαλούμενη διακοπή της κύησης οριζόμενη ως εκλεκτική έκτρωση. Αντιθέτως, με τον όρο άμβλωση εννοούμε την εκούσια ή τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης, η οποία λαμβάνει χώρα με τη συμμετοχή μαιευτήρα- γυναικολόγου, κατόπιν συναιδέσεως της ασθενούς, πριν καταστεί το έμβρυο βιώσιμο.



Εικόνα 169 (α) Διαδικασία Άμβλωσης/ Έκτρωσης & (β) Έμβρυα.

Η άμβλωση οφείλει να αποτελεί μία άκρως εμπιστευτική διαδικασία, γεγονός που διασφαλίζεται από την τήρηση του ιατρικού απόρρητου από μέρους των ιατρών. Ο ιατρός οφείλει να ενημερώνει την εγκυμονούσα για όλες τις πιθανές παρενέργειες- επιπτώσεις, και για ό,τι άλλο είναι χρήσιμο να γνωρίζει αυτή ως προς τη συνολική διαδικασία.

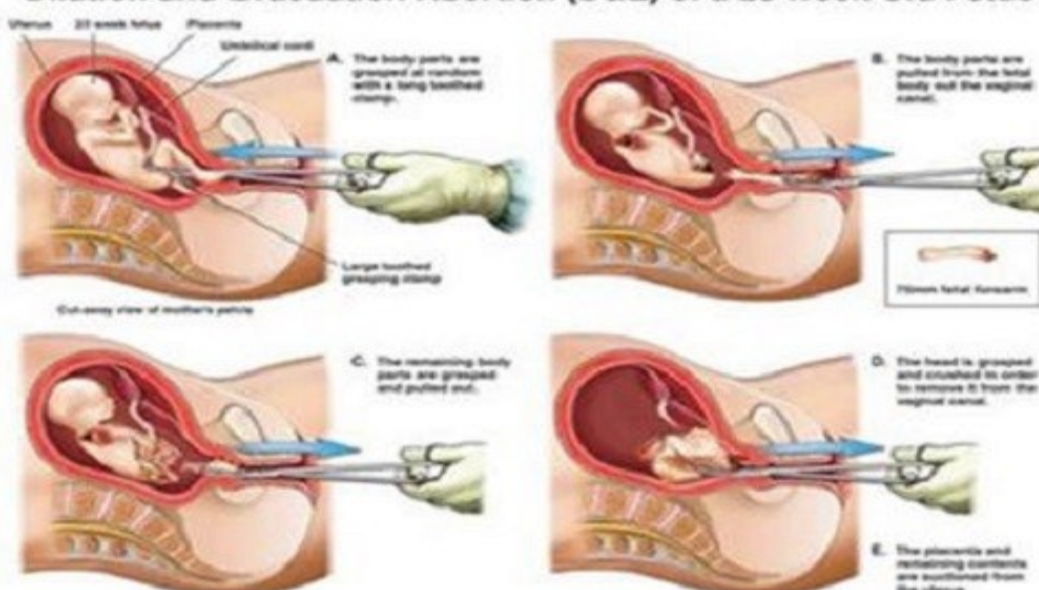
Αξίζει να αναφέρουμε για μία ακόμη φορά, ότι στο επίκεντρο της άμβλωσης εντοπίζεται η προσωπική-υποκειμενική τοποθέτηση της κάθε γυναίκας και ο ρόλος-συμβολή τόσο του συζύγου/συντρόφου όσο και της οικογένειας ευρύτερα τείνει να είναι συμβουλευτική/ υποστηρικτική. Όπως αναφέρθηκε και στο 5^ο κεφάλαιο, αξιοσημείωτη είναι και η συνεισφορά εξειδικευμένων συμβουλευτικών κέντρων άμβλωσης, κέντρων οικογενειακού προγραμματισμού, ιατρικών και κλινικών στοχεύοντας στην ολότατη και πολύπλευρη στήριξη του ζευγαριού σταδιακά και βηματικά.

Η παροχή κατάλληλης σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης στους νέους, με προεκτάσεις και ενδεδειγμένες προσεγγίσεις τόσο επιστημονικές όσο και κοινωνικό πολιτιστικές, απαιτείται προς αποφυγή και καθιέρωση της άμβλωσης ως μεθόδου αντισύλληψης και για να μην καθιερωθεί αυτή ως μία συστηματική μέθοδος αντιμετώπισης ανώριμων καταστάσεων, οι οποίες εν τέλει κρίνονται ως ανεπιθύμητες. Στην περίπτωση όμως όπου η άμβλωση συνιστά απόρροια προγεννητικού ελέγχου με στόχο την αποφυγή γέννησης ενός παθολογικού κυήματος και την περαιτέρω προφύλαξη της εγκυμονούσας μητέρας, η προσέγγιση οφείλει να είναι διαφορετική και πλήρως προσωποποιημένη- εξατομικευμένη. Αν και η άμβλωση μπορεί να απομακρύνει πρακτικά τον φόβο των συνεπειών μίας δυσάρεστης μεταγεννητικής κατάστασης, δεν απομακρύνει την ψυχολογική φόρτιση και συναισθηματική, σωματική επιβάρυνση της εγκυμονούσας τόσο πριν όσο και μετά την πραγματοποίησή της- εκτέλεσή της. Συναισθήματα πένθους, θλίψης και ενοχής και άλλες αντίστοιχες επιπρόσθετα ψυχολογικές επιπτώσεις είναι τα συνεπακόλουθα μία τέτοιας ενέργειας, αν και μετά τη διαδικασία ενυπάρχουν και σωματικές επιπτώσεις, οι οποίες είναι επιστημονικά αξιοσημείωτες και σε πολλές περιπτώσεις καθοριστικές για τη ζωή της εγκυμονούσας.

Όταν η άμβλωση δεν συνιστά μέθοδο αντισύλληψης, διακρίνεται από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά στάδια:

- Η άμβλωση κατόπιν συναινέσεως της εγκύου μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσα στις 12 πρώτες εβδομάδες της κύησης και όχι πριν την 5η εβδομάδα προς αποφυγή αποτυχίας της αμβλώσεως.
- Μετά την 24η εβδομάδα η άμβλωση πραγματοποιείται, εάν συντρέχει κάποιος σοβαρός λόγος λόγω προβλημάτων, τα οποία μπορεί να αντιμετωπίζει το έμβρυο ή λόγω διαφόρων επιπλοκών, οι οποίες μπορεί να αφορούν και να σχετίζονται με τη μελλοντική μητέρα. Στην ουσία, βέβαια, δεν υπάρχει κάποιος χρονικός περιορισμός για την έκτρωση σε περίπτωση, που αυτή επιτάσσεται να γίνει λόγω σοβαρών κινδύνων είτε για τη μητέρα είτε για το έμβρυο.
- Η άμβλωση μπορεί να γίνει μέσα στις πρώτες 19 εβδομάδες στην περίπτωση, που η κύηση είναι αποτέλεσμα βιασμού, αιμομιξίας ή επιβολή συνουσίας με γυναίκα ανίκανη να αντισταθεί.

Dilation and Evacuation Abortion (D&E) of a 23 Week Old Fetus



Εικόνα 170 Άμβλωση/ Έκτρωση ως διαδικασία.

Με αποτέλεσμα, το ζευγάρι ή μόνη της η εγκυμονούσα οφείλει να επισκεφτεί πρωταρχικά έναν γυναικολόγο προς επιβεβαίωση τόσο της κύησης όσο και των αποτελεσμάτων του προγεννητικού ελέγχου, ενώ ο ιατρός θα επιβεβαιώσει την κύηση και θα περιγράψει, εάν το επιθυμεί η εγκυμονούσα, όλα τα στάδια που περιλαμβάνει η διαδικασία της άμβλωσης. Ο ιατρός αφήνει και μία χρονική περίοδο-περιθώριο προς περαιτέρω ανάλυση όλων των δυνατών παραμέτρων για τη λήψη της πιο ολοκληρωτικά «ορθής» απόφασης, διότι τόσο ο ιατρός όσο και όλη η ομάδα που συμμετέχει στη διαδικασία του προγεννητικού ελέγχου πρέπει να είναι τόσο σίγουροι όσο και πεπεισμένοι ότι αυτή είναι η πραγματική επιθυμία της εγκύου και του ζευγαριού ειδικότερα. Όπως μόλις προαναφέραμε, οι συνέπειες της άμβλωσης μπορεί να είναι μοιραίες όχι μονάχα για το έμβryo αλλά και για την εγκυμονούσα μητέρα, τόσο σε ψυχολογικό επίπεδο ακόμη και σωματικό. Εκτός από τη θνησιμότητα, η οποία και αυτή συνεκτιμάται ως πιθανό αποτέλεσμα, μπορεί να προκληθεί διάτρηση της μήτρας, ανακοπή, αιμορραγία, διάφορες μορφές λοιμώξεων κ.ά. ενώ η στειρότητα και τα συνεπακόλουθα αυτής είναι, επίσης, μια άλλη κατηγορία συνεπειών της άμβλωσης. Επιπρόσθετα, οι παρενέργειες αφορούν όχι μόνον την εγκυμονούσα και το έμβryo αλλά και τα μελλοντικά της παιδιά, τα οποία μπορούν να γεννηθούν με διάφορα προβλήματα και αναπηρίες στο μέλλον, ενώ τα ψυχολογικά προβλήματα ανήκουν ευρύτερα στο αποκαλούμενο μετεκτρωτικό σύνδρομο (Post-Abortion Syndrome – PAS). Το ίδιο το ζευγάρι, είναι πολύ πιθανό, να έρθει αντιμέτωπο με προστριβές και άλλα αρνητικά χαρακτηριστικά ως προς τη μελλοντική τους σεξουαλική ζωή και σχέση γενικότερα, ενώ στην εγκυμονούσα παρατηρούνται υψηλές τάσεις αυτοκτονίας, αλκοολισμός, τάση για κάπνισμα, χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών, υψηλές τάσεις βουλιμίας, δυνητικοί κίνδυνοι και απειλές, χωρίς όμως απαραίτητα να αποτελούν τον κανόνα.

Έως σήμερα, υπάρχουν δύο μορφές άμβλωσης- η μία, η οποία λαμβάνει χώρα μέσω της φαρμακευτικής αγωγής και η άλλη διαμέσου της χειρουργικής

οδού- επέμβασης, ενώ είθισται να χρησιμοποιείται η δεύτερη ως επικρατέστερη μέθοδος. Στη χειρουργική επέμβαση, αρχικά η εγκυμονούσα εφόσον έχει λάβει τη σχετική ενημέρωση, κλείνει ραντεβού σε κατάλληλο ιατρικό κέντρο για την πραγματοποίηση της περαιτέρω επέμβασης, η οποία λαμβάνει χώρα με ολική ή τοπική αναισθησία. Στα πλαίσια της ολικής αναισθησίας, ο αναισθησιολόγος οφείλει να είναι παρών. Στη χειρουργική μέθοδο, η αφαίρεση του κυήματος πραγματοποιείται με αναρρόφηση ή με ειδικά εργαλεία, μέθοδος που δεν είναι απόλυτα ασφαλής κυρίως όταν εφαρμόζεται πολλές φορές στην ίδια γυναίκα.

Στα χρονικά πλαίσια της άμβλωσης, διπλασιάζονται οι σφυγμοί του εμβρύου, ενώ το ίδιο (έμβρυο) διαφαίνεται να αντιλαμβάνεται την εισερχόμενη ιατρική λαβίδα που σκοπό έχει να το απομακρύνει από το περιβάλλον της μήτρας και συνεπώς το έμβρυο αντιδρά αντανάκλαστικά προσπαθώντας να αντισταθεί και να την αποφύγει (τη λαβίδα) με κάθε τρόπο – μέσο, με αποτέλεσμα να αντανάκλαται το γεγονός ότι το έμβρυο όχι μόνον αισθάνεται το θάνατο του κατά τη διάρκεια της επέμβασης, αλλά οι αντιδράσεις του αναδεικνύουν και πιστοποιούν ότι γνωρίζει ότι πρόκειται να πεθάνει. Αυτή η συμπεριφορά του εμβρύου εκλαμβάνεται από τους μη υποστηρικτές της άμβλωσης ότι το έμβρυο συνιστά ένα αυτόνομο και μερικώς συνειδητοποιημένο οργανισμό που αντιλαμβάνεται στο μέγιστο, την πραγματικότητα του, έχοντας ως αποτέλεσμα να το υπολογίζουν και εκτιμούν ως «άτομο-πρόσωπο» και να θεωρούν εγκληματική ενέργεια την αφαίρεση της διακοπής της ανάπτυξης του αναστέλλοντας την πορεία της κύησης. Αντιθέτως, η φαρμακευτική προσέγγιση είναι οικονομικότερη και λιγότερο επεμβατική. Πιο συγκεκριμένα, χορηγούνται χημικές ουσίες όπως η μιφεπριστόνη, η μισοπροστόλη, και η μεθοτρεξάτη, ενώ υπάρχει μία μερίδα ανθρώπων που θεωρεί ως έκτρωση και τη χρήση του χαπιού της επόμενης ημέρας, παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα.

Όταν η άμβλωση πραγματοποιείται σε προχωρημένη εβδομάδα, χρήζει ιδιαίτερης προσοχής ενώ η παραμονή της εγκυμονούσας στο ιατρικό-νοσηλευτικό κέντρο κρίνεται απαραίτητη με σκοπό την περαιτέρω παρακολούθηση. Μετά το πέρας της αμβλώσεως, σε οποιοδήποτε στάδιο και αν έλαβε χώρα αυτή, η γυναίκα επισκέπτεται ξανά τον ιατρό της προκειμένου αυτός να παρακολουθήσει και επιβεβαιώσει την ομαλή πορεία της συνολικά. Κατά τη φάση αυτή, ο ιατρός με βάση και το ιστορικό του ζευγαριού, δύναται να συμβουλέψει και τον σύζυγο/ σύντροφο ως προς την αντισύλληψη, ενώ σε παντρεμένα ζευγάρια προτείνεται και η στείρωση, η οποία συχνά αποτελεί επιλογή για τα ζευγάρια εκείνα, τα οποία δεν επιθυμούν να αποκτήσουν περισσότερους απογόνους.

7.6 Άμβλωση & η νομική της προσέγγιση

Το ποινικό/νομικό πλαίσιο της κάθε χώρας για την άμβλωση είναι διαφορετικό, ενώ στην Ελλάδα η νομιμοποίηση έλαβε χώρα το 1986. Αναλυτικότερα, στην Ελλάδα, η άμβλωση δεν υπήρξε παράνομη και η διαδικασία της νομιμοποίησης των αμβλώσεων δεν φαίνεται να αποτελεί ηθικό ζήτημα. Σύμφωνα με το νόμο 1609/86 του Ποινικού Κώδικα επισημαίνεται ότι τόσο η μέριμνα για την προστασία της υγείας της γυναίκας

όσο και η εξασφάλιση της περίθαλψης σε οργανωμένες νοσηλευτικές μονάδες κατά την τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης είναι υποχρέωση της Πολιτείας. Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι το θέμα της ποινικοποίησης της άμβλωσης δεν φαίνεται στη βιβλιογραφία να αποτελεί τόσο καίριο και μείζον ζήτημα όσο είναι αυτό της ευθανασίας, ενώ η αποποινικοποίηση των αμβλώσεων προσεγγίζεται στα πλαίσια του διακαιώματος της γυναίκας για αυτοδιάθεση του σώματος της.

7.7 Το Καίριο Ερώτημα: Υπέρ Ή Κατά της Άμβλωσης?

Το ζήτημα της άμβλωσης είναι αρκετά αμφιλεγόμενο, ευαίσθητο και αμφίροπο, εφόσον ο κύριος προβληματισμός εντοπίζεται στο εάν η άμβλωση συνιστά μία απλή, μονοδιάστατη απόφαση ή αποτελεί κάτι πιο υποσυνείδητα πολυσύνθετο και κατακριτέο ως προς την ευρύτερη κοινωνία και αντίληψη για τη ζωή. Όπως έχουμε ήδη εκτενώς αναφέρει, η επιχειρηματολογία ως προς την άμβλωση εστιάζεται κατά κύριο λόγο στην απόφαση της εγκυμονούσας γυναίκας, ενώ η προβληματική επικεντρώνεται επίσης στον ορισμό των ορίων που καθορίζουνε το έμβρυο ως ενεργό ανθρώπινο υποκείμενο- άτομο. Στοχεύοντας λοιπόν στην καλύτερη και πιο ολοκληρωτική κάλυψη αυτού του θέματος, ακολουθεί η νύξη και αναφορά κάποιων διευκρινιστικών-διαφωτιστικών πληροφοριών ως προς την πορεία σχηματισμού του εμβρύου.

Από την 7^η κιόλας ημέρα αρχίζει να προδιαγράφεται και διαγράφεται η πορεία του εμβρύου, το οποίο θα καταλήξει στη μήτρα. Η εμφύτευση στη μήτρα ολοκληρώνεται τη 14^η ημέρα, όπου μέχρι και αυτή τη φάση, το έμβρυο μπορεί να αποβληθεί φυσιολογικά ή να πεθάνει και να απορροφηθεί από τον οργανισμό δίχως να γίνει αντιληπτή η εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα η 14^η ημέρα να θεωρείται ως απαρχή-ορόσημο ηθικής σημασίας και σημαντότητας. Την 22^η ημέρα, σχηματίζεται σε πρώιμο στάδιο και λειτουργεί η καρδιά, γεγονός το οποίο από πολλούς εθεωρείτο ως το όριο απαρχής της ανθρώπινης ζωής, ενώ τοποθετήσεις και απόψεις όπως του Ισλάμ και του Ιουδαισμού κρίνουν και συνηγορούν ότι η 40^η ημέρα μετά τη συνουσία θεωρείται ο χρόνος έναρξης της νέας, καινούριας ζωής, σημείο από το οποίο και μετά υπάρχει ουσιαστικά αξιοπιστία ως προς τη σύλληψη.

Ένα επιπλέον καίριο ζήτημα/ θέμα που υπεισέρχεται στην περίπτωση της άμβλωσης, είναι όταν αυτή λαμβάνει χώρα χωρίς τη συναίνεση της εγκύου, μία κατάσταση κατά την οποία τόσο ο ιατρός όσο και το συμμετέχων τρίτο πρόσωπο, το οποίο έχει επιβάλλει μία τέτοια πράξη, να έχουν μερίδιο υψηλής ευθύνης, διότι το ζητούμενο είναι ότι δεν βάλλεται μονάχα το έμβρυο, το οποίο και θανατώνεται αλλά και η ίδια η εγκυμονούσα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τόσο κορίτσια προερχόμενα από κλειστές-συντηρητικές κοινωνίες όσο και περιπτώσεις όπου οι γονείς μπορεί να είναι χρήστες απαγορευμένων ουσιών ή αφορά άτομα με έντονα ψυχολογικά προβλήματα άκρως ακατάλληλα να αντιμετωπίσουν με ωριμότητα και σοβαρότητα τη γέννηση ενός παιδιού. Συνεπώς, όποια και να είναι η δυναμικά πιθανή αιτία που ώθησαν το άτομο/ άτομα να διακόψουν την κύηση μίας εγκύου, χωρίς τη συγκατάθεση της, το γεγονός αυτό καθευτό επισύρει την κάθειρξη του/τους που κυμαίνεται από 5 έως 20 έτη. Παράνομο με 6 μήνες φυλάκιση θεωρείται και το γεγονός εάν η

εγκυμονούσα λαμβάνει μέσω τρίτων ακατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, ενώ στις περιπτώσεις όπου προκαλείται οποιαδήποτε μορφή προβλήματος στην εγκυμονούσα, ο δρων τιμωρείται με ποινή φυλάκισης που ανέρχεται στα δύο χρόνια. Στα 10 χρόνια ανέρχεται η κάθειρξη, όταν οι ενέργειες του δρώντος προκαλέσουν το θάνατο της εγκυμονούσας, ενώ και η ίδια τιμωρείται με ποινή φυλάκισης όταν προβεί σε επικίνδυνες ενέργειες για την ίδια με στόχο να τερματίσει την εγκυμοσύνη.



Εικόνα 171 (α) (β) Δικαίωμα Επιλογής ???

Στη συνέχεια, θα παρουσιάσουμε αναλυτικά τις τάσεις και τα ενεργά πιστεύω των συντηρητικών, στην ομάδα των οποίων ανήκουν και οι εκπρόσωποι της Εκκλησίας, οι οποίοι εκλαμβάνονται ως σφοδροί πολέμιοι της άμβλωσης και την ομάδα των φιλελεύθερων- φεμινιστών, οι οποίοι επικροτούν και επιχειρηματολογούν υπέρ της άμβλωσης. Οι οπτικές-σκοπιές και προσεγγίσεις αφορούν και περιγράφουν τόσο το ρόλο της εγκυμονούσας-μητέρας όσο και τη σημασία – αυτοορισμό του εμβρύου.

Σύμφωνα με τους συντηρητικούς, η άμβλωση είναι πλήρως ταυτισμένη με την έννοια του φόνου, διότι ισχυρίζονται πως ο άνθρωπος δεν έχει το δικαίωμα να αφαιρεί μία ζωή. Επιπλέον, η όποια εγκυμοσύνη ως απόρροια ευχαρίστησης της εκάστοτε σεξουαλικής επαφής, θα πρέπει να συνοδεύεται και από την ώριμη και συνειδητή επίγνωση της όποιας μορφής ευθύνης. Ας αναφερθούμε πιο λεπτομερειακά στους πιστούς- οι οποίοι ως θρησκόληπτοι άνθρωποι καθοδηγούνται σε κινητοποιήσεις πιο συχνά και συνηγορούν υπέρ της θέσπισης πιο αυστηρών και απαιτητικών νόμων ως προς την άμβλωση/ έκτρωση, διότι όσο πιο έντονη και επιτακτική είναι η παρουσία της θρησκείας σε μία χώρα, τόσο πιο αυστηροί και επιτακτικοί αντίστοιχα είναι και οι νόμοι κατά της άμβλωσης/ έκτρωσης. Σύμφωνα με τη διδασκαλία της Ορθόδοξης Εκκλησίας, το έμβρυο από τη στιγμή της γονιμοποίησης συνιστά μία αδιαίρετη ψυχοσωματική οντότητα, αποκτά ηθικό υπόβαθρο και ορίζεται ως πρόσωπο με δικαιώματα και σημεία αναφοράς. Η υπέρμετρη πλειοψηφία των μονοθειστικών θρησκειών ισχυρίζεται ότι η ζωή εκκινά «εξ άκρας συλλήψεως», μία στάση όμως η οποία μπορεί να χαρακτηριστεί ως άκρως συντηρητική και δογματική ιδίως όταν τα αποτελέσματα του προγεννητικού ελέγχου δεν είναι τα επιθυμητά.

Αντιθέτως, οι υπέρμαχοι των αμβλώσεων, και κυρίως η πλειονότητα των φεμινιστικών οργανώσεων διατείνεται ότι το έμβρυο καθιστάται αυθύπαρκτο μόλις βρεθεί έξω από το σώμα της μέλλουσας μητέρας. Το έμβρυο αυτό καθεαυτό στερείται ηθικών και νομικών δικαιωμάτων, όπως απολαμβάνουν όλοι οι υπόλοιποι άνθρωποι. Το έμβρυο εκλαμβάνεται ως πρόσωπο από τη στιγμή της γέννησης του και ύστερα, και όχι από τη στιγμή της σύλληψης του. Το έμβρυο φιλοξενείται από την εγκυμονούσα μητέρα, και ενυπάρχει μία αμφίδρομη σχέση αλληλοεξάρτησης, για την οποία μπορεί μόνον να αποφασίσει η εγκυμονούσα σε συγκερασμό με τη στάση του συντρόφου/συζύγου.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τα φεμινιστικά κινήματα, η γυναίκα διαθέτει την αυτονομία της να αποφασίσει τι επιθυμεί εν τέλει να πράξει, διότι ενυπάρχει/συνυπάρχει και ο ισχυρισμός ότι ο τερματισμός μίας εγκυμοσύνης σχετίζεται περισσότερο με τον τερματισμό της προσφοράς ως εννοιολογική έννοια προς το έμβρυο-μελλοντικό παιδί. Ταυτόχρονα όμως αναδύεται και το ερώτημα κατά πόσο αποταυτισμένες είναι οι γυναίκες από τους κοινωνικούς κανόνες- κοινωνική πραγματικότητα ώστε να λάβουν μία απόφαση ως προς την άμβλωση/ έκτρωση με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε μία απόφαση που να βασίζεται και στηρίζεται στο δικαίωμα για προσωπική ευτυχία και αυτοδιάθεση του σώματος τους.

Επιπρόσθετα, στην κατηγορία των φιλελεύθερων, υπέρ της άμβλωσης/ έκτρωσης ανήκουν και αυτοί, οι οποίοι αν και είναι υπέρμαχοι μία τέτοιας ιδεολογίας, θεωρούν συγχρόνως ότι πρέπει να λαμβάνει χώρα αυτή σε αρκετά πρώιμο στάδιο της κύησης και αυτό διότι το έμβρυο ακόμη στερείται ηθικού status. Ταυτόχρονα, ισχυρίζονται επιπλέον ότι δεν πρέπει κάποιος να σκέφτεται και συνυπολογίζει μόνον την ψυχοσωματική κατάσταση της εγκυμονούσας, κυρίως όταν αυτή είναι ανήλικη και κρίνεται ως ανώριμη, αλλά και την προφύλαξη-προστασία του ίδιου του μελλοντικού παιδιού, σε περίπτωση που του προσφερθεί μία κακής ποιότητας ζωή και διαπαιδαγώγηση-ανατροφή, με αποτέλεσμα η διακοπή της κύησης να λαμβάνει χώρα στοχευμένα (για την αυτοπροστασία του ίδιου του παιδιού).

Τέλος, στους υπέρμαχους της άμβλωσης/ έκτρωσης ανήκουν και αυτοί που διατείνονται ότι η διακοπή μία κύησης συνιστά μία μορφή ελέγχου του πληθυσμού, δηλαδή αφορά μία πολιτική ελέγχου των γεννήσεων για καθαρά πρακτικούς δημογραφικούς λόγους, θεματολογία και έκφανση ενταγμένη σε μία πιο σύγχρονη κοινωνικοπολιτική και πολιτισμική θεώρηση.

7.8 Ρόλος & Επίδραση του Συντρόφου- Πατέρα στην Άμβλωση.

Δευτερεύον έως αμελητέος διαφαίνεται ο ρόλος του συντρόφου-πατέρα επί του ζητήματος της άμβλωσης/ έκτρωσης, τόσο στην εμπράγματα καθημερινότητα όσο και βιβλιογραφικά, με αποτέλεσμα η γυναίκα να έρχεται αντιμέτωπη με όλες τις σχετικές επιλογές/ προκλήσεις ως προς το ζήτημα. Υπάρχουν και περιπτώσεις όπου τόσο ο σύντροφος όσο και ο πατέρας της εγκύου στερούνται γνώσης επί του σοβαρού αυτού θέματος. Ποιός όμως οφείλει να είναι ο ρόλος του συντρόφου? Δεν οφείλει και αυτός να θεωρείται

συνυπεύθυνος στην όποια απόφαση και αν ληφθεί? Διότι το γεγονός ότι γίνονται γονείς αφορά και τα δύο μέλη της σχέσης, δύο μέλη που εμφορούνται από ίσα δικαιώματα και υποχρεώσεις. Γι'αυτό λοιπόν οφείλει να προηγηθεί μία εκτενής συζήτηση μεταξύ του κλινικού γενετιστή και του ψυχολόγου κατάλληλης ειδικότητας με το ζευγάρι αναδεικνύοντας μία μορφή τόσο κοινωνικής όσο και υπαρξιακής ωριμότητας από μέρους τόσο του ζευγαριού όσο και του συντρόφου προς τη μελλοντική μητέρα, διότι ο πατέρας-σύντροφος νομοτελειακά οφείλει να εκφέρει την άποψη του και να υποστηρίξει την εγκυμονούσα-μητέρα σε όποια απόφαση και αν αυτή λάβει.

Σύμφωνα με την ψυχαναλυτική θεώρηση του Freud, ο πατέρας/ σύντροφος ταυτίζεται με το παιδί, το οποίο οφείλει να σεβαστεί, και να το ταυτίσει σε μία αλληλένδετη αυτοπροσδιοριζόμενη σχέση ως προς τη μητέρα. Αναλυτικότερα και αντίστοιχα, η μητέρα πρέπει να επιδείξει και αναδείξει μία στάση σεβασμού σε αυτή την αναπαραγωγική διαδικασία έναντι του συντρόφου της, με αποτέλεσμα να συνδέει το ενδιαφέρον του άνδρα προς το έμβρυο με το ενδιαφέρον του αντίστοιχα προς τη σύντροφο του και ότι αυτά τα δύο πρόσωπα, μητέρα και έμβρυο, παιδί δεν μπορούν τόσο εύκολα να διακριθούν, αλλά ακριβώς το αντίθετο, συνιστούν δύο πρόσωπα που ταυτίζονται έμμεσα και συνδέονται άρρηκτα μεταξύ τους έτσι ώστε ο πατέρας να τα αντιμετωπίζει ως εννοιολογικά-ισότιμα το ίδιο, ως ένα πρόσωπο συνολικά. Στα πλαίσια της εμπιστοσύνης προς τη σύντροφο του, ο πατέρας/ σύντροφος στηρίζεται και εμπιστεύεται τη σύντροφο του και αυτή αντιστοίχως είναι υποχρεωμένη να λαμβάνει σοβαρά υπόψη της τις ηθικές υποχρεώσεις που φέρει απέναντι του, ως στάση εκτίμησης και εμπιστοσύνης αντίστοιχα προς αυτόν.

Ο σύντροφος/ πατέρας μπορεί να μην έχει δικαιώματα επί της συντρόφου του, ως προς την αυτοδιάθεση του σώματος της, έχει δικαιώματα όμως αναφορικά με το έμβρυο, το οποίο αυτή κυοφορεί. Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι και οι άνδρες βιώνουν έντονα συναισθήματα, όπως αυτό του θυμού και της ενοχής ως προς το γεγονός της άμβλωσης/έκτρωσης απλά δεν συνηθίζουν να το συζητούν. Συνεπώς, η πατρική επιλογή και θέση στα πλαίσια τόσο της αναπαραγωγικής όσο και της γονεϊκής υπευθυνότητας κρίνεται καθοριστική και καταλυτικής σημασίας.

Συγκεφαλαιωτικά, η άμβλωση/ έκτρωση συνιστά ένα άκρως πολυδιάστατο-πολυσύνθετο και αμφιλεγόμενο ζήτημα με αρκετά διευρυμένες κοινωνικοπολιτιστικές και όχι μόνον προεκτάσεις. Ενταγμένο όμως στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, πρέπει αυστηρά να συνυπολογίζονται και συνεκτιμώνται παράγοντες όπως η ζωή της ίδιας της μητέρας και του υπό έλεγχο εμβρύου, όπως και ο βαθμός επικινδυνότητας όλων των ιατρικών παραμέτρων που εγκύπτουν ανεξάρτητα από τις ηθικές-θρησκευτικές-κοινωνικοπολιτικές –δημογραφικές προσεγγίσεις και θεωρήσεις. [97]

Σας ευχαριστώ.

Συμπεράσματα ή Συζήτηση.

- Ήδη από τους αρχαίους χρόνους, με την εισαγωγή και ενσωμάτωση των κειμένων των αρχαίων φιλοσόφων, μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε τη σημασία, τον πολυδιάστατο και διαχρονικό χαρακτήρα του προγεννητικού ελέγχου, ως μία μορφή επίκαιρου επιστημονικού ζητήματος, στοχεύοντας σε μία πορεία υγιούς κύησης και εξασφαλίζοντας την ευγονία, ως προς την ποιοτική της διάσταση, ενταγμένη στα πλαίσια μίας αλάνθαστα ιδανικής κοινωνίας. Ο έντονος ψυχισμός της μητέρας από την τότε εποχή εκλαμβάνονταν ως κύριος καθοριστής της συνολικής πορείας της κυοφορίας- εμβρυογένεσης, και όχι μόνον.
- Ο προγεννητικός έλεγχος ενδείκνυται σε (α) ηλικία της μητέρας >35 ετών, σε (β) υπερηχογραφικές ανωμαλίες του εμβρύου (π.χ. αυξημένη αυχενική διαφάνεια ή άλλοι υπερηχογραφικοί δείκτες χρωμοσωμικών ανωμαλιών), και ειδικότερα σε αυξημένη αυχενική διαφάνεια, καρδιακές ανωμαλίες, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου, λαγόχειλο, λυκόστομα κ.α. (γ) σε αυξημένο κίνδυνο ως προς τον βιοχημικό έλεγχο (1^{ου} ή/και 2^{ου} τριμήνου) και πιο συγκεκριμένα αποτελέσματα βιοχημικού ελέγχου από όπου εκτιμάται εάν υπάρχει στατιστικά αυξημένος κίνδυνος για χρωμοσωμικές ανωμαλίες του εμβρύου. (δ) σε γονείς- φορείς χρωμοσωμικής ανωμαλίας και ευρύτερα οικογενειακό ιστορικό με χρωμοσωμική ανωμαλία, (ε) σε προηγούμενο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία και ειδικότερα προηγούμενη κύηση με παθολογικά ευρήματα στον καρυότυπο του εμβρύου, (στ) σε διάγνωση φύλου σε κληρονομούμενα φυλοσύνδετα νοσήματα, (ζ) σε ανεξήγητο ενδομήτριο θάνατο, (η) σε αυτόματες αποβολές και ειδικότερα τρεις ή παραπάνω αυτόματες αποβολές, (θ) και σε άλλους λόγους, όπως μητρική ανησυχία κλπ. Επιπρόσθετα, ο μεταγεννητικός έλεγχος ενδείκνυται σε (α) υπογονιμότητα, (β) σε καθ'έξιν αποβολές, (γ) σε ιστορικό ενδομήτριου θανάτου θνησιγενούς εμβρύου ή προηγούμενου παιδιού με συγγενείς ανωμαλίες, (δ) σε πρωτοπαθή αμηνόρροια, (ε) σε αμφίβολα έξω γεννητικά όργανα και υποπλαστικούς όρχεις, και (στ) σε απουσία ή καθυστέρηση ανάπτυξης των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Η ανάγκη και η αποτελεσματική εξασφάλιση γέννησης υγιών παιδιών οδήγησε στην αλματώδη πρόοδο της υπερηχογραφίας, της μαγνητικής τομογραφίας, του ελέγχου της αυχενικής διαφάνειας, των επεμβατικών τεχνικών όπως της εξέτασης της χοριακής λάχνης, της αμνιοκέντησης, τις διαφορετικές προσεγγίσεις της ομφαλικής φλέβας για τη λήψη του εμβρυϊκού αίματος, της εμβρυοσκόπησης και την περαιτέρω μεθοδολογία της μη επεμβατικής διάγνωσης σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου όσο και στην προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Επιπλέον, ραγδαία κρίνεται η αναπτυξιακή πρόοδος του συμβατικού καρυότυπου, του μοριακού καρυότυπου και των ταχείων μοριακών μεθόδων, που συμβάλλουν καθοριστικά στη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων σε μικροσκοπικό επίπεδο.
- Τόσο η λήψη τροφοβλάστης όσο και η αμνιοπαρακέντηση παρέχουν το ίδιο αποτέλεσμα. Δίνουν στους γονείς και στους ιατρούς πολύ

σημαντικές πληροφορίες για την υγεία του εμβρύου. Η κύρια διαφορά τους αποδίδεται στο ότι στην αμνιοπαρακέντηση, οι πληροφορίες αυτές λαμβάνονται μετά την εξέταση του αμνιακού υγρού, ενώ στη λήψη της τροφοβλάστης, ο ειδικός λαμβάνει ένα πολύ μικρό κομμάτι από τη χοριακή λάχνη, ως προεκβολή του πλακούντα. Η μεγάλη τους διαφορά όμως είναι η χρονική στιγμή που λαμβάνει χώρα η επεμβατική αυτή εξέταση- μέθοδος.

- Η διακριτική ικανότητα του συμβατικού καρυότυπου κυμαίνεται μεταξύ 3 έως 5 Mb, ενώ μικρότερες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως μικροδιπλασιασμοί και μικροελλείμματα δεν μπορούν να ανιχνευθούν με την προαναφερθείσα μοριακή τεχνική, με αποτέλεσμα ο συμβατικός καρυότυπος να αναμένεται να αντικατασταθεί από τον μοριακό καρυότυπο όταν υπερσκελιστούν οι δυναμικές δυσκολίες ερμηνείας των αποτελεσμάτων ως προς τη διακριτική τους ικανότητα, ως προς το χρόνο απόδοσης και σε περίπτωση που μειωθεί το κόστος του δευτέρου. Επιπρόσθετα, οι νέες μέθοδοι μη επεμβατικής προγεννητικής διάγνωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον στοχεύοντας στη διάγνωση των επικρατέστερων αριθμητικών ανωμαλιών του εμβρύου στο αίμα της εγκύου. Στην καθημερινή ιατρική κλινική πράξη, ο συμβατικός καρυότυπος σε συγκερασμό με τις τεχνικές της μοριακής κυτταρογενετικής όπως είναι οι μέθοδοι FISH, QF-PCR & MLPA, θα αποτελεί το απαραίτητο κλινικό και μοριακό εργαλείο για τη διάγνωση των επικρατέστερων εμβρυικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Ας αναφέρουμε επίσης, ότι η πλέον διαδεδομένη μέθοδος ταχείας προγεννητικής διάγνωσης θεωρείται η ποσοτική φθορίζουσα αντίδραση της πολυμεράσης QF-PCR, όπου σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή συνάγεται ένα πρωταρχικό συμπέρασμα ως προς την ανίχνευση των πιο συχνών και επικρατέστερων ανευπλοεοδιών, ανευπλοειδίες που σχετίζονται με τα χρωμοσώματα 13, 18, 21, X και Y. Το μεγάλο πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου αποδίδεται στο ότι δεν είναι απαραίτητη η καλλιέργεια των κυττάρων, και στο ότι από μία μικρή ποσότητα χοριακών λαχνών, αμνιακού υγρού ή εμβρυικού αίματος δύναται να απομονωθεί αρκετό DNA προς εξαγωγή του αποτελέσματος εντός ολίγων ωρών.
- Η τεχνική της QF-PCR παρουσιάζει τα περισσότερα πλεονεκτήματα κατά τον προγεννητικό έλεγχο εφόσον παρέχει μία γρήγορη και σχετικά ασφαλή διάγνωση χωρίς να είναι τεχνικά απαιτητική, ενώ η τεχνική της FISH συνιστά μία εξίσου ασφαλή διάγνωση αλλά συγκριτικά ως προς την QF-PCR αποτελεί μία χρονοβόρα και σχετικά απαιτητική διαδικασία. Συγκρίνοντας την τεχνική QF-PCR με τις τεχνικές q PCR, Q-SNP & CGH, οι τελευταίες παρέχουν μία σχετικά λιγότερο ξεκάθαρη διάγνωση ενώ παράλληλα φέρουν υψηλό κόστος. Οι δύο τεχνικές MLPA & MAPH, σε συγκερασμό με έναν επιπρόσθετο, ξεχωριστό έλεγχο με στόχο την ανίχνευση της επιμόλυνσης του δείγματος με μητρικά κύτταρα, παρέχουν επίσης τη δυνατότητα ενός ασφαλούς προγεννητικού ελέγχου για την περαιτέρω διάγνωση ανευπλοειδιών και φύλου. Ευρύτερα, όλες οι μοριακές τεχνικές παρουσιάζουν προβλήματα και εμπόδια ως προς την ανάλυση ενός δείγματος με μωσαικισμό, πρόσμιξη με μητρικά κύτταρα ή τριπλοειδία και μέχρι

τώρα δύνανται να χρησιμοποιούνται μόνον συμπληρωματικά ως προς τον συμβατικό χρωμοσωμικό έλεγχο.

- Έχει μελετηθεί και αναλυθεί πληθώρα φαρμακευτικών ουσιών, όπως και φυσικών, χημικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με ύψιστη τερατογεννητική δυναμικότητα, εφαρμοσμένη μέσα από τους έμπρακτους κανόνες της τοξικοκινητικής, μία δυναμικότητα η οποία εκδήλωνεται και εφαρμόζεται τόσο γονοτυπικά, όσο και φαινοτυπικά, κυρίως εάν η χορήγηση- επίδραση αυτών των ουσιών λάβει χώρα πριν ή κατά τη διάρκεια της οστεοποίησης, που ορίζεται από την 3^η έως την 8^η εβδομάδα της εμβρυογένεσης. Αναλυτικότερα, κατά την 3^η εβδομάδα, και μέχρι την 8^η εβδομάδα λαμβάνει χώρα η οργανογένεση, η οποία χαρακτηρίζεται από τη γένεση του Κεντρικού Νευρικού συστήματος, της Καρδιάς, του Κάτω και Άνω άκρου, και των Αισθητηρίων Οργάνων. Κατά το χρονοδιάστημα αυτό, στο οποίο επιτελείται πολλαπλασιασμός, διαφοροποίηση και μετανάστευση ομάδων κυττάρων παρουσιάζεται η μεγαλύτερη ευαισθησία σε εξωγενείς παράγοντες που άγουν σε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες. Μετά την πάροδο των 8 εβδομάδων, παρατηρούνται πιο περιορισμένες μορφολογικές ανωμαλίες.
- Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν στη δημιουργία ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα στην κεφαλική περιοχή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανωμαλιών, οι οποίες δυνητικά μπορεί να είναι ασύμβατες ακόμη και με τη ζωή. Διαταραχές ως προς την ιστογένεση του εγκεφάλου, αλλά και άλλοι παράγοντες όπως η έκθεση σε ακτινοβολία και ιούς έχουν ως απόρροια τη νοητική καθυστέρηση του νεογνού. Πολλές φορές, ανωμαλίες ως προς τη διάπλαση των οστών σηματοδοτούν συγγενείς εγκεφαλικές ανωμαλίες. Παρουσιάζονται στο 6^ο κεφάλαιο αναλυτικά εμβρυικές ανωμαλίες του ΚΝΣ, οι οποίες σύμφωνα με μελέτες και επιστημονικά συμπεράσματα, έχουν καταστεί δυνατό τα τελευταία χρόνια να αναγνωρίζονται πιο έγκαιρα από το στάδιο του 1^{ου} τριμήνου της κύησης με το υπερηχογράφημα 1^{ου} τριμήνου. Η έγκαιρη αναγνώριση των ανωμαλιών αυτών προσφέρει τη δυνατότητα της πρώιμης εκτίμησης της από τον ιατρό, την καλύτερη ενημέρωση και συμβουλή της εγκύου αλλά και την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της. Η πρώτη εμφάνιση των άκρων του εμβρύου στην υπερηχογραφία γίνεται την 8^η εβδομάδα της κύησης, ενώ οι σκελετικές δυσπλασίες εμφανίζονται περίπου με συχνότητα 1/4000 γεννήσεις, όπου το 25% των νοσούντων εμβρύων είναι θνησιγενή, ενώ το 30% πεθαίνουν κατά τη νεογνική περίοδο δηλαδή σε πρώιμη βρεφική ηλικία.
- Οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών (FGFRs), οι οποίοι ανήκουν στην κατηγορία των υποδοχών κινάσης- τυροσίνης, ως μιτογόνα πολυπεπτίδια, συνιστούν αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών και προάγουν την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη και οργανογένεση. Μεταλλάξεις επί του γονιδίου κυρίως FGFR3, που κωδικοποιεί τους αυτούς υποδοχείς οδηγεί σε κρανιοσκελετικές ανωμαλίες όπως η Αχονδροπλασία, η Υποχονδροπλασία, και η Θανατηφόρος Δυσπλασία τύπου I & II. Τα γονίδια FGFRs που κωδικοποιούν τους αντίστοιχους υποδοχείς, έχουν ως απόρροια την ενεργοποίηση των υποδοχών αυτών μέσω της αυτοφωσφορυλίωσης

που άγουν στην έναρξη μεταγωγής ενός σήματος και στην περαιτέρω διαφοροποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών, ενδοκυτταρικά.

- Η ταξινόμηση των ανισοζυγιών των χρωμοσωματικών περιοχών που σχετίζονται με τα οστικά- μυοσκελετικά σύνδρομα, που καλύπτει με στοχευμένη διερεύνηση ο προγεννητικός μοριακός καρυότυπος σε αναλυτικό επίπεδο, βασίζεται στον κώδικα OMIM, δηλαδή στον ηλεκτρονικό κατάλογο των ανθρώπινων γονιδίων και γενετικών διαταραχών. Το OMIM ευρύτερα συνιστά μία ολοκληρωμένη και αυθεντική συλλογή ανθρώπινων γονιδίων και των αντίστοιχων φαινοτύπων, η οποία είναι ελεύθερα διαθέσιμη και ενημερώνεται καθημερινά. Συνιστά μία βάση δεδομένων η οποία ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1960. Οι επισκοπήσεις πλήρους κειμένου που αναφέρονται και καταγράφονται στο OMIM περιέχουν πληροφορίες για όλες τις γνωστές διαταραχές και τα σχετιζόμενα γονίδια αυτών, που προσεγγίζουν τα 15000. Αξίζει να αναφερθεί ότι το OMIM, επικεντρώνεται και εστιάζει στη σχέση και αλληλεπίδραση μεταξύ φαινοτύπου και γονότυπου.
- Ας αναφέρουμε επιπλέον, τον καταλυτικής σημασίας ρόλο που διαδραματίζει η γενετική ενημέρωση- γενετική συμβουλευτική κατά τη διάρκεια του προγεννητικού ελέγχου, ευρύτερα της κύησης και πιο συγκεκριμένα, στην περίπτωση που ανιχνευθεί κάποια συγκεκριμένη οστική- μυοσκελετική δυσπλασία. Ποιά οφείλει να είναι η καθοδήγηση κατά το χρονικό σημείο του εντοπισμού αυτής γονοτυπικής και φαινοτυπικής μετάλλαξης/ δυσμορφίας? Παρουσιάζεται το ζήτημα της άμβλωσης υπό τα ευρύτερα πλαίσια της βιοηθικής, σε συγκερασμό με τις θρησκευτικές, νομικές, φιλοσοφικές, ηθικοπνευματικές, κοινωνικές προσεγγίσεις- πεπιοθήσεις, καθώς και ο πολυδιάστατος και πολυπαραγοντικός ρόλος τόσο της μητέρας όσο και του πατέρα επί της διαδικασίας συνολικά.

Βιβλιογραφία

1. Ιπποκράτης, 460-377 π.Χ. ΠΕΡΙ ΓΟΝΗΣ
2. Πλάτωνας, 427-347 π.Χ. ΠΟΛΙΤΕΙΑ
3. Αριστοτέλης, 384-322 π.Χ. ΗΘΙΚΑ ΝΙΚΟΜΑΧΕΙΑ
4. Η Πύλη για την Ελληνική γλώσσα : www.greek-language.gr/digitalResources/ancient_greek/library
5. Πλούταρχος, 45-127. ΛΥΚΟΥΡΓΟΣ
6. Λευκοθέα Παπαδοπούλου. Εμβρυική Ανάπτυξη και Τερατογόνα-, Τμήμα Φαρμακευτικό, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιανουάριος 2013.
7. Σοφία Κίτσιου-Τζέλη. Σκελετικές ανωμαλίες των άκρων από τερατογόνους παράγοντες. Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής Πανεπιστημίου Αθηνών.
8. Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό, The British Medical Association, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2001.
9. Κολυμπιανάκης Στρατής, Διάγνωση και προσυμπτωματική διαλογή, Μονάδα Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ.
10. Φόρμα Καταγραφής Ιατρικού Ιστορικού, Personal Health Record, Υπουργείο Υγείας & ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
11. Εισαγωγή στην Έννοια του Αλγορίθμου και στον Προγραμματισμό: www.ebooks.edu.gr:
12. Johannes Evangelista Purkinje: www.historiadelamedicina.org
13. Πάπυρος Larousse Britannica. Πάπυρος, 2006.
14. Wikipedia- ορισμοί: <http://en.wikipedia.org>
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
16. Β.Παπαδόπουλος. Προγεννητική Φροντίδα: Μαθήματα Μαιευτικής-Γυναικολογίας. Πανεπιστήμιο Πατρών.
17. Στάμου Σοφία. Διατροφή Στην Εγκυμοσύνη. Γ'Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν». Αθήνα : 2017.
18. Στάδια εγκυμοσύνης. 15 Αυγούστου 2018: www.onmed.gr:
19. Φυσιολογικός τοκετός. Λυγνός Μ. 10 Απριλίου 2015: www.mothersblog.gr
20. Αστέριος Σ. Τσιφτσόγλου. Βασική και Κλινική Τοξικολογία: Τερατογόνα-Τερατογένεση. Θεσσαλονίκη: 1997.
21. Η Ιονίζουσα Ακτινοβολία. Ελληνική Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας. : <https://eeae.gr>
22. Τσιφτσόγλου Α. Μοριακή και Κλινική Φαρμακολογία (Α'τόμος)-Φαρμακοκινητική Ι. Θεσσαλονίκη: University Studio Press. Ιανουάριος 2010.
23. Τσιφτσόγλου Α. Μοριακή και Κλινική Φαρμακολογία (Α'τόμος)-Φαρμακοκινητική ΙΙ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press. Ιανουάριος 2010.
24. Τσιφτσόγλου Α. Μοριακή και Κλινική Φαρμακολογία (Α'τόμος)- Κλινική Φαρμακοκινητική. Θεσσαλονίκη: University Studio Press. Ιανουάριος 2010.
25. Τζούλια Αττά-Πολίτου. Φαρμακοκινητική & Τοξικοκινητική. Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών.

26. Μαχαιράς, Ρέππας: Βιοφαρμακευτική, Β' έκδοση: Βιοφαρμακευτική: Αθήνα, 1997.
27. Χαρίκλεια Τσατσαρώνη. OKANA, Οργανισμός Κατά Των Ναρκωτικών: Κύηση και Χρήση Ουσιών. Αθήνα: 2013.
28. Ρεβέκκα Τραγέα. Οι Επιπτώσεις του Καπνού στη Σύλληψη, την Κύηση και το Νεογνό.Τ.Ε.Ι. Αθήνας.
29. Κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη, Το έγκλημα που δεν πληρώνει ο δράστης αλλά το θύμα. 22/10/2010.
30. Η νικοτίνη στην εγκυμοσύνη προκαλεί προβλήματα ακοής στο μωρό και μετέπειτα μαθησιακές δυσκολίες. Υγεία-Newsroom.13/02/2017: www.iefimerida.gr
31. Ασημακόπουλος Κ. Ανίχνευση Πολυμορφισμών των Γονιδίων GSTM1 & GSTT1 της Οικογένειας των S- Τρανσφερασών της Γλουταθειόνης (GSTs) Σε Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα. Θεσσαλονίκη; Οκτώβριος 2006.
32. Gunnar Samuelsson. Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προελεύσεως- Εγχειρίδιον Φαρμακογνωσίας. Ηράκλειο: Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης;1996.
33. Μάριος Δημητρίου. Κινδυνεύει το έμβρυο από χρήση ουσιών κατά την εγκυμοσύνη, Η Σημερινή. 01 Ιανουάριος 2015.
34. Τσιούρας Σωτ. Εμβρυολογία του ανθρώπου: Διάπλαση οργάνων του κινητικού συστήματος. Θεσσαλονίκη; 1966.
35. Αρχές Μορφολειτουργικής Ανάπτυξης. Eclass. Προπτυχιακό μάθημα 3^{ου} εξαμήνου. Σχολή Επιστημών Υγείας «Ιατρικής»: <https://eclass.duth.gr/courses/ALEX06223>
36. Προγεννητικός έλεγχος στην Ελλάδα: Δυνατότητες, Περιορισμοί- Ελευθερία Παπαδοπούλου- Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης.
37. David Burnie. Το Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό του Ανθρωπίνου Σώματος. Ερευνητές: 1995.
38. KARYO. Προγεννητικός έλεγχος. Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής: 8 Νοεμβρίου 2013.
39. Αντσακλής Α. Μαιευτική και Γυναικολογία- Προγεννητικός έλεγχος. Αθήνα: Παρισιανού Α.Ε. 2008.
40. Δρίκος Ι. Προγεννητικός έλεγχος- γενετικές δομές, Βιοτεχνολογία, Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων Τ.Ε.Ι. Αθήνας.
41. Παράσχος. Πόσο σημαντικός είναι ο προγεννητικός έλεγχος- www.ivf-embryo.gr,
42. Λεξιλόγιο γενετικών όρων. Μοριακή Βιολογία. Υγεία : www.hygeia.gr
43. Μονεμβασίτης Γ. Προγεννητικός έλεγχος: Ποιές απαραίτητες εξετάσεις περιλαμβάνει και ποια η σημασία τους για την ασφάλεια της μητέρας και του παιδιού; Ιατρικά Νέα- MEDLAB. Φεβρουαρίου 6, 2012
44. Elmaoglu Muhammed, Azim. Εγχειρίδιο Μαγνητικής Τομογραφίας: Φυσική μαγνητικού συντονισμού, τοποθέτηση ασθενούς, πρωτόκολλα εξετάσεων- Θεμελιώδεις αρχές της μαγνητικής τομογραφίας. Αθήνα: Παρισιανού Α.Ε. 2017. Επιμέλεια: Ζαρίφη, Σουργιαμιώτης, Δούση.
45. Elmaoglu Muhammed, Azim. Εγχειρίδιο Μαγνητικής Τομογραφίας: Φυσική μαγνητικού συντονισμού, τοποθέτηση ασθενούς, πρωτόκολλα εξετάσεων-Απεικόνιση του μυοσκελετικού συστήματος: πρότυπα πρωτόκολλα απεικόνισης, παράμετροι απεικόνισης και γραφικοί

- σχεδιασμοί. Αθήνα: Παρισιανού Α.Ε. 2017. Επιμέλεια: Ζαρίφη, Συργιαμιώτης, Δούση.
46. Ρωμανοπούλου Ε., Μπαλούγιας Γ., Παλλάδας Π. Μαγνητικός συντονισμός (MRI) πρωτόκολλο ιατρικής εξέτασης. Η Ιατρική Σήμερα. Τεύχος (48)
 47. <http://www.fda.gov/cdrh/safety/mrisafety.html>
 48. Σπρινγκ Α., Χριστοπούλου Γ., Τσεβά Θ., Χριστοπούλου Σ., Ντόνοχιου Ζ., Καρκαλέτση Μ. et al Γενετικά αίτια αυξημένης αυχενικής διαφάνειας κατά την κύηση. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 4
 49. Κύπρος Η. Νικολαΐδης, Αθηνά Π. Σούκα, Χαρά Σκέντου. Το Υπερηχογράφημα 11-13-(+6) εβδομάδων. Fetal Medicine Foundation, London 2004.
 50. Λυγνός Μ. Ενδομήτρια Υπολειπόμενη Ανάπτυξη: www.eleftheia.gr
 51. Safembryo: Οι πολύδυμες κυήσεις και η ιδιαιτερότητα τους στον προγεννητικό έλεγχο. 16 Φεβρουαρίου 2016: www.safembryo.gr
 52. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 256-268.
 53. Κρεατσάς Γεώργιος Κ. Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2009
 54. Matt Ridley. Genome. The Autobiography of a Species in 23 chapters: Species. MJF Books: 2010.
 55. Χριστοπούλου Σ., Χριστοπούλου Γ., Ντονοχιού Ζ., Καρκαλέτση Μ., Μανίσσαλη Ε., Σπρινγκ Α. et al. Προγεννητική διάγνωση χρωμοσωματικών ανωμαλιών του εμβρύου. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 5
 56. Krakow D., Lachman R., Rimoin D. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia. Genetics in medicine. February 2009. Volume 11(2),.
 57. Μοριακός Καρυότυπος ή Μικροσυστοιχίες συγκριτικού υβριδισμού (array CGH): εργαστήριο ιατρικής γενετικής, ΕΚΠΑ: www.iatrikigenetiki.med.uoa.gr:
 58. Προγεννητικός Μοριακός Καρυότυπος. Η τεχνολογία αιχμής για πιο υγιή μωρά, Όμιλος Υγεία-άλφα lab.: www.iatronet.gr.
 59. Creasy R., Resnik R., Iams J., Lockwood Ch., Moore T.: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice: Imaging in the Diagnosis of Fetal Anomalies, 6th edition, Saunders Elsevier, 2009.
 60. Σταύρου Α. Υγεία- Γυναικολογία. Οι απαραίτητες εξετάσεις για υγιή μωρά. Ιούνιος 2013.
 61. Ινστιτούτο Υγείας Παιδιού- Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου Νεογνών. 28 Σεπτεμβρίου 2018.
 62. Δορυφόρος. Test Guthrie που γίνεται στα νεογνά. 24 Μαρτίου 2017
 63. Δαβάνος Ν. «Συμβολή στη μοριακή προγεννητική διάγνωση ανευπλοειδιών και φύλου με χρήση μεθόδων αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης» Πάτρα: 2007.
 64. Χριστοπούλου Γ., Τσεβά Θ., Χατζάκη Α., Βελισσαρίου Β. Διευρυμένος προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών του εμβρύου με

- τη μοριακή μέθοδο ανίχνευσης μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών MLPA. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 5
65. Μιλή Ε. Ο μη επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος έρχεται και στην Ελλάδα: 17 Απριλίου 2016.
 66. Κανναβάκης Ε. Η Σύγχρονη Γενετική στην Καθημερινή Ιατρική Πράξη.
 67. Βελισσαρίου Β., Πατσαλής Φ. Το μέλλον στην προγεννητική διάγνωση των γενετικών νόσων του εμβρύου: μη επεμβατική διάγνωση σε ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 5
 68. Safembryo: Η αλήθεια γύρω από τα cf DNA test για την ανίχνευση της Τρισωμίας 13. 13 Μαρτίου 2015: www.safembryo.gr
 69. Safembryo. Μη επεμβατικά προγεννητικά cffDNA τεστ. 11 Ιουλίου 2016. www.safembryo.gr
 70. Safembryo. Καινοτόμοι μέθοδοι για τον υπολογισμό του ποσοστού του εμβρυικού DNA στην κυκλοφορία του αίματος της εγκυμονούσας! 19 Μαΐου 2016. www.safembryo.gr
 71. Γεροβασίλη Α. Safembryo. Σε ποιους απευθύνεται η εξέταση αίματος ελεύθερου εμβρυικού DNA. 28 Αυγούστου 2018. www.safembryo.com
 72. Γεροβασίλη Α. Safembryo. Βιολογικοί λόγοι που το ελεύθερο εμβρυικό DNA τεστ, μπορεί να έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της βιοψίας τροφοβλάστης ή της αμνιοκέντησης. 10 Οκτωβρίου 2016. www.safembryo.com
 73. Γεροβασίλη Α. Safembryo. Μη επεμβατικό προγεννητικό τεστ ελεύθερου εμβρυικού DNA. 27 Νοεμβρίου 2017. www.safembryo.com
 74. Γεροβασίλη Α. Safembryo. Ποίος είναι ο μεγαλύτερος περιορισμός όλων των cffDNA tests? 22 Αυγούστου 2018. www.safembryo.com
 75. Safembryo. Πώς γνωρίζετε ότι το δείγμα αίματος για cffDNA τεστ παραμένει αναλλοίωτο κατά την μεταφορά του. 12 Ιουλίου 2016. www.safembryo.gr
 76. Γεροβασίλη Α. Το σύνδρομο DiGeorge. 19 Ιουλίου 2016. <https://www.iatrikanews.gr>
 77. Φλωρεντίν Λ. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 4.
 78. Αμέντα- Κυριαζή Σ. Η κλινική γενετική στην καθημερινή ιατρική πράξη. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 3
 79. Κατσίχτη Λ. Γενετική συμβουλευτική. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 4
 80. Σκοπελίτη Ε. Προγεννητική Ανάπτυξη και Γέννηση, Αναπτυξιακή Ψυχολογία, Τμήμα Επιστημών της Εκπαίδευσης και της Αγωγής στην Προσχολική Ηλικία, Πανεπιστήμιο Πατρών, 2015.
 81. ΙΑΣΠΙΣ: Ιδεώδες Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. Υπερηχογράφημα 1^{ου} τριμήνου- Εμβρυικές ανωμαλίες 1^{ου} τριμήνου.
 82. ΙΑΣΠΙΣ: Ιδεώδες Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα.
 83. Sailesh Kumar. Handbook of Fetal Medicine. Skeletal System Abnormalities. Cambridge University Press: 2010.
 84. Sailesh Kumar. Handbook of Fetal Medicine. Fetal Growth Abnormalities. Cambridge University Press: 2010.

85. Creasy R., Resnik R., Iams J., Lockwood Ch., Moore T.: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice: Neonatal Morbidities of Prenatal and Perinatal Origin, 6th edition, Saunders Elsevier, 2009
86. Fanaroff & Martin's : Neonatal- Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant: The Fetus: Perinatal Imaging, 9th edition, ST.LOUIS: Elsevier Mosby, 2011.
87. Editorial Israel meizner, Ultrasound Obstet Gynecol 10 (1997)303-306.
88. Creasy R., Resnik R., Iams J., Lockwood Ch., Moore T.: Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice: Prenatal Diagnosis of Congenital Disorders, 6th edition, Saunders Elsevier, 2009.
89. Αποστολοπούλου Δ., Χατζάκη Α., Καξίρα Ο., Παναγόπουλος Κ., Στρατουδάκης Α., Σηφάκης Σ. Γενετική και μοριακή διάγνωση κρανιοσκελετικών δυσπλασιών. Ιατρικά ανάλεκτα Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012; Τόμος Γ' Τεύχος (15): 7
90. Fanaroff & Martin's: Neonatal- Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant: The Fetus: Genetic Aspects of Perinatal Disease and Prenatal Diagnosis, 9th edition, ST.LOUIS: Elsevier Mosby, 2011.
91. Γιατί οι κινήσεις του εμβρύου είναι απαραίτητες μέσα στη μήτρα? 25/03/2018: www.healthyliving.gr
92. Παναγιωτίδης Χ. Η Ηθική της Επιστήμης. Κυτταρική Βιολογία. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης; 2001.
93. Βελισσαρίου Β. Ηθικά διλήμματα κατά την προγεννητική διάγνωση των γενετικών παθήσεων. Γενική Ιατρική. Υγεία. Ιούνιος 2015.
94. Κατσιμίγκας Γ. Βασιλοπούλου Γ. Βασικές αρχές βιοηθικής και ορθόδοξης ηθικής. Το Βήμα του Ασκληπιού, Απρίλιος –Ιούνιος 2010; Τόμος 9^{ος} Τεύχος (2^ο) : 13
95. Βιοηθική. Αναφορά στους γενετικούς και τεχνολογικούς νεωτερισμούς. Αθήνα, Ελληνικά Γράμματα. Αλαχιώτης, Σ.Ν. (2004).
96. Μητσοπούλου Α. Η ηθική πλευρά της άμβλωσης. Σχολή Φιλοσοφική-ΕΚΠΑ. Ελλάδα; 2013.
97. Παπαδοπούλου Θ. Ειδικά θέματα βιοηθικής. Κεφ.4: Άμβλωση Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών; 2015.

Παράρτημα

Ορισμοί

Αλληλόμορφα γονίδια

Αλληλόμορφα ονομάζονται τα γονίδια που δρουν για το ίδιο γνώρισμα αλλά με διαφορετικό τρόπο. Για παράδειγμα, εάν υπάρχουν δύο διαφορετικά γονίδια που ελέγχουν το χρώμα του άνθους ενός φυτού, τότε μεταξύ τους είναι αλληλόμορφα. Τα γονίδια αυτά εντοπίζονται στην ίδια θέση των ομόλογων χρωμοσωμάτων. Το ζευγάρι των αλληλόμορφων συνιστά το γονότυπο ενώ η έκφραση τους συνιστά τον φαινότυπο. Ο φαινότυπος καθορίζεται από την επικράτηση του ενός αλληλομόρφου έναντι του άλλου. Το αλληλόμορφο αυτό καλείται επικρατές και το άλλο υπολειπόμενο. Το επικρατές συνήθως το συμβολίζουμε με ένα κεφαλαίο γράμμα ενώ το υπολειπόμενο με ένα μικρό. Εάν **A** ορίζεται το επικρατές αλληλόμορφο που ελέγχει ένα χαρακτηριστικό, το **a** συμβολίζει το υπολειπόμενο. Συνεπώς, τρεις είναι οι δυνατοί γονότυποι που απορρέουν από τον συνδυασμό των δύο αλληλόμορφων και τιτλοδοτούνται ως **AA**, **Aa**, **aa**, ενώ οι δυνατοί φαινότυποι είναι δύο, οι **A** και **a**. Ο φαινότυπος **A** εκφράζεται στον γονότυπο **AA** και **Aa**, ενώ ο φαινότυπος **a** εκφράζεται στον γονότυπο **aa**.

Ανευπλοειδία

Ως ανευπλοειδία ορίζουμε μία αριθμητική χρωμοσωμική ανωμαλία, κατά την οποία υπάρχει ένα επιπλέον ή ένα λιγότερο χρωμόσωμα. Συνιστά τη συνηθέστερη και επικρατέστερη χρωμοσωμική ανωμαλία με κλινικό αντίκτυπο. Άτομα με ανευπλοειδία αποκαλούνται ανευπλοειδή, και παρουσιάζουν συνήθως τρισωμία ή μονοσωμία, καταστάσεις με σοβαρές επιπτώσεις στο φαινότυπο ενός ατόμου, συμπεριλαμβανομένου σωματικής και/ή νοητικής υστέρησης. Ανευπλοειδία εμφανίζεται τουλάχιστον στο 5% των διαπιστωμένων κυήσεων.

Γονίδια Φυλοσύνδετα & Αυτοσωμικά.

Ομοζυγωτία & Ετεροζυγωτία.

Φυλοσύνδετα καλούνται τα γονίδια που κληρονομούνται αποκλειστικά από τον ένα γονέα, ενώ αυτοσωμικά καλούνται τα γονίδια, τα οποία κληρονομούνται και από τους δύο γονείς.

Τα γονίδια βρίσκονται σε ομοζυγωτία εάν έχουν μεταξύ τους το ίδιο αλληλόμορφο, και σε ετεροζυγωτία εάν έχουν μεταξύ τους διαφορετικό αλληλόμορφο.

Μετάθεση

Ως μετάθεση καλείται η απουσία ενός τμήματος χρωμοσώματος ή η προσθήκη ενός επιπλέον τμήματος σε ένα χρωμόσωμα, έχοντας ως

απόρροια την πρόκληση μαθησιακών δυσκολιών, την αναπτυξιακή καθυστέρηση και ποικίλλα προβλήματα υγείας στο παιδί. Κατά τη μετάθεση, παρατηρείται μία ασυνήθιστη αλλαγή ως προς τη δομή των χρωμοσωμάτων, η οποία μπορεί δυνητικά να προκύψει είτε από αλλαγή που μπορεί να συμβεί κατά το σχηματισμό του ωαρίου ή του σπερματοζωαρίου, ή από αλλαγή που κληρονομείται από την μητέρα ή τον πατέρα.

Ενυπάρχουν δύο κύριοι τύποι μεταθέσεων, η αμοιβαία μετάθεση και η μετάθεση κατά Robertson. Κατά την αμοιβαία μετάθεση, δύο χρωμοσωμικά τμήματα από δύο διαφορετικά χρωμοσώματα σπάνε και ανταλλάσσουν θέσεις μεταξύ τους, ενώ στη μετάθεση Robertson, ένα χρωμόσωμα συνενώνεται με ένα άλλο.

Στις δύο προαναφερθείσες περιπτώσεις, τα χρωμοσώματα επαναδιατάσσονται με τέτοιο τρόπο ώστε τελικά δεν χάνεται ούτε προστίθεται γενετικό υλικό, ένας τύπος μετάθεσης, ο οποίος καλείται ισοζυγισμένη μετάθεση. Ένα άτομο που φέρει μία ισοζυγισμένη μετάθεση συνήθως δεν επηρεάζεται από αυτή και συχνά δεν γνωρίζει καν ότι την έχει. Παρόλα αυτά, απαραίτητη κρίνεται η γνώση της όταν έρθει η ώρα να αποκτήσει παιδιά και να γίνει γονέας, και αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι το παιδί μπορεί να κληρονομήσει αυτό που αποκαλείται μη ισοζυγισμένη μετάθεση.

Μωσαικισμός

Η παρουσία δύο ή περισσότερων κυτταροσειρών με διαφορετικό καρυότυπο, αλλά όμοια γενετική προέλευση καλείται μωσαικισμός, δηλαδή ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία ένα άτομο φέρει συγχρόνως μείγμα φυσιολογικών και μη κυττάρων. Αναλυτικότερα, ορίζεται ως η παρουσία δύο ή περισσότερων κυτταρικών πληθυσμών με διαφορετικούς γονότυπους, δηλαδή ορίζεται ως η παρουσία κυττάρων με διαφορετική γενετική σύσταση, η οποία απορρέει από το ίδιο γονιμοποιημένο ωάριο.

Ως προς την προγεννητική διάγνωση, ο επικρατέστερος τύπος μωσαικισμού αφορά στις τρισωμίες χρωμοσωμάτων. Στο γοναδικό μωσαικισμό, κάποιοι γαμέτες είναι δυνατόν να φέρουν μετάλλαξη ή κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία, δηλαδή αυτός ο τύπος μωσαικισμού παρατηρείται σε περιπτώσεις όπου μόνον ένα ποσοστό των κυττάρων του ατόμου φέρει ένα μεταλλαγμένο γονίδιο, ενώ τα υπόλοιπα φέρουν το φυσιολογικό. Συνεπώς, σε κάποιες περιπτώσεις προγεννητικού ελέγχου, παρατηρείται ένα ποσοστό κυττάρων προερχόμενο από την καλλιέργεια αμνιακού υγρού ή τη λήψη τροφοβλάστης, με φυσιολογικό καρυότυπο δηλαδή (46, XX) ή (46, XY) και ένα ποσοστό στο ίδιο δείγμα με διαφορετικό αριθμό ή δομή χρωμοσωμάτων.

Η παρουσία μωσαικισμού στο δείγμα δεν υποδηλώνει πάντα παθολογικό φαινότυπο του εμβρύου, διότι πολλές φορές τα παθολογικά κύτταρα περιορίζονται στον ιστό του πλακούντα, ή σε άλλους μη εμβρυικούς ιστούς. Υπό αυτές τις συνθήκες, το έμβρυο αναμένεται να έχει φυσιολογικό φαινότυπο.

Σε περίπτωση όπου ενυπάρχει αυξημένος κίνδυνος μωσαικισμού στο έμβρυο, προσφέρεται γενετική συμβουλευτική στους γονείς και επεξήγηση των πιθανών επιπτώσεων αυτού του ευρήματος.

Ως χρωμοσωμικός μωσαικισμός ορίζεται ο μωσαικισμός όπου κυτταρικοί τύποι διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό των χρωμοσωμάτων και θεωρείται απόρροια ενός μη φυσιολογικού διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων μιτωτικών διαιρέσεων κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Κύτταρα με λάθος αριθμό χρωμοσωμάτων μπορούν να ανιχνευτούν σε δείγμα αίματος. Μερικά από τα κύτταρα θα φέρουν φυσιολογικό αριθμό χρωμοσωμάτων, ενώ άλλα θα φέρουν είτε περισσότερα είτε λιγότερα. Μερικές φορές, τα μη φυσιολογικά κύτταρα περιορίζονται σε συγκεκριμένους ιστούς, παρά σε κύτταρα του αίματος, όπου υπό αυτή την περίπτωση, η διάγνωση απαιτεί εξέταση τμήματος του ιστού.

Τα αποτελέσματα του μωσαικισμού καθορίζονται και ορίζονται από την αναλογία των μη φυσιολογικών κυττάρων προς τα υγιή στο σώμα ενός ατόμου. Όσο πιο μεγάλη είναι η αναλογία των υγιών κυττάρων, τόσο πιο υγιές θεωρείται το άτομο. Για παράδειγμα, άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο Down, φέρουνε δύο πληθυσμούς κυττάρων στο σώμα τους, έναν φυσιολογικό με δύο χρωμοσώματα 21 και έναν μη φυσιολογικό, με τρία χρωμοσώματα 21. Σε ορισμένες περιπτώσεις, το σύνδρομο Down μπορεί να είναι φανερό στο 90% των κυττάρων του αίματος ενός ατόμου, αλλά μόνον στο 20% των κυττάρων του να είναι εμφανές στον εγκέφαλο. Τότε το άτομο αυτό μπορεί να έχει σχεδόν φυσιολογική ευφυΐα. Μωσαικισμός παρατηρείται επίσης και σε άτομα με σύνδρομο Klinefelter (XY/XXY) και σε άτομα με σύνδρομο Turner (XX/X).

Ομόλογα χρωμοσώματα.

Ομόλογα χρωμοσώματα είναι το ζευγάρι των χρωμοσωμάτων, όπου ένα μητρικό και ένα πατρικό χρωμόσωμα σχηματίζουν και ορίζουν αυτό το ζευγάρι το ένα με το άλλο μέσα σε ένα κύτταρο κατά τη μείωση. Συνεπώς, αυτά τα αντίγραφα, φέρουν τα ίδια γονίδια στους ίδιους τόπους, όπου παρέχουν σημεία κατά μήκος κάθε χρωμοσώματος, τα οποία καθιστούν ένα ζευγάρι χρωμοσωμάτων ικανό να ευθυγραμμιστεί σωστά το ένα με το άλλο πριν αποχωριστούν κατά τη μείωση. Αυτή ορίζεται και ως η βάση της Μεντελικής κληρονομικότητας, η οποία χαρακτηρίζει τα πρότυπα κληρονομικότητας του γενετικού υλικού από έναν οργανισμό στο γονικό αναπτυσσόμενο κύτταρο του απογόνου του σε δεδομένο χρόνο και τόπο.

Πηγές Εικόνων:

Εικ 1: Εκσεσημασμένη μορφή Ακρομεγαλίας (Μεγαλακρίας- Γιγαντισμού) του Γερμανού Bernhard Gigli, ύψους 2, 49 ½ μ. Ο Gigli, διάσημος γίγας της εποχής περιστοιχίζεται από τους γονείς του και τα αδέρφια του ← Ξυλογραφία του 1770, από το Εθν. Γερμανικό Μουσείο της Νυρεμβέργης. // Δεξιά: Σκελετός του ονομαστού «Γίγαντα της Ιρλανδίας» ("Irish Giant"), ονόματι Ο'Brien, ο οποίος έπασχε από Ακρομεγαλία (Μεγαλακρία- Γιγαντισμό) [Μουσείο John Hunter, του Βασιλικού Κολλεγίου των χειρουργών, Λονδίνο]. Έχει ύψος 2, 54 μ. Ο Ο'Brien πέθανε το 1783 σε ηλικία 22 ετών. Πλάι του είναι ο σκελετός της Σικελής πριγκίπισσας Caroline Crachami, η οποία μετά τη γέννηση της δεν ανεπτύχθη και [εθανε σε ηλικία 9 ετών, το 1824.

Εικ.2: Αλγόριθμος: [Εικ.3 : Τερατογόνα \[Εικ.4 : Πιθανά Τερατογόνα \\[Εικ 5 α : Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης I \\\[312\\\]\\\(https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=Cl2GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=θαλιδομιδη&oq=θαλιδομιδη&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0...1..gws-wiz-</p></div><div data-bbox=\\\)\\]\\(https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRvqnWERyVFccxrO6dZtzrw637EA%3A1569086407785&sa=1&ei=x1uGXbXKL8HcwQLGzoiYAw&q=teratogens&oq=teratogens&gs_l=img.3..0i19i10.67001.69184..70587...0.0..0.189.1638.0j10.....0...1..gws-wiz-
img.....0j0i10j0i30.WmzWs8B9HYM&ved=0ahUKEwj1ydSvtuLkAhVBb1AKHUYnAjMQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=MVTrMOQWF1wpLM:</p></div><div data-bbox=\\)\]\(https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSWdKdEkdQJLEcCZW1t3RtJtpRyaw%3A1569086582548&sa=1&ei=dlyGXcyKIcHCwALlupiQCw&q=teratogens&oq=teratogens&gs_l=img.3..35i39j0i19i9.142397.144338..145929...0.0..0.175.1564.0j10...0...1..gws-wiz-
img.....0j0i10j0i30.W7zoJ3CFFQ4&ved=0ahUKEwjMnf-Ct-LkAhVBIVAKHUgdBrIQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=qOC4wDCLJpwHNM:</p></div><div data-bbox=\)](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSHi2CMDRF4CtM9BX1PVoB0hpnZhg%3A1569084505603&sa=1&ei=WVSGXZK6JLbwALK4rrgDA&q=%CE%B1%CE%BB%CE%B3%CE%BF%CF%81%CF%85%CE%B8%CE%BC%CE%BF%CF%82&oq=%CE%B1%CE%BB%CE%B3%CE%BF%CF%81%CF%85%CE%B8%CE%BC%CE%BF%CF%82&gs_l=img.3..0i10i24.141424.146051..146830...1.0..4.214.2501.0j14j1.....0...1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i10j0i5i30j0i24.rC5xQCEPvcQ&ved=0ahUKEwjSytCkr-LkAhWSLVAKHUqxDswQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=YM1A7DiDr0W_M:</p></div><div data-bbox=)

[img.....10..35i39j0i30j0i10j0i67j35i362i39j0i10i24.IVINbm_c2GM&ved=0ahUKEwi-iLTJt-LkAhVLZIAKHSClC3cQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=XeYfqpdgYpy2sM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 5 β: Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης I

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWX
kOBIVKMYRmexUvTyLg
%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE
%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE
%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF
%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE
%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1
..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j0i10j0i67j35i362i39j0i10i24.IVINbm_c2GM&ved=0ahUKEwi-iLTJt-LkAhVLZIAKHSClC3cQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=Sjtx1hRJ2XP31M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 6 α: Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης II

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWX
kOBIVKMYRmexUvTyLg
%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE
%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE
%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF
%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE
%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1
..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j0i10j0i67j35i362i39j0i10i24.IVINbm_c2GM&ved=0ahUKEwi-iLTJt-LkAhVLZIAKHSClC3cQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=RIUd8ekgB_62qM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 6 β: Συμπτώματα από τη χρήση της Θαλιδομίδης II

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWX
kOBIVKMYRmexUvTyLg
%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE
%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE
%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF
%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE
%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1
..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j0i10j0i67j35i362i39j0i10i24.IVINbm_c2GM&ved=0ahUKEwi-iLTJt-LkAhVLZIAKHSClC3cQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=M8mRDkDWt15UTM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BB%CE%B9%CE%B4%CE%BF%CE%BC%CE%B9%CE%B4%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i5.337747.347774..348450...3.0..0.211.3513.0j19j2.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 7: Στάδια Εμβρυογένεσης

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWX
kOBIVKMYRmexUvTyLg
%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=carnegie+stage
s+of+human+development&oq=carnegie+stages+&gs_l=img.1.2.0i19i4j0i30i19.2869
.16338..21035...4.0..4.193.4490.0j27.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j35i362i39j0i67.LrccJkI5kZU#imgcr=tAB8WT3T2v0udM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO66kNeqNWXkOBIVKMYRmexUvTyLg%3A1569086730215&sa=1&ei=C12GXb7bDMvMwQKgyq64Bw&q=carnegie+stage+of+human+development&oq=carnegie+stages+&gs_l=img.1.2.0i19i4j0i30i19.2869.16338..21035...4.0..4.193.4490.0j27.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 8: Οργανογένεση https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRJABxeJLnLDYJ10SKEAQ3diK95OQ%3A1569089266570&sa=1&ei=8maGXfi6IonPwQLarpbIBQ&q=%CE%BF%CF%81%CE%B3%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CE%AD%CE%BD%CE%B5%CF%83%CE%B7+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%8D%CE%BF%CF%85&oq=%CE%BF%CF%81%CE%B3%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CE%AD%CE%BD%CE%B5%CF%83%CE%B7+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%8D%CE%BF%CF%85&gs_l=img.3..0i24.123173.136627..137261...9.0..4.211.5021.0j29j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0.ECB_dM5uo5g&ved=0ahUKEwj4--qCweLkAhWJZ1AKHVqXBVvKQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=iw4-WkdiI7QseFM:&imgcr=4BToBkS77zuikM:

Εικ.9 Έμβρυο & Κυοφορία: Ett barn blir till, εξώφυλλο, Bonnier Fakta.

Εικ. 10 α: Εγκυμοσύνη, Κάπνισμα & Αλκοόλ https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRcY_GPdTYs-aKCsNXpcSaxpQox0w%3A1569089819590&sa=1&ei=G2mGXYLUI8ym1fAPm9W80AI&q=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%83%27%CF%85%CE%BD%CE%B7+%CE%BA%27%CE%AC%CF%80%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%BC%CE%B1&oq=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%83%27%CF%85%CE%BD%CE%B7+%CE%BA%27%CE%AC%CF%80%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%BC%CE%B1&gs_l=img.3...1337747.1345831..1346333...0.0..0.217.4148.0j24j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i67.rk9V1gMlhME&ved=0ahUKEwjCzcSKw-LkAhVMUxUIHZsqDyoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=zNhK_gGcTAzKtM:

Εικ 10 β: Εγκυμοσύνη, Κάπνισμα & Αλκοόλ https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTf2p9iF7WT0XfoDgBglDidriACJQ%3A1569091168106&sa=1&ei=YG6GXemUBsi0kwXznrzACw&q=εγκυμοσύνη+αλκοολ&oq=εγκυμοσύνη+αλκοολ&gs_l=img.3..0i24.219362.230855..231348...3.0..0.202.3216.0j19j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i8i30.zkTQT1ZIfAg&ved=0ahUKEwjpxMeNyOLkAhVI2qQKHXMPD7gQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=nBfFLv3zCGytpM:

Εικ. 11(α) : Ραιβοιπποποδία

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTf2p9iF7WT0XfoDgBglDidriACJQ%3A1569766711372&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=N72QXZS0FM7c6ATB4J7ICw&q=%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%B4%CE%AF%CE%B1&oq=%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%B4%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3...2921.6256..7423...0.0..0.292.2458.0j9j4.....0....1..gws-wiz-

[img.....0j35i39j0i5i30j0i24.chLZZabPQXI&ved=0ahUKEwjUq9bZnPbkAhVOLpoKHUGwB7kQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=QV7Ri_Rz1DSxkM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnQdonjUhYTnpSLYQQ03I17C57sjLA%3A1569766711372&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=N72QXZS0FM7c6ATB4J7ICw&q=ραιβοιπποπδιά&oq=ραιβοιπποπδιά&gs_l=img.3...2921.6256..7423...0.0..0.292.2458.0j9j4.....0....1..gws-wiz-img.....0j35i39j0i5i30j0i24.chLZZabPQXI&ved=0ahUKEwjUq9bZnPbkAhVOLpoKHUGwB7kQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=PewYqZEgzv17mM:)

Εικ. 11(β) Ραιβοιπποπποδία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnQdonjUhYTnpSLYQQ03I17C57sjLA
%3A1569766711372&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=N72QXZS0FM7c6ATB
4J7ICw&q=ραιβοιπποπδιά&oq=ραιβοιπποπδιά&gs_l=img.3...2921.6256..7423...0.0..
0.292.2458.0j9j4.....0....1..gws-wiz-
img.....0j35i39j0i5i30j0i24.chLZZabPQXI&ved=0ahUKEwjUq9bZnPbkAhVOLpo
KHUGwB7kQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=PewYqZEgzv17mM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnQdonjUhYTnpSLYQQ03I17C57sjLA%3A1569766711372&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=N72QXZS0FM7c6ATB4J7ICw&q=ραιβοιπποπδιά&oq=ραιβοιπποπδιά&gs_l=img.3...2921.6256..7423...0.0..0.292.2458.0j9j4.....0....1..gws-wiz-img.....0j35i39j0i5i30j0i24.chLZZabPQXI&ved=0ahUKEwjUq9bZnPbkAhVOLpoKHUGwB7kQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=PewYqZEgzv17mM:)

Εικ. 12 : Λυκόστομα & Λαγώχειλος.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnRlU82WHR
PgGV8Q48NZwqHoDHhVw
%3A1569767145416&sa=1&ei=6b6QXbyBGdKcjLsPjJO3iAY&q=%CE%BB%CF
%85%CE%BA%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B1+%26+
%CE%BB%CE%B1%CE%B3%CF%89%CF%87%CE%B5%CE%B9%CE%BB
%CE%BF%CF%82&oq=%CE%BB%CF%85%CE%BA%CE%BF%CF%83%CF
%84%CE%BF%CE%BC%CE%B1+%26+%CE%BB%CE%B1%CE%B3%CF
%89%CF%87%CE%B5%CE%B9%CE%BB%CE%BF%CF
%82&gs_l=img.3...186385.198892..199395...2.0..4.207.4726.0j26j2.....0....1..gws-
wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i30j0i5i30j0i24j0i10i24j0i8i30.rK80eshGUnE&ved=0
ahUKEwj8mdSonvbkAhVSDmMBHYzJDWEQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=KG_laC
qO-jUcvM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnRlU82WHRPgGV8Q48NZwqHoDHhVw%3A1569767145416&sa=1&ei=6b6QXbyBGdKcjLsPjJO3iAY&q=%CE%BB%CF%85%CE%BA%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B1+%26+%CE%BB%CE%B1%CE%B3%CF%89%CF%87%CE%B5%CE%B9%CE%BB%CE%BF%CF%82&oq=%CE%BB%CF%85%CE%BA%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%B1+%26+%CE%BB%CE%B1%CE%B3%CF%89%CF%87%CE%B5%CE%B9%CE%BB%CE%BF%CF%82&gs_l=img.3...186385.198892..199395...2.0..4.207.4726.0j26j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i30j0i5i30j0i24j0i10i24j0i8i30.rK80eshGUnE&ved=0ahUKEwj8mdSonvbkAhVSDmMBHYzJDWEQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=KG_laCqO-jUcvM:)

Εικ. 13: Δισχιδής Πάχη

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnSI4tldvtbr5cel
mQm-r1EXFS7uDA
%3A1569767461508&sa=1&ei=JcCQXcPTHo72kwXC9LWgDA&q=%CE
%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF
%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&oq=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF
%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE
%B7&gs_l=img.3..0l2j0i30j0i24i7.225614.231712..232489...1.0..4.324.3194.0j16j1j1
.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i10i24.ZygypD-
eDv4&ved=0ahUKEwiD-rC_n_bkAhUO-
6QKHUJ6DcQQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=QtXevcl5OtpliM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnSI4tldvtbr5celmQm-r1EXFS7uDA%3A1569767461508&sa=1&ei=JcCQXcPTHo72kwXC9LWgDA&q=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&oq=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&gs_l=img.3..0l2j0i30j0i24i7.225614.231712..232489...1.0..4.324.3194.0j16j1j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i10i24.ZygypD-eDv4&ved=0ahUKEwiD-rC_n_bkAhUO-6QKHUJ6DcQQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=QtXevcl5OtpliM:)

Εικ. 14 Υδροκέφαλος

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnSILFiH68H2K
5zV_tcZuzhCQcu8xg
%3A1569767695852&sa=1&ei=D8GQXZHdM4PewAKzwJ3QDg&q=%CF
%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE
%BB%CE%BF%CF%82&oq=%CF%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA
%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbn=isch&sxsrf=ACYBGnSILFiH68H2K5zV_tcZuzhCQcu8xg%3A1569767695852&sa=1&ei=D8GQXZHdM4PewAKzwJ3QDg&q=%CF%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82&oq=%CF%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTAboJ5qUuxdO6tqQhAmH7cz7us8A%3A1569768305783&sa=1&ei=ccOQXdSxL8rTwQLDnL6IDA&q=%CE%AD%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%85%CE%BF+&oq=%CE%AD%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%85%CE%BF+&gs_l=img.3..0j0i24i3.128057.132357..132887...1.0..4.210.2796.0j13j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j0i30j35i362i39.JBoAkXHW780&ved=0ahUKEwjRoJCvoPbkAhUDL1AKHTNgB-oQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=C6vPP-NQGrM8dM:

Εικ. 15: Μικρογναθία

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTAboJ5qUuxdO6tqQhAmH7cz7us8A%3A1569768305783&sa=1&ei=ccOQXdSxL8rTwQLDnL6IDA&q=%CE%AD%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%85%CE%BF+&oq=%CE%AD%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%85%CE%BF+&gs_l=img.3..35i39i2j0i18.121766.123161..124827...0.0..0.250.1541.0j5j3.....0...1..gws-wiz-img.....0i8i30j0i24.t979D0_QBug&ved=0ahUKEwiUrvvRovbkAhXKaVAKHUOO D8EQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=nQVV8HUoRif4WM:

Εικ 16 :Μικροφθαλμία

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSvDd1CAVKGDay3cwUqyxoydS_TaQ%3A1569768432708&sa=1&ei=8MOQXYrsKsHDwALlwIvAAQ&q=μικροφθαλμία&oq=μικροφθαλμία&gs_l=img.3..0j0i24.146820.151611..152157...1.0..4.180.2761.0j17.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j0i67j35i362i39.k6_jP5mA-CU&ved=0ahUKEwiKpL6Oo_bkAhXBIVAKHUjgAhgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=GSfsMIKW2d1_XM:

Εικ. 17:Υδροκέφαλος

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTIRTDDj5QUqau8xk_REJF-OEFpCg%3A1569769382617&sa=1&ei=pseQXamsJc7dwQKyurmoAQ&q=%CE%A5%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82&oq=%CE%A5%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82&gs_l=img.3..35i39j0i24i3.95437.111433..112280...19.0..4.280.5743.0j30j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39j0i10i24.ixA3yz2_qTo&ved=0ahUKEwipl7jTpvbkAhXObIAKHTJdDhUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=M3WHMajoHO0BQM:

Εικ 18: Dandy Walker Σύνδρομο

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNO6zwaz0SAluzOvmW9JiyL95Rwh9Q%3A1569769309604&sa=1&ei=XceQXZjGJIvWAKM37v4Aw&q=Dandy+Walker+syndrome&oq=Dandy+Walker+syndrome&gs_l=img.3..0j0i30i19.66155.70797..71307...0.0..0.244.2945.0j15j2.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i24.4hRxSF1VVt4&ved=0ahUKEwjY6M-wpvbkAhWHKIAKHYZvDj8Q4dUDCAc&uact=5#imgrc=XoscqtzAC2uUIM:

Εικ. 19 (α): Οινόπνευμα & Κύηση- Αλκοολικό Σύνδρομο

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7pVhUeH4AZIvDBgMZ1mAo9iSY5g%3A1569770073825&sa=1&ei=WcqQXaWAMsKWjga2gIOoBA&q=fetal+alcohol+syndrome&oq=fetal+alcohol+syndrome&gs_l=img.3..0j0i3019.382480.392259..393082...1.0..4.266.4764.0j23j4.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j35i362i39.YGzJzNKO3BU&ved=0ahUKEwjlkISdqfbkAhVCi8MKHTbAAEUQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=LWTpdJ11NLps3M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7pVhUeH4AZIvDBgMZ1mAo9iSY5g%3A1569770073825&sa=1&ei=WcqQXaWAMsKWjga2gIOoBA&q=fetal+alcohol+syndrome&oq=fetal+alcohol+syndrome&gs_l=img.3..0j0i3019.382480.392259..393082...1.0..4.266.4764.0j23j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.YGzJzNKO3BU&ved=0ahUKEwjlkISdqfbkAhVCi8MKHTbAAEUQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=LWTpdJ11NLps3M:)

Εικ. 19 (β) : Οινόπνευμα & Κύηση- Αλκοολικό Σύνδρομο

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7pVhUeH4AZIvDBgMZ1mAo9iSY5g%3A1569770073825&sa=1&ei=WcqQXaWAMsKWjga2gIOoBA&q=fetal+alcohol+syndrome&oq=fetal+alcohol+syndrome&gs_l=img.3..0j0i3019.382480.392259..393082...1.0..4.266.4764.0j23j4.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j35i362i39.YGzJzNKO3BU&ved=0ahUKEwjlkISdqfbkAhVCi8MKHTbAAEUQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=mlzyo8Fq3o92GM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7pVhUeH4AZIvDBgMZ1mAo9iSY5g%3A1569770073825&sa=1&ei=WcqQXaWAMsKWjga2gIOoBA&q=fetal+alcohol+syndrome&oq=fetal+alcohol+syndrome&gs_l=img.3..0j0i3019.382480.392259..393082...1.0..4.266.4764.0j23j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.YGzJzNKO3BU&ved=0ahUKEwjlkISdqfbkAhVCi8MKHTbAAEUQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=mlzyo8Fq3o92GM:)

Εικ. 20: Μηχανισμός Αλκοόλης προς Οξικό Οξύ

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ95X28HuG-AOLumFrpDUkjmB62dw%3A1569771018004&sa=1&ei=Cc6QXc_7PMbHwAKkzL-QBw&q=%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CE%BF%CF%8C%CE%BB%CE%B7+%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%BF%CE%BE%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CE%BF%CE%BE%CF%8D&oq=%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CE%BF%CF%8C%CE%BB%CE%B7+%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%BF%CE%BE%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CE%BF%CE%BE%CF%8D&gs_l=img.3...97311.111238..111858...8.0..4.204.4547.0j26j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i5i30j0i24.8rGwPKEC0fA&ved=0ahUKEwiPpKDFrPbkAhXG11AKHSTmD3IQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=FzaT7FB9X7aKEM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ95X28HuG-AOLumFrpDUkjmB62dw%3A1569771018004&sa=1&ei=Cc6QXc_7PMbHwAKkzL-QBw&q=%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CE%BF%CF%8C%CE%BB%CE%B7+%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%BF%CE%BE%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CE%BF%CE%BE%CF%8D&oq=%CE%B1%CE%BB%CE%BA%CE%BF%CF%8C%CE%BB%CE%B7+%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%BF%CE%BE%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CE%BF%CE%BE%CF%8D&gs_l=img.3...97311.111238..111858...8.0..4.204.4547.0j26j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i5i30j0i24.8rGwPKEC0fA&ved=0ahUKEwiPpKDFrPbkAhXG11AKHSTmD3IQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=FzaT7FB9X7aKEM:)

Εικ. 21(α) (β): Συστατικά του τσιγάρου

Εικ. 21 (α) Νικοτίνη

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQKWCdy-fgqHwmwYeKvu-UH9iPfyg%3A1569771444132&sa=1&ei=tM-QXYrdB5LMgwfFo7CIDw&q=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&oq=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i30j0i24i8.339559.346881..347533...5.0..4.209.2841.0j16j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j0i67j35i39j0i5i30.-
40r0pPXRHs&ved=0ahUKEwiKh7mqrvbkAhUS5uAKHcURDPEQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=EbRs-1RDhTCtPM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQKWCdy-fgqHwmwYeKvu-UH9iPfyg%3A1569771444132&sa=1&ei=tM-QXYrdB5LMgwfFo7CIDw&q=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&oq=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i30j0i24i8.339559.346881..347533...5.0..4.209.2841.0j16j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j0i67j35i39j0i5i30.-40r0pPXRHs&ved=0ahUKEwiKh7mqrvbkAhUS5uAKHcURDPEQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=EbRs-1RDhTCtPM:)

Εικ.21(β) Συστατικά του τσιγάρου.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNOKWCDy-fgqHwmwYeKvu-UH9iPfyg%3A1569771444132&sa=1&ei=tM-QXYrdB5LMgwfFo7CIDw&q=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&oeq=%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CF%84%CE%AF%CE%BD%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i30j0i24l8.339559.346881..347533...5.0..4.209.2841.0j16j1.....0...1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j0i67j35i39j0i5i30.-40r0pPXRHs&ved=0ahUKEwiKh7mqrvbkAhUS5uAKHcURDPEQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=8chYuKt7gIqDgM:&imgcr=xfpLRQn36FluEM:

Εικ. 22 Κρανιοπροσωπική δυσμορφία, Treacher- Collins- Franceschetti syndrome.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTI3ZrQguRWIvaiBo5nVA6-M0DUGA%3A1571081711067&sa=1&ei=782kXfLbA4CX1fAP24i8uAc&q=Treacher-Collins-Franceschetti+syndrome&oeq=Treacher-Collins-Franceschetti+syndrome&gs_l=img.12...23594.24916..26841...0.0..0.179.843.0j5.....0...1..gws-wiz-img.....35i39.cbeb4sspoFQ&ved=0ahUKEwiyj7S6v5zlAhWASxUIHVSED3cQ4dUDCAc#imgcr=aOZffGvD8cyslM:

Εικ.23 Σχηματική εικόνα οστεώσεως υμενογενών οστών. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 24 Σχηματική παράσταση ενδοχονδρίου οστεώσεως. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 25 Σχηματική εικόνα δεικνύουσα την προοδευτική εξέλιξη οστεώσεως των επιμήκων οστών. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 26 Εικόνα που αναδεικνύει τα στάδια διάπλασης μίας άρθρωσης. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 27 Εγκάρσιες διατομές που δείχνουν το σχηματισμό του μέσου βλαστικού δέρματος. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 28 Σχηματική εικόνα που δείχνει τις μεταβολές του μέσου βλαστικού δέρματος. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 29 Σχηματική εικόνα εμβρύου 4 εβδομάδων που δείχνει τη μετανάστευση των κυττάρων των σκληροτομιών με σκοπό το σχηματισμό της Σπονδυλικής Στήλης. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 30 Ημισχηματική εικόνα διαπλάσεως της σπονδυλικής στήλης. . → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 31 Εγκάρσια διατομή εμβρύου 12 εβδομάδων που φαίνεται η οστέωση των σπονδύλων και των πλευρών. . → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 32 Σχηματική εικόνα αρχικών σταδίων διαπλάσεως στέρνου. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 33 Σχηματική εικόνα διαπλάσεως της βάσεως του κρανίου. . → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 34 Σχηματική εικόνα διαδοχικών σταδίων διαπλάσεως της ρινός και του στόματος. → Μαθήματα Εμβρυολογίας του ανθρώπου. Σ.Τσούρα. Ειδική Εμβρυολογία, Διάπλαση των Οργάνων και Συγγενείς Ανωμαλίες αυτών. Διάπλασης Οργάνων Κινητικού Συστήματος. Θεσσαλονίκη 1966

Εικ. 35: Bayes Θεώρημα

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQFAtp5gufftHeLO-lQFfh9AZRWBQ%3A1570283186863&sa=1&ei=sp6YXfS1NMaZgQa8pqaoBw&q=bayes+theorem&oeq=Bayes+&gs_l=img.1.0.013j0i3017.366711.372733..375167...1.0..4.238.2007.0j9j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.hAio37PNq7Y#imgrc=TYg4vxFAPsFbtM:

Εικ. 36: Τρισδιάστατο Υπερηχογράφημα- Η πρώτη φωτογραφία ενός μωρού.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSalyhS1zcJz0He-4xks4IYMNj0Nw%3A1570717740311&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=LECfXdr3EKKrmwWz_

[7fABg&q=%CE%84%CF%81%CE%B9%CF%83%CE%B4%CE%B9%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B1%CF%84%CE%BF+%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%8D%CE%BF%CF%85&oq=%CE%84%CF%81%CE%B9%CF%83%CE%B4%CE%B9%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B1%CF%84%CE%BF+%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CE%B5%CE%BC%CE%B2%CF%81%CF%8D%CE%BF%CF%85&gs_l=img.3...203503.223813..224313...10.0..1.316.7989.1j41j4j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i24.uSOQ192uBk0&ved=0ahUKEwjavc7H85HIAhWi1aYKHbP_DWgQ4dUDCAY&uact=5#imgrc=QdM4es4k61Fd3M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNDQ9u8bxK51JVHIEy2ajZ9blYDsH7Q%3A1570795351022&sa=1&ei=V2-gXaWEAYnRwQLMzYqgDg&q=%CE%BC%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%BC%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3...203503.223813..224313...10.0..1.316.7989.1j41j4j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i24.uSOQ192uBk0&ved=0ahUKEwjavc7H85HIAhWi1aYKHbP_DWgQ4dUDCAY&uact=5#imgrc=QdM4es4k61Fd3M:)

Εικ.37: Ανωμαλίες του οπισθίου βόθρου: Σύμπλεγμα Dandy-Walker (υποπλασία του σκώληκα της παρεγκεφαλίδας, κυστική διάταση της 4ης κοιλίας, μεγάλος οπίσθιος βόθρος) σε υπερκινητικό, λόγω ηλικίας, έμβρυο (20 εβδομάδων).

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ9u8bxK51JVHIEy2ajZ9blYDsH7Q%3A1570795351022&sa=1&ei=V2-gXaWEAYnRwQLMzYqgDg&q=%CE%BC%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%BC%CE%B1%CE%B3%CE%BD%CE%B7%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%84%CE%BF%CE%BC%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..015j0i5i30j0i24i4.377399.386266..387040...4.0..4.645.6438.0j18j4j1j2j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i8i30.c9N8la-omyc&ved=0ahUKEwjl6bXIJTIAhWJaFAKHcymAuQQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=hsPwpIrcz0Uy_M:

Εικ. 38 Αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR5DW50fuZognXSzHqz_vC1L36vFw%3A1570796593543&sa=1&ei=MXSgXavpIMXjgweitrmocw&q=%CE%B1%CF%85%CE%BE%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B7+%CE%B1%CF%85%CF%87%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%86%CE%AC%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%85%CE%BE%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B7+%CE%B1%CF%85%CF%87%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%86%CE%AC%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1&gs_l=img.3..0i24.516490.521613..522256...5.0..0.197.2354.0j14.....0....1..gws-wiz-img.eVHmV0uFv34&ved=0ahUKEwjrxeOnmZTIAhXF8eAKHSJbDrUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=D-TQBLgAp3rBmM:

Εικ. 39 Αυξημένη Αυχενική Διαφάνεια.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR5DW5OfuZOGnXSzHqz_vC1L36vFw%3A1570796593543&sa=1&ei=MXSgXavpIMXjgweitrmoCw&q=%CE%B1%CF%85%CE%BE%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B7+%CE%B1%CF%85%CF%87%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%86%CE%AC%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%85%CE%BE%CE%B7%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%B7+%CE%B1%CF%85%CF%87%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%B1%CF%86%CE%AC%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1&gs_l=img.3..0i24.516490.521613..522256...5.0..0.197.2354.0j14.....0....1..gws-wiz-img.eVHmV0uFv34&ved=0ahUKEwjrxOnmZTIAhXF8eAKHSJbDrUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PSoTJSlpnOGahM:

Εικ. 40 Διάγραμμα ροής που απεικονίζει τη συνήθη πρακτική για τη διερεύνηση περιπτώσεων εμβρύων με αυξημένη αυχενική διάφανεia. → Ιατρικά ανάλεκτα, Γενετικά αίτια αυξημένης αυχενικής διαφάνειας κατά την κύηση. Τόμος Γ', Τεύχος 15, Ιούλιος- Σεπτέμβριος 2012.

Εικ. 41 Πολύδυμες κυήσεις.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSG0VI9SevSrVEnaHUIcShqCOAhIg%3A1570797117629&sa=1&ei=PXagXZSKJsCm1fAP7dGj2AY&q=%CF%80%CE%BF%CE%BB%CF%8D%CE%B4%CF%85%CE%BC%CE%B7+%CE%BA%CF%8D%CE%B7%CF%83%CE%B7&oq=%CF%80%CE%BF%CE%BB%CF%8D%CE%B4%CF%85%CE%BC%CE%B7+%CE%BA%CF%8D%CE%B7%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3...386559.392157..392860...1.0..4.193.3250.0j19.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39j35i39j0.IETsocSrIBw&ved=0ahUKEwjUnNehm5TIAhVAUxUIHe3oCGsQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=M8_Ufj6XR-MVM:

Εικ 42 Δίδυμος Εγκυμοσύνη

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS1UowITdPJSzpL0XIeyFYzXSgLGw%3A1570797512671&sa=1&ei=yHegXZnCKI_EwQKHno7oDQ&q=%CE%B4%CE%AF%CE%B4%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%82+%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B7&oq=%CE%B4%CE%AF%CE%B4%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%82+%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CF%85%CE%BC%CE%BF%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B7&gs_l=img.3...233061.246394..246854...10.0..4.194.5354.0j32.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0i0i30j0i8i30j0i67j0i24j0i5i30.yBBgW3LxXxU&ved=0ahUKEwiZxobenJTIAhUPY1AKHQePA90Q4dUDCAc&uact=5#imgrc=quNvMz7GMDrKLM:

Εικ. 43 (α) (β) : Λήψη τροφοβλάστης

Εικ. 43 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRBSoz0ftrnJsc
NwDx8DnV4sblyqw
%3A1570797761365&sa=1&ei=wXigXdHwFcXawQKKhruADg&q=%CE%BB
%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF
%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&oq=%CE
%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE
%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF
%82&gs_l=img.3..0i24.104412.111896..112489...1.0..4.276.3898.0j20j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0j0i10j0i30j0i5i30.xl2sRBoITlo&ved=0ahUKEwiR1dHUNZTIAhVFbVAKHQrDDuAQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PQr4iZVDPEJtgM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRBSoz0ftrnJscNwDx8DnV4sblyqw%3A1570797761365&sa=1&ei=wXigXdHwFcXawQKKhruADg&q=%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&oq=%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&gs_l=img.3..0i24.104412.111896..112489...1.0..4.276.3898.0j20j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i10j0i30j0i5i30.xl2sRBoITlo&ved=0ahUKEwiR1dHUNZTIAhVFbVAKHQrDDuAQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PQr4iZVDPEJtgM:)

Εικ. 43 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRBSoz0ftrnJsc
NwDx8DnV4sblyqw
%3A1570797761365&sa=1&ei=wXigXdHwFcXawQKKhruADg&q=%CE%BB
%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF
%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&oq=%CE
%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE
%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF
%82&gs_l=img.3..0i24.104412.111896..112489...1.0..4.276.3898.0j20j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0j0i10j0i30j0i5i30.xl2sRBoITlo&ved=0ahUKEwiR1dHUNZTIAhVFbVAKHQrDDuAQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=MMCyN38DelKGpM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRBSoz0ftrnJscNwDx8DnV4sblyqw%3A1570797761365&sa=1&ei=wXigXdHwFcXawQKKhruADg&q=%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&oq=%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7+%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%86%CE%BF%CE%B2%CE%BB%CE%AC%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82&gs_l=img.3..0i24.104412.111896..112489...1.0..4.276.3898.0j20j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i10j0i30j0i5i30.xl2sRBoITlo&ved=0ahUKEwiR1dHUNZTIAhVFbVAKHQrDDuAQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=MMCyN38DelKGpM:)

Εικ. 44 Σύμφετη πλήρης συνδακτυλία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSQINUBAex8g
3K8-kRhBw8nz6l45g
%3A1570798545990&sa=1&ei=0XugXd6RPPSjzLsPnOipkAk&q=%CF%83%CF
%8D%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7+%CF%80%CE%BB%CE
%AE%CF%81%CE%B7%CF%82+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE
%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CF
%83%CF%8D%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7+%CF%80%CE
%BB%CE%AE%CF%81%CE%B7%CF%82+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE
%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE
%B1&gs_l=img.3...164268.181164..181596...2.0..4.194.5089.0j31.....0....1..gws-wiz-
img.....10..0i24j35i362i39j35i39j0.sVhM4_nh01k&ved=0ahUKEwievuPKoJTIAhX0DGMBHRx0CpIQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=e9A69WQyccFV1M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSQINUBAex8g3K8-kRhBw8nz6l45g%3A1570798545990&sa=1&ei=0XugXd6RPPSjzLsPnOipkAk&q=%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7+%CF%80%CE%BB%CE%AE%CF%81%CE%B7%CF%82+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CF%83%CF%8D%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CF%84%CE%B7+%CF%80%CE%BB%CE%AE%CF%81%CE%B7%CF%82+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3...164268.181164..181596...2.0..4.194.5089.0j31.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39j35i39j0.sVhM4_nh01k&ved=0ahUKEwievuPKoJTIAhX0DGMBHRx0CpIQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=e9A69WQyccFV1M:)

Εικ. 45 Συνδακτυλία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRq733QwVGF
0g4HnvYMBEzbdXB21w%3A1570798729243&sa=1&ei=iXygXca2DsfYwALj-
Y6ADg&q=%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRq733QwVGF0g4HnvYMBEzbdXB21w%3A1570798729243&sa=1&ei=iXygXca2DsfYwALj-Y6ADg&q=%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT02GBqRxNeqjYZOV6i-1bb0VTCzA%3A1570798801803&sa=1&ei=0XygXeTfMM7fwQLc94ugDQ&q=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..012j0i2412.68659.69583..70658...0.0..0.170.825.0j5.....0....1..gws-wiz-img.bjddnVcjnQU&ved=0ahUKEwiGn5SioZTIAhVHLFAKHeO8A-AQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=4w4ixRtnfeSmSM:

Εικ 46(α) (β) Πληκτροδακτυλία

Εικ. 46 (α) https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT02GBqRxNeqjYZOV6i-1bb0VTCzA%3A1570798801803&sa=1&ei=0XygXeTfMM7fwQLc94ugDQ&q=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0j0i2413.94540.101384..101966...1.0..4.285.3498.0j19j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.5CI8Y2FXvqc&ved=0ahUKEwikjOHEoZTIAhXOb1AKHdz7AtQQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=jNOKnY3DD4aFCM:

Εικ. 46 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT02GBqRxNeqjYZOV6i-1bb0VTCzA%3A1570798801803&sa=1&ei=0XygXeTfMM7fwQLc94ugDQ&q=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%80%CE%BB%CE%B7%CE%BA%CF%84%CF%81%CE%BF%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0j0i2413.94540.101384..101966...1.0..4.285.3498.0j19j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.5CI8Y2FXvqc&ved=0ahUKEwikjOHEoZTIAhXOb1AKHdz7AtQQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=8WMbjRif_WMOEM:

Εικ. 47 (α) (β) Αρθρογρύπωση

Εικ. 47 (α) https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQTw6jW8Rn9jQHW-6sUN2ZYRS3Tg%3A1570798905502&sa=1&ei=OX2gXYypHsLLwAKP2YW4DQ&q=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24.380984.386621..388371...1.0..4.191.2829.0j17.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.Iyz-SrT3xY0&ved=0ahUKEwjMqZr2oZTIAhXCJVAKH9sAdcQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=F_4u_JVTkxY-RM:

Εικ. 47 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQTwS6jW8Rn9jQHW-6sUN2ZYRS3Tg%3A1570798905502&sa=1&ei=OX2gXYypHsLLwAKP2YW4DQ&q=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24.380984.386621..388371...1.0..4.191.2829.0j17.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.Iyz-SrT3xY0&ved=0ahUKEwjMqZr2oZTIAhXCJVAKH9sAdcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=5lpcz5uZJw4HAM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQTwS6jW8Rn9jQHW-6sUN2ZYRS3Tg%3A1570798905502&sa=1&ei=OX2gXYypHsLLwAKP2YW4DQ&q=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24.380984.386621..388371...1.0..4.191.2829.0j17.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.Iyz-SrT3xY0&ved=0ahUKEwjMqZr2oZTIAhXCJVAKH9sAdcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=5lpcz5uZJw4HAM:)

Εικ. 48 Αμνιοκέντηση Ι.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSDaOWDHFrfHAFzbYod23MTyuw8D3A%3A1570799296053&sa=1&ei=wH6gXc33AoiHjLsPmai4Ac&q=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0i24i4.178388.183807..184480...2.0..0.213.3662.0j21j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j35i39j35i362i39._fbII2KFSx4&ved=0ahUKEwjN17ewo5TIAhWIA2MBHRmUCHwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=0c7-WleXLrZXtM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSDaOWDHFrfHAFzbYod23MTyuw8D3A%3A1570799296053&sa=1&ei=wH6gXc33AoiHjLsPmai4Ac&q=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0i24i4.178388.183807..184480...2.0..0.213.3662.0j21j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j35i39j35i362i39._fbII2KFSx4&ved=0ahUKEwjN17ewo5TIAhWIA2MBHRmUCHwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=0c7-WleXLrZXtM:)

Εικ. 49 Αμνιοκέντηση ΙΙ

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSDaOWDHFrfHAFzbYod23MTyuw8D3A%3A1570799296053&sa=1&ei=wH6gXc33AoiHjLsPmai4Ac&q=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0i24i4.178388.183807..184480...2.0..0.213.3662.0j21j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j35i39j35i362i39._fbII2KFSx4&ved=0ahUKEwjN17ewo5TIAhWIA2MBHRmUCHwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=5hMacs3IgwqzoM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSDaOWDHFrfHAFzbYod23MTyuw8D3A%3A1570799296053&sa=1&ei=wH6gXc33AoiHjLsPmai4Ac&q=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B1%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CE%BD%CF%84%CE%B7%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..0i24i4.178388.183807..184480...2.0..0.213.3662.0j21j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j35i39j35i362i39._fbII2KFSx4&ved=0ahUKEwjN17ewo5TIAhWIA2MBHRmUCHwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=5hMacs3IgwqzoM:)

Εικ.50 Αμνιακός σάκος.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSLQw5F_XQJvk8DkwXFgillWaJnOQ%3A1570799483155&sa=1&ei=e3-gXduECZeGjLsP_ru5mAI&q=%CE%91%CE%9C%CE%9D%CE%99%CE%91%CE%9A%CE%8C%CF%82+%CE%A3%CE%86%CE%9A%CE%9F%CF%82&oq=%CE%91%CE%9C%CE%9D%CE%99%CE%91%CE%9A%CE%8C%CF%82+%CE%A3%CE%86%CE%9A%CE%9F%CF%82&gs_l=img.3..0.356893.361785..362320...1.0..4.195.3224.0j19.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39j35i39j0i30.DZBU_oXUMWc&ved=0ahUKEwibrtOjPJTIAhUXA2MBHf5dDiMQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=6jpcBMW9DnJ88M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNSLQw5F_XQJvk8DkwXFgillWaJnOQ%3A1570799483155&sa=1&ei=e3-gXduECZeGjLsP_ru5mAI&q=%CE%91%CE%9C%CE%9D%CE%99%CE%91%CE%9A%CE%8C%CF%82+%CE%A3%CE%86%CE%9A%CE%9F%CF%82&oq=%CE%91%CE%9C%CE%9D%CE%99%CE%91%CE%9A%CE%8C%CF%82+%CE%A3%CE%86%CE%9A%CE%9F%CF%82&gs_l=img.3..0.356893.361785..362320...1.0..4.195.3224.0j19.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39j35i39j0i30.DZBU_oXUMWc&ved=0ahUKEwibrtOjPJTIAhUXA2MBHf5dDiMQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=6jpcBMW9DnJ88M:)

Εικ. 51 Αποτελέσματα- Δείγματα Εμβρυοσκόπησης.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQWDFLbwWnMYfhki8O1gt-5owd-Kg%3A1570800221639&sa=1&ei=XYKgXanJpCqUMi1jqAO&q=εμβρυοσκόπηση&oq=εμβρυοσκόπηση&gs_l=img.3...18662.21736..22388...0.0..0.191.1056.0j6.....0....1..gws-wiz-img.-Ku8XRAw998&ved=0ahUKEwjp6-TpppTIAhUQFRQKHciaA-QQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=HLIvv79hnBsRdM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQWDFLbwWnMYfhki8O1gt-5owd-Kg%3A1570800221639&sa=1&ei=XYKgXanJpCqUMi1jqAO&q=εμβρυοσκόπηση&oq=εμβρυοσκόπηση&gs_l=img.3...18662.21736..22388...0.0..0.191.1056.0j6.....0....1..gws-wiz-img.-Ku8XRAw998&ved=0ahUKEwjp6-TpppTIAhUQFRQKHciaA-QQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=HLIvv79hnBsRdM:)

Εικ 52: FBS , Τεχνική λήψης εμβρυικού αίματος I

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTThBm6Y0V8emSgfg9HJHMoozpV_GQ%3A1571083887981&sa=1&ei=b9akXaK5O8z5wQLiv5fwDg&q=placenta&oq=placenta&gs_l=img.3..016j0i3014.3468.8655..9231...1.0..0.222.2758.0j12j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.pFB5ufJdhDY&ved=0ahUKEwjirLjIx5zlAhXMfFAKHeLfBe4Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=2dP84VTdt13HsM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTThBm6Y0V8emSgfg9HJHMoozpV_GQ%3A1571083887981&sa=1&ei=b9akXaK5O8z5wQLiv5fwDg&q=placenta&oq=placenta&gs_l=img.3..016j0i3014.3468.8655..9231...1.0..0.222.2758.0j12j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.pFB5ufJdhDY&ved=0ahUKEwjirLjIx5zlAhXMfFAKHeLfBe4Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=2dP84VTdt13HsM:)

Εικόνα 53 (α) (β) FBS: Τεχνική λήψης του εμβρυικού αίματος II.

Εικ. 53 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSfVKSx-X-54ELWffY-OwQd34Mg-g%3A1570817615469&sa=1&ei=T8agXdKcHIqkwQKU97LQDQ&q=fetal+blood+saampling&oq=fetal+blood+sampling&gs_l=img.3..0i1916j0i8i30i19.165845.173790..174328...1.0..4.229.4514.0j21j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i30.9u7lOvL8nmA&ved=0ahUKEwiSgOjP55TIAhUKUIAKHZS7DNoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=DyVclB7auzn35M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSfVKSx-X-54ELWffY-OwQd34Mg-g%3A1570817615469&sa=1&ei=T8agXdKcHIqkwQKU97LQDQ&q=fetal+blood+saampling&oq=fetal+blood+sampling&gs_l=img.3..0i1916j0i8i30i19.165845.173790..174328...1.0..4.229.4514.0j21j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i30.9u7lOvL8nmA&ved=0ahUKEwiSgOjP55TIAhUKUIAKHZS7DNoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=DyVclB7auzn35M:)

Εικ. 53 (β) [https://www.google.gr/search?](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSfVKSx-X-54ELWffY-OwQd34Mg-g%3A1570817615469&sa=1&ei=T8agXdKcHIqkwQKU97LQDQ&q=fetal+blood+saampling&oq=fetal+blood+sampling&gs_l=img.3..0i1916j0i8i30i19.165845.173790..174328...1.0..4.229.4514.0j21j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i30.9u7lOvL8nmA&ved=0ahUKEwiSgOjP55TIAhUKUIAKHZS7DNoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=pEmHw-LjOsL6qM:)

[hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSfVKSx-X-54ELWffY-OwQd34Mg-g%3A1570817615469&sa=1&ei=T8agXdKcHIqkwQKU97LQDQ&q=fetal+blood+saampling&oq=fetal+blood+sampling&gs_l=img.3..0i1916j0i8i30i19.165845.173790..174328...1.0..4.229.4514.0j21j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i30.9u7lOvL8nmA&ved=0ahUKEwiSgOjP55TIAhUKUIAKHZS7DNoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=pEmHw-LjOsL6qM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSfVKSx-X-54ELWffY-OwQd34Mg-g%3A1570817615469&sa=1&ei=T8agXdKcHIqkwQKU97LQDQ&q=fetal+blood+saampling&oq=fetal+blood+sampling&gs_l=img.3..0i1916j0i8i30i19.165845.173790..174328...1.0..4.229.4514.0j21j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0j0i30.9u7lOvL8nmA&ved=0ahUKEwiSgOjP55TIAhUKUIAKHZS7DNoQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=pEmHw-LjOsL6qM:)

Εικόνα 54: FBS, Τεχνική λήψης εμβρυικού αίματος III

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSiPxixgQhaDttI326RLVeQeAvgLA%3A1570817791402&sa=1&ei=_8agXfqXGMzWaqmGh4AJ&q=fetal+blood+sampling+%2C+cordocentesis&oq=fetal+blood+sampling+%2C+cordocentesis&gs_l=img.3...472929.479025..479512...1.0..0.217.2923.0j15j2...0....1..gws-wiz-](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSiPxixgQhaDttI326RLVeQeAvgLA%3A1570817791402&sa=1&ei=_8agXfqXGMzWaqmGh4AJ&q=fetal+blood+sampling+%2C+cordocentesis&oq=fetal+blood+sampling+%2C+cordocentesis&gs_l=img.3...472929.479025..479512...1.0..0.217.2923.0j15j2...0....1..gws-wiz-)

<img.....0i19j0i30i19j0i8i30i19.am1Y85JAs5I&ved=0ahUKEwi6k9qj6JTIAhVMqxoKHSnDAZAQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=q2Q7LoMIXTIPeM:>

Εικ 55: Διαδικασία ανάλυσης των χρωμοσωμάτων → Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό, Complete Family Health Encyclopedia, The British Medical Association- Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό, Λίτσας- Ιατρικές εκδόσεις, Δεκέμβριος 2001.

Εικ. 56 (α) (β): Τρισωμία 21 // Σύνδρομο Down

Εικ. 56 (α) https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTu9aov0Hhrpri pS4BCYyeJnRsElg%3A1570818722944&sa=1&ei=osqgXbyUOZLfxgPzfYvgBQ&q=τρισωμία+21&oq=&gs_l=img.1.1.35i362i39i10.115530.117217..120957...1.0..4.241.1083.2-5.....0....1..gws-wiz-img.....10.Z1kMtOnSnoQ#imgrc=_HDRrJwPIz-T7M:

Εικ. 56 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTu9aov0Hhrpri pS4BCYyeJnRsElg%3A1570818722944&sa=1&ei=osqgXbyUOZLfxgPzfYvgBQ&q=%CF%84%CF%81%CE%B9%CF%83%CF%89%CE%BC%CE%AF%CE%B1+21&oq=&gs_l=img.1.1.35i362i39i10.115530.117217..120957...1.0..4.241.1083.2-5.....0....1..gws-wiz-img.....10.Z1kMtOnSnoQ#imgrc=ty69IPkqMc7D6M:

Εικόνα 57 Μοριακός καρυότυπος/ Συμβατικός καρυότυπος

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNST2lQu9zgP-M5TW0LX1UkyEYaoYw%3A1570818845940&sa=1&ei=HcugXaaBOYKS1fAPqNy6uA0&q=μοριακός+καρυότυπος%2F+συμβατικός+καρυότυπος&oq=μοριακός+καρυότυπος%2F+συμβατικός+καρυότυπος&gs_l=img.3...652154.666895..667346...1.0..4.197.7849.0j47.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j0i24j35i362i39j0i30.6qIvso1zPVs&ved=0ahUKEwjmg8aa7JTIAhUCSRUIHSiuDtcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=1I9SUXHGAHT2bM:

Εικ 58 Edward Σύνδρομο

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSvTotX4Bvyel8TjHLXb-PS5T5uMA%3A1570819825173&sa=1&ei=8c6gXbCWCs7YwQK13rC4DA&q=Edward+syndrome+&oq=Edward+syndrome+&gs_l=img.3..0i19i10.394853.400273..400893...1.0..4.242.1320.0j5j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0j0i24j35i362i39.ZnNfstcxFIQ&ved=0ahUKEwjw0r3t75TIAhVOBFaKH SUvDMcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=wIdKpWRDrjtBWM:

Εικ 59 Patau Σύνδρομο

<https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR-GYQmadw1745xDhqfkPyL5Nlj3w>

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSpA1GkpgNnr0vBMW_a2iFhInN6Ag%3A1570820228151&sa=1&ei=hNCgXcXqCIjDwQLFu5-QDg&q=Patau+syndrome&oq=Patau+syndrome&gs_l=img.3..0i67j0i7i30i3j0i30i5..198593.202519..203456...0.0..0.200.1883.0j10j1.....0....1..gws-wiz-img.....0i19j0i7i30i19.k7Av0-J_svg&ved=0ahUKEwjFvNGt8ZTIAhWIYVAKHcXdB-IQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=5VMITiwBJO3k8M:&imgcr=bn5noKrZ6XNLdM:

Εικ.60 Σύνδρομο Klinefelter

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSpA1GkpgNnr0vBMW_a2iFhInN6Ag%3A1570820769842&sa=1&ei=odKgXab8MtCHwPAP97Cd6AI&q=Klinefelter+syndrome&oq=Klinefelter+syndrome&gs_l=img.3..0i2j0i30i8.142372.152767..153781..2.0..0.245.2191.0j10j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....0i67j0i7i30j0i7i10i30j0i8i7i30j0i19j0i7i30i19j0i7i10i30i19j0i7i5i30i19j0i8i30i19j0i10i19.NGzjCisDeHY&ved=0ahUKEwjm0Pev85TIAhXQAxAIHXdYBy0Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=6QtCXGbiXOuQXM:

Εικ. 61 Σύνδρομο Turner

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTb5k5WCzzSF r7kCb6M1tEv95rg8g%3A1570820925653&sa=1&ei=PdOgXdy2J7KblwS8ILDgBg&q=Turner+syndrome+karyotype&oq=Turner+syndrome+karyotype&gs_l=img.3..0i19i8.419350.431721..432359...0.0..1.224.4128.1j18j4.....0....1..gws-wiz-img.....0i7i30j0i7i10i30j0i0i67j0i7i30i19j0i10i24j0i30.ahxesBMgGrs&ved=0ahUKEwicyZ3685TIAhWyzYUKHTwKDGwQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=sprMrBJVidnk uM:

Εικ 62: Η τεχνική array CGH

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSICYm--5gpnx0ppMi7em8NkaxUGw%3A1570821360339&sa=1&ei=8NSgXdquFJLYadztlagG&q=H+TEXNIK'H+ARRAY+cgh&oq=H+TEXNIK'H+ARRAY+cgh&gs_l=img.3...251154.259907..260744...1.0..4.281.4688.0j15j9.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i19j35i362i39j35i39j0i24.61WJpRP_kE4&ved=0ahUKEwja5sDJ9ZTIAhUSbBoKHdx2BWUQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=9T0H9Fa2Sb_swM:

Εικ 63: Αναλυτική τεχνική array CGH.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSICYm--5gpnx0ppMi7em8NkaxUGw%3A1570821360339&sa=1&ei=8NSgXdquFJLYadztlagG&q=%CE%97+%CE%A4%CE%95%CE%A7%CE%9D%CE%99%CE%9A%CE%89+ARRAY+cgh&oq=%CE%97+%CE%A4%CE%95%CE%A7%CE%9D%CE%99%CE%9A%CE%89+ARRAY+cgh&gs_l=img.3...251154.259907..260744...1.0..4.281.4688.0j15j9....0....1..gws-wiz-

img.....10..0i19j35i362i39j35i39j0i24.61WJpRP_kE4&ved=0ahUKEwja5sDJ9ZTI AhUSbBoKHdx2BWUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=M5pwU_6BH2WjLM:

Εικ. 64: Τεχνική της FISH

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ3C-aEek6i0AsXFGZoTz45pFdnKg%3A1570907103085&sa=1&ei=3yOiXfnyBJG9UvfRibgO&q=FISH+TECHNIQUE&oeq=FISH+TECHNIQUE&gs_l=img.3..0j0i3013j0i5i30j0i8i30j0i8i10i30j0i8i30i3.4389.11189..11723...1.0..0.192.2805.0j17.....0....1..gws-wiz-img.....0i24j0i67j0i10.trl0RbJw9EM&ved=0ahUKEwi53ur-tJflAhWRnhQKHfdoAucQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=VPzoSCFIX-rDFM:

Εικ 65: Σχηματική αναπαράσταση περιοχής STR σε ομόλογο ζεύγος χρωμοσωμάτων. → «Συμβολή στη Μοριακή Προγεννητική Διάγνωση Ανευπλοειδιών και Φύλου με Χρήση Μεθόδων Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης» - Ν.Δαβανός, Μορακός Βιολόγος, Διδακτορική διατριβή, Πάτρα 2007, σελίδα 23.

Εικ 66: Σχηματική αναπαράσταση της ανάλυσης φυσιολογικών & τρισωμικών δειγμάτων με QF-PCR και χρήση STRs. → «Συμβολή στη Μοριακή Προγεννητική Διάγνωση Ανευπλοειδιών και Φύλου με Χρήση Μεθόδων Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης» - Ν. Δαβανός, Μοριακός Βιολόγος, Διδακτορική διατριβή, Πάτρα 2007, σελίδα 25.

Εικ 67 Χαρακτηριστική καμπύλη ενίσχυσης, όπου διακρίνονται η εκθετική, η γραμμική και η φάση κορεσμού. Το όριο φθορισμού που τίθεται για τον προσδιορισμό της τιμής Ct , ορίζεται έτσι ώστε να βρίσκεται πάνω από το επίπεδο "θορύβου" (baseline) και στην αρχή της εκθετικής φάσης. Στον οριζόντιο άξονα παριστάνεται ο αριθμός των κύκλων της αντίδρασης, ενώ στον κατακόρυφο η τιμή των επιπέδων φθορισμού.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQdmEXK1IgeStY5DhLp2KFuzH_jQQ%3A1570908190547&sa=1&ei=HiiiXYOWIbyV1fAPlbC1wAw&q=amplification+plot&oeq=amplification+plot&gs_l=img.3..0i19j3j0i5i30i19.31901.37694..38257...1.0..4.960.11163.2-1j4j4j7j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i10j0i30j0i8i30i19.9uDl2IB0kjk&ved=0ahUKEwiDnbCFuZflAhW8ShUIHRVYDcgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=9KxTx6x7liOcMM:

Εικ. 68 : Διαγραμματική απεικόνιση της μεθόδου MLPA → Διευρυμένος προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών του εμβρύου με τη μοριακή μέθοδο ανίχνευσης μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών MLPA, σελ 684

Εικ. 69 : Σχηματική αναπαράσταση της τεχνικής της MLPA. → «Συμβολή στη Μοριακή Προγεννητική Διάγνωση Ανευπλοειδιών και Φύλου με Χρήση Μεθόδων Αλυσιδωτής Αντίδρασης Πολυμεράσης» - Ν.Δαβανός, Μορακός Βιολόγος, Διδακτορική διατριβή, Πάτρα 2007, σελ. 32

Εικ. 70 : Κλινική εικόνα παιδιών με τα σύνδρομα α) DiGeorge, β) 1p3.6, γ) Williams, δ) Cri-du-chat (κλάματος γαλής), ε) Prader-Willi και στ) Smith-Magenis. // Τεχνική MLPA. → Διευρυμένος προγεννητικός έλεγχος χρωμοσωματικών ανωμαλιών του εμβρύου με τη μοριακή μέθοδο ανίχνευσης μικροελλειμμάτων και μικροδιπλασιασμών MLPA, σελ. 685

Εικ 71 Ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου .

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRXbybGzT6pl026X-Bm8vGF34RViQ%3A1570909591359&sa=1&ei=ly2iXcrMFaHDxgOP85hY&q=Ελεύθερο+DNA+στο+αίμα+της+εγκύου%2C+προγεννητικός+έλεγχος%2C+απομόνωση+DNA+και+μοριακή+διάγνωση&oq=Ελεύθερο+DNA+στο+αίμα+της+εγκύου%2C+προγεννητικός+έλεγχος%2C+απομόνωση+DNA+και+μοριακή+διάγνωση&gs_l=img.3...354316.376108..376791...4.0..0.249.10655.0j60j3.....0....1..gws-wiz-img.....35i39.r0GhXvJj_Y4&ved=0ahUKEWiK9KqhvplAhWhoXEKHY85BgsQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=wsIjaNT5xkvyGM:

Εικ 72: Μη Επεμβατική Τεχνική σε Ελεύθερο DNA στο αίμα της εγκύου.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTPk4jnteB6aN aXDjVSv3dS8yhvDA%3A1570910166325&sa=1&ei=Ii-iXZnAE4SWIwSTxIvwAw&q=Noninvasive+prenatal+testing&oq=Noninvasive+pre natal+testing&gs_l=img.3..0i19.123226.142918..143658...1.0..4.261.6606.0j36j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0j0i10j0i30j0i10i30j0i10i19j0i8i30i19.iuweW63GsdE&ved=0ahUKEWiZg8CzwJfIAhUEy4UKHRPiAj4Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=i48O4A457axn-M:

Εικ 73: Η μέθοδος ΜΕΠΔ με την ανοσοκατακρήμνιση μεθυλιωμένου DNA (MEDIP) σε συνδυασμό με real time PCR.

[https://www.google.com/search?q=%CE%97+%CE%BC%CE%AD%CE%B8%CE%BF%CE%B4%CE%BF%CF%82+%CE%9C%CE%95%CE%A0%CE%94+%CE%BC%CE%B5+%CF%84%CE%B7%CE%BD+%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B1%CE%BA%CF%81%CE%AE%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%B7+%CE%BC%CE%B5%CE%B8%CF%85%CE%BB%CE%B9%CF%89%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%BF%CF%85+DNA+\(MEDIP\)+%CF%83%CE%B5+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CF%85%CE%B1%CF%83%CE%BC%CF%8C+%CE%BC%CE%B5+real+time+PCR.&rlz=1C1GGRV_enGR751GR751&sxsrf=ACYBGNS89w4U nqmHv5IYBWCKAu5lGzddvw:1570910680297&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEWi5rcqowpflAhWRIIsKHfQYCiQ_AUIEigB&biw=1008&bih=616#imgcr=Dv8ANLD7DW-yXM:](https://www.google.com/search?q=%CE%97+%CE%BC%CE%AD%CE%B8%CE%BF%CE%B4%CE%BF%CF%82+%CE%9C%CE%95%CE%A0%CE%94+%CE%BC%CE%B5+%CF%84%CE%B7%CE%BD+%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B1%CE%BA%CF%81%CE%AE%CE%BC%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%B7+%CE%BC%CE%B5%CE%B8%CF%85%CE%BB%CE%B9%CF%89%CE%BC%CE%AD%CE%BD%CE%BF%CF%85+DNA+(MEDIP)+%CF%83%CE%B5+%CF%83%CF%85%CE%BD%CE%B4%CF%85%CE%B1%CF%83%CE%BC%CF%8C+%CE%BC%CE%B5+real+time+PCR.&rlz=1C1GGRV_enGR751GR751&sxsrf=ACYBGNS89w4U nqmHv5IYBWCKAu5lGzddvw:1570910680297&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEWi5rcqowpflAhWRIIsKHfQYCiQ_AUIEigB&biw=1008&bih=616#imgcr=Dv8ANLD7DW-yXM:)

Εικ. 74 Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση

https://www.google.com/search?rlz=1C1GGRV_enGR751GR751&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGN QYFI76YMD-ŸEcXm8m8vgrkI2HJGw%3A1570910690774&sa=1&ei=4jGiXcngLuXlrgSu7ZewCA&q=%CF%80%CF

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTVWQbllMbGpMa-NGArhLDmX_ivIQ%3A1570912221038&sa=1&ei=3TeiXaDrAZH0wALT_LvYAw&q=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&oq=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&gs_l=img.3...149421.167938..168404...10.0..4.324.8798.0j44j5j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i30.io-NDwGGS7s&ved=0ahUKEwjJ2cmtwpflAhXlsosKHa72BYYQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=COKtWzIUuuIsTM:

Εικ. 75 (α) (β) (γ) Οικογενειακό ιστορικό γενετικού νοσήματος & προεμφυτευτική γενετική διάγνωση.

Εικ 75 (α)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTVWQbllMbGpMa-NGArhLDmX_ivIQ%3A1570912221038&sa=1&ei=3TeiXaDrAZH0wALT_LvYAw&q=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&oq=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&gs_l=img.3...149421.167938..168404...10.0..4.324.8798.0j44j5j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0.xsfkmDsedvI&ved=0ahUKEwjgzaGHYjflAhURJ1AKHVP-DjsQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=igH5zTc3S8MOOM:

Εικ 75 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTVWQbllMbGpMa-NGArhLDmX_ivIQ%3A1570912221038&sa=1&ei=3TeiXaDrAZH0wALT_LvYAw&q=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&oq=%CF%86%CF%89%CF%84%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B5%CF%82+%CE%BC%CE%B5+%CE%BF%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CF%8C+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%BA%CF%8C&gs_l=img.3...149421.167938..168404...10.0..4.324.8798.0j44j5j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0.xsfkmDsedvI&ved=0ahUKEwjgzaGHYjflAhURJ1AKHVP-DjsQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=igH5zTc3S8MOOM:

img.....10..35i362i39j35i39j0.xsfkmDsedvI&ved=0ahUKewjgzaGHyJflAhURJ1AKHVP-DjsQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=_acKC7MndpyzFM:

Εικ 75 (γ) https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRPXJZq5mJv2jEk7Er3NoOw_gfwng%3A1570911796513&sa=1&ei=NDaiXfvqHs_awALbooDwDg&q=family+medical+history+confirm&oq=family+medical+history+confirm&gs_l=img.3...410134.421481..422215...1.0..4.281.6199.0j34j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0j0i30j0i19j0i8i30i19j0i8i30.p_4gt8ERIA8&ved=0ahUKewj71Oq8xpflAhVPLVAKHVvsRAO4Q4dUDCAc&uact=5#imgrc=Ec-DYxNUqocqfM:

Εικ 76 : Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση για HLA ιστοσυμβατότητα
https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTW57179z989iQBw5dnpnbafh5IuWw%3A1570912391540&sa=1&ei=hziXZvEIMjLwALJ5ZbgCA&q=%CE%80%CF%81%CE%BF%CE%B5%CE%BC%CF%86%CF%85%CF%84%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%AC%CE%B3%CE%BD%CF%89%CF%83%CE%B7+%CE%B3%CE%B9%CE%B1+HLA+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%B1%CF%84%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1&oq=%CE%80%CF%81%CE%BF%CE%B5%CE%BC%CF%86%CF%85%CF%84%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B4%CE%B9%CE%AC%CE%B3%CE%BD%CF%89%CF%83%CE%B7+%CE%B3%CE%B9%CE%B1+HLA+%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%BF%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%B1%CF%84%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1&gs_l=img.3...426031.449024.450103...1.0..4.335.11029.0j51j9j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0j0i67j0i30j0i24.ulW0OE6d_Mc&ved=0ahUKewjbo8jYyJflAhXIJVAKHcmyBYwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=-FusjevnW4zlvM:

Εικ. 77 (α) (β) : Κλινική Γενετική

Εικ. 77 (α):
https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSWoJS8HeSuEkMLSLMTEM6qSCOBPO%3A1570913040705&sa=1&ei=EDuiXaPaKvir1fAPj8mKaA&q=%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE&oq=%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE&gs_l=img.3..0i24.72815.81114..81706...1.0..4.202.4526.0j26j1.....0....1..gws-wiz-

img.....10..35i362i39j35i39j0i0i67.e6rEo_I2o_o&ved=0ahUKEwjjoo6Oy5flAhX4VR UIHY-kAg0Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=RLxj8LV1puiAM:

Εικ.77 (β):

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSWoJS8HeSuEkMLSLMTEM6qSCOBPO%3A1570913040705&sa=1&ei=EDuiXaPaKvir1fAPj8mKaA&q=%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE&oq=%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CF%83%CF%85%CE%BC%CE%B2%CE%BF%CF%85%CE%BB%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE&gs_l=img.3..0i24.72815.81114..81706...1.0..4.202.4526.0j26j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i0i67.e6rEo_I2o_o&ved=0ahUKEwjjoo6Oy5flAhX4VR UIHY-kAg0Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=AZBgB6OF6hspCM:

Εικ. 78 Γενετική Συμβουλευτική

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSWoJS8HeSuEkMLSLMTEM6qSCOBPO%3A1570913040705&sa=1&ei=EDuiXaPaKvir1fAPj8mKaA&q=γενετική+συμβουλευτική&oq=γενετική+συμβουλευτική&gs_l=img.3..0i24.72815.81114..81706...1.0..4.202.4526.0j26j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i0i67.e6rEo_I2o_o&ved=0ahUKEwjjoo6Oy5flAhX4VR UIHY-kAg0Q4dUDCAc&uact=5#imgcr=xHA1zXy2bQnhAM:

Εικ. 79 Ακρανία σε έμβρυο 13-14 εβδομάδων → Υπερηχογράφημα 1^{ου} τριμήνου- Εμβρυικές ανωμαλίες 1^{ου} τριμήνου, ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής, σελίδα 3.

Εικ. 80 : Εγκεφαλοκήλη

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSxTb857W6-14jNkKy9zEpYQRI4ew%3A1570947231249&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=n8CiXaOIDcif6ASxgqvAAg&q=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&oq=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&gs_l=img.3..0.2056.7543..8126...2.0..0.187.2348.0j14.....0....1..gws-wiz-
<img.....35i39j0i10i24j0i24.I2pS9Ayaf1Q&ved=0ahUKEwjj07W9ypj1AhXID5oKHT HBCigQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=ACK4KgZ09HVLCM:>

Εικ. 81: Εγκεφαλοκήλη II, III

Εγκεφαλοκήλη II

<https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSxTb857W6-14jNkKy9zEpYQRI4ew%3A1570947231249&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=n8CiXaOIDcif6ASxgqv>

[AAg&q=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&og=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&gs_l=img.3..0.2056.7543..8126...2.0..0.187.2348.0j14.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i10i24j0i24.I2pS9AyafIQ&ved=0ahUKEwj07W9ypj1AhXID5oKHTHBCigQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=RT-ts15Yifc-IM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSxTb857W6-14jNkKy9zEpYQRI4ew%3A1570947231249&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=n8CiXaOIDcif6ASxgqvAAg&q=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&og=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&gs_l=img.3..0.2056.7543..8126...2.0..0.187.2348.0j14.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i10i24j0i24.I2pS9AyafIQ&ved=0ahUKEwj07W9ypj1AhXID5oKHTHBCigQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=RT-ts15Yifc-IM:)

Εγκεφαλοκήλη III

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSxTb857W6-14jNkKy9zEpYQRI4ew%3A1570947231249&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=n8CiXaOIDcif6ASxgqvAAg&q=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&og=%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CE%BA%CE%AE%CE%BB%CE%B7&gs_l=img.3..0.2056.7543..8126...2.0..0.187.2348.0j14.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i10i24j0i24.I2pS9AyafIQ&ved=0ahUKEwj07W9ypj1AhXID5oKHTHBCigQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=ivCLCK_fKXSGUM:

Εικ. 82 : Σύνδρομο Meckel- Gruber

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRPUFm7FzT3Y_wOT7zSoycJEE_p2w%3A1570947241042&sa=1&ei=qcCiXaCXAorUwAKtloOgBw&q=Σύνδρομο+Meckel+-+Gruber&og=Σύνδρομο+Meckel+-+Gruber&gs_l=img.3...771566.789402..790302...11.0..4.273.6724.0j36j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j35i362i39j35i39j0i24.rHAQsxSfx34&ved=0ahUKEwjgi43Cypj1AhUKKIAKHS3LAHQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=y4bHT1zOhSDUJM:&imgcr=qlXAeJCZgCt7nM:

Εικόνα 83 Υδροκέφαλος, εγκεφαλικές κοιλίες ετερόπλευρα σε έμβρυο 13+2 εβδομάδων. → Υπερηχογράφημα 1^{ου} τριμήνου- Εμβρυικές ανωμαλίες 1^{ου} τριμήνου, ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής, σελίδα 8

Εικ. 84 : Υδροκέφαλος

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTj_reBhVSf3zR_NfH-NzydNeIUFw%3A1570948033372&sa=1&ei=wcOiXYy6FoSWa8Kpm4AG&q=%CF%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82&og=%CF%85%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82&gs_l=img.3..35i39j0i24i4.309035.318790..319658...8.0..4.315.4309.0j18j4j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j0.D-3t4K_P31s&ved=0ahUKEwjMnvW7zZj1AhUEyxoKHcLUBmAQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=aTk6HZrcaPugAM:

Εικ. 85: Σύνδρομο Dandy – Walker

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTgqcIa6KOzrXLK2IAadj_fUHN7aBQ%3A1570948354996&sa=1&ei=AsWiXd-uPMjLwALJ5ZbgCA&q=%CE%94%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1+Dandy-+Walker&oq=%CE%94%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1+Dandy-+Walker&gs_l=img.12...346438.350979..352811...1.0..4.180.1051.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i24j35i362i39.mhEnk1eFhXQ&ved=0ahUKEwjft6PVzpjIAhXIJVAKHcmYBYwQ4dUDCAc#imgcr=BCI0CVynnIzz0M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTgqcIa6KOzrXLK2IAadj_fUHN7aBQ%3A1570948354996&sa=1&ei=AsWiXd-uPMjLwALJ5ZbgCA&q=%CE%94%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1+Dandy-+Walker&oq=%CE%94%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1+Dandy-+Walker&gs_l=img.12...346438.350979..352811...1.0..4.180.1051.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i24j35i362i39.mhEnk1eFhXQ&ved=0ahUKEwjft6PVzpjIAhXIJVAKHcmYBYwQ4dUDCAc#imgcr=BCI0CVynnIzz0M:)

Εικ. 86: Ολοπροσεγκέφαλος

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=gndxPgG2pX96iM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=gndxPgG2pX96iM:)

Εικ. 87: Ολοπροσεγκεφαλία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=2v99BwBSBkyg5M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%9F%CE%BB%CE%BF%CF%80%CF%81%CE%BF%CF%83%CE%B5%CE%B3%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=2v99BwBSBkyg5M:)

Εικ. 88: Λοβιακός τύπος Ολοπροσεγκεφαλίας.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=Ολοπροσεγκεφαλία&oq=Ολοπροσεγκεφαλία&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=LgfPC-IqbNJJu9M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPyLqrOa1T7tMgXDaxnBWx2k1DGQ%3A1570948709815&sa=1&ei=ZcaiXaS8MeHoxgPAm6lg&q=Ολοπροσεγκεφαλία&oq=Ολοπροσεγκεφαλία&gs_l=img.12..0.136942.140592..142508...1.0..4.206.1073.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.CfwYla5BN-8&ved=0ahUKEwjgrz-z5jIAhVhtHEKHcBNCgwQ4dUDCAc#imgcr=LgfPC-IqbNJJu9M:)

Εικ. 89 Δισχιδής Πάχη II

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQIDjQyiHpy51](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQIDjQyiHpy51)

[1zeFzTTMIW8fO59w
%3A1570948853973&sa=1&ei=9caiXe2DO7uI1fAP0ZC4oAY&q=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&oq=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&gs_l=img.3..35i39j0i30j0i24i6.476924.482497..483450...1.0..4.203.3076.0j17j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39.PmCHqvboEwA&ved=0ahUKEwit0prD0JlAhU7RBUIHVEIDmQQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=LgdPdB0EU9MupM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSXGoPqE8AQI2rvz-6LVyGWWBmlwA%3A1570948853973&sa=1&ei=9caiXe2DO7uI1fAP0ZC4oAY&q=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&oq=%CE%B4%CE%B9%CF%83%CF%87%CE%B9%CE%B4%CE%AE%CF%82+%CF%81%CE%AC%CF%87%CE%B7&gs_l=img.3..35i39j0i30j0i24i6.476924.482497..483450...1.0..4.203.3076.0j17j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39.PmCHqvboEwA&ved=0ahUKEwit0prD0JlAhU7RBUIHVEIDmQQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=LgdPdB0EU9MupM:)

Εικ 90: (α) Αχονδρογενεσία (β) Σχεδόν πλήρης έλλειψη οστεοποίησης της σπονδ. στήλης. →

Εικ 90 (α) : Αχονδρογενεσία, Εικόνα εμβρύου 19 εβδομάδων. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 3.

Εικ. 90 (β): Σχεδόν πλήρης έλλειψη οστεοποίησης της σπονδ. στήλης. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 2.

Εικ. 91 (α) (β) :

Εικ. 91 (α): Παιδί με αχονδροπλασία, όπου φαίνεται το δυσανάλογα μεγάλο κεφάλι και τα κοντά άκρα.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSXGoPqE8AQI2rvz-6LVyGWWBmlwA
%3A1570949957852&sa=1&ei=RcuiXaTTM8TLwQKptIKQDg&q=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0.280533.283835..284296...0.0..0.212.2218.0j12j1.....0....1..gws-wiz-
img.....35i39j0i24.2ztBPzJRmZA&ved=0ahUKEwjkiR1JlAhXEZVAKHSmaAOIQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=Z2QH-uiuoKMpkM:&imgrc=M6M9J5xrmscJKM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSXGoPqE8AQI2rvz-6LVyGWWBmlwA%3A1570949957852&sa=1&ei=RcuiXaTTM8TLwQKptIKQDg&q=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0.280533.283835..284296...0.0..0.212.2218.0j12j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i24.2ztBPzJRmZA&ved=0ahUKEwjkiR1JlAhXEZVAKHSmaAOIQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=Z2QH-uiuoKMpkM:&imgrc=M6M9J5xrmscJKM:)

Εικ. 91 (β): Χαρακτηριστικά ατόμων με αχονδροπλασία.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSXGoPqE8AQI2rvz-6LVyGWWBmlwA
%3A1570949957852&sa=1&ei=RcuiXaTTM8TLwQKptIKQDg&q=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0.280533.283835..284296...0.0..0.212.2218.0j12j1.....0....1..gws-wiz-
img.....35i39j0i24.2ztBPzJRmZA&ved=0ahUKEwjkiR1JlAhXEZVAKHSmaAOIQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=M6M9J5xrmscJKM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSXGoPqE8AQI2rvz-6LVyGWWBmlwA%3A1570949957852&sa=1&ei=RcuiXaTTM8TLwQKptIKQDg&q=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B1%CF%87%CE%BF%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3..0.280533.283835..284296...0.0..0.212.2218.0j12j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i24.2ztBPzJRmZA&ved=0ahUKEwjkiR1JlAhXEZVAKHSmaAOIQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=M6M9J5xrmscJKM:)

Εικ. 92 (α) Προφίλ εμβρύου με αχονδροπλασία στις 37+5 εβδομάδες. Διαφαίνεται η μετωπιαία προεξοχή και η επιπέδωση του ρινικού οστού. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 4.

Εικ. 92 (β) Κοντό άκρο (δεξί χέρι). Πολυυδράμνιο. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 4.

Εικ. 93(α) Το έμβρυο μετά τον τοκετό. Φαίνεται η κεφαλοκήλη, ο λαγώχειλος, η ρήξη του κοιλιακού τοιχώματος και ο ακρωτηριασμός του αριστερού ποδιού. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 7

Εικ. 93 (β) λαγώχειλος- λευκό βέλος. (Σύνδρομο Αμνιακής ταινίας) → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 7

Εικ. 94 (α) (β): Συγγενής πολλαπλή αρθρογύπωση.

Εικ. 94 (α) :

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT6OHSqGXqZS3NtvGF8Y_NhI9U4oQ%3A1570951218559&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=MtCiXfPmH-qcmwXCtIC4CA&q=%CF%83%CF%85%CE%B3%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%AE%CF%82+%CF%80%CE%BF%CE%BB%CE%BB%CE%B1%CF%80%CE%BB%CE%AE+%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CF%83%CF%85%CE%B3%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%AE%CF%82+%CF%80%CE%BF%CE%BB%CE%BB%CE%B1%CF%80%CE%BB%CE%AE+%CE%B1%CF%81%CE%B8%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CF%8D%CF%80%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3...1139.12061..12622...2.0..0.178.5162.0j32.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i0i24.wZbvMxlt-ns&ved=0ahUKEwjzx9uq2ZjlAhVqzqYKHUIaAicQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=h8sKwrVjybHw2M:

Εικ. 94 (β) :

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT6OHSqGXqZS3NtvGF8Y_NhI9U4oQ%3A1570951218559&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=MtCiXfPmH-qcmwXCtIC4CA&q=συγγενής+πολλαπλή+αρθρογύπωση&oq=συγγενής+πολλαπλή+αρθρογύπωση&gs_l=img.3...1139.12061..12622...2.0..0.178.5162.0j32.....0....1..gws-wiz-img.....35i39j0i0i24.wZbvMxlt-ns&ved=0ahUKEwjzx9uq2ZjlAhVqzqYKHUIaAicQ4dUDCAY&uact=5#imgcr=F_4u_JVTkxY-RM:

Εικ. 95 (α) Παθολογική θέση του χεριού 21+6 εβδομάδες, // δυσπλασία της σπονδυλικής στήλης, // ραιβοιπποποδία 21+6 εβδομάδες, Υπερηχογράφημα

2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 10.

Εικ 95 (β) Ραιβοιπποποδία στις 23 εβδομάδες. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 9

Εικ. 96 : Παιδί με δυστροφική δυσπλασία. Διαφαίνεται το δάχτυλο του ποδιού που βρίσκεται σε θέση «ωτοστόπ». → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 13.

Εικ. 97 (α) Ραιβοιπποποδία, αντίχειρας σε θέση ωτοστόπ → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 12

Εικ 97 (β) Κυφοσκολίωση. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 13.

Εικ 98 Ραιβοιπποποδία & Ραιβοιπποποδία στις 23+6 εβδομάδες. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 16.

Εικ.99 (α) (β) :

Εικ. 99 (α): Το νεογνό μετά τον τοκετό, με χαρακτηριστικό γνώρισμα τα κοντά άκρα σε σχέση με τον κορμό. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 21.

Εικ. 99 (β): Το κρανίο εμφανίζει μειωμένη ηχογένεια & είναι πολύ ευπίεστο ακόμη και σε μικρή πίεση. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 17

Εικ. 100 (α) (β) :

Εικ. 100 (α) Κάταγμα του μηριαίου στις 32 + 4 εβδομάδες. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 17

Εικ. 100 (β) Παθολογική μετάλλωση της σπονδυλικής στήλης. → Σημειώσεις μου, υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου, σκελετικό σύστημα. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 18.

Εικ. 101: Εξαδακτυλία στον πρόσθιο άξονα. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 24

Εικ 102 (α) (β) :

Εικ 102 (α) Εξαδακτυλία στο πόδι. Οπισθοπαξονική εξαδακτυλία. Εικόνα στις 25 +2 εβδομάδες. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 22

Εικ. 102 (β) Εξαδακτυλία στο πόδι.// Εξαδακτυλία// Οπισθοαξονική εξαδακτυλία σε τρισωμία 21. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 23

Εικ. 103 (α) (β) :

Εικ 103 (α) Χέρι εμβρύου με απλασία της κερκίδας στις 19+1 εβδομάδες σε τρισωμία 18. → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 25

Εικ 103 (β) Το ίδιο έμβρυο μετά τη διακοπή της κύησης → Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου- Σκελετικό σύστημα , ΙΑΣΠΙΣ, Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής. σελίδα 25

Εικ. 104: Θανατηφόρος Δυσπλασία.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTVXGdbySFR_L0E72tCruhYiQHWm7A%3A1570982055279&sa=1&ei=p0ijXYPGENXUgweChYjYCg&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%84%CE%B7%CF%86%CF%8C%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%B4%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%84%CE%B7%CF%86%CF%8C%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%B4%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3...1121956.1131725..1132096...5.0..4.364.5515.0j25j4j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j0i24j35i362i39j35i39.bC3Mgipo1Lw&ved=0ahUKEwjDtemazJn1AhVV6uAKHYICAqsQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=z2VoiaHzA9MEzM:

Εικ. 105 : Θανατηφόρος Δυσπλασία.

(α) Βράχυνση & τοξοειδής παραμόρφωση της κνήμης.

(β) Άνω άκρο στις 21+ εβδομάδες.

(γ) Χέρι εμβρύου όπου φαίνονται κοντά και χοντρά δάχτυλα.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTVXGdbySFR_L0E72tCruhYiQHWm7A%3A1570982055279&sa=1&ei=p0ijXYPGENXUgweChYjYCg&q=%CE%B8%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%84%CE%B7%CF%86%CF%8C%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%B4%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&oq=%CE%B8%CE%B1%CE%BD%CE%B1%CF%84%CE%B7%CF%86%CF%8C%CF%81%CE%BF%CF%82+%CE%B4%CF%85%CF%83%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.3...1121956.1131725..1132096...5.0..4.364.5515.0j25j4j1.....0....1..gws-wiz-

img.....10..0j0i24j35i362i39j35i39.bC3Mgipo1Lw&ved=0ahUKEwjDtemazJnlAhVV6uAKHYICAqsQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=DyE_Zh6Hbg5BzM:

Εικόνα 106: Σύνδρομο Βραχέων Δακτύλων- Πολυδακτυλίας

[https://www.google.gr/search?](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRtDayPuR9VpgNh-BGf6qmP7LWfdg%3A1570984670884&sa=1&ei=3IKjXcTXNcXXwQLg97qoAg&q=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&oq=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&gs_l=img.3...19002.50238..50782...1.0..4.263.8544.0j42j6.....0....1.gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i24.pHX2r6Vd-4E&ved=0ahUKEwjEvoX61ZnlAhXFfa1AKHeC7DiUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=TyPCm5l0ozi29M:)

[hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRtDayPuR9VpgNh-BGf6qmP7LWfdg%3A1570984670884&sa=1&ei=3IKjXcTXNcXXwQLg97qoAg&q=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&oq=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&gs_l=img.3...19002.50238..50782...1.0..4.263.8544.0j42j6.....0....1.gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i24.pHX2r6Vd-4E&ved=0ahUKEwjEvoX61ZnlAhXFfa1AKHeC7DiUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=TyPCm5l0ozi29M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRtDayPuR9VpgNh-BGf6qmP7LWfdg%3A1570984670884&sa=1&ei=3IKjXcTXNcXXwQLg97qoAg&q=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&oq=%CE%A3%CF%8D%CE%BD%CE%B4%CF%81%CE%BF%CE%BC%CE%BF+Saldino+Noonan+%26+Naumoff&gs_l=img.3...19002.50238..50782...1.0..4.263.8544.0j42j6.....0....1.gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i24.pHX2r6Vd-4E&ved=0ahUKEwjEvoX61ZnlAhXFfa1AKHeC7DiUQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=TyPCm5l0ozi29M:)

Εικόνα 107: Σύνδρομο Βραχέων Πλευρών- Πολυδακτυλίας II.

[https://www.google.gr/search?](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTW2E6j4Ds4pWvpD41jIwPb9ka-KA:1570985339790&q=majewski+syndrome&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwihloC52JnlAhVJZVAKHRQ6C5kQBQg7KAA&biw=1008&bih=616&dpr=1#imgdii=dPQUnnLeaMt7fM:&imgrc=ynUwQ_KNobuoAM:)

[hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTW2E6j4Ds4pWvpD41jIwPb9ka-KA:1570985339790&q=majewski+syndrome&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwihloC52JnlAhVJZVAKHRQ6C5kQBQg7KAA&biw=1008&bih=616&dpr=1#imgdii=dPQUnnLeaMt7fM:&imgrc=ynUwQ_KNobuoAM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTW2E6j4Ds4pWvpD41jIwPb9ka-KA:1570985339790&q=majewski+syndrome&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwihloC52JnlAhVJZVAKHRQ6C5kQBQg7KAA&biw=1008&bih=616&dpr=1#imgdii=dPQUnnLeaMt7fM:&imgrc=ynUwQ_KNobuoAM:)

Εικ. 108 (α) Οίδημα στον αυχένα και εμβρυϊκός ύδρωπας. (β) Εξαδακτυλία.

→ Υπερηχογράφημα 2^{ου} τριμήνου – Σκελετικό σύστημα, ΙΑΣΠΙΣ Ιδεώδες ΑΣκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής, σελίδα 33.

Εικ. 109 : Υπερηχογραφική απεικόνιση κρανίου εμβρύου 32 εβδομάδων με αχονδροπλασία. Χαρακτηριστική η προπέτεια του μετωπιαίου οστού: προήλθε από το κεφάλαιο *Υπερηχογραφική εκτίμηση και διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου*: Υπερηχογραφία , Τομ.3. Τεύχος 2, σελ 98, 2006: Θεοδωρά, Μπεναρδής, Αντσακλής.

Εικ 110: Υπερηχογραφική απεικόνιση υποπλαστικού θώρακα σε έμβρυο με θανατηφόρο δυσπλασία. Χαρακτηριστικές υποπλαστικές πλευρές (βέλη). *Υπερηχογραφική εκτίμηση και διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου*: Υπερηχογραφία , Τομ.3. Τεύχος 2, σελ 99: Θεοδωρά, Μπεναρδής, Αντσακλής.

Εικ 111: Υπερηχογραφική απεικόνιση στρεβλοποδίας. *Υπερηχογραφική εκτίμηση και διάγνωση των σκελετικών ανωμαλιών του εμβρύου*: Υπερηχογραφία , Τομ.3. Τεύχος 2, σελ 99: Θεοδωρά, Μπεναρδής, Αντσακλής.

Εικ 112 : Σχηματική δομή του γονιδίου FGFR3 και εντοπισμός μεταλλαγών που σχετίζονται με σκελετικές δυσπλασίες. *Γενετική και μοριακή διάγνωση κρανιοσκελετικών δυσπλασιών*. Ιατρικά ανάλεκτα, Τόμος Γ' Τεύχος 15, Ιούλιος- Σεπτέμβριος 2012: Αφιέρωμα στη Γενετική.

Εικ 113: Δομή του υποδοχέα FGF(R), αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRFRwoiv0QfXmeVcDVCQBtZ-WrBXA
%3A1570985737947&sa=1&ei=CVejXZa5OcbSwQKGILN4&q=FGFR&oq=FGFR
&gs_l=img.3..0i19110.965657.969957..972950...1.0..4.221.1659.0j6j3.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i0i30.aKOBHfjiEA&ved=0ahUKEwjW4e322ZnlAhVGaVAKHQbKDA8Q4dUDCAc&uact=5#imgdii=-
_YhJehEzb_RM:&imgrc=z3xPtActIpmkfM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRFRwoiv0QfXmeVcDVCQBtZ-WrBXA%3A1570985737947&sa=1&ei=CVejXZa5OcbSwQKGILN4&q=FGFR&oq=FGFR&gs_l=img.3..0i19110.965657.969957..972950...1.0..4.221.1659.0j6j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i0i30.aKOBHfjiEA&ved=0ahUKEwjW4e322ZnlAhVGaVAKHQbKDA8Q4dUDCAc&uact=5#imgdii=-_YhJehEzb_RM:&imgrc=z3xPtActIpmkfM:)

Εικ 114: Κλινική εικόνα των συχνότερων συνδρόμων κρανιοσυστοίωσης: Apert (a), Crouzon (b), Pfeiffer(c), , Saethre-Chotzen (d), Craniofrontonasal € , Muenke (f) → Γενετική & μοριακή διάγνωση κρανιοσκελετικών δυσπλασιών. Ιατρικά ανάλεκτα. Τόμος Γ' Τεύχος 15, Ιούλιος- Σεπτέμβριος 2012, σελ.691

Εικ. 115: Βραχυδακτυλία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTwbLPryzBmS_kd0g2DaWbjjR_98g
%3A1570989847845&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=F2ejXce9McKorgSvqL2
QCA&q=Brachydactyly&oq=Brachydactyly&gs_l=img.3..0i2j0i3018.325537.328990
..329657...0.0..0.365.2335.0j12j0j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39.KWWvYNa-
JSI&ved=0ahUKEwiHpcye6ZnlAhVCIIsKHS9UD4IQ4dUDCA Y&uact=5#imgrc=ys
p4ph4ULNeBrM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTwbLPryzBmS_kd0g2DaWbjjR_98g%3A1570989847845&source=hp&biw=1008&bih=616&ei=F2ejXce9McKorgSvqL2QCA&q=Brachydactyly&oq=Brachydactyly&gs_l=img.3..0i2j0i3018.325537.328990..329657...0.0..0.365.2335.0j12j0j1.....0....1..gws-wiz-img.....35i39.KWWvYNa-JSI&ved=0ahUKEwiHpcye6ZnlAhVCIIsKHS9UD4IQ4dUDCA Y&uact=5#imgrc=ysp4ph4ULNeBrM:)

Εικ. 116: Pes Cavus I = Πελματιαία καμάρα I

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQrJi28zX2G4y
kzuN5oN-596vcjgw
%3A1570990179548&sa=1&ei=Y2ijXbqVldDQwQKMPJ2oCA&q=pes+cavus&oq=
pes+cavus&gs_l=img.3..0j0i3019.125545.129142..129828...1.0..4.210.2422.0j12j2.....
.0....1..gws-wiz-
img.....10..0i67j35i362i39j35i39.IUUFujV_7CE&ved=0ahUKEwj60uO86pnlAhVQa
FAKHQxSB4UQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=bdDGB6-ASjtPbM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQrJi28zX2G4y kzuN5oN-596vcjgw%3A1570990179548&sa=1&ei=Y2ijXbqVldDQwQKMPJ2oCA&q=pes+cavus&oq=pes+cavus&gs_l=img.3..0j0i3019.125545.129142..129828...1.0..4.210.2422.0j12j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.IUUFujV_7CE&ved=0ahUKEwj60uO86pnlAhVQaFAKHQxSB4UQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=bdDGB6-ASjtPbM:)

Εικ. 117: Pes Cavus II = Πελματιαία καμάρα II

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQrJi28zX2G4y
kzuN5oN-596vcjgw
%3A1570990179548&sa=1&ei=Y2ijXbqVldDQwQKMPJ2oCA&q=pes+cavus&oq=
pes+cavus&gs_l=img.3..0j0i3019.125545.129142..129828...1.0..4.210.2422.0j12j2.....
.0....1..gws-wiz-
img.....10..0i67j35i362i39j35i39.IUUFujV_7CE&ved=0ahUKEwj60uO86pnlAhVQa
FAKHQxSB4UQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=i1wDMVGcY3W7hM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQrJi28zX2G4y kzuN5oN-596vcjgw%3A1570990179548&sa=1&ei=Y2ijXbqVldDQwQKMPJ2oCA&q=pes+cavus&oq=pes+cavus&gs_l=img.3..0j0i3019.125545.129142..129828...1.0..4.210.2422.0j12j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.IUUFujV_7CE&ved=0ahUKEwj60uO86pnlAhVQaFAKHQxSB4UQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=i1wDMVGcY3W7hM:)

Εικ 118: Prominent heels = Προεξέχουσα φτέρνα

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQwAqZbDYy
HL6ksibrUEZz58bg0tA
%3A1570990311401&sa=1&ei=52ijXYCFGMHcwQLTy6DADA&q=Prominent+he
els+&oq=Prominent+heels+&gs_l=img.12...313823.316749..318191...1.0..4.179.103](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQwAqZbDYy HL6ksibrUEZz58bg0tA%3A1570990311401&sa=1&ei=52ijXYCFGMHcwQLTy6DADA&q=Prominent+heels+&oq=Prominent+heels+&gs_l=img.12...313823.316749..318191...1.0..4.179.103)

[9.0j6.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j35i362i39.YBKjE7jBcIk&ved=0ahUKEwjAlNP76pnlAhVBbl
AKHdMICMgQ4dUDCAc#imgrc=0UZG0yN66g9f4M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBG0yN66g9f4M:img.....10..35i39j0i30j35i362i39.YBKjE7jBcIk&ved=0ahUKEwjAlNP76pnlAhVBblAKHdMICMgQ4dUDCAc#imgrc=0UZG0yN66g9f4M:)

Εικ 119: Metatarsus Adductus

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRAO6tQLiOeCU-5Z3AfJ-PFc-atxw
%3A1570990631372&sa=1&ei=J2qjXZSwFs2F1fAP_cKCyAM&q=Metatarsus+Adductus&oq=Metatarsus+Adductus&gs_l=img.12..0j0i30i9.94601.97370..98774...1.0..4.194.1067.0j6.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..0i19j35i362i39.15bZLjacec8&ved=0ahUKEwjU35yU7JnlAhXNQhUIHX2hADkQ4dUDCAc#imgrc=E2LfAtODowq96M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRAO6tQLiOeCU-5Z3AfJ-PFc-atxw%3A1570990631372&sa=1&ei=J2qjXZSwFs2F1fAP_cKCyAM&q=Metatarsus+Adductus&oq=Metatarsus+Adductus&gs_l=img.12..0j0i30i9.94601.97370..98774...1.0..4.194.1067.0j6.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..0i19j35i362i39.15bZLjacec8&ved=0ahUKEwjU35yU7JnlAhXNQhUIHX2hADkQ4dUDCAc#imgrc=E2LfAtODowq96M:)

Εικ 120: Κλινοδακτυλία- Clinodactyly

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT16u5AJsTYoP7H_JaNXyopQR-fw%3A1570990732087&sa=1&ei=jGqjXc75BJ-Z1fAP46m6yAQ&q=CLINODACTYLY&oq=CLINODACTYLY&gs_l=img.3..0j0i30i9.75181.81516..82007...1.0..4.233.2966.0j15j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..0i67j35i362i39j35i39.JrKbfPa8MQk&ved=0ahUKEwjO75_E7JnlAhWFTBUIHeOUDkkQ4dUDCAc#imgrc=-1AoB3Hra6rIFM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT16u5AJsTYoP7H_JaNXyopQR-fw%3A1570990732087&sa=1&ei=jGqjXc75BJ-Z1fAP46m6yAQ&q=CLINODACTYLY&oq=CLINODACTYLY&gs_l=img.3..0j0i30i9.75181.81516..82007...1.0..4.233.2966.0j15j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..0i67j35i362i39j35i39.JrKbfPa8MQk&ved=0ahUKEwjO75_E7JnlAhWFTBUIHeOUDkkQ4dUDCAc#imgrc=-1AoB3Hra6rIFM:)

Εικ 121: Kyphoscoliosis- Κυφοσκολίωση

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQWYb24JdTKO3I3ai-UalxAHwdfRg
%3A1570990936911&sa=1&ei=WGujXa2VN4qhUMeCkeAB&q=Kyphoscoliosis&oq=Kyphoscoliosis&gs_l=img.12..0j0i30i9.18952.21518..22869...0.0..0.326.2735.0j11j2j1.....0....1..gws-wiz-
img.Xamw3wpG8tQ&ved=0ahUKEwitofWI7ZnlAhWKEBQKHUdBBBwQ4dUDCAc#imgrc=qV5DyrpyfqkvTM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQWYb24JdTKO3I3ai-UalxAHwdfRg%3A1570990936911&sa=1&ei=WGujXa2VN4qhUMeCkeAB&q=Kyphoscoliosis&oq=Kyphoscoliosis&gs_l=img.12..0j0i30i9.18952.21518..22869...0.0..0.326.2735.0j11j2j1.....0....1..gws-wiz-
img.Xamw3wpG8tQ&ved=0ahUKEwitofWI7ZnlAhWKEBQKHUdBBBwQ4dUDCAc#imgrc=qV5DyrpyfqkvTM:)

Εικ 122: Μακριά κωνικά δάκτυλα- Long tapered fingers

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT2KCUDAs2UagsaYKZOzphUi4wg0w
%3A1570990962166&sa=1&ei=cmujXcnlCeGsgwfSr4bwDw&q=Long+tapered+fingers&oq=Long+tapered+fingers&gs_l=img.12..0i30.119197.121854..123364...1.0..4.198.1078.0j6.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i67j35i362i39.e5v4wX45Jxc&ved=0ahUKEwjJ5vqx7ZnlAhVh1uAKHdKXAf4Q4dUDCAc#imgrc=KJydgyLbQ8jVFM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT2KCUDAs2UagsaYKZOzphUi4wg0w%3A1570990962166&sa=1&ei=cmujXcnlCeGsgwfSr4bwDw&q=Long+tapered+fingers&oq=Long+tapered+fingers&gs_l=img.12..0i30.119197.121854..123364...1.0..4.198.1078.0j6.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i67j35i362i39.e5v4wX45Jxc&ved=0ahUKEwjJ5vqx7ZnlAhVh1uAKHdKXAf4Q4dUDCAc#imgrc=KJydgyLbQ8jVFM:)

Εικ 123: Marfan syndrome

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSqBxgo7fD_W96c0CzQlZCKiXy6mA
%3A1570991087423&sa=1&ei=72ujXbu6GbHkgwf2552ABw&q=Marfan+syndrom&oq=Marfan+syndrome&gs_l=img.12..0i30i30i7.88970.91968..93444...1.0..4.218.1123.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSqBxgo7fD_W96c0CzQlZCKiXy6mA%3A1570991087423&sa=1&ei=72ujXbu6GbHkgwf2552ABw&q=Marfan+syndrom&oq=Marfan+syndrome&gs_l=img.12..0i30i30i7.88970.91968..93444...1.0..4.218.1123.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-)

[img.....10..35i362i39.09898p2MW9U&ved=0ahUKEwj77dft7ZnlAhUx8uAKHfZzB3AQ4dUDCAc#imgcr=3_Pv36MzqOY6-M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRTTKBKdYNI6XmtUqjhGkRwEf3LoA%3A1570991314478&sa=1&ei=0myjXfHdHMm91fAP_f-foAE&q=arachnodactyly&oeq=Arachnodactyl&gs_l=img.1.0.0j0i3019.2507.4530..5975...0.0..0.230.1922.0j10j1.....0....1..gws-wiz-img.762LL6DSfPs#imgcr=a6DmMvy4EwljIM:)

Εικ 124: Arachnodactyly- Αραχνοδακτυλία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRTTKBKdYNI6XmtUqjhGkRwEf3LoA%3A1570991314478&sa=1&ei=0myjXfHdHMm91fAP_f-foAE&q=arachnodactyly&oeq=Arachnodactyl&gs_l=img.1.0.0j0i3019.2507.4530..5975...0.0..0.230.1922.0j10j1.....0....1..gws-wiz-img.762LL6DSfPs#imgcr=a6DmMvy4EwljIM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRTTKBKdYNI6XmtUqjhGkRwEf3LoA%3A1570991314478&sa=1&ei=0myjXfHdHMm91fAP_f-foAE&q=arachnodactyly&oeq=Arachnodactyl&gs_l=img.1.0.0j0i3019.2507.4530..5975...0.0..0.230.1922.0j10j1.....0....1..gws-wiz-img.762LL6DSfPs#imgcr=a6DmMvy4EwljIM:)

Εικ 125: Broad halluces = πλατύ μεγάλο δάκτυλο ποδιού

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7F3vRu-xZyorGFlo2iVcrGTCFtw%3A1570991322131&sa=1&ei=2myjXZjTB_211fAPy8KS4A0&q=Broad+halluces+&oeq=Broad+halluces+&gs_l=img.12...581417.588320..590085...1.0..4.209.1811.0j9j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i67j0i30j35i362i39.nvB0zUf78Jk&ved=0ahUKEwiYqM3d7pnlAhX9UhUIHUUhBNwQ4dUDCAc#imgcr=QsM6EAgau8DKCM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ7F3vRu-xZyorGFlo2iVcrGTCFtw%3A1570991322131&sa=1&ei=2myjXZjTB_211fAPy8KS4A0&q=Broad+halluces+&oeq=Broad+halluces+&gs_l=img.12...581417.588320..590085...1.0..4.209.1811.0j9j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i67j0i30j35i362i39.nvB0zUf78Jk&ved=0ahUKEwiYqM3d7pnlAhX9UhUIHUUhBNwQ4dUDCAc#imgcr=QsM6EAgau8DKCM:)

Εικ 126: Short feet

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTKNALKSwlF7UgTZycPF2S_-KX87g%3A1570991913834&sa=1&ei=KW-jXdzNMGSa5rxn5AL&q=Short+feet&oeq=Short+feet&gs_l=img.12..0i1914j0i30i19j0i8i30i19i5.185414.188128..189633...1.0..4.207.1100.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i10i19j35i362i39.KV5N9IYoUEo&ved=0ahUKEwichuD38JnlAhVB1hoKHZr4B7IQ4dUDCAc#imgcr=OAKH07JegG0M6M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTKNALKSwlF7UgTZycPF2S_-KX87g%3A1570991913834&sa=1&ei=KW-jXdzNMGSa5rxn5AL&q=Short+feet&oeq=Short+feet&gs_l=img.12..0i1914j0i30i19j0i8i30i19i5.185414.188128..189633...1.0..4.207.1100.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i10i19j35i362i39.KV5N9IYoUEo&ved=0ahUKEwichuD38JnlAhVB1hoKHZr4B7IQ4dUDCAc#imgcr=OAKH07JegG0M6M:)

Εικ 127: Καμπτοδακτυλία- Camptodactyly

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRoXII_OAgoe1N-_Han0g_3K07fqg%3A1570992106598&sa=1&ei=6m-jXd6UJIy1U_34n-gP&q=Camptodactyly&oeq=Camptodactyly&gs_l=img.12..0i19110.85101.87596..89044...1.0..4.226.1168.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.DjfRpTqYrtc&ved=0ahUKEwjesdXT8ZnlAhWM2hQKHx38B_0Q4dUDCAc#imgdii=fgXyDqiO_wPahM:&imgcr=EHPi1yFdczihwM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRoXII_OAgoe1N-_Han0g_3K07fqg%3A1570992106598&sa=1&ei=6m-jXd6UJIy1U_34n-gP&q=Camptodactyly&oeq=Camptodactyly&gs_l=img.12..0i19110.85101.87596..89044...1.0..4.226.1168.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.DjfRpTqYrtc&ved=0ahUKEwjesdXT8ZnlAhWM2hQKHx38B_0Q4dUDCAc#imgdii=fgXyDqiO_wPahM:&imgcr=EHPi1yFdczihwM:)

Εικ 128: Single Transverse Palmar Crease = Ενιαία Εγκάρσια Παλάμη.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSIAi-d0ZZslvzEh33gX-18UGK6UQ%3A1570992197933&sa=1&ei=RXCjXePTOMeYjLsPh8eeyA4&q=Palmar+Crease%2C+Single+Transverse+%3D+Simian+line+&oeq=Palmar+Crease%2C+Single+Transverse+%3D+Simian+line+&gs_l=img.12...219099.222003..223357...1.0..4.207.1098.0j5j1...0....1j2..gws-wiz-](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSIAi-d0ZZslvzEh33gX-18UGK6UQ%3A1570992197933&sa=1&ei=RXCjXePTOMeYjLsPh8eeyA4&q=Palmar+Crease%2C+Single+Transverse+%3D+Simian+line+&oeq=Palmar+Crease%2C+Single+Transverse+%3D+Simian+line+&gs_l=img.12...219099.222003..223357...1.0..4.207.1098.0j5j1...0....1j2..gws-wiz-)

img.....10..0i19j35i362i39.gdbNtHgDJx0&ved=0ahUKEwjiipz_8ZnlAhVHDGMBHYejB-kQ4dUDCAc#imgrc=6uYEEYjxoqeV6CM:

Εικ 172: Toe, absent = απουσία δακτύλου

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRpSpkMujiqw8_rjFet1ACilbR2ng%3A1570992422836&sa=1&ei=JnGjXd7WMO3hUOLOqvAB&q=Toe%2C+absent+&oq=Toe%2C+absent+&gs_l=img.12...187642.191682..193021...1.0..4.214.1153.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.K4Aey9xwwts&ved=0ahUKEwjegbvq8pnlAhWNMBQKHwKnCh4Q4dUDCAc#imgrc=899yESQhvUgZpM:

Εικ 130: Cutaneous Syndactyly of Toes = Δερματική συνδακτυλία.

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNT7FCABw5lxPp234_kVyYqkMHwZMg%3A1570992617514&sa=1&ei=6XGjXfiFH7G7gwex_Kr4Aw&q=Cutaneous+Syndactyly+of+Toes+&oq=Cutaneous+Syndactyly+of+Toes+&gs_l=img.12...90103.92596..94030...1.0..4.211.1095.0j5j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.l0T5t9_fih4&ved=0ahUKEwi4nqXH85nlAhWx3eAKHTG-Cj8Q4dUDCAc#imgrc=V0GdY5WMHcdDaM:

Εικ 131 (α) (β): Συνδακτυλία

Εικ 131 (α)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTCSL6JgfV6c4yu4HRcEit5jn-d8A%3A1570992859693&sa=1&ei=23KjXf73KZCkUrz4qdgE&q=%CE%A3%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1+%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%B9%CE%BF%CF%8D&oq=%CE%A3%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1+%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%B9%CE%BF%CF%8D&gs_l=img.3...15792.17219..17676...0.0..0.261.1314.0j5j2.....0....1..gws-wiz-img.....0j0i24.aN89gz1DTnw&ved=0ahUKEwi-0eK69JnlAhUQkhQKHTx8CksQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=AvLCrfl5YYFZpM:

Εικ 131 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTCSL6JgfV6c4yu4HRcEit5jn-d8A%3A1570992859693&sa=1&ei=23KjXf73KZCkUrz4qdgE&q=%CE%A3%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1+%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%B9%CE%BF%CF%8D&oq=%CE%A3%CF%85%CE%BD%CE%B4%CE%B1%CE%BA%CF%84%CF%85%CE%BB%CE%AF%CE%B1+%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%B9%CE%BF%CF%8D&gs_l=img.3...15792.17219..17676...0.0..0.261.1314.0j5j2.....0....1..gws-wiz-img.....0j0i24.aN89gz1DTnw&ved=0ahUKEwi-

[0eK69JnlAhUQkhQKHTx8CksQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=MYhGBiCXRAMSGM](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSuGOf3Yy13SYpzKDH7hpUVg5Aacg%3A1570992879260&sa=1&ei=73KjXZ20D4akgwfE6jo&q=Thumb%2C+Triphalangeal+&oq=Thumb%2C+Triphalangeal+&gs_l=img.12...0.0..2873...0.0..0.0.0.....0.....gws-wiz-img.d4suw-x61ns&ved=0ahUKEwj54zE9JnlAhUG0uAKHUS1DgAQ4dUDCAc#imgcr=1QHk4VdFZFoD_M:)
:

Εικ 132: Thumb, Triphalangeal = Τριφαλαγγικός αντίχειρας

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSuGOf3Yy13SYpzKDH7hpUVg5Aacg
%3A1570992879260&sa=1&ei=73KjXZ20D4akgwfE6jo&q=Thumb
%2C+Triphalangeal+&oq=Thumb
%2C+Triphalangeal+&gs_l=img.12...0.0..2873...0.0..0.0.0.....0.....gws-wiz-
img.d4suw-
x61ns&ved=0ahUKEwj54zE9JnlAhUG0uAKHUS1DgAQ4dUDCAc#imgcr=1QHk
4VdFZFoD_M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSuGOf3Yy13SYpzKDH7hpUVg5Aacg%3A1570992879260&sa=1&ei=73KjXZ20D4akgwfE6jo&q=Thumb%2C+Triphalangeal+&oq=Thumb%2C+Triphalangeal+&gs_l=img.12...0.0..2873...0.0..0.0.0.....0.....gws-wiz-img.d4suw-x61ns&ved=0ahUKEwj54zE9JnlAhUG0uAKHUS1DgAQ4dUDCAc#imgcr=1QHk4VdFZFoD_M:)

Εικ 133: Thumb, Absent = απών αντίχειρας

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRj69wLJjMzLVRsLSLGQmeAS5RfIQ
%3A1570993172070&sa=1&ei=FHSjXfP1A8ucjLsPmIaWkAs&q=Thumb
%2C+Absent+&oq=Thumb
%2C+Absent+&gs_l=img.12..0i8i3012.172928.176165..177549...1.0..4.186.1038.0j6.
....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i362i39..RRjHKqgtIw&ved=0ahUKEwjz9zP9ZnlAhVLDmMBHRiD
BbIQ4dUDCAc#imgcr=bKVsTOaFZNiDtM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRj69wLJjMzLVRsLSLGQmeAS5RfIQ%3A1570993172070&sa=1&ei=FHSjXfP1A8ucjLsPmIaWkAs&q=Thumb%2C+Absent+&oq=Thumb%2C+Absent+&gs_l=img.12..0i8i3012.172928.176165..177549...1.0..4.186.1038.0j6....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39..RRjHKqgtIw&ved=0ahUKEwjz9zP9ZnlAhVLDmMBHRiDBbIQ4dUDCAc#imgcr=bKVsTOaFZNiDtM:)

Εικ 134: Hand, Split= Αμυοτροφική Πλευρική σκλήρυνση I

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSn6Gmj8yKsiCDgrEY3QVtUtrrLw%3A1570993352087&sa=1&ei=yHSjXbr-
BN2E1fAPh5yiwAk&q=+Hand%2C+Split&oq=+Hand
%2C+Split&gs_l=img.12..0i19i10.2160992.2165211..2168878...1.0..4.244.1234.0j3j
3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i8i30j35i362i39.M_3-
nCM6BbM&ved=0ahUKEwi6gsil9pnlAhVdQhUIHQeOCJgQ4dUDCAc#imgcr=w7-
eOwmDwVaUUM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSn6Gmj8yKsiCDgrEY3QVtUtrrLw%3A1570993352087&sa=1&ei=yHSjXbr-BN2E1fAPh5yiwAk&q=+Hand%2C+Split&oq=+Hand%2C+Split&gs_l=img.12..0i19i10.2160992.2165211..2168878...1.0..4.244.1234.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i8i30j35i362i39.M_3-nCM6BbM&ved=0ahUKEwi6gsil9pnlAhVdQhUIHQeOCJgQ4dUDCAc#imgcr=w7-eOwmDwVaUUM:)

Εικ 135: Foot, Split = Αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση II

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRrIlkyMpOHC
_v_w5Aftkcuezi9A%3A1570995523782&sa=1&ei=Q32jXa2yL-
eUlwSyzKvwBg&q=Foot%2C+Split+&oq=Foot
%2C+Split+&gs_l=img.12..0i19i3j0i30i19j0i5i30i19i2j0i8i30i19i4.110331.113016..1
14409...1.0..4.220.1146.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.8-
OXgqDfgvE&ved=0ahUKEwjt342x_pnlAhVnyoUKHTLmCm4Q4dUDCAc#imgcr=
BnQQigqVreSwjM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRrIlkyMpOHC_v_w5Aftkcuezi9A%3A1570995523782&sa=1&ei=Q32jXa2yL-eUlwSyzKvwBg&q=Foot%2C+Split+&oq=Foot%2C+Split+&gs_l=img.12..0i19i3j0i30i19j0i5i30i19i2j0i8i30i19i4.110331.113016..114409...1.0..4.220.1146.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39.8-OXgqDfgvE&ved=0ahUKEwjt342x_pnlAhVnyoUKHTLmCm4Q4dUDCAc#imgcr=BnQQigqVreSwjM:)

Εικ 136: Postaxial & Preaxial polydactyly= Μετααξονική & προαξονική πολυδακτυλία.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSvsl6suJfwUsT
IG01tP-UJv8E_jg](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSvsl6suJfwUsTIG01tP-UJv8E_jg)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRtD3ZZLpWb_oYYS76GFcM8cUbA%3A1570995788591&sa=1&ei=TH6jXabhI4yKarq6r9AE&q=Thumb%2C+broad+&oq=Thumb%2C+broad+&gs_l=img.12..0i8i30.189163.193874..195290...1.0..4.232.1217.0j2j4....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.3bEAI3zIg58&ved=0ahUKEwim7Cv_5nlAhUMhRoKHTrdC0oQ4dUDCAc#imgcr=8heosaV8mkdknM

Εικ 137: Thumb, broad = φαρδύς αντιχειρας

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTe_XIBxvb8Q3f_wF2oJWHRTy7Sog%3A1570995985666&sa=1&ei=EX-jXcKXKOCj1fAP17S6sAM&q=Polydactyly%2C+Mesoaxial+&oq=Polydactyly%2C+Mesoaxial+&gs_l=img.12..0i8i30.205642.208645..210423...1.0..4.420.2030.0j1j0j4j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.poTfJhjzwBk&ved=0ahUKEwiC5KyNgJrlAhXgURUIHVeaDjYQ4dUDCAc#imgcr=vqupOJSmJKymmM

Εικ 138: Polydactyly, Mesoaxial = Μεσοαξονική πολυδακτυλία

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQYbuYeTJAJGsF-rnqhZkpeuf6v0w%3A1570996198112&sa=1&ei=5n-jXZO9BqqG1fAP0bKY8AQ&q=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.12...91165.94323..95790...1.0..4.208.1137.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i8i30j35i362i39.H_MGQ7MFOYQ&ved=0ahUKEwiTyNPygJrlAhUqQxUIHVEZBk4Q4dUDCAc#imgcr=Q2gT2v3tfdnRhM

Εικ 139 (α) (β) Scoliosis, Σκολίωση

Εικ 139 (α) https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQYbuYeTJAJGsF-rnqhZkpeuf6v0w%3A1570996198112&sa=1&ei=5n-jXZO9BqqG1fAP0bKY8AQ&q=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.12...91165.94323..95790...1.0..4.208.1137.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i8i30j35i362i39.H_MGQ7MFOYQ&ved=0ahUKEwiTyNPygJrlAhUqQxUIHVEZBk4Q4dUDCAc#imgcr=Q2gT2v3tfdnRhM

Εικ 139 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQYbuYeTJAJGsF-rnqhZkpeuf6v0w%3A1570996198112&sa=1&ei=5n-jXZO9BqqG1fAP0bKY8AQ&q=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=Scoliosis%2C+%CE%A3%CE%BA%CE%BF%CE%BB%CE%AF%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.12...91165.94323..95790...1.0..4.208.1137.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz

img.....10..0i8i30j35i362i39.H_MGQ7MFOYQ&ved=0ahUKEwiTyNPygJrIAhUqQxUIHVEZBk4Q4dUDCAc#imgrc=QSvvTz5tsEghQM:

Εικ 140 (α) (β) Υποπλαστικοί αντίχειρες

Εικ 140 (α)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS_rzmHu0q-6bGX42EnK-5dxNJztQ%3A1570996296379&sa=1&ei=SICjXeviFouKapzEovAE&q=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%AF+%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%B5%CF%82&oq=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%AF+%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%B5%CF%82&gs_l=img.12...334322.339438..341103...1.0..4.239.1208.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i362i39.BApYnwwb7Qw&ved=0ahUKEwjrsGhgZrIAhULhRoKHRyiCE4Q4dUDCAc#imgrc=cq_4Jvsrx0O34M:

Εικ 140 (β)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS_rzmHu0q-6bGX42EnK-5dxNJztQ%3A1570996296379&sa=1&ei=SICjXeviFouKapzEovAE&q=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%AF+%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%B5%CF%82&oq=%CE%A5%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BB%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%BF%CE%AF+%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%AF%CF%87%CE%B5%CE%B9%CF%81%CE%B5%CF%82&gs_l=img.12...334322.339438..341103...1.0..4.239.1208.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-
<img.....10..35i362i39.BApYnwwb7Qw&ved=0ahUKEwjrsGhgZrIAhULhRoKHRyiCE4Q4dUDCAc#imgrc=iFbK-F9PKzs32M:>

Εικ 141 (α) (β) Joint laxity I = Χαλαρές αρθρώσεις I

Εικ 141 (α)

https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-
<img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtgXFgprlAhWLIROKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=PGBA12EVBk0a7M:>

Εικ 141 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=-hn8CveGpHhU7M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=-hn8CveGpHhU7M:)

Εικ 142 (α) (β) Joint laxity II = χαλαρές αρθρώσεις II

Εικ 142 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=NLvueWK2EMKpvM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=NLvueWK2EMKpvM:)

Εικ 142 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=s8FtifDuZ_RIUM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTnBt71KJWb3yZ6vDKTVa1IsCcxng%3A1570996639593&sa=1&ei=n4GjXavrI4urUtaOq8gJ&q=Joint+laxity+&oq=Joint+laxity+&gs_l=img.12..0i19l4j0i30i19j0i5i30i19.234819.238788..240183...1.0..4.324.1482.0j2j3j1.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i362i39.8asQUb9asfY&ved=0ahUKEwjrtprXFgprlAhWLIRQKHVbHCpkQ4dUDCAc#imgrc=s8FtifDuZ_RIUM:)

Εικ 143 (α) (β) Παραμορφώσεις χεριών υπό μορφή δαγκάνας- Claw hand deformities.

Εικ 143 (α):

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSY06buUdgW09AX-IABrbRUwyTqQg%3A1570996881634&sa=1&ei=kYKjXeWeJsLSwQLw2Y7ACQ&q=Claw+hand+deformities&oq=Claw+hand+deformities&gs_l=img.12..0i19.437747.441164..442562...1.0..4.217.1169.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i5i30i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5rlAhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=MoW2XSzO2ErXVM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSY06buUdgW09AX-IABrbRUwyTqQg%3A1570996881634&sa=1&ei=kYKjXeWeJsLSwQLw2Y7ACQ&q=Claw+hand+deformities&oq=Claw+hand+deformities&gs_l=img.12..0i19.437747.441164..442562...1.0..4.217.1169.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i5i30i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5rlAhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=MoW2XSzO2ErXVM:)

Εικ 143 (β):

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSY06buUdgW09AX-IABrbRUwyTqQg%3A1570996881634&sa=1&ei=kYKjXeWeJsLSwQLw2Y7ACQ&q=Claw+hand+deformities&oq=Claw+hand+deformities&gs_l=img.12..0i19.437747.441164..442562...1.0..4.217.1169.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i5i30i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5rlAhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=MoW2XSzO2ErXVM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSY06buUdgW09AX-IABrbRUwyTqQg%3A1570996881634&sa=1&ei=kYKjXeWeJsLSwQLw2Y7ACQ&q=Claw+hand+deformities&oq=Claw+hand+deformities&gs_l=img.12..0i19.437747.441164..442562...1.0..4.217.1169.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i5i30i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5rlAhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=MoW2XSzO2ErXVM:)

[formities&oq=Claw+hand+deformities&gs_l=img.12..0i19.437747.441164..442562...1.0..4.217.1169.0j3j3.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i5i30i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5r1AhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=8FFg8q4HnpKhNM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOcP2YrGuFQvCMzIK71FxA3ur0Lnw%3A1570997326248&sa=1&ei=ToSjXfjoDvup1fAPzJ-4iA0&q=Hammer+toes&oq=Hammer+toes&gs_l=img.12..0i19j35i362i39.bttQ-xMRAWo&ved=0ahUKEwilq8q4g5r1AhVCaVAKHfCsA5gQ4dUDCAc#imgrc=8FFg8q4HnpKhNM:)

Εικ 144 (α) (β) : Hammer toes = Σφυροδακτυλία

Εικ 144 (α):

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOcP2YrGuFQvCMzIK71FxA3ur0Lnw%3A1570997326248&sa=1&ei=ToSjXfjoDvup1fAPzJ-4iA0&q=Hammer+toes&oq=Hammer+toes&gs_l=img.12..0j0i30i19.181293.184208..185316...1.0..4.194.1073.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i19j35i362i39.5n1qhQyjkxs&ved=0ahUKEwj4x8uMhZr1AhX7VBUIHc wPDtEQ4dUDCAc#imgrc=3Upv8B__MfSdsM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOcP2YrGuFQvCMzIK71FxA3ur0Lnw%3A1570997326248&sa=1&ei=ToSjXfjoDvup1fAPzJ-4iA0&q=Hammer+toes&oq=Hammer+toes&gs_l=img.12..0j0i30i19.181293.184208..185316...1.0..4.194.1073.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i19j35i362i39.5n1qhQyjkxs&ved=0ahUKEwj4x8uMhZr1AhX7VBUIHc wPDtEQ4dUDCAc#imgrc=3Upv8B__MfSdsM:)

Εικ 144 (β):

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOcP2YrGuFQvCMzIK71FxA3ur0Lnw%3A1570997326248&sa=1&ei=ToSjXfjoDvup1fAPzJ-4iA0&q=Hammer+toes&oq=Hammer+toes&gs_l=img.12..0j0i30i19.181293.184208..185316...1.0..4.194.1073.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i19j35i362i39.5n1qhQyjkxs&ved=0ahUKEwj4x8uMhZr1AhX7VBUIHc wPDtEQ4dUDCAc#imgdii=VEqm_JZ37miLqM:&imgrc=3Upv8B__MfSdsM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOcP2YrGuFQvCMzIK71FxA3ur0Lnw%3A1570997326248&sa=1&ei=ToSjXfjoDvup1fAPzJ-4iA0&q=Hammer+toes&oq=Hammer+toes&gs_l=img.12..0j0i30i19.181293.184208..185316...1.0..4.194.1073.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i19j35i362i39.5n1qhQyjkxs&ved=0ahUKEwj4x8uMhZr1AhX7VBUIHc wPDtEQ4dUDCAc#imgdii=VEqm_JZ37miLqM:&imgrc=3Upv8B__MfSdsM:)

Εικ 145: Achilles tendon contractures = Αχίλλεια σύσπαση τενόντων

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRQACvAgCnNWDNxI3nOyl1aOsnJ0nw%3A1570997513371&sa=1&ei=CYWjXe-dFsyO1fAPItOK2Ag&q=Achilles+tendon+contractures+&oq=Achilles+tendon+contractures+&gs_l=img.12...214863.218626..220013...1.0..4.196.1081.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39.oaaZcmD-9-0&ved=0ahUKEwivxujlhZr1AhVMR1UIHZapAosQ4dUDCAc#imgrc=Cnbp1GV4B-CAOM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRQACvAgCnNWDNxI3nOyl1aOsnJ0nw%3A1570997513371&sa=1&ei=CYWjXe-dFsyO1fAPItOK2Ag&q=Achilles+tendon+contractures+&oq=Achilles+tendon+contractures+&gs_l=img.12...214863.218626..220013...1.0..4.196.1081.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39.oaaZcmD-9-0&ved=0ahUKEwivxujlhZr1AhVMR1UIHZapAosQ4dUDCAc#imgrc=Cnbp1GV4B-CAOM:)

Εικ 146 : Osteosclerosis= Οστεοσκλήρυνση

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRjn-be6C7UiKobYmmWv_OO_2crbQ%3A1570997845374&sa=1&ei=VYajXcS-FoWMIwSym7jABA&q=Osteosclerosis-+osteosarcoma&oq=Osteosclerosis-+osteosarcoma&gs_l=img.3...55528.58705..59084...0.0..0.192.2405.0j14.....0....1..gws-wiz-img.....0i30j0i5i30j0i8i30.3oc_MXl8fUQ&ved=0ahUKEwiEvZCEh5r1AhUFxoUKHbINDkgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=dtpgLDYfnwle4M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRjn-be6C7UiKobYmmWv_OO_2crbQ%3A1570997845374&sa=1&ei=VYajXcS-FoWMIwSym7jABA&q=Osteosclerosis-+osteosarcoma&oq=Osteosclerosis-+osteosarcoma&gs_l=img.3...55528.58705..59084...0.0..0.192.2405.0j14.....0....1..gws-wiz-img.....0i30j0i5i30j0i8i30.3oc_MXl8fUQ&ved=0ahUKEwiEvZCEh5r1AhUFxoUKHbINDkgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=dtpgLDYfnwle4M:)

Εικ 147: Σπονδυλόλυση- Σπονδυλολίσθηση

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSqgAjsiBc0PTDOJa-mKFWcjDFVcw%3A1570998021719&sa=1&ei=BYejXcyCJOrBrgS44IqYCw&q=pars+interarticular](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSqgAjsiBc0PTDOJa-mKFWcjDFVcw%3A1570998021719&sa=1&ei=BYejXcyCJOrBrgS44IqYCw&q=pars+interarticular)

[is-+spondylolysis-+spondylolisthesis&oq=pars+interarticularis-+spondylolysis-+spondylolisthesis&gs_l=img.3...101306.130181..130886...1.0..4.355.10550.0j59j0j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0i30j0i8i30.Of-Pg8JHbzc&ved=0ahUKEwiMmZTYh5rlAhXqoIsKHTiwArMQ4dUDCAc&uact=5#imgre=AgkKidc59CcqM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrTQCa8USvls0kBsc6oY8bn_rHYQ%3A1570998335375&sa=1&ei=P4ijXYDEFpLEwAL6soKwBA&q=%22%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&ved=0ahUKEwiMmZTYh5rlAhXqoIsKHTiwArMQ4dUDCAc&uact=5#imgre=AgkKidc59CcqM)

Εικ 148: Διαχωρισμός της ηβικής σύμφυσης

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrTQCa8USvls0kBsc6oY8bn_rHYQ
%3A1570998335375&sa=1&ei=P4ijXYDEFpLEwAL6soKwBA&q=%22%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&ved=0ahUKEWjA3-PtiJrlAhUSIIAKHXqZAEYQ4dUDCAc&uact=5#imgre=xFdQOzVR9NhU5M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrTQCa8USvls0kBsc6oY8bn_rHYQ%3A1570998335375&sa=1&ei=P4ijXYDEFpLEwAL6soKwBA&q=%22%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&ved=0ahUKEWjA3-PtiJrlAhUSIIAKHXqZAEYQ4dUDCAc&uact=5#imgre=xFdQOzVR9NhU5M)

Εικ 149 (α) (β) : Pes Planus = επίπεδο πόδι

Εικ 149 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQDoBRUIROgJaB2IZp88sKfn98eyA
%3A1570998359690&sa=1&ei=V4ijXbfkKYrewAKLi42YCA&q=Pes+Planus+%oq=Pes+Planus+%gs_l=img.12..0i19110.177626.180155..181556...1.0..4.265.1233.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..0i67j0j0i24j35i362i39.5zYCYdlQw_c&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=PQfdBRGyxMg0eM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQDoBRUIROgJaB2IZp88sKfn98eyA%3A1570998359690&sa=1&ei=V4ijXbfkKYrewAKLi42YCA&q=Pes+Planus+%oq=Pes+Planus+%gs_l=img.12..0i19110.177626.180155..181556...1.0..4.265.1233.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i67j0j0i24j35i362i39.5zYCYdlQw_c&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=PQfdBRGyxMg0eM)

Εικ 149 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQDoBRUIROgJaB2IZp88sKfn98eyA
%3A1570998359690&sa=1&ei=V4ijXbfkKYrewAKLi42YCA&q=Pes+Planus+%oq=Pes+Planus+%gs_l=img.12..0i19110.177626.180155..181556...1.0..4.265.1233.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..0i67j0j0i24j35i362i39.5zYCYdlQw_c&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=4t3jGHqmrujUiM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQDoBRUIROgJaB2IZp88sKfn98eyA%3A1570998359690&sa=1&ei=V4ijXbfkKYrewAKLi42YCA&q=Pes+Planus+%oq=Pes+Planus+%gs_l=img.12..0i19110.177626.180155..181556...1.0..4.265.1233.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..0i67j0j0i24j35i362i39.5zYCYdlQw_c&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=4t3jGHqmrujUiM)

Εικ 150 (α) (β) Ραιβοιπποποδία

Εικ. 150 (α) :

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQTjoRh9QClmOCchIQnX3qaDBa_8A
%3A1571054516025&sa=1&ei=tGOkXbOTAYegUJmBj6AP&q=%25%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=4t3jGHqmrujUiM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQTjoRh9QClmOCchIQnX3qaDBa_8A%3A1571054516025&sa=1&ei=tGOkXbOTAYegUJmBj6AP&q=%25%CF%85%CF%80%CE%B5%CF%81%CE%B7%CF%87%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CF%86%CE%B7%CE%BC%CE%B1+%CF%81%CE%B1%CE%B9%CE%B2%CE%BF%CE%B9%CF%80%CF%80%CE%BF%CF%80%CE%BF%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&ved=0ahUKEWj366_5iJrlAhUKL1AKHYtFA4MQ4dUDCAc#imgre=4t3jGHqmrujUiM)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTjoRh9QCImoCchIQnX3qaDBa_8A
%3A1571054516025&sa=1&ei=tGOkXbOTAYegUJmBj6AP&q=%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&gs_l=img.12...25736.29233..32027...0.0..0.191.2467.0j15.....0....1..gws-wiz-
img.Nxw3Sizb6O8&ved=0ahUKEwizveaS2pvlAhUHEBQKHZnAA_QQ4dUDCAc#imgrc=8z9akBgYvMUMcM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTjoRh9QCImoCchIQnX3qaDBa_8A%3A1571054516025&sa=1&ei=tGOkXbOTAYegUJmBj6AP&q=%CE%B4%CE%AF%CE%B1%2C&gs_l=img.12...25736.29233..32027...0.0..0.191.2467.0j15.....0....1..gws-wiz-
img.Nxw3Sizb6O8&ved=0ahUKEwizveaS2pvlAhUHEBQKHZnAA_QQ4dUDCAc#imgrc=8z9akBgYvMUMcM:)

Εικ. 150 (β):

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR3Ssb4FvwhKUEmqeep1vVJccTIQ
%3A1571054875071&sa=1&ei=G2WkXYn8A8v5wQLz_KmICQ&q=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1+%CF%83%CE%BA%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&og=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1+%CF%83%CE%BA%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12...18022.21228..23629...0.0..0.168.2059.0j13.....0....1..gws-wiz-
img.5yLt4Po2r68&ved=0ahUKEwjJ9YC-25v1AhXLfAKHXN-CpEQ4dUDCAc#imgrc=yWQJGYTz6wmuhM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR3Ssb4FvwhKUEmqeep1vVJccTIQ%3A1571054875071&sa=1&ei=G2WkXYn8A8v5wQLz_KmICQ&q=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1+%CF%83%CE%BA%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&og=%CE%B1%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%B1%CF%86%CE%AF%CE%B1+%CF%83%CE%BA%CE%B5%CE%BB%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B1&gs_l=img.12...18022.21228..23629...0.0..0.168.2059.0j13.....0....1..gws-wiz-
img.5yLt4Po2r68&ved=0ahUKEwjJ9YC-25v1AhXLfAKHXN-CpEQ4dUDCAc#imgrc=yWQJGYTz6wmuhM:)

Εικ 151: Σκολίωση της σπονδυλικής στήλης.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRcXIUZFG6LvTXf02KfRgWVwW5gIQ%3A1571054901441&sa=1&ei=NWWkXd6-GsLGwAK7p6PoDg&q=thoracic+scoliosis&og=thoracic+scoliosis&gs_l=img.3..0i19110.352873.359843..360336...1.0..0.250.3099.0j17j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i10j0i30.8TvLWO949ZA&ved=0ahUKEwiercK25v1AhVCI1AKHbvTCO0Q4dUDCAc&uact=5#imgrc=YcAsJfqiDGq6LM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRcXIUZFG6LvTXf02KfRgWVwW5gIQ%3A1571054901441&sa=1&ei=NWWkXd6-GsLGwAK7p6PoDg&q=thoracic+scoliosis&og=thoracic+scoliosis&gs_l=img.3..0i19110.352873.359843..360336...1.0..0.250.3099.0j17j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i10j0i30.8TvLWO949ZA&ved=0ahUKEwiercK25v1AhVCI1AKHbvTCO0Q4dUDCAc&uact=5#imgrc=YcAsJfqiDGq6LM:)

Εικ 152: Thoracic Scoliosis = Θωρακική Σκολίωση.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQaebAB9uavtQC57oImG66uwpkZNA
%3A1571055263462&sa=1&ei=n2akXfr2G8jlaOncpOgK&q=Congenital+vertebral+anomalies+&og=Congenital+vertebral+anomalies+&gs_l=img.12..0i19j0i30i19.91759.96159..98345...1.0..4.190.1057.0j6.....0....1j2..gws-wiz-](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQaebAB9uavtQC57oImG66uwpkZNA%3A1571055263462&sa=1&ei=n2akXfr2G8jlaOncpOgK&q=Congenital+vertebral+anomalies+&og=Congenital+vertebral+anomalies+&gs_l=img.12..0i19j0i30i19.91759.96159..98345...1.0..4.190.1057.0j6.....0....1j2..gws-wiz-)

Εικ 153: Congenital vertebral anomalies = εκ γενετής σκελετικές ανωμαλίες.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQaebAB9uavtQC57oImG66uwpkZNA
%3A1571055263462&sa=1&ei=n2akXfr2G8jlaOncpOgK&q=Congenital+vertebral+anomalies+&og=Congenital+vertebral+anomalies+&gs_l=img.12..0i19j0i30i19.91759.96159..98345...1.0..4.190.1057.0j6.....0....1j2..gws-wiz-](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQaebAB9uavtQC57oImG66uwpkZNA%3A1571055263462&sa=1&ei=n2akXfr2G8jlaOncpOgK&q=Congenital+vertebral+anomalies+&og=Congenital+vertebral+anomalies+&gs_l=img.12..0i19j0i30i19.91759.96159..98345...1.0..4.190.1057.0j6.....0....1j2..gws-wiz-)

[img.....10..35i39j35i362i39.a7l6JZnsu2c&ved=0ahUKEwi6wpr33Jv1AhVIJBoKHWk uCa0Q4dUDCAc#imgdii=XD1LsFRrFVJXtM:&imgrc=XxIUrhqCJg42OM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQHQn7Hw_6nIAMo2ypfoNS_8ecNUw%3A1571055363669&sa=1&ei=A2ekXfC-KMXsaYvivJgJ&q=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&oq=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&gs_l=img.12...158940.163191..164493...1.0..4.244.1128.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-)

Εικ 154: Συγγενείς Διαμαρτίες του χεριού : Σύνδρομο του Καρπιαίου Σωλήνα

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQHQn7Hw_6nIAMo2ypfoNS_8ecNUw%3A1571055363669&sa=1&ei=A2ekXfC-KMXsaYvivJgJ&q=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&oq=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&gs_l=img.12...158940.163191..164493...1.0..4.244.1128.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i19j35i362i39.VONKlx046NA&ved=0ahUKEwiwzP6m3Zv1AhVF dhoKHQsxDSMQ4dUDCAc#imgrc=vC6W9-Kovjt3SM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNQHQn7Hw_6nIAMo2ypfoNS_8ecNUw%3A1571055363669&sa=1&ei=A2ekXfC-KMXsaYvivJgJ&q=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&oq=%CE%9A%CE%B1%CF%81%CF%80%CE%B9%CE%B1%CE%B9%CE%AD%CF%82+%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82+%CE%B1%CE%BD%CF%89%CE%BC%CE%B1%CE%BB%CE%AF%CE%B5%CF%82&gs_l=img.12...158940.163191..164493...1.0..4.244.1128.0j4j2.....0....1j2..gws-wiz-)

Εικ 155 (α) (β): Osteoporosis = Οστεοπόρωση

Εικ 155 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRRtcey-KrkhKx1pStiG9L102n21A%3A1571055533217&sa=1&ei=rWekXaPvDOWxrgSoqqWIAg&q=osteoporosis&oq=osteoporosis&gs_l=img.3..0i10i19.406332.416804..417591...13.0..4.228.5417.0j25j5.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i30j0i5i30j0i24j0i10i24.5yp2rXCUu8o&ved=0ahUKE wjj-er33Zv1AhXlmIsKHSVCSEQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=FGgNvvG5wWEoDM:&imgrc=u1mUmD7Pfa5toM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRRtcey-KrkhKx1pStiG9L102n21A%3A1571055533217&sa=1&ei=rWekXaPvDOWxrgSoqqWIAg&q=osteoporosis&oq=osteoporosis&gs_l=img.3..0i10i19.406332.416804..417591...13.0..4.228.5417.0j25j5.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 155 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRRtcey-KrkhKx1pStiG9L102n21A%3A1571055533217&sa=1&ei=rWekXaPvDOWxrgSoqqWIAg&q=osteoporosis&oq=osteoporosis&gs_l=img.3..0i10i19.406332.416804..417591...13.0..4.228.5417.0j25j5.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i30j0i5i30j0i24j0i10i24.5yp2rXCUu8o&ved=0ahUKE wjj-er33Zv1AhXlmIsKHSVCSEQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=vGTq9gqJIKDJuM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsr=ACYBGNRRtcey-KrkhKx1pStiG9L102n21A%3A1571055533217&sa=1&ei=rWekXaPvDOWxrgSoqqWIAg&q=osteoporosis&oq=osteoporosis&gs_l=img.3..0i10i19.406332.416804..417591...13.0..4.228.5417.0j25j5.....0....1..gws-wiz-)

Εικ 156: Osteopenia = Οστεοπενία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTkLmhFMpx9s3wzflW76Qz4Fvd9bA:1571056267300&q=%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%B1&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwiC5e_V4Jv1AhVz8OAKHRPMBYwQBQg9KAA&biw=1008&bih=616&dpr=1#imgrc=-fXpMV8i04edYM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&tbm=isch&sxsr=ACYBGNTkLmhFMpx9s3wzflW76Qz4Fvd9bA:1571056267300&q=%CE%BF%CF%83%CF%84%CE%B5%CE%BF%CF%80%CE%B5%CE%BD%CE%B9%CE%B1&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwiC5e_V4Jv1AhVz8OAKHRPMBYwQBQg9KAA&biw=1008&bih=616&dpr=1#imgrc=-fXpMV8i04edYM:)

Εικ 157: Types of Spina Bifida = Τύποι Δισχιδούς Πάχης

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOmXpXs4JmGJ0M9aBjG2M1rNqyYKQ%3A1571056319659&sa=1&ei=v2qkXav4J-ybjLsPqL6p2AE&q=Spina+bifida+&oq=Spina+bifida+&gs_l=img.12..014j0i3016.73537.76817..78197...1.0..4.181.1052.0j6.....0....1j2...gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39.6lGt4OQdPMg&ved=0ahUKEwjr0-vu4Jv1AhXsDWMBHShfChsQ4dUDCAc#imgrc=gtv1uvjzndUTRM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNOmXpXs4JmGJ0M9aBjG2M1rNqyYKQ%3A1571056319659&sa=1&ei=v2qkXav4J-ybjLsPqL6p2AE&q=Spina+bifida+&oq=Spina+bifida+&gs_l=img.12..014j0i3016.73537.76817..78197...1.0..4.181.1052.0j6.....0....1j2...gws-wiz-img.....10..0i24j35i362i39.6lGt4OQdPMg&ved=0ahUKEwjr0-vu4Jv1AhXsDWMBHShfChsQ4dUDCAc#imgrc=gtv1uvjzndUTRM:)

Εικ 158 (α) (β) : Genu valgum = Συνένωση γονάτων.

Εικ 158 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrLzOPb5SIEKbpLzFh1akDI1mWiA%3A1571056399739&sa=1&ei=D2ukXcrOLKmGjLsP-q6PyAg&q=genu+valgum&oq=Genu+&gs_l=img.1.1.012j0i3018.504429.513951..516244...6.0..4.203.2578.0j13j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.8zhHnqbNHho#imgrc=ZzuUOdopd11fdM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrLzOPb5SIEKbpLzFh1akDI1mWiA%3A1571056399739&sa=1&ei=D2ukXcrOLKmGjLsP-q6PyAg&q=genu+valgum&oq=Genu+&gs_l=img.1.1.012j0i3018.504429.513951..516244...6.0..4.203.2578.0j13j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.8zhHnqbNHho#imgrc=ZzuUOdopd11fdM:)

Εικ 158 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrLzOPb5SIEKbpLzFh1akDI1mWiA%3A1571056399739&sa=1&ei=D2ukXcrOLKmGjLsP-q6PyAg&q=genu+valgum&oq=Genu+&gs_l=img.1.1.012j0i3018.504429.513951..516244...6.0..4.203.2578.0j13j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.8zhHnqbNHho#imgrc=LIfLprK9kUHF3M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTTrLzOPb5SIEKbpLzFh1akDI1mWiA%3A1571056399739&sa=1&ei=D2ukXcrOLKmGjLsP-q6PyAg&q=genu+valgum&oq=Genu+&gs_l=img.1.1.012j0i3018.504429.513951..516244...6.0..4.203.2578.0j13j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.8zhHnqbNHho#imgrc=LIfLprK9kUHF3M:)

Εικ 159 (α) (β) Εκτροδακτυλία = Ectrodactyly

Εικ 159 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO1aYMVeaLFBDObkysM8jLGZvtDPO%3A1571056917904&sa=1&ei=FW2kXcbuNsTawAKwt5HABQ&q=ectrodactyly&oq=ectrodactyly&gs_l=img.3..0j0i3019.209364.213741..214768...1.0..4.377.3099.0j15j1j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.s5G-JxY79Is&ved=0ahUKEwiGzY2M45v1AhVELVAKHbBbBFgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=SbgkNib5pNTuoM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO1aYMVeaLFBDObkysM8jLGZvtDPO%3A1571056917904&sa=1&ei=FW2kXcbuNsTawAKwt5HABQ&q=ectrodactyly&oq=ectrodactyly&gs_l=img.3..0j0i3019.209364.213741..214768...1.0..4.377.3099.0j15j1j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.s5G-JxY79Is&ved=0ahUKEwiGzY2M45v1AhVELVAKHbBbBFgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=SbgkNib5pNTuoM:)

Εικ 159 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO1aYMVeaLFBDObkysM8jLGZvtDPO%3A1571056917904&sa=1&ei=FW2kXcbuNsTawAKwt5HABQ&q=ectrodactyly&oq=ectrodactyly&gs_l=img.3..0j0i3019.209364.213741..214768...1.0..4.377.3099.0j15j1j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.s5G-JxY79Is&ved=0ahUKEwiGzY2M45v1AhVELVAKHbBbBFgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=bllFrEon7S-PLM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNO1aYMVeaLFBDObkysM8jLGZvtDPO%3A1571056917904&sa=1&ei=FW2kXcbuNsTawAKwt5HABQ&q=ectrodactyly&oq=ectrodactyly&gs_l=img.3..0j0i3019.209364.213741..214768...1.0..4.377.3099.0j15j1j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0i67j35i362i39j35i39.s5G-JxY79Is&ved=0ahUKEwiGzY2M45v1AhVELVAKHbBbBFgQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=bllFrEon7S-PLM:)

Εικ 160 (α) (β): short-large metatarsals = κοντοί- μακρείς μετατάρσιοι

Εικ 160 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPNWO_IR6
X5a57pNcJP-fBicDcWQ
%3A1571057134311&sa=1&ei=7m2kXejREsOkwQK0iYXQCA&q=short-
large+metatarsals+&oq=short-
large+metatarsals+&gs_l=img.12...169745.173221..174495...1.0..4.176.1015.0j6.....0
....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j35i362i39.FJG1oxiWaTo&ved=0ahUKEwjogKbz45v1AhVDUI
AKHbREAYoQ4dUDCAc#imgrc=vjVigAaOsgppMM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPNWO_IR6X5a57pNcJP-fBicDcWQ%3A1571057134311&sa=1&ei=7m2kXejREsOkwQK0iYXQCA&q=short-large+metatarsals+&oq=short-large+metatarsals+&gs_l=img.12...169745.173221..174495...1.0..4.176.1015.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i30j35i362i39.FJG1oxiWaTo&ved=0ahUKEwjogKbz45v1AhVDUIAKHbREAYoQ4dUDCAc#imgrc=vjVigAaOsgppMM:)

Εικ 160 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPNWO_IR6
X5a57pNcJP-fBicDcWQ
%3A1571057134311&sa=1&ei=7m2kXejREsOkwQK0iYXQCA&q=short-
large+metatarsals+&oq=short-
large+metatarsals+&gs_l=img.12...169745.173221..174495...1.0..4.176.1015.0j6.....0
....1j2..gws-wiz-
img.....10..35i39j0i30j35i362i39.FJG1oxiWaTo&ved=0ahUKEwjogKbz45v1AhVDUI
AKHbREAYoQ4dUDCAc#imgdii=UEU4UsI2edbS9M:&imgrc=vjVigAaOsgppMM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQPNWO_IR6X5a57pNcJP-fBicDcWQ%3A1571057134311&sa=1&ei=7m2kXejREsOkwQK0iYXQCA&q=short-large+metatarsals+&oq=short-large+metatarsals+&gs_l=img.12...169745.173221..174495...1.0..4.176.1015.0j6.....0....1j2..gws-wiz-img.....10..35i39j0i30j35i362i39.FJG1oxiWaTo&ved=0ahUKEwjogKbz45v1AhVDUIAKHbREAYoQ4dUDCAc#imgdii=UEU4UsI2edbS9M:&imgrc=vjVigAaOsgppMM:)

Εικ 161 (α) (β) Coxa plana disease.

Εικ 161 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSVt8wMXrY0
5vq52cUNa2vxWR6fcA
%3A1571057310572&sa=1&ei=nm6kXY7CIs2lwQKV4bHIDw&q=coxa+plana+dis
ease&oq=coxa+plana+disease&gs_l=img.3...537399.545472..546433...1.0..4.247.412
9.0j20j3.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i19j0i30i19j0i5i30i19j0i8i30i19.dRhfwIASu
HQ&ved=0ahUKEwiOiazH5Jv1AhXNUIAKHZVwDPkQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=
rRP24i9wDHF58M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSVt8wMXrY05vq52cUNa2vxWR6fcA%3A1571057310572&sa=1&ei=nm6kXY7CIs2lwQKV4bHIDw&q=coxa+plana+disease&oq=coxa+plana+disease&gs_l=img.3...537399.545472..546433...1.0..4.247.4129.0j20j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i19j0i30i19j0i5i30i19j0i8i30i19.dRhfwIASuHQ&ved=0ahUKEwiOiazH5Jv1AhXNUIAKHZVwDPkQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=rRP24i9wDHF58M:)

Εικ 161 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSVt8wMXrY0
5vq52cUNa2vxWR6fcA
%3A1571057310572&sa=1&ei=nm6kXY7CIs2lwQKV4bHIDw&q=coxa+plana+dis
ease&oq=coxa+plana+disease&gs_l=img.3...537399.545472..546433...1.0..4.247.412
9.0j20j3.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i19j0i30i19j0i5i30i19j0i8i30i19.dRhfwIASu
HQ&ved=0ahUKEwiOiazH5Jv1AhXNUIAKHZVwDPkQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=
4pqIZsUvInuMqM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNSVt8wMXrY05vq52cUNa2vxWR6fcA%3A1571057310572&sa=1&ei=nm6kXY7CIs2lwQKV4bHIDw&q=coxa+plana+disease&oq=coxa+plana+disease&gs_l=img.3...537399.545472..546433...1.0..4.247.4129.0j20j3.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0i30j0i19j0i30i19j0i5i30i19j0i8i30i19.dRhfwIASuHQ&ved=0ahUKEwiOiazH5Jv1AhXNUIAKHZVwDPkQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=4pqIZsUvInuMqM:)

Εικ 162 (α) (β) Coxa magna deformity = Coxa magna παραμόρφωση.

Εικ 162 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQRPWoUURSv1EqJhk-B0Gyt13dFTQ%3A1571057858715&sa=1&ei=wnCkXZSTK9DWwALe4KrgCA&q=coxa+magna+deformity&oq=coxa+magna+deformity&gs_l=img.3..0i19.622033.631437..631967...1.0..4.210.4197.0j23j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j35i362i39j0i67j0i30j0i5i30i19j0i30i19.H28-7CFteeE&ved=0ahUKEwiU_NvM5pvlAhVOK1AKHV6wCowQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=x34R1HCWqW8OUM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQRPWoUURSv1EqJhk-B0Gyt13dFTQ%3A1571057858715&sa=1&ei=wnCkXZSTK9DWwALe4KrgCA&q=coxa+magna+deformity&oq=coxa+magna+deformity&gs_l=img.3..0i19.622033.631437..631967...1.0..4.210.4197.0j23j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0i67j0i30j0i5i30i19j0i30i19.H28-7CFteeE&ved=0ahUKEwiU_NvM5pvlAhVOK1AKHV6wCowQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=x34R1HCWqW8OUM:)

Εικ 162 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQRPWoUURSv1EqJhk-B0Gyt13dFTQ%3A1571057858715&sa=1&ei=wnCkXZSTK9DWwALe4KrgCA&q=coxa+magna+deformity&oq=coxa+magna+deformity&gs_l=img.3..0i19.622033.631437..631967...1.0..4.210.4197.0j23j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j35i362i39j0i67j0i30j0i5i30i19j0i30i19.H28-7CFteeE&ved=0ahUKEwiU_NvM5pvlAhVOK1AKHV6wCowQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=jRTvKAQ7N0tQTM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQRPWoUURSv1EqJhk-B0Gyt13dFTQ%3A1571057858715&sa=1&ei=wnCkXZSTK9DWwALe4KrgCA&q=coxa+magna+deformity&oq=coxa+magna+deformity&gs_l=img.3..0i19.622033.631437..631967...1.0..4.210.4197.0j23j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0i67j0i30j0i5i30i19j0i30i19.H28-7CFteeE&ved=0ahUKEwiU_NvM5pvlAhVOK1AKHV6wCowQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=jRTvKAQ7N0tQTM:)

Εικ 163: Talipes equinovarus = Συγγενής Ραιβοιπποποδία

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQEQYIhibD0kvLIOCQ--NvbyhJyY9Q%3A1571058492515&sa=1&ei=PHOkXcCJH47EwALmt5ygBA&q=talipes+equinovarus&oq=talipes+&gs_l=img.1.0.0i19110.170378.174604..176335...1.0..4.223.2334.0j11j2.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67.4br2cRNwbz0#imgrc=Fa5gwk9UJiYdHM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQEQYIhibD0kvLIOCQ--NvbyhJyY9Q%3A1571058492515&sa=1&ei=PHOkXcCJH47EwALmt5ygBA&q=talipes+equinovarus&oq=talipes+&gs_l=img.1.0.0i19110.170378.174604..176335...1.0..4.223.2334.0j11j2.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67.4br2cRNwbz0#imgrc=Fa5gwk9UJiYdHM:)

Εικ 164 (α) (β): Shallow acetabulum = Ρηχή κοτύλη = Δυσπλασία ισχίου.

Εικ 164 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS9K3d94mPcwOUNQHQYTGokATa0PA%3A1571058670984&sa=1&ei=7nOkXcHcO9Sd1fAPv-SXsAs&q=shallow+acetabulum&oq=shallow+acetabulum&gs_l=img.3..0i1913.253514.261423..262094...1.0..4.191.3892.0j23.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0.FjcLbrDZwno&ved=0ahUKEwjBi4XQ6ZvlAhXUThUIHT_yBbYQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PELIK-ZMY8Fw5M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS9K3d94mPcwOUNQHQYTGokATa0PA%3A1571058670984&sa=1&ei=7nOkXcHcO9Sd1fAPv-SXsAs&q=shallow+acetabulum&oq=shallow+acetabulum&gs_l=img.3..0i1913.253514.261423..262094...1.0..4.191.3892.0j23.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0.FjcLbrDZwno&ved=0ahUKEwjBi4XQ6ZvlAhXUThUIHT_yBbYQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PELIK-ZMY8Fw5M:)

Εικ 164 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS9K3d94mPcwOUNQHQYTGokATa0PA%3A1571058670984&sa=1&ei=7nOkXcHcO9Sd1fAPv-SXsAs&q=shallow+acetabulum&oq=shallow+acetabulum&gs_l=img.3..0i1913.253514.261423..262094...1.0..4.191.3892.0j23.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0.FjcLbrDZwno&ved=0ahUKEwjBi4XQ6ZvlAhXUThUIHT_yBbYQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PELIK-ZMY8Fw5M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNS9K3d94mPcwOUNQHQYTGokATa0PA%3A1571058670984&sa=1&ei=7nOkXcHcO9Sd1fAPv-SXsAs&q=shallow+acetabulum&oq=shallow+acetabulum&gs_l=img.3..0i1913.253514.261423..262094...1.0..4.191.3892.0j23.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0.FjcLbrDZwno&ved=0ahUKEwjBi4XQ6ZvlAhXUThUIHT_yBbYQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=PELIK-ZMY8Fw5M:)

[ThUIHT_yBbYQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=Rz80aIwz_78B2M:&imgcr=00IFsbfsicbp2M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTCs7KzfrQdbnO9mynO86tv8oovAw%3A1571058934868&sa=1&ei=9nSkXdDFNIvZwQKO8Yd4&q=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&oq=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&gs_l=img.3...324256.331639..332055...8.0..0.211.3538.0j19j2.....0...1..gws-wiz-img.....0i30.2dnNPzl-5vs&ved=0ahUKEwjQmO_N6pvlAhWLBFAKH74AQ8Q4dUDCAc&uact=5#imgc=1q7FAGvHrPjVkmM:)

Εικ 165: shallow acetabulum = Δυσπλασία ισχίου

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTCs7KzfrQdbnO9mynO86tv8oovAw%3A1571058934868&sa=1&ei=9nSkXdDFNIvZwQKO8Yd4&q=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&oq=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&gs_l=img.3...324256.331639..332055...8.0..0.211.3538.0j19j2.....0...1..gws-wiz-img.....0i30.2dnNPzl-5vs&ved=0ahUKEwjQmO_N6pvlAhWLBFAKH74AQ8Q4dUDCAc&uact=5#imgc=1q7FAGvHrPjVkmM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTCs7KzfrQdbnO9mynO86tv8oovAw%3A1571058934868&sa=1&ei=9nSkXdDFNIvZwQKO8Yd4&q=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&oq=shallow+acetabulum-+hip+dysplasia&gs_l=img.3...324256.331639..332055...8.0..0.211.3538.0j19j2.....0...1..gws-wiz-img.....0i30.2dnNPzl-5vs&ved=0ahUKEwjQmO_N6pvlAhWLBFAKH74AQ8Q4dUDCAc&uact=5#imgc=1q7FAGvHrPjVkmM:)

Εικ 166: Coxa vara.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRndJVIfjYRtlfOSkdTvkXtEdpbBA%3A1571059268753&sa=1&ei=RHakXffRLdGMLwSQj7ngCw&q=coxa+vara&oq=coxa+vara&gs_l=img.3..0j0i30i9.169808.175284..175748...1.0..4.294.2761.0j8j6.....0...1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67.t7XzXL1sQd4&ved=0ahUKEwj3g4rt65v1AhVRxoUKHQBHDrwQ4dUDCAc&uact=5#imgc=BbR82lgmlSa1bM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNRndJVIfjYRtlfOSkdTvkXtEdpbBA%3A1571059268753&sa=1&ei=RHakXffRLdGMLwSQj7ngCw&q=coxa+vara&oq=coxa+vara&gs_l=img.3..0j0i30i9.169808.175284..175748...1.0..4.294.2761.0j8j6.....0...1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67.t7XzXL1sQd4&ved=0ahUKEwj3g4rt65v1AhVRxoUKHQBHDrwQ4dUDCAc&uact=5#imgc=BbR82lgmlSa1bM:)

Εικ 167 Βιοηθική

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQkHErEg3V4j5aDzud9hLG9dVmf-w%3A1571059446283&sa=1&ei=9nakXdruEMmTlwTYy41A&q=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&oq=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i9.95419.106917..107516...9.0..4.223.2943.0j15j2.....0...1..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39j35i39j0i10i24.D8yBcaCCi3E&ved=0ahUKEwjawd3B7JvlAhXJyYUKHdhlAwgQ4dUDCAc&uact=5#imgc=GAyon0EZVlKm2M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQkHErEg3V4j5aDzud9hLG9dVmf-w%3A1571059446283&sa=1&ei=9nakXdruEMmTlwTYy41A&q=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&oq=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i9.95419.106917..107516...9.0..4.223.2943.0j15j2.....0...1..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39j35i39j0i10i24.D8yBcaCCi3E&ved=0ahUKEwjawd3B7JvlAhXJyYUKHdhlAwgQ4dUDCAc&uact=5#imgc=GAyon0EZVlKm2M:)

Εικ 168 Πολυσύνθετος ο χαρακτήρας της Βιοηθικής.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQkHErEg3V4j5aDzud9hLG9dVmf-w%3A1571059446283&sa=1&ei=9nakXdruEMmTlwTYy41A&q=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&oq=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i9.95419.106917..107516...9.0..4.223.2943.0j15j2.....0...1..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39j35i39j0i10i24.D8yBcaCCi3E&ved=0ahUKEwjawd3B7JvlAhXJyYUKHdhlAwgQ4dUDCAc&uact=5#imgc=-EfqWntWfYo1M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQkHErEg3V4j5aDzud9hLG9dVmf-w%3A1571059446283&sa=1&ei=9nakXdruEMmTlwTYy41A&q=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&oq=%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CE%B7%CE%B8%CE%B9%CE%BA%CE%B7&gs_l=img.3..0j0i24i9.95419.106917..107516...9.0..4.223.2943.0j15j2.....0...1..gws-wiz-img.....10..0i67j0i30j35i362i39j35i39j0i10i24.D8yBcaCCi3E&ved=0ahUKEwjawd3B7JvlAhXJyYUKHdhlAwgQ4dUDCAc&uact=5#imgc=-EfqWntWfYo1M:)

Εικ 169 (α) Διαδικασία Άμβλωσης/ Έκτρωσης & (β) Έμβρυα.

Εικ 169 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQk07TsiV9fNDYgERYHbAzdTIXiAQ
%3A1571059913353&sa=1&ei=yXikXfKXFYLfwAKB0KqoAQ&q=%CE%B5%CE%BA%CF%84%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B5%CE%BA%CF%84%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..013j0i5i30l3j0i24l4.34961.38935..39459...1.0..4.198.2060.0j12.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39.IxMbZZHGBUE&ved=0ahUKEwiyoLmg7pvlAhWCL1AKHOGochUQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=x7-
WjisGWv8hyM:&imgrc=LDpgXOeYSTPjzM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQk07TsiV9fNDYgERYHbAzdTIXiAQ%3A1571059913353&sa=1&ei=yXikXfKXFYLfwAKB0KqoAQ&q=%CE%B5%CE%BA%CF%84%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%B5%CE%BA%CF%84%CF%81%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..013j0i5i30l3j0i24l4.34961.38935..39459...1.0..4.198.2060.0j12.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39.IxMbZZHGBUE&ved=0ahUKEwiyoLmg7pvlAhWCL1AKHOGochUQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=x7-WjisGWv8hyM:&imgrc=LDpgXOeYSTPjzM:)

Εικ 169 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR4LmHhIyt7pq4b3ZOsx30fIGmS-g
%3A1571060580869&sa=1&ei=ZHukXb_MNITYwAKp9LC4CQ&q=abortion&oq=abortion&gs_l=img.1.1.35i39j0l2j0i30l7.0.0..8844...0.0..1.7946.31082.9-4.....0.....gws-wiz-
img.SS2M2fMxJLo&ved=0ahUKEwi_jt_e8JvlAhUELFAKHSk6DJcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=CR2AwilFfe_NM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNR4LmHhIyt7pq4b3ZOsx30fIGmS-g%3A1571060580869&sa=1&ei=ZHukXb_MNITYwAKp9LC4CQ&q=abortion&oq=abortion&gs_l=img.1.1.35i39j0l2j0i30l7.0.0..8844...0.0..1.7946.31082.9-4.....0.....gws-wiz-img.SS2M2fMxJLo&ved=0ahUKEwi_jt_e8JvlAhUELFAKHSk6DJcQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=CR2AwilFfe_NM:)

Εικ 170: Άμβλωση/ Έκτρωση ως Διαδικασία.

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ0_yVhHKC549e9ZPDjBZyBJXifsw
%3A1571060671045&sa=1&ei=v3ukXfW0ApLHwQKh25KIBQ&q=%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..35i39.178735.183670..184235...1.0..4.200.2058.0j11j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j0i30j35i362i39j0i24.zuWvbbZxVh4&ved=0ahUKEwi1kN-
J8ZvlAhWSY1AKHaGtBFEQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=f76yKaj-
ZAUAAbM:&imgrc=NBaGnXCM6AkrDM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQ0_yVhHKC549e9ZPDjBZyBJXifsw%3A1571060671045&sa=1&ei=v3ukXfW0ApLHwQKh25KIBQ&q=%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7&oq=%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7&gs_l=img.3..35i39.178735.183670..184235...1.0..4.200.2058.0j11j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..0j0i30j35i362i39j0i24.zuWvbbZxVh4&ved=0ahUKEwi1kN-J8ZvlAhWSY1AKHaGtBFEQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=f76yKaj-ZAUAAbM:&imgrc=NBaGnXCM6AkrDM:)

Εικ 171: (α) (β) Δικαίωμα Επιλογής ???

Εικ 171 (α)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQnW-QJFBhaBupcbMjir3gkrnGkNw
%3A1571060859660&sa=1&ei=e3ykXZ_vJ6SBjLsPtPCamAE&q=%CE%B1%CF%80%CE%B1%CE%B3%CE%BF%CF%81%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1+%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7%CF%82&oq=%CE%B1%CF%80%CE%B1%CE%B3%CE%BF%CF%81%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1+%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7%CF%82&gs_l=img.3...293477.302832..303512...1.0..4.286.5432.0j27j4.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i39j35i362i39j0i24.F6OKkS_XjHI&ved=0ahUKEwjfmNfj8ZvlAhWk](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQnW-QJFBhaBupcbMjir3gkrnGkNw%3A1571060859660&sa=1&ei=e3ykXZ_vJ6SBjLsPtPCamAE&q=%CE%B1%CF%80%CE%B1%CE%B3%CE%BF%CF%81%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1+%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7%CF%82&oq=%CE%B1%CF%80%CE%B1%CE%B3%CE%BF%CF%81%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C+%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1+%CE%AC%CE%BC%CE%B2%CE%BB%CF%89%CF%83%CE%B7%CF%82&gs_l=img.3...293477.302832..303512...1.0..4.286.5432.0j27j4.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i39j35i362i39j0i24.F6OKkS_XjHI&ved=0ahUKEwjfmNfj8ZvlAhWk)

[AGMBHTS4BhMQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=pL_H4WeVwCnF4M:&imgcr=AJB901_Rh02k3M:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTIBvxtrjLcUmMXjP6ZF5XueIjTZw%3A1571061164848&sa=1&ei=rH2kXe-vM4zjUriKGQ&q=abortion%2C+her+body+her+choice&oq=abortion%2C+her+body+her+choice&gs_l=img.3..0i19.227413.238710..239210...2.0..4.215.5921.0j34j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0j0i30j0i8i30i19.J1BTMQ0oukE&ved=0ahUKEwjvtZr18pvlAhWMsRQKHThFBgAQ4dUDCAc&uact=5#imgdii=pL_H4WeVwCnF4M:&imgcr=AJB901_Rh02k3M:)

Εικ 171 (β)

[https://www.google.gr/search?
hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTIBvxtrjLcUm
MXjP6ZF5XueIjTZw%3A1571061164848&sa=1&ei=rH2kXe-
vM4zjUriKGQ&q=abortion%2C+her+body+her+choice&oq=abortion
%2C+her+body+her+choice&gs_l=img.3..0i19.227413.238710..239210...2.0..4.215.5
921.0j34j1.....0....1..gws-wiz-
img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0j0i30j0i8i30i19.J1BTMQ0oukE&ved=0ahUKEwjv
tZr18pvlAhWMsRQKHThFBgAQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=Kgp-XydUQKsyqM:](https://www.google.gr/search?hl=el&authuser=0&biw=1008&bih=616&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNTIBvxtrjLcUmMXjP6ZF5XueIjTZw%3A1571061164848&sa=1&ei=rH2kXe-vM4zjUriKGQ&q=abortion%2C+her+body+her+choice&oq=abortion%2C+her+body+her+choice&gs_l=img.3..0i19.227413.238710..239210...2.0..4.215.5921.0j34j1.....0....1..gws-wiz-img.....10..35i362i39j35i39j0i67j0j0i30j0i8i30i19.J1BTMQ0oukE&ved=0ahUKEwjvtZr18pvlAhWMsRQKHThFBgAQ4dUDCAc&uact=5#imgcr=Kgp-XydUQKsyqM:)