

# Lífefnaskimun fyrir fósturgöllum

## Ágrip

Guðlaug Torfadóttir<sup>1</sup>, Jón Jóhannes Jónsson<sup>1,2</sup>

Lífefnaskimun fyrir fósturgöllum er um það bil 30 ára gömul. Í fyrstu var markmiðið leit að miðtaugakerfisgöllum með mælingum á  $\alpha$ -fetópróteini í mæðrasermi (MS-AFP) og legvatni (Lv-AFP). Fyrir tilviljun uppgötvaðist að lágt AFP í mæðrasermi sást oftast við litningafrábrigði hjá fósturi og jukust þá rannsóknir á notkun lífefnamælinga í forburðarskimun. Í kjölfarið voru þróuð fjölþátta próf sem meta líkindi á litningafrábrigði fósturs. Svonefnd tvípróf, þrípróf og fjópróf á öðrum þriðjungi meðgöngu hafa mest verið notuð í þessu skyni en lokagreiningu verður að gera með litningarannsókn á frumum úr fósturi. Á Íslandi hafa almennt ekki verið notaðar lífefnamælingar í forburðarskimun heldur er þunguðum konum eldri en 35 ára boðin litningarannsókn beint. Þetta fyrirkomulag þarf að endurskoða. Á síðustu árum hefur verið þróuð lífefnaskimun fyrir litningafrábrigðum byggð á mælingum á PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) og fríu  $\beta$ -hCG (free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin) í mæðrasermi í meðgönguviku 11-13. Þetta próf er hægt að nota eitt sér en betri skimhæfni næst ef jafnframt er gerð hnakkabykktarmæling á fósturi í snemmómsskoðun og reiknað samþætt líkindamat fyrir fósturgalla.

## Inngangur

Fæðingargallar eru fremur algengir. Talið er að um 2-3% nýfæddra barna hafi svo alvarlega fæðingargalla að þau þurfi sérstakrar lækni meðferðar við. Orsakir þeirra eru margvíslegar og í mörgum tilvikum lítt eða ekki þekktar. Algenga, alvarlega fæðingargalla er leitast við að greina á fósturstigi. Markmið fósturgreiningar er að afla upplýsinga um heilsu fósturs. Eftir atvikum geta þær upplýsingar leitt til meðgöngurofs ef um alvarlegt ástand er að ræða. Í öðrum tilvikum leiðir fósturgreining til sérhæfðrar meðferðar á meðgöngu, við fæðingu eða á nýburaskeiði. Ráðgjöf til verðandi foreldra um fósturgalla og möguleika á fósturgreiningu er vandasöm. Fósturgallar eru margvíslegir og með mjög mismunandi afleiðingar fyrir líf, heilsu og félagslega velferð viðkomandi einstaklings og fjölskyldu hans. Greiningaraðferðir á fósturgöllum eru flóknar og ýmsum takmörkunum háðar hvað varðar næmi (sensitivity, detection rate, DR%) og sértæki (specificity). Í sumum tilvikum felur fósturgreining í

## ENGLISH SUMMARY

Torfadóttir G, Jónsson JJ

### Biochemical antenatal screening for fetal anomalies

Læknaðlaðið 2001; 87: 431-40

Biochemical antenatal screening started 30 years ago. Initially, the goal was to detect neural tube defects by measuring  $\alpha$ -fetoprotein in maternal serum (MS-AFP) and amniotic fluid (AF-AFP). The serendipitous discovery of an association between low AFP maternal serum concentration and chromosomal anomalies resulted in increased research interest in biochemical screening in pregnancy. Subsequently double, triple or quadruple tests in 2nd trimester of pregnancy became widely used in combination with fetal chromosome determination in at risk individuals. In Iceland, antenatal screening for chromosomal anomalies has essentially been based on fetal chromosome studies offered to pregnant women 35 years or older. This strategy needs to be revised. Recently first trimester biochemical screening based on maternal serum pregnancy associated plasma protein A (MS-PAPP-A) and free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin (MS-free  $\beta$ -hCG) and multivariate risk assessment has been developed. This screening test can be improved if done in conjunction with nuchal translucency measurements in an early sonography scan.

**Key words:** antenatal screening, biochemical screening, fetal anomalies, chromosomal anomalies/abnormalities.

**Correspondence:** Guðlaug Torfadóttir. E-mail: gudltorf@landspitali.is

sér inngríp og áhættu fyrir fóstur og móður. Verðandi foreldrar þurfa aðgengi að greinargóðum upplýsingum og svigrúm til umhugsunar. Mikilvægt er að verðandi foreldrum sé gerð viðeigandi grein fyrir öllum þeim þáttum sem máli skipta. Það er mikilvægt fyrir heilbrigðisstarfsmenn að átta sig á að tilfinningar, gildismat og aðstæður verðandi foreldra eru mismunandi. Allt mótar þetta afstöðu verðandi foreldra til fósturgreiningar og hugsanlegs meðgöngurofs ef fósturgalli er alvarlegur. Ákvörðun um rannsókn til að meta líkindi á fósturgalla og fósturgreining eiga því að byggjast á upplýstu vali verðandi foreldra eftir viðeigandi ráðgjöf. Heilbrigðiskerfið þarf að styðja verðandi foreldra í ákvörðun þeirra hver sem hún er.

Skimun (screening) hefur nýlega verið endurskil-

<sup>1</sup>Meinefnafræðideild Rannsóknastofnunar Landspítala Hringbraut, <sup>2</sup>Lífefna- og sameindalíffræðistofa, læknadeild Háskóla Íslands. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Guðlaug Torfadóttir líffræðingur, meinefnafræðideild Rannsóknastofnunar Landspítala Hringbraut, 101 Reykjavík. Sími: 560 1841. Netfang: gudltorf@landspitali.is

**Lykilorð:** forburðarskimun, lífefnaskimun, fósturgallar, litningafrábrigði/litningagallar.

greind af prófessor Nicholas Wald, einum aðalfrömuði forburðarskimunar (antenatal screening), sem kerfisbundin notkun á prófi eða könnun, til þess að finna þá einstaklinga sem hafa nægilega miklar líkur á ákveðnum sjúkdómi til að viðkomandi gagnist af frekari rannsókn eða beinni forvörn, hjá einstaklingum sem hafa ekki leitað eftir læknaaðstoð vegna sjúkdómseinkenna (1). Ef verðandi foreldrar óska eftir forburðarskimun með tilliti til fósturgalla þarf heilbrigðisþjónustan að geta brugðist við þeirri ósk með skipulagðri þjónustu sem greinir fósturgalla sem nákvæmast og með sem minnstri áhættu og tilkostnaði.

Fæðingargallar orsakast oft af frábrigðum (anomalies, abnormalities) í litningagerð, sem kallast jafnan litningagallar (chromosomal defects) vegna alvarlegra afleiðinga flestra þeirra fyrir heilsu og horfur viðkomandi einstaklinga. Greining litningafrábrigða (chromosomal anomalies, chromosomal abnormalities) er gerð með litningarannsókn á fósturvef, jafnan á frumum úr legvatni eða fylgjuvef. Sýnistaka vegna slíkrar rannsóknar felur í sér ákveðna áhættu. Jafnvel á sérhæfðri fósturgreiningardeild er talið að fósturlát eigi sér stað í 2% tilvika við fylgjuvefssýnistöku (chorionic villus sampling) en 0,5-1% við legvatnstöku (amniocentesis). Rannsóknastofuvinna við ákvörðun litningagerðar er einnig mjög vandasöm og dýr. Vegna framangreindra þátta er mikilvægt að ákvarða líkindi á litningafrábrigði hjá fósturi með eins nákvæmum hætti og unnt er áður en tekin er ákvörðun um litningarannsókn. Hægt er að meta þau líkindi með hliðsjón af aldri móður, fyrri sögu um litningafrábrigði, meðgöngulengd og niðurstöðu ómskoðunar. Einnig er hægt að gera lífefnarannsóknir á sermi móður til að meta líkindi á litningafrábrigði og reyndar ýmsum öðrum fósturgöllum. Í þessari grein er yfirlit um forburðarskimun með lífefnarannsóknunum þar sem lögð er áhersla á nýjungar á því sviði. Varðandi almenna stefnumörkun í forburðarskimun viljum við jafnframt benda á alþjóðlegar tillögur um siðfræði erfðaþjónustu sem settar voru fram í kjölfar fundar Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar um það efni (2).

#### **Forburðarskimun fyrir fósturgöllum með lífefnarannsóknunum á mæðrasermi**

Margs kyns heilsufarsvandi fósturs og/eða þungaðrar konu tengist afbrigðilegum mæliniðurstöðum sem fást við forburðarskimun með lífefnamælingum á mæðrasermi. Niðurstöður á lífefnaskimprófi þungaðrar konu gefa ekki einar og sér sjúkdómsgreiningu heldur tölfraðileg líkindi, það er vísbendingar um líkur á heilsufarsvanda fósturs. Hjá þeim afmarkaða hópi þar sem líkurnar eru mestar gefa niðurstöðurnar ef til vill vísbendingar um eðli vandans og

þörf fyrir frekari læknisfræðilegar rannsóknir. Notkun forburðarskimprófa getur þannig stuðlað að greiningu fósturgalla meðal annars algengustu alvarlegu litningafrábrigðanna sem hér verða mest til umfjöllunar.

Varðandi skimhæfni prófs almennt skiptir tvennt meginmáli: 1) Hversu vel sundurgreinir prófið sjúka og heilbrigða og 2) hverjar er líkurnar á því að einstaklingur, sem er yfir settum skimprófmörkum (screen positive), beri þann sjúkdóm sem skimað var fyrir. Sundurgreiningin á viðkomandi skimprófi er byggð á hlutfallslegri tíðnidreifingu mæligilda prófa, annars vegar hjá sjúkum og hins vegar heilbrigðum einstaklingum (myndir 1 og 2). Mikilvægt er að gera sér grein fyrir að líkur á að einstaklingur sem er yfir skimprófmörkum beri viðkomandi sjúkdóm byggjast einnig á algengi (prevalence) þess sjúkdóms. Reynt er að leggja mat á skimhæfni prófs með því að huga að næmi þess, sértæki, misávísun (false positive rate) reiknuð sem 100%–sértæki, og hlutfallslíkur á tilfelli hjá þeim sem eru yfir settum líkindamörkum viðkomandi prófs (odds of being affected given a positive result, OAPR). Þróun skimprófa stefnir að auknu næmi og sértæki og hærri OAPR líkum, það er að nákvæmari prófum. Nákvæmari skimpróf leiða til þess að fleiri tilfelli finnast á sama tíma og áhættusömum og dýrum greiningarprófum, það er sýnatökum úr fósturvef og litningarannsóknunum fækkar. Í tveimur sérpistlum með greininni er nánar lýst aðferðafræði skimprófa og líkindamats (sérpistill A, sérpistill B).

Margs annars er þó að gæta. Skim tími á meðgöngu skiptir miklu máli. Þau próf eru talin betri sem unnt er að gera sem fyrst á meðgöngunni. Skimhæfni prófs gagnvart mismunandi aldurshópum barnshafandi kvenna og jafnræði allra verðandi foreldra eða barnshafandi kvenna að upplýstu vali á slíku skimprófi, svo og gott aðgengi að þjónustu og einfaldleiki í framkvæmd, varða og miklu. Allt eru þetta þættir sem koma inn í skipulagningu forburðarskimunar og hvaða rannsóknaraðferðum er beitt. Einnig þarf að huga að faglegru hæfni þeirra sem þjónustuna veita, gæðastöðlun og kostnaði við slík próf.

Mikil framþróun á sér nú stað á lífefnasviði og varðandi samþættingu þess við önnur svið sem styrkir framangreinda þætti. Varðandi lífefnaskimun og tengda þjónustuþætti ber hæst mikla tækni- og tækjaþróun á sviði ónæmisefnagreiningarprófa (immunodiagnosics) ekki hvað síst svonefnda Kryptor-TRACE™ tækni (8), þróun og hagnýtingu tölfraðilegra reikniritra fjölþátta líkindamats (multivariate risk assessment) svo og upplýsingatækni.

## Forburðarskimun fyrrum og fram á síðustu ár

**Skimun fyrir litningafrábrigðum hjá fósturi með litningagreiningu á legvatnsfrumum, á grundvelli aldurs verðandi móður.** Allt frá miðjum sjöunda áratugnum (1966) hefur verið hægt að greina litningafrábrigði hjá fósturi með litningagreiningu á legvatnsfrumum. Þessi tækni byggðist á þá nýlegum uppgötvunum í frumuérfafræði þar með talið að meinafræðileg skýring á Down heilkenni (DH) væri þrístæða (trisomy) af litningi 21 (9), en þrístæða 21 er algengasta alvarlega litningafrábrigðið. Einnig var sýnt fram á að hægt var að rækta og litningagreina legvatnsfrumur sem fengnar voru með legástungu (10). Fljótlega var farið að bjóða verðandi mæðrum eldri en 35-37 ára slíka rannsókn á öðrum þriðjungi meðgöngu. Aldurstengd skimun með legástungu grundvallaðist á að hækkandi aldur móður eykur mjög líkur á litningaþrístæðum fósturs. Á miðjum fertugsaldri móður voru líkur á litningafrábrigði fósturs orðnar það miklar að það var talið réttlæta val um litningarannsókn. Aldursbundin skimun með litningarannsókn hefur tvo megingalla. Langflestar konur eiga börn sín yngri en 35 ára og því eru flestar mæður barna með alvarleg litningafrábrigði meðal annars Down heilkenni í þeim hópi. Sýnistaka úr fósturvef er einnig dýr og áhættusöm eins og áður sagði. Því væri mjög æskilegt að geta skilgreint líkindi á litningafrábrigði fósturs betur, jafnvel hjá eldri verðandi mæðrum, til að draga úr óþörfum rannsóknum. Þrátt fyrir þessa galla var aldursbundin skimun með litningarannsókn notuð víða um lönd og hefur verið það kerfi sem notað hefur verið hérlendis fram á síðustu ár.

**Lífefnaskimun fyrir opnum göllum á miðtauga-kerfi (neural tube defects, NTD).** Lífefnaskimun fyrir opnum göllum á miðtaugakerfi svo sem heilaleysi (anencephaly), kloffnum hrygg/mænuhaul (spina bifida) og heilahaul (encephalocele) hófst 1972 með mælingum á  $\alpha$ -fetópróteini í legvatni (Lv-AFP) eða mæðrasermi (MS-AFP) á öðrum þriðjungi meðgöngu (fyrst vikur 16-18, en nú 15-18). Vegna betri myndgreiningar hefur skimun fyrir opnum göllum á miðtaugakerfi með ómun að mestu tekið við AFP mælingum að minnsta kosti á stærstu ómstöðunum.\*

**Lífefnaskimun á mæðrasermi og líkindamat fyrir þrístæðu 21 og fleiri litningafrábrigðum fósturs á öðrum þriðjungi meðgöngu fyrir þungaðar konur á öllum aldri.** Í ljós kom óvænt um 1984 að lág gildi MS-AFP sáust oftast í meðgöngum þar sem fóstur var með ójafnlitnun (aneuploidy) (11). Með þessari uppgötvun opnuðust möguleikar á lífefnaskimun fyrir litningafrábrigðum. Frá þeim tíma þróaðist lífefnaskimun fyrir þrístæðu 21 ört. Nýir lífefnavísar komu

\* Verðandi lífefnaskimun fyrir opnum göllum á miðtaugakerfi með AFP mælingum vísast í grein Huldu Hjartardóttur hér í blaðinu.

**Tafla I.** Helstu lífefnavísar í mæðrasermi í forburðarskimun fyrir þrístæðu 21 fósturs, og uppsafnað MoM miðgildi margra kannana (1,12).

Lífefnavísar	Fjöldi kannana	Meðgöngur með þrístæðu 21 fóstur		95% CI
		Fjöldi fóstura	MoM miðgildi	
<b>Á öðrum þriðjungi (vikur 14-22):</b>				
AFP	38	1328	<b>0,75</b>	0,72-0,78
frítt $\beta$ -hCG	12	562	<b>2,20</b>	2,07-2,33
uE3	21	733	0,72	0,68-0,75
hCG	28	907	2,06	1,95-2,17
inhibin-A	6	375	1,92	1,75-2,15
<b>Á fyrsta þriðjungi (vikur 10-13):</b>				
PAPP-A	12	297	<b>0,38</b>	0,33-0,43
frítt $\beta$ -hCG	12	308	<b>1,83</b>	1,65-2,03

Skýringar: MoM = margfeldi af miðgildi viðmiða; MoM miðgildi viðmiða = 1. Mælivísar með mesta skimhæfni eru feitletraðir.

**Tafla II.** Skimhæfni miðað við að eingöngu sé skimað fyrir þrístæðu 21 fósturs.

**Annar þriðjungur meðgöngu, vikur 14-22** (eftir leiðréttingu fyrir þyngd móður). Byggt á tölfraeðikennistærðum N. Walds og fleiri og reiknuðu náttúrulegu fæðingaalgengi barna með þrístæðu 21, 1,6 af 1000 (UK) (1).

Mælivísir/-ar	Við 5% misávísun:	ML skv. dagsetningu		ML skv. ómákvörðun	
		Næmi %	OAPR	Næmi %	OAPR
AM $\geq$ 36 ára eingöngu		30	1:130	<b>30</b>	<b>1:130</b>
AM ásamt AFP		36	1:110	37	1:105
AM ásamt AFP og hCG		54	1:70	59	1:65
AM, AFP, uE3 og hCG (þrípróf)		59	1:65	<b>69*</b>	<b>1:55</b>
AM, AFP, uE3, hCG og inhibin-A (fjórpróf)		67	1:55	<b>76</b>	<b>1:50</b>

**Annar þriðjungur, vikur 14-22** (eða 14-16). Samkvæmt sjö ára klínisku uppgjöri K. Spencers (13).

AM ásamt AFP og fríu  $\beta$ -hCG **75\*\* 1:43**

**Fyrsti þriðjungur meðgöngu, vikur 10-13.** Samkvæmt útreikningum í samvinnu við S. Rish hjá LMS (18), með kennistærðum N. Walds fyrir lífefnafræði og K. Nicholaides fyrir hnakkabykktt í ómun og reiknuðu náttúrulegu fæðingaralgengi barna með þrístæðu 21, 1,649 af 1000, miðað við fæðingabyði á Íslandi 1997-1999 (19).

AM ásamt PAPP-A og fríu  $\beta$ -hCG (lífefnaskimpróf eingöngu) **62\*\*\* 1:49**  
AM ásamt PAPP-A og fríu  $\beta$ -hCG og Hp (samþætt próf) **85\*\*\*\* 1:35**

Skýringar: Samkvæmt K. Spencer: **\*64-65%** (13,15); **\*\*79%** í vikum 14-16 (13); **\*\*\*67%**, **\*\*\*\*89%** í vikum 11-13 (17).

ML=meðgöngulengd; AM=aldur móður; Hp=hnakkabykktt; OAPR= odds of being affected given a positive result, hlutfallslíkur á tilfalli hjá þeim sem eru yfir mörkum á skimprófi. Skimhæfni helstu skimprófa eru feitletrað.

fram í framhaldi af markvissri leit og prófunum á skim- eða greiningarhæfni meðgöngutengdra lífefa einkum í mæðrasermi. Þessi lífefni eiga uppruna ýmist frá fylgju eða fósturi og eru flest prótein, það er AFP, heilt hCG (human chorionic gonadotropin) eða hlutar þess (frítt  $\beta$ -hCG, frítt  $\alpha$ -hCG), PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A), inhibin-A og kynsterar (ókonjúgerað estríól, uE3) (1,12) (tafla I).

Þróun hefur orðið á skimprófum með samþættingu á tveimur til fjórum eða jafnvel fleiri lífefnavísam og aldurs- og meðgöngulengdartengdu fjöl-

## SÉRPISTILL A

## Aðferðafræði skimprófa og fjölþátta líkindamats fyrir litningafrábrigðum

**Samþætting skimhæfra mælivísaskimprófa og einstaklingsbundins fjölþátta líkindamats í tölfraðilegu reikniriti sem byggir á Gaussian dreifingu (normaldreifingu) margfeldis af miðgildi (multiple of the median, MoM) mælivísagilda, en á mismunandi mæligildabili hjá tilfellum og heilbrigðum (tilfellafríum) viðmiðum.**

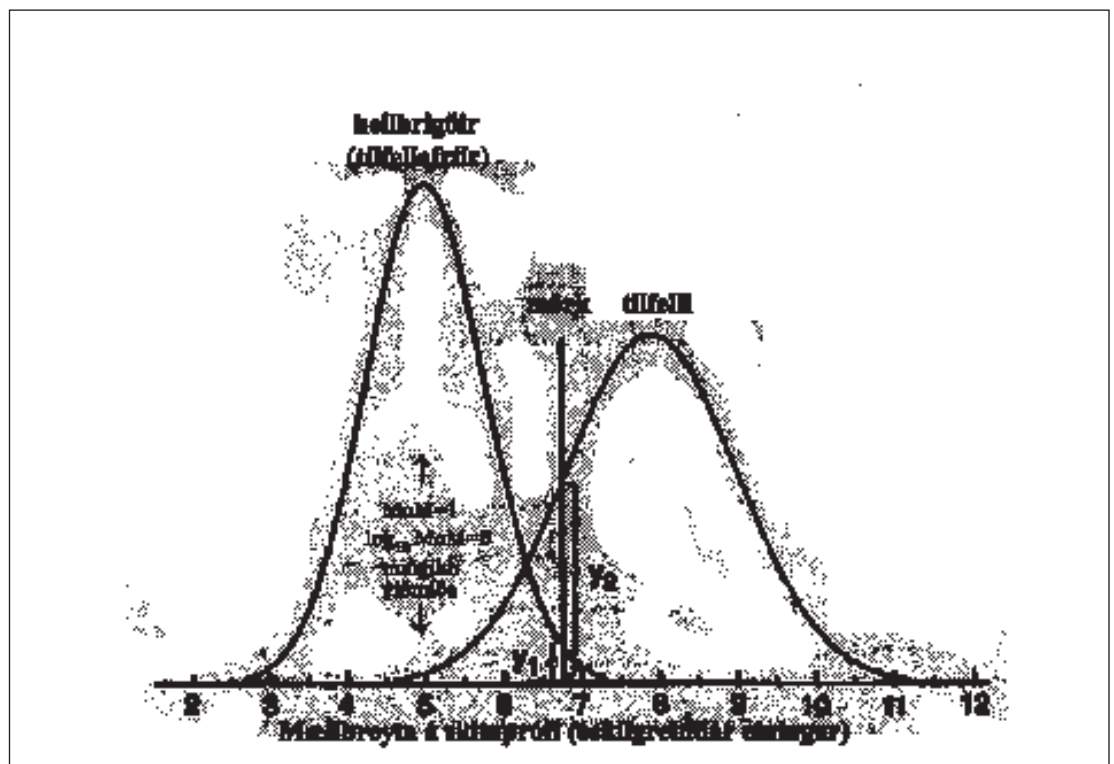
Með hæfum skimprófum sem byggjast á samþættingu viðeigandi mælivísa (markers) og beitingu fjölþátta líkindamatsreiknirita, þar sem teknir eru inn einstaklingsbundnir líffræðilegir og utanaðkomandi áhrifspættir eru fundnar tölfraðilegar líkur á litningafrábrigðum hjá fóstri í viðkomandi meðgöngu. Þannig er leitt líkum að því hverjum er helst ástæða til að benda á inngripsmeiri og því áhættusamari próf í framhaldi af skimprófi yfir settum mörkum, það er endanleg greiningarpróf. Mælivísar geta þannig verið mismunandi eftir skimprófum eða skimtíma og í tímans rás og stöðug leit fer fram að nýjum mælivísam. Sömuleiðis þróast reikniritin í samræmi við vísindalega þekkingu á hverjum tíma.

Hið aðferðafræðilega líkan sem notað er, byggir þó ávallt á eftirfarandi:

- \* Mælivísar hafa litningafrábrigði. Klínísk skimhæfni mælivísa og skimprófa er sannreynd til dæmis á ROC kúrfu, það er næmi (y) hnitkvörðuð gegn misávísun (x) í afturskyggnum tilfella viðmiðum rannsóknnum og klínískum uppgjörum (framskyggnum rannsóknnum).
- \* Helstu áhrifspættir á viðkomandi vísa eru skilgreindir og í líkindamatsreikniritum er reynt að leiðrétta fyrir þeim.
- \* Mælivísar eru óháðir og af aðskildum toga. Hver mælivísir bætir sjálfstæðum upplýsingum við líkindamat.
- \* Töluleg gögn (data) eru notuð við úrvinnslu.
- \* Mælivísagildi eru normaldreifð bæði hjá rannsóknarþýðum tilfella og heilbrigðra viðmiða, það er í meðgöngum með fóstur með (tilfelli) eða án (viðmið) viðkomandi litningafrábrigða.
- \* Notkun MoM og  $\log_{10}$  MoM. Unnið er með öll mælivísagildi á formi hlutfallstalna af meðgöngulengdartengdum miðgildum (median) heilbrigðra viðmiða fyrir viðkomandi mælivísi það er sem MoM (margfeldi af miðgildi heilbrigðra viðmiða) og sem  $\log_{10}$  MoM í tölfraðilegu sniði og reikniriti.
- \* Gaussian dreifing á  $\log_{10}$  MoM mælivísagildum tilfella og heilbrigðra viðmiða, hvers mælivísis. Unnið, hvort heldur er sér með hvern mælivísi eða með mælivísa saman, á samanburðarhæfu og samþættalegu tölfraðilegu táknmáli og sniði, sem notast til viðmiðunar og kvörðunar í reiknilíkani. Meðgöngulengdartengt miðgildi hvers mælivísis hjá heilbrigðum viðmiðum er því ávallt 1 og  $\log_{10}$  þess því 0. Önnur gildi eru afstæð við þetta gildi á  $\log_{10}$  MoM tölfraðilegu táknmáli fær hver mæliniðurstæða því tilvísun til heilbrigðs viðmiðunarþýðis.
- \* Mismunur er á Gaussian dreifingu hjá tilfellum og heilbrigðum viðmiðum í tilfella viðmiðum rannsóknnum sem lagðar eru til grundvallar. Skimhæfi vísa eykst við aukinn mun á dreifingu og þar með miðgildi hópanna.
- \* Fundið er líkindahlutfall (likelihood ratio) hverrar fundinnar meðgöngulengdartengdrar mælivísaniðurstöðu sem hæðarhlutfall á viðmiðunardreifingarkúfum fyrir tilfelli annars vegar og heilbrigð viðmið hins vegar fyrir viðkomandi mæliniðurstöðu. Það gefur hlutfallslegar líkur á að mælt gildi finnst í tilfella eða heilbrigðri meðgöngu. Leiðrétt er fyrir skimun með öðrum mæliþáttum.
- \* Einstaklingsbundnar upplýsingar (áhrifspættir á grunnlíkur og mælivísa) teknar með í  $\log_{10}$  MoM Gaussian fjölþátta líkindareiknirit (multivariate algorithm).
- \* Runulíkindi reiknuð (sequential risk) (3). Samþætting allra mats- og áhrifspátta í eitt líkindamat með matrix algebra. Grunnlíkur x leiðrétt líkindahlutföll [líkindahlutfall (LH)<sub>1</sub> x LH<sub>2</sub> x LH<sub>3</sub>...] = líkur samkvæmt líkindamati.

**Mynd 1.** Dæmi af reiknaðri hlutfallslegri tíðnidreifingu mælibreytu á skimprófi hjá einstaklingum með og án tilfellis. Líkindahlutfallið ( $y_2/y_1$ ) fyrir tilvist tilfellis við nákvæmlega 6,75 einingar er 5,4.

Aðlagð og breytt með góðfúslegu, skriflegu leyfi N. Wald. Úr heimild (1).

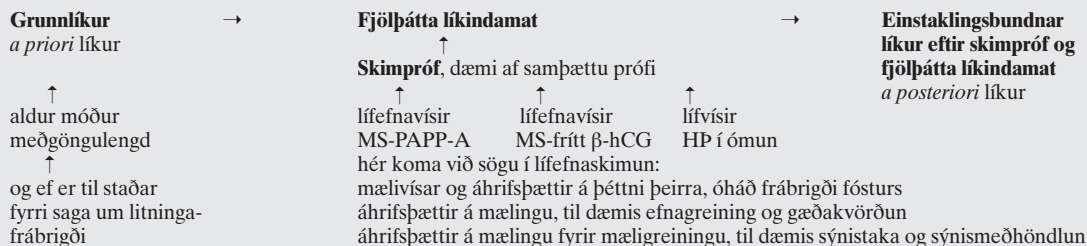


## SÉRPISTILL B

## Grunnlíkur og einstaklingsmetnar líkur eftir skimpróf og fjölþátta líkindamat

Í fjölþátta líkindamati (multivariate risk assessment) eru metnar líkur á frábrigði fósturs í viðkomandi meðgöngu með tilliti til upplýsinga sem þekktar eru fyrir (*a priori*) og eftir (*a posteriori*) mælingar í forburðarskimprófi.

Endurmat á einstaklingsbundnum líkum:



□ **Grunnlíkur** (*a priori* líkur): Hér er átt við þær náttúrulegu líkur á tilfelli sem markast af líffræðilegum þáttum svo sem aldri móður og lífvænleika (viability) fóstura með mismunandi litningafrábrigði, frá getnaði til burðar. Áætlað er til dæmis að upphaflega sé ein af hverjum 150 meðgöngum með fóstur með þrístæðu 21 (Down heilkenni, DH) og að meira en þrjár af hverjum fjórum þeirra endi með fósturláti (1). Í aldurs- og meðgöngulengdartengdum líkindamatstöflum (4,5) sem lagðar eru til grundvallar í byrjun, við mat á grunnlíkum, er tekið mið af þessum náttúrulegu þáttum. Einnig er tekið tillit til fyrri sögu um frábrigði fósturs/barns sem getur haft áhrif á grunnlíkur konu í nýrri meðgöngu.

-**Aldur móður og aldurstengdar líkur** (age specific risk, ASR): Með vaxandi aldri barnshafandi konu aukast líkur á tilfellum þrístæðu 21, 18 og 13 en líkurnar á tilfellum þrilitnunar og Turner heilkennis eru aldursóháðar (6). Þrístæða 21 er þó ávallt líklegasta litningafrábrigðið í meðgöngu, hjá öllum aldursþópum og allan meðgöngutímann. Líklegt má telja að smæð litnings 21 og fá gen (7) ráði þar miklu um. Fæðingaralengi (birth prevalence) barns með þrístæðu 21 hjá konu yngri en 25 ára er um 1 af 1500, eykst í um 1 af 1000 við 30 ára aldur og 1 af 40 við 40 ára aldur (1).

-**Meðgöngulengd**: Vegna skerts lífvænleika fóstura með alvarleg litningafrábrigði og því auknum líkum á fósturláti á meðgöngu, minnka líkur á tilvist slíkra fóstura og burði er líður á meðgönguna, eins og sjá má á meðfylgjandi yfirliti yfir lát fóstura með litningafrábrigði á meðgöngu (6):

Litningafrábrigði	Fósturlát frá viku	
	12-40	16-40
Þrístæða 21 (Down heilkenni)	32%	20%
Þrístæða 18 (Edward heilkenni)	85%	75%
Þrístæða 13 (Patau heilkenni)	80%	70%
Þrilitnun/aukalitningasett	>99%	>99%
Turner heilkenni (45,x)	75%	50%
Kynlitningaójafnlitnun, önnur en Turner (47,xxx; xxy; xyy)	~5%	~3%

- **Fyrri saga með tilliti til tilfella**: Líkur á fósturi með þrístæðu 21, þrístæðu 18 eða þrístæðu 13 eru auknar ef saga er um slíkt hjá móður, fyrri meðgöngu og/eða fæðing slíks barns. Fyrri saga um þrístæðu 21 eykur grunnlíkurnar umfram aldurs- og meðgöngulengdartengdar líkur um 0,75% í nýrri meðgöngu. Dæmi: 1) Þrjátíu og fimm ára kona, við viku 12, almennar grunnlíkur 1:249 (0,40%) en að viðbætti sögu 1:87 (1,15%), 2) 25 ára kona, við viku 12, almennar grunnlíkur 1:946 (0,106%) en að viðbætti sögu 1:117 (0,856%) (6)

□ Endurmat á einstaklingsbundnum líkum með skimprófi og fjölþátta líkindamati: Grunnlíkur eru síðan teknar til endurmats á einstaklingsbundinn máta þar sem tekið er tillit til mæliniðurstæðna úr skimprófum, eftir leiðréttingu fyrir þeim áhrifsþáttum sem helst gætu skekkt eða gefið misvísandi niðurstöður. Þannig er reynt að sjá til að eftir standi aðeins þau áhrif á mælivísniðurstöður sem tengjast og endurspeglar litningafrábrigði fósturs. Slík nálgun eykur næmi, fækkar misávísunum og stuðlar að nákvæmara líkindamati.

-**Skimpróf. Mælivísar, mældar niðurstöður og áhrifsþættir óháðir frábrigðum fósturs. Mæliáhrifsþættir og mæliáhrifsþættir fyrir mælgreiningu:**

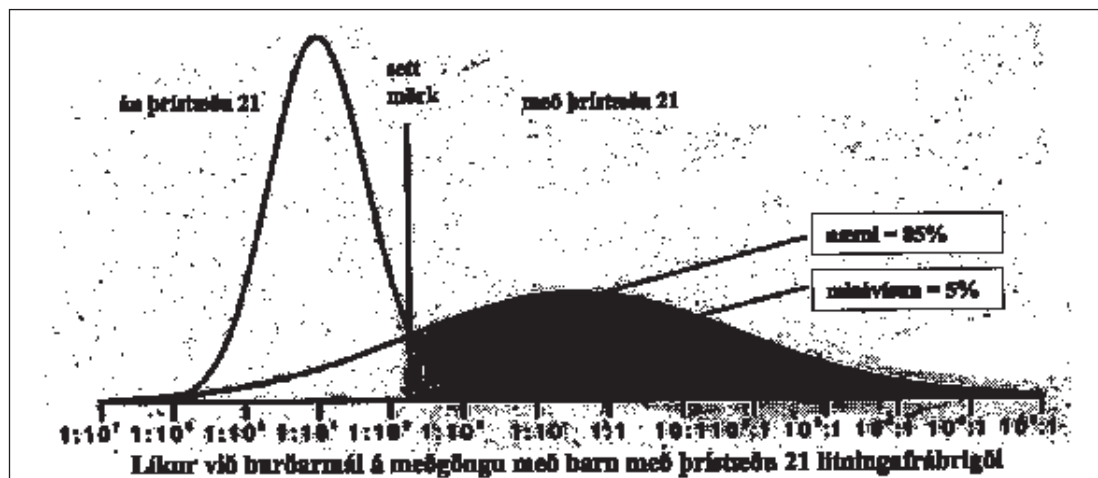
Áhrifsþættir á þéttni lífefnavísa í mæðrasermi, sem reynt er að leiðrétta fyrir (1,12,15,17,26-31,33):

- Meðgöngulengd: stuðst er við meðgöngulengdartengd þéttniviðmið fyrir hvern lífefnavísi vegna þéttnibreytinga á meðgöngutíma.
- Þyngd móður við blóðsýnatöku: varðar þá mismunandi þynningu sem verður í blóðrúmmáli móður á lífefnavísium frá fylgju eða fósturi.
- Kynþáttur móður: kynþáttabundinn munur er á þéttni lífefnavísa í mæðrasermi (skýrist ekki af þyngd).
- Insúlínháð sykursýki (IDD): þéttni lífefnavísa er lægri í IDD meðgöngum (skýrist ekki af þyngd) og meiri líkur á fósturskaða.
- Reykingar móður á meðgöngu: áhrif á þéttni ýmist til lækkunar eða hækkunar eftir lífefnavísium svo og áhrif á algengi á meðgöngu.
- Fjöldi fóstura/fjölburameðganga: þéttni lífefnavísa í mæðrasermi er háð fjölda fóstura og ástandi hvers fósturs og/eða fylgjumassa.
- Tæknifrjógvun (IVF): við frjógvun er MS-hCG hærra hjá konum sem hafa orðið þungar við tæknifrjógvun/örvað egglos.
- Bæri (parity): lækkun verður á MS-hCG á meðgöngu eftir því sem meðgöngum konu fjölga; oft ekki leiðrétt fyrir þessum þætti.

Mæliáhrifsþættir (analýtskir þættir): Þættir er varða til dæmis efnagreiningu og gæðakvörðun.

Mæliáhrifsþættir fyrir mælgreiningu (preanalýtskir þættir): Ytri þættir fyrir efnagreiningu og líkindamat sem geta breytt niðurstöðum til dæmis sýnistaka og sýnismeðhöndlun

□ Einstaklingsbundnar líkur eftir skimpróf og fjölþátta líkindamat (*a posteriori* líkur): Niðurstæða úr líkindamati. Þær líkur á frábrigði fósturs í viðkomandi meðgöngu sem miðað er endanlega við eftir að allar upplýsingar, annars vegar þær sem lágu fyrir fyrir skimpróf og hins vegar var aflað með skimprófi, hafa verið vegnar og metnar.



**Mynd 2.** Skimun fyrir þrístæðu 21 fósturs með samþættu prófi á fyrsta þriðjungi meðgöngu: dreifing metinna líkinda á meðgöngu með barn með þrístæðu 21 litningafrábrigði, eða án, með mælingum á hnakkapýkkt, MS-PAPP-A og MS-fríu  $\beta$ -hCG, ásamt aldri móður.

Aðlagð og birt með góðfúslegu, skriflegu leyfi N. Wald. Úr heimild (1).

þátta tölfræðilegu líkindamati, sem gerir líkur (risk) að mælibreytu skimunar (1,12) (mynd 2, sérpistill A, sérpistill B). Þá hefur skimun færst framur á meðgöngu.

Næmi lífefnaskimunar fyrir þrístæðu 21 fósturs við fastsetta 5% misávísun við skimun með MS-AFP jókst úr um 37% í 64-69% (1,12,13) og OAPR fór úr 1:105 í 1:55 (1) með þróun á svonefndu þríprófi (triple test) N. Walds og félaga árið 1988 (14). Þrípróf samanstendur af mælingum á MS-AFP, MS-hCG, MS-uE3, aldri móður, ómákvæðari meðgöngulengd og fjölþátta líkindamati, í upphafi á vikum 16-22, en nú 14-22. Nýleg klínísk uppgjör Kevins Spencers, eins aðalfrömuðar lífefnaforburðarskimunar, og félaga, annars vegar frá 1992 (15) og hins vegar sjö ára uppgjör frá 1999 (13) sýna þó enn betri skimhæfni á öðrum þriðjungi meðgöngu með notkun tvíprófs með lífefnavísunum MS-frítt  $\beta$ -hCG (í stað MS-hCG) og MS-AFP. Þannig reyndist næmi 75% í vikum 14-22 fyrir þrístæðu 21 og OAPR 1:43, þar af var næmi 60% við 2,6% misávísun hjá konum yngri en 30 ára. Næmið reyndist hins vegar um 79% á vikum 14-16, en um 59% á vikum 17-19 (13). Mælingar á MS-fríu  $\beta$ -hCG fremur en MS-hCG virðast sérstaklega gagnast konum yngri en 30 ára betur í tvíprófi með MS-AFP (13,15). Rannsóknir K. Spencers benda og til að viðbót á MS-uE3 mælingu við tvípróf, hvort heldur með MS-AFP og MS-fríu  $\beta$ -hCG eða MS-AFP og MS-hCG bæti litlu eða engu við næmi skimunar fyrir þrístæðu 21 (13,15). Á þessu eru þó enn skiptar skoðanir. Sjö ára klínísk uppgjör frá 1999 (13) á skimun með MS-fríu  $\beta$ -hCG og MS-AFP í vikum 14-22 skilaði einnig 57% næmi fyrir þrístæðu 18 (Edward heilkenni, EH) við 0,7% misávísun og OAPR 1:40. Í því uppgjör (13) þar sem skimað var með reikniritum fyrir þrístæðu 21 og þrístæðu 18 þáðu 67.904 konur skimun og hjá þeim sem voru yfir settum skimprófsmörkum voru 80 tilfelli þrístæðu 21 og átta tilfelli þrístæðu 18 hjá fósturi. En skimunin á því sjö ára tímabili sem hún tók til gaf einnig vísbendingar um alls 84 önnur tilfelli en

þrístæður 21 og 18, meðal annars um önnur litningafrábrigði, ýmsa aðra fósturgalla (hjartagalla, nýrnagalla og fleira) eða annan fóstur- og/eða meðgönguvanda svo sem vaxtarhindrun í móðurkviði. Að auki komu fram vísbendingar um 42 fósturandlát. Ofangreindur skimarángur miðast við aldurs- og meðgöngulengdartengda skimun, ákvörðun meðgöngulengdar með ómun og að leiðrætt hafi verið fyrir áhrifum af þyngd móður í líkindamati. Í töflu II er samantekt á rannsóknum á skimhæfni helstu eldri og nýrri prófa.

### Helstu nýjungar í forburðarskimun. Samþætt próf

Samþætt skimun með lífefnaprófum og hnakkapýkktarmælingu í ómun svo og líkindamati fyrir litningafrábrigðum og mögulega öðrum fóstur- og/eða meðgönguvanda á fyrsta þriðjungi meðgöngu, fyrir þunguðar konur á öllum aldri. Á síðustu árum hefur svonefnt samþætt próf (combined test) með fjölþátta líkindamati komið til sögunnar og gert forburðarskimun mögulega strax á síðari hluta fyrsta þriðjungs meðgöngu (16,17). Það próf eykur nákvæmni svo og fjölþætni vísbendinga skimunarinnar meðal annars varðandi líkindi á algengustu alvarlegum litningafrábrigðum. Samþætt próf byggist á lífefnavísunum MS-PAPP-A, MS-fríu  $\beta$ -hCG og hnakkapýkkt (HP) fósturs, svo og meðgöngulengd og aldri móður, í meðgönguvikum 11-14.\*

Skimgeta lífefnavísisins MS-PAPP-A fyrir þrístæðu 21 fósturs er best samkvæmt samanburði á uppsöfnuðu MoM miðgildi (margfeldi af miðgildi heilbrigðra viðmiða, multiple of the median, MoM) margra kannana og MS-frítt  $\beta$ -hCG fylgir þar á eftir (tafla I). Skimvirkni MS-PAPP-A fyrir þrístæðu 21 nær yfir vikur 8-13 en fyrir þrístæðu 18 er skimvirkni einnig á öðrum meðgönguþriðjungi en MS-frítt  $\beta$ -hCG er eini lífefnavísirinn sem hefur umtalsverða

\* Varðandi lýsingu á hnakkapýkktarmælingu vísast í greinar Hildar Harðardóttur hér í blaðinu.



**Tafla VII.** Samþætt próf á fyrsta þriðjungi meðgöngu: Afturskyggn tilfelli viðmiðna uppgjör.

Litningafrábrigði	Fjöldi Tilfelli	Viðmið	MoM miðgildi mælivísa hjá rannsóknabýði með litningafrábrigði		
			MS-frítt $\beta$ -hCG	MS-PAPP-A	Hnakkabýkkt
Þrístæða 21 (DH)	210	946	↑ (2,15)	↓ (0,51)	↑ (17)
Þrístæða 21 í tvíburameðgöngu	159	3466	(2,099)	(1,86)	fóstur mism. (21)
Þrístæða 18 (EH)	50	947	↓ (0,281)	↓ (0,177)	↑ (3,272) (22)
Þrístæða 13 (PH)	42	947	↓ (0,506)	↓ (0,248)	↑ (2,872) (23)
Þrilitnun/aukalitningasett	25	947			(24)
- gerð I (frá föður)			↑ (8,04)	↓ (0,75)	↑ (2,76)
- gerð II (frá móður)			↓ (0,18)	↓ (0,06)	↓ (0,88)
Kynlitningaójafnlitnun					(25)
- Turner, (45,x)	45	946	≈ (1,11)	↓ (0,49)	↑ (4,76)
- önnur kynlitningafrábrigði	13	946	↑ (2,07)	≈ (0,88)	≈ (1,07)

Skýringar: MoM = multiple of the median, margfeldi af miðgildi heilbrigðra viðmiðna; MoM miðgildi viðmiðna = 1 MoM.

Miðgildi í mæðrasermi í meðgöngu með fóstur með litningafrábrigði: ↑ = marktækt hærra, ↓ = lægra en, eða ≈ álíka og miðgildi heilbrigðra viðmiðna.

**Tafla VIII.** Samþætt próf á fyrsta meðgöngupriðjungi. Klínískt ársuppgjör (32).

Skimun að upplýstu vali	97,6%	alls hópsins þáðu skimun	4088/4190
Fósturandlát sýndi sig við skoðun	1,6%	skimaðra	69/4088
Of langt gengnar fyrir HP mælingu	6,1%	skimaðra	257/4088
Of skammt gengnar við komu	6,5%	skimaðra	271/4088
Inngripandi greiningar	83%	skil (val ef yfir líkindamörkum)	207/253
Næmi	86%	fyrir þrístæðu 21 fósturs	6/7
	100%	fyrir þrístæðu 18/13 fósturs	9/9
	95%	fyrir allri ójafnlitnun fósturs*	18/19
Misávísun	6,7%		253/3762

Heildarhópur í mæðraskoðun á einu ári, 4190 einburapungaðar konur á öllum aldri, á fyrsta þriðjungi meðgöngu. OSCAR (One Stop Clinic for Assessment of Risk) fyrirkomulag það er skimpróf og líkindamat við eina konu konu. Notuð var Kryptor-TRACE lífefnafræðiaðferð og FMF ómunaraðferð og FMF sérþróað líkindamatskerfi K. Spencers.

\* Tilfelli ójafnlitnunar fósturs voru: sjö tilfelli þrístæðu 21, sjö þrístæðu 18, tvö þrístæðu 13, tvö tilfelli þrilitnunar, eitt tilfelli kynlitningaójafnlitnunar, 47,xxx.

Skýringar: Næmi (sensitivity, detection rate, DR%); misávísun (100% - sértæki, false positive rate, FPR%); HP = hnakkabýkkt.

Sama uppgjör sýndi að næmi prófsins fyrir þrístæðu 21 fósturs var álíka, eða 70% við 1% misávísun og næmi þríprófs á öðrum þriðjungi við 5% misávísun, og álíka næmt eða 75% við 1,5% misávísun og fjórpróf við 5% misávísun, og álíka eða 80% við 2% misávísun og tvípróf með MS-fríu  $\beta$ -hCG og MS-AFP í vikum 14-16 við 5% misávísun (tafla V). Við 5% fastsetta misávísun var næmið 89% í vikum 11-13, fyrir þrístæðu 21 fósturs (tafla III).

Afturskyggn tilfelli viðmiðna uppgjör (17,21-25) varðandi algengustu alvarlegu litningafrábrigðin gefa athyglisverðar vísbendingar um góða skimhæfni Samþætta prófsins fyrir mismunandi litningafrábrigðum (tafla VI), sérstaklega fyrir þrístæðum 18 og 13. Þá bentu uppgjörin til að skimun gæti leitt líkum að þrilitnun (triploidy) fósturs og sumum gerðum af kynlitningaójafnlitnun, svo sem einlitnun (monosomy) 45,x (Turner heilkenni).

Uppgjörin leiddu í ljós almennt aukna hnakkabýkkt og lágt MS-PAPP-A í flestum gerðum algengustu alvarlegu litningafrábrigða fósturs á skimtíma samþætta prófsins, en MS-frítt  $\beta$ -hCG var ýmist lágt eða hátt eftir gerð þeirra. Þannig komu í ljós mynstur mælivísabreytinga sem gætu við skimun gefið vísbendingar um eðli litningafrábrigðis fósturs (tafla VII).

Afturskyggnu uppgjörin gáfu auk þess sem að ofan er getið margháttaðar upplýsingar um áhrifspætti á þéttni lífefnávísu samþætta prófsins svo og á mælingar, í og fyrir mæligreiningu sem huga þarf að og leiðréttá ef til vill fyrir við líkindamat, til að auka nákvæmni þess og áreiðanleika. Þannig er stöðugt reynt að bæta við þekkingu sem getur aukið nákvæmni líkindamatsins (1,12,15,17,26-31) (sérpistill A, sérpistill B).

*Klínískt ársuppgjör (framskyggn rannsókn).* Í töflu VIII er tekið saman klínískt ársuppgjör (32) sem er áhugavert fyrir margra hluta sakir. Fjöldi barnshafandi kvenna sem það tekur til er áþekkur og á ári á Íslandi og því auðvelt um einfaldan samanburð. Athygli vekur hve margar konur velja samþætt skimpróf eða 97,6% og að þrátt fyrir að konur yfir líkindamörkum velji eða skili sér um 83% í litningagreiningapróf var skimhæfni fyrir allri ójafnlitnun fósturs 95% Auk litningafrábrigðanna sem hér er getið, gaf samþætta skimunin vísbendingar um, um tvo tugi annarra fósturgalla og/eða alvarlegan fósturvanda (meðal annars nýrna-, tauga-, kviðveggs- og hjartagalla auk skerts lífvænleika fóstura eða fósturláta).

*Aðrar vísbendingar.* Þá bendir klínískt uppgjör (33) til að lág þéttni MS-PAPP-A og/eða MS-frís  $\beta$ -hCG, lífefnávísanna í samþættu prófi, geti reynst vægir spáþættir fyrir ákveðnum fóstur- og/eða meðgönguvanda svo sem fósturláti, meðgöngusykursýki, meðgönguvöktum háþrýstingi og vaxtarhindrun í móðurlífi, en til dæmis ekki fyrir sjálfsprottum fyrirburafæðingum. Einnig er vert að vekja athygli á varðandi samþætta prófið, að aukin hnakkabýkkt fósturs án marktækra frávikna fyrir lífefnávísu prófsins gæti ef til vill nýst sem vísbending um hugsanlega hjartagalla af öðrum orsökum en vegna alvarlegra litningafrábrigða.

*Hvers má vænta af samþættu prófi?* Sé vel staðið að málum, gefa þau gögn sem þegar liggja fyrir vísbendingar um, að hjá þeim barnshafandi konum sem velja samþætt próf á fyrsta þriðjungi meðgöngu, megi hugsanlega finna 90% af algengustu alvarlegum litningafrábrigðum fóstura þeirra, það er þrístæðu 21, 18, 13, þrilitnun og ójafnlitnun kynlitninga (sex-chromosome aneuploidy). Til að finna þau tilfelli þarf eftir sem áður meira inngripandi og áhættumeiri litningagreiningarpróf hjá þeim sem eru yfir settum tölfræðilegum líkindamatsmörkum. Reynslan erlendis bendir til að um og yfir 80% þeirra sem eru yfir



Líkindamörkum velji í framhaldinu litningagreiningarpróf, þar af yfir 90% þeirra sem bera fóstur með alvarlegt litningafrábrigði (12). Þó gjarnan sé miðað við fastsetta 5% misávísun við samamburð á skimhæfni prófa, fer það eftir aldursamsetningu skimaðra hversu hátt hlutfall reynist yfir mörkum á líkindamati. Ef konum á Íslandi stæði samþætt próf til boða að upplýstu vali, lægi misávísun fyrir allri ójafnlitnun væntanlega nærri 5-6,5%, ef miðað er við að konur sem veldu prófið endurspegluðu aldursamsetningu fæðandi kvenna á Íslandi nú, ef höfð er hliðsjón af reynslu K. Spencers af samþætta prófinu hjá bresku fæðingapýði. Fyrirliggjandi gögn benda einnig til, að hjá 6-7% þeirra sem eru yfir líkindamatsmörkum á samþætту prófi reynist fóstur vera með alvarlegt litningafrábrigði. Með öðrum orðum sagt benda rannsóknargögn og reynsla til að líkurnar á einhverri gerð ójafnlitnunar hjá fósturi í meðgöngu yfir líkindamatsmörkum á samþætту prófi, gætu verið nálægt 1 af 12-14. Stærri rannsóknarþýði í klínískum uppgjörum þarf þó til að staðreyna slíka vísbendingu. Hjá hluta þeirra sem fara í samþætt próf og reynast yfir eða innan líkindamatsmarka gætu einnig komið fram vísbendingar um tilvist eða yfirvofandi annan fóstur- og/eða meðgönguvanda (hjartagalla fósturs, vaxtarhindrun í móðurlífi, fósturlát, meðgöngusykursýki, meðgönguvakinn háþrýsting) eins og áður var greint frá.

### Samfelluskimun á fyrsta og öðrum meðgöngupriðjungi

Þá er að lokum að geta að 1999-2000 þróaði prófessor N. Wald svonefnt samfellupróf (integrated test) (1,34,35). Í samfelluprófi er mæld hnakkapýkkt og MS-PAPP-A á fyrsta þriðjungi meðgöngu og fjórir lífefnávísar til viðbótar í mæðrasermi á öðrum þriðjungi meðgöngu (AFP, frítt  $\beta$ -hCG (eða hCG), uE3 og inhibin-A). Líkindamat á fósturgalla við samfellupróf fæst því ekki fyrr en á öðrum þriðjungi meðgöngu. Samfellupróf er sagt ná 85% næmi fyrir þrístæðu 21 fósturs við aðeins 1% misávísun og OAPR 1:9 (1). Gallar þess eru mikill kostnaður og fyrirhöfn auk þess sem niðurstaða liggur eingöngu fyrir á öðrum þriðjungi meðgöngu. Frekari reynsla og rannsóknir munu leiða í ljós hvort samfellupróf sé raunhæfur möguleiki sem almennt skimpróf hjá stórum hópum kvenna.

### Niðurlag

Á Íslandi hefur konum 35 ára og eldri verið boðin litningarannsókn. Þunguðum konum hefur ekki verið boðið þrípróf með kerfisbundnum hætti. Þeim hafa ekki boðist önnur lífefnaskimpróf (fjórpróf, tvípróf, samþætt próf). Eins og kemur fram í öðrum greinum hér í blaðinu þá hefur fósturgreiningardeild Kvennadeildar Landspítala Hringbraut aflað sér þekkingar og hafið mælingar í takmörkuðum mæli á

hnakkapýkkt fósturs og náð þar góðum árangri. Þessa þjónustu ber að þróa frekar en jafnhliða þarf að vera hægt að bjóða konum lífefnarannsóknir í forburðarskimun. Lífefnaskimun og ómskimun fyrir litningafrábrigðum bæta hvor aðra upp sem skimpróf. Besti kostur er að þeim sé beitt saman ef kona óskar eftir líkindamati á litningafrábrigði. Einn meginkostur lífefnaprófa til líkindamats á litningafrábrigðum er að hægt er að senda sýni til rannsóknar hvaðan sem er af landinu. Þau henta því sérstaklega vel fyrir þungaðar konur sem búa á landsbyggðinni og eiga ekki tæk á að ferðast til ómskoðunar. Greinarhöfundar hafa undanfarið tekið þátt í undirbúningsstarfi varðandi lífefnarannsóknir til forburðarskimunar á Íslandi. Þessi vinna hefur verið í tengslum við starfshóp á vegum landlæknis um forburðarskimun fyrir litningagöllum. Hér er gerð stuttlega grein fyrir hvernig við sjáum lífefnarannsóknnum best beitt í því samhengi.

Heppilegast er að lífefnaskimun sé gerð í meðgönguvikum 11-13. Mælt væri MS-frítt  $\beta$ -hCG og MS-PAPP-A og líkindamat með tilliti til litningafrábrigðis fósturs reiknað, byggt á þessum mælingum, aldri móður og meðgöngulengd. Lífefnaskimun er flókin og vandasöm og krefst sérhæfðs starfsfólks og hefur meinafnafræðideild Rannsóknastofnunar Landspítalans unnið að undirbúningi að starfsemi á þessu sviði. Gera má ráð fyrir að í flestum tilvikum fari konan jafnframt í ómskoðun til mælingar á hnakkapýkkt fósturs. Í þeim tilvikum væri gefið upp líkindamat reiknað út frá niðurstöðum úr samþætту prófi byggt á hnakkapýkkt og lífefnamælingum. Ef kona kemur í fyrstu mæðraskoðun eftir 14 vikna meðgöngu væri hægt að bjóða henni lífefnaskimun með MS-fríu  $\beta$ -hCG og MS-AFP í vikum 14-16. Í sjaldgæfum undantekningartilvikum, kæmi kona seinna til skoðunar, væri hægt að bjóða henni lífefnaskimun allt að viku 18. Þar eð þessar rannsóknir á öðrum meðgöngupriðjungi væru sjaldgæfar þá væri eðlilegast að senda þær á erlenda rannsóknastofu, en slíkt fyrirkomulag væri hægt að endurskoða eftir því sem efni og ástæður væru til.

### Þakkir

Höfundar þakka prófessor Nicholas Wald, Karen Wald og Simon Rish hjá Logical Medical Systems fyrir fjölþætta, vandaða og óeigingjarna faglega aðstoð. Karen Wald fyrir upplýsingar varðandi forburðarskimun og líkindamat og Simon Rish fyrir veitta aðstoð við útreikninga á skimhæfni prófa fyrir íslenskt fæðingapýði. Nicholas Wald er sérstaklega þökkud heimild til birtingar tveggja mynda og persónulegar skriflegar upplýsingar um aldurstengda skimhæfni samþætta prófsins.

Kevin Spencer á meinafnafræðideild Harold Wood Hospital er sérstaklega þakkað fyrir að miðla okkur af þekkingu sinni og reynslu af alúð og

eljusemi og fyrir margháttada og vandaða faglega aðstoð sem hefur komið að miklu gagni. Sömuleiðis er honum þakkað fyrir að heita okkur stuðningsþjónustu við lífefnaskimun ef til kemur.

Andy Ellis umsjónarmanni með ytra gæðamati forburðarskimunar há UK EQAS er sömuleiðis þökkúð uppörvandi, vönduð leiðsögn og gæðatengd gögn sem nýttust vel.

Regine de Almeida svæðisstjóra í alþjóðlegri sölu hjá Brahms Diagnostics er þakkað fyrir faglegar og góðar upplýsingar varðandi Kryptor TRACE™ kerfið.

Hagstofa Íslands veitti góða aðstoð við öflun gagna um íslenskt fæðingapýði og er þakkað.

### Heimildir

1. Wald NJ, Leck I, eds. *Antenatal and Neonatal Screening*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2000: 1., 2., 4., 23.
2. Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics, Geneva, 15-16 December 1997. <http://www.who.int/ncd/hgn/hgnethic>
3. Cuckle H, Sehmi I. Calculating correct Down's syndrome risks. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 371-2.
4. Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation- specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 167-70.
5. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-402.
6. Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijder RJM. The 11-14-week scan. The diagnosis of fetal abnormalities. New York: The Parthenon Publishing Group. Diploma in Fetal Medicine Series; 1999.
7. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe JH, Yada T, Parks HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. The chromosome 21 mapping and sequencing consortium. *Nature* 2000; 405: 311-9.
8. Brahms Diagnostics <http://www.brahms.de>
9. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Compt Rend Acad Sci* 1959; 248: 1721-2.
10. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; i: 383-5.
11. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
12. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, Mc Guire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997; 4: 181-246.
13. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1287-93.
14. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297: 883-7.
15. Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Ward AM. Free beta human choriongonadotropin in Down's syndrome screening: a multicenter study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 506-18.
16. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17: 821-9.
17. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders, Nicolaides KH. Screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1999; 13: 231-7.
18. Logical Medical Systems Ltd, London UK. <http://www.lmsalpha.co.uk>
19. Töluleg skrifleg gögn um frjósemi kvenna á Íslandi 1990-1999. Hagstofa Íslands.
20. UK EQAS for peptide hormones and related substances. UK EQAS, Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK.
21. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free  $\beta$ -hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000; 20: 91-5.
22. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for Trisomy 18 by Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum Free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 10-14 Weeks of Gestation. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1035-42
23. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AW, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20: 411-6.
24. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20: 495-9.
25. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000; 20: 390-4.
26. Spencer K, Ong CYT, Liao AWJ, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn* 2000; 20: 491-4.
27. Spencer K. The Influence of Smoking on Maternal Serum PAPP-A and Free Beta hCG Levels in the First Trimester of Pregnancy [short communication]. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1065-6.
28. Spencer K, Ong CYT, Liao AWJ, Papademetriou D, Nicolaides KH. First trimester markers of trisomy 21 and the influence of maternal cigarette smoking status [letter to the editors]. *Prenat Diagn* 2000; 20: 851-6.
29. Spencer K, Ong CYT, Liao AWJ, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation [short communication]. *Prenat Diagn* 2000; 20: 673-5.
30. Spencer K., Ong CYT, Liao AWJ, Nicolaides KH. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality. *Prenat Diagn* 2000; 20: 792-4.
31. Stevenson HP, Leslie H, Sheridan B. Serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin concentrations increase in unseparated blood specimens [short report]. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 99-100.
32. Spencer K, Spencer CE, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1271-5.
33. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complications. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1265-70.
34. Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Baillieres Best Pract Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14: 563-80.
35. 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: 461-7.

### Stefnumarkandi gögn

Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics, Geneva, 15-16 December 1997. <http://www.who.int/ncd/hgn/hgnethic>

Evrópuráðið. Ráðherranefndin. Ráðleggingar/tillögur til aðildarríkjanna (Council of Europe. Committee of Ministers. Recommendations to Member States). <http://www.cm.coe.int/indexes/r.0.html>

Tilmæli Ráðherranefndarinnar R (92) 3 til aðildarríkjanna um erfðaprófanir og erfðaskimun í heilbrigðisskyni (samþykkt 10. febrúar 1992). <http://www.landlaeknir.is/prentvaent.asp?lang=is&skjal=05,01,02,03>

Tilmæli Ráðherranefndarinnar R (90) 13 til aðildarríkjanna varðandi forburðarerfðaskimun, forburðarerfðagreiningu og erfðaráðgjöf þeim tengda (samþykkt 21. júní 1990). <http://www.landlaeknir.is/default.asp?lang=is&skjal=05,01,01,06>

Lög um ráðgjöf og fræðslu varðandi kynlíf og barneignir og um fóstureyðingar og ófrjósemisaðgerðir. Lög nr. 25, 22. maí 1975. <http://www.althingi.is/lagasofn/126a/1975025.html>