

Greining meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi hjá fósturum og nýburum á Íslandi 1992-2016

Ásdís Björk Gunnarsdóttir¹ læknanemi

Sara Lillý Þorsteinsdóttir² læknir

Hulda Hjartardóttir² læknir

Hildur Harðardóttir^{1,2} læknir

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²fósturgreiningardeild kvennadeildar Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Ásdís Björk Gunnarsdóttir, abg41@hi.is

Inngangur

Miðtaugakerfi manna þroskast hratt á fósturskeiði og þróast síðan áfram eftir fæðingu og alveg fram á fullorðinsár. Röskun á þroskanum snemma á fósturskeiði getur valdið meðfæddum missmíðum í miðtaugakerfi eins og klofnum hrygg (*spina bifida*), vatns-höfði (*hydrocephalus*), samhvelun (*holoprosencephaly*), heilahaulum (*encephalocles*) og heilaleysi (*anencephaly*). Tímasetning og eðli röskunarinnar ræður útkomunni en afleiðingar geta verið skerðing á vitsmunalegri getu, flogaveiki, skerðing á hreyfi- og skyngetu og fleira.¹ Þekktir áhættuþættir meðal mæðra eru meðal annars offita, sykursýki, fólínsýrskortur og ýmis lyf, svo sem flogaveikilyf, en meðfædd missmíð í miðtaugakerfi getur einnig verið afleiðing litninga- og/eða erfðafrávika.²⁻⁴ Stóran hluta tilfella má greina með ómskoðun á meðgöngu. Á Íslandi stendur verðandi foreldrum til boða ómskoðun við 11-14 og 20 vikna meðgöngu þar sem útlit fósturs og líkamsbygging er metin. Ef frávik greinast er boðin frekari rannsókn með ástungu á fylgju eða legvatni til að meta fjölda og gerð litninga (*karyotyping*) fósturs og á seinni árum hefur bæst við örflögugreining.^{5,6}

Meðfædd missmíð í miðtaugakerfi er með algengustu alvarlegu meðfæddu röskunum sem greinast í heiminum.⁷ Rannsókn á nýgengi þeirra og greiningu meðal fóstura og nýbura á Íslandi á árunum 1972-1991 sýndi mikinn mun á nýgengi á milli ára og 5 ára tímabila en hæst var nýgengið á tímabilinu 1987-1991, 2,22 tilfelli fyrir hverjar 1000 fæðingar.⁸

Tilgangur rannsóknarinnar var að meta nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi á árunum 1992-2016 og bera saman við

Á G R I P

INNANGANGUR

Nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi fóstura og nýbura á Íslandi 1992-2016 var skoðað, ásamt tímasetningu greiningar, búsetu mæðra, tíðni þekktra áhættuþátta og afdrifum fóstura/barna.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Rannsóknin var afturskyggn. Rannsóknarþýðið samanstóð af öllum fósturum og nýburum sem greindust með meðfæddum missmíð í miðtaugakerfi á rannsóknartímabilinu og mæðrum þeirra. Upplýsingar fengust úr Fæðingaskrá Embættis landlæknis og sjúkraskrár mæðra og barna. Við gagnaúrvinnslu var notuð lýsandi tölfræði og ályktunartölfræði.

NIÐURSTÖÐUR

Á rannsóknartímabilinu greindust árlega 3-12 tilfelli af meðfæddum missmíð í miðtaugakerfi. Árlegt nýgengi var skoðað og 5 ára tímabil borin saman. Nýgengi var á bilinu 1,4-2,4/1000 nýburar, hæst árin 2012-2016. Tæplega 90% tilfella greindust á fósturskeiði og af þeim enduðu 80% með meðgöngurofi. Greiningarhlutfall á fósturskeiði var marktækt hærra hjá mæðrum á höfuðborgarsvæðinu en annars staðar á landinu (94 á móti 80%; $p=0,006$). Meðalmeðgöngulengd við greiningu heilaleysis var 19,3 vikur 1992-1996 en 11,6 vikur 2012-2016 ($p=0,006$). Tíðni þekktra áhættuþátta meðal mæðra var lág, fyrir utan offitu mæðra á tímabilinu 2012-2016 (23%). Af 57 lifandi fæddum börnum voru 37 (65%) enn á lífi þegar rannsóknin fór fram.

ÁLYKTUN

Nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi var stöðugt og áhættuþættir sjaldnast þekktir. Um 90% tilfella greindust á fósturskeiði og heilaleysi greindist marktækt fyrir við lok rannsóknartímabilsins samanborið við upphaf þess. Það má skýra með tilkomu almennrar fósturskimunar við 11-14 vikur frá árinu 2003 auk bættrar þjálfunar heilbrigðisstarfsfólks og betri tækjabúnaðar. Munur á greiningarhlutfalli á fósturskeiði milli landshluta getur skýrst af færri ómskoðunum í minni heilbrigðisumdæmum sem hefur áhrif á sérhæfingu við greiningu fósturfrávika.

Tafla I. Nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi, fimm ára tímabil.

Tímabil	Fjöldi tilfella	Fjöldi fæddra barna á tímabili	Heildarnýgengi pr. 1000	Nýgengi meðal nýbura pr. 1000
1992-1996	45	22.465	2,0	0,8
1997-2001	29	21.021	1,4	0,3
2002-2006	38	21.248	1,8	0,5
2007-2011	42	23.843	1,8	0,3
2012-2016	52	21.324	2,4	0,7

Tafla II. Greiningarhlutfall á fósturskeiði eftir flokkum missmíða. Fjöldi (%).

Flokkur	Greint á fósturskeiði	Greint eftir fæðingu	Greint fyrir 22 vikna meðgöngu	Greint eftir 22 vikna meðgöngu
Vatnshöfuð	48 (98)	1 (2)	45 (94)	3 (6)
Klofinn hryggur m/ vatnshöfði	37 (90)	4 (10)	34 (92)	3 (8)
Klofinn hryggur án vatnshöfuðs	9 (75)	3 (25)	7 (78)	2 (22)
Heilahaulun	12 (92)	1 (8)	12 (100)	0 (0)
Samhvelun	10 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)
Heilaleysi	34 (100)	0 (0)	33 (97)	1 (3)
Aðrar missmíðar	34 (72)	13 (28)	28 (85)	5 (15)
Samtals	184 (89)	22 (11)	169 (92)*	14 (8)*

*Upplýsingar um tímasetningu greiningar vantaði fyrir eitt tilfelli sem greindist á fósturskeiði

rannsóknartímabilið 1972-1991. Miklar framfarir hafa átt sér stað í fósturgreiningu og umönnun veikra nýbura frá síðasta rannsóknartímabili og því er áhugavert að skoða hvort breytingar hafi orðið á meðgöngulengd við greiningu og afdrifum fósra/barna sem greinast með missmíð í miðtaugakerfi.

Efniviður og aðferðir

Upplýsingar um fóstur og börn sem greindust með meðfædda missmíð í miðtaugakerfi á árunum 1992-2016 á Íslandi og mæður þeirra fengust úr sjúkraskrá Landspítala og gögnum frá Fæðingaskrá Embættis landlæknis (samkvæmt ICD-10 greiningum Q00-Q07.9, O35.0, O35.8, O35.9). Alls fundust 291 tilfelli, 85 voru útilokuð frá rannsókninni þar sem í ljós kom að ekki var um eiginlega meðfædda missmíð í miðtaugakerfi að ræða og eftir stóðu því 206 tilfelli sem voru rannsökuð nánar.

Fyrir hvert tilfelli var skráð tegund missmíðar, hvort greining var gerð fyrir eða eftir fæðingu og meðgöngulengd í dögum við greiningu (samkvæmt ómskoðun við 12 eða 20 vikur) ef missmíðin greindist á fósturskeiði. Einnig var skráð heilbrigðisumdæmi miðað við heimilisfang móður, ár sem missmíð greindist og afdrif þungunar, það er hvort framkvæmt var meðgöngurof eða sjálfkrafa fósturlát varð og við fæðingu var skráð hvort barnið fæddist lifandi eða andvana. Meðfæddum missmíðum í miðtaugakerfi var skipt í 7 flokka; vatnshöfuð án klofins hryggjar, klofinn hrygg með og án vatnshöfuðs, heilahaul, samhvelun, heilaleysi og aðrar missmíðar (meðal annars höfuðsmæð (*microcephaly*), meðfædd vöntun á heilahvelatengslum (*agenesis of the corpus callosum*), Dandy-Walker missmíð, blöðrur í miðtaugakerfi og fleira.

Upplýsingar sem skráðar voru um móður voru aldur við greiningu, þjóðerni, hvort móðir var flogaveik, með sykursýki, offitu eða aðrar sjúkdómsgreiningar og hvort móðir tók flogaveikilyf, sykursýkislyf eða önnur lyf á meðgöngu. Upplýsingum um reykingar, inntöku fólínsýru á meðgöngu og aðgerðir á görn var einnig safnað. Hæð og þyngd við fyrstu mæðraskoðun var skráð, líkamsþyngdarstuðull (LBS) reiknaður og skipt í fjóra flokka; undir kjör-

þyngd (LBS<18,5), kjörþyngd (LBS 18,5-24,9), ofþyngd (LBS 25,0-29,9) og offitu (LBS≥30).

Upplýsingar sem skráðar voru um fóstur eða barn voru hvort gerð hafi verið litningarannsókn eða örflögugreining frá fósttri, fylgju eða barni og hvort útkomur úr slíkum greiningum sýndu frávík eða ekki. Niðurstaða úr vefjarannsókn fósturs var skráð ef hún lá fyrir eftir sjálfkrafa fósturlát eða meðgöngurof. Skráð var hvort fæðing var fullburða (≥37 vikur) eða fyrirburafæðing, fæðingarmáti, fæðingarþyngd, innlagnir á nýburagjörgæsludeild og aðgerðir vegna meðfæddrar missmíðar í miðtaugakerfi á fyrsta ári eftir fæðingu. Skráð var hvort barnið var á lífi þegar rannsóknin var gerð (miðað við 30. apríl 2018).

Allar upplýsingar voru skráðar í Microsoft Excel skjöl, eitt fyrir tilfelli greind á fósturskeiði og annað fyrir tilfelli greind eftir fæðingu. Að lokinni gagnasöfnun voru gögnin lesin inn í tölfraeðiforritið R en tölfraeðiúrvinnsla fór fram í R og Microsoft Excel. Rannsóknartímabilinu var skipt í 5 tímabil sem hvert var 5 ár og var lýsandi tölfraeði beitt til að meta nýgengi missmíða eftir tímabilum og tíðni ákveðinna breyta. Heildarnýgengi og nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi meðal nýbura voru reiknuð út frá fjölda fæddra barna á hverju ári eða tímabili, eftir því hvað við átti. Notuð voru t-próf og tölfraeðipróf sem byggir á kí-kvaðrat prófi þegar meðaltöl og hlutföll voru borin saman. Miðað var við að niðurstöður væru marktækar ef p-gildi var <0,05. Leyfi fyrir rannsókninni fengust frá Visindasiðanefnd (VSN 17-240), framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala og Embætti landlæknis vegna aðgangs að Fæðingarskrá.

Niðurstöður

Nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi á Íslandi 1992-2016

Á tímabilinu 1992-2016 fæddist samkvæmt gögnum frá Fæðingaskrá 109.901 barn á Íslandi og 206 missmíðar greindust í miðtaugakerfi, 184 á fósturskeiði og 22 eftir fæðingu. Samanlagt heildarnýgengi var því 1,9/1000 nýbura en nýgengi meðal nýbura eingöngu var 0,5/1000 nýbura. Heildarnýgengi og nýgengi meðal

Tafla III. Meðalmeðgöngulengd í vikum við greiningu meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi á fósturskeiði, fimm ára tímabil.

Tímabil	Vatnshöfuð	Klofinn hryggur m/vatnshöfði	Klofinn hryggur án vatnshöfuðs	Heilahauull	Samhvelun	Heilaleysi	Aðrar missmíðar
1992-1996	18,2	20,0	15,0	16,0	18,0	19,3 ^b	24,2
1997-2001	20,2	18,0	17,5	19,0	19,0	15,8	18,3
2002-2006	21,1	21,6	0 ^a	15,0	11,3	14,0	19,9
2007-2011	18,6	19,4	20,0	11,7	12,0	12,1	21,9
2012-2016	20,5	20,0	19,4	14,0	11,7	11,6 ^b	21,1

^aEkkert tilfelli af klofinum hrygg án vatnshöfuðs greindist á tímabilinu.

^bMarktækur munur var á meðgöngulengd við greiningu heilaleysis milli árána 1992-1996 (19,3 vikur) og 2012-2016 (11,6 vikur); $p=0,006$.

nýbura voru breytileg milli ára og 5 ára tímabila en engin ákveðin mynstur hækkunar eða lækkunar sást (tafla I). Heildarnýgengi var hæst 2,4/1000 nýbura á tímabilinu 2012-2016 en nýgengi meðal nýbura var aftur á móti hæst á tímabilinu 1992-1996 eða 0,8/1000 nýbura.

Tegundir meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi

Algengasta missmíðin sem greindist var klofinn hryggur með og án vatnshöfuðs ($n=53$, þar af 12 án vatnshöfuðs). Vatnshöfuð án klofins hryggjar ($n=49$), heilaleysi ($n=34$) og aðrar missmíðar ($n=47$) voru einnig algengar. Heilahauull ($n=13$) og samhvelun ($n=10$) greindust sjaldnar.

Tímasetning greiningar

Mikill meirihluti tilfella, eða 89% ($n=184$), greindist á fósturskeiði. Greiningarhlutfallið var hæst 100% fyrir samhvelun og heilaleysi en lægst 72% fyrir aðrar missmíðar. Missmíðar sem greindust á fósturskeiði greindust í 92% tilvika ($n=169$) fyrir 22 vikna meðgöngu. Heilahauull og samhvelun greindust í öllum tilvikum fyrir 22 vikna meðgöngu en hlutfallið var lægst fyrir klofinn hrygg án vatnshöfuðs þar sem 78% tilfella greindust fyrir 22 vikna meðgöngu (tafla II). Við heilaleysi stýttist meðallengd meðgöngu við greiningu marktækt milli tímabilanna 1992-1996 og 2012-2016 ($p=0,006$) en hún var 19,3 vikur 1992-1996 en 11,6 vikur 2012-2016. Meðallengd meðgöngu við greiningu hélst stöðug á rannsóknartímabilinu fyrir flesta aðra flokka missmíða (tafla III).

Greining eftir heilbrigðisumdæmum

Greiningarhlutfall á fósturskeiði var metið fyrir höfuðborgarsvæðið annars vegar og samanlögð heilbrigðisumdæmi utan höfuðborgarsvæðisins hins vegar. Hlutfallið var marktækt hærra á höfuðborgarsvæðinu þar sem 94% tilfella greindust á fósturskeiði samanborið við 80% tilfella utan höfuðborgarsvæðisins ($p=0,006$).

Áhættuþættir mæðra

Tíðni offitu, sykursýki, flogaveiki og notkunar flogaveikilyfja á meðgöngu, skorts á inntöku fólínsýru og aðgerða á görn var metin meðal mæðra. Hlutföll mæðra sem voru undir kjörþyngd, í kjörþyngd og yfir kjörþyngd héldust stöðug á milli 5 ára tímabila en

hlutfallslega fleiri mæður voru með offitu á tímabilinu 2012-2016 miðað við tímabilin á undan, eða 23%. Upplýsingar um líkamsþyngdarstuðul vantaði fyrir 24% mæðra ($n=49$).

Hlutfall mæðra með sykursýki við upphaf meðgöngu og meðgöngusykursýki var lágt á öllum 5 ára tímabilunum og hækkaði hvorki né lækkaði áberandi á milli tímabila. Þó voru hlutfallslega fleiri mæður með sykursýki fyrir meðgöngu á tímabilinu 1997-2001 og hlutfallslega fleiri mæður með meðgöngusykursýki á tímabilinu 2012-2016, eða 10% í báðum tilvikum. Hlutfall mæðra með flogaveiki og/eða sem notuðu flogaveikilyf á meðgöngu var lágt á öllum 5 ára tímabilunum, eða hæst 3% á árunum 2002-2006. Upplýsingar um notkun flogaveikilyfja á meðgöngu vantaði fyrir 21% mæðra.

Upplýsingar um hvort mæður notuðu fólínsýru í aðdraganda þungunar eða á meðgöngu vantaði fyrir 77% tilfella. Engar mæður höfðu farið í aðgerð á görn til megrunar á fyrstu 20 árum rannsóknartímabilsins en á tímabilinu 2012-2016 höfðu tvær mæður, eða 4% mæðra á því tímabili, farið í slíka aðgerð.

Afdrif meðgangna

Af 206 meðgöngum enduðu 148 (72%) með meðgöngurofi og í einu tilviki varð sjálfkrafa fósturlát (0,5%). Þegar eingöngu voru skoðuð tilfelli sem greindust á fósturskeiði lauk 80% þeirra með meðgöngurofi.

Afdrif barna með meðfædda missmíð í miðtaugakerfi

Alls fæddust 57 börn með meðfædda missmíð í miðtaugakerfi og var þriðjungur þeirra fyrirburar ($n=18$). Öll börnin voru á lífi við fæðingu. Missmíðin hafði greinst á meðgöngu hjá 61% ($n=35$) barnanna. Eftir fæðingu voru 46 börn (81%) lögð inn á nýbura-gjörgæsludeild (upplýsingar vantaði fyrir þrjú börn, 5%). Hluti barnanna, eða 20 börn (35%), fór í aðgerð á fyrsta aldursári vegna missmíðar í miðtaugakerfi, 32 börn (56%) fóru ekki í aðgerð en upplýsingar vantaði fyrir 5 börn (9%). Ein aðgerð var gerð á fósttri í móðurkviði og fór sú aðgerð fram erlendis. Litill breytileiki var á meðalfæðingartíðni barnanna þegar borin voru saman 5 ára tímabil rannsóknartímabilsins (tafla IV). Af 57 lifandi fæddum börnum voru 37 börn (65%) enn á lífi þegar rannsóknin fór fram.

Tafla IV. Afdrif lifandi fæddra barna með meðfædda missmíð í miðtaugakerfi, fimm ára tímabil. Fjöldi (%).

Tímabil	Meðalfæðingarþyngd (grömm)	Barn á nýburagjörgæsludeild eftir fæðingu	Barn í aðgerð v/ missmíðar á fyrsta aldursári	Barn á lífi í apríl 2018
1992-1996	3231	14 (78)	6 (33)	11 (61)
1997-2001	2737	4 (67)	3 (50)	2 (33)
2002-2006	3059	8 (73)	2 (18)	8 (73)
2007-2011	3433	7 (88)	3 (38)	7 (88)
2012-2016	2768	13 (93)	6 (43)	9 (64)

Erfðarannsóknir

Litningarannsókn var framkvæmd hjá 146 fóstur-/börnum af 206 (71%) og leiddi sú rannsókn í ljós litningafrávik hjá 19% (n=27) fóstur-/barna. Fæstar litningarannsóknir voru framkvæmdar á tímabilinu 1992-1996, eða hjá 16 af 45 tilfellum (36%) (tafla V). Á sama tímabili var tíðni litningafrávik hæst, en 50% litningarannsóknna á því tímabili leiddi í ljós litningafrávik. Örflogugreining var gerð hjá 21 fóstur-/barni af 206 (10,2%) og leiddi sú rannsókn í ljós erfðafrávik hjá 33% (n=7) fóstur-/barna. Flestar örflogugreiningar voru gerðar vegna tilfella sem greindust á tímabilinu 2012-2016 (n=17). Fjórar örflogugreiningar voru gerðar vegna tilfella sem greindust á tímabilunum á undan og var hún þá framkvæmd eftir fæðingu barns eða eftir andlát þess.

Umræða

Rannsóknin sýndi að nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi var breytilegt. Í fyrri rannsókn frá 1996 var heildarnýgengi hæst 2,2/1000 fæðingar á tímabilinu 1987-1991 en í þessari rannsókn var það hæst 2,4/1000 nýbura á tímabilinu 2012-2016. Nýgengi meðal nýbura var lægra í þessari rannsókn miðað við hina fyrri en þar var það hæst 1,56/1000 fæðingar á tímabilinu 1972-1976 samanborið við 0,8/1000 nýbura á tímabilinu 1992-1996.⁸

Nýgengi og tímasetning greiningar

Lækkandi nýgengi meðal nýbura er í samræmi við niðurstöður rannsókna sem gerð var í 19 Evrópulöndum á árunum 1991-2011. Þar sást lækkun á nýgengi taugapípugalla meðal lifandi nýbura vegna aukinnar greiningar á fósturskeiði og meðgöngurofs í kjölfarið.⁹ Afgerandi breyting hefur orðið á tímasetningu greiningar þar sem meirihluti tilfella, eða 89%, greindust á fósturskeiði, þar af 92% fyrir 22 vikna meðgöngu, samanborið við fyrri rannsókn þar sem 44% greindust á fósturskeiði og þar af aðeins 60% fyrir 24 vikur.⁸ Einnig styttest meðallengd meðgöngu við greiningu heilaleysis marktækt úr 19,3 vikum á tímabilinu 1992-1996 í 11,6 vikur 2012-2016. Til samanburðar sýndi hollensk rannsókn sem skoðaði tímasetningu greiningar heilaleysis árin 2008-2013 að meðallengd meðgöngu við greiningu heilaleysis var 14,7 vikur.¹⁰

Greiningarhlutfall á fósturskeiði var marktækt hærri hjá mæðrum á höfuðborgarsvæðinu en annars staðar á landinu (94 vs 80%; p=0,006). Í eldri rannsókn var einnig munur á fjölda greininga á

milli Landspítala og annarra heilbrigðisumdæma, þar sem 67% tilfella voru greind á Landspítala á fyrri hluta meðgöngu en 36% ef skoðun fór fram annars staðar á landinu.⁸

Allir heilbrigðisstarfsmenn sem koma að ómskoðun og fóstur-greiningu hérlendis hafa því bætt sig verulega. Fósturómskoðanir þarfnast markvissar þjálfunar auk lágmarksfjölda skoðana árlega til að viðhalda færni. Það er augljóslega erfiðara að viðhalda slíkri færni í fámennari byggðarlögum þar sem fáar ómskoðanir fara fram. Markviss ómskoðun við 20 vikur er í boði á 7-9 stöðum víðs vegar um landið, en staðsetning hefur verið breytileg á milli ára. Leiða má líkur að því að allt þetta hafi lagst á eitt, samhliða því að grunnþjálfun ómskoðara er markvissari nú en áður og tækjabúnaður hefur batnað.

Áhættuþættir

Það er þekkt að konur með sykursýki af tegund 1 eru í aukinni áhættu á að eignast börn með meðfæddar missmíðar, einkum í hjarta og miðtaugakerfi, og aukast líkurnar eftir því sem blóðsykurstjórnun er lakari og HbA1c-gildi er hærri við upphaf þungunar.^{11,12} Einnig er aukin áhætta á missmíðum í miðtaugakerfi fóstur hjá mæðrum með flogaveiki sem taka inn flogaveikilyf.³ Rannsóknin sýndi að tíðni sykursýki og notkunar flogaveikilyfja meðal mæðra var lág og í flestum tilfellum var engin augljós ástæða sem gat útskýrt tilurð missmíðarinnar. Almenn finnst engin orsök fyrir miðtaugakerfissmissmíðum í 60% tilvika⁴ en þær eru taldar vera samspil umhverfis og erfða. Það að tíðni sykursýki og notkunar flogaveikilyfja hafi verið lág í þessari rannsókn bendir til þess að konur með þessa áhættuþætti séu undir góðu eftirliti og að þær skipuleggi þunganir sínar vandlega með tilliti til blóðsykurstjórnunar og lyfjameðferðar. Íslensk rannsókn frá 2013 sýndi þó hið gagnstæða þar sem þreföld aukning var á tíðni meðfæddra missmíða meðal kvenna með sykursýki af tegund 1 miðað við almennt þýði.¹³

Fólínsýra

Það er vel þekkt að fólínsýruskortur er áhættuþáttur fyrir meðfæddri missmíð í miðtaugakerfi. Þrátt fyrir að mælt sé með töku fólínsýru í mæðravernd er ljóst að í stærstum hluta tilvika er það of seint því nauðsynlegt er að hefja töku fólínsýru áður en þungan verður eða á fyrstu vikum meðgöngunnar, en þær skipta sköpum

Tafla V. Erfðarannsóknir framkvæmdar í tengslum við greiningu meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi á rannsóknartímabilinu og útkomur þeirra. Fjöldi (%)

Tímabil	Litningarannsókn framkvæmd	Litningafrávik greint í litningarannsókn	Örflögugreining framkvæmd	Erfðafrávik greint í örflögugreiningu
1992-1996	16 (36)	8 (50)	0 (0)	
1997-2001	22 (76)	4 (18)	1* (3)	0 (0)
2002-2006	34 (89)	4 (12)	2* (5)	0 (0)
2007-2011	33 (79)	6 (18)	1 (2)	0 (0)
2012-2016	41 (79)	5 (12)	17 (33)	7 (41)

* Örflögugreining framkvæmd síðar, á tímabilinu 2012-2016.

í myndun missmíðar í miðtaugakerfi.¹⁴ Ný íslensk rannsókn um lyfjanotkun á meðgöngu gefur til kynna að þekking um gagnsemi fólínsýru á meðgöngu sé almennt góð hér á landi, en 86% kvenna sögðust hafa tekið inn fólínsýru á fyrstu 12 vikum meðgöngunnar.¹⁵ Þar sem upplýsingar um notkun fólínsýru í rannsóknarþýðinu vantar að stærstum hluta er ekki hægt að fullyrða hvort einhver munur sé á þessum hópi og almenna þýðinu.

Nokkuð hefur verið ritað um hver sé æskilegur skammtur af fólínsýru fyrir þungaðar konur en kjörskammtur og tímasetning er ekki alveg ljós. Í bandarískum leiðbeiningum um forvarnir er mælt með 400-800 µg af fólínsýru á dag að lágmarki í mánuð fyrir þungun og fyrstu tvo til þrjá mánuði meðgöngu.¹⁶ Allajafna þurfa þyngri konur stærri skammta en konur í kjörþyngd en skammtastærð fyrir þær er óviss. Í ljósi þess að helmingur þungana er ekki skipulagður er mælt með að allar konur á barneignaaldri taki inn fólínsýru.¹⁷

Fyrir þær konur sem eru með þekkt áhættuþætti fyrir meðfæddri missmíð í miðtaugakerfi, svo sem sykursýki fyrir þungun, offitu, flogaveiki, taka inn flogaveikilyf (svo sem valpróínsýru eða karbamazepam) eða hafa áður eignast gengið með fóstur með missmíð í miðtaugakerfi er mælt með tífoldum skammti af fólínsýru, eða 4 mg á dag, í þrjá mánuði fyrir þungun og fyrstu 12 vikur meðgöngunnar.¹⁸

Offita

Offita móður er þekktur áhættuþætti fyrir meðfæddri missmíð í miðtaugakerfi en nákvæm orsakatengsl eru óljós.¹⁹ Ef til vill er hluti tilfellanna til kominn vegna ógreindrar sykursýki móður og offitan þannig óbeinn orsakavaldur. Þar að auki getur offita seinkað eða hindrað greiningu með ómskoðun þar sem ómskyggni er lakara hjá konum með háan líkamsþyngdarstuðul. Skráning á hæð og þyngd móður vantaði oft í mæðraskrá og því er erfitt að draga stórar ályktanir varðandi líkamsþyngdarstuðul mæðra og tíðni meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi fóstura/barna. Það stendur þó upp úr að hlutfall mæðra með offitu var hæst á tímabilinu 2012-2016 miðað við hin 5 ára tímabilin, eða 23%, og á þessu tímabili voru gögnin nákvæmust en aðeins vantaði upplýsingar fyrir 6% tilfella. Á sama tímabili var nýgengi missmíða hæst á öllu rannsóknartímabilinu, eða 2,4 tilfelli/1000 nýbura.

Afdrif meðgöngu og fæddra barna

Hlutfallslega fleiri meðgöngurof voru eftir greiningu á missmíð í miðtaugakerfi á rannsóknartímabilinu en lýst var í fyrri rannsókninni, eða 80% á móti 66% áður. Enn meiri mun má þó sjá á afdrifum fæddra barna. Á rannsóknartímabilinu fæddust 57 börn með meðfædda missmíð í miðtaugakerfi og voru þau öll lifandi fædd sem er töluverð breyting frá fyrri rannsókn þar sem fjórðungur barnanna, eða 25 börn, fæddust andvana (n=101). Ætla má að fleiri undirliggjandi vandamál hafi verið til staðar hjá þeim börnum og ef til vill minna eftirlit í fæðingu en nú er. Almenn skimun fyrir meðfæddri missmíð fóstura, þar með talið í taugakerfi, hófst ekki á Íslandi fyrr en árið 1984 og því komu missmíðar oftast ekki í ljós fyrr en við fæðingu á fyrri hluta þess tímabil sem fyrri rannsóknin nær til⁸ Þar af leiðandi stóð foreldrum sjaldnar til boða að rjúfa meðgöngu og skýrir það að hluta til mun á tíðni fæddra barna og alvarleika útkomu þeirra. Einnig getur þetta skýrst af því að foreldrar í þessari rannsókn hafi heldur kosið að rjúfa meðgöngu þegar um mjög alvarlega missmíð var að ræða með litlum lífslíkum en haldið áfram meðgöngu þar sem horfur voru betri.

Flest barnanna voru lögð inn á nýburagjörgæsludeild eftir fæðingu og fór hluti þeirra í aðgerð vegna missmíðarinnar á fyrsta aldursári. Þegar rannsóknin fór fram voru 37 börn af 57 (65%) enn á lífi. Það verður þó að taka tillit til þess að eftirfylgd þeirra barna sem fæddust á síðustu árum rannsóknartímabilsins er afar stutt. Það er því ljóst að þrátt fyrir að hátt hlutfall foreldra velji að rjúfa meðgöngu eftir greiningu missmíða í miðtaugakerfi eru þau börn sem fæðast oft alvarlega veik og dánartíðni há.

Erfðarannsóknir

Rannsóknin sýndi að litninga- og/eða erfðafrávik tengdust stórum hluta tilfella sem greindust á rannsóknartímabilinu. Löng hefð er fyrir litningarannsóknnum þegar meðfædd missmíð greinist á fósturskeiði en örflögugreining bættist við árið 2012. Með því að gera bæði litningarannsókn og örflögugreiningu, eins og var yfirleitt gert á tímabilinu 2012-2016, fundust fleiri erfðafræðileg frávik miðað við fyrri tímabilin þar sem einungis voru gerðar litningarannsóknir. Tengsl meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi og litningafrávika kemur ekki á óvart enda er vel þekkt að litninga- eða erfðafrávik fari saman með eða beinlínis orsaki missmíð í miðtaugakerfi.^{1,20,21}

Styrkleikar og veikleikar

Helstu styrkleikar rannsóknarinnar felast í því að hún nær yfir heila þjóð og langt tímabil, eða aldarfjórðung, og eru nú til gögn sem lýsa nýgengi meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi á 45 ára tímabili á Íslandi. Helstu veikleikar rannsóknarinnar felast í því að hún er afturskyggn en þá er hætta á upplýsingabjögum. Einnig tekur rannsóknin ekki til fósturs sem létust í kjölfar fósturláts eða meðgöngurofs vegna annarra tilgreindra ástæðna en meðfæddra missmíða í miðtaugakerfi og því gætu niðurstöður um nýgengi að einhverju leyti verið vanmat á raunverulegu nýgengi.

Ályktanir

Rannsóknin sýnir að meðfæddar missmíðar í miðtaugakerfi greinast nú oftast á fósturskeiði og greining fer fram fyrr á meðgöngu en áður var. Þessa breytingu má rekja til breytinga í skipulagi fósturskímunar, markvissrar þjálfunar ómskoðara sem starfa við fósturskímanir og betri tækjabúnaðar. Þegar meðfædd missmíð greinist í miðtaugakerfi fósturs velur stór hluti verðandi foreldra meðgöngurof. Þó að öll börnin í þýðinu hafi fæðst lifandi er

dánartíðni há, sem endurspeglar alvarleika missmíða í miðtaugakerfi. Þekktir áhættuþættir voru sjaldnast til staðar, en algengasti áhættuþátturinn í þessari rannsókn var offita. Greiningarhlutfall á fósturskeiði var hærra á höfuðborgarsvæðinu samanborið við landsbyggðina, sem endurspeglar aukna sérhæfingu ómskoðara, auk bætts tækjabúnaðar og fækkunar skoðunarstaða.

Þakkir

Höfundar vilja þakka starfsfólki sjúkraskrársafns Landspítala í Vesturhlíð, starfsfólki erfða- og sameindalæknisfræðideildar Landspítala, Ingibjörgu Richter kerfisfræðingi hjá Landspítala, Önnu Haarde læknafróðara á Landspítala og Guðrúnu Garðarsdóttur ritara Fæðingaskrár Embættis landlæknis fyrir aðstoð við gagnasöfnun. Einnig fá ljósmæður fósturgreiningardeildar kvennadeildar Landspítala og Þóra Steingrimsdóttir yfirlæknir á kvennadeild Landspítala sérstakar þakkar fyrir aðstoð við framkvæmd rannsóknarinnar.

Heimildir

1. Gaitanis J, Tarui T. Nervous System Malformations. Continuum (Minneapolis). 2018; 24 (1, Child Neurology): 72-95.
2. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. Epidemiol 2005; 16: 87-92.
3. Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2003; 74 Suppl 1: i3-8.
4. Halevy A, Konen O, Mimouni-Bloch A. Congenital Anomalies of the Central Nervous System. In: Rubin IL, Merrick J, Greydanus DE, Patel DR, editors. Health Care for People with Intellectual and Developmental Disabilities across the Lifespan. 1st ed. Springer, Sviss 2016.
5. Aradóttir AB, Hauksson A, Torfadóttir G, Harðardóttir H, Jónsson JJ, Hreinsdóttir M, et al. Fósturskímun og fósturgreining á meðgöngu. Landlæknisembættið, Miðstöð mæðraværndar, Landspítali háskólasjúkrahús, Reykjavík 2010.
6. Bjarnadóttir RI, Garðarsdóttir G, Smáráson AK, Þorkelsson Þ, Jónasdóttir E. Skýrsla frá Fæðingaskráningunni fyrir árið 2015. Kvænna- og barnasvið Landspítala, Reykjavík 2017.
7. WHO. Birth defects. 2010 http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua=1. - apríl 2019.
8. Hreinsdóttir G, Geirsson RT, Jóhannsson JH, Hjartardóttir H, Snædal G. Nýgengi og greining miðtaugakerfisgalla hjá fósturum og nýburum á Íslandi 1972-1991. Læknablaðið 1996; 82: 521-7.
9. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. BMJ 2015; 351: h5949.
10. Fleurke-Rozema, JH, Leijden, L, Kamp, K, Pajkrt, E, Bilardo, CM, Snijders, RJ. Timing of detection of anencephaly in The Netherlands. Prenat Diagn 2015; 35: 483-5.
11. Åberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. Early Hum Develop 2001; 61: 85-95.
12. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989; 39: 225.
13. Gunnarsdóttir SS, Guðmundsdóttir A, Harðardóttir H, Geirsson RT. Sykursýki af tegund 1, meðganga og árangur blóðsykurskjórnunar. Læknablaðið 2013; 99: 339-42.
14. Wilson RD, Audibert F, Brock J, Carrol J, Cartier L, Gagnon A, et al. Preconception Folic Acid and Multivitamin Supplementation for the Primary and Secondary Prevention of Neural Tube Defects and Other Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2015; 37: 534-49.
15. Sverrisdóttir U, Jónsdóttir F, Gunnarsdóttir AI, Harðardóttir H, Bjarnadóttir RI. Notkun lyfja, fæðubótarefna og náttúruvara á meðgöngu. Læknablaðið 2019; 105: 11-6.
16. Bibbins-Domingo K, for The US Preventive Services Task Force (USPSTF). Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017; 317: 183-9.
17. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. Contraception. 2011; 84: 478-85.
18. Toriello HV, for the Policy and Practice Guideline Committee of the American College of Medical Genetics. Policy statement on folic acid and neural tube defects. Genetics Med 2011; 13: 593-6.
19. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2009; 301: 636.
20. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. Hum Mol Genet 2009; 18: R113-29.
21. Kousi M, Katsanis N. The Genetic Basis of Hydrocephalus. Ann Rev Neurosci 2016; 39: 409-35.

Barst til blaðsins 4. maí 2019, samþykkt til birtingar 15. október 2019.

Pre- and Postnatal Diagnosis of Congenital Central Nervous System Anomalies in Iceland in 1992-2016

Ásdís Björk Gunnarsdóttir¹

Sara Lilly Þorsteinsdóttir²

Hulda Hjartardóttir²

Hildur Harðardóttir^{1,2}

Introduction: The incidence of congenital anomalies of the central nervous system (CNS) in Iceland during 1992-2016 was examined along with timing of diagnosis, maternal residence, known risk factors and perinatal outcomes.

Material and methods: This was a retrospective study of all fetuses and newborns diagnosed with a CNS anomaly during the study period and their mothers. Information was obtained from the Icelandic Birth Registry and from maternal and neonatal medical records. Descriptive and inferential statistics were used in data analyzing.

Results: Annually, 3-12 cases of congenital CNS anomalies were diagnosed. Five year period incidence ranged from 1.4-2.4/1000 newborns, highest in 2012-2016. Over 89% were diagnosed prenatally, of those 80% were terminated. The average gestational age at diagnosis of anencephaly was 19,3 weeks 1992-1996 vs. 11.6 weeks 2012-2016 ($p=0,006$). Urban area prenatal diagnosis was

higher (94%) than rural (80%) ($p=0.006$). Known risk factors among mothers were uncommon, except for maternal obesity during the period 2012-2016 (23%). Of 57 live born children with CNS anomalies 37 (65%) were alive at the time of the study.

Conclusion: The incidence of congenital anomalies of the CNS is stable and maternal risk factors are infrequent. Around 90% were diagnosed prenatally. Fetal anencephaly was diagnosed earlier at the end of the study period, after the introduction of a 11-14 week ultrasound scan in 2003, along with increased training among healthcare professionals and improved ultrasound equipment. Higher prenatal detection rate in urban areas compared with rural may be explained by fewer ultrasound examinations being performed in less populated health districts, staff consequently receiving less training and experience and also with less advanced equipment.

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Department of Prenatal Diagnosis, Landspítali - The National University Hospital of Iceland.

Key words: Prenatal diagnosis, congenital anomalies, central-nervous-system, prenatal care, public health.

Correspondence: Ásdís Björk Gunnarsdóttir, abg41@hi.is