

# Alpha-1-Fetoprotein-Screening – Ablauf und Fragestellungen

PD Dr. med. P. J. Grob, Abteilung für Klinische Immunologie, Departement für innere Medizin, Universitätsspital Zürich, 8044 Zürich

## 1. Zur Ausgangslage

Postnatale Screeningprogramme werden schon lange durchgeführt. Es handelt sich darum, Stoffwechsell-anomalien schon beim Neugeborenen zu erfassen und durch frühes Eingreifen deren Folgen zu korrigieren. Die Programme sind allgemein akzeptiert und werden gesamtschweizerisch durchgeführt.

Beim hier zur Diskussion stehenden Alpha-1-Fetoprotein-(AFP-)Screening geht es um pränatale Untersuchungen. Bestimmte schwerwiegende Fehlbildungen der Neuralleiste des Fetus sollen möglichst früh erfasst und dessen Weiterentwicklung verhindert werden. Obwohl rein technokratisch einleuchtend, ergeben sich schwerwiegende ethisch-religiöse Fragen. Pränatale Screeningprogramme mit ähnlicher Zielsetzung gibt es bis heute keine. Immerhin gehen zumindest zwei ebenfalls seit Jahren praktizierte Massnahmen in dieser Richtung:

1. Schwangere Frauen über 35 Jahren haben ein erhöhtes Risiko, ein Kind mit einer schwerwiegenden Chromosomenanomalie (vor allem Trisomie 21, die zum Mongoloismus führt) zu bekommen. In der Regel wird deshalb zwischen der 14. und 18. Schwangerschaftswoche eine Amniozentese durchgeführt, dann im Fruchtwasser eine Chromosomenuntersuchung (Karyotypisierung) vorgenommen. Je nach Alter der Schwangeren wird auf 20–200 Amniozentesen eine schwerwiegende Chromosomenanomalie entdeckt. Die Interruptio bestätigt praktisch immer die Vermutung.

2. Eine Amniozentese wird in der Regel auch bei Schwangeren durchgeführt, die bereits ein Kind mit Neuralleistendefekt geboren haben oder die diesbezüglich familiär belastet sind. Bei einem kranken eigenen ersten Kind liegt das Wiederholungsrisiko bei ca. 5%, bei einem solchen bei nahen Blutsverwandten bei ca. 1%. Hier wird nun das Alpha-1-Fetoprotein (AFP) im Fruchtwasser bestimmt. Bei erhöhten Werten wird eine Interruptio durchgeführt, die ebenfalls praktisch immer die Vermutung eines Neuralleistendefektes bestätigt. Auf 20–100 Amniozentesen wird ein Fall erfasst. Mit diesem Vorgehen werden aber nur ca. 5% aller Fälle entdeckt, und es muss zuerst einmal ein geschädigtes Kind geboren sein, bis weitere Massnahmen ergriffen werden.

Trotz anfänglich schweren ethisch-religiösen Bedenken sind heute die zwei oben erwähnten Vorgehen weitgehend akzeptiert und werden von der Mehrzahl der betroffenen Frauen und der betreuenden Ärzte begrüsst und durchgeführt. Wesentlich zu dieser Entwicklung hat beigetragen, dass die meisten Schwangeren im voraus um die Risiken, aber auch um deren

Konsequenzen wissen und nicht unvorbereitet vor das Problem gestellt werden.

Das Alpha-1-Fetoprotein-Screening nun ist von den erwähnten Situationen grundsätzlich und vor allem auch vom legalen und ethischen Standpunkt her wenig verschieden [3, 10]. Der wichtigste Unterschied besteht darin, dass nicht nur eine Minderheit von Frauen, sondern alle Schwangeren miteinbezogen würden. Ihr Einverständnis wäre selbstverständlich Voraussetzung. Ursache dafür ist, dass für den weitaus grössten Teil der Neuralleistenfehlentwicklungen keine Risikosituationen (z.B. hohes Alter usw.) bekannt sind. Jede Schwangere ist gleich gefährdet. Durch eine Blutentnahme in der 16. bis 18. SS-Woche und die Messung des Serum-AFP kann nun eine Gruppe Schwangere definiert werden, die ein erhöhtes Risiko zeigen. Dabei ist bei erhöhten und unerklärten Werten von AFP die Chance auf ein neuralleistengeschädigtes Kind noch höher, als dies zum Beispiel bei über 35jährigen Frauen in bezug auf Mongoloismus der Fall ist. Auf 10–20 Amniozentesen liesse sich ein Fall erkennen. Auch hier würde gelten, dass die Interruptio praktisch immer die Vermutung bestätigt. Im folgenden sei nun vor allem auf einige heikle medizintechnische Punkte des Programmes näher eingegangen.

## 2. Ziel und Ablauf des AFP-Screenings

In *Abbildung 1* ist anhand eines Schemas der Programmablauf dargestellt. Gleichzeitig sind auch zahlenmässige Schätzungen angegeben, die der schweizerischen Situation aufgrund erster eigener Erfahrungen und Angaben der Literatur [4, 7] zugrunde gelegt werden können: Rund 2% der Frauen in der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche zeigen bei der 1. Bestimmung eine Erhöhung der Serumkonzentration des AFP. Durch weitere Massnahmen, wie klinische Untersuchungen und Beobachtung, Wiederholung der Serum-AFP-Bestimmung und sorgfältige Ultraschalluntersuchung, lassen sich rund die Hälfte der zu hohen Werte erklären. Dazu gehören falsch geschätzte Schwangerschaftsdauer, Mehrlingsschwangerschaften, abgestorbener Fetus, drohender Abort und Abort; ebenfalls kann sich die Serum-AFP-Erhö- hung als nur vorübergehend erweisen. Bei ca. 0,8–1,0% der schwangeren Frauen bestätigt sich der zu hohe AFP-Wert und bleibt vorerst ungeklärt. Unter ihnen werden sich fast alle jene Frauen befinden, die einen Fetus mit einem Neuralleistendefekt (Anencephalie, Spina bifida aperta, Meningomyelocele, Encephalocele) tragen (eingengegte Risikogruppe). Eine Amniozentese ist nun indiziert, damit AFP in der

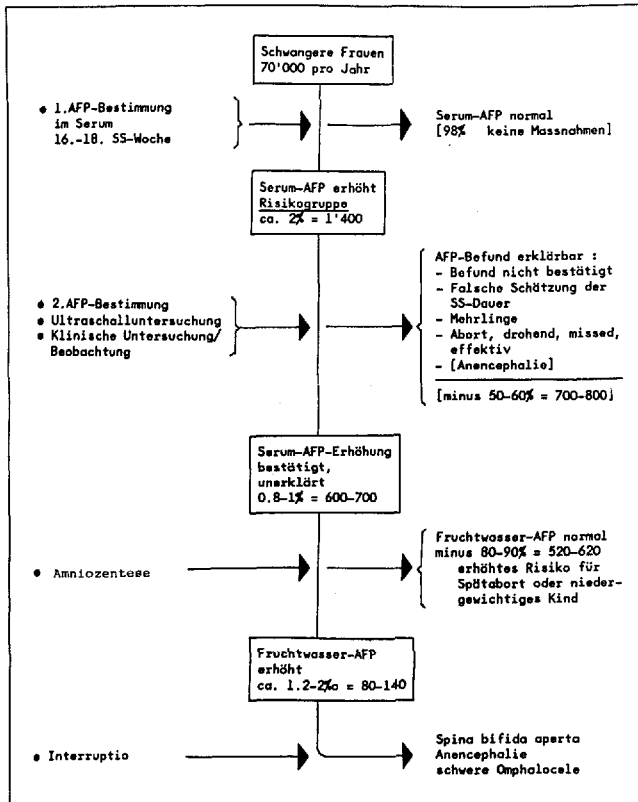


Abb. 1

Amnionflüssigkeit gemessen werden kann. In den meisten Fällen (80–90%) ist dann die Konzentration des Fruchtwasser-AFP normal; es erübrigt sich eine weitere Abklärung. – Immerhin zeigen solche Frauen (erhöhtes Serum-AFP, normales Fruchtwasser-AFP) ein erhöhtes Risiko für Spätaborte oder ein niedergewichtiges Kind bei Geburt [8]. – Ist aber das Fruchtwasser-AFP hoch, liegt mit grösster Wahrscheinlichkeit ein offener Neuralleistendefekt vor. Mit der zusätzlichen Messung der Acetylcholinesterase kann diese Voraussage noch sicherer gemacht werden [9]. Zudem können andere Zustände abgegrenzt werden, die ebenfalls mit erhöhtem Fruchtwasser-AFP assoziiert sein können, wie Exomphalos, Atresien des Ösophagus oder des Darmes, angeborene Nephrose und Turner-Syndrom. Folgerichtig sollte nun eine Interruptio erfolgen; diese wird aus logistischen Gründen erst zwischen der 18. und 22. SS-Woche möglich sein. Aufgrund von Erfahrungen, vor allem aus England, kann angenommen werden, dass durch konsequentes Screening in der Schweiz ein grosser Teil (70–85%) der jährlich ca. 70 Fälle von offener Spina bifida früh erkannt und die Schwangerschaft abgebrochen werden könnte. Bevor auf einige kritische Punkte dieses Vorgehens hingewiesen wird, seien einige allgemeine Angaben gegeben.

**3. Generelles zum Alpha-1-Fetoprotein**

Beim AFP handelt es sich um ein sogenanntes onkofetales Serumprotein mit einem Molekulargewicht von 63000 und einer Halbwertszeit von 4 bis 5 Tagen. Seine Funktion ist unbekannt. Unter physiologischen

Bedingungen wird es fast ausschliesslich in der fetalen Leber gebildet. Ab der ca. 8.–10. SS-Woche steigt das AFP im fetalen Serum kontinuierlich an, erreicht in der 30. SS-Woche ein Maximum und fällt dann bis zur Geburt langsam ab. AFP wird später unter normalen Umständen nie mehr oder höchstens in kleinsten Mengen neu gebildet. Deshalb wurde der Begriff eines fetalen Proteins geprägt. Ausnahme sind starke Leberzellregeneration (z.B. bei Hepatitis) und vor allem Leberzelltumoren und Tumoren von bestimmten Keimzellen, bei denen eine Neusynthese beginnt und damit auch die AFP-Serumkonzentration ansteigt. Dies wird für die Krebsdiagnostik ausgenutzt und begründet den Namen onkofetal.

**4. AFP und Schwangerschaft**

Das Prinzip der AFP-Diagnostik in der Schwangerschaft beruht auf folgenden Begebenheiten: Das im Fetus gebildete AFP wird im Urin ausgeschieden, vom Fetus geschluckt und im Magen-Darm-Trakt abgebaut. Folge davon ist, dass AFP – wenn auch in kleinerer Konzentration als im fetalen Serum – in der Amnionflüssigkeit vorhanden ist und über einen weitgehend unbekanntem Mechanismus durch die Plazenta auch ins mütterliche Blut übertritt. Die Konzentrationsverhältnisse sind in *Abbildung 2* dargestellt. Jeder Einbruch dieses AFP-Konzentrationsgefälles führt zum Anstieg des AFP in der Amnionflüssigkeit bzw. im mütterlichen Serum [1]. Dies geschieht 1. durch zusätzlichen Austritt von AFP aus dem Fetus, zum

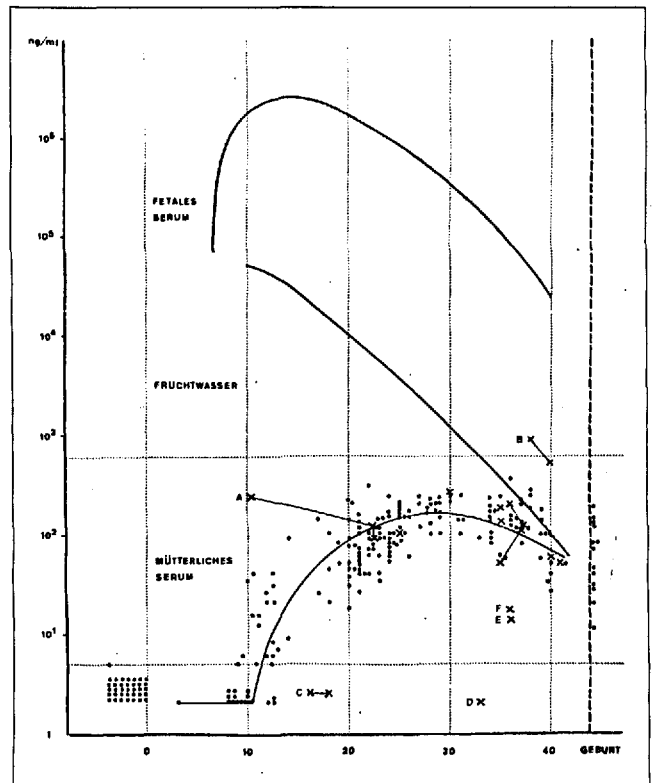


Abb. 2. AFP-Konzentration während der Schwangerschaft.

Quelle: Schweiz. med. Wschr. 104, 561 (1974).

Beispiel durch eine Öffnung der Neuralleiste, oder bei einer Omphalocele; 2. infolge verhinderten Schluckens des Fetus bzw. des Abbaues des geschluckten AFP (Atresien des Magen-Darm-Traktes) oder 3. bei überschüssendem Verlust von AFP durch die Niere, zum Beispiel beim nephrotischen Syndrom. AFP ist verständlicherweise auch erhöht, wenn Mehrlingschwangerschaften vorliegen, ebenfalls bei einem Fetus mortus.

Noch nicht genau erklärbar ist die sehr häufig vorkommende Situation eines erhöhten AFP im mütterlichen Serum bei normalen Werten in der Amnionflüssigkeit. Dies trifft bekannterweise im Zusammenhang mit einem drohenden oder erfolgten Abort zu, oft aber aus noch völlig offenen Gründen. Solche diskrepanten Unterschiede können über längere Zeit anhalten, sind aber oft nur kurzfristig vorhanden.

**5. Probleme mit der AFP-Messung im Serum**

Wie schon dargestellt, steigen die Serum-AFP-Werte innerhalb eines gewissen Streubereiches von der 16. bis 18. SS-Woche, der auswertbaren Zeit, kontinuierlich an. Die Festlegung der Normalwerte pro gegebenen Zeitpunkt und vor allem die Festlegung der Grenze, ab welcher man einen Wert als zu hoch bezeichnet, ist von ausschlaggebender Bedeutung. Dazu sind fundierte Erfahrungswerte Grundbedingung. Voraussetzung für eine richtige Interpretation der Resultate ist die richtige Einschätzung der Schwangerschaftsdauer. Hier liegt auch eine der wichtigsten Fehlerquellen für «falsch zu hohe», aber auch «falsch normale» Werte. Deshalb ist bei «zu hohen AFP-Werten» die Bestätigung der geschätzten SS-Woche durch Ultraschalluntersuchung obligatorisch.

Ein grosses Problem ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die Verteilungskurven von AFP-Werten für eine gegebene SS-Woche bei normalen Schwangerschaften mit den Verteilungskurven von Schwangerschaften mit Neuralleistendefekten, Exomphalos usw. überlappen.

Legt man nun den kritischen oberen Normalwert sehr tief, ist zu erwarten, dass man zwar mehr, das heisst fast alle Fälle von Neuralleistenschäden erfasst; es ergeben sich aber auch mehr sogenannte «falsch positive» Werte bei normaler Schwangerschaft. Legt man diese Grenze andererseits sehr hoch, wird man keine «falsch positiven» Werte mehr haben, aber einen grösseren Teil von Neuralleistenschäden verpassen. In unserer Schweizerstudie wurde diese kritische obere Normgrenze bei  $2,5 \times$  dem Medianwert festgelegt. Er entspricht gemäss Literatur einem mittleren Standpunkt. Hinzu kommt ein weiterer wichtiger Aspekt: Je weniger präzise die AFP-Bestimmung ist, um so grösser wird der erwähnte Überlappungsbereich sein. Eine optimal standardisierte Messmethodik ist deshalb entscheidend.

Neben den erwähnten technischen Problemen bei der AFP-Bestimmung kommen solche logistischer Natur dazu. Der organisatorische Ablauf eines AFP-Screenings ist in *Abbildung 3* dargestellt. Eine wichtige kritische «Grenzfläche» ist die Verbindung zwischen der schwangeren Frau und dem betreuenden Arzt. Mehrere wichtige Entscheide sind hier zu fällen, die nicht nur medizinischer, sondern ethisch-religiöser Natur sind; sie fallen damit vor allem auch der Schwangeren selbst zu. Die wichtigste Frage, ob die Schwangere schon bei der ersten Blutentnahme über Zweck und mögliche Konsequenz des AFP-Screenings informiert werden soll oder nicht, wird von der schweizerischen Arbeitsgruppe eindeutig bejaht. Es ist auch Bedingung bei der Nationalfonds-Studie. Ein grosser Spielraum liegt dann aber im Wie; es gilt unnötige Ängste zu vermeiden. Wichtig ist auch der reibungslose Kontakt zwischen den assoziierten Stellen (Laboratorien für die AFP-Bestimmung im Serum, Laboratorien für die AFP-Bestimmung im Fruchtwasser und Karyotypisierung) und dem behandelnden Arzt, dies vor allem, weil ein grosser Zeitdruck besteht, um späte Interruptiones zu verhindern.

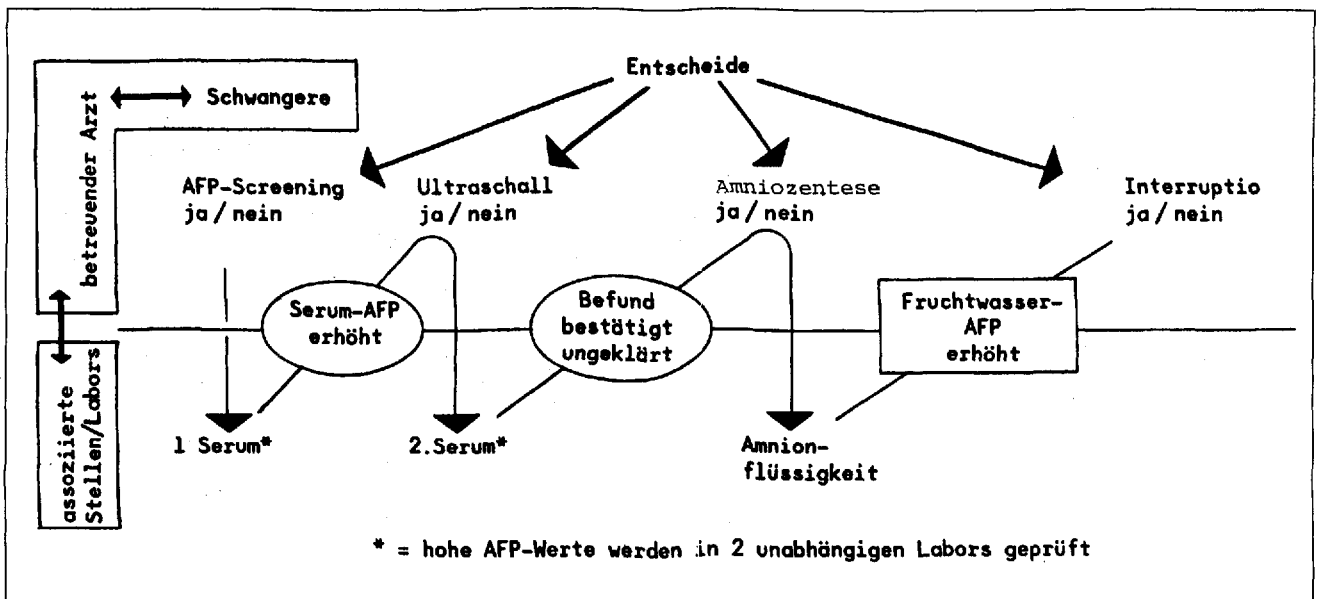


Abb. 3. Logistik des AFP-Screenings.

### 6. Gesamtbilanz des AFP-Screenings

In *Abbildung 4* sind einige der wichtigsten Faktoren zusammengefasst, die für eine Gesamtbilanz berücksichtigt werden müssen. Diese werden nur teilweise von der rein medizinisch-technischen Seite beeinflusst. Noch nicht erwähnt, aber wichtig sind in diesem Zusammenhang zusätzlich: Die Gefahren der Amniozentese und die voraussehbare, wenn auch sehr seltene Situation, dass aus verschiedenen Gründen (menschliches Versagen, unerklärbares Phänomen) ein gesunder Fetus abortiert würde.

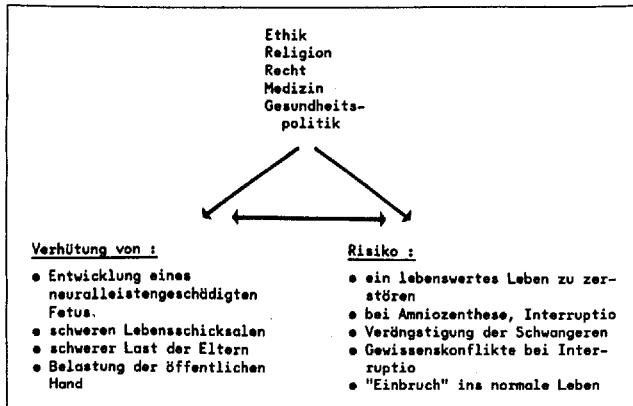


Abb. 4. Wichtigste Faktoren eines Alpha-1-Fetoprotein-Screening-Programms.

Unter den nicht rein medizinischen Aspekten erscheinen folgende Punkte besonders wichtig: Akzeptiert eine schwangere Frau und der sie betreuende Arzt aus ethischen oder religiösen Gründen die Konsequenz eines Screenings, nämlich die Interruption, nicht, stellt sich auch die Frage nach der AFP-Messung nicht. Man muss diesen Standpunkt respektieren und diejenigen schützen, die ihn einnehmen. Dasselbe wird aber auch gelten müssen für diejenigen, die ein solches Vorgehen akzeptieren und durchführen. Für die Ärzte besteht dann die Verpflichtung, medizinische Fehlerquellen möglichst auszuschalten und auf menschliche Probleme, soweit überhaupt möglich, optimal Rücksicht zu nehmen. Auch die legalen und finanziellen Aspekte müssen klar geregelt sein [2, 5, 6]. Den Entschluss zur Interruption allerdings muss schliesslich die schwangere Frau fassen, die auch die Konsequenzen trägt. Die nun vorgesehene Studie wird hoffentlich die Entscheidungsbasis erweitern.

#### Zusammenfassung

Durch Messung von Alpha-1-Fetoprotein (AFP) im Serum von Frauen in der 16. bis 18. SS-Woche wird man auf Schwangere aufmerksam, die ein erhöhtes Risiko haben, einen Fetus mit einem offenen Neuralleistendefekt zu tragen. Durch weitere Massnahmen, wie Wiederholung der Serum-AFP-Messung, Ultraschalluntersuchung und Amniozentese mit Bestimmung des Fruchtwasser-AFP, kann die Diagnose bis fast zur Gewissheit erhärtet werden. Mit dem konsequenten AFP-Screening und der folgerichtigen Interruption könnte die Weiterentwicklung von Feten mit Neuralleistendefekten in den meisten Fällen verhindert werden. Grundlagen und Logistik eines solchen Screeningprogrammes werden beschrieben, und es wird auf einige labortechnische Probleme hingewiesen. Gemäss Schätzungen wäre das Serum-AFP bei Erstbestimmung bei ca. 2% der getesteten Frauen erhöht. Für rund die Hälfte dieser Fälle sind

Mehrlingsschwangerschaften, falsch geschätzte Schwangerschaftsdauer, erfolgter oder drohender Abort die Erklärung. Bei 0,8–1,0% aller Frauen bleibt aber der erhöhte Serum-AFP-Wert ungeklärt, und eine Amniozentese mit Bestimmung des Fruchtwasser-AFP ist indiziert. Erhöhtes Fruchtwasser-AFP (0,1–0,2% aller Schwangeren) weist auf einen Neuralleistendefekt hin. Durch Messung von Acetylcholinesterase kann diese Diagnose von anderen mit erhöhtem Fruchtwasser-AFP einhergehenden Zuständen, wie zum Beispiel Omphalocele, weiter abgegrenzt werden.

#### Résumé

##### Screening de l'alpha-1-fetoprotéine: principes et logistique

Le principe et la logistique du screening alpha-1-fetoprotéine (AFP) sont définis. On estime qu'environ 2% des femmes enceintes qui sont entre la 16<sup>e</sup> et la 18<sup>e</sup> semaine de gestation présentent un taux élevé d'AFP sérique. C'est en procédant à un second dosage d'AFP sérique ou en recourant à un examen aux ultra-sons que la moitié des cas environ de valeurs anormales s'expliquera par une grossesse multiple, une fausse estimation de la durée de la grossesse, un avortement, etc. Le taux élevé d'AFP sérique reste inexpliqué chez 0,8 à 1% du total des femmes enceintes et une amniocentèse est conseillée. Un taux élevé d'AFP amniotique (0,1 à 0,2% du total des femmes enceintes) sous-entend fortement la présence d'un fœtus présentant un défaut de fermeture du tube neural. En mesurant en outre l'acétylcholinesterase amniotique, on peut différencier ce diagnostic d'autres anomalies fœtales, telle que l'omphalocèle, où le taux d'AFP amniotique est également élevé.

#### Summary

##### Alpha-1-Fetoprotein-Screening: Principles and Logistics

Principle and logistic of alpha-1-fetoprotein-(AFP)-screening is explained. It is estimated that approximately 2% of women pregnant for 16 to 18 weeks have elevated circulating AFP. By again measuring serum-AFP and by ultrasound examination such abnormal values can be explained by multiple pregnancies, wrongly estimated duration of pregnancy, abortus, etc. in approximately half of the cases. In 0.8 to 1% of all pregnant women the high-serum-AFP remains unexplained and an amniocentesis is indicated. An elevated amniotic AFP (0.1 to 0.2% of all pregnant women) strongly points to a fetus with an open neural tube defect. By also measuring amniotic acetylcholinesterase, this diagnosis can be distinguished from other fetal abnormalities associated with high amniotic AFP, such as omphalocele.

#### Literatur

- [1] Brock, D. J. H., Mechanisms by which amniotic-fluid alpha-fetoprotein may be increased in fetal abnormalities, *Lancet ii*, 345 (1976).
- [2] Chamberlain, J., Human benefits and costs of a national screening program for neural tube defects, *Lancet ii*, 1293 (1978).
- [3] Grob, P. J., Pränatales Alpha-Fetoprotein-Screening für Neuralleistendefekte, *Schweiz. med. Wschr.* 108, 1302 (1978).
- [4] Kjessler, B., Johansson, S. G. O., Alpha-fetoprotein (AFP) in early pregnancy, *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 69, 125 (1977).
- [5] Layde, P. M., Stephen, D., von Allmen, M. A., Oakley, G. P., Maternal serum alpha-fetoprotein screening: a cost-benefit analysis, *A.J.P.H.* 69, 566 (1979).
- [6] Powledge, T., Fletcher, J., Guidelines for the ethical, social and legal issues in prenatal diagnosis, *New Engl. J. Med.* 300, 168 (1979).
- [7] Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects, *Lancet i*, 1323 (1977).
- [8] Second report of the U.K. collaborative study: Amniotic fluid alpha-fetoprotein measurement in antenatal diagnosis on anencephaly and open spina bifida in early pregnancy, *Lancet ii*, 651 (1979).
- [9] Wald, N. J., Amniotic fluid acetylcholinesterase, *Lancet i*, 407 (1980).
- [10] Weitzel, H. K., Schumann, K., Schneider, J., Pränatale Diagnostik angeborener Fehlbildungen durch Alpha-Fetoprotein-Bestimmung, *Fortschr. Med.* 97, 1005 (1979).