



SVENSK FÖRENING
FÖR OBSTETRIK & GYNEKOLOGI
ARBETS- & REFERENSGRUPPER
FÖR

Perinatologi

Intrauterin fosterdöd

(IUFD)

Rapport nr 47
2002

Arbets- och Referensgruppen för Perinatologi

Nr 47
2002

Intrauterin fosterdöd (IUFD)

Författare:

Harald Almström	BB Stockholm, Danderyds sjukhus, Stockholm
Astrid Andersson Wretmark	Svenska Kyrkan, Visby
Göran Annerén	Inst f Gen o Pat, Uppsala Universitet
Ove Axelsson	Inst f Kvinnor o Barns Hälsa, UU, Uppsala
Kenneth Challis,	KK, Sundsvall
Britt Clausson	Inst f Kvinnor o Barns Hälsa, UU, Uppsala
Sven Cnattingius	Inst f Med Epid, Karolinska Institutet, Stockholm
Sverker Ek	KK, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
Lars Eriksson	Rättsmedicin, Uppsala
Anna Glantz	KK, SU/Östra, Göteborg
Ulf Hanson	KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Margareta Hellgren	Obst enh, SU/Östra, Göteborg
Karel Maršál	KK, Universitetssjukhuset, Lund
Lars-Åke Mattsson	KK, SU/Östra, Göteborg
Annamari Nikkilä	KK, Helsingborg
Lennart Nordström	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Nikos Papadogiannakis	Lab f Klin Pat o Cyt, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
Karin Petersson	KK, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
Håkan Rydhström	KK, Helsingborg
Ingela Rådestad	Inst f Vård och Folkhälsovet, Mälardalens Högskola, Västerås
Bengt Sandstedt	Avd f Klin Pat, Danderyd, Stockholm
Olof Stephansson	Inst f Med Epid, Karolinska Institutet, Stockholm
Marja-Liisa Swahn	KK, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
Magnus Westgren	KK, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
Kerstin Wolff	KK, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Redaktör:	ARGUS Professor Nils-Otto Sjöberg Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Layout:	Marie-Louise Schyberg, SFOG-kansliet
Tryck:	Elanders Tofters, Östervåla 2002

Innehåll

Förord	5
Epidemiologiska aspekter på IUFD	7
Diagnos av intrauterin död	13
Intrauterin tillväxthämning (IUGR)	19
Intrahepatisk cholestas under graviditet – fetal risk	29
Fetomaternell transfusion (FMT)	35
IUFD och koagulationsrubbningar	41
IUFD och infektioner	47
Kromosomavvikelser som orsak till IUFD	55
IUFD vid graviditet komplicerad av maternell diabetes	59
IUFD vid överburenhet	63
Hydrops fetalis	67
IUFD vid tvillinggraviditet	71
Intrapartal fosterdöd	77
Förlossningsinduktion vid IUFD	83
Postmortala fosterundersökningar	89
Placentafynd vid IUFD	93
Omvårdnad när ett barn föds dött	103
IUFD och kyrklig praxis	109
Utredning av IUFD	117

Förord

I SVERIGE KAN VI vara stolta över låga perinatalmortalitetssiffror (ca 0,5%). För att ytterligare reducera denna siffra krävs att ett större antal barn räddas, och detta kräver stora insatser. Ökade kunskaper om intrauterin fosterdöd är en av utmaningarna, och föreliggande ARG-rapport är därför ett viktigt bidrag. Här belyses flera aspekter såsom epidemiologi, säkrare diagnostik, bakomliggande orsaker, förlossningssätt, postmortala fosterundersökningar och icke minst det personliga omhändertagandet av en familj, som förlorat ett barn intrauterint.

Missbildningar, placentaavlossning och dödföddhet utan känd orsak utgör de tre

största anledningarna till intrauterin fosterdöd. Missbildningar och kromosomrubbningsar går för närvarande ej att påverka. Diagnostiken av placentaavlossning är inte bra och måste förbättras. Rörande dödföddhet, ofta i fullgången tid, måste vi lära oss att uppfatta de signaler ett foster i faran ger.

För att förbättra våra resultat föreslår ARG-rapporten att man vid alla kvinnokliniker inför en adekvat basutredning vid intrauterin fosterdöd. Sammantaget kommer detta att medföra förbättrade kunskaper och därmed en minskad risk för intrauterin fosterdöd i framtiden.

Uppsala och Malmö november 2002

Ove Axelsson

Nils-Otto Sjöberg

Epidemiologiska aspekter på intrauterin fosterdöd

Sven Cnattingius och Olof Stephansson

Trots internationellt accepterade kriterer av intrauterin fosterdöd (IUFD) (enligt WHO som fosterdöd efter 22 graviditetsveckor), föreligger olikheter i definition mellan olika länder. I svenska populationsbaserade data för IUFD under de senaste decennierna finns endast tillgängligt för död som inträffat från och med 28 graviditetsveckor. Detta innebär att definitionen av IUFD för de svenska studier som citeras är 28 veckor eller senare, medan tidigaste tidpunkt för fosterdöd i citerade internationella arbeten varierar mellan 20 och 28 veckor.

Incidensen av IUFD i Sverige var 1973 åtta per 1000 födda barn. Under senare delen av 1970-talet och tidigare delen av 1980-talet sjönk incidensen märkbart, men har sedan 1985 varierat mellan 3–4 per 1000 födda. IUFD står idag för mer än en tredjedel av dödlighet upp till ett års ålder och mer än 50 procent av alla perinatale dödsfall i västvärlden (IUFD och dödlighet under första levnadsveckan). Bland icke missbildade foster/barn bidrar IUFD i Sverige till mer än 50 procent av all dödlighet upp till ett års ålder (1). IUFD och tidig neonatal död (dödlighet första levnadsveckan) skiljer sig åt såväl vad gäller riskfaktorer som dödsorsaker (2,3). För att utveckla strategier för att minska risken för IUFD är det därför viktigt att specifikt fokusera på etiologin till IUFD.

Orsaker

I populationsbaserade register anges i regel inte dödsorsaker vid IUFD, utan bästa fall om IUFD ägde rum före förlossningen (ante-partal död, totalt cirka 95 procent) eller under förlossningen (intrapartal död, totalt cirka fem procent) (4). Det har utarbetats ett flertal klassifikationer av dödsorsaker vid IUFD och perinatal död (5-7). Även om man går ner på tillgängligt journalmaterial och också har tillgång till patologisk-anatomiska undersökningar, finns det dock betydande svårigheter vad gäller att fastställa dödsorsak vid IUFD. För det första fastställs såväl vikt som graviditetslängd vid IUFD vid förlossningen och inte vid tidpunkten för död. Detta leder inte bara till en överskattning av graviditetslängden, utan fostret har sannolikt också förlorat vikt efter döden (8). Betydelsen av låg vikt i förhållande till graviditetstidens längd kan därför sannolikt överskattas vid IUFD. För det andra, även om diagnostiska undersökningar utförs, finns det betydande svårigheter att få valida resultat vid IUFD. Kromosomodlingar kan misslyckas, och likaså kan såväl virus- som bakterieodlingar visa missvisande resultat. Vid patologiska och mikrobiologiska undersökningar har man dessutom att ta hänsyn till de förändringar i vävnaderna som ägde rum mellan dödsögonblicket och tidpunkten för undersökningen.

I de flesta kliniska studier kan ingen säker dödsorsak vid IUFD fastställas. Intrauterin tillväxthämning anses i de flesta undersökningar som den viktigaste enskilda faktorn bakom IUFD (3,5,9). Under perioden 1973–1978 i Sverige var risken för IUFD vid låg födelsevikt i förhållande till graviditetstidens längd (mindre än -2 standard deviationer) 4,8 procent, jämfört med 0,3 procent för födda som inte var små för tiden (Figur 1). Under början av 1980-talet sjönk risken för IUFD markant för tillväxthämmade graviditeter och efter denna tid har den ytterligare sjunkit något. Sänkningen i risk för IUFD hos graviditeter där barnet sedan visar sig vara litet för tiden sammanfaller delvis med introduktionen av antenatal övervakning för fostertillväxt. Under perioden 1973–78 hade 45 procent av alla fall av IUFD i Sverige en låg födelsevikt i förhållande till graviditetstidens längd (mindre än -2 standarddeviationer), medan motsvarande siffra 1979–84 var 35 procent och 28 procent 1991–95.

Även om missbildningar ibland anges som orsak till fosterdöd (5,9), är sambandet missbildningar–fosterdöd betydligt svagare än sambandet missbildningar–tidig neonatal död. Såväl bakterie- som virusinfektioner kan sannolikt också orsaka IUFD, men hur stor andel av IUFD som beror på infektioner är osäkert. I begreppet "oförklarad" IUFD ingår sannolikt en stor grupp foster som dött av fetal malnutrition, foster med kromosomala aberrationer eller infektioner som inte säkert kunnat diagnosticerats. Flerbörd, kronisk maternell sjukdom, preeklampsi, immunisering och sannolikt också odiagnosticerad graviditetsdiabetes är överrepresenterade vid IUFD (5,9). En del av dessa graviditetskomplikationer ökar också risken för placentaavlossning, som kan vara en direkt orsak till fosterdöd. Rh-immunisering är idag en betydligt mer sällsynt orsak till IUFD än tidigare. Intrapartal död anses framför allt bero på intrapartal asfyxi, och andelen intrapartal död av totala antalet IUFD har använts som ett kvalitetsmått inom obstetrikern (4).

Tidpunkt för IUFD

Risken för IUFD per graviditetsvecka beräknas genom att jämföra antalet fall av IUFD med antalet foster som riskerar IUFD, dvs antalet levande foster i början av aktuell graviditetsvecka (10). I Sverige 1990–95 inträffade totalt 411 fall av IUFD mellan 28:e och 32:a graviditetsveckan. Då riskpopulationen är alla levande foster vid början av denna period ($n = 572\,351$) blir risken för IUFD i denna period $408/572\,351$ eller 0,7 per 1000 levande foster (Tabell 1). Som framgår av tabellen stiger risken sedan med graviditetstidens längd, även om de absoluta skillnaderna i risk är små: risken för IUFD ökar endast från 1,6 till 2,2 per 1000 foster från vecka 37–41 till vecka 42 och senare. För förstföderskor ökar dock risken mer med stigande graviditetslängd (från 1,8 till 3,0 per 1000 från vecka 37–41 till vecka 42 och senare).

Minst hälften av alla fall med IUFD inträffar före 37:e graviditetsveckan, och man har funnit att intrauterin tillväxthämning sannolikt är en speciellt viktig orsak för denna grupp (11). Vidare, den måttligt ökade risken för IUFD som ses vid överburenhet, kan till stor del förklaras av att låg födelsevikt i förhållande till graviditetstidens längd är vanligare bland överburna jämfört med fullgångna barn (12).

Risikfaktorer

Hög maternell ålder ökar risken för IUFD (Tabell 2). Jämfört med kvinnor 20–29 år, löper kvinnor 35 år eller äldre 40–50 procent ökad risk att drabbas av IUFD (13,14). Framför allt är risken ökad hos äldre förstföderskor (≥ 35 år), men också äldre omföderskor löper sannolikt en ökad risk. Risken för vissa sjukdomar under graviditet, exempelvis graviditetsdiabetes, preeklampsi och placentaavlossning, ökar med stigande ålder. Dessa sjukdomar kan dock inte förklara den åldersrelaterade ökningen i risk för IUFD, som inte heller kan förklaras av en ökning av risken för intrauterin tillväxthämning, som ses hos äldre förstföder-

skor (13-15). När man har studerat dödsorsaker har man funnit att äldre kvinnor framför allt har en ökad risk för oförklarad IUFD (13). I Sverige har medelåldern vid första barnets födelse ökat under de senaste decennierna. Andelen förstföderskor bland kvinnor 35–39 år var i Sverige 1980 4,7 per 1000, medan motsvarande siffra 1995 hade stigit till 8,5 per 1000 (16). Betydelsen av hög maternell ålder som riskfaktor för IUFD ökar alltså i Sverige och kommer sannolikt att fortsätta att öka.

Förstföderskor har, jämfört med omföderskor, en måttligt ökad risk för IUFD (13). Orsakerna till denna ökning är okända.

Rökning under graviditet har i upprepade studier visat sig öka risken för IUFD (2,17), och allt talar för att det föreligger ett orsakssamband mellan rökning och risk för IUFD. För det första så finns det ett dos-respons-samband mellan exponering och risk: risken för IUFD ökar med antalet cigaretter man röker per dag under graviditeten (2,17). För det andra finns det en trovärdig biologisk förklaringsmekanism. Rökningen ökar risken för intrauterin tillväxthämning och placentaavlossning, vilka i sin tur ökar risken för IUFD. I en studie kunde man påvisa att daglig rökning under graviditet var förenat med en fyrtioprocentig överrisk för IUFD. När man sedan exkluderade graviditeter med intrauterin tillväxthämning och placentakomplikationer, fanns det ingen kvarvarande riskökning (relativt risk = 1,0) (15). Jämfört med icke-rökare löper rökare framför allt hög risk för IUFD före vecka 37 (15), och det har tidigare visats från engelska studier att intrauterin tillväxthämning framför allt ökar risken för IUFD innan fullgångenhet (11). Under 1983–85, då ungefär 30 procent av den gravida populationen rökte i Sverige, kunde 11 procent av alla fall med IUFD hänföras till rökning (2). Sedan dess har andelen dagligrökare under graviditet sjunkit markant, och för år 1999 rapporteras från Medicinska Födelseregistret att endast 13 procent är dagligrökare vid inskrivningen till mödravårdscentralen (Anna Norman,

personligt meddelande). Bland gravida har nedgången av dagligrökning framför allt varit dramatisk bland de yngre gravida kvinnorna. Detta måste hänföras till preventiva insatser i samhället som framgångsrikt har lett till att allt färre kvinnor börjar röka. Även om det inom mödravården bedrivs ett omfattande arbete med att förmå gravida att sluta röka saknas idag uppgifter hur framgångsrikt detta arbete är.

Moderns vikt vid inskrivning vid mödravårdscentralen påverkar risken för IUFD. Då vikten varierar med längden brukar man ange undervikt, normal vikt och övervikt genom måttet "Body Mass Index" (BMI) som beräknas enligt vikten (i kilo)/längden (i meter)². Ett samband mellan ökande BMI och risk för IUFD rapporterades först av Little 1993 (17). En svensk registerstudie bekräftade detta fynd några år senare, och fann att riskökningen var speciellt markant för förstföderskor (18). Denna studie har nyligen följts upp i en stor fall-kontrollstudie omfattande ett journalmaterial på 700 förstföderskor med IUFD och 700 kontroller. Jämfört med magra förstföderskor (BMI <19,9) hade måttligt överviktiga (BMI 25,0–29,9) en fördubblad risk för IUFD, medan motsvarande risk var mer än fördubblad hos kraftigt överviktiga förstföderskor (BMI ≥30,0) (19). Dessa riskökningar kunde endast till en viss del förklaras av ökning i sjukdomar som är relaterat till fetma, exempelvis blodtrycks-sjukdomar eller graviditetsdiabetes. Den underliggande biologiska mekanismen för detta samband är oklar, men övervikt ökar framför allt risken för IUFD i fullgången tid (19). Viktökning under graviditet anses inte ha ett samband med IUFD (19,20). Övervikt hos unga kvinnor ökar i hela västvärlden och också i Sverige, där ungefär en tredjedel av den gravida populationen är måttligt eller kraftigt överviktigt. Om det föreligger ett orsakssamband mellan övervikt och IUFD innebär detta sannolikt att övervikt ur preventivmedicinsk synvinkel är den viktigaste riskfaktorn för IUFD. För närvarande saknas dock effektiva preventiva strategier.

Sociala faktorer, som utbildningsnivå och socioekonomisk status, påverkar risk för IUFD. Jämfört med tjänstemän på mellan-nivå (exempelvis förskollärare eller sjuksköterskor), är risken för IUFD för arbetare utan yrkesutbildning, 80 procent högre. Ungefär samma skillnader i risk finns också mellan kvinnor med låg jämfört med hög utbildningsnivå (21). Det är oklart varför sociala faktorer är relaterade till risk för IUFD. Såväl rökning som övervikt påverkar risken för IUFD, och förekommer oftare i lägre socialgrupper (17,18), medan hög maternell ålder är vanligare i högre socialgrupper. En nyligen utförd svensk studie rapporterar, att efter man tagit hänsyn till skillnader i ålder, rökvanor och BMI mellan olika grupper, har arbetare utan yrkesutbildning, jämfört med högre tjänstemän, en fördubblad riskökning för IUFD (22). Dessa skillnader kunde inte förklaras av andra faktorer, exempelvis antal mödravårdsbesök, och inte heller av en ökad förekomst av tillväxthämmade graviditeter eller graviditetsrelaterade sjukdomar (22).

Tidigare IUFD ökar dramatiskt risken för IUFD i nästa graviditet. Jämfört med kvinnor som tidigare inte haft IUFD, har kvinnor som tidigare haft IUFD en 6–10-faldig ökning av risken för IUFD i nästa graviditet (23,24). Vid återupprepning av IUFD är intrauterin tillväxthämning betydligt vanligare än vid övriga fall av IUFD. Återupprepning av IUFD är betydligt vanligare hos kvinnor med diabetes eller blodtryckssjukdomar (24).

Hemoglobinvärdet faller under normal graviditet på grund av ökning av plasmavoly-men fram till ungefär 20:e veckan, ligger sedan relativt konstant till 30:e veckan, och stiger sedan något. I västvärlden har både lågt och högt hemoglobinvärde rapporterats öka risken för "small-for-gestational-age" och för tidig förlossning (25,26). Två studier har också rapporterat att den perinatale mortaliteten var ökad i graviditeter med låga och höga hemoglobinvärden (26,27),

och en studie rapporterade ett liknande U-format samband mellan hemoglobinnivåer och IUFD (28). I en svensk undersökning rapporterades att risken för IUFD var ökad för såväl låga (<115 gram/liter) och höga (>146 gram/liter) hemoglobinnivåer, och en relativt stor sänkning av hemoglobinvärdet under graviditet minskade risken för IUFD (29). Risken för IUFD var begränsad till antepartal fosterdöd utan missbildningar, och risken var mer än fyrdubblad om fostret också bedömdes som "small-for-gestational-age" vid födelsen. Plasmaexpansion kan ge förbättrad fetoplacentär cirkulation, förhindra placentära trombosor och därigenom minska risken för intrauterin tillväxthämning och död.

Sammanfattning

Årligen dör i Sverige 300–400 foster i slutet av graviditeten utan att dödsorsaken anges. Det finns ett nära samband mellan intrauterin tillväxthämning och IUFD, och den utvecklade antenatala övervakningen av fetal tillväxt och andra riskgraviditeter har sannolikt bidragit till att risken för IUFD är lägre än för 25 år sedan. Under mer än ett decennium har det dock varit svårt att ytterligare reducera risken. Ungefär hälften av fallen med IUFD sker före fullgången tid, vilket gör det svårt att i tid spåra eventuella tecken på reducerad fostertillväxt hos dessa graviditeter. Även om risken för IUFD är kraftigt ökad för en del mindre riskgrupper (tidigare IUFD, allvarligt sjuka mödrar), står dessa högriskgrupper endast för en liten del av totalantalet fall. Den minskade rökprevalensen i den gravida populationen är glädjande och bidrar sannolikt till att minska den totala risken för IUFD. Riskfaktorer som blir allt viktigare på grund av ökad prevalens är hög maternell ålder och övervikt. De underliggande biologiska mekanismerna för dessa riskfaktorer är dock till största delen okända.

Tabell 1. IUFD och graviditetslängd Sverige 1991–1995

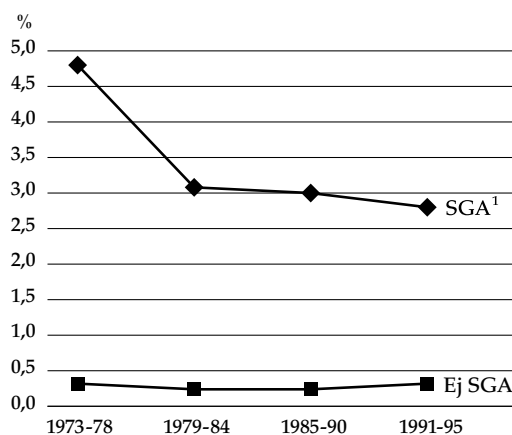
Graviditetslängd ¹	Riskpopulation ²	Antal	IUFD Per 1000 levande foster
28–32	572.351	408	0,7
33–36	566.355	488	0,9
37–41	537.515	852	1,6
>42	41.793	92	2,2

¹ Fulla graviditetsveckor

² Levande foster vid början av perioden

Tabell 2. Riskfaktorer för IUFD

- Ålder ≥ 35 år (speciellt förstföderskor)
- Förstföderskor
- Daglig rökning
- Övervikt (speciellt förstföderskor)
- Låg socialgrupp
- Tidigare intrauterin fosterdöd
- Högt (och lågt) hemoglobinvärde

Figur 1. IUFD under olika tidsperioder i Sverige.

¹ Small-for-gestational-age: ≤ 2 SD

FAKTARUTA

Definition och incidens

- IUFD definieras enligt WHO som fosterdöd efter 22 veckor. I Sverige, där 28 veckor används som gräns, har incidensen sedan 1985 varierat mellan 3–4 per 1000 födda. Orsaken till IUFD är ofta okänd.

Riskfaktorer för IUFD

- Hög maternell ålder (≥ 35 år), nulliparitet, rökning, övervikt, låg socialgrupp, tidigare IUFD och högt hemoglobinvärde.

Referenser

1. Cnattingius S, Haglund B, Kramer M. Variations in late fetal death rates as a function of determinants of small-for-gestational-age births. *Br Med J* 1998;316: 1483-7.
2. Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as a risk factor for late fetal and early neonatal death. *Br Med J* 1988;297:258-61.
3. Langhoff-Roos J, Borch-Christensen H, Larsen S, Lindberg B, Wennergren M. Potentially avoidable perinatal deaths in Denmark and Sweden 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:820-5.
4. Spencer JAD. Deaths related to intrapartum asphyxia. *BMJ* 1998;316:640.
5. Lammer EJ, Brown LE, Anderka MT, Guyer B. Classification and analysis of fetal deaths in Massachusetts. *JAMA* 1989;261:1757-62.
6. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet* 1980;2:684-7.

7. Winbo IG, Serenius FH, Dahlquist GG, Kallen BA. NICE, a new cause of death classification for stillbirths and neonatal deaths. Neonatal and Intrauterine Death Classification according to Etiology. *Int J Epidemiol* 1998;27:499-504.
8. Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 1981;5:367-75.
9. Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol* 1997;89:40-5.
10. Yudkin PL, Wood L. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987;1:1192-4.
11. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis in birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:524-30.
12. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Adverse outcomes in post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758-62.
13. Fretts RH, Schmittiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995;333:953-7.
14. Cnattingius S, Forman M, Berendes H, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse pregnancy outcome: a population-based study. *JAMA* 1992;268:886-90.
15. Raymond E, Cnattingius S, Kiely J. Effects on maternal age, parity and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynecol* 1994;101:301-6.
16. Befolkningsförändringar 1995:3. Sveriges officiella Statistik. Statistics Sweden.
17. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993;137:1177-89.
18. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer M. Prepregnancy body mass index and risk of adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 1998;338:147-52.
19. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:463-69.
20. Rydström H, Tydén T, Herbst A, Ljungblad U, Walles B. No relation between maternal weight gain and stillbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:779-81.
21. Haglund B, Cnattingius S, Nordström M-L. Social differences in late fetal and infant mortality in Sweden 1985-86. *Pediatric Perinatal Epidemiol* 1993;7:33-44.
22. Stephansson O, Dickman PW, Johansson ALV, Cnattingius S. The influence of socio-economic status on stillbirth risk in Sweden. *Int J Epidemiol* 2001;30:1296-1301.
23. Cnattingius S, Berendes HW, Forman MR. Do delayed childbearers face increased risks of adverse pregnancy outcomes after the first birth? *Obstet Gynecol* 1993;81:512-6.
24. Samueloff A, Xenakis EMJ, Berkus MD, Huff RW, Langer O. Recurrent Stillbirth. Significance and characteristics. *J Reprod Med* 1993;38:883-6.
25. Steer P, Alarm MA, Wadsworth J, Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br Med J* 1995;310:489-91.
26. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearsons JF. Relation of hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1986;1:992-5.
27. Naeye RL. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. *Obstet Gynecol* 1977;50:583-8.
28. Garn SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F. Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 1981;5:155-62.
29. Stephansson O, Dickman PW, Johansson ALV, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000;284:2611-7.

Diagnos av intrauterin död

Karel Maršál

Enligt WHO definieras barnet/fostret som dött vid födelsen om det "inte andas eller inte visar andra livstecken såsom hjärtaktivitet, navelsträngspulsationer eller aktiva rörelser" (1). Närvaro eller avsaknad av dessa livstecken kan med hög säkerhet påvisas intrauterint med hjälp av ultraljud. Därför har ultraljudet blivit den metod med vilken diagnosen intrauterin fosterdöd (IUFD) kan säkerställas.

Tidigare har många rekommenderat att diagnosen intrauterin död bekräftas med ultraljudsundersökning av två oberoende undersökare och eventuellt med två olika ultraljudsapparater; detta för att undvika en falskt positiv diagnos med dess negativa konsekvenser. Med tiden har såväl apparaturens tekniska kvalitet som undersökarnas kunskaper blivit mycket bättre. Därför, förutsatt att undersökningen görs med dagens standardapparat och av en undersökare med ultraljudskunskaper, kan *en* undersökning anses fullt tillräcklig för att ställa en säker diagnos av IUFD.

Tidigare använda metoder för att diagnostisera dött foster byggde på att påvisa sekundära degenerativa förändringar som uppträder med viss fördröjning efter fostrets död. Med hjälp av slät röntgenbild av uterus kan man visa nivåskillnad av fostrets skallben eller hyperflekton av ryggraden, eventuellt "halofenomen" som uttryck för subkutant ödem av fostrets huvud, eller intravaskulär gas. Biokemiska blod- eller urin-

tester, t ex östrialbestämning, kan vid IUFD visa sjunkande värden som tecken på sviktande placentafunktion efter att fostret har dött. Jämfört med ultraljud har dessa tester mycket lägre sensitivitet, förändringarna uppträder med fördröjning eller är övergående (intravasal gas).

Ultraljudsteknik

Real-time ultraljud, som ger tvådimensionella rörliga bilder med hög upplösning, används med hjälp av transabdominell sändare (transducer) för att visualisera fostrets hjärtaktivitet och aktiva kropps- och extremitetsrörelser.

Doppler-ultraljud (färg-Doppler, power-Doppler eller spektralt pulsat Dopplerultraljud) kan bekräfta närvaro eller frånvaro av blodflöde i fostrets hjärta, aorta eller navelsträngsartärer. Om real-time bild av bra kvalitet av fostrets hjärta eller aorta erhållits är Doppler-ultraljud inte nödvändigt för att ställa diagnosen IUFD.

En annan ultraljudsmodalitet som kan påvisa pulsationer i fosterhjärta och aorta respektive deras frånvaro är sk *M-mode*, som visar rörelser i tiden av ultraljudsekon längs en vald linje i den tvådimensionella bilden. Som fallet är med Doppler-ultraljud måste även vid M-mode strukturen som skall undersökas lokaliseras i den tvådimensionella bilden. M-mode ultraljud är inte nödvändigt för att diagnostisera fosterdöd.

Ultraljudstecken på fosterliv respektive intrauterin fosterdöd

Fosterhjärtaktivitet

Påvisande av hjärtaktivitet, visualiserad med ultraljud som tydliga rytmiska kontraktioner av hjärtmuskeln och rörelser av klaffar och septum, är avgörande för diagnosen av intrauterint liv. Den fetala hjärtfrekvensen under graviditeten ligger normalt omkring 140 (mellan 110 och 160) slag/minut.

Om man vid den transabdominella ultraljundsundersökningen efter tolv graviditetsveckor lokaliserar fostrets hjärta och inte ser några hjärtkontraktioner och klaffrörelser är detta konklusivt för diagnosen intrauterin fosterdöd. I tvärsnittsbilden av nedre delen av fostrets thorax är hjärtat beläget i dess främre del bakom och till vänster om sternum. Vid fosterdöd stannar hjärtat i diastole och tvärsnittsytan av hjärtat upptar cirka en tredjedel av bröstorgans tvärsnittsytan.

Pulsationer av fetal aorta

Fostrets aorta ses i tvärsnittsultraljudsbilden av fosterbröstorgans som en rund uppkläring belägen bakom hjärtat framför och till vänster om ryggraden. I motsvarande relation till ryggraden kan aorta lokaliseras också i tvärsnittsbilden av fostrets buk. Pulsationer ses som koncentriska, rytmiska expansioner av aortatvärsnittet. Fostrets aorta descendens kan också oftast lätt visualiseras i längdsnittsbilden av fostrets kropp; aorta avbildas som två parallella linjer som löper parallellt med kotpelaren från arcus aortae till aortabifurkationen.

Frånvaro av aortapulsationer är konklusivt för fosterdöd. Ibland kan det vara svårt att visa avsaknad av aortapulsationer och då bör fyndet bekräftas med Doppler eller M-mode ultraljud.

Navelsträngspulsationer

Navelsträngspulsationer kan visualiseras med real-time ultraljud, men är ofta mindre tydliga än fosterhjärt- och aortapulsationer.

Frånvaro av navelsträngspulsationer är konklusivt för fosterdöd. Det kan dock ibland vara svårt att visa frånvaron av navelsträngspulsationer med real-time ultraljud och i sådana fall bör fyndet bekräftas med Doppler-ultraljud.

Fosterrörelser

Med ultraljudsteknik kan fostrets kropp-, huvud- och extremitetsrörelser lätt visualiseras. Det är viktigt att fostrets aktiva rörelser, spontana eller framkallade av uteruspalpation eller som respons till vibroakustisk stimulering, särskiljs ifrån passiv förflyttning av fostrets kropp och extremiteter. En passiv, ibland rytmisk rörelse av fostret, kan vara förorsakat av pulsationer i maternell aorta, dislokation av uterus genom moderns andning eller moderns kroppsrörelser.

Avsaknad av aktiva fosterrörelser är ett mindre säkert tecken på fosterdöd p g a den stora fysiologiska variabiliteten i förekomsten av rörelser och möjligheten till farmakologisk påverkan av fostrets motorik. Frånvaro av fosterrörelser vid ultraljundsundersökningen bör betraktas som misstänkt för fosterdöd och leda direkt till en kontroll av fostrets hjärtaktivitet.

Fosterandningsrörelser

Efter 16 veckor utför alla foster andningsrörelser, som har karakteristiskt utseende i ultraljudsbilden. Fostrets diafragma kontraheras och förflyttas kaudalt, bukväggen pressas fram, bröstorgans och sternum dras in. Vid "expiration" återvänder diafragma, bukvägg och bröstorgans i neutralt utgångsläge. Fosterandningsrörelser uppträder i episoder och har under dessa en frekvens av 40–60/minut. Andningsperioderna kan vara olika långa (några sekunder upp till en timme eller mer) och avslöses av

apnéperioder, som kan vara upp till en eller ett par timmar långa även hos fullt friska foster.

Den mycket stora fysiologiska variabiliteten gör att frånvaro av andningsrörelser inte kan användas som tecken på fostrets ohälsa eller död. Positivt fynd av andningsrörelser däremot kan tas som ett bevis för att fostret lever.

Ultraljudsfynd av postmortala förändringar

Vissa ultraljudstecken som beror på den postmortala degenerativa processen kan uppträda tidigt, redan 6–12 timmar efter IUFD.

- Fostervatten påverkar hudtäckets hos det döda fostret och leder tidigt, efter 12–48 timmar, till att *hudkonturen i ultraljudsbilden förefaller suddig*.
- Efter något längre tid kan ultraljud påvisa hudödem. I lokaliseringen på fostrets huvud uppträder ödemet som ett typiskt "halofenomen", känt från röntgenundersökningar av dött foster.
- Degenerationen och likvifieringen av fosterhjärnan inträder ganska snabbt, vilket leder till att den *intrakraniella ultraljudsanatomien förändras*. Till exempel försvinner det normala intrakraniella mitt-ekot.
- Nivåskillnad av fostrets skallben* och eventuell *deformation av skallen* kan ses tydligt i ultraljudsbilden. Fosterskallen kan ändra sin form (dolichocefal form, intryckt occipital- eller pannben). Möjligheten måste beaktas att dessa ultraljudsförändringar ibland kan bero på en skallmissbildning hos ett levande foster.
- Fostrets ryggrad* förändrar sin normala form och är ofta hyperflektad.
- Fostervattenmängden minskar efter IUFD, vilket kan leda till *oligohydramnios* i ultraljudsbilden.
- Avsaknad av fostervatten tillsammans med skelettförändringar leder till att fostret visar *onormal hållning*.

- Den proteolytiska processen i fostrets blod kan ge upphov till gasbildning som kan visas med ultraljud som *intravasal gas* – avlånga ekotäta streck i ultraljudsbilden (2). Detta fynd kan vara övergående och ibland uppträda tidigt, men ibland sent (upp till 10 dagar) efter fostrets död.

Problem vid ultraljuddiagnostiken av intrauterin fosterdöd

Hos vissa gravida kvinnor kan ultraljudsvisualisering av fostret och fosterhjärtat vara försvårat. *Maternell fetma* kan göra att ultraljudspenetreringen inte räcker till. Motsvarande problem kan också uppkomma vid en *polyhydramnios*. I sådana situationer bör försök göras att få fostrets kropp närmare ultraljudssändaren genom att modern ändrar läge, sitter upp eller står upp, eller att undersökaren manipulerar fostret genom yttre palpation. Vid mycket uttalad polyhydramnios kan amniocentes och fostervattentappning vara nödvändig för att fostret skall kunna undersökas.

Indikation för ultraljuddiagnostik av fosterdöd

Situationer, som leder till att en ultraljudsundersökning görs för att påvisa fosterliv eller fosterdöd, kan variera beroende på när under graviditeten de uppkommer.

En rutinmässig *ultraljudsundersökning under graviditet* erbjuds i Sverige till alla gravida kvinnor och görs oftast vid 18 graviditetsveckor. I 0,3–0,6 procent av undersökningarna konstateras att fostret inte lever och att det rör sig om missed abortion (3). Andra ultraljudsundersökningar som kan leda till oväntad upptäckt av fosterdöd är de som görs inför en planerad amniocentes. Naturligtvis kan IUFD upptäckas som accidentellt fynd vid varje obstetrisk ultraljudsundersökning oavsett varför och när under graviditeten den görs.

Efter att den gravida kvinnan har börjat känna fosterrörelser (kring 17–20 gravidi-

tetsveckor) kan ibland rörelserna minska i antal och intensitet eller eventuellt upphöra helt. I en sådan situation när patienten söker för att hon har *upphört att känna fosterrörelser*, bör ultraljudsundersökningen göras direkt som första åtgärd, då det är den säkraste och snabbaste metoden att bekräfta fosterliv.

En stark misstanke om IUFD kan uppkomma när undersökaren på den obstetriska mottagningen/mödravårdscentralen *inte kan avlyssna fostrets hjärtljud*, varken med en tratt eller med Doppler-hjärtljudsdetektor. Motsvarande situation kan också inträffa under förlossning när inga hjärtljud hörs eller när man vid applikation av *externt CTG inte kan registrera några fosterhjärtssignaler*. En snabb applikation av en skalpelektrod kan visa att fosterhjärtaktivitet finns. Om inga EKG-signaler registreras från skalpelektroden kan det röra sig om ett tekniskt fel eller om ett dött foster. Ultraljudsundersökning ger snabbt svaret och borde då utföras bedside på förlossningsrummet. Också när fosterhjärtssignaler under förlossningen plötsligt försvinner efter att tidigare har registrerats, är en snabb bedside-ultraljudsundersökning på sin plats. Det är viktigt att komma ihåg att registrering av EKG-signaler från fetal skalpelektrod kan ske även från ett dött foster: i sådana fall är det moderns EKG-signaler som överförs till skalpelektroden (4).

Om en mera omfattande och tidskrävande ultraljudsundersökning skall göras i direkt anslutning till att den intrauterina döden diagnostiserats, måste avgöras individuellt. En omedelbar undersökning kan ibland belysa orsaken till att fostret dog, till exempel när en större fostermisbildning eller *ablatio placentae* föreligger. En ultraljudsgranskning som tar lång tid är dock lämpligt att göra vid senare tillfälle, tex i samband med amniocentes som görs för att fastställa fostrets karyotyp.

Information till patienten i samband med ultraljudsundersökningen

Att meddela den gravida kvinnan att fostret dött är mycket känsligt. Sådant besked kan ge henne och hennes partner en chock, särskilt om fyndet av IUFD är gjort accidentellt i samband med en ultraljudsundersökning på en annan indikation eller i samband med en rutinmässig ultraljudskontroll. Även om kvinnan själv har sökt p g a att hon inte känt fosterrörelser, och således har misstänkt att det kanske inte står rätt till med hennes barn, är ett sådant besked ett svårt slag för henne. Det kan vara psykologiskt fördelaktigt att inte direkt säga diagnosen till den gravida kvinnan, men att visa henne fostrets hjärta i ultraljudsbilden på skärmen och säga att "barnets hjärta slår inte". De flesta kvinnor drar själv slutsatsen om att fostret är dött och börjar ställa frågor. Vad beträffar andra psykologiska aspekter och råd om hur informationen till patienten och hennes partner skall ges respektive den psykologiska uppföljningen, hänvisas till speciella avsnitt i rapporten.

Sammanfattning

Idag är ultraljud den metod som säkrast och snabbast ger en konklusiv diagnos vid IUFD. Diagnosen ställs genom att fostrets hjärta lokaliserar i den tvådimensionella bilden och frånvaro av hjärtpulsationer demonstreras. Med ultraljud kan också visas frånvaro av pulsationer i fostrets aorta och navelsträng samt avsaknad av aktiva fosterrörelser. Viss tid (6–72 timmar) efter att fostret har dött kan ultraljud påvisa sekundära postmortala förändringar, såsom nivåskillnad i skallbenen, förändrad bild av intrakraniella strukturer, "halofenomenet" runt skallen, hyperflexion av ryggraden och intravasal gas. Doppler-ultraljud och M-mode kan bekräfta fynden gjorda med real-time ultraljud, men dessa metoder är inte nödvändiga för att diagnostisera IUFD.

FAKTARUTA

*Ultraljudstecken
på fosterliv*

- Fosterhjärtaktivitet (normalt synlig från åtta fullbordade graviditetsveckor)
- Pulsationer i fostrets aorta
- Navelsträngspulsationer
- Aktiva rörelser av fostrets kropp och extremiteter
 - spontana rörelser
 - som svar på mekanisk eller vibroakustisk stimulering
- Fosterandningsrörelser

Referenser

1. World Health Organization (Of. Rec. 950, 28, 17, 1967, 160, 11 and Annex 18, and 1976, 233, 18).
2. Weinstein BJ, Platt LJ. The ultrasonic appearance of intravascular gas in fetal death. *J Ultrasound Med* 1983;43:281.
3. Weldner B-M (redaktör). *Ultraljud, obstetrik och gynekologi*. Studentlitteratur, Lund, 1998.
4. Fischer WM. *Kardiotokografie. Lehrbuch und Atlas* (s. 368-9). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.

FAKTARUTA

*Ultraljudstecken
på intrauterin fosterdöd***1. Säkra tecken**

- Frånvaro av fostrets hjärtaktivitet
- Frånvaro av aortapulsationer
- Frånvaro av navelsträngspulsationer

2. Misstänkta tecken

- Frånvaro av aktiva foster-rörelser

3. Sekundära tecken (postmortala förändringar)

- Suddig hudkontur
- Nivåskillnad av skallbenen
- Förändrad skallform
- Förlust av normal intrakraniell ultraljudsanatomi
- "Halofenomenet" kring fostrets skalle (hudödem)
- Hyperflexion av ryggraden
- Onormal hållning
- Oligohydramnios
- Intravasal gas

Intrauterin tillväxthämning

(Intrauterine Growth Restriction, IUGR)

Harald Almström

Sedan länge har man sett ett samband mellan låg födelsevikt och ökad mortalitet och morbiditet hos barnet (1). Låg födelsevikt kan bero på såväl förtidsbörd som på nedsatt fostertillväxt under graviditeten, s k tillväxthämning (IUGR). Numera vet man att foster tillväxer i stort sett rätlinjigt under en normal graviditet (2). IUGR har ansetts bero på moderkakans bristfälliga funktion och det har givit upphov till benämningen placentainsufficiens, från början baserat enbart på fynd av s k infarkter i placenta. Patogensen bakom IUGR betraktas numera som multifaktoriell men den är ännu inte helt klarlagd.

Globalt anses IUGR vara den näst vanligaste orsaken till intrauterin fosterdöd (IUFD), efter prematurbörd (3). Låg fostervikt i förhållande till förväntad vikt innebär att fostret är lätt för tiden (small-for-gestational-age, SGA). Detta är dock inte detsamma som IUGR, vilket innebär att fostret inte når upp till sin genetiskt förutbestämda vikt beroende på en svältsituation med för låg tillförsel av essentiella näringsämnen. En del av de intrauterint döda barnen kan ha förlorat vikt efter döden, vilket skulle kunna betyda att andelen lågviktiga dödfödda barn är överskattad (4).

Västvärldens socio-ekonomiska standard med utnyttjande av nya övervaknings- och diagnosmetoder, har lett till att SGA-foster i en ökad omfattning upptäckts före förlossningen. Detta leder ibland till att gravidite-

ten avslutas i förtid. Flera större studier visar att SGA är en betydande riskfaktor för perinatal mortalitet och morbiditet (5-7). Men andra studier har påvisat en ökad mortalitet vid SGA endast om andra komplikationer samtidigt förelegat, såsom preeklampsi och prematuritet (8,9). I ett flertal studier har samband visats mellan IUGR och postnatal morbiditet, såväl i ett kort som i ett långt perspektiv (10,11). Barker och medarbetare har visat intressanta samband mellan låg födelsevikt och ökad risk för sjukdom i vuxen ålder såsom kardiovaskulära sjukdomar, respektive diabetes typ 2, hypertoni och hyperlipidemi (12,13). Vid fullgången graviditetenslängd ökar risken för IUFD med tiden (14). Denna ökade risk och även risken för neonatal död ses till stor del vid samtidig SGA och kongenital missbildning. Normalviktiga barn födda i överburenhetsperioden anses inte ha ökad perinatal mortalitetsrisk men ökad neonatal morbiditet (15).

Etiologi och patofysiologi

Olika kromosomavvikelser, liksom missbildningssyndrom, ger upphov till nedsatt fostertillväxt. På cellnivå sker en genetisk styrning av komplexa mekanismer som tex proliferation och differentiering. Detta sker genom inverkan på hormonfunktioner, tillväxtfaktorer, proteiner och receptorer (16).

Vissa virusinfektioner hos den gravida kvinnan, och mera uttalat ju tidigare under

graviditeten de drabbar, leder till en tillväxthämning hos fostret. Detta är visat avseende rubella (17) och cytomegalovirus, CMV (18), men gäller med sannolikhet även för varicella-zoster (19). HIV leder i u-land till ökad risk för tillväxthämning (20), och i djurstudier har smitta under första halvan av graviditeten lett till minskad IGF-funktion och tillväxthämning (21). Totalt kan andelen virusinducerad IUGR uppskattas till 5–10 procent av all IUGR (22) och denna kombination har ofta dålig prognos.

Olika sjukdomar och tillstånd hos den blivande modern innebär en ökad risk för IUGR. Det gäller tex diabetes mellitus (23), hjärtsjukdomar (24), thyreotoxicos (25), järnbrist- och sickle cell anemi (26, 27), trombosjukdomar (28), autoimmuna tillstånd (29) samt hypertoni och preeklampsi (30, 31).

Det finns ett omvänt samband mellan diastoliskt blodtryck och födelsevikt, så att varje ökning av blodtrycket med 5 mm vid 28 graviditetsveckor leder till 68 gram lägre födelsevikt (32). Eftersom hypertoni upprätthåller perfusion vid ökat kärlmotstånd, har det föreslagits att graviditetshypertoni skulle vara ett fysiologiskt svar för att upprätthålla placentaperfusionen vid patologisk trofoblastinvasion i spirallartärerna – som ses vid IUGR, preeklampsi och kronisk hypertoni (33). Blodtryckssänkande mediciner skulle då minska den maternella placentaperfusionen och även direkt påverka den fetala cirkulationen med minskad fetoplacentär perfusion, (34). Olika studier av tillförsel av blodtryckssänkande medel har dock kommit till divergerande resultat vad gäller effekten på födelsevikt hos barnen (35, 36).

Djurstudier har visat ett tydligt samband mellan exponering för kortikosteroider och IUGR. Kvinnor som medicinerar med kortikosteroider har också sannolikt en ökad risk att föda tillväxthämmade barn. En retrospektiv studie av gravida kvinnor som behandlats med 10 mg prednisolon dagligen visade att dessa, jämfört med matchade kontroller, födde barn med signifikant lägre vikt

(37). Det finns även rapporter om motsvarande effekt av långvarig lokal steroidbehandling (38).

Rökning under graviditeten leder till en bevisat ökad risk för fosterdöd och till del beror detta på att rökningen ger upphov till nedsatt fostertillväxt (39). Alkoholintag under graviditeten är i höga doser fetotoxisk men leder till en lägre födelsevikt även vid låg och måttlig konsumtion (40). Den största faran med alkoholintag under graviditet är dock dess negativa påverkan på fosterhjärnans utveckling, vilket visats i djurstudier och kan ses redan vid låg konsumtion (41). Missbruk av olika narkotiska medel har också rapporterats ha samband med fetal tillväxthämning. Mycket talar dock för att detta inte är en direkt effekt utan att den försämrade tillväxten i stället beror på socioekonomiska och andra livsförhållanden (42).

Trofoblastinvasionen i decidua, spirallartärer och myometrium, vilken på många vis liknar malign tumörväxt, är en förutsättning för utvecklingen av en normal placenta. Den är dock till skillnad från malign tumörväxt noga kontrollerad av ett flertal olika faktorer i decidua och på trofoblastcellsnivå. Dessa är främst CAM (cell adhesion molecules) som cadheriner, selektiner och integriner, ECM- (extracellulär matrix) molekyler, proteinaser och inhibitorer (MMP, TIMP), tillväxtfaktorer och cytokiner (TGF, VEGF, IGF m fl) samt NO och hCG (43). Avvikelser inom något av dessa system leder till försämrad trofoblastinvasion med åtföljande nedsatt placentafunktion och kan ge upphov till IUGR och/eller tex preeklampsi, men även missfall, mola och chorioncarinom. Man har fortfarande en bristande kunskap om vilka funktioner i de komplicerade systemen som bidrar till utveckling av IUGR respektive andra tillstånd. Uteroplacentär perfusion p g a bristfällig angiogenes är dock sannolikt inte den enda orsaken till hypoxi, acidosis, hypoglykemi och aminosyrebrist hos foster med IUGR. Nyare studier talar för att det även föreligger en brist i syncytiotrofoblastfunktionen (44).

Diagnos av IUGR

Införandet av rutinmässig ultraljudsundersökning i 2:a trimestern med bestämning av graviditetslängden har medfört en större säkerhet vid misstanke om minskad fostertillväxt senare under graviditeten (45). Övervakning av livmoderns tillväxt sker i större delen av Sverige genom rutinmässigt upprepade mätningar av symfys-fundus (SF) måttet enligt Westin vid kontroller i mödravården (46). Vid avvikelser från normalkurvan utförs en ultraljudsundersökning med uppskattning av fostervikt och fostervattenmängd. SF-måttet infördes som en allmän screeningundersökning i mödrahälsovården under 70-talet, då palpation och buk-omfångsmått ansågs alltför osäkra avseende fostertillväxt utan i högre utsträckning avspeglade livmoderns storlek. Införandet av SF-mått resulterade i en ökad diagnostik av SGA-barn, men olika studier har visat varierande grad av sensitivitet (47-49). Senare har såväl riskfaktorer som en andra rutinmässig ultraljudsundersökning med viktskattning av fostret under 3:e trimestern föreslagits som urvalsmetod för att öka upptäckten av foster med IUGR (50-52). SGA diagnostiseras med en större grad av säkerhet med hjälp av ultraljudsdiagnostik (53,54). Men någon säkerställd vinst mätt i minskad perinatal mortalitet eller morbiditet har inte kunnat påvisas vid införande av rutinmässig fosterviktskattning under 3:e trimestern (55).

Ultraljudsundersökning med fetometri är idag den bästa metoden att skatta fostrets vikt före födelsen, men metoden rymmer i det enskilda fallet en bred normalavvikelse (56,57). Ett problem vid fosterviktskattning är också den biologiska variationen. Varje barn har med sannolikhet en genetiskt förutbestämd födelsevikt, men normalområdet är brett. En metod att bättre förutsäga den individuella fostertillväxten har föreslagits med sk "customised growth chart". Detta innebär att hänsyn tas till mammans längd, hennes vikt i tidig graviditet, paritet, etnisk

tillhörighet och fostrets kön (58). Det kan leda till en bättre identifiering av foster med otillräcklig tillväxt, vilka har ökad risk för perinatale komplikationer (59).

En fosterviktskattning med ultraljud ger en uppfattning om fostrets vikt sannolikt är normal, eller ligger inom antagna normalgränser. Noteras bör att dessa anges med olika gränsvärden i den internationella litteraturen. I Sverige anges avvikelser från förväntad vikt oftast som standarddeviation (SD), medan man vanligen i anglosachsisk litteratur ser avvikelser angivna som skattad vikt i förhållande till den 10:e, 5:e eller 3:e percentilen. Den skattade vikten relateras till den för graviditetslängden beräknade normalvikten, och en avvikelse i förhållande till normalvikten kan anges i gram respektive procent. En viktavvikelse om 22 procent motsvaras av 2 SD beträffande vikten (56). I Sverige används en avvikelse motsvarande $-2SD$ (-22%) eller mer som definition av SGA.

För att bedöma fostertillväxt med ultraljudsundersökning behöver upprepade fosterviktskattningar genomföras (60). Men osäkerheten i den enskilda viktskattningen, där metodfelet är relativt stort innebär att tidsintervallet mellan två undersökningar bör vara åtminstone två veckor (52,61). Vågformsanalys av den maximala blodflöde-hastigheten i navelsträngsartären har beskrivits i ett flertal studier och innebär ytterligare kunskap om fostrets intrauterina tillstånd (62,63). Foster med utsläckt eller reverserat blodflöde i navelsträngsartären, blodflödesklass III enligt Laurin (64), har 36 procent risk för perinatal död (65). Metoden har också prövats i flera randomiserade studier av högrisk-gravida med misstanke om IUGR bl a i Sverige (66). En meta-analys utförd av en Cochrane-grupp har visat minskad perinatal mortalitet efter övervakning med Doppler-ultraljud i navelsträngsartären jämfört med kardiokografi som övervakningsmetod (67).

Handläggning av misstänkt IUGR

Vid rutinmässig SF-mätning i kombination med identifiering av riskgrupper för IUGR kan mödrhälsovården erbjuda en högriskgrupp av gravida kvinnor ultraljudsundersökning med fosterviktsskattning i tredje trimestern. När fostervikten skattats normal (ned till 1.5 SD under förväntad vikt), kan fortsatta rutinkontroller ske vid mödravårdscentralen. Om vikten skattats till 1.5–2 SD under normalvikten bör man, pga metodfelet, genomföra en förnyad undersökning med fosterviktsskattning två veckor senare. Vid en fosterviktsskattning som avviker mer än 2 SD under förväntad vikt bör utredningen utvidgas till att även omfatta Doppler-ultraljud av navelsträngsartären. Om denna blodflödesanalys är normal kan man i första hand anta att fostret är litet men i övrigt friskt, dvs SGA men IUGR föreligger inte. Vid patologisk blodflödesanalys däremot ökar risken för IUGR och intrauterin fosterasfyxi. Ett protokoll för användning av blodflödesanalys presenterades i den svenska randomiserade multicenterstudien, som jämförde umbilikaldoppler med kardiokografi som övervakning vid SGA (66). Detta protokoll fungerade väl och kan därför rekommenderas i övervakningen. En sammanvägning av risken vid en förtida avslutning av graviditeten bör sedan göras med fynden vid ultraljuds- och blodflödesundersökningar inför ställningstagande till om, och i så fall hur, graviditeten bör avslutas (68).

Prevention

Det är inte visat att en noggrannare övervakning av enbart riskgrupper, tex kvinnor som tidigare fött barn med IUGR, leder till en minskad perinatal mortalitet eller morbiditet (69). I stället bör den allmänna graviditetsövervakningen inriktas mot en så hög grad av upptäckt av IUGR som möjligt (70). Screening med Dopplerundersökning av a. uterinae vid 24 veckors graviditet görs vid några centra för att identifiera en högriskgrupp för IUGR, preeklampsi, ablatio och IUFD (71). Det återstår dock att bevisa nytan med ett sådant screeningprogram.

Det har föreslagits tillförsel av lågdos salicylika som profylax mot IUGR (72). I den stora CLASP-studien kunde någon sådan effekt inte visas, men i en subanalys föreslogs en möjlig effekt hos kvinnor med en tidig debut av placentär dysfunktion (73). Detta har dock sedermera vederlagts, varför det idag inte finns någon evidens för användning av lågdos salicylika som profylax mot IUGR (74).

Övervakningen av en påföljande graviditet efter en tidigare graviditet med IUGR bör individualiseras. Av psykologiska skäl bör läkarkontrollerna utökas och ultraljudsundersökningar med fosterviktsskattning bör genomföras, eftersom detta medför en högre grad av diagnostik av SGA (53,54).

Sammanfattning

Till dags dato har ansträngningarna att diagnosticera foster med IUGR antenatalt inte nått önskad nivå, sannolikt delvis beroende på de många olika etiologiska faktorerna. Tydlig målsättning och fortsatt fokus på riskfaktorer och fostertillväxt inom mödrhälsovården är sannolikt den strategi som för närvarande står till buds, även om många foster med bristande tillväxt ändå inte kommer att upptäckas. För de graviditeter, där misstanke om IUGR finns, ska program för noggrann övervakning och eventuell inducerad förlossning eller kejsarsnitt finnas. Samverkan mellan obstetiker och neonatologer är nödvändig.

FAKTARUTA

Diagnostik av IUGR

1. Rutinmässig ultraljudsundersökning med av beräknad förlossningsdag enligt ultraljud krävs för korrekt bedömning av fosterstorlek i 3:e trimestern.
2. Symfys-fundus mätning.
3. Riskfaktorer.
4. Fetometri med fosterviktskattning och fostervattenmängd.
5. Doppler-undersökning av umbilikalartären.
6. Doppler-undersökning av fetal blodkärl.

FAKTARUTA

Övervakningsschema för Doppler i umbilikalartären vid SGA

Blodflödesklass	Skattad fosterviktavvikelse		
	22–27 %	28–33 %	> 33 %
O	Varannan vecka	Varje vecka	Två ggr/vecka
I	Två ggr/vecka	Två ggr/vecka	Två ggr/vecka
II	Individualiseras, minst två ggr/vecka		
III	CTG kopplas kontinuerligt. Bör förlösas inom 24 h		

Referenser

1. Gruenwald P. Terminology of infants of low birth weight. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:578-80.
2. Marsál K, Persson P-H, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasound estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996;85: 843-8.
3. Witter FR. Perinatal mortality and intrauterine growth retardation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;5:56-9.
4. Chard T. Does the fetus lose weight in utero following fetal death: a study in preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1113-5.
5. McIlwaine GM, Howat RCL, Dunn F, Macnaughton MC. The Scottish Perinatal Mortality Survey. *BMJ* 1979;2:1103-6.
6. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet gynecol* 2000;182:198-206.
7. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:946-53.
8. Taylor DJ, Howie PW. Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:789-94.
9. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviatan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J perinatol* 2000;17: 187-92.
10. Uvebrant P, Hagberg G. Intrauterine growth in children with cerebral Palsy. *Acta Paediatr* 1992;81:407.
11. Barker DJP. Fetal growth and adult disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:275-6.
12. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993a;341:938-41.
13. Barker DJP, Hales CN, Fall CDH, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependant) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologica* 1993b;36:62.
14. Divon MY, Haglund B, Nisell H, Olausson-Otterblad P, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: The impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:726-31.
15. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcome of post-term births: The role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758-62.
16. Alsat E, Marcotty C, Gabriel R et al. Molecular approach to intrauterine growth retardation: an overview of recent data. *Period Fertil Dev* 1995;7:1457-64.
17. Bart SW, Steller HC, Prebult SR. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Rev Infect Dis* 1985;7:595-9.
18. Harrison CJ, Myers MG. Relation of maternal CMV viraemia and antibody response to the rate of congenital infection and intrauterine growth restriction. *J Med Virol* 1990;31:222-8.
19. Balducci J, Rodis JF, Rosengren S. Pregnancy outcome following first trimester varicella infection. *Obstet Gynecol* 1992; 79:5-9.
20. Bulterys M, Chao A, Munyemana S, Kurawige JB, Nawrocki P. Maternal human immunodeficiency virus I infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda. *Paediatr Infect Dis J* 1994;13:94-100.
21. European Collaborative Study. Risk factors for mother to child transmission of HIV. *Lancet* 1992;339:1007-12.

22. Creasy RK, Resnik R (1994) Intrauterine growth restriction. In: *Maternal fetal medicine. Principles and practice*, 3rd edn, ch 36. Philadelphia: WB Saunders, 1994;561.
23. Nyland L, Lunell NO, Lewander R et al. Uteroplacental bloodflow in diabetic pregnancy: Measurements with indium 113m and a computer linked gamma camera. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144: 298.
24. Niswander KR, Berendes H, Deutschberger J. Fetal morbidity following potentially anoxygenic obstetric conditions. Organic heart disease. *Am j Obstet Gynecol* 1967;98:871-6.
25. Owens JA. Endocrine and substrate control of fetal growth: placental and maternal influences and insulin-like growth factors. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:501-17.
26. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DJP, Osmond C. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:886-91.
27. Charache S, Niebyl JR. Pregnancy in sickle cell disease. In: Letsky EA, editor. *Haematological disorders in pregnancy. Clinics in haematology*, vol 14. London: WB Saunders, 1985;720-46.
28. Weiner CP. Evaluation of clotting disorders during pregnancy. In: Sciarra JJ, Eschenbach DA, Depp R, editors. *Gynecology and obstetrics*, vol 3. Hagerstown MD, Harper & Row, 1990;1.
29. Katano K, Aoki A, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y. Beta-2-Glycoprotein I-dependant anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Human Reprod* 1996;11:509-12.
30. Wildschutt HIJ, Triffers PE, Hart AAM. The effect of hypertension on fetal growth. *Clin Exp Hypertens* 1963;B2:37-43.
31. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S, Elkin E. Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1112-8.
32. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997;349:7-10.
33. Mahmoud TZK, Bjornsson S, Calder AA. Labetalol therapy in pregnancy-induced hypertension – the effects on fetoplacental circulation and fetal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50:109-13.
34. Montan S, Ingemarsson I, Marsál K, Sjoberg N-O. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol infusion in human pregnancy: effects on fetal hemodynamics. *BMJ* 1992;304:946-9.
35. Sibai BA, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:960-7.
36. Sibai BA, Gonzales AR, Mabie WC, Morietti M. A comparison of labetalol plus hospitalisation versus hospitalisation alone in the management of preeclampsia remote from term. *Am J Obstet gynecol* 1987;70:323-7.
37. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retard intrauterine growth. *Science* 1978;202:436-8.
38. Katz VL, Thorp JM, Bowes WA. Severe symmetric intrauterine growth retardation associated with the topical use of triamcinolone. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:396-7.
39. Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *BMJ* 1988; 297: 258-61.
40. Passaro KT, Little RE, Savitz DA, Noss J. The effect of maternal drinking before conception and in early pregnancy on infant birthweight. *Epidemiol* 1996;7:377-83.

41. Konovalov HV, Kovetsky NS, Bobryshev YV, Ashwell KWS. Disorders of brain development in the progeny of mothers who used alcohol during pregnancy. *Early Hum Dev* 1997;289:1216-20.
42. Johnstone FD, Raab GM, Hamilton BA. The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics. *Obstet Gynecol* 1996;88:321-6.
43. Lyall F, Kaufmann P. The uteroplacental circulation: Extravillous trophoblast. In: Kingdom J, Baker P, eds. *Intrauterine growth restriction, aetiology and management*. London: Springer Verlag 2000; 89.
44. Ayuk P, Hughes J, Sibley C. Placental transfer and intrauterine growth restriction. In: Kingdom J, Baker P, eds. *Intrauterine growth restriction, aetiology and management*. London: Springer Verlag 2000;167.
45. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. SBU-rapport nr 139. Stockholm: SB Offset AB 1998.
46. Westin B. Gravidogram and fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:273.
47. Rosenberg K, Grant JM, Tweedie I, Aitchinson T, Gallagher F. Measurement of fundal height as a screening test for fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:447.
48. Cnattingius S, Axelsson O, Eklund G. Screening for intra-uterine growth retardation in late pregnancy. *Early Hum Dev* 1985;10:225.
49. Bagger PV, Sindberg-Eriksen P, Secher NJ, Thisted J, Westergaard L. The precision and accuracy of symphysis-fundus distance measurements during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:371.
50. Wennergren M, Karlsson K. A scoring system for antenatal identification of fetal growth retardation. *Br J Obstet gynecol* 1982;89:520.
51. Neilson JP, Munjanja SP, Whitefield CR. Screening for small for date fetuses: A controlled trial. *BMJ* 1984;289:1179.
52. Laurin J, Persson P-H. Ultrasound screening for detection of intra-uterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:493.
53. Jacobsen G. Detection of intrauterine growth deviations – A comparison between serial symphysis fundus height and ultrasound measurements. Dissertation, Yale University, 1992.
54. Larsen T. Intrauterine Growth Restriction. Identification, correlation and causation evaluated by use of ultrasound. Dissertation, Kobenhavns Universitet, 2001.
55. Neilson J. Routine fetal anthropometry in late pregnancy. In: Neilson J, Crowther C, Hodnett E, Hofmayr G, Keirse M, Renfrew M, eds. *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database*. Oxford: The Cochrane Collaboration. BMJ Publishing Group 1995.
56. Persson P-H, Weldner B-M. Intra-uterine weight curves obtained by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986a;65:169.
57. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiol* 1991;181:129.
58. Mongelli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth insubgroups of a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:340-4.
59. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:531-5.
60. Laurin J. Intra-uterine growth retardation. Dissertation, University of Lund, 1987.

61. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:186-90.
62. Trudinger BJ, Cook CW, Jones L, Giles WB. A comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveforms in the recognition of fetal compromise. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:171.
63. Gudmundsson S, Marsál K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in normal pregnancy: a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988b;67:347.
64. Laurin J, Lingman G, Marsál K, Persson P-H. Fetal blood flow in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Obstet gynecol* 1987;69:895-902.
65. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound in high risk pregnancies. 1997 *Cochrane Library*;issue 4.
66. Almström H, Axelsson O, Cnattingius S et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992;340:936-40.
67. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound in high risk pregnancies. In: Neilson J, Crowther C, Hodnett E, Hofmayr G, Keirse M, eds. *Pregnancy and Childbirth Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Oxford: The Cochrane Collaboration. BMJ Publishing Group 1997.
68. Kingdom J, Smith G. Diagnosis and management of IUGR. In: Kingdom J, Baker P, eds. *Intrauterine growth restriction, aetiology and management*. London: Springer Verlag 2000;257-73.
69. Gulmezoglu M, de Onis M, Villar J. Effectiveness of interventions to prevent treated impaired fetal growth. *Obstet Gynecol Survey* 1997;52:139-49.
70. Stewart PJ, Nimrod C. The need for a community-wide approach to promote healthy babies and prevent low birthweight. *Can Med Assoc J* 1993;149:281-5.
71. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia or intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:871-9.
72. Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low-dose aspirin for prevention of intra-uterine growth retardation. *Chin Med J (Engl)* 1996;109:238-42.
73. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-29.
74. Caritis SN, Sibai B, Hauth JC et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med* 1998; 338:701-5.

Intrahepatisk cholestas under graviditet – fetal risk

Anna Glantz och Lars-Åke Mattsson

Definition

Klåda under graviditet med samtidig förhöjning av flera leverfunktionsparametrar är ett tillstånd som benämns på många olika sätt: Graviditets-hepatos, obstetrisk cholestas och graviditetsklåda är några exempel. I litteraturen har man de senaste decennierna valt att kalla tillståndet för "intrahepatic cholestasis of pregnancy" (ICP). Diagnoskriterierna uppfylls om patienten har:

- klåda utan annan känd orsak som debuterar under och fortgår hela graviditeten. Klådan skall försvinna efter partus.
- förhöjda gallsyrenivåer i maternellt blod.

ICP är förenat med fetal risk i form av ökad frekvens av prematurbörd, fetal distress intrapartalt samt intrauterin fosterdöd, (IUFD).

Epidemiologi och genetik

Förekomsten av ICP varierar i olika delar av världen. Vanligast förekommande är ICP i Chile-Bolivia med en incidens på 6,5–15,6 procent. I en indianstam (Aracunanian-indianerna) kompliceras 27 procent av graviditeterna av ICP. I Sverige har man noterat incidenssiffror på 1–1,5 procent, i Finland 1,1 procent, Polen 1,2 procent medan man i USA, Australien och Kanada endast har 0,1–0,2 procent (1).

Man har i flera länder observerat en sjunkande incidens de sista decennierna, och dessutom en lägre andel av kvinnor med allvarlig form av ICP. Sjukdomen uppvisar också en klar säsongsvariation med ett "peak-insjuknande" under vinterhalvåret. Återinsjuknanderisken för multipara ligger på 40–70 procent (2,3). Dessa observationer talar för att det finns ännu icke identifierade exogena faktorer kopplade till sjukdomen.

Sjukdomen är med all sannolikhet genetiskt betingad. Man har observerat familjär anhopning med ärftlighetsgång på maternell och paternell sida. I enkätstudier anges positiv familjehistoria i 36 procent (4). Ett par studier angav ökad förekomst av HLA BW 16 och HLA B8 bland sjuka individer, men dessa data har ej kunnat reproduceras (5). För närvarande fokuseras genetisk forskning på defekta gener för transport-proteiner i levern (1).

Symtomatologi

- klåda – typiskt förekommande i handflator, fotsulor. Generell klåda på bål och extremiteter förekommer.
- klinisk icterus i svåra fall

Kardinalsymtomet klåda är ofta enda symtomet. I det typiska fallet är klådan av brännande, djup karaktär och är värst på kvällar

och nätter. Klåda i handflator och fotsulor är närmast patognomont. Klådan är intensiv, sömnstörande och leder ofta till allvarlig påverkan av patientens livskvalitet, ibland med suicidala förtecken. Klådan försvinner vanligen 1–2 dagar efter partus.

Två tredjedelar av kvinnorna insjuknar i tredje trimestern. Medianen för insjuknande är graviditetsvecka 31. 10 procent insjuknar i första trimestern och 25 procent i andra trimestern (1).

Ibland kan man se en spontan förbättring – både avseende klåda och laboratorievärden – de sista 2–3 veckorna av graviditeten.

Högst 10 procent av alla ICP-patienter utvecklar icterus. ICP är den näst vanligaste orsaken till icterus under graviditet efter virushepatiter och svarar för 20 procent av all icterus under graviditet (6).

I normalfallet uppvisar ICP-patienter inga hudförändringar utöver exkorationer.

Laboratorievärden

Förhöjning av gallsyror i serum är obligat vid ICP (2,8). Friska gravida har något högre halter av gallsyror i serum ($6,6 \pm 0,3 \mu\text{mol/L}$) jämfört med icke-gravida ($5,7 \pm 0,4 \mu\text{mol/L}$). Normalvärdet varierar något mellan olika laboratorier men ligger vanligen under $10 \mu\text{mol/L}$. Svårt sjuka kvinnor kan ha s-gallsyror på 100–400 $\mu\text{mol/L}$.

Kvinnor med ICP får högre postprandiell stegring av gallsyror i serum jämfört med friska gravida. För att kunna följa ett sjukdomsförlopp med jämförbara värden bör därför prover tas fastande. Särskilt viktigt är detta om kvinnan uppvisar gallsyrevärden strax ovan normalvärdet. För att verifiera diagnosen ICP bör då provet omkontrolleras fastande.

Transaminaser är förhöjda i 20–60 procent av ICP-fallen (7,8). ALAT stiger något mer än ASAT, men ökningen är sällan mer 2–4 gånger normalvärdet. Förhöjningen av transaminaser förefaller att vara starkt individuell, och är inte helt korrelerad till ökningen av s-gallsyror. Kvinnan kan således

ha låga eller måttliga halter av s-gallsyror men en kraftig förhöjning av transaminaser och vice versa – en hög koncentration av s-gallsyror kan vara förenad med normala eller lätt förhöjda transaminaser (2,9).

Bilirubinstegring förekommer i 10–36 procent av ICP-graviditeter (7,10). En förhöjning av bilirubinvärdet är ett uttryck för en mer avancerad cholestas.

Halten av s-gallsyror och s-bilirubin – men inte transaminasnivåer – är korrelerad till fetal risk (11,12).

Sammanfattningsvis karaktäriseras ICP av uttalade kliniska symtom, måttliga laboriemässiga förändringar och obetydliga histologiska fynd.

Patogenes

Man har länge vetat att östrogen i kombination med predisponerande genetiska faktorer spelar en nyckelroll i patogenesen för ICP. Sjukdomen debuterar för det mesta i tredje trimestern då graviditetshormonerna når sina högsta koncentrationer. Sjukdomen är fem gånger så vanlig vid tvillinggraviditet som ju också uppvisar högre halter av steroidhormoner. Symtomen upphör tvärt efter partus då hormonnivåerna faller.

Möjligen har progesteron lika stor betydelse för patogenesen av ICP. En studie visade att progesteronbehandling i tredje trimestern ökade incidensen ICP (13). Sättet att konjugera progesteronmetaboliter skiljer sig också hos kvinnor med ICP jämfört med friska gravida (14,15).

Höga hormonnivåer under graviditet i kombination med predisponerande genetiska faktorer orsakar cholestas, dvs förlångsammad utsöndring av gallprodukter via gallvägarna. Gallsyror ansamlas i hepatocyternas cytoplasma, och svämmas passivt över till blodbanan. Levern exponeras då via blodet för sekundära gallsyror som har både hepatotoxisk och cholestatisk effekt. Detta medför levercells-sönderfall med transaminasstegring och en ond cirkel med tilltagande cholestas.

Två teorier avseende patogenesen för ICP är för närvarande förhärskande:

1. Att transportproteinerna i levern är defekta och inte klarar av att utsöndra steroidhormonmetaboliter vilket sekundärt leder till cholestas.
2. Att kvantitativt eller kvalitativt abnorma metaboliter inhiberar ett i övrigt normalt fungerande transportsystem i levern, vilket också kan leda till cholestas.

Vid ICP uppvisar fostret högre halter av gallsyror än modern. Maternella gallsyror passerar passivt genom placenta till fostret. Från och med graviditetsvecka 24 har fostret en viss egen gallproduktion, och är beroende av aktiva transportmekanismer över placenta för att göra sig kvitt sina avfallsprodukter. Vid ICP har man visat att placentas förmåga att transportera gallprodukter från foster till mor är reducerad. Gallsyror ackumuleras således hos fostret (16).

Fetal risk

ICP är förenat med ökad risk för prematurbörd (19–60%), hög förekomst av fetal distress intrapartalt (22–33%) samt IUFD (1–2%) (7,11,17,8).

Vid obduktion av foster som avlidit i IUFD under ICP-graviditeter finner man tecken på akut hypoxi i form av petechiala blödningar i hjärtsäck, lungsäck, binjurar och hjärna (11,12,17). Det finns inga tecken på reducerat placentärt flöde eller kronisk hypoxi, barnen är inte tillväxthämmade och dopplerundersökningar i arteria umbilicalis vid ICP-graviditeter är normala. Barnen uppvisar normal morfologi och har inga specifika pediatrika diagnoser. Placenta-PAD visar inget konklusivt – inga infarkter och placentorna har normal vikt.

En mycket hög andel (>90%) av barnen som avlidit i IUFD ligger i tjockt mekonium. Vid ICP-graviditeter som leder till levande barn förekommer mekoniumavgång vid 27–58 procent av förlossningarna (4,17). Me-

koniumavgången i sig kan ha betydelse för patogenesen av IUFD vid ICP. Intravenös injektion av gallsyror till gravida tackor framkallar mekoniumavgång hos lammfoster, vilket antas bero på en direkt colonmotorikstimulerande effekt (19). In vitro-försök har visat att mekonium har en dosberoende, vasokonstriktiv effekt på umbilicalvener (20). Man vet också att långvarig mekoniumavgång (>16 h) kan ge vasculär medianekros i umbilicalkärl (21). Primära gallsyror har visat sig kunna framkalla vasokonstriktion i chorionvener (22), men man har inte kunnat visa kärilkonstriktiv effekt vid in vitro-försök på umbilicalvener.

En hypotes är att akut hypoxisk fosterdöd och ökad frekvens fetal distress intrapartalt kan bero på att navelkärl exponeras för

- gallsyror via blod
- gallsyror via amnion
- gallsyror via mekonium
- ev annan kärilkonstriktiv komponent i mekonium

Den ökade frekvensen av prematurbörd kan ha samband med in-vitro observationen att den kontraktila aktiviteten i myometriet är ökad vid ICP (23).

Handläggning

Flera undersökare har visat att fetal risk är kopplad till sjukdomens allvarighetsgrad. Trots detta har man på många kliniker i Sverige valt att handlägga ICP-graviditeter expektativt.

I flera länder t ex Finland, Australien och Chile har man kunnat reducera frekvensen av IUFD genom att införa standardiserade regimer för handläggning av ICP. I Chile har man valt att inducera alla ICP-graviditeter i vecka 38 alternativt i vecka 36 om bilirubin-stegring också föreligger. Med denna regim har man kunnat reducera den perinatale mortaliteten till hälften (7). Många kliniker förordar CTG-registrering flera gånger per vecka men värdet av denna åtgärd kan ifrå-

gasättas eftersom foster som avlidit i IUFD kan ha haft helt normalt CTG ett par timmar dessförinnan.

Som noterats ovan är fetal risk korrelerad till halten av s-gallsyror och s-bilirubin men ej till halten av transaminaser. Opublicerade studier tyder på att gallsyrenivåer $<30\mu\text{mol/L}$ ej ökar fetal risk (Glantz och Mattsson, 2002). Farmakologisk behandling bör inriktas på farmaka som sänker s-gallsyror och s-bilirubin.

Små studier har visat att reduktion av s-gallsyror och klåda kan uppnås med *dexametason* eller *ursodeoxycholsyra* (UDCA). Preliminära data från en studie från västra Sverige visar att UDCA är effektivare än dexametason avseende reduktion av klåda och leverfunktionsvärden.

Verkningsmekanismerna för behandling med

- **dexametason** anses vara att drogen passerar placenta och påverkar fostrets binjurar till reducerad produktion av DHEAS. Detta leder till minskad östrogenproduktion, vilket i sin tur reducerar cholestasen. I en finsk pilotstudie kunde man visa att behandling med 12 mg dexametason dagligen i sju dagar följt av dosnedtrapping i tre dagar minskade klådan och gav reducerade nivåer av östriol, östradiol och gallsyror i serum (24).
- **UDCA** anses främst vara "choleres" – dvs modifiering av gallsyrepoolens sammansättning. Behandling med UDCA ökar andelen benigna, hydrofila gallsyror och

"tränger undan" hepatotoxiska hydrofoba gallsyror. Dessutom har man visat att behandling med UDCA reducerar intestinal återresorption av gallsyror och har en direkt hepatocytprotektiv effekt. Man vet också att behandling med UDCA ökar fostrets möjlighet att göra sig av med gallsyror via placenta (1,16).

För närvarande förefaller det som om UDCA är "the-drug-of-choice" i stora delar av världen. Rekommenderad dos anges till 15 mg/kg/dygn, men standardiserade doser om 750 respektive 1000 mg per dygn fram till partus har också prövats. I Sverige finns UDCA att tillgå kommersiellt under produktnamnet Ursofalk, 250 mg. Ännu är dock inte UDCA registrerat som behandling på indikation ICP (1,25).

Olika behandlingsformer av ICP är under kontinuerlig utvärdering. I Cochrane anges för närvarande att man inte har några säkra belägg för att rekommendera någon speciell behandling framför en annan. Hittills gjorda studier anses vara för små för att säkra slutsatser skall kunna dras.

Cholestyramin och fenobarbital har ingen plats i modern handläggning av ICP.

Preliminära data talar för att klåda under graviditet med normala s-gallsyror ej är förknippat med ökad fetal risk. Dessa fall kan sannolikt behandlas symtomatiskt, t ex med antihistaminer.

Om man bortser från den besvärliga klådan som i sig kan framkalla betydande psykisk ohälsa, löper modern inga risker alls under en ICP-graviditet.

FAKTARUTA

Preliminärt förslag till handläggning av klåda under graviditet

- **Värdera sannolikhet för ICP** kontra differentialdiagnoser (dermatiter, allergi, gallstensanamnes, hepatit-risk etc).
- **Anamnes** – klåda handflator fotsulor, tidpunkt för debut klåda, hereditet, klåda under tidigare graviditeter (prematurit, fetal distress, mekonium, IUFD).
- **Konfirmera diagnos** – ta fasteprov s-gallsyror. Kontrollera samtidigt s-bilirubin.

• **Om förhöjda s-gallsyror***Farmakologisk behandling*

- UDCA 1 g × 1 till partus
- CTG × 1–2/vecka till partus
- s-gallsyror, bilirubin × 1/vecka

Icke farmakologisk behandling/terapisvikt

- CTG × 1–2/vecka till partus
- s-gallsyror, bilirubin × 1/vecka till partus
- överväg att förlösa i vecka 38 (i vecka 36 om bilirubinstegring)

Referenser

1. Lammert F, Marschall HU, Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatology* 2000;33:1012-21.
2. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:313-8.
3. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:289-301.
4. Shaw D, Frolich J, Wittmann BAK et al. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;115:621-5.
5. Hirvioja M-L, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Gen* 1993;43:315-17.
6. Haemmerli UP. Jaundice during pregnancy with special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. *Acta Med Scand* 1966;179 (supl 444) 1-111.
7. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5.
8. Lunzer M, Barnes P, Byth K et al. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986;91:825-9.
9. Laatikainen T, Hesso A. Determination of serum bile acids by glass capillary gas-liquid chromatography. *Clin Chem Acta* 1975;64:63-8.
10. Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia: WB Saunders;1996. p 1734-59.
11. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:91-4.
12. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, et al. Fetal complications in obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976;1:870-2.

13. Bacq Y, Sapey T, Brechot M-C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A French prospective study. *J Hepatology* 1997;26(2):358-64.
14. Meng LJ, Reyes H, Axelsson M, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic therapy. *J Hepatology*;1997;26:1573-9.
15. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatology*;27:346-57.
16. Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*;1998:829-39.
17. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1137-43.
18. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
19. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:23-6.
20. Altshuler G. Meconium-induced vasoconstriction: A potential cause of cerebral and other hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. *J Child Neur* 1989;4:137-42.
21. Altshuler G, Arizawa M, Molnar-Nadasdy G. Meconium-induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: A potential link between the placenta and poor pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:760-6.
22. Sepulveda WH, Gonzales C Cruz MA, et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:211-5.
23. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:581-2.
24. Hirvioja M-L, Tuimala R. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:109-11.
25. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8.

Övrig rekommenderad litteratur

Alfredo M Germain, Jyh Kae Nien, Beltran Mena, Jorge A. Carvajal. IRIS - International Registry of Intra-hepatic Cholestasis of Pregnancy-Related Stillbirth. *Frontiers in Fetal Health* 2000 Vol 2, No 4.

Reyes H, Ribalta J, Gonzales MC, et al. Sulfo-bromophthalein clearance tests before and after ethinyl estradiol administration, in women and men with familial history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1981;81:226-31.

Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *J Hepatology* 1982;2:87-96.

Reyes H. Review: Intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:211-6.

Leslie KK, Reznikov L, Simon FR, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:372-6.

Fetomaternell transfusion (FMT)

Kenneth Challis

Fetomaternell transfusion (FMT) definieras som att mer än 10 ml fetalt blod har läckt in till den maternella cirkulationen. Mer än 150 ml fetalt blodläckage definieras som massiv FMT. Uppgifter om incidens och prevalens av FMT är begränsade och dessutom varierar de något i litteraturen. Det har uppskattats att FMT på mer än 30 ml inträffar i normala graviditeter (ej högrisk) med en frekvens på 1/300 (1). Tidigare data hävdar att incidensen för massiv FMT är ett fall per 800–1000 graviditeter (2). Andra data har visat att bakom 5–14 procent av alla oklara IUFD ligger en massiv FMT (3–6).

Etiologi

Den exakta mekanismen bakom FMT är oklar. Vanligaste förklaringsmodellen till FMT är att en störning alt. skada uppstått i placentabariären. FMT är vanligare vid pre-eklampsi (7) och IUGR (2,8). Vid fetala anomalier föreligger ökad risk för massiv FMT (9). Direkt våld (trauma mot uterus) kan ge upphov till FMT, mest utsatt är en framväggsplacenta. Se faktaruta 1. Studier över ablatio placenta liksom vid blödande placenta previa har inte entydigt kunnat påvisa risk för FMT (10). Allmän screening för FMT under graviditet eller riktad FMT screening av högriskgravida har inte visat sig vara meningsfulla (9,11).

FAKTARUTA 1

Diagnos:

HbF \geq 1 % FMT

HbF \geq 3 % Massiv FMT

Sekundärt till FMT kan Rh-immunisering uppstå hos Rh negativa mammor med Rh positiva foster, vilket kan hota fostret ytterligare (hydrops fetalis – fosterdöd) (12,13).

Normalt har vuxna <1 procent HbF (Fetalt hemoglobin). Under en normal graviditet sker en passage av fetala blodkroppar (HbF) ut i det maternella kretsloppet, ca 98 procent av gravida har ett läckage på 0,1 ml i 3:e trimestern (1,14). Under barndomen sjunker HbF, från 80 procent neonatalt till <1 procent hos vuxna. Unga gravida kvinnor (<18 år) kan ha en kvarstående förhöjd andel HbF (upp till 4 procent) (15). Hemoglobinopatier, β -talassemier, sickle cell anemi, hereditär persistent HbF, hereditär spherocytos och diabetes i samband med

gravidietet ger ökad andel maternellt HbF (15).

När skall FMT misstänkas

Vid följande tillfällen föreligger ökad risk för FMT:

1. Trauma mot uterus
2. Ablatio placenta
3. Amniocentes, chordocentes
4. CTG/ultraljudsfynd tydande på fetal anemi
5. Vaginal blödning
6. Nedsatta fosterrörelser, speciellt i kombination med
 - a) pre-eklampsi
 - b) IUGR
 - c) efter yttre vändning
7. Oklar intrauterin fosterdöd (IUFD)

Emellertid inträffar de flesta fall av FMT utan känd orsak. Risken för FMT är störst vid partus.

Diagnos av FMT

FMT diagnostiseras genom påvisande av fetala blodbeståndsdelar i maternellt blod. Flera analysmetoder finns, de två viktigaste är

1. Kleihauer-Betke metod
2. HPLC

1. *Kleihauer-Betkes* metod (10,11,16), är den klassiska metoden, där man utnyttjar att HbF är mer resistent mot denaturering under alkaliska förhållanden. Metoden anses säker på värden mellan 1–12 procent HbF. Metoden är manuell, kräver medverkan av klinisk kemist samt kontrollprov från en vuxen och ett barn (<3 mån). Metoden tar i bästa fall 2–3 timmar att genomföra.

2. *HPLC* (high-performance liquid chromatography = vätskekromatografisk teknik) har på senare år ersatt Kleihauer-Betke därför att den är enklare att genomföra. HPLC metoden är dessutom pålitlig både för höga HbF nivåer (>40% av den totala hemoglobin koncentrationen) och väldigt låga HbF nivåer (<1%). Med HPLC systemet kan HbF celler separeras mycket snabbt (5 minuter) och med stor precision från andra hemoglobin typer. Dock sker HPLC analysen på de flesta klin kem lab endast en gång per dag, vilket kan vara en nackdel då man vill ha ett snabbt svar. I de fallen kan Kleihauer Betke nyttjas efter samråd med klin kem läkare.

HbF ≥ 1 procent är positivt resultat för FMT. HbF ≥ 3 procent betraktas som positivt utslag för Massiv FMT (9).

HbF svaret är således en approximering och anges som en procentkvot:

$$\text{HbF (fetalt) / HbA (adult) = procent HbF.}$$

Storleken av FMT i ml kan räknas ut genom kvoten

$\text{HbF/HbA (i \%)} \times 5000$. Där man approximerar mammans blodvolym till fem liter (4).

Exempel: 4 procent HbF ger 200 ml fetalt blod.

Vetskapen att fetala erythrocyter elimineras konstant och att de har en medel överlevnadstid på 10 veckor (17) gör att man kan estimerar den fetomaternala transfusionens blödningsvolym i efterhand, enligt följande formel:

$$10 \times \text{HbF (\%)} \times \text{mammans blodvolym} / 10 - n = \text{blödningsvolym vid FMT}$$

(n = antal veckor efter FMT)

Exempel: HbF 3 procent, FMT för 3,5 veckor sedan, mammans blodvolym uppskattas till 4000 ml

$$10 \times 0,03 \times 4000 / 10 - 3,5 = 185 \text{ ml}$$

Vad man gör om FMT misstänks

Komplettera blodprovstagningen med CTG (18) och ultraljud (hydrops, fosteraktivitet) utifrån den kliniska situationen. Huruvida blödningen är akut eller kronisk är svårt att avgöra antenatalt.

Snabbtest huruvida vaginal blödning innehåller fetalt blod

Om vaginal blödning eller blodigt foster-vatten förekommer och man har anledning att snabbt utreda om blödningen är maternell eller fetal, kan man ta ett direkt prov genom att låta en tops bli genomblödd. Stoppa ner den i ett rör med KOH, vänta en minut och avläs; fortsatt röd färg = fetalt blod, brun/grönt = maternellt blod.

Vid massiv FMT (HbF $\geq 3\%$) o/e tecken på påverkat foster

Vid exempelvis patologiskt CTG, hydrops eller minskade fosterrörelser överväg förlösning/sectio, varsla barnläkare som bör ta ett fullständigt blodstatus på barnet samt därefter vara beredd att omedelbart transfundera blod via navelsträngen.

Om förlösning bedöms orealistiskt (p g a kort grav. längd) överväg intrauterin blodtransfusion (19,20) (kräver snabb transport till antenatalt center).

Om modern är Rh- skall samråd ske med serolog. Ge initialt immunglobulin anti-D minst dubbel dos (2×250 m-gram Rhesonativ), alternativt räkna ut blödningsmängd enligt formeln ovan och ge erforderlig dos Rhesonativ.

Obs! 250 m-gram Rhesonativ skyddar mot 15 ml transfunderade fetala erythrocyter.

Obs! Rhesonativ kan ges även om >72 tim förflutit sedan FMT inträffade.

Vid lindrig FMT (HbF $\geq 1\%$ – $<3\%$) – uppföljande täta HbF-analyser och CTG/ultraljud
Om modern är Rh-, samråd med serolog. Ge initialt immunglobulin anti-D enkeldos (250 m-gram Rhesonativ) alternativt räkna

FAKTARUTA 2

Tag HbF vid

1. CTG/Ultraljudsfynd som tyder på fetal anemi
2. Nedsatta fosterrörelser och patologiskt CTG tillsammans med
 - a) pre-eklampsi
 - b) IUGR
 - c) Efter yttre vändning
 - d) Trauma mot uterus
 - e) Ablatio placenta
 - f) Amniocentes, chordocentes
 - g) Vaginal blödning
 - h) Oklar intrauterin fosterdöd
 - i) Kvarstående patologiskt CTG

ut blödningsmängd enl formeln ovan och ge erforderlig dos Rhesonativ.

Fullgången nyfödd har en blodvolym på ca 100 ml/kg. En för tidig avnavling kan innebära 75 ml/kg. Dag fem ligger blodvolymen på 85–95 ml/kg.

Tag navelsträngsblod från barnet direkt efter partus

Vid kronisk posthemorragisk anemi förekommer oftast normalt bilirubin, lågt serumjärn, hypokromasi, poikilo- och anisocytos samt ett ökat antal retikulocyter. Uttalad kronisk posthemorragisk anemi ger generella ödem, hjärtsvikt och hypoproteinemi (hydrops fetalis).

Tidigare genomgången FMT och ny graviditet

Risken för upprepning av FMT anses liten, enstaka fall finns rapporterade i litteratu-

ren (2). Dessa patienter bör handläggas individuellt beroende på tidigare anamnes.

Vid oklar intra-uterin fosterdöd

HbF mätning i maternellt blod skall helst tagas före partus, men kan tagas flera veckor efter förlossningen (se formeln i faktaruta 3). I samband med partus transporteras en liten mängd fetal blod över till mamman (2) vilket gör HbF-värdet mer svårvärderat efter förlossningen.

Referenser

1. Sebring ES, Polesky HF. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence, and clinical effects. *Transfusion* 1990;30(4):344-57.
2. Renaer M, Van de Putte I, Vermynen C. Massive fetomaternal hemorrhage as a cause of perinatal mortality and morbidity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1976;6(3):125-40.
3. Ahlenius I, Floberg J, Thomassen P. Sixty-six cases of intrauterine fetal death. A prospective study with an extensive test protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(2):109-17.
4. Catalano PM, Capeless EL. Fetomaternal bleeding as a cause of recurrent fetal morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 2):972-3.
5. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52(6):372-80.
6. Laube DW, Schaubberger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for "unexplained" fetal death. *Obstet Gynecol* 1982;60(5):649-51.
7. Li TC, Bromham DR, Balmer BM. Fetomaternal macrotransfusion in the Yorkshire region. 1. Prevalence and obstetric factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(11):1144-51.
8. Axelsson O. Massive foeto-maternal haemorrhage in combination with retarded foetal growth. *Ann Chir Gynaecol* 1983;72(1):37-9.
9. Samadi R, Greenspoon JS, Gviazda I, Settlege RH, Goodwin TM. Massive fetomaternal hemorrhage and fetal death: are they predictable? *J Perinatol* 1999;19(3):227-9.
10. Emery CL, Morway LF, Chung-Park M, Wyatt-Ashmead J, Sawady J, Beddow TD. The Kleihauer-Betke test. Clinical utility, indication, and correlation in patients with placental abruption and cocaine use. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119(11):1032-7.
11. Dupre AR, Morrison JC, Martin JN, Jr., Floyd RC, Blake PG. Clinical application of the Kleihauer-Betke test. *J Reprod Med* 1993;38(8):621-4.
12. Mills L, Napier JA. Massive fetomaternal haemorrhage: effect of passively administered anti-D in the prevention of Rh sensitization and haemolytic disease of the newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(10):1007-12.
13. Marions L, Thomassen P. Six cases of massive fetomaternal bleeding causing intra-uterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70(1):85-8.

FAKTARUTA 3

*I efterhand bestämd
blödningsvolym i ml vid FMT*

$10 \times \text{HbF} (\%) \times \text{mammans blod-} \\ \text{volym} / 10 - n =$

(n = antal veckor efter FMT)

14. Knab DR. Abruptio placentae. An assessment of the time and method of delivery. *Obstet Gynecol* 1978;52(5):625-9.
15. Prehu C, Ducrocq R, Godart C, Riou J, Gallacteros F. Determination of Hb F levels: the routine methods. *Hemoglobin* 1998;22(5-6):459-67.
16. D'Ercole C, Boubli L, Chagnon C, Nicoloso E, Leclaire M, Cravello L, et al. Fetomaternal hemorrhage: diagnostic problems. Three case reports. *Fetal Diagn Ther* 1995;10(1):48-51.
17. Kleihauer. Fetales Hämoglobin un fetale erythrocyten. *Arch Kinderheilkd* , Beihefte 1966.
18. Treisser A, Vige P, Maria B, Lebrun F, Sureau C. Sinusoidal fetal heart rate pattern in severe fetal anemia from fetomaternal transfusion. *Int J Gynaecol Obstet* 1982;20(3):211-7.
19. Tannirandorn Y, Nicolini U, Nicolaidis P, Nasrat H, Letsky EA, Rodeck CH. Intrauterine death due to fetomaternal hemorrhage despite successful treatment of fetal anemia. *J Perinat Med* 1990;18(3):233-5.
20. Rouse D, Weiner C. Ongoing fetomaternal hemorrhage treated by serial fetal intravascular transfusions. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 2):974-5.

IUFD och koagulationsrubbningar

Margareta Hellgren

Normal placentafunktion förutsätter en normal lokal cirkulation. Vid obstetriska komplikationer som preeklampsi, tillväxthämning och ibland vid intrauterin fosterdöd (IUFD) förekommer i ökad utsträckning infarkter och trombotisering av intervillösa rummet jämfört med normal graviditet. Dessa förändringar medför olika grad av försämrad perfusion och överföring av syre och näring. I detta avsnitt redogörs för biokemiska förändringar som resulterar i ökad risk för trombotisering såväl generellt hos kvinnan som lokalt i placenta. Dessa kvinnor skall alltid skötas i samråd med koagulationsexpert eller obstetriker med extra kunskap om koagulationsrubbningar.

Hereditär trombofili

Ökad risk för IUFD har rapporterats vid ärftlig antitrombinbrist, aktiverad protein C-resistens, vanligtvis beroende på muterad faktor V, protein C och protein S brist och vid protrombin polymorfism = faktor II-mutation (Faktaruta 1) (1-7). Vid kombination av flera trombofiler, ibland inkluderande metylentetrahydrofolat reduktas (MTHFR) polymorfism med samtidig hyperhomocysteinemi, rapporteras en 9-14 ggr ökad risk för komplikationer (4). Betydelsen av MTHFR polymorfism under graviditet är dock inte helt klarlagd, men ett ökat behov av folsyra

under graviditet skulle kunna resultera i hyperhomocystinemi hos kvinnor som är heterozygota/homozygota för olika MTHFR polymorfismer. De kan ha normal nivå av homocystein då de inte är gravida och folsyretillförseln är tillräcklig. I samband med andra trombofiler accentueras den skadliga effekten och placentapatologi i form av infarkter och trombotisering har rapporterats. Hyperhomocysteinemi medför ökad risk för endotelskador och trombotisering. Förekomst av multipel trombofili är vanligare än vad tidigare har rapporterats. De ovan nämnda trombofilerna har rapporterats vid andra obstetriska komplikationer såsom ablatio placenta, preeklampsi och tillväxthämning (6,8).

Vid medfödd antitrombinbrist, den allvarligast formen av trombofili, föreligger en kraftigt ökad risk för framför allt djup venös trombos (9,10). Det finns olika former av antitrombinbrist. Den allvarligaste formen har en minskad bildning av proteinet och en minskad aktivitet avseende antitrombinaktivitet. Endast enstaka homozygota individer har rapporterats, de flesta dör redan intrauterint (11,12). Foster med IUFD och antitrombinbrist har rapporterats med utbredd arteriell och venös trombotisering (11). De kvinnor som har antitrombinbrist löper en stor risk att få tromboemboliska komplikationer under graviditet inklude-

rande placentatrombotisering. Förebyggande behandling med heparin eller lågmolekylärt heparin (LMH) rekommenderas. En mätbar antikoagulantiaeffekt eftersträvas dygnet runt för att recidiv inte skall inträffa under pågående trombosprofylax. Effekten kan vid heparinbehandling kontrolleras med aktiverad partiell tromboplastin tid (APTT) och med anti-faktor Xa aktivitet vid LMH profylax. I situationer med ökad risk för blödningar och behov att minska mängden tillförd antikoagulantia rekommenderas tillförsel av antitrombinkoncentrat så att antitrombinaktiviteten normaliseras. Genom denna behandling kan normal graviditet utan tillväxthämning hos barnet eller tromboemboliska komplikationer hos kvinnan genomföras (9).

Övriga trombofilier behandlas med heparin eller LMH. Dock saknas randomiserade studier, men fallstudier har rapporterat gott resultat med behandling med LMH, oftast i tvådosförfarande, resulterande i antikoagulantiaeffekt dygnet runt (13). Vid hyperhomocysteinemi ges behandling med folsyra och ev vitamin B₆ och B₁₂. Optimal tidpunkt för initiering av antikoagulantibehandling är inte känd, men rekommenderas behandlingen tidigt vid kännedom om graviditet. En del förordar behandling redan före konception.

Förvärvad trombofili

Vid förekomst av förvärvade antifosfolipidantikroppar, vanligen i form av lupus antikoagulans, kardiolipinantikroppar med eller utan antikroppar mot beta2-glykoprotein I, föreligger ökad risk för IUFD och spontanaborter (14-16). Detta tillstånd kallas fosfolipidantikroppssyndrom. Risken för komplikationer ökar med stigande antikroppstitrar och vid lupus antikoagulans är risken störst för arteriellt såväl som venös tromboembolism hos kvinnan. Obstetriska komplikationer korrelerar bäst med kardiolipin- och beta2-glykoprotein I antikroppar. Förekomst av kardiolipinantikroppar utan

samtidig förekomst av beta2-glykoprotein I antikroppar anses ha mindre betydelse vid lägre titrar av kardiolipinantikroppar än vid samtidig förekomst av dessa olika antikroppar.

Betydelsen av förekomst av beta2-glykoprotein I antikroppar anses idag vara större än enbart förekomst av kardiolipinantikroppar. Fosfolipidantikroppar kan påverka inducering av apoptos (celldöd) eller borttagande av apoptopiska celler, aktivera endotelceller och trombocyter och därmed aktivera blodkoagulationen. Fosfolipidantikroppar kan också binda till trofoblaster och påverka syncytiebildning, trofoblastinvasion och hormonproduktion liksom påverka effekten av annexin V, ett lokalt verksamt antikoagulantium. Placenta uppvisar vid detta syndrom ökad aterosclerosis och vaskulära ocklusioner (15-17). Fosfolipidantikroppssyndrom finns dels isolerat och dels tillsammans med andra autoimmuna sjukdomar, speciellt systematisk lupus erythematosus (SLE).

Tidigt insatt behandling, före graviditet eller så snart graviditet bekräftas, kan förbättra den obstetriska utgången och samtidigt skydda den gravida kvinna mot tromboemboliska komplikationer (18,19). Vid tidigare förekomst av tromboemboliska komplikationer hos kvinnan rekommenderas idag en kombinerad behandling med lågdos acetylsalicylsyra (ASA), 75 mg, och heparin (H)/lågmolekylärt heparin (LMH) med mätbar antikoagulantiaeffekt dygnet runt. Vid enbart tidigare obstetriska komplikationer rekommenderas ibland endast behandling med ASA. Randomiserad studie avseende ASA och heparin respektive ASA och corticosteroider har rapporterat ett bättre resultat avseende obstetriskt utfall och mödrakomplikationer i form av gestationsdiabetes och preeklampsi vid behandling med ASA och heparin (18). En randomiserad studie avseende ASA respektive ASA plus heparin visar bättre effekt av kombinationsbehandling (19). Huruvida kombinationsbehandling skall ges till alla eller endast till kvinnor

med tromboemboliska komplikationer är kontroversiellt. Det kan diskuteras om det är etiskt försvarbart att kvinnorna först måste presentera ofta allvarliga tromboemboliska komplikationer innan en förebyggande behandling erbjuds. Den rekommenderade profylaktiska behandlingen ger mycket sällan komplikationer i form av blödningar, osteoporos och trombocytopeni. Kombinationsbehandling vid signifikant förekomst av kardiolipinantikroppar på mer än 40 GPL IU/ml, förekomst av beta2-glykoprotein I antikroppar eller lupus antikoagulans övervägs även vid frånvaro av tidigare tromboemboliska komplikationer hos modern. Sällsyntare former av antifosfolipidantikroppar diagnosticeras idag inte i kliniken, men kan finnas vid komplikation som kliniskt ter sig som antifosfolipidantikroppssyndrom. I dessa fall tages kontakt med experter inom området.

Corticosteroider kan vara indicerade vid aktiv SLE för immunsuppression. Intravenös behandling med gammaglobulin eller plasmaferes kan försökas vid misslyckanden vid ovan rekommenderad behandling men det saknas bekräftelse på effekt genom randomiserade studier.

Utredning av trombosbenägenhet vid IUF D

Vid hereditet och/eller anamnes på tromboemboliska komplikationer och vid senaborter och IUF D utan annan säkerställd etiologi, utbredda infarkter och trombotiserad placenta föreligger indikation för utredning avseende medfödd eller förvärvad trombofili. Det skall observeras att individer med APC resistens och protrombin polymorfism kan råka ut för tromboemboliska komplikationer sent i livet, vid 60–70 års ålder. Detta medför att unga kvinnor kan ha symtomfria föräldrar trots förekomst av trombofili i nära släkt. Vid ablatio placentae, svår tidigt debuterande preeklampsi och svår tillväxthämning rekommenderas också trombofiliutredning enligt nedan.

Provtagning rekommenderas för analys av antitrombin, protein C och protein S, APC-resistens och faktor II mutation (protrombin polymorfism). Homocystein bestäms och vid förhöjda nivåer kontrolleras MTHFR polymorfism, folsyra och vitamin B₁₂. Förvärvad trombofili utreds genom bestämning av lupus antikoagulans, kardiolipinantikroppar samt beta2-glykoprotein I antikroppar. Kardiolipinantikroppar kan förekomma som IGG och IGM antikroppar. De senare är oftare övergående vid ex. infektion. IGG anses ha större betydelse än IGM antikroppar. Vid titrar på över 40 GPL enheter/ml föreligger säker signifikant betydelse. Vid tidigare obstetriska komplikationer och lägre titrar kan det dock, som ovan nämnts, ha betydelse framför allt om det samtidigt förekommer beta2-glykoprotein I antikroppar. Flera laboratorier bestämmer dessa tillsammans med analys av kardiolipinantikroppar. Förekomst av antikroppstitrar skall verifieras genom upprepad provtagning för att en säker bedömning av dess betydelse skall kunna göras och rätt behandling ges.

Behandling med orala antikoagulantia

Vid tromboemboliska komplikationer behandlas icke-gravida patienter vanligen med LMH följt av orala antikoagulantia, warfarin. Orala antikoagulantia passerar placenta och har teratogen effekt, framför allt under graviditetsvecka 6–12 och ökar risken för blödningar hos fostret under hela graviditeten (20). Vid behandling med orala antikoagulantia finns risk för intrakraniella blödningar, mental retardation, opticusatrofi och misstanke på ökad risk för sena CNS-sequae (20, 21). Även oklar IUF D har rapporterats. Kvinnor med mekanisk hjärtklaffsprotes behandlas dock vanligen med orala antikoagulantia eftersom skyddet mot trombotisering av klaffar är bättre än vid heparinbehandling. Risken för obstetriska komplikationer är dock stor och kvinnan

måste vara väl informerad före graviditet. Vid allvarlig misstanke eller verifierad allergi mot heparin/LMH kan behandling med i första hand med danaparoid (Orgaran) övervägas (22). Danaparoid består av en sammansättning av glykosaminoglukaner, som inte påverkar fostret och endast i undantagsfall behövs behandling med orala antikoagulantia.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC)

I samband med disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan aktiva proteolytiska enzym passera över till fostret och aktivera koagulationen. I samband med detta kan cerebrala infarkter och njurskador uppstå hos fostret. Dessutom kan trombinaktivitet resultera i trombotisering av placenta med fetal hypoxi som följd (23). Detta kan resultera i IUFD vid alla tillstånd med svår DIC. Behandling av kvinnans grundsjukdom och specifik behandling av DIC med färskfrusen plasma, eventuellt antitrombinkoncentrat eller små doser av heparin/LMH kan troligen minska risken för såväl moder som foster och förbättra chansen för överlevnad utan kvarstående komplikationer. Vid pågående blödning avrådes vanligen från behandling med heparin/LMH. Dock kan det vara nödvändigt i vissa situationer. Det finns inga randomiserade studier avseende dessa svåra tillstånd utan dessa patienter måste alltid skötas individuellt.

FAKTARUTA 1

Odds ratio (95 % KI) för intrauterin fosterdöd vid hereditär trombofili

	OR	CI
Antitrombinbrist	5.2	1.5–18.1
Protein C brist	2.0	1.1–3.65
Protein S brist	2.2	2.8–17.0
	3.3	1.0–11.3
APC-resistens	4.0	1.8–8.8
	4.8	1.8–12.4
Faktor II mutation	8.9	2.1–38.1
	3.3	1.1–10.3
Kombin. trombofilier	9.0	1.1–76.4
	14.3	2.4–86.0
		(ref 1–7)

FAKTARUTA 2

Odds ratio (95 % KI) för intrauterin fosterdöd vid förvärvad trombofili

	OR	CI
Lupus antikoagulans	2.9	1.1–7.5
Kardioproteinanti-kroppar (IgG)	6	2.5–14
Beta2-glykoprotein I antikroppar (IgG)	16	2.0–128
		(ref 14–17)

FAKTARUTA 3

*Utredning avseende trombosbenägenhet och behandling***Indikation för utredning**

- Tromboembolisk sjukdom
- Hereditet för tromboembolism
- Habituell och senabort eller IUFD där annan bakomliggande orsak ej säkerställd
- Ablatio placentae, svår preeklampsi, svår tillväxthämning med placentainfarkter

Laboratorieanalyser

- Antitrombin, protein C, protein S inklusive fritt protein S
- APC-resistens
- Faktor II mutation (protrombin polymorfism)
- Homocystein (MTHFR polymorfism)
- Lupus antikoagulans
- Kardiolipinantikroppar
- Beta2-glykoprotein I antikroppar

All behandling bör ske i samråd med koagulationsexpertis.

Hereditär trombofili behandlas vid hereditet eller anamnes på tromboembolisk komplikation med lågmolekylärt heparin (LMH), eventuellt med tillägg av ASA. Intensitet av antikoagulantibehandling beroende på trombofili och anamnes.

Förvärvad trombofili behandlas med acetylsalicylsyra och LMH. Intensitet av behandling beroende av titrar av antikroppar och anamnes.

Referenser

1. Preston FE, Rosendaal FR, Walker JD et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348: 913-7.
2. Brenner B, Sarig G, Weiner Z et al. Thrombophilic polymorfism are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999;82:6-9.
3. Gris J-C, Quéré J, Monpeyroux F et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent. *Thromb Haemost* 1999;81:891-9.
4. Van der Molen E F, Verbruggen B, Nováková J et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Br J Obstet Gynecol* 2000;170:785-91.

5. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy. *N England J med* 1999;340: 9-13.
6. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963-7.
7. Martenelli J, Taioli E, Cetin J et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015-8.
8. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch MS et al. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8.
9. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14:127-41.
10. Conard J, Horellou MH, van Dreden P et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT II, protein C and protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-20.
11. Bjarke B, Herin P, Blombäck M. Neonatal aortic thrombosis. *ACTA paediat. Scand.* 1974;63:297-301.
12. Chowdhury W, Lane DA, Mike B et al. Homozygous antithrombin deficiency: a report of two new cases (99 Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72: 198-202.
13. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-7.
14. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *The Lancet* 1999;353: 1348-53.
15. Lockshin MD. Pregnancy loss in the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1999;2:641-8.
16. Donahue S, Kingdon JCP, Mackie IJ et al. Ontogeny of Beta2 Glycoprotein I and annexin V in villous placenta of normal and antiphospholipid syndrome pregnancies. *Thromb Haemost* 2000;84:32-8.
17. Rand JH. The pathogenic role of annexin V in the Antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2000;2: 246-51.
18. Cowshoch SF, Reece AE, Balaban D et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomised trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.
19. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314: 253-7.
20. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
21. Wessling J, van Driel D, Heymans HSA et al. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
22. Harrison SJ, Raffert I, McColl MD. Management of heparin allergy during pregnancy with danaparoid. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:157-9.
23. Bendon RW, Bornstein S, Faye-Petersen OM. Two fetal deaths associated with maternal sepsis and with thrombosis of the intervillous space of the placenta. *Placenta* 1998;19:385-9.

IUFD och infektioner

Karin Petersson och Nikos Papadogiannakis

Introduktion

Vissa infektionssjukdomar hos den blivande modern kan leda till kongenital smitta och fatala följder för fostret. Många bakteriella infektioner kan leda till chorioamnionit/placentit samt intrauterin infektion och fosterdöd. Hur vanligt det är att en infektion ligger bakom intrauterin fosterdöd (IUFD) är otillräckligt känt men i litteraturen finner man uppgifter på att mellan 6–15 procent av IUFD är associerade med infektioner (1-4). Med all sannolikhet är skillnaderna i frekvens delvis beroende av hur omfattande diagnostik av infektioner som utförs i samband med IUFD samt infektionspanoramats i det aktuella landet.

Kongenital virusinfektion med bland annat parvovirus B19, CMV och enterovirus kan orsaka IUFD (5-7). Det finns inga europeiska data som talar för att maternell HIV-infektion ökar risken för IUFD (pers med Susanne Lindgren). Maternell primärinfektion med toxoplasmos under graviditeten kan leda till intrauterin smitta och död (8).

På den bakteriologiska sidan finns ett flertal agens som har associerats med IUFD. Bland dessa kan bland annat nämnas Grupp B-streptokocker, E. Coli, listeria, lues, genital Mycoplasma och Ureaplasma urealyticum. Candidaplacentit, som en följd av en uppåtgående infektion hos kvinnor med kvarvarande spiral har beskrivits orsaka IUFD (8-12).

Många tropiska sjukdomar kan leda till kongenital infektion och intrauterin död, t ex malaria (12). IUFD som följd av en svår infektionssjukdom hos modern, t ex sepsis, finns beskrivet (13).

Ibland kan det vara svårt att koppla moderns infektion till fosterdöden, dels vid asymptomatisk eller okarakteristisk infektion hos modern, dels där fosterdöden är fördröjd i förhållande till moderns infektion och det är svårt att se sambandet. Några av de infektioner som kan leda till IUFD presenteras här med åtföljande förslag på diagnostik.

Parvovirus B19

Parvovirus ger hos barn upphov till en vanligen lindrig exantemssjukdom, erythema infectiosum (även benämnd "femte sjukan"). Vuxna får ibland feber, luftvägssymtom och ledbesvär. Parvovirusinfektioner förekommer främst under vinter-vår månader. Epidemisk ökning ses med flera års intervall. Genomgången infektion ger immunitet och seroprevalensen är 50–70 procent hos den vuxna befolkningen. Vid infektion med parvovirus B19 hos en gravid kvinna, med eller utan symptom, når virus placenta under viremifasen och infektionen förs över placenta till fostret i 10–33 procent. Parvovirus infekterar erytropoesens stamceller i benmärg och lever samt myocardceller. Infektionen hos fostret är oftast övergående utan märk-

bara symptom men kan också resultera i anemi, hydrops och myocardit. Symptom hos fostret kan uppträda 2–12 veckor efter moderns infektion (14).

Ett flertal fall av IUFD orsakade av kombinationen av infektion och hydrops finns rapporterade men även fosterdöd i tredje trimestern utan hydropsbild förekommer (15).

Den totala risken för fatal fosterinfektion vid parvovirusinfektion hos modern rapporteras i olika studier vara 2–10 procent.

Diagnostiska metoder vid IUFD (11,16):

- Serologi på modern vid aktuellt tillfälle kan jämföras med tidigare taget rubella-prov. IgG-aviditet (= bindningsgrad mellan antigen och antikropp) på moderns serum kan användas för att bättre datera primärinfektion.
- Ev påvisande av Parvo B19 DNA i moderblod med PCR (polymerase chain reaction).
- B19-DNA påvisas med PCR-teknik i amnion, placentabiopsi och fostervävnad t ex lever, hjärtblod och myokard.
- Vid hydrops fetalis och IUFD p g a parvovirusinfektion ses generaliserat ödem och hepatosplenomegali. Ökad erytroblastos ses framförallt i levern. Histologiskt kan man identifiera karakteristiska virusinklusioner och kärnförande erythrocyter i kapillärer i olika organ. Typiska virusinklusioner kan identifieras även i svårt macererade fostervävnader.
- Placenta vid kongenital parvovirusinfektion är ofta stor och ödematös. Även här ses typiska virusinklusioner. I övrigt förekommer oftast normal histologisk bild, eventuellt fokal villusinfektion.
- Virusförekomsten i fostervävnader och placenta kan påvisas med immunhistokemi, in situ hybridisering, PCR teknik eller elektronmikroskopi.

Cytomegalovirus (CMV)

Hos en individ med normalt immunförsvar är CMV-infektioner sällan förenade med

sjukdomssymptom. I ett fåtal fall finner man vid primär infektion okarakteristiska luftvägsbesvär eller en mononukleosliknande sjukdomsbild och hos några individer kan CMV orsaka ett långvarigt febertillstånd (veckor till månader) med lätt leverpåverkan. Infektion med cytomegalovirus kan, liksom infektioner med andra herpesvirus, reaktiveras senare i livet.

Kongenital CMV-infektion kan i låg frekvens orsaka spontanabort och fosterdöd (11,17). Sjukdomsbilden hos fostret skiljer sig inte från den man ser vid andra kongenitala infektioner och kan omfatta symptom från nästan alla organ bl a CNS, lever och blodbildande organ. Sjukdomsgraden kan variera alltifrån mycket obetydlig (enstaka petechier, lätt mjältförstoring) till fulminant. Barnet kan uppvisa tillväxthämning och mikrocefali kan förekomma (11,12).

Risken för skada hos barnet är avsevärt högre hos den enskilda gravida kvinnan vid en primär infektion än vid en sekundär.

Primär infektion är ovanligt men har en hög överföringsfrekvens, cirka 40 procent (35–50 procent). Vid sekundär infektion gäller det motsatta – förekomsten är högre men transmissionen är lägre (ca 0,2–2 %) (10,18).

Överföringsrisken är sannolikt densamma under hela graviditeten.

Diagnostiska metoder vid IUFD (11,19,20):

- Infektion hos modern påvisas med serologiska metoder- IgM och IgG. Låg IgG-aviditet talar för nyligen genomgången infektion. Spåra tidigt graviditetsserum att jämföra med.
- CMV-nukleinsyra påvisas med PCR-teknik i fosterblod, amnion, placenta och fostervävnad (lever, lunga, ev. hjärna) (21).
- Specifika histopatologiska drag: CMV-infektion kännetecknas av närvaro av karakteristiska förstörade celler med inklusioner. Vid obduktion påvisas förändringarna oftast i njurar, lever och lungor.
- Placenta kan vara makroskopisk normal vid kongenital CMV infektion, ibland dock stor och ödematös. Histologiskt ses villusinfektion.

- När de histopatologiska fynden är få eller okarakteristiska kan CMV-partiklar påvisas med hjälp av immunofluorescens, immunhistokemi, in situ hybridisering och PCR-teknik.

Enterovirus

Enterovirusfamiljen innefattar bortemot 70 virus typer. Typerna benämns poliovirus, coxsackievirus A, coxsackievirus B, echovirus eller enterovirus.

Enterovirusinfektioner (även polio) förlöper hos de flesta individer, framförallt barn, subkliniskt eller med lindriga okarakteristiska symptom (t ex halsont). I andra fall ses feber, muskelvärk, huvudvärk och övre luftvägssymptom. En sjukdomsbild med gastroenterit, buksmärter eller makulopapulösa exantem kan förekomma. En mångfald virus typer orsakar serös meningit, i enstaka fall även allvarlig encefalit. Infektionerna är vanligast sensommar-höst men kan förekomma under alla årstider (11).

Fosterskador har inte iakttagits trots mycket omfattande epidemier av vissa typer av enterovirus (exempelvis echovirus typ 6 och typ 9). Nya rapporter visar däremot att intrauterina enterovirusinfektioner sannolikt ligger bakom enstaka fall av IUF D sent under graviditeten och vissa fall av icke-immunologisk hydrops och/eller tillväxtretardation. Vid enterovirusinfektion sprids virus ut i kroppen och når placenta. Överföring till foster kan ske, i synnerhet sent under graviditeten (12).

Diagnostiska metoder vid IUF D (11,19,20,22):

- Infektion hos modern påvisas med serologiska metoder – stegring av enterovirus-specifik IgG respektive IgM aktivitet (vid jämförelse mellan tidigare taget och nytaget serumprov) kan ofta påvisas redan kort tid efter insjuknandet. Ett andra blodprov i konvalescensfas 2–3 veckor efter insjuknandet kan ibland krävas för positivt utfall.
- Faecesodling hos modern.

- Påvisande av virusnukleinsyra med PCR-teknik eller virus i vävnadskultur-placenta, amnion, myokard, lever och hjärna.
- Histopatologiska förändringar vid kongenital enterovirus (Coxsackie B virus) infektion manifesterar sig i ett sk encefalit/myokardit-syndrom alternativt hemorrhagi/hepatitsyndrom, det sistnämnda med upp till 80–90 procent mortalitet.
- Placenta visar inga typiska histopatologiska fynd och är oftast normal; enstaka undersökningar har dock påvisat omfattande förändringar i fetala kärl och villus-inflammation.

Toxoplasmos

Toxoplasma gondii är en av de vanligaste parasiterna i Europa. Katten är huvudvärd och smittvägarna till människa är framförallt via intag av rått kött som innehåller parasitcystor eller genom intag av grönsaker eller frukt som är kontaminerade med parasiten på ytan. Toxoplasmainfektionen är oftast asymtomatisk men diffusa symtom som trötthet, feber, huvudvärk och myalgi kan förekomma. Förstorade cervikala lymfkörtlar ses ibland. Genomgången infektion leder till immunitet hos immunkompetenta individer.

Infektion under graviditeten kan leda till spontanabort eller IUF D. Toxoplasmos kan också leda till hydrocephalus, intrakraniella förkalkningar och chorioretinit. Ibland ses hepatomegali och ascites samt förtjockad placenta (12,23,24).

Transmissionsrisken i första trimestern anges till 1–10 procent, i tredje trimestern 70–90 procent. Risken för IUF D p g a toxoplasmos är sannolikt störst vid infektion i tidig graviditet. Under primärinfektionen har den gravida kvinnan en kort period av levande parasiter i blodet och dessa kan då kolonisera placenta, som därefter fungerar som en parasitreservoir. Undersökningar talar dock för att fostret blir infekterat redan under moderns parasitemi (11).

Diagnostiska metoder vid IUFD (9,12,20):

- Primärinfektion under graviditeten påvisas med serokonversion hos modern, där ett tidigt taget prov (tex det sk rubella-provet) är negativt för toxoplasma-IgG medan prov taget senare i graviditeten är IgG-positivt. Påvisning av låg IgG-aviditet samt IgM talar för nyligen genomgången infektion. Även IgA kan tala för nyligen genomgången infektion.
- Fynd av intracerebrala förkalkningar och ev. vidgade ventriklar är förenligt med kongenital toxoplasmos.
- Histopatologisk diagnos baseras på identifiering av parasiter i fostervävnader och/eller placenta. Vid behov kan diagnosen verifieras med fluorescerande antikroppsteknik, immunhistokemi med hjälp av monoklonala antikroppar samt PCR. Vid fall av neonatal död p g a kongenital toxoplasmos har riklig mängd parasiter kunnat påvisas i flera organ, ffa hjärna med hjärnhinnor.
- Demonstration av Toxoplasma-DNA (PCR-teknik) i amnionvätska, fosterblod eller fostervävnad.
- Placenta vid kongenital toxoplasmos är ofta normal makroskopiskt. Ibland (vid långvarig infektion) kan dock placenta vara stor, blek och ödematös. Förändringar i fetala kärl kan förekomma. Parasiterna påvisas oftare i fosterhinnor eller chorionplatta än i själva chorionvilli.

Hemolytiska streptokocker (GBS)

Omkring 30 procent av gravida kvinnor är koloniserade med grupp B-streptokocker genitalt/rektalt någon gång under graviditeten och cirka 50 procent av barnen till kvinnor som är bärare av GBS genitalt blir koloniserade under förlossningen.

Den gravida kvinnan får vanligen inga symtom av GBS-kolonisationen men urinvägsinfektion kan förekomma.

GBS kan överföras till fostret före partus och orsaka, även utan föregående värkarbete eller vattenavgång, intrauterin infektion och fosterdöd. Vanligast är dock att överföringen sker under förlossningen (12,25).

Tidigare barn med GBS-infektion eller IUFD/senabort som sätts i samband med GBS-infektion anses innebära en ökad risk för nästkommande barn.

Diagnostiska metoder vid IUFD (8,19,20):

- Odling från vagina, uretra, rektum, urin på den gravida kvinnan.
- Odling hjärtblod/navelsträngsblod på barnet, fostervävnad tex lever och lungor.
- GBS infektion är svår att med säkerhet identifiera histopatologiskt utan klar klinisk misstanke/korrelation. Organmanifestationer är ospecifika. Vid snabbt förlopp ses sällan några histopatologiska förändringar, ibland kan ödem eller fläckvis inflammation samt enstaka påvisbara gram-positiva organismer ses. Vid långsammare förlopp kan bronkopneumoni ses. Streptokocker kan vanligen påvisas i lungor vid obduktion.
- Placenta visar inga infektionstecken vid snabbt förlopp. Ibland, dock långt ifrån alltid, ses bild av ospecifik chorioamnionit. Mikroorganismerna har uppenbarligen förmåga att snabbt passera igenom fostermembraner utan att inducera nämnvärd inflammatorisk reaktion.

Chorioamnionit

Chorioamnionit innebär inflammation av fosterhinnor (till skillnad från placentit/villit = inflammation av den egentliga placenta-vävnaden). Chorioamnionit är i regel infektiös och av akut karaktär. Det är fortfarande oklart hur lång tid som krävs mellan infektion och histologiskt påvisad chorioamnionit. Sannolikt föreligger stora variationer mellan individuella infektionsbilder. Man kan dock konstatera att det finns dålig korrelation mellan infektionstid och klinisk bild samt mellan intensitet av histologiskt påvi-

sad inflammation och graden av klinisk infektion (19).

Oftast finner man en polymikrobiell etiologi till chorioamnionit. De vanligast isolerade mikroorganismerna är enterokocker, koagulas-positiva streptokocker, anaeroba streptokocker och E. Coli. Den histologiska bilden i placenta visar infiltration av polymorfonukleära leukocyter i extraplacentära membraner av varierande grad. Kärnen i navelsträngen liksom stromat kan angripas (vaskulit resp funisit) och även fetala kärl i chorionplattan. Förändringarna är huvudsakligen lokaliserade till fosterhinnor men mild villit kan förekomma (19,26).

Det finns ett starkt samband mellan chorioamnionit och prematur förlossning. Sambandet mellan chorioamnionit i sig och fetal/neonatal asfyxi och IUF D är inte lika klart visat. Däremot föreligger en klart ökad risk för fosterinfektion/sepsis, framförallt "kongenital" pneumoni (27).

Diagnostiska metoder:

- Odlingar för att utreda vilket/vilka agens som orsakat chorioamnionit är behäftat med en hel del problem framför allt p g a risk för kontamination. Odling från annars sterila lokaler som amnion (via amniocentes) eller mellan fosterhinnorna (efter förlossningen) anses öka sannolikheten att få utväxt av etiologiskt agens. Allmän cervix/vaginalodling säger i allmänhet lite om vilken bakterie som orsakat en chorioamnionit (12).

Syfilis

Syfilis smittas vid sexuell kontakt. De kliniska symptomen kommer ofta i en bestämd följd och därför indelas sjukdomen i tre stadier.

Fostret smittas via transplacentär överföring av *Treponema pallidum*. Smittan kan ske när som helst under graviditeten och transmissionen är avhängig i vilket sjukdomsstadium den gravida kvinnan är.

Obehandlad syfilisinfektion i första och andra stadiet under graviditeten leder till

100 procent infektion hos barnet och kan leda till prematur förlossning och prenatal död hos 50 procent. Ju längre tid en kvinna har varit smittad före graviditeten, desto mindre är risken att fostret skall bli smittat. Vid obehandlad syfilis i tredje stadiet smittas tio procent av barnen. Den perinatale dödligheten är tio gånger högre än vid en normal graviditet (28).

Medfödd syfilis är ett allvarligt tillstånd. Den kliniska bilden varierar men hudutslag, hepatosplenomegali och lymfadenopati ses inte sällan. Senare manifestationer är följd-tillstånd till kronisk meningit med mentala förändringar, dövhet, blindhet, missbildningar i näsrot och tänder samt ben- och broskskador.

På många håll i Sverige erbjuds syfilis-screening till samtliga gravida kvinnor.

Diagnostiska metoder vid IUF D (11,19, 20):

- Påvisande av syfilis hos modern sker som regel serologiskt.
- Vid syfilis i första och andra stadiet kan man påvisa *Treponema pallidum* vid direktmikroskopi av vävnad från sår och slemhinnor.
- De karakteristiska obduktionfynden är utpräglad hepatosplenomegali, hudförändringar, osteochondrit/perichondrit (tex femur) med typiska röntgenologiska fynd, lungkonsolideringar och pankreasfibros. *Treponemata* kan påvisas, förutom direkt med mikroskopi, med hjälp av olika silverfärgningar, monoklonala antikroppar genom immunofluorescens eller immunogold metoder och genom PCR-metodik för bakteriellt DNA i fostervävnader, framförallt i lever, mjälte, pankreas och njurar.
- Infekterad placenta är typiskt stor och blek makroskopiskt. Histologiskt ses förändringar sekundärt till (infektiös) hemolytisk anemi, förändringar i fetala stamkärll och villusinflammation.

Listeria

Listeria monocytogenes är en stavformad grampositiv intracellulär bakterie som förekommer i jorden, på växter och ofta i tarmfloran hos djur och människor. Bakterien är lågpato-gen hos människa, men den kan förorsaka sjukdom, speciellt hos gravida, nyfödda, immunsupprimerade och äldre. Människan smittas framförallt via intag av kött, mjölk och mjölkprodukter samt okokta grönsaker. Infektionen är oftast asymptomatisk eller ger milda infektionstecken (8). Listeriainfektionen kan misstolkas som influensa, pneumoni eller urinvägsinfektion. Man antar att fostret och moderkakan smittas under moderns bakteriemi. Listeriainfektion hos fostret är ett allvarligt tillstånd och kan leda till spontanabort, IUFD eller sepsis vid födelsen med 30–50 procent mortalitet. Hur stor överföringsrisken är vid listeria hos modern är ofullständigt känt (12).

Diagnostiska metoder vid IUFD (8, 11, 19, 20):

- Blododling eller isolering av bakterien i placenta, fostervatten och cervix/vagina. Det är viktigt att ange listeriosmisstanken på remissen.
- Serologisk undersökning är av litet värde.
- De karakteristiska histopatologiska lesionerna utgörs av mikroabscesser. Rikligt med gram-positiva mikroorganismer kan påvisas i dessa lesioner med hjälp av silverfärgningar.
- Abscesser med *Listeria*organismer kan påvisas i lever, binjurar, njurar och CNS.
- Placenta visar villusabscesser, nekros och oftast utbredd chorioamnionit. *Listeria*organismer anrikas i amnion och subchorialt.

Utredning

Det finns ett stort behov av studier för att klarlägga vilka infektioner som ligger bakom fall av IUFD och vilken utredning som bör göras.

I Stockholmssjukhusens utredningsprotokoll ingår idag rutinmässigt PCR på pla-

centa, amnion och/eller hjärtblod för påvisande av parvovirus B19; bakterieodling på amnion, fosterhjärtblod samt cervix; serologi för toxoplasma, parvovirus B19 och CMV på modern. Obduktion och placentaundersökning ingår också i den rutinmässiga utredningen. Övriga utredningar görs vid misstanke på speciell infektion.

FAKTARUTA

- Ca 6–15 procent av alla fall av IUFD är associerade med infektioner.
- Bakteriella infektioner, t ex BGS, förefaller vanligare förekommande än virus- och parasitinfektioner hos IUFD i Sverige.
- Parvovirus B19 är sannolikt den vanligaste virusinfektionen bakom IUFD.
- Obduktion och placentaundersökning tillsammans med riktad infektionsdiagnos (odling, PCR, serologi) ökar möjligheten att finna infektioner vid IUFD.

Referenser

1. Christensen KK. Infection as a predominant cause of perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1982;59(4):499-508.
2. Brans Y, Escobedo M, Hayashi R, Huff R, Kagan-Hallet K, Ramamurty R. Perinatal mortality in a large perinatal center: Five-year review of 31 000 births. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:284-9.
3. Fretts R, Boyd M, Usher R, Usher H. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992;79:35-9.
4. Ahlenius I, Floberg J, Thomassen P. Sixty-six cases of intrauterine fetal death. A prospective study with an extensive test protocol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:109-17.

5. Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001;357:1494-7.
6. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schallasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21(5):362-77.
7. Johansson ME, Holmstrom S, Abebe A, Jacobsson B, Ekman G, Samuelson A, Wirgart BZ. Intrauterine fetal death due to echovirus 11. *Scand J Infect Dis* 1992; 24(3):381-5.
8. Benirschke K, Robb JA. Infectious causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30(2):284-94.
9. Remington JS, Klein JO. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. Fourth Ed, Philadelphia, W.B. Saunders company 1995.
10. Newell ML, McIntyre J. Congenital and perinatal infections. Cambridge University Press, United Kingdom 2000.
11. INFPREG- kunskapsdatabas avseende infektioner under graviditet. Internet www.infpreg.com 2000.
12. Infektioner hos gravida kvinnor. ARG-rapport nr 43, 2000.
13. Bendon RW, Bornstein S, Faye-Petersen OM. Two fetal deaths associated with maternal sepsis and with thrombosis of the intervillous space of the placenta. *Placenta* 1998;19(5-6):385-9.
14. Brown KE. Human Parvovirus B19 Epidemiology and Clinical Manifestations. *Monogr Virol.* Basel, Karger 1997; vol 20:42-60.
15. Skjoldebrand-Sparre L, Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Wahren B, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection-an important cause of third-trimester intrauterine fetal death. *BJOG* 2000;107(4): 476-80.
16. Wright C, Hinchliffe SA, Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 Feb;103(2):133-6.
17. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999;31(5):443-57.
18. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 1998;22 (4):260-6.
19. Fox M. Pathology of the placenta. Major problems in Pathology 1997; vol 7. W.B. Saunders Company Ltd, London.
20. Wigglesworth JS. Perinatal pathology. Major problems in Pathology 1996;vol 15. W.B. Saunders Company Ltd, London.
21. Saetta A, Agapitos E, Davaris PS. Determination of CMV placentitis. Diagnostic application of the polymerase chain reaction. *Virchows Arch* 1998;432(2):159-62.
22. Garcia AG, Basso NG, Fonseca ME, Outani HN. Congenital echovirus infection-morphological and virological study of fetal and placental tissue. *J Pathol* 1990; 160(2):123-7.
23. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994;18: 853-861.
24. Alger LS. Toxoplasmosis and Parvovirus B19. *Infect Dis Clin North Am* 1997;1:55-75.
25. Bergqvist G, Holmberg G, Rydner T, Vavclavinkova V. Intrauterine death due to infection with group B Streptococci. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57(2):127-8.
26. Quinn PA, Butany J, Taylor J, Hannah W. Chorioamnionitis: its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(2): 379-87.
27. Quinn PA, Butany J, Chipman M, Taylor J, Hannah W. A prospective study of microbial infection in stillbirth and early neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(2):238-49.
28. How JH, Bowditch JD. Syphilis in pregnancy; experience from a rural aboriginal community. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34(4):383-9.

Kromosomavvikelser som orsak till IUFD

Göran Annerén

Introduktion

Kromosomala avvikelser hos foster är vanligt förekommande, och leder nästan alltid till ett spontant missfall. Om man räknar med att ca 20 procent av alla graviditeter leder till ett spontant missfall och ca 70 procent av dessa foster har en kromosomavvikelse så betyder det att nästan 15 procent av alla konceptioner bär på en kromosomavvikelse. De flesta av dessa missfall sker tidigt under graviditeten, vanligen under första trimestern och andelen kromosomavvikande foster/barn minskar med längden av graviditeten. Kromosomala avvikelser är däremot ovanliga hos levande födda barn. Cirka 0,7 procent av befolkningen har någon form av avvikelse.

Man brukar dela in kromosomavvikelser i *Aneuploidi* (monosomi eller trisomi för en hel kromosom) och *strukturella kromosomavvikelser* (ett segment av en kromosom har bytt plats (translokerad), förlorats (deleterad) eller finns i överskott (duplicerad). En annan indelning är beroende på vilken typ av kromosom som förändringen avser nämligen *Könskromosomförändringar* (X- och Y-kromosomerna) eller *Autosomala kromosomförändringar* (kromosomerna 1-22).

Kromosomförändringar i befolkningen

I befolkningen finner man hos de 0,7 procent med en kromosomavvikelse att en tredjedel har en balanserad strukturell kromosomavvikelse dvs inget kromosomsegment saknas eller finns i överskott, en tredjedel har en könskromosomavvikelse och en tredjedel en obalanserad autosomal kromosomförändring (aneuploidi eller strukturell avvikelse). Oftast består de strukturella kromosomavvikelserna av en balanserad translokation, dvs kromosomsegment har bytt plats. Bärare av en balanserad translokation är oftast helt frisk då brottpunkterna sällan skadar ett anlag, men de löper ökad risk att få barn med obalanserad kromosomuppsättning och därmed skador. Man har nyligen visat att hos 5,3 procent av par med multipla missfall bär en av makarna på en balanserad translokation (1). Könskromosomavvikelser förekommer som fyra olika typer; män med Klinefelter syndrom (47,XXY), kvinnor med trippel X (47,XXX), män med dubbel Y syndrom (47,XYY) eller kvinnor med Turner syndrom (45,X). Män med Klinefelter syndrom och kvinnor med Turner syndrom är i allmänhet infertila. Kromosomuppsättningarna 47,XXX och 47,XYY leder dock inte till infertilitet, men, framför allt vid 47,XXX, till upprepade spontana missfall. I gruppen

obalanserade autosomala kromosomavvikelser dominerar Downs syndrom (trisomi 21, 46,+21) helt. Personer med en obalanserad autosomal kromosomförändring är i stort sett utan undantag utvecklingsstörda, tillväxthämmade och med ett speciellt utseende ofta kombinerat med medfödda missbildningar. Det förekommer inget kromosomalt syndrom där en hel autosomal kromosom saknas (monosomi) och enbart ett fåtal där en hel kromosom finns extra (trisomi). De trisomier som förekommer är förutom trisomi 21 (1/800 födda), trisomi 18 (1/4000 födda), trisomi 13 (1/6000 födda) och enstaka individer med trisomi 8. Samtliga trisomi syndrom, utom Downs syndrom och trisomi 8 syndrom, leder i allmänhet till tidig död och i princip är samtliga barn med trisomi 13 och 95 procent av barn med trisomi 18 döda vid ett års ålder. Det finns flera hundra kända obalanserade strukturella autosomala kromosomavvikelser och då både i form av partiella monosomier (deletioner) och partiella trisomier (duplikationer). Den mest kända är Cri du Chat (kattsrikksjuka) som beror på deletion av kromosom 5s korta arm.

Kromosomala avvikelser vid spontana missfall under första trimestern

Kromosomförändringar är som nämnts inte ovanliga under fetalperioden. Majoriteten av foster med en kromosomavvikelse aborteras oftast tidigt spontant. Missfallsfrekvensen varierar i olika rapporter mellan 5 och 30 procent och av dessa beror ca 90 procent på fostermisbildning. Majoriteten av dessa foster med missbildningar har en kromosomförändring. I en pågående studie av spontana missfall under första trimestern hos kvinnor från Uppsala län finner vi 60–70 procent kromosomavvikelser hos dessa foster.

Typen av kromosomavvikelse under första trimestern skiljer sig från de man finner hos

levande födda barn. Den vanligaste kromosomförändringen under första trimestern är trisomi 16. Andra vanliga förändringar är polyploidi (triploidi eller tetraploidi) och 45,X dvs Turner syndrom. Andra kromosomförändringar hos dessa foster är autosomala trisomier som aldrig är funna hos viabla barn (2, 3).

Kromosomavvikelser vid perinatal död

Kromosomavvikelser är betydligt vanligare hos barn som dör under perinatalperioden än hos levande födda barn. De kromosomförändringar som man finner hos döda foster i slutet av graviditeten är de samma som man finner hos levande födda barn. Angell och medarbetare (4) studerade kromosomuppsättningen hos 500 perinatalt döda och fann 4,8 procent kromosomavvikelser hos dessa barn. Vanligaste kromosomabnormiteten var trisomi 21. Majoriteten av foster med trisomi 21 (ca 80 procent) aborteras sannolikt spontant. I en studie av Hook 1978 (5) rapporterades att 24 procent av foster med trisomi 21 som upptäcktes vid amniocentes och där mödrarna valde att fortsätta graviditeten slutade med fosterdöd. Hook konstaterade att det föreligger en sex gånger ökad risk för fosterdöd i tredje trimestern vid trisomi 21. I en annan studie fann man att ca 4 procent av barn som dog perinatalt har enbart en navelartär och av dem hade närmare 19 procent en kromosomavvikelse (6). Kulesov kunde 1976 (7) visa att vid perinatal död hade 6,9 procent en kromosomavvikelse. Av de dödfödda barnen hade 13,6 procent en kromosomavvikelse. Siffran för de som dog under förlossningen var 4,9 procent och för de barn som dog neonatalt 6,5 procent. Han visade dessutom att 2,5 procent av prematurt födda barn hade en kromosomavvikelse, vilket betyder att kromosomavvikelser är ca 3–3,5 gånger vanligare vid prematur förlossning. Frekvensen förfaller dock vara något överdriven. I en Austra-

liensisk studie verifierades den höga frekvensen kromosomavvikelse vid neonatal död (25%) och dödfödda barn (15,5%) (8). Ayme och medarbetare (9) fann dock att enbart 3,9 procent av dödfödda barn hade en kromosomförändring. Den exakta inciden- sen av kromosomavvikelser vid IUFD varierar således mellan olika studier, vilket oftast beror på små material och svårigheter att få fram en karyotyp hos macererade foster.

Vid intrauterin fosterdöd som man upptäcker före partus och där man önskar göra en kromosomal undersökning rekommenderas att amniocentes utföres före förlossningsinduktion. Cellerna i fostervattnet är betydligt mer viabla än celler tagna direkt från barnet. I en undersökning vid vår avdelning fann vi lyckad undersökning i enbart 1 av 46 undersökta barn där man sänt vävnad från barnet (revben, lunga, lever, hud eller hjärtblod). Detta kan jämföras med mer än 50 procent lyckad undersökning när man sänt fostervatten.

Missbildningar som ej betingas av kromosomavvikelser vilka leder till IUFD

Även om kromosomal avvikelse dominerar som orsak till missfall så finns en stor grupp barn som dör intrauterint vilka har missbildningar och syndrom av annan etiologi. Hur stor denna grupp är oklart. Enligt Knox och Lancashire (10) har 15–20 procent av dödfödda barn en "major malformation". Det skulle betyda att cirka en tredjedel av intrauterint döda barn har en medfödd missbildning som inte orsakas av kromosomavvikelse. Enligt databasen POSSUM Verson 5.5 (11) finns 349 syndrom där fetal/neonatal död ingår i syndromet. Av dessa är 307 ej orsakade av kromosomavvikelse. Många av barnen med sk letala syndrom dör dock sällan intrauterint utan först postpartum. I USA orsakades 22,2 procent av spädbarnsdödligheten av missbildningar 1995 (12). Av de barn som avled under en elvaårsperiod vid

neonatal intensivvården vid Kosair Children's Hospital i Louisville, Kentucky bidrog missbildningar till så mycket som 45 procent av dödsfallen (13). De tre vanligaste orsakerna var medfött hjärtfel, letala genetiska syndrom (inkluderande kromosomal syndrom) och lunghypoplasi. De vanligaste syndromen som ej är kromosomalt betingade är Potter syndrom (agenesi bilat eller polycystiska njurar inkluderande lunghypoplasi), skelettdysplasier med hypoplastisk thorax, exempelvis thanatofor dvärgväxt, hypoplastisk vänsterkammersyndrom, samt anencephali. Det finns också andra letala syndrom såsom Fryns syndrom med diafragmabräck, och Meckel-Gruber syndrom med encephalocoele och polycystiska njurar.

FAKTARUTA

- Ju tidigare under graviditeten ju vanligare är det med kromosomavvikelser, från ca 20 procent under första trimestern till 0,7 procent hos levande födda barn.
- Ju större problem under perinatalperioden ju vanligare är det med kromosomförändringar. Det gäller inte bara dödfödda barn, utan även tillväxthämning och prematuritet.
- Typen av kromosomförändring från första trimestern till slutet av graviditeten skiljer sig åt.
- När kromosomal undersökning önskas av intrauterint dött barn rekommenderas amniocentes före partus.
- Intrauterin död på grund av missbildningar och syndrom som ej betingas av kromosomal avvikelse utgör sannolikt cirka en tredjedel av alla fall. Vanligt är dock att letala missbildningar med död sker postnalt under första levnadsdygnet.

Referenser

1. Fryns JP, Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1998;81:171-6
2. Creasy MR, Crolla JA, Alberman ED. A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 1976;29:177-97.
3. Byrne J, Warburton D, Kline J, Blane W, Stein Z. Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology* 1985;32:297-315.
4. Angell RR, Sandison A, Bain AD. Chromosome variation in perinatal mortality: a survey of 500 cases. *J Med Genet* 1984;21:39-44.
5. Hook EB. Spontaneous deaths of fetuses with chromosomal abnormalities diagnosed prenatally. *N Eng J Med* 1978;299:1036-8.
6. Saller DN Jr, Neiger R. Cytogenetic abnormalities among perinatal deaths demonstrating a single umbilical artery. *Prenat Diagn* 1994;14:13-6.
7. Kuleshov NP. Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn. *Hum Genet* 1976;31:151-60.
8. Smith A, Bannatyne P, Russell P, Ellwood D, den Dulk G. Cytogenetic studies in perinatal death. *Aus N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:206-10.
9. Ayme S, Julian C, Maurin N, Gamberarelli D, Sudan N, Giraud F. The register of stillbirths in Bouches-du-Rhone: evaluation after 3 years in operation. *J Genet Hum* 1985;33:265-74.
10. Knox EG, Lancashire RJ. Epidemiology of congenital malformations. Her Majesty's Stationary Office, London, 1991.
11. Possum 5.1, The Murdoch Institute Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia, 1998.
12. Trends in infant mortality attributed to birth defects – United States, 1980-1995. *Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:773-8.
13. Stewart DL, Hersh JH. The impact of major congenital malformations on mortality in a neonatal intensive care unit. *J KY Med Assoc* 1995;93:329-32.

IUFD vid graviditet komplicerad av maternell diabetes

Ulf Hanson

Omkring 0,3 procent av alla graviditeter, dvs 250–300/år i Sverige, kompliceras av maternell typ-1 diabetes. Typ-2-diabetes är i Sverige ovanligt i samband med graviditet, cirka 20–30/år. Riskerna för dessa kvinnor är likartade som för kvinnor med typ-1-diabetes och de kommer därför att inkluderas i avsnittet rubricerat typ-1-diabetes. Graviditetsdiabetes ökade under 80-talet p g a ökad screening och diagnostik och ligger under 90-talet i Sverige konstant på 0,8–0,9 procent. Endast enstaka fall med graviditetsdiabetes har en sådan avvikelse att det är en ökad risk för IUFD. Däremot är fortfarande IUFD ett problem vid typ-1-diabetes.

Typ-1-diabetes och IUFD

Före upptäckten av insulin 1922 var typ-1-diabetes ett synnerligen allvarligt och livshotande tillstånd. Graviditet i samband med diabetes var sällsynt och förenat med hög maternell dödlighet samt hög frekvens IUFD. Användandet av insulin minskade dramatiskt mödradödligheten, däremot låg den perinatale mortaliteten länge kvar på siffror omkring 40 procent. 1974 publicerade Larsson och Ludvigsson en undersökning från Linköpingsregionen om perinatal dödlighet vid diabetesgraviditet (1). Man fann under perioden 1967–1971 att den perinatale dödligheten var 22,3 procent, dvs tio gånger

större än vid icke diabetisk graviditet. Man kunde också påvisa en signifikant korrelation mellan IUFD och moderns blodsockernivåer, dvs i graviditeter där barnet dött var moderns blodsockervärden signifikant högre. Detta samband kunde påvisas trots att antalet blodsockermätningar var starkt begränsade och deras representativitet för den metabola kontrollen kunde ifrågasättas. Ungefär två tredjedelar av perinatale mortaliteten utgjordes av IUFD som ofta inträffade från v 34 och framåt. Ungefär samtidigt redovisade Persson från Sabbatsbergs sjukhus ett material av diabetesgraviditeter där man satsat på mycket noggrann metabol kontroll (2). Perinatale mortaliteten i detta material var mindre än fem procent. Det innebär att i Sverige var ända fram på 70-talet graviditet hos kvinnor med typ-1-diabetes förenat med mycket hög perinatal mortalitet och framför allt en ökad risk för IUFD. Fosterdöden inträffade ofta runt v 35–36 och därför förlöste man en period kvinnor med typ-1-diabetes vid eller före denna tidpunkt, dvs prematurt, vilket resulterade i en mycket hög frekvens av respiratory distress syndrome med åtföljande neonatal mortalitet.

Även i avsaknad av randomiserade studier torde det vara ytterst väldokumenterat från observationella studier att förbättrad blodsockerkontroll med strävan mot normala blodsockervärden bidragit till den min-

skade IUFD och utomordentligt förbättrade resultat vid graviditet komplicerad av typ-1-diabetes. En nyligen gjort genomgång av resultat i Sverige på 90-talet enligt MFR (3) visar en frekvens IUFD 1,5 procent vilket fortfarande är 4–5 gånger högre än i bakgrundspopulationen. Däremot är den neonatala mortaliteten bara lätt höjd i förhållande till bakgrundspopulationen. Även med förbättrade resultat är IUFD fortfarande ett problem vid diabetesgraviditet. Liknande resultat har nyligen visats från England (4,5).

Blodsockerkontrollens betydelse

Höga maternella blodsockervärden under graviditet leder till en ökad transport av näringsämnen över placenta och en hyperinsulinism hos fostret. Det är väl dokumenterat från djurexperimentella studier att ökade glukosnivåer hos fostret ökar behovet av syre hos fostret och ökar risken för hypoxi (6). Placentablodflödet är reducerat under tredje trimestern vid diabetesgraviditet (7). Förhöjda erytropoetinnivåer i amnionvätska och navelsträngsblod från barn till mödrar med typ-1-diabetes direkt relaterade till antepartal blodglukoskontroll har påvisats (8).

Det finns således starka stöd för att en faktor som bidrar till IUFD vid maternellt dåligt reglerad diabetes är ökad känslighet för hypoxi-anoxi. Om ett foster blir utsatt för hypoxi blir skadorna större om det föreligger höga B-glukosvärden (9).

Med dålig B-glukoskontroll följer också en acidosis som kan påverka fostret.

Vid dåligt reglerad diabetes och snabb tillväxt av fostret tillväxer så gott som samtliga organ utom hjärnan. I tidigare undersökningar av intrauterint döda barn till mödrar med typ-1-diabetes såg man en funktionell omognad, tex av hjärtmuskulaturen. Det finns t ex ett samband mellan interventrikulär septumtjocklek och B-glukosvärden (10). Det är därför möjligt att en bidragande orsak till IUFD vid dåligt reglerad diabetes kan vara en funktionell hjärtdöd.

Missbildningar

Barn till mödrar med typ-1-diabetes uppvisar medfödda missbildningar i 2–3 gånger högre frekvens än andra barn (3). Missbildningar vid diabetes är i högre grad av allvarlig typ än hos icke-diabetikern men bidrar bara marginellt till ökad frekvens av IUFD (3). Det är väl dokumenterat att en ökad blodsockernivå mätt som HbA_{1c} är förenat med en successivt ökande risk för både spontana missfall och förekomst av missbildningar hos barnet. De första studierna på sambandet mellan HbA_{1c} i tidig graviditet och förekomst av missbildningar talade för ett tröskelvärde för ökad missbildnings- och missfallsrisk om HbA_{1c} som motsvarande medelvärde för icke-diabetiker + 8 standarddeviationer (11). Senare studier talar för att det är en successiv ökning med stigande HbA_{1c}-värde (12,13). Trots avsevärt förbättrade möjligheter till metabol kontroll och att diabetiker sannolikt sköts mycket väl under graviditet i Sverige så föreligger fortfarande en ca tre gånger ökad risk för svåra missbildningar vid typ-1-diabetes (3).

Nu finns stöd för att det inte är blodsockernivån i sig som orsakar missbildningar utan en ökad oxidativ stress som följd av dålig blodsockerkontroll (14). Man har också i djurförsök lyckats reducera förekomsten av missbildningar genom behandling med antioxidanter som vitamin C och E (15).

Riskfaktorer för IUFD vid diabetes

Den största riskfaktorn är en dålig metabolisk kontroll varför den främsta profylaktiska insatsen är en noggrann blodsockerreglering under graviditeten. Kongenital missbildning är också en riskfaktor för fosterdöd vid diabetesgraviditet. De flesta av dessa kan dock diagnostiseras genom ett morfologiskt ultraljud i 17–18:e graviditetsveckan.

Barn med kraftig tillväxt, dvs LGA, har en cirka två gånger ökad risk för IUFD jämfört med normalviktiga barn hos mödrar med

typ-1-diabetesgravitet (16). Även om strävan vid välreglerad diabetes är att graviditeten skall gå tiden ut så bör möjligen viss försiktighet råda för att låta barn med tecken på mycket snabb tillväxt i slutet av tredje trimestern gå över tiden och att modern till och med bör förlösas i v 38–39. Mer ingående studier krävs. Samtidigt är risken för IUFV så låg idag i Sverige att det är svårt belysa frågeställningar av detta slag på ett bra sätt.

Fosterövervakning vid typ-1-diabetesgravitet

Om det föreligger andra komplikationer som intrauterin tillväxthämning eller pre-eclampsia så bör övervakning ske som vid dessa tillstånd utan diabetes.

Från en rutinmässig CTG-övervakning dagligen från v 32 har övervakningen vid okomplicerad diabetesgravitet reducerats till CTG 1–2 ggr/vecka från v 36. Det är brist på randomiserade studier och om denna övervakning verkligen behövs eller inte är svårt att veta. En ökad hypoxirisk kan göra det logiskt att använda CTG som rutinövervakningsmetod men värdet är dåligt dokumenterat vid i övrigt okomplicerad graviditet.

Flödesmätning i a.umbilicalis har som rutinövervakning i studier ej visats vara av värde även om enstaka fallrapporter talat för detta.

Graviditetsdiabetes och IUFV

IUFV kan förekomma vid oupptäckt graviditetsdiabetes med mycket höga B-glukosvärden. Ofta uppvisar barnet då tydliga tecken på diabetesfetopati. Det finns inget stöd för ökad IUFV vid lindrigare former av graviditetsdiabetes. Det finns därför inget skäl till att utföra glukosbelastning vid fall av IUFV om det inte kliniskt föreligger stark misstanke på graviditetsdiabetes. Dessutom sker en snabb normalisering av glukostoleransen så fort barnet är fött.

FAKTARUTA

- Fortfarande 4–5 gånger ökad risk för IUFV vid typ-1-diabetes.
- Höga glukosnivåer hos modern ökar känsligheten för hypoksi hos fostret.
- Bra blodglukosnivå hos modern viktiga för att förhindra IUFV.
- Snabbväxande barn, LSA, har ökad risk.

Referenser

1. Larsson Y, Ludvigsson J: Perinatal mortality in diabetic pregnancy. *Läkartidningen* 1974;71:155-7.
2. Persson B: Assessment of metabolic control in diabetic pregnancy: In *Size at Birth*. Ciba Foundation Symposium No 27, Elsevier Excerpta Medica, Amsterdam 1974, pp247-267.
3. Hanson U, Malformations, intrauterine death and LGA-infants still a major problem in type-1-diabetic pregnancies. Föredrag vid möte med European Diabetic Pregnancy Study Group. Kroatien oktober 1999.
4. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA et al: Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: Results of the Northern Diabetic Audit, 1994 *BMJ* 1997;315:279-8.
5. Casson IF, Clarke CA, Howard CV et al: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women; results of a five year population cohort study. *BMJ*;315: 275-8.
6. Carson BS, Philipps AF, Simmons MA et al: Effects of sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation of the ovine fetus, *Pediatric Res* 1980; 14:147-52.

7. Nylund L, Lundell NO, Lewander R et al: Uteroplacental blood flow in diabetic pregnancy. Measurements with indium – 113 m and a computer linked gammacamera. *Am J Obst Gynecol* 1982;144:298-302.
8. Widnes JA, Teramo KA, Clemmons GK et al: Direct relationship of ante partum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 insulin dependent diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1980;33:378-83.
9. Shelley HJ, Bassett JM, Milner RBG: Control of carbohydrate metabolism in the fetus and the newborn. *BR Med Bull* 1975;31:37-43.
10. Veille J-C, Sivahoff M, Hanson R, et al: Interventricular septal thickness in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol* 1992;79:51-4.
11. Hanson U, Person B, Thunell S: Relationship between hemoglobin A1c in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990;33:100-4.
12. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A et al: Patterns of congenital anomalies and relationship to initial fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:313-20.
13. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K; Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type-1-diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1077-8.
14. Eriksson UJ, Borg LA, Cederberg J et al: Pathogenesis of diabetes induced congenital malformations. *Ups J Med Sci* 2000; 105:53-84. Review.
15. Cederberg J, Simon CM, Eriksson UJ; Combined treatment with vitamin E and vitamin C decreases oxidative stress and improves fetal outcome in experimental diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 2001; 49:742-3.
16. Djerf P, Hanson U: Perinatal complications in large for gestational age (LGA) infants compared to non-LGA-infants of type-1-diabetic mothers. Föredrag vid 32:a mötet med European Diabetic Pregnancy Study Group, Nof Ginosar. Israel 2000.

IUFD vid överburenhet

Ove Axelsson och Britt Clausson

Inledning

WHO definierar överburenhet, som en graviditet som varat 294 dagar eller mer. Denna definition stämmer väl med svensk praxis där 294 eller 295 dagars graviditetslängd använts som gräns. I vissa andra länder betecknas graviditeter, som pågått 287 dagar eller längre som överburna.

Efter införandet av rutinmässig ultraljudsundersökning, som i Sverige skedde under 1980-talet, har andelen överburna graviditeter halverats till ungefär fem procent (1). Studier om överburenhet där enbart senaste menstruationsdag (SM) eller SM i kombination med ultraljud använts för datering är svåra att värdera då den studerade populationen består av en blandning av huvudsakligen äkta överburna (de ultraljudsdaterade) och inslag av falskt överburna (daterade enligt SM). Detta, samt det faktum att olika gränser används för att definiera överburenhet, försvårar tolkningen av resultaten från överburenhetsstudier och risk för IUFD.

Varför vissa graviditeter blir överburna är ej känt. Det finns en familjär faktor, som innebär att en kvinna, som tidigare gått över tiden, har två-tre gånger ökad risk för ytterligare en överburen graviditet (2). Andra riskfaktorer för överburenhet är ökande maternell ålder, primiparitet och manligt foster (3).

Dödföddhet vid överburenhet

I en ny svensk studie (4) utgående från det svenska medicinska födelseregistret (MFR) och omfattande mer än 500 000 förlossningar under åren 1991–95 observerades en dödföddhetsincidens på 1,7/1000. För överburna (≥ 42 v) förelåg en signifikant ökad risk (OR 1,38; 95 % CI 1,10–1,72). För fullgångna Appropriate for Gestational Age (AGA) barn var incidensen 1,4/1000, för fullgångna Small for Gestational Age (SGA)-barn 11,2, för överburna AGA-barn 1,8 och för överburna SGA-barn 14,8/1000. Andelen SGA-barn var högre bland de överburna (3,8%) jämfört med de fullgångna (2,2%). Risken för IUFD var nio gånger högre bland de överburna SGA-barnen jämfört med de överburna AGA-barnen. Överburna AGA-barn uppvisade ingen förhöjd risk för IUFD. Resultaten påverkades ej om barn med kongenitala missbildningar exkluderades vid analyserna. Studiens slutsats var att den ökade risken för IUFD vid överburenhet speglar en ökning av andelen SGA-graviditeter vid överburenhet. Samma uppfattning har framförts av Divon och medarbetare (3), som också använde material från MFR och fann en ökad risk för IUFD redan från 41 graviditetsveckor (OR 1,48; 95 % CI 1,30–1,95). Med stigande graviditetslängd blev risken än högre, så att vid 42 veckor noterades ett OR 1,77 och vid ≥ 43 veckor 2,90. För SGA-graviditeter var OR för IUFD vid 41 veckor 10,03 och vid ≥ 42 veckor 7,11.

Hilder och medarbetare (5) utnyttjade data från ett engelskt register och fann en ökning av risken för IUFD från 38 veckors graviditetslängd. Vid 41 veckor var den relativa risken (RR) 3,6, vid 42 veckor 4,3 och vid 43 veckor 6,0 jämfört med 37 veckor.

Ingemarsson och Källén (6) publicerade ett arbete, grundat på MFR, där den intrauterina dödligheten befanns öka med stigande graviditetslängd. Publikationen föranledde en debatt (7) om vilken nämnare som bör användas vid beräkning av dödföddhet vid olika graviditetslängder. För att få rättvisande siffror bör nämnaren bestå av de graviditeter som riskerar att drabbas av fosterdöd, dvs antalet pågående graviditeter vid respektive graviditetsvecka (8). Räknet på detta sätt visar Ingemarssons och Källéns resultat en stigande risk med stigande graviditetslängd från vecka 38 och framåt för såväl först- som omföderskor.

Raymond och medarbetare (9) har visat att det finns ett samband mellan kända riskfaktorer för IUFD (ökande ålder, primiparitet och rökning) och graviditetslängd på så sätt att hos äldre kvinnor (≥ 35 år) ökar risken för IUFD med stigande graviditetslängd mer än hos yngre kvinnor. Hos rökare ses ingen sådan skillnad under sen graviditet. Vid primiparitet sågs en ökad risk efter 42 veckor jämfört med multiparitet.

Orsak till IUFD vid överburenhet

Frånsett ökad risk för IUFD innebär överburenhet också att riskerna för kramper i nyföddhetsperioden, mekoniumaspiration och låg Apgar ökar (4). Denna riskökning föreligger både för SGA- och AGA-barn. Lakttagelsen att överrisken för IUFD vid överburenhet framförallt drabbar SGA-barn i kombination med den observerade typen av ökad morbiditet talar för att placentainsufficiens ledande till asfyxi är en huvudorsak till det försämrade perinatale utfallet vid överburenhet. Om man bortser från kongenitala missbildningar fann Naeye (10) att sviktan-

de uteroplacentär perfusion var den vanligaste påvisbara orsaken vid perinatale dödsfall i överburenhetsperioden. Den näst vanligaste påvisbara orsaken var infektion.

Handläggning

Divon och medarbetare (3) har redovisat en enkät där samtliga svenska kvinnokliniker beskrivit hur överburna graviditeter handlades på 1990-talet. Övervakning i form av CTG i kombination med skattning av fostervattenmängd med ultraljud från och med 42 veckor eller induktion var de typer av handläggning som dominerade. Den överdödlighet och översjuklighet som redovisats i nyare svenska studier (3,4,6) talar för att den övervakning, som används idag, ej är optimal. Grubb och medarbetare (11) har rapporterat om 8 038 överburna (≥ 290 dagar) graviditeter som övervakades med CTG och ultraljudsmätning av fostervattenmängd två gånger per vecka. IUFD inträffade i nio fall, vilket svarar mot en incidens på 1,12/1000. Andra liknande studier, med färre deltagande kvinnor, har funnit incidenser av IUFD varierande från 0,44 till 6,86/1000. Kunskapen om överrisken för IUFD vid SGA-graviditeter (12), och inte minst vid överburna SGA-graviditeter (4) antyder att ultraljud med skattning av fosterstorlek och fostertillväxt kan bli ett medel att bättre identifiera de graviditeter där ökad risk föreligger.

Det råder konsensus om att överburna graviditeter bör induceras då någon avvikelse påvisats. Exempel på sådana avvikelser är minskad fostervattenmängd och patologiskt eller suspekt patologiskt CTG. Handläggningen vid okomplicerad överburenhet är mer omstridd.

Enligt Cochrane-databasen (13) föreligger tillräckliga bevis för att rekommendera rutinmässig induktion av alla graviditeter, som nått 41 veckor. Rekommendationen bygger på en systematisk sammanställning av 19 randomiserade studier där induktion jämförts med fortsatt övervakning från och

med 41 veckor. I den inducerade gruppen inträffade ett fosterdödsfall per 4 000 graviditeter jämfört med nio fosterdödsfall per 4 000 graviditeter i gruppen som övervakades. Den funna skillnaden är statistiskt signifikant. Rapporten anger att ett dödsfall skulle kunna undvikas per 500 induktioner. Någon minskning i perinatal morbiditet påvisades ej. Rutinmässig induktion vid 41 veckor befanns inte öka kejsarsnittsfrekvensen. Den tycktes tvärtom sjunka något (14).

I Sverige har denna rekommendation, att rutinmässigt inducera vid 41 veckor, nyligen ifrågasatts i ett State of the Art-dokument från Socialstyrelsen (15). Författaren har funnit svagheter i den största av studierna i den systematiska översikten och tar också upp de svagheter som vidlåter meta-analyser. Slutsatsen blir att kunskapsläget är alltför osäkert för att kunna ge någon rekommendation om handläggning beträffande en svensk population. Nya studier efterfrågas.

FAKTARUTA

- Risken för IUF D ökar efter 41 veckor.
- SGA-graviditeter står för en stor del av denna ökning.
- Högre maternell ålder (≥ 35 år) och primiparitet ökar risken ytterligare.
- Övervakning med CTG och ultraljud med mätning av fostervattenmängd skyddar ej mot IUF D.
- Internationella data tyder på att induktion vid 41 fulla veckor kan förhindra IUF D.

Referenser

1. Waldenström U. Routine ultrasound screening in the second trimester. *Acta Universitatis Upsaliensis*. 1991;290:7-41.
2. Moberg I, Stenlund H, Högberg U. Recurrence of prolonged pregnancy. *Int J Epidemiol* 1999;28:253-7.
3. Divon MY, Haglund B, Nisell H, Olausson Otterblad P, Westgren M. Fetal and neonatal mortality in the postterm pregnancy: The impact of gestational age and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:726-31.
4. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term birth: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;94:758-62.
5. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:169-73.
6. Ingemarsson I, Källén K. Stillbirths and rate of neonatal deaths in 76,761 post-term pregnancies in Sweden, 1982-1991: a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:658-62.
7. Cnattingius S, Taube A. Letter. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;77:582-4.
8. Yudkin P. Risk of unexplained stillbirth in prolonged pregnancy. *Midwife Health Visit Community Nurse* 1988;24:407-10.
9. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:301-06.
10. Naeye RL. Causes of perinatal mortality excess in prolonged gestations. *Am J Epidemiology* 1978;108:429-33.
11. Grubb DK, Rabello YA, Paul RH. Post-term pregnancy: fetal death rate with antepartum surveillance. *Obstet Gynecol* 1992;79:1024-6.
12. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:524-30.

13. Enkin M, Keirse MJNC, Neilson J et al. Post-term pregnancy. In: A guide to effective care in pregnancy and childbirth. 3rd edition, Oxford, University Press, 2000.
14. Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, Hewson S, Milner R, Willan A. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:1587-92.
15. Ingemarsson I. State of the Art-Handläggning av överburen graviditet. Medicinsk faktadatabas. Mars. Socialstyrelsen, 2000.

Hydrops Fetalis

Magnus Westgren

Den latinska termen *hydrops fetalis* beskriver en abnorm ansamling av vätska i fostrets mjukvävnad och kaviteter. *Hydrops fetalis* brukar delas upp i två entiteter: immun och icke-immun *hydrops*. Vid immun *hydrops* föreligger en blodgruppsinkompatibilitet mellan moder och foster, medan detta inte finns vid icke-immun *hydrops*. Incidensen av *hydrops fetalis* varierar i olika material, mycket beroende på frekvensen av erytrocyttimmuneriseringar. Frekvensen av icke-immun *hydrops* brukar anges ligga i storleksordningen 1/2000–3000 (1-3).

Symptomatologin vid *hydrops fetalis* varierar och är beroende på den bakomliggande orsaken. Med ultraljud är det lätt att diagnosticera *hydrops fetalis* och typiska ultraljudstecken är subkutant ödem, ascites, perikardvätska, pleuravätska samt förstorad placenta. Vidare är tillståndet inte sällan associerat med polyhydramnios.

Ett flertal tillstånd kan resultera i den kliniska bilden av *hydrops fetalis*. Det är därför angeläget att man utför en noggrann utredning och i olika serier har man kunnat fastställa den bakomliggande orsaken i 40–85 procent av fallen.

Immun hydrops

Vid blodgruppsinkompatibilitet kan IgG-antikroppar gå över placenta och orsaka hemolys hos fostret. När HbF faller till mer än 50 procent av normalvärdet ser man en

gradvis utvecklande *hydrops fetalis*-bild. Initialt ses en förstorad lever som tecken på extramedullär hematopoies, vidgad umbilicalven, förstorat hjärta och förstorad placenta. Successivt, med sjunkande Hb, utvecklar fostret den fulminanta *hydrops*-bilden, s.k. anasarka. Dessa foster har rikligt med ascites, pleuravätska och perikardvätska. När HbF faller till mindre än 10–15 procent av normalvärde utvecklas till slut en grav anoxi och fostret dör i en final hjärtsvikt. Vid *hydrops fetalis* bör man utesluta immunologisk orsak genom att värdera om modern har antikroppar gentemot fostrets erytrocyter.

Icke-immun hydrops

Kardiella orsaker

Hjärtsvikt är den vanligaste orsaken till icke-immun *hydrops*, och i olika serier uppskattar man att hjärtinkompensation förekommer i ca 40 procent av fallen. Hjärtinkompensationen kan uppkomma som följd av strukturella missbildningar eller hjärtarytmier. Ett flertal hjärtmissbildningar är beskrivna såsom atrioventrikulär septal defekt, hypoplastiskt vänsterhjärta, aortastenosen, cardiomyopati, Epstein's anomali och pulmonalisatrosi. Prognosen vid hjärtmissbildningar är oftast dålig med perinatal mortalitet i vissa serier upp till 90 procent (4).

Vid takyarytmier och bradyarytmier kan fostret utveckla *hydrops*. Framför allt takya-

rytmier har framgångsrikt behandlats intrauterint. Kromosomavvikelser är vanliga vid missbildningar och hydrops.

Kromosomala avvikelser

Vissa strukturella, kromosomala avvikelser, såsom Turners och Downs syndrom samt vissa andra trisomier, kan ge en bild av icke-immun hydrops. Det är därför viktigt att man vid utredning utesluter dessa diagnoser med analys av karyotyp.

Hematologiska orsaker

Ett flertal hematologiska tillstånd kan vara associerad med icke-immun hydrops. Dessa inkluderar hereditär hemoglobino-patier samt tillstånd som är förenade med ökad hemolys. Typfallet är homozygot alfathalassemi, som är en autosomal recessiv sjukdom vanlig i den sydostasiatiska populationen. Homozygot alfathalassemi ska misstänkas om man inte finner strukturella missbildningar och om föräldrarna är av asiatiskt ursprung. Föräldrarna kan screenas avseende bärarskap för alfathalassemi.

Infektionsrelaterad icke-immun hydrops

Ett flertal virus, bakteriella- och parasitsjukdomar inkluderande toxoplasmos, parvovirus, CMV, cocksackie och syfilis, beskrivs alla vara korrelerade till icke-immun hydrops. Om man inte uteslutit dessa diagnoser antenatalt är det viktigt att man vid obuktionen gör riktad diagnostik avseende dessa agens. Tack vare förbättrad PCR-baserad teknik är det också troligt att dessa diagnoser kommer att ställas oftare och säkrare i framtiden. Typexemplet är parvovirusinfektion, som i sig själv kan hämma de fetala, hematopoetiska stamcellerna och därav orsaka svår anemi. Parvovirusinfektion är idag möjlig att diagnosticera via PCR-baserad teknik.

Tvillinggraviditet

Vid tvillingtransfusionssyndrom kan mottagaren uppvisa tecken på icke-immun hy-

drops. Detta beror på volymbelastning, som leder till kardiell svikt.

Njurmissbildningar

Kongenitalt nefrotiskt syndrom (finsk typ) med hypoproteinemi kan leda till icke-immun hydrops. Typiska tecken är den förstörade placentan och höga, maternella alfa-koncentrationer. Diagnosen bör kunna ställas vid obduktion.

Gastrointestinala orsaker

Ett flertal gastrointestinala missbildningar som kan diagnosticeras vid obduktion, kan leda till icke-immun hydrops. Typiska är diafragmabräck, volvulus, gastrointestinal obstruktion, malrotation och mekoniumperitonit. Även leversjukdom såsom cirrhos, hepatisk cholestas, polycystiska sjukdomar i lever och gallvägar har rapporterats vara förenade med en ökad risk för icke-immun hydrops.

Tumörsjukdom

Tumörsjukdom hos foster kan leda till icke-immun hydrops. Dessa tillstånd är utomordentligt ovanliga och det rör sig då oftast om teratom eller neuroblastom. Diagnosen ställs vid obduktion.

Skelettdysplasi

Olika typer av skelettdysplasier kan vara associerade med icke-immun hydrops. Tillstånden är oftast diagnosticerade prenatalt med ultraljud. Däribland inkluderas kondroplasi, kondrogenesi, osteonesis imperfecta, osteoporos samt olika skelettdysplasier. Diagnosen ställs antingen prenatalt med ultraljud eller vid röntgenundersökning av fostret i samband med obduktion.

Lungrelaterade problem

Kongenital hydrothorax ses inte sällan kombinerat med kromosomala avvikelser. Den vanligaste orsaken till icke-immun hydrops är kongenital cystisk adenomatoid malformation (CCAM). Andra tillstånd som kan förekomma är hamartom i lungan, media-

stinala tumörer, pulmonella lymfangiektasier m.m. Orsaken till varför dessa foster utvecklar icke-immun hydrops är troligtvis ett obstruerat venflöde.

Placentatumörer

Godartade placentatumörer, som choreangiom är relativt vanligt förekommande och förekommer i ca en procent av alla graviditeter. Om tumörerna blir stora kan de ge artrovenösa shuntar, vilket i sin tur kan leda till hydrops hos foster.

Metabola och andra genetiska orsaker

Ett flertal metabola sjukdomar, som betaglykosidasbrist, Gauchers sjukdom, gangliosidos, sioloidos, Hurlers syndrom, mykopolsackaridoser typ 4A och Niemann Picks sjukdom, har beskrivits vara associerade med icke-immun hydrops. Det är viktigt att man tar till vara vävnadsprov för att utesluta dessa diagnoser. Detta görs lämpligtvis genom att ta hudbiopsi, som transporteras i koksalt till lokalt gen-lab för utodling av fibroblaster. Dessa fibroblaster kan senare analyseras på special-lab, antingen i Mölndal eller vid Huddinge Universitetssjukhus, för diagnostik av metabol sjukdom. Flera av dessa sjukdomar är autosomt recessiva och det föreligger med andra ord en risk vid kommande graviditeter. Även myoton dystrofi, som är en autosomt dominant sjukdom, kan leda till icke-immun hydropsbild.

Moderns tillstånd vid icke-immun hydrops

Det är viktigt att känna till att hydrops hos fostret kan påverka moderns tillstånd. Utalad hydrops går av och till med en preklampsilikhnande bild hos modern, så kallat mirror syndrom (5). Symtomen viker efter det att modern är förlöst.

Utredning efter att hydropa foster är födda

Fotografering, röntgenundersökning vid misstanke om skelettdysplasi, noggrann dokumentation av yttre missbildningar, noggrann dokumentation av mått, vikter, så kallad lungvikt, noggrann inre besiktning av framför allt hjärta (missbildning? inlagring?), övriga parenkymatösa organ (generella metabola sjukdomar), neuromuskulära system (tillvarata bitar från skelettmuskulatur och hjärta för eventuella metabola eller elektronmikroskopiska undersökningar). Histologisk undersökning av samliga organ, virusdiagnostik, undersökning av ödemvätska (pleura, pericard och ascites), bland annat biokemisk, immunologisk (lymfocyträkning), tillvarata vävnad för eventuell senare DNA-extraktion (färskfrost), och undersökning av placenta.

Referenser

1. Heinonen S, Ryynanen M, Kirkenen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:15-22.
2. Forestier F, Tissot JD, Vial Y et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops fetalis. *Br J Haematol* 1999;104:925-33.
3. Jauniaux E. Diagnosis and management of early non-immune hydrops fetalis. *Prenatal Diagn* 1998;17:1261-9.
4. Hoppen T, Hofstaetter C, Plath H et al. Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis. *J Perinat Med* 2000;28:69-75.
5. Midgley DY, Harding K. The Mirror syndrome. *Eur J Obst, Gyn & Repr Biol* 2000;88(2):201-2.

IUFD vid tvillinggraviditet

Annamari Nikkilä och Håkan Rydhström

Inledning

Jämfört med enkelbörd har tvillingar 2–6 gånger ökad risk för intrauterin fosterdöd (IUFD). Det är den monokoriotiska tvillinggraviditeten som kompliceras av att den ena eller bägge tvillingarna dör före förlossningen. Tvillinggraviditeter utgör mellan 1,5–2,0 procent av alla graviditeter, dvs 3–4 procent av alla barn som föds i Sverige är tvillingar. Etnicitet, hereditet, moderns ålder och framför allt ovulationsstimulering inkl in vitro fertilisering (IVF) påverkar frekvensen dizygoter (DZ). Frekvensen monozygoter (MZ) är däremot förvånansvärt konstant mellan olika länder och uppgår till ca fyra på 1 000 förlossningar (1).

Ur perinatalogisk synpunkt är emellertid placentationen (korioniciteten) av större intresse än zygositeten. En dikoriotisk tvillinggraviditet (fyra lager i skiljeväggen; DZ eller MZ) har den bästa perinatale prognosen med risk för IUFD under en procent. För den monokoriotiska diamniotiska graviditeten (två lager i skiljeväggen; alltid MZ) är motsvarande siffra ca tre procent. Risken för IUFD i den monokoriotiska monoamniotiska tvillinggraviditeten (skiljevägg saknas; alltid MZ) uppges vara 10–30 procent.

Ultraljudsdiagnostik av korioniciteten

Den ökade frekvensen IUFD drabbar framför allt monokoriotiska tvillinggraviditeter

med eller utan skiljevägg. Skiljeväggens utseende (tjocklek) är lättast att bedöma tidigt i graviditeten. Identifiering av lambda-tecknen (l) alternativt t-tecken (T) vid ultraljudsundersökning är dock betydligt säkrare när man ska avgöra korionicitet men bedömningen bör göras i första trimestern (2). Om lambda-tecknen ses är graviditeten dikoriotisk (Fig. 1, överst) och i dessa fall kan tvillingarna vara monozygota (20%) eller dizygota (80%). Om skiljeväggen fäster vid placenta utan att vidgas av inväxande placenta-vävnad är graviditeten monokoriotisk och vid ultraljudsundersökning ses t-tecknet (Fig. 1, underst).

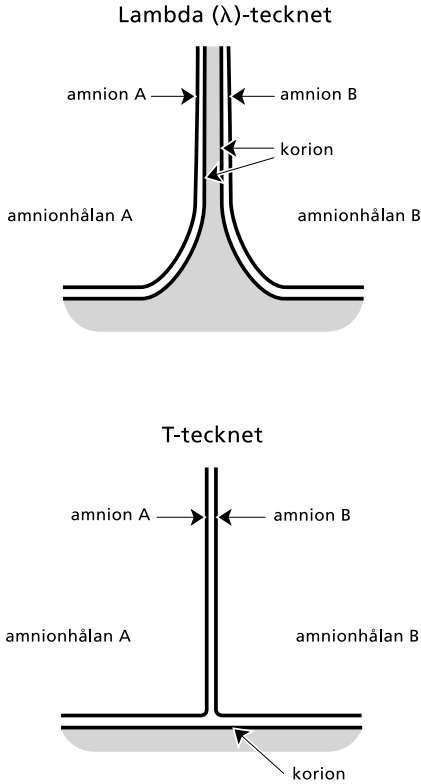
Placentation och övervakning

Två korion

En dizygot tvillinggraviditet uppkommer genom att två ägg befruktas. Dessa graviditeter är alltid diamniotiska, dikoriotiska, dvs skiljeväggen byggs upp av två amnion och två korion. Det finns alltid två placentor, som dock makroskopiskt ibland kan vara sammansmälta.

För dikoriotiska graviditeter (DZ eller MZ) räcker det med en ultraljudsundersökning i vecka 27–29. Är då tvillingarna likstora, räcker det med ytterligare en undersökning i vecka 34–35. Ovanstående rekommendationer är inte evidensbaserade utan betingas av erfarenheten att alltför många ul-

Fig. 1. Lambdatecknet (λ) resp t-tecknet (T) som det ter sig vid ultraljudsundersökning tidigt i graviditeten.



traljudsundersökningar vid en normal tvillinggraviditet kan leda till mer oro än nytta.

En korion

En monozygot tvillinggraviditet uppkommer ur ett befruktat ägg. Sker delningen till två embryon de första dagarna efter befruktningen uppkommer en diamniotisk, dikoriotisk graviditet. Denna har ungefär samma perinatale prognos som den dizygota graviditeten. Det kan föreligga två placentor.

Det vanligaste är att delningen av det befruktade ägget till två embryon sker 3–8 dagar efter befruktningen. Då är skiljeväg-

gen diamniotisk, monokoriotisk. Det finns bara en placenta. Om delningen äger rum senare än åtta dagar efter befruktningen bildas ingen skiljevägg. Graviditeten är monoamniotisk.

Vid monokoriotisk tvillinggraviditet är upprepade ultraljudsundersökningar av värde redan från vecka 20–22 när tvillingarna närmar sig gränsen för extrauterin viabilitet. Undersökningen upprepas sedan varannan till var tredje vecka fram till förlossningen.

De tvillinggraviditeter som är av största intresse för obstetrikern saknar skiljevägg och är således monokoriotiska-monoamniotiska. Dessa utgör mindre än en procent av den totala tvillingpopulationen. Dessa tvillingar har en mycket hög risk att avlida intrauterint. Navelsträngarna är dessutom ofta inlindade i varandra. I litteraturen förordas därför ofta elektivt kejsarsnitt för denna grupp tvillingar redan i vecka 32–34.

Ett mycket ovanligt tillstånd är den akardiska tvillingen. Den sjuka tvillingen saknar hjärna och hjärta. Den fetala perfusionen upprätthålls av den friska tvillingen. Den perinatale dödligheten för den friska tvillingen är hög (2).

Viktskillnad

Det är svårt att ange den viktskillnad som ska utgöra gräns för intensifierad övervakning alternativt förlossning. I internationell litteratur anges en gräns för någon form av åtgärd vid 25 procents viktskillnad räknat på den större tvillingens vikt. Det saknas dock fortfarande specifika viktkurvor för bedömning av en tvillings (normala) tillväxt. I en svensk studie hade dikoriotiska (olikönade) tvillingar en signifikant ökad frekvens IUFD först om viktskillnaden uppgick till minst 1000 g (3). För likönade tvillingar, varav cirka 60 procent är dikoriotiska, var motsvarande viktskillnad 250 g. Ur praktisk synpunkt kan en gräns för åtgärd, utökade kontroller eller förlossning, vara rimlig vid 500 g vid monokoriotiska, respektive 1000 g

vid dikoriotiska graviditeter. Denna rekommendation är inte evidensbaserad. Skillnaden i IUFID mellan likkönade och olikkönade tvillingar relaterad till viktskillnaden framgår av Tabell 1.

Tabell 1. Den relativa risken (RR) relaterad till viktskillnaden för IUFID vid jämförelse av likkönad (drygt hälften dikoriotiska) mot olikkönad (alla dikoriotiska) tvillinggraviditet (3).

Vikt-skillnad (g)	RR	95% konfidensintervall
0–249	1.3	0.8–2.1
250–499	3.5	1.7–7.2
500–749	9.9	3.2–30.7
750–999	4.6	1.6–13.2
>1000	2.3	1.3–4.0
Totalt	2.3	1.7–3.1

Flödesundersökning, CTG

Flödesundersökning vid tilltagande viktskillnad eller tillväxtretardation har lägre positivt prediktivt värde (av störst intresse för klinikern) för intrauterin död än vid singelgraviditet (2). Värdet av CTG under graviditet för tvillingar har inte utvärderats i randomiserade undersökningar.

Behandling vid transfusionsyndrom

Bägge tvillingarna lever

Placentaanastomoser och därmed risk för transfusionssyndrom förekommer bara vid monokoriotisk graviditet. Frekvensen tvilling-tvilling transfusionssyndrom skiljer sig mycket mellan olika material på grund av att det inte finns någon definition av själva

syndromet. Därmed går det heller inte att beräkna perinatal mortalitet. Dessutom är publicerade material kraftigt selekterade. De baseras utan undantag på material från stora kliniker med remitterade patienter.

I typfallet är den tillväxthämmade tvillingen (donatorn) anemisk med oligohydramnios, medan mottagaren (recipienten) är hydrop med polyhydramnios och ett högt blodvärde. Tidigare var upprepade amniocenteser den enda behandlingen vid transfusionssyndrom. Ett mer invasivt ingrepp är intrauterin laserbehandling med slutning (destruktion) av anastomoserna (4). En tredje möjlighet till behandling utgör septostomi (perforation av skiljeväggen). Endast prospektiva randomiserade studier kommer att avgöra vilken av dessa behandlingar som leder till bäst resultat.

En tvilling är död

Det är oftast den tillväxtretarderade tvillingen som avlider först. Då är risken att också den andra ska avlida intaruterint cirka 25 procent. Den överlevande tvillingen har också en ökad risk för mental retardation eller cerebral pares. Man har tidigare spekulerat i att detta skulle bero på att nekrotiskt material överförs från den döda till den levande tvillingen via anastomoserna. Numa tror man att blodtrycksfallet i den gemensamma kärlbädden när den ena tvillingen dör är det som åstadkommer en cirka tio gånger ökad risk för att den överlevande tvillingen ska drabbas av cerebral pares. Med denna uppkomstmekanism är det alltså osannolikt att kejsarsnittförlossning, efter det att diagnosen IUFID är konstaterad, skulle kunna reducera frekvensen hjärnskador. Vid dikoriotisk graviditet är däremot risken för att bägge tvillingarna ska avlida intrauterint mycket liten. I en svensk studie omfattande alla tvillinggraviditeter i södra regionen under en femtonårsperiod fanns inte en enda olikkönad graviditet där bägge tvillingarna dog före förlossningen (5).

Bägge tvillingarna är döda

Majoriteten av tvillingarna (>90%) uppvisade ingen tillväxtretardation, men det fanns en trend med ökad dödlighet vid ökande viktskillnad (6). Någon egentlig dödsorsak utöver misstänkt transfusionssyndrom fanns inte. Letala missbildningar noterades hos två av de 132 barnen. I allmänhet framkom ingen ytterligare information vid obduktion utöver att graviditeten ofta var monokoriotisk.

Prevention

Det tycks som om många landsting är på väg att kräva att endast ett befruktat ägg återförs vid IVF (oktober 2002). Därmed re-

duceras antalet trilling- och fyrlinggraviditeter i Sverige till några enstaka varje år. Frekvensen tvillingar skulle därmed också reduceras avsevärt.

Igångsättning av alla tvillinggraviditeter i fullgången tid har framförts som en möjlighet att förbättra prognosen/reducera den intrauterina dödligheten. Som framgår av Tabell 2–3 måste relativt många graviditeter induceras för att rädda en tvilling från intrauterin död. Ett reducerat antal induktioner skulle kunna uppnås om bara monokoriotiska tvillinggraviditeter med tilltagande viktskillnad induceras. En förutsättning för framgång är dock att induktionen i sig inte ökar risken för komplikationer eller perinatal död. Detta torde bara kunna avgöras i en strikt prospektiv randomiserad studie.

Tabell 2. Induktion av förlossningen vid olikkönad tvillinggraviditet. Uppskattad reduktion av perinatal mortalitet, om alla som nu avlider intrauterint räddas av den tidigarelagda förlossningen. Tabellen beräknad på alla tvillingförlossningar i Sverige mellan 1973 och 1996.

Graviditets- vecka	Residual, "kvar- varande", intra- uterin fosterdöd*		Totalt antal "kvarvarande" tvillingförlossningar N	"Räddad" p g a tidigare- lagd förlossning
	n (barn)	%		
36	57	1.0	5 936	1 på 104 induktioner
37	45	0.9	4 942	1 på 110 induktioner
38	31	0.9	3 460	1 på 112 induktioner
39	21	1.2	1 818	1 på 87 induktioner
>40	9	1.2	772	1 på 86 induktioner

* I början av vecka 36 lever fortfarande 57 barn, varav 12 avlider.

I början av vecka 37 lever fortfarande 45 barn, varav 14 avlider, osv.

Tabell 3. Induktion av förlossningen vid likkönad tvillinggraviditet. Uppskattad reduktion av perinatal mortalitet, om alla som nu avlider intrauterint räddas av den tidigarelagda förlossningen. Tabellen beräknad på alla tvillingförlossningar i Sverige mellan 1973 och 1996.

Graviditets- vecka	Residual, "kvar- varande", intra- uterin fosterdöd*		Totalt antal "kvarvarande" tvillingförlossningar N	"Räddad" av tidigare- lagd förlossning
	n (barn)	%		
36	229	1.6	14 146	1 på 62 induktioner
37	186	1.6	11 776	1 på 63 induktioner
38	124	1.5	8 283	1 på 66 induktioner
39	72	1.5	4 763	1 på 66 induktioner
>40	41	1.8	2 299	1 på 56 induktioner

* I början av vecka 36 lever fortfarande 229 barn, varav 43 avlider.
I början av vecka 37 lever fortfarande 186 barn, varav 62 avlider, osv.

FAKTARUTA

- Det är tvillingar med tunn skiljevägg som lever "farligt".
- Det är således viktigt när tvillingarna diagnostiseras att också beskriva skiljeväggens utseende!

Referenser

1. Blickstein I. The twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;76:714-22.
2. Ultrasound and multifetal pregnancy. Eds. Montegudo A, Timor-Trisch IE. The Parthenon Publishing Group. London, 1998.
3. Rydhström H. Discordant birthweight and late fetal death in like-sexed and unlike-sexed twin pairs: a population based study. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:765-69.
4. Hecher K, Hanno P, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer J. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:717-24.
5. Rydhstroem H, Walles B. Ultrasound examination in twin pregnancy and late fetal death. *Acta Genet Med Gemellol* 1997;46:199-207.
6. Rydhstroem H. Pregnancy with stillbirth of both twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:25-32.

Intrapartal fosterdöd

Lennart Nordström

Definition

Fosterdöd under pågående förlossning är en sällsynt men traumatisk händelse både för de blivande föräldrarna och för involverad personal. Ibland är det svårt att avgöra om döden inträffat före eller efter värkarbetets start. Kvinnan kan komma in till förlossningsavdelningen i etablerat värkarbete och vid undersökning saknas hjärtaktivitet hos fostret. Man vet då inte om fostret var dött redan före värkstart eller om detta skett i tidig fas av förlossningen. Även vid dramatiska symtom, t ex vid total moderkaksavlossning, kan det vara svårt att veta om kvinnan var i förlossning och om fostret faktiskt levde före ett eventuellt "omedelbart kejsarsnitt". Det kan således finnas en osäkerhet om döden skall klassificeras som ante- eller intrapartal. Därför har man ofta definierat "intrapartal" som tiden från ankomst till förlossningsavdelningen med värkar och med ett levande foster och fram till barnets födelse (1). Denna definition kommer fortsättningsvis att användas i detta kapitel.

Incidens

Andelen foster som avlider under förlossning är en mycket liten del av den totala perinatala mortaliteten, och har rapporterats till 2,9–7,0 procent härav (1,2,3,4). Under det senaste decenniet har från Sverige rapporterats en incidens av intrapartal fosterdöd av icke missbildade barn på 1,9 per 10 000 födda (5). Motsvarande siffra för Danmark

var 4,2 och för Litauen 10,2 (6). I Storbritannien har man noterat en 24 procent nedgång av "intrapartum related stillbirths" mellan år 1985 och 1995 (från 7,9 till 5,9 döda per 10 000 födda) (4).

Riskfaktorer

Ökad risk för intrapartal fosterdöd har beskrivits vid patologiskt CTG under öppningsskedet (OR 2,4), vid mekoniumtillblandat fostervatten (OR 12,3), intrapartal blödning (OR 5,3), hög maternell vikt (BMI) (OR 2,07) och bland förstföderskor (OR 1,57) (7,8). Även låg födelsevikt, maternell ålder >35 år, abnorm bjudning, polyhydramnios och kongenitala missbildningar har befunnits vara oberoende riskfaktorer för intrapartal fosterdöd (9).

Etiologi

Det har rapporterats att i 90 procent av fall med intrapartal fosterdöd är orsaken hypoxi (10). Även mekaniska komplikationer kan orsaka fosterdöd i samband med förlossning. Vid känd genes till döden har följande orsaker angivits; placentaavlossning, uterusruptur, mekaniska problem vid huvudbjudning (t ex skulderdystoci, svår extraktion), navelsträngskomplikation inklusive prolaps, sätesändläge, vaginal blödning av annan orsak än placentaavlossning och preeklampsi (4).

Andra faktorer som kan ha betydelse är prematuritet, tillväxthämning och infektion. I en svensk studie hade 20 procent (9/44) av intrapartalt döda en graviditetslängd <34 veckor och 7 procent (3/44) var extremt underburna (<28 veckor) (2). Orsakssamband till döden har emellertid ej kommenterats. Huruvida tillväxthämmade barn är en riskgrupp är något oklart. Låg födelsevikt (<2500 gram) kan vara ett uttryck för tillväxthämning. Detta har rapporterats föreliggande, utan annat uppenbart skäl till döden, i 7–41 procent av fallen. Då vikten ej varit korrelerad till graviditetslängd kan man emellertid inte säkert uttala sig om tillväxthämning förelegat (2, 4). En engelsk studie har funnit infektionsorsakad död före förlossning bland 1,7 procent av alla perinatalt döda, motsvarande 1/10 000 förlossningar. Andelen med ante- respektive intrapartal död framgår emellertid inte av studien (11).

Var dödsfallet undvikbart?

Bedömning av etiologi till intrapartal fosterdöd har i allmänhet gjorts som retrospektiva

journalgenomgångar och presenterats som fall-kontroll studier eller från sk "Perinatal audits", där man i tillägg försökt bedöma om dödsfallen varit undvikbara vid optimalt omhändertagande (1,2,4,5).

I en svensk-dansk undersökning av 50 intrapartala dödsfall under 1991 (23 från Sverige, 27 från Danmark) befanns 55 procent ha handlagts suboptimalt i Sverige, jämfört med i 66 procent av de danska fallen ($p=0,049$). Potentiellt undvikbara ansågs 52 procent respektive 59 procent av fallen i de båda länderna vara. Vid värdering av orsaker till dessa nationella skillnader ansågs användning av intagningstest (CTG) i Sverige och en större fördröjning mellan beslut om kejsarsnitt och förlossning i Danmark vara möjliga orsaker (5).

I Storbritannien har man på ett liknande sätt granskat intrapartala dödsfall, "confidential enquiry into stillbirths and perinatal deaths" (4). I tabell 1 anges andelen av fallen som möjligen eller sannolikt (grade II–III) ändrat utfallet med annorlunda handläggning. Den totala andel som skattades till grade II–III (undvikbara dödsfall) var 66,8

Tabell 1. De nio mest frekventa orsakerna till intrapartal fosterdöd i Storbritannien 1995. Grad II och III anger andel förlossningar där utfallet möjligen (gr II) eller sannolikt (grade III) skulle blivit annorlunda med "korrekt" handläggning (4).

Dödsorsak	Antal	Andel gr II–III (%)
Oförklarlig hos foster >2500 g	386	30,7
Placentaavlossning	123	5,5
Oförklarlig hos foster <2500 g	59	4,1
Uterusruptur	56	5,8
Mekaniska problem vid huvudbjudning	54	5,6
Navelsträngskomplikation inkl. prolaps	46	3,0
Sätesändläge	36	3,4
Vaginal blödning exkl. avlossning	35	2,2
Preeklampsi utan vaginal blödning	25	2,3
Övrigt	53	–
Totalt	873	

procent. Även här har man kommenterat eventuellt bristande handläggning av fallen. De mest frekvent förekommande bristerna ansågs vara bedömning av CTG och avsaknad av/tidpunkt för skalpblodprovstagnning eller tolkning av dess resultatet. Därefter kom tolkning av riskfaktorer, kommunikation mellan medarbetare, journalföring samt handläggning av förlossningen. Det senare har tex gällt bristande åtgärd vid dålig progress, fördröjning av beslut till åtgärd eller utförande av detsamma. Samtidigt noterades att i nästan en fjärdedel av fallen (24,8%) fanns ingen kritik mot handläggning av förlossningen.

I andra "audits" har 52–70 procent av dödsfallen skattats möjligen undvikbara (2,5). Tabell 2 anger orsaker till bristande handläggning bland 31 fall i en av dessa studier (2).

Tabell 2. Faktorer som brustit vid handläggning av "möjligen påverkbar" intrapartal fosterdöd (2).

Brister	Antal
CTG tolkning	14
Organisation (intagningstest, tid beslut- åtgärd etc)	8
Tolkning av symtom, fynd	5
Extraktionssvårigheter – VE	2
– säte	1
Patientfaktor (ej medverkan)	1
Totalt	31

Ett intressant fynd har presenterats från Wales, där man funnit ökad incidens intrapartal död nattetid och i juli, en populär semestermånad. Man har därför framlagt hypotesen att oerfarenhet hos personalen, särskilt yngre doktorer, kan leda till ökad andel komplikationer (12).

Sätesändläge

Handläggning av förlossning vid sätesändläge i fullgången tid är kontroversiell (13). Sätesfostret är annorlunda än foster som ligger i huvudbjudning med bland annat lägre födelsevikt, kortare navelsträng och mer frekvent förekommande missbildningar jämfört med foster i huvudbjudning (14,15), faktorer som antyder att antenatala faktorer kan ha avgörande betydelse för utfallet. Sätesändläge i sig innebär också högre risk för perinatal död och framtida handikapp.

Intrapartal fosterdöd vid sätesförlossning har rapporterats till 9–83/1 000 födda barn (16,17,18). Två svenska registerstudier (16,19) har jämfört mortalitet vid sätesändläge i relation till förlossningssätt. I den förra studien (16) utvärderades intrapartala och tidiga neonatala död (<7 dagar) för sätesfoster förlösta efter 34 graviditetsveckor, och man fann ingen signifikant skillnad i mortalitet beroende på förlossningssätt (RR 1,81, 95% CI 0,26–12,84). I den senare (19), där ante- och intrapartal död exkluderats, fann man en signifikant ökad "infant mortality" vid vaginalförlossning jämfört med kejsarsnitt (OR 2,5, 95% CI 1,1–5,9).

Det finns tre randomiserade, kontrollerade studier som jämfört planerat kejsarsnitt med planerad vaginal förlossning, varav endast en omfattar tillräckligt antal patienter för att kunna utvärdera mortalitet (20). Man fann i denna studie signifikant lägre perinatal och neonatal mortalitet eller allvarlig morbiditet i gruppen som planerades för kejsarsnitt (OR 0,33, 95% CI 0,19–0,56). Av de 16 dödsfallen i studien utgjordes sex av intrapartala dödsfall, varav fem lottats till vaginal förlossning, medan ett fall som randomiserats till planerat kejsarsnitt genomgick en komplicerad vaginal förlossning. Studien innefattar patienter från i- och u-länder, där störst skillnad i utfall fanns i i-länderna. Från ett svenskt perspektiv har studien kritiserats, bland annat för att man inte generellt använt CTG-övervakning, att överburenhet och induktion av förlossning tillåtit, att röntgenologisk bäckenmätning

inte rutinmässigt använts och att definition av långdragen förlossning varit alltför liberal (18 tim). Två konklusioner kan emellertid dras från denna studie; att ett antal vaginala sätesförlossningar kan bli komplicerade med svåra följder (i denna studie ca 5/1000) och att även om rutinmässigt kejsarsnitt planeras kommer ändå ca 10 procent av kvinnorna att genomgå vaginal förlossning.

I den brittiska rapporten (4) utgjorde mekaniska komplikationer vid sätesförlossning, och som bedömdes möjligen eller sannolikt undvikbara, 3,4 procent av alla undvikbara dödsfall.

Sammanfattningsvis kan sägas att en stor randomiserad, internationell multicenterstudie visat att planerat kejsarsnitt vid sätesändläge minskar risken för perinatal död eller allvarlig neonatal morbiditet. Huruvida denna slutsats också gäller sätesförlossning i Sverige, där vi i många delar haft annan selektion vid planerad vaginal sätesförlossning och annorlunda intrapartal handläggning, är okänt.

I detta kapitel har intrapartal död vid flerbörd exkluderas och kommenteras i stället i kapitlet om flerbörd.

Fosterövervakningens betydelse

Under 1970-talet introducerades elektronisk fosterövervakning i förlossningsvården. Genom åren har man alltmer lärt sig känna igen olika mönster som identifierar fostersfyxi ("fetal distress"). I många fall har emellertid ett diagnostiskt test, skalpblodprov, behövts för att bekräfta eller utesluta en föreliggande intrapartal hypoxi.

Till dags dato finns 12 randomiserade studier publicerade där kontinuerlig CTG-registrering under förlossning jämförts med intermittent auskultation. Dessa omfattar drygt 20 000 monitorerade förlossningar. Ojämförligt störst är Dublin-studien (21), som omfattade ca 13 000 av dessa. Endast två av studierna har haft sådan "power" att

skillnader i perinatal mortalitet varit möjliga att påvisa (21,22). I den förra studien fann man ingen signifikant skillnad i perinatal mortalitet. Vintzileos och medarbetare (22) rapporterade en signifikant ökad perinatal mortalitet vid intermittent auskultation jämfört med kontinuerlig CTG (9/682 jämfört med 2/746, $p=0,04$). Av dessa bedömdes 6 respektive 0 fall vara orsakade av intrapartal asfyxi ($p=0,03$). Studien avbröts i förtid av etiska skäl när den högre perinatala mortaliteten registrerades i auskultationsgruppen, efter randomisering av ca 1400 kvinnor.

Två metaanalyser av studier som jämfört CTG och auskultation har utförts (Tabell 3). Vintzileos och medarbetare (23) inkluderade 9 av de randomiserade studierna i sin metaanalys, som omfattade 18 561 patienter. Man fann signifikant lägre perinatal mortalitet på grund av hypoxi bland CTG-monitorerade. Däremot var risken högre för operativ förlossning vid CTG-registrering. Även i en Cochrane Review (24) har metaanalys genomförts av samma nio studier som beskrivits ovan. I deras analys har kontinuerlig CTG-övervakning befunnits sänka antal nyfödda med Apgar score <4 vid 1 min och antal med nyföddhetskramper (RR=0,55, 95% CI 0,30–0,82), samtidigt som den medför en ökad andel operativ intervention. Ingen av de två metaanalyserna har emellertid kunnat påvisa sänkning av den totala perinatala mortaliteten. Diskussionen om förväntade effekter av elektronisk fosterövervakning i dessa studier ligger utanför målsättningen med detta dokument.

Sammanfattning och framtida perspektiv

Intrapartal fetal mortalitet är mycket låg i Sverige, rapporterad till 1,9/10 000 födda under 1991 (5). Det finns emellertid potentiell möjlighet till att förbättra resultaten ytterligare. Detta gäller främst kontinuerlig och intensifierad utbildning för läkare och barnmorskor i tolkning av CTG och att dra

Tabell 3. Två metaanalyser av 9 randomiserande studier som jämfört kontinuerlig CTG med intermitterent auskultation (23,24). Odds ratio (OR) och 95% konfidens intervall (CI)

	Vintzileos et al 1995	Thacker & Stroup 1998 Med skalpblodprov	(Cochrane Library) Utan skalpblodprov
Perinatal mortalitet			
Totalt	40 / 45*	0.98 (0.60, 1.61)	0.61 (0.24, 1.53)
pga hypoxi	0.41 (0.17,0.98)	Ej angivet	Ej angivet
Neonatala kramper	Ej angivet	0.40 (0.12, 0.62)	0.56 (0.17, 1.85)
Instrumentell förl.	1.23 (1.02, 1.49)	1.29 (1.15, 1.45)	1.17 (1.00, 1.37)
Kejsarsnitt			
Totalt	1.53 (1.17,2.01)	1.25 (1.05, 1.50)	1.72 (1.37,2.15)
pga hotande asfyxi	2.55 (1.81, 3.53)	2.06 (1.42, 2.99)	2.67 (1.85, 3.87)

* antal, OR ej angivet

korrekta slutsatser av andra presenterade riskfaktorer. Retrospektiva data talar för att det redan idag finns tillgänglig information vid klinisk bedömning, framför allt från CTG, som rätt tolkad borde kunna halvera dagens intrapartala mortalitet (2,4,5).

Huruvida ny fosterövervakningsteknik kan leda till ytterligare reduktion av den intrapartala mortaliteten kan endast framtiden utvisa. Tre nya metoder för detektion av fosterasfyxi under förlossning är för närvarande under utveckling. Laktatmätning i fosterskalpblod vid misstänkt/patologiskt CTG under förlossning har i en retrospektiv studie visats prediktera neonatal död eller allvarlig morbiditet bättre än pH (25,26). Foster-EKG (ST-analys) och pulsoxiometri som tillägg till CTG-övervakning är andra metoder som för närvarande utvärderas. Det saknas emellertid ännu studier som utvärderat dessa metoders effekt på den perinatala mortalitet.

Jämfört med planerat kejsarsnitt är perinatal mortalitet vid vaginal sätesförlossning i fullgången tid sannolikt ökad.

FAKTARUTA

- Intrapartal fosterdöd är sällsynt i Sverige och drabbar ca 20 foster årligen.
- Riskfaktorer är patologiskt CTG under förlossning, mekoniumavgång, vaginal blödning och maternell övervikt.
- Drygt hälften av fallen är sannolikt undvikbara.
- CTG-övervakning under förlossning har, jämfört med intermitterent auskultation, visats sänka den perinatala mortaliteten pga hypoxi.

Referenser

1. Langhoff-Roos J, Borch-Christensen H, Larsen S, Lindberg B, Wennergren M. Potentially avoidable perinatal deaths in Denmark and Sweden 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:820-5.
2. Nordström L. Asfyxi under förlossning. I: Svenska Läkaresällskapet och SPRI, Stockholm, Perinatal revision – ett kvalitets-säkringsprojekt. *Svensk Medicin* Nr 26, sid. 21-3, 1991.

3. Johnson P. Birth asphyxia: should it be re-defined or abandoned? In: Spencer JAD, Ward RHT, eds. *Intrapartum fetal surveillance*. London: RCOG Press, 1993.
4. CESDI 1995, Confidential enquiry into stillbirths and deaths in infancy. 4th Annual Report. Maternal and Child Health Research Consortium, Chiltern Court, 188 Baker Street, London NW1 5SD.
5. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Larsen S, Borch-Christensen H, Lindmark G. Intrapartum death of nonmalformed fetuses in Denmark and Sweden 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:959-63.
6. Langhoff-Roos J, Larsen S, Basys V, Lindmark G, Badokynote M. Potentially avoidable deaths in Denmark, Sweden and Lithuania as classified by the Nordic-Baltic classification. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1189-94.
7. Little RE, Weinberg CR. Risk factors for antenatal and intrapartum stillbirth. *Am J Epidemiol* 1993;137:1177-89.
8. Gaffney G, Sellers S, Flavell V, Squier M, Johnson A. Case-control study of intrapartum care, cerebral palsy, and perinatal death. *BMJ* 1994;308:743-50.
9. Scheiner E, Hallak M, Shoham-Vardi I, Goldstein D, Mazor M, Katz M. Determining risk factors for intrapartum fetal death. *J Reprod Med* 2000;45:419-24.
10. Erkkola R, Grönroos M, Punnonen R, Kilkku P. Analysis of intrapartum fetal deaths: their decline with increasing electronic fetal monitoring. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:459-62.
11. Embleton ND. Fetal and neonatal death from maternally acquired infection. Northern Region's Perinatal Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:54-60.
12. Stewart JH, Andrews J, Carlidge PHT. Numbers of deaths related to intrapartum asphyxia and timing of birth in all Wales perinatal survey, 1993-5. *BMJ* 1998;316:657-60.
13. Cheng M, Hannah. Breech delivery at term: A critical review of the literature. *Obstet Gynecol* 1993;82:605-18.
14. Westgren M, Edvall H, Nordström L, Svalenius E, Ranstam J. Spontaneous cephalic version of breech presentation in the last trimester. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:19-22.
15. Rajl J, Gibson PJ, Hickoc DE. A population-based case-control study of risk factors for breech presentation. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:28-32.
16. Lindqvist A, Nordén-Lindeberg S, Hansson U. Perinatal mortality and route of delivery in term breech presentations. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1288-91.
17. Krebs L, Langhoff-Roos J, Weber T. Breech at term – mode of delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:702-6.
18. Thorpe-Beeston JG, Banfield PJ, Saunders NJ. Outcome of breech delivery at term. *BMJ* 1992;305:746-7.
19. Roman J, Bakos O, Cnattingius S. Pregnancy outcome by mode of delivery among term breech births: swedish experience 1987-1993. *Obstet Gynecol* 1998;92:945-50.
20. Hannah ME. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. The Breech Trial Collaborative Group. *Lancet* 2000;356:1375-83.
21. MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, Boylan P, Chalmers I. The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:524-39.
22. Vintzileos AM, Antsaklis A, Varvarigos I, Papas C, Sofatzis I, Montgomery JT. A randomized trial of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6):899-907.
23. Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman ER, Knuppel RA, Lake M, Schifrin B. Intrapartum electronic fetal monitoring versus intermittent auscultation: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(1):149-55.
24. Thacker SB, Stroup DF. Continuous electronic fetal heart monitoring during labor (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Oxford: Update Software 1998.
25. Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kublickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as a marker for neurologic disability. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1072-8.
26. Nordström L. Lactate measurements in scalp and cord arterial blood. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:141-5.

Förlossningsinduktion vid IUFD

Kerstin Wolff och Marja-Liisa Swahn

Förlossningen vid IUFD bör ske vaginalt om inte absoluta kontraindikationer (mekaniskt hinder för vaginal förlossning t ex placenta praevia eller fetopelvin disproportion) föreligger. En vaginal förlossning utsätter mamman för betydligt mindre risk än ett sectio. Dessutom undviker man vid vaginal förlossning ärrbildning i uterus som riskfaktor vid framtida graviditet samt operationsärr i huden som en framtida påtaglig påminnelse om det tragiska som hänt.

Val av induktionsmetod vid IUFD är förutom cervix mognadsgrad, beroende på om gestationslängden är <28 veckor (andra trimestern) eller ≥28 veckor (tredje trimestern). Med denna indelning skiljer sig inte valet av metod för induktion vid IUFD väsentligt från val av metod för graviditetsavbrytande av annan orsak. Möjligen föreligger en något ökad känslighet för uterusstimulerande medel hos gravida med IUFD jämfört med gravida med levande foster (1).

Sedvanlig smärtlindring vid förlossning kan ges generöst vid IUFD. Dock bör man, pga deras medvetandegrunder effekt, vara återhållsam med opiater och bensodiazepiner, eftersom minnesluckor hos patienten försvårar den psykologiska bearbetningen efteråt.

Vid IUFD (liksom vid viabel graviditet) finns flera beskrivna induktionsmetoder. De olika metoderna har olika fördelar och nackdelar såsom kostnad, biverkningsfrekvens, tid från induktionsstart till förlossning etc.

Vilken induktionsmetod man väljer blir därför, förutom gestationslängd och cervix mognadsgrad, beroende av egen erfarenhet, lokala traditioner, kostnader och det aktuella IUFD-fallet.

I faktaboken finns några förslag på induktionsmetoder som kan användas vid olika gestationslängd och cervixstatus.

Vid omoget cervixstatus

Mekaniska metoder

Hydrofila cervixdilatatorer

t ex Laminariastift, Lamitel och Dilapan

Ända sedan Hippokrates dagar har man känt till att mekanisk dilatation av cervix kan sätta igång värkarbetet. Mekaniska metoder har framför allt använts i samband med legal abort.

Vid IUFD i andra trimestern kan mekanisk dilatation med laminariastift eller liknande i kombination med prostaglandinpreparat användas för förlossningsinduktion (2).

Komplikationer: Smärta, felaktig applikation.

Extraamniotisk koksaltinfusion: "ballongkatetermetoden"

Sedan slutet av 80-talet har man för cervixutmognad vid förlossning använt införan-

det av en ballongförsedd kateter innanför inre modernmunnen i kombination med extraamniotisk infusion av fysiologisk koksalt. Den exakta mekanismen bakom cervixut-mognad vid ballongkatetermetoden är inte fastställd. Man tror att metoden bidrar till lokal frisättning av endogena prostaglandiner med åtföljande cervixut-mognad. Gustavii (3) har visat att koksalt som infunderas extraamniotiskt sprider sig runt hela amnion och skiljer hinnorna från deciduan vilket leder till frisättning av lysosomala enzymer, vilka också kan tänkas bidra till den fortsatta förlossningsprogressen.

Flera studier har visat att ballongkatetermetoden är lika effektiv som prostaglandiner för induktion av förlossning såväl vid levande foster som vid IUFD (4-6). Ballongkatetermetoden är enkel, reversibel – dvs går att avbryta genom att "kuffa" ur ballongen om biverkningar uppkommer, ger få subjektiva obehag och biverkningar, samt är förhållandevis billig.

Komplikationer: Blödning, smärta om ballongen "kuffas" intracervikalt.

Kontraindikation: Klinisk cervicit/chorioamnionit.

Farmakologiska metoder

Prostaglandiner

Flera olika prostaglandiner och prostaglandinanaloger har visat sig effektiva för induktion av förlossning i såväl andra som tredje trimestern. Ett antal olika administrationsätt och doseringar har provats för att få fram en effektiv metod med få biverkningar och kort induktionstid. För närvarande finns det två preparat att välja på för obstetriskt bruk i induktionssyfte: PGE₁-analogen Gemeprost (Cervagem) i vagitorier och PGE₂-analogen Dinoproston (Minprostin) som vaginalgel. Dessutom finns PGE₂-analogen Dinoproston i vaginalinlägg (Process). Erfarenheten av användande av Process vid IUFD är dock hittills begränsad.

I tidig graviditet är uterus relativt okänslig för prostaglandiner men känsligheten ökar med stigande gestationslängd. Doser och typ av prostaglandin måste därför modifieras efter gestationslängden. På grund av risk för överstimulering (och därmed risk för uterusruptur) under tredje trimestern bör PGE₁-analogen Gemeprost (Cervagem) inte användas för väckstimulering i tredje trimestern utan begränsas till andra trimester-induktioner (7).

För cervixut-mognad i tredje trimestern används lämpligen ett mildare uterusstimulerande medel t ex PGE₂-analogen. Dinoproston (Minprostin).

Misoprostol – (Cytotec)

Misoprostol är en PGE₁-analog som lanserades som en magsårsmedicin och ännu ej har registrerats för obstetriskt bruk. Misoprostol är ett svagare uterusstimulerande prostaglandin som kan komma att befinnas lämpligt för förlossningsinduktion när fler kliniska studier genomförts. Hittills har studier visat att Misoprostol har effekt vid induktion av såväl andra trimesteraborter som för cervixut-mognad i tredje trimestern, eventuellt med mindre biverkningar än andra prostaglandinpreparat (8-10). Misoprostol är billigt, stabilt i rumstemperatur och lätt att administrera. Misoprostol har i olika studier administrerats på olika sätt; oralt eller vaginalt, i singeldoser, upprepade doser eller tillsammans med mifepristone för induktion av förlossning vid IUFD. Effektiviteten har dock varierat och varit ganska låg särskilt vid oral administrering i andra trimestern (10). Vaginal administration förefaller ha en bättre uterusstimulerande effekt och färre biverkningar. Bugalho och medarbetare (8) har visat att vaginalt administrerat Misoprostol i dosen 100 µg var 12:e timme var effektivt för induktion av förlossning vid IUFD i graviditetsveckorna 18-40 och hade mycket få biverkningar.

Biverkningar: Typiska biverkningar för prostaglandiner, såsom hypertona kontraktioner (>1/100), diarré, illamående, kräk-

ning, (1/100–1/1000) och uterusruptur, är dosberoende.

Kontraindikationer: Försiktighet rekommenderas vid glaukom/förhöjt intraokulärt tryck, astma, svår leversjukdom, njursjukdom och hjärt/kärlsjukdom.

Mifepristone (Mifegyne)

Mifepristone är en progesteron-receptor antagonist som hos gravida kvinnor ökar känsligheten i myometriet för uterusstimulerande medel såsom prostaglandin och ev också oxytocin (11). Ett flertal publicerade studier har klart visat att kombinationen mifepristone–prostaglandin är en effektiv metod för graviditetsavbrytande såväl vid andra trimester aborter som vid IUFD senare i graviditeten (12-14). Lägre prostaglandin – respektive oxytocin – dos behövs för att inducera förlossning efter förbehandling med mifepristone, vilket minskar risken för biverkningar och komplikationer. Dessutom minskar tidsintervallet från induktionsstart till framfödande signifikant vid kombination med mifepristone än med prostaglandin enbart (15).

Biverkningar: Huvudvärk, yrsel, trötthet, buksmärter, illamående, kräkning (1/100), hypotension, exantem och blödning (1/100–1/1000).

Kontraindikationer: Kronisk binjurebarkinsufficiens, långvarig kortikosteroidbehandling, koagulations- och/eller fibrinolysrubbing eller behandling med antikoagulantia.

Vid moget cervixstatus

Amniotomi

Amniotomi är en effektiv metod för förlossningsinduktion i synnerhet vid gynnsamt cervixstatus.

Oxytocin

Svaret på intravenös oxytocin-stimulering varierar inom vida gränser beroende på pa-

ritet, graviditetslängd, cervixstatus, uterusaktivitet, individuell känslighet och plasma-clearance.

En rutinmässig dosering måste därför baseras på låga initiala doshastigheter. Doseringsschemat är i princip detsamma oavsett om indikationen är förlossningsinduktion eller värkpotentiering, och oavsett om fostret lever eller ej. Scheman med olika begynnelsesdos, doseringstakt och intervall mellan dosökningarna har föreslagits. Målet är att uppnå en effektiv uterusaktivitet utan hypertonicitet. På grund av oxytocinets antidiuretiska effekt bör försiktighet med vätsketillförsel iaktas under pågående infusion.

Ett förslag på doseringsschema är att blanda 10 E Oxytocin i 500 ml 0,9 procent NaCl. Initial dropptakt 6 ml/tim. Dropptakten kan höjas varje kvart med 6 ml/tim tills effektivt värkarbete erhållits.

Komplikationer: Hypertona värkar.

Biverkningar: Antidiuretisk effekt som kan leda till vattenintoxikation med huvudvärk och illamående (1/100–1/1000), hjärtarytmi, urtikaria, hudrodnad, larynxödem, anafylaxi <1/1000.

Expektans

Längre expektans från konstaterandet av IUFD till förlossning är ovanligt nuförtiden förutom vid flerbörd med kvarvarande levande foster. I studier från 50-talet rapporteras att av 165 patienter med IUFD och foster som vägde över 1000 gram, blev 90 procent spontant förlösta inom två veckor och 93 procent inom tre veckor (16).

Att avvakta upp till fyra veckor innebär ingen stor medicinsk risk för mamman. Hos ca 25 procent av kvinnor med foster som varit dött intrauterint mer än fyra veckor uppstår koagulationspåverkan med hypofibrinogenemi, förhöjda fibrinogen-degradationsprodukter och trombocytopeni. Vanligen normaliseras fibrinogen-nivåerna spontant inom 48 timmar post partum (17).

FAKTARUTA

*Förslag till induktionsmetod
vid intrauterin fosterdöd***Gestationslängd 22–28 veckor**

Alt 1: Mifepriston (Mifegyne, se text sid 83) 600 mg som engångsdos p.o. vid konstaterandet av IUFD. Efter 1–2 dygn inleds behandling med vag Gemeprost (Cerva-gem) 1 mg var 6:e timme tills fostret framföds.

Alt 2: Förbehandling med mekanisk metod t ex laminariastift ca 12–24 timmar. Härfter ges Gemeprost 1 mg var 3:e timme.

Alt 3: Behandling med Gemeprost 1 mg var 3:e timme utan förbehandling.

Gestationslängd >28 veckor

Vid omoget cervixstatus:

Cervixutmognad

Alt 1: 600 mg Mifepriston (Mifegyne) med avvaktan 1–2 dygn.

Alt 2: Ballongkateter + extraamniotisk koksaltinfusion.

Alt 3: Dinoproston (Minprostin) gel 2 mg vaginalt i upprepade doser tills cervixutmognad erhålls.

Vid moget cervixstatus:

Amniotomi och oxytocin enligt gängse rutiner.

Referenser

1. Kanhai HHH and Keirse MJN. Induction of labour after fetal death: a randomized controlled trial of two prostaglandin regimens. Br J Obstet Gynecol 1989;96: 1400-4.
2. Tindvall VR, Reid GD. The management of intrauterine death. In Progress in Obstetrics and Gynecology, Vol 7 (Studd J, ed.) Churchill Livingstone, Edingburgh, 1989;pp.199-215.
3. Gustavii B. Sweeping of the fetal membranes by a physiologic saline solution: effect on decidual cells. Am J Obstet Gynecol 1974;120:531-6.
4. Mahomed K and Jayaguru AS. Extra-amniotic saline infusion for induction of labour in antepartum fetal death: a cost effective method worthy of wider use. Br J Obstet Gynecol 1997;104:1058-61.
5. Schreyer P, Sherman DJ, Ariely S, Herman A, Caspi E. Ripening the highly unfavorable cervix with extra-amniotic saline instillation or vaginal prostaglandin E2 application. Obstet Gynecol 1989;73: 938-42.
6. Blum M, Goldman JA. Induction of abortion and labour by extraamniotic isotonic saline, with or without addition of oxytocin, in cases of missed abortion, missed labour and antepartum fetal death. Int Surg 1977;62:95-9.
7. Kent DR, Goldstein AI, Linzey EM. Safety and efficacy of vaginal prostaglandin E2 suppositories in the management of third trimester fetal demise. J Reprod Med 1986;20:101-4.
8. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faúndes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death, Am J Obstet Gynecol 1994;171:538-41.
9. Margoulies M, Perez CG, Voto LS. Misoprostol to induce labor (Letter). Lancet 1992;339:64.

10. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338:1233-6.
11. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine intractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:126-34.
12. Thong KJ, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:758-61.
13. Cabrol D, Dubois C, Cronje H et al. Induction of labor with mifepristone (RU 486) in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:540-2.
14. Frydman R, Lelaidier C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Vial M, Bourget P. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992;80(6):972-5.
15. Rodger MW, Baird DT. Pretreatment with mifepristone (RU 486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:41-5.
16. Troceni V, Kohl SG. Fetal death in utero. *AMJ Obstet Gynecol* 1957;74:1092-7.
17. Knochenour NK. Management of fetal demise. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30(2): 322-4.

Postmortala fosterundersökningar

Lars Eriksson

Introduktion

Undersökningar av intrauterint döda foster och efter avbrytande av graviditet på grund av konstaterade missbildningar är en viktig uppgift som ska prioriteras vid den patologiska avdelningen (1). Det finns flera olika aspekter att ta hänsyn till vid dessa undersökningar. Ett intimt samarbete med såväl kliniker som övriga laboratorieläkare (röntgenologer, mikrobiologer och genetiker) är en förutsättning för ett optimalt utbyte av dessa undersökningar. Korrekt diagnos av bl a missbildningssyndrom och infektioner är av stort värde inför ställningstagande till handläggning av eventuellt kommande graviditeter.

Patologlaboratoriet har en nyckelroll i dessa undersökningar eftersom den makroskopiska bedömningen som ligger till grund för vidare åtgärder utförs här. Undersökningen bör så gott som undantagslöst göras på ofixerad vävnad för att inte förstöra möjligheterna till vidare analyser (fr a genetiska och mikrobiologiska). Detta förutsätter att man har en god beredskap på laboratoriet för att ta emot undersökningsmaterialet så att den postmortala tiden minimeras.

Lagar och förordningar

I folkbokföringslagen (1991:481) finns bestämmelser om anmälan av barns födelse till skattemyndigheten. Där föreskrivs att sådan anmälan alltid ska göras för en nyfödd, som

efter födelsen andats eller visat något annat livstecken oavsett graviditetens längd. För dödfödda barn efter utgången av graviditetsvecka 28, eller om graviditetens längd är oklar, barn med längd över 35 cm ska också dödsbevis och dödsorsaksintyg utfärdas.

När ett foster avlidit intrauterint före utgången av den 28:e graviditetsveckan utfärdas däremot inte något dödsbevis eller något dödsorsaksintyg. När fostret kan identifieras som en egen individ ska det begravas i enlighet med de bestämmelser som anges i begravningslagen och hänsyn därvid tas till föräldrarnas önskemål för omhändertagandet av fostret (SOSFS 1990:8). I avvaktan på föräldrarnas besked sparas fostret under minst två månaders tid på patologavdelningen, i regel i nedfryst tillstånd.

Beslut om eventuell postmortal undersökning görs av den kliniskt ansvarige läkaren och det föreligger samma krav på godkännande från modern när det gäller dessa undersökningar som för närstående till vuxna personer när man överväger att göra en klinisk obduktion. I och med tillkomsten av den nya lagen om obduktioner som trädde i kraft den 1 juli 1996 är det mycket svårt att göra kliniska obduktioner mot närståendes (i dessa fall moderns) vilja. I praktiken är det dock ganska ovanligt att modern säger nej till denna undersökning och flera olika undersökningar har visat att det inte är de närståendes uppfattning som styr antalet obduktioner (2,3).

Obduktionsremissen

För att kunna göra en optimal undersökning är patologen beroende av en väl formulerad obduktionsremiss med adekvata kliniska data. Uppgifter om graviditetstid och eventuella komplikationer under denna eller tidigare graviditeter kan tyckas vara självklara upplysningar men ibland saknas även dessa uppgifter. Vidare är det värdefullt att få veta om eventuella undersökningar som ultraljudsundersökning och provtagning för genetisk undersökning har gjorts och i så fall även resultaten av dessa undersökningar. Tidigare undersökningar har visat på en god överensstämmelse mellan de ultraljudsmässiga fynden och observationer gjorda vid den efterföljande obduktionen, men ibland dyker det även upp oväntade fynd (4,5). Om mamman har stått på medicinsk behandling under graviditeten så är det också en viktig upplysning när man ska bedöma förändringar både hos fostret och i placenta.

Makroskopisk undersökning

En röntgenologisk helkroppundersökning bör alltid göras före obduktionen vid oklar diagnos. För att kunna klassificera eventuella skelettmisbildningar blir ofta den radiologiska bilden av avgörande betydelse vid den fortsatta handläggningen av fallet (6). Ibland har man även stor nytta av magnetresonans-bomografiundersökningar för att kunna påvisa förändringar även i fostrets mjukvävnader. Det är av stort värde om man har möjlighet att diskutera fallet med den som utfört den radiologiska undersökningen före obduktionen.

Fosterundersökningen inleds alltid med en noggrann yttre undersökning där man noterar fostrets längd och vikt. Morfometriska mått som huvudomfång, bröstomfång, buk- och fotlängd ska också anges för att underlätta en samlad bedömning av fostrets utveckling (7,8). Vidare noterar man givetvis om det föreligger några yttre missbildningar och ofta har man anledning att

fotodokumentera dessa inför framtida diskussioner vid ronder och kliniska konferenser. Detta foto är avsett för medicinsk dokumentation och ersätter alltså inte den fotografiering av fostret som sker för att användas i föräldrarnas sorgearbete.

Den inre undersökningen inleds med att man tar prover för mikrobiologisk undersökning. I normalfallet tages prover från hjärtblod, lunga, lever, mjälte, njure och placenta. Även andra lokaliseringar som tex nasofarynx, mellanöra och liquor blir ibland föremål för provtagning. På mycket små foster eller om det föreligger tämligen lång postmortal tid (>1 vecka) kan provtagningen begränsas till lunga, lever och placenta.

Tekniken vid den makroskopiska bedömningen skiljer sig avsevärt mot den som brukar användas vid undersökningen av äldre barn och vuxna (9,10). Ofta har man god hjälp av att utföra undersökningen med hjälp av ett dissektionsmikroskop för att kunna studera detaljer i bland annat kärlförsörjningen i kroppens olika delar. Detta innebär att undersökningen ska göras i lugn och ro, något som förutsätter att tillräcklig tid avsätts för undersökningen. En adekvat genomförd fosterundersökning tar minst lika lång tid i anspråk som en vanlig obduktion, dvs i normalfallet cirka tre timmar. Detta innebär att det är inte rimligt att undersöka fostret tillsammans med övriga prover på patologavdelningen. Fosterundersökningen är alldeles för krävande för att kunna utföras under dessa betingelser.

Även om man utför undersökningarna noggrant och pietetsfullt så kommer en stor del av dödsfallen att förbli oförklarade vilket naturligtvis kan kännas otillfredsställande. Att efter en fullständig undersökning kunna utesluta missbildningar eller andra behandlingsbara tillstånd är dock även det ett viktigt bidrag i den postmortal utredningen. Det finns ofta en ogrundad rädsla både hos modern och inom sjukvården att man har missat något behandlingsbart tillstånd.

Ett speciellt problem vid obduktionen brukar vara undersökningen av hjärnan som ofta har en sådan konsistens att den makroskopiska bedömningen försvåras (11,12). För att påskynda fixeringen och minimera effekterna av den postmortala autolysen kan man perfusionsfixera hjärnan. Efter någon timme kan sedan hjärnan försiktigt tagas ut och placeras i formaldehydlösning och i samband med detta injiceras ofta fixeringslösningen direkt in i hjärnans kammarsystem.

Provtagning vid undersökningen

Som tidigare nämnts så tar man i så tidigt skede som möjligt av undersökningen undan material för mikrobiologisk undersökning. Detta görs inte bara i de fall där man har kliniska misstankar om intrauterin infektion utan bör göras regelmässigt. Möjligen kan man avstå från provtagning om man avbryter graviditeten på grund av tidigare konstaterade missbildningar. Finns det möjligheter att under sterila betingelser odla från fostervatten så är det av stort värde men detta utesluter inte vidare provtagning vid den efterföljande fosterundersökningen.

Det är av stort värde att tillvarataga makroskopiska prover för undersökning även om man inte har sett några makroskopiska förändringar. Provtagningen ska följa speciella riktlinjer för att man ska kunna göra en mognadsbedömning av fostret men även för att upptäcka sjukliga förändringar som inte alltid behöver synas makroskopiskt. Det är även svårt att värdera betydelsen av positiva odlingssvar om man saknar histopatologiska möjligheter att bedöma om det föreligger någon vitalreaktion i vävnaden.

Vid alla konstaterade missbildningar bör material sparas för genetisk undersökning. Man kan använda sig av en liten bit ofixerad levervävnad som nedfrysas i omedelbar anslutning till undersökningen. Detta görs oberoende av om man har gjort kromosomodlingar eller inte i samband med förlossningen. Det är ett krav att materialet är ofix-

erat för att kunna utföra DNA-analyser på materialet.

Ibland tillvaratages material även för eventuell biokemisk undersökning vid redan konstaterad eller misstänkt metabol sjukdom. I regel behöver då kroppsvävnad nedfrysas direkt i samband med obduktionen.

När undersökningen är slutförd och aktuell provtagning är utförd ska fostret återställas i sådant skick att föräldrarna åter kan se det om de så önskar. Allt material som ej använts för de olika analyserna ska återböras till fostret. De öppningar som gjorts på huden ska sys ihop på ett sådant sätt att något läckage av vätska ej uppkommer i öppningarna. Ibland har man god hjälp av ett speciellt vävnadslim för att åstadkomma ett bättre kosmetiskt resultat än vad som är möjligt med vanlig sutur. Det är föräldrarnas rätt att få tillbaka ett barn eller foster efter undersökningen som är i ett sådant skick att de kan få se kroppen och ta ett värdigt farväl.

FAKTARUTA 1

Val av undersökningsform

Obduktion

Alla levande födda oavsett graviditetslängd.

Dödfödda foster efter utgången av 28 fulla graviditetsveckor.

Dödfödda foster 35 cm eller längre vid okänd grav-längd.

Fosterundersökning

Dödfödda foster före 28 fulla graviditetsveckor.

Dödfödda foster kortare än 35 cm vid okänd grav-längd.

PAD

Enkel patologisk-anatomisk-diagnos, bör undvikas.

FAKTARUTA 2

*Undersökningsflöde***Ansvarig kliniker**

Ställningstagande till aktuell undersökningsform.

Remiss med relevanta uppgifter och frågeställningar.

Röntgen

Radiologisk undersökning av hela kroppen vid oklar diagnos med ev detaljbilder.

Patolog

Fosterundersökning eller obduktion.

Tillvaratagande av material för mikroskopisk, mikrobiologisk, genetisk och eventuell biokemisk undersökning.

Referenser

1. Potter EL: Importance of the postmortem examination of the fetus and newly born infant: *Am J Clin Pathol* 1943;13: 133-8.
2. Eriksson L, Pontén J, Hörte LG: Obduktioner: Nödvändiga för sjukvården? *Nord. Med* 1989;104:244-57.
3. Eriksson L, Sundström C: Decreasing autopsy rate in Sweden reflects changing attitudes among clinicians. *Qual. Assur. Health Care* 1993;5:319-23.
4. Eurenus K, Axelsson O, Cnattingius S, Eriksson L, Norsted T: Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal abnormalities. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999;78:98-104.
5. Eurenus K, Axelsson O, Eriksson L: Second trimester routine ultrasound and abnormal findings. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996;75:235-40.
6. Gustavson KH, Anneren G, Axelsson O, Eriksson L, Gustafsson J, Lönnerholm T, Rehnberg L: SKELETTDYSPLASI. Medicinskt multidisciplinärt omhändertagande nödvändigt för optimal behandling. *Sv. Läkartidningen* 1995;92:3425-30.
7. Gairdner D, Pearson J: A growth chart for premature and other infants. *Arch Dis Child* 1971;46:783-94.
8. Milner RDG, Richards B: An analysis of birth weight by gestational age of infants born in England and Wales, 1967 to 1971. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1974;81: 956-7.
9. Langley FA: The perinatal postmortem examination. *J Clin Pathol* 1971;24:159-69.
10. Berry CL: The examination of embryonic and fetal material in diagnostic histopathology laboratories. *J Clin Pathol* 1980; 33:317-26.
11. Gruenwald P, Laurence KM: A method of examining the brain of the newborn. *Dev Med Child Neurol* 1968;10:64-8.
12. Isaacson G: Postmortem examination of infant brains. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:80-1.

Placentafynd vid IUFD

Bengt Sandstedt

Vid IUFD är undersökning av placenta minst lika viktig som fosterobduktionen och att båda undersöks i ett sammanhang är också en självklarhet. Orsaken till fosterdöden framkommer inte alltid utan blir ibland uppenbar först vid den kliniska sammanställningen.

Fynd i placenta som är relaterade till IUFD kan förenklat sägas vara orsakade av cirkulationsrubbningar uteroplacentärt, fetoplacentärt och i det gemensamma intervillösa rummet samt av infektioner. Begränsar man sig till andra halvan av graviditetstiden är missbildningar numera sällan någon överraskande orsak.

Här nedan ges en översikt av grunddragen i placentaundersökningen samt placenta-fynd vid IUFD. Referenslistan begränsas till ett par aktuella och kompletta textböcker (1,2) som detaljerat beskriver placenta och innehåller väsentliga referenser. Dessutom har medtagits ett par översiktsartiklar (3,4) som rör såväl placentaundersökning som fynd vid olika sjukdomstillstånd.

Placentaundersökningen

Denna följer internationella eller nationella kvalitetsprotokoll med relativt omfattande makro- och mikroskopisk bedömning. Med tanke på den tid det tar innan placenta och foster brukar komma till undersökning rekommenderas att provtagningar sker redan på förlossningsavdelningen. Odlingar göres

från navelsträngsblod och det subchoriala rummet efter avbränning och instick med steril skalpell. Vid provtagning till kromosomanalys, PCR, virusisolering eller vid misstanke på metabol sjukdom tages en bit sterilt från makroskopiskt normalt parenchym, som ju fortfarande är viabelt. Preparaten sköljs i steril fysiologisk koksaltlösning för att undvika tillblandning av maternellt blod. En bit parenchym och navelsträng sparas också i frys (-70°) för eventuell senare analys.

Maternella cirkulationsrubbningar

Stenos eller obliteration av artärerna i placenta-bädden orsakade vid exempelvis pre-eclampsi, lupus erythematosus och koagulopati ger kroniska och akuta ischemiska skador, som dels är mikroskopiska, dels synliga i form av infarkter.

Enstaka centimeterstora akuta infarkter centralt i placenta räcker inte som förklaring till IUFD, men tyder alltid på ett abnormt uteroplacentärt flöde. I detta sammanhang räknar man praktiskt med att infarkter vars storlek uppgår till 30–50 procent av placenta-parenchymet är tillräckliga som dödsorsak. Den lägre siffran kan accepteras om det dessutom finns mikroskopiska abnorma fynd, maternell sjukdom eller annan placenta-patologi associerad med reducerad placenta-kapacitet.

Vid avlossning sker ett akut större eller mindre avbrott i kärlförsörjningen till placenta, med retroplacentär blödning som följd, vilket nästan alltid kan uppfattas som uppenbar orsak till asfyxi eller fosterdöd. Betydelsen av hematometets storlek är okänd men brukar inte vara något problem i det enskilda fallet. En speciell form, är till synes oskyldiga små men deletära haematom, vilka dissekerar sig in i den centrala delen av en eller flera cytoledoner.

Ett retroplacentärt hematom orsakar impression i deciduaytan vanligtvis med infarcering av angränsande parenkym. Vid mycket akuta tillstånd då placenta utforskaffats snabbt hinner ej dessa fynd att etableras. Skickas placenta till PAD utan hematomet eller uppgift härom kan diagnosen ej verifieras.

Cirkulationsrubbningar i intervillösa rummet

Det maternella blodflödet i det intervillösa rummet (IVS) har stor lokal variation beroende på spiralartärernas antal och kapacitet. Två tillstånd som anses relaterade till IUFD är diffus fibrinos (synonym blandinfarkt) och "maternal floor infarction". I båda fallen rör det sig om obliteration av IVS med ett fibrinliknande material, som orsakar degeneration av chorionvilli. Förändringarna anses ha betydelse om de omfattar en stor del av parenkymet, 30–50 procent. De är makroskopiskt prominenta i form av gråvita infiltrat. Etiologiskt har spekulerats i långsamt blodflöde i IVS, koagulopati eller immunologiska faktorer. Förändringarna är vanligare vid intrauterin tillväxtretardation och har tendens att upprepas.

Intervillös trombos är en speciell lesion med utseende av en skiktad tromb, som representerar en fetomaternell blödning. Små sådana ses ofta, men fatal fetomaternell transfusion avslöjas inte med fynd av sådana.

Cirkulationsrubbningar i navelsträngen

Navelsträngens patologi kan lätt förbises eftersom den inte alltid skickas med hel till undersökning. Längden bör därför mätas på förlossningsavdelningen. Kort navelsträng (mindre än 35 cm) är associerad med ruptur, blödning, perifer insertion, striktur och avlossning. Abnormt lång navelsträng (mer än 70 cm) kan kompliceras med äkta knut, torsion, trombos, blödning och tilltrassling vilket kan orsaka IUFD. Kraftigare spiralisering av kärlen än den normalt förekommande är troligen också en stor riskfaktor.

Förekomst av en knut eller en navelsträng snurrad flera varv runt fostrets hals ses inte sällan i samband med IUFD, vilket ej omedelbart bör tolkas som orsak till denna. Tydliga tecken på kärlstas måste ses mellan knuten och navelsträngens fäste respektive strangulationsfynd med stas/asfyxi-blödningar. Upphävvd cirkulation i navelsträngen gör denna slak varför ovanstående fenomen ofta ses vid såväl tidiga som sena aborter med macererade foster.

Frånvaro av en navelsträngsartär har i många undersökningar varit överrepresenterad vid fetal mortalitet, men detta är delvis betingat av dels associerade missbildningar, tvillinggraviditet eller kromosomrubbningar dels perifer insertion.

Fatala haematom eller tromboser i navelsträngskärl är i de flesta fall sekundära till kompression av varierande orsak, velamentös insertion (fäste i hinnorna), inflammation, diabetes och aterogena skador.

Perifert navelsträngsfäse har förklarats med placentas vandring under graviditeten för att få bättre kärlförsörjning medan fästet finns kvar på implantationsplatsen (trophotropism teorin). Perifer insertion är också vanligare vid multipl graviditet, lågt sittande placenta previra samt frånvaro av en navelsträngsartär. Man kan därför misstänka att dessa placentor har en suboptimal decidualavaskularisering. Association till tillväxtretardation och IUFD finns.

Cirkulationsrubbingar i placentas kärl

Tromboser i allantochorial kärl kan drabba artärer eller vener.

Arteriella tromboser är mycket svåra att se varför de vanligen först upptäcks i mikroskopet med områden med helt fibrotiserade chorionvilli inte sällan i kombination med diskret ospecifik villit. Trombotisk arteriopathi är associerad med tillväxtretardation och IUFD. Etiologin anses vara en koagulationsdefekt eller kärlkonstriktion.

Venös trombos är lättare att upptäcka som ett förtjockat fast kärl med lätt fibrinbelagd yta. Den kan utgöra en del av en navelsträngstrombos eller ha kontinuitet med tromboser i stamvilli och dess grenar. Utbredningen är segmentell, vilket är viktigt att påvisa eftersom postmortal kärlobliteration på grund av upphävd fetal cirkulation har ett likartat histologiskt utseende. Orsaken är oklar men denna typ av tromboopathi anses vanligare vid infektion eller diabetesgraviditet. Den har också beskrivits vid fetal hjärtsvikt (hydrops) och IUFD.

Placentakonfiguration och hinnor

Abnorm konfiguration anses sällan vara en förklaring till IUFD om den inte är kombinerad med andra mer påtagliga förklaringar som avlossning, infarcering eller inflammation. Sannolikt tyder dessa fynd på abnorm implantation med insufficient maternell kärlförsörjning.

Intrauterin asfyxi orsakar defäkation med mekoniumavgång, vilket ger en karakteristisk brungrön missfärgning av hinnorna, vilket är ett vanligt fynd vid IUFD. Mekonium är toxiskt och orsakar kärlspasm och ibland även kärlnekros i såväl navelsträng som chorion. Stark korrelation finns till samtidig chorioamnionit.

Mikroskopiska asfyxiförändringar

Hypoxi intervillöst och fosterasfyxi orsakar en adaptiv förändring med förtunning av syncytiet över de fetala kapillärerna (vaskulosyncytiella membraner) med åtföljande hopklumpning av syncytiekärnor (syncytiell knoppning). Dessa fynd varierar också inom olika avsnitt beroende på kärlflödet i IVS och är därför inte lätta att värdera. Kroniskt reducerat flöde i IVS ger också hypoplasi av chorionvilli, vilket är lätt att se mikroskopiskt.

En mer väl definierad men ovanlig förändring är så kallad chorangios, som är en abnorm vaskularisering av villi, vilken anses vara relaterad till kronisk hypoxi och har setts i samband med IUFD särskilt vid diabetes.

Infektioner

Infektioner med konsekvens för fostret är "uppstigande" eller hematogena. Den förra sker genom rupturerade eller intakta hinnor och orsakar inflammation i deciduan, chorion, amnion, allantochoriala kärl samt navelsträngskärlen (vaskulit) och ibland det omgivande mesenchymet (funisit). En akut inflammatorisk reaktion av hinnornas och navelsträngens kärl tyder på fetal respons av ett virulent agens. Trots negativ histologi kan patogena bakterier finnas vid odling. En måttlig inflammation i chorion som enda fynd vid IUFD ter sig svårförklarig som orsak till fosterdöd men har bland annat förklarats genom ödem i placentavilli och kärlkonstriktion med hypoxi som följd med adderad toxisk påverkan.

Den haematogena infektionen sprids med det maternella blodet över trophoblasten och svaret i villistromat – villit – är i merparten av fallet mononucleärt som vid CMV, rubella, toxoplasmos och syfilis, medan abscederade inflammation är typiskt för listeriainfektion.

Den mononucleära inflammationen har i vissa fall ett specifikt utseende. Särskilt förekomst av inklusionskroppar antyder CMV,

herpesvirus eller parvovirus. Den sistnämnda misstänks alltid vid hydrops i kombination med ökad mängd kärnförande röda blodkroppar i fetala kärl. Med hjälp av immunhistokemi kan man på formalinfixerat material påvisa olika etiologiska agens men ofta behövs hjälp av mikro- eller molekylärbiologisk metodik.

Sammanfattande kommentar

Placenta ha stor reservkapacitet och man kan sällan tala om primär insufficiens som orsak till IUFD. Nästan alltid rör det sig om extrafetala faktorer med sekundära fynd i placenta. Sådana kan vara akuta eller kroniska, cirkulatoriska och infektiösa med asfyxi som följd. Fynd av utbredd infarcering och kraftig inflammation kan säkert tolkas

som klar dödsorsak. Mindre uttalade sådana kan te sig otillräckliga, men med tanke på att placenta är fostrets största organ, kan nedsatt funktion och toxisk påverkan relativt sett vara stor. Placentas och navelsträngens helt dominerande kärldynamik antyder mäktig fysiologisk kärldynamik som helt undgår upptäckt med klassisk patologi.

Deletära tillstånd som fetomaternell transfusion, antikardolipin/antipfosfolipid syndrom, förekomst av lupusantikroppar, missbruk och intoxicationer avslöjas ej i placenta.

En försvårande faktor vid bedömningen är att anatomin kollapsat och postmortala förändringar satts igång. För optimal förståelse av orsakssammanhang är snabbt tillvaratagande av material för fixering, kemisk analys, mikrobiologi samt nedfrysning nödvändig.

Placentafynd vid IUFD Modif. efter Langston et al. (3)

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Låg vikt	Liten (ofta tunn) placenta för gestationstiden.	Ej signifik.	Reducerat uteroplacentärt flöde.	*Maternell kärlsjukdom: hypertension, diab. mellitus med njurpåverkan etc. *Kronisk infektion. *Trisomi. Grav hemolytisk anemi.
Hög vikt	Stor placenta för gest. tiden. Ofta tjock och blek. Ev retroplacentärt haematom.	Villiödem eller hyperemi. Specifika fynd relaterade till etiologi.	Variierande orsaker.	*Hydrops fetalis. *Hjärtfel. *Maternell diab. mellitus. *Parvovirus, syfilis. Maternell anemi. Adherent haematom. "Tumör".

* = allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Blek placenta	Blekt parenchym.	Inget blod i fetala kärl. Ev. villiödem.	Minskad mängd fetalt blod. Excessivt dränage efter partus. Feto maternell blödning.	Fetal anemi.
Abnorm form	Oregelbunden "atypisk" konfiguration inkl. multilobering. Små acces. lobar ofta infarcerade.	Inget signifik.	Abnorm implantation. Intrauterin abnormitet (septum, myom).	Maternell blödning. Fetal blödning om velamentösa kärl.
Placenta previa	Blödning över maternella ytan. Ruptur in i placenta om ej sectio.	Villiatrofi. Även inflamm m m.	Låg implantation med parenchym över i.m.m.	*Ante- och post partum blödning. Retroplacentärt haematom. Tillväxtretard.
Navelsträngen (NS)				
En NS artär	Två kärl i NS.	En artär.	Agenesia eller atrofi.	*Ökad incidens av missbildningar. *Ökad incidens av perinatal mortalitet och morbiditet.
Abnormt lång NS	>70 cm.	Tromboser, stas, blödning, spiralisering.	?	*Knutar, intrassling, prolaps kan orsaka fetal distress och död. *Kärltromboser. Längden i sig ger försämrat flöde.
Kort NS	<35 cm vid partus.	Blödning.	Primär anomali. Bukväggsdefekt. Nedsatta foster rörelser.	*Ökad mängd missbildn. ssk. bukväggsdefekter. *NS ruptur/haematom. *Fetala akinesisyndrom/oligohydramnios.
Äkta knut	Knut med tecken på tydlig kärlstas.	Trombos och/eller blödning.	Lång NS.	Konsekvens beroende på grad av kärlobliteration.

* = allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Trombos	Mural eller komplett trombos kan sträcka sig över placentaytan.	Trombos med eller utan inflammation.	Abnorm fetal cirkulation. Infektion/inflammation. Trauma.	Konsekvens beroende på utbredning.
Haematom	Fusiform uppdrivning skilj. från klämartefakter.	Blödning i Wharton's sylta. Ev. venruptur.	Kort NS. Kärlanomali. Trauma.	Kan ge kärlkompression och anemi.
Striktur	Lokaliserad för-tunning med avsaknad av Wharton's sylta. Ofta nära bukväggen.	Smal NS. Uteslut trombos.	Primär anomali eller torsion. Artefakt post IUFD.	IUFD.
Torsion	Excessiv spiralisering.	Uteslut trombos.	Lång NS.	Trombos av allanto-choriala kärl och stamvillikärl.
Inflammation Vaskulit/ funisit	Ev. gråvit missfärgning.	Granulocytinfiltrat i kärlvägg och ev i Wharton's sylta. Ev. trombotisering.	Fetalt svar på intraamniotisk infektion.	*Prematuritet. Fetal sepsis ovanligt. *Vasospasm i NS- och allanto-choriala kärl. *Fetal distress.
Meconium-effekt	Grön missfärgning med matt yta av amnion och NS. Sällan <32 veckor. Missfärgning före denna tid vanligen haemoglobinderivat.	Degeneration av amnion och pigmentmakrofager i chorion, Wharton's sylta ev. deciduan. Skilj från haemosiderin – fe-färgning.	Meconiumavgång pga peristaltik och relaxat.av anal finkter.	*Vasospasm av kärl i NS och placenta. *Meconiumaspiration. *Chorioamnionit kan ses samtidigt särskilt vid fullgångenhet.
Akut inflammation, chorioamnionit	Avancerade fall gul missfärgningar eller pustler. Lättare fall matt amnionyta.	Granulocytinfiltration subchorialt – chorion – amnion – kärl – NS. En del infektioner exv. gr. B-streptococcer, mycket ringa infl. Reaktion.	Maternell och fetal reaktion på intraamniotisk infektion.	*Stark association till prematuritet. Maternell/fetal infarkt ej vanlig. ?Vasospasm av placentas kärl. Risk för NS-trombos. *Uppprepningsrisk.

* = allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Amnion nodosum	Multipla m m. Stora knottor på amnionytan.	Klumpar av vernix, lanugo, skivepitel och amorft material.	Långvarig fetal kontakt med amnion p g a oligohydramnios.	*Långvarig oligo hydramnios p g a kroniskt fostervatten. Läckage, njurmissbildning. Eller retinerat dött foster. *Lunghypoplasi *Deformationer p g a kompression.

Uteroplacentära kärl

Deciduell vaskulopathi	0.	Fibrinoid degenera- tion och atheros- intimalt, trombo- tisering. Intimahyperplasi vid hypertension.	Trophoblastin- vasion i spiral- radialartärerna saknas. Orsakar reduk- tion av flödet till intervillösa rummet.	*Hypertension. *Preeclamps. *Anticardiolipid ak. *Recidiv av tidigare tillstånd. *IUGR. *IUFD.
Infarkter	Solida härdar. Utseendet beror på åldern. Variation i storlek och lokalisation. Små perifera utan signifikans.	Beror på ålder. Först hyperemi sedan tilltagande nekros. Ej stroma- fibros. Skilj från excessiv perivillös fibrin- inlagring.	Reduktion eller avbrott i mater- nell blodförsörj- ning.	*Maternell hyperten- sion ssk. preeclamps och eclampsi. Maternell diab. melli- tus. *SLE ofta utan hyper- tension eller andra symptom. *Klin. korrelation beror på storlek ssk. om mer än >15% av parenchymet. *IUGR. *IUFD.
Maternell blödning Retroplacentärt haematom (avlossning klinisk term)	Haematom på deci- duaytan ev. med impression och an- gränsande infarkt. Graden av organi- sation tidsrelaterad. Mycket färsk ej adherent och utan tydligt "avtryck".	Trombosbild med deciduanekros och ev. infarkt.	Abnorma decidu- akäril; ev. relaterat till preeclamps, rökning, trauma, infektion. Abnorm konfigu- ration.	*Fetal hypoxi. Maternell blödning. Prematuritet. Maternell DIC.

* = allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Massiv perivillös fibrin-inlagring. Intervillös resp. basalt (maternal floor infarction)	Gråvita fasta diffust avgränsade sammanflytande härdar intervillöst resp. basalt.	Perivillöst fibrin fyller ut det intervillösa rummet med degeneration av syncytiet och fibros av villi.	Intervillös cirkulationsrubbnings med stas. Immunologisk orsak?	*Om mer än 30% parenchym involv. assoc till IUGR och IUFD. *Recidivrisk *Assoc.med kronisk villit. *Förhöjd AFP (mat. floor inf.).

Fetala kärl

Trombos av allantocho-riala kärl och de i stamvilli	Fasta "tjocka" kärl med trombos vid genomskärning. Motsvarande parenchym blekt.	Trombos, mural eller oblitererande. Erythrocyter extravasalt, fibrösa och avakulära villi. Skilj från "postmortala" förändringar.	Assoc. med reducerat villöst blodflöde.	?CMV-infektion. ?Koagulopathi. ?Mat. diab. mellitus. Lång NS. IUGR. IUFD Recidivbenägenhet.
Kärnförande röda blodkroppar i fetala kärl	0.	Tydlig förekomst av kärnförande röda i kärl. Normalt <5% vid gest. vecka 12.	Ökad mängd i fetala cirkulationen.	*Rh immunisering eller annan blodgrupps inkompat. *Fetal anemi och infektion (parvovirus och andra virusinfektioner). Fetal hypoxi. Maternal diabetes mellitus.

Villihistologi

Abnorm mognad, hypoplasi	Placenta liten för grav. tiden.	Villi genomgående hypoplastiska med ökad syncytiell knopning.	Reducerat uteroplacentärt blodflöde. Immunologisk? Infektion?	Kan förekomma utan känd maternell sjukdom. Preeclamps. IUGR och IUFD. Även normala barn.
Abnorm mognad; hypertrofi	Stor tung placenta.	Stora ibland ödematösa villi. Tvålagrad trophoblast. Stroma och Hofbauer-cell hyperplasi. Ökad mängd kärnförande röda. Minskad mängd vaskulosyncytiella membraner.	Okänd.	*Fetal anemi/hjärt insuffic. *Maternell diab. mell. *Hydrops fetalis. *Kromosomanomali.

*= allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

Fynd	Makroskopi	Mikroskopi	Patogenes	Kliniska assoc.
Villit				
Akut ospecific inflammations	0.	Varig ibland nekrotiserande inflammation. Oftast tillsammans med chorio-amnionit.	Haematogen maternell infektion. Listeria eller kraftig Escherichia coli infektion.	*Betyder kraftig maternell infektion. *Prematuritet. *Fetal/neonatal infektion.
Kronisk specifik (<5% av fall med villi)	Ibland blek, fast och granulerad.	Inflammation i villi med monocyter, lymfocyter och plasmaceller. Fibros och ev. nekros. Haemosiderin pigment. Ev. virusinklusioner. Parvovirus sällan inflammatorisk reaktion.	Intrauterin hematogen infektion inkl. CMV, toxoplasma, rubella och syfilis.	*Fetal infektion trolig. Diagn. test nödvändiga för spec. diagnos. *IUGR. *IUFD..
Kronisk ospecifik (>75% av fallen)	0.	Inflammation med histiocyter och en del lymfocyter i villistromat och intervillöst. Villifibros med kärlobliteration. Skilj från mikroinfarkter.	Okänd. ? infektion. ? Immunologisk.	IUGR. IUFD. Kan recidivera.

* = allmän acceptans eller association. ? = osäker. Ingen markering = varierande acceptans eller association.

FAKTARUTA

- Vid utredning av IUFD ingår undersökning av placenta, som en nödvändig och integrerad del.
- Direkta eller indirekta ledtrådar till dödsorsaken hittas oftare i placenta än hos fostret.

Referenser

1. Benirschke K, Kaufmann P, Pathology of the Human Placenta, 3rd Ed 1995 Springer Verlag New York Berlin Heidelberg ISBN 0-387-94335-8.
2. Lewis SH and Perrin E. Pathology of the placenta. 2nd Ed 1999 Churchill Livingstone ISBN 0-443-07586-7.
3. Langston C, Kaplan C, McPhearson T et al, Practice Guideline for Examination of the Placenta, Developed by the Placental Pathology Practise Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. Arch Pathol LabMed 1997;121:449-72.
4. Gersell D, ASCP Survey on Placental Examination, Am J Clin Path 1998;109:127-43.

Omvårdnad när ett barn föds dött

Ingela Rådestad

För 30 år sedan betraktades ofta ett dödfött barn som en "icke-händelse". Omgivningen låtsades som om ingenting hade hänt och föräldrar som mist sitt barn uppmanades att glömma barnet. Tanken bakom denna attityd var att det inte hade utvecklats någon känslomässig bindning mellan mor och barn före födelsen och att det därmed inte fanns någon grund för sorg. Vårdpersonal som bistod förlossningen trodde att de skyddade föräldrarna från obehagligheter genom att förhindra dem att se sitt barn. Det ansågs skonsammast om kvinnan näst intill sövdes i slutskedet av förlossningen. Ett skynke placerades mellan kvinnans huvud och hennes mage och det nyfödda barnet fördes snabbt ut ur rummet och från förlossningsavdelningen. Föräldrarna fick inte se sitt barn, informerades inte om dess kön och deras känslor dämpades ofta med lugnande läkemedel.

Föräldrars berättelser och vetenskapliga studier har givit kunskap om de starka band som finns till ett barn redan före födelsen, kunskap som har medfört ett behov av en förändrad omvårdnad. Idag bekräftas barnet och föräldrarnas sorg.

Att ge besked om ett barns död

Att tala om för föräldrar att deras väntade barn har dött, är svårt. Mötet med föräldrarnas förtvivlan, chock och kanske ilska är krävande. Vad som sägs eller inte uttalas regis-

teras av föräldrarna och de kommer kanske alltid att minnas hur beskedet om deras barns död lämnades. Många föräldrar beskriver en känsla av överklighet, som i en dröm: det som sker händer inte dem, utan någon annan. Det är vanligt att föräldrarna har svårt att tro att det är sant, att barnet verkligen har dött. Beskedet ska lämnas varligt men klart och tydligt samtidigt som man är känslig för de individuella reaktioner som kommer. Kommunikationen med föräldrarna måste vara ärlig. Ofta behöver information som ges upprepas. För att föräldrarna ska ha kontroll över vad som sker är det viktigt att de får vetskap om hur en förlossning går till när barnet är dött och vad som händer därefter.

Induktionen av förlossningen bör inledas så snart föräldrarna önskar och det är praktiskt möjligt. Tiden mellan bekräftelsen av barnets död och förlossningen kan betraktas som en risktid för ytterligare psykisk belastning. Den stora magen är för oinsatta ett tecken på fruktsam lycka och förväntan, vilket utgör en grav kontrast till föräldrarnas känsloläge. Att lämna sjukhuset innebär en risk att hamna i konflikfyllda situationer i möten med människor som inte vet vad som hänt. För en del föräldrar kan det vara en smärtsam konfrontation liksom för dem som möter dem. Föräldrarna bör erbjudas stöd före förlossningen och ha möjlighet att stanna kvar på sjukhuset i ett eget rum. Om de väljer att åka hem i väntan på att förloss-

ningen induceras ska de ha full möjlighet att återvända till sjukhuset när de så önskar.

En vanlig förlossning

En förlossning där barnet är dött ska inte handläggas annorlunda än en normal förlossning där barnet lever. Men barnets hälsotillstånd behöver inte övervakas, all uppmärksamhet kan riktas mot föräldrarna. Om kvinnan önskar bedövning under förlossningen kan det ges utan hänsyn till det ofödda barnet. Smärtlindring under förlossningen är en balans mellan att minska obehag för modern och samtidigt undvika cerebral påverkan. Opioider och lustgas bör inte användas då de kan inverka på kvinnans verklighetsuppfattning och det kan försämra hennes förmåga att minnas barnet.

När barnet föds fram sätter föräldrarna värde på att barnet behandlas med samma respekt och ömhet som om det vore levande. Om föräldrarna uttryckligen säger att de inte vill se sitt barn, kan barnet läggas i en egen säng istället för på moderns bröst. Man ska aldrig fråga om föräldrarna vill se sitt barn, det gör man aldrig med ett levande barn, frågan kan väcka osäkerhet och tvekan. Det är vanligt att föräldrarna trots att de initialt tvekat vågar närma sig barnet efter en stund. Om föräldrarna vidhåller att de inte vill se sitt barn bör man diskutera beslutet med dem och överväga en mild övertalning. Det är viktigt att respektera de som avstår, en alltför påstridig övertalning kan upplevas kränkande, men föräldrarna måste erbjudas fler tillfällen till möten med barnet om de ändrar uppfattning. Det finns de som ångrar att de trots försök till övertalning avstod att se sitt barn. Däremot förekommer det knappast att en förälder ångrar sig efter att ha sett barnet. Balansen mellan att inte pressa vissa föräldrar för hårt och vägleda andra som behöver mer stöd till kontakt med barnet, är en utmaning.

Det är viktigt att skapa en lugn och avspänd atmosfär som är tillåtande men inte pressande. Som vårdpersonal har man stor

möjlighet att påverka föräldrarna och stärka dem till att möta sitt barn. Det är särskilt viktigt att inte själv visa ett avståndstagande exempelvis genom att ha handskar på sig när man undersöker eller sköter om barnet efter förlossningen. Det är viktigt att förmedla till föräldrarna att det finns gott om tid, de ska inte behöva möta sitt barn under onödigt stress. Om barnet är fött genom kejsarsnitt måste kvinnan få tillfälle att vara med sitt barn då hon helt har vaknat ur eventuell narkos och inte är påverkad av analgetika. Om det finns möjlighet att välja bedövningsmetod före kejsarsnittet bör epiduralbedövning förordas. Om barnet har en missbildning och föräldrarna tvekar att möta sitt barn kan exempelvis en anencefali täckas med en mössa, andra kroppsmissbildningar kan döljas med en filt eller med kläder tills föräldrarna vågar se hela barnet. Eventuella avvikelser bör förklaras men samtidigt bör det som är normalt betonas. Oftast ser föräldrarna inte det avvikande utan en mun som liknar pappans eller händer som är som mammans.

Fotografering av ett dödfött barn

Ett fotografi av barnet ensamt och tillsammans med föräldrarna och eventuella syskon är värdefulla minnen. Ju längre tid det dröjer innan fotografiet tas desto mer förändras barnet efter det att döden inträffat. Hudens färg blir annorlunda, blåare, mörkare och barnet "sjunker ihop". Det är därför viktigt att bilderna tas i så nära anslutning till födelsen som möjligt. Om det dröjer innan barnet kan fotograferas ska det ligga på rygg under tiden för att undvika missfärgning i ansiktet. Ett gott samarbete med sjukhusets fotoavdelning eller en bra kamera på förlossningsavdelningen kan förhindra väntan på att fotografiet tas. Inför fotograferingen tvättas barnet, eventuella intorkade blodrester tas bort, håret kammats och torkas. Barnet får egna kläder som föräldrarna tagit med sig eller som sjukhuset tillhandahåller. En mjuk stor kudde kan bäddas med ett

lakan, så att huvudet ser ut att vila mjukt i kudden. Ögonlocken och munnen sluts så att barnet får ett sovande uttryck. Polaroid-bilder bör undvikas vid minnesfotografering. Både färgfilm och svartvit film bör användas vid fotograferingen. Svartvita bilder har längre hållbarhet men många föräldrar vill även ha färgkort. Spara inte på filmen, ta en serie med bilder i olika vinklar, enbart ansikte, helfigur, halvför, närbild på hand och fot. Gå nära motivet, se till att filten eller annat ovidkommande inte dominerar. Det är viktigt att bilden arrangeras med respekt för barnet och föräldrarna. Om barnet är så gravt macererat att huvudets form ändrats kan man sätta på en mössa eller arrangera en barnfilt runt huvudet. Om barnet har en missbildning försöker man att ta bilden så att missbildningen inte blir så framträdande.

Tillvarata minnen av barnet

I ett professionellt omhändertagande ingår att ge föräldrarna minnesföremål av sitt döda barn. Föräldrarna är ofta upptagna av det som sker vid födelsen och har svårt att ta initiativ till att samla minnen som för dem kan bli betydelsefulla senare. Avtryck av händer och fötter sker genom att foten och handen trycks mot en stämpeldyna och sedan så rakt som möjligt ned mot ett stelt papper av fin kvalitet. Det är lättare att undvika tryckfärg utanför avtrycket om man är två som hjälps åt. Bilden eller bilderna ramas lämpligen in i en passepartout och lämnas till föräldrarna. Om barnet föds med hår kan en liten hårlock eller några hårstrån klippas av och fästas på ett papper. Namn- och nummerband som mamman och barnet får vid förlossningen sparas och lämnas till föräldrarna. Minneskort bör utformas med barnets födelsetid, vikt, längd och eventuell namnen på dem som bistod förlossningen. Ultraljudsbilder och journalhandlingar är också viktiga för föräldrarna liksom kläder och föremål som barnet haft. En namngivningsceremoni som föräldrarna genomför själva eller tillsammans med personalen på

förlossningen eller sjukhusprästen kan vara ett viktigt minne och en ersättning för dopet.

Eftervård

De flesta föräldrar stannar en kort tid på sjukhuset efter att barnet är fött. Tiden för att bearbeta vad som hänt tillsammans med berörd personal är begränsad. Det är viktigt att föräldrarna får återbesökstider för att träffa den personal som de mötte i samband med sitt barns födelse. De kan också behöva återkomma flera gånger före begravningen för att vara med sitt döda barn.

Efter födelsen av ett dödt barn har mamman, enligt lagen om allmän försäkring, rätt till 29 dagars föräldrapenning. Oftast behöver hon längre tid för sin sorg och sjukskrivning bör ske i samråd med kvinnan. Pappan till ett dödfött barn har ingen lagstadgad rätt till föräldrapenning, det vanligaste är dock att han sjukskrivs en tid efter barnets födelse. Många fäder vittnar om att de inte blir respekterade för sin egen sorg utan sjukskrivs för att vara ett stöd för sin partner. Det är viktigt att föräldrarna ses som separata individer och att eftervården individualiseras efter deras enskilda behov. Ensamstående kvinnor är särskilt utsatta och deras behov av uppföljning bör uppmärksammas liksom föräldrar med annan kulturell bakgrund än den svenska. Förutom sjukskrivning och möjlighet att få tala med varandra och anhöriga är det många föräldrar som vill samtala med någon inom vården. Även lång tid efter förlossningen har många föräldrar behov av att träffa de som var med när barnet föddes. De vill gå igenom händelseförloppet och få barnet bekräftat av dem som såg barnet. Läkare, barnmorska, kurator och sjukhuspräst kan med fördel arbeta i team vid långtidsuppföljningen av föräldrarna och genom vårdprogram individuellt anpassa stödet till dem. Många föräldrar har också behov av att träffa andra som mist barn på liknande sätt och där kan personalen konkret hjälpa dem att komma i kontakt med föräldrar som tidigare fött på kliniken. Att få veta orsaken

till barnets död är viktigt för föräldrarna och en extensiv utredning är motiverad också av psykologiska skäl. Även om det inte går att fastställa den direkta orsaken till barnets död bör möjliga orsaker diskuteras med föräldrarna.

Ett nytt barn

Faktorer som troligen har betydelse för kvinnans planering av en ny graviditet efter förlusten av ett barn, är hennes ålder och eventuell rädsla för infertilitet. Om inga medicinska hinder föreligger bör kvinnan själv avgöra när tiden är lämplig för en ny graviditet. Troligen är tidsangivelser onödiga och kan skapa en konflikt mellan föräldrarnas önskan om ett nytt barn och viljan att följa en rekommendation. Ett nytt barn ersätter inte det barn som dog men för många är det något som hjälper, inte minst för kvinnans självkänsla. Som personal är det viktigt att stödja föräldrarna i deras eget beslut. En ny graviditet väcker frågor och oro om att det ska gå lika illa denna gång, en del föräldrar önskar täta medicinska kontroller, andra vill vara precis som vilka blivande föräldrar som helst. En individuellt anpassad graviditetsövervakning som bygger på föräldrarnas önskemål bör utformas. Även om kvinnan inte har några egna medicinska riskfaktorer och om barnets död var helt oförklarligt är det inte ovanligt att hon vill kontrollera den nya graviditeten på specialistmödravården. För att våga föda det nya barnet kan föräl-

drarna behöva konfronteras med den förlösningsavdelning där de födde sitt döda barn, kanske få se samma rum igen. Det kan också bli aktuellt att träffa den personal som var med vid förlösningen och att få tid för samtal med den kurator som föräldrarna träffade efter barnets död. För många föräldrar som mist ett barn innebär en ny graviditet stor oro.

Personalen

Att möta människor i kris är en krävande uppgift. Föräldrarnas ledsnad, gråt och kanske ilska över sin förlust, lämnar ingen oberörd. Som vårdpersonal kan man bära på egna erfarenheter av förlust och sorg som är betungande. Det är inte ovanligt att personal känner egen skuld för det som hänt även när det inte funnits någon som helst möjlighet att påverka händelseförloppet eller förhindra barnets död. Ibland kan man ha gjort fel, som har bidragit till, eller orsakat barnets död, skuld känslorna kan då bli tunga. Det är svåra situationer att hamna i, och det är viktigt att det finns en organisation på arbetsplatsen som tar hand om den som drabbats. Att möta föräldrar som mist sitt barn kan tyckas vara övermäktigt men många vittnar om starka upplevelser som gett styrka och självinsikt. Föräldraparen ger mycket tillbaka, en till synes liten insats kan betyda mycket för föräldrarna och uppskattningen från dem blir tydlig.

FAKTARUTA

- Medverka till en lugn och tillåtande atmosfär där föräldrarna kan tillbringa så lång tid som de själva önskar med sitt döda barn.
- Ta fina fotografier på barnet i så nära anslutning till förlossningen som möjligt.
- Tillvarata minnen som hand/fotavtryck och hårlock från barnet.
- Inducera förlossningen så snart kvinnan önskar och det är praktiskt möjligt.
- Ge föräldrarna information och känslomässigt stöd under tiden mellan bekräftelsen av barnets död och induktionen av förlossningen.
- Uppmärksamma eventuellt behov av speciellt stöd till kvinnor som är ensamstående och föräldrar med annan kulturell bakgrund än den svenska.
- Rekommendera ingen tidsgräns för när det är lämpligt att starta en ny graviditet efter det döda barnets födelse om det inte finns medicinska skäl för det.
- Gör en extensiv utredning för att finna förklaringen till barnets död.
- Ge möjlighet till fortsatta samtal och stöd efter utskrivningen från sjukhuset.

Referenser

1. Andersson-Wretmark A. Perinatal death as pastoral problem. Academic dissertation. Teologiska Institutionen, Uppsala universitet 1993.
2. Klaus MH, Kennel JH. Bonding. Building the foundation of secure attachment and independence. London, Cedar, 1996.
3. Cullberg J. Reaktionen inför perinatal barnadöd (1): Psykiska följder hos kvinnan. Sv Läkartidningen 1966;63:3980-6.
4. Laurell-Borulf Y. Longterm adjustment after emotional crisis – a follow-up of women with perinatally dead infant. Academic dissertation. Lund: Studentlitteratur 1982.
5. Rådestad I. När barn föds döda – vården vid förlossningen och kvinnans situation tre år efter barnets död. Academic dissertation. Institutionen för kvinnor och barns hälsa, Karolinska Institutet, Stockholm 1998.
6. Rådestad, I. När barn föds döda, riktlinjer för professionellt omhändertagande. Lund, Studentlitteratur, 1998.
7. Rådestad I. When a meeting is also farewell, coping with a stillbirth or neonatal death. Cheshire, Books for midwives Press, 1999.
8. SANDS, Pregnancy loss of and the death of a baby. Guidelines for professionals. Stillbirth and Neonatal Death Society, England, 1995.

IUFD och kyrklig praxis

Astrid Andersson Wretmark

Svenska kyrkan och fostrets värdighet

Omhändertagande av foster

Svenska kyrkans biskopar utgav genom Biskopsmötet 1991 en liten skrift med titeln "Omhändertagande av foster" riktad till medarbetarna i Sjukhuskyrkan och församlingsprästerna i Svenska kyrkan. Skriften i fråga kan anses utgöra en markering och ett förtydligande när det gäller Svenska kyrkans syn på det ofödda livet men då utifrån perspektivet hur man hanterar det döda fostret (1).

Som bakgrund kan man se det tillägg till begravningskungörelsen som kom 1982 och gjorde det möjligt att i laga ordning kremera och/eller gravsätta foster som framfötts döda före den tjuugoåttonde graviditetsveckan. Tidigare hade man behandlat döda foster som humanbiologiskt riskavfall och oftast bränt dem i sjukhusens egna förbränningsugnar (2).

Gränsdragningen hade upplevts som konstlad av föräldrar som förlorat barn genom IUFD före den tjuugoåttonde veckan och hade svårigheter att få rätt till begravning av barnet i laga ordning. Enligt den definition som antogs av Världshälsoorganisationen i Genève 1989 räknas alla barn som föds levande eller döda efter tjugotvå fullgångna havandeskapsveckor som barn. Detta kan ses som en utmaning för teologisk reflektion kring det ofödda livet.

Biskopsmötet vill med sin skrift värna fostrets värdighet och visa på ett värdigt omhändertagande. Att man vänder sig till sjukhuskyrkan i första hand har att göra med att sjukhuskyrkans medarbetare oftare än andra som arbetar inom Svenska kyrkan kommer i nära kontakt med de föräldrar, som drabbats av att förlora ett foster.

Med ledning av en enkät som Socialstyrelsen och Landstingsförbundet genomförde 1989 kunde Socialstyrelsen 1990 ge ut allmänna råd rörande omhändertagande av foster efter abort. Dessa råd gäller kremering av foster som dött efter tolfte graviditetsveckan oavsett om bakgrunden är missfall eller ett legalt avbrytande av graviditeten. I biskopsmötets skrift tillägger man att det från kyrklig synpunkt inte finns något som hindrar kremering av alla döda foster oavsett ålder. Däremot kan det finnas praktiska svårigheter (3).

Särskilda ceremonier av religiös eller annan karaktär innan fostret omhändertas för gravsättning efter kremeration förutsätts inte äga rum annat än när föräldrarna eller modern ensam så begär. För många torde det vara ganska naturligt med önskemål om ett avskedstagande och gravsättning av ett intrauterint dött foster som framfötts efter tjugoandra veckan. Sådant avskedstagande kan ske också efter ett missfall före tjugoandra veckan eller efter en abort. Föräldrarna är i dessa fall i särskilt hög grad beroende av vilken information om möjligheterna

som ges. Kuratorer och annan vårdpersonal behöver ha kunskap om vad som kan erbjudas när det gäller rituellt hanterande av IUFD.

Livets okränkbarhet

I teologiska resonemang kring det ofödda livet har man ofta talat om människans värde och värdighet och om livets okränkbarhet från tillblivelsen. Det kan anses motsägelsefullt att man ymnigt använt sådana ord i diskussionen kring abortlagstiftningen och när det gällt fosterdiagnostik men visat föga eller inget intresse för en teologisk debatt kring missfall och dödfödda barn. Ett bibliskt nyckelställe att hänvisa till finns i Psaltaren 139:13–16, där det bland annat heter i nyöversättning, Bibel 2000: "Du kände mig alltigenom, min kropp var inte förborgad för dig, när jag formades i det fördolda...". Det är ett laddat uttryck för människovärdet och för livet som heligt. I texter som rekommenderats i samband med späda barns begravning har man märkligt nog ofta undvikit just detta avsnitt i Psaltaren 139.

Historisk bakgrund

När det gäller levande födda barn har den teologiska uppmärksamheten varit koncentrerad till om barnet var döpt eller inte. Detta gäller såväl protestantiska kyrkor som katolska kyrkan och de ortodoxa kyrkorna, medan flertalet frikyrkor och särskilt de med baptistisk syn på dopet har haft en annan hållning. Sedan kristendomens tidiga historia har dopet varit ett krav för rätten att få bli begravd i vigd jord (2,5).

Dödfödda barn har in på 1900-talet på sina håll förvägrats rätten till begravning under former som varit möjliga för levande födda barn som inte döpts. Namngivning av dödfödda barn har vållat problem när det gällt officiellt antecknande av namn. Det har inte ansetts nödvändigt. I Svenska kyrkans böcker har förfarandet först under 1970-talet

erkänts som en möjlighet. Dop av dödfödda barn anses vara teologiskt kontroversiellt men har i ytterst enstaka fall förekommit.

Inom Svenska kyrkan dröjde det ganska länge innan man tog upp frågan om dödfödda barns begravning. I ett förslag till ny kyrkohandbok 1731 nämns dödfödda barns begravning för första gången i ett officiellt kyrkligt dokument. Det sägs där att dödfödda barn skall sättas ner i tysthet. Redan Kyrkoordningen 1571 hade stadgat att odöpta barn kunde gravsättas på kyrkogården men att prästen inte behövde befatta sig med detta. Därför har man också ansett det vara rimligt att även dödfödda barn efter reformationen fick bli gravsatta i vigd jord.

Begravningslagen 1895 tillkännager att begravning av dödfödda barn skall ske i mindre högtidlig ordning, att den inte skall äga rum i kyrkan och att klockringning inte skall förekomma, samt att tacksägelse för dem vid högmässogudstjänst inte skall ske. Begravningslagen 1957 anger inga sådana restriktioner och öppnar dessutom möjlighet till klockringning även i samband med begravning som inte sker i Svenska kyrkans ordning.

Inte heller begravningslagen 1990 har någon särbestämmelse för dödfödda barn, utom att huvudmannen för begravningsverksamheten är skyldig att bereda gravplats för dödfödd som avlidit efter utgången av tjuugoåttonde havandeskapsveckan. Detsamma gäller i fråga om en dödfödd, som avlidit före utgången av tjuugoåttonde havandeskapsveckan, om kvinnan begär det och ett läkarintyg om dödsfallet lämnas till huvudmannen. Någon nedre gräns har inte satts, vilket innebär att föräldrar kan göra anspråk på en religiös ceremoni även för ett aborterat foster eller för ett tidigt missfall. Sällan har man i dessa fall gjort anspråk på en egen grav för fostret. Det vanliga tycks vara kremation och gravsättning av aska i minneslund (6).

Enligt den Kyrkoordning som gäller från och med 1 januari 2000 och som innebär för-

ändrade relationer till staten är Svenska kyrkan fortfarande huvudman för begravningsverksamheten.

Intrauterint döda foster har emellanåt av föräldrarna och framför allt av mödrarna smusslats ner i någon öppnad grav för att få vila i vigd jord. Det är givetvis omöjligt att veta något säkert om i vilken omfattning sådant har förekommit. Att man har gömt askar med döda foster i kyrkogårdsmurar eller på kyrkvindar har inte varit ovanligt.

Hösten 1991 fanns en notis både i lokalpress på Gotland och i rikspresen om ett fynd av ett mumifierat foster i en låda på kyrkvinden i Hangvars kyrka på Gotland. Det bedömdes ha legat där i ungefär hundra år (2).

Innan vi fick tillägget till begravningskungörelsen 1982 hände det att man i tysthet gjorde undantag från gällande regler. Föräldrar som mist ett intrauterint dött barn före tjuugoåttonde veckan, vilket före 1982 skulle räknas som missfall, kunde inte förstå varför inte deras sorg förtjänade samma respekt som de haft rätt till om barnet framfötts en vecka senare.

Förändrat synsätt inom kyrkor och samfund

Ny praxis medför nytt fokus

Under de senare decennierna har de olika kyrkornas synsätt beträffande omhändertagandet vid IUF D förändrats. Tydligast ser man detta inom det katolska kyrkan och de protestantiska kyrkorna. Impulser till förändringen tycks framför allt ha kommit från sjukvårdens sida men också från de föräldrar som drabbats av fosterdöd. Först sedan problematiken uppmärksammats inom sjukvården har man bearbetat kyrklig praxis och förändrat teologins fokus när det gäller det ofödda livet och IUF D.

Inom Svenska kyrkan för föräldrar som mist ett intrauterint dött barn numera med självklarhet tillgång till ett likartat omhän-

dertagande som om barnet fötts levande och dött i anslutning till förlossningen. Det kan däremot hända att tillkännagivande av dödsfall med förbön för de sörjande inte sker i allmän gudstjänst just när det gäller dödfödda barn. Praxis varierar. Att man inte tar med dödfödda barn motiveras ibland av pastorala hänsyn till föräldrarna. En annan hållning vore att man av pastorala hänsyn självklart skulle ta med dödfödda barn vid tillkännagivande av dödsfall och därmed ge dem samma status som levande födda barn.

Protestantiska kyrkor har under de senaste decennierna kommit att arbeta med pastorala frågor kring IUF D. Längst har man kanske kommit i Storbritannien och USA, men även i Nederländerna och Tyskland har man på senare år uppmärksammat vad ett värdigt omhändertagande innebär. Ett par tyska skrifter tar upp såväl ritualfrågor som pastoralpsykologiska aspekter i övrigt (7,8).

Det är värt att notera att Martin Luther författat en liten skrift som är ägnad att trösta kvinnor som fått missfall. Man antar gärna att den kan ha föranletts av att hans egen hustru haft ett eller flera missfall. Den praktiska verkligheten påverkar teologin. När det gäller det odöpta lilla barnets frälsning säger Luther att det vi kan göra är att be uppriktigt och förtrösta på Guds barmhärtighet (2).

Inom frikyrkorna har frågor kring IUF D inte rönt någon större uppmärksamhet, kanske därför att man ansett att fostret eller det dödfödda barnet med självklarhet hör Gud till. Även inom frikyrkorna har man framför allt från och med 1990-talet kommit att fokusera föräldrarnas sorg och med större medvetenhet erbjudit stöd och förbön för dem som drabbats.

Katolska kyrkan i Sverige tycks idag inte se några problem med att ge dödfödda barn kyrklig begravning. En ny begravningsritual är under utarbetande. Katolska kyrkan i England och Wales har 1990 antagit en handbok som gör det möjligt att ha en kyrklig begravning såväl för ett dödfött barn som för

ett foster som dött under graviditeten och räknats som missfall. Ritualen förutsätter att fostret och barnet kan namnges. En av de pådrivande bakom utformningen av denna nya ritual var en katolsk kvinna som haft fyra missfall och var besviken över att hennes kyrka inte tillhandhöll något sätt att högtidlighålla förlusten av ett foster.

De ortodoxa kyrkorna har knappast tagit upp någon teologisk diskussion som gäller IUF.D. Deras officiella hållning är sträng och bygger på dopets nödvändighet, varför dödfödda barn inte kan påräkna evig salighet. Den ortodoxa själavården däremot visar empati inför människors sorg, och på något sätt kan man tydligen ändå finna vägar att trösta föräldrar som fått intrauterint döda barn.

Jämförelser med judendom och islam

Plikten och rätten att sörja

Enligt judisk lag är man inte förpliktad att sörja ett barn som dör innan det blivit trettio dagar gammalt och då givetvis inte heller för ett dödfött barn. Inom Judiska församlingen i Stockholm råder man inte föräldrar som fått ett dödfött barn att följa sedvanliga sorgebruk, men om de begär det kan rabbinen genomföra en ceremoni för barnet på liknande sätt som om det varit en månad gammalt. Även inom judendomen har gällande regler uppmjukats, vilket skett efter påtryckningar från sörjande föräldrar.

Inom islam rekommenderar man inte att man ber för ett dödfött barn, medan böner är obligatoriska för alla muslimer som dött, räknat från sex års ålder. Man hänvisar till att små barn inte begått någon synd och att det därför inte krävs att man ber för dem när de dött. Även här torde man kunna räkna med att nya psykologiska insikter om föräldrars sorg ställer nya rituella krav (6).

Riter och ritual

Nytt intresse och nya former

Vad som förändrats under senare decennier är bland annat ett växande intresse för riter och ritual. Vid IUF.D har man behövt nya riter för att tillmötesgå föräldrars behov av att högtidlighålla avskedet av ett barn man inte fick ta emot levande. Sådana ritualer har tillkommit och flera är på väg att formas, särskilt i Storbritannien och USA men också så småningom i Sverige och de övriga nordiska länderna samt i Tyskland och Nederländerna. Dessa nya former bygger på insikten att man måste först ta till sig det döda barnet för att på ett adekvat sätt ta farväl av det. Man behöver först erkänna barnet som sitt eget innan man kan lämna det ifrån sig (2, 9, 10, 11).

När det gäller ett intrauterint dödt foster eller barn kan man erbjuda en välsignelseakt, en namngivningsceremoni eller en dopönskansgudstjänst för ett barn som föräldrarna skulle ha låtit döpa om det fötts levande. En välsignelseakt är en enkel rit, medan övriga exempel gäller ceremonier eller gudstjänster som kan vara mera formaliserade med böner och textläsningar.

Begravningsritual kan ha med moment från det dop som inte kunde komma till stånd, till exempel den så kallade dopbefallningen i Matt.28:18–20 och evangeliet om Jesus och barnen. Sådana ritualer får vanligen en personlig gestaltning utifrån föräldrarnas önskemål, eftersom man numera vet att delaktighet innebär en tydligare bekräftelse av skeendet. Man minns en akt bättre och har ett tydligare stöd av den i sorgen om man kunnat påverka utformningen.

Att skapa minnen av det förlorade barnet är särskilt angeläget när döden inträffat före födelsen. Fotografier är viktiga, liksom hårlockar, hand- och fotavtryck och allt som kan tydliggöra barnet som individ. Från kyrkans sida kan minnen skapas bland annat genom personligt utformade formulär för de olika ritualer man kan erbjuda och där så är lämp-

ligt genom en hälsning på årsdagen av förlusten eller av begravningen (12).

På flera håll har man etablerat särskilda minnesplatser på kyrkogårdar med särskild tanke på fosterdöd och dödfödda barn och för att kompensera brister i bemötandet av de förlustdrabbade i det förflutna. Den sorg som inte blivit officiellt erkänd när förlusten ägde rum kan så erbjudas ett fäste. En sådan minnesplats på Norra Kyrkogården i Visby invigdes i juni 2001. Liknande platser med konstnärlig utsmyckning finns redan exempelvis på kyrkogårdarna i Danderyd och i Solna.

I Giessen nära Frankfurt i Tyskland invigdes i augusti 2000 en sådan minnesplats.

En utmaning

Teologisk tröghet

Man kan fråga sig varför det tagit så lång tid innan problematiken kring IUF D blev uppmärksammas bland teologer. En faktor är självklar. Det är kvinnor som blir gravida och föder barn. Det är kvinnor som är med om aborter eller har erfarenheten att få missfall eller att föda ett dödfött barn. Det har enligt månghundraårig tradition varit män som skrivit teologi och som format våra kyrkliga ritualer. Mäns sorg vid IUF D har ändå inte uppmärksammas i den omfattning som den förtjänar.

Först under de senaste decennierna har kvinnor fått möjlighet att påverka och bryta inarbetade patriarkala strukturer också inom teologins fält. Gamla mönster ifrågasätts. Praxis och teologi har påverkats av nya

psykologiska erfarenheter kring IUF D. Rätten att klaga, att ifrågasätta och protestera mot ett skeende som upplevs orättvist har fått visst utrymme också i böner och andra rituella uttryck för sorg. Fortfarande saknas psalmer som ger tillräckligt utrymme för mera än ett accepterande av det obegripliga i att ett barn kan dö just när livet skulle ta sin början.

Inom Svenska kyrkan var det tidigare tyst accepterat att föräldrar inte var närvarande vid dödfödda barns begravning. I dag uppmuntrar man möjlighet till avskedstagande både för dödfödda barn och för tidigt intrauterint döda foster. Inom Katolska kyrkan tar man i dag avstånd från tidigare tankar om ett så kallat limbo, ett mellantillstånd för dödfödda och odöpta barn, vilket visserligen aldrig varit officiell lära men som i hög grad påverkat människors sätt att tänka.

I flera fall har kvinnors erfarenheter av att förlora barn påverkat kyrklig praxis och teologi. Till och med ortodox judendom har tagit intryck av modern kunskap om sorg och öppnat vägar till rituellt hanterande som tidigare varit stängda när det gäller IUF D. Feministiska kretsar har däremot visat föga eller inget intresse alls för hithörande frågor. Man kan befara att fokuseringen på förluster genom missfall eller dödfödelse skulle kunna ge dem som kraftfullt agerar mot fria aborter mer bränsle på elden. Det kan ha inverkat på tystnaden bland feministiskt aktiva (9).

Teologi skall tydligt stå i livets tjänst. Kvinnor behöver använda sin erfarenhet till att påverka såväl praxis som teologi. Det senaste decenniets erfarenheter visar att sådana möjligheter finns.

FAKTARUTA

- Svenska kyrkan har genom Biskopsmötet 1991 i en skrift markerat och förtydligat Svenska kyrkans syn på det ofödda livet utifrån perspektivet hur man hanterar det döda fostret.
- I diskussionen kring abortlagstiftningen har man inom Svenska kyrkan framhållit människans värde och värdighet och livets okränkbarhet från tillblivelsen men visat föga teologiskt intresse för missfall och dödfödda barn. Den teologiska uppmärksamheten har koncentrerats till levande födda barn och frågan om de var döpta eller inte. Ett tillägg till begravningskungörelsen 1982 anger inte någon nedre gräns för kremation och gravsättning. Det betyder att föräldrar kan göra anspråk på en religiös eller annan ceremoni även för ett aborterat foster eller ett tidigt missfall, förutsatt att de fått adekvat information.
- Förändrad praxis inom sjukvården har påverkat kyrklig praxis och förändrat teologins fokus när det gäller det ofödda livet. De senaste decennierna har medfört ett ökat intresse för riter och ritual inom olika kyrkor och samfund. Namngivning av intrauterint döda barn ses idag som något naturligt. Nya psykologiska insikter om sorg och sorgereaktioner har tillsammans med påtryckningar från sörjande föräldrar påverkat förhållningssätt. Man ser det tydligt inom olika protestantiska kyrkor men även inom katolska kyrkan och judendomen.
- Kvinnor har under senare decennier kommit att påverka patriarkala strukturer också inom teologins ram. Feministiska kretsar har förhållit sig avvaktande, kanske för att ett intresse för missfall och dödfödda barn skulle kunna inverka negativt på diskussionen om rätten till fri abort.

Referenser

1. Biskopsmötet 1991. Omhändertagande av foster. Ett brev från Svenska kyrkans biskopar till medarbetarna i Sjukhuskyrkan och församlingsprästerna. Produktion i samarbete med trycksaksenheten vid Svenska Kyrkans Information, Stockholm. Beställningsadress: Ärkebiskopsämbetet, Box 640, 751 27 Uppsala. Tel 018-16 95 00.
2. Andersson Wretmark A. Perinatal Death as a Pastoral Problem. Uppsala (Diss), Bibliotheca Theologiae Practicae 50, Almqvist & Wiksell International 1993. ISBN 91-22-01559-0.
3. Begravningskungörelsen 1982, SFOG 1982;519§23a.
4. Råd rörande omhändertagande av foster och abort. SO SFS 1990:8.
5. Nilsson B. De sepulturis. Gravrätten i Corpus Iuris Canonici och i medeltida nordisk lagstiftning. Uppsala (Diss), Bibliotheca Theologiae Practicae 44, Almqvist & Wiksell International, Stockholm 1989.
6. Begravningslag 1990. SFS 1990:1144§3.
7. Beutel M. Der frühe Verlust eines Kindes. Bewältigung und Hilfe bei Fehl-, Totgeburt und Fehlbildung. Verlag für Angewandte Psychologie, Göttingen 1996. ISBN 3-8017-0892-6.
8. Wenn das Leben mit dem Tod beginnt. Herausgegeben von der Arbeitsgruppe "Der frühe Tod von Kindern". Elwin Staude Verlag, Hannover 1994, ISBN 3-87777-072-X.
9. Davies DJ. Death, Ritual and Belief. Cassell, London 1997. ISBN 0-304-33822-2, 0-304-33821-4.
10. Field D, Hockey J, Small N. Death, Gender and Ethnicity. Routledge, London and New York 1997. ISBN 0-415-14679-8.
11. Wikström O (red). Rit, symbol och verklighet. Svenska kyrkans forskningsråd. Tro och Tanke 1994:6.
12. Rådestad I. Att föda ett dött barn. Vården vid förlossningen och kvinnans situation tre år efter barnets död. (Diss). Karolinska Institutet, Stockholm 1998.

Utredning av IUFD

Sverker Ek

Bakgrund

Vid utarbetandet av denna ARG-rapport har vi inom redaktionsgruppen i möjligaste mån försökt uppnå en enhetlighet mellan avsnitten. Naturligtvis kan denna inte bli fullständig. Detta avsnitt är en sammanfattning av den medicinska utredningen och skall därför ses som ett komplement till rapporten i övrigt. För en mer heltäckande bakgrund hänvisas till respektive kapitel. Övriga aspekter på IUFD, exempelvis det psykologiska omhändertagandet, sorgreaktioner, begravningsritualer etc, kan inte sammanfattas och även här hänvisas till respektive kapitel i boken.

Allmänna synpunkter

Vi anser att en utredning av IUFD skall göras förutsättningslöst. Ett isolerat, ibland iögonfallande, fynd kan i efterhand vara svårvärderat, men i kombination med annan patologi förklara förloppet.

Det är viktigt att handläggningen är genomtänkt i förväg för att undvika onödiga problem. För att systematisera provtagningen har vi valt att utgå från en checklista och förtrycka remisser som sorterats i förväg (ett "kit"). På detta sätt undviker man att prover glöms bort och minimerar risken för slarv i provhanteringen. Vi har även inkluderat andra moment som sjukskrivning, diverse

intyg, meddelande till MVC, amningsnedläggning etc. i denna checklista.

Det av stort värde att provtagningen vid IUFD sker systematiskt och att alla involverade aktivt stöder kvinnan/paret i denna situation. Vi vet att en skeptisk inställning kan leda till att man exempelvis avböjer obduktion. Detta är olyckligt då denna undersökning ibland kan ge hela förklaringen till dödsfallet och göra vår handläggning av en kommande graviditet mer meningsfull.

Det är också viktigt att samla och systematisera kunskap. I Stockholmsregionen (Danderyds Sjukhus, Huddinge Universitetssjukhus, Karolinska Sjukhuset, Södersjukhuset och Södertälje Sjukhus) har en systematisk insamling och sammanställning av fall pågått sedan 1998. Vi hoppas med detta kunna hitta fram till en rimlig ambitionsnivå med provtagningen och också kunna följa eventuella trender i IUFD-panoramata. Vi har också kunnat träffas och diskutera fall för att uppnå en samsyn vilket har ett stort värde.

Basutredning

Det är viktigt med en adekvat anamnes där genomgångna infektioner, eventuella blödningsar i den aktuella graviditeten etc. noteras. Hb, blodgruppering, blodtryck och U-prover (infektionsprover inkl. albumin) skall tas.

Förutom detta rekommenderas vid diagnostillfället

- Amniocentes för karyotyp och aerob resp. anaerob bakterieodling.
- Maternella blodprover; APTT, trombocyter, Antitrombin, Protrombinkomplex (mätt som PK eller INR), ALAT och Gall-syror. Ev. erythrocyt antikroppar. Fetalt hemoglobin med Hb-F metoden eller enligt Kleihauer-Betke. Kardiolipin antikroppar (IgG) och Lupus antikoagulans. Serologi (toxoplasmos, parvovirus och CMV), vilka v. b. kan jämföras med inskrivningsprov taget på MVC.

Efter förlossningen

- En yttre besiktning av obstetriker och/eller barnläkare skall utföras och journalföras. Där skall även längd och vikt noteras.
- Fosterhjärtblod för bakterieodling (som ovan).
- Obduktion med en adekvat anamnes på remissen. Denna bör utföras av patolog med erfarenhet av perinatal patologi.
- Placenta skickas för histologisk undersökning. Denna skickas torrt och kan om den förvaras kallt (kylskåp) vara informativ upp till två veckor post partum. Dessutom kan en bit skickas för karyotyp om fostervattenprovet misslyckas samt användas för en mutationsanalys om specifika frågeställningar dyker upp senare. Man kan överväga att skicka en placenta-bit för virusutredning med PCR teknik för Parvo B19 och eventuellt CMV samt enterovirus. Bakterieodling från placenta och/eller navelsträng har diskuterats men vi förordar hjärtblod med aseptisk teknik.

Riktade undersökningar vid klinisk misstanke

- Vid misstanke om, eller anamnes på, thyroidearubbningar tas TSH, fritt T4 samt thyroidea antikroppar (TRAK).
- Helkroppsröntgen av skelettet vid misstänkt skelettavvikelse. MR undersökning av foster har diskuterats men erfarenheten av detta är i nuläget liten.
- Om inre blödningar föreligger hos fostret (CNS eller abdominellt) analys av trombocytantikroppar hos modern.
- Utvidgad koagulationsutredning görs vid IUFD och samtidig förekomst av uttalade placenta-farmer/tromboser; svår, tidigt debuterande pre-eklampsi; ablatio placenta; IUGR; samt även vid IUFD utan annan säkerställd förklaring.

I denna utredning ingår Prot C och S, APC resistens, faktor II mutation (= protrombin polymorfism), homocystein och b2 glukoprotein₁.

Det är viktigt att dessa prover tas minst åtta veckor post partum då graviditeten och förlossningen kan påverka analysresultaten.

Vid positiva fynd bör koagulationskun-nig kollega konsulteras.

Slutord

Naturligtvis är ambitionen, i det enskilda fallet, att hitta en förklaring till dödsfallet men samtidigt är det inte rimligt att ha en alltför ambitiös och kostsam basutredning. Det är ofrånkomligt att praktiska och kostnadsmässiga aspekter måste vägas in när en ny rutin införs. Hur provtagningen läggs upp och vilka prover man väljer att utföra får naturligtvis bestämmas och anpassas efter lokala förutsättningar. Vi har dock kommit fram till att en basutredning enligt ovan fångar upp majoriteten av orsaker och att det räcker med att utföra övriga analyser på klinisk misstanke.

FAKTARUTA 1

Rekommenderad basutredning

- Hb, blodgrupp, blodtryck och urinprover.
- APTT, TPK, PK/INR, ALAT och gall-syror.
- Erythrocytantikroppar, fetalt hemoglobin.
- Kardiolipin antikroppar, Lupus antikoagulans.
- Serologi (jämför med inskrivningsprov från MVC).
- Amniocentes för bakterieodling och karyotyp.
- Fosterlängd, vikt, och ev. synliga missbildningar.
- Fosterhjärtblod (bakterieodling).
- Obduktion (ej "rutin PAD").
- Placenta (PAD och ev. karyotyp, mutationsanalys, virusutredning).

FAKTARUTA 2

Rekommenderad utredning vid klinisk misstanke eller anamnes

- Thyroideastatus inkl. thyroidea antikroppar.
- Helkroppsröntgen fosterskelett (vid misstänkt skelettavvikelse).
- Trombocytantikroppar (vid inre blödningar).
- Utvidgad koagulationsutredning (minst åtta veckor postpartum). Utöver vid placentainfarkter/tromboser och ablatio görs denna vid tidigt debuterande PE och vid IUFD utan annan säker förklaring.

Noteringar

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

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, 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 Perimenopausala 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 Chlamydiainfektioner**
(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 Mödrahälsovård 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)

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

Fortsättning från föregående sida

- 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)
- 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)

*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas från:
SFOG-kansliet, Svenska Läkaresällskapet, Box 738, 101 35 Stockholm
Fax 08-22 23 30. Internet www.sfog.se/ARGbest.html



ISSN 1100-438X