

**Magnus Westgren**, överläkare, professor

**The-Hung Bui**, överläkare, kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

**Sverker Ek**, överläkare

**Marius Kublickas**, överläkare; samtliga vid centrum för fostermedicin, kvinnokliniken, Huddinge Universitetssjukhus

**Nikos Papadogiannakis**, överläkare, lektor i perinatal patologi, institutionen för patologi, Huddinge Universitetssjukhus

**Stig Ramel**, överläkare, enheten för minimalinvasiv kirurgi, centrum för kirurgisk vetenskap, Huddinge Universitetssjukhus

## Fostermedicin – ung subspecialitet på väg att etablera sig i klinisk praxis

### Dröm igår, rutinverksamhet idag. Vad gör vi i morgon?

|| Under det senaste årtiondet har en snabb utveckling inom fosterdiagnostik och -terapi motiverat att fostermedicin etablerats som en subspecialitet inom obstetrik i en rad länder. En förutsättning har varit utvecklingen av avancerad obstetrisk ultraljudsverksamhet, ultraljudsledd invasiv provtagning och terapi samt förbättrad genetisk diagnostik [1-3].

Inom flera av dessa områden har svenska forskargrupper gjort väsentliga insatser, bl a genom ultraljudsstudier av det humana fostrets fysiologi [4]. Fostermedicin har därigenom en relativt stark ställning vid flera av landets universitetssjukhus.

Parallellt med denna utveckling har betydelsen av fostrets intrauterina situation för ohälsa efter födelsen successivt kommit i fokus. Det har kunnat fastställas att orsaken till neurologiska skador hos barn ofta är att hänföra till den prenatala perioden och inte till själva förlossningen [5]. Dessutom är otillräcklig intrauterin tillväxt associerad med förekomst av en rad sjukdomstillstånd senare i livet, t ex hjärt-kärlsjukdom och diabetes. Även här har svenska forskargrupper gjort viktiga insatser; inte minst är svenska uppföljnings- och registerstudier av mycket stort värde för att studera dessa sammanhang. Fostermedicin berör ett flertal specialiteter, såsom obstetrik, pediatrik, genetik, barnkirurgi, patologi, infektionsmedicin, farmakologi m m. Den snabba utvecklingen inom flera av dessa specialiteter kommer att ha bäring också på den framtida utvecklingen inom fostermedicin.

Vi belyser här några intressanta utvecklingsområden inom denna unga subspecialitet och för fram våra synpunkter på hur den kan organiseras och utvecklas.

#### Dagens fosterdiagnostik en utopi för tio år sedan

Modern ultraljudsteknik har inneburit att fostret kan visualiseras och därigenom observeras på ett sätt som vi inte kunde drömma om för bara tio år sedan. De flesta allvarliga fostermissbildningar kan idag upptäckas före födelsen tack vare bl a hög upplösning och tredimensionell teknik (Figur 1) [1].

#### SAMMANFATTAT

Fostermedicin är en ung subspecialitet inom gynekologi och obstetrik. Inom verksamheten ryms diagnostik och behandling av fostret.

Kunskap om fostrets och placentans patofysiologi in-tar här en central roll.

Fostermedicin har många kontaktytor med andra specialiteter, och ämnet utvecklas snabbt. Det är därför naturligt att verksamheten förläggs till universitetssjukhus och att dessa samverkar sinsemellan.

Fostermedicin är förknippad med en rad etiska frågeställningar, och det är viktigt att utvecklingen sker i nära samarbete med personer som är vana vid att formulera och besvara etiska frågor.

Dessutom har en rad morfologiska markörer för kromosomavvikelse påvisats, t ex för nackupplärning, vilka är möjliga att hitta redan i första trimestern [6].

Genom att screena populationen för förekomst av dessa markörer kan merparten av foster med kromosomavvikelse diagnostiseras. Om denna typ av screeningprogram kombineras med serumscreening för human koriongonadotropin (HCG) och »pregnancy associated plasma protein-A« (PAPP-A) kan mer än 90 procent av foster med avvikande kromosomuppsättning identifieras redan i början av andra trimestern [6, 7].

Förutom morfologisk diagnostik tillåter ultraljud ingående studier av fostrets cirkulationsfysiologi. Studier av flödesprofiler i navelartärerna är en rutinmetod vid omhändertagande av riskgraviditeter, och ett flertal andra kärlgebit, t ex



**Figur 1.** Avbildning med tredimensionellt ultraljud av unilateralt kluven läpp och gom hos foster (till höger) och bild av missbildningen efter födelsen (till vänster).

hjärnans kärl och de stora venerna, studeras vid misstanke om intrauterin tillväxthämning [8].

Det är troligt att den tekniska utvecklingen inom obstetrisk ultraljudsmetodik leder till allt bättre upplösning och därigenom förbättrade möjligheter att diagnostisera de missbildningar som vi idag ofta förbiser, t ex av hjärtat.

Vi är dock av den åsikten att ännu viktigare för en fortsatt utveckling inom detta område är att man kontinuerligt kvalitetsssäkrar hela verksamheten. Det innebär bl a att obstetrisk ultraljud bäst utförs av personal som gör ett stort antal undersökningar per år och som har tillgång till kontinuerlig återkoppling vad gäller resultaten. Det är dessutom ett krav att man i samtliga fall av ultraljuddiagnostiserad fostermissbildning där graviditeten avbryts konfirmerar diagnosen med en noggrann specialiserad patologisk undersökning efter aborten. SBU har nyligen givit ut klara rekommendationer för hur detta skall göras, och det är självklart att samtliga kvinnokliniker i landet skall följa dem [9].

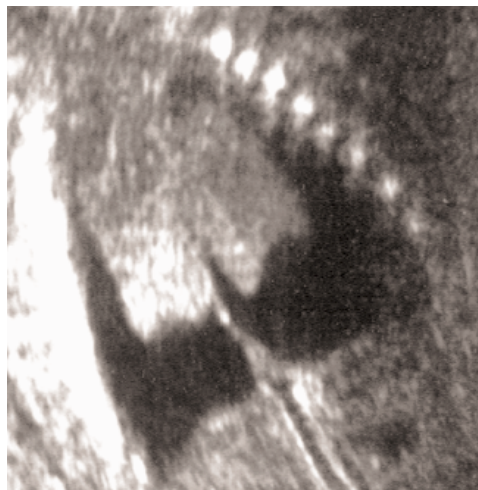
Kromosomanalys på odlade fostervatten- och moderkaxsceller har stor diagnostisk säkerhet, och metoden används sedan många år som rutin vid fosterdiagnostik. Metoden är emellertid relativt kostsam och tidsödande. I vanliga fall tar det cirka två veckor att erhålla svar. Det finns därför ett stort behov av snabbare och förenklade analyser. Både interfas-FISH-analys och kvantitativ fluorescent polymerkedjereaktion (QF-PCR) på fostervatten- eller moderkaxsceller ger besked inom en till två dagar. Dessa metoder tillåter dock endast diagnostik av de vanligaste numeriska kromosomavvikelserna (trisomi 21, trisomi 18, trisomi 13 och de numeriska könskromosomavvikelserna). QF-PCR kan även utföras delvis automatiserat för en mindre kostnad. Det är rimligt att anta att denna metod till stora delar kan komma att ersätta vår nuvarande metod [10].

Förfinad teknik har inneburit att det är möjligt att isolera fostrets DNA från moderns plasma. Metoden används redan i kliniskt bruk vid Rh-immunisering och kommer troligtvis att få ett ökat användande vid vissa monogena sjukdomar [11]. Det internationella HUGO-projektet (»human genome») har medfört ökade möjligheter att utveckla förbättrade molekylärgenetiska test för dessa sjukdomar, och allt fler tillstånd kommer bli möjliga att diagnostisera [2].

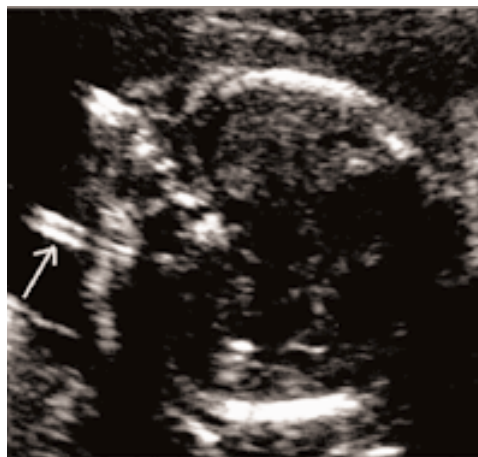
### Fetal behandling – från dagens rutiningrepp till genterapi

De första försöken till fetal terapi utfördes av Andy Liley på 1960-talet när han vid svår Rh-immunisering utförde intrauterina transfusioner genom att punktera fostrets bukhåla och deponera O-negativt blod i fostrets bukhåla med hjälp av röntgenologisk genomlysning [12]. En del av dessa transfusioner var framgångsrika, och han visade att det var möjligt att få barnen att överleva vid ytterst svåra immuniseringar.

**Fetala transfusioner.** Då metoden för obstetrisk ultraljud utvecklades snabbt på 1970–1980-talen öppnade det vägen för



**Figur 2.** Bilateral hydrothorax hos foster.



**Figur 3.** Avlastning av hydrothorax med torako-amniotisk shunt (pil).

ultraljudsledda punktioner. Initialt utfördes punktion av fostrets buk, men med förbättrad teknik kunde man senare även punktera navelvenen [13]. Den senare tekniken innebar att man fick tillgång till fostrets blod och kunde värdera anemigrad och uppskatta blodvolym och därigenom successivt förbättra resultaten vid intrauterina transfusioner.

Idag är fetala transfusioner ett rutiningrepp vid enheter för fostermedicin, och prognosen vid dessa graviditeter är utomordentligt god [14]. Dessutom behöver dessa mödrar mycket sällan förlösas före 37:e graviditetsveckan, vilket inneburit att behovet av avancerad neonatalvård starkt reducerats hos denna patientgrupp.

Fetala transfusioner har, förutom vid erytrocytimmunisering, använts vid behandling av anemi av annan orsak, t ex vid feto-maternella transfusioner och parvovirusinfektioner. Samma teknik används vid transfusion av andra blodprodukter vid trombocytimmunisering och vid skick icke-immun hydrothorax.

**Punktion och inläggande av shuntar.** Vid vissa fetala missbildningar är det aktuellt att avlasta vätskefyllda hålrum som komprimerar intilliggande organ, t ex vid hydrothorax (Figur 2) eller vid avflödeshinder från blåsan, sk bakre valv. Avlastning kan då ske antingen genom intermittent punktion av det vätskefyllda hålrummet eller genom en sk pigtail-kateter som tillåter ett permanent avflöde [3]. Den senare tekniken innebär att man punkterar fostret med en 18-gauge-nål och för



**Figur 4.** Öppen fosterkirurgi med s k EXIT-procedure (»ex utero intra-partum treatment«). På grund av prenatalt upptäckt laryngeal atresi utfördes det kirurgiska ingreppet, trakeostomi, på fostret vid kejsarsnitt och medan den fetoplacentära cirkulationen fortfarande fungerade [15].

in en kateter som förhoppningsvis ligger kvar tills barnet föds (Figur 3). Avlastning har även utförts vid hydrocefalus, men med ytterst osäkert resultat. Gemensamt för ingrepp av detta slag är att diagnosen måste vara helt klar och att andra missbildningar har uteslutits. Det är önskvärt att naturförloppet är känt, vilket kan vara svårt att bedöma i det enskilda fallet. Verksamheten kräver därför ytterst god ultraljudsdiagnostik samt tillgång till kunniga referenspersoner. Ofta är det mer komplicerat att fastställa att det föreligger en indikation för en avlastande åtgärd än att utföra ingreppet.

**Öppen fosterkirurgi.** Sedan nästan 20 år har man vid några amerikanska centrum försökt utveckla teknik för öppen fosterkirurgi. Det innebär att uterus öppnas och att fostret delvis extraheras, opereras, reponeras samt att man därefter sluter uterus och bukväggen [3]. Svårigheterna med denna teknik har varit formidabla, och man har bl a haft stora problem med prematurt värkarbete och infektioner [15]. Det har även förekommit svåra maternella komplikationer. Indikationerna har varierat, men det finns rapporter och små serier av överlevande fall som opererats på grund av diafragmabräck, lungsequester, kongenital cystisk adenomatoid, andra missbildningar av lungorna, teratom och myelomeningocele.

Förutom vid myelomeningocele känner vi inte till något centrum som aktivt driver utveckling av öppen fosterkirurgi för dessa indikationer. Vid fyra centrum i USA opereras fall av myelomeningocele med öppen teknik. Anekdotiskt har rapporterats om förbättrad funktion av blåsa och ben hos överlevande barn. Vidare har beskrivits att man med denna teknik kan minska risken för att hjärnan hernierar genom foramen magnum samt att den neurologiska utvecklingen är mer gynnsam hos dessa barn [16]. Under 2002 har en stor randomiserad studie av denna typ av behandling initierats i USA.

En variant av öppen fosterkirurgi är »ex utero intra-partum treatment«-proceduren (EXIT), där man vid kända missbildningar som engagerar luftvägarna väljer att vid kejsarsnitt delvis extrahera barnet och bibehålla navelsträngscirkulationen under det att luftvägarna säkras [17]. När detta har gjorts fullföljs kejsarsnittet, och barnet kan födas (Figur 4).

**Endoskopisk fosterkirurgi.** Mycket talar för att den snabba utvecklingen inom minimalt invasiv kirurgi, inkluderande robotteknik, kommer att vara av stor betydelse även för fosterkirurgi. Fostret låter sig väl visualiseras vid endoskopi. Intrauterin laserkirurgi har redan applicerats vid behandling av

placentaanastomoser vid tvillingtransfusionssyndrom [18]. Ingreppet kan i viss grad kvalitetssäkras genom att man studerar placentaanastomoser post partum med kärperfusionssteknik. Nyligen rapporterades de första fallen av ballongocklusion av trakea vid diafragmabräck utfört genom fetal endoskopi. Ocklusionen medför att lungorna kan expandera, och man kan därigenom förhindra uppkomst av lunghypoplasi.

Vid flera centrum för fetal kirurgi i USA och i Europa förekommer en intensiv försöksverksamhet på får- och apmodeller där man utvecklar endoskopisk teknik för att behandla en rad fetala missbildningar.

**Fetal smärtlindring.** Punktioner och andra kirurgiska ingrepp på fostret innebär att man måste beakta smärtlindring och paralytisk vid olika ingrepp. Vid vilken gestationsålder det humana fostret är kapabelt att känna smärta är okänt, men fysiologiskt och anatomiskt finns förutsättningar att erfara smärta från 19–20:e graviditetsveckan [19]. Redan från denna tid ser man klara reaktioner på punktioner av fostrets buk. Inom vår verksamhet använder vi därför fetal smärtlindring och muskelrelaxantia rutinmässigt från 20:e graviditetsveckan.

**Medicinsk behandling.** Läkemedel till fostret administreras vanligtvis via modern. Steroider för att påskynda lungutveckling är idag en rutinåtgärd vid hotande förtidsbörd. Vidare används steroider för att undvika virilisering av kvinnliga foster vid adrenogenitalt syndrom. Andra exempel på medicinsk behandling till fostret via modern är arytmi behandling vid fetal takarytmi samt immunglobulinbehandling vid trombocytimmunisering. Vid vissa svåra tillstånd hos foster med terminal hjärtsvikt kan det vara av värde att direkt administrera läkemedlet till fostret antingen intraabdominellt eller intravasalt. Det är tänkbart att medicinsk behandling av foster i framtiden blir allt vanligare. En intressant målgrupp är här intrauterint tillväxthämmade foster. Det är möjligt att en del av dessa foster kan vara hjälpta av olika tillväxtfaciliterande läkemedel/hormoner.

**Intrauterina transplantationer.** Ett flertal medfödda hematologiska och metabola sjukdomar liksom immunbristsjukdomar har behandlats framgångsrikt med benmärgstransplantation redan tidigt i livet. Vid vissa av dessa sjukdomar, t ex nedärvda inlagringssjukdomar, uppvisar barnet sjukdomssymtom redan vid födelsen. Tanken med att transplantera barnet före födelsen är att undvika permanenta skador. Om transplantation görs mycket tidigt är det också troligt att den, på grund av fostrets omogna immunologiska funktion, kan utföras oavsett olikheter avseende transplantationsantigen mellan givare och mottagare. Det innebär att det är möjligt att transplantera utan tillägg av kemoterapi samt att fostret ligger perfekt isolerat in utero efter transplantationen.

Lyckade in utero-transplantationer har gjorts i en rad djurmodeller. På människa finns det rapporter om lyckade transplantationer vid allvarlig immunbristsjukdom [20].

Nya rön talar för att manipulation av transplantatet kan innebära att stamcellstransplantation kan bli ett realistiskt behandlingsalternativ även hos foster med normal immunologisk funktion [21].

**Intrauterin genterapi.** Av flera skäl är fostret en intressant och passande kandidat för genterapi. På grund av den snabba organutvecklingen med uttalad celltillväxt är det tänkbart att genetiskt modifierade celler snabbt kan expanderas. Dessutom torde avstötning av genmanipulerade celler vålla mindre problem på grund av fostrets immunologiska omogenhet. Om man också kunde initiera behandling mycket tidigt är det möj-



ligt att bot skulle kunna åstadkommas innan fostret permanent skadats. I detta sammanhang torde fetala stamceller vara ideala för genmanipulation.

Intrauterin genterapi har utförts i en rad djurmodeller. De tillstånd man tänkt sig behandla med genterapi är på många sätt identiska med de sjukdomar man tänkt behandla med stamcellstransplantation. Intrauterin gen- och stamcellsterapi är i detta sammanhang intressanta kompletterande tekniker. Det är viktigt att inse att det finns många kvarvarande hinder innan intrauterin genterapi kan tillämpas kliniskt [22].

### Etik med fokus på moderns och fostrets integritet

Fostermedicin är förknippad med en rad etiska frågeställningar [23]. Moderns och fostrets integritet måste beaktas. I vår kultur har fostret traditionellt betraktats som en individ som successivt får ett ökat skyddsvärde med tilltagande ålder: från tidig graviditet där vi tillåter abort till fullgången tid då vi tillmäter det ofödda barnet ett nästan fullgott skyddsvärde.

Det är troligt att ju mer kunskap vi får om fosterutveckling, sjukdomar och möjliga behandlingar, desto mer påverkar den vår syn på fostrets skyddsvärde. Utvecklingen inom fostermedicin bör ske i nära samarbete med personer som är vana att formulera och besvara etiska frågor. Inom Karolinska institutet har vi skapat ett nätverk (KI fetus) där professionella etiker deltar aktivt.

### Samverkan mellan universitetskliniker nödvändigt

Med förbättrad prenatal diagnostik upptäckts allt fler fosteravvikelse. Redan idag undersöks nästan samtliga blivande mödrar i landet avseende fosteravvikelse. Det är ytterst väsentligt att hela denna verksamhet kvalitetssäkras vad gäller precision, graviditetsutfall och konsekvenser för barn, föräldrar och samhälle.

Hitintills har prenataldiagnostik i stort varit inriktad på att hitta avvikelser, och om detta har varit fallet har en stor andel av mödrarna valt att avbryta graviditeten.

Om det är möjligt att utveckla effektiv fetal terapi är det troligt att allt fler mödrar väljer att inte avbryta sina graviditeter. Emellertid är detta en mycket tidsödande process, eftersom långtidsuppföljningar ofta kommer att vara nödvändiga för att värdera resultaten.

Prevention intar en central roll inom fostermedicin. Här finns redan ytterst goda exempel på framgångsrik prevention, t ex anti-D-profylax för att undvika Rh-immunisering och folsyrasupplement till kvinnor som tidigare fött barn med neuralrörsdefekt. Intressant forskning pågår bl a i vårt land om betydelsen av antioxidanter och uppkomstmekanismer för vissa fetala missbildningar; det är tänkbart att det i framtiden kan bli möjligt att förhindra uppkomsten av vissa missbildningar och graviditetskomplikationer. Fostermedicin har här nära kontaktytor med reproduktionsmedicin, och i gränslandet mellan dessa båda subspecialiteter kan en snabb utveckling förutspås.

Fostermedicin har beröringspunkter med en rad andra specialiteter. Här krävs ett kontinuerligt utvecklingsarbete, och det är därför naturligt att verksamheten förläggs till våra universitetskliniker. Eftersom relativt lågfrekventa tillstånd diagnostiseras och behandlas måste vi fundera över hur många centrum som behövs i landet. Tre är troligtvis tillräckligt, och ett nära samarbete mellan universitetssjukhus är därför nödvändigt. Redan nu formas ett sådant samarbete mellan Stockholm, Uppsala, Umeå och Linköping i mellersta och norra Sverige, mellan Lund och Köpenhamn i söder och inom Götteborg i väst.

Inom några av dessa konstellationer skapas gemensamma utbildnings- och vårdprogram. Inte heller dessa nätverk kommer att vara heltäckande, utan det är lämpligt att de sinsemel-

lan utvecklar olika profilområden för att garantera en fortsatt god utveckling och utbildning inom detta nya ämnesområde.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Jaffe R, Bui TH, editors. Textbook of fetal ultrasound. New York, London: The Parthenon Publishing Group; 1999.
2. Bui TH, Blennow E, Nordenskjöld M. Prenatal diagnosis: molecular genetics and cytogenetics. Baillière's best practice and research in clinical obstetrics and gynaecology. Clin Obstet Gynecol. In press.
3. Bui TH, Deprest JAM, Ville Y, Westgren M. Minimalinvasiv teknik gör kirurgi på foster möjlig. Handikappande missbildningar kan korrigeras. Läkartidningen 1998;95:4848-54.
4. Marsál K, Gennser G, Lindström K. Real-time ultrasonography for quantified analysis of fetal breathing movements. Lancet 1976;7988:718.
5. Hagberg B. Lessons and indications from three decades of West-Swedish Cerebral Palsy data. Neuropediatrics 2000;31:284-6.
6. Nicolaidis KH, Snijders RJM, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonically detectable markers of fetal chromosome abnormalities. Lancet 1992;340:704-7.
7. Saltvedt S, Bui TH. Mätning av nackuppklarning för tidig upptäckt av Downs syndrom. SBU Alert-rapport. Läkartidningen 2001;98:5762-5.
8. Marsál K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:127-35.
9. SBU. Rutinmässig ultraljudsundersökning under graviditet. Stockholm: SBU, Statens beredning för medicinsk metodik; 1998. SBU-rapport nr 139.
10. Bui TH, Blennow E, Nordenskjöld M. Nya analysmetoder ger svar om kromosomavvikelse efter 1-2 dagar. Läkartidningen 2002;99:3601-2.
11. Chiu RWK, Lo YMD. Application of fetal DNA in maternal plasma for noninvasive prenatal diagnosis. Expert Rev Mol Diagn 2002;2:89-97.
12. Liley AW. The development of the idea of fetal transfusion. Am J Obstet Gynecol 1971;111:302.
13. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M. Fetal blood sampling during the third trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1984;91:118-21.
14. Westgren M, Bui TH, Grunewald C, Kublickas M, Karlsson A, Wolff K, et al. Successivt förbättrad prognos vid erytrocyttimmunsering. Läkartidningen 1998;95:2594-9.
15. Harrison MR, Golbus MS, Filley RA. Management of the fetus with a correctable congenital defect. JAMA 1981;246:774-7.
16. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, Boehm FH, Walsh WF, Silva SR, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. JAMA 1999;282:1819-25.
17. Bui TH, Grunewald C, Frenckner B, Kuylenstierna R, Dahlgren G, Edner A, et al. Successful EXIT (ex utero intrapartum treatment) procedure in a fetus diagnosed prenatally with congenital high airway obstruction due to laryngeal atresia. Eur J Pediatr Surg 2000;10:328-33.
18. Ek S, Bui TH, Westgren M. Tvilling-tvillingstransfusion syndrom - frontlinje i fostermedicin. Läkartidningen 2001;98:3666-71.
19. Modi N, Glover V. Fetal pain and stress. In: Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ, editors. Pain in neonates, 2nd revised and enlarged ed. Pain research and clinical management. Amsterdam: Elsevier Science BV; 2000. p. 217-27.
20. Westgren M, Ringdén O, Bartmann P, Bui TH, Lindton B, Mattson J, et al. Prenatal T cell reconstitution after in utero transplantation with fetal liver cells in a patient with X-linked SCID. Am J Obstet Gynecol 2002;187:475-82.
21. Shields LE, Lindton B, Andrews RG, Westgren M. Fetal hematopoietic stem cell transplantation: A challenge for the twenty-first century. J Hematother Stem Cell Res 2002;11:617-31.
22. Bui TH. Gene therapy: what is clinical practice? In: Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, editors. The perinatal medicine of the new millennium. Bologna: Monduzzi Editore; 2001. p. 314-6.
23. Chervenak FA, McCullough LB. A comprehensive ethical framework for fetal research and its application to fetal surgery for spina bifida. Am J Obstet Gynecol 2002;187:10-4.