ÚJ EREDMÉNYEK AZ ELSŐ ÉS A KORA MÁSODIK TRIMESZTERI SZŰRÉSBEN ÉS INTEGRÁLÁSUK A MAGZATI MEDICINÁBA

Ph.D. értekezés tézisei

Készítette:
dr. Szili Károly

Témavezető:
Prof. Dr. Szabó János

Szegedi Tudományegyetem
Orvosi Genetikai Intézet

2015

A tézis célkitűzései

1. Részletes irodalom elemzés a magzati medicina témakörében.
2. A klinikai szempontból fontos és használható publikációk összefoglalása.
3. Megtalálni és összegyűjteni a triszómiák legszenzitivebb markereit.
4. Populáció specifikus normogramok megalkotása az első trimeszterre vonatkozóan.
5. Megtalálni és elérni a leghatékonyabb ultrahang szűrési módszert az autszómális triszómiákra.
6. Új és régi markerek illetve azok kombinálásával még szenzitivebb szűrési módszerek kifejlesztése.
7. Megerősíteni vagy megtagadni az első és egyetlen publikéciót mely a nuchális translucenciát és a ductus venousus pulsatilitási indexet kombinálja.
8. Megvizsgálni a második trimeszteri faciális markerek felhasználhatóságát az első trimeszterben.
9. Megvizsgálni az első és második trimeszteri orrcsonthossz kombinálásának lehetőségeit.

Bevezetés

- Annak ellenére, hogy napjainkra elavultnak tekintjük de a Merkatz és munkatársai által 1984-ben elsőként közölt, anyai vér alpha-fetoprotein koncentrációja magzati Down szindróma esetén alacsonyabb, mint az euploid terhességekben fordított kapcsolatott. Közleményükkel lehetőség nyílt arra, hogy a magzati kromoszóma triszómiákat az anyai vér vizsgálatával szűrjük, a biokémia szűrés fejlődése előtt már megjelent az ultrahang diagnosztika is a szülészetben, de csak 80-as évek közepétől illetve végétől került a triszómiák szűrésének lehetősége a prenatális ultrahang fókuszába. A kezdeti próbálkozások sikertelensége mellett a kutatások a tovább folytatódtak napjainkig, amelynek eredménye képen egyre nagyobb hatékonyságú szűrési módszerek állnak rendelkezésünkre.
- A 1990-es évek elejétől a Szabó és Gellén Professzorok által leírt első trimeszteri tarkóredő vastagság (nuchal translucency, NT) mérés bevezetésével a Down szindróma és más kromoszóma triszómiák szűrése nagy lendületet vett és igen hatékonnyá vált, 2,5 ill 3 mm határértéket alapul véve megközelítette a 85-90%-os szenzitivitást. Nicolaides és munkacsoportjai szűrési módszerüket fejlesztve illetve kiegészítve az új ultrahang és biokémiai markerekkel, a szűrés hatékonyságát akár 95-97%-ra növelve, míg az álpozitív arányt

1-5% csökkentette Ezek közül orrcsonthosszúság (nasal bone length – NBL) mérésének jelentőségét a Down-szindróma ultrahangszűrésében először Broomley és mtsai írták le 2002-ben, de korábban, 2001-ben Cicero és mstai publikálták az orrcsont hiányának korjelző hatását a 21-es triszómiával kapcsolatban. Az NBL-mérés technikai leírása után több munkacsoport publikálta saját mérési eredményeit, amelyek között jelentős leíró statisztikai különbségek adódtak. Ezekben a közleményekben, sajnos, méréstechnikai és statisztikai módszertani szempontból pontatlanságok találhatók. A korai publikációk egyik hiányossága, hogy az ép kromoszómaállományú egészséges esetek száma alacsony volt, ami statisztikai csúszást (bias) eredményezhet. Az NBL markere a prenasális lágyrész vastagság (prenasal thickness - PT) egy új második trimeszteri markerként került felvételre Maymon és munkatársai által, de elgondolkodtató az első trimeszterben való hasznosítása is.

- Az áramlási markerek mint a ductus venosus pulzatilitási index (DVPI), a tricuspidális regurgitáció (TR) vagy a artéria hepatica áramlásának mérése, új lehetőséget adott a kombinált és integrált teszt hatékonyságában. 2013-ban Mills és munkatársai által leírt kever modell, azaz a NT és DVPI összehangolása jelentős hatással bír a szűrésre. Fontos megjegyezni azonban, hogy a módszer egzakt alkalmazása csak megfelelő főként

informatikai és orvostechnikai technológiák alkalmazása mellett lehet hatékony.

- Legtöbb korai vizsgálat a tematikai, statisztikai és informatikai háttere sem volt kielégítő, a probléma igazi oka, hogy nem használtak egységes mérési módszertant. Napjainkra az informatika már elérte azt a szintet, hogy nemcsak nagy mennyiségű adathalmazokat tudunk tárolni, hanem tudjuk ezeket rövid idő alatt kezelni és feldolgozni is. A méréstechnikai részt pedig a Londoni Fetal Medicine Foundationnek köszönhetően standardizálták. Ezáltal a populációkból nyert adatokat is könnyebben és egységesebben tudjuk elemezni és hasznosítani. A betegadatok és mérési adatok gyűjtése mellett azonban egy újabb kihívással kell szembesülnünk. Nevezetesen: adataink nem pusztán csupasz számok, hanem egy több dimenzióban meghatározott pont koordinátáivá is válhatnak. Például a biokémiai értékek kevésbé jelentősek, viszont a több dimenzióval korrigált Multiple of Medians (MoMs) -értékek már jól mutatják az adott személynek az adott populációhoz való viszonyát. Ezzel szemben a biofizikai paraméterek a legtöbb esetben nem „MoMs-síthatóak” vagy „MoMs-sításuk” tévútra vezethetnek, ezért értelmezésükhöz a populáció specifikus normáleloszlást mutató normogramokra van szükség.
- A normogramok jelentős része készül egy kiválasztott populáción, így e normáltartományok az adott populáción. A

normogramok csak akkor biztosítanak megbízható szakmai hátteret, ha a mérések standardizált és jól leírt technikával készülnek. A fent említett tanulmányok több, egyenként eltérő populációra hoztak létre első, illetve második trimeszterbeli normogramokat. Mindezek felvetik azt a kérdést is, hogy mekkora populáción lehet, illetve szükséges vizsgálatot végeznünk ahhoz, hogy valid normogramot kapjunk.

- Nem szabad elfelejtetünk, a legújabb nagy ígéretekkel kecsegtető módszerek gyakorlati felhasználása komoly kihívást rejthet magában mind orvosi mind pedig etikai szempontból. Az ultrahang szűrés céljai között bár szerepel a magzati triszómiák szűrése, de ez igen kis részét adja az összes magzati betegségnek, így az ultrahang diagnosztika háttérbe szorítása komoly veszélyeket rejthet magában.
- Munkacsoportunk ezért célul tűzte ki az, a Magyarországon élő terhes populáció normogramjainak elkészítését az első és a korai második trimeszteri szűrésre vonatkozóan.

Anyag és módszer:

- Prospektív vizsgálatunkat 2008 áprilisa és 2013 decembere között a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézetében és a Medisono Magzati és Anyai Egészségkutató Központjában. Vizsgálatunkat a regionális etikai bizottság engedélyével és a Helsinki Deklaráció irányelveinek megfelelően végeztük.

- A méréseket Voluson E8 és Voluson 730 Expert ultrahang eszközökön végeztük az utolsó menstruációs ciklus alapján beutalt 6-13 hetes gravidák között. A méréseket a rutin magzati vizsgálatok alatt végeztünk, annak részeként követve és betartva az FMF által felállított kritériumokat. Az anyai utolsó menstruációs periódus helyett az ülőmagasság, azaz a CRL alapján számolt gesztációs kort vettük alapul, ezt az astraia software aktuális verziójával kalkuláltuk mely a megfelelő adatbiztonság és a mérési eredmények humán erőforrás nélküli átvitelében is segítségünkre volt.
- A vizsgált markerek között szerepelt a ülőmagasság(CRL), a magzati szívműködés (EHR/FHR), a tarkóredő (NT), a biparietálsi diaméter (BPD), az orrcsont hossz (NBL)-, a prenasális lágyrész vastagság PT, a ductus venousus pulsatilitási indexet (DVPI-et) valamint ezek matematikai arányai NBL:PT, PT:NBL, DVPI:NT, NT:DVPI valamint ezek kombinációit használtuk. Ezentúl az első és második trimeszteri orrcsont hossz normogramjainak kombinálása történt meg.

Eredmények:

a) Az irodalom elemzést részletesen lefolytattuk és összefoglaltuk.
b) Az első trimeszteri normogramokat megalkottuk a rendelkezésre álló adatok alapján.
c) Az euploid és a 21 triszómiás magzati markerek között több szignifikáns különbséget találtunk. Az orrcsont hosszúság és a

prenasális lágyrész vastagság szenzitív markernek bizonyult a Down-szindrómás és euploid magzatok megkülönböztetésében.

d) Az NT szenzitivitása az első trimeszter még mindig jelentős, és megfelelő felhasználás és mérés technika esetén akár 80-85% hatékonyságú lehet.

e) Kidolgoztuk azt a módszert, amivel az orrcsont hosszúság és a prenazsális lágyrész vastagság egy képi beállításon mérhető az első trimeszteri ultrahang vizsgálat során is.

f) Elsőként figyeltük meg az orrcsonthosszúság és a prenasális lágyrész vastagság az első trimeszterben is használható markerek.

Eredmények összefoglalása és leíró statisztikai elemzésük.	**DR**	**Spec**	**LR+**	**LR-**
Magzati szívritmus (FHR)	50.00 %	99.02 %	68.07	0.34
Femur hossz (FL)	40.00 %	99.07 %	43.04	0.61
Biparietális Diaméter (BPD)	40.00 %	98.79 %	33.10	0.61
Orrcsont hossz (NBL)	66.67 %	99.17 %	80.67	0.34
Prenasális lágyrész vastagság (PT)	50.00 %	99.36 %	78.50	0.50
NBL/PT arány	33.33 %	98.28 %	19.42	0.68
***PT/NBL arány**	80.00 %	98.93 %	74.56	0.20
Tarkó redő (NT)	83.33 %	99.63 %	225.83	0.17
Ductus Venosus Pulzatilitási Index	66.67 %	98.89 %	60.22	0.34
DVPI+NT	100 %	98.51 %	67.25	<0.00
DVPI+NT+PT/NBL ratio (3D diagram)	100 %	99.17 %	120.25	<0.00
NT/DVPI-to-PT/NBL ratios	100 %	99.20 %	125.67	<0.00
DVPI/NT-to-PT/NBL ratios	100 %	99.47 %	188.50	<0.00
DR: detekciós ráta/ senzitivitás; Spec: Specificitás (FPR=1(00%)-Spec.); LR+: Positive likelihood ratio; LR-: Negative likelihood ratio				

g) A NBL és PT markerek kombinációi az első trimeszterben is képesek növelni a szűrés hatékonyságát.

h) A DVPI önmagában is erős marker, viszont a az NT-vel aránypárban kombinálva, még hatékonyabb szűrést tesz lehetővé.

i) Az arányok kombinálása kimutatható orrcsont esetén a a világ irodalomban publikált leghatékonyabb ultrahang alapú szűrési módszer.

Szerzők	D	Eset	Tr21	DR	FPR	LR+
Bromley et al. 2002	2D	239	16	69	5	11
Cicero et al. 2003	2D	1016	34	60	1	50.50x
Bunduki et al. 2003	2D	1631	22	59.1	5.1	11.6x
Chen et al. 2004	2D	198	NI	N/A	N/A	N/A
Benoit et al. 2005	3D	38	20	75	8	N/A
Sutthibenjakul et al. 2009	2D	295	18	77.7	0.7	N/A
Geipel et al. 2010	3D	870	37	65	5.8	14x
Szabó et al. 2014	2D	1330	33	75.8	1.88	41,32
Saját eredményünk	**2D**	**2590**	**41**	**80.5**	**1.83**	**43.98x**

D: mérési dimenzió, Eset: euploid esetszám, Tr21: triszómiás esetszám, DR: detekciós ráta, FPR: false pozitív ráta, LR+: likeli-hood ratio

j) Elsőként igazoltuk, hogy eme új markerek mérése könnyen elvégezhető a első trimeszteri ultrahang szűrés keretében és

kimagaslóan képes megemelni az szűrés hatékonyságát, biokémiai vagy non-invazív genetikai vizsgálatok nélkül is.

k) A magas kockázatú várandósokon mind az orrcsonthosszúság első és második trimeszteri kombinált normogramunk tovább emelte a szenzitivitást az második t trimeszterben az irodalmi adatokkal összehasonlítva.

Összefoglalás:

- A rendelkezésre álló és saját valamint irodalmi adataink alapján kidolgoztuk a magyar populáció specifikus normogramjait.
- Nagy hatékonyságú szűrő módszerünket kutatásunk során és a klinikumban is sikeresen alkalmaztuk mely az első trimeszterben hatékony szűrést tesz lehetővé.
- Az első trimeszterben az orrcsont hosszúság és a prenasális lágyrész vastagság ultrahang két dimenzióban történő mérésével a Down szindróma első trimeszteri szűrése két új markerrel bővült.
- A DVPI és NT kombinációjának klinikai haszna első alkalommal nyert, független és ismételt megerősítést általunk.
- Az NT:DVPI valamint NBL:PT arányokat elsőként alkalmaztuk az irodalomban. A kombinált arány a négy markernek köszönhetően minden eddiginél magasabb szűrés hatékonyságot bizonyított.

- A kombinált orrcsont hossz diagramunk nemcsak az eddigi legnagyobb esetszámmal és euploid kontrollal, hanem az eddig mért legnagyobb szenzitivitással is.

A tézis új eredményei

- A magzati medicina összefoglaló angol definíciója leírásra került.
- Eddig egyedül álló módon megalkottuk a magyar populáció specifikus normogramokat.
- Az első trimeszterben sikeresen alkalmaztuk a második trimeszteri faciális markereket.
- Az NT – DVPI arány használatának megerősítését tudtuk adni, másodjára az irodalomban.
- Elsőként írtuk le egy markernek első és második trimeszteri normogramjának kombinálását mely jelentősen képes javítani az egy marker által történő szűrés hatékonyságán.
- Elsőként használtuk és írtuk le az irodalomban, az első trimeszterben a faciális markerek arányainak és reciprokúknak használatát.
- Disszertációmban pozícionáltam a különböző szűrési stratégiák helyét és idejét valamint alternatívát kínálok NIPT helyett vagy mellé.
- Egyszerű arányosítással 4 marker kombinált arányával jelentősen emelkedett szenzitivitást értem el.

Köszönetnyilvánítás

- Mindenek előtt kiemelt köszönet illeti mentoromat és témavezetőmet aki egyetemi hallható korom óta vezeti pályámat és munkámat. Nagyon köszönöm kiemelkedő segítségét a tézis megírásában is.
- Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek Prof. Dr Szabó Jánosnak és Prof. Dr. Széll Mártának, hogy Intézetvezetőként támogaták és segítették munkámat az Orvosi Genetikai Intézetben.
- Külön köszönetett szeretnék mondani Dr. Horváth Emesének szakmai és gyakorlati segítségért.
- Nagyon köszönöm, Dr. Vanya Melinda és Dr. Szabó Andrea Szilvia doktori hallgatótársaim segítségét és munkáját.
- Nagyon köszönöm Roland Denk támogatását és segítségét.
- Szeretnék köszönetett mondani az összes társszerzőmnek munkájáért és támogatásáért.
- Köszönet illeti az Orvos Genetikai Intézet és a MEDISONO Kutató Központ összes munkatársát.
- Külön köszönet illeti Dr. Váradi-Lipták Julianna PhD. a BME adjunktusát valamint Cindita Belencita Ketot illetve a Ginger és Enago korrektúra szolgáltatókat ezen a téren történő segítségükért.
- Nagyon köszönöm, Dr. Paulik Edit támogatását mellyel nagyban hozzájárult szakdolgozatomhoz.

- Köszönet illeti a szüleimet(Jákó Judit és Szili Károly) és mennyasszonyomat, hogy munkámhoz támogatást, napi életben pedig biztonságot nyújtottak mely által e dolgozat nem jöhetett volna létre.

A tézis publikációi

I. **Response to "Comment to "Nasal bone length: prenasal thickness ratio: a strong 2D ultrasound marker for Down syndrome""**

Károly Szili, Andrea Szabó, János Szabó

Prenatal Diagnosis 2015, (in press) Impact Factor: 2.514

II. **Új módszerek a Down-szindróma második trimeszterbeli ultrahangszűrésére: az orrcsonthosszúság és a praenasalis lágyrész-vastagság mérésének statisztikai elemzése**

Szili Károly, Szabó Andrea, Vanya Melinda, Bártfai György, Szabó János

Orvosi Hetilap Orv.Hetil., 2014, *155*(47), 1876–1881 (precalc. Impact Factor. :0.390)

III. **Is it Possible to Improve 2nd Trimester Screening Efficacy with a Combined 1st and 2nd Trimester Nasal Bone Length Normogram?**

Szili K., Szabó A.Sz., Vanya M., Szabó J.

The Journal of Reproductive Medicine (In press, Accepted: Oct. 2014) Impact Factor: 0.688

IV. **Nasal bone length:prenasal thickness ratio: a strong 2D ultrasound marker for Down syndrome**

Szabó Andrea, Szili Károly, Szabó János Tamás, Sikovanyecz János, Isaszegi Dóra, Horváth Emese, Szabó János

PRENATAL DIAGNOSIS Volume 34, Issue 12 (pages 1139–1145) Impact Factor: 2.514

V. **Az egészséges élettér—az otthoni mikrokörnyezet vizsgálati modellje**

Lipták-Váradi Julianna, Szili Károly, Vanya Melinda, Széll Márta, Szabó János, Szabó Andrea, Kató Lilla

ÉPÍTÉS ÉPÍTÉSZETTUDOMÁNY 41:(3) pp. 271-282. (2013) Impact Factor: 0

VI. **A prenazális lágyrész vastagodás a 21-es triszómia ultrahang jele a második trimeszterben**

Szabó Andrea, Szili Károly, Szabó János Tamás, Isaszegi Dóra, Horváth Emese, Sikovanyecz János, Szabó János

MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 76: pp. 24-27. (2013) Impact Factor: 0

VII. **Early embryonic heart rate and pregnancy outcome** *(citable abstract)*

Szili K, Ferencz E, Szabó A, Szabó J, Sikovanyecz J

ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY 40:(S1) pp. 234-235. (2012) IF:3.14

VIII. **Diagnosis and counseling of women with single umbilical artery should be confined to first-trimester** *(citable abstract)*

Szabó J, Horváth E, Szili K, Sikovanyecz J

ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY 36:(S1) p. 119. 1 p. (2010) IF:3.14

IX. **Effects of maternal epilepsy and antiepileptic therapy in women during pregnancy**

Melinda Vanya, Nóra Árva-Nagy, Károly Szili, Délia Szok,György Bártfai

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience Impact Factor:0.382