
Påvisning av dødsårsak ved intrauterin død – hvilke undersøkelser bør gjøres?

DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

J. FREDERIK FRØEN

Email: j.f.froen@klinmed.uio.no

Kvinneklinikken og Pediatrisk forskningsinstitutt

ÅSHILD VEGE

Rettsmedisinsk institutt

Rikshospitalet

0027 Oslo

ELI ORMEROD

Genetisk institutt

Ullevål sykehus

0407 Oslo

BABILL STRAY-PEDERSEN

Kvinneklinikken

Rikshospitalet

0027 Oslo

Intrauterin død etter 22. svangerskapsuke forekommer ved 4 promille av svangerskapene i Oslo. Hvorvidt dødsårsaken blir funnet, avhenger av analysevalgene. Her har det vært store forskjeller mellom Oslo-sykehusene. I en firedel av tilfellene er diagnosen blitt plutselig uforklart fosterdød. En korrekt dødsårsak er viktig både for foreldrene, som vil vite hvorfor deres barn døde og fremtidig gjentakelsesrisiko, og for helsepersonellens evne til å gi fullverdig veiledning, forebygging og behandling.

Gjennomføringen av gjeldende diagnostiske rutiner ved Oslo-sykehusene er blitt vurdert for perioden 1986 – 95. Strukturert litteratursøk i Medline via Ovid og eget forskningsmateriale er lagt til grunn for de felles retningslinjer for diagnostikk ved

intrauterin død i Oslo og Akershus som presenteres på Legeforeningens nettsider (www.legeforeningen.no).

Obduksjon og morkakeundersøkelser ble utført i 88 % av de intrauterine fosterdødstilfellene som inntraff fra og med 22. svangerskapsuke. Blant obduserte tilfeller av plutselig uforklart fosterdød ble intrauterine infeksjoner utelukket i 93 % av tilfellene. Derimot var det kun utført Kleihauer-Betkes test for føto-maternell blødning i 17 % av tilfellene, autoantistoffanalyser i 24 % og glukosebelastning i 36 %. Laboratorieanalyser som bør gjennomføres for å stille rett diagnose ved intrauterin død er: obduksjon, morkakehistologi, bakteriologiske dyrking, samt analyser for å påvise infeksjoner som *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, Parvovirus B19 og *Listeria monocytogenes*. Man bør gjøre Kleihauer-Betkes test, diabetesutredning, kromosomanalyser av fostervann og morkake, samt antifosfolipidundersøkelser.

I de senere år har antallet dødfødsler etter 16. svangerskapsuke i Norge utgjort i underkant av 1 % av alle registrerte svangerskap (1). I en nylig gjennomført studie, Oslo-studien, ble alle journaler ved dødfødsler i tiårsperioden 1985 – 95 gjennomgått (2). Intrauterin død før fødsel forekom i omtrent 4 ‰ av svangerskapene med 22 ukers varighet eller hvor fosteret veide 500 g, hvilket er Verdens helseorganisasjons definisjon av dødfødsel i motsetning til abort (3). Ved ethvert dødsfall, også intrauterine, finnes et grunnleggende behov for å finne en dødsårsak. Foreldrene vil vite hvorfor deres barn døde og eventuell gjentakelsesrisiko. Helsepersonell har behov for kunnskap for å kunne gi fullverdig veiledning, forebygging og behandling. Dette avhenger av dødsårsaken.

I Oslo har det vært mangler i diagnostikken ved intrauterin død, og det har vært betydelige forskjeller i analyserutiner ved de ulike sykehusene. I Oslo-studien viste det seg at obduksjon og morkakeundersøkelser ble utført i 88 % av dødfødselstilfellene. Blant plutselige uforklarte fosterdødstilfeller var analyser for intrauterine infeksjoner utført i 93 % av tilfellene, men disse var av varierende verdi på grunn av analysevalgene som ble gjort. Derimot var det kun utført Kleihauer-Betkes test for massiv føto-maternell blødning hos 17 % og glukosebelastning hos 36 %. Analyser av autoantistoffer ble kun utført hos 24 %, og av disse var det ofte gjort analyser på autoantistoffer uten interesse for diagnostikken. Ett av fire dødsfall fikk diagnosen plutselig uforklart fosterdød på tross av adekvat obduksjon og morkakeundersøkelser hos samtlige. Med bakgrunn i et ønske om felles retningslinjer for perinatalkomiteene i Oslo og Akershus er relevant litteratur gjennomgått for denne oversiktsartikkelen. Nye felles retningslinjer for diagnostikk ved intrauterin død er vedtatt av perinatalkomiteene i tråd med dette.

Metode

Oversikten er basert på litteratursøk i Medline via Ovid og eget forskningsmateriale (2). Det finnes ingen anbefalinger i denne sammenheng i Cochrane-databasen. Elektronisk litteratursøk er gjennomført etter søkeordene "fetal death" (fokusert) med undertitlene "blood", "diagnosis", "etiology", "epidemiology", "genetics", "immunology", "microbiology", "parasitology", "pathology", "physiopathology" og "virology". Søk ble begrenset til engelskspråklige artikler med sammendrag fra

perioden 1980 til i dag – artikler som var Mesh-indeksert som ”case report” eller ”animal” ble ekskludert. Søket gav over 700 titler, og av disse ble om lag 150 relevante artikler med materiale fra den vestlige verden vurdert. Det er lagt vekt på sammenliknbarhet med skandinaviske forhold, studiedesign og størrelse.

Obduksjon og morkakehistologi

Obduksjon er uomtvistelig det aller viktigste redskap for å finne dødsårsak, med morkakeundersøkelse på annenplass. Ved obduksjonen vil man i 40 – 70 % av tilfellene finne en sannsynlig dødsårsak (4), og i 26 – 45 % av tilfellene vil obduksjonen endre eller gi viktig tilleggsinformasjon til den kliniske diagnosen (5 – 7). Det er verdt å merke seg et svensk materiale der det hyppigst ble gjort funn hos de minste fostrene, samtidig som dette var den gruppen der færrest obduksjoner ble foretatt (4). Den viktigste faktoren som påvirker verdien av obduksjon, er tiden fra intrauterin død til obduksjon. Når diagnosen stilles, vil forløsning induseres, og dernest vil foreldrenes behov for tid til å holde og stille barnet måtte veies opp mot behovet for å få gode svar på årsaken til dødsfallet. Situasjonen rundt en intrauterin død åpner ikke for å presse på fremdrift, men helsepersonellet bør bidra til å gi de berørte den informasjon de trenger for å bli innstilt på at obduksjon helst bør foretas i løpet av et døgn. I tilfeller der pårørende motsetter seg obduksjon, vil MR kunne gi likeverdig informasjon i 60 – 90 % av tilfellene dersom det finnes kompetanse på perinatal MR (8). Morkakefunn som bidrar til dødsårsaksdiagnosen finnes hos ca. 30 – 50 % (4, 9), selv om betydelig hyppigere positive funn er rapportert (10).

Dersom dødsårsaken ikke er åpenbar, bør obduksjonen av fosteret inkludere de analyser som benyttes ved utredning av uforklart spedbarnsdød:

- – Grundig anamnese med særlig vekt på sykdom under svangerskapet og arvelige lidelser
- – Utvendig undersøkelse av fosteret med registrering av eventuelle misdannelser, samt vekt, lengde (isse-hæl, isse-sete), hodeomkrets, fotlengde og omkrets av thorax og abdomen
- – Undersøkelse av alle organer – makroskopisk, inkludert samtlige organers vekt, og mikroskopisk, inkludert nevropatologisk undersøkelse
- – Avhengig av postmortal tid bør det ev. også gjøres mikrobiologiske undersøkelser av cerebrospinalvæske, hjerteblod (om ikke tatt rett etter fødsel), lungevev, levervev, nyrevev og miltvev
- – Røntgenundersøkelser bør inkluderes ved mistanke om spesielle misdannelser

Føto-maternell blødning

Ubetydelig føto-maternell blødning er hyppig, mens det er den massive føto-maternelle blødning som forårsaker intrauterin død. Diagnosen stilles ved kvantifisering av føtale erythrocytter i maternelt blod (Kleihauer-Betkes test). I litteraturen brukes ulike grenser for massiv føto-maternell blødning – fra 30 ml til 150 ml, med 50 ml som vanligste

definisjon (4, 11 – 14). Slike grenser kan generelt kritiseres, siden blødning med et bestemt volum vil ha ulik betydning, avhengig av fosterets alder og totale blodvolum. Med ulik bruk av grenser variere også insidensen betydelig (tab 1). Massiv føto-maternell blødning synes, uavhengig av grense, å være en viktig årsak til intrauterin død. Eksempelvis forekommer 80 ml blødning ved 1 av alle fødsler, og har da nær 40 % dødelig utgang. I denne størrelsesorden vil insidensen være 8 – 9 % ved dødfødsler. Også ved høyere grenser (150 ml) vil insidensen av massiv føto-maternell blødning bli høy dersom man vurderer de ellers uforklarte dødfødsleene separat (tab 1).

Tabell 1

Insidensen av massiv føto-maternell blødning i ulike studier med forskjellige definisjoner av tilstanden. Både studier basert på totalmateriale av alle fødsler og studier basert på dødfødsler er inkludert

Kategori	Antall	Grense	Insidens	Kommentarer	Litteratur
Alle fødsler	9 000	150 ml	0,4 ‰		(12)
Alle fødsler	31 000	80 ml	1 ‰	38 % dødelighet	(11)
Alle fødsler	9 000	30 ml	11 ‰		(14)
Dødfødsler	45	50 ml	9 %		(13)
Dødfødsler	219	Ikke angitt	8 %	5 % eneste funn	(4)
Dødfødsler	119	150 ml	3,4 %		(12)
Dødfødsler	29	150 ml	14 %	Uforklarte dødfødsler	(12)

Kromosomanalyser

Ved intrauterin død finnes føtale kromosomanomalier i 10 – 16 % av tilfellene (13, 15, 16). I tillegg vil isolert morkakemosaikk bli funnet i 1 – 2 % av alle svangerskap (17 – 19). Sistnevnte har oftest bakgrunn i en zygote med trisomi som postzygotisk mister det overflødig kromosomet (17). Denne typen mosaikk medfører 9 – 17 % dødelighet (17 – 19), i hovedsak i 2. – 3. trimester (17). Dersom denne tilstanden ikke diagnostiseres korrekt, vil den registreres som andre årsaker til morkakesvikt og kan medføre uriktig behandling og veiledning av foreldrene. Kromosomanalyser er derfor en viktig del av utredningen ved intrauterin død (20).

Et problem i denne sammenheng er å finne viabelt vev som kan gi oppvekst av celler. Ved fostervannsprøvetaking der det er et levende foster, er suksessraten for cellevekst og kromosomanalyse nær 99 %. Ved intrauterin død er raten 82 – 92 % (13, 15, 21). Det er verdt å merke seg at flertallet av trisomiene i et svensk materiale ikke ble gjenkjent klinisk (13). Tiden fra fosterdød til biopsier kan tas er ofte lang, og sjansene for en vellykket kromosomanalyse svinner fort. Fostervannsprøvetaking før induksjon

av fødsel har flere fordeler: Mindre tid går fra dødsfallet inntreffer, og fostervannsprøvene er mindre ressurskrevende enn biopsier og inngår derfor lettere i laboratorienes rutine. Ideelt sett burde man også ha mulighet til å stille diagnosen isolert morkakemosaikk. Da bør man ta biopsi fra morkakens føtale side umiddelbart etter fødselen. Vanskeligheten her kan være å skille maternelt vev fra føtalt. Bare én maternell celle kan være nok til å gi en falsk karyotype. I tillegg kan langtidsdyrking av celler føre til in vitro-oppståtte pseudomosaikker. For å kunne bekrefte en reell mosaikk (ikke isolert i morkaken) må kromosomfunnet finnes igjen i den andre primærkulturen. Det er rapportert lavere andel vellykkede analyser ved morkakebiopsier enn ved fostervannsprøver – 34 – 46 % (13, 16) – avhengig av tiden som var gått siden fosteret døde: 70 % ved nylig døde, 0 % ved betydelig maserert foster (16). Imidlertid lykkes analyse av morkakebiopsier oftere enn med biopsier fra selve fosteret (19, 21, 22).

Intrauterine infeksjoner

Infeksjoner i svangerskapet er relativt hyppig, og i en svensk studie fant man at infeksjoner (inkludert prematur fostervannsavgang) forårsaket 15 % av dødfødsle (13). I en prospektiv studie i Sverige har man foreløpig funnet infeksjoner ved 20 % av dødfødsle. For flere av infeksjonene er det av interesse å fastslå både om mor har en pågående eller gjennomgått infeksjon og om fosteret eller andre svangerskapsprodukter er smittet – både mor og svangerskapsprodukter må derfor undersøkes. Ved serologiske undersøkelser bør for øvrig alle ev. positive prøver tatt ved fødsel kontrolleres mot screeningblodprøven fra første svangerskapskontroll for å bekrefte primærinfeksjon. Det er ikke nødvendigvis alle de klassiske medfødte TORCH-infeksjonene som er sentrale ved intrauterin død i dag – av 520 analyserte dødfødsler fantes forhøyede verdier av IgM-antistoffer hos mor for ett av disse agenser hos 5 %, men ingen ble verifisert ved obduksjon (4).

Forekomsten av primær *toxoplasmainfeksjon* under svangerskap i vestlige land ligger på rundt 1 – 5 ‰, og i Oslo-området er det relativt sett en høy forekomst i denne gruppen (23, 24). Ved maternell infeksjon smittes fosteret i ca. 30 – 40 % av tilfellene totalt sett, og risikoen øker med svangerskapsalder. Risikoen for intrauterin død ved infisert foster er 5 %, og analyser for toxoplasmose bør inngå i utredningen.

Rubella i svangerskapet er derimot snart en raritet i en gjennomvaksinert populasjon, og selv om teratogene effekter i første trimester er velkjent, synes ikke rubellainfeksjon å være fatalt hos et ellers sunt foster etter 22. uke i svangerskapet (25, 26).

For fostre i denne kategori er heller ikke et *herpes simplex-residiv* en sannsynlig dødsårsak alene (26), men ved primærinfeksjon hos mor er det indikasjon for å utføre analyser som i dag bør inkludere herpes simplex-serotyping.

Cytomegalovirus er både langt hyppigere og langt farligere for fosteret. 1 – 4 % av gravide kvinner infiseres i løpet av svangerskapet, med en dødelighet for fosteret på ca. 15 % (27 – 29).

Sammen med cytomegalovirus bør også analyser for *Parvovirus B19* utføres. Særlig de som i yrke eller privat har mye kontakt med barn (med manglende immunitet) vil være utsatt under epidemier. Totalt regner man med at 3 ‰ vil få denne infeksjonen i løpet

av svangerskapet, og at fosterdødeligheten ligger på 5 – 12 % (30, 31). I et britisk materiale var parvovirus dødsårsaken ved 10 % av dødfødsle i annet trimester (32).

Et annet agens som oppstår i lokale epidemier er *Listeria monocytogenes*, som i særlig grad affiserer gravide. En tredel av alle listeriainfeksjoner er hos gravide, og medfører da en fosterdødelighet på hele 30 % (33). Påvisningen av dette agens kan være komplisert, men bør inngå i utredningen – primært i form av dyrking.

I tillegg til de ovenstående maternelle/føtale infeksjoner kan flere ulike bakterier og virus forårsake intrauterin død, til tross for at disse utgjør en del av morens naturlige tarmflora eller passerer som en subklinisk infeksjon. Diagnosen baseres da kun på dyrkingsprøver fra foster og svangerskapsprodukter. Eksempelvis har man i en pågående studie i Sverige og en nylig avsluttet studie i Litauen funnet *Escherichia coli* og enterovirus som årsak til intrauterin død i flere tilfeller. Disse studiene minner oss også om lues som en viktig importert dødsårsak fra Øst-Europa.

Siden betydningsfulle infeksjoner kan oppstå i forskjellige svangerskapsprodukter, tas dyrkingsprøvene fra flere ulike steder. Det synes logisk å utføre både anaerobe og aerobe dyrkninger for bakterier og virus fra morkake, fosterets naturlige åpninger og sist, men ikke minst, fostervannsprøvetaking, som vil være den eneste prøven uten mulig forurensning fra passasjen gjennom fødselskanalen. Ved et nylig dødt foster bør fosterblod (hjerterblod) inngå der dette er praktisk gjennomførbart. Verdien av dyrking fra de ulike områdene er ikke klarlagt, men i en pågående svensk studie fremstår fostervann og hjerterblod som de klart beste. Prøve fra cervix gir informasjon om eventuell kolonisering.

Diabetes

Den økte risikoen for dødfødsler ved diabetes er velkjent, og særlig uforklarte dødfødsler sent i svangerskapet har fått mye oppmerksomhet (34). Intrauterin død på diabetisk bakgrunn er særlig viktig å oppdage fordi det burde kunne forhindres (35). Det finnes indikasjoner på at graden av metabolsk forstyrrelse har betydning, da kvinner med insulinavhengig diabetes som mister sitt barn har høyere Hb A_{1c}-nivå enn andre kvinner med diabetes (36). Andre finner ingen slik sammenheng (37, 38). Imidlertid er også ikke-insulinavhengig diabetes forbundet med dødfødsler. Blant annet er det vist sammenheng mellom unormal glukosebelastningstest og intrauterin død (34, 39), og kvinner som får diagnosen svangerskapsdiabetes for første gang, har flere dødfødsler i sykehistorien enn andre (40). Svangerskap som endte i plutselig uforklart fosterdød hadde den høyeste insidensen av glukosuri (en femdel), men det laveste antall med diagnosen diabetes (0 %) sammenliknet med alle andre svangerskap (2). Muligens er dette et tegn på utilstrekkelig diagnostikk i denne gruppen.

Vi har ikke funnet data som sier noe om hvorvidt glukosebelastningstest er bedre enn Hb A_{1c}-nivå som screening ved intrauterin død, og begge tester bør utføres frem til man har et tilstrekkelig materiale for å få avklart dette.

Autoantistoffer

Sammen med andre koagulasjonsdefekter, som protein S-mangel (41) og faktor V Leiden-mutasjon (42, 43), er forhøyede titre av antifosfolipider som antikardiolipin, lupusantikoagulant og anti- β (2)-glykoprotein I satt i sammenheng med dødfødsler der man finner maternelle karforandringer i morkaken (44, 45). Det synes foreløpig ikke som om anti- β (2)-glykoprotein I, som er nærmere knyttet til antifosfolipidsyndromet enn antikardiolipin, er mer tilknyttet dødfødsler enn dette (46). I en pasient-kontrollstudie med 99 dødfødsler fant man 4 % lupusantikoagulant og 11 % antikardiolipin med forhøyet titer blant kvinner som fikk et dødfødt barn, men ikke hos kontrollpersonene (47). Derimot kan ikke antifosfolipidmålinger alene identifisere risikosvangerskap (48, 49). Det er blitt foreslått at antifosfolipider kun burde inkluderes i utredningen ved dødfødsler dersom kvinnen har lupusliknende sykdom eller tromboser i sykehistorien (50). Forfatterne mener det burde være klar indikasjon for antifosfolipidanalyse ved påvist morkakepatologi ved intrauterin død, siden riktig diagnose og behandling gir bedret prognose for fremtidige svangerskap. På indikasjon bør videre koagulasjonsutredning utføres, og terskelen bør være lav ved karforandringer i morkaken ved en ellers uforklart dødfødsel, dog i mindre grad dersom morkakesvikt og multiple infarkter er forklart av høyt sigarettkonsum.

Mens antifosfolipidene er nær knyttet til dødfødsler, har de liten sammenheng med spontanaborter (51). Det kan muligens forklare hvorfor enkelte studier der disse gruppene ikke er atskilt, ikke viser antifosfolipider som tydelig risikofaktor (52). Antinukleære autoantistoffer gir derimot flere negative svangerskapsutfall, men på et tidlig stadium ved spontanabort (53), ikke ved dødfødsel (4).

I både Sverige og Finland pågår det studier omkring dødsårsaker ved intrauterin død. Interrimresultater derfra indikerer at "hepatose" med forhøyede leverenzymverdier av ukjent årsak kan være involvert i en signifikant andel av tilfellene. Når disse studiene er avsluttet, vil resultatene kunne få betydning for hvilke analyser som bør utføres ved intrauterin død også i vår region.

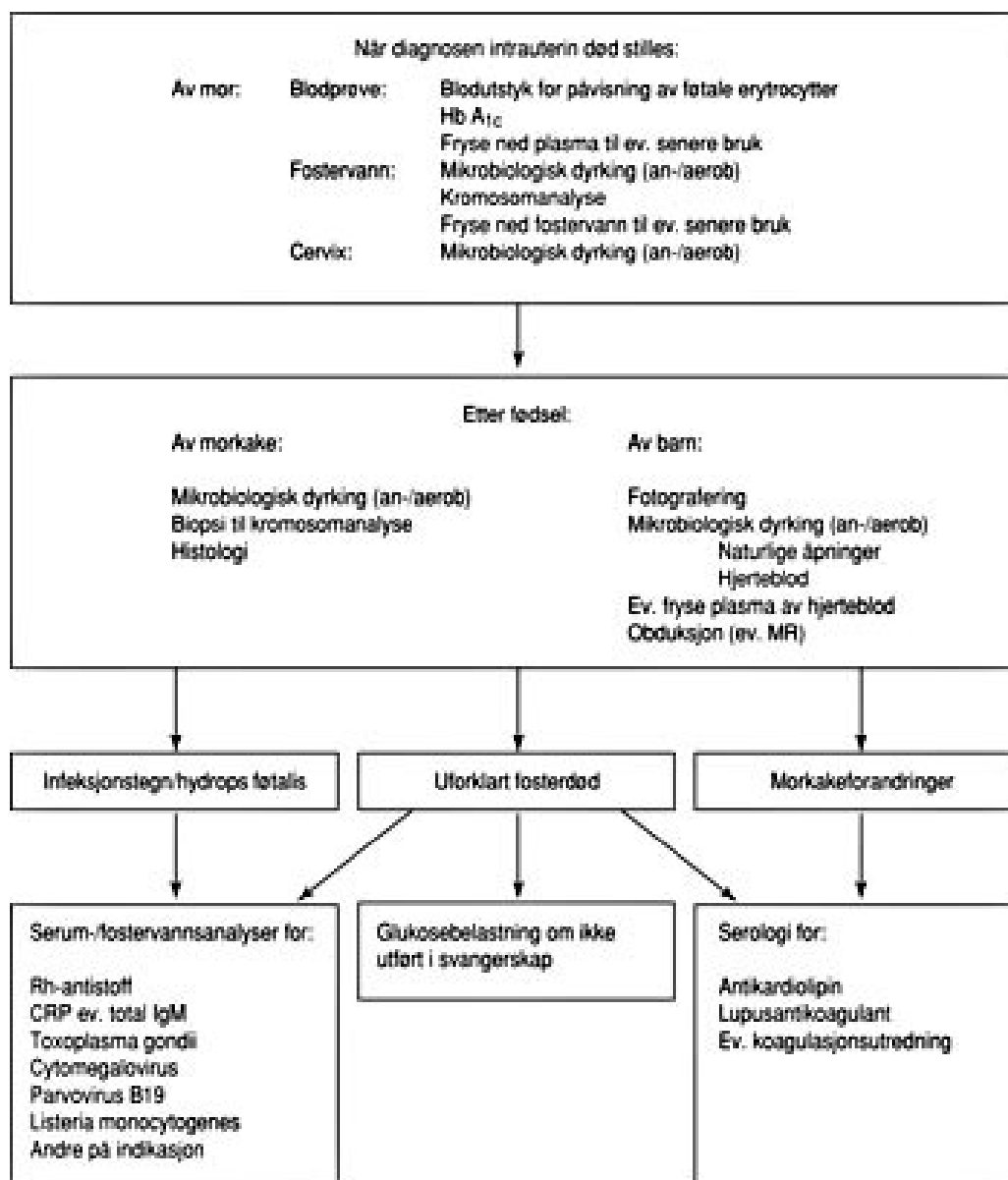
Fostervannsprøve

Vi anbefaler bruk av fostervannsprøve som diagnostisk hjelpemiddel ved intrauterin død, for påvisning av infeksjoner og kromosomavvik. En av disse to finnes i en firedel til en tredel av fosterdødstilfellene (13, 15, 16). Så vidt vi kjenner til, benytter ingen avdelinger i Norge dette i dag, mens det er i rutinemessig bruk hos mange kolleger i vårt nærområde. Komplikasjoner ved fostervannsprøvetaking er i all hovedsak knyttet til risikoen for fosteret og svangerskapsvarighet – vurderinger som er uaktuelle når ulykken allerede har skjedd. Det diagnostiske fortrinn fostervannsprøver gir synes ikke å være kontroversielt, mens enkelte har betenkeligheter knyttet til å belaste kvinnen med et stikk i en allerede tragisk situasjon. En velment tilbakeholdenhet i en slik situasjon reflekterer kanskje like mye den følelsesmessig ubehagelige situasjonen fødselshjelperne befinner seg i – stilt overfor en kvinne med et dødt barn i magen. Kvinnens umiddelbare behov skiller seg fra de behov som kommer når sjokket er

overstått, og det ene viktige spørsmål gjenstår: ”Hvorfor skjedde det?” Profesjonell opptreden fra hennes hjelpere bør bidra til å øke hennes forståelse for at mindre ubehag kan gi viktig informasjon som hun senere vil trenge. Et tilbud om fostervannsprøvetaking bør inngå i god diagnostikk ved intrauterin død, og det skal være kvinnens valg om hun vil benytte seg av det.

Konklusjon

Det har vært stor forskjell i det diagnostiske tilbud til pasientene ved intrauterin død, og vi har ønsket å bidra til at diagnostikken bedres. Å finne rett diagnose ved fosterdød bør være en høyt prioritert oppgave, siden dette er eneste inngangsport for rett veiledning, forebygging og behandling. Bruken av begrepet ”plutselig uforklart fosterdød” eller liknende bør forbeholdes de tilfeller som forblir uforklart til tross for adekvate prosedyrer og ikke på grunn av dem. Prosedyrene for diagnostikk ved intrauterin død er oppsummert i figur 1, og bør inneholde: obduksjon, morkakehistologi, analyser for utvalgte infeksjoner, Kleihauer-Betkes test, diabetesutredning, kromosomanalyser av fostervann og morkake og serologisk undersøkelse for antifosfolipider.



Figur 1 Skjematisk oversikt over de diagnostiske analyser som er vist å ha verdi ved utredningen etter intrauterin død

En skjematisk oversikt over anbefalingene fra perinataalkomiteene i Oslo og Akershus for analyser ved intrauterin død er publisert på Legeforeningens nettsider sammen med praktisk veiledning om prøvetaking og prøvebehandling (www.legeforeningen.no).

LITTERATUR

1. Fødsler i Norge gjennom 30 år. Bergen: Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen, 1997.
2. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege Å, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death (SIUD): epidemiology of singleton cases in Oslo, Norway, 1986 to 1995. Am J Obstet Gynecol 2001; akseptert for publisering.
3. World Health Organization. The OBSQUID Project. Quality Development in Perinatal Care, final report. Genève: WHO/EURO, 1995.

4. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121 – 5.
5. Meier PR, Manchester DK, Shikes RH, Clewell WH, Stewart M. Perinatal autopsy: its clinical value. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 349 – 51.
6. Porter HJ, Keeling JW. Value of perinatal necropsy examination. *J Clin Pathol* 1987; 40: 180 – 4.
7. Saller DN jr., Lesser KB, Harrel U, Rogers BB, Oyer CE. The clinical utility of the perinatal autopsy. *JAMA* 1995; 273: 663 – 5.
8. Brookes JA, Hall-Craggs MA, Sams VR, Lees WR. Non-invasive perinatal necropsy by magnetic resonance imaging. *Lancet* 1996; 348: 1139 – 41.
9. Larsen LG, Graem N. Morphological findings and value of placental examination at fetal and perinatal autopsy. *APMIS* 1999; 107: 337 – 45.
10. Rayburn W, Sander C, Barr M jr., Rygiel R. The stillborn fetus: placental histologic examination in determining a cause. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 637 – 41.
11. de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 323 – 8.
12. Laube DW, Schauburger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for "unexplained" fetal death. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 649 – 51.
13. 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.
14. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 289 – 94.
15. Brady K, Duff P, Harlass FE, Reid S. Role of amniotic fluid cytogenetic analysis in the evaluation of recent fetal death. *Am J Perinatol* 1991; 8: 68 – 70.
16. Smith A, Bannatyne P, Russell P, Ellwood D, den Dulk G. Cytogenetic studies in perinatal death. *Australian & New Zealand J Obstet & Gynaecol* 1990; 30: 206 – 10.
17. Kalousek DK, Barrett I. Confined placental mosaicism and stillbirth. *Pediatr Pathol* 1994; 14: 151 – 9.
18. Wapner RJ, Simpson JL, Golbus MS, Zachary JM, Ledbetter DH, Desnick RJ et al. Chorionic mosaicism: association with fetal loss but not with adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 347 – 55.
19. Johnson MP, Drugan A, Koppitch FCd, Uhlmann WR, Evans MI. Postmortem chorionic villus sampling is a better method for cytogenetic evaluation of early fetal loss than culture of abortus material. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1505 – 10.
20. Sutherland GR, Carter RF. Cytogenetic studies: an essential part of the paediatric necropsy. *J Clin Pathol* 1983; 36: 140 – 2.

21. Neiger R, Croom CS. Cytogenetic study of amniotic fluid in the evaluation of fetal death. *J Perinatol* 1990; 10: 32 – 4.
22. Chen HY, Yang TC, Yah LS, Hsu TY, Tsai HD, Chang KS et al. Postmortem chorionic villus sampling for cytogenetic evaluation of early fetal loss: a simple reliable method. *Chung Hua i Hsueh Tsa Chih – Chinese Medical Journal* 1994; 53: 91 – 4.
23. Ambroise-Thomas P, Petersen E, red. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. Paris: Springer-Verlag, 2000.
24. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 853 – 61.
25. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2: 781 – 4.
26. Moyo SR, Tswana SA, Nystrom L, Bergstrom S, Blomberg J, Ljungh A. Intrauterine death and infections during pregnancy. *International J Gynaecol Obstet* 1995; 51: 211 – 8.
27. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985; 313: 1270 – 4.
28. Lamy ME, Mulongo KN, Gadisseux JF, Lyon G, Gaudy V, Van Lierde M. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 91 – 4.
29. Griffiths PD. The presumptive diagnosis of primary cytomegalovirus infection in early pregnancy by means of a radioimmunoassay for specific-IgM antibodies. *British Obstet Gynaecol* 1981; 88: 582 – 7.
30. Gay NJ, Hesketh LM, Cohen BJ, Rush M, Bates C, Morgan-Capner P et al. Age specific antibody prevalence to parvovirus B19: how many women are infected in pregnancy? *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994; 4: R104 – 7.
31. Rodis JF, Quinn DL, Gary GW, Anderson LJ, Rosengren S, Cartter ML et al. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1168 – 71.
32. Wright C, Hinchliffe SA, Taylor C. Fetal pathology in intrauterine death due to parvovirus B19 infection. *British J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 133 – 6.
33. Farber JM, Losos JZ. *Listeria monocytogenes*: a foodborne pathogen. *CMAJ* 1988; 138: 413 – 8.
34. Sutherland HW, Fisher PM. Fetal loss and maternal glucose intolerance. A retrospective study. *Padiatrie und Padologie* 1982; 17: 279 – 86.
35. Cruikshank DP, Linyear AS. Term stillbirth: causes and potential for prevention in Virginia. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 841 – 4.

36. Ylinen K, Raivio K, Teramo K. Haemoglobin A1c predicts the perinatal outcome in insulin-dependent diabetic pregnancies. *British J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 961 – 7.
37. Beral V, Roman E, Colwell L. Poor reproductive outcome in insulin-dependent diabetic women associated with later development of other endocrine disorders in the mothers. *Lancet* 1984; 1: 4 – 7.
38. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113: 345 – 53.
39. Sicree RA, Hoet JJ, Zimmet P, King HO, Coventry JS. The association of non-insulin-dependent diabetes with parity and still-birth occurrence amongst five Pacific populations. *Diabetes Research & Clinical Practice* 1986; 2: 113 – 22.
40. Aberg A, Rydhstrom H, Kallen B, Kallen K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 212 – 7.
41. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387 – 8.
42. Rothbart H, Ohel G, Younis J, Lanir N, Brenner B. High prevalence of activated protein C resistance due to factor V Leiden mutation in cases of intrauterine fetal death. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 228 – 30.
43. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 736 – 9.
44. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent – the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 1999; 81: 891 – 9.
45. Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 179 – 86.
46. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch DW, Silver RM. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 642 – 8.
47. Bocciolone L, Meroni P, Parazzini F, Tincani A, Radici E, Tarantini M et al. Antiphospholipid antibodies and risk of intrauterine late fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 389 – 92.
48. Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson D, Palomaki GE, Pulkkinen AJ, Knight GJ. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1308 – 12.

49. Lockshin MD, Qamar T, Druzin ML, Goei S. Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant, and fetal death. *J Rheumatol* 1987; 14: 259 – 62.
 50. Out HJ, Kater L, Derksen RH. Antiphospholipid antibodies: risk factors or only markers for thrombosis, fetal loss and thrombocytopenia? *Neth J Med* 1990; 36: 177 – 81.
 51. Oshiro BT, Silver RM, Scott JR, Yu H, Branch DW. Antiphospholipid antibodies and fetal death. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 489 – 93.
 52. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. Lupus anticoagulants, anticardiolipin antibodies, and fetal loss. A case-control study. *N Engl J Med* 1991; 325: 1063 – 6.
 53. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 364 – 9.
-

Publisert: 30. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. september 2026.