

„Zindywidualizowane standardy” wzrastania w okresie prenatalnym a błąd w określaniu wieku koncepcyjnego płodów

Konstanty Sawicki

Abstract

PRENATAL „INDIVIDUALIZED GROWTH CURVE STANDARDS” AND ERRORS IN FETAL CONCEPTUAL AGE ASSESSMENT. The paper presents some important, but as yet insufficiently solved, methodological problems of anatomical and ultrasound fetal growth research.

Konstanty Sawicki, 1995, Polish Anthropological Review, vol. 58, Poznań 1995, pp. 43-46. ISBN 83-232-0524-8, ISSN 0033-2003.

Jeszcze w latach siedemdziesiątych głównym źródłem informacji o wzrastaniu w okresie prenatalnym były wyniki badań przekrojowych przeprowadzonych na zwłokach płodów i noworodków oraz na żywych noworodkach urodzonych przed terminem. Na pytanie, czy informacje te są miarodajne do wnioskowania o wzrastaniu płodowym zdrowych, zdolnych do życia dzieci, próbowano odpowiedzieć porównując materiały z poronień samoistnych i legalnych poronień sztucznych, wywołanych z przyczyn pozapatologicznych [IFFY i wsp. 1975, JAKOBOVITZ i wsp. 1976, BRENNER i wsp. 1976 oraz SHIOTA 1991]. Uzyskane z tego porównania wyniki dotyczą jednak tylko wzrastania we wczesnym okresie płodowym i nie zostały wystarczająco skonfrontowane z późniejszymi wynikami badań ultrasonograficznych.

Na przełomie lat siedemdziesiątych i osiemdziesiątych, po rozpowszechnieniu zaawansowanych ultrasonograficznych technik pomiarowych, bezpiecznych dla badanych i dających w różnych pracowniach USG porównywalne wyniki, stało się możliwe konstruowanie populacyjnych standardów w oparciu o materiały z przekrojowych badań prenatalnych dzieci urodzonych naturalnie (to znaczy pomiędzy 38 a 42 tygodniem ciąży, drogami i siłami natury), które jako noworodki, według przyjętych kryteriów pediatrycznych, były zdrowe i normalnie rozwinięte.

Największy problem merytoryczny w konstruowaniu i korzystaniu z siatek centyloowych opartych na badaniach przekrojowych stanowi określenie wieku koncepcyjnego niezależnie od wielkości i dojrzałości płodu. Przełomem może stać się badanie płodów pochodzących z zapłodnień dokonywanych *in vitro*, z dokładnym określeniem wieku koncepcyjnego. Tak uzyskane przez poszczególnych badaczy

materiały są jeszcze małe i nie zostały skomasowane. Największy z tych, które znam, dotyczy siedzeniowej długości ciała zmierzonej na 98 płodach [DAYA 1993]. Zawsze będą to jednak materiały bardzo specyficzne, zbyt małe, by na ich podstawie konstruować siatki centylowe. Są również w poszczególnych opracowaniach materiały z bezpośrednimi określeniami wieku owulacyjnego lub koniugacyjnego płodów. W istniejących siatkach określenia wieku płodów oparte były na budzących w wielu przypadkach wątpliwości informacjach matek o dacie ich ostatniej menstruacji. Stosowane niemal powszechnie weryfikowanie tej daty w oparciu o stopień zaawansowania rozwoju płodu chroni przede wszystkim położników przed grubymi pomyłkami w jednostkowych diagnozach. W pracy badawczej należy się liczyć, że poprawki lub wyeliminowane z analizy przypadki niezgodne z oczekiwaniem, mogą być przyczyną zniekształceń obrazu wzrastania lub złudnej zgodności wyników uzyskiwanych w różnych opracowaniach. To samo dotyczy też wyników prac prowadzonych na zwłokach oraz na zdolnych do życia noworodkach. Do najpoprawniej metodycznie zaprojektowanych ultrasonograficznych badań przekrojowych należą przeprowadzone w Szwecji przez PERSSONA i wsp. [1978] badania dotyczące wzrastania szerokości głowy 3243 płodów pomiędzy 14 a 40 tygodniem ciąży. Godne uwagi, ze względu na opracowanie statystyczne i liczbę zbadanych cech, są przeprowadzone przez CHITTY, ALTMANA, HENDERSONA i CAMPBELLA [1993] badania wzrastania pomiędzy 12 a 42 tygodniem ciąży kilkunastu wymiarów ciała u 665 płodów londyńskich. Opracowanie to, szeroko opisane w pracy ALTMANA i CHITTY [1994], można przyjąć za wzorcowe, choć przyjęte założenie o normal-

ności rozkładów cech w poszczególnych klasach wieku, będące podstawą zastosowania dającej „pożądany elegancki efekt” parametrycznej metody konstruowania siatek centylowych, wydaje się zbyt grubym uproszczeniem rzeczywistości. W procedurze badania nie uniknięto też typowych błędów metodologicznych; wyłączono z analizy płody, których wiek menstruacyjny był niezgodny z wiekiem określonym z ich ultrasonograficznych pomiarów ciała i nie uzyskano lub nie wykorzystano informacji o kondycji zbadanych płodów po urodzeniu.

Drugim istotnym problemem, związanym z korzystaniem z siatek centylowych, pomijając ewentualną niepewność określenia wieku ciążowego danego płodu, są trudności w interpretacji, czy to, że płód ten, określony według siatki jako za mały albo za duży w stosunku do swego wieku, jest wynikiem patologii, czy jest on po prostu mały albo duży z przyczyn genetycznych. Problem ten starano się rozwiązać bez uciekania się do badań rodzin, w oparciu o wyniki ultrasonograficznych badań ciągłych danego płodu. Badania takie, dzięki postępowi techniki USG, zwiększającemu bezpieczeństwo badanych, i wynikom prac potwierdzających to bezpieczeństwo, od lat osiemdziesiątych można było przeprowadzać powtarzając pomiary co pewien czas na tym samym płodzie, już od końca pierwszego trymestru ciąży. Tak na przykład, w pracy JEANTY i wsp. [1984] jeden z płodów mierzony był pomiędzy 8 a 41 tygodniem ciąży aż 24 razy.

DETER, ROSSAVIK i HARRIST [1987, 1993] w kilkunastu pracach, opartych na longitudinalnych pomiarach około 30 normalnie rozwijających się płodów, których wiek menstruacyjny w większości przypadków był sprawdzony przez dane o dacie owulacji lub odosobnione-

go stosunku, przedstawili metodę wyznaczania standardów wzrastania dla poszczególnych płodów (*individualized growth curve standards*). Polega ona na wyznaczeniu spodziewanych wartości pomiarów płodu w dowolnym punkcie czasu w trzecim trymestrze ciąży (np. w planowanym terminie porodu) na podstawie jego pomiarów w trymestrze II. W metodzie posłużono się zaproponowanym przez Rossavika modelem wzrastania [ROSSAVIK i wsp. 1984, 1987, 1988; DETER i ROSSAVIK 1987]:

$$P = c(t)^k + s(t),$$

$$\log_e P = \log_e(c) + k \log_e(MA - SP) +$$

$$+ s(MA - SP) \log_e(MA - SP),$$

gdzie P jest wartością danego parametru; $t = (MA - SP)$ wyraża okres trwania wzrastania równy różnicy pomiędzy wiekiem płodu w momencie badania (MA) i wiekiem wyznaczonym jako punkt startu (SP) wzrastania danego parametru; natomiast c , k oraz s są współczynnikami modelu. Wyniki badań autorów metody wykazały, według ich relacji, że model Rossavika: 1. wyraża dobrze wzrastanie wszystkich badanych przez nich cech; 2. współczynniki występujące w modelu mają sens biologiczny; 3. posługując się modelem można na podstawie przynajmniej dwu badań okresowych, przeprowadzonych przynajmniej w dwutygodniowym odstępie w drugim trymestrze ciąży, przewidzieć parametry przyszłego wzrastania danego płodu, przy czym odchylenia od przewidywanych wartości pomiarów wskazują na nieprawidłowości wzrastania. Współczynnik k ma u różnych płodów w przybliżeniu stałą wartość dla danej cechy pomiarowej, może więc być uważany za anatomiczną charakterystykę mierzonego parametru. Współczynnik c wyraża w przybliżeniu nachylenie prostej

wyznaczające ogólne nachylenie krzywej wzrastania w stosunku do osi wieku w drugim trymestrze i określa jednocześnie w przybliżeniu punkt startu (SP) wzrastania, wyznaczony miejscem przecięcia tej prostej z osią wieku. Z analizy regresji wynika, że współczynnik ten zawiera niewiele informacji o wzorcu normalnego wzrostu w drugim trymestrze ciąży, w związku z czym autorzy metody uważają, że wyraża on genetyczną kontrolę mechanizmów regulujących proces wzrastania. Współczynnik s ma składnik ściśle związany ze współczynnikiem c oraz składnik resztowy s_r , który u normalnie rozwijających się płodów ma wartość bliską zeru. Wartość s_r jest ujemna w przypadku zahamowania wzrastania a dodatnia w przyspieszeniu wzrastania. Jej wielkość ma być prostym wskaźnikiem nasilenia procesu chorobowego [DETER i HARRIST 1993].

Nie kwestionując interpretacji treści współczynników k oraz s i wartości metody dla przewidywania wzrastania płodów w trzecim trymestrze ciąży na podstawie ich badań w trymestrze drugim, należy zdecydowanie zakwestionować interpretację treści współczynnika c . Wydaje się, że autorzy metody nie docenili powiązania tego współczynnika z wiekiem startu wzrastania (SP). Wiek ten jest luźno związany z wiekiem koncepcyjnym danego płodu i inny dla każdej cechy tego płodu. W ich metodzie omija się więc częściowo wpływ błędu w określaniu wieku koncepcyjnego płodu na przewidywanie przyszłego wzrastania i to wydaje się być jej najistotniejszym walorem. Natomiast przecenienie roli czynnika genetycznego we wzrastaniu w drugim trymestrze ciąży może być szkodliwe dla jej monitorowania, w związku z nierozróżnieniem płodów małych z przyczyn pozagenetycznych, związanych z zaburzeniami rozwo-

ju w trymestrze pierwszym. Istnieją dane, że pozagenetyczne czynniki mogą mieć szczególnie duży wpływ na hamowanie rozwoju, zwłaszcza w okresie zarodkowym, opóźniając start organogenezy i wpływając tym samym silnie na wzrastanie w okresie płodowym [SHIOTA 1991]. Tak więc płód traktowany, według postulatów autorów zindywidualizowanych standardów, jako „genetycznie mały” może być w rzeczywistości nawet genetycznie duży lecz upośledzony, w związku z uszkodzeniami we wczesnych etapach rozwoju, które nie doprowadziły do poronienia, lecz zmniejszyły jego potencjał rozwojowy (np. liczbę komórek). Zindywidualizowane standardy wzrastania nie mogą więc zastąpić klasycznych badań genetycznych, choć bezsprzecznie ułatwiają prognozę rozwoju płodu w trzecim trymestrze ciąży.

Piśmiennictwo

- ALTMAN D.G., L.S. CHITTY, 1994, *Charts of fetal size: 1, Methodology*, 101, 29
- BRENNER W.E. i wsp., 1976, *A standard of fetal growth for the United States of America*, Am. J. Obstet. Gynecol., 126, 555
- CHITTY L.S. i wsp., 1993, *Fetal biometry*. [w:] *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, (Eds) F.A. Chervenak, G.C. Isaacson i S. Campbell. Little, Brown and Company. Boston, Toronto, London, 1777
- CHITTY L.S. i wsp., 1994, *Charts of fetal size: 2. Head measurements; 3. Abdominal measurements; 4. Femur Length*, British Journal of Obstetrics and Gynecology, 101, 35-43, 125-31, 132-35
- DAYA S., 1993, *Accuracy of gestational age estimation by means of fetal crownrump length measurement*, Am. J. Obstet. Gynecol., 168, 903
- DETER R.L. i I.K. ROSSAVIK, 1987, *A simplified method for determining individual growth curve standards*, Obstet. Gynecol. 70, 801
- DETER R. L. i HARRIST, 1993, *Assesment of normal fetal growth*, [w:] *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, (Eds) F.A. Chervenak, G.C. Isaacson, S. Campbell. Little, Brown and Company. Boston, Toronto, London, 361
- IFFY L., A. JAKOBOVITZ, W. WESTLAKE i wsp., 1975, *Early intrauterine development: 1. The rate of growth of Caucasian embryos and fetuses between the 6th and 20th weeks of gestation*, Pediatrics, 56, 2, 173
- JAKOBOVITZ A., W. WESTLAKE, L. IFFY i wsp., 1976, *Early intrauterine development: II. The rate of growth in black and central american populations between 10 and 20 weeks gestation*, Pediatrics, 58, 833
- JEANTY P. i wsp., 1984, *A longitudinal study of fetal head biometry*, Am. J. Perinatology 1, 2, 118
- PERSSON P.H., L. GRENNERT, G. GENNSER, B. GULLBERG, 1978, *Normal range curves for the intrauterine growth of the biparietal diameter*, Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 78, 15
- ROSSAVIK I. K., R. L. DETER, 1984, *Mathematical modeling of Fetal Growth: I Basic Principles; II Head Cube (A), Abdominal Cube (B), and their ratio (A/B)*, J. Clin. Ultrasound 12, 529
- ROSSAVIK I.K., R.L. DETER, F.P. HADLOCK, 1987, *Mathematical Modeling of Fetal Growth. III. Evaluation of head growth using the head profile area; IV. Evaluation of trunk growth using the abdominal profile area*, J. Clin. Ultrasound. 15, 23
- ROSSAVIK I.K., R.L. DETER, N. WASSERSTRUM, 1988, *Mathematical Modeling of Fetal Growth: V. Fetal weight changes at term*, J. Clin. Ultrasound, 16, 9
- SHIOTA K., 1991, *Development and intrauterine fate of normal and abnormal human conceptuses*, Cong. Anom., 31, 67

Summary

The representativeness of fetal materials and the assessment accuracy of fetal age are discussed. The weight of errors in conceptual age assessment at creation and use population (with cross-sectional research) and individual (with longitudinal research) growth curve standards are compared. The biological interpretation of coefficient c in Rosavik's [ROSAVIK et al. 1984, 1987, 1988] prenatal growth model, presented by authors of „individualized growth curve standards” is criticized.