

SCREENING FÖR FETALA KROMOSOMAVVIKELSER

Ultraljud med mätning av nackupplarningen effektivast

Kombinationen av maternell ålder och nackupplarningens tjocklek mätt med ultraljud hos fostret vid 10–14 graviditetsveckor tycks idag vara den mest effektiva screeningmetoden för fetala kromosomavvikelser. Sensitiviteten för trisomi 21 är ca 80 procent. Kanske borde vi överväga att ersätta dagens erbjudande till alla blivande föräldrar om ultraljudsundersökning vid 16–18 graviditetsveckor med ett erbjudande om ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor, inkluderande mätning av nackupplarningens tjocklek. Vad man sannolikt skulle vinna är ökad prenatal upptäckt av kromosomavvikelser och minskat antal födda barn med kromosomfel.

Sedan flera år tillbaka är det praxis i Sverige att erbjuda gravida kvinnor över en viss ålder fostervattensprov (amniocentes) eller moderkaksprov (korionbiopsi) för att upptäcka kromosomavvikelser hos fostret. Åldersgränsen för kromosomanalys är vanligen 35–38 år. Anledningen till att denna analys erbjuds äldre gravida är att risken att föda ett barn med kromosomavvikelse ökar med moderns ålder.

Den vanligaste kromosomavvikelsen hos människa är trisomi 21 (morbus Down). Ca 80 procent av barn med Downs syndrom föds dock av mödrar som är yngre än 35 år [1]. Att erbjuda kvinnor över en viss ålder kromosomanalys av fostret är således ett ineffektivt sätt att upptäcka foster med kromosomavvikelse.

På senare år har en möjlighet tillkommit att screena för fetala kromo-

somavvikelser: att ta blodprov på den gravida kvinnan. Genom att analysera halterna av alfafetoprotein (AFP), humant koriongonadotropin (hCG) och östriol i moderns blod (serumscreening) i andra trimestern, och kombinera resultaten av dessa analyser med uppgiften om moderns ålder, kan man beräkna kvinnans risk att bära på ett foster med trisomi 21. Kvinnor som har ett risktal som överstiger ett visst gränsvärde (tex 1/400, 1/300 eller 1/100) kan sedan erbjudas amniocentes. Serumscreening kan upptäcka 60 procent av alla foster med trisomi 21, med 5 procent falskt positiva resultat [1].

Serumscreening kan även identifiera gravida med ökad risk för andra trisomier än trisomi 21, men riskberäkningen är anpassad till detektion av trisomi 21, och i provsvaren anges i allmänhet endast risken för morbus Down. På senare år har metoder utvecklats som innebär att serumscreening kan bli möjlig redan i första trimestern [2].

I mitten av 1980-talet rapporterades för första gången att förtjockat nackskinn hos fostret, uppmätt vid en ultraljudsundersökning i andra trimestern, var förenat med ökad risk för trisomi 21 [3]. Tjockt nackskinn hos fostret i andra trimestern visade sig senare vara associerat med ökad risk även för andra kromosomavvikelser [4-7]. I början av 1990-talet kom de första rapporterna om att ultraljudsundersökning kunde användas för att screena för kromosomavvikelser redan i första trimestern [8]. En upplärning i mjukdelarna överliggande fostrets ryggrad visade sig vara associerad med ökad risk inte bara för Downs syndrom utan också för en rad andra kromosomavvikelser, tex trisomi 18 och 13. Kalkylering av en kvinnas risk att bära på ett foster med kromosomavvikelse baserad på hennes ålder och resultatet av ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor förefaller idag vara den screeningmetod som kan upptäcka flest kromosomavvikelser (80 procent) med minst andel falskt positiva testresultat (5 procent) [9].

Kromosomavvikelser är vanligare i första än i andra trimestern och vanligare i andra trimestern än vid terminen [10]. Förklaringen till detta är att många

SERIE

Fostermedicin



Diagnostiken och behandlingen av foster har utvecklats snabbt på senare år. De medicinska och etiska perspektiven tas upp i en serie, som inleds med denna artikel.

graviditeter med kromosomalt onormala foster slutar med missfall eller intrauterin fosterdöd. Frekvensen spontana förluster av foster med olika typer av kromosomavvikelser anges i Tabell I [11]. En potentiell nackdel med att screena för kromosomavvikelser redan i första trimestern är således att fler kromosomalt onormala foster predestinerade att dö före förlösningen kan komma att upptäckas än om screening görs senare. Antalet legala aborter som utförs på grund av kromosomavvikelse hos fostret, men som inte minskar antalet levande födda barn med kromosomavvikelse, riskerar alltså att bli större om screening görs i första trimestern än om den görs i andra.

Ultraljud i andra trimestern

I Sverige erbjuds alla gravida kvinnor en ultraljudsundersökning av fostret [12]. Undersökningen utförs i allmänhet vid 16–18 graviditetsveckor. Dess huvudsakliga syfte är att fastställa

Tabell I. Uppskattning av andelen spontana förluster av foster med kromosomavvikelser. (Tabellen publiceras med tillstånd av Parthenon Publishing Group. Ur [11].)

	Uppskattad andel	
förluster, procent	12–40 veckor	16–40 veckor
Kromosomavvikelse		
Trisomi 21	41	32
Trisomi 18	86	74
Trisomi 13	82	71
Turners syndrom	75	52
47, XXX	5	3
47, YYY	5	3
Triploidi	>99	>99

Författare

LIL VALENTIN

docent, överläkare, centrum kvinnosjukvård, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



Figur 1. Tjockt nackskinn hos ett foster i andra trimestern. Fostrets nackskinn mäts genom att man ställer in ett tvärsnitt av fosterhuvudet motsvarande BPD-planet, dvs det plan i vilket man mäter fostrets biparietaldiameter. Därefter vinklar man ultraljudsgivaren posteriot så att cerebellum och occipitalbenet inkluderas i planet. Tjockleken hos mjukdelsvävnaden posteriot om occipitalbenet mäts från ytan av occipitalbenet till hudytan. En nackskinntjocklek på 6 mm eller mer anses patologisk. Kryssmarkeringarna markerar nackskinnets tjocklek på bilden. Pilarna markerar hudytan. (Bilden publiceras med tillstånd av Radiological Society of North America. Ur *Radiology* 1987; 163: 811-3.)

antal foster och gestationsålder. Vid de flesta kvinnokliniker ingår dessutom i den rutinmässiga ultraljudsundersökningen en granskning av fosteranatomin [12]. Såväl grövre missbildningar som vissa subtila avvikelser i fostrets anatomi (t ex tjockt nackskinn, plexus chorioideus-cystor, hyperekogen tarm, lätt hydronefros, kort femur i förhållande till biparietaldiameter) ökar risken för kromosomavvikelse. Samtidig förekomst av flera avvikelser ökar risken ytterligare (Tabell II) [13]. Vid avvikelser i fosteranatomin bör de blivande föräldrarna därför erbjudas provtagning för att fastställa fostrets kromosomuppsätt-

ning. En utförlig beskrivning av sambanden mellan onormala ultraljudsfynd och kromosomavvikelse hos fostret ges i referenserna [13] och [14].

Kort femur i förhållande till biparietaldiameter eller huvudomfång kan upptäckas vid rutinmässig ultraljudsundersökning om ultraljudsundersökaren tar till vana att beräkna kvoten mellan biparietaldiameter eller huvudomfånget och femurlängden. Flera subtila avvikelser förenade med ökad risk för kromosomavvikelse hos fostret ses sannolikt i förbigående vid rutinmässig ultraljudsundersökning. Detta gäller plexus chorioideus-cystor och lätt hydronefros, möjligen också hyperekogen tarm. Tjockt nackskinn kan däremot inte förväntas bli upptäckt i förbigående utan kräver särskild undersökning av nackregionen (Figur 1) [14].

Tjockt nackskinn innebär ökad risk framför allt för trisomi 21, men risken är ökad även för andra typer av kromosomavvikelse [4-7]. I så gott som alla publicerade studier anses en nackskinntjocklek på 6 mm eller mer vara patologisk [5-7, 15-21]. Sensitivitet och andel falskt positiva testresultat för tjockt nackskinn när det gäller att identifiera foster med kromosomavvikelse varierar i olika studier (Tabell III). Slår man samman resultatet av de olika studierna finner man att tjockt nackskinn har en genomsnittlig sensitivitet för att upptäcka trisomi 21 på 37 procent, en genomsnittlig sensitivitet för att upptäcka alla kromosomfel på 19 procent och en genomsnittlig andel falskt positiva testresultat avseende alla kromosomavvikelse på drygt 2 procent.

Att införa mätning av fostrets nackskinn som en del av den rutinmässiga ultraljudsundersökningen i syfte att identifiera kvinnor med ökad risk att få barn med morbus Down kan mot bakgrund av ovanstående förväntas sänka antalet levande födda barn med trisomi 21 med maximalt en tredjedel (37 procent), mot att drygt 2 procent av alla gravida måste genomgå amniocentes. Om alla gravida kvinnor över 35 års ålder – vilka utgör ca 12 procent av den gravida populationen (medicinska födelseregistret 1993) – skulle testas med fostervattensprov eller moderkaksprov, skulle teoretiskt 20–30 procent av alla fall av trisomi 21 kunna upptäckas prenatalt [1]. Eftersom en relativt liten andel (37 procent) foster med morbus Down vid ultraljudsundersökning i andra trimestern uppvisar förtjockat nackskinn är det dock sannolikt oklokt att ta normal nackskinntjocklek till intäkt för att avstå från amniocentes hos kvinnor som av en eller annan anledning – t ex hög ålder – löper en ökad risk att bära på ett foster med kromosomavvikelse. En möjlighet vore att fortsätta

Tabell II. Förekomsten av kromosomavvikelse (summering av fynd från olika studier) hos foster med isolerade eller multipla anatomiska avvikelser upptäckta vid ultraljudsundersökning. Tabellen publiceras med tillstånd från Parthenon Publishing Group. Ur [13].

Missbildning	Antal	Isolerad, procent	Multipl, procent
Plexus chorioideus-cystor	1 884	1	48
Tjockt nackskinn	371	19	45
Hyperekogen tarm	196	7	42
Talipes	127	0	33
»Small for gestational age«	621	4	38
Vidgade skallventriklar	690	2	17
Holoprosencefali	94	4	39
Cysta i bakre skallgroppen	101	0	52
Läpp-käk-gomspalt	118	0	51
Mikrognati	65	–	62
Cystiskt hygrom	312	52	71
Diafragmabräck	173	2	49
Hjärtmissbildning	829	16	66
Duodenalatresi	44	38	64
Omfalocle	495	8	46
Njurmissbildning	1 780	3	24

att erbjuda äldre gravida amniocentes eller korionbiopsi. Screening för fetal kromosomavvikelse kunde då göras bland kvinnor yngre än 35 år genom att mäta nackskinnets tjocklek hos fostret i andra trimestern, och erbjuda invasiv diagnostik vid förtjockat nackskinn.

Dock vore det oklokt att införa en sådan rutin utan att först ha fastställt sensitivitet och specificitet vid det egna ultraljudslaboratoriet. Jag känner inte till någon studie där man på ett invändningsfritt sätt har utvärderat konsekvenserna av att screena för kromosomavvikelse genom att mäta fostrets nackskinn i andra trimestern hos alla gravida respektive lågriskgravida. I den enda studie där man undersökt inte bara högriskgravida utan också en blandad population var uppföljningen tyvärr inkomplett [21].

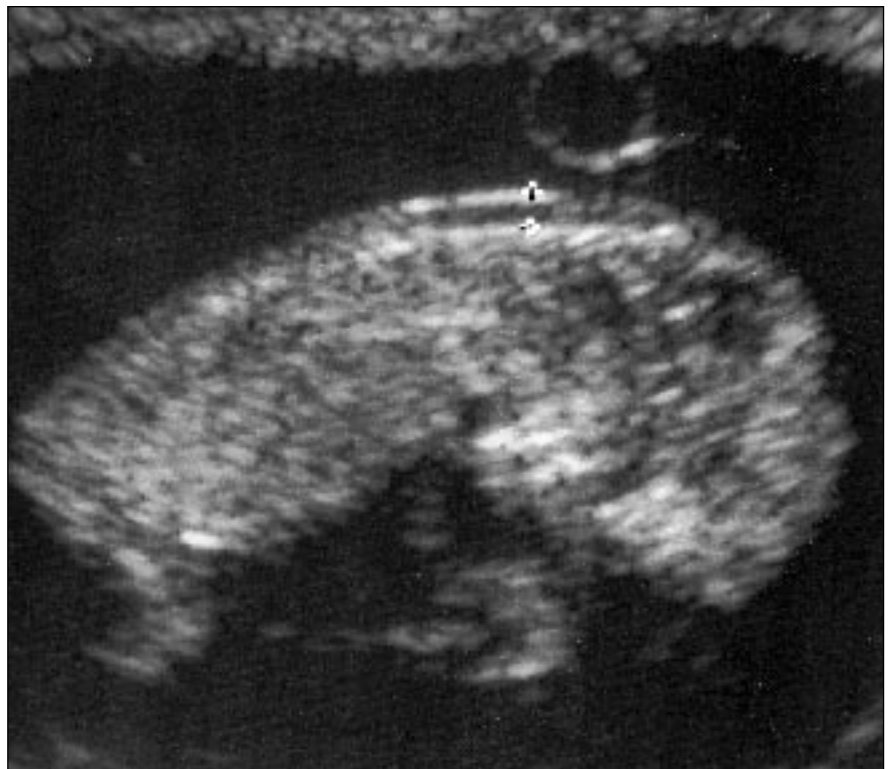
Ultraljud i tidig graviditet

I början av 1990-talet kom den första rapporten att en uppkläring i mjukdelarna över ryggraden hos fostret vid 10–14 gestationsveckor var associerad med ökad risk för kromosomavvikelse [8]. En accepterad benämning på denna uppkläring är i engelskspråkig litteratur »nuchal translucency», fritt översatt »nackuppkläring». För att mäta tjockleken hos nackuppkläringen ställer man in ett sagittalsnitt av fostret motsvarande fostrets sitthöjd, »crown rump length». Man mäter den maximala tjockleken hos uppkläringen (Figur 2). I de flesta studier anses en nackuppkläring på 3 mm eller mer vara patologisk [8, 22–31], men även andra definitioner på patologisk nackuppkläring förekommer [29, 32–42].

I olika studier har man undersökt nackuppkläringens möjligheter att förutsäga kromosomavvikelse hos fostret. Sensitiviteten för alla aneuploidier varierar i olika studier mellan 30 och 93 procent, sensitiviteten för morbus Down mellan 33 och 90 procent, och andelen falskt positiva testresultat avseende alla kromosomfel mellan 0,4 och 9,5 procent (Tabell IV). Sensitiviteten för att upptäcka trisomi 21 kan eventuellt förbättras ytterligare genom att till mätningen av nackuppkläringens tjocklek addera en beräkning av fostrets hjärtfrekvens eller en analys av moderns serumkoncentrationer av fritt beta-hCG [43, 44].

Riskberäkning

I flera stora studier från Storbritannien har man kunnat visa att man kan använda den gravida kvinnans ålder och tjockleken hos nackuppkläringen för att förutsäga risken för trisomi 13, 18 och 21 hos fostret [9, 22–24]. Ett sätt att använda denna riskberäkning kan vara



Figur 2. Mätning av nackuppkläringens tjocklek. Man ställer in ett sagittalsnitt av fostret motsvarande fostrets sitthöjd. Den maximala tjockleken hos uppkläringen mäts, se kryssmarkeringarna. En felkälla vid mätningen är att man kan missta sig och tolka amnionhinnan som huden, vilket leder till falskt positiva fynd.

att erbjuda amniocentes eller korionbiopsi till de kvinnor hos vilka risken att bära på ett foster med trisomi överskrider ett visst gränsvärde. Gränsen för den risk vid vilken det är rimligt att erbjuda kromosomanalys måste bestämmas utifrån en rad faktorer, t ex risken för missfall orsakat av det invasiva diagnostiska ingreppet, sensitiviteten och andelen falskt positiva testresultat. Andelen falskt positiva testresultat motsvarar grovt räknat den del av populationen som på grundval av riskberäkningen bör erbjudas kromosomanalys.

Den lägsta beräknade risken för att erbjuda invasiv diagnostik skulle t ex kunna sättas till 1/110, vilket motsvarar risken för en 37-årig kvinna att bära på ett foster med trisomi 21, 18 eller 13 vid 9–14 veckors gestationsålder [10], och utgör den ungefärliga risken (1 procent) för att det invasiva ingreppet skall leda till missfall [45]. En gräns på 1/110 skulle innebära att man erbjöd alla kvin-

nor fyllda 40 år amniocentes eller korionbiopsi, eftersom deras risk att bära på ett foster med kromosomavvikelse alltid är större än 1/110 oavsett nackuppkläringens tjocklek, och att man erbjöd kromosomanalys till kvinnor yngre än 40 år endast under förutsättning att fostrets nackuppkläring var 3 mm eller tjockare.

I två mycket stora prospektiva brittiska studier omfattande drygt 20 000 respektive 40 000 gravida kvinnor använde man moderns ålder och nackuppkläringens tjocklek för att beräkna gravida kvinnors risk att bära på foster med onormal kromosomuppsättning. Man kunde upptäcka 80 respektive 84

Tabell III. Nackskinnstjocklek i andra trimestern mätt med ultraljud. Sensitivitet och andel falskt positiva resultat för fetal kromosomavvikelse.

Publikation	Sensitivitet Mb Down, procent	Sensitivitet alla kromosomfel, procent	Andel falskt positiva alla kromosomfel, procent
Benacerraf et al 1987 [16]	43 (9/21)	–	0,1 (4/3 804)
Watson et al 1994 [5]	50 (7/14)	27 (15/56)	1,8 (27/1 453)
de Vore och Alfi 1995 [6]	20 (7/35)	19 (9/48)	5,6 (14/2 752)
Crane och Gray 1991 [17]	75 (12/16)	–	1 (35/3 322)
Donnenfeld et al 1994 [15]	8 (1/13)	3 (1/36)	1,2 (16/1 346)
Grandjean et al 1995 [7]	39 (17/44)	21 (22/103)	8,5 (273/3 205)
Totalt	37 (53/143)	19 (47/243)	2,3 (369/15 882)

ANNONS

ANNONS

Tabell IV. Nackuppkläringstjocklek vid 10–14 graviditetsveckor. Sensitivitet och andel falskt positiva resultat för fetal kromosomavvikelse.

Publikation	Sensitivitet Mb Down, procent	Sensitivitet alla kromosomfel, procent	Andel falskt positiva alla kromosomfel, procent
Nicolaides et al 1992 [8]	77 (10/13)	64 (18/28)	4 (33/799)
Savoldelli et al 1993 [36]	54 (15/28)	44 (19/43)	0,4 (5/1 357)
Nicolaides et al 1994 [22]	84 (21/25)	72 (33/46)	4,5 (55/1 227)
Szabo et al 1995 [30]	90 (28/31)	93 (43/46)	1,6 (53/334)
Comas et al 1995 [29]	57 (4/7)	57 ¹ (8/14)	9,5 ¹ (43/453)
Brambati et al 1995 [28]	–	30 (13/43)	3,3 (57/1 776)
Pandya et al 1995 [9]	77 (66/86)	77 (127/164)	5 (917/20 217)
Bewley et al 1995 [31]	33 (1/3)	40 (2/5)	6 (68/1 122)
Hafner et al 1995 [42]	73 (8/11)	50 (2/4)	0,9 (18/1 961)
Totalt	75 (153/204)	67 (265/393)	4 (1 249/32 246)

¹ Inkluderar endast trisomi 21, 18 och 13.

procent av alla foster med morbus Down och 77 procent av foster med andra aneuploidier, mot att 5 respektive 6 procent av kvinnorna behövde genomgå amniocentes eller korionbiopsi [9, 11]. I en högriskpopulation där minst 24 procent av kvinnorna skulle ha rekommenderats amniocentes på basis enbart av ålder (≥ 37 år) kunde behovet av invasiv diagnostik minskas till 16 procent när den nya riskkalkyleringen användes, och likväl var sensitiviteten för morbus Down 87 procent [11].

Frågetecken finns

Det förefaller onekligen som om riskberäkning för fetal kromosomavvikelse baserad på moderns ålder, gestationsåldern och nackuppkläringens tjocklek skulle vara den mest effektiva metod som finns idag för att screena för fetala kromosomavvikelser [9, 11]. En viss försiktighet i tolkningen av resultaten anbefalls dock. De studier som visar extremt goda resultat när det gäller både reproducerbarheten av mätningarna och utfallet av screening-proceduren emanerar alla från samma forskargrupp [9, 11, 22–24, 46]. Andra har haft svårt att reproducera de utmärkta resultaten [31, 47, docent Anders Selbing, Linköping, pers medd, 1996].

Identifierar en patologisk nackuppkläring vid 10–14 graviditetsveckor huvudsakligen foster som kommer att dö före förlossningen? Teoretiskt finns en möjlighet att en onormal nackuppkläring identifierar de kromosomalt abnormala foster som är predestinerade att dö före förlossningen. Det finns dock data som talar för att patologisk nackuppkläring hos foster med trisomi 21 inte innebär någon ökad risk för att fostret skall dö före förlossningen [48].

Vad betyder patologisk nackuppkläring vid 10–14 graviditetsveckor om kromosomanalysen är normal? I

flera studier har man rapporterat utfallet för foster med patologisk nackuppkläring och normal kromosomuppsättning [23, 24, 27, 33, 49]. Den största av dessa studier, som omfattade 565 kromosomalt normala foster med en nackuppkläring på 3–9 mm, visade både att förekomsten av fostermissbildningar var större än vad man skulle förvänta sig i en oselektad population och att överlevnaden var nedsatt [24]. Patologisk nackuppkläring i tidig graviditet tycks också vara en markör såväl för vissa ovanliga genetiska syndrom som för hjärtmissbildningar [24, 27, 33, 50, 51].

Mot bakgrund av ovanstående bör foster med patologisk nackuppkläring vid 10–14 veckors gestationsålder genomgå inte bara kromosomanalys utan också detaljerad ultraljudsundersökning avseende fostermissbildningar. Ultraljudsundersökningen bör upprepas vid 20 veckors gestationsålder om den inte dessförinnan bringat klarhet i fostrets anatomi.

Implementering av ultraljudsscreening för fetala kromosomavvikelser vid 10–14 graviditetsveckor. Försök att införa screening för fetala kromosomavvikelser genom mätning av nackuppkläringens tjocklek med hjälp av ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor har gjorts i Österrike [42], i England [9, 11, 52] och i Sverige [docent Anders Selbing, Linköping, pers medd, 1996].

I den österrikiska studien som omfattade nästan 2 000 gravida kvinnor identifierades samtliga elva foster med kromosomanomalier i materialet; 8 procent av kvinnorna genomgick amniocentes [42].

I den största brittiska studien, som var en multicenterstudie, ingick drygt 40 000 simplexgraviditeter [11]. Antalet levande födda barn med trisomi 21 var endast 16 procent av det antal man

skulle ha förväntat sig på basis av de gravida kvinnornas ålder och den åldersrelaterade frekvensen levande födda barn med trisomi 21. Tyvärr anger inte författarna hur stor andel av de gravida som genomgick kromosomanalys av fostret, dvs vi vet inte »priset» för den kraftiga reduktionen av antalet levande födda barn med morbus Down.

Vid kvinnokliniken i Linköping har man på försök infört screening för kromosomavvikelse genom mätning av nackuppkläringens tjocklek vid rutinmässig ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor. Resultaten blev nedslående, då inget foster med patologisk nackuppkläring hade avvikande kromosomuppsättning [docent Anders Selbing, pers medd, 1996].

Sammanfattning och slutsats

Vårt samhälle har idag accepterat prenatal diagnostik av kromosomavvikelser i så måtto att man till kvinnor med ökad risk att föda barn med kromosomavvikelse erbjuder fostervattensprov eller moderkaksprov för att fastställa fostrets kromosomuppsättning. Det instrument vi hittills använt för att identifiera de kvinnor som löper en ökad risk att få barn med kromosomavvikelse – huvudsakligen de gravida kvinnornas ålder – är emellertid trubbigt. Om alla gravida kvinnor över 35 års ålder (ca 12 procent av alla gravida) skulle genomgå fostervattensprov eller moderkaksprov, skulle teoretiskt endast 20–30 procent av alla fall med trisomi 21 kunna upptäckas prenatalt [1].

Idag kan vi med en ultraljudsundersökning vid 10–14 veckors gestationsålder med betydligt bättre precision identifiera riskgruppen för fetal kromosomavvikelse: det tycks vara möjligt att upptäcka ca 80 procent av foster med kromosomavvikelser mot att endast 5–6 procent av de gravida behöver genomgå amniocentes eller korionbiopsi [9].

Kanske borde vi mot bakgrund av detta överväga att ersätta dagens rutin, som innebär erbjudande till alla gravida om ultraljudsundersökning vid 16–18 graviditetsveckor, med en ny rutin innefattande erbjudande till alla gravida om ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor inkluderande en mätning av nackuppkläringens tjocklek. Antal foster och gestationsålder kan fastställas lika säkert vid 10–14 graviditetsveckor som vid 16–18 graviditetsveckor.

Vad man sannolikt skulle vinna med ett sådant förfarande är ökad prenatal upptäckt av kromosomavvikelser och minskat antal födda barn med kromosomfel. Vad man eventuellt skulle för-

lora är prenatal upptäckt av sådana fostermissbildningar som är detekterbara först senare i graviditeten. Detta skulle teoretiskt kunna försämrå prognosen för ett litet antal barn (även om det inte finns några studier som på ett invändningsfritt sätt har kunnat visa att prenatal diagnostik av olika missbildningar förbättrar prognosen för det nyfödda barnet). Å andra sidan tycks en patologisk nackupplärning vara en markör inte bara för kromosomavvikelse utan även för fostermissbildningar och vissa genetiska syndrom.

Det är således inte säkert att ett tidigare läggande av den rutinmässiga ultraljudsundersökningen skulle behöva resultera i sämre detektion av medfödda missbildningar.

En potentiell nackdel med att screena för kromosomavvikelse tidigt i graviditeten är att fler kromosomalt onormala foster predestinerade att dö före förlösningen kan komma att upptäckas än om screening görs senare. Detta kan teoretiskt leda till en ökning av antalet legala aborter som utförs på grund av kromosomavvikelse hos fostret, dock utan att ge ett minskat antal levande födda barn med kromosomfel.

Vilken effekt införandet av en ny screeningmetod för fetala kromosomavvikelse får beror inte bara på den nya metodens sensitivitet och specificitet utan i minst lika hög grad på hur den accepteras av de blivande föräldrarna. Enligt mitt förmenande finns det anledning att göra en randomiserad studie, där man jämför en ny rutin som innebär erbjudande till alla gravida om ultraljudsundersökning vid 10–14 graviditetsveckor, inkluderande mätning av nackupplärningens tjocklek, med gällande rutin som innebär dels erbjudande till gravida ≥ 35 år om amniocentes eller korionbiopsi, dels ultraljudsundersökning av alla gravida vid 16–18 graviditetsveckor (eventuellt inkluderande mätning av nackskinnstjockleken).

I en sådan studie vore det viktigt att jämföra inte bara det medicinska utfallet (t ex antalet levande födda barn med trisomi 21, antalet antenatalt detekterade missbildningar, antalet födda barn med grava missbildningar) utan också hur de olika rutinerna upplevs av föräldrarna. Riksdagens beslut att alla gravida skall informeras om möjligheten till fosterdiagnostik torde vara väl förenligt med genomförandet av en sådan studie.

Genomförandet rymmer dock en del etiska problem, eftersom det finns risk för att randomiseringsförfarandet kan sätta de blivande föräldrarnas autonomi ur spel. Det borde dock finnas vägar att rekrytera gravida kvinnor till en sådan studie med bibehållande av deras självbestämmande.

Referenser

- Bui TH, Evans MI. Efter 20 år med fosterdiagnostik. Fortfarande oklart vilket test som är bäst för vem, och när. *Läkartidningen* 1995; 92: 1201-4.
- Benacerraf BR, Barss V, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1078-9.
- Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1992; 7: 123-31.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 869-9.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 957-62.
- Snijders RJM, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age specific risks for trisomies at 9–14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994; 14: 543-55.
- Snijders RJM, Johnsson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1996; 7: 216-26.
- Giertz G, Valentin L. Resultat av enkät angående rutinmässig ultraljudsundersökning av gravida kvinnor. *Medlemsbladet* 1993; nr 4: 16-7.
- Snijders RJM, Nicolaides KH. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. 1st ed. London: Parthenon Publishing Group, 1995.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency thickness: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 782-6.
- Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 420-3.
- Pandya PP, Kondylis A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5: 15-9.
- Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM, Rodeck CD. First trimester nuchal translucency: problems with screening the general population 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 386-8.
- Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 6: 330-3.
- Hyett JA, Noble PL, Snijders RJM, Montenegro N, Nicolaides KH. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1996; 7: 239-44.
- Tabor A, Madsen M, Obel E B, Philip J, Bang J, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; i: 1287-92.
- Pandya PP, Altman DG, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5: 334-7.
- Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal trans-

lucency: problems with screening the general population 1. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 381-5.

- Pandya PP, Snijders RJM, Johnsson S, Nicolaides KH. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5: 381-3.
- Pandya PP, Goldberg H, Walton B, Riddle A, Shelley S, Snijders RJM et al. The implementation of first trimester scanning at 10–13 weeks' gestation and the measurement of fetal nuchal translucency thickness in two maternity units. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1995; 5: 20-5.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Lil Valentin, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö.