



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

ULTRALJUDSDIAGNOSTIK

Obstetriskt ultraljud

Rapport nr 73
2014

Arbets- och referensgruppen för ultraljudsdiagnostik

Nr 73

2014

Obstetriskt ultraljud

Författare:

Harald Almström	Ultragyn, Stockholm
Ove Axelsson	Akademiska sjukhuset, Uppsala
Hans Bokström	Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg*
Sverker Ek	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Elisabeth Epstein	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Mats Fägerquist	NÄL, Trollhättan
Gustav Giertz	Ultragyn, Stockholm
Saemundur Gudmundsson	Skånes Universitetssjukhus, Lund
Rose-Marie Holst	Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Peter Lindgren	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm*
Pelle Lindqvist	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Peter Malcus	Skånes Universitetssjukhus, Lund
Karel Marsal	Skånes Universitetssjukhus, Lund
Aljana Mulic-Lutvica	Akademiska sjukhuset, Uppsala
Per Åke Olofsson	Skånes Universitetssjukhus, Lund
Christina Pilo	Södersjukhuset, Stockholm
Sissel Saltvedt	Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Katarina Tunon	Östersunds sjukhus, Östersund*
Hans Wessel	Ultragyn, Stockholm

*Redaktionskommitté

Redaktör:	ARGUS Matts Olovsson, KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Innehåll

Förord.....	5
Inledning	6
1 Etiska aspekter avseende fosterdiagnostik.....	8
2 Medicinsk ultraljudsdiagnostik – fysik, teknik, biologiska effekter och säkerhetsaspekter	12
3 Ergonomi, Undersökningsteknik och Artefakter.....	29
4 Organisation av obstetrisk ultraljudsverksamhet	38
5 Kvalitetskontroll av obstetriskt ultraljud	42
6 Fosterdiagnostik	47
7 Tidig graviditet (till och med nio fullgångna graviditetsveckor)	55
8 Invasiva ingrepp under graviditet. Fostervatten- och moderkaksprov.....	62
9 Rutinmässig ultraljudsundersökning.....	71
10 Tvillinggraviditet och ultraljud.....	77
11 Fostertillväxt.....	82
12 Obstetrisk blodflödesundersökning	88
13 Fostervatten.....	97
14 Cervix under graviditet.....	105
15 Placenta.....	109
16 Postpartum ultraljud	114
17 Nya diagnostiska metoder	122

Förord till den reviderade versionen av ARG-rapport i Obsteriska ultraljud

I förordet till den senaste utgåvan av ARG-rapporten *Obstetriskt Ultraljud*, skrivs att "det är viktigt att innehållet är relevant, aktuellt och i möjligaste mån evidensbaserat".

Utvecklingen går snabbt och därför har önskemålet uppkommit att ARG rapporter numer ska uppdateras regelbundet och dessutom publiceras nätbaserat. Nätbaserad skulle underlätta tillgängligheten men också för att möjliggöra en enklare metod för uppdatering. Om nätpublicering kommer att realiseras är dock osäkert i nuläget.

2007 års redaktionskommitté har därför bitt kapitelförfattarna att revidera sina kapitel från förra upplagan, nr 55/2007. Vissa har tillmötesgått detta medan andra ansåg att originalversionen fortfarande var aktuell.

Så följaktligen är detta inte en helt ny men delvis reviderad rapport som kanske så småningom dessutom publicerad på ett annat, förhoppningsvis, mer praktiskt och användbart, sätt.

Stockholm 2014-05-10

Sverker Ek, Huvudredaktör
Centrum för fostermedicin, K 79
Karolinska Univ Sjukhuset, Huddinge

Inledning

Ove Axelsson

Obstetriskt ultraljud har en förhållandevis kort historia, men de första undersökningarna av foster gjordes redan för 50 år sedan i Skottland av Ian Donald. I Sverige blev Bertil Sundén från Lund en pionjär. Han presenterade sin avhandling om ultraljud under graviditet på 1960-talet. På 1970-talet introducerades ultraljud i vårt land i klinisk verksamhet. Det är ingen överdrift att påstå att ultraljudet har revolutionerat obstetrisk verksamhet. Detta har skett genom möjligheter till såväl förbättrad diagnostik som behandling. Bildgivande ultraljud används idag både som screening-instrument och som diagnostisk metod. I Sverige erbjuds alla gravida kvinnor minst en rutinmässig ultraljudsundersökning, vanligen utförd kring 17-18 graviditetsveckor. Mer än 95% av de gravida kvinnorna tackar ja till erbjudandet. Vi vet att denna undersökning är det idag säkraste sättet att beräkna förlösningsdatum. En effekt av detta är att andelen överburna graviditeter minskat påtagligt. Flerbördsgraviditeter upptäcks vid rutinultraljud och chorionicitet kan oftast anges. Dessutom upptäcks fosteranomalier. Ju allvarligare dessa är, desto oftare upptäcks de.

Ultraljud skapar förutsättningar för invasiva fosterdiagnostiska åtgärder såsom amniocenteser, chorionvillibiopsier och cordocenteser liksom för invasiva terapeutiska ingrepp på foster. Som framgår av den SBU-rapport, som presenterades 2006, kan ultraljud i första trimestern användas för att mäta fostrets nackupplärning för att skatta risken för kromosomavvikelse. Detta skapar förutsättningar att ge varje gravid kvinna en individuell information om risken att hon bär på ett foster med

kromosomavvikelse. Såväl studier som praktisk erfarenhet har visat att detta leder till att färre kvinnor väljer att genomgå invasiva fosterdiagnostiska metoder, vilket i sin tur leder till färre missfall.

Bildgivande ultraljud utgör vårt diagnostiska hjälpmedel då misstanke om intrauterin tillväxthämning (IUGR) uppstått. Dopplerultraljud har utvecklats till ett utmärkt instrument för bedömning av placentas funktion och fostrets tillstånd i fall med IUGR. Flödesundersökningar på moderns arteria uterina, fostrets arteria umbilicalis, arteria cerebri media och ductus venosus är till stor hjälp som underlag för beslut om förlossning. Metanalyser från bl a Cochrane library har visat att användning av Dopplerultraljud för övervakning av dessa graviditeter kan sänka den perinatale mortaliteten. Ett nytt kliniskt användningsområde för Dopplerultraljud är möjligheten att skatta fetal anemi vid exempelvis erythrocytimmuniseringar via mätning av den maximala flödeshastigheten i fostrets arteria cerebri media. Ur risksynpunkt är det alltid en framgång när en icke-invasiv metod, såsom Dopplerultraljud, kan ersätta invasiva, amniocentes eller cordocentes. Färg-Doppler är ett säkert verktyg för att identifiera kärl vid mätningar av blodflöden samt för att skilja kärl från andra ekofria strukturer. 3D och 4D (real time 3D)-ultraljud utvecklas snabbt och möjligheten att göra sådana undersökningar har förenklats. Deras plats i klinisk medicin är dock ännu ej klarlagd.

Ultraljud skall, som alla diagnostiska instrument, användas med omdöme och ansvar. I ultraljudets fall gäller att medicinsk indikation

skall föreligga för undersökningen, undersökningstiden skall hållas så kort som möjligt och apparatens uteffekt vara så låg som möjlig. På så sätt minimeras potentiella risker för fostret av ultraljudsexpositionen.

Det finns all anledning att tro att ultraljud inom en överskådlig framtid kommer att inneha en huvudroll inom obstetrisk diagnostik och behandling. Vi har ett ansvar att utveckla obstetriskt ultraljud via egna studier och genom att följa den vetenskapliga litteraturen inom området. Dessutom skall vi värna om utbildningen

för läkare och barnmorskor. Den enskilt viktigaste faktorn för att en ultraljudsundersökning under graviditet skall ge optimal information är undersökarens kompetens och erfarenhet. Ultra-ARG har ett starkt engagemang i utbildningsfrågor och samarbetar här med barnmorskornas motsvarande organisation (RUD). Utbildningsutbudet är omfattande med kurser på såväl basal som mer avancerad nivå.

1

Etiska aspekter avseende fosterdiagnostik

Hans Bokström

Liksom för alla andra undersökningar och behandlingar i sjukvården ska fosterdiagnostiken uppfylla de fyra etiska grundprinciperna: godhetsprincipen (beneficium), självbestämmandeprincipen (autonomi), lidandeprincipen (non-maleficium) och rättvisepincipen (justitia).

Autonomiprincipen

I Sverige har vi allt mer fokuserat på parets och framförallt kvinnans autonomi. Respekten för autonomi innebär att man respekterar kvinnans värderingar och egna önskemål och att dessa skall vara vägledande för behandlingen. Respekten för kvinnans autonomi innebär att denna sätts före det ofödda barnet.

Respekten för autonomi förutsätter en objektiv information om möjliga diagnos- och behandlingsalternativ. Informationen skall ges på ett professionellt, och så långt det är möjligt objektivt sätt. Detta är nödvändigt för att kunna fatta ett välgrundat beslut. Frivilligheten i beslutet måste understrykas i informationen före undersökningen. Information om möjligheten att avstå från en diagnostisk undersökning måste alltid ges och tillräcklig tid att fatta ett informerat beslut måste finnas. Ledande information skall undvikas.

När det gäller fosterdiagnostik kan etiska konfliktsituationer uppstå mellan den gravida kvinnans och det ofödda barnets autonomi. Det är viktigt att informera om att konflikter och svåra valsituationer kan uppstå innan man gör en diagnostisk undersökning. Studier har

visat att tekniska beskrivningar av diagnostiska procedurer kan komma att dominera informationen och att den etiska grundkonflikten som uppstår efter en undersökning med avvikande fynd inte tillräckligt belyses (1).

Godhetsprincipen (beneficium)

De två första huvudindikationerna för den rutinmässiga ultraljudsundersökningen är datering och diagnostik av flerbörd. Båda tillgodoser godhetsprincipen så tillvida att en säker datering är en förutsättning för en god handläggning av graviditeten och diagnostik av flerbörd kan förbättra handläggningen under gravitet och förlossning för både mor och barn.

När det gäller prenatal diagnostik av missbildningar kan kunskap om vissa missbildningar påverka prognosen till det bättre för barnet i och med att förlossningstid och -plats kan optimeras och den postnatala behandlingen planeras.

Vidare kan i vissa fall intrauterin behandling vara möjlig. I dessa fall kan godhetsprincipen anses vara tillgodosedd för både mor och det ofödda barnet.

Vid andra allvarliga missbildningar med dålig prognos avseende överlevnad eller risk för svåra funktionshinder är situationen mer problematisk och konflikter kan uppstå.

Är det till godo för modern, familjen eller det ofödda barnet att avbryta graviditeten under dessa omständigheter? Svensk lag ger kvinnan oinskränkt rätt att besluta om abort

före 18 fullgångna graviditetsveckor, men dessförinnan måste så fullständig information som möjligt ges för att kvinnan ska kunna fatta ett informerat beslut. Respekten för kvinnans autonomi leder till att hennes beslut, vilket det än blir, därefter måste stöttas och respekteras oavsett personliga åsikter i frågan.

Om kvinnan väljer att fullfölja graviditeten trots en dålig prognos måste kontinuerligt psykologiskt och medicinskt stöd erbjudas. Om kvinnan väljer att avbryta graviditeten måste likaså psykologiskt stöd före, under och efter avbrytandet erbjudas.

Lidandeprincipen (non-maleficium)

Att inte skada med diagnostiska eller terapeutiska åtgärder är ytterligare en etisk grundprincip. Säkerhetsaspekter på ultraljudsundersökningen måste beaktas och ett grundvillkor är att varje undersökning måste ha en indikation. Undersökaren måste känna till apparaturens energinivåer och kontrollera att gränsvärden för dessa ej överskrides.

En risk med diagnostiska åtgärder är falskt positiva fynd. När det gäller prenatal diagnostik är frekvensen 0,06-0,5 procent (1). Dessa kan leda till skada i form av oberättigad oro och i värsta fall till abort av friska foster. Utbildning och kunskap är medel att hålla falskt positiva fynd på så låg nivå som möjligt. En annan tänkbar skada kan orsakas av ultraljudsfynd som leder till misstankar om kromosomavvikelse och därav följande invasiva ingrepp som i sin tur kan innebära risk för missfall.

Även falskt negativa fynd måste minimeras då studier har visat kraftiga negativa psykologiska effekter där barnet efter födseln visar sig ha en missbildning som förbisets vid ultraljudsundersökning (2).

Rättvisprincipen (justitia)

Rättvisprincipen föreskriver att alla oavsett kön, religion, politisk åsikt, etnicitet och bostadsort skall behandlas lika. Detta är en fundamental princip i ett demokratiskt samhälle.

Den innebär till exempel att professionell tolk måste anlitas vid behov, anhörigtolkning är inte tillräcklig i de komplicerade rådgivningssituationer som kan uppstå inom fosterdiagnostiken.

Den innebär också att alla bör erbjudas samma möjligheter till undersökning över landet. SBU-rapporten 1998 fann vetenskapligt underlag för att fosterdiagnostik bör erbjudas vid rutinultraljudet.

Rättvisprincipen leder också till att alla undersökare bör ha genomgått utbildning och vara certifierade att utföra undersökningen självständigt. Grundkursen i obstetrisk ultraljudsdiagnostik bör vara ett basalt kunskapskrav. Vidare bör alla undersökare utföra ett visst antal undersökningar per år för att vidmakthålla sin kompetens. Formaliserad vidareutbildning måste tillgodoses liksom fortlöpande kvalitetskontroll av gjorda undersökningar. Ultraljudsutrustningen måste vara av hög kvalitet och anpassad till obstetriska ändamål. En god servicenivå av befintlig utrustning måste också kunna upprätthållas.

Etiska aspekter på prenataldiagnostik av kromosomavvikelser

Ett speciellt etiskt dilemma utgör prenatal diagnostik av kromosomavvikelser, särskilt Downs syndrom. I början av 70-talet kom möjligheten till amniocentes och kromosomodling som erbjöds kvinnor med förhöjd risk för kromosomavvikelse. Provet erbjöds kvinnor över 35 års ålder och till dem som hade en förhöjd risk på grund av att de tidigare fött barn med kromosomavvikelse. Med denna åldersbaserade screening räknar man med att prenatalt diagnosticera bara 30 procent av alla barn med Downs syndrom eftersom de flesta föds av yngre mödrar. Man måste då utsätta alla kvinnor över 35 år som har en statistisk risk på 1/350 att föda ett barn med Downs syndrom för en undersökning som innebär en risk på 1/100 att få ett missfall på grund av provtagningen.

Idag är nära 20 procent av gravida kvinnor över 35 år vilket innebär att de måste ta ställning till invasivt test. I Sverige skulle detta leda till 20 000 amniocenteser /år och därav följande 200 procedurrelaterade missfall av friska foster, om alla ville göra ett invasivt test.

Läkaretiken bjuder oss att erbjuda våra patienter den metod som erbjuder bäst diagnostisk säkerhet till lägsta risk och man har därför sökt bättre screeningmetoder. De senaste åren har man använt serumscreening, nackupplärning och kombinationer av dessa med en sensitivitet för Downs syndrom på 85 procent med 5 procent testpositiva. Man kan i och med detta reducera antalet invasiva prov med förbättrad sensitivitet och därigenom stärka de blivande föräldrarnas möjlighet att göra ett informerat val. Därmed erbjuds en förbättrad autonomi.

Man har i Danmark genom att avskaffa åldersindikationen och erbjuda möjlighet till kombinerat test under en femårsperiod kunnat reducera antalet invasiva test till hälften med förbättrad diagnostisk säkerhet (3).

Genom att avskaffa åldersindikationen vidgar man antalet gravida som måste ta ställning till en screeningundersökning. Vissa anser att det kan vara skadligt eftersom man riskerar att skapa oro genom att informera om att risken finns att föda barn med kromosomavvikelse i alla åldrar. Detta resonemang avspeglar nog snarast en paternalistisk attityd där man genom att inte informera om den kunskap som finns tror sig skydda kvinnan från oro. Det visar sig att de flesta föräldrar ändå skaffar sig denna kunskap via press, internet och bekanta, och sjukvården kan inte skydda dem från denna kunskap genom att underlåta att informera om fakta. En av slutsatserna av SBU-rapporten om tidig fosterdiagnostik är att ökad kunskap inte leder till ökad oro. Oro efter en undersökning eller väntan på undersökningsresultat är en naturlig reaktion hos kvinnan/paret (1).

En annan farhåga som ibland framförs är att förbättrade diagnostiska möjligheter avseende vissa diagnoser såsom Downs syndrom

skulle leda till en försämrad syn på individer som är födda och lever med detta syndrom. Det finns dock inga konkreta belegg för att så skulle vara fallet i vårt samhälle. Parallellt med förbättrade diagnostiska möjligheter och möjligheten att avbryta en graviditet där man diagnostiserat Downs syndrom har samhällets stöd till personer med detta syndrom ökat och individernas möjlighet till ett fullvärdigt liv förbättrats. Genom aktivt stöd till eget boende, teckenspråkträning och handikaphjälpmiddel har dessa individer kunnat bättre integreras i samhället (4). Förbättrad fosterdiagnostik får aldrig vara en anledning att försämla omsorgen om dem som lever med funktionshinder (5)!

En annan ofta framförd farhåga är att förbättrade screeningmetoder kan leda till att samhället strävar efter att "utrota" individer med vissa diagnoser. Detta är naturligtvis inte en målsättning med genetisk fosterdiagnostik och utgör ändå ingen reell risk eftersom vi aldrig kommer att kunna prenatalt diagnostisera alla individer med Downs syndrom, dels eftersom inte alla föräldrar önskar genomgå screeningtest, dels eftersom screeningmetoderna är ofullkomliga och aldrig kan uppnå 100 procent sensitivitet.

Slutsatsen är att målet med förbättrade screeningmetoder för kromosomavvikelse är en förbättrad autonomi och därmed bättre beslutsunderlag för de blivande föräldrarna. Det kan inte anses vara förenligt med godhetsprincipen att utsätta 20 procent av den gravida populationen för en diagnostisk metod som innebär 1 procent riskökning för graviditetsförlust när bättre urvalsmetoder finns att erbjuda. Information om risk och sannolikhet är emellertid svår. Den kräver kunskaper om hur informationen uppfattas som idag inte finns inom den förebyggande mödravården. Utbildning om detta i varje länk i vårdkedjan är nödvändig innan nya screeningmetoder implementeras. Det är lika viktigt att kvalitetssäkra informationsprocessen om de fosterdiagnostiska metoderna (6).

FAKTARUTA

De fyra etiska grundprinciperna enligt

Aristoteles:

- Autonomi
- Göra gott
- Inte skada
- Rättvisa

Referenser

1. Hagenfelt K, Alton V, Axelsson O, et al. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. SBU-rapport 139, 1998.
2. Nilsson K, Alton V, Axelsson O, et al. Metoder för tidig fosterdiagnostik. En systematisk litteraturöversikt. SBU-rapport 182, 2007.
3. Tabor A. Fosterdiagnostik i Danmark. Föredrag vid SFOG-möte Helsingborg (abstract). 2006.
4. Grunewald K. Läkare bortom förståelse och insikt. Läkartidningen. 2007;104(13):1069-1072.
5. Munthe C, Wahlström J, Welin S. Fosterdiagnostikens moraliska rötter. Läkartidningen. 1998; 8:750-3.
6. Statens medicinsk-etiska råd. Yttrande om en ny metod för riskbedömning vid fosterdiagnostik. 2007-09-24, Dnr 08/07.

2

Medicinsk ultraljudsdiagnostik – fysik, teknik, biologiska effekter och säkerhetsaspekter

Per Åke Olofsson och Karel Marsál

De första försöken att använda ultraljud inom medicinen gjordes på 1940- och 1950-talet. Vid Lunds universitet lyckades 1953 Helmuth Hertz och Inge Edler att registrera hjärtklaffars rörelser. Deras pionjärbete, som var den första kliniska applikationen inom diagnostiskt ultraljud, lade grunden för all eko-kardiografi. De första tvådimensionella ultraljudsbilderna framställdes av obstetrikern Ian Donald och ingenjören TG Brown i Skottland, som 1958 utvecklade en speciell ultraljudsapparat för undersökning av foster och livmoder. Inspirerad av Ian Donald utförde Bertil Sundén i Lund banbrytande arbete inom obstetriskt och gynekologiskt ultraljud. Hans avhandling, som han försvarade 1964, blev en klassisk publikation inom obstetrik och gynekologi.

Ultraljudets fysik

Ljud kan beskrivas som en utbredning av mekaniska vibrationer genom ett medium i form av en vågrörelse. Det mänskliga örat kan uppfatta vibrationer i ett medium med frekvenser upp till ca 20 000 Hz (svängningar/s). Ljud med högre frekvens än 20 kHz definieras som ultraljud. Ett medium komprimeras och töjs under utbredningen av dels en kontinuerlig ultraljudsvåg och dels en kort ljudpuls. Avståndet mellan två tryckmaxima i vävnaden definieras som våglängden (Figur 1), som kan

beräknas från tryckvågens utbredningshastighet och svängningsfrekvensen (Faktaruta 1). Med ökad frekvens minskar våglängden i vävnaden. Vågens utbredningshastighet varierar beroende på vilken typ av medium som transmissionen sker genom. Ett hårt och fast material har en hög utbredningshastighet och ett mjukare har en lägre utbredningshastighet (Tabell 1). De flesta mjukdelarna i kroppen har en utbredningshastighet som ligger nära vattnets och därför används som medelvärde för utbredningshastigheten 1540 m/s i kroppens mjukdelar. I den mänskliga kroppen finns ur akustisk synvinkel tre olika medier med vitt skilda akustiska egenskaper: gaser, vätskor och fasta material.

Tabell 1

Ljudhastighet och karakteristisk impedans hos några vanliga material och vävnader

	Ljudhastighet m/s	Karakteristisk impedans kg/(m ² s)x10 ⁻⁶
Material		
Icke biologiskt		
Luft 0°C	331	0,0004
Vatten 25°C	1497	1,48
Biologiskt		
Fett	1450	1,38
Hjärnvävnad	1541	1,58
Blod	1570	1,61
Benvävnad	2070-5350	3,75 - 7,38

Reflektion

Reflektion av ultraljud uppkommer vid plötsliga ändringar i utbredningsmediets akustiska egenskaper. Olika vävnadstyper har olika akustisk impedans eller karakteristisk impedans. Den låga reflekterade intensiteten är normal för reflektioner vid kroppens mjukdelar. Om ultraljudsvågen träffar en gränsyta mellan mjukdelar och benvävnad genereras ett kraftigt eko på grund av den stora skillnaden i karakteristisk impedans. Finns luft någonstans längs vågutbredningen inträffar totalreflektion och därmed kan inga nya gränssytor detekteras. Vid övergång med kraftig reflektion minskar intensiteten bakom, vilket ger upphov till en ekoskugga beroende på den minskade intensiteten i detta område.

Spridning

Inte bara väldefinierade gränssytor mellan olika vävnadstyper ger upphov till ekosignaler, utan även i en homogen vävnad sker reflektion från enskilda celler. Denna typ av reflektion kallas spridning eller scattering. För att spridning skall ske krävs att de reflekterande strukturerna är mindre än våglängden för den utsända signalen. Vid spridning reflekteras signalerna i alla riktningar, inte bara parallellt med utbredningsriktningen. I vissa områden kommer signalen att adderas i fas med varandra och ge upphov till ökad intensitet och i andra områden sker additionen i motfas och signalen släcks ut. Dessa typiska mönster i en ultraljudsbild benämns textur eller speckelmönster.

Dämpning

Flera fysikaliska orsaker finns till att intensiteten i en ultraljudsvåg avtar med ökat inträngningsdjup i biologisk vävnad. Några av dessa orsaker är absorption, reflektion och spridning. Normalvärden för dämpning i de vanligaste vävnadstyperna ligger i intervallet 0,4 - 0,9 dB/cmMHz.

En ultraljudsvåg som transmitteras genom biologisk vävnad minskar i intensitet eftersom en del av energin absorberas och omvandlas

till värme. I ultraljudsvågen rör sig molekylerna fram och åter och den mekaniska friktionen mellan molekylerna orsakar att rörelseenergin omvandlas till värme. Absorptionen ökar med ökad frekvens, vilket innebär att låg frekvens bör användas för att erhålla stort penetrationsdjup. Med ökad frekvens förbättras upplösningen, varför en kompromiss vid val av frekvens måste göras vid varje undersökningssituation, dels med hänsyn till penetration och dels med hänsyn till upplösning. Tabell 2 ger några exempel på dämpningen för olika vävnadstyper och vid olika frekvenser.

Tabell 2

Avstånd i centimeter till nivån där ultraljudsintensiteten har minskat till hälften för några vanliga material vid olika ultraljudsfrekvenser.

Material	Ultraljudsfrekvens		
	2 MHz	5 MHz	10 MHz
Benvävnad	0,1	0,04	-
Mjukvävnad	1,5	0,6	0,3
Blod	8,5	3	2
Vatten	340	54	14

Brytning

När en ultraljudsvåg infaller till en gränssyta mellan två medier med en vinkel i förhållande till normalen ändras inriktningen av strålen beroende på skillnaden i utbredningshastighet mellan medierna. Noteras bör att vid brytning är det enbart hastighetsskillnader som påverkar, inte vävnadernas akustiska impedans som vid reflektion. Brytning kan innebära att objekt i den två-dimensionella bilden placeras på ett något felaktigt ställe och detta är en typ av artefakt som kan uppträda i ultraljudsbilden. Det är mycket små brytningsfel som inträffar vid övergångar mellan olika mjukdelar och gränssytor där blod/vätska är inblandade. Först när benvävnad är en del i gränssytan kan större avvikelser inträffa.

Ultraljudsgivaren

Ultraljudsgivaren är den komponent som ansluten till ultraljudsapparaten sänder ut och tar emot ultraljudsvågor. Inuti givaren finns

ett piezoelektriskt material som kan omvandla elektriska signaler till mekaniska vågor (jfr högtalare) och tvärtom, ta emot ljudvågor och omvandla dessa till elektriska signaler (jfr mikrofon). Piezoelektriska effekten innebär att om materialet utsätts för mekaniskt tryck och därmed dimensionsförändring, uppstår laddningsförskjutningar i den asymmetriska kristallstrukturen och en elektrisk potential kan mätas över materialet. Den omvända effekten erhålls om ett elektriskt fält påförs. Kristallen kan omväxlande fungera både som sändare och mottagare av ultraljudsignaler, men vid olika tidpunkter. Utvecklingen av nya piezoelektriska material har givit oss kompositmaterial med egenskaper som gör att materialet kan sända ut signaler vid flera olika frekvenser, de så kallade bredbandsgivarna. Dessa kan elektriskt styras med olika frekvenser och användaren kan enkelt skifta mellan till exempel 3 och 6 MHz utan transducerbyte.

Pulsekotekniken och enkla presentations-tekniker (Figur 1)

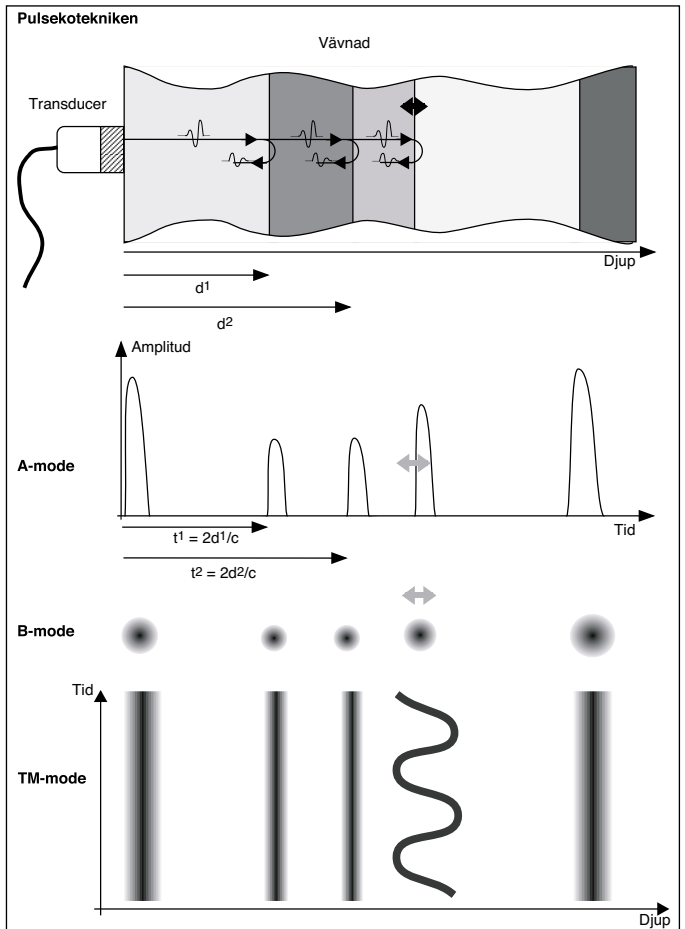
De flesta tillämpningar av medicinskt ultraljud baseras på pulsekometoden, som bygger på att en kort akustisk puls genereras av transducern, vandrar in i vävnaden och reflekteras vid de gränssytor som finns längs utbredningsriktningen. Det aktuella djupet som ekot kommer från kan beräknas.

Det enklaste sättet att presentera informationen är att avsäta ekoamplituden längs en X-axel som är graderad i millimeter och centimeter. Detta benämns Amplitudmode eller A-mode, som är en en-dimensionell registrering, som tar emot och presenterar ekoinformation endast längs den inriktning som ljudstrålen för tillfället har.

Amplituden från A-mode registreringen kan styra intensiteten på en oscilloskopskärm i punkter som motsvarar avståndet till ekogivande strukturer. Detta sätt att presentera informationen på benämns Brightness-mode eller B-mode och är grunden för att skapa två-dimensionella bilder.

Time Motion-mode (TM-mode) eller Motion-mode (M-mode) möjliggör registrering av eventuella rörelser i strukturer som finns längs ljudstrålen riktning. Metoden bygger på att intensitetslinjer (B-mode) insamlas från konsekutiva pulsutsändningar, projiceras intill varandra och får flyta fram längs en långsam tidsaxel (till exempel 25 mm/s).

Figur 1



Pulsekotekniken är grunden för A-mode, B-mode och TM-mode (M-mode) registreringar.

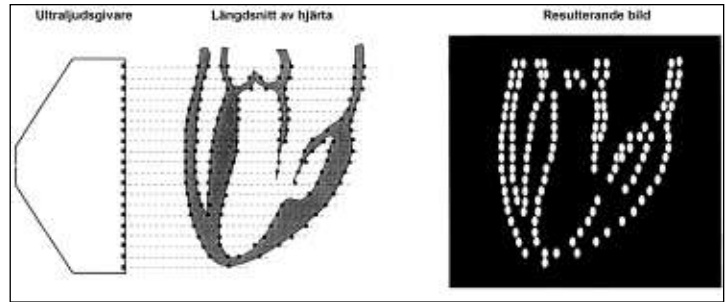
Skanningstekniker och 2-dimensionella bilder

Utgångspunkten för alla 2-dimensionella bilder är att ekamplituden styr intensiteten på bildskärmen som skall presentera bilden. För att kunna skapa en bild av ett vävnadsområde måste ultraljudsstrålen styras på ett sådant sätt att utsändning och insamling av ekoinformation kan ske inom hela det vävnadsområde som önskas visualiserat. Väsentligt är att skapandet av en hel bild sker så snabbt att vi kan tala om realtidsbilder. Snabbt rörliga strukturer, som till exempel fosterhjärtklaffar, kräver hög bildrepetitionsfrekvens.

Ävsökning med en ultraljudsstråle över ett vävnadsområde har fått benämningen skanning. Till en början fanns flera mekaniska lösningar där ett kristallelement ändrade riktning med hjälp av till exempel en elektriskt styrd motor som vinklade kristallelementet. Idag använder sig alla moderna ultraljudssystem av transducers med ett stort antal kristallelement monterade tillsammans i en så kallad multielement array. Styrningen av alla kristallelementen för riktning av ljudstrålen och dynamisk fokusering för erhållande av en så smal ljudstråle som möjligt kräver en omfattande elektronik.

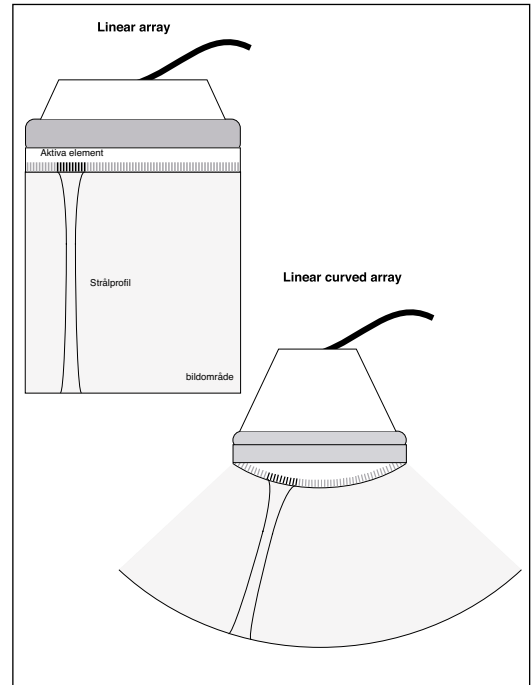
Den första multielement transducern som användes och fortfarande används inom ultraljudsdiagnostiken är linear array transducern. En modern linear array transducer har cirka 400 kristallelement monterade sida vid sida i en lång rad (Figur 2 och 3). Vid sändning av en ultraljudspuls exciteras ett antal kristallelement i arrayen, ekon mottas som representerar informationen längs en linje i bilden och denna lagras i ett digitalt minne. Insamlingen fortsätter på motsvarande sätt tills alla linjer i hela bildfältet avsökts och en hel bild skapats.

Figur 2



Givaren består av ett flertal separata kristallelement som skickar ut och tar emot ultraljud ett efter ett med början på översta kristallelementet. För varje utsänd linje samlas ekon in och lagras för att styra intensiteten längs en linje på bildskärmen. Sedan fortsätter förloppet med utsändning av linje två o.s.v. tills nedersta elementet skickat ut signal och tagit emot ekon. En bild har då skapats genom att skanna samtliga kristallelement och sekvensen kan starta om på översta elementet.

Figur 3



Multielement transducers kan utformas på olika sätt för att få ge önskade bildfält. För att akustiska fältet skall bli smalt och fokuserat används flera element för att på elektronisk väg fokusera strålprofilen.

Alla linjer sätts samman till en rektangulär bild där ekoamplituden i varje punkt längs samtliga linjer styr intensiteten. Oberoende av djup är linjetätheten densamma i hela bildfältet.

I en curved linear array transducer monteras kristallelement på en konvex yta. Med denna typ av transducer blir linjetätheten stor nära transducern, men med ökande djup minskar linjetätheten och därmed tätheten på ekoinformation. Fördelen med curved linear array är att ett stort bildfält kan erhållas.

Bredden på ljudstrålen är helt avgörande för den laterala upplösningen i en ultraljudsbild. Ett fysikaliskt fenomen som gör att strålbredden ökar med ökande djup är diffraktion. För att motverka diffraktion kan ljudstrålen elektroniskt fokuseras. Den vågfront som skapas strävar efter att få ett fokusområde på ett bestämt djup i vävnaden. Väljs andra tidsfördröjningar kan fokusering ske på andra djup. I ett avancerat ultraljudssystem ställs nytt fokus in cirka var femte millimeter i mottagningsfasen. Metoden kallas dynamisk mottagningsfokusering och har en avgörande betydelse för bildkvalitén.

Vid vissa applikationer är patientens akustiska fönster litet och transducerns kontaktyta mot patienten måste vara liten (till exempel vid transvaginal skanning). Trots detta bör bildfältet täcka ett stort område. Phased array tekniken möjliggör att elektroniskt vinkla ljudstrålen så att denna kan avsöka sektorer upp till 120 grader. I transducern finns 128-256 kristallelement monterade i en rad. Alla kristallelementen är aktiva vid utsändningen av samtliga ultraljudslinjer i sektorn. Genom att anpassa tiden när varje individuellt givarelement skall sända sin puls kan en vågfront med godtycklig inriktning skapas. Styrningen av strålens vinkel sker i en sekvens så att ljudstrålen stegas fram över sektorn. Mottagningssekvensen måste innehålla motsvarande tidsfördröjningar som i sändningsfasen.

Upplösningen i ett ultraljudssystem bestäms lateralt av strålbredden och axiellt av den utsända pulsens längd. För att öka upplösningen axiellt kan utsänd puls göras kortare genom att öka frekvensen. En ökad frekvens kommer

dock att begränsa penetrationen beroende på ökad dämpning, varför en kompromiss mellan upplösning och penetration måste göras i varje enskild mätsituation. Generellt är den axiella upplösningen bättre än den laterala i ett ultraljudssystem.

Dopplermetoder

Christian Doppler beskrev redan 1843 teorin, som kom att få hans namn och som säger att en vågrörelse erhåller en frekvensförändring när sändaren eller mottagaren är i rörelse relativt till varandra. Den första användningen av Dopplerultraljudstekniken inom medicinen var Satomuras registrering 1957 av hjärtklaffars rörelse och något år senare även av blodflödes hastigheter.

Dopplereffekt är ett fysikaliskt fenomen som vi ofta träffar på i vardagslivet. Ett exempel är ljudet från en förbipasserande ambulans tjutande sirener, som vi uppfattar som en högre tonhöjd när ambulansen rör sig i riktning mot oss och en lägre tonhöjd när ambulansen rör sig från oss. Hur mycket högre eller lägre frekvensen (tonhöjden) blir beror på fordonets hastighet; är hastigheten hög blir frekvensändringen stor och är hastigheten låg blir frekvensändringen liten. Ultraljudsdopplern bygger på reflektionsprincipen; den sändande piezoelektriska kristallen genererar en kontinuerlig sinusformad akustisk signal med frekvensen f_0 . Vid mätning av blodflödes hastighet är det de röda blodkropparna som huvudsakligen ger upphov till en reflekterad signal, som får ändrad frekvens proportionellt till hastigheten med vilken blodkropparna rör sig i blodbanan. Skillnaden mellan de utsända och mottagna signalerna benämns Dopplerskift Δf . Dopplerskiftet kan beräknas enligt Dopplerekvationen (Faktaruta 1). Frekvensen på de mottagna ekona är högre än den utsända signalen då rörelsen är riktad mot transducern och lägre än den utsända frekvensen när rörelsen är riktad från transducern, vilket motsvarar ett positivt respektive ett negativt Dopplerskift. Alla Dopplerskift som genereras av blodflödes hastigheter hamnar inom det hörbara

frekvensområdet, varför lyssning från högtalare eller hörlurar är ett bra hjälpmedel för kvalitetskontroll, för identifiering av kärl och för igenkänning av patologiska Dopplersignaler. Om inte hastigheterna i kärlet är parallella med den akustiska strålen från transducern måste mätvärdet korrigeras för insonationsvinkeln som mäts i den 2-dimensionella ultraljudsbilden (Faktaruta 1). Insonationsvinklar över 60 grader bör undvikas då mätfelet orsakat av felaktig vinkelbestämning kan bli mycket stort, samt att signalstyrkan avtar med ökande insonationsvinkel.

Kontinuerlig Doppler

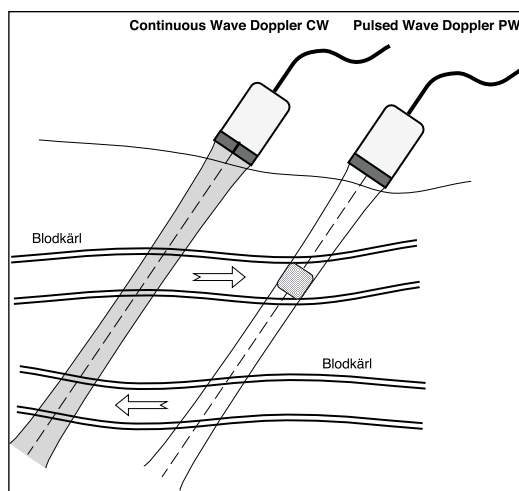
Kontinuerlig och pulsad Doppler är de två typer av Dopplerutrustningar som används för diagnostiskt ändamål vid mätning av blodflödes hastighet längs en ultraljudsstråle eller inom ett mätområde. En kontinuerlig Doppler ultraljudsgivare sänder kontinuerligt ut en sinusformad signal som transmitteras genom vävnaden och reflekteras av olika strukturerna längs ljudstrålen. De reflekterade signalerna mottas av ett separat kristallelement i ultraljudsgivaren och konverteras till elektriska signaler i det mottagande kristallelementet.

Dopplerskiftet - skillnaden mellan utsänd och mottagen signal - erhålls som resultat från multiplikationen av den utsända signalen med den mottagna. Fördelarna med kontinuerlig Doppler är att ingen hastighetsbegränsning finns i systemet, alla normala och patologiska hastigheter kan registreras, samt att konstruktionen är relativt enkel. Den detekterade signalen kommer dock att innehålla summan av alla Dopplerskiftade signaler längs hela penetrationsdjupet för ultraljudsstrålen och finns det flera kärl längs utbredningen är det inte möjligt att entydigt säga att flödesregistreringen är från enbart ett enda kärl (Figur 4).

Pulsad Doppler

Pulsad Doppler är ett dopplersystem med djupupplösning (Figur 4). I sändningsfasen skickas ut en ultraljudspuls som har en varaktighet på ca 10 våglängder. Ultraljudspulsen

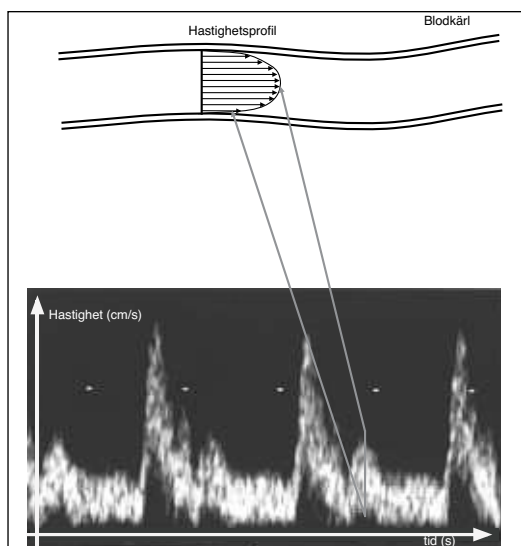
Figur 4



Kontinuerlig ultraljudsdoppler CW mäter alla blodflödes hastigheter längs vågutbredningen ner till det maximala penetrationsdjupet för utsänd frekvens. Med pulsad Doppler kan blodflödes hastigheter mätas i ett område på valfritt djup längs vågutbredningen. För att kunna beräkna hastigheten på blodkropparna i kärlet måste vinkeln mellan ultraljudsstrålen och hastighetsvektorn i kärlet bestämmas.

vandrar in i vävnaden och reflekteras av strukturer och blodkroppar. Efterhand som ekona från ökande djup återvänder mottas de av samma kristaller i ultraljudsgivaren, ungefär som vid pulsekotekniken. Eftersom utbredningshastigheten i en vävnad antas vara konstant blir gångtiden i vävnaden direkt proportionell mot djupet där den ekogivande strukturen befinner sig. Mottagaren i ultraljudsutrustningen öppnas och släpper igenom de akustiska ekona efter en av operatören vald tidsfördröjning som motsvarar gångtiden från utsändningsögonblicket till dess att ekona från det valda djupet återvänder till kristallen. Efter att ekona från önskat djup anlänt stängs mottagaren igen, därmed utestängs alla ekon som inte motsvarar den inställda gångtiden då mottagaren är öppen. Återutsändning av en ny puls kan ske när ekot mottagits från föregående puls och därmed blir repetitionsfrekvensen för pulsutsändningen beroende av aktuellt mät djup. Pulsrepetitionsfrekvensen (PRF) är hög vid

Figur 5

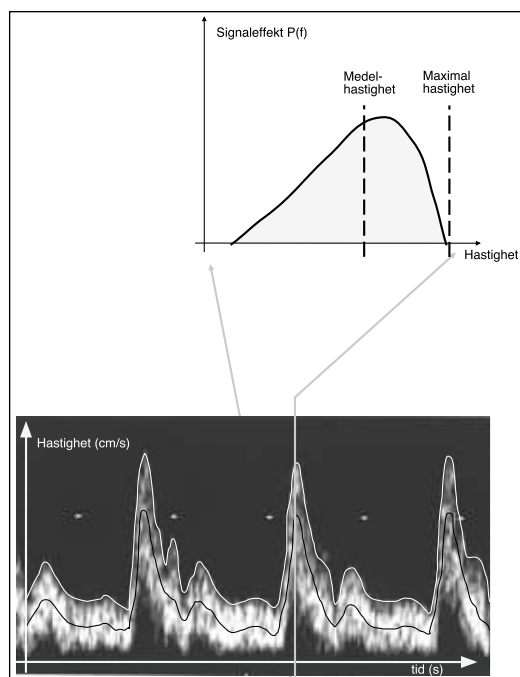


Hastighetsprofilen över kärlets tvärsnittetsarea återspeglas i frekvens/hastighetspektret som Doppler ultraljud registrerar. Låga hastigheter finns nära baslinjen och de höga hastigheterna i centrala delarna av kärlet finns i den övre delen av spektret. Vid icke laminära flöden ökar bredden på spektret.

litet mätdjup och sänks med ökande mätdjup beroende på ökad gångtid i vävnaden. Den högsta mätbara hastigheten beror på vilken PRF som används (Faktaruta 1). Mätområdet från vilket hastighetsregistreringen sker har fått sitt namn från det engelska uttrycket sample volume (sample volym). Storleken på det specifika mätområdet i djupled beror huvudsakligen på den utsända ultraljudspulsens längd och kan väljas av undersökaren. I sidled är storleken av sample volymen beroende på strålprofilen och varierar vid olika djup med strålprofilens fokusering. Den akustiska strålen riktar mot önskat kärl med vägledning från den 2-dimensionella ultraljudsbilden. Gångtidsskillnaderna mellan ekona från två efter varandra utsända pulser resulterar i en fasskillnad, vars storlek är proportionell mot hastigheten. Matematiskt kan man visa att fasskillnaden är direkt proportionell mot Dopplerskiftet.

Om det i signalen finns positiva hastigheter/frekvenser som är högre än $PRF/2$ kom-

Figur 6



Från frekvensspektrrets envelop (kontur) kan den maximala hastigheten över tiden beräknas (= den vita kurvan). Spatiell medelhastighet inom mätområdet kan också beräknas från frekvensspektrret och den resulterande kurvan presenteras som funktion av tiden (= den svarta kurvan). Den maximala hastighetskurvan används för vågformsanalys; integralen av medelhastigheten kan användas för beräkning av volymflödet.

mer dessa frekvenser att vikas över på den negativa delen av skalan och tvärtom, negativa hastigheter som överskrider gränsen vikas över på positiva sidan. Fenomenet kallas för vinkningsdistorsion (eng. aliasing).

Spektralanalys

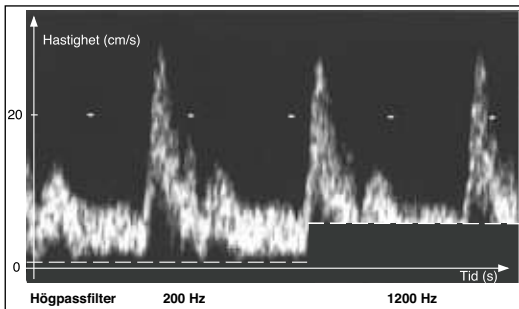
I ett blodkärl har inte alla blodkroppar samma hastighet; över kärlets tvärsnittetsarea finns en hastighetsfördelning med de högsta hastigheterna i centrum och med minskande hastigheter närmare kärlväggen. Detekterade Dopplerskiftet innehåller alla de frekvenser som motsvarar hastigheterna inom sample volymen vid pulsad Doppler eller längs ultraljudsstrålen vid

kontinuerlig Doppler (Figur 5). För att kunna presentera den komplexa informationen för undersökaren utförs frekvensanalys av dopplersignalen, där den vanligaste metoden är att signalen digitaliseras och en Fast Fourier Transformation (FFT) utförs var 5 millisekund. Resultatet från denna realtidsberäkning blir en uppdelning i ett antal kvadratiska punkter, där höjden motsvarar frekvensupplösningen och utbredningen längs tidsaxeln ger tidsupplösningen. Gråskaleintensiteten i varje punkt är proportionell mot det antal blodkroppar som är i rörelse och ligger inom de frekvens- och tidsintervall som omfattas av kvadraten. Med utgångspunkt från frekvensspektrat kan maximal- och medelhastigheterna inom sample volymen beräknas och presenteras som en funktion av tiden (Figur 6).

Högpasfiltrering

Ett sätt att reducera inverkan av kraftiga signaler, som kommer från kärlväggar, hjärtväggar eller hjärtklaffar, är att filtrera bort de frekvenskomponenter som genereras av reflektorer med låg hastighet med ett högpasfilter, som tar bort alla frekvenser under inställd gränshastighet (Figur 7). Vid användning av högpasfilter är det viktigt att ställa in gränshastigheten på en nivå så att inte filtret tar bort blodflödeshastigheter som är av intresse för bedömning av cirkulationen.

Figur 7



Högpasfiltrets funktion är att ta bort de lågfrekventa signaler som genereras av vävnadsrörelse. Finns det blodflödeshastigheter under gränsen kommer även dessa att filtreras bort.

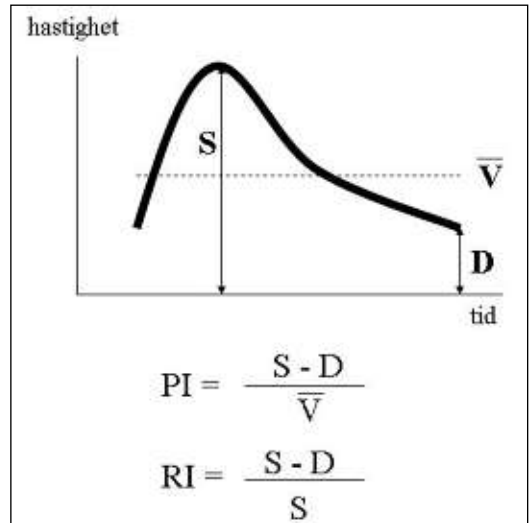
Baslinjeskift

Vid registrering med spektraldoppler kan hastighetsskalan utnyttjas optimalt genom att justera baslinjen så att hela hastighets/frekvensområdet täcks av de aktuella hastigheterna. Baslinjustering kan i många situationer undvika att vinkningsdistortion uppstår.

Vågformsanalys

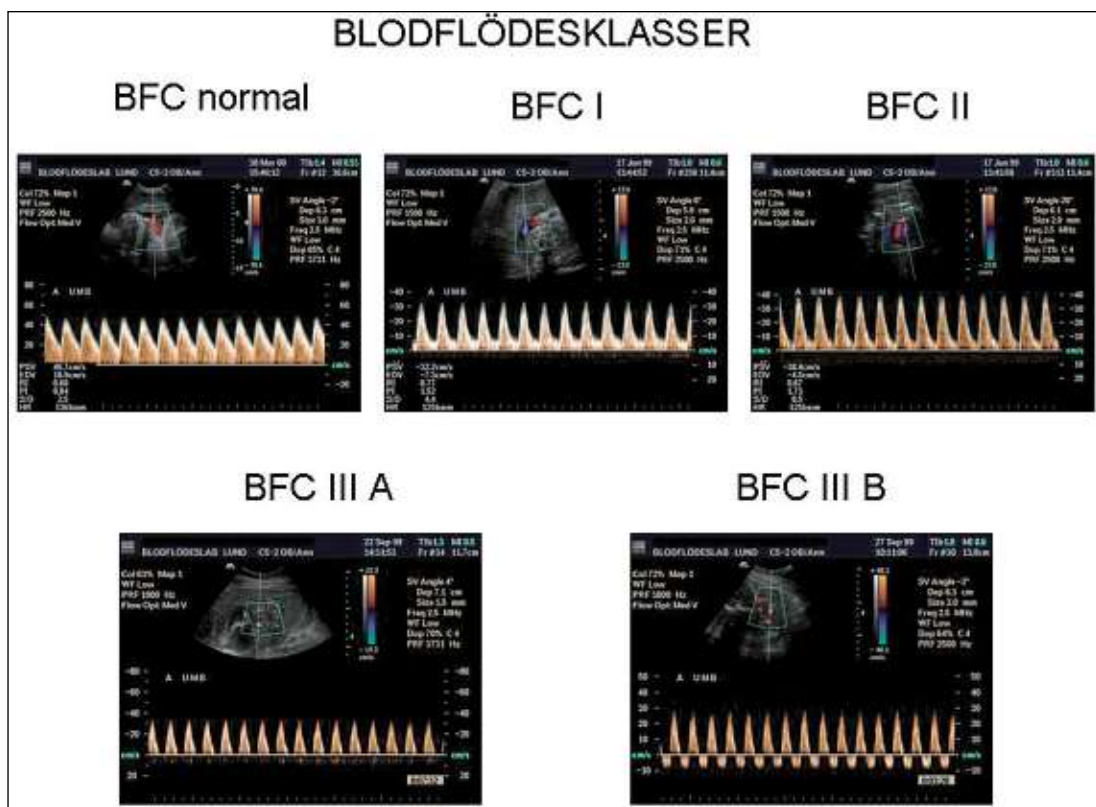
Den maximala hastigheten av Dopplerskiftspektrum registrerat från en artär har ett utseende - vågform - som påverkas av flera faktorer, såsom den perifera resistensen, blodviskositeten, kärlväggselasticiteten och myokardkontraktiliteten. Vid förändringar i den perifera resistensen förändras vågformen av blodhastigheten på ett typiskt sätt, vilket kan utnyttjas till beskrivning av den hemodynamiska situationen i kärlbädden som försörjs av den undersökta artären. När den perifera resistensen ökar påverkas i första hand den diastoliska delen av vågformen – den maximala

Figur 8



Vågformsanalys. Pulsatilitetsindex (PI) och resistansindex (RI) räknas ut från den högsta systoliska (S) och lägsta end-diastoliska (D) hastigheten, samt medelhastigheten över hjärtslaget (V). Vid ökning av det perifera kärlmotståndet minskar i första hand den diastoliska blodhastigheten vilket leder till ökning av PI resp. RI.

Figur 9



BloDFlödesklasser av Dopplerspektra registrerade från a. umbilicalis. BloDFlödesklass (BFC) normal: positivt diastoliskt blodflöde och pulsatility index (PI) inom normalområde (medelvärde $\pm 2SD$); BFC I: positivt diastoliskt blodflöde och $PI > +2SD$ och $\leq +3SD$; BFC II: $PI > +3SD$; BFC IIIA: avsaknad av diastoliskt blodflöde; BFC IIIB: negativt diastoliskt blodflöde.

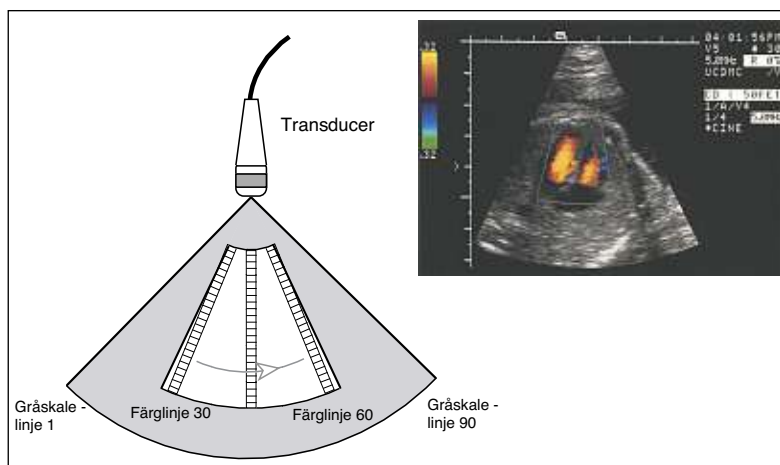
blodhastigheten minskar under diastole och kan i en Extremsituation även försvinna ("absent end-diastolic flow") eller bli reverse-rad, negativ ("reverse end-diastolic flow"). Vågformen av blodhastigheten kan karakteriseras av olika index – de vanligaste är pulsatilityindex (pulsatility index, PI) och resistensindex (RI) (Figur 8). Tilltagande grad av kärlmotståndet i placenta vid patologiska processer i placenta, som ofta är orsak till intrauterin tillväxthämning, speglas i tilltagande förändringar av Dopplerspektra som registreras från blodflödet i arteria umbilicalis. Dessa förändringar beskrivs semikvantitativt av blodflödesklasser (Figur 9). Kärlmotståndet i placenta ändras med graviditetsåldern även under

helt normala förhållanden. Detta påverkar blodflödet både i uteroplacentära kärl, navelsträngskärl och i fostrets arteriella och venösa cirkulation. För att fastställa om de funna indexvärden är normala eller ej, måste referensvärden användas som är relaterade till graviditetsåldern (se också Kapitel 12 om obstetriska blodflödesmätningar).

Färgdoppler

För att kunna få en samlad bild av flödessituationen över ett större område har så kallad färgdopplertechnik utvecklats. Tekniken bygger på att en realtidultraljudskanner presenterar en 2-dimensionell gråskalebild samt överlagrat

Figur 10



Färg-Dopplerbilden kan ses som ett stort antal sample volymer, flera tusen, sammansatta till en 2-dimensionell bild, där medelhastigheten i varje sample volym beräknas och färgkodas. Hastigheter mot proben får en röd färgton och hastigheter från proben får en blå färgton.

visas flödeshastighetsinformationen från motsvarande område eller del av det område. Färgdopplerbilden kan ses som ett stort antal mätområden, sample volymer, positionerade tätt intill varandra. I varje mätområde beräknas medelhastigheten som kodas i färg (Figur 10). Varje bildlinje kan innehålla upp till 200 separata mätområden. Fassettskillnaden mellan två ekon från konsekutiva pulser är proportionell mot hastigheten och motsvarar den förflyttning som blodkropparna gjort mellan två utsända pulser. Många utsända pulser längs en och samma linje ger en hög noggrannhet på medelhastigheten, men på bekostnad av bildrepetitionsfrekvensen. En kompromiss måste göras vid varje registrering för prioritering av hastighetsnoggrannhet eller hög bildrepetitionsfrekvens.

Blodflödeshastighetens riktning i förhållande till ultraljudsstrålen kodas så att hastigheter mot proben ger röd färg och från proben ger blå färg. För att direkt i bilden kunna skilja mellan olika medelhastigheter ändrar sig färgtonen från mörkt rött vid låga hastigheter till ljus orange vid höga hastigheter och på motsvarande sätt på den blåa sidan.

Figur 11



Powerdoppler bild av fetal lungcirkulation (33 graviditetsveckor).

Powerdoppler

Med powerdoppler kan blodflödet i den tvådimensionella bilden detekteras och visualiseras även från mycket små kärl, liksom perfusion i olika organ (Figur 11, Faktaruta 2). Summan av alla dopplerskift under en kort tidsperiod integreras och blir ett mått på hur många blodkroppar som är i rörelse i ett visst tidsögonblick. Däremot ger det inte någon information om vilka hastigheter som blodkropparna har. Känsligheten för blodflöde uppskattas vara cirka fem gånger högre för powerdoppler än för färgdoppler. Inverkan av insonationsvinkeln är liten.

Vidareutveckling av powerdoppler ger en kombination av färgdoppler i hastighetsmode och powerdoppler, där metodernas fördelar utnyttjas beroende på flödessituationen och signalstyrkan.

Vävnadsdoppler

För att skapa en 2-dimensionell färgbild av enbart vävnadsrörelser måste dopplersignalerna från blodkropparna undertryckas. Mätområdet för vävnadsdopplern är vanligen från 0,1 cm/s och upp till cirka 20 cm/s.

3- och 4- dimensionellt ultraljud

Genom att insamla ett stort antal 2-dimensionella bildsnitt och med hänsyn tagen till den position som insamlingen skett vid kan dessa bildsnitt sammanställas till en 3-dimensionell volym. Denna 3-dimensionella volym kan sedan rekonstrueras och manipuleras med därför avsedda datorprogram (Figur 12). Den insamlade volymen kan roteras för betraktning från olika vinklar. Framförliggande strukturer kan skäras bort och en förflyttning genom avskalning av vävnadsinformation kan granskning ske från valfri riktning.

Det traditionella insamlings sättet är att mekaniskt förflytta en 2-dimensionell ultraljudstransducer i den tredje dimensionen. Denna insamlingsteknik är dock långsam och fungerar bäst för stationära strukturer. Vid hjärtundersökningar är det nödvändigt att använda sig av EKG-synkroniserad insamling.

Nyligen har en ny typ av ultraljudsgivare introducerats vars framsida ser ut som ett schackbräde och består av till exempel 64000 givarelement, vardera i storlek som ett hårstrås diameter (matrix transducer). Denna givarkonstruktion möjliggör att den genererade ultraljudsstrålen momentant kan riktas i en godtycklig riktning in i kroppen. Därigenom blir det möjligt att konstruera en realtids 3-dimensionell ultraljudscanner utan några rörliga delar. I ultraljudssammanhang förekommer begreppet 4-dimensionell avbildning - med den fjärde dimensionen avses tiden.

Tissue Harmonic Imaging (Native Harmonic Imaging)

Vävnad har en olinjäritet som genererar övertoner i så hög grad att det kan vara möjligt att skapa en vävnadsbild enbart med hjälp av övertoner, huvudsakligen 1:a övertonen (*second harmonic*). Orsaken till detta är att vågutbredningshastigheten är olika beroende på om materialet utsätts för en tryckökning eller en tryckminskning. Den reflekterade övertons-

Figur 12



Tredimensionell ultraljudsbild av fosteransikte (30 graviditetsveckor).

halten har som högst intensitet i ett område 3 – 10 cm in i vävnaden, motsvarande fokuseringsområdet, och det är inom detta område som en förbättring av bildkvaliteten kan erhållas (Faktaruta 3).

Säkerhet vid användning av ultraljud

Alla former av energier som sänds in i levande vävnad kan orsaka fysikaliska och biologiska effekter om nivån är för hög. Ultraljudet är inget undantag och det är nödvändigt att kontrollera nivåer av den utsända ultraljudsenergi så att inte negativ påverkan på vävnaden uppstår.

Uppmätning av ultraljudsfält utförs vanligen genom att sänka ner ultraljudstransducern i ett vattenbad och rikta transducern mot en miniatyrhydrofon som kan detektera tryckförändringarnas amplitud i vattnet. Med utgångspunkt från uppmätta trycksignalen kan intensiteten beräknas över den aktiva yta som hydrofonen har. Enheten för intensitet är mW/cm². Intensitet kan mätas på ett flertal olika sätt för att ge en beskrivning av det akustiska fältet

och av den anledningen har flera olika intensitetsmått definierats (Faktaruta 4). Eftersom mätningarna utförs i vatten utan dämpning måste en omräkning ske för att erhålla ett mätvärde på intensiteten som är vävnadsekvivalent. Omräkningen kan ske genom att förutsetta en konstant dämpning för hela utbredningsdjupet. Dämpningskoefficient är olika i olika vävnader, till exempel för homogen mjukvävnad som lever är den 1 dB/cmMHz och för fostervatten 0,3 dB/cmMHz .

Fysikaliska effekter av ultraljud i biologisk vävnad

Termiska effekter

I vävnaden kan ultraljudsenergin omvandlas till värme när partiklarna vibrerar i takt med ljudvågen. Den temperaturökande faktorn är den tillförda energin, samtidigt som det finns kylande faktorer i vävnaden, till exempel perfusionen i vävnadsområdet där ultraljudsenergin absorberas. Ett annat sätt som vävnad kan göra sig av med överskottsvärme är genom värmeavledning.

Icke termiska effekter

Kavitation

Kavitation kan förekomma i biologisk vävnad och i kroppsvätskor som innehåller mikrobubblor. Ultraljudsvågen som träffar en mikrogasbubbla får den lilla gasbubblan att expandera under trycksänkningen. När det negativa trycket försvinner återgår bubblan till sin normala storlek. Denna form av kavitation benämns stabil kavitation. Om det negativa trycket minskar ytterligare kan inte gasbubblan hålla samman längre utan kollapsar. Vid kollapsen frigörs den i bubblan lagrade energin i form av en mycket kort tryckstegring och en kortvarig temperaturökning. Denna form av kavitation har större risker och benämns transient kavitation.

Mikroströmning

I samband med stabil kavitation kan mikroströmning uppstå i vätska kring de oscillerande gasbubblorna. Om det negativa trycket minskar ytterligare uppstår transient kavitation med kollaps av mikrobubblor genererande snabba stora tryckförändringar. Dessa tryckförändringar blir drivkraften för mikroströmmar med mycket höga hastigheter.

Akustisk strömning

Akustisk strömning kan uppstå i vätskor i kroppen såsom blod och fostervatten. Orsaken är strålningstrycket från ultraljudsvågen som driver vätskan från givaren i strålfältets riktning. Strömningshastigheten är låg vid de intensiteter som används vid diagnostiskt ultraljud och bedöms inte vara en riskfaktor.

Output Display Standard, ODS

År 1992 introducerades "*Output Display Standard*" (ODS). Grundtanken med denna standard är att undvika att sätta upp absoluta intensitetsnivåer som inte får överskridas, utan istället ge undersökaren enkla indikatorer, index, som kan användas för bedömning av den aktuella risksituationen. Detta ställer stora krav på undersökaren att förstå och att kontinuerligt monitorera indexen, samt bedöma om dessa har acceptabla värden.

Ett viktigt förhållningssätt vid ultraljudsundersökningar med avseende på säkerhet är beskrivet med begreppet *ALARA = As Low As Reasonably Achievable*. Begreppet innebär att tillförd energi till patienten i alla situationer skall hållas så låg som någonsin möjligt, men med bibehållen diagnostisk säkerhet. ODS ger undersökaren möjlighet att följa ändringarna i indexvärdena som resultat av förändrade inställningar på ultraljudssystemet.

Noggrannheten i de beräknade indexen är inte särskilt hög. Variationen mellan faktiskt förhållande och uppskattat index kan vara så stor som upp till ± 50 procent.

Thermal Index, TI

Termiskt index (TI) beräknar den uppskattade effekt som behövs för att höja temperaturen med 1°C. TI värdet 1 indikerar att en temperaturökning på 1°C kan förväntas under de värsta förutsättningarna. Flera olika termiska index kan beräknas och presenteras beroende på insonerad vävnadstyp.

TIS Thermal Index Soft tissue - anger den potentiella temperaturhöjningen vid sådana tillämpningar som hjärt- och bukundersökningar. Detta index är också relevant vid undersökning av embryo och foster ≤ 8 veckor.

TIB Thermal Index Bone - används för sådana tillämpningar där det finns risk att träffa benvävnad. Vid undersökning av foster > 8 veckor eller skallundersökningar av nyfödda, där ultraljudsstrålen passerar genom mjukdelar och kan rikta sig mot benvävnad bör TIB väljas som termiskt index.

TIC Thermal Index Cranial - används för tillämpningar som skallundersökningar av vuxna och barn där ultraljudsstrålen passerar genom benvävnad i närheten av det ställe där ultraljudsstrålen tränger in i kroppen.

Exponeringstiden är inte inkluderad i TI värdena. En rimlig bedömning är att risken ökar med lång exponeringstid. Exponeringstiden bör hållas kortast möjlig, dock inte på bekostnad av kvalitén på den diagnostiska informationen från undersökningen. Energin kommer att fördelas över ett större område när insonationsområdet förflyttas (skanning).

Mechanical Index MI

Mekaniskt Index MI är en indikator för risken att kavitation kan inträffa. Beräkningen av mekaniskt index är enkel i jämförelse med använda temperaturmodeller för beräkning av TI. MI är liksom TI dimensionslös och ökande numeriskt värde anger ökande risk för kavitation och normalt betraktas ett värde <0,7 som mycket låg risk. Höga värden på MI kan uppträda vid 2-D bildgenerering, pulsad Doppler och färgdoppler. Till skillnad från ter-

miska effekter är kavitation momentan, enbart en enda ultraljudspuls med lågt negativt tryck kan inducera kavitation. Det vetenskapliga underlaget för kavitationsförekomst in-vivo vid intensiteter som används i diagnostiskt ultraljud är mindre väl dokumenterat.

FDA, gränsvärden och riktlinjer

Den amerikanska Food and Drug Agency (FDA) har under årens lopp haft stor påverkan på vilka gränser som har fått genomslag inom medicinsk ultraljud. FDAs regelverket anger att om inte den frivilliga ODS-standarden är implementerad i systemet får inte intensitetsnivåer över de gränsvärden som anges i Tabell 3, track 1 överskridas. Är ODS-standarden med sina index implementerad i systemet gäller de absoluta nivåerna enligt track 3 i Tabell 3. Tanken är att kunna tillåta högre intensiteter om undersökaren har en möjlighet att med hjälp av TI och MI kontinuerligt få en indikation på risknivån och tillämpa ALARA principen. Fördelen med att använda en högre intensitet är att få en säkrare diagnostik, men med nackdelen att en något ökad risk föreligger. Ultraljudssystem avsedda för undersökning av foster med Doppler-teknik skall alltid uppfylla track 3 kriterierna enligt FDA.

Tabell 3

FDA rekommenderade maximala in-situ intensitetsnivåer (track 1 och track 3)

Applikation	Track 1	ODS+Track 3	
	ISPTA 0,3 (mW/cm ²)	ISPTA 0,3 (mW/cm ²)	MI
Ekokardiografi (vuxna och barn)	430	720	1,9
Perifera kärl	720	720	1,9
Fosterundersökning	94	720	1,9
Ögonundersökning	17	28	0,23

FDA: Food and Drug Administration; ODS: Output Display System; ISPTA: spatial peak-time average intensity; MI: mechanical index

Biologiska effekter – experimentella studier

Vid användning av höga intensiteter av ultraljudsenergi kan de ovanbeskrivna biologiska effekterna uppstå, som i in vitro och i djurexperimentella studier har visat sig kunna ge strukturella och funktionella vävnadsskador. Till exempel kan ultraljudsexponering av luftfyllda organ, såsom tarm och lungor, leda till blödningar, och i andra situationer kan biokemiska förändringar initieras. Sådana situationer är inte troliga vid användning av diagnostiskt ultraljud. Eftersom det inte är möjligt att påvisa en "noll-risk" vid användning av diagnostiska metoder, är det nödvändigt att iakttas försiktighetsåtgärder och i epidemiologiska studier följa upp barn som har exponerats för ultraljud i livmodern.

Epidemiologiska studier

I ett flertal studier har man undersökt om obstetriskt ultraljud påverkar barnens födelsevikt, tillväxt, neurologisk och språkutveckling, skolprestation och eventuell uppkomst av barnmalignitet. Bland dessa byggde de största och viktigaste på två stora randomiserade studier under graviditet tidigare utförda i Trondheim respektive i Uppsala. Man har inte kunnat visa några statistiska samband mellan intrauterin exponeringen för ultraljud och ovan nämnda funktioner hos barnen. I studier av undergrupper i de randomiserade undersökningarna fann man en ökad förekomst av icke-högerhänthet hos pojkar. Möjlig betydelse av och bakgrund till det fyndet är inte klar och fler studier behövs. Det faktum att moderna ultraljudsapparater kan generera höga ultraljudsintensiteter och att ultraljud har börjat användas i ökad utsträckning också under första trimestern av graviditeter, är det viktigt med fler uppföljningsstudier.

Rekommendationer beträffande användning av diagnostiskt ultraljud under graviditet

De flesta nationella och internationella organisationer för medicinskt ultraljud har säkerhetskommittéer, som kontinuerligt bevakar både experimentell, klinisk och epidemiologisk forskning om ultraljudets säkerhet. Dessa kommittéer utger och regelbundet uppdaterar utlåtande och rekommendationer angående obstetrisk användning av ultraljud (Faktaruta 5). Hittills har ingen av dessa organisationer funnit belägg för några risker vid användning av varken bildgivande eller Doppler ultraljud under graviditet. Detta under förutsättning att rekommendationer följs gällande kontroll av utgående energi och exponeringstider, samt att ALARA principen iakttas och undersökningar görs enbart på medicinsk indikation. Som sådan betraktas också rutinundersökning av gravida. Undersökarens ansvar understrykes och användning av ODS med kontroll av TI och MI starkt förespråkas. Ultraljud bör inte användas enbart för att föräldrar skall kunna se sitt ofödda barn och ta bilder eller video för familjens album.

En mekanisk vävnadsskada uppstår troligen inte vid exponering för diagnostiskt ultraljud med undantag för situationer med förekomst av mikrobubblor. Därför avråder man från användning av utltraljudskontrastmedel under graviditet. Pulsad och färg-Doppler kan ge höga intensiteter av ultraljud, som vid ogynnsamma förhållanden skulle kunna leda till värmeproduktion i vävnaden, särskilt intill gränssytan mellan ben- och mjukvävnader. Om inte temperaturen i fostervävnader överstiger den fysiologiska kroppstemperaturen (37°C) mer än 1,5°C, finns det inga restriktioner på grund av eventuella värmerisker. Dessa anses kunna uppstå om fostrets temperatur överstiger 41°C under mer än 5 minuter. I praktiken innebär

detta att operatören skall, särskilt vid användning av pulsad eller färg-Doppler, kontrollera TI värden och begränsa undersökningstiden. Särskild försiktighet rekommenderas vid undersökningar av gravida kvinnor med hög feber.

Det är svårt att ge säkra gränsvärden för ODS-indexen vid klinisk användning av diagnostiskt ultraljud, men TI och MI värden som ligger under 1,0-1,5 ger god säkerhetsmarginal för biologiska effekter. I vissa situationer kan dessa gränser överstigas för att uppnå tillräcklig bra kvalitet på ultraljudsbilden, för att kunna göra säker diagnos. Sådant avvägande görs då av ultraljudsoperatören som bör följa ALARA principen. För att underlätta bedömningar vid användning av ultraljud, särskilt Doppler ultraljud på embryo/foster publicerade den brittiska ultraljudsorganisationen BMUS de maximala exponeringstiderna för olika värden av TI (Tabell 4).

Sammanfattningsvis, även om det teoretiskt kan uppstå biologiska effekter vid interaktion av ultraljud och vävnad, finns det idag inga belegg för att användning av diagnostiskt ultraljud under graviditet (även vid rutinundersökningar av gravida) skulle innebära en biologisk risk för moder eller foster. En förutsättning för en korrekt användning av ultraljud är goda kunskaper hos undersökaren, vilket understryker betydelsen och nödvändigheten av kontinuerlig utbildning i ultraljudets fysik, teknik och säkerhetsaspekter.

Tabell 4

Maximal ultraljudsexponeringstid för foster eller embryo vid olika TI värden (enligt BMUS)

TI värde	Maximal expositionstid (min)
0,7	60
1,0	30
1,5	15
2,0	4
2,5	1

TI: Thermal Index; BMUS: British Medical Ultrasound Society

Rekommenderad litteratur

Barnett SB, Ter Haar GR, Ziskin MC, et al. International recommendations and guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound in medicine. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26:355-366.

Duck FA. Safety aspects of the use of ultrasound in pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review.* 2002;14:1-21.

Evans DH, McDicken WN. *Doppler Ultrasound: Physics, Instrumentation and Signal Processing.* John Wiley & Sons, London, 2000.

Fish P. *Physics and Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound.* John Wiley & Sons, London, 1990.

Holmer N-G. *Diagnostiskt ultraljud - Grunderna.* Bokförlaget Teknikinformation, Lund, 1992.

Lindström K, Olofsson PÅ. Diagnostiskt ultraljud – bakgrund och utvecklingsmöjligheter. *Läkartidningen.* 2000; 41:4558-4569.

Salvesen KA. EFSUMB: Safety tutorial. Epidemiology of diagnostic ultrasound exposure during pregnancy. *Eur J Ultrasound.* 2002;15:165-171.

Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. SBU-rapport nr. 139. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm, 1998.

Metoder för tidig fosterdiagnostik. En systematisk litteraturöversikt. SBU-rapport nr. 182. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm, 2006.

Szabo TL. *Diagnostic Ultrasound Imaging: Inside Out.* Elsevier Academic Press, New York, 2004.

ter Haar G, Duck FA. (eds.) *The safe use of ultrasound in medical diagnosis.* British Medical Ultrasound Society/British Institute of Radiology, London, 2000.

FAKTARUTA 1
Ultraljud - fysikaliska formler

Om tryckvågens utbredningshastighet c och svängningsfrekvensen f_0 är kända kan våglängden λ beräknas enligt:

$$\lambda = \frac{c}{f_0}$$

Dopplerskiftet Δf kan beräknas enligt Dopplerekvationen:

$$\text{Dopplerskiftet } \Delta f = 2 f_0 \frac{v}{c}$$

Dopplerskiftet är proportionellt mot hastigheten på reflektorn v , eftersom den utsända frekvensen f_0 och utbredningshastigheten c är konstanta under mätningen.

Dopplerekvationen kompletterad med vinkelkorrektin (vinkel φ):

$$\text{Dopplerskiftet } \Delta f = 2 f_0 \frac{v}{c} \cos \varphi$$

Det högsta dopplerskift Δf , som kan mätas med en pulsad Doppler är beroende av pulsrepetitionsfrekvensen (PRF):

$$\Delta f_{\max} = \frac{PRF}{2}$$

FAKTARUTA 2
POWERDOPPLER

Fördelar

Ny information
Hög känslighet
(3-5 ggr högre än färgdoppler)
Ingen vinkningsdistorsion
(aliasing)
Litet vinkelberoende

Nackdelar

Känslig för vävnadsrörelser
Ingen riktningsinformation
Ingen hastighetsinformation
Vid låga hastigheter vinkelpåverkan

FAKTARUTA 3

Fördelar med tissue harmonic imaging tekniken

- Minskade multipelreflektion i närområdet
- Lägre sidlobsnivå
- Smalare akustiskt fält
- Önskad låga ekoamplituder undertrycksTM

FAKTARUTA 4

Exempel på intensitetsmått som används för beskrivning av det akustiska fältet

I_{SPTA}: Spatial peak-time average intensity

Intensiteten i den punkt i rymden som har högst värde och medelvärdesbildat över tiden

I_{SATA}: Spatial average-time average intensity

Intensiteten medelvärdesbildad över strålytan och medelvärdesbildat över tiden

I_{SATP}: Spatial average-time peak intensity

Intensiteten medelvärdesbildad över strålytan, samt högsta momentana toppvärdet i pulsen.

I_{SPTP}: Spatial peak-time peak intensity

Intensiteten i den punkt i rymden som har högst värde samt högst momentana toppvärdet i pulsen.

FAKTARUTA 5

Webbadresser till ultraljudsorganisationer, där det finns säkerhetsutlåtanden och andra publikationer kring ultraljudssäkerhet

Ultraljudsförening

Webbsida

International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)

<http://www.isuog.org/>

World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB)

<http://www.wfumb.org>

European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)

<http://www.efsumb.org/>

British Medical Ultrasound Society (BMUS)

<http://www.bmus.org>

American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM)

<http://www.aium.org>

Australasian Society for Ultrasound in Medicine (ASUM)

<http://www.asum.com.au>

3

Ergonomi, Undersökningsteknik och Artefakter

Elisabeth Epstein

Ergonomi och Arbetsmiljö

En felaktig arbetsställning vid ultraljudsundersökning kan leda till belastningsskador i nacke, axlar och armar. För att undvika skador vid bör man sitta så nära patienten som möjligt, så rakt mot apparaten som möjligt, gärna med stolen över britshöjd, så att handen avslappnat kan föras över patientens buk. Alternativt kan man sitta något lägre och vila armen mot en kudde på patientens lår eller i en separat upphängningsmekanism (liknande en mitella) för armen. Ultraljudsgivaren hålls i ena handen och knapparna på apparaten sköts med den andra handen. Undvik att trycka hårt med givaren, det ger felaktiga mätresultat och innebär större risk för belastningsskador. Var och en bör utprova den arbetsställning som känns bäst. Får man ont eller upplever andra besvär bör man kontakta klinikkens sjukgymnast för hjälp att förbättra sin arbetsställning.

Det är viktigt att stol, undersökningsbräda och bildskärm är vridbar, samt hög och sänkbar, så att de kan anpassas till undersökningssituationen och ultraljudsoperatören. Man skall enkelt kunna justera britsen för abdominell och vaginal ultraljudsundersökning. Det är en fördel om patienten har en egen monitor ovanför britsen, så att de kan följa ultraljudsundersökningen när detta önskas.

Ultraljudsapparater alstrar mycket värme. Det är därför viktigt med rymliga, väl ventilerade lokaler, gärna med möjlighet till luftkonditionering. Rummet skall ha dämpad belys-

ning men ej vara helt mörkt; detta för att kontrasterna i ultraljudsbilden skall framträda på bästa sätt. Bildskärmen bör orienteras så att reflexer och bländning från fönster och lampor undviks. Regelbunden synundersökning skall erbjudas personal som arbetar med bildskärmsarbete mer än en timme om dagen (1). Det är en fördel om arbete med ultraljudsapparat kan alterneras med andra arbetsuppgifter, för att minska risken för belastningsskador och synbesvär. Mer information om arbetsmiljöfrågor hittar du på arbetsmiljöverkets hemsida (<http://www.av.se/index.aspx>) där det även finns länkar till arbetsmiljölagen.

Undersökningsteknik

En korrekt bildorientering är en av de viktigaste grundförutsättningarna för att bli en bra undersökare. Mycket tid bör därför läggas ner i början för att förstå och lära sig detta. Ultraljudsbildens kvalitet beror på undersökaren, patienten och apparaten. Smala patienter är oftast lättare att undersöka än kraftiga. Det går dock delvis att kompensera för svåra undersökningsförhållanden genom att optimera bilden. Bilden måste optimeras fortlöpande under hela undersökningen, så att det man undersöker alltid visas på bästa sätt.

Artefakter är vanligt förekommande vid ultraljudsundersökning, det är viktigt att förstå hur dessa uppkommer och kan avfärdas, annars finns risk att man lägger ner onödig tid på att oro sig för "ultraljudsspöken".

Bilddoptimering

Alla som arbetar med ultraljud skall känna till hur man reglerar bildens djup, fokus, "gain", zoom och frekvens. Börja alltid med en översiktsbild, minska djupet (=förstora upp det du vill undersöka), zooma eventuellt, justera fokus och "gain", pröva med olika frekvenser. Med ökande kunskaper kan man även ha nytta av att känna till en del andra funktioner som presenteras mycket kort.

De flesta ultraljudsapparater idag har möjlighet till val av olika förinställda program, där man anpassat inställningarna för vissa speciella situationer, till exempel bedömning av fosterhjärtaktivitet i tidig graviditet och "penetrations" program avsedda för svårundersökta patienter (stora myom, kraftig bukvägg). Ta reda på vad som finns på den apparat du använder. På en del nyare apparater kan det finnas en "auto adjust" knapp, vilket innebär att det finns mjukvara i apparaten som automatiskt försöker optimera bilden när knappen trycks in. Detta kan behöva upprepas allt eftersom undersökningen fortskrider. Även om "auto adjust" används så blir bilden sällan lika bra som när en skicklig undersökare själv optimerar bilden.

Frekvens

Låga frekvenser ger god penetration, men sämre upplösning. Höga frekvenser ger god upplösning men sämre penetration. Vid abdominell ultraljudsundersökning används vanligen 2 – 6 Mhz, där de lägre frekvenserna med fördel används på kraftiga kvinnor och vid undersökning i sista trimestern. Vid vaginal undersökning kommer givaren nära de undersökta organen varför man kan utnyttja höga frekvenser (5-12 MHz). Om du ser dåligt på djupet så lönar det sig att gå ner i frekvens. Vill du studera detaljerna på en struktur nära givaren skall du gå upp i frekvens. Pröva dig fram och se hur bilden ändras. Harmonic imaging innebär att den frekvens som kommer tillbaka är dubbelt så snabb som den utsända. Detta ger en god djup penetration med en bevarad

upplösning. Metoden har visat sig värdefull vid bedömning av cystor eftersom reverberations - artefakter (se nedan) försvinner och gränstorna syns tydligare.

Djup, zoom

Använd först en översiktsbild för att bedöma helheten, gå sedan ner på djupet så att den detalj du vill titta på utfyller så stor del av bilden som möjligt (Figur 1A + 1B). På detta sätt ser man bättre och kan mäta med högre precision. Använd zoomfunktionen för att få bättre detaljupplösning i ett valt område (Figur 1C). Vid för kraftig zoomning kan dock bilden upplevas "grovkorning", vilket kan försvåra bedömningen.

Fokus

Fokus skall placeras på det område man vill undersöka. Man kan välja att använda ett eller flera fokus. Fler fokus sänker bilduppdateringsfrekvensen vilket gör det lättare att se detaljer men svårare att se hjärtaktivitet. Bilden tenderar dessutom att släpa efter när man rör givaren. Använd bara ett fokus när fosterhjärtat undersöks.

Förstärkning "Gain"

Förstärkningen reglerar hur ljus/mörk bilden är. Det finns ofta två olika reglage för justering av förstärkningen. "Receiver gain" varierar förstärkningen likformigt i hela bilden, medan "Depth Gain Control" (DGC eller STC) varierar förstärkningen på olika djup. Som regel skall DGC ligga på en rak linje. Ibland kan man behöva minska gain i närområdet och öka gain på djupet för att få en bra bild, detta görs via DGC.

Kort om en del andra funktioner

Frame rate/ bilduppdateringsfrekvens; högt värde gör att man ser rörliga strukturer bra, till exempel fosterhjärtat tydligare.

Persistence; medelvärdesbild över tiden. Högt värde ger bra bild på mjukdelar men bil-

Figur 1A



Graviditet vecka 6 +. Primär översiktbild.

Figur 1B



Gå sedan ner på djupet så att det du vill titta på utfyller hela skärmen.

Figur 1C



Zoomad" bild över hinnsäcken med foster i graviditetsvecka 8 vilket ger möjlighet till noggrannare mätningar och bättre bedömning av fosterhjärtaktivitet.

den släpar efter om man rör givaren snabbt. Lågt värde gör att man ser hjärtats rörelser tydligare.

Dynamic range/log compression; högre värde ger mer svartvit/ kornigare bild (bra på feta), medan lägre värde leder till fler gråskalor (bra för att se tunna septa).

Preprocessing/ kant förstärkning; höga värden ger skarpa konturer vilket gör att hjärta och skelett framträder bättre, låga värden ger mjukare konturer vilket gör att mjukdelar ses bättre.

Post processing; möjlighet att i efterhand ändra förstärkning på ekon av olika intensitet (svarta/ljusa), möjligt att helt ta bort gråskalan och bara titta på till exempel blodflödet.

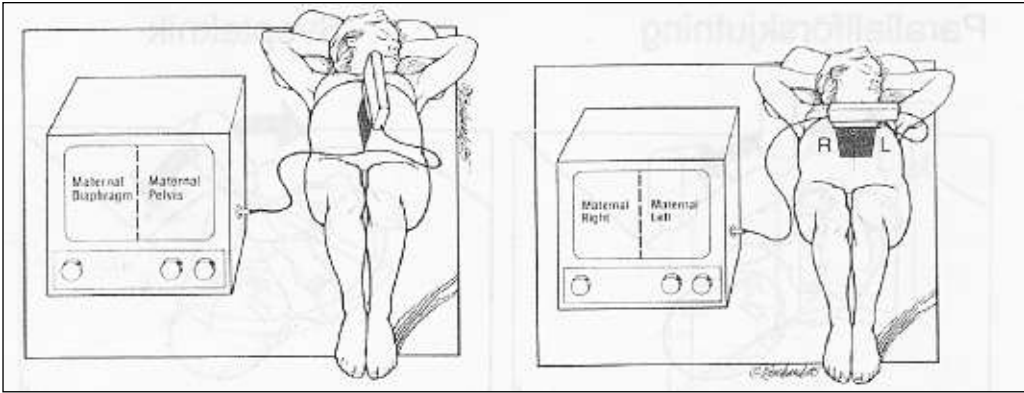
De flesta tillverkare av ultraljudsapparater har egna specialfunktioner och reglage när det gäller bildoptimering, speciellt på de mer avancerade apparaterna. Fråga företagsrepresentant angående funktioner för bildoptimering och hur de ändrar bilden.

Bildorientering

För att kunna orientera sig i patientens anatomi är det av högsta betydelse att man håller givaren korrekt i förhållande till bilden på skärmen. Målet är att orienteringen på bildskärmen alltid skall vara densamma. Det råder konsensus att man i tvärsnitt skall visa patientens högra sida till vänster på skärmen och den vänstra sidan till höger på skärmen. I längdsnitt tycker de flesta att de kraniala delarna (blåsan) ska visas till vänster på bildskärmen och de kaudala delarna (cervix) ska visas till höger på bildskärmen, men de finns de som gör tvärtom. Det viktigaste är att man alltid är konsekvent och gör på samma sätt. Denna orientering gäller både vaginal och abdominell ultraljudsundersökning (Figur 2). Det underlättar om man inom en klinik använder samma orientering när man skall diskutera ultraljudsfynd med sina kollegor.

För att bevara orienteringen skall markeringen på skärmen vara på vänster sida när givarens markering pekar åt vänster eller uppåt

Figur 2



Bilder över bildorientering.

och markeringen på skärmen ska vara på höger sida när givarens markering pekar åt höger eller nedåt. Markeringen på skärmen måste således flyttas om givarens position ändras, detta görs med ett enkelt tryck på instrumentpanelen.

För att bli en bra undersökare är det avgörande att man lär sig att orientera givaren rätt i förhållande till bildskärmens inställning.

Vaginal givare

Den vaginala givarens markering utgörs oftast av en skåra som vanligen sitter på givarens ovansida. Vid transvaginal undersökning kan du se längre lateralt om givarens markering pekar åt det håll du vill undersöka. Om givaren vrids 180 grader så måste markeringen på skärmen också flyttas så att patientens orientering på bildskärmen alltid förblir densamma. Att vrida givaren 180 grader är bra t.ex. vid undersökning av vänster ovarium och vid retroflektad uterus.

Abdominell givare

Den abdominella givaren har sin markering på ena kortsidan. Vid amniocentes/korionvillobiopsi krävs det inte sällan att givaren behöver vridas 180 grader. Då måste också markeringen på skärmen flyttas.

Bildriktning

Vid abdominell undersökning tittar de allra flesta uppifrån och ned. Vid vaginal undersökning finns det olika traditioner. Vissa tittar nerifrån och upp andra uppifrån och ner. Vilket man gör är en vanesak. Det underlättar om man inom en klinik tittar på samma sätt eller åtminstone lär ut på samma sätt eftersom det är svårt att förstå bilder som är "upp och ner". Det viktigaste är att man är säker på sin bildorientering (se ovan).

Vaginal ultraljudsundersökning

Vaginal ultraljudsundersökning används för att bedöma graviditeter i första trimestern, i vissa fall vid nackuppklärningsundersökning samt för att bedöma cervix och placentas läge i senare hälften av graviditeten. Patienten undersöks i gynstol med lätt höjd huvudända och med tömd urinblåsa. Ultraljudsoperatören sitter mellan patientens ben. Det är även möjligt att undersöka patienten liggande i långbädd med en kudde under bäckenet, även om detta ger sämre åtkomlighet. Givaren förses med ett skydd av gummi/plast. Ultraljudsgel appliceras i skyddet, medan glidslem med fördel kan appliceras utanpå skyddet eftersom ultraljudsgelen kan ge upphov till allergiska besvär. Den vaginala givaren kan föras in och ut, vinklas och roteras. Använd små rörelser och inte alla samtidigt.

Bedömning av tidig graviditet

Huvudplanen för vaginal ultraljudsundersökning är längssnitt och tvärsnitt. Ibland ligger livmodern snett eller vriden (till exempel vid myom), vilket kan innebära att livmoderns längdsnitt visas först när givaren vridits kraftigt åt sidan. Längssnitt och tvärsnitt relateras således till livmoderns axel.

Var systematisk när du undersöker. Identifiera cervikalkanalen i längssnitt, följ cervikalkanalen och se den övergå i livmoderns slemhinna där du letar efter hinnsäcken. Undersök hinnsäcken från sida till sida både i längssnitt och i tvärsnitt (genom att rotera givaren 90 grader) så att du säkert inte missar något foster. Ange på vilken sida du ser corpus luteum. Undersök även områdena ovanför och nedanför äggstockarna, för att leta efter extra-uterina resistenser, som till exempel extrauterin graviditet. Vinkla slutligen givaren bakåt för att undersöka om det finns vätska i fossa Douglasi.

Undersökning av placenta och cervix

När man bedömer cervixlängd och placentaläge är det väldigt viktigt att urinblåsan är helt tömd och att staven inte förs in för långt i slidan. Var nått på hand. Om man går in för långt eller trycker för hårt kan man orsaka blödning vid placenta previa, få felaktiga mått på cervixlängd, och missa en öppning av inre modernmunden (funneling). Mät cervix när du lyckats framställa en bild där du kan se hela cervikalkanalen i längssnitt (2). Cervixlängd definieras som den del av cervix som är slutet ("funktionell längd"). Den funktionella längden kan dock variera eftersom cervix är ett dynamiskt organ. Det kan löna sig att försöka trycka på fundus eller stimulera fram en kontraktion genom att massera livmodern då kan man ibland se att cervix öppnar sig inifrån (Figur 3A). Ange den kortaste funktionella längden om du får fler mätvärden. Under graviditet ses cervix ibland kurvformad ut (3). Det har visat sig att det går bra att mäta det linjära avståndet mellan inre och yttre modernmunden (Figur 3B) (3). Vid placenta previa

Figur 3A



Cervix som öppnar sig inifrån. Bred, djup "funneling" ses. Funktionella längden mätes.

Figur 3B



Bevarad cervix. Cervikalkanalen är lätt kurvformad. Längden mäts "fågelvägen".

anger man var placentan/ sinus marginalis slutar i förhållande till inre modernmunden. Glöm ej att leta efter navelsträngsfäste och eventuella vasa previa vid lågt sittande placenta.

Vid speciella tillfällen när man inte vill undersöka transvaginalt kan det vara av värde att känna till att cervix även kan undersökas abdominellt med fylld blåsa eller translabialt/perinealt eller transrektalt. För information om bedömning av cervix var god se separat kapitel om detta.

Abdominell ultraljudsundersökning

Abdominell ultraljudsundersökning används rutinmässigt för datering och missbilningscreening kring vecka 18 (4), för mätning av nackuppkläring (nuchal translucency) i vecka 11+0 till 13+6 (5) samt för tillväxtkontroller

och blodflödesundersökningar i senare hälften av graviditeten. Den abdominella ultraljudsgivaren kan framställa tre plan; längssnitt, tvärsnitt och frontalsnitt. För att framställa dessa tre plan kan givaren flyttas i sidled/längsled, roteras och vinklas. Gör små rörelser och inte alla samtidigt!

Undersökning av foster i andra trimestern

Undersök alltid på samma sätt. Det är inte nödvändigt med full blåsa vid undersökning i andra trimestern, men det kan ibland vara bra att be patienten tömma blåsan eller invänta blåsfyllnad om man har svår att få en bra bild p.g.a. fosterläget. Börja med att bedöma helheten. Ta ut ett längssnitt, gå över hela livmodern från ena sida till den andra. Ta sedan ut ett tvärsnitt, gå uppifrån och ned. Vi denna översikt får man information om antalet foster, hjärtaktivitet, fosterrörelser, placentaläge, fostervattenmängd (grovt skattat), och förekomst av till exempel myom och ovarialcystor. Bedöm hur fostret ligger orienterat - åt vilket håll ligger ryggen, var är huvudet, hur ligger benen? I samband med att man bedömer helheten passar det bra att man visar fostret på ett begripligt sätt för föräldrarna (till exempel en profilmålning, hjärtaktivitet, samt demonstration av armar och ben). Därefter påbörjas anatomigranskningen enligt checklista (se separat kapitel). För en mer fullständig genomgång av obstetrisk ultraljudsundersökningsteknik se referens (6).

Artefakter

Ultraljudsbilden överensstämmer inte alltid med verkligheten. Artefakter kan skapa skenbara bilder av strukturer som inte finns eller förvrida/förflytta verkliga strukturer på skärmen. Artefakter är ofta enkla att genomskåda då de försvinner/ändras utseende när givaren flyttas så att ultraljudsvågorna kommer in från en annan vinkel. Nedan presenteras ett urval av artefakter som är av värde att känna till vid undersökning av gravida.

Reverberation

Upprepat eko av en gränsyta. Kan uppkomma när ultraljudsvågorna träffar en gränsyta i en vinkel av 90 grader. Exempel: 1/ Vid abdominell ultraljudsundersökning framträder urinblåsans framvägg ofta tjockare/suddigare, medan bakväggen ses som en distinkt struktur. 2/ Vid vaginal undersökning av cystor kan ekon från strukturer mellan givaren och cystan ge artefakter som ser ut som skuggor i botten på cystan, vilket inte skall förväxlas med äkta solida partier (Figur 4). 3/ Man mäter BPD från ytterkant till innerkant eftersom endast det första ekot i en gränsyta är pålitligt (det bakre skallbenet ger ofta ett tjockare eko än det främre) (Figur 5). 4/ Vid bedömning av placentaläge abdominellt ses ibland ekon i framväggen som kan misstolkas som en framväggsplocenta. "Harmonic imaging" kan vara till stor hjälp för att reducera reverberationsartefakter bland annat i ovarialcystor.

Spegelartefakt

Uppstår när hela ultraljudsvågen reflekteras. Sker då det förligger stor skillnad i dämpning mellan olika vävnader, t.ex. i gränssytan mellan parenkym och luft. Exempel: 1/ Om gasfylld tarm ligger nära urinblåsan kan det ge upphov en cystisk spegelbild av blåsan under tarmslyngan, vilket kan misstolkas som en ovarialcysta (Figur 6).

Figur 4



Reverberationsartefakt. Slöjor ses i cystans botten, till vänster ses riktig solid vävnad.

Figur 5



Mätning av BPD: Bakre skallbenet ser tjockare ut än främre även om detta bara är en artefakt. Notera även kantskuggan från huvudets kanter.

Ekoskugga

Är en skugga bakom en ekogivande struktur. När ultraljudsvågorna går från en mjukvävnad till en vävnad med hög dämpning (ben/sten) eller låg dämpning (gas), blir skillnaden i dämpning så stor att nästan allt reflekteras. Man kan därför inte undersöka vävnader som ligger bakom gas eller ben. Ben ger rena, mörka skuggor medan gas i tarmen eller talg i dermoidcystor ger grumligare, ljusare skuggor. Exempel: 1/ Med stigande kalkhalt i benvävnad ökar dämpningen vilket gör att det är svårare att granska t.ex. hjärtat som ligger dolt i bröstkorgen sent i sista trimestern. 2/ Hormonspiralen är i sig inte ekogivande men man ser den tack vare att den ger en ekoskugga. Exempel 3/ Kantskugga kan ses vid kanten av rundade strukturer. I kanterna på fosterhuvudet går ultraljudsvågorna längre sträcka genom benvävnad vilket ger upphov till en "kantskugga" (Figur 6).

Figur 6



Spegelartefakt. Gasfylld tarm under urinblåsan skapa spegelbild av blåsan kan misstolkas som ovarialcysta.

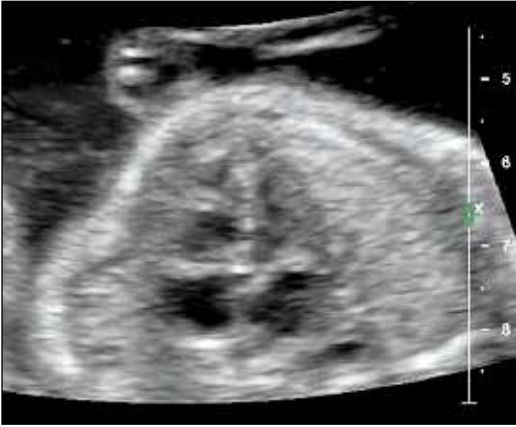
Ekoförstärkning/ "Enhancement"

Är en motsats till skuggfenomen. Uppstår när ultraljudsvågorna passerar igenom vävnad med låg dämpning (vissa cystor). Ger förstärkning av ekon bakom den cystiska strukturen.

Anisotropi

Organstrukturer så som till exempel muskler och senor kan uppvisa olika gråskala/intensitet beroende på infallsvinkeln. Detta gör att tjockleken och utseendet skenbart kan variera beroende på infallsvinkeln. Exempel: 1/ Vid undersökning av septum i fosterhjärtat; med en infallsvinkel på 0 grader kan det se ut som om septum är defekt eftersom det blir väldigt mörkt (Figur 7A). Genom att flytta givaren så att septum ligger 90 grader mot ultraljudsvågorna undviker man falska defekter (Figur 7B). 2/ Vid mätning av femurs längd bör man mäta då benet ligger vinklat i förhållande till givaren. Ligger benet i 90 grader mot ultraljudsgivarens strålgång finns det risk att man får för stora värden på grund av risken att man inkluderar ekogivande ligament i mätningarna.

Figur 7A



Figur 7B



Vinkelberoede anisotropi vid undersökning av fosterhjärtat. Skenbar defekt i ventrikelseptum kan ses när septum ligger i noll graders vinkel mot givaren.

FAKTARUTA 1 Bildorientering

Tvärsnitt: patientens högra sida visas till vänster på skärmen och den vänstra sidan visas till höger på skärmen

Längssnitt: kraniala delarna visas till vänster på bildskärmen och de kaudala delarna visas till höger på bildskärmen

Markeringen på skärmen ska vara på vänster sida när givarens markering pekar åt vänster eller uppåt. Markeringen på skärmen ska vara på höger sida när givarens markering pekar åt höger eller nedåt.

FAKTARUTA 2 Vaginal ultraljudsundersökning i tidig graviditet

Hinnsäcks diameter (medelvärde av 3 vinkelräta mått), gulsäck, antal foster, fosterhjärtaktivitet, CRL, corpus luteum - vilken sida, extra-ovariella resistenser, vätska i fossa Douglasi

För att se fosterhjärtat tydligare; zooma, öka bildrepetitionsfrekvensen, använd ett fokus och placera det i hjärtnivå-
Mätning av BPD, AD, Femur

FAKTARUTA 3 Bedömning av cervix/ placenta

Be patienten tömma blåsan

För in staven försiktigt, pressa inte mot cervix

Ta tid på dig, försök provocera fram kontraktion

Mät cervix funktionella längd "fågelvägen"

Vid låg placenta - leta efter navelstängsfästet, vasa previa samt tecken till accreta (lacuner)

FAKTARUTA 5 Artefakter

Artefakter går inte att reproducera från olika vinklar. Artefakter försvinner/ändras utseende när givaren flyttas så att ultraljudsvågorna kommer in från en annan vinkel.

FAKTARUTA 4 Screening i andra trimestern

Bedöm helheten: antalet foster, hjärtaktivitet, fosterläge, fosterrörelser, placentaläge, fostervattenmängd, förekomst av myom

Visa föräldrarna översiktsskild på fostret; profil, armar och ben

Anatomigranskningen, enligt checklista

Mätning av BPD, AD, Femur

Referenser

1. Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter om arbete vid bildskärm samt allmänna råd om tillämpning av föreskrifterna. AFS 1998:5.
2. Sonek J, Shellhass C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:71-78
3. To MS, Skentou C, Chan C. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardized technique. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001b;17:217-219.
4. SBU-rapport nr 139. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet, SBU 1998
5. Withlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:258-61
6. Weldner BM, Lindström K, Persson PH, Turing-Jönson A. *Ultraljud obstetrik och Gynekologi*. Studentlitteratur 1998.

4

Organisation av obstetrisk ultraljudsverksamhet

Peter Lindgren

Sedan 1995 har, enligt socialstyrelsens riktlinjer, varje gravid kvinna erbjudits rutinmässig ultraljudsundersökning. Omfattningen av genomförda ultraljudsundersökningar är stor då det föds över 100 000 barn per år i Sverige och i stort sett varje graviditet åtföljs av ett eller flera ultraljud. För att möjliggöra en medicinskt säker handläggning och högkvalitativ vård är det betydelsefullt att etablera en väl fungerande struktur i den obstetriska ultraljudsverksamheten.

I följande kapitel presenteras riktlinjer för lämpliga arbetsmetoder, personell kompetens och utbildning, journalhantering och dokumentation, patientinformation samt samarbete med andra verksamhetsområden. Riktlinjerna är utarbetade av Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG).

Medicinskt ledningsansvarig

Den medicinskt ledningsansvarige för verksamheten ska vara specialist i obstetrik och gynekologi med mångårig praktisk erfarenhet av obstetrisk ultraljudsverksamhet. Utbildningsnivån bör omfatta SFOGs påbyggnads- samt expertkurs i obstetriskt ultraljud eller motsvarande internationell utbildning. SFOGs kurser i obstetriskt ultraljud organiseras av Arbets- och Referensgruppen för Ultraljudsdiagnostik (Ultra-ARG) och innehåller både teoretiska och praktiska moment med examination. Saknas adekvat ledningskompetens ska verksamheten samorganiseras med

annan enhet där medicinskt ledningsansvar finns tillgänglig.

Personell kompetens

Ultraljudsundersökningar utförs av både barnmorskor och läkare. Invasiv diagnostik som moderkaks- och fostervattenprov samt huvuddelen av obstetriska vaginala ultraljudsundersökningar utförs av läkare. Det förekommer även att biomedicinska assistenter, sonografer, utför obstetriska ultraljud. I Sverige arbetar dessa vanligen med obstetriska blodflödesundersökningar. Inom samtliga yrkeskategorier ska det finnas tillräckliga kunskaper såväl teoretiskt som praktiskt. Ett rimligt utbildningskrav för självständigt arbetande barnmorskor är genomförd fortbildning av minst steg ett av RUD:s trestegsutbildning (Riksföreningen inom Ultraljudsdiagnostik), alternativt SFOGs obstetrisk påbyggnadskurs med examination, eller motsvarande högskoleutbildning i obstetriskt ultraljud (30 hp). För tillfället driver RUD få egna obstetriska kurser. De organiseras i huvudsak via SFOG. Ett större antal dokumenterade obstetriska undersökningar bör även ha utförts under handledning av erfaren personal. Läkare bör ha genomgått SFOGs obstetriska påbyggnadskurs med examination alternativt motsvarande högskoleutbildning i obstetriskt ultraljud (30hp), eller motsvarande internationell utbildning. Högskoleutbildningen i obstetriskt ultraljud har hittills bedrivits av Karolinska Institutet samt delvis även av Lunds Universitet.

Kompetensutveckling

Oavsett storlek på verksamheten kräver dagens snabba utveckling av ultraljudstekniken att det finns en organiserad kompetensutveckling för verksam personal. Det bör därför regelbundet ges utrymme för utbildning/fortbildning och praktisk träning för att både upprätthålla och utveckla teoretisk och praktisk kompetens. Den medicinskt ledningsansvarige ska se till att nödvändig kompetensutveckling fortlöpande sker inom enheten (Kapitel 5). Kompetens och kvalitetssäkring i verksamheten tillgodoses i första hand genom intern utbildning, handledning av erfaren personal samt fortlöpande kvalitetskontroll. I andra hand sker kompetensutveckling via extern utbildning såsom till exempel SFOG, RUD, högskoleutbildning samt internationella kongresser och kurser.

En gemensam kunskapsgrund och kompetensutveckling sker genom att alla inom verksamheten fortlöpande tar del av enhetens dokumenterade ultraljudsfynd och att vissa undersökningar utförs av flera undersökare i utbildningssyfte. Arbetssättet ger samtidigt en ökad patientsäkerhet då flera personer samtidigt tar del av ultraljudsfynden vilket möjliggör en säkrare diagnostik och mer uniform handläggning. Det måste dock alltid göras en rimlighetsbedömning av eventuell olägenhet för modern samt en säkerhetsbedömning för fostret enligt ALARA-principen vid långa undersökningstider. Alla ultraljudsundersökningar ska ha en medicinsk indikation och de ska utföras med en medvetenhet om gällande säkerhetsrekommendationer (Kapitel 2).

Mindre ultraljudsverksamheter som inte har möjlighet till adekvat intern utbildning bör samorganisera utbildning och fortbildning med andra obstetriska ultraljudsenheter. Telemedicin och internet kan användas för både diagnostik och utbildning, t.ex. används telemedicin vid regionmöten och fostermedicinska ronder i vissa områden i Sverige och många utbildningar finns tillgängliga via internet (t.ex. International Society of Ultrasound

in Obstetrics and Gynecology (ISUOG), The Fetal Medicine Foundation (FMF).

Undersökningsförhållanden

Vissa sjukhus och privata mottagningar har en renodlad ultraljudsverksamhet men ofta är denna en integrerad del i annan verksamhet, t.ex. mödravård, gynekologisk mottagning, förlossning, fostermedicinsk enhet eller en antenatal vårdenhet. En organisation med blandad verksamhet kan vara fördelaktig ur arbetsskyddssynpunkt. Ultraljudsundersökningen kräver hög koncentration och den utförs i en monoton arbetsställning utan dagsljus. Den personal som bedriver ultraljudsverksamhet bör inte ägna hela sin arbetstid vid ultraljudsmaskinen. En riktlinje som angetts är maximalt 15 undersökningar per dag och 20 timmar per vecka. Lokaler där ultraljudsmaskiner används dagligen ska vara väl ventilerade. Det ska finnas en möjlighet att justera ljussättningen och de ergonomiska arbetsförhållandena (Kapitel 3).

Utrustning

Obstetrisk ultraljudsutrustning bör utöver traditionell tvådimensionell (2 D) bildåtergivning vara utrustad för flödesmätningar samt bilddokumentation (pappersfoto, video, digital lagring).

Modern utrustning möjliggör dokumentation med cd/dvd, analog och digital video samt större servrar (pacs) för både bilder och rörliga sekvenser. Det ökade dokumentationsbehovet och utvecklingen av tredimensionellt ultraljud (3D) kommer i framtiden kräva att alla obstetriska ultraljudsenheter har bildhanteringssystem för både lagring och granskning av bilder eller clips (rörliga sekvenser).

Givare ska finnas för såväl abdominellt som vaginalt ultraljud, eventuellt med möjlighet till invasiv provtagning/punktion. Det ska vara enkelt att avläsa de energinivåer som används under undersökningen. Modern/paret bör kunna följa undersökningen via en egen bildskärm om så önskas.

Remissförfarande, journalhantering och dokumentation

Det finns inga tydliga riktlinjer för hur dokumentation av obstetriska ultraljudsundersökningar ska ske men någon form av dokumentation krävs enligt journallagen. Idag varierar dokumentationen mellan olika enheter från korta journalanteckningar till mer omfattande bilddokumentation. En del enheter dokumenterar standardprojektioner av foster vid rutinultraljud och ger också modern en skriftlig redogörelse för vilka morfologiska strukturer som har studerats vid undersökningen.

Den digitala utvecklingen med bra bildhanteringsprogram samt servrar med stort utrymme underlättar påtagligt möjligheterna för kvalitativ bilddokumentation av ultraljudsundersökning. Lagring av undersökningar kan användas för utbildning samt eftergranskning av senare konstaterade strukturella avvikelser hos födda barn. En sådan eftergranskning kan även visa att avvikelsen troligen inte var möjlig att notera vid ultraljudsundersökningen.

Vid de allra flesta undersökningar som genomförs ges modern en muntlig information. Beroende på undersökningens karaktär förekommer också att ett remissvar går till den inremitterande läkaren, som i sin tur informerar modern. Allt fler enheter använder i dag elektronisk journal- och remisshantering.

Planering av mottagningsverksamhet och patientinformation

De flesta ultraljudsverksamheter använder i dag ett datoriserat tidsplaneringssystem. Kriterier och indikationer liksom tidsplanering för undersökningar varierar mellan olika enheter. Vanligen beräknas 30 minuter för ett rutinultraljud. Beroende på verksamhetens storlek avsätts även tid för akuta undersökningar. Detta är särskilt viktigt vid större verksamheter där second opinion ges.

Inför rutinultraljudsundersökning bör modern få skriftlig och helst även muntlig

information om att undersökningen är frivillig, att undersökningen kan påvisa anatomiska avvikelser men också att ett normalt undersökningsresultat inte innebär att det väntade barnet är garanterat fullt friskt. Om modern inte önskar organscreening kan undersökning av antal foster och graviditetstid med fördel utföras relativt tidigt i första trimestern.

Alla enheter som arbetar med obstetriskt ultraljud måste ha en tydligt definierad handläggningsplan vid avvikande fynd som t.ex. missbildningar. Utöver den akuta psykologiska omsorgen måste det finnas en medicinsk kompetens tillgänglig för att kunna ge de blivande föräldrarna en så adekvat information som möjligt. Det bör tidigt klarläggas för modern att det kan vara svårt att ställa en korrekt diagnos samma dag men det är rimligt att det helst samma dag etableras kontakt med läkare med fostermedicinsk kompetens för diagnostisering, fortsatt information och handläggningsplan. Det är vanligtvis viktigt för modern att få hjälp med kuratorskontakt, andra föräldrar eller föräldraorganisationer till barn med avvikelser. Tydliga handläggningsrutiner, inklusive rapportering till missbildningsregistret, ska också finnas även om diagnostiken leder till ett avbrytande av graviditeten.

Samarbete med andra verksamhetsområden

Ett samarbete med andra medicinska discipliner bör vara etablerat och organiserat. Aktuella discipliner är bland annat klinisk genetik, neonatologi och andra pediatrikt inriktade discipliner som barnmedicin, -kirurgi, -plastikkirurgi, -urologi, -kardiologi, -neurologi, -neurokirurgi, -ortopedi, habilitering och kuratorer. Utöver patologin har radiologin fått en ökad diagnostisk plats med MRI (Kapitel 17).

Interdisciplinär kontakt och regelbundna fostermedicinska ronder är en nödvändighet för att upprätthålla en väl fungerande och kunskapsutvecklande obstetrisk ultraljudsverksamhet. Detta gäller både för att kunna ställa en så medicinskt säker diagnos som möjligt

men även för omhändertagandet efter ställd diagnos. Finns inte adekvat kompetens på enheten måste handläggningen ske på specialistklinik. På större enheter finns många gånger ett etablerat internationellt samarbete inte bara för diagnostik utan även för avancerade terapeutiska åtgärder under graviditet.

Rekommenderad litteratur:

Abuhamad AZ, Benacerraf BR, Woletz P, Burke BL. The accreditation of ultrasound practices: impact on compliance with minimum performance guidelines. *J Ultrasound Med.* 2004 Aug;23(8):1023-9.

Alkazaleh F, Thomas M, Grebenyuk J, et al. What women want: women's preferences of caregiver behavior when prenatal sonography findings are abnormal. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jan;23(1):56-62.

Axelsson O, Marsál K, Valentin L. Ultraljudsundersökning av foster kräver medicinsk indikation. Riskerna till stor del outforsgade, vissa fynd kan oroa. *Läkartidningen* 2007;104:1216-7.

Arbetskyddstyrelsens föreskrifter om arbete vid bildskärm samt allmänna råd om tillämpning av föreskrifter. AFS 1998;5.

European Committee of Medical Ultrasound Safety (ECMUS). 2006 Statement on the use of diagnostic ultrasound for producing souvenir images or recordings in pregnancy. www.efsumb.org

Hagenfeldt K, Alton V, Axelsson O, et al. Rutinmässig graviditetsundersökning under graviditet. SBU-rapport nr 139. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU); 1998.

Lalor JG, Devane D, Begley CM. Unexpected diagnosis of fetal abnormality: women's encounters with caregivers. *Birth.* 2007 Mar;34(1):80-8.

Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4.

Nilsson K, Alton V, Axelsson O, et al. Metoder för tidig fosterdiagnostik. En systematisk litteraturöversikt. SBU-rapport nr 182. Stockholm; Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU); 2007.

Waldenström U. Det medicinskt möjliga gör oss farblinda. Interventionskaskaden vid barnafödande måste ifrågasättas. *Läkartidningen* 2005;102:1882-6.

Weldner B-M, Lindström K, Persson P-H, Thuring-Jönsson A. Ultraljud obstetrik och gynekologi. Studentlitteratur. 1997-01.

RCOG guidelines:

<http://www.bmus.org/policies-guides/SoR-Professional-Working-Standards-guidelines.pdf>

<http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/ultrasound-screening>

<http://fetalanomaly.screening.nhs.uk/fetalanomalyresource/whats-in-the-hexagons1/about-the-nhs-fetal-anomaly-screening-programme/nhs-fasp-standards-and-guidance>

5

Kvalitetskontroll av obstetriskt ultraljud

Hans Wessel

Detta kapitel tar upp hur man kan mäta de organisatoriska, tekniska och medicinska kvaliteterna som är unika för just obstetrisk ultraljudsdiagnostik. Liksom för övrig sjukvård avgörs den sammanlagda nyttan för patienten till stor del av vårdgivarens tillgänglighet, kontinuitet, bemötande, information och sekretess. Vidare spelar graden av patientens frivillighet och delaktighet i vårdbeslut stor roll för vårdens effektivitet och patientens välbefinnande. Kvaliteten på denna omvårdnad bör värderas, men det berörs inte här. Intresserade hänvisas till det egna sjukhusets patientenkäter och till Nationell Patientenkät som Sveriges Kommuner och Landsting ansvarar för.

Strukturell (organisatorisk och teknisk) kvalitet.

Teknikförbättringar har successivt förändrat våra möjligheter att tolka ultraljudsbilderna av fostren och av uterina, placentära och fetala blodflöden. Nya tekniker bör dock användas först sedan de utvärderats vetenskapligt och efter tillräcklig träning av ultraljudsanvändarna. Hur väl ultraljudsdiagnostiken tillgodogör sig ny kunskap och färdighet bör värderas regelbundet. Man kan exempelvis besvara frågorna nedan:

Finns:

- strukturerad utbildning av nya ultraljudsanvändare (teori, kurser, handledning, kunskapskontroll)?

- tillräcklig vidareutbildning (årligen minst en ultraljudskurs eller kongress per ultraljudsanvändare)?
- NUPP-certifierade ultraljudsaktörer?
- regelbunden (minst månatlig) internutbildning/fallbeskrivning/gemensam bildtolkning?
- regelbunden litteraturbevakning?
- fungerande nätverk med andra ultraljudsdiagnostiker och fostermedicinska specialister och kringdiscipliner som klinisk genetik, barnkirurgi, barnkardiologi, perinatal patologi, neonatologi mm. för diskussion om diagnos och handläggning?
- kontakt samma dag med ansvarig ultraljudsläkare för second opinion vid misstanke om avvikande fosterfynd?
- tillräckligt hög klass på ultraljudsutrustningen för att klara uppsatta undersökningsmål?

Medicinsk kvalitet

Datering

Ultra-ARGs biometrigrupp presenterade 2011 ett vetenskapligt underlag för dateringsrutiner. Datering bör göras redan graviditetsvecka 12-14 om en undersökning utförs så tidigt (till exempel KUB), annars graviditetsvecka 17-20 (Rutinmässigt ultraljud). När BPD ≥ 21 mm används enbart BPD för datering. När BPD är mindre används CRL. Datering med hjälp av FL ökar inte precisionen.

Dateringens precision kontrolleras genom att jämföra beräknat förlossningsdatum med

verkligt. Graviditeter som avslutas prematurt (<259 dagar), flerbördsförlossningar och de som avslutas med förlossningsinduktion eller planerat kejsarsnitt exkluderas från kvalitetsgranskningen. Om inte dateringsprecisionen genereras automatiskt via gemensam journal för obstetriskt ultraljud och förlossning, är det rimligt att göra stickprov med något års mellanrum. Resultaten bör brytas ned på individuell användarnivå för att synliggöra och kunna justera systematiska avvikelser från mät-rutiner. För att följa inlärningskurvan hos nya användare kan det vara motiverat att följa utfallet oftare. När många dateringar analyseras bör **medelvärdet ha 0 dagars avvikelse** från verklig graviditetens längd. **Spridningsmättet 1 standarddeviation bör vara mindre än ±8,5 dagar.**

Formel:

[Förlossningsdatum] minus [BPU-datum] = Avvikelse (dagar)

Exempel:

BPU 10/1. Förlossning ägde rum den 15/1, patienten födde 5 dagar senare än vad man predikterat. Observera att (-) minustecken betyder tidigare, medan (+) plustecken betyder senare förlossning än beräknat.

Viktskattning

Den viktskattning som är meningsfull att kvalitetssäkra är den akuta viktskattningen som sker i nära anslutning till barnets födelse och där födelsevikten är "facit".

Det är mindre meningsfullt att kvalitetssäkra viktskattningar som görs långt tidigare i graviditeten eftersom den sanna fostervikten då inte är känd. Om till exempel den tidiga viktskattningen påstår att fostervikten är 10 % lägre än den förväntade genomsnittsvikten för tiden, och om födelsevikten 5 veckor senare avviker -10 % så kan överensstämmelsen bero på viktskattningens precision, men bara under förutsättning att fostrets tillväxt under mellantiden varit exakt genomsnittlig. Skulle tillväxten istället ha varit hämmad eller accelererad så måste den tidiga viktskattningen ha inneburit en felbedömning i motsvarande utsträckning.

Den akuta viktskattningen i gram jämförs mot verklig födelsevikt när barnet föds inom 2 dygn efter undersökningstillfället (upp till 7 dagar har använts). Skillnaden uttrycks i procent. Alla graviditetstyper kan inkluderas, men viktuppgifter före 24 fullgångna veckor är sämre dokumenterade och viktskattning i tidig graviditet är därför svår att kvalitetsbedöma.

Formel för uträkning av precisionen på Akut viktskattning:

$$100 \times \frac{\text{(skattad vikt minus födelsevikt)}}{\text{födelsevikt (g)}}$$

Exempel:

Ett barn föds med vikten 3800 g samma dag som ultraljud har skattat vikten till 3600 g. $100 \times [(3600 - 3800) : 3800] = -5,3\%$. Ultraljudet underskattade vikten med ca 5%, vilket är acceptabelt. Medelvärdet av många akuta viktskattningar bör vara noll och spridningen så liten som möjligt. Med en standardavvikelse inom $\pm 7\%$ anses precisionen vara tillfredsställande.

Fostermissbildningar

Att påvisa fostermissbildningar har tre syften: att förbättra prognosen för barnet genom optimalt omhändertagande vid födelsen; att ge kvinnan/föräldrarna faktaunderlag för beslut om att fortsätta eller avbryta graviditeten; och att uppmärksamma anhopningar av missbildningar som skulle kunna tyda på en embryotoxisk inverkan av till exempel läkemedel.

Varje rutinmässig ultraljudsbedömning av fostrets organ bör följa en överenskommen "checklista". En vanligt förekommande är den "organbedömning" som presenteras i Obstetrix Ultraljud™ (Siemens Healthcare Diagnostics Inc.) där avvikelserapport genereras när ett organ bedöms som "patologiskt" eller "suspekt".

Ett slags kvalitetsmått med konsekvenser för planering av verksamheten är Andelen fullständiga primära undersökningar i vecka 17-20, omvänt Andelen patienter som återkommer för en kompletterande undersökning. Hög andel "returer" kan ha flera orsaker: Sker organbedömningen för tidigt i graviditeten?

Gäller det fall där viss missbildning misstänks? Gäller det fall som undersöks av mindre vana ultraljudsoperatörer?

Av de över hundra fostermissbildningar som kan upptäckas prenatalt med ultraljud bör man av praktiska skäl begränsa värderingen till ett fåtal väldefinierade och mer frekvent förekommande. Urvalet bör ta hänsyn till när i graviditeten ultraljudet görs. Vissa hjärtfel, tarmatresier och urinvägsanomalier kan svårigen ses i vecka 12-13 men är däremot viktiga "diagnoskrav" i andra trimestern. SFOG samlar årligen in uppgifter hur Sveriges kvinnokliniker diagnosticerar utvalda avvikelser och anger mål för upptäckandegraden: Anencefali 100%, Gastroschis 95%, Myelomeningocele 80%, Diafragmabråck 50% och Allvarlig hjärtmissbildning 25%.

Lämpliga entiteter för kvalitetsuppföljning är de missbildningar som är dödliga eller leder till sjukdom hos barnet eller kräver större kirurgiska ingrepp. Vidare bör missbildningarna inte vara extremt sällsynta och de ska självklart gå att upptäcka vid den aktuella graviditetslängden. Lokala urval kan göras. För att jämföra kvalitén med andra fostermedicinska centra kan man ansluta sig till Eurocat-projektets avvikelserlista www.eurocat-network.eu/ (1).

I avvaktan på integration av journaldata (se nedan) för mor och barn måste "facit" det vill säga medfödda missbildningar diagnosticerade efter födsel, missfall eller abort ofta inhämtas manuellt från ett flertal register och databaser. Det gäller utlåtanden från patolog, röntgen, journaluppgifter från vårdavdelning, förlossning, neonatalvård och barnkirurgi. Kvinnans/parets informerade samtycke till datainsamling bör övervägas och forsknings-etisk expertis ge godkännande om register upprättas.

Möjligen kan självrapportering från föräldrarna vara värt att pröva som komplement till sjukvårdens olika register. I samband med rutinultraljudet uppmanas då föräldrarna att skicka uppgifter om det nyfödda barnet ("välskapt" eller "medfödd avvikelse/beskrivning"?) via frankerat frågeformulär alternativt via en speciellt utformad hemsida.

Ett praktiskt problem kan uppstå när fostrets (preliminära) diagnos skall kontrolleras mot det födda barnets definitiva diagnos. Barnets födelsenummer återfinns ofta inte i mammans graviditets- eller förlossningsjournal. Omvänt kan barnets journal sakna mammans personnummer. Man får då spåra barnet/mamman via skatteverket där uppgifter om föräldraskap/barn är offentlig handling (undantag: personer med skyddad identitet). Ring Skatteverket telefon 0771-567567, begär Folkbokföringen.

Sveriges Kommuner och Landsting planerar att uppföra ett nationellt kvalitetsregister över fosterdiagnostik som tillsammans med mödrahälsovårdsregistret kopplas till det befintliga nationella kvalitetsregistret för nyföddhetsvård. Därmed skulle kvalitetssäkring av den prenatala missbildningsdiagnostiken underlättas betydligt.

I de fall då uppföljningen visar att misstanken vid ultraljudstillfället var felaktig – kanske är barnet friskt eller så skiljer sig tillstånd och prognos väsentligt från det förutsedda vid ultraljudsundersökningen - bör kvinnan/paret erbjudas samtal med den fostermedicinska experten, gärna tillsammans med berörd barnläkare och kurator. Andelen falskt positiva diagnoser bör registreras och fortlöpande diskuteras diagnostiker emellan.

Mb Down och andra kromosomavvikelser - prenatal upptäckt

Avgörande för sensitiviteten är vid vilken graviditetslängd som riskbedömningen görs, eftersom antalet spontana missfall är relativt stort under första trimestern och eftersom foster med kromosomavvikelser i högre utsträckning än andra kommer att dö intrauterint. Val av riskberäkningsmetod, testbefolkningens ålderssammansättning, och definitionen av "hög risk" är likaså avgörande för sensitiviteten (2, 3).

Uppföljningsdata om kromosomaberrationer inhämtas från kliniskt genetiska laboratorier. Dessa register specificerar inte alltid om

diagnosen ställts pre- eller postnatalet. Vid tveksamhet kan moderns personnummer spåras via skatteverket enligt ovan.

Invasiva metoder

Med invasiva metoder avses amniocentes (AC), korionvillbiopsi (CVS), kordocentes, fetoskopi, laserbehandling och liknande. Även om risken för extremitetspåverkan har beskrivits vid mycket tidiga intrauterina prov är missfall den dominerande biverkan vid alla invasiva test. De procedurrelaterade missfallen efter AC och CVS utgör 0.5-1.0% (4). AC utförda före v 15+0 har högre andel missfall än CVS, som bör utföras tidigast vid v 10+0 för att undvika amputationsskador. Generellt gäller att stor rutin och få undersökare leder till lägre risker, vilket talar för en centralisering av invasiva prover till kliniker där varje undersökare har provtagning som ofta återkommande rutin (5).

Det är svårt att fastställa om ett missfall orsakas av provtagning eller sker spontant. Man bör idealt räkna alla missfall bland provtagna kvinnor och jämföra mot förväntat antal. Frekvensen spontana missfall under perioden 12-24 veckor är 1%, under perioden 15-40 veckor 0,7%. Missfallsrisken är också åldersberoende med dubbel risk hos kvinnor över 35 år. Eftersom risken för procedurrelaterat missfall avtar snabbt efter provtagningen kan man begränsa uppföljningstiden till 4 eller 6 veckor.

Rapporteringen av missfall efter invasiva tester kan vara problematisk i regioner där näraliggande kvinnokliniker har skilda journalsystem. Patientenkäter som utdelas vid provtagningstillfället brukar få en svarsfrekvens på upp till 80%. I avvaktan på nationella kvalitetsregister enligt ovan bör man ta återkommande stickprov av graviditetsutfallet hos de provtagna genom enkät svar och kompletterande telefonsamtal. Exempelvis kan samtliga kvinnor som genomgick AC/CVS under en 6- eller 12-månadersperiod följas upp. Kvinnor som genomgår legal abort exkluderas från beräkningen. Utfallet analyseras för såväl

enskilda som hela gruppen av undersökare. Uppgifterna bör vidare analyseras utifrån gestationslängd, antal nålstick/biopsier per provtagning. Vid AC registreras andelen transplacentära stick och vid CVS andelen transcervikala biopsier.

Vid fetoskopier och laserbehandling är riskerna för missfall väsentligt högre än vid AC/CVS, (5-7%). Dessa patientkategorier bjuder i regel inga svårigheter att följa upp eftersom de brukar ha täta vårdkontakter efter behandling.

Att använda kvalitetsvärderingen

Kvaliteten kan påverkas bara om värderingen kopplas till en åtgärd/strategi; när en kvalitetsbrist identifierats bör man diskutera och besluta om åtgärder för att rätta till det. När åtgärderna vidtagits bör kvaliteten efter en överenskommen tidsperiod granskas på nytt. Kvalitetsvärdering blir på så vis en kontinuerlig verksamhet, en spirallörelse från Uppsättning av mål för verksamheten till Handlingsplan för att uppnå målen till Bedömning av kvaliteten som leder till Uppsättning av nya mål etc.

Måtten på organisatorisk och teknisk kvalitet är användbara för att planera mottagningsverksamheten och bemanningen. Den bakomliggande frågan är om arbetssätt och utrustning används på ett effektivt och kunskapshöjande sätt. Även om utrustning är tillräckligt avancerad kanske samarbetet mellan klinikens ultraljudsanvändare och andra specialister behöver stärkas. Kan den egna mottagningen erbjuda efterfrågade undersökningar eller behövs ytterligare studier och träning? Framkommer kritik och önskemål om hur tillgängligheten för patienter och remitterer fungerar? Bildtolkningen kanske kan engagera flera än den aktuella ultraljudsoperatören?

Måtten på medicinsk kvalitet kan användas för diskussion om utbildningsbehov, bemanning, och remissrutiner, men framförallt i det vardagliga arbetet kring den gravida kvinnan där säkerheten i ultraljudsbedömningen är avgörande för verksamhetens nytta.

Referenser

1. Dolk E. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Archives of Diseases in Childhood – Fetal and Neonatal Edition*. 2005; 90:F355-8. Review.
2. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39,572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jun;25(6):537-45.
3. Evans MI, Krivchenia EL, Yaron Y. Screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Oct;16(5): 645-57. Review.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*. 2010;27(1):1-7.
5. Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Semin Perinatol*. 2005 Aug;29(4): 215-8. Review.

6

Fosterdiagnostik

Sissel Saltvedt

I detta kapitel beskrivs aktuella metoder för att med ultraljud upptäcka kromosomavvikelse och strukturell missbildning hos fostret i första och andra trimestern. Invasiva metoder (fostervattenprov och moderkaksprov) för diagnostik av kromosomavvikelse beskrivs i Kapitel 8.

Blivande föräldrar väljer ofta att genomgå fosterdiagnostik för att utesluta fosteravvikelse och därmed minska oro. Vid fynd av allvarlig avvikelse kan föräldrarna få möjlighet att avbryta graviditeten eller att förbereda sig psykologiskt för att få ett barn med missbildning. Kännedom om en missbildning ger också möjlighet att optimera omhändertagandet av barnet vid födseln. Fosterdiagnostik är förenad med viktiga etiska frågeställningar och stora utmaningar när det gäller informationen. Dessa frågor tas upp i Kapitel 1.

I Sverige erbjuds och genomgår praktiskt taget alla gravida en rutinmässig ultraljudsundersökning, vid de flesta kliniker omkring 18 graviditetsveckor (1). Rutinultraljud har hittills haft som syfte att datera graviditeten, att upptäcka flerbörd och att granska fosteranatomien. Idag gör en stor andel gravida ultraljud i första trimestern, som lämpar sig väl för såväl datering som flerbördsdiagnostik och där också vissa missbildningar kan upptäckas – se vidare nedan. Screening för kromosomavvikelse i första trimestern har ökat i Sverige på 2000-talet. År 2010 erbjöd 15 av 21 landsting kombinerad ultraljuds- och biokemitest, KUB, eller nackuppkläringstest (2). Fem landsting erbjöd testet till alla kvinnor, åtta till kvinnor ≥ 35 år och två till kvinnor ≥ 33 år.

Förekomst av fosteravvikelse

Två till fyra procent av alla nyfödda har en medfödd missbildning eller kromosomavvikelse (2). Hjärtmissbildning är den vanligaste strukturella missbildningen (5-8/1000 födda), medan Downs syndrom är den vanligaste kromosomavvikelsen (1,3/1000 födda). Tjugosex procent av alla missbildningar rapporterade till Registret för övervakning av fosterskador och kromosomavvikelse (fd Missbildningsregistret) år 2010 resulterade i avbrytande av graviditeten, med kromosomavvikelse som dominerande orsak.

Förekomst av kromosomavvikelse är vanligare i tidig graviditet än vid förlossningen eftersom stor andel av foster med kromosomavvikelse dör under graviditeten. För Downs syndrom har det beräknats att mer än 40 procent av fostren dör mellan 12 och 40 graviditetsveckor (3). En tankeväckande iakttagelse är att i landsting som erbjuder förstatrimesterscreening föds inte signifikant fler barn med Downs syndrom än i landsting som inte erbjuder detta – däremot utförs fler aborter på grund av kromosomavvikelse (2). Dessa data kan tolkas så att en del av de graviditeter där man identifierat en kromosomavvikelse med hjälp av screeningen hade slutat med missfall om man inte hade gjort legal abort.

Risken för fetal trisomi ökar med kvinnans ålder och risken att föda ett barn med Downs syndrom är ca 1/1000 vid 30 års ålder, 1/100 vid 40 års ålder och 1/20 vid 45 års ålder (4). Efter en graviditet med strukturell fostermissbildning finns en 3-5 procent risk att samma missbildning upprepas i nästa graviditet efter

tidigare fosteravvikelse (5-7). Även för trisomie finns en liten återupprepningsrisk för samma kromosomavvikelse (8, 9).

Ultraljudsundersökning för diagnostik av strukturella missbildningar

Ultraljudsscreening i första eller andra trimestern med syfte att upptäcka fostermissbildning (jämfört med ultraljudsundersökning på indikation) leder till att fler fosteravvikelser upptäcks före 24 graviditetsveckor och att fler graviditetsavbrytanden på grund av missbildning utförs, men det har varit svårt att visa att rutinultraljud minskar den perinatale mortaliteten eller morbiditeten (10). Det är också oklart i vilken grad prenatal diagnos av en missbildning kan förbättra prognosen för barnet. Det finns studier som antyder att prenatal diagnos kan förbättra prognosen i fall av vissa allvarliga hjärtmissbildningar och hydronefros (11-15). När det gäller diafragmabräck och spina bifida har detta inte kunnat visas (16-18), vilket ändå inte utesluter att prenatal diagnos kan vara av värde; studier som säkert besvarar denna fråga är mycket svåra att genomföra.

Sensitiviteten för rutinultraljud för upptäckt av strukturella avvikelser varierar kraftigt mellan studier. Det som främst förklarar dessa stora skillnader är olikheter i definition av missbildning (till exempel om "icke upptäckbara" missbildningar exkluderats) och definition av "upptäckt" (per missbildning eller per missbildat foster, grad av överensstämmelse mellan ultraljudsdiagnos och sann diagnos för att missbildningen skall anses vara upptäckt), men också olikheter i uppföljning, vid vilken graviditetslängd undersökningen utförts och på olikheter i kompetensnivå och ultraljudsutrustning.

Vid en systematisk litteraturgenomgång fann SBU att sensitiviteten för rutinultraljud i andra trimestern för upptäckt av strukturella missbildningar varierar mellan 19-80 procent i olika studier (19). I en liknande brittisk genomgång fann man en sammanvägd sensi-

tivitet på 45 procent för upptäckt av letala och allvarliga missbildningar före 24 graviditetsveckor (20). Generellt är upptäcktsgraden högre för CNS-missbildningar och lägre för skelett- och hjärtmissbildningar (20). Andelen falskt positiva fynd är låg (0,06-0,5%) (19).

Ett mindre antal studier har värderat möjligheten att upptäcka missbildningar med ultraljud vid 12-14 graviditetsveckor. De flesta av dessa har helt eller delvis använt transvaginal undersökningsteknik, och i nästan alla studier har den tidiga ultraljudsundersökningen kompletterats med en undersökning vid 20 graviditetsveckor. Sensitiviteten har varierat mellan 9-54 procent med låg andel falskt positiva fynd, 0,2-1,1 procent (19).

I den svenska NUPP-studien, som jämförde tidigt och sent rutinultraljud, var sensitiviteten för upptäckt av letala och allvarliga missbildningar före 22 graviditetsveckor 31 procent med en strategi baserad på en rutinmässig ultraljudsundersökning vid 12-14 veckor jämfört med 41 procent med en strategi baserad på en ultraljudsundersökning vid 18 veckor ($p=0,06$) (21). En stor andel av de letala missbildningarna (69 procent) kunde uppträckas med ultraljud vid 12-14 graviditetsveckor, vilket kan ses som fördelaktigt genom att det möjliggör ett tidigare avbrytande för de föräldrar som inte vill fortsätta graviditeten.

Screeningstest för kromosomavvikelser

Eftersom andelen äldre föderskor fyrfaldigats de senaste decennierna (år 2010 var 22 procent av födande kvinnor i Sverige 35 år eller äldre) och eftersom invasiva test för kromosomanalys är förenad med ökad risk för missfall (22) har nya, effektivare, screeningmetoder för fetala kromosomavvikelser utvecklats som alternativ till åldersbaserad screening.

Alla screeningstest bygger på att testet identifierar individer med ökad risk (till exempel för Downs syndrom). En riskgräns för testet väljs så att testet resulterar i att en rimlig andel av de testade får besked om ökad risk (test-

positiva). De testpositiva erbjuds ett diagnostiskt test (till exempel fostervattenprov). Screeningstestets träffsäkerhet mäts i sensitivitet och specificitet (Faktaruta 1). Likelihood ratio (LR) uttrycker hur många gånger ett visst testresultat (till exempel förekomst av en viss ultraljudsmarkör) ökar oddsen för att sjukdom ska föreligga (positiv LR) eller hur många gånger ett visst testresultat (till exempel avsaknad av en viss ultraljudsmarkör) minskar oddsen för att sjukdom ska föreligga (negativ LR). Vid riskberäkning multipliceras bakgrundsodds (till exempel kvinnans statistiska odds att bära på ett foster med Downs syndrom baserad på ålder och graviditetslängd) med LR för testet varvid ett nytt ("post test") odds fås fram. LR för olika test eller markörer beräknas på basen av undersökning av stora populationer både sjuka och friska individer. För vissa test (till exempel nackupplärning och serumscreening) finns kommersiellt tillgängliga riskberäkningsprogram (där odds omvandlas till risk).

När det gäller screening för kromosomavvikelse är resultaten i olika studier extremt beroende av i vilken grad man följt upp graviditetsutfallet för de testade individerna, det vill säga fått kännedom om alla fall av kromosomavvikelse. Praktiskt taget alla studier inom området lider i olika grad av "verification bias", det vill säga sensitiviteten överskattas därför att inte alla missfall där screeningstesten har utfallit normalt har genomgått kromosomanalys (och därmed inte kommer in i nämnanen när sensitiviteten räknas ut). En annan faktor som gör att sensitiviteten "överskattas" är att alla screeningstest också identifierar foster med kromosomavvikelse där graviditeten skulle ha slutat med missfall, om inte kvinnan gjort legal abort. Denna "överskattning" blir mer uttalad ju tidigare ett test utförs, eftersom missfallsrisken vid kromosomavvikelse är större tidigare i graviditeten. Av detta skäl är det inte korrekt att jämföra sensitiviteten för test som är utförda i första trimestern med den för test utförda i andra trimestern.

FAKTARUTA 1 Begrepp för screeningstest

Testutfall	Sjukdom	
	Föreligger	Föreligger ej
positivt	Sant positivt	Falskt positivt
negativt	Falskt negativt	Sant negativt

Sensitivitet = andelen med sjukdom som har positivt test

Specificitet = andelen utan sjukdom som har negativt test

Andelen testpositiva = andelen med sant positiva test + andelen med falskt positiva test

$$\text{Positiv likelihood ratio} = \frac{\text{sensitiviteten}}{1 - \text{specificiteten}} = \frac{\text{sensitiviteten}}{\text{andel falskt positiva}}$$

$$\text{Negativ likelihood ratio} = \frac{1 - \text{sensitiviteten}}{\text{specificiteten}}$$

Screeningtest för kromosomavvikelse i första trimestern

Nackuppkklarning

Nackuppkklarning mäts med transabdominellt eller transvaginalt ultraljud vid 10-14 graviditetsveckor. Nackuppkklaringsmättet ökar något med ökande graviditetslängd med medianvärden hos kromosomfriska foster på cirka 1,2 mm vid 12 veckor och 1,9 mm vid 13+6 veckor (23). Efter 14 fulla veckor försvinner oftast nackuppkklarningen. Med tilltagande nackuppkklarning ökar risken att fostret har en kromosomavvikelse. Mätning av nackuppkklarning kombineras i regel med kvinnans ålder och graviditetslängden för att beräkna risken för Downs syndrom. Metoden kan användas även vid flerbörd, varvid det vid monochorioniska tvillingar rekommenderas att man använder ett medelvärde för tvillingarnas nackuppkklaringsmått medan man mäter dichorioniska tvillingar var och en för sig (24).

Mätning av nackuppkklarning kräver ultraljudsutrustning av hög kvalitet, välutbildade undersökare och en standardiserad teknik. Det är visat att kvaliteten på nackuppkklaringsundersökningar ökar med ökad erfarenhet hos undersökarna, och att sensitiviteten ökar om bara mätningar som bedömts ha hög kvalitet inkluderas (25). För att säkerställa metodens effektivitet krävs därför en systematisk och kontinuerlig kvalitetskontroll (Kapitel 5).

Enligt den nyligen framtagna SBU-rapporten om tidig fosterdiagnostik varierar den rapporterade sensitiviteten för nackuppkklarning kombinerat med kvinnans ålder för upptäckt av Downs syndrom mellan 62 - 91 procent (19). Andelen testpositiva varierar mellan 1,9 - 9,7 procent och i de flesta studier är den <5 procent. I den enda hittills publicerade randomiserade studien, den svenska NUPP-studien, sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i antal födda barn med Downs syndrom och andel prenatalt upptäckta fall mellan en screening baserad på huvudsakligen på nackuppkklarning och en screening baserad huvudsakligen på kvinnans ålder (10 respektive 16

födda barn, 76 respektive 61 procent upptäckta < 22 v) (26). Med nackuppkklaringsstrategin krävdes dock endast 16 fostervattenprov för varje prenatalt upptäckt fall jämfört med 89 med den åldersbaserade strategin. Även andra kromosomavvikelse (till exempel trisomi 13, 18, Turners syndrom) kan upptäckas med mätning av nackuppkklarning. Sensitiviteten förefaller vara ungefär densamma som för upptäckt av Downs syndrom (19).

I den svenska studien analyserades utfallet för foster med ökad nackuppkklarning men normala kromosomer (27). Man fann en sammanlagd missbildningsfrekvens eller fosterdöd på 2,7 procent. Vid en nackuppkklarning på ≥ 3 mm ökade risken (odds) åtta gånger för missbildning av åtminstone intermediär grad och 15 gånger för letal missbildning. Andra studier har visat liknande resultat (28-30). I flera studier har visats att också risken för missfall ökar, så även i den svenska studien om än svagt. Det är viktigt att komma ihåg att den sanna missfallsfrekvensen är svår att studera, eftersom det i alla studier finns kvinnor som väljer att avbryta graviditeten vid besked om ökad nackuppkklarning trots normal kromosomanalys. Liksom för kromosomavvikelse ökar risken för strukturell missbildning med ökad grad av nackuppkklarning och blir påtaglig ≥ 3.5 mm (27, 31, 32).

Association mellan ökad nackuppkklarning och missbildning har främst rapporterats för hjärtmissbildningar, läpp-gomspalter, diafragmabräck och skelettmissbildningar (31, 33-36). Det har föreslagits att nackuppkklaringsmätning skulle kunna vara en effektiv screeningmetod för hjärtfel. I NUPP-studien analyserades möjligheten att upptäcka isolerade hjärtfel via ökad nackuppkklarning. Sensitiviteten för nackuppkklarning ≥ 95 :e percentilen var 13.5 procent med 2,6 procent testpositiva och för nackuppkklarning ≥ 3 mm 9,6 procent med 0,8 procent testpositiva (37). Dock var LR för hjärtmissbildning vid dessa cut-off-värden 5,2 resp 12. Andra har kommit till liknande resultat (38, 39). Detta innebär att kvinnor med ökad nackuppkklarning men normala kromosomer bör erbjudas uppföljning

de ultraljudsundersökning i andra trimestern och om nackuppkläringen är ≥ 95 :e percentilen eller ≥ 3.5 mm (beroende på resurser) också fetal echocardiografi.

Studier där graviditetsutfallet analyserats för foster med ökad nackuppkläring, normala kromosomer och normala fynd vid uppföljande ultraljudsundersökning i andra trimestern har också indikerat en ökad risk för ovanliga genetiska syndrom och utvecklingsstörningar (29, 31, 40). Studierna är ofta behäftade med metodologiska problem, till exempel avsaknad av kontrollgrupp och ofullständig uppföljning av graviditetsutfallet, och är därmed svårbedömda.

Kombinerat första trimestertest (KUB)

Genom att kombinera kvinnans ålder med mätning av nackuppkläring och mätning av serummarkörerna PAPP-A och fritt beta-hCG i mammas blod vid 11 - 14 graviditetsveckor har man funnit en sensitivitet för Downs syndrom i oselektade populationer på 73-93 procent med 2-7 procentandel falskt positiva test (19). Träffsäkerheten är något högre om serumtestet utförs vid 9-10 graviditetsveckor jämfört med vid 13 graviditetsveckor (41, 46). Eftersom KUB ha bättre egenskaper för screening än enbart mätning av nackuppkläring anses det idag vara förstahandsmetoden på simplexgraviditeter i första trimestern. KUB kan användas även på duplexgraviditeter men är dåligt utvärderat i större prospektiva studier och självklart kan man inte skilja på vilken tvilling som "bidrar" till serumtestresultaten (24).

Övriga föreslagna screeningmetoder för kromosomavvikelse i första trimestern

Det finns andra markörer som har visats vara associerade till förekomst av trisomi 21 hos fostret, såsom avsaknad av/kort näsben, onormal flödesprofil i ductus venosus, regurgitation över tricuspidalklaffen och frontomax-

illofaciala vinkeln och som har föreslagits som komplement till nackuppkläring för att öka upptäcktsgraden av trisomi 21 (41). Gemensamt för dessa, i dagsläget, är att de inte är prospektivt och kliniskt testade i oselektade populationer. De är dessutom tekniskt avancerade och i jämförelse med nackuppkläring har de begränsad betydelse för den sammanvägda risken för fetal aneuploidi (42).

FAKTARUTA 2

Screening för kromosomavvikelse i första trimestern

Idag rekommenderas KUB test som screeningmetod för kromosomavvikelse i första trimestern, varvid 73-93% av graviditeter med Downs syndrom kan upptäckas med 2-7% testpositiva.

Ökad nackuppkläring ökar risken att fostret har en strukturell missbildning, även vid normala kromosomer.

Nackuppklärningsmätning kräver standardiserad teknik och systematisk kvalitetskontroll.

Screeningstest i andra trimestern

Serumscreening

Serumscreening i andra trimestern (14-22 graviditetsveckor) för upptäckt av Downs syndrom erbjuds rutinmässigt sedan länge i många länder. Två (dubbeltest), tre (trippeltest) eller fyra (quadrupeletest) serummarkörer i mammas blod (fritt eller bundet humant choriongonadotropin, alfa-fetoprotein, okonjugerat östriol, inhibin A) kombineras med kvinnans ålder för riskberäkning. Eftersom serumkoncentrationen av alla markörer varierar med graviditetslängden ökar testets effektivitet om graviditetslängden är säkerställd, det vill säga om den är ultraljudsdaterad. Även kvinnans vikt och förekomst av insulinbehandlad diabetes mellitus kan påverka koncentrationen av markörerna (formler för korrigering finns). Färska studier antyder att rökning och

etnicitet också kan påverka testresultaten (43, 44). Serumscreening kan användas vid flerbörd, men ger högre andel falskt positiva resultat och ger ingen information om vilket foster som löper ökad risk.

Screening med hjälp av serummarkörer har utvärderats i ett stort antal studier. Den sammanvägda sensitiviteten för upptäckt av Downs syndrom med har beräknats till 69 procent för dubbeltest, 75 procent för trippeltest och 84 procent för quadrupeltest, med andel falskt positiva (som är marginellt lägre än andelen testpositiva) testresultat på 5,6 procent, 6,2 procent respektive 7,7 procent (19). I en Cochraneöversikt från 2012, där man beräknat och jämfört sensitivitet vid en fix andel falskt positiva fynd på 5 procent konstateras att dubbel och trippeltest upptäcker mellan 60 och 70 procent av alla fall med Downs syndrom (45). Man kom också fram till att trippel- respektive quadrupeltest där inhibin A ingår möjligen ger högre sensitivitet men att detta är svårbedömt på grund av relativt små studier och därmed stora konfidensintervall kring den uppskattade sensitiviteten. Sensitiviteten förefaller något sämre vid ålder ≥ 35 år.

Ultraljudsmarkörer

"Soft markers" är mindre ultraljudsavvikelse som i sig inte är patologiska men som i varierande grad är förenade med en ökad risk för kromosomavvikelse hos fostret. De vanligast förekommande markörerna är kort överarm respektive lårben, medan de som visar starkast association till trisomi 21 är tjockt nackskinn, hyperekogen tarm och kort överarmsben (19). Det finns inga studier som prospektivt och kliniskt utvärderat användning av ultraljudsmarkörer i andra trimestern i oselektade populationer. Det har föreslagits och räknats ut med simulerade data att screening för ultraljudsmarkörer kan ha sin plats för att öka detektionsgraden av Downs syndrom hos kvinnor som tidigare genomgått första- (och eventuellt andra-) trimesterscreening, men det finns inga prospektiva kliniska studier som bekrä-

tat detta (42). I populationer där första trimesterscreening erbjuds kommer förekomsten av foster med kromosomavvikelse att minska, vilket gör att betydelsen av fynd av ultraljudsmarkör är osäker.

FAKTARUTA 3

Screening för kromosomavvikelse i andra trimestern

I andra trimestern kan screening med 2 - 4 serummarkörer i kombination med kvinnans ålder upptäcka 69 - 84% av Downs syndrom med 5.6 - 7.7% andel testpositiva.

Samband har påvisats mellan vissa ultraljudsmarkörer och Downs syndrom, men värdet av fynd av en eller flera markörer är osäkert, i synnerhet i populationer där första trimesterscreening erbjuds.

Övriga kombinationer av screeningtest

Med integrerat test menas att resultat från nackuppkläring och serummarkörer (och kvinnans ålder) i första trimestern kombineras med serummarkörer i andra trimestern till en sammanvägd risksiffra, som presenteras för kvinnan först när alla tester är klara. Metoden har beräknats ha en mycket hög träffsäkerhet, enligt den så kallade SURUSS-studien 85% sensitivitet för 1,2% testpositiva (25). Frågetecken har rests för acceptansen för den långa svarstiden. I en prospektiv utvärdering av 5300 kvinnor önskade 64 procent av populationen genomgå testet, och av de som var <14 veckor fullföljde 78 procent provtagning i både första och andra trimestern (47). Olika varianter av stegvisa test, "kontingent test", har föreslagits. Ett sådant skulle kunna innebära att serumtest utförs i första trimestern, varefter kvinnor med hög risk (till exempel $\geq 1/100$) erbjuds invasivt prov, kvinnor med mellanrisk

(till exempel 1/100-1/1000) erbjuds utvidgad undersökning med nackupplärning medan kvinnor med låg risk (till exempel < 1/1000) inte erbjuds ytterligare test. Fördelar skulle kunna vara att den mer avancerade nackupplärningsmätningen begränsas till ett mindre antal kvinnor med en marginell försämring av träffsäkerheten. Prospektiva kliniska studier saknas.

Vid ett sekventiellt test utförs test i flera steg (till exempel kombinerat test i första trimestern och serumtest i andra trimestern) där kvinnan får veta resultatet av varje test efterhand. Detta resulterar i en högre total andel falskt positiva test och ofta förvirring hos kvinnan på grund av olika risksiffror och anses därmed mindre lämplig.

Läsvärda länkar:

www.sbu.se (rapporterna om rutinultraljud 1998 och om tidig fosterdiagnostik 2006)

www.gensvar.se (information bland annat om fosterdiagnostik till sjukvård och allmänhet från kliniskt genetiska laboratoriet, Karolinska Universitetssjukhuset);

www.sst.dk/informeretvalg (danska riktlinjer angående fosterdiagnostik, bl a om prenatal information)

www.rcog.org.uk (via guidelines, working party reports till Ultrasound screening for Fetal Anomalies)

Referenser

1. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Rapport nr 139. Stockholm; 1998.
2. www.socialstyrelsen.se Fosterskador och kromosomavvikelser 2010
3. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999;19(2):142-5.
4. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, et al. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):167-70.
5. Christensen K, Mitchell LE. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate--a Danish Registry study. *Am J Hum Genet.* 1996;58(1):182-90.
6. Sebold CD, Melvin EC, Siegel D, et al. Recurrence risks for neural tube defects in siblings of patients with lipomyelomeningocele. *Genet Med.* 2005;7(1):64-7.
7. Burn J, Brennan P, Little J, et al. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet.* 1998;351(9099):311-6.
8. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *Health Technol Assess.* 1998;2(1):i-iv, 1-112.
9. De Souza E, Halliday J, Chan A, et al. Recurrence risks of trisomy 13, 18 and 21. *Am J Med Genetic A.* 2009;149A(12): 2716-22.
10. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4).
11. Franklin O, Burch M, Manning N, et al. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart.* 2002;87(1):67-9.
12. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, et al. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation.* 2001;103(9):1269-73.
13. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation.* 1999;99(7):916-8.
14. Ismaili K, Hall M, Donner C, et al. Results of systematic screening for minor degrees of fetal renal pelvis dilatation in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):242-6.
15. Moorthy I, Joshi N, Cook JV, Warren M. Antenatal hydronephrosis: negative predictive value of normal postnatal ultrasound - a 5-year study. *Clin Radiol.* 2003;58(12):964-70.
16. Skari H, Bjornland K, Bjornstad-Ostensen A, et al. Consequences of prenatal ultrasound diagnosis: a preliminary report on neonates with congenital malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):635-42.
17. Lewis D, Tolosa JE, Kaufmann M, et al. Elective cesarean delivery and long-term motor function or ambulation status in infants with meningomyelocele. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):469-73.
18. Colvin J, Bower C, Dickinson JE, Sokol J. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study in Western Australia. *Pediatrics.* 2005;116(3):e356-63.
19. SBU. Metoder för tidig fosterdiagnostik. Rapport nr 189. Stockholm; 2006.
20. Bricker L, Garcia J, Henderson J, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess.* 2000;4(16):i-vi, 1-193.

21. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation-a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG*. 2006;113(6):664-74.
22. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.
23. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet*. 1998;352:343-346.
24. Audibert F, Gagnon A. Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Jul;33(7):754-67.
25. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen*. 2003;10(2):56-104.
26. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, et al. Screening for Down syndrome based on maternal age or fetal nuchal translucency: a randomized controlled trial in 39 572 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(6):537-545.
27. Westin M, Saltvedt S, Almstrom H, et al. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):150-8.
28. Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, Bilardo CM. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn*. 1999 Dec;19(12):1104-8.
29. Bilardo CM, Pajkrt E, de Graaf I, et al. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Jun;11(6):401-6.
30. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Feb;17(2):102-5.
31. Bilardo CM, Müller MA, Pajkrt E, et al. Increased nuchal translucency thickness and normal karyotype: time for parental reassurance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Jul;30(1):11-8.
32. Souka AP, Krampl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Jul;18(1):9-17.
33. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(4): 1005-1021.
34. Sepulveda W, Wong AE, Casasbuenas A, et al. Congenital diaphragmatic hernia in a first-trimester ultrasound aneuploidy screening program. *Prenat Diagn*. 2008; 28(6): 531-534.
35. Tonni G, Ventura A, De FC. First trimester increased nuchal translucency associated with fetal achondroplasia. *Am J Perinatol*. 2005; 22(3): 145-148.
36. Ngo C, Viot G, Aubry MC et al. First-trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(2): 221-226.
37. Westin M, Saltvedt S, Bergman G, et al. Is measurement of nuchal translucency thickness a useful screening tool for heart defects? A study of 16,383 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6): 632-9.
38. Hafner E, Schuller T, Metzenbauer M, et al. Increased nuchal translucency and congenital heart defects in a low-risk population. *Prenat Diagn*. 2003;23(12):985-9.
39. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, et al. Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):376-83.
40. Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, et al. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn*. 2002 May;22(5):345-9.
41. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):7-15.
42. Flood K, Malone FD. Screening for fetal abnormalities with ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Apr;20(2):139-45.
43. Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2004;24(3):169-73.
44. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, et al. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn*. 2005;25(5): 365-9.
45. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, et al. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
46. Cuckle HS, van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1999;19(6):505-12.
47. Weisz B, Pandya P, Chitty L, et al. Practical issues drawn from the implementation of the integrated test for Down syndrome screening into routine clinical practice. *BJOG*. 2007;114(4):493-7.

7

Tidig graviditet (till och med nio fullgångna graviditetsveckor)

Harald Almström och Gustav Giertz

Ultraljudsundersökning i tidig graviditet är ett kraftfullt redskap i diagnostiken, som rätt använt är av avgörande betydelse vid misstanke om olika typer av avvikelser. Undersökaren ska vara medveten om hur apparaturen kan inställas för att ändra intensiteten i utsänd ljudenergi, och apparaten ska vara inställd för minsta möjliga biologiska påverkan (Kapitel 2). Vid vanlig klinisk tvådimensionell real-time undersökning föreligger ingen risk för biologisk påverkan på fostret. Högre intensitet utsänds vid Doppler undersökningar. Emellertid kan det finnas anledning att påpeka att detta är en medicinsk undersökning, och att en klar frågeställning ska föreligga. När så är fallet leder undersökningen i de flesta fall till ett bättre omhändertagande av patienten. Undersökningen bör utföras med vaginal givare.

Det finns en varierande terminologi avseende icke normal tidig graviditet. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) i Storbritannien föreslår att missfall ersätter spontanabort och att hotande respektive inkomplett missfall ersätter hotande och inkomplett abort (1). RCOG föreslår också att missed abortion, ofostrig graviditet respektive blighted ovum, som anses avspegla olika stadier i samma kliniska förlopp, utgår ur terminologin och ersätts med uteblivet eller försekat missfall alternativt tidig fosterdöd.

Indikationer

- Klinisk misstanke om extrauterin graviditet.
- Ökad risk för extrauterin graviditet även utan symtom, till exempel vid:
 - tidigare extrauterin graviditet
 - tidigare bukkirurgi
 - tidigare verifierad salpingit
 - tidigare STD
 - IVF-graviditet
 - spiralgraviditet
- Blödning och/eller smärta.
- Graviditetslängdsbestämning inför legal abort eller fosterdiagnostik.
- Oro efter infertilitet eller tidigare missfall.

Undersökningsteknik

Vaginal undersökning är alltid att föredra på grund av väsentligt bättre bildframställning. Bildfrekvensen måste vara tillräckligt hög för att kunna se fostrets hjärtaktivitet, det är således viktigt att känna till hur bildfrekvensen kan ändras.

Det är viktigt att först identifiera cervix och corpus samt framställa deras inbördes kommunikation tydligt. Härvid kan givaren behöva både vridas och vinklas. Därefter kan man avgöra om graviditeten är intrauterint belägen. När extrauterin graviditet av misstag angivits som intrauterin vid ultraljudsundersökning, har man tolkat corpus som ett myom intill den extrauterina graviditeten och således ej framställt kommunikationen mellan cervix och corpus.

Mätning av hinnsäcken görs i tre mot varandra vinkelräta plan, varefter medeldiametern anges. Vid mätning av fostrets sitthöjd, CRL (crown-rump length) är det viktigt att vinkla givaren, så att hela fostrets kropp och huvud finns med på bilden.

Undersökningsresultatet är beroende av undersökarens erfarenhet och skicklighet samt av apparaturens beskaffenhet. Omständigheter som kan försvåra bedömningen är till exempel skymmande myom.

Normal graviditet

Vid implantationen är endometriet mer än tio till femton mm tjockt. Det första objektiva tecknet på graviditet är påvisbart hCG i serum, vilket kan detekteras ungefär nio dagar efter konception (cd 23 i 28 dagars cykel) då nivån är 25 iu/l (2). En synlig hinnsäck har beskrivits vid 4 veckor + 2 dagar (4v+2d) (3, 4). Man ser då en liten uppkläring omgiven av en något mer ekogivande zon i anslutning till endometriet och ofta något excentriskt. Om s-hCG är mer än gränsvärdet 1000 iu/l kan vid normal graviditet en hinnsäck med medeldiameter mer än 3-4 mm ses intrauterint (5). Om s-hCG är lägre än detta gränsvärde och en graviditet inte kan påvisas med transvaginal ultraljudsundersökning, får det betecknas som en graviditet med oklar lokalisation (9). Gränsvärdet 1000 iu/l har dock sina begränsningar och högre gränsvärden (1500 resp 2000 iu/l) har föreslagits (6, 7). Vilket gränsvärde som är relevant, beror på undersökarens kompetens, apparaturens kvalitet, förekomst av skymmande myom liksom på eventuell flerbörd. Vid flerbörd är s-hCG högre i förhållande till graviditetslängden. Vid duplex kan intrauterin hinnsäck påvisas först när s-hCG >1600 iu/l, vid triplex när s-hCG är >3400 iu/l och vid fyrlingar när s-hCG är >9400 iu/l (8).

Den första embryonala struktur som ses i hinnsäcken är gulesäcken. Är graviditeten normal bör gulesäcken ses vid en hinnsäcksdiameter på 8 mm, vilket motsvarar en graviditetslängd om 4v+5d (4, 8). Gulesäcken är normalt 4-6 mm (10, 11).

Amnionhålan och gulesäcken omges av ett så kallat embryonalt coelom, vilket består av en högviskös vätska och har endast något högre ekotäthet jämfört med amnionvätskan (12). I tidig graviditet syns skiljeväggen (amnion) tydligt. Coelomet kan av en oerfaren undersökare misstolkas som en extra amnionhåla eller ett hematom.

Hinnsäcksdiametern (HD eller GS) inkluderar både amnionhålan och det extraembryonala coelomet och är medelvärdet av tre mot varandra vinkelräta diametrar.

Embryot bör kunna ses när hinnsäcken mäter 16 mm. I erfarna händer och med högkvalitativ apparatur kan embryot ses, när det är 2 mm (motsvarande 6v+1d). Hjärtpulsationer ses då samtidigt. Embryonala pulsationer har normalt en frekvens av 80 bpm vid 5v+5d. Frekvensen ökar med graviditetslängden och är 160-200 bpm vid 8v+3d (13).

Corpus luteum kan ha varierande utseende från en avgränsad drygt cm-stor homogen struktur i ena ovariet till en större cysta, ofta med stråkformat ekerliknande interna ekon. Med färgdoppler ses inget internt blodflöde men runt corpus luteum finns ett cirkulärt kapselblodflöde, vilket är lågresistent vid analys med spektraldoppler (14).

Ibland ses ett ekofattigt rum intill och ofta kaudalt om hinnsäcken. Detta är sannolikt ett hematom. Hematom saknar oftast betydelse för utfallet av graviditeten. Upprepad undersökning behöver endast utföras om patienten får en blödning (15).

Flerbörd

Man ska alltid fastställa antalet foster och antalet hinnsäckar vid ultraljudsundersökning i tidig graviditet, vilket kan ske med mycket god säkerhet från 7 graviditetsveckor (16). Om flerbörd föreligger är det viktigt att så tidigt som möjligt avgöra korionicitet, det vill säga om graviditeten bedöms vara monokoriotisk eller dikoriotisk. Denna diagnostik blir mer osäker, när graviditeten framskrider. Prognos, handläggning och övervakning skiljer sig markant mellan monokoriotiska och dikoriotiska tvilling-

graviditeter. En monoamniotisk tvilling-graviditet utgör en extremt hög risk, varför rådgivning av fostermedicinsk expert bör ges så tidigt som möjligt.

En ovan undersökare bör därför alltid remittera en kvinna med flerbördsgraviditet för second opinion så snart som möjligt.

Patologisk intrauterin graviditet

Angivna gränsmått vid patologisk graviditet har bestämts genom studier utförda av vana undersökare med apparatur av hög kvalitet och ofta under optimala förhållanden. Myom och cystor kan försvåra bedömningen, liksom förekomst av annan patologi i buken eller lilla bäckenet. Om graviditetens lokalisering är oklar eller om det är osäkert om graviditeten är livsduglig (viabel), ska man vara frikostig med förnyad ultraljudsundersökning och eventuell kontroll av s-hCG.

Det krävs mycket hög kompetens och bra apparatur för att förklara en graviditet icke livsduglig på grundval av en ultraljudsundersökning! Gravida kvinnor, som genomgått undersökningar med uppfyllda kriterier för icke livsduglig graviditet, har fött levande barn (17).

Hinnsäck utan levande foster

Om man vid en ultraljudsundersökning i tidig graviditet ser en intrauterin graviditet men inte kan påvisa ett levande foster, så kan det ha olika orsaker:

- *Kortare graviditetslängd än förväntat*
En ny undersökning bör utföras efter en vecka. Hinnsäcksdiametern ökar normalt drygt 7 mm under en vecka. En tillväxt mindre än 4 mm under en vecka är patologisk och talar för att hotande missfall föreligger (8).
- *Missfall, hotande missfall eller inkomplett missfall*
En ultraljudundersökning vid missfall kan ge mycket varierande bildfynd. Ibland kan man se en oregelbunden (sammanfallen, icke-expansiv) hinnsäck med eller utan foster eller gulesäck. I andra fall har miss-

fallet redan till stor del ägt rum (inkomplett missfall), men i kaviteten ses endast graviditetsrester i form av ekotäta områden. Dessa kan ibland ha växlande ekotäthet och utseendet kan inte alltid skiljas från slemhinnans utseende vid extrauterin graviditet.

- *Uteblivet eller försenat missfall*

Här föreligger en icke livsduglig graviditet med en hinnsäck >16 mm (motsvarande 6v+3d), vilken kan ha en helt normal form, med foster utan hjärtpulsationer eller utan påvisbart fostereko.

Blödning och/eller smärta

En kvinna som söker med blödning och/eller smärta i tidig graviditet kan ha en normal intrauterin graviditet, men kan också ha missfall, extrauterin graviditet eller trofoblastsjukdom(18). En diagnos grundad på enbart anamnes och klinisk undersökning är korrekt i 75 procent av fallen, med tillägg av ultraljudsundersökning blir diagnosen korrekt i 98 procent av fallen (19).

Missfall

Missfall sker i 10-20 procent av kliniska graviditeter (20). Tecken på hotande missfall är vaginal blödning och låga buk- eller ryggsmärtor. Ultraljudsundersökning krävs i de flesta fall för att patienten ska kunna omhändertas på ett optimalt sätt. Speciellt viktigt är att kvinnor med misstänkt extrauterin graviditet, intrauterin graviditet med osäker livsduglighet eller graviditet med okänd lokalisering får en ultraljudsundersökning av hög kvalitet (1). Men inte heller en ultraljudsundersökning av "expert-kvalitet" kan vid första besöket alltid fastställa om en graviditet säkert är intra- eller extrauterin. Då föreligger en graviditet med okänd lokalisering (21). Vid specialiserade ultraljudsenheter är frekvensen graviditeter med okänd lokalisering endast 8-10 procent. Hos kvinnor med klarlagd intrauterin graviditet, som sökt en ultraljudsenhet på grund av blödning och/eller smärta, är livsdugligheten osäker hos ungefär 10 procent efter det första besöket.

Positiva tecken (talande emot missfall) (8, 21-23):

- Levande foster
- Synlig gulesäck
- Välvgränsad hyperekogen ring i kaviteten
- Normal tillväxt av hinnsäcken

Negativa tecken (talande för missfall) (8, 21-23):

- Hinnsäcksdiameter >16 mm utan synligt foster
- Hinnsäcksdiameter >8 mm utan synlig gulesäck
- Hinnsäcksdiameter <5 mm större än CRL
- Tunn decidua i kaviteten
- Hinnsäck med oregelbunden (sammanfallna) form
- Onormalt låg tillväxt av hinnsäcken
- Fetal bradykardi

Om en ultraljudsundersökning visar ett foster med normal hjärtfrekvens och normala relationer föreligger mellan hinnsäcken och fostret hos en kvinna som söker efter en vaginal blödning, behöver hon inte återkomma för en ny undersökning.

Rester in utero

I olika studier används varierande kriterier för att definiera abortrester in utero. Nielsen och Hahlin inkluderade patienter med en tjocklek i kaviteten om 15-50 mm och kontroll efter 3 dagar (24). Om varierande ekon ses i kaviteten med en tjocklek av högst 15 mm, föreligger sällan histologiskt påvisbara graviditetsrester (25). I en nyare studie ger varierande eko-täthet i kaviteten och en tjocklek om 10 mm eller mer ett positivt prediktivt värde om 80 procent för förekomst av graviditetsrester (26). Vid specialiserade enheter kan färgdoppler tillföra information, då kärlförsörjning inom placentarester kan ses tydligt.

Extrauterin graviditet

Tubargraviditet

Extrauterin graviditet är ett vanligt gynekologiskt problem, som kan vara livshotande men också ge upphov till infertilitet och smärttillstånd i framtiden. Man har därför utvecklat icke invasiva undersökningsmetoder för att säkerställa en diagnos på ett tidigt stadium. Tidig diagnos och behandling kan sannolikt öka utsikterna för bibehållen fertilitet och minska risken för andra komplikationer. Condous och medarbetare har i en prospektiv studie av 6621 tidigt gravida kvinnor, där 85 procent sökte för blödning och/eller smärta, visat att tubargraviditet korrekt diagnosticerats med ultraljud med en sensitivitet av 91 procent och specificitet 99,9 procent (27). Dock är skicklighet hos undersökaren och kvaliteten hos apparaturen av stor vikt för att nå så bra resultat.

Ultraljudsfynden kan indelas i direkta och indirekta:

Direkta

- Extrauterin hinnsäck med levande foster.
- Extrauterin hinnsäck med icke levande men identifierbart foster eller gulesäck.

Indirekta

- Ökad mängd fri vätska (blod) i fossa Douglasi.
- Komplex tubo-ovariell bild, där detaljer ej kan urskiljas med säkerhet.
- Avsaknad av intrauterin hinnsäck och s-hCG >1000 iu/l.
- Endometrietjocklek <10 mm.
- "Adnexal ring sign" (extrauterin hinnsäck utan tydligt innehåll).

Adnexal ring sign motsvaras av en rundad struktur med tydlig och ofta relativt tjock vägg samt centralt ekofattig. Det är viktigt att inte förväxla detta med en corpus luteum och ovariet måste alltså ses skilt från denna struktur. Observera att en rupturerad corpus luteum också kan leda till blödning i buken. Detta är en differentialdiagnos till tubargraviditet med blödning (28-31).

Intramural och cervikal graviditet, graviditet i sectioärr, uterusanomalier

Intramural graviditet är belägen vid sidan av kaviteten i ett tubarhorn, cervikal graviditet är som benämningen anger belägen i cervix. Dessa tillstånd är sällsynta. Detsamma gäller graviditet lokaliserad i ett sectioärr. Man bör dock ha dessa tillstånd i minnet, om en intrauterin hinnasäck (med eller utan foster) inte är normalt lokaliserad i övre delen av kaviteten. Tredimensionellt ultraljud kan bidra vid diagnostiken. Tillstånden är allvarliga och kräver individualiserad behandling (32, 33).

Vid anomali av uterus och också hinnasäcken ofta asymmetriskt belägen. Dessa fall kräver erfarenhet av undersökaren och bör därför remitteras för second opinion i tidig graviditet.

Abdominalgraviditet

Med detta uttryck förstås ett sällsynt tillstånd med en graviditet utanför uterus och tubor. Den kan uppstå som en primär abdominalgraviditet eller sekundärt till en så kallad tubarabort. Patienter med abdominalgraviditet har färre symtom med senare debut än patienter med tubargraviditet. Graviditeten ses i regel bakom uterus i fossa Douglasi och även denna diagnos bör finnas i minnet, då man diagnosticerar ett stjälkat myom vilket kan utgöras av corpus uteri.

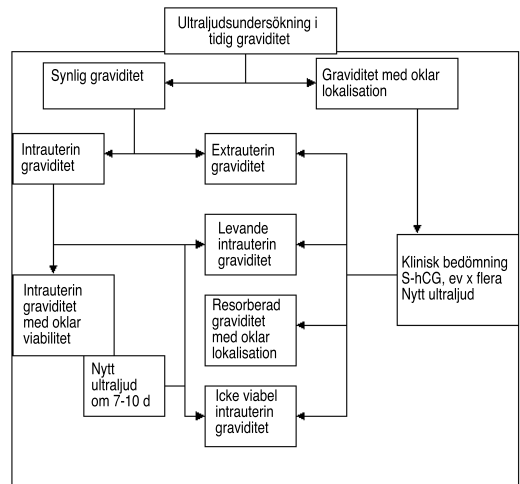
Trofoblastsjukdomar

Vid klassisk mola hydatidosa är ultraljudsbilden typisk. Uterus ses fylld av olikstora, mestadels små, uppkalningar omgivna av ekotätare stråk. Ibland ses ovarierna förstörade och cystiska (theca-lutein cystor). Tidigare upptäcktes mola i 2-3 trimestern och klassiska symtom var hyperemesis, tidig debut av allvarlig preeklampsi och hypertyreos. Numera diagnosticerar de flesta fallen tidigt, sannolikt beroende på en ökad ultraljudsanvändning när patienten söker på grund av vaginal blödning (34). Detta understryker behovet av histologisk

undersökning efter skrapning av missfall (35). Mola kan även vara partiell, varvid även normal placentavävnad, hinnasäck och eventuellt ett levande foster kan påvisas. Vid partiell mola har fostret triploid kromosomuppsättning. Några ultraljudskriterier för att ställa diagnosen har presenterats (36). Det förekommer även tvillinggraviditeter, där en tvilling är normal och den andra utgörs av mola (37).

Trofoblasttumörer (mola och chorioncarinom) kan utvärderas med färgdoppler i kombination med spektraldoppler. Blodflödesmottståndet i tumören korrelerar med s-hCG-nivåer, malignitetsgrad och kemoterapisvar (35, 38, 39).

Schema för diagnostik av gravid kvinna med blödning och/eller smärta i tidig graviditet.



Ref.: RCOG Guideline 25 (1).

Referenser

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Early Pregnancy Loss. Guideline No. 25., 2nd edition. London: RCOG; 2006.
2. Braunstein GD, Rasor J, Adler D, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 126:678-81.
3. de Crespigny LCh, Cooper D, McKenna M. Early detection of intrauterine pregnancy with ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1988;7:7-10.
4. Timor-Tritsch EI, Farine D, Rosen MG. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:676-81.
5. Bateman BG, Nunley WC, Kolp LA, et al. Vaginal sonography findings and HCG dynamics of early intrauterine and tubal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1990;75:421-7.
6. Ankum W, Hajenius P, Schrevel I, Van der Veen F. Management of suspected ectopic pregnancy. Impact of new diagnostic tools in 686 consecutive cases. *J Reprod Med.* 1996;41:724-8.
7. Mol B, Van der Veen F. Role of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1998;70:594-5.
8. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1987;6:23-7.
9. Cacciatore B, Stenman U, Ylöstalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97:904-8.
10. Chama CM, Marupa JY, Obed JY. The value of the secondary yolk sac in predicting pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2005;25:245-7.
11. Cho FN, Chen SN, Tai MH, Yang TL. The quality and size of yolk sac in early pregnancy loss. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:413-8.
12. Zimmer EZ, Chao CR, Santos R. Amniotic sac, fetal heart area, fetal curvature, and other morphometrics using first trimester vaginal ultrasonography and color Doppler imaging. *J Ultrasound Med.* 1994; 13:685-90.
13. Howe RS, Isaacson KJ, Albert JL, Coutifaris CB. Embryonic heart rate in human pregnancy. *J Ultrasound Med.* 1991;10:367-71.
14. Jurkovic D, Jauniaux E, Campbell S. Doppler ultrasound investigation of pelvic circulation during the menstrual cycle and early pregnancy. In: Barnea E, Hustin J, Jauniaux E, eds. *The first twelve weeks of gestation.* Heidelberg: Springer-Verlag, 1992:78-96.
15. Pedersen JF, Mantoni M. Large intrauterine haematoma in threatened miscarriage. Frequency and clinical consequences. *Br J Obstet Gynecol.* 1990;97:75-7.
16. Hill LM, Chenevey MP, Hecker J, Martin JG. Sonographic determination of first trimester twin chorionicity and amnionicity. *J Clin Ultrasound.* 1996;24:305-8.
17. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, et al. First-trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology.* 1997;203:211-7.
18. Valentin L. Imaging in gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Dec;20(6):881-906.
19. Yip SK, Sahota D, Cheung LP, et al. Accuracy of clinical diagnostic methods of threatened abortion. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56:38-42.
20. Alberman E. Spontaneous abortion: epidemiology. In: Stabile S, Grudzinskas G, Chard T, eds. *Spontaneous Abortion: Diagnosis and Treatment.* London: Springer-Verlag. 1992:9-20.
21. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DJ. Early diagnosis of nonviable pregnancy with endovaginal US. *Radiology.* 1988;167:383-5.
22. Nyberg DA, Laing FC, Filly RA. Threatened abortion: Sonographic distinction of normal and abnormal gestational sacs. *Radiology.* 1986;158:397-400.
23. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al. Relationship of small gestational sac – crown rump length differences to abortion and abortus karyotypes. *Obstet Gynecol.* 1992;79:554-7.
24. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first trimester spontaneous abortion. *Lancet.* 1995;345: 84-6.
25. Rulin MC, Bornstein SG, Campbell JD. The reliability of ultrasonography in the management of spontaneous abortion, clinically thought to be complete: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:12-15.
26. Pather S, Ford M, Reid R, Sykes P. Postpartum curettage: an audit of 200 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45:368-71.
27. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. A prospective evaluation of a single-visit strategy to manage pregnancies of unknown location. *Hum Reprod.* 2005;20:1398-403.
28. Cacciatore B. Can the status of tubal pregnancy be predicted with transvaginal sonography? A prospective comparison of sonographic, surgical, and serum hCG findings. *Radiology.* 1990;177:481-4.
29. Fleischer AC, Pennell RG, McKee MS, et al. Ectopic pregnancy: Features at transvaginal sonography. *Radiology.* 1990;174:375-8.
30. Enk L, Wikland M, Hammerberg K, Lindblom B. The value of endovaginal sonography and urinary human chorionic gonadotropin tests for differentiation between intrauterine and ectopic pregnancy. *J*

- Clin Ultrasound. 1990;18:73-8.
31. Stabile I, Campbell S, Grundzinskas JG. Can ultrasound reliably diagnose ectopic pregnancy? *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:1247-52.
 32. Lee GS, Hur SY, Kown I, et al. Diagnosis of early intramural ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound.* 2005;33:190-2.
 33. Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: Issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23:247-53.
 34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Gestational Trophoblastic Neoplasia. Guideline No. 38. London: RCOG; 1999.
 35. Sebire NJ, Rees H, Paradinas F, et al. The diagnostic implications of routine ultrasound examination in histologically confirmed early molar pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:662-5.
 36. Fine C, Bundy AL, Berkowitz R, et al. Sonographic diagnosis of partial hydatidiform mole. *Obstet Gynecol.* 1989;73:414-8.
 37. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al. Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet.* 2002;359:2165-6.
 38. Lindholm H, Flam F. The diagnosis of molar pregnancy by sonography and gross morphology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999;78:6-9.
 39. Hsieh FJ, Wu CC, Lee CN, et al. Vascular patterns of gestational trophoblastic tumors by color Doppler ultrasound. *Cancer.* 1994;74:2361-5.

8

Invasiva ingrepp under graviditet. Fostervatten- och moderkaksprov

Ove Axelsson och Peter Lindgren

Tillgång till ultraljud i vårt kliniska arbete har underlättat möjligheterna till invasiva ingrepp under graviditet. De flesta invasiva ingrepp sker i diagnostiskt syfte och utgörs framför allt av fostervatten- eller moderkaksprov för kromosomdiagnostik. I det här avsnittet kommer dessa metoder att beskrivas översiktligt medan de mer ovanliga invasiva ingreppen som sker i terapeutiskt syfte (t.ex. blodtransfusion vid erythrocytimmunisering, laserterapi vid tvillingtransfusion, dränage av vätskeansamlingar) endast berörs kortfattat.

Diagnostiska invasiva ingrepp

De flesta diagnostiska ingrepp görs i syfte att finna allvarliga genetiska avvikelser hos foster. Trisomi 13 (Patau syndrom), 18 (Edwards syndrom) och 21 (Downs syndrom) ökar med den blivande moderns ålder. Kvinnor ≥ 35 år eller med andra kända riskfaktorer för kromosomavvikelse har därför rutinmässigt erbjudits ett invasivt diagnostiskt test med prov från moderkakan eller fostervattnet. Eftersom risken för missfall till följd av invasivt prov ofta överstiger den åldersrelaterade risken för kromosomavvikelse har alternativa icke-invasiva screeningmetoder utvecklats. Internationellt används sedan länge serumscreening i andra trimestern (t.ex. trippeltest), ultraljud (nackuppkärningsmätning) eller kombinationen nackuppkärningsmätning och biokemi (KUB) i graviditetsvecka 11-13. Metoderna

ger en bättre individuell riskbedömning för kromosomavvikelse än enbart moderns ålder (1) och ett rutinmässigt erbjudande om KUB till gravida kvinnor minskar antalet invasiva provtagningar för kromosomanalys (1, 2). Att analysera fosterkromosomer (cell-fritt fetalt DNA) via blodprov från den blivande modern är efter många års forskning nu möjligt och används redan i klinisk verksamhet vid några privata laboratorier i olika delar av världen (3, 31, 32). I Sverige används metoden idag rutinmässigt för blodgrupps- eller könsbestämning (33, 34) och vi har i en snar framtid att ta ställning till hur analys av fosterkromosomer i den gravida kvinnans blod skall användas. Det kommer att förändra antalet invasiva prov men även om NIPT (non invasive prenatal test) har en hög säkerhet anses ännu invasivt prov från fostervatten, moderkaka, blod eller vävnad från foster som enda diagnostiska metod för att fastställa genetiska avvikelser hos foster.

Invasiva ingrepp i diagnostiskt syfte vid annan frågeställning än kromosomavvikelse förekommer i ringa omfattning. Det kan röra sig om diagnostik av ovanliga ärftliga sjukdomar, fetalt blodprov vid immunisering, fetoskopisk eller ultraljudsledd provtagning från fostervävnad som hud, muskler, tumörer etc. Prov från vätskeansamlingar hos fostret (thorax, cystor, urinvägar) kan analyseras som ett led i diagnostiken. Dessa mer ovanliga invasiva diagnostiska ingrepp bör utföras vid ett fostermedicinskt centrum.

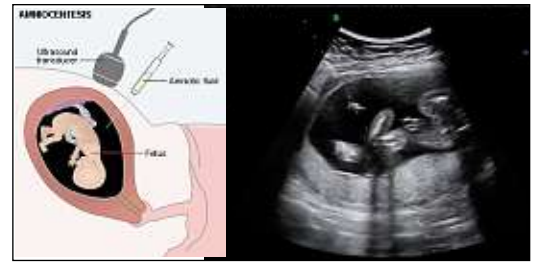
Fostervattenprov (amniocentes, AMC)

Amniocentes användes redan i slutet av 1800-talet i avlastande syfte vid polyhydramnios. Utvecklingen har sedan gått via möjlighet att injicera kontrast för röntgen av foster och placenta, bedömning av hemolysgraden vid erytrocytimmunisering och könsbestämning på amnionceller vid vissa könsbundna sjukdomar. Sedan 1966, då kromosomkaryotypering blev möjlig, har abdominell amniocentes varit det vanligaste sättet att diagnostisera kromosomavvikelser hos foster.

Celler från fostret (hud, mag-tarmkanal, luft- och urinvägar) utsöndras till fostervatten. Via odling sker celledelning vilket möjliggör analys av fostrets kromosomer. Odlingen tar cirka två veckor varför alternativa cytogenetiska / molekylärbiologiska snabb-metoder har utvecklats, t.ex. Interfas FISH (fluorescent in situ hybridisering) och QF-PCR (kvantitativ fluorescent polymeraskedjereaktion). Fostervattenprov utförs efter 15 fulla graviditetsveckor då det extraembryonala coelomet har tillbakabildats och amnionhinnan uttappetser chorionhinnan. Coelocentes, provtagning från extraembryonala coelomet, kan ske redan vecka sex men metoden används inte rutinmässigt. Fostervattenprov kan användas för diagnostik även senare i graviditeten och då oftast vid en påvisad avvikelse i fosteranatomin.

På grund av komplikationsrisker bör fostervattenprov inte utföras före graviditetsvecka 15+0. Innan fostervattenprov utförs görs en översiktlig abdominell ultraljudsundersökning för att uppskatta antal foster, fostervattenmängd, placentaläge och graviditetslängd. Instick kan ske på frihand eller via en nålguide fastsatt på ultraljudsgivaren (Figur 1). Betydelsen av transplacentär provtagning är oklar. Studier har visat såväl ökad (4) som oförändrad (5, 6) och minskad risk för missfall (7) och vattenläckage (8) vid transplacentär provtagning. Efter ingreppet kontrolleras foster-viabilitet och om kvinnan är Rh neg (partnern Rh pos) ges immuniseringsprofylax med

Figur 1



Abdominellt fostervattenprov, amniocentes. Instick via bukväggen till amnion sker vanligtvis via ultraljudsledad nålguide som illustreras på ultraljudsbilden.

anti-D. Om barnafadern är Rh-positiv (heterozygot) och fostret befunnits vara Rh-negativt behövs ingen immuniseringsprofylax (34). Vidare ges information hur den gravida kvinnan bör agera vid eventuell komplikation och hur provsvar förmedlas. Väntan på provsvar kan vara psykologiskt påfrestande (1, 9). Information skall finnas tillgänglig i skrift med telefonnummer dit man kan ringa vid problem. Många verksamheter lämnar även med en enkät för utvärdering vilket ökar möjligheten till en kontinuerlig uppföljning för kvalitetssäkring (Kapitel 5). Enheter med få provtagningar per år, särskilt om dessa är spridda på flera provtagare, bör överväga att remittera till större centra.

De vanligaste komplikationerna till fostervattenprov är infektion, blödning, fostervattenläckage samt graviditetsförlust vilket i de flesta studier innefattar både missfall, intrauterin fosterdöd och graviditetsavbrytande. De flesta missfall uppstår inom en vecka efter provtagningen. Mindre vanliga komplikationer är fosteravvikelser såsom ortopediska felställningar, t.ex. vridfot (klumpfot), samt andningsstörningar efter födelsen (14).

Den största sammanfattande vetenskapliga bedömningen av komplikationsrisker är gjord i en Cochrane review 2003 (10). Denna innehåller den enda randomiserade studie där skillnaden i graviditetsutfall studerats mellan ett invasivt ingrepp (fostervattenprov efter 15 graviditetsveckor) och kontroller som endast

gjorde en ultraljudsundersökning (4). Graviditetsförlust efter amniocentes ökade med en procentenhet. Vidare noterades en ökning av vattenavgång i provtagningsgruppen (1,7 procent) jämfört med kontrollgruppen (0,4 procent). Någon säkrare bedömning av missfallsrisken än från denna randomiserade studie av Tabor publicerad 1986 (4) med över 4600 kvinnor finns inte men flera andra studier med mindre bevisvärde har visat en lägre risk för missfall. Nassar och medarbetare (6) noterar i en retrospektiv studie en ökad risk för missfall på 0,22 procent. En amerikansk prospektiv multicenterstudie från 2006 med drygt 3000 fall och 30 000 kontroller konstaterar endast 0,06 procent ökad risk för missfall efter amniocentes (11). Statistikberäkningen i studien har kritiserats men även med beaktande av kritiken kvarstår en lägre risksiffra än den ökade missfallrisk på cirka en procent efter amniocentes rapporterad i Cochrane-översikten från 2003 (10). I en randomiserad studie undersöktes skillnaden mellan tidigt (< v 13+0) och sent ($\geq 15+0$) fostervattenprov (12). Tidigt fostervattenprov visade sig ge ökad graviditetsförlust, klumpfot, odlingsmisslyckanden och krävde ofta mer än ett instick jämfört med sent fostervattenprov. Philip och medarbetare påvisade en fyrfaldig riskökning för klumpfot vid fostervattenprov i graviditetsvecka 13 (13). En stor svensk registerstudie med 21 000 fall av fostervattenprov och 47 000 kontroller visade en ökad risk för andningsstörning samt deformitet hos de födda barnen (klumpfot). Risken var större om fostervattenprov utfördes före vecka 14+0 (14). Tabor och Alfirevic publicerade 2010 en uppdaterad sammanfattning av riskerna vid amniocentes där den ökade missfallsrisken anges till 0,5-1 procent. Vid provtagning före vecka 15+0 föreligger högre risker för såväl missfall som vridfot (35).

Indikationer, fostervattenprov

- Ökad risk för kromosomavvikelse hos foster baserat på:
 - screeningstest som KUB /serum-screening (ofta definierat som risk större än 1/200).

- moderns ålder ≥ 35 år.
- tidigare graviditet med kromosomavvikelse.
- känd ökad risk för genetisk avvikelse, t.ex. en balanserad translokation hos någon av de blivande föräldrarna.
- ultraljudsfynd av fostermisbildning eller påvisade s.k. genetiska ultraljudsmarkörer (soft markers).
- Oro för foster med kromosomavvikelse (relativ indikation).
- Analys av alfa-feto-protein (AFP), framför allt vid misstanke på ryggmärgsbräck.
- Virusisolering vid misstanke på infektion.
- Ökad risk för vissa ärftliga allvarliga sjukdomar.
- Vid svår erythrocyttimmunisering för mätning av amnionfärgindex.

Moderkaksprov (chorionvillibiopsi, CVB)

Metoden introducerades i Skandinavien i slutet av 1960-talet och utvecklades sedan framför allt i Kina och Östeuropa för könsbestämning. Provtagningen utfördes blint eller endoskopiskt transcervikalt. Ultraljudsledd provtagning minskade komplikationerna påtagligt och moderkaksprov har sedan mitten av 1980-talet använts som en prenatal diagnostisk rutinmetod lämpad för första trimestern. I Sverige utförs provtagningen huvudsakligen transabdominellt (Figur 2). Korionvilli, trofoblastceller, direktprepareras eller odlas.

Figur 2



Moderkaksprov, chorionvillibiopsi, kan utföras via livmoderhalskanalen men utförs i Sverige ultraljudslett via bukväggen. På ultraljudsbilden illustreras så kallad "single needle" teknik där nålen med undertryck och rörelse i livmoderkakan suger upp chorionvilli.

Provtagningen kan utföras under större delen av graviditeten men bör utföras tidigast graviditetsvecka 11. Vid tidigare provtagning föreligger en ökad risk för fetala reduktionsdefekter (36). I senare delen av graviditeten kan det vara svårt att få loss adekvat mängd korionvilli med mitoser (mitosantalet minskar med graviditetslängd) vilket kan medföra sämre kromosomal avläsbarhet. Fostervattenprov eller prov från navelsträngsblod är därför att föredra i tredje trimestern. Immuniseringsrisken är förmodligen något högre än vid fostervattenprov.

Den största fördelen med moderkaksprov i relation till fostervattenprov är att provtagningen kan utföras tidigare i graviditeten (första trimestern) och att metoden möjliggör analys med svar inom några dagar. Dessutom kan man utföra biokemiska analyser och via DNA-teknik diagnostisera ett stort antal monogent nedärvda sjukdomar och mutationer. Denna diagnostik kräver i regel att man vet vilken sjukdom och mutation man letar efter. Nackdelar jämfört med fostervattenprov är att fullständig kromosomanalys anses något mer svåravläst på grund av sämre kvalitet på kromosomerna (eller färre antal band) samt att det i ca 1 procent av moderkaksprover föreligger en kromosomal avvikelse i moderkakan som inte återfinns hos fostret (mosaicism). I dessa fall kan man behöva komplettera provtagningen med prov från fostervatten eller fosterblod. Vid odling krävs att provtagningsmaterialet tas omhand relativt snabbt. Metoden har därför inte fått samma omfattning som fostervattenprov och utförs huvudsakligen vid större centra med genetiskt laboratorium. Sedan introduktion av KUB i Sverige har dock antalet moderkaksprov ökat i relation till fostervattenprov eftersom fostervattenprov ej skall utföras vid den aktuella graviditetslängden (11-13 veckor).

I princip gäller samma indikationer som för fostervattenprov gällande genetisk diagnostik av numeriska eller strukturella kromosomavvikelser. Dessutom kan man via DNA-teknik diagnostisera ett flertal ovanliga medfödda sjukdomar.

De vanligaste komplikationerna till moderkaksprov är infektion, blödning, graviditetsförlust (missfall, intrauterin fosterdöd, graviditetsavbrytande). Mindre vanligt är reduktionsdefekter.

Transcervikalt moderkaksprov har en större komplikationsrisk jämfört med transabdominell provtagning. Detta är studerat i 5 randomiserade undersökningar varav framför allt Smidt-Jensen 1992 (15) visar en ökad total graviditetsförlust (9,7 procent) och ökad missfallsrisk (7,9 procent) jämfört med transabdominell provtagning (7,4 respektive 4,5 procent). Transcervikal jämfört med transabdominell provtagning ökade också risken för blödning (10 jämfört med 1,6 procent) och antal instick (11,2 jämfört med 4,1 procent). Transabdominellt moderkaksprov har inte visat sig medföra större graviditetsförlust än sent fostervattenprov (15) och riskökningen skattas liksom vid fostervattenprov till ca 0,5-1 procent (1, 35).

De reduktionsmissbildningar man noterat vid provtagning före graviditetsvecka 9-10 (16, 17) har inte verifierats i en stor registerstudie (18) och ej heller i modernare randomiserade studier vilket troligen beror på att moderkaksproven i de allra flesta fall nu utförs efter 10 fulla graviditetsveckor (35).

Analysmetoder av fostervatten- och moderkaksprov

Genetisk diagnostik

I Sverige utförs årligen cirka 7000 prov från fostervatten eller moderkaka. En stor del av dessa görs på grund av moderns ålder (≥ 35 år). Hos den här gruppen med en åldersrelaterad riskökning föreligger normala kromosomer i över 98 procent. Ungefär 1000 prov görs på grund av känd ökad risk för genetisk avvikelse eller funna missbildningar vid ultraljudsundersökning och cirka 1000 görs på grund av oro hos kvinnor under 35 år. Ett nationellt införande av icke-invasiva screeningmetoder som KUB skulle medföra minskat antalet invasiva prov (1, 2, 35).

Fullständig kromosomanalys av fostervattenprov

Kromosomanalys på odlade fostervattenceller är den mest använda och utvärderade metod vid invasiv fosterdiagnostik för kromosomavvikelser (Figur 3). En konventionell kromosomodling som tar cirka 14 dagar har en diagnostisk träffsäkerhet på 99,4-99,8 procent (19). Maternell kontamination förekommer, framför allt vid instick genom moderkakan, vilket kan resultera i felaktig könsbedömning (0,11 procent) (20). Mosaicism (celler med olika kromosomuppsättningar) förekommer i 0,1-0,3 procent (20-22). I dessa fall kan diagnostiken skärpas med prov från navelsträngsven (cordocentes).

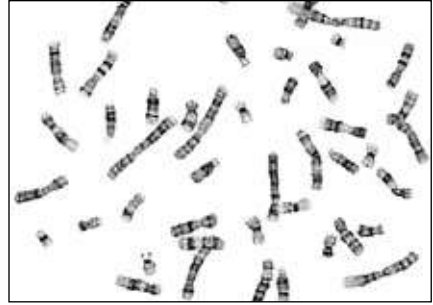
Fullständig kromosomanalys av moderkaksprov

Till skillnad mot fostervattenprov kan kromosomanalys av moderkaksprov även utföras via korttidsodling som möjliggör svar på 2-3 dagar med en diagnostik träffsäkerhet 97,5-99,6 procent (23-26). Jämfört med fostervattenprov ses maternell kontamination något oftare och mosaicism med kromosomavvikelse i moderkakan och inte hos fostret förekommer i cirka 1 procent (23).

Molekylärцитogenetisk snabbdiagnostik av kromosom- avvikelser (FISH, QF-PCR)

Molekylärцитogenetisk snabbdiagnostik kan användas på såväl fostervattenceller som korionvilli, fetalt blod eller annan vävnad. Analystiden är 1-2 dagar arbetsdagar. Nya metoder utvecklas men de två vanligaste snabbdiagnostiska metoderna idag är Interfas FISH (fluorescent in situ hybridisering) på celler som är i interfas av cellcykeln (vilande celler) och kvantitativ fluorescent polymerkedjereaktion (QF-PCR) med molekylär amplifiering av repeterade sekvenser på specifika kromosomer. FISH kräver betydligt större arbetsinsats för laboratoriet än QF-PCR. Rationell

Figur 3



Kromosomanalys på odlade fostervattenceller.

användning av QF-PCR ger mer än halverad analyskostnad jämfört med konventionell kromosomanalys eller FISH men kräver att ett större antal prover analyseras samtidigt. QF-PCR kräver betydligt mindre mängd provtagningsmaterial, till exempel behövs bara 1-2 ml fostervatten jämfört med cirka 10 ml vid konventionell odling. FISH/QF-PCR ger svar på numeriska kromosomavvikelser, dvs. trisomi 13, 18, 21 samt könskromosomer. Vid vissa kända strukturella avvikelser (t.ex. translokationer) kan FISH användas. Metoderna har i vana händer samma höga träffsäkerhet som en konventionell kromosomanalys avseende numeriska kromosomavvikelser på kromosom 13, 18, 21 och könskromosomer (1). Med snabbdiagnostiska metoder för numeriska avvikelser (kromosom 13, 18, 21 och könskromosomer) kommer 0,9 procent av alla kromosomavvikelser inte att upptäckas, i 0,4 procent är dessa kromosomavvikelser av betydelse för fostrets/barnets hälsa (1).

Monogena sjukdomar

DNA-baserad fosterdiagnostik kan användas där man tidigare har identifierat en mutation hos den ena eller bägge föräldrarna eller hos en drabbad släkting. Dessa sjukdomar blir oftast kända först efter att det har fötts ett sjukt barn i familjen. För denna typ av diagnostik fordras vanligen korionvilli eftersom det ger ett större utbyte av DNA än fostervattenceller. Exempel på sjukdomar som kan diagnostiseras är Huntingtons chorea, cystisk fibros,

hud- och muskelsjukdomar som epidermolysis bullosa och Duchennes muskeldystrofi. Antalet sjukdomar som kan diagnosticeras ökar alltjämt.

Nyare metoder som Array-CGH (Array based Comparative Genomic Hybridization), sekvensering) kan upptäcka fler avvikelser jämfört med konventionell kromosomdiagnostik. Metoderna är kostsamma men kombinationen Array-CGH vid normal QF-PCR har börjat användas rutinmässigt i Sverige vid ultraljudsupptäckta fosteravvikelser och även vid intrauterin fosterdöd. Även genom analys av blod från den gravida kvinnan finns idag teknik att inte bara upptäcka foster med Downs syndrom (NIPT) utan även vissa monogena sjukdomar samt kartläggning av hela fostrets arvs massa (31, 32).

Övrig diagnostik av foster- vatten- och moderkaksprov

Det finns ett stort antal analyser som utförs på fostervatten- eller moderkaksprov utöver genetisk diagnostik. De mer vanliga är:

Alfa-fetoprotein (AFP), ett protein som sedan länge använts som en del i screening för att upptäcka fosteravvikelser. Proteinet bildas i fostret och överförs till moderns blodomlopp via moderkakan och hinnsäcken. I Sverige har serum-AFP använts i begränsad omfattning som screeningmetod jämfört med i många andra länder. Däremot har AFP analyserats, ibland i kombination med acetylkolinesteras, i fostervattenprov då det finns en visad association mellan förhöjda nivåer och neuralrörsdefekter som ryggmäragsbräck och anencephali, samt dessutom en koppling till bukväggsbräck. Med dagens förbättrade kvalitet på rutinultraljudsundersökningarna har AFP-analyser i fostervatten ifrågasatts för kvinnor som inte hör till någon riskgrupp. I en studie på ett svenskt material omfattande 1800 AFP-provtagningar visades att 90 procent av alla kliniker som år 2004 utförde fostervattenprov rutinmässigt kompletterade kromosomanalysen med AFP även i lågriskgrupp (27). I 0,4

procent av fallen sågs förhöjda nivåer (≥ 3 multiplar av medianvärde) varav 63 procent var falskt positiva. Man konkluderar att med dagens rutin där närmare 97 procent av alla gravida genomgår rutinultraljud är det tveksamt att rutinmässigt analysera AFP i den lågriskgrupp på 7-8 procent som genomgår fostervattenprov på åldersindikation eller oro (27).

Vid svår erythrocytimmunisering kan fostervattenprov användas för att bedöma graden av hemolys. Metoden är ett komplement till mätning av flödes hastigheter i fostrets arteria cerebri media eftersom den metoden kan medföra falskt positiva svar (37).

Vid misstanke på maternell infektion kan man, utöver antikroppsmätningar i den gravida kvinnans blod, isolera virus från amnionvätska. Vanligen används amplifiering (Polymerase Chain Reaction). Exempel på agens är Cytomegalvirus, Parvo-B19, Herpes, Toxoplasma. För mer information se ARG-rapport nr 47 om intrauterin fosterdöd samt Infpregs hemsida, www.medsicinet.se/infpreg/.

Proteinanalys kan utföras vid vissa metabola sjukdomar.

Terapeutiska invasiva ingrepp

Fetalt blodprov från navelsträngen, Cordocentes

Tekniken att ta blodprov från foster utvecklades under 1970-talet med fetoskopiledd punktion av blodkärl på moderkakan. Idag sker provtagningen vanligen i navelsträngsvenen med hjälp av ultraljud (Figur 4). Cordocentes kan användas i såväl diagnostiskt som terapeutiskt syfte. Provtagningen kan ske redan i andra trimestern men är enklare att utföra senare i graviditeten.

De vanligaste indikationerna är:

- Kromosomanalys när adekvat svar inte erhållits från fostervattenprov, moderkaksprov eller om man vill spara fostermaterial för framtida analys vid t.ex. avbrytande av

Figur 4



Cordocentes. Förstorad ultraljudsbild där nålen ses instucken i navelsträngsven.

graviditet på grund av känd eller misstänkt ovanlig ärftlig sjukdom (genetisk banking).

- Misstänkt anemi vid exempelvis erythrocytimmunisering eller parvovirusinfektion. I samma seans kan intrauterin blodtransfusion utföras.

Mindre vanliga indikationer är virusisolering, blodanalyser vid till exempel Idiopatisk Trombocytopen Purpura, immunologiska sjukdomar eller non-immune hydrops. Tillförsel kan ske av läkemedel som är ineffektiva vid behandling via modern eller kan ge ogynnsamma maternella bieffekter. Stamcellsbehandling sker idag endast inom forskningsprojekt.

Cordocentes görs transabdominellt via ultraljudsguide eller på frihand och man försöker använda sig av navelsträngsfästet i moderkakan där navelsträngen är minst rörlig. Alternativt används navelsträngsfästet vid fostrets buk, den intrahepatiska navelsträngsvenen eller i sista hand fosterhjärtat (har en något högre komplikationsrisk). Om kvinnan är Rh-negativ och partner/foster Rh-positiv ges immuniseringsprofylax med anti-D efter ingreppet.

Risken för fosterdöd i samband med ingreppet beror på indikationen, det vill säga hur sjukt fostret är vid provtagningen, men uppskattas vara endast obetydligt större än vid fostervattenprov (28). Blödning från punktionsstället är vanligt förekommande men slutar nästa alltid spontant inom någon minut. Fosterbradykardi som uppstår vid ingreppet kan normaliseras men kan också leda till akut

sectio om graviditetens längden är sådan att förlösning på fetal indikation är motiverad. Risk för bradykardi och fosterdöd förefaller något vanligare vid punktion av navelsträngsartär (29). Vid blodtransfusion används O-blod som saknar det eller de antigen modern har antikroppar mot. Mängden blod som ska tillföras beror på graviditetens längden, fostrets Hb-värde och transfusionsblodets Hb-värde.

Övriga invasiva ingrepp

Tappning av fostervatten (hysterocentes) kan användas vid kraftigt polyhydramnios som kan vara orsakad av t.ex. tvillingtransfusionssyndrom eller fetal esophagusatresi. Påfyllning av fostervatten (amnioninfusion) används ibland under förlösning vid ctg-påverkan och oligohydramnios (30) men kan även användas under graviditet i syfte att skärpa ultraljudsdiagnostiken vid oligohydramnios och misstanke på fosteravvikelse. Kirurgi på foster under graviditeten sker på allt fler indikationer men på grund av tveksamma resultat och höga komplikationsrisker endast i begränsad omfattning på högspecialiserade fostermedicinska och pediatrika centra. Exempel på fosterkirurgi är öppen eller fetoskopisk operation av ryggmärgsbräck och hjärta, åtgärder mot tumörer, trachealockklusion vid diafragmabräck, laserbehandling av anastomoser i placenta vid tvillingtransfusion, shuntar eller tappning vid hydrothorax, cystor eller obstruktiv uropati. Sverige, med ett litet upptagningsområde, samarbetar med internationella centra men vissa ingrepp utförs i landet. Karolinska sjukhuset bedriver från 2013 rikssjukvård gällande vissa intrauterina ingrepp som shuntar, intrauterina blodtransfusioner och laserbehandling vid tvillingtransfusionssyndrom.

Preimplantatorisk Genetisk Diagnostik (PGD) används vid vissa allvarliga ärftliga sjukdomar och förutsätter IVF-teknik. Den genetiska diagnostiken utförs innan embryot förs in i livmodern.

FAKTARUTA 1

- Risk för kromosomavvikelse hos foster kan uppskattas indirekt med:
 - ultraljudsundersökning av fostret, till exempel nackupplärning
 - genetiska ultraljudsmarkörer (soft markers)
 - maternellt blodprov
- För diagnostik av kromosomavvikelse krävs för närvarande invasiv provtagning med kromosomanalys av prov från:
 - fostervatten
 - moderkaka
 - fosterblod
 - fostervävnad
- Fostervattenprov (amniocentes) bör tidigast utföras från vecka 15+0. Tidigare prov ger en ökad risk för missfall och vridfot (klumpfot).
- Moderkaksprov (CVB) bör utföras tidigast från vecka 11. Prov före 10 veckor ger en ökad risk för missfall och reduktionsdefekter.

FAKTARUTA 2

- Det görs ungefär 7 000 fostervatten- och moderkaksprov per år i Sverige.
- Huvuddelen gäller kromosomdiagnostik på kvinnor ≥ 35 år. I över 98 procent av dessa fall föreligger normal fetal karyotyp.
- Ett rutinmässigt införande av screening för kromosomavvikelse minskar antalet invasiva prov.
- Molekylärcytogenetisk snabbdiagnostik som FISH eller QF-PCR
 - har samma höga träffsäkerhet för numeriska kromosomavvikelse (kromosom 13, 18, 21 och könskromosomer) som vid konventionell odling av fostervattenceller.
 - missar 0,9 procent av alla kromosomavvikelse, varav 0,4 procent är av klinisk betydelse.
 - ger svar inom några dagar.

Referenser

1. SBU. Metoder för tidig fosterdiagnostik. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2006.
2. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, et al. Danish Fetal Medicine Research Group. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ*. 2008 Nov 27;337:a2547.
3. Tanne JH. Home test shows sex of fetus at five weeks of pregnancy. *BMJ*. 2005;331(7508):69.
4. Tabor A, Philip J, Madsen M, et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet*. 1986;1(8493):1287-93.
5. Kong CW, Leung TN, Leung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn*. 2006;26(10):925-30.
6. Nassar AH, Martin D, Gonzalez-Quintero VH, et al. Genetic amniocentesis complications: is the incidence overrated? *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(2):100-4.
7. Lenke RR, Ashwood ER, Cyr DR, et al. Genetic amniocentesis: significance of intraamniotic bleeding and placental location. *Obstet Gynecol*. 1985;65(6):798-801.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, et al. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn*. 1994;14(9):803-6.
9. Georgsson Öhman S, Saltvedt S, Waldenström U, et al. Pregnant women's responses to information about an increased risk of carrying a baby with Down syndrome. *Birth*. 2006;33(1):64-73.
10. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003252.
11. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1067-72.
12. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet*. 1998;351(9098):242-7.

13. Philip J, Silver RK, Wilson RD, et al. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1164-73.
14. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG.* 2005;112(4):394-402.
15. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al. Randomised comparison of amniocentesis and trans-abdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet.* 1992;340(8830):1237-44.
16. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):856-64.
17. Golden CM, Ryan LM, Holmes LB. Chorionic villus sampling: a distinctive teratogenic effect on fingers? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(8):557-62.
18. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet.* 1996;347(9000):489-94.
19. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. *JAMA.* 1976;236(13):1471-6.
20. Bui TH, Iselius L, Lindsten J. European collaborative study on prenatal diagnosis: mosaicism, pseudomosaicism and single abnormal cells in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn.* 1984;4 Spec No:145-62.
21. Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 1984;4 Spec No:97-130.
22. Worton RG, Stern R. A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn.* 1984;4 Spec No:131-44.
23. Hahnemann JM, Vejerslev LO. Accuracy of cytogenetic findings on chorionic villus sampling (CVS)--diagnostic consequences of CVS mosaicism and non-mosaic discrepancy in centres contributing to EUCROMIC 1986-1992. *Prenat Diagn.* 1997;17(9):801-20.
24. Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. *Prenat Diagn.* 1992;12(5):317-45.
25. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton JL. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. *Prenat Diagn.* 1992;12(5):385-408.
26. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med.* 1989;320(10):609-17.
27. Widlund KF, Gottvall T. Routine assessment of amniotic fluid alpha-Fetoprotein in early second-trimester amniocentesis is no longer justified. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(2):167-71.
28. Liao C, Wei J, Li Q, et al. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(1):13-7.
29. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. *Fetal Diagn Ther.* 1996;11(3):169-75.
30. ACOG Committee Opinion Number 346, October 2006: Amnioninfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1053.
31. Chiu RW et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ.* 2011;342:c7401.
32. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Maternal Blood IS Source to Accurately Diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group.* *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):890-901.
33. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-07. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
34. Wikman AT, Tibblad E, Karlsson A, et al. Noninvasive Single-Exon Fetal RHD Determination in a Routine Screening Program in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug;120(2 Pt 1):227-34.
35. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(1):1-7.
36. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain PF, et al. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *Lancet.* 1994 Apr 30;343(8905):1069-71.
37. Segata M, Mari G. Fetal anemia: new technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004 Apr;16(2):153-8.

9

Rutinmässig ultraljudsundersökning

Katarina Tunon

Introduktionen av ultraljud i obstetrik och gynekologi gjordes 1958 av Ian Donald i och med hans artikel "Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound" (1). På tidigt 60-tal använde Donald och Brown (2) och Willocks (3,4) en endimensionell A-scan metod för att mäta biparietaldiametern (BPD). På sent 60-tal förbättrade Campbell (5,6) metoden och gjorde den systematiska associationen mellan tidig mätning av BPD och graviditetslängd.

I Sverige erbjuds alla gravida kvinnor minst en ultraljudsundersökning. Om endast en rutinmässig ultraljudsundersökning erbjuds görs den oftast vid omkring 18 graviditetsveckor (7). Ungefär 97 procent av alla gravida kvinnor i Sverige deltar i den frivilliga rutinultraljudsundersökningen (7). Antalet ultraljudsundersökningar per kvinna under graviditeten är i medeltal drygt 2 (7).

Syftet med den rutinmässiga ultraljudsundersökningen är:

- Bedömning av viabilitet
- Bedömning av antal foster
- Datering av graviditet
- Granskning av fosteranatomin
- Undersökning av placenta
- Bedömning av fostervattenmängd

Ultraljudsundersökningen skall göras systematiskt (Kapitel 6). Man bör börja med en översikt av uterus för bedömning av antalet foster, och bör vara noga med att undersöka hela uterus för att även kunna bedöma livmodern och expansiviteter i dess närhet. Innan man hade ultraljud var många tvillinggraviditeter upptäckta ända fram till förlossningen. Datering av graviditeten är det viktigaste syftet med den

rutinmässiga ultraljudsundersökningen. Trots säkra menstruationsdata är graviditetslängden ibland en helt annan än vad patient och läkare tror. De flesta utvecklingsavvikelser i fosteranatomin som diagnosticeras med ultraljud ger inga symptom och kan inte misstänkas på grund av anamnes. Placentaläget kan också bedömas vid rutinultraljudsundersökningen. För mer utförlig information om fetometri hänvisas till "Rekommendationer för fetometri" Ultra-ARG 2010 (8).

Flerbörd

Vid flerbörd bedöms antalet placentor där man alltså anger chorioniciteten då denna lättare kan skilja ut tvillingtypen (lambda tecken/T-sign, skiljeväggens utseende och antalet hinnor) samt fostrens kön (Kapitel 10). Vid datering används i Sverige mått från det större fostret. Stor skillnad mellan fostren redan i första trimestern ökar risken för fetala och neonatala komplikationer (9, 10) inklusive utvecklingsavvikelser/kromosomavvikelser.

Datering

Tillförlitlig information om graviditetens längd är nödvändig för optimal obstetrisk handläggning och utgör grunden för bedömning av fostrets tillväxt. Olika metoder har genom åren använts för att beräkna graviditetens längd. Sista menstruationens första dag (SM) har varit den accepterade metoden. Utgångspunkten för den metoden är att ovulation och fertilisering sker på dag 14 beräknat från första menstruationsdagen. Detta uppfylls inte alltid. Datering med ultraljud har

visat sig vara en tillförlitligare metod och används rutinmässigt (7, 11). Grunden för ultraljudsdatering är att alla foster som har samma ålder också har samma storlek. Skillnad i storlek är minst hos foster tidigt i graviditeten och ökar med ökande graviditetslängd. Beräkning av förväntat förlossningsdatum bör ske vid "KUB"-undersökning eller obstetrisk "rutinmässig ultraljudsundersökning". Beräkning av förväntat förlossningsdatum enligt ultraljud (BPU) och graviditetslängdsbestämning kan ske vid 11–22 fulla graviditetsveckor. Datering vid 11–14 fulla graviditetsveckor är alltså att föredra framför datering vid 15–22 graviditetsveckor. Crown rump length (CRL) kan användas om CRL är mindre än 85 mm men rekommenderas i andra hand om BPD är 21 mm eller mer. Osäkerheten i beräkningen av graviditetslängd ökar ju större fostret är. Vid senare graviditetslängd (BPD > 55 mm) ska beräknat förlossningsdatum baseras på klinisk bedömning. Femurlängd används för graviditetslängdsbestämning endast då BPD och CRL inte kan användas, till exempel vid acrani (8).

I de flesta studier har skillnaden mellan beräknad och "sann" graviditetslängd (alltså när fostret faktiskt föddes) i medeltal varit mindre än en dag (systematiskt fel) och i 95 procent av fallen mindre än ± 8 dagar ($\pm 2SD$; slumpmässigt fel) (7). Enligt WHO definieras förtidsbörd (pre-term) som födsel som sker före dag 259 (vecka 37+0) och överburenhet (post-term) som förlossning som sker efter dag 293 (vecka 42+0) (12). Den största vinsten med ultraljudsdatering är att andelen som utifrån SM skulle bedömts som överburna minskar. Graviditetslängd beräknat från ultraljud har jämförts med IVF-graviditeter med känd dag för embryotransfer. Medelvärdet för skillnaden mellan den beräknade och sanna graviditetslängden var mindre än en dag (12, 13, 14). Om IVF-datum eller ultraljudsdatum skall användas för datering finns det delade meningar om. Varje IVF-enhet bör ange troligt förlossningsdatum (8). Då stor skillnad mellan beräknat förlossningsdatum enligt sista

menstruation jämfört med ultraljud föreligger, ultraljudsdatum ≥ 14 dagar senare, kan det finnas ökad risk för kromosomavvikelse, utvecklingsavvikelse och tidig tillväxthämning. Det är då rimligt att göra en noggrann genomgång av fostrets anatomi och följa fostertillväxten.

Fostervattenmängd

Mängden fostervatten kan bedömas. Nedsatt eller ökad mängd kan förekomma vid fostermisbildningar (Kapitel 13).

Undersökning av placenta

Diagnosen placenta praevia kan inte ställas men väl uteslutas vid den rutinmässiga ultraljudsundersökningen, då placenta följer med uterusväggens tillväxt uppåt från inre modermunnen (IMM) under graviditeten. Om placenta ligger skålformigt över modermunnen föreligger risk för placenta praevia. Då rekommenderas kontroll av placentaläge i tredje trimestern. Om placenta då når fram till eller överlappar IMM rekommenderas ett vaginalt ultraljud för att säkrare klargöra placentas läge för att kunna planera förlossningen (Kapitel 15).

Fetometri

Bilderna som följer visar korrekta snitt och korrekt placering av mätkryss för mätning av CRL, BPD, FL, och HO (Figur 1-5) (8).



Figur 1. CRL (crown-rump-length) mäts som det längsta avståndet mellan fostrets hjässa och "svans", med fostret i neutral position. Endast i sagittalsnitt kan det avgöras att fostret inte ligger för sträckt eller för böjt med påföljande falskt för långt respektive för kort mått. Vid ett rent sagittalt snitt ses hela ryggraden och hela främre bukväggen/bröstkorgen liksom ansiktsprofilen.



Figur 2. BPD (biparietal diameter) är avståndet mellan ytterkanten på det proximala skallbenet till innerkanten på det distala skallbenet. "Mittekot" skall ligga exakt centralt och dela hjärnan i två likstora halvor. I medellinjen skall cavum septum pellucidi ses anteriort om thalamus. Varken orbitae eller cerebellum ska finnas med i snittet.



Figur 3. FL (femurlängd) är längden av femurdiafysen exklusive epifysen. Hela skelettdelen skall ses på bilden. Konsensus saknas om hur stor vinkeln mellan femur och ultraljudsstrålarna skall vara. Vanligen rekommenderas 45 till 90 grader. 90 grader (som på bilden) torde vara att föredra enligt ultraljudsfysikens lagar men är inte alltid möjlig att åstadkomma. Man bör använda samma mätteknik som när formeln konstruerades, men vinkeln anges tyvärr inte för den formel som vi rekommenderar. Femurlängd

används för graviditetslängdsbestämning endast då BPD och CRL inte kan användas, t.ex. vid acrani. Mätning av femur möjliggör även bedömning av fostrets proportioner. Kort lårben är vara associerat med skelettdysplasier, tillväxthämning (16) samt Downs syndrom (17).



Figur 4. MAD (medelabdominaldiameter) är medelvärde av de mot varandra vinkelräta anteroposteriora och transversella diametrarna av buken: $MAD = (AD1 + AD2)/2$. Mätplanet ligger vinkelrätt mot ryggraden. Aorta och vena cava inferior ses helt runda anteriort om ryggraden. I det plan som används skall magsäck och navelven ses. Navelvenen skall ligga 1/3 in i kroppen. Ofta ses även större delen av ett revben. Varken njurar eller hjärtspets skall ses i planet. Mätningen skall även innefatta mjukdelarna utanför revbenen.



Figur 5. Mätning av huvudomfånget. Huvudomfånget beräknas på BPD (yttre-yttre) och occipitofrontala diametern (OFD) genom att anta att huvudomfånget är elliptiskt. Huvudomfånget beräknas därmed som $(BPD + OFD) * 1,57$.

Formler för datering

Nedanstående formler rekommenderas för datering (8). Sorterna är i mm och dagar om inte annat anges. Mätningarna görs i mm med en noggrannhet på 1 decimal. Medelvärdet av tre mätningar används och det räcker att använda sig av en decimal vid inmatning i program för att beräkna graviditetens längd. Det är vid BPD-mätning särskilt viktigt att använda sig av en decimal vid dateringarna eftersom BPD tillväxer med en takt på mindre än 1 mm per dygn. Vid datering med hela mm täcker man inte in alla dagar som en graviditetens längd kan ha utan endast varannan eller var tredje dag.

CRL, vars korrekta mätning från hjässa till säte visas i Figur 1, kan användas om CRL är 4-85 mm ("Modifierad Robinson", Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (18)) men rekommenderas i andra hand om BPD är 21 mm eller mer:

$$\text{Graviditetens längd} = 8,052 * (\text{CRL} * 1,037)^{1/2} + 23,73$$

BPD, vars korrekta mätning från utsida till insida visas i Figur 2, används vid BPD 21-55 mm (Selbing och Kjessler 1985, modifierad i Saltvedt et al. 2004 (19)):

$$\text{Graviditetens längd} = 58,65 + 1,07 * \text{BPD} + 0,0138 * \text{BPD}^2$$

Femur, vars korrekta mätning framgår av Figur 3, används i andra hand för graviditetens längdsbestämning då BPD ej kan mätas, till exempel vid akrani, och gäller vid femurlängd 15-35 mm (Persson och Weldner 1986 (20)):

$$\text{Graviditetens längd} = 30,7 + 6,95 * \text{FL} - 0,202 * \text{FL}^2 + 0,00337 * \text{FL}^3 - 0,0000181 * \text{FL}^4$$

HO eller HC (huvudomkrets, huvudcirkumferens), vars korrekta mätning framgår av Figur 5, används endast vid onormal huvudform, se ovan och beräknas från BPD (yttre-yttre) och OFD (occipito-frontal diameter) (Altman och Chitty 1997 (21)).

$$\begin{aligned} \text{HO} &= (\text{BPD} + \text{OFD}) * 1,57 \\ \log_e(\text{graviditetens längd i veckor}) &= 1,848 + \\ &0,010611 * \text{HO} - 0,000030321 * \text{HO}^2 \\ &+ 0,43498 * 10^{-7} * \text{HO}^3 \end{aligned}$$

Fosteranatomi

Med ultraljud kan fosteranatomin undersökas vilket ger möjlighet att upptäcka utvecklingsavvikelser och också markörer för kromosom-anomalier (16, 17, 22, 23).

Missbildningsdiagnostik kan vara av värde genom att de blivande föräldrarna får en försäkran att deras barn inte har någon allvarlig missbildning. I vissa fall kan upptäckten av en fostermissbildning leda till en intrauterin behandling. Vidare kan påvisandet av en fostermissbildning leda till att man kan planera för ett optimalt omhändertagande av barnet i samband med förlossningen, med val av förlossningstidpunkt, förlossningssätt samt förlossningsort. Om en allvarlig fostermissbildning upptäcks finns en möjlighet för de blivande föräldrarna att avbryta graviditeten om de så önskar.

Då den rutinmässiga ultraljudsundersökningen används för att upptäcka missbildningar måste verksamheten vara organiserad efter detta. Det är viktigt att den gravida kvinnan är informerad om metodens möjligheter och begränsningar samt att det är en frivillig undersökning. Den som utför undersökningen måste vara väl utbildad och en läkare med god fostermedicinsk kunskap måste finnas tillgänglig då misstanke om avvikelse uppstår. Det bör finnas tillgång till "second opinion" vid det egna sjukhuset, eller vid annat sjukhus med fostermedicinsk enhet. Det måste finnas möjlighet för gott psykologiskt omhändertagande av kurator eller psykolog.

Det är viktigt med uppföljning i de fall där fostermissbildning påvisas. Då en graviditet avbrutits till följd av påvisad missbildning bör fostret undersökas av en kunnig perinatalpatolog.

Det finns beskrivet flera hundra missbildningar och nedan kommer endast normalfynd att beskrivas. För olika typer av missbildningar hänvisas till särskild litteratur (16, 22, 23).

Allmänt hänvisas även till ISUOGs "Practical guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan" (24).

Förslag till checklista

Skalle	Skallens form är lätt oval. BPD plan; genom cavum septi pellucidi, sidoventriklar (ej över 10 mm) med högekogent plexus choroideus som fyller ut samt ovan lillhjärnan. Occipitalt skall lillhjärna och cisterna magna ses.
Ansikte	Profil samt ansiktsprojektion (ingår vanligen ej i rutinultraljudsundersökningen).
Nacke/hals	Tvårsnitt i lillhjärnans plan, om "nuchal fold" ≥ 6 mm se Kapitel 6.
Ryggrad	Undersöks i tre plan, längssnitt, tvårsnitt och koronarsnitt. Ryggraden skall ha jämnt förlopp, alla kotorna skall kunna ses och man skall också se huden.
Thorax	Thorax form är jämn och övergår i buken utan att vara trång. Lungorna är normalt ej ekotäta eller innehåller cystor. Kring lungorna finns normalt ingen synlig vätska.
Hjärta	Fyra-kammARBILD, hjärta centralt i thorax med hjärtspetsen åt vänster, fyller ca 1/3 av thorax, två likstora förmak med foramen ovale "flappen" i vänster förmak. Två likstora kammare som kontraheras lika. Höger kammare har moderatorband. Kammarseptum skall vara helt, följs helst till aortaövergång. Mitralklaffen till vänster och trikuspidalklaffen till höger närmare apex bör öppna sig lika. Aorta går från vänster kammare mot höger, pulmonalartären går från höger kammare mot vänster.
Diafragma	Ekofattigt område mellan thorax och buk.
Buk	Magsäcken ligger till vänster nedom hjärtat och är vanligtvis vätskefylld. Tarm har normalt

Urinvägar	lägre ekotäthet än närliggande ben. Njurarna är bilaterala ekofattiga strukturer vid ryggraden, njurbäcken < 5 mm är normalt. Urinblåsan ses som en vätskefylld struktur i lilla bäckenet.
Genitalia	Kan ses från andra trimestern, betydelse vid vissa avvikelser (ingår ej i rutinultraljudsundersökningen).
Bukvägg	Identifiering av navelsträngsfästet och bedömning av bukväggen.
Extremiteter	Övre samt nedre extremiteter visualiseras, mätning av femur. Läge av ben i förhållande till fot för att utesluta felställningar.
Navelsträng	Normalt tre kärl i navelsträngen.

FAKTARUTA

Beräkning av förväntat förlossningsdatum bör ske vid "KUB"-undersökning eller obstetrisk "rutinmässig ultraljudsundersökning".

Beräkning av förväntat förlossningsdatum enligt ultraljud (BPU) och graviditetslängdsbestämning kan ske vid 11–22 fulla graviditetsveckor. Datering vid 11–14 fulla graviditetsveckor är att föredra framför datering vid 15–22 graviditetsveckor.

Crown rump length (CRL) kan användas om CRL är mindre än 85 mm men rekommenderas i andra hand om BPD är 21 mm eller mer. Osäkerheten i beräkningen av graviditetslängd ökar ju större fostret är.

Vid senare graviditetslängd (BPD > 55 mm) ska beräknat förlossningsdatum baseras på klinisk bedömning.

Femurlängd används för graviditetslängdsbestämning endast då BPD och CRL inte kan användas, till exempel vid acrani.

Referenser

1. Donald I, MacVicar J, and Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet*. 1958;1:1188–95.
2. Donald I, and Brown TG. Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding. *Brit J Radiology*. 1961;34:539–46.
3. Willocks J. The use of ultrasonic cephalometry. *Proc Roy Soc Med*. 1962;55:640.
4. Willocks J, Donald I, Duggan TC and Day N. Foetal cephalometry by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol*. 1964;71:11–20.
5. Campbell S. An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1968;75:568–76.
6. Campbell S. The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1969;76:603–9.
7. SBU-rapport nr 139. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm; 1998. www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/ultraljud_graviditet_1998/Fulltext_Ultraljud.pdf
8. Rekommendationer för fetometri. SFOG/UltrARG 2010: www.sfog.se/media/98796/biometri_2011_sep_29_rek.pdf
9. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, et al. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug; 193(2):592-3.
10. Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, et al. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Gynecol*. 2003;189:706-9.
11. Tunón K, SH Eik-Nes, P Grøttum. A comparison between ultrasound and a reliable last menstrual period as predictors of the day of delivery in 15 000 examinations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996;8: 178-85.
12. WHO. Manual of the international classification of diseases, injuries and causes of death. 1977, volume 1, WHO, Geneva.
13. Geirsson RT, Have G. Comparison of actual and ultrasound estimated second trimester gestational length in in-vitro fertilized pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993; 72: 344-46.
14. Tunón K, SH Eik-Nes, P Grøttum, et al. Gestational age in pregnancies conceived after in vitro fertilization, a comparison between age assessed from oocyte retrieval, crown-rump length and biparietal diameter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Jan;15(1): 41-6.
15. Wennerholm U-B, Berg C, Hagberg H, et al. Gestational age in pregnancies after in vitro fertilization: comparison between ultrasound measurements and actual age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12:170-74.
16. Pilu G, Nicholaides KH. Diagnosis of fetal abnormalities. The 18-23 week scan. Diploma in fetal medicine series. Parthenon Publishing 1996.
17. SBU-rapport nr 182. Metoder för tidig fosterdiagnostik. Stockholm; 2006. www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Fosterdiagnostik_fulltext.pdf
18. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi 2008: www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/Biometriguideline%202008.pdf
19. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, et al. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late datingscan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24:42-50.
20. Persson PH, Weldner BM. Normal range growth curves for fetal biparietal diameter, occipito frontal diameter, mean abdominal diameters and femur length. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:759-61.
21. Altman D, Chitty L. New charts for ultrasound dating of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10:174-91.
22. Tegnander E, SH Eik-Nes, DT Linker. Incorporating the four-chamber view of the fetal heart into the second trimester routine fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4:24-28.
23. Nyberg DA, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincott Williams & Wilkins 2003.
24. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. isuog.org *Ultrasound Obstet Gynecol* (2010).

10

Tvillinggraviditet och ultraljud

Christina Pilo

Bakgrund

Den spontana prevalensen av duplex i Sverige ligger strax under 1 procent. IVF och ovulationsstimulering har ökat prevalensen. Enligt Medicinska födelseregistret har övergången till att återföra endast ett ägg vid IVF inneburit en minskad prevalens av duplex från 1,6 procent år 2000 till 1,4 procent 2009. Tidig diagnos och god uppföljning är motiverad med tanke på högre perinatal morbiditet och mortalitet vid flerbörd (1). När en duplexgraviditet upptäcks i tidig graviditet, bör man vara noggrann med att räkna antalet fostersäckar.

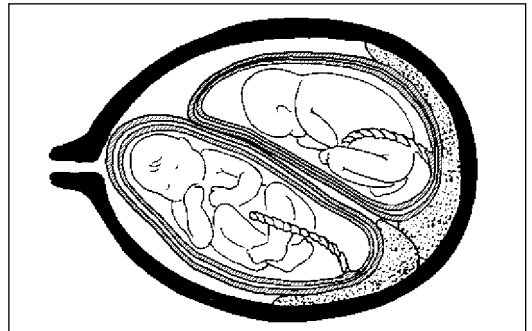
Chorionicitet-placentation

Ungefär 70 procent av alla tvillinggraviditeter är diamniotiska och dichoriotiska (Figur 1) medan 30 procent är diamniotiska och monochoriotiska (Figur 2). Av de dichoriotiska tvillingarna är två tredjedelar tvåäggstvillingar (dizygota) och en tredjedel enäggstvillingar (monozygota). Monochoriotiska och monoamniotiska tvillingar är alltid enäggstvillingar. Modern övervakning av duplexgraviditeter bygger på bedömning av om det finns en gemensam placenta eller inte. Då detta kan vara svårt att avgöra, används chorioniciteten som ersättning. Bedömning av chorionicitet är lättast att göra i första trimestern men även i andra trimestern kan den ske med relativt god säkerhet (3).

Diamniotiska och dichoriotiska duplex har två placentor, en tydlig skiljevägg med en tjock infästning med placentavävnad mellan fostrens respektive chorion (lambdatecken) (Figur 3), medan monochoriotiska har en tunn

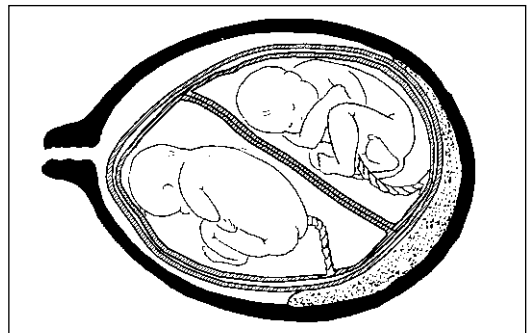
infästning (Figur 4) och en gemensam placenta. Den tunna skiljeväggen hos diamniotiska och monochoriotiska duplexgraviditeter kan ibland vara svår att se. Endast en procent av alla duplexgraviditeter saknar skiljevägg mellan fostren och är alltså monoamniotiska.

Figur 1



Schematisk bild av en dichoriotisk, diamniotisk tvillinggraviditet där fostren har varsin placenta samt yttre och inre hinnsäck.

Figur 2



Schematisk bild av monochoriotisk, diamniotisk tvillinggraviditet med gemensam placenta och därmed gemensam chorion med varsin amnion.

Vid misstanke om monoamniotisk tvillinggraviditet bör man upprepa ultraljudet för att bekräfta att skiljevägg verkligen saknas (se ovan). Monoamniotiska duplexgraviditeter är förknippade med komplikationer som fordrar noggrann planläggning av ultraljudsövervakning och förlossningstidpunkt. Siamesiska tvillingar (conjoined twins) är en raritet med en förekomst på 1: 50 000- 1: 100 000 graviditeter. Där har graviditeten inte lyckats dela sig i två individer utan de är mer eller mindre förenade.

Första trimestern

Vanishing twin

Uppskattningsvis 10-20% av tvillinggraviditeter som upptäcks före graviditetsvecka 12 är vid senare kontroll en simplexgraviditet och en tvilling har alltså "försvunnit", vanishing twin (5). Förväxla dock inte det normala extraembryonala coelomet mellan chorion och amnion med en tom hinnsäck!

Storleksskillnad

Vid storleksskillnad mellan fostren bestäms graviditetens längden av det största fostret. Stor skillnad mellan fostren redan i första trimestern ökar risken för fetala och neonatala komplikationer (6, 7). Upp till 8 dagars storleksskillnad kan accepteras men vid monochoriotiska tvillingar är risken för komplikationer ökad redan vid mindre storleksskillnad, speciellt om det även är skillnad i nackspaltens storlek mellan fostren (8).

Ultraljudsundersökningen

Då man första gången undersöker ett tvillingpar, bör fostrens placering i uterus och deras inbördes relation noggrant beskrivas. Detta gör det lättare att veta att man undersöker rätt foster i fortsättningen. Skiljeväggen och dess infästning (lambdatecken eller inte) samt antalet placentor och deras placering ingår också i en fullständig beskrivning av ultraljudsfyndet vid en tvillinggraviditet. Vid monochoriotis-

ka graviditeter kan platsen för navelsträngsinfästningen för de individuella fostren också vara av värde att bedöma och känna till.

Figur 3



Ultraljudsbild av en skiljevägg med "lambdatecken" som är diagnostiskt för dichoriotisk tvillinggraviditet.

Figur 4



Skiljevägg som är tunnare men framför allt inte uppvisar "lambdatecken" utan går "rakt in" i den gemensamma placenta, vilket visar att det är en monochoriotisk tvillinggraviditet. Detta brukar kallas "T-tecken".

Andra trimestern (v 15-viabilitet)

Ultraljudsundersökningen

Risken för missbildningar är ökad vid tvillinggraviditet, speciellt gäller detta hjärtmissbildningar (9). Vid rutinultraljud ska Tvilling I och Tvilling II beskrivas med läge och inbör-

des relation. Placentaläge och beskrivning av vilken placenta som hör till respektive foster ska också göras. Beträffande monochoriotiska tvillingar bör navelsträngsinfästningarna beskrivas om det är möjligt. Redan vid rutinultraljudet bör fostervattenmängden i varje amnionsäck bedömas på monochoriotiska tvillingar för att kunna bedöma eventuell ojämnhet i fördelning av fostervatten som ett tidigt tecken på ett uppseglande tvillingtransfusionssyndrom (se nedan) (10).

Storlekskillnad redan i andra trimestern är ett varningstecken särskilt vid monochoriotiska tvillinggraviditeter med risk för utveckling av specifika komplikationer som till exempel tvillingtransfusionssyndrom (se nedan). Könbestämning kan vara till hjälp vid misstänkt monochoriotisk duplexgraviditet, särskilt om man är tveksam. Olika kön bör ej leda till monochoriotisk graviditet. Bedömning av chorionicitet är relativt säker även i andra trimestern (11). Skiljeväggs infästning och eventuellt lambdatecken ska undersökas. Vid monochoriotiska tvillinggraviditeter kan även en beskrivning av skiljeväggs rörlighet vara av värde som ett tidigt tecken på eventuellt uppseglande tvillingtransfusionssyndrom. Om trycket är lika i båda hinnasäckarna är skiljeväggen rörlig och böljande (21).

Komplikationer vid monochoriotiska tvillinggraviditeter

Tvillingtransfusionssyndrom, TTS

Detta är en komplikation specifik för monochoriotiska tvillingar och förekommer hos 10-15% av dessa graviditeter. Monochoriotiska tvillingar har i princip alltid kärlförbindelser mellan sina respektive delar av den gemensamma placentan. Obalans i detta system leder till en shuntning av blodflödet från den ena tvillingen (donator) till den andra (recipienten). Detta medför risk för recipienten att duka under av hjärtsvikt och för donator att gå under av IUGR. Vid ultraljudet ser man polyhy-

dramnios hos recipienten och oligohydramnios hos donatorn (stuck twin). Den kraftiga polyhydramniosen ökar också risken för prematurt värkarbete. Obehandlat har tillståndet mycket hög mortalitet (12). Klassificering av tillståndet framgår av Faktaruta (13).

Isolerad tidig diskordans hos monochoriotiska tvillingar

Debiteras som regel före graviditetsvecka 20 och beror oftast på en ojämn fördelning av blod mellan tvillingarna. Mortaliteten är ungefär 20 procent. Tillståndet klassificeras i tre typer:

Typ 1 har normalt blodflöde i arteria umbilicalis och god prognos.

Typ 2 har sämst prognos med ett persisterande klass 3-flöde i arteria umbilicalis. Flödet betar sig på samma ungefär sätt som vid grav tillväxthämning hos en singelgraviditet med påverkan på flödet i ductus venosus, som tecken på allvarlig fosterpåverkan.

Typ 3 har varierande blodflöde i arteria umbilicalis mellan normal blodflödesklass och klass 3-flöde. Denna typ har som regel något bättre prognos än Typ 2 men det är mycket svåröversäglbart vad gäller utfallet för fostren. Övrig fosterdöd inträffar hos 15 procent, i hälften av fallen dör båda fostren (14).

På grund av dessa komplikationer är det lämpligt att kontrollera monochoriotiska tvillinggraviditeter varannan vecka från och med rutinultraljudet i vecka 18. Om första ultraljudet görs före 14 fulla graviditetsveckor kan en kontroll i v 16 vara av värde.

Monoamniotiska tvillinggraviditeter

De bör övervakas på samma sätt som beskrivs ovan. Risken för transfusionssyndrom torde vara lägre än vid monochoriotisk tvillinggraviditet, men med ökande graviditetslängd ökar risken för navelsträngskomplikation. Elektivt sectio v 32-34 rekommenderas därför av många.

Tredje trimestern

Storleksskillnad

Vad som är acceptabel diskrepans i vikt mellan fostren i tredje trimestern är oklart (15, 16). Ökande tillväxtavvikelse hos monochoriotiska tvillingar bör av samma skäl som ovan ses som allvarligare än hos dichoriotiska tvillingar. Man bör alltid ha de speciella komplikationerna vid monochoriotisk tvillinggraviditet i åtanke. Övervakningen kan därför behöva individualiseras. Ökande storleksskillnad vid dichoriotisk tvillinggraviditet bör betraktas som äkta tillväxthämning (17). Sen diskordans hos monochoriotiska tvillingar kan ibland, hos ungefär en tredjedel, vara ett tecken på sen obalans över anastomoserna i placenta. Det utvecklas successivt stor Hb-skillnad mellan fostren = TAPS (twin anemia polycytemia sequence). TAPS kan uppträda efter laserbehandlad TTS men även spontant, oftast efter graviditetsvecka 30. Mortaliteten är troligen inte så hög eftersom man kan förlösa vid tecken på fosterpåverkan (18). Tillväxtkontroller hos dichoriotiska tvillingar bör göras åtminstone tre gånger, förslagsvis graviditetsvecka 28, 32 och 36. Detta förutsatt att tillväxten är normal och lika hos båda fostren. Vid misstänkt tillväxthämning hos något av fostren kan kontroller ske med intervaller som vid simplexgraviditet med tillväxthämning.

Ultraljudsundersökningen

Beskriv alltid fostrens läge och använd alltid den ursprungliga ordningsbeteckningen för fostren, för att kunna följa tillväxten. Ange dock alltid vilken som är den ledande tvillingen vid varje undersökningstillfälle. Bedömningen blir bättre om samma undersökare gör samtliga undersökningar. Fostervattenmängd mäts, helst största fickan i varje hinnäsäck. Beskriv också skiljeväggen. Vid monoamniotisk tvillinggraviditet ska också eventuella navelsträngskylsen bedömas. Polyhydramnios är också vanligare vid monoamniotisk tvillinggraviditet och kan ytterligare öka risken för

navelsträngskomplikation. Var frikostig med remiss till fostermedicinsk enhet vid problem med monochoriotisk och monoamniotisk tvillinggraviditet.

IUFD hos en tvilling

Vid monochoriotisk tvillinggraviditet är risken för död hos co-tvillingen ungefär 12 procent och för allvarlig neurologisk skada cirka 18 procent (19). En trolig mekanism bakom denna påtagliga risk är att tryckgradienten över placentaförbindelserna bryts av ena tvillingens död och då finns risk för exsanguinering in i den döda tvillingen med åtföljande hypotension och hypoxi eller asfyxi hos den överlevande. Vid dichoriotisk duplexgraviditet är risken inte lika stor för död eller neurologisk skada, 4 respektive 1 procent (19). IUFD hos en tvilling ökar också risken för prematurbörd.

Ultraljud vid tvillingförlossning

Under tvillingförlossning är ultraljud ett viktigt hjälpmedel för att bedöma fostrens läge inför förlossningen och vid bedömning av Tvilling II:s läge i samband med att Tvilling I förlöses (20).

FAKTARUTA**Stadieindelning av TTS enligt****Quintero:**

Stadium I: Urinblåsan synlig hos donator. Bevarat änddiastoliskt blodflöde i arteria umbilicalis hos båda fostren.

Stadium II: Ingen synlig blåsa hos donator. Bevarat änddiastoliskt flöde i arteria umbilicalishos båda fostren.

Stadium III: Avsaknad av änddiastoliskt blodflöde (ARED-flow) hos något av fostren.

Stadium IV: Ovanstående samt hydrops hos något av fostren.

Stadium V: Ett eller båda fostren döda.

Vid transfusionssyndrom grad II eller högre som uppträder före graviditetsvecka 24 rekommenderas laserkoagulation av anastomoserna så att graviditeten funktionellt blir dichoriotisk. Efter graviditetsvecka 25-26 eller vid stadium I kan amniodränering övervägas vid behov.

Referenser

1. Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct;102(4):685-92.
2. Tong S, Vollenhoven B, Meagher S. Determining zygosity in early pregnancy by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Jan;23(1):36-7.
3. Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, et al. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Apr;19(4):350-2.
4. Machin GA. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004 Aug 18;(4):515-530.
5. Sampson A, de Crespigny LCH. Vanishing twins: The frequency of spontaneous reduction of a twin pregnancy *Ultra Obstet Gynecol.* 1992;2:107-9.
6. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, et al. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):592-3.
7. Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, Sharma G, Perni SC, Chervenak FA. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:706-9.
8. El Kateb A, Nasr B, Nassar M, Bernard JP, Ville Y. First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2007 Oct;27(10):922-5.
9. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:517-26.
10. Lewi L, Gucciardi L, van Mieghem T, et al. Monochorionic diamniotic twins pregnancies: natural history and risk stratification *FetalDiagnTher.* 2010;27:121-133.
11. Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat Diagn.* 2005 Sep;25(9):735-9.
12. Bebington ME, Wittman BK. Fetal transfusion syndrome: antenatal factors predicting outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:913-5.
13. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999 Dec;19(8 Pt 1):550-5.
14. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jul;30(1):28-34.
15. Wen SW, Fung KF, Huang L, et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in a Canadian population: the effect of inpair birthweight discordance. *Am J Perinatol.* 2005 Jul;22(5):279-86.
16. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004 Aug;18(4): 613-23.
17. Kingdom JC, Nevo O, Murphy KE. Discordant growth in twins. *Prenat Diagn.* 2005 Sept;25(9):759-65.
18. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):181-90.
19. Ong S, Zamora J, Khan K, Kilby M. Prognosis for the co-twin following single twin death: a systematic review. *BJOG.* 2006 Sept;113(9):992-8.
20. Olofsson P, Rydhström H. Twin delivery: how should the second twin be delivered? *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:479-81.
21. Ville Y, Sideris I, Nicolaidis KH. Amniotic fluid pressure in twin to twin transfusion syndrome: an objective prognostic factor. *Fetal Diagn Ther.* 1996

11

Fostertillväxt

Peter Malcus

Kunskap om fostrets storlek ligger till grund för viktig information under graviditeten. Den intrauterina tillväxten speglar till viss del både somatisk och psykomotorisk utveckling senare i livet. Att följa tillväxten är avgörande för planering av eventuell intervention och för optimalt omhändertagande av det nyfödda barnet. Ultraljudsbaserade mätningar ger större säkerhet än andra metoder såväl för bestämning av graviditetens längden som för storleksbedömningen. Av helt avgörande betydelse för säkerheten av fostertillväxtmätningar är att man har en tillförlitlig datering av graviditeten med ultraljud i första eller andra trimestern.

Fysiologi

Fostertillväxten avspeglar både fysiologiska och patofysiologiska förhållanden under graviditeten. Fysiologiska orsaker är oftast genetiskt eller epigenetiskt (Barker hypotesen) betingade. Orsakerna till olika patofysiologiska skeenden är fortfarande endast delvis kända men inbegriper bland annat förändringar i fetomaternal celltrafik. Defekt reglering av placenta- eller fosterutveckling kan vara ett resultat av onormal interaktion mellan tillväxtfaktorer, immunologiska förhållanden och inflammatoriska processer medierade av t.ex. interleukiner eller hormoner i maternellt eller fetalt blod (1).

Vid konstruktion av intrauterina tillväxtkurvor (se nedan) visar det sig att pojkar inte överraskande är något större än flickor redan intrauterint. Skillnaden är 2-3 procent. Föräldrarnas storlek liksom maternell längd och

paritet är faktorer som inverkar på fosterstorleken. Sedan gammalt känner man till att det finns en tendens till ökande fosterstorlek i nästföljande graviditeter (2). Det finns en korrelation mellan födelsevikt mellan syskon och med mammans födelsevikt. Även faderns storlek tycks påverka fostrets storlek. Emellertid kvarstod endast en svag påverkan på födelsevikten av faderns längd vid en multipel regressionsanalys (3).

Fetometri

För tillväxtstudier är det bäst att följa graviditeter med longitudinella undersökningar. Standardiserade mätningar är viktiga när man använder referenstabeller över fosterstorlek. För att kontrollera slumpfelet och göra det så litet som möjligt är det viktigt att göra upprepade mätningar. Till exempel har Kiserud (4) verifierat tidigare undersökningar av bland annat P-H Persson i Sverige och visat att slumpfelet vid mätning av fostrets biparieteldiameter minskar från 1,4 mm till under 1 mm om man upprepar sin mätning 3 gånger och till 0,25 mm om man upprepar den 20 gånger. Genom att använda denna princip bör systematiskt 3 mätningar av fostrets strukturer inkluderas för att få så noggrann bestämning av gestationsålder eller fostervikt som möjligt.

De fostermått som ligger till grund för bestämning av graviditetens längden och fostervikten är biparietaldiametern (BPD) alternativt huvudomkretsen, femurlängden (FL) och abdominaldiametern (AD) eller abdominalomkretsen. I Sverige används företrädesvis

inhemska kurvor för beräkning av fosterstorleken. Den vanligast använda formeln introducerades av Persson och Weldner 1986 (5):
 Fostervikt = $BPD^{0.972} \times AD^{1.743} \times FL^{0.367} \times 10^{-2.646}$ (SD av viktskattningsfelet är 7,1 procent). Den bygger alltså på mätning av biparietaldiametern, medelabdominaldiametern och femurlängden och ger den uppskattade fostervikten vid undersökningstillfället i gram.

Viktdeviationen räknas ut som:

Akut viktavvikelse % = $(\text{uppskattad vikt} - \text{förväntad vikt}) \times 100 / \text{förväntad vikt}$.

Biparietaldiametern skall mätas på en nivå genom fosterskallen där man ser mittekot, cavum septi pellucidi och thalamus men inte lillhjärnan (Figur 1A). I Sverige har vi valt att mäta från ytterkant på det proximala parietalbenet till innerkant på det distala.

Abdominaldiametern mäts i ett tvärsnitt av fosterbuken där man ser ventrikeln och ett kort avsnitt av vena umbilicalis cirka en tredjedel in i levern från bukväggen (Figur 1B). De stora kärlen aorta och vena cava inferior skall ses som två runda uppklarningar vid ryggraden. Man skall också se en kort båge av revben i periferin av kroppen på båda sidor om ryggraden. En diameter från ryggrad till främre bukvägg och en diameter vinkelrätt mot denna konstituerar medelabdominaldiametern.

Lårbenets längd är definierat som längden på diafysen – epifyserna är ofta mindre ekogena och sämre definierade än den förbenade diafysen (Figur 1C). Måtten läggs in i formeln.

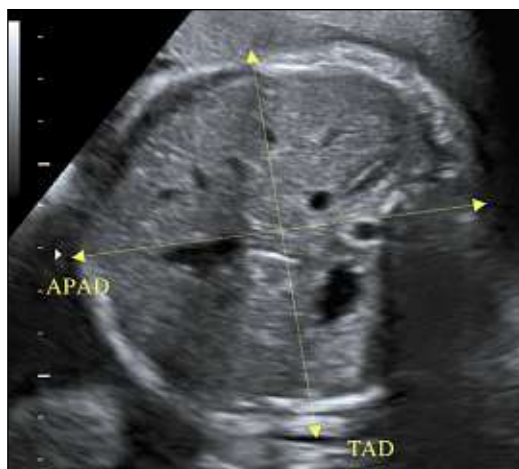
För att utvärdera fostertillväxten relaterade man tidigare de resultat man fick till vikter från neonatala vikter på barn födda vid olika graviditetslängder. De senare åren har vi fått mer tillförlitliga intrauterina tillväxtkurvor baserade på en skandinavisk multicenterstudie (6). Denna gör det möjligt att mer exakt än tidigare uttala sig om aktuell viktdeviation. Den är baserad på longitudinella mätningar av 86 skandinaviska foster i sammanlagt 759 mätningar. Korrelation mellan dessa viktskattningar och födelsevikten hos 8663 barn var hög. En avhandling från Norge har dels verifierat resultaten från ovanstående svenska

Figur 1A



Mätning av BPD från ytterkanten på det proximala till innerkanten på det distala parietalbenet. Mätplanet ligger i höjd med thalamus och cavum septi pellucidi (streckad respektive hel pil) vinkelrätt mot mittekot.

Figur 1B



Mätning av medelabdominaldiametern (MAD) genom mätning av antero - posteriora abdominaldiametern APAD och transversella abdominal diametern TAD dividerat med 2. Mätningen skall ske i ett plan där man ser magsäcken, en bit av v. umbilicalis ca 1/3 in i kroppen från navelsträngsfästet och med aorta och v cava strax framför till vänster respektive höger om ryggraden.



Mätning av femurlängden (FL) från diafys till diafys.

studie dels presenterat longitudinella referenskurvor för fostertillväxt genom mätning av BPD (ytter – ytter), huvudcirkumferens, femurlängd, abdominalcirkumferens och medelabdominaldiameter mellan graviditetsvecka 10 och 40 (7). I avhandlingen visades också att den longitudinella designen i studien åtminstone beträffande tillväxten för abdominalcirkumferensen inte skiljde sig märkbart från tidigare cross-sectionella undersökningsresultat. Tillväxtmätningar bör alltså ske med jämna mellanrum men inte tätare än var 14:e dag då mätfelet annars kan göra att man får missvisande resultat.

Ett annat problem är tillväxtkurvor för flerbörd. Frekvensen IUGR är ökad vid tvillinggraviditet och monochoriotiska tvillingar har större risk än dichoriotiska. Normalt växer tvillingar var och en som simplexfostrar fram till ungefär graviditetsvecka 30, därefter avtar tillväxten. Internationellt har man försökt konstruera tvillingtillväxtkurvor där hänsyn tagits till fostrens kön och även etnicitet. Sådana kurvor har inte fått någon stor användning i vårt land utan vi värderar tvillingtillväxt genom att använda kurvor och tabeller avsedda för simplexgraviditeter (8, 9). Dynamiska undersökningsmetoder till exempel Doppler blodflödesmätningar i fetoplacentära och fetala kärl samt cardiotocografi används för att avgöra om discordant tvillingtillväxt (mer än 15-20 procent viktskillnad) eller SGA hos båda kan bero på placentainsufficiens. Detta gäller förstås även vid simplexgraviditet där man upptäcker att fostret är litet för tiden.

På de flesta kvinnokliniker i Sverige erbjuds en ultraljudundersökning av alla gravida kvinnor mellan graviditetsvecka 16 och 20 för att datera graviditeten, upptäcka tvillinggraviditeter och utföra missbildningsdiagnostik. Tillväxten kontrolleras med ultraljud regelmässigt endast på ett fåtal kliniker i södra Sverige. I övrigt gör man tillväxtkontroll på indikation till exempel anamnes på tidigare litet barn eller avplanande mått vid mätning av den så kallad symfys-fundus kurvan. Det senare är sannolikt mindre effektivt för att hitta tillväxthämmade foster än om man gör två rutinmätningar med ultraljud. En nyligen publicerad svensk undersökning från Uppsala visade att symfys-fundus måttet, som metod för att identifiera SGA-foster, har tämligen låg sensitivitet (10).

Utvärdering av fetometri är viktig och varje enhet som utför fetometri måste kunna kontrollera hur säkert man uppskattar fostervikten genom att bedöma det akuta viktskattningsfelet, då man jämför skattad fostervikt med verklig födelsevikt vid aktuell tidpunkt.

Procent viktavvikelse vid partus = $BPD\text{-avvikelse} \times 0,86 + AD\text{-avvikelse} \times 1,59 + FL\text{-avvikelse} \times 0,91 - 0,11$ (11).

Med BPD-avvikelse, AD-avvikelse och FL-avvikelse avser man skillnaden (i mm) mellan det aktuella BPD-måttet, AD-måttet respektive FL-måttet och medelvärdet för BPD, AD respektive FL vid den aktuella graviditetslängden. Analys om hur olika formler presterar för att identifiera tillväxthämmade foster står att finna i referens 11.

Man bör observera den principiella skillnaden mellan akut viktskattning, och prediktion av fostervikten. Formlerna ovan har framtagits för uppskattning av aktuell viktavvikelse. Praktiska synpunkter på viktskattning och viktprediktion kan man läsa mer om i referens 12.

Mer information om kvalitetskontroll som bör utföras vid varje enhet där man använder ultraljud för viktberäkning, datering och missbildningsdiagnostik finns att läsa i Kapitel 5.

FAKTARUTA 1 Ultraljudsfetometri

Bestämning av fostervikt och viktavvikelse

Intrauterin fostervikt i gram = $BPD^{0.972} \times AD^{1.743} \times FL^{0.367} \times 10^{-2.646}$ (SD av viktskattningsfelet är 7,1%).

Akut viktavvikelse, % = (födelsevikt – uppskattad fostervikt) x 100/ födelsevikt.

eller

% viktavvikelse vid partus = BPD-avvikelse x 0,86 + AD-avvikelse x 1,59 + FL-avvikelse x 0,91 - 0,11 (11).

Intrauterin tillväxthämning

Intrauterin tillväxthämning (IUGR) är ett av de viktigaste kliniska problemen i perinatalmedicinen. En av de mest angelägna uppgifterna vid en ultraljudsundersökning under graviditet är att identifiera foster som är tillväxthämmade. Fetometri med ultraljud kan dock endast bedöma fostrets storlek. Begreppet SGA betyder ofta att fostervikten är under 10:e percentilen jämfört med den graviditetslängdsrelaterade normalvikten. I Sverige har vi dock satt gränsen för SGA vid en lägre fostervikt, nämligen när den beräknade vikten är mer än 2 SD (-22 procent) mindre än den graviditetslängdsrelaterade normalvikten (< cirka 2,5:e percentilen). SGA är inte synonymt med begreppet IUGR. Det senare anger att orsaken till fostrets storleksavvikelse kan bero på en dåligt fungerande placenta vid till exempel preeklampsi och andra hypertensiva sjukdomar hos modern. Flerbörd, infektiösa tillstånd eller cirkulatoriska störningstillstånd i fetal eller maternell cirkulation är andra orsaker till IUGR. Kromosomavvikelser till exempel trisomi 13, 18 och 21 hos fostret ger ofta upphov till uttalad IUGR. Utredning av IUGR bör inledas med fetometri och uppskattning av fostervattenmängd samt kompletteras med dynamiska tester av fostrets tillstånd med till exempel blodflödesmätningar och cardiotocografi. Tidigare har man varit noga med att skilja på symmetrisk och asymmetrisk tillväxthämning. Åsikten var att asymmetrisk till-

växthämning med ett diskordant förhållande mellan tillväxt för huvud, kropp och lårben skulle avspegla placentainsufficiens, medan symmetrisk tillväxthämning, då måtten har samma grad av avvikelse, skulle bero på genetiska faktorer eller kromosomavvikelser – missbildningar. På senare år har flera studier dock visat att även foster med kromosomavvikelser och missbildningar oftast har en så kallad asymmetrisk tillväxt. Vid uttalad IUGR kan alltså kromosomutredning vara aktuell. Viktigt vid alla typer av SGA är att göra seriella mätningar med ett par veckors mellanrum. Mer om blodflödesmätningar hos mor och barn vid IUGR finns att läsa i Kapitel 12 om Dopplerundersökningar.

Stor för tiden

LGA innebär att fostrets beräknade vikt är över 90:e percentilen för den graviditetslängdsrelaterade normalvikten. I Sverige innebär LGA en fostervikt som är >2 SD (+22 procent) större än den graviditetslängdsrelaterade normalvikten. Med makrosomi menar man att fostret väger ≥ 4500 g i fullgången tid (+29 procent). Makrosomi som uppstår hos ungefär 4 procent av svenska barn ökar risken för förlossningskomplikationer. Predisponerande faktorer för makrosomi är framför allt dåligt reglerad diabetes hos modern (både typ I och gestationsdiabetes) samt om modern tidigare fött stort barn, har en hög pregravid vikt och kraftig viktuppgång under graviditeten. Över-

burenhet ökar också risken för makrosomi. Diagnosen LGA är osäker med ultraljud. Trots försök att utveckla diagnostiken och tillförlitligheten av viktskattning har ultraljud hittills en tämligen låg sensitivitet (ca 60 procent) och specificitet (ca 90 procent) för viktbestämning av det stora barnet. Man måste därför vara försiktig vid tolkningen av fosterviktsbestämning av det misstänkt stora barnet och förlita sig mer på den samlade bilden med klinisk palpation samt predisponerande riskfaktorer. Nya metoder är emellertid under utveckling, se nedan.

FAKTARUTA 2

Definitioner

SGA = Small for Gestational Age (Liten för tiden). Ett foster med en viktavvikelse på lika med eller mer än $-2SD$ (-22%) från den gestationsåldersrelaterade normalvikten.

LGA = Large for Gestational Age (Stor för tiden). Ett foster med en viktavvikelse på lika med eller mer än $+2SD$ ($+22\%$) från den gestationsåldersrelaterade normalvikten.

IUGR = Intra Uterine Growth Restriction. Ett foster som kan vara SGA men inte nödvändigtvis är det, och där tillväxthastigheten är förlångsammad.

Makrosomi = Fostervikt eller födelsevikt > 4500 g.

Framtida metoder för fetometri

Nya metoder för fetometri har prövats genom individbaserade tillväxtkurvor där man tar hänsyn till maternell längd, vikt, paritet, etnicitet och fostrets kön. Sådana kurvor är komplicerade att konstruera men kan få ökad användning i framtiden (13). Med hjälp av volymsberäkningar i 3D av hela foster i tidig graviditet och med till exempel volymsberäkningar av lårben, överarm och abdominalvolym kan man i framtiden kanske få tillförlitligare bestämning av fosterstorlek och fostertillväxt jämfört med konventionella 2D-mätningar (14). Bestämning av fettvolym lämpar sig troligen bäst sent i tredje trimestern och vid diabetesgraviditet för att utvärdera blodsockerkontroll (15). För SGA-foster i andra och tredje trimestern är denna typ av mätningar möjligen mindre tillförlitliga. Fraktionerade bestämningar av mjukdelsvolymer i kombination med individualiserade tillväxtkurvor kan möjligen förbättra upptäckten och övervakningen av foster med SGA och LGA både i andra och tredje trimestern. Detta har nyligen testats i små studier av forskargrupper i USA och Italien (16, 17) samt i Sverige på överburna (18). Med en kombination av maternella karakteristika och en 3D-formel för viktskattning har man i en prediktionsmodell på ett stort epidemiologiskt material i arbeten från Lund visat god prediktion av de stora barnen (19).

Referenser

1. Marsál K. Intrauterine growth restriction . *Curr opin Obstet Gynecol.* 2002;14: 127-35.
2. Cawley R and Mc Keown T. Parental stature and birthweight. *Ann J HumGenet.* 1954; 6:448-56.
3. Wilcox AJ, et al. Paternal influences on birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74 (1):15-18.
4. Kiserud T. In *Ultrasound assessment . Intrauterine growth restriction.* J Kingdom ed. London .Springer Verlag, 2000: 211.
5. Persson PH, Weldner BM. Intra-uterine weight curves obtained by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand.*1986; 65: 169-73.
6. Marsál K, et al. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Pediatr.* 1996;85(7):843-8.
7. Synnöve Lian Johnsen. Fetal age and growth. University of Bergen, Norway. Allkopi Akademisk avhandling, Bergen 2004.
8. Ananth CV, et al. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998;91:917-24.
9. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obset Gynecol Scand.* 2001;80:287-99.
10. Bergman E, et al. Symphysis- fundus measurements- for detection of small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85: 407- 12.
11. Laurin J, Persson P-H. Ultrasound screening for detection of intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1987;66:493-500.
12. Weldner B-M, Lindström K, Persson P-H, Thuring-Jönsson A. *Ultraljud obstetrik och gynekologi.* Studentlitteratur. 1998. Kapitel 10.
13. Gardosi J, et al. Customized antenatal growth charts. *Lancet.* 1992; 339:283 –7.
14. Schild RL, et al. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 445- 52.
15. Schwartz J, Galan H. Ultrasound in assessment of fetal growth disorders: is there a role for subcutaneous measurements? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22:329-35.
16. Lee W, et al. Individualized growth assessment of fetal soft tissue using fractional thigh volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:766-74.
17. Larciprete G, et al. Intrauterine growth restriction and fetal body composition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 258-62.
18. Lindell G, Marsál K. Sonographic fetal weight estimation in prolonged pregnancy: comparative study of two- and three-dimensional methods. *Ultrasound Obstet.Gynecol* 2009; 33: 295-300.
19. Lindell G, Marsál K, Källén K. Predicting risk for large-for-gestational age neonates at term: a population-based Bayesian theorem study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013 Apr;41(4):398-405.

12

Obstetrisk blodflödesundersökning

Saemundur Gudmundsson

Introduktion

Med Dopplerultraljud kan blodflöde registreras. De första rapporterna om registrering av blodflöde i navelsträngen kom i slutet av 1970-talet. Tekniken ger ny möjlighet att undersöka blodcirkulationen i foster och moderkaka. Forskning har visat hemodynamiska förändringar, som kan vara karakteristiska vid olika sjukliga tillstånd hos fostret. Resultaten har lett till flera diagnostiska metoder som används för övervakning av fostrets hälsa. I detta kapitel beskrivs hur Doppler-tekniken kan användas för övervakning av högriskgraviditet.

Felkällor vid blodflödesundersökning

Det är viktigt att undersökaren är medveten om de felkällor som är knutna till blodflödesregistrering med Doppler.

Fosterrörelse kan påverka blodflödesvågformen och ge felaktiga resultat. Det är därför viktigt att registrera flöde enbart i ett lugnt skede utan fosterrörelser. Detta kan innebära att man måste be mamman att hålla andan en kort stund under registreringen. Ett mål skall vara att registrera minst tre jämna vågformer för analys.

Högpassfilter används för att ta bort lågfrekventa signalstörningar, till exempel rörelse hos kärlväggar. Vid användning av för hög filternivå kan låga blodflödes hastigheter filtreras bort. På detta sätt kan avsaknad av diastoliskt flöde registreras och leda till feltolkning. Högpassfiltret bör därför vara så lågt som möjligt - helst under 100Hz.

Insonationsvinkeln mellan kärlet och ultraljudsstrålen kan också påverka blodflödesregistreringen. Optimalt är att ha så liten insonationsvinkel som möjligt. En stor insonationsvinkel kan påverka blodflödesvågformen och då framför allt avskärning av låga hastigheter. Vid 90° vinkel försvinner blodflödesvågformen nästan helt. Avsaknad av flöde i diastole kan framträda vid stor insonationsvinkel och leda till feltolkning. Vid avsaknad av flöde i diastole i ett kärl, där det förväntas finnas flöde, bör fyndet reproduceras under tre olika insonationsvinklar om kärlet inte kan visualiseras. Om däremot kärlet kan visualiseras, till exempel med färg-Doppler skall registreringen upprepas så nära 0°-vinkel som möjligt.

Hjärtfrekvensen kan påverka blodflödesvågformen. Vågformen är relativt stabil vid normal fetal hjärtfrekvens (120-160), men vid hög hjärtfrekvens ökar blodets flödes hastighet i diastole och pulsilitetsindex (PI) faller. Vid bradykardi minskar det diastoliska blodflödet och avsaknad av diastoliskt blodflöde i till exempel navelsträngsartären kan försvinna även om vasculärt motstånd i placentan är normalt. Vid brady- eller takykardi kan PI omräknas enligt följande formel: $PI = \text{registrerad PI} - 0,0075 \times (140 - \text{registrerad fetal hjärtfrekvens})$. Fosterandning påverkar och Doppler-registreringen och undersökningar ska därför göras vid fetal apné.

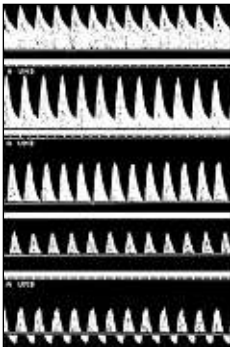
Det finns fler faktorer som kan påverka resultatet av en blodflödesundersökning. Steroidbehandling till exempel sänker ofta vasculärt motstånd i placenta under några dagar. Behandling med terbutalin kan också påverka vågformen på grund av ökad hjärtfrekvens.

Blodflödesundersökning med Dopplerultraljud har utvecklats till en viktig metod för fosterövervakning. Resultaten kan ge information som kan utgöra beslutsunderlag i till exempel akuta situationer. Att vara medveten om felkällor som kan leda till felaktiga beslut är därför av stor betydelse.

Umbilicalartären

Umbilicalartären är det kärl som har undersökts mest med Doppler inom obstetrik. Blodflödesvågformen som registreras återspeglar motståndet på den fetala sidan av moderkakan. Ökat kärlmotstånd resulterar i minskning av blodflödes hastigheten i diastole. Vid kraftigt ökat motstånd finns inget flöde i diastole eller reverserat flöde (Figur 1) som är starkt relaterat till fetal tillväxthämning, akuta förlossningsoperationer, prematurbörd (1, 2), perinatal mortalitet (3) och morbiditet med nedsatt IQ och mindre neurologiskt handikapp (4). Forskning har visat att screening för ökat vaskulärt motstånd i umbilicalartären i lågriskpopulation inte är mödan värt eftersom det inte påverkar utfallet av graviditeten. Doppler av umbilicalartär är inte till hjälp för att förutse syrebrist under förlossningen, när den använts som intagningstest på Förlossningsavdelningen (5). Doppler av umbilicalartär används i dag enbart för övervakning av högriskgraviteter. Pulsatility

Figur 1



Blodflödesmönster i arteria umbilicalis. Överst normalt blodflöde och nederst backflöde i diastole.

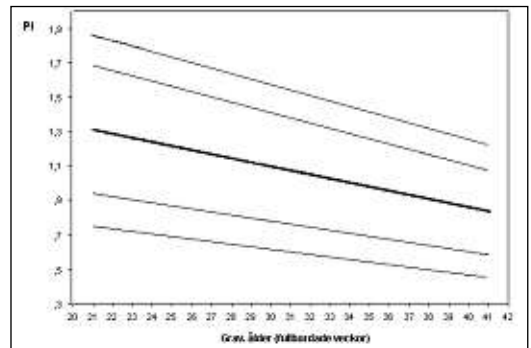
index beräknas utifrån flöden och normalvärdesgränser finns för olika graviditetslängder (Figur 2).

Arteria uterina

Den första rapporten om blodflödesmätning på den maternella sidan av moderkakan kom 1983 (6). Flödesmönster i arcuatakärlen under moderkakan visades, men forskningsresultaten visade dåligt samband mellan ökat motstånd i kärlet och komplikationer (7). Detta kan eventuellt bero på att varje kärl återspeglas i endast ungefär 10 procent av placenta. Efter att huvudstammen av uterinakärl kunde lokaliseras med färgdoppler blev resultaten mer pålitliga. Tecken till ökat kärlmotstånd med förhöjd pulsatility index (PI) och/eller ”notch” i början av diastole är starkt förknippat med tillväxthämning och preeklampsi (8). Karakteristiska blodflödesvågformer i arteria uterina visas i Figur 3. Efter 24 graviditetsveckor är normalt PI < 1.2 (9).

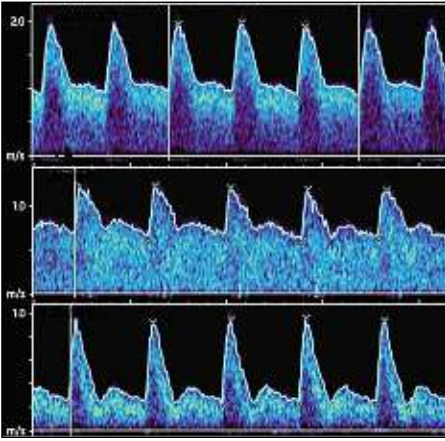
Dopplerscreening, efter tecken till ökat motstånd i uterinakärlen, har utförts tidigt i graviditet (vecka 11-14). Det fanns ett starkt samband mellan förhöjd pulsatility index (> 2.35 (95% gränsen)) och tillväxthämning eller preeklampsi senare i graviditeten (10). Screening vid 23-24 veckor vid lågriskgravitet visade ännu högre sensitivitet för dessa komplikationer (11).

Figur 2



Normalt pulsatility index (PI) i umbilicalartär relaterat till graviditetslängd. Medelvärde och +2 och +3SD enligt Gudmundsson et al. 2003 (8).

Figur 3



Blodflödesmönster i arteria uterina. Överst normalt blodflöde, i mitten början till notch i diastole, och nederst blodflödesmönster med nedsatt hastighet i diastole och uttalad notch. Notch definieras som en nedgång i blodflödes hastighet i början av diastole. Hastigheten skall vara lägre än toppen i mitten av diastole.

Hos högriskfall i sen graviditet, med komplikation som tillväxthämning eller preeklampsi, är tecken till ökat vasculärt motstånd i uterinakärlen starkt förknippade med prematur förlossning, kejsarsnitt och lågviktiga barn. Uterina vågformen har också grupperats i score för bedömningen av det vasculära motståndet i uterus (Tabell 1), detta för att förenkla klinikerns bedömning. Komplikationsfrekvensen är direkt relaterad till växande score och därmed det vasculära motståndet (8, 12).

Uterina score är likvärdigt med blodflödesklass för umbilicalartären, för att förutse graviditetskomplikationer såsom tillväxthämning, prematur förlossning och kejsarsnitt (8, 12). Ökat vasculärt motstånd i uterinakärlen är också relaterat till risk för att på nytt utveckla preeklampsi (13) eller tillväxthämning vid nästa graviditet (14).

Tabell 1.

Definition av uterin artär score och umbilical artär blodflödesklass.

Uterin artär score (UAS)

- | |
|---|
| 0 = normal blodflödesmönster i båda uterin artärerna. |
| 1 = en abnormal parameter (t.ex. förhöjd PI (>1.2) eller en diastolisk notch) |
| 2 = två parameter är abnormala |
| 3 = tre parameter är abnormala |
| 4 = fyra parameter är abnormala (bilateralt förhöjd PI och diastolisk notch) |

Umbilical artär blodflödesklass (BFC)

- | |
|--|
| 0 = normal umbilical artär blodflöde |
| 1 = PI mellan +2 och +3 SD över medellinjen |
| 2 = PI > +3 SD och framåt flöde i diastole |
| 3 = avsaknad av diastoliskt flöde eller bakflöde |

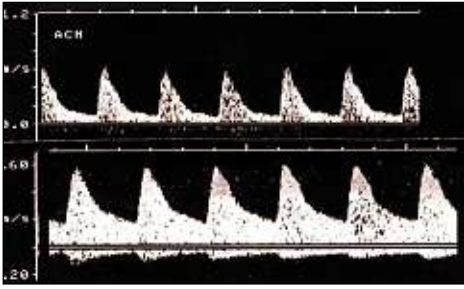
PI = pulsatility index; SD = standard deviation

Arteria cerebri media

Vid kronisk syrebrist förmår fostret att kompensera nedsatt syretillförsel genom omfördelning av blodflödet till förmån för livsviktiga organ som hjärna, hjärta och binjurar. Omfördelning av cirkulationen kan hålla fostrets syresättning i dessa organ inom normala gränser under lång tid. Dopplerundersökning av blodflödet i fostrets arteria cerebri media ger en god bild av pågående omfördelning av cirkulationen som är i direkt relation till kärlmotstånd i både umbilicalkärl och arteria uterina (15). Karakteristiskt är en ökning av diastoliskt blodflöde i kärlet som ett tecken på minskat vasculärt motstånd och ökad genomblödning (Figur 4). Fetal "brain sparing" definieras som pulsatility index i arteria cerebri media under 5%-gränsen (16). Omfördelning av cirkulationen definieras också som arteria cerebri media PI/ umbilical artär PI < 1.08 (17).

Undersökning av blodflöde till hjärta och binjurar är tekniskt svårare. Ökat blodflöde till fostrets hjärna kommer tidigt vid utvecklingen av kronisk fetal syrebrist. Trots tecken till omfördelning av cirkulationen har fostret som regel fortfarande reserver till att klara av normal vaginal förlossning (18). Ökat blodflöde till hjärnan är således inte en indikation till förlossning, mer som en varningssignal till ökad övervakning.

Figur 4



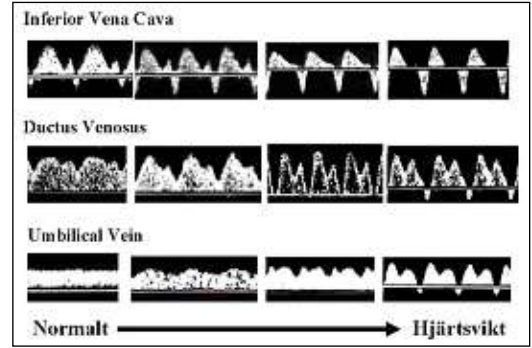
Blodflödesmönster i arteria cerebri media mätt med Dopplerultraljud. Övre raden visar normalt mönster och nedre raden ökat diastoliskt blodflöde vid kronisk syrebrist ("brain-sparing").

Venöst blodflöde

Blodflöde i de stor systemiska venerna styrs av tryck i hjärtats förmak. Flödet är pulserande på grund av variation i tryck under en hjärtcykel. Vid lågt tryck finns det rikligt flöde till hjärtat och vid högt tryck ett lägre flöde eller möjligen reverserat flöde från hjärtat i slutet av diastole. I umbilicalvenen och i portacirkulationen finns normalt inga pulsationer på grund av att ductus venosus filtrerar bort de mesta av de tryckvågor som kommer från hjärtat. De första rapporterna om studier av venöst flöde inom perinatalmedicinen kom i början av 1990-talet, där pulserande blodflödesmönstret i umbilicalvenen relation till fetal hjärtsvikt studerades (Figur 5) (19, 20). Forskning har visat att detta pulserande mönster kommer som en följd av öppning av ductus venosus vid fetal syrebrist eller hjärtsvikt.

Tillsammans med kardiokografi (CTG), flöde i umbilicalartären och bedömning av fostervattenmängd har blodflöde i fostrets vener kommit att bli den metod som mest används för val av tidpunkt för förlossning. De kärl som används mest vid flödesmätningar är ductus venosus och umbilicalvenen. Ductus venosus kontrollerar hur stor del av det syresatta blodet i umbilicalvenen som skall direkt in till hjärtat, och då framför allt till den vänstra delen. Normalt förs 25-30% av umbilicalt venöst blod via ductus venosus till vena cava

Figur 5



Blodflödesmönster i vena cava inferior, ductus venosus och vena umbilicalis vid hjärtsvikt eller svår syrebrist. Längst till höger registrering från ett döende foster.

inferior och hjärtat (21). Vid svår syrebrist kan ductus venosus öppnas och föra allt blod från moderkakan till hjärtat. Denna omfördelning har som mål att föra syrerikt blod via foramen ovale till den vänstra delen av hjärtat och därmed öka flödet till kranskärl och hjärna. När ductus venosus är vidöppen registreras reverserat flöde i slutet av diastole och flödet i umbilicalvenen pulserar som i venerna intill hjärtat (22) (Figur 5). Detta flödesmönster i ductus venosus eller umbilicalvenen är förknippade med hjärtsvikt eller svår syrebrist och är en indikation till att modern bör förlösas (23, 24).

Indikationer för Dopplerundersökning

Misstänkt fetal tillväxthämning

Dopplerundersökning av blodflödet i arteria umbilicalis och arteria uterina ger information om vaskulärt motstånd i moderkakan. Kärlen är likvärdiga för att förutse komplikationer senare i graviditeten. Minskat flöde i diastole är starkt förknippat med fetal tillväxthämning och kronisk syrebrist. Initialt rekommenderades Dopplerundersökning vid tillväxtavvikelse större än – 22 procent från medelvikten eller att viktavvikelsen faller med mer än 10 procent mellan två undersökningstillfällen (25).

Tabell 2.

De viktigaste indikationerna för blodflödesundersökning med Doppler.

1.	Misstänkt fetal tillväxthämning
2.	Preeklampsi
3.	Minskade fosterrörelser
4.	Diabetes mellitus typ 1
5.	Blödning i tredje trimestern
6.	Tråkig obstetrisk anamnes
8.	Misstanke om fetal syrebrist
10.	Oligo- eller polyhydramnios
11.	Tvillinggraviditet
12.	Misstanke om fetal anemi
13.	Misstanke om slutning av ductus arteriosus
14.	Fetal arytm
15.	Hydrops fetalis

Nyare resultat visar att foster med viktavvikelse mellan -15 och -22 procent som inte undersöktes med Doppler, löpte mycket större risk för perinatale komplikationer än de som övervakades med Doppler (26). Ett förslag till uppföljning av fall misstänkta för tillväxthämning finns i Tabell 3.

Preeklampsi

Graviditeter som kompliceras av preeklampsi uppvisar ofta tecken till ökat placentärt vasculärt motstånd. Även om ökat PI eller notch i vågformen vid screening vid 23-24 veckor är starkt förknippade med preeklampsi senare i graviditeten, har bara 36 procent tecken till ökad uterint vasculärt motstånd sent i tredje trimestern (12). Det finns således möjlighet att flödesmotståndet minskar med tiden (27), även om patienten senare får preeklampsi och har normalt placentärt blodflöde. Ökas vasculärt motstånd i placentalcirkulationen är starkt förknippat med akuta perinatale komplikationer (12).

Tråkig obstetrisk anamnes

Kvinnor som har haft preeklampsi vid tidigare graviditet, framför allt de med ökat flödesmotstånd i placenta och fetal tillväxthämning (13). Den enda förebyggande behandlingen

Tabell 3.

Förslag till användning av Doppler för kontroll av graviditeter vid misstänke om fetal tillväxthämning.

Viktdeviation utan blodflödesförändringar (BFC normal)	
-15% till -21%	och normalflöde i uterina. Inga vidare kontroller utom på MVC och ultraljud i v. 37
-22% till -27%	BF + CTG + ultraljud + specialistmottagning (läk) varannan vecka
-28% till -33%	BF + CTG + specialistmottagningt varje vecka (läk varannan vecka + barnmorska varannan vecka); ultraljud varannan vecka
≤ -34%	Individualiseras beträffande inläggning; kromosomodling och infektionsutredning övervägs; noggrann organscreening; BF minst 2 ggr/vecka; CTG minst 2 ggr/vecka; ultraljud varannan vecka

Vid blodflödesförändringar i arteria umbilicalis

BFC 1 BF + CTG 2 ggr/vecka; kontroll hos läkare 1 ggr/vecka och barnmorska 1 ggr/vecka; ultraljud varannan vecka

BFC 2 BF + CTG 3 ggr/vecka; kontroll 3 ggr/vecka (läkare 1 ggr och hos barnmorska 2 ggr/vecka); ultraljud varannan vecka; inläggning övervägs; < 34 veckor överväg steroidbehandling.

BFC 3 Avsaknad av diastoliskt blodflöde

Inläggning. Kejsarsnitt övervägs starkt (direkt indicerad vid pulsationer i vena umbilicalis); diskutera med neonatolog; < 34 veckor överväg steroidbehandling; CTG x 2 dagligen. Planera för elektivt kejsarsnitt vid försämrat kliniskt tillstånd som till exempel avsaknad av tillväxt, oligohydramnios eller svår preeklampsi.

BFC 3 Bakflöde i diastole

Sectio samma dag om fostret är livsdugligt; CTG kontinuerligt i väntan på operation. Om före 28 veckor ge steroidbehandling i väntan på operation.

Vid BFC normal och arteria uterina:

UAS 0-2 Som vid normalt flöde, men efter viktavvikelse (se ovan).

UAS 3 BF + CTG + specialistmottagning 1 ggr/vecka (varannan gång till BM); ultraljud varannan vecka

UAS 4 BF + CTG + spec mott 2 ggr/vecka (varannan gång till BM); ultraljud varannan vecka. Planera för elektivt kejsarsnitt vid försämrat kliniskt tillstånd (t ex avsaknad av tillväxt, oligohydramnios eller svår pre-eklampsi). Vid BFC > 0: Räkna Placental score (PLS) (PLS = BFC + UAS)

PLS >3 BF och kontroll 3 ggr/veckan (läkare 1 ggr/vecka och barnmorska 2 ggr/vecka); ultraljud varannan vecka; inläggning övervägs och om < 34 veckor steroidbehandling; planera för elektivt kejsarsnitt efter individuell bedömning.

BF = blodflöde; CTG = Kardiotokografi; BFC = umbilical artär blodflödesklass; UAS = uterin artär score.

som kan ge visst skydd vid nästa graviditet är lågdos ASA eller heparin, även om det inte är vetenskapligt beprövat. Eftersom trophoblastinvasionen i sub-placentära kärlen anses börja vid 8 veckors graviditet bör behandling påbörjas vid denna tidpunkt. Förvandlingen av kärlen pågår fram till 24 veckor. Första placentära Dopplerundersökningen är således inte meningsfull innan 24 veckor. Om blodflödet är normalt vid 24 veckor, kan sannolikt den profylaktiska antitrombotiska behandlingen avbrytas.

Diabetes mellitus typ 1

Typ 1-diabetes är relaterat till en rad graviditetskomplikationer såsom preeklampsi, fetal tillväxthämning och intrauterin fosterdöd. Noggrann kontroll av glukosvärden och frekventa kontroller i mödravården är viktiga för att förbättra utfallet. Ett led i övervakningen av dessa graviditeter är Dopplerundersökning av moderkakan. Enligt Pietryga et al. (28) finns ett starkt samband mellan pregestational vaskulopati och komplikationer under graviditet. Nefropati var mer relaterat till komplikationer än retinopati. Det visades ett starkt samband mellan vaskulopati och tecken till ökat motstånd i arteria uterina. Detta kan betyda att artärerna under moderkakan inte har förvandlats på normalt sätt under graviditet på grund av att de innan graviditeten var skadade av skleros på grund av diabetessjukdomen. Ökat vaskulärt motstånd i moderkakan är mycket ovanligt vid graviditetsdiabetes. Det finns ett positivt samband mellan vaskulärt motstånd i moderkakan och födelsevikt (29). Inget samband fanns mellan Hb1Ac och Dopplerundersökning av moderkakan.

Oligo- och polyhydramnios

Vid omfördelning av fetal cirkulation på grund av kronisk syrebrist, minskar som regel blodflödet till njurarna. Detta kan leda till nedsatt urinproduktion och oligohydramnios. Uppmärksamhet av oligohydramnios skall därför alltid leda till övervakning av fostret med hänsyn till

syrebrist. Dopplerundersökning är då en given del av övervakningen. Undantag till detta är oligohydramnios vid överburenhet, där Dopplerundersökningen av moderkakan nästan alltid är normal.

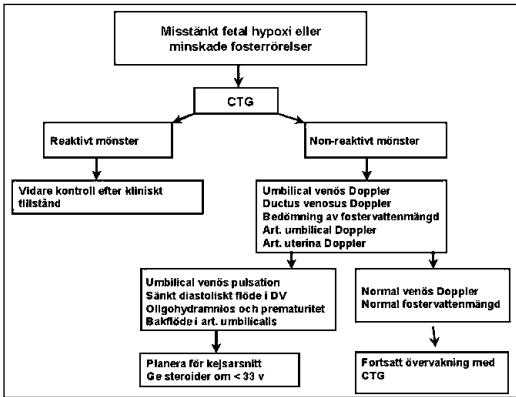
Vid hypervolymi av den fetala cirkulationen, som vid hjärtsvikt eller tvillingtransfusionsyndrom, ökar fostrets urinproduktionen för att bli av med den extra vätskan (30). Ökad urinproduktion kan då leda till polyhydramnios. Även om det inte finns någon orsak till polyhydramnios hos 60 procent av fallen, skall fostret undersökas med Doppler för att utesluta hjärtsvikt med venös Doppler som beskrivs ovan. TORCH-screening för misstanke om smitta är också en viktig del av utredningen liksom erytrocytantikroppsscreening.

Förutse fetal hypoxi

När det föreligger osäkerhet om fostrets hälsa kan Dopplerundersökning vara av diagnostiskt värde. CTG-registrering skall i första hand utföras. Patologiska och preterminala CTG-mönster är en indikation för omedelbart ingripande. När CTG inte är reaktiv och det föreligger osäkerhet om vidare handläggning finns ett förslag till vidare handläggning i Figur 6. Dopplerregistrering av venöst blodflöde ger den pålitligaste signalen om fostrets hälsa. Pulsationer i umbilicalvenen eller nedsatt diastoliskt blodflöde i ductus venosus är indikatorer på fetal syrebrist eller hjärtsvikt. Oligohydramnios hos en prematur graviditet är också en signal om försämrat fetal tillstånd, förutsatt att njuragenesi är uteslutet. Backflöde i umbilicalartären är också tecken till en kraftig omfördelning av cirkulationen med hot för fostrets liv. Alla dessa faktorer är starkt förknippade med perinatal mortalitet. Förlossning med kejsarsnitt borde därför övervägas om fostret är livsdugligt. Steroider bör om möjligt ges om graviditeten är före 34 veckor.

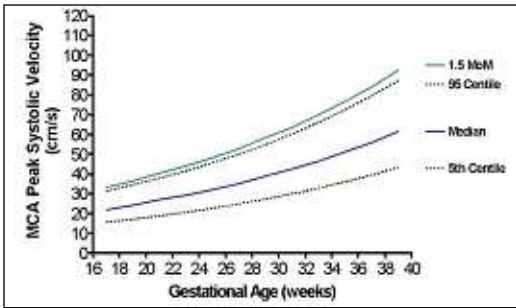
Vid non-reaktivt CTG-mönster och normalt fetalt venöst blodflöde är det osannolikt att det föreligger allvarlig syrebrist. Fortsatt övervakning med CTG och eventuellt venös Doppler är lämpliga åtgärder.

Figur 6



Ett förslag till övervakning av graviditeter med risk för fetal syrebrist

Figur 7



Grafisk kurva över högsta systoliska blodflödes-hastighet i arteria cerebri media. Vid hastigheter över 1.5 MoM finns det stor risk för fetal anemi (13).

Andra indikationer

Det finns många andra användningsområden för Dopplerultraljud inom perinatalmedicinen. Färgdoppler ger en angiografiliknande bild av cirkulationen. Den är värdefull vid registrering av blodflöde i ett bestämt kärl och är också ett viktigt diagnostiskt hjälpmedel vid missbildnings- och tumördiagnostik. Färgdoppler är också värdefull vid bedömning av navelsträngsinsertion i moderkakan och av kärlförbindelse mellan monochoriotiska tvillingar. Med en ny 3 och 4 dimensionell bildteknik kan cirkulationen också undersökas i volym och i tid.

Doppler är också en självklar del av fetal hjärtundersökning. Blodflöde över klaffar kan

registreras. Vid stenos registreras höga hastigheter och vid läckage backflöde i diastole. Hastigheten vid läckage kan också ge information om tryckförhållanden i kammaren. Färgdoppler är också värdefull vid hjärtmissbildningsdiagnostik. Detta är speciellt viktigt vid tidig diagnostik och vid lokalisering av läckage över mitralis- eller tricuspidklaffarna.

Dopplerultraljud är viktig vid undersökning av foster med arytmi. Om Dopplerregistrering utförs nedanför mitral- och aortaklaffen, kan in- och utflöde i vänster kammare registreras och information om förmakskontraktion i förhållande till kammarkontraktion erhålls och därmed om ledning över AV-noden. Registrering av blodflöde i de centrala venerna, såsom hepatiske vener, kan ge information om orsaken till prematura extraslag och skilja ut de som härstammar från förmak eller kammare (31). Venöst blodflöde har också olika flödesmönster vid förmaksfladder och supra-ventrikulär takykardi.

Screening för erytrocytantikroppar i maternellt blod är det traditionella sättet att upptäcka hotande fetal anemi på grund av immunisering. Fetal hydrops är ett mycket sent tecken på fetal anemi. Fetalt hemoglobin är då oftast under 50 g/L. Bedömning av nedbrytning av röda blodkroppar kan återspeglas i bilirubinmängd i fostervattnet (32). Bilirubinhalten i fostervattnet är dock osäker markör vid minskad produktion av röda blodkroppar, som är det vanliga vid Kell-immunisering. Man har försökt förutse fetal anemi med Doppler volym blodflödesmätningar i umbilicalvenen och aorta samt registrering av venöst blodflödesmönster. Resultaten var inte pålitliga. En metod som fått stort genomslag är istället registrering av högsta blodflödes-hastigheten i systole i arteria cerebri media (33) och i mjältartären (34). Ett starkt samband mellan ökad flödes-hastighet och fetal anemi har kunnat påvisas där den förhöjda hastigheten i systole sannolikt är orsakad av ökad hjärtminutvolym och minskad blodviskositet. Figur 7 visar riskgränserna för fetal anemi vid registrering av systolisk blodflödes-hastighet i arteria cerebri media.

Behandling med antiflogistikum (NSAID) vid till exempel maternellt njur- eller gallstensanfall under graviditet, kan orsaka prematur slutning av ductus arteriosus. Slutning av ductus arteriosus kan leda till svår högersidig fetal hjärtsvikt, men detta är mycket sällsynt före 27 graviditetsveckor (35). Mer än ett dygns behandling med NSAID efter denna tidpunkt i graviditeten bör därför alltid leda till ultraljudsundersökning för att utesluta prematur slutning eller förträngning av ductus (pulsatilitets index < 1,9). Dilatation av fostrets högra kammare är då vanlig liksom läckage över tricuspidklaffen. Vid tecken till slutning av ductus bör behandlingen avbrytas och ersätta med andra preparat som inte påverkar ductus.

Referenser

- Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systemic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1379-87.
- Gudmundsson S, Marsál K. Blood velocity waveforms in the fetal aorta and umbilical artery as predictors of fetal outcome - a comparison. *Am J of Perinatology.* 1991;8:1-6.
- Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, et al. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:464-5.
- Ley D, Tideman E, Laurin J, et al. Abnormal fetal aortic velocity waveforms and intellectual function at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;8:160-165.
- Farrell T, Chien PF, Gordon A. Intrapartum umbilical artery Doppler velocimetry as a predictor of adverse perinatal outcome: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106: 783-92.
- Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New Doppler technique for assessing utero-placental blood flow. *Lancet.* 1983;1:675-677.
- Gudmundsson S, Marsál K. Umbilical and utero-placental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 1988;27:187-196.
- Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:807-12.
- Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsál K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:612-19.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:583-6.
- Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvagina uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:441-49.
- Li H, Gudnason H, Olofsson P, et al. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester pre-eclamptic women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:459-63.
- Gudnasson HM, Dubiel M, Gudmundsson S. Preeclampsia - abnormal uterine artery Doppler is related to recurrence of symptoms during the next pregnancy. *J Perinat Med.* 2004;32:400-403.
- Saemundsson Y, Svantesson H, Gudmundsson S. Abnormal uterine artery Doppler in IUGR pregnancies predicts recurrence in next pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(7):814-7.
- Cheema R, Dubiel M, Gudmundsson S. Fetal brain sparing is strongly related to the degree of increased placental vascular impedance. *J Perinat Med.* 2006;34:318-322

16. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1262-70.
17. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, et al. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;79:416-20.
18. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early Human Development.* 1997;47:177-84.
19. Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, et al. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with non-immune hydrops. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:33-37.
20. Tulzer G, Gudmundsson S, Huhta JC, et al. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4:279-83.
21. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad SM. Blood flow and degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:147-53.
22. Gudmundsson S, Gunnarsson G, Hökegård KH, et al. Venous Doppler velocimetry in relationship to central venous pressure and heart rate during hypoxia in the ovine fetus. *J Perinatal Medicine.* 1999;27:81-90.
23. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:140-6.
24. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:564-70.
25. Laurin J. Intra-uterine growth retardation. A clinical and ultrasonic investigation of diagnosis and fetal surveillance. *Doctorsavhandling, Lunds Universitet,* 1987.
26. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:258-64.
27. Soregaroli M, Valcamonico A, Scalvi L, et al. Late normalisation of uterine artery velocimetry in high risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:42-45.
28. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, et al. Abnormal uterine Doppler is related to vasculopathy in pregestational diabetes mellitus. *Circulation.* 2005;112:2496-500.
29. Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, et al. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2006;34:108-10.
30. Wieacker P, Wilhelm C, Prompeler H, et al. Pathophysiology of polyhydramnios in twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7(2):87-92.
31. Gudmundsson S. Importance of venous flow assessment for clinical decision making. *Eur J Obst Gyn Repr Biol.* 1999;84:173-78.
32. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by resus sensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359-70.
33. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000;342:9-14.
34. Maciuleviciene R. Fetal splenic artery and middle cerebral artery Doppler velocimetry in cases of Rhesus alloimmunization. *Doctosavhandling, Kaunas University of Medicine, Lithuania,* 2005.
35. Tulzer G, Gudmundsson S, Tews G, et al. Incidence of indometachin induced human fetal ductal constriction. *J of Maternal-Fetal Investigation.* 1992;1:267-69.

13

Fostervatten

Mats Fägerquist

Omsluten av en skyddande hinnsäck och invaggad i närande fostervatten övergår embryot till ett liv som foster. I tidig graviditet passerar vätska direkt ut i hinnsäcken (amnion) genom fostrets hud, men med tilltagande keratinisering, blir andra transportvägar mer betydelsefulla. Normalt råder en balans mellan tillförd och resorberad vätskevolym.

Flöden till hinnsäcken

Fostret börjar bilda urin vid graviditetsvecka 11 och från vecka 20 är urinproduktionen det dominerande vätskeflödet till hinnsäcken. Fostrets urinblåsa uppvisar återkommande fyllnads- och tömningsfaser. Volymökningen under en fyllnadsfas avspeglar fostrets urinproduktion och kan bestämmas med ultraljud. Produktionen ökar under graviditeten till omkring 50 mL/tim i fullgången tid, en timdiures som är 10 gånger högre än hos det nyfödda barnet (1). Foster, som är lätta för tiden (SGA) och tillväxthämmade foster (IUGR), har lägre urinproduktion än normalviktiga foster (AGA). Anledningen är att dessa foster har färre nefron än AGA-foster (2). Om foster drabbas av syrebrist reduceras också urinproduktionen. Förklaringen är då att blodflödet till hjärnan, hjärtat och binjurarna bibehålls medan blodflödet minskar till njurarna en omfördelning av blodflödet, så kallad brain sparing (3, 4).

Även från fostrets lungor utsöndras vätska till hinnsäcken och tillförseln ökar fram till vecka 36 (5). Sekretionen styrs av natrium- och kloridjoner och vätskan transporteras från epitelcellerna ut i bronklumen. Under förlös-

ningen frisätts adrenalin, vilket orsakar en omställning från sekretion till resorption av vätska från bronklumen – en väsentlig förberedelse inför den kommande luftandningen.

Sekretion av vätska kan också ske in i hinnsäcken via amnionhinnan, vilket förklarar att hinnsäcken är vätskefylld även vid en ofostrig graviditet.

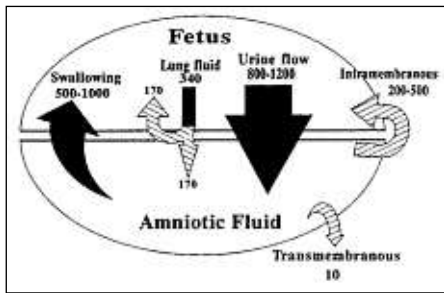
Flöden från hinnsäcken

Fostret börjar svälja fostervatten omkring vecka 11 (samtidigt som urinproduktionen debuterar) och från vecka 15 har foster ett utvecklat sugmönster (6). Sväljningsrörelserna är snabbare än hos födda barn och sväljning av fostervatten utgör det största avflödet från hinnsäcken. Den svalda volymen ökar linjärt fram till graviditetsvecka 28, men därefter är ökningen exponentiell.

Vätska resorberas även via navelsträngen och den fetala ytan av placentan till fostrets cirkulation, det så kallade intramembranösa flödet. Detta flöde kan variera inom vida gränser (7). Det transmembranösa flödet, det vill säga flödet från hinnsäcken via amnionhinnan till moderns blodcirkulation, är av mindre omfattning (8).

Trots ständigt pågående flöden till och från hinnsäcken, råder en relativ balans och medelvolymen ökar endast gradvis under graviditeten fram till vecka 34, varefter en minskning sker. Vätskeutbytet genom amnionhinnan och fostrets hud sker genom aktivering av proteinkanaler (aquaporiner), som släpper igenom vätska. Styrningen av vätskeutbytet är exempel på så kallad intracellulär signalering.

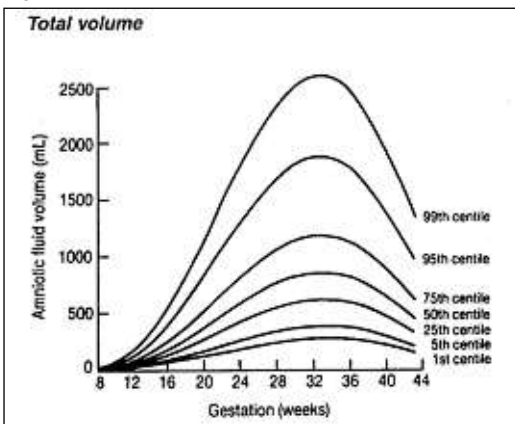
Figur 1



Omsättningen av fostervatten vid fullgången human graviditet. Av den vätska som bildas i lungorna når hälften ut i hinnäsäcken medan fostret sväljer resten.

Källa: Gilbert WM och Brace RA Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity *Semin Perinatol.* 1993; 17: 150-157

Figur 2



Fostervattenvolymens variation under normal graviditet. Under perioden 22+0 till 39+0 är medelvolymer (50th centile) 780 ml.

Källa: Brace RA och Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 382-388

Under 1980-talet introducerades "biofysisk profil" som en parameter för att bedöma fostrets hälsotillstånd. Fostervattenvolym, fostrets andningsrörelser, hjärtfrekvens (CTG), kroppsrörelser och tonus värderades enligt en skala 0, 1 eller 2, där 2 anges vid normaltillstånd (9). Den "Biofysiska profilen" har emellertid inte större prediktivt värde än enbart CTG vid övervakning av riskgraviditeter (10).

Fostervattenvolymen är av fortsatt kliniskt intresse. En onormal volym kan tyda på fostermisbildningar, kromosomavvikelser, infektioner eller tillväxthämning.

Metoder att skatta fostervattenvolym

Den enda direkta metoden att mäta fostervattenvolym är invasiv. Ett färgämne med känd volym och koncentration injiceras i hinnäsäcken och efter ett tidsintervall aspireras vätska åter därifrån. Baserat på graden av utspädning kan vätskevolymen beräknas (11). Metoden används dock endast vid forskning. Normalvärde vid direkt uppmätning är 300 – 2000 ml.

För kliniskt bruk beskrivs nedan tre indirekta, icke invasiva ultraljudsmetoder.

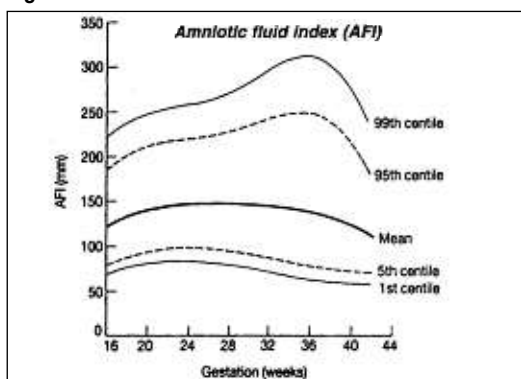
Djupet av den största fostervattenfickan, MVP (Maximum Vertical Pocket)

"Maximum Vertical Pocket" var den första metod som lanserades för att värdera fostervattenvolym (12, 13). Djupet i den största fostervattenfickan i uterus, med minst 1 cm vidd, mäts vinkelrätt mot uterusväggen (14). Metoden förutsätter att man inte inkluderar eventuella navelsträngsslingor vid mätningen. Andra beteckningar på samma metod är "Largest Vertical Pocket, Single-deepest Pocket, Single Vertical Pocket, Single Pocket, Two-cm Pocket and Maximum Pool Depth". Normalvärde: 2,0 – 8,0 cm.

Fostervattenindex, AFI (Amniotic Fluid Index)

Vid sidan av beteckningen AFI används även uttrycket "Four-quadrant Sum", vilket också beskriver själva metoden (15). Uterus indelas i fyra kvadranter med naveln och linje nigra som referenser. Med ultraljud mäts det lodräta djupet av den största fostervattenfickan i varje kvadrant (16). Fostervattenindex är summan av de lodräta djupen uttryckt i cm. Även vid denna metod förutsätts att man inte inkluderar en eventuell navelsträngsslinga. Normalvärde: 5,0 – 25,0 cm.

Figur 3



Amniotic Fluid Index (AFI) under normal graviditet.

Källa: Moore TR, Cayle JE. *The amniotic fluid index in normal human pregnancy.*

Am J Obstet Gynecol. 1990; 162: 1168-1173

Produkten av djupet och bredden av den största fostervattenfickan (Two-Diameter Pocket)

Vid den tredje metoden multipliceras den vertikala och horisontala diametern i den största fostervattenfickan och därav namnet "Two-diameter Pocket" (17). Förfarandet är som vid volymbestämning enligt MVP-metoden, men kompletteras med bredden av den transversella diametern och resultatet uttrycks som en yta. Normalvärde: 15,0 – 50,0 kvadratcentimeter.

Synpunkter på de tre icke invasiva metoderna

Normalt ökar fostervattenvolymen gradvis fram till graviditetsvecka 34 för att därefter minska. För att upptäcka avvikande fostervattenvolym redan under den andra trimestern, kan den estimerade volymen relateras till normalvärden för varje enskild graviditetsvecka (18-20).

Som regel används dock de ovan angivna normalvärdena oavsett graviditetslängd. Dessa värden är valda så att avvikelser skall ha ett prediktivt värde.

I flera studier har man undersökt hur väl fostervattenvolymen kan uppskattas med de indirekta ultraljudsmetoderna MVP, AFI och

Two-diameter Pocket (19, 21, 22). Det är ingen enskild metod som förespråkas generellt. De skattade volymerna (med MVP, AFI och Two-diameter Pocket) jämfördes med den direkt uppmätta volymen enligt färgspädningsmetoden. Man fann en bristande överensstämmelse, men den var inte så stor att den motiverade förändringar av metoderna (11). Avvikelserna kan delvis bero på att operatören komprimerar uterus med ultraljudsgivaren och att fostrets rör sig. Det kan vara svårt att säkert se fostervattenfickornas avgränsningar på ultraljudsskärmen. Därför kan måtten variera i storleksordningen 1,0 cm för varje enskild ultraljudsoperatör vid en undersökning. Variationen kan uppgå till 2,0 cm då flera operatörer undersöker samma patient (23). I den kliniska vardagen anges MVP- och AFI-värdet i sorten cm och för Two-diameter Pocket kvadratcentimeter, vilket är adekvat med tanke på pragmatiskt valda gränsvärden och förekomsten av mätfel.

I en Cochrane-studie jämfördes den kliniska nyttan av att bestämma fostervattenvolym dels med AFI och dels med MVP. I studien ingick såväl högrisk som lågrisk singlegraviditeter. Man fann ingen skillnad i den totala frekvensen av sectio, mekoniumtillblandat fostervatten, Apgar score < 7 vid 5 minuter, navelsträngs-pH < 7,1 och vård på neonatalavdelning. De båda metoderna var således jämbördiga. Med AFI noterades emellertid högre frekvens av fall med onormalt låg fostervattenvolym (oligohydramnios), induktioner och sectio just på indikationen hotande fosterasyxi jämfört med MVP. Detta talar för flera fall av onödiga förlossningsinduktioner. Slutsatsen blev därför att metoden MVP bör användas istället för AFI vid skattning av fostervattenvolym (24). Man kan dock fråga sig om oligohydramnios alltid skall leda till förlossningsinduktion.

Vid flerbörd finns beskrivet hur metoderna MVP, AFI och Two-diameter Pocket kan användas. För bestämning av AFI delades varje hinnsäck upp i fyra kvadranter och djupen i samtliga kvadranter adderades. För flerbörd

finns rekommendation om att använda MVP med tidigare nämnda normalgränser (25).

Avvikande fostervattenvolym

Fostervattenvolym under eller över det normala (oligohydramnios respektive polyhydramnios) är indikation för ytterligare utredning.

Oligohydramnios

Oligohydramnios förekommer i 3-5 procent av alla graviditeter (26). Med oligohydramnios avses fostervattenvolym, som vid direkt uppmätning är < 300 ml, MVP < 2,0 cm, AFI < 5,0 cm och Two-Diameter Pocket < 15 kvadratcentimeter.

Debut under den andra trimestern

Orsaken till oligohydramnios kan vara för tidig hinnbristning, tillväxthämning och kromosomrubbingar. Oligohydramnios kan också bero på missbildningar inom urinvägarna, CNS och det kardiovaskulära systemet. Även maternella orsaker som diabetes, hypertoni och medicinering med NSAID-preparat kan nämnas (27). Om oligohydramnios uppträder redan under den andra trimestern är prognosen sämre än om komplikationen debuterar senare (28). Prognosen är beroende av den bakomliggande orsaken, men sekundära effekter av oligohydramnios har också sin betydelse. Till exempel vid för tidig hinnbristning finns risk för infektion och prematurförlossning. En tidigt debuterande oligohydramnios kan leda till att fostrets lungor inte utvecklas fullständigt (29). För att förhindra att barnet drabbas av lungkomplikation finns beskrivet hur koksalt infunderats i hinnsäcken (amnioinfusion) (30).

Total avsaknad av fostervatten (anhydramnion) orsakas som regel av någon allvarlig missbildning inom urinvägarna. Bristen på fostervatten gör det svårt att med ultraljud studera fosterkroppen, men med en amnioinfusion kan det vara lättare att ställa diagnos. Anhydramnion har också beskrivits vid tvil-

ling-tvilling-transfusions-syndrom (TTTS), där donator-tvillingen uppvisar ökad urinproduktion och recipient-tvillingen helt saknar urinproduktion (31). Amniocentes och chorionvillibiopsi kan i enstaka fall medföra hinnbristning och läckage av fostervatten. Läckaget kan eventuellt stoppas genom att ett trombocyt koncentrat injiceras i hinnsäcken (amniopatch) (32).

Debut under den tredje trimestern

Under den tredje trimestern kan oligohydramnios uppträda som komplikation till preeklampsi, som således kan vara ytterligare en orsak (33, 34). Oligohydramnios vid förlossningen kan leda till CTG-förändringar på grund av att navelsträngen komprimeras. Det finns också en ökad risk för att barnet drabbas av mekoniumaspiration (35). Den komplikationsrisken kan reduceras med amnioinfusion under pågående förlossning (terapeutisk amnioinfusion) (36). Amnioinfusion före partus (profylaktiskt) är däremot inte säkert till någon fördel (37). Istället kan peroral vätsketillförsel till modern vara ett alternativ för att öka fostervattenvolymen (38).

Isolerad oligohydramnios

"Isolerad oligohydramnios" är benämningen på oligohydramnios utan övriga graviditetskomplikationer. Andelen av denna speciella form av oligohydramnios varierar med graviditetslängden och är lägre i den andra än i den tredje trimestern (28). Orsaken till isolerad oligohydramnios är okänd men man har funnit en förändrad uppsättning av aquaporiner i amnionhinnan. En ökad vätskeresorption från hinnsäcken skulle kunna vara en förklaring (39).

Hur bör vi handlägga gravida med isolerad oligohydramnios? Isolerad oligohydramnios leder ofta till förlossningsinduktion, prematurförlossning och en ökad sectiofrekvens. I de inducerade grupperna har barnen haft lägre födelsevikt och högre morbiditet än i kontrollgrupperna. Komplikationerna relaterades i stor

utsträckning till iatrogen prematuritet (40-44). Vid jämförelse mellan graviditeter med isolerad oligohydramnios och normal fostervattenvolym fann man i en omfattande multicenterstudie (RADIUS) ingen skillnad i förlossningsutfall (42). Trots detta induceras förlossning i stor utsträckning vid isolerad oligohydramnios och tillståndet är en fortsatt obstetrisk utmaning (45, 46).

Fostervattenvolym efter fullgången tid

Vad har oligohydramnios för betydelse för de gravida, som går "över tiden" (längre än förväntad förlossningsdag, 40+0)? Även för en okomplicerad graviditet ökar den perinatale morbiditeten och mortaliteten, då graviditeten gått längre än 41+0. Det finns då skäl för ökad kontroll och en liberal inställning till att inducera förlossning. I jämförande studier mellan alternativen ökad kontroll och förlossningsinduktion finns fostervattenvolym med som en kontrollparameter (47, 48). Vid tillstötande komplikationer, bland annat oligohydramnios, finns förespråkare för att förlossningen induceras (49). Däremot fann man i en Cochranestudie ingen enskild parameter (exempelvis fostervattenvolym), som säkert kunde avgöra vad som var bäst – att avvakta eller inducera förlossningen (50).

Polyhydramnios

Incidensen av polyhydramnios är 1-3 procent (26). Med polyhydramnios menas fostervattenvolym, som vid direkt uppmätning är > 2000 ml, MVP > 8,0 cm, AFI > 25,0 cm och Two-Diameter Pocket > 50 kvadratcm.

Polyhydramnios kan bero på sjukdom hos modern, exempelvis diabetes mellitus eller njursjukdom. Genesen till polyhydramnios kan också vara fostermisbildning, kromosomavvikelse (trisomi 13, 18 och 21) och kongenitala infektioner (exempelvis toxoplasmos och cytomegaloinfektion). Någon av ovanstående orsaker noterades i 17 procent av fallen vid lindrig polyhydramnios. I övriga fall (83

procent) förekom polyhydramnios utan avvikelser hos fostret eller sjukdom hos modern (isolerad polyhydramnios). Vid uttalad polyhydramnios påvisades en bakomliggande orsak i större utsträckning (83 procent) (51).

CNS-missbildningar kan orsaka polyhydramnios genom vätskesekretion från en blottlagd hjärnhinna, exempelvis från ett encephalocoele eller en neuralrördefekt. Andra orsaker är ökad diures vid bristande produktion av antidiuretiskt hormon och neurologisk störning av fostrets sväljningsfunktion. Missbildningar inom mag-tarmkanalen kan blockera passagen genom oesofagus. Om hindret är beläget längre distalt minskar den volym, som fostret sväljer och därmed också avflödet från hinnsäcken (52). Vid omphalocoele och gastroschisis bidrar vätskesekretionen från hinnor och tarm till den ökade hinnsäcksvolymen. Hjärtmissbildning, som medför en ökad intravaskulär volym, kan orsaka polyhydramnios. Ytterligare en annan orsak kan vara njurmissbildningar med rubbad tubulär resorption, vilket leder till ökad urinproduktion. Bakgrunden till att kromosomrubbingar medför polyhydramnios är oklar men för trisomi 13 och 18 kan orsaken vara en störd sväljningsfunktion (53).

Polyhydramnios kan debutera hastigt redan under den andra trimestern eller utvecklas gradvis. Den utspända livmodern försvårar andningen för modern och hindrar det venösa återflödet från den nedre kroppshalvan. Det förhöjda trycket i hinnsäcken kan resultera i placentaavlossning. Risk finns också för prematurförlossning, navelsträngsframfall och postpartumblödning sekundärt till uterusatoni.

Vid polyhydramnios är det motiverat att modern genomgår en medicinsk utredning. Eventuella fostermisbildningar efterforskas med ultraljud. Serologisk provtagning och kontroll av fostrets kromosomuppsättning är också motiverade åtgärder. Polyhydramnios kan behandlas med NSAID-preparat (prostoglandin synteteshämmare). Ett annat alternativ är punktion av hinnsäcken för dränering av fostervatten (54).

Övrigt

Stamceller i fostervatten

Stamceller i navelsträngsblod har används för behandling av leukemi. Även i fostervatten finns stamceller (55).

Hyperekogent fostervatten

Fostervatten har ibland en ökad ultraljudseko-genicitet. Navelsträngen framträder då som mörka slingor mot en vit bakgrund av fostervatten. Hyperekogent fostervatten (Figur 4) innebär inte att fostervattnet är missfärgat (mekonium) och inte heller någon ökad risk för komplikation vid förlossningen (56).

Figur 4



Hyperekogent fostervatten.

FAKTARUTA

Normalt råder en balans mellan vätskeflöden till och från hinsäcken.

Vätsketillförsel sker genom fostrets urinproduktion och vätskesekretion från lungorna.

Från hinsäcken överförs vätska till fostrets mag-tarmkanal genom sväljning och till fostrets cirkulation genom det intramembranösa flödet. Det transmembranösa flödet leder vätska från hinsäcken till moderns cirkulation.

Med MVP avses djupet i den största fostervattenfickan med minst 1 cm vidd. Normalvärde: 2,0 – 8,0 cm.

Då fostervattenindex AFI används, indelas uterus i fyra kvadranter. AFI är summan av de fyra kvadranternas lodräta djup.

Normalvärde 5,0 – 25,0 cm.

Vid användandet av Two-diameter Pocket multipliceras den vertikala och horisontala diametern i den största fostervattenfickan.

Normalvärde: 15,0 – 50,0 kvadratcentimeter.

Incidensen av oligohydramnios är 3-5 procent. Oligohydramnios kan förekomma vid tillväxthämning, kromosomavvikelse och fostermisbildning. Isolerad oligohydramnios medför inte någon ökad morbiditet eller mortalitet.

Polyhydramnios har en incidens på 1-3 procent. Vid lindrig polyhydramnios är flertalet foster friska, men vid mer uttalad polyhydramnios kan orsaken vara sjukdom hos foster eller mor.

Referenser

- Rabinowitz R, Peters MT, Vyas S, et al. Measurement of fetal urine production in normal pregnancy by real-time ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 1989;161(5):1264-1266.
- Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol.* Apr 1992;99(4):296-301.
- Vyas S, Nicolaides KH, Campbell S. Renal artery flow-velocity waveforms in normal and hypoxemic fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 1989;161(1):168-172.
- Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, et al. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1990;162(2):387-391.
- Kalache KD, Chaoui R, Marks B, et al. Does fetal tracheal fluid flow during fetal breathing movements change before the onset of labour? *BJOG.* May 2002;109(5):514-519.
- Petrikovsky BM, Kaplan GP, Pestrak H. The application of color Doppler technology to the study of fetal swallowing. *Obstet Gynecol.* Oct 1995;86(4 Pt 1):605-608.
- Gesteland KM, Anderson DF, Davis LE, et al. Intramembranous solute and water fluxes during high intramembranous absorption rates in fetal sheep with and without lung liquid diversion. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 2009;201(1):85 e81-86.
- Modena AB, Fieni S. Amniotic fluid dynamics. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2004;75 Suppl 1:11-13.
- Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 15 1980;136(6):787-795.
- Lalor JG, Fawole B, Alfircvic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD000038.
- Dildy GA 3rd, Lira N, Moise KJ Jr., et al. Amniotic fluid volume assessment: comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1992;167(4 Pt 1):986-994.
- Manning FA, Hill LM, Platt LD. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1 1981;139(3):254-258.
- Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1 1984;150(3):245-249.
- Hoddick WK, Callen PW, Filly RA, Creasy RK. Ultrasonographic determination of qualitative amniotic fluid volume in intrauterine growth retardation: reassessment of the 1 cm rule. *Am J Obstet Gynecol.* Aug 1 1984;149(7):758-762.
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, et al. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* Aug 1987;32(8):601-604.
- Ott WJ. Reevaluation of the relationship between amniotic fluid volume and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2005;192(6):1803-1809; discussion 1809.
- Magann EF, Nolan TE, Hess LW, et al. Measurement of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 1992;167(6):1533-1537.
- Gramellini D, Chiaie D, Piantelli G, et al. Sonographic assessment of amniotic fluid volume between 11 and 24 weeks of gestation: construction of reference intervals related to gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol.* May 2001;17(5):410-415.
- Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 2000;182(6):1581-1588.
- Hinh ND, Ladinsky JL. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov 2005;91(2):132-136.
- Magann EF, Perry KG, Jr., Chauhan SP, et al. The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin Ultrasound.* Jun 1997;25(5):249-253.
- Croom CS, Banias BB, Ramos-Santos E, et al. Do semiquantitative amniotic fluid indexes reflect actual volume? *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1992;167(4 Pt 1):995-999.
- Rutherford SE, Smith CV, Phelan JP, et al. Four-quadrant assessment of amniotic fluid volume. Interobserver and intraobserver variation. *J Reprod Med.* Aug 1987;32(8):587-589.
- Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD006593.
- Morin L, Lim K. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* Jun 2011;33(6):643-656.
- Volante E, Gramellini D, Moretti S, et al. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2004;75 Suppl 1:71-75.
- Hendricks SK, Smith JR, Moore DE, Brown ZA. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* Apr 1990;97(4):312-316.

28. Shipp TD, Bromley B, Pauker S, et al. Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Feb 1996;7(2):108-113.
29. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Oct 2000;16(5):482-494.
30. Hofmeyr GJ, Essilfie-Appiah G, Lawrie TA. Amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.*12: CD000942.
31. Sumie M, Nakata M, Murata S, et al. Two cases of reversal of twin-twin transfusion syndrome diagnosed by measuring hourly fetal urine production. *J Obstet Gynaecol Res.* Oct 2009;35(5):983-986.
32. Quintero RA. Treatment of previable premature ruptured membranes. *Clin Perinatol.* Sep 2003;30(3):573-589.
33. Weinbaum PJ, Vintzileos AM, Campbell WA, et al. Acute development of oligohydramnios in a pregnancy complicated by chronic hypertension and superimposed pre-eclampsia. *Am J Perinatol.* Jan 1986;3(1):47-49.
34. Sherer DM, Dayal AK, Schwartz BM, et al. Acute oligohydramnios and deteriorating fetal biophysical profile associated with severe preeclampsia. *J Matern Fetal Med.* Jul-Aug 1999;8(4):193-195.
35. Banks EH, Miller DA. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1999;180(6 Pt 1):1461-1463.
36. Hofmeyr GJ. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD000014.
37. Hofmeyr GJ. Prophylactic versus therapeutic amnioinfusion for oligohydramnios in labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000176.
38. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD000134.
39. Zhu XQ, Jiang SS, Zhu XJ, et al. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 3 in fetal membranes and placenta in human term pregnancies with oligohydramnios. *Placenta.* Aug 2009;30(8):670-676.
40. Melamed N, Pardo J, Milstein R, et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by isolated oligohydramnios diagnosed before 37 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* Sep;205(3):241 e241-246.
41. Garmel SH, Chelmow D, Sha SJ, et al. Oligohydramnios and the appropriately grown fetus. *Am J Perinatol.* Jul 1997;14(6):359-363.
42. Zhang J, Troendle J, Meikle S, et al. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *Bjog.* Mar 2004;111(3):220-225.
43. Kreiser D, el-Sayed YY, Sorem KA, et al. Decreased amniotic fluid index in low-risk pregnancy. *J Reprod Med.* Aug 2001;46(8):743-746.
44. Conway DL, Adkins WB, Schroeder B, Langer O. Isolated oligohydramnios in the term pregnancy: is it a clinical entity? *J Matern Fetal Med.* Jul-Aug 1998;7(4):197-200.
45. Sherer DM. A review of amniotic fluid dynamics and the enigma of isolated oligohydramnios. *Am J Perinatol.* Jul 2002;19(5):253-266.
46. Schwartz N, Sweeting R, Young BK. Practice patterns in the management of isolated oligohydramnios: a survey of perinatologists. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Apr 2009;22(4):357-361.
47. Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, et al. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. A randomized controlled trial. The Canadian Multicenter Post-term Pregnancy Trial Group. *N Engl J Med.* Jun 11 1992;326(24):1587-1592.
48. Hassan AA. The role of amniotic fluid index in the management of postdate pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* Feb 2005;15(2):85-88.
49. Management of pregnancy beyond 40 weeks' gestation. *Am Fam Physician.* May 15 2005;71(10):1935-1941.
50. Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcome for women at or beyond term: *Cochrane Database of Systematic Reviews;* 2006.
51. Hill LM, Breckle R, Thomas ML, Fries JK. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* Jan 1987;69(1):21-25.
52. Mann SE, Nijland MJ, Ross MG. Mathematic modeling of human amniotic fluid dynamics. *Am J Obstet Gynecol.* Oct 1996;175(4 Pt 1):937-944.
53. Wallenburg HC, Wladimiroff JW. The amniotic fluid. II. Polyhydramnios and oligohydramnios. *J Perinat Med.* 1977;5(6):233-243.
54. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol.* Dec 1994;84(6):1025-1027.
55. Lanfranchi A, Porta F, Chirico G. Stem cells and the frontiers of neonatology. *Early Hum Dev.* Oct 2009;85(10 Suppl):S15-18.
56. Mungen E, Tutuncu L, Muhcu M. Pregnancy outcome in women with echogenic amniotic fluid at term gestation. *Int J Gynaecol Obstet.* Mar 2005;88(3):314-315.

14

Cervix under graviditet

Rose-Marie Holst

Cervix är en dynamisk anatomisk struktur vars egenskaper under graviditet förändras från att vara fast och rigid till mjuk och eftergivlig. Under graviditet utgör cervix en barriär mellan fostret och yttervärlden. Dess funktion är att skydda det växande fostret under graviditeten från för tidig förlossning och infektion samtidigt som cervix i slutet av graviditeten skall mogna ut och tillåta det fullgångna barnet att passera ut ur livmodern. I normala fall sker utmognaden av cervix gradvis under hela graviditeten. Vid spontan prematurbörd sker denna utmognad i förtid ofta medförande ökad neonatal morbiditet och mortalitet. Hos vissa kvinnor sker ingen utmognad i fullgång-tid och cervix bibehåller sin rigiditet och kvinnan blir överburen.

Indikationer för undersökning

1. Kvinnor som söker med prematura sammandragningar och/eller prematur vattenavgång.
2. Kvinnor med obstetrisk risk (anamnes på tidigare preterm förlossning, upprepade sena missfall).
3. Kvinnor med cervixanomali.
4. Flerbördsgravida.
5. Oklara vaginala blödningar; under graviditet.
6. Mognadsbedömning vid överburenhet.

Olika möjligheter till undersökning av cervix under graviditet

Cervix under graviditet kan bedömas genom spekuluminsektion, digital palpation med

poängsättning enligt Bishop's Score och ultraljudsundersökning. Traditionellt har man under graviditet bedömt cervix med spekulum undersökning och digital palpation. Dessa metoder är emellertid behäftade med subjektiva värderingar. I en jämförelse mellan digital bedömning och vaginalt u-ljud avseende cervixlängden kunde man visa att man vid palpation underskattade cervix längd i 87 procent av fallen med ett medelvärde för skillnaden som var 14 mm (1, 2).

Ultraljud är den metod som på ett mer objektivt sätt beskriver cervix. Undersökningen kan utföras med transvaginal, abdominell, translabial eller transperineal ultraljudsteknik.

Den metod som dominerar är den transvaginala tekniken. Flera studier har visat att det vaginala ultraljudet är bättre att på ett objektivt sätt uppskatta den gravida kvinnans cervix. Lyckandefrekvensen är hög, 95 – 100 procent (2-6) samtidigt som undersökningen har hög acceptans av de undersökta kvinnorna (7, 8). En stor fördel med metoden är att inläringen att behärska undersökningstekniken är snabb (9).

Abdominell ultraljudsundersökning av cervix är en annan möjlighet. I 80% av undersökningarna lyckas man visualisera cervix under förutsättning att den undersökta urinblåsa är välfylld. Utan blåsfyllnad ses cervix endast vid 50 procent av undersökningarna och ju kortare cervix är desto sämre lyckade undersökningar. Det kan också vara en nackdel med fylld urinblåsa då den trycker mot cervix som då kan te sig falskt för lång och slutet (10, 11).

Ett fåtal patienter motsätter sig den vaginala ultraljudsundersökningen och då kan den translabiala eller transperineala tekniken användas. Metoderna kan också användas på patienter med för tidig vattenavgång. En studie har visat att inlärningskurvan för dessa metoder är betydligt längre än den vaginala och med ökad risk att undersökningen misslyckas. Vid de 200 första undersökningarna var överensstämmelsen med vaginalt ultraljud endast 50 procent. Patienternas upplevelse av undersökningen var den samma som med den vaginala (12).

Undersökningsteknik vaginalt ultraljud

Det är viktigt att man bemödar sig om att utföra undersökningen systematiskt. Patienten bör undersökas i gynstol då undersökning på plan brits försvårar vinklingen av givaren. Kvinnan skall tömma urinblåsan före undersökningen då en fylld urinblåsa kan påverka cervix längd och öppningsgrad så att cervix kan te sig falskt för lång och sluten (11). En vaginal givare (5-7 MHz) försedd med ett skyddande hölje (specialtillverkat skydd) förs in i främre fornix. Ultraljudsgel skall appliceras i skyddet. För att undvika tryck mot cervix bör man backa givaren cirka 5 mm då givarens tryck mot cervix också kan ge en falskt för lång och falskt slutet cervix. Givaren vrids tills man får en sagittal bild med den högekogena endocervikala mucosan i mitten. Bilden bör förstoras tills den upptar ca 75 procent av bildskärmens yta. Genom att följa den endocervikala mucosan identifieras inre modermunnen (imm) och yttre modermunnen (ymm). Dessa strukturer ses som v-formade notcher. I de fall då imm eller ymm är vidgade placeras mätkryssen så att man endast mäter den slutna delen av cervix. Undersökningen bör pågå i cirka 2-3 minuter för att observera eventuella dynamiska förändringar i cervix. Det linjära avståndet mellan imm och ymm mäts och det kortaste måttet av tre mätningar noteras. Cervixkanalen är ibland kraftigt böjd och man skall då mäta det raka linjära avståndet mellan imm

och ymm. Man ska inte dela cervixlängden i delar och mäta dessa separat eller följa med kanalens längd med tracklinjen.

Cervix längd och vidgning av inre modermunnen

Ultraljudstekniken ger möjlighet att studera cervix i dess helhet med hela längden från imm till ymm, öppningsgraden av imm och även dynamiska förändringar.

En stor grupp kvinnor som vårdas på obstetriska avdelningar är de med hotande prematurbörd, prematura sammandragningar, för tidig vattenavgång och blödningar. Av dessa föder dock endast ca 8 – 38 procent prematurt (13-15). Svårigheten är att skilja ut de som verkligen kommer att föda i förtid. Det finns än så länge inga säkra kliniska verktyg som kan hjälpa oss att undvika onödigt långa vårdtider för dessa patienter men ultraljudstekniken kan ge viss vägledning. Det transvaginala ultraljudet har i ett flertal studier visat att det finns ett inverterat samband mellan cervix längd och risken för spontan prematurbörd. De flesta studier anger längden ≤ 25 mm som abnorm där ett större mått har ett högt negativt prediktivt värde (16).

Bland 6819 gravida kvinnor undersökta i gestationsvecka 23 vid Fetal Medicine Foundation i London och fann man att 82 procent hade en cervixlängd > 30 mm, 8% hade ≤ 25 mm, 1,7% ≤ 15 mm. Livmoderhalsens längd och mjukhetsgrad förändras normalt under graviditeten. I en longitudinell studie med 69 asymptomatiska lågriskkvinnor (37 förstföderskor och 32 omföderskor) utfördes ultraljud med 4 veckors intervall med början i gestationsvecka 16 till och med vecka 40 (Figur 1) och vi fann att livmoderhalsen successivt blev kortare (opublicerade data Holst RM, Mattsson L-Å, Hökegård K-H). Andra har visat att det finns dynamiska förändringar av livmoderhalsen under normal graviditet (17, 18).

Vid många ultraljudsundersökningar finner man att imm är vidgad och att fosterhinnorna buktar ner i cervixkanalen. Detta feno-

men benämns ofta i engelskspråkiga texter som "funneling" (Figur 2). Vidgningen (funneling) av imm avspeglar endast en kort cervix och tillför inte något i prognostiseringen av prematur födelse utöver längden av cervix (19). En nyligen publicerad studie menar dock att den vidgning av imm som syns vid vaginalt ultraljud utförd med patienten i stående ställning är av vikt vid riskbedömning av prematur födelse (20).

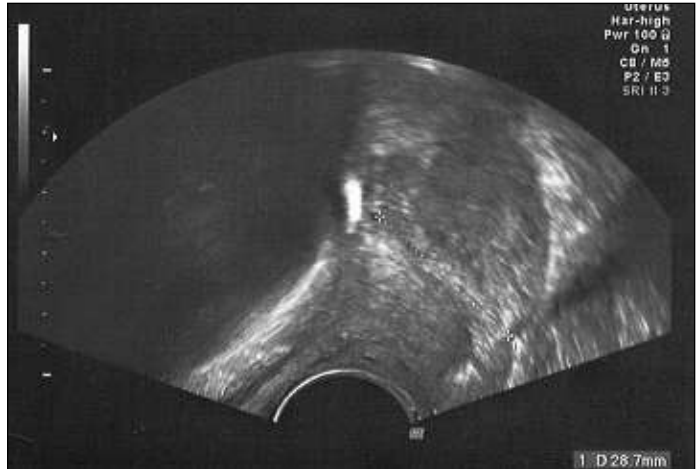
Dynamiska förändringar av cervix längd och öppningsgrad ses ibland vid undersökningen. Dessa förändringar ses oftare vid en kortare cervixlängd. När de ses vid cervix > 30 mm är risken för prematur födelse ökad även vid denna längd (21).

Screeningundersökning av cervix med ultraljud i en lågriskpopulation av gravida kvinnor har inte visats vara värdefull avseende riskbedömning för prematur födelse (22).

Ännu ett användningsområde av transvaginalt ultraljud är inför induktion av förlossning. Det förefaller dock som Bishop's Scorebedömning är bättre för att förutsäga förlossningsutfallet än ultraljudsundersökningen (23). I en studie kunde man visa att livmoderhalsens längd uppmätt med vaginalt ultraljud var bättre än BS att prediktera vaginal förlossning inom 24 timmar (24).

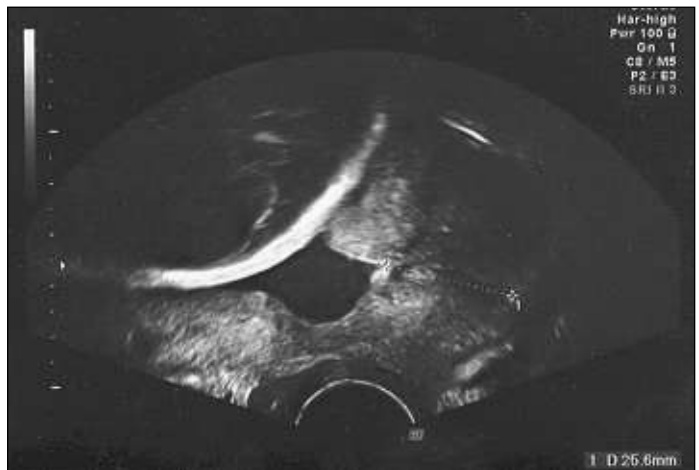
Figur 1

Cervix mäts mellan inre (imm) och yttre modermunnen (ymm). Fostrets huvud till vänster i bilden.



Figur 2

Cervix med med en "funneling". Cervix med med en "funneling". Fostrets huvud ses till vänster i bild. Cervixkanalens längd mätes från inre modermunnen (imm) till yttre modermunnen (ymm).



Referenser

1. Gomez R, Galasso M, Romero R, et al. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Oct;171(4):956-64.
2. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, et al. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.* 1990 Aug;76(2):172-5.
3. Andersen F. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 1991;19:77-83. 1991;19:77-83.
4. Sonek J, Shellhaas C. Cervical sonography: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Jan;11(1):71-8. Review.
5. Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Sep;20(3):256-62.
6. Goldberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Oct;177(4):853-8.
7. Clement S, Candy B, Heath V, et al. Transvaginal ultrasound in pregnancy: its acceptability to women and maternal psychological morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):508-14.
8. Dutta RL, Economides DL. Patient acceptance of transvaginal sonography in the early pregnancy unit setting. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Nov;22(5):503-7.
9. Vayssière C, Morinière C, Camus E, et al. Measuring cervical length with ultrasound: evaluation of the procedures and duration of a learning method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec;20(6):575-9.
10. To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Apr;15(4):292-6.
11. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 Nov 1;2(6):402-9.
12. Cicero S, Skentou C, Souka A, et al. Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Apr;17(4):335-40.
13. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Oct;24(5):554-7.
14. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, et al. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Apr;25(4):353-6.
15. Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Nov;28(6):768-74.
16. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, et al. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):305-22.
17. Bergelin I, Valentin L. Patterns of normal change in cervical length and width during pregnancy in nulliparous women: a prospective, longitudinal ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Sep;18(3):217-22.
18. Bergelin I, Valentin L. Normal cervical changes in parous women during the second half of pregnancy—a prospective, longitudinal ultrasound study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Jan;81(1):31-8.
19. To MS, Skentou C, Liao AW, et al. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Sep;18(3):200-3.
20. Arabin B, Roos C, Kollen B, van Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Apr;27(4):377-86.
21. Jenkins SM, Kurtzman JT, Osann K. Dynamic cervical change: is real-time sonographic cervical shortening predictive of preterm delivery in patients with symptoms of preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Apr;27(4):373-6.
22. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar;184(4):652-5.
23. Rozenberg P, Chevret S, Chastang C, Ville Y. Comparison of digital and ultrasonographic examination of the cervix in predicting time interval from induction to delivery in women with a low Bishop score. *BJOG.* 2005 Feb;112(2):192-6.
24. Pandis GK, Papageorgiou AT, Ramanathan VG, et al. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):623-8.

15

Placenta

Pelle Lindqvist

Normal placentation

Med abdominell ultraljudsundersökning kan placentaläget oftast fastställas. Lågt sittande placenta är en ultraljudsdiagnos som normalt görs i den senare delen av graviditeten. En normal placenta är lätt hyperekogen gentemot det underliggande myometriet. Ofta ses små klart avgränsade eko-fattiga uppkläringar, så kallade lakuner. I slutet av graviditeten iakttas ofta de ekogena bindvävssepta som omger kotelydonerna. Mellan placenta och myometriet finns vanligen en smal eko-fattig zon som tros utgöra decidua basalis. För att närmare bestämma den exakta relationen mot inre modernunnen används vanligen vaginal ultraljudsundersökning med tom urinblåsa.

Placenta previa

Lågt sittande placenta och dess komplikationer kommer sannolikt att bli ett ökat problem i framtiden på grund av större antal kejsarsnittsförlossningar samt en ökande maternell ålder.

I första trimestern har 6.2 procent av kvinnor placenta previa, vilket sjunker till 2.4 procent vecka 12-16 (1, 2). Placenta verkar röra sig uppåt under graviditeten, den så kallade "placentamigrationen", genom att det nedre segmentet utvecklas. Placenta previa förekommer i ökande frekvens i Sverige från 2.2 promille 1990 till runt 3,0 promille i början av 2000-talet (3). Definitionen är att placenta vävnad förekommer över cervix. Vid total placenta previa täcker moderkakan inre modernunnen och vid partiell täcker den inte inre

modernunnen. Om placenta i tidig graviditet ligger skålförmigt över inre modernunnen, (Figur 1) föreligger hög risk för placenta previa och kontroll av placentaläget rekommenderas då i tredje trimestern.

Risken för placenta previa ökar med den maternella åldern och antalet tidigare kejsarsnitt. I Sverige ökar risken från 0,8 promille i 20-24 årsåldern, 3,0 promille vid 30- till 34-årsåldern och 5,6 promille över 35-årsåldern (3). Cirka en tredjedel av kvinnorna med placenta previa är tidigare kejsarsnittade, vilket innebär en 5-10-faldigt ökad risk (3). Vid ett tidigare kejsarsnitt är risken 1-4 procent (5-faldigt ökad). Risken ökar linjärt och är vid 4 eller fler tidigare kejsarsnitt cirka 10 procent.

Figur 1



Diagnostik

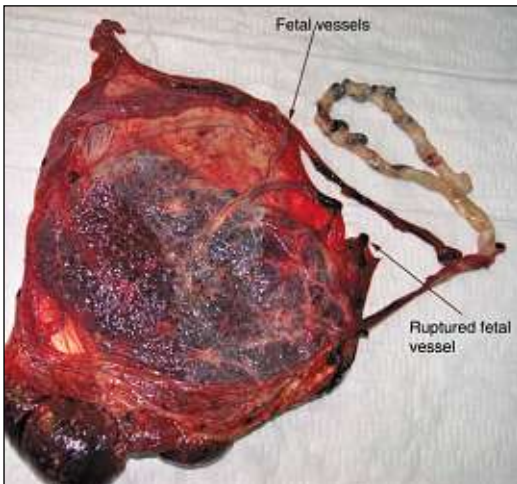
Det är inte ovanligt att en kvinna med placenta previa i början av tredje trimestern har en blödning som senare upphör. Av den anledningen är det viktigt att göra en adekvat undersökning vid blödning i sen graviditet. Även en föregående fosterdel som inte ställer in sig är ett vanligt tecken som bör föra tanken till eventuell placenta previa. Diagnosen placenta previa görs vanligtvis med ultraljud. Viktigt är att risken för andra komplikationer till lågt sittande placenta värderas såsom placenta accreta och vasa previa. Totalt förlöses mer än 95 procent av kvinnor med diagnosen placenta previa i Sverige med kejsarsnitt (3). Risken för stor blödning är betydligt större än vid ett van-

ligt kejsarsnitt. Av denna anledning beställs ofta blod och att erfaren kollega/er utför kejsarsnittet.

Vasa previa

En sällsynt men potentiellt allvarlig fetal komplikation är föreliggande fetala kärl. Ungefär 1/2000 graviditeter kompliceras av kombinationen lågt sittande placenta och velaminöst navelsträngsfäste samt föreliggande fetala kärl (Figur 2). Den viktigaste riskfaktorn för vasa previa är lågt sittande placenta i andra trimestern; placenta < 1 cm från inre modermunnen i graviditetsvecka 20. Andelen kvinnor som får diagnosen vasa previa är i Sverige cirka 1/20,000 (3), vilket sannolikt är en kraftig underrapportering. Den typiska kliniska presentationen är en blödning i samband med vattenavgång. Det oskyddade kärlet brister och fostret blöder. I litteraturen uppges att mer än 50 procent av fostren får en letal blödning, medan tillståndet är helt ofarligt för kvinnan. Vasa previa kan även presentera sig som en blödning under värkarbetet eller ibland som intrauterin fosterdöd när huvudet fixeras och de oskyddade kärlen komprimeras. Vasa previa förorsakar alltså perinatal död som kan undvikas. Barnet är, förutom de föreliggande kärnen, oftast helt friskt.

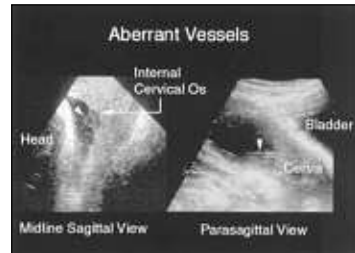
Figur 2



Diagnostik

Vid det lilla antalet graviditeter med låg placenta (2.4 procent) runt graviditetsvecka 20 som har marginell eller velamentös insertion bör genomgå ytterligare undersökning med vaginalt ultraljud/Doppler. Kärnen kan ses mellan korion- och amnionhinnorna utan gelatinöst skydd ovan inre modermunnen. Detta ses på svartvit bild som parallella eko-täta linjer eller ringar mellan fosterhinnorna (Figur 3). I en studie med cirka 100 000 gravida, där man aktivt letade efter dessa tecken hittades 18 fall av vasa previa (4). Navelsträngsinsertionen hittades på i medeltal 20 sekunder vid användande av färg-Doppler (5). Eftersom tillståndet är ovanligt är det viktigt med ett tydligt svar till kliniker om att det rör sig om föreliggande fetalt kärl så att nödvändiga förberedelser kan göras. Vid kraftig fetal anemi och vasa previa kan barnläkare transfundera barnet snabbare än vid annan orsak till anemi. Det är viktigt att det finns en klar handlingsplan för en kvinna med identifierad vasa previa.

Figur 3



Föreliggande fetala kärl vecka 20 (17).

Vid oklar blödning i sen graviditet kan förekomst av fetalt blod undersökas med ett vasa previa-test (Faktaruta 1 och Figur 4). Det finns flera test som alla bygger på att det fetala hemoglobinet är mer resistent mot pH-förändringar än det maternella. Maternellt blod denatureras och får en brun-grön färg medan det fetala blodet förblir rött. Man kan använda ett förenklat test baserat på en lösning som är svagt alkalisk (6).

FAKTARUTA 1 "Vasa previa test"

Tag ett rör med färdigpreparerad "vasa previa-lösning" (0,14M NaOH) (Figur 4). Röret "proppas" och tas med in till den gynekologiska undersökningen. Vid spekulumundersökning tas ett prov med en "tops" från blödningen som därefter doppas i lösningen tills den blir blodtingerad. Kork sätts på och resultatet avläses efter 2 minuter. Röd färg innebär fetalt blod och brun-grönt maternellt prov. Vid positivt prov krävs en negativ kontroll av maternellt blod. Det finns även andra liknande test (7).

Figur 4



Placenta accreta

Placenta accreta är när moderkakan invaderar myometriet. Tre undertyper av accreta finns:

- Placenta accreta: onormalt fastsittande placenta orsakat av brist på decidua
- Placenta increta: onormal inväxt i myometriet
- Placenta percreta: växt av placenta genom myometriet och eventuellt till eller in i omgivande organ, såsom blåsa, adnex och tarm.

I den följande texten används accreta som ett samlingsnamn för ovanstående undergrupper (8). Placenta accreta förekommer enligt litteraturen hos cirka 0,04 promille av gravida utan placenta previa och hos 9,3 procent av kvinnor med placenta previa (9), det vill säga placenta accreta kan ses som en komplikation till låg placentation. Sannolikt är detta på grund av avsaknaden av decidua på nedre uterinsegmentet. Vi kan förvänta oss att förekomsten av placenta accreta kommer att öka. Anledningen till detta är ökningen av antal kvinnor med tidigare kejsarsnitt, lågt sittande placenta samt en allt högre maternell ålder. Dessa är de tre stora riskfaktorerna för placenta accreta. Hos kvinnor med placenta previa som tidigare inte utsatts för uteruskirurgi, uppges risken för accreta vara 2-4 procent (9). Denna risk ökar till mellan 10-35 procent hos kvinnor med tidigare kejsarsnitt (9). Vid tidigare upprepade kejsarsnitt och ålder över 35 år fick 39 procent accreta. Enligt litteraturen krävs det i 2/3 av accreta-fallen hysterektomi vid kejsarsnittet.

Diagnostik

Första trimestern

Redan i tidig graviditet (6-8 veckor) kan placenta accreta misstänkas vid ultraljudsundersökning (8). I första trimestern sitter placenta vanligen i fundus uteri (8). Vid lågt sittande placenta skall misstanke om placenta accreta finnas, speciellt vid tidigare sectio. Normalt finns tjockt myometrium runt om hinnsäcken. Är myometriet framåt mot blåsan i tidig graviditet tunt eller att hinnsäcken "fäster" i det gamla kejsarsnittsarret skall misstankarna öka (8). OBS, det skall skiljas från ärrgraviditet där graviditeten växer i ärret och inte inne i livmodern. En lågt sittande hinnsäck fäst på främre myometrieväggen skall skiljas från en hinnsäck som sitter lågt omgiven av lika mycket myometrium åt varje håll, det kan vara en normal graviditet eller ett missfall som passerar. Vid missfall som passerar finns inget "flöde" i placenta.

Vid tidig misstanke om placenta accreta skall förberedelse vidtas (erfaren operatör, eventuell förberedelse med blod, utredning beträffande utbredningen av problemet) innan kirurgi (legal abort eller exceres) påbörjas. Kvinnor med okontrollerad blödning efter abort eller missfall kan bero på placenta accreta (8).

18 till 20 veckor

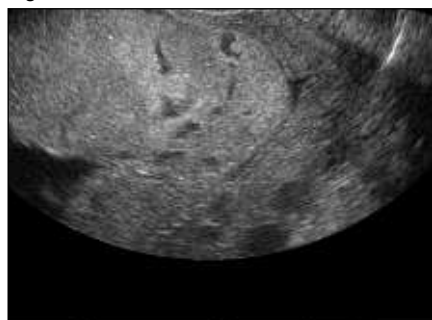
De flesta kvinnor genomgår ultraljud vid 18 till 20 veckors graviditet. Det är bra att känna till om kvinnan tidigare har genomgått någon form av uteruskirurgi eftersom det kraftigt ökar risken för accreta. Vid lågt sittande placenta och vid tidigare kirurgi undersöks placenta och blåsväggen noggrant. Enligt litteraturen finns "tecken" på accreta hos flertalet fall redan vid 18 veckors graviditet (8). Specificiteten av nedanstående tidiga tecken till placenta accreta är inte utvärderade i större serier vilket bör beaktas.

Ultraljudsfynd vid placenta accreta

Placentalakuner

Det som bäst kan prediktera placenta accreta är förekomsten av stora placentalakuner (Figur 5). Lakunerna ses vanligen som oregelbundna runda eko-fattiga områden i placenta. Ju fler lakuner som ses desto större sannolikhet för accreta. Det finns vanligtvis ingen ekotät gräns som vid venösa sinus. Det finns flöde i lakunerna (8).

Figur 5



Blåsvägg

Mellan blåsväggen och myometriet finns normalt en ekotät, jämn kant. Genombrott och kärl på insidan av blåsan kan vara ett tecken på placenta accreta. Det kan dock vara mycket svårt att skilja den normala ökningen av kärl efter ett tidigare snitt.

Decidua basalis

Hos en normal placenta finns det normalt en eko-fattig linje, decidua basalis, mellan placenta och myometriet. Vid accreta saknas denna linje, ett fynd som dock delas med många normala framväggspacentor.

Handläggning

Det är inte lätt att diagnostisera placenta accreta och än svårare att avgöra graden av inväxt i myometriet (inkreta/perkreta). Det finns heller ingen evidens för hur man skall handlägga placenta percreta. Vid misstanke på accreta/percreta kan dock adekvata förberedelser vidtas. Magnetic resonance imaging (MRI) har föreslagits förbättra diagnostiken (10-12) men säkra evidens saknas.

Andra placentaavvikelser

Ablatio Placenta

Uppkommer hos 0,5 - 1 procent av gravida. Ablatio står för en stor del av både fetal och maternell morbiditet och mortalitet. Ultraljud används främst i differentialdiagnostiskt syfte och kan inte användas för att utesluta ablatio placenta.

Chorioangiom i placenta

Förekommer hos 5 procent av gravida men orsakar normalt inga besvär. Den kan bilda abnormalt kärl i placenta, inklusive arteriovenös fistelbildning. I extremfall kan chorioangiom orsaka hjärtsvikt hos barnet. Det uppges även vara orsak till IUGR samt poly- och oligohydramnios (13). Vid symptom har laserbehandling rapporterats ha god effekt (14).

Umbilical Cord Coiling index

Detta är en beskrivning av navelsträngens tendens till vridning som beskrivs som antalet varv per längsmått. Man har beskrivit att för högt, samt för lågt index är relaterat till en ökad komplikationsfrekvens (15).

Trofobalsttumörer

Mola, invasiv mola samt chorioncarinom har sitt ursprung i placentavävnaden och kan uppträda under eller efter graviditet (16).

FAKTARUTA 2

Placenta previa och dess komplikationer

- Risken för placenta previa ökar med stigande ålder och tidigare uteruskirurgi.
- Placenta accreta samt vasa previa kan ses som komplikationer till lågt sittande placenta.
- Risken för placenta accreta vid previa ökar med antalet tidigare snitt samt vid stigande maternell ålder. Stora lakuner är ett tidigt tecken på placenta perkreta.
- Vid lågt sittande placenta i graviditetsvecka 20 (<1cm från inre modermunnen) utesluter navelsträngsinsertion i placenta vasa previa.
- Vid oklar blödning i sen graviditet, speciellt vid vattenavgång, skall risken för vasa previa beaktas. Förekomst av fetalt blod per vagina är en indikation för omedelbar förlossning.
- Gör en klar planering när misstanke om lågt sittande placentakomplikation har uppkommit.

Referenser

1. Hill LM, DiNofrio DM, Chenevey P. Transvaginal sonographic evaluation of first-trimester placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):301-3.
2. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylostalo P. Diagnosis of placenta previa by transvaginal sonographic screening at 12-16 weeks in a nonselected population. *Obstet Gynecol.* 1997;89(3):364-7.
3. Lindqvist PG. Utdrag från medicinska födelseregistret. 1990 till 2003. 2005.
4. Lee W, Lee VL, Kirk JS, et al. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):572-6.
5. Nomiya M, Toyota Y, Kawano H. Antenatal diagnosis of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa with color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):426-9.
6. Lindqvist PG, Gren P. An easy-to-use method of detecting fetal hemoglobin -a test to identify bleeding from vasa previa. *EJOG* 2006;accepterad.
7. Odunsi K, Bullough CH, Henzel J, Polanska A. Evaluation of chemical tests for fetal bleeding from vasa previa. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55(3):207-12.
8. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26(1):89-96.
9. Morrish DW, Dakour J, Li H, et al. In vitro cultured human term cytotrophoblast: a model for normal primary epithelial cells demonstrating a spontaneous differentiation programme that requires EGF for extensive development of syncytium. *Placenta.* 1997;18(7):577-85.
10. Kim JA, Narra VR. Magnetic resonance imaging with true fast imaging with steady-state precession and half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo sequences in cases of suspected placenta accreta. *Acta Radiol.* 2004;45(6):692-8.
11. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(1):37-40.
12. Ito T, Katagiri C, Ikeno S, et al. Placenta previa increta penetrating the entire thickness of the uterine myometrium: ultrasonographic and magnetic resonance imaging findings. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999;25(5):303-7.
13. Sepulveda W, Alcalde JL, Schnapp C, Bravo M. Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol.* 2003;102(5 Pt 1):1028-33.
14. Bhide A, Prefumo F, Sairam S, et al. Ultrasound-guided interstitial laser therapy for the treatment of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol.* 2003; 102(5 Pt 2):1189-91.
15. de Laat MW, Franx A, van Alderen ED, et al. The umbilical coiling index, a review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(2):93-100.
16. Khoo SK. Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43(4):280-9.
17. Lee W, Kirk JS, Comstock CH, Romero R. Vasa previa: prenatal detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Sep;16(4):384-7.

16

Postpartumultraljud

Ajlana Mulic-Lutvica

Inledning

Under puerperiet (barnsängstiden), den period på 6-8 veckor som följer på förlösningen, genomgår livmodern sin involution. Uterus och dess kavitet genomgår stora förändringar liksom uterina- och spiral artärerna. Uterus ändrar storlek, form och position. Från att väga drygt ett kilo strax efter placentas avgång minskar uterus vikt till ca 80 gram i slutet av puerperiet. Dessa fysiologiska förändringar kan följas med ultraljud (1-9). Om man vill använda ultraljud som diagnostisk hjälp vid puerperala komplikationer är det av största vikt att känna till normala ultraljudsfynd under olika perioder av puerperiet. Det finns idag dock ingen enhetlig uppfattning om ultraljudsfynd under normalt och patologiskt puerperium (1-21).

Ultraljudsundersökning under puerperiet kan utföras med bildgivande ultraljud (1-7) och med Doppler (8-11). I tidigt puerperium, framförallt under de två första veckorna, rekommenderas transabdominal givare. Senare är vaginal givare att föredra (5). Uterus kan bedömas i tre standardsnitt: sagittalt, transver-

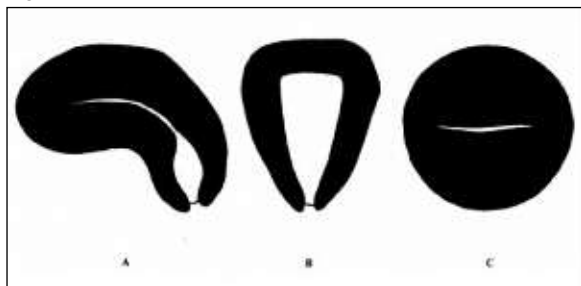
sellt och coronart (Figur 1, 2). Genom att mäta uterus och kavitetens anteroposteriora (AP) diameter i sagittalt snitt kan man följa uterusinvolutionen. Coronart snitt (Figur 1A, 2B) är bra för att identifiera en uterusavvikelse som till exempel intrakavitärt myom eller uterusanomali (5).

Ultraljud av uterus under normalt puerperium

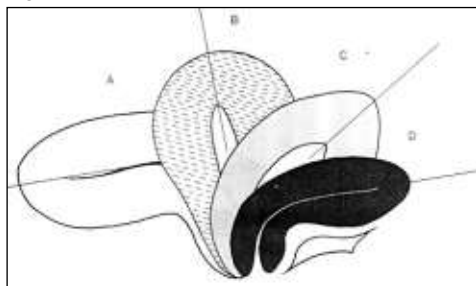
Tidigt puerperium (de tre första dagarna)

Uterus ligger retroflektad, vinklad i nivå med det nedre uterinsegmentet (3, 5) (Figur 3A). Kaviteten är tom med mer eller mindre kvarvarande decidua som är ekogen och streckformad. I det nedre uterinsegmentet kan det finnas innehåll med blandat ekomönster, stundom stora mängder med både hyper- och hypoekogena partier som förmodligen utgörs av blod, koagler och eventuellt hinnor (5, 8). Detta saknar klinisk betydelse då innehållet spontant kommer att stötas ut.

Figur 1 A, B, C



Figur 1 D



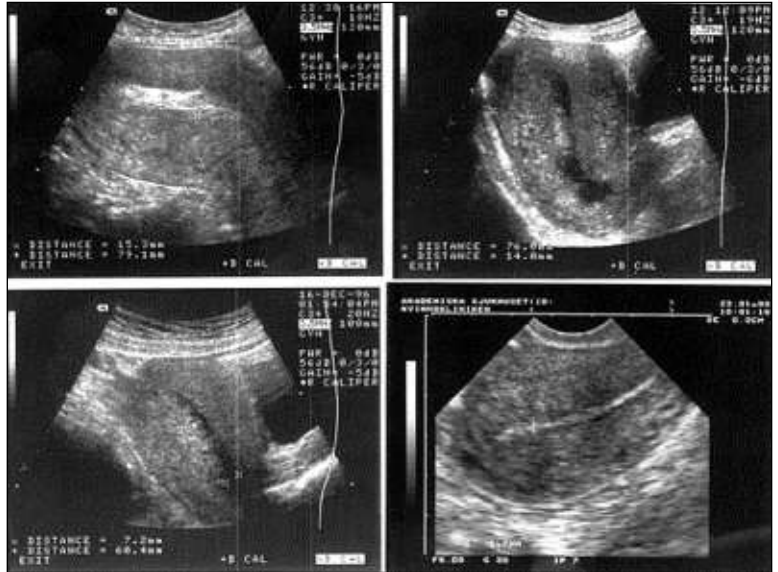
Schema av tre standardsnitt av puerperal uterus: sagittalt (A), coronart (B) och transversellt (C), rotation av uterus från retroversion till anteversion under normalt puerperium (D).

Figur 2 A, B, C



Transabdominal ultraljudsbild av tre standardsnitt av uterus i tidigt puerperium; sagittalt snitt (A), coronarsnitt (B), och transversellt snitt (C).

Figur 3 A, B, C, D



Ultraljudsbild av uterus och kaviteten under puerperium: transabdominal i tidigt puerperium dag 1 (A) och i mittenperioden av puerperiet dag 7 (B), dag 14 (C) och transvaginal i sent puerperium dag 28 (D).

Mellanperioden av puerperiet

(1-4 veckor postpartum)

Uterus är oftast anteflekterad, oval och mindre (Figur 3B, C). Innehåll av vätska blandat med ekogent material i hela kaviteten är vanligt förekommande (5, 8).

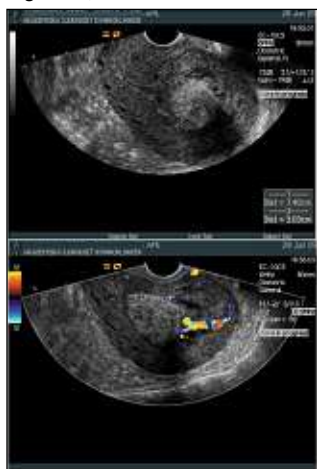
Sent puerperium (4-8 veckor postpartum)

Uterus har uppnått sin pregravid storlek. I 85 procent av fallen har den roterat till anteflektion (5) (Figur 1D). Kaviteten är tom och ett tunt streckformat endometrium ses (Figur 3D). Det är ovanligt med innehåll i sent puerperium (5). Gas kan finnas i kaviteten vid olika tidpunkter under det normala puerperiet (4, 5).

Om innebörden av ekogent innehåll i kaviteten finns motstridiga uppfattningar (5-7). Dessa motstridiga uppgifter kan bland annat förklaras av att olika definitioner av ordet "ekogent innehåll" använts där man inte har gjort någon distinktion mellan ekogen struktur (Figur 4A) och blandat eko-mönster (Figur 5). Blandat eko-mönster, med både vätska och solida partier, är ett mycket vanligt fynd, särskilt under mellanperioden av puerperiet. En ekogen struktur i kaviteten är däremot, inte ett normalfynd (5).

Resultat av befintliga studier om Dopplerflöde i arteria uterina under normalt puerperium är motstridiga (8- 11). En majoritet av studier har inte visat påverkan på uterusinvolution av paritet (3, 5), amning (2, 3, 5-7) eller barnets födelsevikt (3, 5) under de två första månaderna. Andra studier har funnit påverkan på uterusinvolution av paritet (2, 3) och barnets födelsevikt (2). Förlossningssätt och värkstimulering med oxytocin påverkar inte uterusinvolution (7).

Figur 4 a, b



Transvaginala ultraljudsbilder av puerperala komplikationer: placentarest 5 veckor postpartum (A), ett starkt blodflöde med färg-Doppler syns i anslutning till placentaresten (B).

Ultraljud i samband med patologiskt puerperium

Uterus

Komplikationer i puerperiet är potentiellt farliga för kvinnans liv och hälsa och kan påverka kvinnans framtida fertilitet (22, 23). Även invasiva behandlingsmetoder som till exempel kurettag i puerperiet innebär en risk för komplikationer (24). Omkring 10 procent av alla kvinnor som drabbas av postpartala komplikationer berör uterus (22). I utvecklingsländer är postpartala blödningar den vanligaste orsaken till maternell mortalitet. I utvecklade länder genomgår 50 procent av alla kvinnor som inläggs på grund av sena postpartala blödningar kurettag. Man hittar dock bara placentaresten vid PAD i 30-50 procent av fallen hos dessa kvinnor (22-24). Det innebär att en stor andel av de kvinnor som blöder postpartalt i onödan utsätts för ett potentiellt skadligt ingrepp. Även sena komplikationer i form av infektioner och sammanväxningar i kavite-

Figur 5



Transvaginal bild av uterus med blandat ekomönster. Sen postpartumblödning som behandlades konservativt med uterotonika med god effekt.

ten (s.k. Asherman syndrom), vilket kan leda till sekundär infertilitet, finns beskrivet (24).

Sena postpartala blödningar kan ha andra orsaker än placentaresten. Exempel på detta är endometrit (24) och vaskulära anomalier (25, 26).

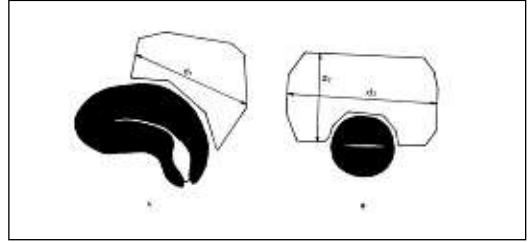
Placentaresten

Ultraljudsundersökning, för att diagnostisera placentaresten, används numer i allt större utsträckning. Olika studier har dock visat påtagligt olika sensitivitet (42-94 procent) och specificitet (62-92 procent) (12-20) beträffande upptäckt av

placentaresten. Både äldre studier gjorda med statisk apparatur (12) och nya gjorda med modern real time utrustning (13-20) har visat en hög andel falskt positiva fynd (28,6 – 51 procent). Det finns flera anledningar till dessa varierande resultat. Ekogena strukturer i kaviteten har länge ansetts vara placentaresten (12-21) (Figur 4A). Två senare studier har dock beskrivit fynd av ekogena strukturer under normalt puerperium (6, 7). Dessa motstridiga uppgifter kan återigen förklaras med att olika definitioner använts. Man har inte gjort någon distinktion mellan ekogen struktur (Figur 4A) och blandat eko-mönster (Figur 5). Det senare avspeglar oftast närvaro av blod och blodkoagler i kaviteten och konservativ behandling är oftast tillräcklig (21). Detsamma gäller vid tom kavitet eller om en mindre mängd vätska finns i kaviteten. Detta är alltså att betrakta som normalfynd i puerperiet (5, 8). Dessutom har olika studieupplägg använts där man inkluderat heterogena studiepopulationer, med kvinnor både efter förlossning och efter abort. Vissa studier är retrospektiva (14) och vissa har undersökt asymptomatiska kvinnor postpartum (15, 18). Trots alla motsägande resultat är ultraljudsfyndet av en ekogen struktur i kaviteten starkt associerad med placentaresten (Figur 4) (21). Det finns alltså alltså utrymme för förbättringar beträffande ultraljudsdiagnostiken (18-20). Hydrosonografi, som ökar specificiteten av

ultraljudsundersökningen, är ett exempel (19). Ett annat är Dopplerundersökningar i samband med misstanke om placentarester även om det också här finns oklarheter (19, 20). I flera studier har man observerat, med färg och puls-Doppler, ett starkt lågtresistent flöde i anslutning till ekogena strukturer (Figur 4B) men den kliniska användbarheten är fortfarande osäker (19, 20, 25-27). Detta på grund av att en liknande bild kan finnas både vid förekomst av A-V fistlar (25, 26) och i relation till placentarester (27) eller även efter normala graviditeter (10). A-V fistlar orsakar oftast recidiverande blödningar resistenta mot vanliga behandlingsmetoder. Curettage kan där ytterligare provocera fram livshotande blödningar från uterus och leda till att hysterektomi måste utföras (25). Om ingen misstanke om placentarester föreligger bör embolisering istället övervägas (28). Samma metod är att föredra vid misstanke om en djup inväxt av placenta i myometriet (placenta accreta eller increta) (28) när konventionell behandling visar sig ineffektiv (Figur 8). En kombination av klinisk- och ultraljudsmässig bedömning är att rekommendera inför beslut om invasiv åtgärd i samband med sena postpartala blödningar (16, 18, 21) (Figur 9).

Figur 6



Metod för ultraljudsbestämning av residualurin.

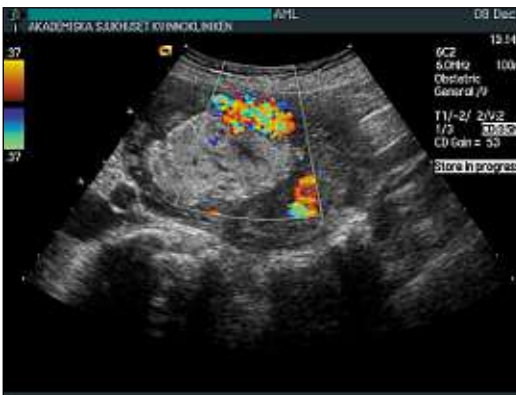
Postpartal endometrit

Till skillnad från tidigare gängse uppfattning att gas i kaviteten är ett tecken på puerperal endometrit (29) är dagens uppfattning att endometrit inte har någon patognomon ultraljudsbild (30). Om patienten inte svarar på konventionell behandling bör komplicerad puerperal endometrit som till exempel närvaro av placentarest i kaviteten, abscess i lilla bäckenet eller pyometra uteslutas och ultraljud kan då användas.

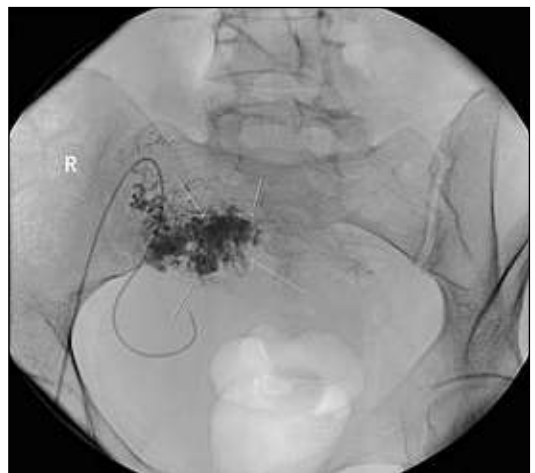
Postpartal urinretention

Ett annat användningsområde för ultraljud under puerperiet är bedömning av residualurin i samband med postpartal urinretention.

Figur 8A



Figur 8B



Placentarest djupt inväxt inne i myometriet. Patienten genomgick manuell lösning av placenta samt D&E två gånger utan effekt. Efter embolisering av uterinakärl uppstod inga fler blödningar.

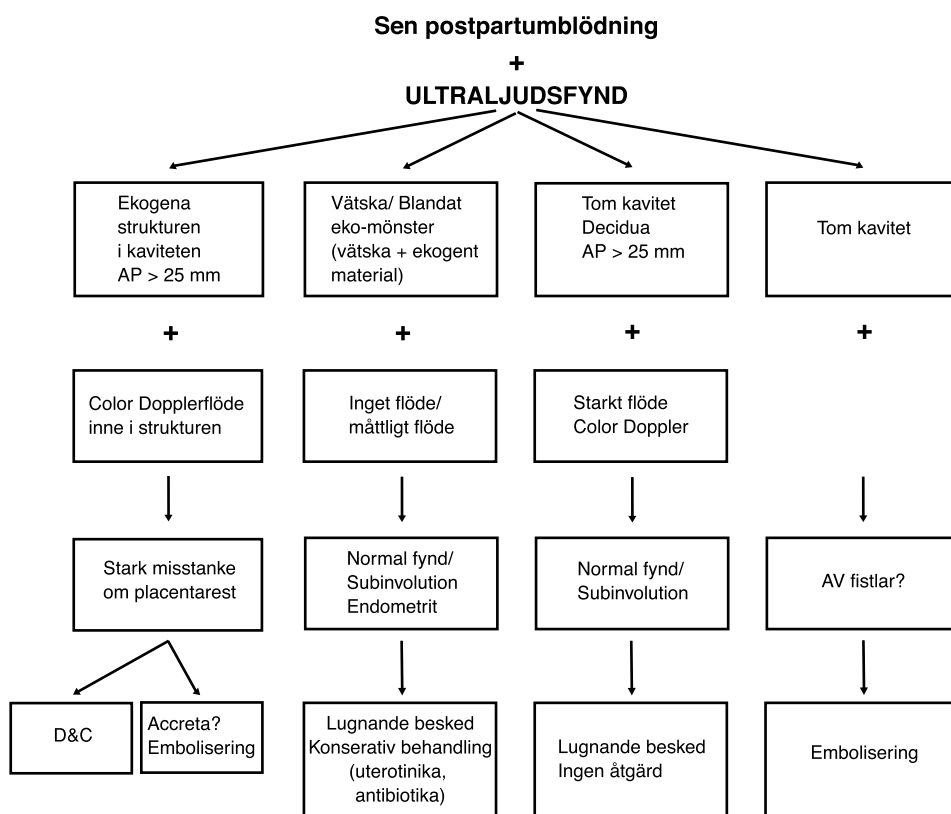
Detta tillstånd är relativt vanligt med en incidens mellan 1-18 procent (31). Blåsans längd (d_1), höjd (d_2) och bredd (d_3) kan mätas med hjälp av ultraljud i två på varandra vinkelräta plan, ett longitudinellt i eller nära medellinjen samt ett transversellt ovan symfyssen (Figur 6). Blåsans ungefärliga volym i ml beräknas sedan med hjälp av formeln:

$$\text{Blåsvolym (ml)} = d_1 \text{ (cm)} \times d_2 \text{ (cm)} \times d_3 \text{ (cm)} / 2$$

Om postpartal urinretention diagnostice-ras, rekommenderas intermitterande tappning eller 3 dagars behandling med KAD, så att urinblåsemuskeln återhämtar sig och permanenta övertänjningsskador undviks.

Figur 9

Flödesschema som kan användas vid beslutfattande om invasiva åtgärder i samband med sena postpartala blödningar.



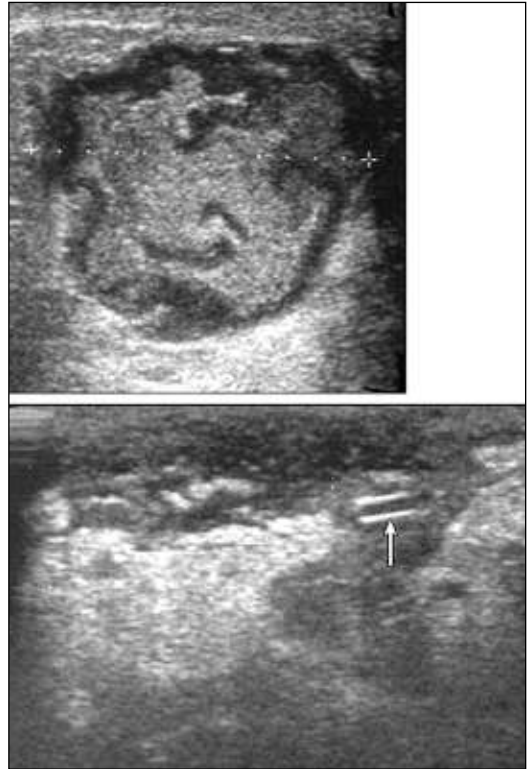
Viktigt att beakta är tidsmässigt var i puerperiet man är och väga in den kliniska bilden. Ultraljudsfyndet skiljer sig väsentligt i olika perioder av puerperiet. Beslut om invasiva åtgärder påverkas av blödningens intensitet och den kliniska bilden. Vid diskreta och måttliga subjektiva symptom och kliniska fynd bör konservativ behandling föredras oberoende av ultraljudsfynd.

Bröst

Puerperal mastit och Bröstabscess

Komplikationer till amning (mjölkstockning, abakteriell mastit, bakteriell mastit och bröstabscess) är vanliga. Puerperal mastit förekommer i 1-24 procent efter alla förlossningar och är vanligare hos förstfödernaskor (32). En mer sällsynt komplikation till mastit är bröstabscess. Den rapporterade incidensen av amningsrelaterad abscess är 4,8-11 procent. Klinisk misstanke om bröstabscess baseras på en palpabel, öm, oftast fluktuerande knöl i bröstet hos en ammande kvinna. I vissa fall kan det vara svårt att kliniskt bedöma om det finns en abscess eller inte på grund av smärtorna eller om abscessen är liten eller lokaliserad på djupet. Därför bör man vid klinisk misstanke om bröstabscess, speciellt i fall av terapivikt vid puerperal mastit, utföra en ultraljudsundersökning av bröstet. Ultraljudsundersökning av bröstet förefaller vara ett utmärkt diagnostiskt verktyg för att verifiera en abscess (32). Även ultraljudsledd punktion och dränering av abscessen har visat sig vara ett utmärkt terapeutiskt alternativ till den klassiska kirurgiska incision (32). Ultraljudsutrustning med 7,5-12 MHz givare rekommenderas (28). Misstanke om mastit styrks om man hittar ett eller flera av följande tecken: ett område med nedsatt parenkymekogenicitet, ökad fettvävnadsekogenicitet, för tjockning av huden, ökad vaskularitet med färg-Doppler eller dilaterade lymfkärl (32). Ultraljudsdiagnostik av bröstabscesser baseras på följande fynd: en rund, oval eller oregelbunden hypoekogen struktur med en viss ekoförstärkning inom strukturen (Figur 7A) och inga kärl påvisade med färg-Doppler. I en av de största studierna (32), som beskriver ultraljudsledd behandling hos 56 av 108 ammande kvinnor med klinisk misstanke om puerperal abscess, blev alla utom en patient botade. Om abscessen var < 3cm behandlades den med nålaspiration och koksaltspolning av kaviteten. För en abscess som var > 3cm insattes en pigtailkateter för dränering (Figur 7B).

Figur 7A, B



Ultraljudsbild av en organiserad puerperal bröstabscess (A) hos en ammande kvinna. Det syns en 1,7 mm pigtailkateter som användes för aspiration av abscessens innehåll (B).

Enligt författaren bör katetern avlägsnas först när det inte längre finns några tecken på residual vätskeansamling i bröstet, när man inte längre kan aspirera pus eller när endast minimal mängd av koksalt kan instilleras i kaviteten. Det krävs ofta upprepade punktioner. Amning är inte kontraindicerad (33). Om patienten inte svarar adekvat på konventionell behandling måste man ha inflammatorisk bröstcancer (34) i åtanke.

Fördelarna med ultraljudsledd punktion och dränering, framför den klassiska kirurgiska incisionen, är många: undvikande av generell anestesi (lokal anestesi ger oftast adekvat smärtlindring), mindre risk för skada av stora mjölkgångar, ett bättre estetiskt resultat och slutligen en kortare vårdtid.

FAKTARUTA 1**Puerperium**

Tidigt puerperium: Retroflekerad position, kaviteten tom, streckformad eko-gen decidua, möjligen blandat eko-mönster i det nedre uterinsegmentet.

Mittperioden av puerperiet: Uterus är oftast anteflekterad, oval, mindre, och hela kaviteten innehåller blandat eko-mönster.

Sent puerperium: Uterus har uppnått sin pregravida storlek. Den är oftast anteflekterad, kaviteten är tom och ett tunt, streckformat endometrium ses.

FAKTARUTA 2**Postpartal urinretention**

Ultraljudsbedömning av residualurin i samband med postpartal urinretention

Blåsvolym (ml) = d_1 (cm) x d_2 (cm) x d_3 (cm)/2

Behandling av urinretention: antingen intermittent tappning eller 3 dagars behandling med kateter (KAD).

FAKTARUTA 3**Bröstabscess**

Om abscessen < 3cm: nålaspiration och koksaltspolning av kaviteten.

Om abscessen > 3cm: en pigtailkateter för dränage bör sättas in. Avlägsnas först när det inte längre finns pus i kaviteten.

Referenser

1. Robinson HP. Sonar in the puerperium. *Scott Med J.* 1972;17:364.
2. Rodeck CH, Newton JR. Study of the uterine cavity by ultrasound in the early puerperium. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83:795-801.
3. Wachsberg RH, Kurtz AB, Levine CD, et al. Real-time ultrasonographic analysis of the normal postpartum uterus: technique, variability and measurements. *J Ultrasound Med.* 1994;13:215-21.
4. Wachsberg RH, Kurtz AB. Gas within the endometrial cavity at postpartum US. A normal finding after spontaneous vaginal delivery. *Radiology.* 1992;183:431-3.
5. Mulic-Lutvica A, Bekuretzion M, Bakos O, Axelsson O. Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:491-498.
6. Edwards A, Ellwood DA. Ultrasonographic evaluation of the postpartum uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:640-643.
7. Sokol ER, Casele H, Haney EI. Ultrasound examination of the postpartum uterus what is normal? *J Maternal Fetal Neonat. Med* 2004;15:95-9.
8. Tekay A, Jouppila P. A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during the puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:190-7.
9. Kirkinen P, Dudenhausen J, Baumann H, et al. Postpartum blood flow velocity waveforms of the uterine arteries. *J Reprod Med.* 1988;33:745-74.
10. Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Scharpe K, et al. Prospective evaluation of blood flow in the myometrium and uterine arteries in the puerperium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:378-81.
11. Mulic-Lutvica A, Eurenium K, Axelsson O. Longitudinal study of Doppler flow resistance indices of uterine artery after normal vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:1207-1214.
12. Malvern J, Campbell S. Ultrasonic scanning of the puerperal uterus following postpartum haemorrhage. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973;80:320-4.
13. Lee CY, Madrazo B, Drukker BH. Ultrasonic evaluation of the postpartum uterus in the management of postpartum bleeding. *Obstet Gynaecol.* 1981;58:227-32.
14. Hertzberg BS, Bowie JD. Ultrasound of the postpartum uterus, prediction of retained placental tissue. *J Ultrasound Med.* 1991;10:451-6.
15. Carlan SJ, Scott WT, Pollack R, et al. Appearance of the uterus by ultrasound immediately after placental delivery with pathologic correlation. *J Clin Ultrasound.* 1997;25(6):301-8.

16. Neill AMC, Nixon RM, Thornton S. A comparison of clinical assessment with ultrasound in the management of secondary postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;104:113-5.
17. Sadan O, Golan A, Girtler O, et al. Role of sonography in the diagnosis of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2004;23(3):371-374.
18. Ben-Ami I, Schneider D, Maymon R, et al. Sonographic versus clinical evaluation as predictors of residual trophoblastic tissue. *Hum Reprod.* 2005;20(4):1107-1111.
19. Zalel Y, Gamzu R, Lidor A, et al. Color Doppler imaging in the sonohysterographic diagnosis of residual trophoblastic tissue. *J Clin Ultrasound.* 2002;30:222-5.
20. Durfee SM, Frates MC, Luong A, Benson CB. The Sonographic and Color Doppler Features of Retained Products of Conception. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1181-1186.
21. Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Ultrasound finding of an echogenic mass in women with secondary postpartum hemorrhage is associated with retained placental tissue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Sep;28(3):312-9.
22. Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:927-930.
23. Alexander J, Thomas P, Sanhghera J. Treatments for secondary postpartum haemorrhage. *The Cochrane Library, Issue 4:* 2002.
24. Pather S, Ford M, Reid R, Sykes P. Postpartum curettage: an audit of 200 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Oct; 45(5):368-71.
25. Kelly SM, Belli AM, Campbell S. Arteriovenous malformation of the uterus associated with secondary postpartum hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:602-5.
26. Müngen E. Vascular abnormalities of the uterus: have we recently over-diagnosed them? *Opinion. Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:529-31.
27. Mulic-Lutvica Ajlana, Eurenus K, Axelsson O. Uterine artery Doppler ultrasound in postpartum women with retained placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:724-728.
28. Eriksson LG, Mulic-Lutvica A, Jangland L, Rickard Nyman. Massive postpartum hemorrhage treated with transcatheter arterial embolization: long-term effects, implication on fertility and technical considerations. *Acta Radiologica.* 2007;48:635-642.
29. Piek PC, Fuchs N, Venter PF, et al. The ultrasonic demonstration of gas in the endometrial cavity-aid for the diagnosis of puerperal endometritis. *S Afr Med J.* 1989; 2;76(5):203-5.
30. Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Postpartum ultrasound in women with postpartum endometritis, after cesarean section and after manual evacuation of the placenta. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:210-217.
31. Weissman A, Grisarn D, Shenhav M, et al. Postpartum Surveillance of urinary retention by ultrasonography: the effect of epidural analgesia. *Ultrasound obstet Gynecol.* 1995; 6:130-134.
32. Ulitzsch D, Nyman M. K.G, Carlson R.A. Breast Abscess in Lactating Women: US-guided Treatment. *Radiology.* 2004;232:904-909.
33. Marshall BR, Hepper JK, Zirbel CC. Sporadic puerperal mastitis: an infection that need not interrupt lactation. *JAMA.* 1975; 233:1377-1379.
34. Marchant DJ. Inflammation of the breast. *Obst Gyn Clin North Am.* 2002;29(1):89-102.

17.

Nya diagnostiska metoder

Hans Bokström och Seth Granberg

Tredimensionellt ultraljud (3D-ultraljud)

Den tekniska utvecklingen av ultraljudsapparater med ökad datorkraft har möjliggjort nya tekniker. Tredimensionellt ultraljud har utvecklats de senaste 10 åren och bygger på insamling av en serie tvådimensionella ultraljudsbilder som rekonstrueras digitalt för att bygga upp en tredimensionell bild av det avbildade området. Så kallat 4D-ultraljud utgörs av 3D-bilder insamlade i realtid vilket ger en rörlig tredimensionell bild av det avbildade området, den fjärde dimensionen utgörs alltså av tiden. Tekniken innebär ett annat arbetsätt med insamling av ett antal standardprojektioner som granskas i efterhand. Enstaka studier visar en förkortad undersökningstid med 3-D-teknik jämfört med konventionell teknik avseende undersökning av fosteranatomi i andra trimestern (1).

För att erhålla en god 3D- och 4D-bild är man helt beroende av god kvalitet på den insamlade 2D-bilden och det är viktigt att ha en tillräcklig volym fostervatten. Oligohydramnion och maternell obesitas försämrar bildkvaliteten som vid annan ultraljudsteknik.

För en erfaren ultraljudsdiagnostiker som lärt sig bygga upp en 3D-bild av insamlade 2D-bilder tillför tekniken sannolikt mindre information än för lekmän och kollegor som inte är vana vid att bedöma ultraljudsundersökningar. Tekniken kan alltså ha ett värde vid demonstration av avvikelser för andra kollegor som skall handlägga barnet post partum samt för de blivande föräldrarna. I en studie redovisas förbättrad anknytning till fostret av

de blivande föräldrarna efter 3-och 4D-undersökning (2). Som för alla ultraljudsundersökningar gäller dock att det skall finnas en medicinsk indikation för undersökningen.

3D-och 4D-ultraljud kan användas för att framställa ytstrukturer med så kallad "surface rendering view", skelett med så kallad "transparent view" och kärl med 3D färgdoppler.

Exempel på användningsområden av 3-och 4-D-teknik

Mätning av nackuppkläring och näsben

3D-tekniken medger möjlighet att erhålla en sagittal projektion av fostrets nackregion som kan analyseras i efterhand för att erhålla optimal mätning av nackuppkläring. Några studier rapporterar bättre resultat med 3D-teknik än med konventionell teknik även om "Golden standard" saknas (3).

För framställning av näsben är man helt beroende av en god 2D-bild i medellinjen, 3D anses underlätta mätningen i exakta plan (4).

Missbildningsdiagnostik

Det finns en begränsad av erfarenhet av 3D och 4D-tekniken för diagnostik av fostermissbildningar. De största fördelarna rapporteras vid ansiktsmissbildningar, CNS-missbildningar, extremitetsmissbildningar, sammanvuxna tvillingar, cystiskt hygrom och sacralt teratom (5).

3D-ultraljud anges tillföra mer information jämfört med konventionellt ultraljud för framställning av läpp-gomspalt i prospektiva studier. I en studie erhöles sensitivitet med 3D-ultraljud på 100 procent jämfört med 58-91 procent med 2D-ultraljud (6). Man kan med konventionellt ultraljud ofta framställa läppspalt men har haft stora svårigheter att visualisera den hårda gommen. 3D-tekniken medger bättre visualisering av ansiktets anatomi eftersom man kan erhålla projektioner som är svåra eller omöjliga att erhålla med konventionell teknik (7). En speciell teknik så kallad "reverse face view" har utvecklats för att framställa den hårda gommen på ett bättre sätt än med konventionell teknik (8).

Vid studier av fostrets ytteröra som markör för vissa syndrom och kromosomavvikelser har 3-och 4D-teknik visat sig överlägsen konventionell teknik.

Vid vissa CNS-missbildningar såsom spina bifida, corpus callosumagenesi och Dandy-Walkercysta kan 3D-ultraljud tillföra ytterligare information (9,10). I en studie jämfördes skattning av lesionsnivån för myelomeningocele med 3D jämfört med 2D-ultraljud. Med 3D kunde nivån bestämmas korrekt hos 8/9 foster jämfört med 6/9 med 2D-teknik (9)

Skelettmissbildningar kan framställas med så kallad "transparent view" med översikt av skelett och kan även visa frakturer (11). Några prospektiva studier som jämför 3D ultraljud med konventionell teknik finns dock ännu ej.

Mätning av volym förbättras med 3D-teknik och har använts för att säkrare kunna mäta lungvolym för prognostisering av lunghypoplasi (12), blåsvolym (13) och volymsbestämning av lever och hjärna.

Fostrets snabba hjärtfrekvens försvårar bearbetningen av 2D-bilder av fosterhjärtat till 3-och 4-D. Med så kallad STIC teknik ("spatio temporal image correlation") kan man bygga upp en bild av fosterhjärtat av flera 2D-bilder från olika tidssynkroniserade hjärtcykler. Man kan härvid presentera rörliga bilder av fosterhjärtat som kan analyseras i efterhand. Ultraljudsundersökningen kan utföras av

obstetiker eller barnmorska och bilder sändas via telemedicin till barnkardiolog för senare analys. Med en annan teknik, "inversion mode", kan bilder av hjärtats anatomi och kärlavgångar framställas som inte kan erhållas med konventionell teknik (14).

Andra obstetriska användningsområden

3-och 4D-teknik har angivits ha fördelar vid framställning av Vasa previa och för kartläggning av kärlanastomoser vid tvillingtransfusionsyndrom.

4D-teknik har jämförts med 2D-teknik vid invasiva ingrepp som amniocentes, CVS, chordocentes och intrauterin transfusion. Författarna anger bättre kontroll över nålspetsen i vinkelräta plan men fann inga signifikanta skillnader mellan antal nålinsertioner vid en jämförelse med historiska kontroller med konventionell teknik (15).

Med 3-D volymsberäkningar av hela foster i tidig graviditet och med volymsberäkningar av lårben, överarm och abdominalvolym kan man i framtiden eventuellt få tillförlitligare bestämning av fosterstorlek och fostertillväxt jämfört med konventionella 2-D mätningar (16).

Fraktionerade bestämningar av mjukdelsvolymer i kombination med individualiserade tillväxtkurvor kan möjligen förbättra upptäckten och övervakningen av foster med SGA både i andra och tredje trimestern. Detta har testats nyligen i studier av forskargrupper i USA och Italien (17, 18).

Säkerhetsaspekter

Eftersom 3D och 4D-tekniken använder datarekonstruktion av 2D-bilder är inte energinivån vid undersökningen högre än vid konventionell 2D-teknik. Med eftergranskning av undersökning off-line kan undersökningstiden troligen reduceras med därav följande mindre exposition. Som vid konventionell ultraljudsteknik måste dock ALARA-principen (as low as reasonable) respekteras.

FAKTARUTA

3D- och 4D-tekniken är i fortsatt utveckling och kan erbjuda fördelar i vissa fall. Den har hittills inte visat sig användbar som screeningmetod för fostermisbildningar.

I dagsläget är den att betrakta som ett komplement till konventionell 2D-teknik vid misstanke om avvikelse i fosteranatomien.

Magnetisk resonanstomografi (MR)

Metoden som bygger på en helt annan fysikalisk princip än ultraljud har använts för fosterdiagnostik i ökande utsträckning den senaste 10-årsperioden. Med hjälp av ett starkt magnetfält orienteras molekylerna i vävnaden så att anatomiska strukturer kan visualiseras digitalt. Med hjälp av allt kortare exponeringstider har det blivit möjligt att undersöka även foster med denna teknik utan att behöva sedera fostret. Den totala undersökningstiden rapporteras till 30-40 minuter och till skillnad från situationen vid ultraljudsundersökning rapporteras oligohydramnios eller maternell obesitas inte försämra bildkvaliteten. MR kan användas som "second-line"-metod vid oklara ultraljudsfynd särskilt avseende CNS, thorax och njurar. Dess plats i fosterdiagnostiken är ännu ej klar och prospektiva jämförande studier är nödvändiga. En nackdel jämfört med ultraljudstekniken är att metoden är resurskrävande och kräver medverkan av radiolog.

I en aktuell litteraturgenomgång kunde 26 publikationer avseende användning av MR för fosterdiagnostik identifieras. 25 av arbetena är jämförelser mellan prenatalt ultraljud och MR. I regel har endast foster där en avvikelse identifierats med ultraljud studerats med MR (19).

I en jämförande studie av MR och ultraljud före graviditetsvecka 22 konfirmerade MR ultraljudsfyndet i 9 av 35 fall och gav ny information i 26 av 35 fall. I inget fall gav MR mindre information än ultraljud. I samma studie påverkade MR handläggningen i 7 av 9 fall.

I en annan jämförande studie utförd senare i graviditeten före graviditetsvecka 24 konfirmerade MR ultraljudsfyndet i 18 fall av 54, gav ytterligare information i 35 fall av 54 och mindre information endast i 1 fall av 54. MR påverkade handläggningen i 15 fall av 25 (20).

Det finns stor samstämmighet i litteraturen att MR är överlägset ultraljud vid CNS-bedömningar, speciellt vad avser corpus-callosumagenesi, ventrikeldilatation och migrationsstörningar (21-24).

Vid undersökning av thorax kan MR vara ett potentiellt lovande instrument för att beräkna lungvolym (25). Vid diafragmabråck har MR visats vara till hjälp för att avgöra om levern är hernierad upp i bröstkorgen vilket anses påverka prognosen (26, 27).

Hjärtat kan för närvarande inte bedömas med MR på grund av att exponeringstiden fortfarande är för lång för att kunna ge skarp avbildning av snabbt rörliga organ.

Vid njuragenesi och bilaterala uropatier har MR varit till hjälp där ultraljudsfyndet varit osäkert (28). Detta kan till viss del förklaras av att MR-undersökningen inte försämras vid oligohydramnios.

Beträffande övriga organ som mag-tarmkanal och skelett finns få studier och bedömningsunderlaget är ännu osäkert.

Liksom slätröntgen kan MR användas för undersökning av foster och barn postnalt i de fall föräldrarna avböjer obduktion (29).

MR har använts i studier för att diagnostisera placenta accreta men enligt ett uttalande från Royal College of Obstetricians and Gynecologists är i dessa fall färgdoppler förstahandsmetod och MR rekommenderas endast i samband med jämförande vetenskapliga studier (30).

Säkerhetsaspekter

MR är en icke-joniserande teknik och riskerna för foster torde vara små eller negligerbara.

Ett uttalande från Safety Committee of the Society for Magnetic Resonance Imaging lyder: "MR-undersökningar kan användas under graviditet om andra icke-joniserande bildgivande undersökningstekniker är inadekvata eller om undersökningen kan förväntas ge viktig information som annars skulle kräva exponering för joniserande strålning (exempelvis röntgen, CT etc). Eftersom den teoretiska risken för fosterskada inträffar under organogenesen bör MR undvikas i första trimestern".

Detta uttalande gäller endast maskiner med fältstyrka på 1,5 Tesla. Ny apparatur med högre fältstyrka på 2,0 Tesla är ännu ej utvärderade ur säkerhetssynpunkt för fosterdiagnostik.

Kontraindikationer mot MR-undersökning utgörs av pacemaker, vissa metallimplantat i kroppen, klaustrofobi samt obesitas som kan omöjliggöra undersökningen.

FAKTARUTA

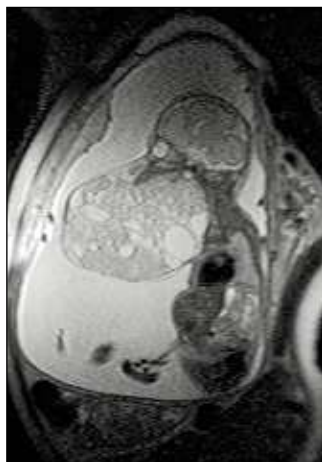
- MR kan användas som komplement till ultraljud för diagnostik av strukturella fostermissbildningar framförallt avseende fostrets centrala nervsystem och bröstorg.
- MR är idag att betrakta som en icke fullt utvärderad metod och ytterligare studier behövs.

Figur 1



2-och 4-D bild av cervicalt teratom med tillåtelse av Peter Conner.

Figur 2



MR-bild av cervicalt teratom med tillåtelse av Peter Conner.

Referenser:

1. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. How sonographic tomography will change the face of obstetric tomography: a pilot study. J Ultrasound Med. 2005;24(3): 371-8.
2. Ji EK, Pretorius DH, Newton R, et al Effect of ultrasound on maternal-fetal bonding: a comparison of two-and three-dimensional imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25:473-477.
3. Paul C, Krampfl E, Skentou C, Jurkovic D, Nicolaides KH. Measurement of fetal nuchal translucency thickness by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(5): 481-4.

4. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, et al. Assessment of the fetal nasal bone at 11-14 weeks of gestation by three dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23 (3):232-6.
5. Mertz E, Welter C. 2D and 3D ultrasound in the evaluation of normal and abnormal fetal anatomy in the second and third trimesters in a level III center. *Ultraschall Med.* 2005;26(1):9-16.
6. Chmait R, Pretorius D, Jones M, et al. Prenatal evaluation of facial clefts with two-dimensional and adjunctive three-dimensional ultrasonography: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(4):946-9.
7. Chen ML, Chang CH, Yu SCH, et al. Prenatal diagnosis of cleft palate by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1017-23.
8. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):12-18.
9. Lee W, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. A diagnostic approach for the evaluation of spina bifida by three-dimensional ultrasonography *J Ultrasound Med.* 2002;21:619-626.
10. Wang PH, Ying TH, Wang PC, et al. Obstetric three-dimensional ultrasound in the visualization of the intracranial midline and corpus callosum of fetuses with cephalic position. *Prenat Diagn.* 2000; 20:518-20.
11. Krakow D, Williams J, Poehl M, et al. Use of three-dimensional ultrasound imaging in the diagnosis of prenatal-onset skeletal dysplasias. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:467-72.
12. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21: 111-118.
13. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH, Davidson TE. In vivo three-dimensional sonographic measurement of organ volume: validation in the urinary bladder. *J Ultrasound med.* 1996;15:627-632.
14. Vinals F, Poblete P, Giuliano A. Spatio-temporal image correlation (STIC): a new tool for the prenatal screening of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):388-94.
15. Dolkart L, Harter M, Snyder M. four-dimensional ultrasonographic guidance for invasive obstetric procedures. *J Ultrasound Med.* 2005;24:1261-1266.
16. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:445-452.
17. Lee W, Deter RL, McNie B, et al. Individual growth assessment of fetal soft tissue using fractional thigh volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:766-774.
18. Larciprete G, Valensise H, Di Pierro G, et al. Intrauterin growth restriction and fetal body composition. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:258-62.
19. SBU-rapport nr 182 2006. "Metoder för tidig fosterdiagnostik".
20. Whitby EH, Paley MN, Sprigg A, et al. Comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging in 100 singleton pregnancies with suspected brain abnormalities. *BJOG.* 2004;111:784-92.
21. Fong KW, Ghai S, Toi A, et al. Prenatal ultrasound findings of lissencephaly associated with Miller-Dieker syndrome and comparison with pre-and postnatal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(7):716-23.
22. Ismail KM, Ashworth JR, Martin WL, et al. Fetal magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of central nervous system abnormalities: 3-year experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(3): 185-90.
23. Levine D, Trop I, Metha TS, Barnes PD. MR imaging appearance of fetal cerebral ventricular morphology. *Radiology.* 2002;223(3):652-60.
24. Amini H, Axelsson O, Raiend M, Wikström J. The clinical impact of fetal magnetic resonance imaging on management of CNS anomalies in the second trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Dec;89(12):1571-81.
25. Coakley FV, Lopoo JB, Lu Y, et al. Normal and hypoplastic fetal lungs: volumetric assessment with prenatal single shot rapid acquisition with relaxation enhancement MR imaging. *Radiology.* 2000; 216(1):107-11.
26. Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1827-32.
27. Amini H, Wikström J, Ahlström H, Axelsson O. Second trimester fetal magnetic resonance imaging improves diagnosis of non-central nervous system anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Apr;90(4):380-9.
28. Cassart M, Massez A, Metens T, et al. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Roentgenol.* 2004;182(3):689-95.
29. Whitby EH, Variend S, Rutter S, et al. Corroboration of in utero MRI using post-mortem MRI and autopsy in foetuses with CNS abnormalities. *Clin Radiol.* 2004;59:1114-20.
30. Royal College of Obstetricians and Gynecologists "Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management". *Greentop Guidelines No. 27, January 2011.*

*Tack till Stiftelsens
sponsorer*

Astellas

Bayer

Erol

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal risk-bedomning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausal problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsövård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29* **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30* **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31* **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32* **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33* **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34* **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37* **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38* **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39* **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40* **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41* **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48* **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49* **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrädsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Brösten**
(ARG för Brösten 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)
- Nr 59 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdpsykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)
- Nr 68 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2012)
- Nr 69 **Sexuell och reproduktiv hälsa hos ungdomar**
(ARG för Tonårsgynekologi 2013)
- Nr 70 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatalmedicin 2013)
- Nr 71 **Vulvovaginala sjukdomar**
(ARG för Vulvasjukdomar 2013)
- Nr 72 **Preeklampsi**
(ARG för Perinatologi 2014)
- Nr 73 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2014)

Publikationerna kan beställas via hemsidan:
www.sfog.se/start/arg-rapporter
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm

