



# FOSTRET UNDER LUP

## Om forfatterne



Ida Charlotte Bay Lund er ph.d.-studerende ved Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet (AU). Hun forsker i genetisk fosterdiagnostik og er tilknyttet Klinisk Genetisk Afd., Aarhus Universitetshospital (AUH) og Center for Fosterdiagnostik ved AUH/AU. Ida har modtaget ph.d.-stipendiat fra AU og Fonden af 17-12-1981. idachalu@rm.dk



Ida Vogel har en ph.d.-og doktorgrad i medicin og er seniorforsker ved Center for Fosterdiagnostik, AU/AUH. Hun blev speciallæge i Klinisk Genetik i 2007 og har tidligere været ledende overlæge på Klinisk Genetisk Afd., AUH, og er nu overlæge samme sted. Derudover er hun klinisk lektor ved Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet. Hendes forskning er støttet Novo Nordisk Fonden. idavogel@rm.dk

Foto: Colourbox

**Den rivende udvikling indenfor DNA-teknologi gør det muligt at opnå stadig mere detaljeret viden om risikoen for genetisk betingede sygdomme hos fosteret under graviditeten. Fosterdiagnostik er derfor en følsom teknologi på flere planer.**

**F**osterdiagnostik er en teknologi, som udvikler sig i allerhøjeste gear - og det er også hardcore naturvidenskab. Fysik anvendes i 3D-ultralydsskannere på den gravides mave, hvor blodet i fosterets hjerte vises i røde og blå farver. Kemi kommer i spil, når den nyeste sekventeringsteknologi bruges til at undersøge fosterets DNA, hvorved millioner af molekyler analyseres på ingen tid. Matematik bliver efterfølgende en vigtig brik, når resultater af undersøgelserne skal kommunikeres til den gravide og hendes partner. Hvor stor er sandsynligheden for sygdom hos fosteret? 1 til 1000? Eller 100 % for alvorlig sygdom? Og i de svære tilfælde,

hvor der er usikkerhed forbundet med resultatet, bliver ekspertviden og professionel kommunikation afgørende for, at parret føler sig mødt i en svær situation. Derfor er fosterdiagnostik ikke kun natur- og sundhedsvidenskab, men i høj grad også humaniora og samfundsvidenskab. Fosterdiagnostik er fascinerende teknologi, men stiller os overfor personlige og følsomme valg som: »Skal jeg vælge at få fosteret screenet for kromosomfejl?« eller »Den information, som lægen har givet mig, kan få mig til at tvivle på, om jeg ønsker at fortsætte graviditeten«. Fosterdiagnostik omhandler det mest essentielle og følsomme i vores liv - nemlig vores reproduktion.

For det meste går befrugtning og fosterlivet godt - sådan er naturen indrettet, heldigvis! En "forpustet" sædcelle, som har været i kapløb med millioner af andre sædceller, trænger ind i ægcellen. Ni måneder og mange succesrige celledelinger senere fødes et velskabt barn. Til trods for den tilsyneladende høje succesrate, sætter vi alligevel "fostret under lup" ved at tilbyde fosterdiagnostik til alle gravide. Fosterdiagnostik er en screening, som har til formål at give viden om graviditeten og fosterets tilstand. Forhold ved både den gravide og ved fosteret kan betyde, at der bør tages forholdsregler i graviditetens forløb eller i forbindelse med fødslen. Hvis blodprøver på den gravide

## Maven beregnes og undersøges

Datoen for kvindens sidste menstruations første dag bruges til at beregne terminen (hvornår barnet forventes at blive født). En graviditet varer cirka 40 uger fra sidste menstruations første dag, og da ægløsning er sket cirka to uger efter denne dag, er det cirka 38 uger siden, befrugtningen skete, når barnet bliver født. Graviditeten opdeles i tre "trimestre", hvor 1. trimester er uge 0-12, 2. trimester er uge 13-28 og 3. trimester er uge 28-40. Allerede i graviditetsuge 10 kan en speciallæge indenfor kvindesygdomme og fødsler foretage en moderkageprøve. Moderkageprøven tages meget tidligt i tilfælde af kendt genetisk sygdom i familien, hvor DNA-analysen kan målrettes mod den specifikke genfejl i familien. De fleste moderkageprøver tages dog i forbindelse med screeningen i uge 11-14, hvis en risikoberegning ud fra den gravides alder, hormonomålinger i blodet og ultralydsskanning af fosteret viser høj risiko for kromosomfejl hos fosteret. DNA'et fra moderkagecellerne analyseres med en udvidet kromosomundersøgelse kaldet *Kromosomal Mikroarray*. Ved denne analyse undersøges det, om alle gener er til stede i to kopier på alle kromosomerne.



Ultralydsbillede af foster i uge 12. Her kan man udmåle væskebræmmen i nakken, kaldet nakkefolden, der anvendes som et af de mål, der kan indikere risiko for kromosomfejl hos fosteret.

Nogle gange kan kvinden være gået i gennem den tidlige screening i første trimester med normalt resultat, men når der så senere foretages en skanning i 2. trimester, hvor fosteret undersøges for misdannelser, kan der alligevel være en misdannelse, som foranlediger en nærmere undersøgelse. I 2. trimester vil man tage en fostervandsprøve, hvor fostervandsceller kan undersøges. Fostervandsceller består af blandt andet afstødte

hudceller fra fosteret. Både moderkage- og fostervandsprøven foretages ved at stikke en kanyle gennem maveskindet på den gravide og herefter suges enten moderkagevæv eller fostervand ud. Tidligere rådgav man den gravide om, at der ved en moderkage- eller fostervandsprøve var 1 % risiko for at denne kunne føre til efterfølgende spontan abort. Den nyeste forskning viser heldigvis, at risikoen er mindre end 0,2 %.

eller ultralydsskanninger viser, at fosteret mistrives eller har misdannelser, kan der undersøges nærmere for forskellige årsager hertil: infektioner, mekaniske forhold, fejl på immunsystemet hos den gravide og endelig genetiske forhold, som vi vil koncentrere os om i denne artikel.

### Genetisk viden om fosteret – hvorfor?

De seneste fem år har DNA-teknologien udviklet sig helt kolossalt, hvilket giver nye muligheder indenfor fosterdiagnostikken. Genetiske analyser kan være med til at udelukke en lang række alvorlige sygdomme hos fosteret. Omvendt kan genetisk viden om fosteret også fortælle, at det kommende barn vil blive sygt og

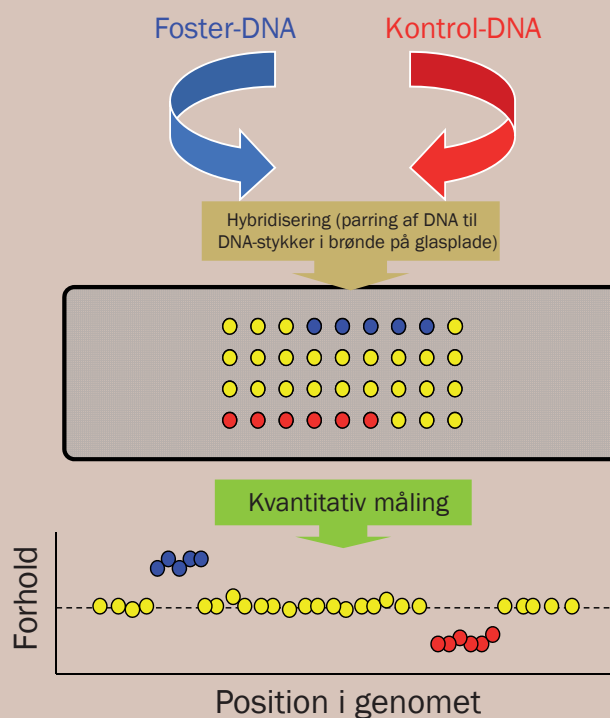
dermed give forældrene mulighed for at forberede sig mentalt og følelsesmæssigt på at få et barn med sygdom og handicap. Samtidig giver denne viden de sundhedsprofessionelle mulighed for at forberede sig på praktiske forhold før, under og efter fødslen. Viden om fosterets genetik kan altså være med til at give det kommende barn en bedre start på livet. Den gravide/parret kan også vælge at søge om tilladelse til afbrydelse af graviditeten (abort) efter 12. uge, hvis det kommende barn er eller vil blive alvorligt sygt. I retningslinjerne for fosterdiagnostik fra Sundhedsstyrelsen, 2017, står der, at formålet med fosterdiagnostik er, ».....at give den gravide/parret mulighed for at træffe de valg,

der er rigtige for hende/dem – ikke at hindre fødsel af børn med alvorlige sygdomme eller handicap«. Det er altid parrets ønsker, der tages udgangspunkt i, og juridisk set er det kvindens valg, hvad hun vil gøre i sådan en situation. Lægens rolle er, at give såkaldt ikke-direktional rådgivning. Det vil sige på en neutral måde at formidle viden om undersøgelsesresultaterne og rådgive om, hvad de betyder. Herunder at fortælle om, hvilke muligheder der er, for eksempel operationer på barnet, medicinsk behandling af symptomer, social og økonomisk støtte samt afbrydelse af graviditeten.

Der er mulighed for fri abort indtil uge 12, og mellem uge 12-22

## Kromosomal Mikroarray

Kromosomal mikroarray er en form for udvidet kromosomundersøgelse, som kan detektere manglende eller ekstra kromosommateriale med en følsomhed ned til cirka 50.000 basepar. Med metoden kan alle kendte kromosomafvigelser undersøges på under 1 uge. Undersøgelsen udføres ved, at oprenset DNA fra moderkage- eller fostervands-celler farves for eksempel blåt og en kontrolpersonens DNA rødt. DNA'et fra foster og kontrolperson blandes og hældes på en glasplade med tusindvis af små brønde med stikprøver fra udvalgte steder i vores DNA dækkende alle kromosomregioner. De farvede DNA-stykker vil i fri konkurrence klistre til stikprøverne, og man vil farvemæssigt kunne aflæse, om fostret har den samme mængde DNA som kontrolpersonen svarende til hver stikprøve. Metoden finder ofte forandringer, som ikke er sygdomsfremkaldende, men er familiespecifikke variationer. Derfor må man jævnligt undersøge en blodprøve fra forældrene efterfølgende. Metoden påviser hos ca. 1 % familiespecifikke forandringer, som giver forøget risiko for eksempelvis autisme, ADHD eller indlæringsvanskeligheder. Disse risikofaktorer kan også være nedarvet fra raske forældre, som er uvidende om sådan en risiko. Flere ser dette som en ulempe ved metoden, som dermed kan give flere svar, end man ønsker sig. Graden af til-



Princippet i en test med Kromosomal Mikroarray. Grafen nederst viser, hvordan prikkerne skal ligge omkring en 0-linie på y-aksen, hvis fostret har de samme mængde DNA som kontrolpersonen. Hvis der er for meget blå farve, er der for meget foster-DNA i forhold til kontrolpersonens. Det betyder en duplikation, altså ekstra kromosommateriale i fostret. Hvis der er for meget rød farve, er der for lidt foster-DNA i forhold til kontrolpersonens – altså tab af kromosommateriale i fostret. På x-aksen kan man aflæse, hvor i genomet deletionen eller duplikationen er.

bagemelding bør derfor afstemmes forud for prøvetagning. Et af de syndromer, som metoden kan detektere, er fx Wolf-Hirschhorn syndrom, som skyldes tab af kromosomma-

teriale på det ene kromosom nr. 4. Børn med Wolf-Hirschhorn kan ses med karakteristiske ansigtstræk, psykomotorisk udviklingshæmning, epilepsi og hjerte-karmisdannelser.

er der mulighed for at ansøge abortsamrådet om tilladelse til abort, hvis fostret er alvorlig sygt. Efter uge 12 er det således den gravides ønsker, men samrådets valg. Antallet af provokerede aborter, som skyldes resultater af genetiske analyser i fosterlivet, udgør cirka 2 % af det samlede antal provokerede aborter i Danmark.

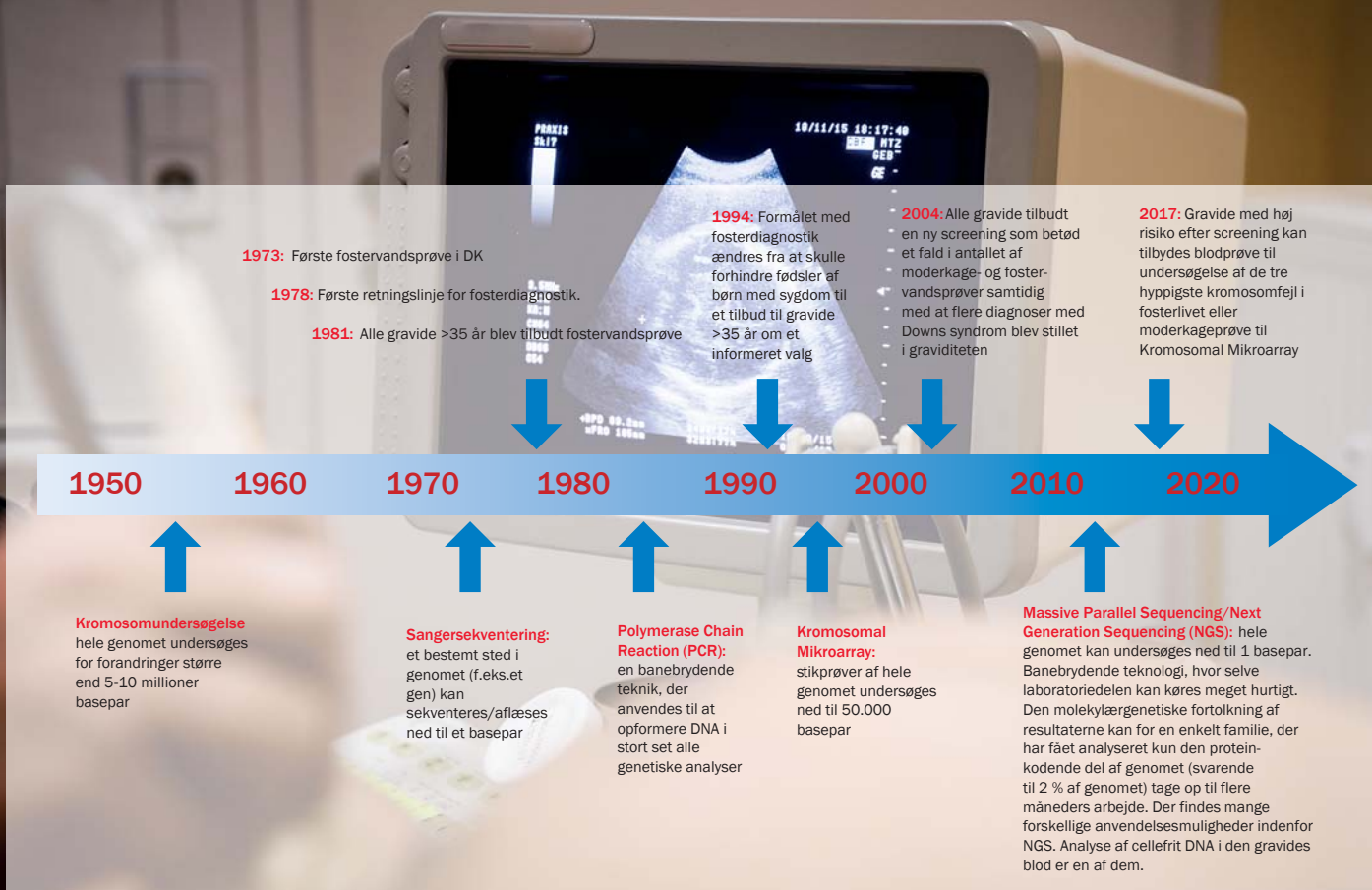
### To streger og hvad nu?

Alle gravide bliver hos egen læge tilbudt information om en screening i graviditetens 11.-14.

uge, som kan udregne risikoen for kromosomfejl hos fostret. Hvis kvinden ønsker dette, tages der en blodprøve, hvor mængden af to hormoner (PAPP-A og beta-hCG) fra moderkagen måles. Herefter indkaldes den gravide til ultralydsskanning på hospitalet. På alle fostre kan man ved ultralydsskanningen se en væskefyldt bræmme ved nakken, kaldet nakkefolden. Resultaterne af blodprøverne og moderens alder anvendes sammen med målet af nakkefolden til at udregne en risiko for kromo-

somfejl, da en stor nakkefold medfører en øget risiko for kromosomfejl.

I forbindelse med indførelsen af det første screeningsprogram i 1978 var det Downs syndrom, der var fokus på. Downs syndrom skyldes et helt ekstra kromosom nr. 21. Et ekstra kromosom kaldes trisomi fra det græske "tri", som betyder tre, og "soma", som betyder legeme; tre kopier af et bestemt kromosom i stedet for de normale to kopier. Personer med Downs syndrom har



Tidslinje over udviklingen af den danske sundhedsstyrelses retningslinjer for fosterdiagnostik (øverst) sammenholdt med udviklingen inden for genetiske analyser. Baggrundsfoto: Colourbox.

således trisomi 21. I dag ved vi, at både en stor nakkefold hos fosteret samt skæve hormonmålinger i den gravides blod kan betyde, at der kan være mere end hundrede andre kromosomfejl. Disse andre kromosomfejl, som kan inkludere selv små kromosomdele, kan være med til at give det kommende barn alvorlige fysiske og mentale udfordringer.

### Så tælles der DNA-molekyler...

Hvis risikoen, beregnet ud fra screeningen, er høj for kromosomafvigelse hos fosteret, kan kvinden vælge imellem to genetiske undersøgelser. Den ene er en genetisk test af det DNA, som flyder rundt fra moderkagen i den gravides blod. Testen foregår ved, at den gravide får taget en ny blodprøve. Den anden mulighed er en genetisk undersøgelse af DNA fra moderkageceller udtaget ved en moderkageprøve. Mindre end 10 % af kvinder i "højrisiko-gruppen" vælger ikke at gå videre med flere undersøgelser. Fordelen ved blodprøven er, at den er non-invasiv modsat moderkageprøven, der er invasiv og kan medføre en øget risiko for abort (om

end den er meget lille, <0,2 %). Den genetiske test via blodprøven kaldes derfor for NIPT (som står for *non-invasive prenatal testing*). Ulempen ved NIPT er, at den på nuværende tidspunkt kun kan screene for de tre hyppigste kromosomfejl, heriblandt trisomi 21. Derimod kan analyser på moderkageprøve undersøge antallet af gener på *alle* kromosomerne.

### Downs syndrom

Downs syndrom er en af de hyppigste enkeltstående årsager til nedsat intelligens hos børn. Siden 1930'erne har man været klar over, at syndromet måtte skyldtes en kromosomafvigelse, da man opdagede sammenhængen mellem ældre kvinder og en større risiko for at få et barn med Downs syndrom. Kvinder danner deres æg i æggestokkene allerede i fosterlivet. Hvis man først får børn som 35-årig, har æggene således ligget mange år, og der er derfor større risiko for, at der sker fejl i kønscelledannelsen, meiosen. Under den naturlige dannelse af æg- og sædceller i meiosen bliver 46 kromosomer til 23 kromosomer. Kromosom nr. 21 er det mindste

kromosom, og derfor kan de to kopier af nr. 21 nemmere "hoppe" over i den samme kønscelle. Fostre med trisomi 21 kan også bedre overleve fosterlivet end trisomier af de fleste andre kromosomer, hvor der som regel sker spontan abort. Både i meiosen og i det tidlige fosterliv kan der opstå kromosomfejl af mindre kromosomdele på alle kromosomer, som ikke nødvendigvis behøver at føre til spontan abort.

I sjældne tilfælde kan Downs syndrom være "arvelig", hvis en rask forælder bærer en forandring i sine kromosomer således, at der er større risiko for at få et barn med Downs syndrom. Uanset, hvordan et foster har fået det ekstra kromosom nr. 21, ved vi, at barnet vil fødes med Downs syndrom. Vi ved dog ikke ud fra den genetiske undersøgelse, hvordan Downs syndrom vil komme til udtryk hos barnet. Personer med Downs syndrom er nemlig vidt forskellige og har forskellige grader af udfordringer. Nogle har meget lav intelligens, nogle skal igennem hjerteoperationer, andre har mange infektions-

## Analyse af cellefrit DNA i den gravides blod

NIPT, *Non-invasiv Prænatal Test*, er en test, som analyserer frit DNA i den gravides blod. Under moderkagens vækst nedbrydes nogle af moderkagens celler, og disse frigiver korte DNA-stykker, som siver over i kvindens blod. I kvindens blod er der også korte DNA-stykker fra hendes egne nedbrudte celler. Hvis man tager en blodprøve på kvinden efter graviditetsuge 12, kan man dermed opnå en blanding af fostrets og kvindens frie cirkulerende DNA. I laboratoriet centrifugeres blodprøven, hvorved blodet adskilles i dets bestanddele: plasma, hvide blodlegemer, blodplader og røde blodlegemer. Det frie, cirkulerende DNA fra både foster og den gravide kan oprenses fra plasmadelen.

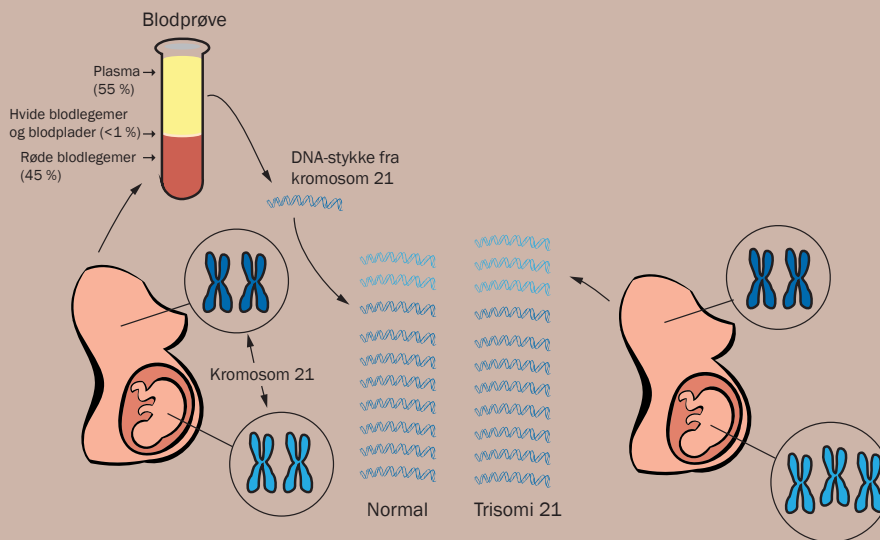
Når DNA'et er oprenset kan de mange millioner DNA-stykker fra begge individer sekventeres/ aflæses ved en meget hurtig proces kaldet Massive Parallel Sequencing/Next Generation Sequencing, NGS. Fraktionen af kromosom nr. 21 kan beregnes. Hvis prøven indeholder mere materiale fra kromosom 21 end ventet, så er der meget forøget sandsynlighed for, at et af de to individer har Downs syndrom – og hvis det ikke er kvinden, må det stamme fra fostret.

NIPT er ikke en diagnostisk test, men må ved et positivt svar følges op med en Kromosomal Mikroarray via en moderkageprøve. Fordelen ved NIPT er, at den er helt uden abortrisiko, og kun de få kvinder, der får et positivt NIPT-resultat, skal have lavet moderkageprøve. Testen har meget høj følsomhed for Downs syndrom og overser meget sjældent kromosomsygdommen.

Testens ulempe er, at den kun er udviklet til Downs (trisomi 21), Edwards (trisomi 18) og Patau (trisomi 13) syndromer og ikke de mange andre kromosomafvigelser, som Kromosomal

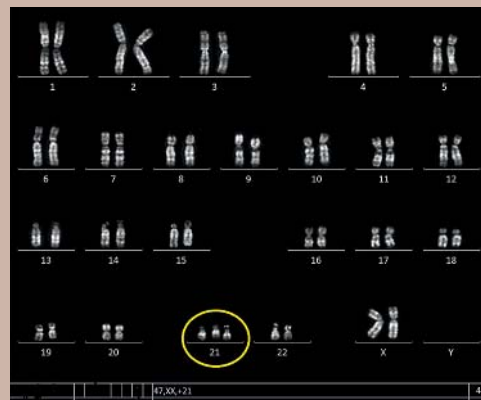


Der er mange trin fra en blodprøve til analyseresultat, som er manuelt arbejde. Et af bioanalytikernes vigtigste arbejdsredskaber er en pipette. Foto: Ida Charlotte Bay Lund



Ved sekventering (Massive Parallel Sequencing) af frit DNA i den gravides blod, tæller man DNA-stykker fra kromosom nr. 21. Man kan ikke se, om DNA-stykkerne stammer fra den gravide selv eller fra fostret, men man ved, hvor stor en del af det cellefrie DNA, der normalt kommer fra fostret (4-20 %). Ved at sammenligne antallet af DNA-stykkerne fra kromosom nr. 21 med antallet af DNA-stykker, som man normalt har set i prøver fra raske graviditeter, kan man påvise trisomi 21 i den enkelte prøve.

Mikroarray også kan finde. I USA og Kina er der dog firmaer, som har udviklet NIPT til detektion af en række bestemte syndromer, som skyldes tab af mindre kromosomdele. Denne form for NIPT tilbydes til gravide gennem private klinikker i Danmark, selvom den ikke er så følsom som NIPT til trisomi 21, 18 og 13. Andre firmaer forsker i analyse på hele moderkageceller i den gravides blod. I fremtiden vil vi formentlig se, at analyser af en blodprøve kan være ligeså følsomme som analyser på moderkage- eller fostervandsprøver.



Lysmikroskopisk billede af kromosomer ordnet i par, kaldet karyotype, fra et foster med trisomi 21. Cellerne er udtaget via en moderkageprøve og analyseret med standard kromosomundersøgelse.

episoder eller får leukæmi, og nogle har næsten ingen fysiske gener og en intelligens tæt ved det lave normalområde. I sjældne tilfælde, få procent, kan man have en blanding af normale celler med 46 kromosomer og celler med en ekstra kopi af kromosom nr. 21 – dette kalder man *Down-mosaik*. Afhængig af fordelingen af cellerne med 47 kromosomer i de forskellige organer kan man have et meget mildt udtryk af Downs syndrom. Personer med mosaik for trisomi 21 kan måske have de karakteristiske ansigtstræk, men have en næsten normal intelligens, hvis andelen af celler med 47 kromosomer ikke er til stede eller er meget lille i hjernevævet.

### Mere end 100 andre kromosomfejl

I modsætning til Downs syndrom er risikoen for andre kromosomfejl, som også kan give det kompende barn alvorlige psykiske og fysiske udfordringer, uafhængig af kvindens alder. Vi ved også, at screening af alle gravide kan være med til at identificere de gravide,

som har en graviditet med høj risiko for de mere end hundrede andre kromosomfejl som fx 22q11-deletionssyndrom og Cri-du-chat syndrom.

Over 85 % af de genetiske undersøgelser, der bliver foretaget med såkaldt Kromosomal Mikroarray via moderkage- eller fostervandsprøver, hvor alle kromosomerne undersøges, viser et normalt svar. Et normalt genetisk svar kan være med til at give forældrene en vis tryghed. I tilfælde af, at ultralydsskanningen viser misdannelser, for eksempel en hjertefejl hos fosteret, som kan opereres med godt resultat, kan et normalt genetisk svar bidrage til, at forældrene vælger at fortsætte graviditeten, da risikoen for et syndrom med hjertefejl og nedsat intelligens er reduceret.

10-15 % af DNA-analyser med Kromosomal Mikroarray på moderkage- eller fostervandsceller ender med et abnormt svar, som kan forklare misdannelser opdaget ved ultralydsskanningen eller den

beregnete høje risiko for kromosomfejl hos fosteret. Endelig er der cirka 2 %, hvor svarene kan have en usikker betydning. Ved usikre fund vælger de fleste gravide at fortsætte graviditeten.

### En mere og mere følsom "lup"

Når vi undersøger fosteret med lup opnår vi ny viden – viden, der i de fleste tilfælde enten giver tryghed eller forklaring. Luppen bliver mere og mere følsom i takt med, at metoder indenfor fosterdiagnostik og DNA-teknologi udvikles. I 2017 kan gravide i højrisiko-gruppen vælge imellem ingen undersøgelse, en test, der kun fortæller om de hyppigste kromosomfejl, eller en undersøgelse med høj følsomhed, der undersøger for alle kromosomafvigelser. Hvis den gravide vælger den sidstnævnte mulighed, kan hun på forhånd aftale med lægen, hvilke resultater hun ønsker at blive oplyst om. Den gravide har således ud fra den information, hun får af lægen, mulighed for at skruer på følsomheden af genetisk viden. ■

**Videre læsning**  
Center for fosterdiagnostik: cffd.dk  
Sjældne Diagnoser: sjaldnediagnoser.dk  
Sundhedsstyrelsen: www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/graviditet-og-foedsel/fosterdiagnostik

Anvendt matematik • Biomedicin • Kemi • Fysik • Matematik  
Biokemi og molekylær biologi • Biologi • Datalogi • Farmaci



Bliv **STUDERENDE** for en dag  
på de naturvidenskabelige uddannelser

Læs mere på [sdu.dk/nat/studerendeforendag](http://sdu.dk/nat/studerendeforendag)