

manuskript 2

BETÆNKNING

om

PRÆNATAL
GENETISK DIAGNOSTIK

Afgivet af et udvalg nedsat af indenrigsministeriet



BETÆNKNING NR. 803

København 1977

ISBN 87-503-2236-2

Statens trykningskontor
In 00-348-bet.

INDHOLDSFORTEGNELSE

Side

KAPITEL 1. Indledning	5
1.1. Udvalgets nedsættelse og kommissorium	5
1.2. Sammenfatning	6
KAPITEL 2. Tidlig prænatal diagnostik	8
2.1. Sygdomme, der kan diagnosticeres prænatalt	8
2.1.1. Introduktion	8
2.1.2. Kromosomsygdomme	9
2.1.3. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors")	13
2.1.4. Andre sygdomme	17
2.2. Det diagnostiske apparat	18
2.2.1. Udvælgelse af patienter til tidlig prænatal diagnostik	18
2.2.2. Genetisk rådgivning	19
2.2.3. Amniocentese og ultralyddiagnostik	20
2.2.4. Analyse af fostervædske og fosterceller ..	21
KAPITEL 3. Det nuværende omfang af tidlig prænatal diagnostik af kromosomsygdomme og metaboliske sygdomme samt af ultralyddiagnostik	22
3.1. Amniocentese	22
3.2. Kromosomsygdomme	22
3.3. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors")	25
3.4. Andre sygdomme	26
KAPITEL 4. Behovet for udbygning af den tidlige prænatale diagnostik og de økonomiske og personalemæssige forudsætninger herfor	27
4.1. Kromosomsygdomme	27
4.2. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors"), herunder deres opsporing	31
4.2.1. Prænatal diagnostik	31
4.2.2. Postnatal screening	31
4.3. Behov for udbygning af ultralydsfaciliteter	35
KAPITEL 5. Forslag til udbygning af den tidlige prænatale diagnostik og den dertil hørende postnatale diagnostik	37
5.1. Kromosomsygdomme	37
5.2. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors")	39
5.3. Medicinsk ultralyddiagnostik	40
5.4. Generelle betragtninger	41
Tabel 1	43
Litteraturfortegnelse	46
Bilagsfortegnelse	47
Bilag	48
Ordliste	78

Kapitel 1

INDLEDNING

1.1. Udvalgets nedsættelse og kommissorium.

I skrivelse af 14. april 1975 nedsatte indenrigsministeriet efter henstilling fra sundhedsstyrelsen et udvalg med den opgave at fremkomme med en redegørelse for den prænatale genetiske diagnostik og nærmere belyse, i hvilket omfang dette område bør udvikles, herunder opstille en tidsplan for udbygningen, samt redegøre for de økonomiske konsekvenser og andre problemer, der er forbundet med sagen.

Baggrunden for udvalgets nedsættelse er de senere års udvikling inden for teratologien (læren om medfødte misdannelser), der har muliggjort, at visse sygdomme kan diagnosticeres tidligt i graviditeten. Der er først og fremmest tale om sygdomme, der er forårsaget af henholdsvis kromosomabnormiteter og stofskifteabnormiteter, men også andre medfødte lidelser.

Diagnosticeringen af de pågældende sygdomme var indtil for få år siden på forskningsstadiet og blev betalt af forskningsmidler. De diagnostiske metoder er nu på mange områder færdigudviklede og lagt i faste rammer, men den eksisterende kapacitet skønnes utilstrækkelig til at dække behovet.

Udvalget har i forbindelse med gennemgangen af området fundet det hensigtsmæssigt også at inddrage den postnatale diagnostik af medfødte sygdomme, idet postnatal diagnostik meget ofte vil være en forudsætning for den tidlige prænatale genetiske diagnostik.

Til formand for udvalget udpegedes tidligere indenrigsminister Jacob Sørensen, M.F., og udvalget kom i øvrigt til at bestå af:

Overlæge, dr.med. N.J. Brandt,
udpeget af Rigshospitalet,
overlæge, dr.med. H. Kreutzfeldt,
udpeget af sundhedsstyrelsen,
professor, overlæge, dr.med. J.C. Melchior,
udpeget af Den almindelige danske Lægeforening,
overlæge, dr.med. Margareta Mikkelsen,
udpeget af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd,
professor, overlæge, dr.med. John Philip,
udpeget af Den almindelige danske Lægeforening,
administrationschef Karl Rasmussen,
udpeget af Amtsrådsforeningen i Danmark,
professor, dr.med. A.J. Therkelsen,
udpeget af Århus Universitet,
den 26. august 1975 indtrådte 1. reservelæge Jens Bang,
udpeget af udvalget.

Læge Michael von Magnus, sundhedsstyrelsen, og fuldmægtig K. Holm-Petersen, indenrigsministeriet, har fungeret som udvalgets sekretærer.

Udvalget har afholdt 9 møder.

1.2. Sammenfatning.

1 kapitel 2 defineres området prænatal diagnostik, og udvalget har i denne forbindelse kun beskæftiget sig med den tidlige prænatale diagnostik, d.v.s. diagnostik i svangerskabets midterste trediedel. Der gives en beskrivelse af, hvilke sygdomme der kan diagnosticeres hos fosteret. I samme kapitel beskrives det diagnostiske apparat, samt hvilke kvinder der bør tilbydes tidlig prænatal diagnostik. Endvidere redegøres for udtagelsen og analysen af fostervædske og fosterceller i forbindelse med diagnostikken. I de efterfølgende kapitler behandles også området postnatal diagnostik, da dette område er en forudsætning for en væsentlig del af den prænatale diagnostik, specielt for så vidt angår de medfødte stofskiftesygdomme.

I kapitel 3 opgøres det nuværende omfang af diagnostik af kromosomsygdomme og medfødte stofskiftesygdomme (metaboliske sygdomme) samt af ultralyddiagnostik - hvor undersøgelserne foretages og antallet heraf.

I kapitel 4 skitseres behovet for udbygning af den prænatale diagnostik samt de økonomiske og personalemæssige forudsætninger herfor, ligesom der henvises til foretagne cost-benefit analyser, der viser, at der kan opnås besparelser for det offentlige ved foretagelse af prænatal diagnostik.

I kapitel 5 fremsættes udvalgets forslag til udbygning af området. For så vidt angår kromosomsygdommene foreslås en etapevis udbygning dels ved udbygning af de 3 bestående kromosomlaboratorier, dels ved oprettelse af 2 nye laboratorier. Med hensyn til diagnosticeringen af de medfødte stofskiftesygdomme foreslås denne opbygget omkring 2 centre beliggende i henholdsvis København og Århus. Endelig foreslår udvalget, at der her i landet etableres omkring 7 prøveudtagningslaboratorier med det nødvendige ultralydudstyr.

Udvalget betragter hermed sit arbejde som afsluttet, men skal bemærke, at spørgsmålene om den endelige finansieringsform for de omhandlede undersøgelser og om disse integrering i sygehusvæsenet er uafklarede. Spørgsmålet om den endelige finansieringsform bør afvente den almindelige betalingsordning for landsdelsspecialer, herunder navnlig statslige og statsbetalte sygehuse/afdelinger, der for tiden overvejes bl.a. i Rigshospitalsudvalget.

København, 14. februar 1977.

Jens Bang
J.C. Melchior
Karl Rasmussen

Niels Jacob Brandt
Margareta Mikkelsen
Jacob Sørensen
(formand)

H. Kreutzfeldt
John Philip
A.J. Therkelsen

K. Holm-Petersen Michael von Magnus
sekretariat

Kapitel 2

TIDLIG PRÆNATAL DIAGNOSTIK

2.1. Sygdomme, der kan diagnosticeres prænatalt.

2.1.1. Introduktion.

Ved prænatal diagnostik forstås alle diagnostiske undersøgelser af moder og foster under hele graviditeten indtil fødslen.

I nærværende kapitel behandles diagnostiske undersøgelser af fostre i graviditetens midterste trediedel, d.v.s. tidlig prænatal diagnostik. I de efterfølgende kapitler behandles også området postnatal diagnostik, da dette område er en forudsætning for en væsentlig del af den prænatale diagnostik, specielt for så vidt angår de medfødte stofskiftesygdomme.

Tidlig prænatal diagnostik har til formål at skabe mulighed for at forebygge fødsel af børn med medfødt sygdom eller misdannelser gennem tilbud om abort til kvinder, hvis fostre findes at være abnorme. Medfødt sygdom og misdannelser omfatter sygdomme forårsaget af kromosomabnormiteter, genetisk betingede stofskiftesygdomme og sygdomme forårsaget af infektion, kemisk, fysisk (f.eks. stråling) eller anden påvirkning af moder og foster i graviditeten.

Det fald i børnedødeligheden, der er sket i dette århundrede takket være medicinske fremskridt, bekæmpelsen af de infektiøse sygdomme samt den bedre ernæring, har medført, at de genetisk betingede sygdomme indtager en procentvis mere fremtrædende plads blandt sygdomme i barnealderen, der kræver

diagnose og behandling, og derfor udgør de en større og større del af belægningen på specielt børneafdelinger og forsorgscentre. De problemer, som de genetisk betingede sygdomme medfører for samfundet, øges også af det forhold, at selv patienter med alvorlig genetisk defekt i dag på grund af bedre medicinsk behandling kan have en meget længere levetid.

Der er i dag mulighed for - gennem udtagning af fostervand til undersøgelse i 14.-16. svangerskabsuge - hos fosteret at afsløre 1) sygdomme forårsaget af kromosomabnormiteter, 2) en række af de genetisk betingede stofskiftesygdomme, og 3) visse misdannelser, specielt de såkaldte neuralrørsdefekter (misdannelser i centralnervesystemet, herunder især rygmarvsbrok).

2.1.2. Kromosomsygdomme.

Ved kromosomsygdomme forstås sygdomme forårsaget af kromosomabnormiteter.

Mennesket har i alle sine legemsceller 46 kromosomer, der bærer alle arveanlæggene og består af 23 par, hvoraf det ene par er kønskromosomerne; de øvrige 22 par er de såkaldte autosomer. De 2 kromosomer i et par er ens bortset fra kønskromosomparret hos manden, som består af et X- og et Y-kromosom (se Fig. 1), medens kvinden har 2 X-kromosomer.

Ved en speciel teknik kan man i celler, der er i deling, få spredt kromosomerne så meget, at de kan tælles i mikroskopet. De kan fotograferes og arrangeres på rad og række efter størrelse og form som vist i Fig. 1. En sådan figuration kaldes en karyotype.

Postnatale kromosomundersøgelser, d.v.s. kromosomundersøgelser hos individer efter fødslen, er fra 1960 udført i stadig stigende omfang. Det har vist sig, at kromosomabnormiteter kan være årsagen til en række forskellige sygdomme.

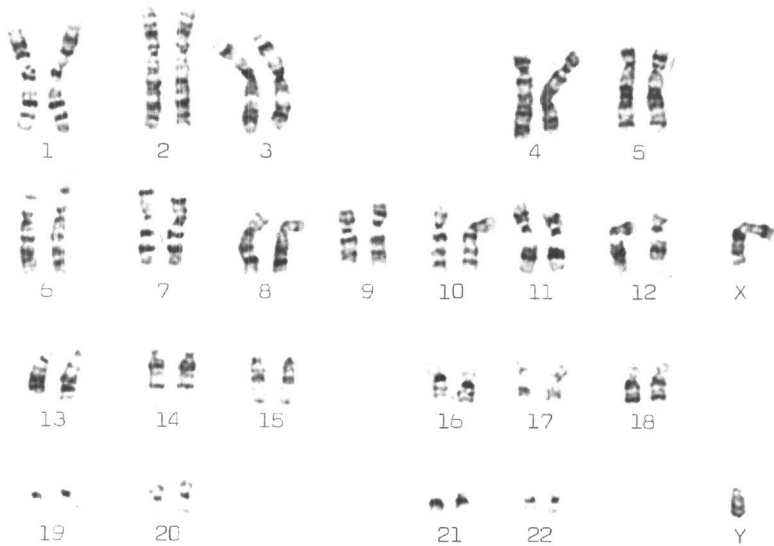


Fig. 1. Karyotype hos normal mand.

Praktisk talt alle autosomale kromosomsygdomme medfører åndssvaghed og er ledsaget af flere eller færre misdannelser. De kønskromosomale sygdomme viser sig sjældent ved fødslen, men oftest først i forbindelse med puberteten. De kønskromosomale sygdomme medfører i reglen forstyrrelser i individets kønsudvikling og forplantningsevne samt ofte desuden psykiske forstyrrelser.

Den hyppigste autosomalt betingede sygdom er Down's syndrom (mongolisme). Den skyldes, at patienterne har et ekstra kromosom nr. 21 (se Fig. 2). Down's syndrom forekommer med en hyppighed af ca. 0.6 per 1000 fødsler hos unge mødre under 20 år, og med stigende hyppighed med den gravides alder indtil 20-50 per 1000 fødsler hos kvinder over 40 år. Den gennemsnitlige hyppighed for alle aldersklasser er ca. 1.2 per 1000 fødsler. De øvrige autosomalt betingede sygdomme er sjældnere.



Fig. 2. Karyotype fra en dreng med Down's syndrom.

Den hyppigste kønskromosomsle sygdom er Klinefelter's syndrom, hvis hyppighed er ca. 1 per 1000 levendefødte drenge. Turner's syndrom hos piger forekommer med en hyppighed på ca. 0.3 per 1000 til 0.2 per 1000 levendefødte piger.

Kromosomtalssygdomme er således relativt hyppige og ofte alvorlige, og populationsundersøgelser har vist, at ca. 0.5% af alle nyfødte har en kromosomabnormitet.

Ud over kromosomtalabnormiteter findes der også ændringer i kromosomernes udseende, såkaldte strukturelle abnormiteter. Der kan f.eks. være tale om, at et kromosomstykke er gået tabt (tabsmutation), eller at et kromosomstykke har skiftet plads (translokation). Et eksempel på en translokation er vist i Fig. 3. I dette tilfælde er der tale om en såkaldt balanceret translokation, d.v.s., at alt det genetiske materiale er til stede og patienten er normal, men der er kun 45 kromosomer, idet kromosom nr. 21 og kromosom nr. 14 er sammenvoksede.

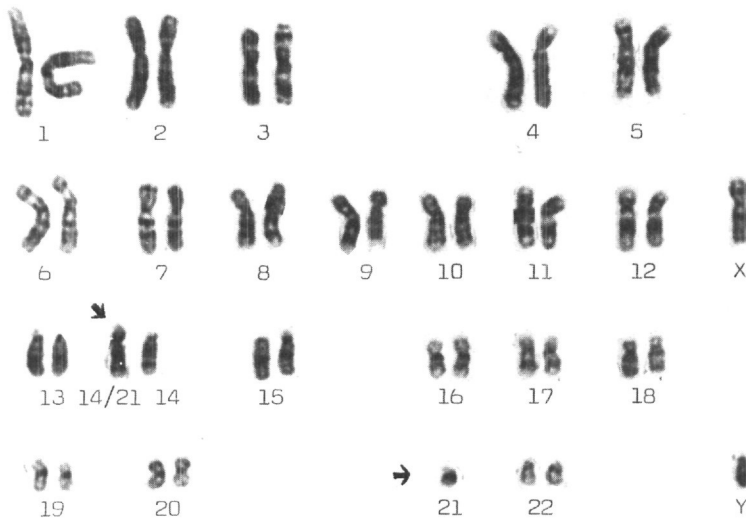


Fig. 3. Balanceret translokation hos en mand.

Det "normale" nr. 21 samt translokationskromosomet (14/21) er vist med pile.

Betydningen af translokationer af denne art er, at de skaber komplikationer ved kønscelledannelsen, og individer med en sådan abnormitet har øget risiko for at få børn med ubalanceret karyotype. I det viste tilfælde kan børnene teoretisk blive enten normale, få et ekstra kromosom nr. 21 eller komme til at mangle det ene nr. 21. Det sidste medfører død tidligt i fostertilstanden, og risikoen består derfor alene i fødsel af et barn med et ekstra kromosom nr. 21, d.v.s. et barn med Down's syndrom, et mongolbarn. Risikoen herfor synes at være ca. 10%, hvis det er moderen, der er bærer af translokationen, men lavere, hvis faderen er bærer. Det må dog pointeres, at vor viden om disse risikotal foreløbig er ringe, og at risikoen, når faderen er bærer, f.eks. kan variere fra ikke forøget til 5% eller mere. Lignende forhold gælder formentlig for de fleste andre translokationstyper, og familier, hvor der forekommer balancerede translokationer, er derfor såkaldte "high risk" familier, som man nu kan hjælpe gennem mu-

ligheden for at udføre en kromosomundersøgelse af fosteret i 14.-16. svangerskabsuge.

De almindeligste indikationer for en prænatal kromosomundersøgelse er i øjeblikket:

- a. Mødrealder over 35 år (forøget risiko for specielt mongolfødsel),
- b. Familiære kromosomafvigelse (balancerede translokationer eller andre strukturelle abnormiteter, som øger risikoen for abnormt barn),
- c. Tidligere fødsel af barn med kromosomsygdom.

Den sidste indikation bygger på det forhold, at en kvinde, der tidligere har født et mongolbarn, uanset hendes alder på fødselstidspunktet har en risiko på 1-2% for igen at få et mongolbarn.

2.1.3. Genetisk betingede stofskiftesygdomme.

Disse sygdomme skyldes en arveligt betinget biokemisk defekt, som bevirker en afsporing af det normale stofskifte (på engelsk betegnet som "inborn error of metabolism").

De arvelige stofskiftesygdomme består af en række meget forskelligartede sygdomme, hvorfor det kun er muligt at give en beskrivelse af generelle forhold.

Da generne eller arveanlæggene netop i de fleste tilfælde udfører deres funktion ved at producere "blåtryk", som fra kernen sendes ud i cellens cytoplasma og styrer produktionen af de mange forskellige enzymer, som er nødvendige for organismens normale funktion, kan nogle sygdomme henføres til et enkelt abnormt arveanlæg. Da mennesket har mindst hundrede tusinde arveanlæg, kan det ikke undre, at der op til 1976 er beskrevet ca. 2300 forskellige sygdomme, som er kendetegnet

*)

ved at være betinget af et enkelt abnormt arveanlæg '. Det nøjagtige årsagsforhold (den primære biokemiske defekt) kendes ved ca. 600 af disse sygdomme, og det er disse veldefinerede

*) Me Kusick: Mendelian Inheritance in Man, 4. udg., 1975

sygdomme, man først og fremmest i øjeblikket betegner som arvelige metaboliske sygdomme ("inborn errors of metabolism"). Antallet af beskrevne sygdomme og antallet af sygdomme, hvor årsagsforholdet kendes, er i stadig tiltagen, idet den til grund liggende disciplin (biokemisk genetik) er i en rivende udvikling.

Medens det ved kromosomsygdommene drejer sig om grove forandringer i arvemassen, som kan iagttages i mikroskopet, drejer det sig altså, for de arvelige stofskiftesygdommes vedkommende, om ændringer på det molekylære niveau, som kun kan påvises ad biokemisk vej som ændringer i genproduktet.

Sygdommenes symptomer skal her kun omtales meget kortfattet, idet det drejer sig om mange forskellige, hver for sig sjældne sygdomme. Patienterne kan have ganske lette symptomer, som kun tilfældigt sættes i forbindelse med en arvelig stofskifteanomali. Symptomerne kan også være meget svære og invaliderende, og sygdommen kan eventuelt medføre døden. Symptomerne kan begynde i voksen alder f.eks. ved nogle af de sygdomme, der medfører blodprop i hjertet. Andre sygdomme giver symptomer allerede ved fødslen, men oftest er der ingen unormale forhold ved fødslen, hvorefter symptomerne tiltager, hvilket medfører, at barnet indlægges på en børneafdeling. Blandt de symptomer, der er almindelige ved de arvelige stofskiftesygdomme, kan nævnes åndssvaghed, cerebral parese (hjerneskade), blindhed, døvhed, kronisk leverbeskadigelse, kronisk nyrebeskadigelse og knogleforandringer. Disse sygdomme fører således i større eller mindre grad til fysisk og/eller psykisk invaliditet og meget ofte til døden i de første levedage eller måneder.

Kendskabet til arvelighedsforholdene er af betydning for forståelse af sygdomsmekanismen, og også for forståelsen af problemet genetisk rådgivning, herunder eventuel prænatal diagnostik.

Langt de fleste af sygdommene følger den form for arvegang, som kaldes autosomal recessiv, og som er illustreret i Fig. 4.



Fig. 4. Nedarvning af en autosomal recessiv sygdom ("skjult arv"). Forældrene er raske anlægshædere. Et af de fire børn har sygdommen.

Den sorte firkant illustrerer et abnormt arveanlæg lokaliseret på et autosom. Arveanlægget kaldes recessivt, fordi det ikke medfører sygdom, da det normale gen i det andet kromosom i parret producerer tilstrækkeligt normalt enzym til at forhindre abnormiteter i stofskiftet. Forældrene er derfor begge raske, men teoretisk vil $1/4$ af deres børn blive syge, idet de får to abnorme gener. Halvdelen vil blive raske bærere af genet ligesom forældrene, og vil derfor kunne føre sygdommen videre til næste generation.

En af de hyppigste "inborn errors" her i landet er Følling's sygdom eller fenyktonuri, der optræder med en hyppighed på ca. 1 per 10.000 fødslesr, d.v.s. der fødes ca. 7 børn med denne sygdom per år. Bærerne af det abnorme gen kan ikke med sikkerhed diagnosticeres, og prænatal diagnostik er ikke mulig. Imidlertid har man mulighed for med en billig screening undersøgelse at undersøge alle nyfødte for denne sygdom, og dette gøres i dag, da fenyktonuri er en sygdom, der kan behandles. Startes en tidlig behandling med en diæt, der indeholder meget lidt af aminosyren phenylalanin, kan man sikre børnene en normal eller næsten normal udvikling. Behandles de ikke, bliver de svært åndssvage og vil sædvanligvis opholde sig på et af forsorgscentrene. En cost-benefit analyse viser, at screening og behandling af de fundne patienter her i landet giver et overskud af størrelsesordenen 500.000 kr. per diagnosticeret tilfælde.

*) G. Nielsen, M. Mikkelsen & E. Wamberg: Cost-benefit analyse af forebyggende åndssvageforsorg; Socialt Tidsskrift nr. 9, 1974.

For andre sygdommes vedkommende kan man stille diagnosen prænatalt, og man kan foretage abortus provocatus i de tilfælde, hvor sygdommen ikke kan behandles, og hvor den medfører svær åndssvaghed eller anden svær defekt. Af de ca. 600 "inborn errors", man i dag kender, kan ca. 80 diagnosticeres prænatalt.

En oversigt over nogle af de vigtigste sygdomme er givet i Tabel 1 (side 43). Af tabellen fremgår det, om prænatal diagnostik og behandling er mulig, ligesom hyppigheden og muligheden for neonatal screening (screening undersøgelse af nyfødte) også er angivet.

Tabellen giver i øvrigt en fornemmelse af, hvad hovedproblemerne må være, når "inborn errors" skal diagnosticeres præ- og postnatalt (før og efter fødslen):

1. Det er mange forskellige sygdomme, som hver for sig er sjældne og hver for sig kræver en speciel undersøgelsesmetodik, der ofte kan være ganske kompliceret og kræve omfattende biokemisk ekspertise.
2. Mange af sygdommene kan behandles, hvilket ikke er tilfældet ved kromosomsygdommene.
3. Oftest vil der kun blive tale om prænatal diagnostik i tilfælde, hvor et ægtepar tidligere har fået et sygt barn og derigennem afslører sig som bærere af sygdoms-genet.
4. Behovet for opsporing af og en fortsat kontakt med risikofamilier er meget stort, ligesom den diagnostiske indsats før og efter fødslen hænger uløseligt sammen.

Da sygdommene er så sjældne, kunne man fristes til at tro, at de ikke spillede nogen større rolle. Ikke desto min-*)

dre er sygdomme af denne art ifølge en engelsk opgørelse årsag til mindst 8,5% af alle børnedødsfald, mindst 4,7% af alle

*) D.V. Raine: The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease, Journal of clin. Path. B 27, 8: 156-163, 1974.

indlæggelser på børneafdelinger og mindst 3% af sygdommene blandt patienterne på forsorgscentre. Tallene er sandsynligvis højere. Tilsvarende gælder antagelig her i landet, men nøjagtige opgørelser foreligger ikke, idet den postnatale diagnostik ikke er tilstrækkeligt udbygget her hjemme.

T gruppen findes også såkaldte kønsbundne sygdomme som f.eks. blødersygdommen (klassisk hæmofili), der betinges af et recessivt gen, der sidder på X-kromosomet, og derfor slår igennem i enkeltdosis hos mænd, der kun har et X-kromosom, men skal være til stede på begge X-kromosomer hos kvinder for at give sygdom. Sygdommen findes derfor næsten kun hos mænd (ca. 1 per 14.000 mænd), og arvegangen kan populært beskrives ved at sige, at sygdommen rammer "sønner af mødre, hvis fædre var blødere". Døtre af en hæmofil mand er alle bærere af genet, og 50% af deres drengebørn får sygdommen. En lignende arvegang gælder for en svær form for muskelsygdom (Duchennes muskeldystrofi), der er invaliderende allerede i barnealderen. I begge tilfælde er prænatal diagnostik foreløbig umulig, men det har i en årrække været kutyme, at kvinder, der er bærere af et sådant gen, tilbydes prænatal kønsbestemmelse og abortus provocatus, hvis fosteret er af hankøn.

2.1.4. Andre sygdomme.

Herunder falder sygdomme, som hverken er betinget af kromosomdefekt eller abnormitet af et enkelt gen (monogent betingede). Den vigtigste sygdomsgruppe er de såkaldte neuralrørsdefekter, der optræder med en hyppighed på mindst 1 per 1.000 fødsler og optræder i form af rygmarvsbrok eller totalt manglende hjerneudvikling (anencephali). Medens anencephali er dødelig, er rygmarvsbrok (meningo eller meningomyelocoele) foreneligt med livets beståen, men kan medføre svær invaliditet, og sygdommene kræver en omfattende behandlingsmæssig indsats. Sygdommen er betinget af flere gener lokaliseret forskellige steder på kromosomerne (polygent betinget). Når en kvinde har født et barn med defekten, er risikoen for næste barn ca. 5%. Har hun født 2 børn

med sygdommen, er risikoen for næste barn ca. 10%. Det er således ikke helt ubetydelige risikotal, men sygdommen kan i dag diagnosticeres prænatalt med meget stor sikkerhed ved at bestemme mængden af et bestemt proteinstof (alfafoetoprotein) i fostervandet.

2.2. Det diagnostiske apparat.

2.2.1. Udvælgelse af patienter til tidlig prænatal diagnostik.

Med de i øjeblikket foreliggende metoder er der ikke kapacitet til undersøgelse af alle fostre. Derimod søger man gennem familieundersøgelser med udgangspunkt i tidligere tilfælde af sygdom i familien (indekstilfælde) eller ved udvælgelse af særlige risikogrupper at udvælge kvinder, der har øget risiko for at få et sygt barn. Som tidligere omtalt bør sådanne kvinder så vidt muligt findes, inden de har fået deres første syge barn.

Ved formodningen om indtruffen graviditet opsøger kvinden egen læge. Denne vil normalt ved undersøgelsen blive gjort eller blive opmærksom på forekomsten af arvelige sygdomme eller misdannelser i familien, specielt hos tidligere barn. De nye *svangre-journaler* indeholder i øvrigt et særligt afsnit om arvelige sygdomme i familien.

Ud over egen læge vil patienten konsultere jordmodercenter, hvor man ligeledes vil være opmærksom på problemet ved tidligere abnormt barn eller sygdomme i familien.

Egen læge vil ved mistanke eller viden om arvelig sygdom f.eks. henvise til en obstetrisk afdeling. Afdelingen vil enten selv give genetisk rådgivning eller henvise til nærmeste klinisk-genetiske center (kromosomlaboratorium eller laboratorium **for** metaboliske sygdomme), som mest hensigtsmæssigt bør være tilknyttet et hospital med obstetrisk-gynækologisk afdeling samt en børneafdeling. I de tilfælde, hvor kvinden tidligere har født et barn med misdannelser eller arvelig sygdom,

vil hun som regel have haft forbindelse med lokal børneafdeling eller særfor sorgen, hvorigennem vejledning med henblik på eventuel ny graviditet bør være givet.

For kvinder over 35 år bør egen læge eller jordemodercenter være vidende om muligheden for prænatal diagnostik af kromosomsygdomme og orientere kvinden herom samt eventuelt henvise den pågældende.

2.2.2. Genetisk rådgivning.

Forud for prænatal diagnostik må der nødvendigvis gives en grundig vejledning af forældrene. Meget ofte vil vejledningen være indledt i forbindelse med diagnose og behandling af et tidligere født sygt barn eller i forbindelse med ængstelse på grund af øget forekomst af misdannelser eller andre sygdomme i familien. Heldigst er det, om den genetiske rådgivning kan foregå så tidligt, at den får indflydelse på planlægningen af en eventuel ny graviditet.

For den genetiske vejledning er en eksakt diagnose af den nedarvede sygdom nødvendig. Når diagnosen er stillet, bør arvegangen for sygdommen og risikoen for at få endnu et barn med samme sygdom klarlægges for familien. Endvidere må familien informeres om udsigterne for et barn med den aktuelle sygdom, herunder eventuelle behandlingsmæssige udsigter. Når dette er sket, må der fremlægges oplysninger om sikkerheden ved den prænatale diagnostik og oplysninger om selve proceduren ved amniocentesen (udtagelse af fostervædske), jfr. herom nedenfor i afsnit 2.2.3.

Rådgivningen bør understrege, at man ikke ved undersøgelsen kan udelukke alle årsager til medfødte misdannelser eller alle arter af medfødte stofskiftesygdomme, herunder åndssvaghed, men kun de med kromosornabnormiteter forbundne sygdomme eller den specifikke metaboliske sygdom, man undersøger for. Forældrene oplyses også om, at der samtidig med undersøgelsen for en metabolisk sygdom også foretages kromosomundersøgelse og alfafoetoproteinbestemmelse. Det må forklares, at gentagen amniocentese kan blive nødvendig, og at der fra amniocentesetidspunktet kan gå flere uger, inden svar foreligger.

Når denne omfattende information, der oftest betyder flere samtaler med forældrene, er givet, må forældrene afgøre, om de ønsker at modtage tilbudet om prænatal diagnostik. Konsekvensen af et patologisk fund vil som hovedregel være tilbud om abort.

2.2.3. Amniocentese og ultralyddiagnostik.

Ved amniocentese forstår man et indgreb, hvorved man udtager fostervædske fra fosterhulen hos den gravide kvinde.

Indgrebet sker ved punktur af fosterhinderne med udtagelse af en større eller mindre mængde fostervand. Mængden af fostervand er i begyndelsen af graviditeten ikke stor, men når omkring 14.-15. uge ca. 100-120 ml. På dette tidspunkt er det derfor næsten altid muligt at udtage fostervædske. Amniocentesen bør foretages transabdominalt, d.v.s. gennem bugvæggen. Før indgrebet bør der udføres en såkaldt ultralydsscanning af den gravides livmoder for at fastlægge moderkagens beliggenhed og lokalisere fostervandet. Endvidere får man ved ultralydundersøgelsen oplysning om eventuelt flerfoldsvangerskab og tilstedeværelsen af liv hos fosteret kan registreres før og efter indgrebet.

Det anbefales, at selve indgrebet udføres med en speciel teknik, hvorved amniocentesekanylen indføres under direkte visuel overvågning ved hjælp af ultralyd, idet komplikationshyppigheden ved denne metode er mindre. Punkturen foregår i reglen uden lokalbedøvelse, alting foregår aseptisk. Der udtages ca. 15 ml. fostervædske. Patienten kan forlade hospitalet 15-20 minutter efter prøvetagningen.

Amniocentese-komplikationer er meget få, og en stor amerikansk undersøgelse *) har netop demonstreret dens ufarlighed. Der synes således ikke at være komplikationer for moderen, og de er uhyre sjældne for fosteret.

*) A. Milunsky: Risk of amniocentesis for prenatal diagnosis. New England Journal of Medicine, 293: 932, 1975.

Ultralydteknikken bruges først og fremmest i forbindelse med amniocenteser. Derudover anvendes ultralyd ved afsløring af store defekter hos fosteret, først og fremmest neuralrørsdefekterne, hvor ultralyd supplerer alfafoetoproteinbestemmelsen, jfr. ovenfor afsnit 2.1.4.

Ultralyd er endvidere i dag et vigtigt hjælpemiddel ved vurderingen af fosterets udvikling, tilstand og trivsel, både i den tidlige og den sene graviditet.

I den fremtidige profylakse forventes ultralyd at komme til at spille en stor rolle for afsløring af andre defekter, som f.eks. hjertemisdannelser, nyremisdannelser og ekstremitetsmisdannelser.

2.2.4. Analyse af fostervædske og fosterceller.

Den udtagne fostervædske indeholder afstødte celler fra fosterhinden og fra fosteret selv. Undersøgelse af selve fostervædsken kan bruges til bestemmelse af alfafoetoprotein-koncentration, der er forøget ved neuralrørsdefekterne.

Cellerne kan enten undersøges direkte eller efter dyrkning. Størst betydning har undersøgelsen af dyrkede celler, hvilket har to formål; dels at fremskaffe tilstrækkelig store mængder celler til biokemisk diagnostik af genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors"), dels at fremskaffe celler i deling til kromosomstudier. Dyrkningen varer ca. 1-3 uger og selve undersøgelsen cytogenetisk eller biokemisk tager flere dage. Da prøvetagningen foregår omkring 15. svangerskabsuge, er tiden til analysen knap.

Kapitel 3

DET NUVÆRENDE OMFANG AF TIDLIG PRÆNATAL DIAGNOSTIK AF KROMOSOMSYGDOMME OG METABOLISKE SYGDOMME SAMT AF ULTRALYDDIAGNOSTIK

3.1. Amniocentese.

Udtagning af fostervandsprøver under ultralydvejledning udføres i dag (efteråret 1976) som anført nedenfor:

- A. Ultralydlaboratoriet, Set. Josephs Hospital i København, udtager ca 600 prøver årligt til kromosomanalyse på Rigshospitalets kromosomlaboratorium. Patientgruppen kommer fra Københavns kommune og Sjælland.
- B. Ultralydlaboratoriet, Glostrup Amtssygehus, udtager ca. 150 prøver til kromosomanalyse på Kennedy Instituttet. Patienterne kommer fra Københavns amtskommune og Sydsjælland.
- C. Der udføres endvidere ultralydvejledet amniocentese på ultralydlaboratorierne på Amtssygehuset i Gentofte/Herlev (ca. 20-30), Fødselsanstalten i Århus (ca. 120), Kolding Centralsygehus (ca. 30), Set. Joseph Hospital i Esbjerg (ca. 12-15) og Ålborg Sygehus (ca. 75).

3.2. Kromosomsygdomme.

Siden 1970 er anvendelsen af prænatal diagnostik med henblik på diagnosticering af kromosomsygdomme gradvist forøget i Danmark. Denne prænatale diagnostik foregår for tiden på 3 centre (kromosomlaboratorier) beliggende på henholdsvis Rigshospitalet, Kennedy Instituttet og Institut for Human Genetik,

Århus Universitet. I perioden fra 1970 til udgangen af 1975 er der i alt foretaget ca. 1.200 analyser i Danmark. Stigningen i antallet af undersøgelser i perioden fremgår af nedenstående Tabel 2. Det bemærkes, at der nogenlunde er tale om en fordobling af analyseantallet fra år til år.

Tabel 2. Antal kromosomundersøgelser udført i perioden 1970 til udgangen af 1975 på henholdsvis Rigshospitalet, Kennedy Instituttet og Institut for Human Genetik, Århus Universitet.

År	Rigshospitalet	Kennedy Instituttet	Institut for Human Genetik, Århus Universitet	I alt
1970	0	1	7	8
1971	6	7	18	31
1972	26	13	25	61
1973	54	43	41	138
1974	184	106	54	344
1975	336	122	144	602
I alt	606	292	289	1.187

Af nedenstående Tabel 3 fremgår resultaterne af undersøgelserne foretaget i de danske centre i årene 1973, 1974, 1975 og 1. kvartal 1976:

Tabel 3» Resultater af prænatal kromosomundersøgelser foretaget i perioden januar 1973 - marts 1976 på Rigshospitalet, Kennedy Instituttet og Institut for Human Genetik:

Indikation	Antal	Antal abnorme eller aborter	%
Alder over 40 år	255	16	6,2
Alder 35-39 år	402	3	0,7
Tidl. født barn m. kromosomabn.	169	2	1,2
Moder har kromosomabn.	6	0	-
Familiær translokation	23	1	4,4
X-bunden recessiv	33 (10 aborter)	(30, 3)	
Andet	328	2	0,6
Total	1.216	34	2,8

Det ses heraf, at der gennemsnitlig kan forventes ca. 3% abnorme fund ved prænatal kromosomundersøgelse.

I nedenstående Tabel 4 er givet en oversigt over resultaterne af prænatal diagnostik i forskellige lande.

Tabel 4. Oversigt over resultaterne af og indikationerne for prænatal diagnostik i forskellige lande:

Indikation	Vest-Skot-land		Samlede U.S.A.		Samlede Europa		Vest-Tyskland	
	Antal	% abn.	Antal	% abn.	Antal	% abn.	Antal	% abn.
Tidligere barn med Down's syndrom, Klinefelter's syndrom el.lign.	112	0,9	566	1,1	1047	1,3	254	0,8
Graviditetsalder 35-39 år	105	1,0	418	1,4	410	1,2	332	1,2
Graviditetsalder 40 år og derover	147	5,4	481	2,5	883	4,6	328	5,2
Translokation	18	5,5	101	18,8	179	6,7	36	8,3
X-bundne sygdomme	22	50	-	-	280	44,3	16	56,2
Autosomalt recessive sygdomme	17	24	-	-	206	25,7	42	26,2
Reference	Ferguson-Smith 1976		Milunsky 1975		Galjaard 1975		B.R.D.Study 1975	

Kilde: Inserm - Colloque: Prenatal Diagnosis, 1976, Editor André Boué, pp. 92.

På Rigshospitalets kromosomiaboratorium er der ansat 1 klinisk assistent (læge udlånt fra gynækologisk afdeling) og $4\frac{1}{2}$ laborant, hvoraf $2\frac{1}{2}$ er beskæftigede med fosterkromosomanalyse. Professoren i gynækologi er ansvarlig for laboratoriet.

På Kennedy Instituttets kromosomlaboratorium er der ansat 1 overlæge, 1 videnskabelig assistent (læge), 3 laboranter, 1 lægesekretær og 1 fotograf (deltid) samt enkelte videnskabelige og ikke-videnskabelige medarbejdere, der lønnes af forskningsmidler. Fostervandsundersøgelserne foretages af 2 laboranter under overlægens ansvar.

Institut for Human Genetik, Århus Universitet, har et personale på 7 videnskabelige medarbejdere og 5 fastansatte laboranter samt et varierende antal fondslønnede. De omhandlede undersøgelser foretages af 2 laboranter og 1 læge (halvtid).

Udgifterne til den prænatale diagnostik af kromosomsygdomme afholdes således over forskellige ministerier og styrelseres konti, nemlig henholdsvis undervisningsministeriet (Rigshospitalet og Institut for Human Genetik) og socialministeriet, socialstyrelsen (Kennedy Instituttet), ligesom der indtil nu er ydet tilskud fra statens lægevidenskabelige forskningsråd. Dette er imidlertid ophørt, da kromosomundersøgelserne i det væsentlige har passeret forskningsstadiet og derfor kan indgå i et rutineprogram.

På grundlag af beregninger over udgifterne i 1975 på de ovenstående laboratorier kan udgiften til en prænatal kromosomundersøgelse sættes til ca. 1.200 kr. Udgifterne til vejledning, rådgivning, arnniocentese etc. er ikke inkluderet. Et eksisterende laboratorium, der kan foretage 1.000 analyser årligt, må således regne med driftsudgifter på ca. 1,2 mill. kr. (1975-priser), jfr. bilag 2.

Forskellige cost-benefit analyser, der nærmere vil blive omtalt nedenfor i afsnit 4.1., viser, at profylaktiske undersøgelser af denne karakter vil medføre samfundsmæssige besparelser, der for nogles vedkommende overstiger udgifterne ved undersøgelseernes foretagelse.

3.3. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors").

Som det bl.a. fremgår af Tabel 1 (side 43), er det kun et mindre antal af de metaboliske sygdomme, der kan diagnosticere-

res prænatalt. Området er sparsomt udviklet her i landet og har hidtil været betragtet som forskning, der især foregår på de bestående laboratorier beliggende på Rigshospitalets teratologiske afsnit, Kennedy Instituttet, Institut for Human Genetik ved Århus Universitet samt Århus Kommunehospital. På grund af den komplicerede metodik vil man i en overskuelig fremtid kun kunne dække et meget begrænset antal sygdomme, og man vil formentlig altid være henvist til at udveksle analyser med laboratorier i udlandet.

Indikation for prænatal diagnostik af metaboliske sygdomme er, at forældrene eller andre i familien tidligere har fået et barn med den pågældende sygdom. Disse familier findes hovedsagelig ved postnatal diagnostik (som omtalt på side 16), og der foregår allerede på ovennævnte fire laboratorier en omfattende aktivitet på dette område, jfr. bilag 6. Under forudsætning af, at risikofamilierne er opsporet, finder man sygdom hos fosteret i 25% af tilfældene. Der er altså her tale om et betydeligt større antal "positive" prøver end for kromosomsygdommenes vedkommende. Sættes udgiften for prænatal diagnostik så højt som 10.000 kr. per analyse, bliver udgiften per diagnosticeret abnormt foster altså ca. 10.000 kr., formentlig under 1/10 af det beløb, som samfundet kan spares for ved at undgå fødsel af svært invalideret barn.

3.4. Andre sygdomme.

Alfafoetoprotein bestemmes nu rutinemæssigt på alle fostervandsprøver, der indleveres til de under 3.1. nævnte laboratorier og forbeholdes således ikke mere "high risk" tilfældene.

Kapitel 4

BEHOVET FOR UDBYGNING AF DEN TIDLIGE PRÆNATALE DIAGNOSTIK OG DE ØKONOMISKE OG PERSONALE- MÆSSIGE FORUDSÆTNINGER HERFOR

4.1. Kromosomsygdomme.

Hvis der skulle opnås størst mulig sikkerhed for, at der ikke fødes børn med kromosomale sygdomme, måtte alle gravide tilbydes prænatal diagnostik. Udvalget er klar over, at dette vil være urealistisk, hvorfor man må koncentrere sig om at tilbyde denne undersøgelse til gravide kvinder, der har særlig risiko for at føde børn med kromosomale sygdomme.

For disse sygdomme var antallet af gravide i særlig risikogruppe på grund af alder (35 år og derover) i 1973 ca. 3.600. Imidlertid er antallet af ældre mødre over 35 år faldende, og et tal på omkring 3.000 undersøgelser om året på grund af mødrenes alder vil nok være mere realistisk i løbet af nogle år.

Ud over denne gruppe vil der være omkring 1.000 i andre risikogrupper, f.eks. kvinder der tidligere har født et mongolbarn eller et barn med andre kromosomafvigelser. Der skønnes på dette grundlag at være behov for foretagelse af ca. 4.000 kromosomundersøgelser om året.

Cost-benefit analyser vedrørende profylaktiske undersøgelser af denne karakter, der involverer så mange specialfunktioner, er vanskelig at foretage.

Cost-benefit analyser af forebyggelse af mongolisme er blevet foretaget i Danmark i 1974 og i Storbritanien på engelske data i 1975 og på skotske data i 1976 . Undersøgelserne viste, at samfundet ikke satte penge **til**, hvis alle gravide kvinder på 35 år og derover blev undersøgt. Den danske cost-benefit analyse er blevet gentaget, baseret på 1974-75 prisniveau, og den ved en incidensundersøgelse i 1971 i Danmark fundne hyppighed af mongolisme. Analysen viser, at det offentlige vil få en økonomisk gevinst på over 4 mill.kr. per år, hvis gravide kvinder på 35 år og ældre blev undersøgt, jfr. bilag 1. Analysen viser, at gevinsten var større end ved 1974-undersøgelsen. Dette skyldes først og fremmest, at hyppigheden af mongolisme er større end tidligere påvist, og at udgifter til institutionsanbringelse er steget meget væsentlig siden 1971-72, medens udgifter til punktur og laboratorieundersøgelse er steget forholdsvis mindre på grund af rationaliseret teknik.

Ved vurderingen af cost-benefit kan en vis vejledning endvidere opnås ved at undersøge, hvad prisen har været for at påvise en abnormitet, d.v.s., at alle normale samtidig indberegnes i prisen. Dette forudsætter kendskab til prisen per analyse i den øjeblikkelige situation, og denne kendes ikke, fordi en række faciliteter og personalegrupper er involveret i det profylaktiske arbejde, uden at lønnes specielt herfor. Hvis man forudsætter, at der i dag skulle startes et laboratorium, ville udgifterne til personale og forbrug (men ikke til lokaler og apparatur) som nævnt beløbe sig til ca. 1.200 kr. per analyse. Hvis man regner med en hyppighed af abnormiteter svarende til ca. 2,5% af det undersøgte klientel, kan man sætte udgiften per påvist abnormitet til ca. 48.000 kr. Det synes umiddelbart indlysende, at et tilsvarende beløb hurtigt ville være opbrugt til hospitalisering, indtil diagnosen var stillet, og inden der var taget beslutning om institutionsanbringelse eller hjemmeanbringelse etc. Dertil kommer alle de øvrige udgifter til pasning og pleje at et åndssvagt barn selv under forudsætning af, at dette opholdt sig i hjemmet.

*) Se litteraturfortegnelsen 1, 2 og 6.

Det må under alle omstændigheder forudses, at det vil vare nogle år, inden en kapacitet på 4.000 kromosomundersøgelser om året kan nås, men en forøgelse af antallet af de nuværende (ca. 1.000 årlige) undersøgelser vil være umuligt uden en ændret organisation, ligesom den nuværende aktivitet ikke vil kunne opretholdes, såfremt der ikke skabes sikkerhed for andre finansieringsmuligheder end den nu ophørte hidtidige støtte fra forskningsrådet.

Udvalget er af den opfattelse, at en udbygning af den prænatale diagnostik af kromosomsygdomme i første omgang må ske ved at udbygge de bestående centre. Som første fase i udbygningen foreslås det, at såvel Kennedy Instituttet som Institut for Human Genetik udbygges til at klare 500-750 undersøgelser om året, og teratologisk afsnit på Rigshospitalet udbygges til ca. 1.000 undersøgelser om året, svarende til en samlet kapacitet på 2.000-2.500 undersøgelser om året på landsbasis, ligesom der snarest bør oprettes et center i Odense med tilknytning til det derværende arvebiologiske institut.

Af bilag 2 fremgår det, hvor store lokaliteter og hvilket udstyr der er behov for til at klare henholdsvis 500 undersøgelser og 1.000 undersøgelser om året. Arealbehovet udgør henholdsvis 200 m² og 275 m², og udgifterne til anskaffelse af videnskabeligt udstyr ved oprettelse af et nyt laboratorium vil udgøre henholdsvis 551.600 kr. og 880.400 kr. i 1975-priser. Af samme bilag 2 fremgår det tilsvarende, at de årlige driftsudgifter (personalelønninger og forbrug) vil beløbe sig til henholdsvis ca. 586.000 kr. (500 us.) og ca. 1.171.000 kr. (1.000 us.), svarende til ca. 1.200 kr. per undersøgelse (excl. etableringsudgifter og udgifter til lokaler). Det er venteligt, at automatiseret eller i hvert fald halvautomatiseret apparatur snart vil blive tilgængeligt, og der bør regnes med en ekstra udgift på 100.000 kr. i anskaffelse og udgifter til endnu en akademisk stilling. Til gengæld kan analysekapaciteten så øges betragteligt.

Det har ikke været muligt at vurdere udgifterne i forbindelse med de uddannelsesforpligtelser, som bør pålægges de re-

spektive centre, men udgiften formodes især at komme til at hidrøre fra en udvidet normering, således at læger, der har interesse for klinisk genetik, kan opnå ansættelse på de pågældende centre.

De 3 fungerende laboratorier råder allerede over en del af de nødvendige ressourcer (i form af lokaler og apparatur), og det fremgår af bilag 3» hvilke forudsætninger der skal opfyldes for at kunne udbygge de eksisterende laboratorier som foreslået. Det videnskabelige udstyr skal således suppleres, og de samlede udgifter hertil vil beløbe sig til ca. 900.000 kr., ligesom der vil være lokaleproblemer på Kennedy Institutet og Rigshospitalet.

Når udbygningen af de 3 eksisterende centre er nået op til den anførte kapacitet, og Odense centret er oprettet, bør der ske en yderligere udbygning med henblik på at kunne dække ovennævnte behov på 4.000 årlige undersøgelser. Det er udvalgets opfattelse, at endnu et center bør placeres i Jyllandsområdet.

Begrundelsen for, at udbygningen bør ske som ovenfor skitseret, er den, at der bør stiles mod en (delvis) centraliseret organisation af den prænatale diagnostik med henblik på at udnytte de forhåndenværende ressourcer bedst muligt samt af hensyn til det stærkt begrænsede antal uddannede personer inden for klinisk genetik, som hele området i virkeligheden er en del af.

Området må betragtes som en naturlig sygehusopgave, der bør løses som en landsdelsfunktion. På baggrund af centrenes tilhørsforhold må det anbefales, at staten i en overgangsperiode afholder udgifterne i forbindelse med de pågældende centres fortsatte virksomhed for at sikre kontinuiteten, og problemet om de 3 bestående centres fremtidige tilhørsforhold/finansieringsforhold i relation til sygehusvæsenet må anbefales løst snarest muligt.

Af hensyn til den ligelige dækning af landet bør det allerede i den første udbygningsfase sikres, at der åbnes mulighed for, at alle gravide i de risikogrupper, hvortil tilbud om prænatal diagnostik rettes, får nogenlunde ensartede mulighe-

der for at få foretaget amniocentese, jfr. nedenfor under afsnit 4.3.

4.2. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors"), herunder deres opsporing.,

Som tidligere nævnt er en intensivering af opsporingen af disse sygdomme en absolut forudsætning for, at den prænatale diagnostik af disse sygdomme kan få et rimeligt omfang. I det følgende behandles derfor såvel behovet for udbygning af den prænatale diagnostik som behovet for udbygning af postnatal screening.

4.2.1. Prænatal diagnostik.

Udvalget er af den opfattelse, at der for tiden kun er grundlag for at udbygge den prænatale diagnostik af "inborn errors" i et begrænset omfang omkring nogle af de bestående laboratorier. Dette skyldes, at de enkelte sygdomme er meget sjældne, og at de i vidt omfang kræver hver sin specielle diagnostiske teknik. Samtidig bør man fremme samarbejdet med udenlandske laboratorier, af hvilke man altid vil være afhængig, idet det ikke her i landet vil være muligt at foretage undersøgelse for alle metaboliske sygdomme.

4.2.2. Postnatal screening.

Ved screening-undersøgelser forstår man undersøgelser, der er billige og hurtige at udføre på let tilgængeligt materiale, så store befolkningsgrupper kan undersøges, uden at omkostningerne bliver særlig store. Screening må ikke forveksles med diagnostik, idet de patienter, der findes abnorme ved screening-undersøgelsen, almindeligvis må underkastes meget grundigere undersøgelser for at bekræfte eller afkræfte det resultat, som screening-undersøgelsen har givet.

Screening-undersøgelser kan inddeles dels i populations-screening (her: undersøgelse af alle nyfødte), dels i selektiv screening (her: undersøgelse af udvalgte befolkningsgrupper).

Ad populationsscreening: I mange europæiske lande også Danmark samt i U.S.A., Canada og New Zealand screenes alle nyfødte for fenylketonuri ved hjælp af blodprøver (nogle få dråber afsat på filtrerpapir). Screeningen er centreret om nogle få laboratorier, her i landet på statens seruminstitut. Der er almindelig enighed om, at denne screening er værdifuld, også fra et cost-benefit synspunkt, jfr. ovenfor afsnit 2.1.3. (side 15).

Der er nu udviklet sikre metoder også til screening for medfødt defekt af skjoldbruskkirtlen, hvilket medfører sygdommen congenit myxødem. Denne sygdom er relativ hyppig (2-4 per 10.000 fødsler), og kan behandles. Uden diagnosticering medfører sygdommen retardering af væksten og af den åndelige udvikling. De fleste patienter diagnosticeres for tiden først, når de er 3-6 måneder gamle, men enkelte betydeligt senere, og når behandlingen med thyreoideahormon indsættes på dette sene tidspunkt, vil de færreste opnå en normal intelligens. Sygdommen kunne altså diagnosticeres med stor sikkerhed allerede i nyfødthedsperioden og behandlingen herved gøres optimal. Screenprogrammer er da også i gang flere steder i verden. Et screen-system er også udviklet her i landet (Rigshospitalets nuclear-medicinske afdeling i samarbejde med teratologisk afsnit) og vil kunne udføres for en engangsudgift på ca. 360.000 kr. til anskaffelse af automatiseret apparatur til hormonanalyse, samt en årlig driftsudgift på ca. 150.000 kr. (svarende til lønudgift til laborant og deltidsansat sekretær) mod en besparelse ved tidlig behandling, som i alt fald er mange gange dette beløb.

På de blodprøver, som indsendes til screening for fenylketonuri, kan udføres analyse for en del sygdomme (jfr. Tabel 1) udover de 2 ovenfor nævnte. F.eks. har man i staten Massachusetts siden 1968 screenet størstedelen af alle nyfødte for en række forskellige sygdomme ved undersøgelse af såvel blod

som urin^{*)}), og dette program har set fra et cost-benefit synspunkt givet stort overskud^{*)}).

Det er imidlertid for tidligt at afgøre, om det bør anbefales at udvide screeningen her i landet efter disse retningslinier ud over screening for fenyylketonuri og congenit myxødem. De udvidede screeningprogrammer har mødt en del kritik bl.a. på grund af tekniske problemer, der har medført, at man enten har overset patienter (falske negative resultater) eller fået for mange med (falske positive resultater). Den ret primitive teknik tillader således for en del sygdommes vedkommende ikke med tilstrækkelig sikkerhed at skelne sikkert abnorme fund fra normale.

Her i landet udføres for tiden på forskningsbasis (på Rigshospitalets teratologiske afsnit i samarbejde med Kennedy Instituttet), støttet af statens lægevidenskabelige forskningsråd og helsefonden, en undersøgelse med henblik på at afgøre, om en sådan udvidet screening er relevant her i landet. Man må således afvente dels denne undersøgelse, dels yderligere erfaringer fra udenlandske og eventuelt indenlandske undersøgelser, inden man tager stilling til, om eventuelt andre sygdomme bør kobles på screeningprogrammet; det skal hertil bemærkes, at en udvidelse af screeningprogrammet vil være relativt billig, idet mange analyser kan udføres på de en gang indsamlede blodpletter.

Et særligt program for tidlig diagnosticering af cystisk fibrose (defekt i legemets slimkirtelsystem) ved hjælp af undersøgelse af afføringsprøver fra nyfødte er udarbejdet og er p.t. udført på 30.000 nyfødte over en periode på 1½ år. Der fandtes her 7 patienter med cystisk fibrose. Det er endnu for tidligt at afgøre, om denne eller en anden form for screening af cystisk fibrose vil give tilstrækkeligt udbytte.

Ad selektiv screening; Screening af særlige grupper i befolkningen har følgende fordele:

- 1) Hyppigheden af arvelige stofskifteanomalier er speciel høj blandt indlagte på børneafdelinger eller forsorgscentre.

*) Levy: Advances in Human Genetic bd. 4, s. 21, 1973.

**) New England Journal of Medicine 291: 1414, 1974.

- 2) Ved at begrænse screeningen til særlige risikogrupper kan man tage flere laboratorieanalyser i anvendelse, og disse kan samtidig forfines.

I udvælgelsen af patienterne til selektiv screening indgår således en klinisk vurdering og ifølge emnets natur vil det sige vurdering foretaget først og fremmest af pædiater. Da områdets talrige diagnostiske og terapeutiske aspekter kræver samarbejde mellem mange specialer og i første række ud over pædiatrisk også biokemisk og genetisk ekspertise, er det nødvendigt at centralisere undersøgelserne på få centre. Da diagnostikken i stort omfang hviler på anvendelsen af vævs-kultur, er det naturligt at knytte centrene tæt til centre for prænatal diagnostik af kromosomsygdomme.

Ved en kombineret postnatal-prænatal indsats over for de metaboliske sygdomme indgår der i cost-benefit beregningen mange faktorer, af hvilke de væsentlige er sygdommens art, aktuelle tidspunkt for diagnosen, muligheder for behandling, udgifter til eventuel behandling, muligheder for prænatal diagnostik og muligheder for at udføre screening i nyfødthedsperioden.

Af bilag 4 fremgår det, at de årlige driftsudgifter ved drift af laboratorium til post- og prænatal diagnostik af metaboliske sygdomme ved 400 undersøgelser om året vil udgøre omkring 1,5 mill.kr. (1975-priser). Det fremgår endvidere, at der kræves 370 m² til laboratorier m.v., samt at anskaffelse af videnskabeligt udstyr vil beløbe sig til ca. 3»2 mill.kr. (1975-priser).

Idet udvalget skønner, at der er behov for at undersøge ca. 2.000 børn per år, kan de årlige driftsudgifter - alt afhængig af hvorledes en eventuel udbygning rent faktisk vil ske - anslås til omkring 4 mill.kr. årligt (jfr. kommentarerne til bilag 4, side 70).

Mange af de genetisk betingede sygdomme vil, såfremt de ikke diagnosticeres i tide, medføre udgifter til nødvendige institutionsanbringelser og andre hjælpeforanstaltninger samt behandlinger. Såfremt man ud fra disse betragtninger regner med en besparelse på ca. 500.000 kr. per funden patient (diag-

nosticeret post- eller prænatalt), jfr. f.eks. "Cost-benefit analyse af forebyggende åndssvageforsorg" (litteraturfortegnelsens punkt 6.), vil samfundet ved fund af blot mellem 10 og 12 patienter med metaboliske sygdomme opnå en besparelse, svarende til ovennævnte udgifter på omkring 4 mill.kr.

I øjeblikket hviler en del af det kvalificerede diagnostiske arbejde på enkelte forskere, der har interesseret sig for en bestemt sygdom eller sygdomsgruppe, og hvis forskeren af en eller anden grund ophører med dette arbejde, ophører mulighederne for diagnostik af den pågældende sygdom eller sygdomsgruppe.

Da det er umuligt, at alle laboratorier kan få mulighed for at udføre alle de differentierede og komplicerede undersøgelser, der her er tale om, finder udvalget, at området som tidligere nævnt, bør centraliseres. Man finder, at 2 centre, 1 i København og 1 i Århus, ville være rimeligt, da man disse steder har mulighed for det snævre samarbejde med andre specialer, der er nødvendigt.

Disse 2 centre bør ud over at udføre selektiv screening for genetisk betingede stofskiftesygdomme fungere som centre, der koordinerer al postnatal biokemisk diagnostik i landet, og samarbejde med de afdelinger og institutter, der ellers vil kunne påtage sig specialundersøgelser, således at en unødvendig overlapning af undersøgelserne undgås. Samtidig skal man pege på, at disse centre bør være så store, at de er i stand til med kort varsel at påtage sig undersøgelser, der af en eller anden årsag opgives andetsteds, eller på grund af nye opdagelser gør det rimeligt at tage op.

Endelig bør disse centre i fornødent omfang kunne påtage sig alt samarbejde til tilsvarende udenlandske centre.

4.3. Behov for udbygning af ultralydsfaciliteter.

De foreslåede centre skal løbende tage nye prænatale diagnostiske opgaver op, og for at skabe mulighed for, at befolkningen får lige muligheder for prænatal diagnostik, bør

der opbygges prøveudtagningssteder med det nødvendige ultralydudstyr et antal steder, og udvalget peger her på Ålborg, Århus, Esbjerg, Kolding, Odense, København samt yderligere et sygehus på Sjælland.

Baggrunden for, at der bør tilstræbes en sådan delvis centralisering, er, at det må anses for vigtigt, at de enkelte prøveudtagere opnår en rimelig rutine i indgrebet.

Udgifterne til anskaffelse af supplerende udstyr til laboratoriernes apparatur for at kunne udføre amniocentese vil være af størrelsesordenen 10.000 kr. per laboratorium.

Udgifterne til apparaturanskaffelser i forbindelse med oprettelse af et nyt ultralydcenter med henblik på at dække alle aspekter af den prænatale ultralyddiagnostik vil beløbe sig til ca. $\frac{1}{2}$ mill.kr., og de årlige driftsudgifter, herunder løn til læge, scannograf og sekretær, vil udgøre ca. 350.000 kr., jfr. bilag 5.

De omhandlede laboratoriefaciliteter forefindes på Set. Josephs Hospital i København, Amtssygehuset i Herlev og Kolding Sygehus.

Kapite15

FORSLAG TIL UDBYGNING AF DEN TIDLIGE PRÆNATALE
DIAGNOSTIK OG DEN DERTIL HØRENDE
POSTNATALE DIAGNOSTIK

Formålet med tidlig prænatal diagnostik er at skabe mulighed for at forebygge fødsel af børn med alvorlige arvelige sygdomme eller misdannelser. Den prænatale diagnostik vil derfor kunne få stor betydning for samfundet ved at forhindre fødsel af børn med livsvarigt handicap, der vil have behov for gentagne hospitaliseringer eller livslangt ophold på institution.

Ved denne diagnostik kan store menneskelige tragedier forhindres. Når dertil kommer, at en del af den prænatale diagnostik kan udføres således, at de samfundsmæssige besparelser set ud fra et cost-benefit synspunkt balancerer med eller overstiger det offentliges udgifter i forbindelse med de pågældende undersøgelser foretaget, finder udvalget, at det offentlige vil opnå en meget stor fordel ved at prioritere denne prænatale diagnostik højt i fremtidens sundhedspolitik.

På denne baggrund er udvalget nået til enighed om den udbygningsplan, som er skitseret i det følgende.

5.1. Kromosomsygdomme.

Med den nuværende kapacitet kan der, såfremt den nuværende aktivitet kan sikres - ved at de fornødne midler stilles til rådighed -, udføres ca. 1.000 undersøgelser om året fordelt på kromosomlaboratorierne på Rigshospitalets teratologi-

ske afsnit, Kennedy Instituttet og Institut for Human Genetik ved Århus Universitet.

Som omtalt ovenfor i kapitel 4 (side 28), jfr. bilag 1, vil undersøgelse af alle gravide over 35 år give en økonomisk gevinst for samfundet, og der bør derfor efter udvalgets opfattelse snarest gives alle disse kvinder mulighed for at få udført prænatal diagnostik.

Det samlede behov kan opgøres til mellem 3.000 og 4.000 undersøgelser om året, nemlig alle gravide over 35 år og andre særlig udsatte risikogrupper.

Med henblik på hurtigst muligt at kunne dække dette behov foreslår udvalget, at der umiddelbart påbegyndes en udbygning af ovennævnte (igangværende) 3 kromosomlaboratorier til en kapacitet på i alt 2.000-2.500 undersøgelser per år, hvilket vil kunne ske i løbet af $\frac{1}{2}$ -1 år. Samtidig bør der snarest ved Odense Sygehus oprettes et nyt kromosomlaboratorium (kapacitet 500-750 us. per år). Endelig bør der - inden for de nærmeste par år - oprettes endnu et kromosomlaboratorium i Jyllandsområdet (kapacitet 500-750 us. per år).

Den foreslåede successive udbygning vil betyde, at man i en overgangsperiode må begrænse tilbuddet om undersøgelser til at omfatte de mest udsatte kvinder.

For så vidt angår personale til driften af kromosomlaboratorierne, vil man kunne skaffe det nødvendige antal læger, og uddannelsen af de nødvendige laboranter vil kunne ske i løbet af $\frac{1}{2}$ -1 år. Der vil derfor ikke være rekrutteringsmæssige problemer til hinder for den foreslåede udbygning, der således rent praktisk vil kunne ske i løbet af 1-2 år.

De årlige driftsudgifter (1975-priser) ved 4.000 årlige undersøgelser vil beløbe sig til ca. 4,8 mill.kr., svarende til 1.200 kr. per undersøgelse. Etableringsudgifterne (excl. udgifter til lokaler) ved udbygning af de eksisterende 3 kromosomlaboratorier til en samlet kapacitet på ca. 2.000-2.500 undersøgelser per år og ved oprettelse af 2 nye laboratorier (hver med en kapacitet på ca. 500-750 us. per år) vil beløbe sig til i alt ca. 2 mill.kr.

5.2. Genetisk betingede stofskiftesygdomme ("inborn errors").

Prænatal diagnostik af disse sygdomme giver set fra et cost-benefit synspunkt et meget større overskud end prænatal diagnostik af kromosomsygdomme, idet gennemsnitligt 25% af de undersøgte fostre vil være syge, jfr. ovenfor side 15 og 26.

Hovedproblemet er imidlertid udvælgelsen af risikogrupperne og opsporingen af sygdommene, hvilket kræver en lang række forskellige biokemiske metoder. Opsporingen kan udføres gennem såkaldte screening undersøgelser, der kan anvendes til undersøgelse af alle nyfødte (populationsscreening) eller til undersøgelse af udvalgte grupper i befolkningen (selektiv screening).

Hele populationen screenes nu for fenyylketonuri (Følling's sygdom), og denne screening giver overskud set fra et cost-benefit synspunkt, jfr. ovenfor kapitel 2 (side 15).

Udvalget mener, at man derudover snarest bør indføre screening af hele populationen for congenit myxødem, da en sådan screening set fra et cost-benefit synspunkt vil give et stort overskud, jfr. ovenfor kapitel 4 (side 32). Udbygningen vil skønsmæssigt koste 360.000 kr. i engangsudgifter, samt ca. 150.000 kr. i årlige driftsudgifter.

Udvalget mener, at eventuel yderligere udbygning af populationsscreeningen her i landet må afvente resultaterne af den forskning og de undersøgelser, som udføres dels i udlandet, dels herhjemme.

Udvalget mener, at opbygningen af selektive screeningprogrammer er af stor værdi i arbejdet med opsporing af patienterne, og at sådanne screeningprogrammer med fordel kunne indarbejdes i enkelte centre, som samtidig skulle have rådgivende funktion for en række hospitaler og skulle koordinere den biokemiske diagnostik i landet samt skulle formidle kontakten til tilsvarende centre i udlandet. Det nuværende omfang af den postnatale diagnostik her i landet fremgår af bilag 6.

Da de kliniske og ~~laboratori~~^{mæssige} undersøgelser skal indgå i et snævert samarbejde, må speciallaboratorierne knyttes så nært til børneafdelingerne som muligt.

For at opnå tilstrækkeligt klinisk og terapeutisk erfaring er det væsentligt, at patienter med disse sygdomme samles på få centre. Laboratoriefunktionen må ligeledes centres dels af hensyn til specielt apparatur, men også for at sikre centret tilstrækkelig biokemisk ekspertise.

Udvalget foreslår sådanne centre oprettet i København og Århus, hvor ikke alene de nødvendige forudsætninger i form af pædiatrisk, biokemisk, genetisk og obstetrisk ekspertise findes, men hvor man også har muligheden for at knytte centrene tæt til centrene for den prænatale diagnostik af kromosomsygdommene, for dermed at sikre tilstedeværelsen af den nødvendige ekspertise vedrørende vævskulturteknik.

De årlige driftsudgifter efter en udbygning, der vil kunne dække et skønnet behov for undersøgelse af ca. 2.000 børn per år (først og fremmest de af børneafdelingernes patienter, der er under mistanke for "inborn errors"), vil skønsmæssigt beløbe sig til ca. 6 mill.kr., jfr. ovenfor side 34-35. Det er her samtidig påvist, at de besparelser ved undgåede institutionsanbringelser og behandlinger, der vil kunne opnås ved prænatal diagnostik af forholdsvis få patienter hvert år, vil modsvare ovennævnte udgifter på ca. 6 mill.kr. Der kan derfor ikke være tvivl om, at en udbygning kan gennemføres uden egentlige merudgifter for det offentlige. Den nøjere planlægning af arbejdsfordelingen må foregå efter forhandlinger mellem de to centre i København og Århus og de afdelinger og institutter, som vil kunne påtage sig specialundersøgelser.

5.3• Medicinsk ultralyddiagnostik.

Da en af forudsætningerne for den prænatale diagnostik er udtagelse af fostervædske (amniocentese) under ultralydvejledning, foreslår udvalget, at der - bl.a. af hensyn til en ligelig dækning af landet - etableres prøveudtagningslaboratorier med det nødvendige ultralydudstyr på sygehuse i

Aalborg, Århus, Esbjerg, Kolding, Odense, København samt yderligere et sygehus på Sjælland. Antallet af prøveudtagningssteder bør således begrænses for at sikre, at den fornødne rutine opnås.

De årlige udgifter (1975-priser) til driften af disse ultralydlaboratorier med henblik på foretagelse af amniocentese og fostermisdannelsesdiagnostik vil beløbe sig til ca. 350.000 kr. per laboratorium eller i alt ca. 2,5 mill.kr. Da de fleste af ovennævnte sygehuse i forvejen har et ultralydlaboratorium, vil udgiften til anskaffelse af supplerende udstyr være af en størrelsesorden på 10.000 kr. per laboratorium.

Udgifterne ved driften af ultralydlaboratorierne foreslås afholdt af sygehuskommunerne (som hidtil) inden for sygehusvæsenets rammer.

5.4. Generelle betragtninger.

Udvalget lægger afgørende vægt på, at såvel ultralyddiagnostikken som de ovenfor omhandlede forebyggende undersøgelser for kromosomsygdomme og genetisk betingede stofskiftesygdomme centraliseres i det foreslåede omfang, bl.a. for at sikre den fornødne rutine, men også for at undgå forholdsvis store og urentable investeringer ved oprettelse af mange mindre laboratorier.

Ultralyddiagnostikken løses allerede som en sygehusopgave, og udvalget er af den opfattelse, at også de forebyggende kromosomundersøgelser og den del af undersøgelserne for genetisk betingede stofskiftesygdomme, der har passeret forskningsstadiet og kan udføres rutinemæssigt, naturligt hører til i sygehusvæsenets regie (som en landsdelsfunktion), og som følge heraf bør finansieres af sygehuskommunerne. Da alle undersøgelserne indtil for nylig er blevet finansieret af forskningsmidler, må det - for blot at kunne opretholde det nuværende undersøgelsesomfang - allerede nu sikres, at

de nødvendige midler fortsat vil være til stede. Udvalget finder det derfor rimeligt - også under hensyn til de eksisterende laboratoriers nuværende tilhørsforhold - at staten i en overgangsperiode dækker udgifterne til undersøgelserne. Spørgsmålet om den endelige finansieringsform bør i øvrigt afvente den almindelige betalingsordning for landsdelsspecialer, herunder navnlig statslige og statsbetalte sygehuse/afdelinger, der for tiden overvejes bl.a. i Røgshospitalsudvalget.

Udvalget skal samtidig pege på, at der fortsat vil være et betydeligt behov for forskning inden for området. Man skal derfor anbefale, at der også fremover ydes forskningsstøtte hertil.

Udvalget skal i denne forbindelse henlede opmærksomheden på, at Kennedy Instituttet og Institut for Human Genetik ved Århus Universitet er forskningsinstitutter. Ved den foreslåede udbygning må der tages hensyn hertil, ligesom det bemærkes, at Kennedy Instituttets fremtidige tilhørsforhold i forbindelse med gennemførelsen af udlægningen af særforsorgen endnu ikke er afklaret; i betænkning nr. 781/1976 om særforsorgens udlægning er det foreslået, at Kennedy Instituttet forbliver en statsinstitution.

Tabel 1.

OVERSIGT OVER ARVELIGE STOFSKIFTESYGDOMME

	Behand- ling mulig	Prænatal diagno- stik mu- lig	Hyppig- heden	Screening neonatalt
Binyrebarksdefekter (6 typer)	+	(+)	1:5.000	
Citrullinæmi	+	+	mindre end 1:50.000	+
Disaccharidintolerans (3 typer)	+	÷	1:3.000	÷
Fruktoseintolerans	+	÷	mindre end 1:50.000	(+)
Galaktokinasedefekt	+	+	mindre end 1:50.000	+
Galaktosæmi	+	+	1:20.000	+
Homocystinuri	(+)	+	mindre end 1:50.000	(+)
Hyperlysinæmi	+	(+)	mindre end 1:50.000	+
Isovaleratacidæmi	(+)	+	mindre end 1:50.000	÷
Maple Sugar Urine Disease	(+)	+	mindre end 1:50.000	
Methylmalonsyreacidose	+	+	mindre end 1:50.000	+
Fenylketonuri	+	÷	1:10.000	+
D-vit.-resistent rakitis	+	÷	1:35.000	÷
Hyperlipoproteinæmi (flere typer)	+	÷	1:2.000	(+)
Propionsyreacidose	+	+	mindre end 1:50.000	(+)
Pyruvatcarboxylasedef.	(+)	+	mindre end 1:50.000	+
Tyrosinose	+	÷	mindre end 1:50.000	+
Thyreoiderahormondef. (cong. myxødem) (incl. defekt anlæg af skjoldbruskkirtlen)	+	÷	1:2.000	+
Cystisk fibrose	+	÷	1:1.000	+

	Behand- ling mulig	Prænatal diagno- stik mu- lig-	Hyppig- heden	Screening neonatal
Fabrys sygdom	(+)	+	1:25.000	÷
Farbers sygdom	÷	÷	mindre end 1:50.000	÷
Gangliosidoser (mange typer, herunder Tay-Sachs)	÷	+	mindre end 1:50.000	
Glykogenoser (mange typer)	(+)	visse typer	1:30.000	÷
Hereditære hæmolytiske anæmier	÷	(+)	1:30.000	(+)
Hyperglycinæmi	÷	÷	mindre end 1:50.000	
Krabbes sygdom	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Metakromatisk leukodystrofi	÷	+	1:35.000	÷
Mucopolysaccharidoser (mange typer)	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Niemann-Pick sygdom	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Oxalose	(+)	÷	1:35.000	÷
Wolmans sygdom	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Xeroderma pigmentosum	÷	+	1:50.000	
Lech-Nyhans syndrom	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Argininoravsyrasygdom	(+)	+	mindre end 1:50.000	+
Alfa-1-antitrypsin-defekt	÷	÷	1:35.000	+
Histidinæmi	+	÷	mindre end 1:50.000	+
Gaucher's sygdom	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Refsum's sygdom	(+)	+	mindre end 1:50.000	÷
Adenonsindeaminase-defekt	÷	+	mindre end 1:50.000	÷
Cystinose	(+)	+	1:50.000	÷
Hæmofili	+	(+)	1:20.000	(+)
Menkes (Kinky Hair) sygdom			1:35.000	
Wilsons sygdom			mindre end 1:50.000	
(I rubrikken "behandling mulig" betyder (+), at behandlingen				

kun har nogen effekt. Vedrørende sygdomshyppighederne bygger disse på et skøn, idet man bortset fra cystisk fibrose, fenylketonuri, galaktosæmi og hæmofili, såvel her som i andre lande kun har et groft skøn, hvilket skyldes, at det diagnostiske apparatur heller ikke her i landet er tilstrækkeligt udviklet over for disse sygdomme).

LITTERATURFORTEGNELSE

1. S. Hagard, F. Carter & R.G. Milne: Screening for spina bifida cystica (A cost-benefit analysis), British Journal of Preventive and Social Medicine 30, 40-53, 1976.
2. S. Hagard & F. Carter: Preventing the birth of infants with Down's syndrome: a cost-benefit analysis, British Medical Journal I, 753-756, 1976.
3. Me. Kusick: Mendelian Inheritance in Man, 4. udg., 1975.
4. Levy: Advances in Human Genetics, bd. 4, side 21, 1973.
5. A. Milunsky: Risk of amniocentesis for prenatal diagnosis, New England Journal of Medicine, 293: 932, 1975.
6. G. Nielsen, M. Mikkelsen & E. Varaberg: Cost-benefit analyse af forebyggende ændssvageforsorg, Socialt Tidsskrift nr. 9, 1974.
7. D.N. Raine: The need for a national policy for the management of inherited metabolic disease, Journal of clin. Path. B 27, 8: 156-163, 1974.
8. Cost-benefit analysis of newborn screening for metabolic disorders, New England Journal of Medicine 291: 1414, 1974.

BILAGSFORTEGNELSE

	Side
Bilag 1: Cost-benefit analyse af forebyggelse af mongolisme, M. Mikkelsen, G. Nielsen & E. Rasmussen.	48
Bilag 2: *) , Beregning af driftsudgifter og krav til laboratorieplads, personale og apparatur i dyrkningslaboratorier til prænatal diagnostik af henholdsvis 500 og 1.000 tilfælde per år.	59
Bilag 3 i *) Merudgifter i forbindelse med drift og udvidelse af kromosomlaboratorierne på Kennedy Instituttet, Institut for Human Genetik ved Århus Universitet (begge til 500 us. per år) og Rigshospitalets teratologiske afsnit (til 1.000 us. per år).	62
Bilag 4: #*) , Beregning af driftsudgifter og krav til laboratorieplads, personale og apparatur i et laboratorium til post- og prænatal diagnostik af inborn errors of metabolism, 400 us. per år.	67
Bilag 5s Budget for ultralydlaboratorium til prænatal diagnostik.	71
Bilag 6: Oversigt over analysemetoder samt specielle analyser, der benyttes til diagnostik af metaboliske sygdomme på henholdsvis Rigshospitalets teratologiske afsnit, Kennedy Instituttet, Institut for Human Genetik ved Århus Universitet og Århus Kommunehospital.	73

*) Bilag 2 og 3 er baseret på materiale udarbejdet af udvalgsmedlemmerne: M. Mikkelsen, J. Philip og A.J. Therkelsen.

**) Bilag 4 er baseret på materiale udarbejdet af udvalgsmedlem A.J. Therkelsen.

***) Bilag 5 er udarbejdet af udvalgsmedlem J. Bang.

****) Bilag 6 er udarbejdet af udvalgsmedlemmerne Brandt, Mikkelsen og Therkelsen samt overlæge, dr.med. Karsten Rasmussen.

M. Mikkelsen, G. Nielsen & E. Rasmussen:

Cost-benefit analyse af forebyggelse af mongolisme.

I 1970 blev den prænatale diagnostik indført i Danmark. Hermed blev det muliggjort at forebygge fødsel af såkaldte mongol-børn ved fostervands-undersøgelse og selektiv abort. Først i 1975 blev indgrebet dog foretaget i større udstrækning.

Muligheden for fostervands-undersøgelse har inspireret forskellige arbejdsgrupper til at undersøge omkostninger og den økonomiske gevinst ved en sådan undersøgelse. Dette har været muligt, fordi Down's syndrom eller mongolisme er en relativ hyppig sygdom, og at incidensen (hyppigheden) stiger med stigende mødre-alder. En cost-benefit analyse med henblik på forebyggelse af mongolisme blev foretaget af en ekspert-gruppe under WHO i 1972 og af Milunsky i 1973. I begge undersøgelser fandtes, at et prænatalt screeningsprogram ville betale for sig selv, hvis alle kvinder over 30 blev undersøgt.

Fra dansk side blev det påvist, at samfundet ikke satte penge til, hvis alle kvinder over 35 år blev undersøgt, og at det gav en gevinst på mere end 2 mill. kr. om året, hvis alle gravide kvinder på 40 år og ældre blev undersøgt (Nielsen, Mikkelsen og Wamberg, 1974). Til lignende tal kom Glass ved en cost-benefit analyse af engelske data (1975) og Hagard og Carter på basis af prænatale undersøgelser i Vest-Skotland (1976).

Siden den sidste danske cost-benefit analyse, som var baseret på 1971-72 tal, er visse forudsætninger for analysen forandret.

Det forventede antal af mødre på 35 år og ældre er faldet fra 4.261 i 1970 til 3.532 i 1974. Incidens-undersøgelser fra

Sverige (Lindsjø, 1974) og Danmark (Mikkelsen et al., 1976) har vist, at incidensen i 1971 var højere end den af Øster i 1953 fundne incidens, som var lagt til grund for beregningerne. Dette betyder, at færre kvinder skal undersøges, for at der findes et foster med mongolisme. Desuden er prisniveauet væsentligt forandret siden 1971-72, især er institutions-omkostningerne steget.

I appendix er forudsætningerne for analysen opgivet. Omkostninger, hvis alle 71.217 gravide kvinder blev undersøgt, er udregnet. De består 1) af punkturomkostninger 2) af laboratorieomkostninger og 3) af omkostninger ved svangerskabsafbrydelse.

Udgifterne til mongoler i de forskellige aldersklasser fremgår ligeledes af appendix. De er beregnet på basis af udgifterne til børnehave, skole, ungdomsskole og invalidepension for de overlevende mongoler for hvert et års aldersgruppe.

Analyse.

Sandsynlighed for fødsel af et mongolbarn i de forskellige raaternelle aldersklasser fremgår af Tabel 1. Det forventede antal af mongolbørn beregnet efter data fra København viser, at der i alt forventes godt 83 børn om året, hvoraf de 21 fødes af kvinder over 35 år.

Tabel 2 viser, hvor mange patienter der overlever i de forskellige aldersklasser. Det er værd at bemærke, at middellevetiden for 5-årige mongoler er 50 år. Af Tabel 3 fremgår, hvor mange af patienterne der forventes at opholde sig i hjemmet, og hvor mange der forventes at opholde sig på hospital eller institution i aldersklassen 0-65 år og derover. Tabel 4 giver de forsmøgnsmæssige omkostninger per år beregnet på 1974.75 priser.

Tabel 5 angiver omkostninger og gevinster, hvis alle gravide kvinder over 35 år blev undersøgt. Den viser, at det giver en gevinst på godt 4 mill.kr., hvis disse kvinder får foretaget amniocentese alene for diagnostikken af mongolisme.

I tabel 6 er omkostninger og gevinster beregnet for de

forskellige aldersklasser. Der findes allerede en lille økonomisk gevinst for aldersklassen 35-39 år og en meget stor gevinst for aldersklassen 40 år og derover. Ved en fostervandsundersøgelse af kvinder under 35 år er **der** et økonomisk deficit.

Diskussion.

Den foreliggende undersøgelse viser en større gevinst end 1974-undersøgelsen, selv om den er gennemført på samme måde og til trods for, at ikke alle PP III's planer, men de foranstaltninger, der almindeligvis regnes med, er lagt til grund. En økonomisk gevinst kan desuden allerede påvises ved 35 års alderen i modsætning til 38 års alderen i 1974. Dette skyldes flere faktorer. Mongolisme optræder med en højere hyppighed end den i 1953 af Øster fundne og for 1974-analysen til grund lagte. De i 1971 fundne danske incidenstal er benyttet til denne analyse. Desuden er omkostningerne ved pasning af en person med mongolisme, især institutionsanbringelse, steget væsentligt siden sidste analyse, medens udgifterne til punktur og laboratorieundersøgelser er steget forholdsvis væsentlig mindre på grund af rationaliseret teknik.

Foruden mongolbørn forebygger fostervandsundersøgelser også fødsel af børn med andre kromosomabnormiteter. Her vil især de svære trisomi-former, trisomi 13 og trisomi 18 koste samfundet hospitalsudgifter indtil patienternes død. Kønsmosomabnormiteter, som ligeledes findes ved fostervandsundersøgelse, vil ofte koste samfundet udgifter til psykiatrisk behandling, specialundervisning og eventuelt institutionsanbringelse. Besparelsen kan dog ikke beregnes nærmere på grund af manglende viden om, hvordan en udvalgt gruppe med kønskromosomabnormiteter udvikler sig.

Disse besparelser er ikke indregnet i analysen og må opfattes som ekstragevinst ved undersøgelsen.

Desuden er analysen begrænset til det offentliges udgifter ved forebyggelse gennem fostervandsundersøgelser og er sammenlignet med det offentliges udgifter til pasning af de ellers overlevende mongoler.

Ved beregningerne af besparelser er der ikke taget hensyn til, at moderens evne til at arbejde uden for hjemmet bliver nedsat på grund af pasning af mongolbarn. Man har heller ikke taget de økonomiske konsekvenser i betragtning, som et "erstatningsbarn" fører med sig.

Beregningerne forudsætter, at alle kvinder i alderen 35 år og mere kommer til undersøgelse. Der er desuden regnet med, at alle undersøgelser lykkes. Det kan næppe forventes, at alle kvinder kommer til undersøgelse, ligesom man må regne med en lille fejlprocent, således at undersøgelser må gentages.

Konklusion.

Fostervandsundersøgelser af 3.532 kvinder 35 år gamle og ældre forebygger hvert år fødsel af 21 mongolbørn. 21 mongolbørn vil koste det offentlige godt 13 mill.kr. Omkostningerne ved undersøgelsen vil beløbe sig til 9»5 mill.kr., og der vil således være en gevinst for det offentlige på over 4,0 mill.kr.

En særdeles stor gevinst findes i aldersgruppen 40 år og derover, hvor 580 undersøgelser sparer samfundet for mere end 3 mill.kr.

Tabel 1.

Sandsynlighed for fødsel af mongolbørn på basis af Mikkelsen et al. 1976.

Moderens alder ved fødsel	Sandsynlighed i promille
15 - 19 år	0,69
20 - 24 år	0,91
25 - 29 år	0,64
30 - 34 år	1,83
35 - 39 år	4,34
40 - 44 år	14,62
45 år og derover	?

Fødsel af mongolbørn i henhold til Mikkelsen et al. 1976

Moderens alder	Fødte ialt 1973	Beregnet antal mongoler
15 - 19 år	4.702	3,2
20 - 24 år	24.510	22,3
25 - 29 år	28.200	18,0
30 - 34 år	10.273	18,8
35 - 39 år	2.982	12,9
40 - 44 år	520	8,0 ¹⁾
45 år og derover	30	-
I alt	71,217	83,2

1) Heri indregnet de 30 fødsler af 45 årige og derover

Tabel 2.

Antal overlevende mongoler i den pågældende alder.

Alder	Antal	Gennemsnitlig levetid for 0 - 5 årige
Fødsel	83,2	102 dage
1 år	64,7	1 år + 108,8 dage
2 år	61,9	2 år + 108,8 dage
3 år	61,1	3 år + 108,8 dage
4 år	60,3	4 år + 108,8 dage
5 år	59,5	5 år + 108,8 dage
10 år	54,6	
15 år	53,8	
20 år	52,4	
25 år	50,1	
30 år	48,4	
35 år	47,0	
40 år	45,6	
45 år	43,1	
50 år	37,6	
55 år	33,7	
60 år	25,3	
65 år	12,7	
70 år	3,6	
75 år	0,7	

Middellevetid for 5 årige er 50,2 år.

Tabel 3.

Procentvis andel af mongoler på institution i forskellige aldersgrupper.

Alder	Procentvis andel institutions- anbragte
0 år	10 + 22,2 på hospital
1 - 4 år	20
5 - 9 år	26
10 - 14 år	36
15 - 19 år	48
20 - 24 år	59
25 - 29 år	53
30 - 34 år	58
35 - 39 år	59
40 - 44 år	67
45 - 49 år	72
50 - 54 år	77
55 - 59 år	87
60 - 64 år	78
65 år og derover	100

Tabel 4.

Forsorgsmæssige omkostninger pr. år (hele kr.)

	Hospital	Hjemme	Institution
o årige	265.720	5.112	85.261
	Hjemme	Institution	
1 årige	5.112	85.261	
2 - 6 årige	30.648 (Børnehave 25.536 tilskud 5.112)	85.261	
7 - 14 årige	34.712 (Skole 29.600 børnetilskud 5.112)	85.261	
15 - 16 årige	52.592 (Skole 29.600 invalidespension 22.992)	85.261	
17 årige	50.992 (Ungdomsskole 28.000 invalidespension 22.992)	85.261	
18 - 20 årige	59.932 (Ungdomsskole 28.000 invalidespension 31.932)	85.261	
21 - 64 årige	48.932 (Værksted 17.000 invalidespension 31.932)	85.261	
65 år og derover	-	85.261	

Tabel 5.

Nutidsværdi af omkostninger og gevinster for 3532 gravide kvinder i alderen 35 år og derved for derved at forebygge fødsel af 20,9 mongolbørn.

	1.000 kr.
I Omkostninger:	
1. Udtagelse af fostervand	2353
2. Laboratorieundersøgelser	7005
3. Svangerskabsafbrydelser	34
I alt omkostninger	9392
II Gevinster 1)	13485
Gevinster + omkostninger	4093

1) Udregnet på baggrund af forudsætningerne, som fremgår af tabellerne 2,3,4.

Tabel 6.

Resultater ved forebyggelse af mongolfødsler for gravide kvinder i forskellige aldre.

	15-29 år	30-34 år	35-39 år	40-49 år	samtlige 15-49 årige
Antal fødsler	57.412	10.273	2.982	550	71.217
Antal mongolbørn	43,5	18,8	12,9	8	83,2
----- 1.000 kr. -----					
Omkostninger					
v/forebyggelse	152.191	27.250	7.922	1.470	188.833
Gevinster	28.067	12.130	8.323	5.162	53.682
Gevinster +					
Omkostninger	÷124.124	÷15.120	401	3.692	÷135.151

Appendix.

Beregningsforudsætninger:

- a) Udgiften ved ophold på sygehus forudsættes at udgøre 728 kr. pr. liggedag i 74-75. (Der fordres specialiseret teknik). GN's tal fremskrevet med 12,7% p.a., der er gennemsnitlig stigning i sygehusudgifter i pågældende periode.
- b) Udtagelse af fostervandsprøve er 650 kr. efter oplysning fra Set. Josephs hospital.
- c) Udgiften til foretagelse af abort er 532 kr., der er de gennemsnitlige udgifter pr. liggedag på kommunale sygehuse 74-75.
- d) Udgiften ved ophold på institution baseret på den gennemsnitlige driftsudgift pr. plads 1974/75 for åndssvageforsorgens børnehaver. Denne udgift er 85.261 kr. pr. år.
- e) Udgiften til daginstitutionsplads baseres på den gennemsnitlige udgift pr. plads i 1974/75 for åndssvageforsorgens børnehaver. Denne udgift er 25.536 kr. pr. år.
- f) Udgiften til børnetilskud er 5.112 kr. pr. 1.10.74.
- g) Udgiften til ungdomsskole baseres på den gennemsnitlige udgift pr. plads i 1974/75 for åndssvageforsorgens ungdomsskoler. Denne udgift er 28.000 kr. 1974/75.
- h) Udgiften til skole baseres på den gennemsnitlige udgift pr. plads i 1974/75 for åndssvageforsorgens eksterne skoler. Denne udgift er 29.000 kr. i 1974/75.

i) Udgiften til værksted baseres på udgiften til åndssvage-forsorgens eksterne værksteder, der i 1974/75 var 17.000 kr.

k) Invalidepensionen baseres på satsen pr. 1.10.74:

Grundbeløb	13.428
Invaliditetsbeløb	6.696
Pensionstillæg	2.868
Mellemste invalidepension	22.992
Erhvervsudygtighedstillæg	8.940
Højeste invalidepension	31.932

l) Ved analyser er der benyttet en kalkulationsrentefod på 5% p.a.

m) Omkostninger ved laboratorieundersøgelse:

1) Driftsudgifter (GN's tal + 14%)	=	903.240
2) Bygningsvedligeholdelse (5% af byggesum)	=	23.885
3) Forrentning og afskrivninger af bygninger	=	21.275
4) Forrentning og afskrivninger af inventar (400.000)	=	19.111
Samlede udgifter	=	967.511

Med en kapacitet på 500 undersøgelser årligt giver det en udgift pr. laboratorieundersøgelse på 1.935 kr.

Bilag 2.
(1975-pris- og lønniveau)

Beregning af driftsudgifter og krav til laboratorieplads, personale og apparatur i dyrkningslaboratorier til prænatal diagnostik af henholdsvis 500 og 1.000 tilfælde per år.

A. Forbrug	500 us. per år	1.000 us. per år
Eagle's medium	80 l = 2.375 kr.	160 l = 4.750 kr.
Føtalt kalveserum	20 l = 6.200 -	40 l = 12.400 -
Trypsin	15 l = 1.740 -	30 l = 3.480 -
Colcemid	135 amp. = 500 -	135 amp. = 500 -
Co ₂ -blanding	12 fl. = 1.380 -	24 fl. = 2.760 -
Flydende N ₂	1.600 -	2.500 -
Engangsmateriale	2500 fl. = 8.500 -	5000 fl. = 17.000
Leighton-rør	100 stk. = 800 -	200 stk. = 1.600 -
Filmmateriale og fremkaldelse	8.000 -	16.000 -
Projektorpærer m.m.	1.000 -	2.000 -
Fluorescenslamper	2.500 -	5.000 -
Diverse (reparationer, glasvarer, præparatkarer etc.)	7.500 -	15.000 -
I alt	42.095 kr.	82.990 kr.

B. Personale

Laboranter	3½	245.000 kr.	7	490.000 kr.
Læger (overlæge)	1	225.000 -	2	450.000 -
Sekretærer	½	36.000 -	1	72.000 -
Medhjælp til oprensning, filmfremk., rengøring m.m.	6 tm. dgl.	38.000 -	12 tm. dgl.	76.000 -
I alt		544.000 kr.		1.088.000 kr.

<u>C. Lokaler</u>	<u>500 us. per år</u>	<u>1.000 us. per år</u>
Mikroskopirum	20 m ²	40 m ²
Fluorescensmikro- skopirum	15 -	15 -
Sterile rum	20 -	40 -
Cytologisk laboratorium	20 -	20 -
Inkubator - køleskabsrum	20 -	20 -
Mørkekammer	10 -	10 -
Kontorer (læge, sekretær)	30 -	45 -
Oprensning	15 -	15 -
Spisestue	15 -	15 -
Garderobe, toiletter	10 -	20 -
Venteværelse	15 -	15 -
Depot	10 -	20 -
	I alt 200 m ²	275 m ²
	-----	-----

<u>D. Videnskabeligt udstyr</u>	<u>500 us. per år</u>		<u>1.000 us. per år</u>	
	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>
Mikroskoper	5	230.000 kr.	10	460.000 kr.
Upside-down mikroskop	1	23.000 -	2	46.000 -
Sterilbænke	1	17.000 -	2	34.000 -
Rystemaskine	1	12.000 -	1	12.000 -
Centrifuger	2	20.000 -	3	30.000 -
Vandbade	2	6.400 -	3	9.600 -
Køleskabe	2	6.000 -	3	9.000 -
Inkubatorer	2	19.000 -	4	38.000 -
Frysere -20°C	1	7.400 -	2	14.800 -
- -70°C	1	49.300 -	1	49.300 -
- -195°C	1	9.800 -	1	9.800 -
Tørreskab	1	13.000 -	1	13.000 -
Opvaskemaskine	1	48.000 -	1	48.000 -
Pipetteskyller	1	15.000 -	1	15.000 -
Pipettestoppemaskine	1	9.900 -	1	9.900 -
Laboratorievægt	1	6.000 -	1	6.000 -
		491.800 kr.		804.400 kr.

	<u>500 us. per år</u>		<u>1.000 us. per år</u>	
	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>
Overført		491.800 kr.		804.400 kr.
Fremkaldeudstyr, skæremaskine m.m.		10.000 -		10.000 -
Forstørrelsesapparat	1	10.000 -	1	10.000 -
Rapidoprint	1	4.000 -	1	4.000 -
Kontormøbler		10.800 -		12.000 -
Glasvarer, stålspande, sug, mindre apparatur m.m.		25.000 -		40.000 -
		I alt 551.600 kr.		880.400 kr.

Det anførte apparatur forefindes delvis i de 3 fungerende centre, men de følgende bilag giver oversigter over, hvilke engangs- og driftsudgifter, der er nødvendige for at udbygge centre i det angivne omfang.

Bilag 3.
(1975-pris- og lønniveau)

I. Merudgifter i forbindelse med udvidelse og drift af laboratorium til 500 kromosomundersøgelser på fostervand per år ved Kennedy Instituttet, Glostrup.

A. Forbrug.

Samlet udgift per år ca. 42.000 kr.

B. Personale.

2 laboranter	140.000 -
1 læge	120.000 -
1 sekretær 4 timer dgl.	36.000 -
Medhjælp til oprensning 6 timer dgl.	38.000 -
(A+B)	ca. 376.000 kr.

C. Lokaler.

Socialstyrelsen ligger med udbygningsplaner for Kennedy Instituttet. Der er planlagt en bygning på ca. 400 m til biokemiske undersøgelser og rådgivningsfunktion. Så snart denne bygning er færdig, vil man lokalemæssigt kunne påtage sig 500 undersøgelser årligt. Før kan man højst klare 200 undersøgelser årligt, da der er afgivet lokaler til biokemisk laboratorium. Der mangler således rum til læge, mikroskopi, sterilt rum, rum til rådgivningsfunktion.

D. Videnskabeligt udstyr.

Følgende apparatur mangler ved udbygning til 500 undersøgelser per år:

2 fluorescensmikroskoper	230.000 kr.
1 omvendt mikroskop	23.000 -
	253.000 kr.

	Overført	253.000 kr.
1 dobbelt sterilbænk		12.500 -
1 rystemaskine		5.640 -
2 centrifuger		10.000 -
2 køleskabe		2.000 -
2 fryser		16.000 -
1 inkubator med Co flow		15.000 -
1 tørsterilisator		6.500 -
2 vandbade		6.400 -
Samlet engangsudgift		327.040 kr.

Fotoudstyr, skrivebord etc. er til stede.

II. Merudgifter i forbindelse med udvidelse og drift af laboratorium til 500 undersøgelser per år ved Institut for Human Genetik, Århus.

A. Forbrug.

Samlet udgift per år	42.000 kr.
----------------------	------------

B. Persona le.

3 laboranter, udgift per år	210.000 kr.
1 læge	120.000 -
1 sekretær 4 timer dgl.	36.000 -
Medhjælp, oprensning m.m. 6 timer dgl.	38.000 -
(A+B)	446.000 kr.

c. Loka ler.

De nødvendige lokaler findes.

*) I opbygningsperioden kunne det være ønskeligt at ansætte to læger og dermed tilgodese behovet for uddannelse af specialister inden for dette felt.

D. Videnskabeligt udstyr.

Følgende apparatur mangler ved udbygning til 500 undersøgelser per år:

2 fluorescensmikroskoper	230.000 kr.
1 upside-down mikroskop	23.000 -
2 centrifuger	20.000 -
2 vandbade	6.400 -
6 analyseapparater	7.500 -
Samlet engangsudgift	286.900 kr.

Der gøres opmærksom på, at instituttet kun kan binde sig til at udføre undersøgelserne i en opbygningsperiode.

Det vil senere blive nødvendigt at flytte laboratoriet til andre lokaler, da instituttets primære opgave er forskning.

III. Merudgifter i forbindelse med udvidelse og drift af laboratorium til 1.000 undersøgelser per år ved Rigshospitalet, teratologisk afdeling, kromosomlaboratoriet.

A. Forbrug.

Samlet udgift per år	83.000 kr.
Bøger, tidsskrifter, porto, rejser	25.000 -
	108.000 kr.

B. Personale.

4½ laborant	315.000 kr.
2 læger (overlæger)	450.000 -
1 jordemoder eller lignende (afdelingsleder)	100.000 -
1 sekretær	72.000 -
Medhjælp til oprensning, filmfremkaldelse m.m.	
12 timer dgl.	76.000 -
	1.013.000 kr.

*) Til bl.a. at varetage patientkontakten.

C. Lokaler.

	Mål	Haves	Mangler
3 mikroskopirum á 12-15 m ²	40 m ²	25 m ²	15 m ²
2 sterile rum á 20 m ²	40 -	20 -	20 -
1 inkubator + køleskabsrum 20 m ²	20 -	20 -	-
1 mørkekammer 10 m ²	10 -	10 -	-
1 sekretærkontor 15 m ²	15 -	-	15 -
1 fluorescensmikroskopirum 15 m ²	15 -	15 -	-
2 lægekontorer á 15 m ²	30 -	15 -	15 -
1 opvaskerum 15 m ²	15 -	15 -	-
1 opholds- og spiserum 15 m ²	15 -	-	15 -
2 toiletter ₂ m. 1 bruser + garde- robe 20 m ²	20 -	10 -	10 -
1 venteværelse 15 m ²	15 -	-	15 -
1 depotrum 10-20 m ²	20 -	10 -	10 -
1 cytologisk laboratorium 20 m ²	20 -	20 -	-
			115 m ²

D. Videnskabeligt udstyr.

	Haves	Mangler	Pris
8 { mikroskoper { fluorescensmikroskoper	8	-	-
2 fotomikroskoper	1	1	115.000 kr.
2 omvendte mikroskoper	2	-	-
2 dobbelte sterilbænke	1	1	17.000 -
2 rystemaskiner (HETO)	-	2	24.000 -
4 centrifuger	2	2	10.000 -
3 vandbade	2	1	3.200 -
4 fryser-køleskabe			
÷ 170 (1)	-	1	22.000 -
÷ 70 (1)	-	1	20.000 -
÷ 20 (2)	2	-	-
3 inkubatorer med CO ₂ flow maskiner	2 (uden flow)	1	28.000 -
		+ 3 flow maskiner	
1 tørreskab	1	-	-
1 autoklave	1	-	-
			239.200 kr.

	Haves	Mangler	Pris
Overført			239.200 kr.
1 opvaskemaskine	1		
1 tørsterilisator	1		
1 vægt	1	-	-
1 pipetteskyller	1		
1 sug	1		
1 pipettestoppemaskine	-	1	9.900 -
1 rapidoprint	1		
1 forstørrelsesapparat	1		
3 skrivemaskiner	2	1	5.000 -
3 skriveborde	2	1	1.000 -
15 stole	10	5	1.100 -
Glasvarer m.m.			25.000 -
Samlet engangsudgift			281.200 kr.

Bilag 4.
(1975-pris- og lønniveau)

Beregning af driftsudgifter og krav til laboratorieplads, personale og apparatur i et laboratorium til post- og prænatal diagnostik af inborn errors of metabolism, 400 us. per år (se kommentarer side 70)»

A. Forbrug.

Eagle's medium	150	1	=	4.500	kr.
Kalveserum	25	1	=	7.750	-
Trypsin	20	1	=	2.320	-
CO -blanding	14	fl.	=	1.610	-
Flydende kvælstof				1.200	-
Engangsmateriale	4000	fl.	=	13.600	-
Leighton-rør (forbrug)	100	stk.	=	800	-
Diverse (glasvarer etc.)				5.000	-
Fluorometriske enzymsubstrater				32.000	-
Radioaktive substrater				40.000	-
Tælleglas og seintillationsvæske				10.000	-
Kemikaler til aminosyreanalysator				35.000	-
Kemikalier til gaskromatografi + massespektrometri				5.000	-
Reaktionsglas				4.300	-
Reagenser				7.200	-
GC kolonner med fyld				4.500	-
GC papir				1.600	-
MS papir (UV)				4.250	-
Gasarter (helium + brint + luft) + vand + el				5.000	-
Kemikalier i øvrigt				20.000	-
Slanger til pumper				4.100	-
Rep. og vedligeholdelse af apparater				15.000	-
				I alt	224.730 kr.

B. Personale.

7 laboranter	490.000 kr.
3 læger	460.000 -
1 biokemiker	120.000 -
1 ingeniør	120.000 -
1 sekretær	72.000 -
Medhjælp til oprensning, rengøring m.m. 8 timer dgl.	50.000 -
I alt	1.312.000 kr.

C. Lokaler (nettoareal).

Sterilt rum	20 m ²
Inkubator - køleskabsrum	20 -
Centrifugerum	20 -
Aminosyreanalysatorrum	20 -
Massespektrometer og gaskromatografi	40 -
Isotoplaboratorium	20 -
Kromatografi	20 -
Enzymlaboratorium - spektrofotometre - vejerum	50 -
Mørkekammer	10 -
Kontorer (læge, sekretær)	60 -
Oprensning	20 -
Spisestue, konferencerum	20 -
Garderobe, toilet	20 -
Venteværelse	10 -
Depot	20 -
I alt	370 m ²

D. Videnskabeligt udstyr.

	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>
Gaskromatograf m. automatik	1	120.000 kr.
Massespektrometer med "on line" dataanlæg	1	1.200.000 -
Scintillationstæller	1	140.000 -
Gammataæller	1	139.000 -
Præparativ ultracentrifuge	1	150.000 -
Aminosyreanalysator	1	200.000 -
Spektrofotometer (Acta III)	1	120.000 -
transport		2.069.000 kr.

	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>
transport		2.069.000 kr.
Spektrofotometer (Beckmann 24)	2	80.000 -
Kølecentrifuge	1	60.000 -
Hewlett Packard regnemaskine + digitizer	1	125.400 -
RIA-sample processer	1	125.000 -
Sterilbænk	1	17.000 -
Centrifuger	3	30.000 -
Vandbade	4	18.000 -
Køleskabe	3	9.000 -
Inkubatorer	2	19.000 -
Frysere $\div 20^{\circ}\text{C}$	3	22.200 -
Fryser $\div 70^{\circ}\text{C}$	1	49.300 -
Tørreskab	1	13.000 -
Opvaskemaskine	1	48.000 -
Laboratorie vægte	2	15.000 -
pH-metre	2	15.900 -
Multiphorudstyr	2	15.000 -
Skrivere	4	30.000 -
Gradientudstyr og fraktioneringsenhed	1	65.000 -
Samplomatenheder	2	15.000 -
Uvicord med udstyr	1	40.000 -
Fluorometer	1	60.000 -
Pumper (Ismatec)	3	41.000 -
TLC-pladecoater	1	6.000 -
TLC-scanner (Densitometer)	1	98.600 -
TLC-applikationsudstyr	1	11.000 -
TLC-tanke	6	5.000 -
Vandbadstermostater	3	3.600 -
Varmeskabe	3	24.000 -
Skrivemaskine	1	5.000 -
Skriveborde	2	3.000 -
Stole	7	1.575 -
Glasvarer, sug, mindre apparater etc.		25.000 -
Kromatografikolonner + fraktionssamler	1	25.000 -
Sonicator	1	18.000 -

transport 3.207.575 kr.

	<u>antal</u>	<u>pris ca.</u>
transport		3.207.575 kr.
Sterilfiltreringsudstyr		14.000 -
Elektronisk celletæller	1	8.000 -
Homogenisatorer	2	20.000 -
	<u>I alt</u>	<u>3.249.575 kr.</u>

Kommentarer;ad Forbrug;

Skønsmæssigt vil der i Jyllandsområdet blive tale om 400 undersøgelser per år ved centrets start, hvorfor forbruget er beregnet på basis af 400 undersøgelser per år omfattende hele det program, som fremgår af bilag 6 for Institut for Human Genetik og Centrallaboratoriet, Århus (Biokemisk-teratologisk forskningsenhed).

ad Personale:

Dette personale er stort, hvis centret kun skal udføre 400 undersøgelser per år, men nødvendiggøres af det omfattende undersøgelsesprogram, der skal bringes i funktion. Ingeniørstillingen motiveres først og fremmest af de massespektrometriske undersøgelser. Erfaringsmæssigt vil antallet af undersøgelser meget hurtigt stige, når centret er opbygget, og man må formentlig regne med en belastning på omkring 800 undersøgelser i Jyllandsområdet efter en 5 års periode.

Centret vil formentlig kunne klare dette antal undersøgelser med det anførte personale, medens forbruget naturligvis vil stige proportionalt.

Driftsomkostningerne ville herefter blive ca. 1.75 mio.kr. per år.

ad Apparatur:

Det omfattende apparatur nødvendiggøres også af det store undersøgelsesprogram, men vil kunne klare et betydeligt større antal undersøgelser end de anførte 400, og en stigning til op mod 1.000 undersøgelser per år vil formentlig kun kræve beskedne ekstraudgifter til apparatur. Det forekommer i øvrigt urimeligt at udbygge et massespektrometrisk udstyr i et nyt center for Jyllandsområdet, da et sådant udstyr allerede findes i den biokemisk-teratologiske forskningsenhed på Århus Kommunehospital og netop anvendes til screening-undersøgelser. Det bør dog pointeres, at dette udstyr skal udbygges med et on-line data-anlæg (dagspris jan. 1977 omkring 700.000 kr.) samt at det nuværende udstyr må forventes at være nedslidt omkring 1980.

Bilag 5.
(1975-pris- og lønniveau)

Budget for ultralydlaboratorium til prænatal diagnostik.

Apparatanskaffelse til et ultralydlaboratorium med henblik på prænatal genetisk diagnostik:

1. Et udstyr til fostervandsudtagning	ca. 170.000 kr.
2. Et udstyr til fremstilling af foster- organer	ca. 300.000 -
3. 2 Lejer a 4.000 kr.	ca. 8.000 -
4. 3 Rulleborde	ca. 3.000 -
5. Kontorinventar + arkiv	ca. 20.000 -
	ca. 500.000 kr.

Driftsomkostninger;

Film	ca. 24.000 kr.
Vedligeholdelse af udstyr	ca. 10.000 -
Løbende ændring af udstyr (indbygning af tekniske fremskridt)	ca. 40.000 -
	ca. 74.000 kr.

Lønninger;

Personalet på i forvejen eksisterende laboratorier må for at udføre prænatal diagnostik suppleres med:

1. 1 læge (formentlig obstetriker under uddannelse)	ca. 120.000 kr.
2. Scannograf	ca. 75.000 -
3. Sekretær	ca. 75.000 -
	ca. 270.000 kr.

Dette budget er opført for udvidelse af et i forvejen eksisterende ultralydlaboratorium med henblik på funktion inden for prænatal genetik.

Der er på nuværende tidspunkt på Set. Josephs Hospital og på Amtssygehuset i Herlev bevilget apparatur, der er nød-

vendigt for at påbegynde den finere diagnostik på fostre in utero.

Udstyr til udtagning af fostervandsprøver findes foruden på de ovenfor anførte laboratorier på en del ultralydlaboratorier.

I det anførte budget er posten: løbende ændringer af udstyret anslået til den udgift, der vil forekomme, når tekniske landvindinger skal indbygges i udstyret.

Der er imidlertid endnu et område, der nærmest må betegnes som værende på forskningsstadiet. Man har på Set. Josephs Hospitals ultralydlaboratorium udviklet den nu anvendte teknik til udtagning af fostervand i samarbejde med Medicoteknisk Institut, akademiet for de tekniske videnskaber. Der foregår fortsat et intensivt forskningsarbejde mellem Set. Josephs Hospitals ultralydlaboratorium og Medicoteknisk Institut inden for prænatal genetik, bl.a. med fremstilling af foetoskop og udvikling af teknik, hvor det indføres under ultralydvejledning.

Der er endvidere udviklet metode til fremstilling af fosterhjerterets strukturer in utero. Ved den fremtidige prænatal diagnostik vil der være behov for et stort udviklingsarbejde. Udviklingsarbejdet vil bestå i tekniske forbedringer af klinisk erfaring på dette meget vanskeligt tilgængelige diagnostiske område.

Det vil være hensigtsmæssigt at fortsætte det bestående udviklingsarbejde mellem ultralydlaboratoriet på Set. Josephs Hospital (overflyttedes til Bispebjerg Hospital ca. 1. juli 1978) og Medicoteknisk Institut. De udviklede metoder og udstyr vil for det på budgettet opførte beløb kunne indføres på de øvrige prænatal diagnostiske udstyr.

Endvidere vil det udviklede apparatur kunne danne basis for en dansk produktion af avanceret ultralydudstyr igennem samarbejde med fondet til fremme af industriel og teknologisk udvikling. Udgifter til de anførte forskningsarbejder vil skønsmæssigt andrage 200.000 kr. på årsbasis.

De første 3 års forskningsarbejdsindsats er tænkt udført med henblik på udvikling af en 3-dimensionel scanner.

Oversigt over analysemetoder samt specielle analyser, der benyttes til diagnostik af metaboliske sygdomme på henholdsvis Rigshospitalets teratologiske afsnit, Kennedy Instituttet, Institut for Human Genetik ved Århus Universitet og Århus Kommunehospital.

Rigshospitalets teratologiske afsnit.

Laboratoriet blev startet i 1968 som servicelaboratorium for Rigshospitalets børneafdelinger. Fra 1974 er aktiviteterne udvidet og modtager herefter prøver fra samtlige børneafdelinger i landet.

A. Prøvens art.

Blodplasma samt røde og hvide blodlegemer
 Spinalvædske
 Urin
 Dyrkede hudceller
 Dyrkede fostervandsceller.

B. Analyseoversigt.

1. Urinscreening (spotprøver)
2. Tyndtlagskromatografi
3. Spektrofotometri
4. Spektrofluorometri
5. Automatiseret aminosyreanalyse
6. Elektroforese
7. Vædskescintillations tælling.

C. Undersøgelser.

Analyse	Prøvens art					
	Dyrkede hud- el. amnion-celler	Leu- co- cyt- ter	Ery- tro- cyt- ter	Plas- ma el. serum	Døgn- urin	Spinal- væd- ske
Aminosyrer				+	+	+
Kulhydrater				+	+	
Organiske syrer				+	+	+
Hæmoglobintypebestemmelse			+			
Galaktokinase	+		+			
Gal-1-P-uridyltransferase	+	+	+			
Glutaryl-CoA dehydrogenase	+	+				
Ornithin-transcarbamylase	+	+				
Propionyl-CoA-carboxylase	+					
Pyruvat-carboxylase	+					
Pyruvat-dehydrogenase	+					
Diaforase			+			
Glycineleavage	+					

John F. Kennedy Instituttet, Glostrup.

Præ- og postnatal diagnostik af medfødte stofskiftesygdomme er siden september 1973 blevet udført for de fleste af landets pædiatriske hospitalsafdelinger, for Risskov og Filadelfia samt for alle institutionerne under Statens Andssvageforsorg.

A. Prøvernes art.

Blodlegemer og serum isoleret fra blod
Døgnurin
Hudprøver til dyrkning og
Fostervandsceller til dyrkning.

På de tilsendte prøver udføres efter rekvirentens ønske nedenstående undersøgelser.

B. Analyseoversigt.

1. Spektrofotometri
2. Spektrofluorimetri
3. Fraktionering med jonbyttersøjle
4. Fraktionering ved elektroforese
5. Fraktionering ved tyndtlagskromatografi
6. Radiokromatogramscanning
7. Scintillationstaelling af radioaktivt svovl el. kobber (incl. korrektionsfaktor-undersøgelse)
8. Gaskromatografi.

C. Undersøgelser.

Komponent (kvantitetsart)	Prøvens art				Metode(r) (jfr.B.)
	Dyrkede hud- el. amnion- celler	Leu- co- cyt- ter	Plas- ma el. serum	Døgn- urin	
Sure mucopolysaccharider	-	-	-	+	1,3,4,5
Svovl inkorporering	+	-	-	-	7
Phenylalanin	-	-	+	+	2
Tyrosin	-	-	+	+	2
Andre aminosyrer	-	-	+	+	5
Dihydropteridin reductase	+	-	-	-	1
Kobber inkorporering (Menkes' sygdom)	+	-	-	-	7
Organiske syrer	-	-	-	+	8
Sphingomyelinase	+	-	-	-	6
Galactocerebroside Beta- galactosidase	+	-	-	-	6
Alfa-L-iduronidase	+	-	-	-	1
Alfa-glucosidase	+	+	-	-	1,2
Beta-glucosidase	+	+	-	-	1,2
Arylsulfatase A	+	+	+	-	1,2
Arylsulfatase B	+	+	-	-	1,2
Alfa-galactosidase	+	+	-	-	1,2
Beta-galactosidase	+	+	+	-	1,2
Hexosaminidase A	+	+	+	-	1,2
Hexosaminidase A+B	+	+	+	-	1,2
Beta-glucuronidase	+	+	+	-	1,2
Alfa-fucosidase	+	+	+	-	1,2

Alfa-mannosidase	+	+	+	-	1,2
Alfa-N-acetyl-glucosaminidase	+	+	-	-	1,2
Sur fosfatase	+	+	+	-	1,2

Institut for Human Genetik ved Århus Universitet.

A. Arbejdsprogram.

Postnatal screening for og diagnostik af medfødte stofskiftesygdomme er siden februar 1974 blevet udført i begrænset omfang for en række jyske pædiatriske afdelinger, først og fremmest afdelingerne på Kolding sygehus og sygehusene i Århus, Viborg og Herning.

Programmet er efterhånden blevet udvidet og omfatter tilsendelse af følgende prøver fra patienten:

Hudbiopsi til dyrkning

Serumprøve (fastende)

Døgnurin

B. Metodeoversigt.

1. Automatiseret aminosyreanalyse
2. Tyndtlagskromatografi incl. scanning
3. Spektrofotometri
4. Spektrofluorometri
5. Isoelektrisk focusering (søjle + polyacrylamidgel)
6. Vædskescintillationstælling.

C. Analyseoversigt.

Analysens art	Prøvens art			Metode(r) (jfr. B.)
	Dyrkede hudceller	Serum	Døgnurin	
Aminosyrer	-	+	+	1
Sure mucopolysaccharider	-	-	+	2,3
Polære lipider	-	-	+	2
Aspartylglucosamin	-	-	+	2
Hexosaminidase A	+	+		3,4,5
Hexosaminidase B	+	+		
Arylsulfatase A	+	+		
Arylsulfatase B	+			
Lys. sur fosfatase	+			
Beta-galactosidase	+			
Beta-glucuronidase	+	+		
Alfa-mannosidase	+			
Alfa-fucosidase	+			
Alfa-1,4-glucosidase	+			
Xylosidase	+			
N-Ac-Alfa-glucosaminidase	+			
Alfa-galactosidase	+			
Beta-galactosidase	+			
Beta-glucosidase	+			
Hypoxanthin-guaninphosphoribosyltransferase	+			5,6

Biokemisk-teratologisk forskningsenhed,
Klinisk-kemisk afdeling,
Centrallaboratoriet,
Århus Kommunehospital.

17. januar 1977.

Forskningsenhedens screeningsarbejder.

A. Arbejdsprogram.

Udover enhedens forskningsaktivitet, der siden enhedens oprettelse i september 1973 har været defineret som en systematisk undersøgelse vedrørende medfødte og erhvervede fejl i det organiske syrestofskifte, foretager forskningsenheden screeningsundersøgelser for de fleste af landets børneafdelinger med henblik på diagnostik af inborn errors of metabolism i det organiske syrestofskifte. Der blev således sidste år modtaget urin og/eller plasma fra 193 børn, der var suspekte for metaboliske lidelser.

B. Metodeoversigt.

1) Rutineanalyse:

De organiske syrer for urin eller plasma ekstraheres med æter og ætylacetat, omdannes til stabile TMS-ekstere og ætere, hvorefter de separeres ved gaschromatografi.

2) Kombineret gaschromatografi/massespektrometri:

Såfremt rutineanalysen under punkt 1 har vist forekomst af unormale organiske syrer eller forekomst af abnorme store mængder af normale organiske syrer, omdannes disse til metylestere og identificeres efter separation ved gaschromatografi i et massespektrometrisk system.

3) Destillation;

Ved mistanke om meget flygtige organiske syrer, som det f.eks. ses ved propionsyreacidose, destilleres disse syrer fra urin eller plasma og separeres ved gaschromatografi.

4) Metode for ketosyre;

Såfremt en simpel stixanalyse viser ketonstoffer i urinprøven, omdannes urinens ketosyrer til hydroxylaminderivater, der derefter behandles som anført i punkt 1 og 2.

5) Metode for cykliske metabolitter af organiske syrer;

Såfremt simple testanalyser for sådanne cykliske metabolitter er positive, adskilles og identificeres disse ved højtryksvæskechromatografi, evt. suppleret med massespektrometri.

C. Undersøgelsernes art.

De anvendte analysemetoder kan principielt benyttes til identifikation af akkumulerede organiske syrer med molekyelvægt fra 60 - ca. 600, hvilket betyder, at samtlige teoretisk mulige syreakkumulationer forårsaget af enzymatisk fejl i nedbrydningen af alle kendte aminosyrer, kan påvises. Det skal anføres, at sådan påvisning ikke er mulig ved aminosyrechromato-

grafi. Vedrørende metaboliske sygdomme, der er påvist ved den under punkt B.1 nævnte rutineanalyse, skal henvises til vedlagte bilag ' af september 1975.

Det skal bemærkes, at enheden som led i sine forskningsaktiviteter udfører enkelte specifikke enzymatiske undersøgelser med henblik på defekter i det organiske syrestofskifte, f.eks. propionsyre-carboxylase, isovalerianesyre-dehydrogenase, glycerinsyre-dehydrogenase- og kinase, glycin-N-acylase, glycin cleavage, phosphoryletanolamin-phospholyase og alkalisk fosfatase.

Karsten Rasmussen,
overlæge, dr.med.

Biokemisk-teratologisk forskningsenhed,
Klinisk-kemisk afdeling,
Centrallaboratoriet,
Århus Kommunehospital.

September 1975.

*)
Bilag.

Kendte metaboliske sygdomme der kan påvises ved den benyttede gaskromatografiske/massespektrometriske rutineanalyse af urin.

Methylmalonsyreæmi/uri
Isovalerianesyreæmi/uri
M.S.U.D. (branched-chain ketonæmi/uri)
Glutarsyreæmi/uri
Glykolsyreuri (= oxalose type I)
L-glycerinsyreuri (= oxalose type II)
D-glycerinsyreæmi/uri
Pyroglutaminsyreæmi/uri (pyrrolidone-2-carboxylsyreuri)
Alfa-ketoadipinsyreuri
Beta-methylcrotonylglyc inuri
Tiglylglyc inuri
Alfa-methyl-Beta-hydroxysmørsyreuri
Alcaptonuri
P.K.U.
Tyrosinosis
Mælkesyreacidose.

ORDLISTE.

Abortus provocatus: fremkaldt abort.

Alfa foetoprotein; æggehviteprotein (protein), som forekommer i særlig stor mængde hos fosteret (foetus), dannes i dets lever og blodsærlø og findes såvel i blodet, som i amnionvædsken og hos den gravide kvinde.

Amnionvædske; fostervædske, den vædske som omgiver fosteret i livmoderen.

Anencephalit manglende udvikling af hjernen.

Anomali: afvigelse fra reglen, benyttes her om forkert udviklet organ eller fejludvikling af stofskiftet.

Autosomer, autosomal; andre kromosomer end kønskromosomer; vedrørende kromosomale forhold, der ikke berører kønskromosomerne.

Autosomal recessiv: skjult, ikke kønsbetinget arvegang; gendefekten ikke lokaliseret til kønskromosom, men til autosomer, kun individer med det abnorme arveanlæg i dobbelt dosis bliver syge.

Biokemi; samlet betegnelse for de kemiske processer, som foregår i levende organismer.

Biokemisk genetik: område inden for genetikken, hvor man applicerer biokemisk metodik på genetiske problemer og søger at definere genetisk betingede fænomener på molekylært niveau.

Cerebral parese: spastisk lammelse.

Congenit: medfødt, congenitte defekter kan være arveligt betingede eller ikke-arveligt betingede.

Cost-benefit analyse: opgørelse hvor man fra en ren økonomisk synsvinkel beregner udgifterne og sammenligner dem med gevinsterne ved f.eks. behandling af en bestemt sygdom.

Cytogenetik: område inden for genetikken, hvor man navnlig beskæftiger sig med kromosomerne.

Cytoplasma: betegnelse for den del af cellen, som ligger uden for cellekernen.

Dominant arvegang: arvegang hvor et defekt gen i enkelt dosis er tilstrækkeligt til at fremkalde sygdom; ved autosomal dominant arvegang vil en af forældrene frembyde symptomer som patienten.

Down's syndrom; mongolisme.,

Dystrofi; ernæringsforstyrrelse, resulterende i degeneration af væv. Bruges f.eks. om muskelforandringerne ved muskelsvindsygdomme.

Gen: arveanlæg.

Gendefekt; fejl i arveanlæg.

Genetik: arvelighedslære.

Genetisk rådgivning: vejledning til patienter og pårørende om risikoen for optræden af arvelige sygdomme i slægten.

Karyotype: arrangement af kromosomerne fra en celle efter størrelse, form og båndfarvningsmønster; karyotypen angiver således antallet af kromosomer og eventuelle afvigelser i legemsceller.

Klinefelter's syndrom: kromosomsygdom hos mænd med et ekstra X-kromosom i hver celle, ofte medførende feminisering og sterilitet.

Kromosomer: cellebestanddele, hvori hele arvemassen indeholdes. Mennesket har 46 kromosomer, heraf 44 autosomer, kvinder desuden 2 X-kromosomer og mænd 1 X og 1 Y-kromosom (kønskromosomerne).

Kønslunden, recessiv arv: forekommer, når et recessivt gen (se dette) er placeret på X-kromosomet. Hvis det andet X-kromosom (hos en kvinde) ikke bærer det recessive gen, er individet normalt. Hos en mand mangler det tilsvarende normale gen på Y-kromosomet. Det ene recessive gen virker derfor i enkelt dosis.

Metabolisk: vedrører stofskiftet i videste forstand, omsætning af æggehviteproteiner, aminosyrer, sukkerstoffer, fedtstoffer etc.

Molekylært niveau: arvelige stofskiftesygdomme kan defineres på molekylært niveau, nemlig i tilfælde, hvor man kan redegøre for, hvilke molekyler der er defekt opbygget ved den pågældende sygdom.

Mongolbarn: patient med Down's syndrom.

Neuralrørs-defekter: fejludvikling, der omfatter hjerne- og/eller rygmarv.

Neonatal screening: undersøgelse af nyfødte for sygdomme, som potentielt kan være til stede.

Patologisk: afvigende fra det normale på en sådan måde, at det medfører sygdom.

Postnatalt: efter fødslen.

Profylakse; forebyggelse.

Prænalt: før fødslen.

Recessivt gen: et gen, som ikke har sygdomsfremkaldende virkning, når det kun er til stede i enkelt dosis (det vil sige kun findes på det ene af de to kromosomer i et par).

Screening: undersøgelse af en befolkningsgruppe, sædvanligvis ved relativt enkle metoder med henblik på at afsløre sygdomme i deres begyndelsesstadium.

Spina bifida: rygmarvsbrok, fejludvikling af rygsøjlen og rygmarven, således at denne er mere eller mindre blottet med lammelser til følge.

Syndrom: sygdomsbilledet som karakteriseres af flere forskellige symptomer (oftest udviklingsdefekter), hvis enkelte elementer definerer sygdommen.

Translokation: hele kromosomer eller dele heraf hæftes fast til hinanden og forbliver sammenhængende under celledelingen.

Turner's syndrom: kromosomsygdom, hvor patienten kun har 1 kønskromosom, altid X-kromosomet, i alt 45 kromosomer; medfører dværgvækst; patienterne fremtræder fænotypisk som kvinder, dog med manglende udvikling af sekundær køns karakter; eventuelt andre misdannelser.

Ubalanceret karyotype: for lidt eller for meget aktivt kromosommateriale.