

esthetic agents for individuals susceptible to malignant hyperthermia are discussed.

Although progress is made in our knowledge of the genetics behind malignant hyperthermia, muscle biopsy and in vitro contracture testing is still the only way to diagnose malignant hyperthermia susceptibility in the vast majority of cases.

Danish Malignant Hyperthermia Center at the Anesthetic Department of Herlev University Hospital, DK-2730 Herlev, takes care of all testing for malignant hyperthermia in Denmark and keeps a registry of all Danes with known or suspected susceptibility to malignant hyperthermia.

Reprints: *Klaus Peter Egede Glahn*, Dansk Malign Hypertermi Center, Anæstesiologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.

Antaget den 8. januar 2003.

Amtssygehuset i Herlev, Anæstesiologisk Afdeling, Dansk Malign Hypertermi Center.

Litteratur

- Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F. Malignant hyperthermia. Berlin: Pabst Science Publishers, 2000.
- MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992;256:789-94.
- Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca²⁺ release channel and cell Ca²⁺ regulation defects. *Physiol Rev* 1996;76:537-92.
- Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med* 1998;104:470-86.
- Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000;23:4-17.
- Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;74:49-94.
- Bendixen D, Skovgaard LT, Ørding H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:480-4.
- Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. Malignant hyperthermia. I: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Fifth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1033-52.
- Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970;17:293-315.
- Parness J, Palnitkar SS. Identification of Dantrolene binding sites in porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1995;270:18465-72.
- Ørding H. Investigation of malignant hyperthermia susceptibility in Denmark. *Dan Med Bull* 1996;43:111-25.
- Duncan GH, Moore P. Nitrous oxide and the dental patient: a review of adverse reactions. *J Am Dent Assoc* 1984;108:213-9.
- Waite PD, Ballard JB, Yon A. Malignant hyperthermia in a patient receiving nitrous oxide. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:907-9.
- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;85:118-28.
- European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
- Ørding H. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia in man. *Br J Anaesth* 1988;60:287-302.
- Ørding H. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
- Fletcher JE, Rosenberg H, Aggarwal M. Comparison of European and North American malignant hyperthermia diagnostic protocol outcomes for use in genetic studies. *Anesthesiology* 1999;90:654-61.
- Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;2:45.
- Deufel T, Golla A, Iles D et al. Evidence for genetic heterogeneity of malignant hyperthermia susceptibility. *Am J Hum Genet* 1992;50:1151-61.
- Islander G, Bendixen D, Ranklev-Twetman E et al. Results of in vitro contracture testing of both parents of malignant hyperthermia susceptible probands. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:579-84.
- Urwyler A, Deufel T, McCarthy T et al. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001;86:283-7.
- Iaizzo PA, Lehmann-Horn F. Anesthetic complications in muscle disorders. *Anesthesiology* 1995;82:1093-6.
- Ørding H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesiology* 1985;64:700-4.

Nakkefold og næseben – prænatal screening for Downs syndrom

STATUSARTIKEL

Stud.med. Sidsel Svennekjær & Lillian Skibsted

Risikoen for at få et barn med Downs syndrom tiltager med kvindens alder, og i Danmark har man valgt, at kvinder ≥ 35 år tilhører en risikogruppe, og alle gravide i denne aldersgruppe tilbydes derfor en moderkage- eller fostervandsprøve.

Prævalensen af Downs syndrom er ca. 12-13 pr. 10.000 fødsler hos gravide uden nogen form for prænatal diagnostik. Dette svarer til, at der ville fødes 85 børn med Downs syndrom om året i Danmark, hvis der ikke blev tilbudt prænatal diagnostik.

I Danmark diagnosticeres ca. 46 fostre med Downs syndrom pr. år ved UL-scanning, og der fødes ca. 60 børn med Downs syndrom om året. Forskellen i det forventede antal

fødte børn med Downs syndrom og fostre med Downs syndrom skyldes, at en tredjedel af fostrene med Downs syndrom vil dø intrauterint efter 12. graviditetsuge. Dette medfører en hyppighed af Downs syndrom på 1:800-1.000 levnedfødte børn i Danmark. Hvis alle kvinder ≥ 35 år tog imod tilbudet om invasiv prænatal diagnostik, ville kun 20% af fostrene med Downs syndrom blive fundet, og 80% ville blive født af yngre kvinder (1). Der er derfor et behov for at udvikle en hurtig og sikker screeningsmetode til kvinder under 35 år.

Der findes for øjeblikket flere metoder til screening for Downs syndrom og misdannelser. Ved en falsk positiv-rate på 5% giver en screening alene på baggrund af kvindens alder en sensitivitet på 30% for at finde fostre med Downs syndrom. Sensitiviteten stiger til 60-70% ved en kombination af moderens alder og en andentriester-tripeltest. Ved en

kombination af maternel alder og nakkefoldsscanning, som foregår mellem en gestationsalder på 11 uger og 13 uger og seks dage, er der en sensitivitet på 75% for at finde fostre med Downs syndrom. Man kan også foretage en integreret test med måling af nakkefold og *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) i første trimester samt måling af frit humant chorio-gonadotropin (β -HCG), alfa-føtoprotein (AFP), ukonjugeret østriol (uE) og inhibin A i andet trimester (2). Ved denne kombination af undersøgelser fås en sensitivitet på 94% ved en falsk positiv-rate på 5%.

En ny screeningsmetode er for nylig blevet offentliggjort (3). Ved denne screeningsmetode foretager man nakkefoldsscanning og kombinerer fundet med, om fosteret har et synligt næseben eller ej. Ved denne undersøgelsesmetode er sensitiviteten for at finde et foster med Downs syndrom 86%, og falsk positiv-raten er kun 1% (3, 4).

For alle de nævnte test gælder, at kvinden ved et positivt resultat bliver tilbudt en invasiv diagnostisk prøve. Denne prøve har en risiko på 0,5-1% for abort. Det er derfor selvfølgelig ønskværdigt at have en lille falsk positiv-rate.

Screening for Downs syndrom ved nakkefoldsscanning

Omkring 1992 foretog man de første screeningsundersøgelser med henblik på at diagnosticere Downs syndrom på basis af øget nakkefold hos fosteret. Disse undersøgelser foregik fra 9. til 14. gestationsuge (5). Nakkefolden eller fortykkelsen måles ved enten abdominal- eller vaginalscanning. Fosteret skal være i en position, hvor *crown-rump-length* (CRL) kan måles nøjagtigt. Herefter måles afstanden mellem ydersiden af os occipitalis og indersiden af huden.

I mange arbejder benyttes en fikseret *cut-off*-grænse til måling af nakkefolden (6). Fordelen ved denne metode er, at man uden dataprogram kan afgøre, om fosteret tilhører en risikogruppe. Ulempen er, at fosteret har en naturlig tiltagende nakkefold med alderen, og man må derfor indskrænke perioden, hvor man kan foretage en risikoberegning.

I andre arbejder benyttes en risikoudregning ud fra maternel alder, nakkefold og gestationsalder. Man har med en risiko $\geq 1:300$ opnået en sensitivitet på 81-87% (7, 8). Der er ikke fundet korrelation mellem øget maternel alder og øget nakkefold.

Valget af, ved hvilken størrelse nakkefolden skal defineres som patologisk, er vigtig for både sensitiviteten og falsk positiv-raten. Dette er belyst i et arbejde fra 1995 (6), hvor man vurderede sensitiviteten og falsk positiv-raten ved en nakkefold på henholdsvis 2,5 mm og 4 mm. Man fandt samme sensitivitet, men forskellig falsk positiv-rate som udtryk for, at der blev fundet det samme antal fostre med Downs syndrom.

Hvis man sammenligner en *cut-off*-grænse på 2,5 mm (7) med en *cut-off*-grænse på 3 mm (9), begge i en population af uselekterede gravide kvinder, ser man også her en bedre sensitivitet ved en lavere *cut-off*-grænse, men med en uventet lavere falsk positiv-rate hos *E Hafner et al* (Tabel 1).

Forskellen i sensitivitet ved en fikseret *cut-off*-grænse og en gestationsalderafhængig *cut-off*-grænse ses i Fig. 1. Re-

sultaterne er fra arbejderne i Tabel 1. Her findes, at en gestationsalderafhængig *cut-off*-grænse giver den højeste sensitivitet hos unge kvinder. Hvis man vil benytte nakkefoldsscanning som screeningstest for kvinder under 35 år, vil den gestationsalderafhængige *cut-off*-metode således være den mest ideelle. Alle større centre internationalt er gået bort fra en fikseret *cut-off*-grænse.

Nakkefoldsscanning og maternel biokemisk markør for Downs syndrom

Kombinationen af nakkefoldsscanning og serumscreening med biokemisk markør kan ske på utallige måder. For de fleste gælder, at der ses en øget sensitivitet i forhold til en af disse test alene eller en test i kombination med kvindens alder.

Man har undersøgt mange forskellige biokemiske markører, og der er stor forskel i detektionsraten ved de forskellige markører. Dette viser et arbejde af *Haddow et al* (10), hvor fem serummarkører blev undersøgt. Man fandt en detektionsrate på 17% for alfa-føtoprotein, 4% for ukonjugeret østriol, 29% for HCG, 25% for frit beta-HCG og 42% for PAPP-A. I dette arbejde kombinerede man ikke nakkefoldsscanningen med de biokemiske markører.

Audibert et al har i sit arbejde valgt at definere en nakkefold som abnorm ved ≥ 3 mm fra uge 10 til uge 14, og for de biokemiske markører i uge 14-18 var risikogrænsen $\geq 1:250$. I dette arbejde var de biokemiske markører HCG og alfa-føtoprotein. Ved en falsk rate på 5% fandtes en sensitivitet for kombinationen af biokemisk markør og nakkefoldsscanning på 90% mod 75% for nakkefoldsscanning alene og 60% for serumscreeningen med biokemisk markør alene. Antallet af fostre med Downs syndrom, der havde en øget nakkefold og en positiv serumscreening, fandtes at være fire ud af fem.

N.J. Wald (2) har i en artikel fra 1999 kombineret maternel serumscreening i første og andet trimester og nakkefoldsscanning i kombination med maternel alder i en integreret test og har ved en falsk positiv-rate på kun 0,9% fået en sensitivitet på 85%. Ved en falsk positiv-rate på 5% fås en sensitivitet på 94%.

Nakkefoldsscanning og næseben

I 1986 udkom et af de første arbejder, hvor man ved UL-scanning havde set på fosterets profil og ansigt med henblik på malformationer eller abnormiteter.

En lille næse med hypoplasi eller manglende næseben kan ses ved mange genetiske tilstande hos nyfødte, men er typisk ved Downs syndrom. De etniske forskelligheder må også tages i betragtning ved vurdering af næsens størrelse. Næsebenet kan ses ved UL-scanning allerede fra 11 fulde uger. Hos normale kaukaside fostre vokser næsebenet fra 4 mm i 14. gestationsuge til 12 mm i 35. gestationsuge. I et nyere arbejde har man scannet 701 fostre i 11.-14. gestationsuge, alle de gravide var henvist til moderkageprøve på grund af stor nakkefold hos fostrene. Scanningen blev foretaget før moderkageprøven med henblik på at se næsebenet. Fosterets profil kunne ses hos alle fostre. Ved moderkageprøven fandtes, at 59 fostre havde Downs syndrom. Næsebenet kunne ikke ses ved UL-scanning hos 43 (73%) fostre med

Tabel 1. Tabellen sammenligner resultater fra en række artikler om nakkefoldsscanning.

Artikel	Nicolaides KH et al (5)	Comas C et al	Hafner E et al (6) 1995	Bewley S et al (9)	Hafner E et al 1998	Zoppi MA et al	Thilaganathan B et al	Snijders R et al (7)	Pandya PP et al (8)
Gestationsuge	10-14	9-13	10-13	8-13	10-13	10-13	10-14	10-14	10-14
Antal kvinder	827	481	1.972	1.127	4.233	5.210	9.753	96.127	20.804
Maternel medianalder	38 (22-47)	34 (15-48)	26 (15-50)	29,8 SD 5,8	28 (15-49)	34	28,6 (15-45)	31 (14-49)	32
Cut-off-værdi Nakkefold (mm)	3	3/4 ^a	2,5/4 ^a	3	2,5/4 ^a	flydende	flydende	flydende	flydende
Risikoværdi						1:300	1:300	1:300	1:300
Risikogruppe	høj	høj	uselekteret	uselekteret	høj/lav	uselekteret	uselekteret	uselekteret	uselekteret
Type undersøgelse	TA	TV	TA	?	TA/TV	TA	TA	TA	TA
Årstal for undersøgelsen	1990-1991	1993-1994	1993-1994	1992-1993	1993-1996	1996	1994-1998	før 1999	1992-1994
Total øget NT (antal fostre)	51	47	26/12 ^a	70	74				
Total øget risiko (1:300)						640	804	8.428	2.731
Total trisomi 21	13	7	4	3	7/7 ^a	47	21	326	86
Trisomi 21 og øget NT	10	4	2/2 ^a	1	3/3 ^a	38	17	268	75
Specificitet i %	95,3	91,6	98,9/99,6 ^a	94	98,4	88,5	92	91,5	87,2
Sensitivitet i %	76,9	57,1	50	33	42,9	80,8	81	82,2	87,2
FP-rate for cut-off-værdi	4,7	8,4	1,1/0,4 ^a	6	1,6				
FP-rate for risikoværdi						11,5	8	8,5	12,8

NT = nakkefold, TA = transabdominal, TV = transvaginal, FP = falsk positiv, SD = standarddeviation.

a) = To værdier er undersøgt i samme studie.

Downs syndrom. Kun tre (0,5%) ud af 603 fostre med normale kromosomer manglede næsebenet. Manglende næseben øgede således risikovurderingen, som blev fundet ved nakkefoldsscanningen med en faktor 140. Hvis man kunne se et næseben, faldt risikoen med en faktor 4 (3).

Ved at benytte en gestationsalderafhængig nakkefoldsmåling i kombination med moderens alder og samtidig detektere, om der fandtes et næseben eller ej, steg sensitivite-

ten fra 57% til 86% ved en fikseret falsk positiv-rate på 1%. Ved en falsk positiv-rate på 5% ville sensitiviteten stige fra 75% til 93% (Tabel 2).

Konklusion

Ciceros arbejde (3) er udført på fostre i første trimester med stor nakkefold og støtter kun de mere end 150 år gamle iagttagelser af, at nyfødte med Downs syndrom ofte ser ud til at have for stor hud og en flad næse. Der er ikke noget, der umiddelbart tyder på, at resultatet vil være anderledes i en uselekteret gruppe.

Prænatal screening med UL-scanning med måling af nakkefold og identifikation af fosterets næseben er en effektiv og hurtig metode til at finde fostre med risiko for Downs syndrom. Risikoen kan estimeres ved en UL-scanning, og kvinden kan få svaret med hjem med det samme. Cicero fandt at ved at tilføje vurdering af næsebenet og benytte en risiko-cut-off på 1:250 (svarende til en 35-årige risiko for at have et foster med Downs syndrom i gestationsalder 12 uger) vil sensitiviteten stige fra 75% til 91% med et samtidig fald i falsk positiv-rate fra 7% til 2,7%. Dette vil betyde, at 4,3% færre raske kvinder vil blive tilbudt et invasivt indgreb, og hermed vil der være færre raske fostre, der dør som følge af indgrebet.

Den integrerede test kunne være et alternativ set ud fra detektionsraten, men kun ganske få gravide vil kunne accep-

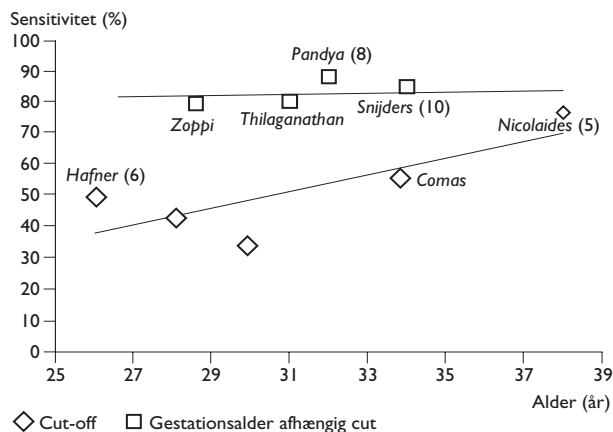


Fig. 1. Sensitiviteten som funktion af maternel medianalder. Hvert punkt er udregnet fra arbejderne i Tabel 1.

Tabel 2. Forslag til forskellige screeningsstrategier (4) ved en falsk positiv-rate på 5%.

Forslag	Uge	Markør	Detektionsrate (%)
I	15-19	Frit humant chorio-gonadotropin (β -hCG) og alfa-fetoprotein (AFP)	63,2
II	15-19	Frit β -hCG, AFP og ukonjugeret østriol (uE)	66,8
III	15-19	Frit β -hCG, AFP, uE og inhibin A	72,1
IV	10	Frit β -hCG, AFP, uE og pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	77,4
V	11-13	Nakkefold	72,9
VI	10-11	Frit β -hCG, AFP, uE, PAPP-A og nakkefold	91,6
VII	11-13	Nakkefold og næseben	92,4
VIII	10-11	Frit β -hCG, AFP, uE, PAPP-A nakkefold og næseben	97,5

tere i første trimester at få at vide, at fosterets risiko er forhøjet ved nakkefoldsscanning og derefter afvente svar på en blodprøve.

Med UL-scanning med måling af nakkefold og næseben kan man med det samme finde fostre i risikogruppe, og undersøgelsen kan med fordel tilbydes gravide i gruppen under 35 år, hvor den største del af fostre med Downs syndrom fødes. Denne gruppe kvinder får sædvanligvis ingen prænatal diagnostik. Hvorvidt man også skal tilbyde kvinder på 35 år og derover nakkefolds/næsebennsscanning af fostrene må være en individuel beslutning. Alderen er en meget vægtig parameter i risikoberegningen, når man er ældre end 37 år, og man må være varsom med at fratage de ældre gravide retten til invasiv diagnostik.

Summary

Sidsel Svennekjær & Lilian Skibsted: Webbing of the neck and nasal bone – prenatal screening for Down syndrome.

Ugeskr Læger 2003; 165: 1768-71.

The risk of giving birth to a child with Down syndrome increases with maternal age. If in Denmark the mother is older than 35-years she belongs to a high-risk group and will be offered amniocentesis or chorionic villus sampling. We describe different scenarios of risk calculation for Down syndrome based on combinations of nuchal translucency, nasal bone, and/or integrated hormone test. The combination of nuchal translucency and visualisation of the nasal bone between gestational age 11 weeks and 13+6 has turned out to be as good a predictive marker as nuchal translucency and integrated hormone test.

Antaget den 7. februar 2003.

H:S Rigshospitalet, Ultralydklinikken 4023.

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down's syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:147-55.
2. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
3. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
4. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet* 2001;358:1658-9.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
6. Hafner E, Schuchter K, Philipp K. Screening for chromosomal abnormalities in an unselected population by fetal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:330-3.
7. Snijders RJ, Noble P, Sebire N et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998;352:343-6.
8. Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP et al. 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.
9. Bewley S, Roberts LJ, Mackinson AM et al. First trimester fetal nuchal translucency: problems with screening the general population. 2. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:386-8.
10. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998;338:955-61.