

ANTENATÁLNY SKRÍNING CHROMOZÓMOVÝCH ABNORMALÍT

Róbert Dankovčík, František Cisárik, Igor Lazar, Peter Urdzík, Andrea Grešová

Autori sa v článku zaoberajú históriou skríningu - priekopníckej práce Langdona Downa z roku 1866, cez objav AFP až po najmodernejšie spôsoby detekcie Downovho syndrómu analýzou fetálnych buniek z materskej cirkulácie. Definujú základné princípy antenatálneho skríningu chromozómových abnormalít a špecifiká Downovho syndrómu, ako aj požiadavky na skrínigové testy. V závere objasňujú princípy organizácie skríningu, potreby centrálnej organizácie a kontroly skríningu, ako aj požiadavky kladené na jednotlivé skrínigové centrá. V práci poukazujú na možnosti ultrasonografickej diagnostiky Downovho syndrómu v prvom trimestri pomocou nuchálnej translucencie, ako aj USG diagnostiky v druhom trimestri - detekciou špecifických markerov typických pre DS.

Kľúčové slová: Downov syndróm, antenatálny skrínig, ultrazvuk, AFP, triple test

ANTENATAL SCREENING OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

Authors deal with the history of screening - a breakthrough work of Langdon Down from 1866, then AFP discovery, up to the most sophisticated ways of detection of DS by fetal cells analysis from maternal circulation. Definition of basic principles of antenatal screening of chromosomal abnormalities follows and Down`s syndrome specificity and requirements for screening tests. In conclusion the authors elucidate the principles of screening organisation, need of central organisation and control of screening and requirements for particular screening centers. Possibilities of sonographic diagnostics of DS in the first trimester by nuchal translucence are presented as so as of USG diagnostics in the second trimester - by detection of specific markers typical for DS.

Key words: Down`s syndrome, antenatal screening, ultrasound, AFP, triple test

Gynekol prax 2005; 3 (3): 147-151

Historické poznámky

The hair is not black, as in the real Mongol, but of a brownish colour, straight and scanty. The face is flat and broad, and destitute of prominence. The cheeks are roundish, and extended laterally. The eyes are obliquely placed, and the internal canthi more than normally distant from one another. The palpebral fissure is very narrow. The forehead is wrinkled transversely from the constant assistance which the levatores palpebrarum derive from the occipito-frontalis muscle in opening of the eyes. The lips are large and thick with transverse fissures. The tongue is long, thick, and is much roughened. The nose is small. The skin has a slight dirty yellowish tinge, and is deficient in elasticity, giving the appearance of being too large for the body.

Uvedený citát je z priekopníckej publikácie Langdona Downa „Observations on an ethnic classification of idiots“, vydané v Londýne v roku 1866. Down ako prvý použil výraz *mongoloidný idiot*, pretože mu výraz tváre pripomínal mongolskú rasu. Langdon Down v roku 1866 a o 10 rokov neskôr Fraser a Mitchell spozorovali, že ochorenie je vrodené a že vzniká už počas intrauterinného života. V tom čase sa verilo, že ochorenie je spôsobené syfilisom, tuberkulózou, alkoholizmom rodičov, epilepsiou, nervovou instabilitou a mentálnou retardáciou, zníženou činnosťou štítnej žľazy, hypopláziou fetálnych nadobličiek, dysfunkciou hypofýzy a týmusu plodu.

V roku 1909 Shuttleworth ako prvý poukázal na spojitost vyššieho veku matky a výskytu Downovho syndrómu. Pozoroval 350 prípadov Downovho syndrómu a zistil, že až

polovica z nich sa narodila matkám vo vyššom veku. Hypotéza o degenerácii vajíčok vekom bola narušená pozorovaniami u dvojčiat, kedy pri dizygotných dvojčatách bol postihnutý iba jeden plod, kým pri monozygotných oba plody. Až v roku 1959 Lejeune a kol. a Jacobs a kol. dokázali, že pri Downovom syndróme je v karyotype prítomných až 47 chromozómov, pričom nadpočetný je akrocentrický chromozóm č. 21.

V roku 1966, presne 100 rokov od uverejnenia práce Langdona Downa, bola prvý raz úspešná chromozomálna analýza buniek plodovej vody a v roku 1968 bola prvý raz stanovená diagnóza Downovho syndrómu prenatalne⁽¹⁾.

Prvou metódou skríningu trizómie 21. chromozómu bola selekcia najviac ohrozených tehotenstiev na základe veku matky v čase pôrodu, ktorá vychádzala z pozorovaní Shuttlewortha o zvýšenom výskyte postihnutých novorodencov u starších matiek. Vzhľadom na to, že odber plodovej vody bol v počiatoch sprevádzaný zvýšeným výskytom komplikácií, vrátane potratov, odporúčal sa len ženám starším ako 40 rokov. Postupne, ako sa amniocentéza stávala dostupným a rutinným výkonom, sa veková hranica na amniocentézu znížila na 35 rokov. Táto skupina žien predstavovala v 70-tych a 80-tych rokoch len cca 5% populácie tehotných, ale až 30% detí s Downovým syndrómom sa detekuje matkám práve tejto vekovej skupiny populácie. V rozvinutých krajinách sveta sa zvyšuje počet tehotných žien starších ako 35 rokov a v súčasnej dobe predstavuje až 10%. To viedlo niektoré krajiny k zvýšeniu vekového limitu na invazívnu prenatalnú diagnostiku na 37 rokov.

V roku 1972 sa zistila súvislosť medzi vysokými hladinami alfafetoproteínu (AFP) v plodovej vode a rúžštepami neurálnej trubice. O rok neskôr nasledoval objav zvýšených hladín AFP v sére matky pri anencefálii plodu. V roku 1977 sa položili vedecké základy jeho zavedenia do praxe ako prvého antenatálneho skríningového programu na detekciu rúžštepov neurálnej trubice⁽²⁾.

V roku 1983 porodila 28-ročná žena v Albert Einstein College of Medicine v New Yorku dieťa s trizómiou 18. chromozómu. Keďže sa počas tehotenstva 2-krát podrobila testu s opakovanými veľmi nízkymi hodnotami alfafetoproteínu, pýtala sa svojho ošetrojúceho lekára, či tieto veľmi nízke hodnoty nejako nesúvisia s chromozómovými abnormalitami jej dieťaťa. Dr. Merkatz neignoroval jej otázku a prehodnotil sérové hodnoty AFP u 53 gravidít s chromozómovými abnormalitami, vrátane 25 prípadov Downovho syndrómu. Z 53 detí malo 43 hodnoty AFP pod mediánom zdravých detí a objav nového využitia AFP na skríningové účely bol na svete⁽³⁾.

Objav Merkatza a kol. viedol vo Veľkej Británii Cucklea a kol. k revízii hladín AFP u detí s Downovým syndrómom narodených v Oxforde. Hladiny AFP u 61 tehotných s postihnutým plodom boli porovnané s 36 652 tehotnými, ktoré porodili zdravé deti. Vyšetrenie AFP bolo vykonané medzi 14.-22. týždňom gravidity. Hodnota AFP pri postihnutých graviditách bola o 25 % nižšia ako pri tehotenstvách, ktoré skončili pôrodom zdravého dieťaťa. Cuckle a kol. zistili, že hodnota AFP nezávisí od veku matky, čo umožnilo vytvorenie skríningového testu na určenie rizika Downovho syndrómu kombináciou detekcie hladiny AFP s vekom matky. Táto nová metóda zvýšila senzitivitu o 5 % oproti skríningu na základe veku matky, t.j. z 30 na 35 %⁽⁴⁾.

Koncom 80-tych rokov sa zavádzali do praxe nové metódy skríningu založené na stanovovaní koncentrácie fetoplacentárnych produktov v materskom sére. V roku 1987 Borgart⁽⁵⁾ objavil, že v gravidite s Downovým syndrómom sú hladiny humánneho choriogonádotropínu (hCG) dvojnásobné oproti tehotným so zdravými plodmi. O rok neskôr Canic⁽⁶⁾ a Wald⁽⁷⁾ zhodne dokázali, že hladiny nekonjugovaného estriolu (uE3) v materskom sére sú o 25 % nižšie pri gravidite s plodom postihnutým Downovým syndrómom ako pri gravidite so zdravým plodom. Tieto dva sérové markery spolu s AFP a vekom matky tvorili novokoncepovaný tzv. triple test (vo Veľkej Británii nazývaný aj Bart's test, podľa nemocnice Svätého Bartolomeja v Oxforde, kde bol vyvinutý). Citlivosť triple testu je oproti AFP testu dvojnásobná, t.j. 60 % pri 5 % hladine falošnej pozitivity. Skríning Downovho syndrómu rôznou kombináciou sérových markerov sa najviac rozšíril v USA a vo Veľkej Británii. V roku 1992 sa publikovali prvé štúdie o výsledkoch používania triple testu v rutínnej praxi⁽⁸⁾.

Medzi ďalšie markery druhého trimestra boli zaradené voľné podjednotky hCG (alfa a beta) a v roku 1996 dimérický inhibín A⁽⁹⁾. Zaradenie inhibínu A ku triple testu znamenalo zvýšenie senzitivity až na 76 % pri 5 % hladine falošnej pozitivity.

V roku 1991 boli publikované práce o nových markeroch Downovho syndrómu v prvom trimestri gravidity. Hladiny PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) boli v graviditách s Downovým syndrómom nízke. Hladiny voľnej podjednotky beta - hCG naopak - vysoké. Kombináciou týchto dvoch markerov a veku matky možno dosiahnuť až 62 % senzitivitu testu pri 5 % falošnej pozitivite⁽¹⁰⁾.

Koncom 80-tych rokov bol na viacerých centrách zavedený ultrazvukový skríning Downovho syndrómu v druhom trimestri gravidity. Okrem vyhľadávania tzv. veľkých markerov, ako vrodené chyby srdca, double bubble syndrómu, objavili sa aj tzv. minor markery, ako skrútený femur plodu, zvýšená echogenita čriev, sandálový príznak na ploske nohy a pod. Najsignifikantnejší marker - rozšírený priestor medzi chrbticou plodu a kožou na krku - prvý raz popísala v roku 1985 Benacerrafová a kol.⁽¹¹⁾ Obdobou tohto javu je pozorovanie Szaba a Gellena v roku 1990, kedy prvý raz popísali kolekciu tekutiny medzi chrbticou a kožou plodu v 11. týždni gravidity. Tento marker nazývaný šijové prejasnenie - nuchal translucency (NT) - je marker Downovho syndrómu so 72 % citlivosťou. Napriek tomu, že jeho meranie vyžaduje záchvat a certifikáciu, stal sa rutínne používaným markerom Downovho syndrómu.

Výskum v skríningu chromozómových abnormalít plodu sa na začiatku nového milénia zameriava na spájanie jednotlivých markerov prvého a druhého trimestra do jednotného skríningového testu s čo možno najvyššou citlivosťou a najnižšou falošnou pozitivitou. Týmto požiadavkám v súčasnej dobe najviac zodpovedá tzv. integrovaný test, ktorý spája - integruje markery prvého trimestra NT a PAPP-A s biochemickými markermi druhého trimestra, ktoré sú zakomponované v triple teste. Citlivosť tohto testu je až 94 % pri 5 % falošnej pozitivite⁽¹²⁾.

V novembri roku 2001 bol po prvý raz Simonou Cicevovou⁽¹³⁾ popísaný nový ultrasonografický marker Downovho syndrómu - chýbajúca nosová kosť. Citlivosť tohto sľubného markera sa pohybuje na úrovni, akú dosahuje šijové prejasnenie.

Koncom 90-tych rokov sa testovali hladiny estriolu, hCG a beta-core hCG v moči tehotných žien. Ako najvhodnejší na detekciu Downovho syndrómu sa javil beta-core hCG, čo potvrdila aj multicentrická štúdia 6 730 žien, pri ktorej zachytili 39 tehotenstiev s Downovým syndrómom. Štúdia potvrdila, že hladina beta-core hCG je v gravidite

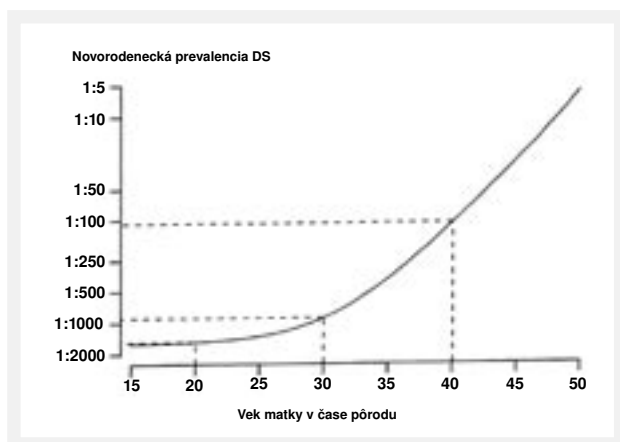
Požiadavky, ktoré by mal spĺňať hodnotný skríningový program

	Aspekt	Požiadavka
1.	ochorenie	dobře definované
2.	prevalencia	známa
3.	patofyziológia	medicínsky významné ochorenie s existujúcou efektívnou liečbou
4.	financie	skríning je finančne efektívny
5.	etika	úkony nasledujúce po pozitívite v skríningu sú akceptovateľné pacientom a sú legislatívne povolené
6.	prístupnosť	rovnaká prístupnosť k skríningu pre všetkých
7.	test	jednoduchý a bezpečný
8.	vybavenie	dostupné alebo ľahko získateľné

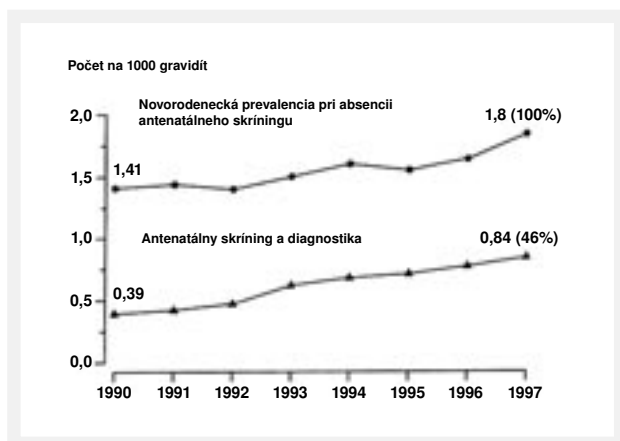
s Downovým syndrómom až o 70 % vyššia ako pri normálnych tehotenstvách, ale príliš veľký rozptyl v distribúcii normálnych a patologických hodnôt neumožňuje využiť tento marker na skríningové účely. Podstatne vhodnejší na skríningové účely sa podľa prác z roku 1999 ukazuje hyperglykozylovaný hCG, keďže jeho hodnoty sú pri postihnutých graviditách až 5 násobne vyššie (5,2 MoM)⁽¹⁴⁾.

Netradičnou metódou skríningu Downovho syndrómu je analýza fetálnych buniek z materskej cirkulácie. V materskej krvi cirkulujú fetálne bunky v pomere jedna až dve fetálne na 10 miliónov materských buniek. V odizolovaných fetálnych bunkách, obvyčajne v mikrocytoch, sa pomocou fluorescenčnej in situ hybridizácie tzv. FISH metódy alebo pomocou polymerázovej reťazovej reakcie tzv. PCR metódy určí, či fetálna bunka obsahuje navyše jeden chromozóm číslo 21. Od tejto metódy sa očakávalo, že bude zároveň skríningovou aj diagnostickou (neinvazívna antenatálna diagnostika). Metóda je však zdĺhavá, finančne náročná, extrémne zložitá a navyše v súčasnej dobe dosahuje iba 43 % senzitivitu⁽¹⁵⁾.

Graf 1. Graf novorodeneckej prevalencie Downovho syndrómu vzhľadom na vek matky v čase pôrodu – spracované podľa Cucklea⁽⁴⁾



Graf 2. Graf novorodeneckej prevalencie Downovho syndrómu pri jeho skríningu v Anglicku a Walese v rokoch 1990-1997 a prevalencie bez skríningu. Spracované podľa Cucklea⁽⁴⁾



Princípy antenatálneho skríningu chromozómových abnormalít

Antenatálny skríning chromozómových abnormalít spočíva vo vyšetrení séra tehotných žien spolu s ultrazvukovým vyšetrením. To upresňuje dĺžku gravidity a pomocou ultrazvukových markerov aj zvyšuje diagnostickú efek-

Tabuľka 1. Stanovenie počtu novorodencov s Downovým syndrómom a zdravých detí na 5 miliónov pôrodov a vzhľadom na vek matky – spracované podľa Walda⁽¹⁶⁾

vek matky (v rokoch)	percento pôrodov	počet pôrodov	vekovo špecifické riziko	počet novorodencov s M. Down	počet zdravých novorodencov
15	0.17	8418	1:1578	5	8413
16	0.66	32 993	1:1572	21	32 972
17	1.60	79 954	1:1565	51	79 903
18	2.60	129 824	1:1556	83	129 741
19	3.57	178 391	1:1544	115	178 276
20	4.33	216 512	1:1528	142	216 370
21	5.15	257 345	1:1507	171	257 174
22	5.92	295 813	1:1481	200	295 613
23	6.57	328 468	1:1447	227	328 241
24	7.07	353 652	1:1404	252	353 400
25	7.38	369 184	1:1351	273	368 911
26	7.40	369 839	1:1286	287	369 552
27	7.15	357 617	1:1208	296	357 321
28	6.69	334 448	1:1119	299	334 149
29	6.09	304 501	1:1018	299	304 202
30	5.43	271 631	1:909	298	271 333
31	4.61	230 294	1:796	289	230 005
32	3.85	192 387	1:683	281	192 106
33	3.17	158 387	1:574	275	158 112
34	2.60	129 815	1:474	273	129 542
35	2.11	105 658	1:384	274	105 384
36	1.69	84 269	1:307	274	83 995
37	1.32	66 161	1:242	272	65 889
38	0.98	49 149	1:189	259	48 890
39	0.70	34 975	1:146	238	34 737
40	0.48	24 021	1:112	213	23 808
41	0.30	14 973	1:85	174	14 799
42	0.18	8962	1:65	136	8826
43	0.10	5145	1:49	103	5042
44	0.06	3034	1:37	80	2954
45	0.03	1598	1:28	55	1543
46	0.02	921	1:21	42	879
47	0.01	535	1:15	34	501
48	0.01	380	1:11	32	348
49	< 0.01	230	1:8	26	204
50	< 0.01	159	1:6	23	136
51	< 0.01	113	1:4	23	90
52	< 0.01	87	1:3	22	65
53	< 0.01	59	1:2	20	39
54	< 0.01	40	1:1	21	19
55	< 0.01	58	1:1	30	28
celkovo	100.00	5 miliónov	1:770	6488	4 993 512

tivitu vyšetrenia. Biochemický skrining využíva preverené biochemické ukazovatele zvýšeného rizika poruchy prenatálneho vývoja plodu i gravidity. Patologické hodnoty oboch súčastí skriningu sa stávajú indikáciou k podrobnému ultrazvukovému vyšetreniu a k invazívnym metódam prenatálnej diagnostiky.

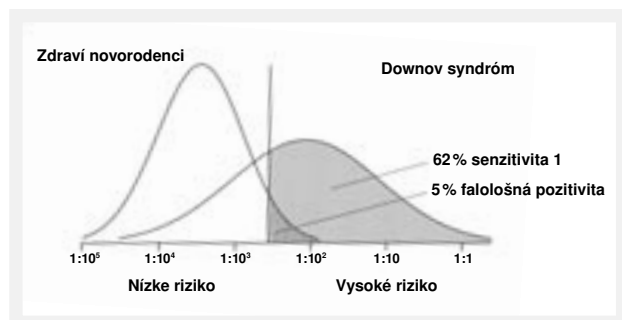
Antenatálny skrining a následná selektívna terminácia poskytujú možnosť zabrániť narodeniu dieťaťa so závažnými kongenitálnymi abnormalitami. Ako každý skrining aj antenatálny pracuje s metódami, ktoré nemajú 100 % senzitivitu. Antenatálny skrining teda nezachytí niektoré postihnuté tehotenstvá (falošne negatívny výsledok) a tiež niektoré nepostihnuté gravidity označí za skrining pozitívne (falošne pozitívny výsledok). Vhodná skriningová metóda by mala mať čo najvyššiu senzitivitu pri akceptovateľnej falošnej pozitívite (najčastejšie 5 %).

Špecifiká Downovho syndrómu

95 % detí s Downovým syndrómom má nadpočetný malý akrocentrický chromozóm číslo 21, takže ich karyotyp je 47, XX, +21 alebo 47, XY, +21. Asi v 4 % prípadov nie je nadbytočný chromozómový materiál vo forme voľného chromozómu, ale ide o translokácie 21q na iný akrocentrický chromozóm, napr. 13, 14, 15 alebo 22. Takéto dieťa s translokáciou má spolu 46 chromozómov, jeho karyotyp je však v skutočnosti trizomický pre chromozóm 21. Fenotyp nie je odlišiteľný od fenotypu štandardnej voľnej trizómie. Asi 1 % pacientov s Downovým syndrómom má mozaiku, obvyčajne 46/47 (to znamená, že ide o zmes buniek so 46, resp. 47 chromozómami). Takíto pacienti majú menej výrazné stigmy a sú menej retardovaní ako v prípade typickej trizómie.

Pravdepodobnosť narodenia sa dieťaťa s Downovým syndrómom stúpa s vekom matky. U 25-ročnej ženy je pravdepodobnosť výskytu 1 ku 1500, u 30-ročnej ženy stúpa na 1 ku 1000 a u 40-ročnej až na 1 ku 100. Podľa údajov National Down Syndrome Cytogenetic Register z roku 1997⁽¹⁶⁾ je v populácii Anglicka a Walesu prevalencia Downovho syndrómu 1,8 na 1000 pôrodov pri absencii antenatálneho skriningu a selektívnych abortov. Pred 15 rokmi bola prevalencia 1,3 na 1000 pôrodov. Nárast prevalencie je spôsobený tým, že ženy rodia vo vyššom veku ako pred 15 rokmi.

Graf 3. Grafické znázornenie distribúcie rizika DS u zdravých novorodencov a detí s DS pri skriningovom teste s 62% senzitivitou pri 5% falošnej pozitívite. Spracované podľa Walda⁽²⁰⁾



Priemerná incidencia Downovho syndrómu v bežnej novorodeneckej populácii sa odhaduje asi na 1:800. Zo 150 plodov je jeden s Downovým syndrómom. Až 75 % z nich sa potratí⁽¹⁷⁾; 43 % do 10. týždňa gravidity a 23 % do 16. týždňa gravidity. Približne 55 % novorodencov s Downovým syndrómom má vrodené vývojové chyby (VVCH). 46 % z nich má vrodené srdcové chyby a 20 % z nich neprežije prvý rok života. Druhou najčastejšou vrodenou vývojovou chybou je duodenálna atrezia. Medzi ďalšie časté VVCH patria malformácie uropoetického systému, defekty končatín a kongenitálna katarakta. Typická je mentálna retardácia, hodnoty IQ sú od 8-67, v priemere 42. Vo veku 21 rokov je mentálny vek na úrovni 5 rokov (v rozmedzí 1-8 rokov)⁽¹⁸⁾. Postihnutí jedinci sa dožívajú v priemere 50 rokov (s výnimkou prípadov, v ktorých závažné somatické abnormality vedú k predčasnej smrti). U starších jedincov sa zjavujú príznaky predčasného starnutia, ku ktorým patrí aj kortikálna atrofia, dilatácia komorového systému a zmeny neurofibril, ktoré sú typické pre presenilnú demenciu Alzheimerovho typu. U 10 % postihnutých sa počas života vyskytuje epilepsia a u 2 % megakaryoblastická leukémia.

Požiadavky na skriningový test

Pri skriningu Downovho syndrómu by bolo veľmi zdĺhavé a nepraktické zhromažďovať obrovskú databázu údajov na výpočet empirického rizika pre rôzne kombinácie hodnôt a rôzne sérové markery. Stanovenie rizika sa vypočítava štatistickými modelmi, a to univariačným a multivariačným Gaussovým modelom⁽¹⁹⁾. Každý štatistický model má svoje limity. Hodnoty z okrajov distribučných pásiem sa spracúvajú pri teoretických modeloch náročne. Preto je dôležité, aby bol štatistický model explicitne špecifický. Pre každý skriningový marker musí byť stanovená **štandardná a stredná deviácia pre zdravé a postihnuté tehotenstvá, ako aj korelačné koeficienty pre každú kombináciu markerov.**

Optimálne stanovenie uvedených parametrov pre všetky markery možno dosiahnuť, ak sa vyšetrí vzorky z postihnutých a nepostihnutých tehotenstiev naraz. Túto podmienku spĺňala štúdia v Oxforde⁽⁵⁾, kde sa vyšetrili vzorky 77 gravidít s Downovým syndrómom a 385 kontrolných vzoriek. Na štatistické spracovanie sa použilo aj ďalších 2 000 kontrolných vzoriek zo St. Bartholomew's Hospital. U každej pacientky bolo vykonané ultrazvukové vyšetrenie na upresnenie dĺžky gravidity a zistený dátum poslednej menštruácie, na základe čoho boli vykonané derivácie štatistických parametrov ku gestačnému veku podľa ultrazvuku a podľa poslednej menštruácie. Niektoré faktory môžu ovplyvniť koncentráciu sérových markerov (gestačný vek, váha matky, fajčenie matky, etnická skupina). Pri počítačom spracovaní je preto potrebné vykonať individuálnu regresiu hodnôt pre príslušný faktor.

Pre stanovenie rizika Downovho syndrómu je potrebné mať stanovené mediány normálnych hodnôt sérových markerov. Najpresnejšie hodnoty sa vypočítajú zo vzoriek nepostihnutých gravidít, ale keďže je výskyt Downovho syndrómu zriedkavý, jeho hodnota ovplyvní medián bežným. Z uvedeného dôvodu sa zvyčajne mediány stanovujú

jú zo všetkých vzoriek skríningu. U vzoriek s rovnakým gestačným týždňom sa určí hodnota, ktorá zodpovedá mediánu, a u ostatných vzoriek sa koncentrácia konvertuje na príslušný násobok mediánu (MoM-multiple of the normal median). Ak sa pri používaní počítačového programu na vypočítanie rizika Downovho syndrómu zistí, že hodnoty mediánov sa zmenili (iný biochemický set, ľudský faktor), tieto musia byť korigované. Tento proces vyžaduje monitoring a príslušnú odbornosť. Korekcie sa nesmú vykonávať počítačom automaticky⁽²⁰⁾.

Skríninový test Downovho syndrómu klasifikuje ženy na skrínin negatívne a skrínin pozitívne, výpočtom rizika na základe veku a hodnôt sérových markerov. Jeho účinnosť sa vyjadruje senzitivitou (proporcía postihnutých gravidít s pozitívnym výsledkom) a falošnou pozitivitou (proporcía nepostihnutých gravidít s pozitívnym výsledkom). Ideálne by bolo stanoviť účinnosť skríninového testu na veľkej vzorke populácie, no v praxi by to bolo veľmi nepraktické. V praxi sa účinnosť testu vypočítava tak, že na dostatočnej vzorke populácie sa vypočítajú pre jednotlivé markery **stredné a štandardné deviácie a korelácie, stanoví sa veková distribúcia** tehotných v danej populácii a **vekovo špecifické riziko Downovho syndrómu**. Z uvedených údajov sa matematicky generuje hypoteticky veľká populácia žien so zdravými deťmi a s deťmi s Downovým syndrómom. Pre každú z nich sa vypočíta špecifické riziko. Arbitrážne sa stanoví hraničné riziko, po prekročení ktorého je pacientka skrínin pozitívna. Následne sa spočíta počet postihnutých gravidít, ktoré prekročili hraničné riziko a teda boli skrínin pozitívne. Senzitivita testu sa vyjadruje ako pomer všetkých postihnutých gravidít ku skríninom zachyteným postihnutým graviditám. Podobne sa stanovuje falošná pozitivita skríninového testu ako proporcía zdravých gravidít, ktoré prekročili hraničné riziko, ku všetkým zdravým tehotenstvám. Výpočty sa vykonávajú počítačom a dajú sa aj graficky znázorniť (**pozri graf 3**).

Multivariačný Gaussov model závisí od štatistických parametrov (priemerná a štandardná deviácia a korelácie), a preto je ľahko porovnateľný s výsledkami iných výskumných tímov. Pokiaľ je distribúcia skúmaných paramet-

rov „gaussovská“, je matematický model výpočtu účinnosti skríningu veľmi presný a len minimálne ovplyvniteľný veľkosťou vzorky či extrémnymi hodnotami. Multivariačný Gaussov model je najčastejšie používanou metódou výpočtu účinnosti skríningu⁽²⁰⁾. Okrem neho sa na výpočet účinnosti skríningu dajú použiť metódy logistickej regrese, metódy diskriminantnej funkčnej analýzy a pomerná metóda. Uvedené metódy sú menej efektívne.

Organizácia skríningu chromozómových abnormalít (spolu so skríninom rázštepových chýb) vyžaduje adekvátnu organizačnú štruktúru. Za projekt a organizáciu, ako aj za výsledky skríningu je zväčša zodpovedný národný koordinátor skríningu. Jeho bezprostredným podriadeným je lokálny koordinátor, ktorým je väčšinou vedúci skríninového centra. Lokálne skríninové centrum by malo ročne vykonávať minimálne 1000 a v ideálnom prípade do 20 000 vyšetrení. Skríninová metóda, s ktorou centrum pracuje, by mala mať čo najväčšiu senzitivitu. Pri biochemických vyšetreniach je nevyhnutné pravidelne dodržiavať kvalitu merania, ako aj sledovanie hodnôt mediánov pre daný biochemický marker. Najvýhodnejšie je skríninové centrá spájať s ultrasonografickým a genetickým pracoviskom do jedného celku. Lokálne skríninové centrá by mali minimálne raz ročne odovzdávať svoje výsledky národnému koordinátorovi. Ten vyhodnocuje záchytnosť Downovho syndrómu v jednotlivých centrách, vekovú distribúciu skríninovaných žien a prijíma opatrenia na ďalšie zabezpečenie organizácie skríningu.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Róbert Dankovčík, PhD.
II. gynekologicko-pôrodnická klinika
Rastislavova 43, 040 00 Košice
e-mail: dankovcik@mail.pvt.sk

MUDr. František Cisárik, CSc.
Oddelenie klinickej genetiky NsP Žilina

MUDr. Igor Lazar, MUDr. Peter Urdzík, MUDr. Andrea Grešová
II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a FN LP Košice

Literatúra

- Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 1968; ii: 220.
- Report of UK collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural tube defects. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1977; i:1323-1332.
- Merckatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, et al. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-894.
- Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 387-402.
- Bogart M, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-630.
- Canick J, Knight GJ, Palomaki GE, et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 330-333.
- Wald NJ, Cuckle HS, Denslem JW, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 334-341.
- Wald NJ, Kennard A, Denslem JW, et al. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *Brit Med J* 1992; 305: 391-394.
- Wald NJ, Denslem JW, George L, et al. Inhibin-A in Down's syndrome pregnancies: revised estimate of standard deviation. *Prenat Diagn* 1997; 17: 285-290.
- Spencer K, Macri JN, Aitken DA, et al. Free beta-hCG as first trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992; 339: 1480.
- Benacerraf BR, Barss V, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078-1079.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-467.
- Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, et al. Absence of nasal bone with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 1665-1667.
- Cuckle HS, Shahabi S, Sehmi IK. Maternal urine hyperglycosylated hCG in pregnancies with Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19: 918-920.
- Bischoff FZ, Lewis D, Simpson JL, et al. Isolating fetal cells from maternal blood: strategies to increase sensitivity for fetal aneuploidy detection. *Am J Hum Genet* 1999; abstr: 943.
- Wald NJ. Antenatal & Neonatal screening. Oxford University Press 2000; 29-93.
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 142-145.
- Carr J. Six weeks to twenty-one years old: a longitudinal study of children with Down's syndrome and their families. *J Child Psychiatr* 1988; 29: 407-431.
- Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W, et al. Empirical validation of risk screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1996; 3: 185-187.
- Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, et al. Antenatal screening for Down's syndrome. Health Technology assessment 1998; 2: 5-88.