

genomen bij een zwangerschapsduur tussen 15 en 19 weken. Hierin werd na afloop van de zwangerschap, dus achteraf (**retrospectief**) een aantal zaken gemeten waaronder het AFP-gehalte. In Groningen werd begin 1978 begonnen met het direct na afname van het bloed laten bepalen van het AFP-gehalte in moederlijk serum en het uitvoeren van nader onderzoek bij de zwangere in geval van een verhoogde waarde, dus 'vooruitziend' of **prospectief** onderzoek. Zelf heb ik te Groningen aan deze serum-AFP-screening gewerkt van september 1977 tot september 1980. Mijn proefschrift was in oktober 1980 het eerste verslag over de prenatale screening van zwangere vrouwen op neurale buisdefecten bij de foetus in Nederland. De serum-screening heeft in Nederland jarenlang een uiterst kwakkelend bestaan geleid. Eerst in de jaren 90 begon de serumscreening in Nederland moeizaam en voorzichtig terrein te winnen, wat vooral te danken was aan de ontwikkeling van de serum-screening op Down-syndroom.

SERUMSCREENING OP DOWN-SYNDROOM

Geschiedenis

In 1984 ontdekte een Amerikaanse onderzoeksgroep dat zwangeren die een kind met een chromosoomafwijking hadden gekregen en bij wie in het tweede trimester van de zwangerschap normale serum-AFP-gehalten waren gemeten (er was dus geen verdenking op een open rug of schedel bij de foetus) in feite opvallend lage serum-AFP-gehalten bleken te hebben. Deze waarneming betrof 25 gevallen van trisomie 21 (Down-syndroom), 13 van trisomie 18 (Edwards-syndroom) en 3 van trisomie 13 (Patau-syndroom). Een aardig detail is dat deze onderzoeksgroep naar het verband tussen lage serum-AFP-gehalten en chromosoomafwijkingen bij de foetus is gaan zoeken vanwege aanhoudende vragen van een vrouw, die een baby met trisomie 18 had gekregen en bij wie in het tweede trimester bij herhaling geen AFP in haar serum kon worden gemeten: de waarde viel volgens het laboratorium beneden het bereik van de meetmethode. Daar de AFP-bepaling bij haar had plaats gevonden vanwege de screening op neurale buisdefecten was men alleen geïnteresseerd in verhoogde serum-AFP-gehalten en had men aanvankelijk geen aandacht geschonken aan deze bij herhaling extreem lage waarden. Andere onderzoeksgroepen bevestigden spoedig deze waarneming, waarbij overigens sterk gefocust werd op trisomie 21. Daarmee begint de screening van zwangere vrouwen op Down-syndroom bij de foetus.

In 1988 komt een befaamde Engelse onderzoeksgroep met een ingewikkelde berekening voor een theoretisch zeer fraaie screeningstest in het tweede trimester van de zwangerschap (15½ - 19 weken). Met deze screeningstest zou 65% van alle

foetus met Down-syndroom uit de gescreende populatie geconcentreerd kunnen worden in een risicogroep ter grootte van slechts 5% van deze populatie. Bij deze risicogroep zou dan vervolgonderzoek, vruchtwateronderzoek, moeten worden verricht om de foetus met Down-syndroom eruit op te sporen. Deze screening is na publicatie breed in de praktijk getest in diverse landen en de voorspellingen zijn inderdaad uitgekomen. De test is bekend geworden onder de naam **tripeltest** en deze wordt nog steeds toegepast, hoewel tweede trimester screening zolangzamerhand vervangen is door eerste trimester screening.

Werkingsprincipe

Hoe werkt de tripeltest in principe? Dat is vrij ingewikkeld, maar ik zal het toch proberen uit te leggen. Naast de concentratie in moederlijk bloed van het foetale eiwit AFP worden die van twee andere stoffen, beide hormonen, gemeten.

Het eiwit AFP zijn we al tegen gekomen bij de screening op neurale buisdefecten. De foetus met Down-syndroom maakt minder AFP dan een normale foetus, zowel in de lever als in de dooierzak. Ook het transport van AFP van foetus naar moeder via de placenta is minder dan bij normale foetus, doordat de scheidingswand tussen de foetale en moederlijke circulatie in de placenta wat dikker is in geval van Down-syndroom.

Het zwangerschapshormoon **humaan chorion gonadotrofine (hCG)** wordt gemaakt in de cellen van de placenta (die van embryonale/foetale oorsprong zijn) die contact maken met de moederlijke cellen van het baarmoeder-slijmvlies. Het hCG wordt als specifiek zwangerschapshormoon gebruikt in de bekende zwangerschapstesten. Van hCG had men in de jaren 80 opgemerkt dat er hogere concentraties werden gevonden bij zwangeren, wanneer de foetus Down-syndroom had. Doordat de placenta van embryonale/foetale oorsprong is, bestaat die bij een foetus met Down-syndroom ook uit cellen met trisomie 21. Placenta's met trisomie 21 hebben een vergroot compartiment van die cellen, die contact maken met het baarmoederslijmvlies (de **trofoblast-cellen**) en produceren daardoor meer hCG dan normale placenta's. Hierdoor komt een verhoogde hoeveelheid hCG in de moederlijke circulatie terecht. Dit vergrote compartiment van trofoblast-cellen is trouwens ook de oorzaak van de bovengenoemde dikkere scheidingswand tussen de foetale en moederlijke circulaties in de placenta.

Het hormoon **oestriol** is één van de **oestrogenen**. Oestrogenen vormen samen met de **progestativa (progesteron** en de daarvan afgeleide hormonen) de vrouwelijke geslachtshormonen. Van de oestrogenen is oestriol het belangrijkste oestrogeen gedurende de zwangerschap. Het wordt geproduceerd in de placenta uit een voorloper-stof, die door de foetus in de foetale bijnier wordt gemaakt. Bij niet-zwangere vrouwen komt dan ook geen oestriol voor. De andere oestrogenen (**oestron** en **oes-**

tradiol) worden bij de niet-zwangere en zwangere vrouw in de eierstokken of ovaria gemaakt en tijdens de zwangerschap bij de zwangere vrouw ook in de placenta, maar uit een iets andere voorloper-stof dan oestriol, afkomstig uit zowel de moederlijke als de foetale bijnier.

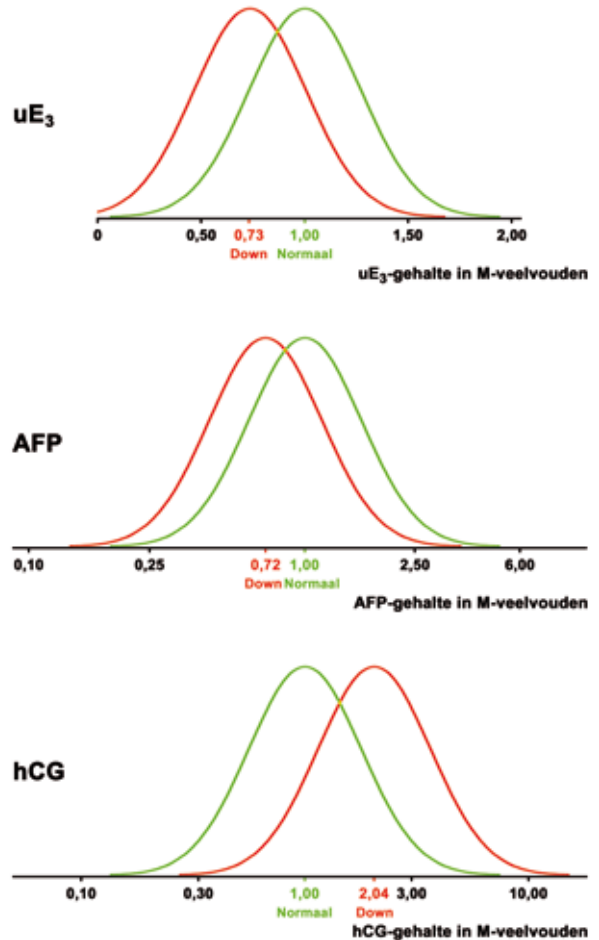
In de vrije, ongebonden vorm komt oestriol voor in het bloed van de zwangere. Het wordt afgekort naar de Engelse naam **unconjugated Estriol** (uE_3). Het wordt door de zwangere vrouw uitgescheiden in de urine, na eerst in de lever gebonden te zijn aan een andere stof (dan is het conjugated Estriol). Oestriol in gebonden vorm was al jaren bekend als zwangerschapshormoon, waarvan de uitscheiding in urine verlaagd was bij een slechte placenta-functie in het derde trimester van de zwangerschap. In het begin van de jaren 70 was ook een verlaagde uitscheiding waargenomen in het derde trimester van de zwangerschap, wanneer er later een kind met Down-syndroom geboren bleek te zijn. Eerst in 1988 werd deze waarneming bevestigd door de bevinding van lage uE_3 -gehalten in het bloed van zwangeren in het tweede trimester van de zwangerschap, wanneer een foetus met Down-syndroom aanwezig bleek te zijn. De foetus met trisomie 21 maakt minder van de voorloper-stof voor uE_3 in de bijnier dan de normale foetus.

De Engelse onderzoeksgroep heeft van een aantal in de diepvriezer bewaarde 2e trimester serummonsters van zwangeren, die bevallen waren van een kind met het Down-syndroom, de gehalten aan AFP, hCG en uE_3 vergeleken met die van zwangeren, die waren bevallen van een normaal kind, dat wil zeggen van een kind zonder chromosoomafwijking. Deze gehalten bleken van elkaar te verschillen (Figuur IV-2). Er is sprake van elkaar deels overlappende verdelingen van de concentraties. Wanneer we zo naar de drie klokvormige figuren van de concentraties van uE_3 , AFP en hCG in moederlijk serum en de getallen eronder kijken, lijkt enige uitleg over de verdeling van de concentraties van deze stoffen in het bloed nodig. We zullen een klein statistisch uitstapje moeten maken om de werking uiteindelijk helemaal te begrijpen.

Statistisch uitstapje

We zagen in figuur IV-2 dat de verdeling van de concentraties van alle drie de stoffen een beetje klokvormig is. Deze klokvorm is de beroemde **Gausse Curve** en de daarmee weergegeven verdeling wordt de **normale verdeling** genoemd (Figuur IV-3). Veel dingen in de natuur zijn normaal verdeeld zoals bijvoorbeeld de geboortegewichten van babies na een zwangerschapsduur van 40 weken of de lengte van een groep zwangere vrouwen. Wanneer we gedurende een jaar de lengte van zwangere vrouwen zouden meten die een bepaalde groepspraktijk van verloskundigen bezoeken voor verloskundige controles, dan zouden we het vaakst een lengte vinden

Figuur IV-2. De verdeling van de concentraties van **onconjugueerd Oestriol of unconjugated Estriol (uE₃)**, **AFP** en **humaan Chorion Gonadotrofine (hCG)** in het serum van zwangere vrouwen in aanwezigheid van een foetus met Down-syndroom (rode curves) en van een normale foetus (groene curves).



die rond het gemiddelde van deze groep ligt van, laten we zeggen, 1,70 meter. Minder vaak zullen we vrouwen tegenkomen met een lengte van 1,80 meter of meer en van 1,60 meter of minder. Nog veel minder vaak zullen we een lengte boven de 1,90 meter of onder de 1,50 meter meten. De verdeling van de lengtes wordt gekenmerkt door een gemiddelde met een zekere spreiding daarom heen van grotere en kleinere lengtes. Naarmate een lengte meer van het gemiddelde afwijkt, zal die minder vaak voorkomen. Wanneer de groep zwangeren niet al te klein is, bijvoorbeeld een 200-tal zwangeren dan zal de verdeling der lengtes lijken op de klokvormige figuur van Figuur IV-3. Bij de normale verdeling wordt de curve geheel bepaald door het gemiddelde en de spreiding daaromheen: de eenheid van deze spreiding wordt de **standaarddeviatie (S)** genoemd.

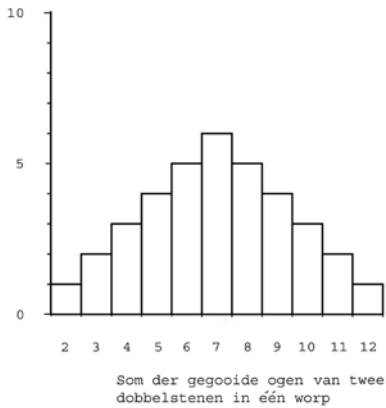
We zullen het verband tussen de klokvormige figuur en de waarschijnlijkheden

Tabel IV-1. Mogelijke uitkomsten van één worp met twee dobbelstenen. In totaal zijn er 36 combinaties van de ogen van dobbelsteen I met die van dobbelsteen II mogelijk. Er zijn evenwel maar 11 verschillende sommen der ogen mogelijk. Sommige combinaties geven namelijk dezelfde som. Het aantal mogelijkheden op een som van 2 en 12 ogen is het kleinst, dat op een som van 7 ogen het grootst. Met andere woorden: de kans op het gooien van 2 en 12 is het kleinst en die van 7 het grootst. De kansen op het gooien van 3 of 11, 4 of 10, 5 of 9 en 6 of 8 liggen daar tussen in

		II					
		1	2	3	4	5	6
I	1	$1+1=2$	$1+2=3$	$1+3=4$	$1+4=5$	$1+5=6$	$1+6=7$
	2	$2+1=3$	$2+2=4$	$2+3=5$	$2+4=6$	$2+5=7$	$2+6=8$
	3	$3+1=4$	$3+2=5$	$3+3=6$	$3+4=7$	$3+5=8$	$3+6=9$
	4	$4+1=5$	$4+2=6$	$4+3=7$	$4+4=8$	$4+5=9$	$4+6=10$
	5	$5+1=6$	$5+2=7$	$5+3=8$	$5+4=9$	$5+5=10$	$5+6=11$
	6	$6+1=7$	$6+2=8$	$6+3=9$	$6+4=10$	$6+5=11$	$6+6=12$

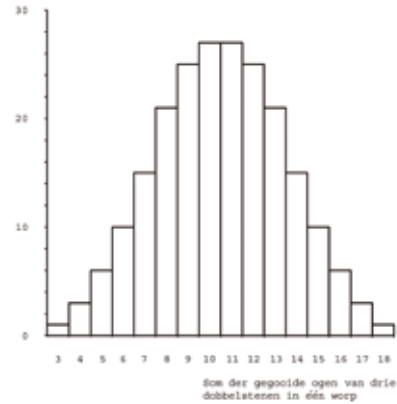
van uitkomsten wat illustreren door te gaan gooien met dobbelstenen. Wanneer we met één dobbelsteen gaan gooien, is de kans op 1, 2, 3, 4, 5 of 6 ogen even groot. Wanneer we 1000 keer met de dobbelsteen zouden gooien zou er een verdeling van het gegooid aantal ogen met allemaal gelijke uitkomsten uitkomen (Figuur IV-4). Wanneer we nu met twee dobbelstenen tegelijk gaan gooien, kan elke uitkomst van het aantal ogen van dobbelsteen I met elke mogelijke uitkomst van het aantal ogen van dobbelsteen II samengaan (Tabel IV-1). Er zijn $6 \times 6 = 36$ verschillende uitkomsten mogelijk, maar wanneer we het aantal gegooide ogen van beide dobbelstenen bij elkaar optellen (de **som der ogen**), zien we dat er veel minder verschillende sommen zijn, namelijk maar 11. Sommige sommen der ogen komen vaker voor dan andere (Figuur IV-5). Naarmate een som zich meer richting de randen van de figuur bevindt, komt die minder vaak voor. De gemiddelde som is 7 en die komt zesmaal voor ($1 + 6, 2 + 5, 3 + 4, 4 + 3, 5 + 2, 6 + 1$), de maximale som van 12 ($6 + 6$) en de minimale som van 2 ($1 + 1$) komen allebei maar éénmaal voor. De tussenliggende sommen komen tussen de twee- en vijfmaal voor. De kansverdeling van de sommen der ogen ziet er uit als een driehoek. Vervolgens gaan we, u raadt het misschien al, gooien met drie dobbelstenen tegelijk. Elk van de 36 uitkomsten van de dobbelstenen I en II kan gecombineerd worden met elke mogelijkheid van het aantal ogen van dobbelsteen III. Er zijn dus nu $36 \times 6 = 216$ verschillende uitkomsten mogelijk die 16 verschillende sommen van het aantal ogen opleveren. Wanneer we deze 216 uitkomsten met hun 16 verschillende sommen in een figuur

Aantal mogelijke combinaties per som



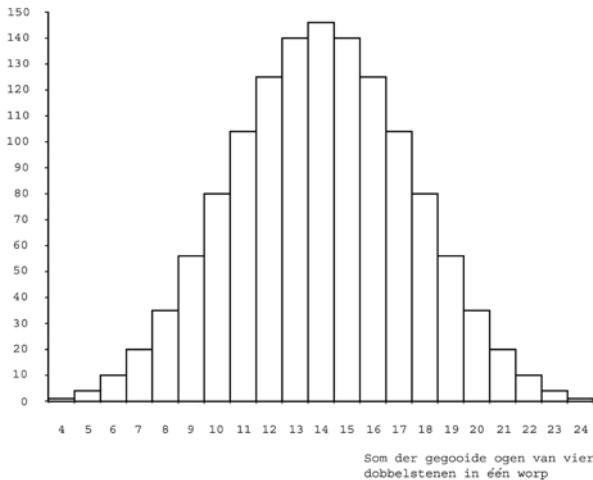
Figuur IV-5. De kansen van het verschillende aantal ogen, wanneer we met twee dobbelstenen tegelijk gooien. Het aantal gegooiden ogen is hier de **som van het aantal ogen** van beide dobbelsteen. Alle afzonderlijke combinaties zijn te zien in Tabel IV-1.

Aantal mogelijke combinaties per som



Figuur IV-6. De kansen van het verschillende aantal ogen wanneer we met drie dobbelstenen tegelijk gooien. Het aantal gegooiden ogen is de som van het aantal ogen van de drie dobbelstenen. Er begint iets van een klokvormige verdeling te ontstaan.

Aantal mogelijke combinaties per som



Figuur IV-7. De kansen van het verschillende aantal ogen, wanneer we met vier dobbelstenen tegelijk gooien. Het aantal gegooiden ogen is nu de som van het aantal ogen van vier dobbelstenen. Duidelijk is nu de klokvorm van de **Gausse curve** of **normale verdeling** te herkennen. Deze wordt steeds beter en preciezer zichtbaar als het aantal dobbelstenen groter wordt. In dit voorbeeld is het aantal mogelijkheden $6 \times 6 \times 6 \times 6 = 1296$. De kans om 4 te gooien is bijvoorbeeld $1/1296$, want er is maar één combinatie met het resultaat 4, namelijk met elke dobbelsteen 1 gooien. De kans om 10 te gooien is $80/1296 = 0,06173$: er zijn 80 verschillende combinaties met vier dobbelstenen mogelijk die een som der ogen van 10 opleveren.

zetten, beginnen enigszins de contouren van een klokvormige verdeling zichtbaar te worden (Figuur IV-6). Gooien we tenslotte met vier dobbelstenen, dan is elk van de 216 uitkomsten van de drie dobbelstenen I, II en III te combineren met elke mogelijke uitkomst van dobbelsteen IV. Er zijn dan dus $216 \times 6 = 1296$ mogelijke uitkomsten met 21 verschillende sommen der ogen (Figuur IV-7). Wanneer we deze laatste verdeling bekijken, zien we dat deze al aardig op de klokvormige figuur van de normale verdeling gaat lijken. Naarmate een groep waarin een bepaalde eigenschap gemeten wordt groter is, gaat de verdeling van de uitkomsten steeds meer op de normale verdeling lijken.

Niet altijd is de normale verdeling direct zichtbaar, maar soms pas na het uitvoeren van een kunstgreep. Laten we daarom eens kijken naar de verdeling van de gehalten aan een bepaalde stof in het bloed van een groep van 1296 zwangeren. We kunnen dus in principe 1296 verschillende uitkomsten verwachten. Deze groepsgrootte is statistisch te vergelijken met de situatie van één worp met 4 dobbelstenen tegelijk met 1296 mogelijke uitkomsten. Zoals we boven zagen is bij een groep van die omvang de normale verdeling al aardig van toepassing. In Tabel IV-II zijn de gemeten gehalten weergegeven met het aantal zwangeren per gemeten waarde: voor het voorbeeld zijn geen continue waardes genomen, maar 21 verschillende, precies als het aantal sommen van het totaal aantal gegooide ogen met vier dobbelstenen. Bovendien zijn de rangnummers van de in een reeks van laagste naar hoogste waarde gerangschikte zwangeren weergegeven. In Figuur IV-8 is de verdeling van deze gemeten waarden te zien. Deze verdeling is niet klokvormig, het lijkt erop of de figuur ten opzichte van de klokvorm aan de linkerkant is samengeperst en aan de rechterkant uitgerekt. De kunstgreep bestaat nu daaruit, dat we de gemeten gehalten of waarden omzetten in hun **logaritmen (log's)** en daarmee alle bewerkingen verder uitvoeren (Tabel IV-III).

Iedereen kent wel het begrip machtsverheffen (de eerste bewerking uit het rekenkundige ezelsbruggetje Meneer van Dale wacht op antwoord: machtsverheffen, vermenigvuldigen, delen, worteltrekken, optellen en aftrekken): $10^2 = 100$, of 10 tot de macht 2 is 100. Deze regel geldt voor alle getallen: zo is $10^3 = 1000$ en $10^1 = 10$. Een bijzonder getal is het getal nul: in de wiskunde geldt dat $10^0 = 1$ (in principe geldt dat elk getal tot de macht nul één is). Voor negatieve getallen geldt het volgende: $10^{-1} = 10^0/10^1 = 1/10$ en $10^{-2} = 10^0/10^2 = 1/100$. Voor breuken geldt: $10^{1/2} = \sqrt{10} = 3,162$ (en $3,162^2 = 10$). Wanneer we vervolgens $\frac{1}{2}$ schrijven als 0,5, $\frac{1}{4}$ als 0,25 en $\frac{3}{4}$ als 0,75 en alle andere breuken eensgelijks als decimale breuken, dan kunnen we bijvoorbeeld zeggen dat $2 = 10^{0,301}$ en $3 = 10^{0,477}$. Zo is dan $10^{1/2} = \sqrt{10} = 3,162 = 10^{0,5}$. De machtsgetallen of **exponenten** van de machten van 10 zijn de **logaritmen (log's)** van deze getallen: dus $\log 3,162 = 0,5$; $\log 2 = 0,301$ en $\log 3 = 0,477$.

Tabel IV-II. De verdeling van de gemeten gehalten aan een bepaalde stof in het bloed van 1296 zwangere vrouwen

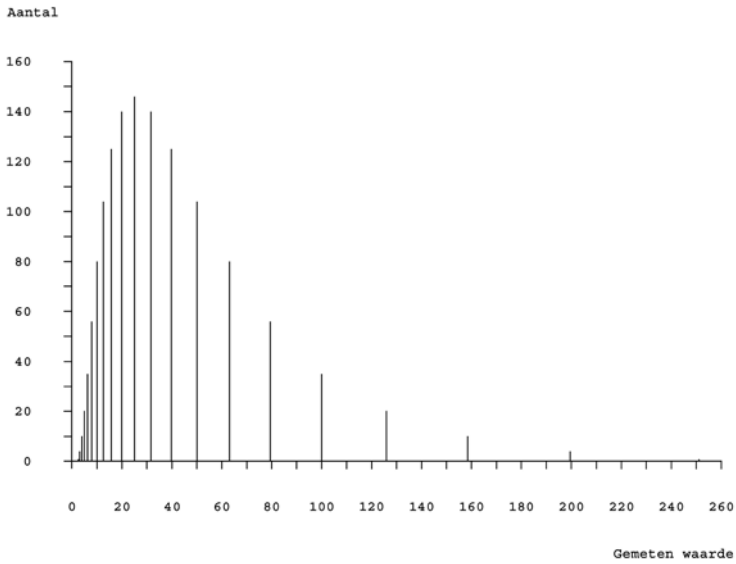
Gemeten gehalte	Aantal zwangeren per gemeten gehalte	Rangnummers van de zwangeren geordend naar oplopende gehalten
2,51	1	1
3,16	4	2 – 5
3,98	10	6 – 15
5,01	20	16 – 35
6,31	35	36 – 70
7,94	56	71 – 126
10,00	80	127 – 206
12,59	104	207 – 310
15,85	125	311 – 435
19,95	140	436 – 575
25,12	146	576 – 721
31,62	140	722 – 861
39,81	125	862 – 986
50,12	104	987 – 1090
63,10	80	1091 – 1170
79,43	56	1171 – 1226
100,00	35	1227 – 1261
125,89	20	1262 – 1281
158,49	10	1282 – 1291
199,53	4	1292 – 1295
251,19	1	1296

We gaan dit nu doen voor de waarden uit Figuur IV-8: we beginnen eerst met het onder de getallen van de schaalverdeling op de horizontale as (de X-as) zetten van hun machten van 10, om een idee te geven van de localisaties van de exponenten op de X-as (Figuur IV-9). Wanneer we dan de ‘normale’ reeks getallen van de schaalverdeling op de X-as van Figuur IV-9 vervangen door een logaritmische reeks getallen in Figuur IV-10 en vervolgens de waarden van Figuur IV-9 intekenen, krijgen we een prachtige curve die erg op de normale verdeling lijkt (zie

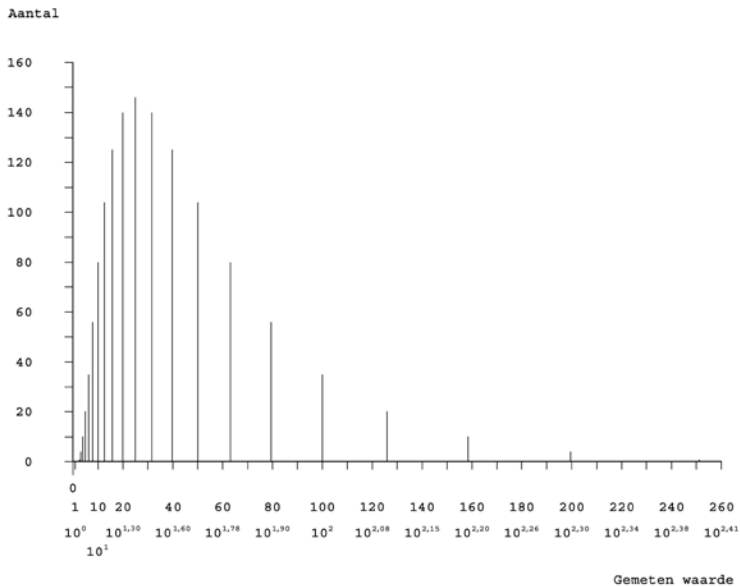
Tabel IV-III. De gemeten waarden van Tabel IV-II weergegeven als machten van 10. De exponenten van die machten van 10 worden de *logaritmen* van de 'gewone' getallen van de betreffende waarden genoemd. Zo is 1 de *logaritme* (log) van 10, of $\log 10 = 1$ ($10^1 = 10$); $\log 100 = 2$ ($10^2 = 10 \times 10 = 100$); $\log 1000 = 3$ ($10^3 = 10 \times 10 \times 10 = 1000$); $\log 2,51 = 0,4$ ($10^{0,4} = 2,51$) en $\log 3,16 = 0,5$ ($10^{0,5} = 3,16$). Elke iets uitgebreidere rekenmachine beschikt over een zogenaamde *log*-functie om logaritmen uit te rekenen

Aantal zwangeren per gemeten waarde	Gemeten waarde geschreven als 'gewoon' getal	Gemeten waarde geschreven als macht van 10	Exponent van 10 of <i>logaritme</i> van de gemeten waarde
1	2,51	$10^{0,4}$	0,4
4	3,16	$10^{0,5}$	0,5
10	3,98	$10^{0,6}$	0,6
20	5,01	$10^{0,7}$	0,7
35	6,31	$10^{0,8}$	0,8
56	7,94	$10^{0,9}$	0,9
80	10,00	10^1	1
104	12,59	$10^{1,1}$	1,1
125	15,85	$10^{1,2}$	1,2
140	19,95	$10^{1,3}$	1,3
146	25,12	$10^{1,4}$	1,4
140	31,62	$10^{1,5}$	1,5
125	39,81	$10^{1,6}$	1,6
104	50,12	$10^{1,7}$	1,7
80	63,10	$10^{1,8}$	1,8
56	79,43	$10^{1,9}$	1,9
35	100,00	10^2	2
20	125,89	$10^{2,1}$	2,1
10	158,49	$10^{2,2}$	2,2
4	199,53	$10^{2,3}$	2,3
1	251,19	$10^{2,4}$	2,4

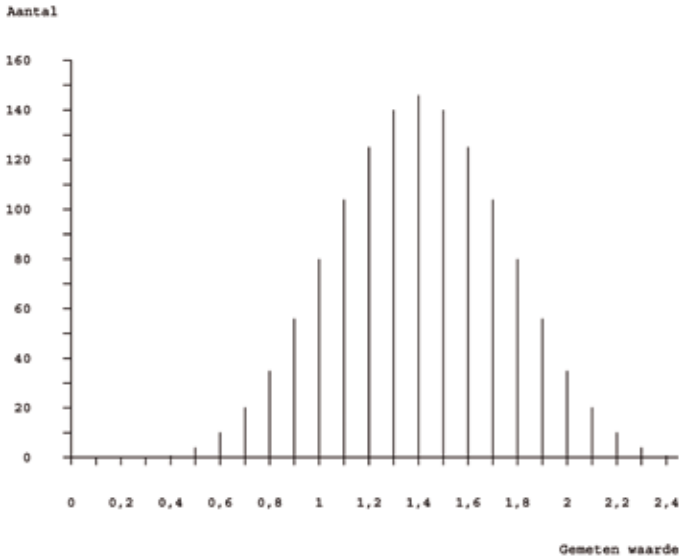
Figuur IV-10): Figuur IV-10 en Figuur IV-7 laten identieke verdelingen zien. Door deze kunstgreep, die **logaritmische transformatie** wordt genoemd, wordt nu een normale verdeling verkregen en wordt de aanvankelijk 'rare' verdeling geschikt gemaakt voor berekeningen met de standaardformules, die gelden voor de normale verdeling. Tenslotte worden de logaritmen, die onderaan de basislijn staan weer vervangen door originele, 'normaal geschreven' getallen, die dan natuurlijk in een logaritmische schaal staan (Figuur IV-11). De boven al genoemde bijzonderheid



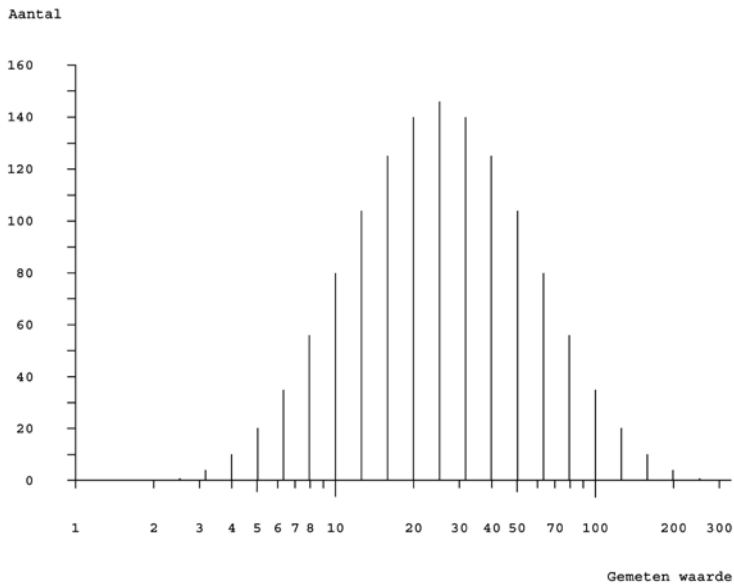
Figuur IV-8. De verdeling van de gehalten aan een bepaalde stof in het bloed van 1296 zwangere vrouwen. Het is een rare verdeling: de lagere gehalten liggen dichtbij elkaar en naarmate de gehalten stijgen, liggen ze verder van elkaar en vormen een soort sliert van ver van elkaar verwijderde hogere gehalten.



Figuur IV-9. Dezelfde verdeling als in Figuur IV-8, maar nu zijn onder de getallen van de schaalverdeling van de horizontale as de machten van 10 van die getallen weergegeven.



Figuur IV-10. De verdeling van Figuur IV-8 en 9, maar nu met logaritmen als getallen van de schaalverdeling. We zien dat door deze kunstgreep (**logaritmische transformatie**) de rare verdeling verandert in een fraaie verdeling met de klokvorm van de normale verdeling. We spreken over een **logaritmisch normale verdeling of log-normale verdeling**. Deze verdeling komt in de natuur veel voor naast de 'gewone' normale verdeling.



Figuur IV-11. De zelfde verdeling als in Figuur IV-10, maar de logaritmen van de schaalverdeling, die ons op zich niet zoveel zeggen, zijn nu weer vervangen door de oorspronkelijke getallen van de schaalverdeling van Figuur IV-9. Deze oorspronkelijke getallen staan nu in een **logaritmische schaal**. Zo hebben we de begrijpelijke waarden uit Figuur IV-8 met zijn rare verdeling kunnen combineren met de fraaie log-normale verdeling van Figuur IV-10.

met het getal nul heeft tot gevolg dat 0 in een getallenreeks in een logaritmische schaal niet voorkomt. Bij de weergave van waarden in een logaritmische schaal zijn de afstanden tussen bijvoorbeeld 1 (10^0) en 10 (10^1), 10 (10^1) en 100 (10^2), en 100 (10^2) en 1000 (10^3) even groot, namelijk 1, waar deze in een normale schaal achtereenvolgens 9, 90 en 900 zouden zijn. Een verdeling als in Figuur IV-11 noemen we een **logaritmisch normale of log-normale verdeling**.

Transformaties zijn heel gebruikelijk in de statistiek om beter of makkelijker met gegevens te kunnen omgaan. Maar ook anderszins zijn transformaties niet vreemd, vooral niet in sprookjes: amputeerde niet Assepoesters stiefmoeder de tenen van haar ene dochter en de hiel van haar andere dochter in een overigens vergeefse poging om Assepoesters glazen muiltje aan de getransformeerde voeten van haar wanstaltige stiefzusters te laten passen?

Omdat de berekeningen op de logaritmes van alle individuele getallen moeten worden uitgevoerd, kan men waarden niet simpel als het gemiddelde (M) \pm het aantal veelvouden (n) van de standaarddeviatie (S), dus als eenvoudig herkenbare getallen ($M \pm n \times S$), opschrijven. Daarom heeft men gekozen voor een notatie van waarden als veelvouden van het gemiddelde ($n \times M$). Hierbij is M niet het 'gewone' gemiddelde, zoals wij dat kennen, maar de **mediaan** die vaak ook als M wordt afgekort. In het Engels worden mediaanveelvouden dan **multiples of the median (MoM)**. In een verdeling van waarden of in een geordende reeks van oplopende of aflopende waarden is de mediaan die waarde, waarbij in precies 50% der gevallen de waarden hoger zijn dan die mediane waarde en in precies 50% lager. Bij de normale verdeling heeft de mediaan overigens dezelfde waarde als het 'gewone' gemiddelde, omdat die verdeling volledig symmetrisch is. De verdeling van waarden uit de Figuren IV-8 en 9 is niet symmetrisch en hier is de mediaan niet hetzelfde als het 'gewone' gemiddelde (dit is pas zo na de logaritmische transformatie en geldt dan alleen voor de logaritmen, zoals in Figuur IV-10).

Overigens is de mediane waarde van de gemeten gehalten in Tabel IV-II en in de Figuren IV- 8 en IV-9 de waarde die hoort bij het middelste rangnummer van de 1296 zwangeren: dit zou een rangnummer tussen 648 en 649 moeten zijn. Daarom wordt bij een even aantal, zoals in het geval van 1296, het gemiddelde van de 648^e en 649^e waarde genomen: deze waarde is 25,12 $((25,12 + 25,12)/2)$ en die is te vinden in de groep van de 146 rangnummers tussen de 576^e en 721^e waarde. Het 'gewone' gemiddelde van de 1296 waarden is de som van alle waarden gedeeld door het totale aantal: $(2,51 \times 1 + 3,16 \times 4 + \dots + 199,53 \times 4 + 251,19 \times 1)/1296 = 44135,39/1296 = 34,06$.

Een tweede belangrijke reden om mediaanveelvouden te gebruiken, wordt gevormd door het gegeven dat de gehalten van alle drie de serummarkers veranderen

met het vorderen van de zwangerschapsduur. De medianen zijn dan ook voor elke zwangerschapswEEK anders. Door gehalten uit te drukken in mediaanveelvouden wordt als het ware de zwangerschapsduur eruit verwijderd. Op deze manier kan men de gegevens van verschillende zwangerschapsduren ook met elkaar vergelijken.

Werkingsprincipe (vervolg)

Na dit statistische uitstapje kunnen we verder met de verdeling van de concentraties van AFP, hCG en uE_3 in moederlijk bloed. De concentraties van uE_3 zijn ongeveer 'gewoon' normaal verdeeld en die van AFP en hCG log-normaal. Omdat er verschillen zijn tussen de gemiddelde gehalten van deze stoffen bij normale foetus en foetus met Down-syndroom, noemen we deze stoffen **serummarkers** voor Down-syndroom bij de foetus.

Wanneer van een fictieve zwangere vrouw de gehalten aan AFP, hCG en uE_3 in het serum gemeten zouden worden, dan zouden deze drie gehalten in geval van een normale foetus bij deze vrouw deel uitmaken van de drie verdelingen van normale foetus. Wanneer zij evenwel zwanger zou zijn van een foetus met Down-syndroom, dan zouden ze deel uitmaken van de drie verdelingen van foetus met Down-syndroom. Aan de neus van deze zwangere vrouw kunnen we niet zien welke situatie in haar zwangerschap van toepassing is. Wat er nu gebeurt in de berekeningen van de tripeltest, is dat van een bepaald gehalte de verhouding wordt berekend van de kans dat deze behoort tot de Down-curve tot de kans dat deze behoort tot de normale curve. In Figuur IV-12 is de situatie getekend dat de gehalten precies die waarden hebben dat de loodlijnen beide verdelingscurves snijden in hun snijpunt. Bij deze gehalten is de afstand van de X-as tot de beide curves, de lengte van de loodlijnen dus, gelijk. Dat betekent dat de kansen dat de waarden behoren tot de curves van normale foetus als tot de curves van foetus met Down-syndroom gelijk zijn. Van alle drie de serummarkers, AFP, hCG en uE_3 , is dus de waarschijnlijkheid dat ze behoren tot de ene of de andere verdeling even groot. De **verhouding** der waarschijnlijkheden is voor alle drie afzonderlijk 1,0: we mogen de verhoudingen van deze waarschijnlijkheden voor elke marker afzonderlijk met elkaar vermenigvuldigen tot een totale verhouding der waarschijnlijkheden voor de drie markers tezamen. Deze totale verhouding is ook 1 ($1,0 \times 1,0 \times 1,0 = 1$).

Zou dit dan betekenen dat onze fictieve zwangere vrouw een kans van 50% zou hebben op een foetus met Down-syndroom en van 50% op een normale foetus? Nee, gelukkig niet. Maar wat betekent het dan wel? De verdelingscurve van normale foetus vertegenwoordigt natuurlijk veel meer foetus dan die van foetus met Down-syndroom: er worden immers veel meer normale kinderen dan kinderen met het Down-syndroom geboren. En nu komt, ironisch genoeg, de leeftijd van de