

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mulighed for vaccination. Men ved screening af alle førstegangsgravide kan man udpege risikogruppen for den aktuelle graviditet og efterfølgende graviditeter, hvor kun de seronegative testes og følges i tilfælde af eksposition.

2) Verifikation af mindst et klinisk tilfælde ved påvisning af specifik IgM- og/eller IgG-serokonversion i tilfælde af udbrud i en daginstitution.

En bloddråbe (øreflipblod eller blod fra en fingerspids) på filterpapir er tilstrækkelig. Oftest danner en klinisk diagnose grundlag for at man kan konstatere, at der er »udbrud af lussingesyge i børnehaven«. En oplysning, der samtidig sender gravide pædagoger hjem i kortere eller længere perioder, og udløser bekymring hos gravide mødre til børn i institutionen.

3) Ved opsamling og opbevaring af en *booking blood sample* tidligt i graviditeten, kan man af- eller bekræfte en infektion i løbet af graviditeten. Det kan være nyttigt ikke alene i relation til B19-problematikken, men også for andre infektioner som rubella, cytomegalovirusinfektion og toksoplasmose.

Korrespondance: Inge Panum Jensen, Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 København S. E-mail: ipj@ssi.dk

Antaget den 21. oktober 2003.

Statens Serum Institut, Virologisk Afdeling og Center for Biologisk Beredskab.

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

Litteratur

1. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990;300:1166-70.
2. Jensen IP, Schou O, Vestergaard BF. The 1994 human parvovirus B19 epidemic in Denmark. Diagnostic and epidemiological experience. *APMIS* 1998;106:843-8.
3. Kerr JR. Parvovirus B19 Infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:10-29.
4. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262:114-7.
5. Panum Jensen I, Thorsen P, Jeune B et al. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors. *BJOG* 2000;107:637-43.
6. Cartter ML, Farley TA, Rosengren S et al. Occupational risk factors for infection with Parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis* 1991;163:282-5.
7. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ et al. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *BJOG* 1998;105:174-8.
8. Yaegashi NT, Niinuma H, Chisaka T et al. The incidence of, and factors leading to, parvovirus B19-related hydrops fetalis following maternal infection; report of 10 cases and meta-analysis. *J Infect* 1998;37:28-35.
9. Gilbert GL. Parvovirus B19 infection and its significance in pregnancy. *Commun Dis Intell* 2000;24:69-71.
10. Heegaard ED, Hasle H, Skibsted L et al. Congenital anemia caused by parvovirus B19. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1216-8.

Monitorering af intrauterin væksthæmning

Carsten Lenstrup & Niels Uldbjerg

Intrauterin væksthæmning (IUGR) er en tilstand, hvor fosterets vækst ikke sker i overensstemmelse med det genetisk bestemte vækstpotentiale.

Udvikling og vækst af fosteret styres af et komplekst samspil mellem moderen, moderkagen og fosteret selv. Som ofte medfører forstyrrelser i dette samspil retarderet vækst, IUGR, men man ser også øget vækst førende til makrosomi. IUGR kan manifestere sig allerede fra graviditetens begyndelse f.eks. på grund af kromosomabnormiteter eller intrauterine infektioner eller senere i graviditeten på grund af sygelige tilstande, der påvirker placentas funktion.

Hypigheden af børn, der fødes med vækstretardering har været stort set uændret gennem de seneste 25 år. Diagnosticering af tilstanden er vanskelig, og det er almindeligt kendt, at kun ca. halvdelen af de børn, der lider af IUGR, diagnosticeres før fødslen, mens man hos kun halvdelen af de fostre, der

diagnosticeres vækstretarderet intrauterint, rent faktisk får bekræftet diagnosen efter fødslen.

Det er vigtigt at få stillet diagnosen IUGR så tidligt som muligt. Man kan herefter opstille et observations- og behandlingsprogram, der har til formål, at fosteret opnår maksimal gestationsalder med minimal risiko for at lide intrauterin skade eller død. Da den eneste behandling, der kan tilbydes ved svær IUGR, er forløsning, vil der ofte opstå et dilemma, hvor risikoen ved præmatur fødsel skal afvejes imod risikoen ved at fortsætte graviditeten.

Normal fostervækst

Tidligere illustrerede man fosterets vækst grafisk ved at markere fostervægten i gram som funktion af gestationsalderen i uger. Gestationsalderen blev beregnet på baggrund af sidste menstruations første dag [1]. Disse tidligt anvendte kurver for

fostervækst havde et karakteristisk S-formet forløb markerende en acceleration i væksten omkring 26.-28. graviditetsuge samt et fald i fostertilvæksten henimod graviditetsuge 40-42. Ved anvendelse af fødselsvægte som baggrund for vækstkurver opstår en fejl ved inkludering af patologiske graviditeter. Samtidig tyder undersøgelser på, at gestationsalderberegningen ud fra sidste menstruation er mindre nøjagtig end gestationsalder beregnet ud fra ultralydskanning tidligt i graviditeten [2, 3].

Det anbefales derfor nu at anvende referencekurver for normal fostervækst baseret på ultralydsikret gestationsalderberegning og ultralydestimeret intrauterint fosterskøn. I Danmark er det vedtaget at anvende Marsals vækstkurve [4], hvor fostervægten i gram beregnes ud fra gestationsalderen i dage efter følgende formel:

$$f(x) = -2,278843 \times 10^{-6} \times x^4 + 1,402168 \times 10^{-3} \times x^3 - 2,008726 \times 10^{-1} \times x^2 + 9,284121 \times x - 4,125956 \times 10^1$$

Fostervægtkurverne markeres med ± 2 standarddeviationer. Fostre, som ligger inden for normalgrænsen, kaldes *appropriate for gestational age* (AGA), mens fostre, som ligger under, kaldes *small for gestational age* (SGA), og fostre over normalgrænsen kaldes *large for gestational age* (LGA). Ideelt set ville en longitudinal vækstmonitorering og beregning af væksthastighed over et givet tidsinterval være den bedste metode til at skelne det patologisk for lille foster fra det genetisk normale, lille foster.

Flere forhold vanskeliggør imidlertid dette: 1) Der er en betydelig usikkerhed (10-15%) ved ultralydestimeret fostervægt, 2) den relative vækst af fosteret er lille og aftagende med tiltagende gestationsalder, og 3) den biologiske individuelle variation af fostres vækst er ikke sufficient oplyst.

Det er derfor ikke praktisk muligt at anvende intrauterine væksthastigheder for et standardiseret program til monitorering af fostre med risiko for intrauterin vækstreardering.

Til vurdering af fosterets vækst anbefales det derfor, at man anvender det statistiske begreb SGA. Dette betyder, at fosterets vægt estimeres på basis af ultralydundersøgelse og angives i gram med tilføjelse af den procentuelle afvigelse fra den mediane værdi af den af Marsal angivne vægtkurve.

Screening for IUGR/SGA

Ved screening for en sygdom forstås en systematiseret undersøgelse af hele befolkningen eller nærmere udvalgte befolkningsgrupper uden tegn på sygdom. I de nye retningslinjer for svangreomsorgen i Danmark [5] anbefales det, at der udføres diverse undersøgelser, som skal klarlægge, om der foreligger risici, der kan true en vellykket gennemførelse af graviditet for såvel mor som barn. I retningslinjerne anbefales det, at man med henblik på detektion af IUGR udfører klinisk fosterskøn, symfyse-fundus-mål og registrerer fosterliv hos alle gravide. Samtidig anbefales det at yde særlig opmærksomhed til risikogrupper med øget risiko for udvikling af IUGR. Det drejer sig

om kvinder, der tidligere har født et SGA-barn, gravide med hypertension og andre kroniske medicinske lidelser samt rygere og medicin- og alkoholbrugere.

Metoder til vægtestimering

Fosterskøn

Det kliniske fosterskøn fremkommer på basis af en objektiv undersøgelse af den gravides abdomen under udførelse af de fire obstetriske udvendige håndgreb. På basis af denne undersøgelse får man et indtryk af fosterets størrelse og kan dermed skønsmæssigt angive fosterets vægt. Undersøgelsens resultat er i høj grad præget af inter- og intrapersonvariation og er behæftet med stor usikkerhed (± 1.000 g). Undersøgelsen er præget af lav specificitet og sensitivitet.

Symfyse-fundus-mål

Symfyse-fundus-mål konstateres ved med et målebånd at måle afstanden mellem toppen af fundus uteri og symfyssen under standardiserede betingelser. Resultatet af undersøgelsen er afhængig af antallet af fostre, mængden af fostervand, samt hvor dybt fosteret står i fødselsvejen. Undersøgelsen er præget af stor inter- og intrapersonvariation og har ligesom fosterskønnet lav sensitivitet og specificitet.

Fortalere for undersøgelser anfører, at rutinemæssig måling ved svangreundersøgelser sikrer, at man er omhyggelig med at vurdere fostervæksten og dermed har øget chance for at opdage, hvis der er større afvigelser.

Ultralydbiometri

Med ultralydapparatur kan man foretage en bestemmelse af en række af fosterets mål: *crown rump length* (CRL), biparietal-diameter (BPD), femurlængde (FL), abdominalcircumferens (AC) og abdominaldiameter (AD).

I den tidlige graviditet mellem uge 8 og uge 14 er CRL den bedste parameter til registrering af fosterets vækst. Fra uge 14 til uge 22 følges fosterets vækst ved måling af BPD og femurlængde. I graviditetens sidste halvdel estimeres fostervægten bedst vha. en formel baseret på BPD og AC evt. suppleret med FL. Usikkerheden på fostervægtberegningen er ca. 15%, hvilket skyldes en vis usikkerhed i selve målingerne samt det forhold, at beregningsformlen ikke kan tage hensyn til, at fostre ikke er ens proportioneret.

Mistanke om intrauterin væksthæmning

Mistanke om intrauterin væksthæmning (IUGR) opstår, når: 1) Den gravide mærker mindre liv, 2) fostrestimatet stagnerer eller ikke tiltager normalt, 3) symfyse-fundus-målet stagnerer eller ikke tiltager normalt, eller 4) kvinden har en fornemmelse af, at abdominalomfanget er for lille.

En afgørende forudsætning for en vurdering af, om fosteret er for lille, er en helt sikker gestationsalderberegning. Ved mistanke om IUGR skal man derfor altid kontrollere gestationsalderberegningen og vurdere sikkerheden af beregningen

(eventuelle tidligere skanninger, sidste menstruations første dag og kvindens cyklus). Det er almindelig kutyme ved mistanke om IUGR, at patienten henvises til en specialafdeling med henblik på vurdering hos en obstetriker. Såfremt obstetrikeren finder normale forhold, kan patienten fortsætte i almindelig kontrol. Såfremt mistanken om retarderet intrauterin vækst bekræftes, planlægges det videre forløb som beskrevet nedenfor.

Diagnose af IUGR/SGA

Diagnosen IUGR sikres på basis af det ultralydbaserede fosterskøn. Væksthæmning kan i bredeste forstand omfatte nedsat vækst af et eller flere antropometriske mål, såvel fosterets længde som fosterets hovedmål og abdominalmål, femurlængde, hudtykkelse eller en kombination af disse. Ved de beregningsmetoder, der anvendes hyppigst, benytter man sig af BPD, AC eller AD samt evt. FL. Fostervægten angives i gram med tilføjelse af procentuel afvigelse fra normalkurvens mediane værdi. Samtidig med udførelsen af det ultralydvejledte fosterskøn vil man almindeligvis foretage en vurdering af fostervandsmængden samt en doppler-flow undersøgelse med henblik på belysning af fosterets tilstand.

Vurdering af fosterets tilstand

Monitorering af liv

Normalt kan den gravide føle fosterbevægelser fra omkring midtvejs i graviditeten – førstegangsfødende lidt senere end flergangsfødende. I starten føles boblende, senere spjættende og til sidst rullende bevægelser. Fosterets bevægelsesmønster er afhængigt af gestationsalderen. Der er imidlertid meget stor individuel variation, og der findes ikke nogen almindeligt accepteret beskrivelse af, hvordan fosterbevægelserne skal være til en bestemt gestationsalder. Det er kendt, at aftagende fosterbevægelser kan være et tegn på aftagende føtalt velvære, og aftagende fosterbevægelser kan således ses i tilslutning til retarderet intrauterin vækst. Programmer med rutinemæssig registrering af fosterbevægelser – f.eks. registrering af hvor mange fosterbevægelser der er i løbet af en halv time, eller registrering af hvor lang tid der går, før der er ti fosterbevægelser – har vist sig at være af ringe klinisk betydning. Det er blevet almindelig kutyme i instruktionen af de gravide, at de opfordres til at henvende sig til undersøgelse, såfremt de registrerer betydeligt aftagende fosterbevægelser.

Kardiotokografi

Kardiotokografi (CTG) er en samtidig registrering af fosterets puls og kontraktionerne i uterus som funktion af tiden. Hos betydeligt vækstretarderede fostre vil der indtræffe forandringer i CTG, som er baseret på den til tilstanden knyttede kroniske intrauterine asfyksi. Forandringerne i CTG vil være nedsat variationsbredde, forekomst af (sene) decellerationer samt eventuelle ændringer i basislinje (initialt stigning i basislinje, terminalt fald i basislinje). Forandringer i CTG indtræder på

et relativt sent tidspunkt i forløbet af en situation med retarderet intrauterin vækst, og CTG-forandringer er således et tegn på, at fosteret er i en umiddelbar truet tilstand.

CTG udføres i form af en nonstresstest. Der foreligger ikke optimale undersøgelser til vurdering af værdien af denne test. I alt foreligger der fire randomiserede undersøgelser, de er imidlertid alle for små til at kunne påvise en reduktion i den perinatale mortalitet [6, 7]. Der er dog fundet et sammenfald mellem abnormt CTG og lavt Apgar-score, ligesom et normalt CTG muligvis kan reducere længden af indlæggelser under en graviditet [8, 9]. Man finder det derfor relevant at foretage registrering af fosterets hjertefrekvens med henblik på at identificere det patologiske CTG og derved opnå mulighed for tidlig klinisk vurdering og planlægning af eventuelle indgreb.

Fostervandsvolumen

Værdien af at vurdere fostervandsmængden er usikker. I en undersøgelse med meget stramme kriterier for definitionen af oligohydramnios fandtes høj sensitivitet og specificitet for diagnosticering af oligohydramnios i tilslutning til IUGR [10]. Et mere kvalitativt skøn over fostervandsmængden har ikke vist sig at have samme diagnostiske karakteristika. Observationelle studier viser dog samstemmende, at oligohydramnios øger risikoen for IUGR, og det anbefales derfor at lade en fostervandsmængdevurdering indgå i vurderingen af IUGR.

Doppler-flow

Med spektral Doppler måles blodets hastighed. Denne undersøgelse anvendes på a. umbilicalis med henblik på vurdering af fosterets tilstand. Det er muligt at beregne blodgennemstrømningen i ml pr. minut, men i praksis er sådanne beregninger behæftet med meget stor usikkerhed, hvorfor de ikke er almindeligt klinisk anvendelige. I stedet vurderer man forholdet mellem Doppler-flowet i systole og diastole. På baggrund af dette beregnes *pulsatility index*, som beskriver forskellen mellem systolisk og diastolisk flow. Undersøgelse af Doppler-flow anbefales, når fosterets vægtafvigelse skønnes at være på minus 22% eller mere. Hvis denne ratio er normal eller kun let påvirket er den perinatale mortalitet og morbiditet kun marginalt forhøjet selv hos fostre, hvor vægten skønnes at være lav. Hvis Doppler-flowet er svært abnormt stiger den perinatale mortalitet med en faktor 13 og risikoen for svært handicap med en faktor 3. Bestemmelse af *pulsatility index* med henblik på planlægning af optimalt forløbstidspunkt blandt højrisikogravide kan muligvis/formentlig reducere den perinatale mortalitet hos ikkemisdannede børn med 30-50%. Selv om konfidensintervallet for odds-ratio overskrider 1, viser flere undersøgelser den samme tendens til reduktion af perinatal mortalitet. Ser man på morbiditet, tyder resultaterne af enkelte arbejder tillige på, at Doppler-undersøgelse kan reducere hyppigheden af svær neonatal morbiditet [11-13]. Selv om der ikke er udført større randomiserede, kontrollerede un-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Retningslinjer for aktion, når diagnosen retarderet intrauterin vækst er stillet.

	Small for gestational age/gestationsalder		
	27-31 uger	32-36 uger	≥37 uger
Borderline 15-21%	UL: vægtafvigelse hver tredje uge	UL: vægtafvigelse hver tredje uge	Overveje forløsning
Moderat 22-34%	UL: vægtafvigelse hver anden uge Doppler: klasse 3: overveje sectio eller kontrol 1-2×ugentlig CTG: 1-2×ugentlig	UL: vægtafvigelse hver anden uge Doppler: klasse 2 og 3: sectio ellers kontrol 1-2×ugentlig CTG: 1-2×ugentlig	Overveje forløsning Doppler: abnorm: forløsning normal: 1-2×ugentlig CTG: 2×ugentlig
Svær ≥35%	UL: vægtafvigelse hver anden uge Doppler: klasse 2 og 3: overveje sectio klasse 1: kontrol ×2 ugentlig, menoverveje sectio Normal: kontrol 2×ugentlig CTG: 2×ugentlig Karyotype/ misdannelses- skanning Overflytning til en afdeling med neonatal assistance	UL: vægtafvigelse hver anden uge Doppler: klasse 2 og 3: sectio klasse 1: overveje forløsning, ellers ×2 ugentlig Normal: kontrol ×2 ugentlig CTG: 2×ugentlig Karyotype/ misdannelses- skanning Overflytning til en afdeling med neonatal assistance	Forløsning Forløsningsmåde afhængig af Doppler: klasse 2 og 3: sectio klasse 1 eller normal: p.p.med. Overflytning til en afdeling med neonatal assistance

UL: ultralydundersøgelse.

Doppler: Doppler-flowmåling på a. umbilicalis

p.p.med.: partus provocatus medicamentalis

CTG: kardiotokografi

dersøgelser til bedømmelse af sammenhængen mellem Doppler-flow-undersøgelse og perinatal mortalitet og perinatal morbiditet, har Doppler-flow-undersøgelse fundet tiltagende anvendelse i vurderingen af patienterne [14].

Som supplement til Doppler-flow-undersøgelse på a. umbilicalis kan man foretage Doppler-flow-undersøgelse på a. cerebri media. Herved får man mulighed for at vurdere, om der er sket en re-fordeling af fosterets blodvolumen hos fostre med svær IUGR som udtryk for *brain-sparing-effect*.

Hormonanalyser

Måling af østriol og humant placentallaktogent hormon i blod har tidligere været anvendt til bedømmelse af fostrets og placentas tilstand. En omfattende dokumentation i litteraturen viser dog, at disse parametre er uegnede til screening for placentainsufficiens og føtal væksthæmning, da de har en meget lav prædiktiv værdi. Disse metoder er derfor nu stort set forladt.

Rekommandationer

Hvis man har stillet diagnosen IUGR, vil der - afhængigt af til-

standens sværhedsgrad - være indikation for at lægge et program for fortsat overvågning og klinisk vurdering eller indikation for at afslutte graviditeten med en igangsættelse af fødslen eller evt. udførelse af kejsersnit. Den kliniske beslutning, der tages efter påvisning af retarderet intrauterin vækst, vil naturligvis afhænge af sværhedsgraden af den retarderede intrauterine vækst og gestationsalderen.

Dansk Selskab for Obstetrik & Gynækologi har udarbejdet et forslag til retningslinjer for aktion, når diagnosen retarderet intrauterin vækst er stillet (Tabel 1).

Lette tilfælde følges op med kontrol af fosterets vækst efter tre uger, sværere tilfælde følges op med vægtestimat, CTG og Doppler-undersøgelse samt ultralydvurdering med intervaller afhængige af fundenes sværhedsgrad. Endelig opstilles kriterier for afslutning af graviditet og evt. overflytning af patienten til en afdeling med neonatal assistance.

Korrespondance: Carsten Lenstrup, Gynækologisk-obstetriske Afdeling G, Amtssygehuset i Gentofte, Niels Andersens Vej 65, DK-2900 Hellerup.

Antaget den 15. oktober 2003.

Amtssygehuset i Gentofte, Gynækologisk-obstetriske Afdeling G, og Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetriske Afdeling Y.

Litteratur

- Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M et al. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:793-800.
- Secher NJ, Kern Hanasen P, Lenstrup C et al. Birthweight-for-gestational age charts based on early ultrasound estimation of gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;93:128-34.
- Larsen T, Petersen S, Greisen G et al. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early Human Development* 1990;24:37-45.
- Marsál K, Persson P-H, Larsen T et al. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Pædiatr* 1996;85:843-8.
- Svangreomsorg. Retningslinier og redegørelse. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
- Thacker SB, Berkman RL. Assessing the diagnostic accuracy and efficacy of selected antepartum fetal surveillance technique. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:121-41.
- Villar J, Belizan JM. The evaluation of the methods used in the diagnosis of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:187-99.
- Flynn AM, Kelly J, Mansfield H et al. A randomized controlled trial of non-stress antepartum cardiotocography. *Br J Obstet Gynecol* 1982;89:427-33.
- Lumley J, Lester A, Anderson I et al. A randomized trial of weekly cardiotocography in high-risk obstetric patients. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:1018-26.
- Manning FA, Hill LM, Platt LD. Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound: Antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139: 254-8.
- Tyrell SN, Lilford RJ, Macdonald HN et al. Randomized comparison of routine vs highly selective use of Doppler ultrasound and biophysical scoring to investigate high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:909-16.
- Årström K, Eliasson A, Hareide JH et al. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies. Longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:171-8.
- Laurin J, Lingman G, Marsal K et al. Fetal blood flow in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987;69:895.
- Nielson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound in high risk pregnancies. (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.