

MTA SZTAKI és ORFI

Öröklődés kockázatának számítása multifaktoriális
modell esetén adott jellemző ismeretében

Ratkó István és Gömör Béla

1. Bevezetés

Egészségügyi szempontból fejlett ország egyik kritériuma lehetne genetikai tanácsadó létezése. Hazánkban több helyen működik ilyen tanácsadó. Az ORFI-ban is van genetikai rendelés, ahova olyanok fordulhatnak, akiknek családjában egy vagy több esetben örökletes reumás-mozgásszervi megbetegedés fordult elő.

A genetikai tanácsadás célja, hogy családvizsgálat /betegségekre vonatkozó családfakészítés/, a betegség ismerete, valamint populációstatisztikai adatok alapján valószínűségszámítási eszközök felhasználásával megadja az ismételt betegség előfordulási kockázat értékét. Veleeszületett fejlődési rendellenességekre már hazánkban is végeztek számításokat (1), felnőttkorban manifesztálódó betegségekre azonban még nem.

Igen lényeges azonban az, hogy a kapott kockázati értékeket helyesen értelmezzük, ne misztifikáljuk. A kockázati értékeket tekinthetjük elfogadhatónak, elviselhetőnek és meggondolandónak. Az orvos szerepe ennek megfelelő tanács nyújtása, de a végső döntés a teendőket illetően a szülőké kell, hogy legyen.

Előadásunkban a spondylitis ankylopoetica /Bechterew-betegség, röviden Sp. a/ öröklődés kockázatával foglalko-

zunk.

Az Sp. a. multifaktoriális kórereditű (2), ezért a számításokhoz (1),(3) a többdimenziós normális eloszlásfüggvény értékeinek meghatározására van szükség. A függvényértékeket (4),(5) vagy (6) alapján lehet megadni. A többdimenziós normális eloszlásfüggvénnyel való számolás igen nehézkes, ezért újabban történtek kísérletek arra vonatkozólag, hogy a könnyebben kezelhető többdimenziós Pareto eloszlást használják (7). Ennek használhatóságának lehetőségei azonban még nincsenek pontosan tisztázva.

A probléma, amivel foglalkozunk általánosan a következőképpen fogalmazható meg: adott egy multifaktoriális kórereditű betegség, amelyről még azt is tudjuk, hogy valamilyen "jellemző" /pl. szembelnyomás, a szérum lipoprotein v. húgysav szintje, HLA-B27 antigén jelenléte stb./ nagysága a betegség kiváltásával szoros kapcsolatban van. A következő kérdésre keressük a választ: mi a valószínűsége annak, hogy egy adott gyermek beteg lesz, ha tudjuk, hogy szülei és azok testvérei között kik betegek, s ismerjük mindegyikük "jellemzőjének" értékét. Olyan esetekre, amikor a jellemző folytonos, vannak módszerek az előbbi kockázati értékek kiszámítására (9),(10), diszkrét esetre azonban nincs. Diszkrét esetre példa a HLA-B27 antigén, ugyanis ismeretes, hogy a HLA-B27 antigén és az Sp.a. szoros kapcsolatban áll egymással.

Sp.a.-ra az említett kockázati értékek meghatározására az előző kollokviumon megadtunk egy modellt (8). A modell használatához olyan többdimenziós eloszlások kezelésére lenne szükség, amelyek peremeloszlásai között normális és diszkrét is előfordul. Ennek az eloszlásnak a generálása egyelőre megoldatlannak tűnik.

Ezen akadály kikerülése érdekében kevésbé általános,

de valamivel egyszerűbb módszert dolgoztunk ki.

A jellemzőről feltesszük, hogy csak a 0, 1 vagy 2 értéket veheti fel, egy gyermek jellemzője a következőképpen "adódik össze" szülei jellemzőjéből: ha valamelyik szülő jellemzője 0, ill. 2, gyermekének jellemzőjéhez 0-val v. 1-gyel járul hozzá. Ha a szülő jellemzője 1, akkor gyermekének jellemzőjéhez 1/2 valószínűséggel 0-val, 1/2 valószínűséggel 1-gyel járul hozzá.

2. A jellemző eloszlásának meghatározása nemtől független betegség esetén

Vezessük be a következő jelöléseket:

- r_i ($i = 0, 1, 2$) annak valószínűsége, hogy a jellemző értéke az általános populáció egy véletlenszerűen választott egyedénél i ;
 q_n (ill. t_n) annak valószínűsége, hogy egy beteg, ill. egészséges nőnek a jellemzője nem nulla;
 q_f (ill. t_f) mint az előbbi, csak férfira.

Az általános populációból az $r_1 + r_2$ értékét becsüljük /legyen $r = r_1 + r_2$). Csak azzal az esettel foglalkozni, amikor r_i értéke nem függ a nemtől. Könnyen bizonyíthatók a következők:

$$\begin{aligned} r_0 &= 1-r & r_1 &= 2r + 2\sqrt{1-r} - 2 & r_2 &= 2-r-2\sqrt{1-r} \\ r_0 &= 1-q_n & r_1 &= 2q_n + 2\sqrt{1-q_n} - 2 & r_2 &= 2-q_n-2\sqrt{1-q_n} & [1] \\ r_0 &= 1-t_n & r_1 &= 2t_n + 2\sqrt{1-t_n} - 2 & r_2 &= 2-t_n-2\sqrt{1-t_n} \end{aligned}$$

Ebből és a teljes valószínűség tételéből kapjuk, hogy:

$$r_0 = p(1-q_n) + (1-p)(1-t_n)$$

$$r_1 = p(2q_n + 2\sqrt{1-q_n} - 2) + (1-p)(2t_n + 2\sqrt{1-t_n} - 2)$$

ahol p annak valószínűsége, hogy egy nő /férfi/ beteg. p értékét a populációból becsülve ez utóbbi egyenletrendszerből q_n és t_n meghatározható. Ugyanis bevezetve az $\sqrt{1-q_n} = x$ $\sqrt{1-t_n} = y$ jelöléseket, megmutatható, hogy egyrészt

$$x = \frac{2r_0 + r_1 - 2(1-p)y}{2p}$$

másrészt

$$(4-4p)y^2 - 4(2r_0 + r_1)(1-p)y + [(2r_0 + r_1)^2 - 4r_0p] = 0.$$

3. A jellemző eloszlása nemtől függő betegség esetén

Az előző pont jelölésein kívül vezessük még be a következőket:

$q_{bfi}, q_{efi}, q_{bni}, q_{eni}$: annak valószínűsége, hogy a megfelelő személy jellemzője az i értéket veszi fel /a b , ill. e index betegre, ill. egészségesre, az f , ill. n index férfira, ill. nőre vonatkozik/;

S_f (S_n) annak valószínűsége, hogy egy férfi /nő/ beteg.

A nemtől független esettel szemben most r , q_n , q_f , S_f és S_n becsült értékeire van szükségünk. [1] első egyenlete most is érvényes. t_f és t_n a teljes valószí-

nőség tétele alapján határozható meg:

$$t_f = (r - q_f S_f) : (1 - S_f) \quad t_n = (r - q_n S_n) : (1 - S_n)$$

Feltehetjük, hogy

$$\frac{q_{ef1}}{q_{ef2}} = \frac{q_{bf1}}{q_{bf2}} = \frac{r_1}{r_2} = \frac{q_{ef1}}{t_f - q_{ef1}} = \frac{q_{bf1}}{q_f - q_{bf1}}$$

Ezért

$$q_{ef1} = \frac{r_1}{r_1 + r_2} t_f \quad q_{bf1} = \frac{r_1}{r_1 + r_2} q_f$$

Könnyen adódnak a következők is:

$$q_{en1} = \frac{r_1}{r_1 + r_2} t_n \quad \text{és} \quad q_{bn1} = \frac{r_1}{r_1 + r_2} q_n$$

Sp.a.-ra a következő számolási eredményeket kapjuk:

Becsült értékek:

$$\begin{aligned} r &= 0,1278 & q_n &= 0,75 & q_f &= 0,8298 \\ S_f &= 0,004 & S_n &= 0,0008 \end{aligned}$$

Számított értékek:

$$\begin{aligned} t_f &= 0,1250 & t_n &= 0,1273 \\ r_0 &= 0,8722 & r_1 &= 0,1234 & r_2 &= 0,0044 \\ q_{ef0} &= 0,875 & q_{ef1} &= 0,1207 & q_{ef2} &= 0,0043 \\ q_{en0} &= 0,8227 & q_{en1} &= 0,1230 & q_{en2} &= 0,0043 \\ q_{bf0} &= 0,1802 & q_{bf1} &= 0,8014 & q_{bf2} &= 0,0284 \\ q_{bn0} &= 0,025 & q_{bn1} &= 0,7244 & q_{bn2} &= 0,0256 \end{aligned}$$

4. Öröklődés kockázatának számítása Sp.a.-ra a HLA-B27 antigén "jellemző" ismeretében

Az A, M, F, L, ill. Ag, Mg, Fg, Lg események legyenek rendre a következők: apa, mama, fiu, leány beteg, ill. rendelkezik antigénnel.

Mivel az sp.a. multifaktoriális kórereditű (2), ezért a

P(LIAM), P(LIAM), P(LIAM), P(LIAM) feltételes
 P(FIAM), P(FIAM), P(FIAM), P(FIAM)

valószínűségek meghatározhatók pl. Bene Béla által alkalmazott módszerrel (4). A következő értékeket kapjuk:

P(LIAM) = 0,2238	P(LIAM) = 0,0251
P(LIAM) = 0,0166	P(LIAM) = 0,0007
P(FIAM) = 0,4288	P(FIAM) = 0,0785
P(FIAM) = 0,0559	P(FIAM) = 0,0037

Az 1. táblázatban szereplő kockázati értékek meghatározásához szükségünk lesz az alábbi valószínűségekre:

$$P(Lg|AM) = \frac{1}{2}q_{bfo}q_{bn1} + q_{bfo}q_{bn2} + \frac{1}{2}q_{bfl}q_{bno} + \frac{3}{4}q_{bfl}q_{bn1} + q_{bfl}q_{bn2} + q_{bf2}$$

$$P(Lg|\bar{AM}) = \frac{1}{2}q_{bfo}q_{en1} + q_{bfo}q_{en2} + \frac{1}{2}q_{bfl}q_{eno} + \frac{3}{4}q_{bfl}q_{en1} + q_{bfl}q_{en2} + q_{bf2}$$

$$P(Lg|\bar{AM}) = \frac{1}{2}q_{efo}q_{bn1} + q_{efo}q_{bn2} + \frac{1}{2}q_{efl}q_{bno} + \frac{3}{4}q_{efl}q_{bn1} + q_{efl}q_{bn2} + q_{ef2}$$

$$P(Lg|\bar{AM}) = \frac{1}{2}q_{efo}q_{en1} + q_{efo}q_{en2} + \frac{1}{2}q_{efl}q_{eno} + \frac{3}{4}q_{efl}q_{en1} + q_{efl}q_{en2} + q_{ef2}$$

Az előző pontban kiszámolt értékeket felhasználva

$$P(LgIAM) = 0,6544$$

$$P(LgIAM) = 0,4473$$

$$P(LgIAM) = 0,4274$$

$$P(LgIAM) = 0,1232 \text{ adódik.}$$

Hasonló módszerrel határozhatók meg a

$P(Lg\bar{A}gIAM)$, $P(LgAgIAM)$, ... típusu valószínűségek is. A táblázatban szereplő valószínűségek meghatározására csak egy példát hozunk fel, a többi hasonló módszerrel kell megadni. Példaként vegyük a $P(LIAM\bar{A}gLg)$ valószínűség meghatározását.

A

$$\frac{P(LIAM\bar{A}gLg)}{P(LIAM\bar{A}g)} = \frac{P(LILg)}{P(LILg)} \quad (= \text{jel } a\text{-val) természetes}$$

feltevéssel élve, mivel

$$P(LIAM\bar{A}g) P(\bar{A}gLg) + P(LIAM\bar{A}g) P(\bar{A}gLg) = P(LIAM\bar{A})$$

könnyen adódik, hogy

$$P(LIAM\bar{A}gLg) = \frac{P(LIAM\bar{A})}{a P(LgIAM) + P(\bar{L}gIAM)} \quad \text{és}$$

$$P(LIAM\bar{A}gLg) = a \cdot P(LIAM\bar{A}g)$$

Ugyanakkor a

$$\frac{P(LIAM\bar{A}gLg)}{P(LIAM\bar{A}g)} = \frac{P(LIAg)}{P(LIAg)} \quad \text{és a}$$

$$P(LIAM\bar{A}gLg) P(\bar{A}g\bar{A}gLg) + P(LIAM\bar{A}gLg) P(\bar{A}g\bar{A}gLg) = P(LIAM\bar{A}gLg)$$

egyenletekből az előbbihez hasonló módon a

$$P(LIAM\bar{A}gLg) \text{ valószínűség meghatározható.}$$

A gyermek meg- betegedésének valószínűsége	Apa beteg, anya nem		Anya beteg, anya nem	
	Apa HLA-B27+	Apa HLA-B27-	Anya HLA-B27+	Anya HLA-B27-
Fiú HLA-B27+	0,0976	0,0202	0,1416	0,0293
Fiú HLA-B27-	0,0047	0,0010	0,0079	0,0012
Lány HLA-B27+	0,0273	0,0067	0,0424	0,0104
Lány HLA-B27-	0,0022	0,0005	0,0039	0,0010

1.sz. táblázat

5. Megjegyzések

a/ Észrevehetően a táblázatban csak olyan esetek szerepelnek, amikor legalább az egyik szülő beteg, és legalább az egyiknek van antigénje. Ennek oka az, hogy az eddigi gyakorlatban, csak ilyen esetekben merült fel tanácsadás szükségessége.

b/ Terveink között szerepel a homozigótaság figyelembevétele is, vagyis annak ismerete, hogy 1 v. 2 antigénnel rendelkeznek a vizsgált személyek, hogyan módosítják a kockázati értékeket.

c/ Mire használható a táblázat? A nagyobb kockázati értékű gyermek számára a rizikó faktorokat lehetőleg ki kell küszöbölni, a fertőzéseket hamar le kell küzdeni, tünetek jelentkezése esetén ne legyenek diagnosztikus nehézségek, amelyek az egyébként alattomos kezdetű betegségekre évekig helytelen diagnózisokat, nem megfelelő kezeléseket eredményeznek.

d/ Összehasonlítva pl. $P(LI\bar{A}\bar{M})$, $P(LI\bar{A}M\bar{A}g\bar{L}g)$ $P(LI\bar{A}M\bar{A}g\bar{L}g)$ értékeket, láthatjuk az antigén ismeretében a gyermek kockázata "csökkenhet" HLA-B27 -, ill. "nöhet" HLA-B27+ esetben. Vagyis pontosabbat tudunk nyújtani, mondani a szülőknek.

Irodalomjegyzék

- (1) Tusnádi Gábor, Telegdi László és Czeizel Endre: Gyakori veleszületett rendellenességek öröklődésmentének vizsgálata. Alkalmazott Matematikai Lapok 4, 1978.
- (2) Gömör Béla: A spondylitis ankylopoetica epidemiológiája és genetikája, Kandidátusi értekezés, 1976.

- (3) Charles Smith: Computer Programme to estimate recurrence risks for multifactorial familial disease. *British Medical Journal*, febr., 1972.
- (4) Czeiczél Endre és mások: Veleszületett rendellenességek *Medicina Könyvkiadó*, 1973.
- (5) Deák István: Monte Carló módszerek a többdimenziós térben elhelyezkedő halmazok valószínűségének meghatározására normális eloszlás esetén. *Alkalmazott Matematikai Lapok* 4., 1978.
- (6) Szántai Tamás: Egy eljárás a többdimenziós normális eloszlásfüggvény és gradiense értékeinek meghatározására. *Alkalmazott Matematikai Lapok* 2., 1976.
- (7) T.P. Hutchinson: An easy method of calculating approximate recurrence risks using a multifactorial model of disease transmission. *Ann.Hum.Gen.*, London, 1980, 43.
- (8) Ratkó I.: Spondylitis ankylopoetica a genetikai tanácsadásban. 9. kollokvium, Szeged, 1978.
- (9) Charles Smith és Nanay R. Mendell: Recurrence risks from family history and metric traits, *Ann. Hum.Gen.*, 1972.
- (10) T. Reich és munkatársai: The use of multiple thresholds in determining the mode of transmission of semi-continuous traits. *Ann. Hum.Gen.*, 1972. 36.