

POLYHYDRAMNIOS

Arbejdsgruppens medlemmer: Kirsten Jochumsen, Morten Lebech (tovholder),
Tom Lytzen, Carsten Nickelsen,
Olav Bjørn Petersen, Kirsten Søgaard.

KLINISK PROBLEMSTILLING:

Hydramnios eller polyhydramnios komplicerer 0,5-2,0 % af graviditeter. Polyhydramnios kan skyldes og udgøre en fetal og neonatal risikofaktor pga. en patologisk tilstand hos fosteret, men idiopatiske tilfælde er også i sig selv en risiko for komplikationer, både ved fødsel prætermt og fødsel til terminen. Polyhydramnios er bla. associeret med misdannelser, aneuploidier, immunisering, diabetes, infektioner, placenta anomalier og flerfold graviditeter. Diagnostikken består af en kombination af klinisk undersøgelse og en ultrasonisk verifikation og gradering af amnionmængden. En udredning af årsagerne gøres for at finde eventuelle bagvedliggende patologiske lidelser hos barnet, og et videre kontrolprogram for at afsløre en forværring i amnionmængden, påvirket tilstand hos fosteret, eller gener/symptomer hos den gravide. For at forebygge både graviditets og fødselsrelaterede komplikationer; bla. præterm fødsel, PPRM, abruptio, føtal distress, navlesnorsfremfald, dystoci og atoniblødning postpartum er det vigtigt at have en plan for kontrollen af den videre graviditet og for fødselsforløbet. Mulige behandlinger i graviditeten er indomethacin tablet behandling, og terapeutisk amniondrænage.

Da genesen og problemstillingen ved hydramnios hos flerfold graviditeter oftest involverer andre specielle problemstillinger er disse udeladt i nedenstående gennemgang.

Formålet med guidelines er at foreslå rekommandationer for håndteringen af polyhydramnios hos singleton graviditeter hvad angår 1) valg af diagnostisk metode, 2) et relevant udredningsprogram der dækker mulige årsager, og 3) et videre kontrolprogram for graviditeten der tager højde for mulige komplikationer og indikation for institution af behandling.

Guidelines (Forslag 1).

- 1) Polyhydramnios er korreleret til en øget forekomst af svære lidelser hos fosteret, samt til en øget forekomst af obstetriske komplikationer både under graviditeten og fødslen.
EVIDENS A.
- 2) Risikoen for at finde neonatal årsag / lidelse (misdannelse / infektion etc.) som årsag til polyhydramnios er korreleret til sværhedsgraden af og hastigheden hvormed polyhydramnios har udviklet sig, og betydelig øget ved polyhydramnios i svær grad.
EVIDENS A.
- 3) Risikoen for obstetriske komplikationer (bla. præterm fødsel, PPRM og abruptio) er

korreleret til sværhedsgraden af polyhydramnios, og øget ved polyhydramnios i svær grad.
EVIDENS A.

- 4) Ved klinisk mistanke om polyhydramnios eller ved kendte lidelser der disponerer for dannelsen af polyhydramnios bør ultralyd undersøgelse foretages. EVIDENS A
- 5) Alle tre ultrasoniske metoder AFI (Amniotic Fluid Index), (MVP) dybeste vertikale lomme, og største 2-diameter lomme er kun semikvantitative metoder der alle korrelerer dårligt til det faktuelle volumen. Der er ikke evidens for at fraråde en af metoderne.
EVIDENS B.
- 6) AFI er den metode der korrelerer bedst med den faktuelle amnionmængde, det anbefales ved undersøgelsen at tage gennemsnittet af tre målinger. Polyhydramnios i LET grad AFI > 25-30, i MODERAT grad 30-34 cm, og SVÆR grad > 35 cm.
EVIDENS B.
- 7) Ved bekræftet polyhydramnios anbefales udredning for at påvise eventuelle bagvedliggende årsager.
EVIDENS A.

Den basale udredning bør bestå af:

- 1) kvalificeret misdannelsesscanning inkl. Ekkokardiografi,
- 2) OGGT
- 3) Blodtypeantistof screening
- 4) Blodprøve til undersøgelse for CMV, Toxoplasmose og Parvovirus B19.

Ved UL-påviste misdannelser

bør der gøres amniocentese mhp. Karyotype bestemmelse.

Ved påviste blodtypeantistoffer

Gøres MCA-PSV

EVIDENS B.

- 8) Behandling er indiceret ved svær polyhydramnios, eller ved moderat polyhydramnios og svære maternelle klager (Dyspnø, abdominalsmerter, bevægeindskrænkning) for at forebygge obstetriske komplikationer. Der er dokumenteret god effekt, målt i bla. forlænget graviditetslængde, og færre tilfælde af præterm fødsel ved behandling.
EVIDENS B.
- 9) Behandlingsstrategien (terapeutisk amniocentese, behandling med indomethacin eller kontrolleret forløsning vil afhænge af gestationsalderen, sværhedsgraden af hydramnios, og af om der er påvist fetal årsag til hydramnios.
- 10) Terapeutisk amniocentese er en sikker metode med lille bivirkningsfrekvens (ca 1,5%).
EVIDENS B

I henhold til afdelingens procedure og under antiseptiske forhold, kan gøres amniondrænage. Det anbefales at give tocolytisk behandling før indgrebet (eks: Tractocile bolus). Der bør normalt højst udtømmes 1,5-2,0 L amnion per gang. Der anbefales indlæggelse 1 døgn. CTG kontrol om aftenen og næste dag. Amniocentese kan gentages under graviditeten ved behov. Der er ikke påvist øget risiko ved dette.

EVIDENS C

11) Behandling med indomethacin er kontroversiel. Der er dokumenteret god effekt på behandling af polyhydramnios (normalisering af amnionmængde, forlænget graviditetslængde). (Dosis: Tbl. Indomethacin 25 mg x 4 er beskrevet som effektiv).

EVIDENS B.

Men også stor fetal bivirkningsprofil (30-50% risiko), specielt reversibel præterm lukning af ductus arteriosus af hvilket den kliniske betydning dog er uafklaret.

EVIDENS B.

Ved Indomethacin behandling over 2 dage anbefales fetal ekkokardiografi efter 24 t og ugentligt under behandling. Behandling efter 32 uge kan ikke anbefales. Ved påvist lukning af ductus seponering af medicinen.

EVIDENS B.

12) Der er ikke evidens for at et specielt tæt eller mindre tæt kontrolprogram kan anbefales. På basis af mulige årsager og mulige komplikationer, samt erfaringer i arbejdsgruppen, foreslås følgende kontrolprogram til tilstanden eventuelt er normaliseret: Ultralyd for amnion 1 x uge, for tilvækst 1 x 2. uge, klinisk kontrol & CTG (1 x ugentligt ved let, og 2 x ugentligt ved moderat og svær polyhydramnios). EVIDENS C

13) Det korrekte forløsningsstidspunkt er ikke dokumenteret. Der er evidens for at kontrolleret fødsel (Bla. HSP, forebyggende Syntocinon drop) nedsætter risikoen for obstetriske komplikationer. EVIDENS B.

BAGGRUND

Definition:

Polyhydramnios –hydramnios defineres som en fostervandsmængde over >2000 ml, efter 20 uge^{1,2}.

I praksis anvendes en ultrasonisk bestemmelse af amnionmængden, selvom det drejer sig om semikvantitative metoder. Grænsen for polyhydramnios er:

- 1) Amniotic Fluid index: AFI > 24 cm.
- 2) Dybeste vertikale lomme: > 8 cm.
- 3) Største amnionsø (to-diameter lomme): > 50cm²

Der er en klar sammenhæng mellem sværhedsgraden af polyhydramnios og risikoen for alvorligere bagvedliggende årsager samt obstetriske komplikationer. Det kan derfor have klinisk relevans at opdele polyhydramnios i LET grad (AFI 25-30 cm), MODERAT grad (AFI 30-35 cm) og SVÆR grad (AFI >35 cm).

Klinisk opdeles polyhydramnios desuden i :

- A) akut polyhydramnios som debuterer over kortere tid, oftest fra 18-20 uge, ofte er symptomgivende og har den højeste komplikationsfrekvens, og i
- B) kronisk polyhydramnios der udvikles over en længere periode, debuterer senere i graviditeten, og pga. den gradvis indsættende distension kun giver lettere symptomer.

Prognostisk og håndteringsmæssigt taler man desuden om symptomatisk polyhydramnios (hvor årsagen påvises) og idiopatisk (hvor årsagen forbliver ukendt), sidstnævnte er oftes af kronisk karakter og har normalt bedst prognose.

Diagnostik:

Klinisk vurdering:

Klinisk mistænkes polyhydramnios ved stor uterus for gestationsalderen, stort symfysefundus mål eller ved er subjektiv fornemmelse af for meget fostervand, når uterus føles spændt og det er svært at mærke foster enkeltheder og høre fosterhertelyd.

Ultrasonisk vurdering:

Mængden af fostervand kan udregnes ved farvefortyndingsmetoder i forbindelse med amniocentese.

Normal mængde fostervand: Grav uge 28 (ca. 700 ml), Grav uge 34 (ca1000 ml), Grav uge 40 (ca. 900 ml). Men normal området varierer mellem 250-1400 ml ved terminen.³

I praksis anvendes abdominal ultralydsscanning, idet man måler med transduceren tangentielt På hudfladen, og altid i fostervandsområde frit for navlesnor eller fosterdele⁴

1) Amniotic fluid index (AFI) udregnes som summen af den vertikale diameter i cm. af den største fostervandslomme i hver af de fire uteruskvadranter, opdelt af navleplan og midtlinie på abdomen. Polyhydramnios defineres som AFI >24 cm⁵⁻⁷

2) Dybeste vertikale lomme (MVP: maximal vertical pocket). Man opsøger og måler, anteroposteriort, den dybeste synlige lomme. Polyhydramnios >8 cm^{5,7-9}.

3) Største fostervandssø (To-diameter lomme). Man opsøger den største synlige sø. Måles som kvadratet af vertikal diameter x horisontale diameter. Polyhydramnios >50 cm²⁵

Sammenligning af metoderne

Alle metoder der anvendes til estimering af fostervandsmængde er semikvantitative og angiver kun indirekte mål. Både klinisk vurdering og ultrasonisk undersøgelse er desuden afhængig af undersøgerens ekspertise, og hos øvede er der en intratest variation på +/- .1 cm ved brug af AFI³. Men således af mindre betydning ved undersøgelse af høje AFI.

I den største prospektive undersøgelse til dato er der udarbejdet normalkurver for AFI, dybeste vertikale lomme og største 2-diameter lomme⁵.

Ved brug af dye-dilutions metoder med injektion af PAH i fostervandet kan man via måling af fortyndingsgraden få et mere nøjagtigt mål for amnionmængden^{10,11}. Trods det at det også er en indirekte målemetode har de i nogle arbejder fået status af ”golden standard”, trods det at dyreksperimentelle studier viser at metoden ikke er optimal¹¹.

Der beskrives dårlig overensstemmelse mellem volumina målt sonografisk og ved dilutionsteknik. Alle tre sonografiske metoder er unøjagtige med en træfsikkerhed på 59-67 % af volumen ved polyhydramnios^{7,9,10,12,13}.

AFI er dog vurderet til både at overestimere¹⁴ og underestimere⁷ det ved dye-dilution teknik bestemte volumen, hvorfor den kliniske konsekvens bør tages med passende forsigtighed.

I et mindre studie fandtes en signifikant korrelation mellem ændringen i AFI og ved direkte måling af de fjernede amnionvolumen i forbindelse med amnionreduktion¹⁵.

I en nyere oversigtsartikel over ultrasonisk fostervandsbestemmelse konkluderes at; for nuværende er AFI både den mest accepterede metode og den metode der mest sandsynligt

korrelerer bedst til det aktuelle volumen ved bestemmelse af amnionmængde hos singleton gravide³. Gennemsnittet af tre målinger af AFI anbefales, dog primært ved oligohydramnios³.

Fysiologi vedrørende fostervandets volumen:

Fostervandet omgiver fosteret som et værn mod fysiske traumer, og har antibakterielle egenskaber som beskytter mod infektioner. Desuden fungerer fostervandet som et korttidsreservoir for væske og næringsstoffer for fosteret, og tilstedeværelsen er nødvendig for normal muskuloskeletal, gastrointestinal og pulmonal udvikling. Fostervandets volumen varierer gennem graviditeten og specielt i midten af tredje trimester er den interindividuelle variation betydelig¹⁶.

Amnionvæskens dannelse og eliminering

Der beskrives 6 ruter for væskepassage ind i og ud af amnionhulen:

- 1.: Fosterets urinproduktion
- 2.: Sekretion fra fosterets lunger.
- 3.: Fosterets orale indtagelse af fostervand med efterfølgende optagelse gennem tarmene.
- 4.: Intramembranøs passage af fostervand gennem den føtale overflade på placenta ind i fosterets blodbane.
- 5.: Transmembranøs passage af fostervand gennem uterinvæggen til maternal blodbane.
- 6.: Sekretion fra fosterets næse og mund.

1. Føtal urinproduktion

Den føtale urinproduktion har i mange år været anerkendt som en væsentlig andel af den daglige tilførsel af væske til fostervandet. Fostre med manglende urinproduktion på grund af obstruktion af urinveje eller agenese af nyrer har i tredje trimester anhydramnios eller svær oligohydramnios. Der har været foretaget studier, hvor urinproduktionen har været forsøgt bedømt ved UL af blærefyldningen hos fosteret^{17,18} og undersøgelser hos kronisk kateteriserede fårefostre, som anslår den daglige urinproduktion i tredje trimester til 30 % af fostervægten¹⁹.

2. Sekretion fra fosterets lunger.

Tidligere mente man at den føtale lunge absorberede store mængder fostervand dagligt, men gennem de sidste årtier er det påvist at fosterlungen dagligt udskiller store mængder væske²⁰. Dyreundersøgelser med ligatur af trachea medfører voldsom dilatation af lungerne, og kun ca. 1 % af sekretionen er nødvendig for lungeudvikling. En del af lungesekretionen sluges af fosteret, og en del udskilles gennem mund og svælg til fostervandet. Der foreligger ikke målinger af lungesekretionen fra humane fostre, men på fårefostre er den daglige sekretion bedømt til 10 % af fostervægten²⁰. Sekretionen skyldes aktiv transport af cloridioner, medførende passiv transport af natriumioner og vand.. Den aktive transport supprimeres af katecholaminer og cortisol.

Kort før fødselstidspunktet udvikles en modsat rettet transport af væske ind i lungevævet ved en aktiv transport af natriumioner. Det anslås at kun ca. halvdelen af lungesekretionen udskilles til fostervandet dvs. dagligt ca. 5 % af fostervægten²¹.

3. Fosteret orale indtagelse af fostervand

Det har været kendt gennem mange år at fosteret sluger fostervand dagligt idet mekonium indeholder rester af afstødt epidermis med hår. Udover fostervandet sluger fosteret en stor del af væsken fra lungesekretionen. Det anslås at fosteret i tredje trimester indtager amnionvæske svarende til 20-25 % af sin vægt¹⁹.

4. Absorption af fostervand fra den fotale overflade pa placenta

Undersogelser som anslar strrelsen af dette intramembranse flow er foretaget pa farefostre^{22,23}, og anslar ca. 400ml absorption dagligt ved en fostervegt pa 3000g.. Ved undersogelser af kateteriserede farefostre, hvor trachea og oesofagus er ligeret og urinnmengden kontrolleret, udvikledes ikke polyhydramnios, heller ikke nar der infunderes ringeroplsning i amnionhulen. Under normale forhold kan det intramembranse flow øges betydeligt²⁴. Absorptionen sker hovedsagelig pa grund af den osmotiske gradient, men da vevet indeholder store mængder prostaglandiner vil antiprostaglandiner antagelig pavirke flowet.

5. Transmembrans passage til maternel blodbane

Undersogelser af den transmembranse passage i tredje trimester, tyder pa at kun ca. 10 ml veske passerer dagligt transmembranst ved terminen²⁵.

6. Sekretion fra fosterets mund og nase

Der foreligger kun meget fa undersogelser vedrørende sekretionen, som bedømmes som minimal.

Ved terminen er fostervandsmengden ca. 800 ml. Der tilføres dagligt ca. 1000 ml (ca. 800 ml urin og ca. 200 ml lungesekret) og tilsvarende fjernes ca. 1000 ml (ca. 700 ml sluges af fosteret og ca. 300 ml absorberes intramembranst) Til trods for den store daglige omsetning holdes fostervandsmengden under normale forhold konstant. Der kendes ikke nogen biologisk sensor for fostervandsmengden, men de fire vigtige transportveje er hver isar regulerede. Passagen af veske over placenta fra moder til barn pavirker fostervandsmengden, idet dehydrering af moderen medforer nedsat fostervandsmengde. Under normale forhold vil en øget urinproduktion hos fosteret medfore nedsat osmolaritet i fostervandet, og derved en øget absorption intramembranst. Udskillelse af hormoner (f.eks. steroider) i urinen vil pavirke den intramembranse absorption og dermed medfore volumenndringer i fostervandet.

Udvikling af polyhydramnios.

Polyhydramnios vil udvikles nar tilfrslen af veske til amnionhulen er storre end den mængde som fjernes. Eftersom det intramembranse flow normalt kan øges, ma det antages at polyhydramnios ofte udvikles pa grund af faktorer som kompromitterer dette.

Obstruktion i gastrointestinalkanalen vil medfore at fosteret indtager mindre fostervand og lungesekret, men dette kan delvis modreguleres af et øget intramembranst flow – i alt fald i en periode. Lidelser i centralnervesystemet kan pavirke fosterets synkerefleks, og derved nedsette fosterets indtagelse af veske.

Udskillelse af osmotisk aktive stoffer i urinen kan medfore øget urinproduktion og samtidig pavirke fostervandets osmolaritet; derved nedsettes det intramembranse flow og der udvikles polyhydramnios. Dette er sandsynligvis mekanismen ved udviklingen af polyhydramnios hos diabetiske gravide. I forbindelse med fotal anemi (f. eks. ved blodtype-immunisering) udvikles polyhydramnios som folge af hypoksi-induceret diurese samt udskillelse af laktat i fostervandet, som pavirker osmolariteten og derved nedsetter den intramembranse passage²⁶.

rsager til polyhydramnios:

Polyhydramnios kan skyldes maternelle eller fotale faktorer, eller en kombination heraf.

Diabetes mellitus er en velkendt rsag til polyhydramnios formentligt pa baggrund af fotal

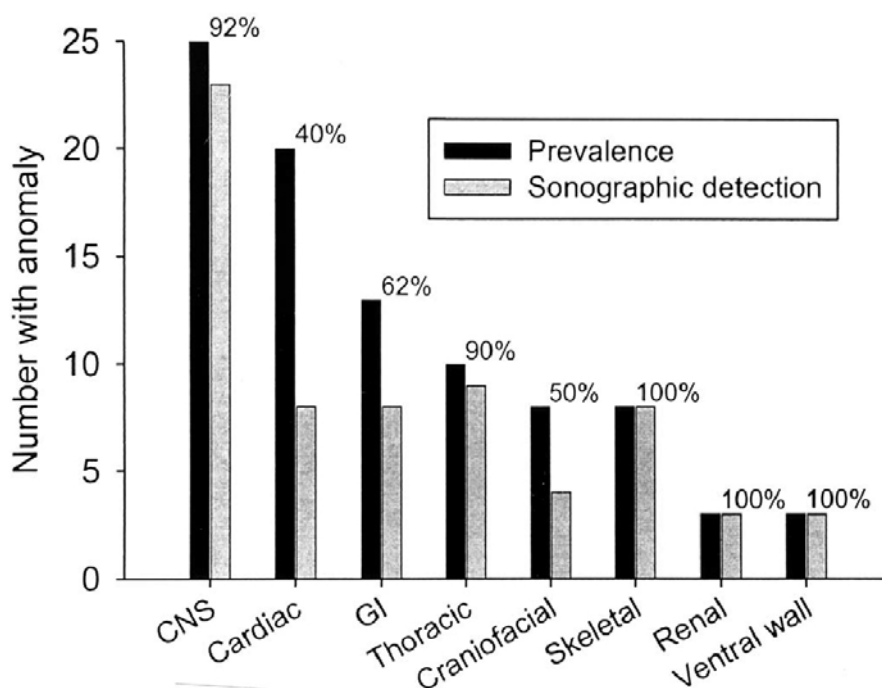
osmotisk diurese. Nogle forfattere angiver diabetes som årsag til helt op til 20 - 28 % af alle tilfælde^{27,28,28,29,29-31}, andre – og større studier angiver 5,8 til 7 %^{6,32}.

Medicin- eller narkotikamisbrug er en anden maternal årsag til polyhydramnios, der ses hos op til 44 % af gravide kokainmisbrugere, og hos hhv 14 og 24 % af misbrugere af opiat og marihuana. Mekanismen menes at være medikamentelt fremkaldt føtal CNS depression, medførende nedsat hyppighed af fosterbevægelser – herunder synkebevægelser³³. Regulær medicinsk behandling med en række farmaka, bl.a. litium er associeret med øget risiko for polyhydramnios³⁴.

Rhesusimmunisering – og anden isoimmunisering er velkendte, men i den vestlige verden efterhånden sjældne årsager til polyhydramnios, bidragende til under 2 % af tilfældene^{28,35,35}. Dyreforsøg tyder på hypoksi-induceret eller laktat-induceret diurese, eller en kombination af disse^{26,32}. Føtal anæmi af anden årsag, f.eks Parvovirus B19-infektion kan ligeledes forårsage polyhydramnios³⁶.

Blandt de føtale årsager er **misdannelser** med 8 til 11 % den hyppigste årsag til polyhydramnios^{6,32}

Fig. 1 viser fordelingen af misdannelser fundet i sammenhæng med polyhydramnios – samt den antenatale detektionsrate af disse.³² De hyppigste misdannelser er CNS-misdannelser (neuralrørsdefekter som anencefali, encefalocele og spina bifida samt hydrocephalus), hjertemisdannelser⁶, gastrointestinale misdannelser (oesofagus- og tarmatresi, omfalocele/gastroschisis) samt intrathorakale misdannelser (CCAM, diagfragmahernie, pleuraeksudat)^{6,32,37-41}. Som det fremgår af Fig 1 er detektionsraten af de fleste misdannelser høj, men detektionsraten af den næsthøjest hyppige abnormitet – hjertefejl, er kun 40 %.



FIGUR 1.

Sammenhængen mellem hyppighed, detektionsrate ved ultralyd – og type af misdannelse.

(Dashe JS at al. *Obstet Gynecol* 2000; 100: 134-139.)

Ved påvisning af misdannelse(r) øges risikoen for **aneuploidi**. Risikoen for aneuploidi øges med stigende antal ul-påviste abnormiteter⁴². I et studie med 2730 kvinder fandt Barnhard et al øget forekomst af aneuploidi (4,1 %) ved polyhydramnios mod 0,12 % i kontrolgruppen⁴³. I to større studier med næsten 170.000 gravide har man undersøgt sammenhængen mellem polyhydramnios, misdannelser og aneuploidi; Dashe et al fandt mindst en misdannelse hos 11 % med polyhydramnios, hvoraf 79 % fik påvist misdannelserne antenatalt. 10 % af fostrene med ul-påviste misdannelser havde aneuploidi, hvorimod kun 1-2 % af dem med isoleret mild til moderat polyhydramnios (AFI < 350 mm) viste sig at have aneuploidi⁶. Biggio et al fandt føtale misdannelser hos 8,4 % af kvinderne med polyhydramnios, mod 0,3 % i kontrolgruppen (x 25 øget risiko), men fandt ikke øget risiko for aneuploidi ved isoleret polyhydramnios³².

I begge disse store studier konkluderes det, at det ikke er nødvendigt med karyotypebestemmelse ved isoleret (idiopatisk) polyhydramnios.

Diagnosen *idiopatisk* polyhydramnios kræver dog grundig udredning inkl. kvalificeret ultraskanning med fosterekkokardiografi.

En anden årsag til polyhydramnios er **føtale infektioner**, især CMV og toxoplasmose^{44,45,45}. I en stor undersøgelse med over 76.000 fødende var infektioner imidlertid en sjælden årsag til polyhydramnios³².

Polyhydramnios ses desuden i association med en lang række **sjældne syndromer** som DiGeorge⁴⁶, Apert syndrom⁴⁷, VATER association⁴⁸ og Beare-Stevenson cutis gyrata⁴⁹.

Tilstande præget af **hyperdynamisk føtalt kredsløb** er også associeret til udvikling af polyhydramnios – dette ses bla ved chorioangiom⁵⁰ og sacrococcygealt teratom⁵¹.

Udredningsprogram:

På baggrund af ovenstående vil vi foreslå følgende udredningsprogram:

-Alle :

- Kvalificeret misdannelsesskanning inkl. fosterekkokardiografi
- OGGT (alternativt kun hvis der yderligere er en DM-risikofaktor)
- Blodtypeantistof screening
- Infektionsscreening
 - CMV
 - Toxoplasmose
 - Parvovirus B19

-Ved ul-påviste misdannelser:

- Karyotype

-Ved påviste blodtypeantistoffer:

- MCA-PSV

Komplikationer og risici under graviditeten og fødsel:

Polyhydramnios er forbundet med både maternelle og føtale risici og komplikationer, både i form af øget maternel morbiditet samt øget perinatal morbiditet og mortalitet.^{1,52,53}

Polyhydramnios er en uafhængig prædiktor/årsag til perinatal mortalitet og intrapartum morbiditet. Efter justering for andre velkendte risikofaktorer fandtes polyhydramnios at øge risikoen for perinatal fosterdød (OR 5.8; 95% CI 3.68-9.11) og for intrapartum morbiditet (OR 2.8; 95% CI 1.94-4.03)⁵⁴.

Forekomsten af komplikationer under fødslen og perinatal død ved polyhydramnios til terminen (>37 uge) er undersøgt i et stort studie inkluderende 60.702 singleton fødsler. Incidensen af polyhydramnios var 2% (1211/60.702), og patienter med polyhydramnios havde signifikant højere forekomst af komplikationer sammenlignet med fødende uden polyhydramnios.

Sectio (22.8 vs. 8.5%, P<0.01)

Stort barn (LGA) (23.8 vs. 8.1%, P<0.01)

Mekonium-farvet fostervand (17.8 vs.15%, P<0.001)

Antepartum død (0.6 vs. 0.2%, P<0.005)

Postpartum død (2.8 vs. 0.4%, P<0.01)

Fetal distress (6.1 vs. 3.65%, P<0.0015)

Lav Apgar score / 5 min (2.95 vs. 1%, P<0.01)

Malpræsentationer (6.8 vs. 2.9%, P<0.01)

Navlesnorsfremfald (2.2 vs. 0.3%), P<0.01)

Abruptio placenta (0.9 vs. 0.3% P<0.001)

Klinisk chorioamnionitis (0.3 vs. 0.1%, P<0.05)

Samlet var der for fødende med polyhydramnios en klar sammenhæng med perinatal mortalitet (OR 5.5 (95% CI 3.2-9.3)), neonatal morbiditet (OR 2.1 (CI 1.1-3.7) og maternel morbiditet 2.3 (CI 1.9-2.7), efter justering for confounders.⁵⁵

De specifikke komplikationer

1. Intrauterin fosterdød.

Kan optræde uden erkendt forklaring, men er oftest relateret til evt. tilgrundliggende årsag, som fx

a) **Anæmi hos fostret.** Dette er en sjælden, men ofte overset årsag til polyhydramnios og kan bl.a. være forårsaget af blodtypeimmunisering og føtal virusinfektion (fx Parvovirus B19).^{26,35}

b) **Misdannelser** hos fostret. Som det fremgår af tidligere er misdannelser den hyppigste ætiologi. I et materiale på 672 fostre med polyhydramnios, havde således 72 af disse (svt. til 11 %) misdannelser⁶. Jo højere AFI, jo højere risiko for misdannelser.

Disse kan være letale, idet der kan forekomme CNS misdannelser, kardielle malformationer, tarmatresier, bugvægsdefekter m.m.⁵⁶. Således havde 60 % af de intrauterint døde polyhydramnios fostre medfølgende misdannelser.

c) **Diabetes mellitus (DM).** Er polyhydramnios et element i dårlig kontrol/regulation af prægestationel DM og graviditet, eller gestationel diabetes (GDM), er der øget risiko for komplikationer, herunder også intrauterin fosterdød⁵⁷.

d). Det er dog påvist, at polyhydramnios hos en velreguleret DM ikke i sig selv giver øget risiko for fosteret⁵⁸.

2. Abruptio placenta

En af hyppigste og alvorligste komplikationer til polyhydramnios for både mor og barn er abruptio^{59,60}. Polyhydramnios fordobler baggrundsrisikoen for abruptio⁶⁰.

3. IUGR

Nedsat fødselsvægt relateret til polyhydramnios kan være relateret til præterm fødsel, eller regulær væksthæmning som følge af sygdom hos fosteret som er den primære årsag til polyhydramnios.

Ingen studier beskriver forekomsten af IUGR ved idiopatisk polyhydramnios.

Teoretisk kunne et øget intrauterint tryk hæmme den utero-placentare perfusion⁶¹, medførende både føtal distress, og på sigt IUGR. Sammenhængen med en overdistenderet uterus og et påvirket uterin flow er blevet påvist med dopler ultralyd i flere undersøgelser, som finder at dette falder efter amniondrænage⁶¹⁻⁶³. Herskovitz fandt dog ved Doppler us. af 72 gravide med idiopatisk polyhydramnios dog ingen forskel i Uterin arterie UA PI sammenlignet med en kontrolgruppe med normalt amnionmængde.⁶⁴ Forskellene kunne muligvis delvis forklares ved at det i disse tilfælde er en mere kronisk situation der har givet mulighed for kompensatoriske foranstaltninger i det uteroplacentare kredsløb.

4. Præterm fødsel og PPROM.

Pga. den udpilede uterus er risikoen for præterm fødsel og vandafgang øget. Årsagen kunne være tryk betinget lokal påvirkning af cervix, eller aktivering af trykfølsomme uterin receptorer der initierer fødsel^{54,64}.

Risikoen for præterm fødsel og for abruptio er specielt øget i tilfælde af akut polyhydramnios, hvor der sker en hurtig og kraftig ekspansion af uterinmuskulaturen⁵⁹.

Many fandt i en gruppe af 340 singleton gravide med polyhydramnios en risiko på 19% for at føde præterm ved en AFI>24cm, men også at denne primært var relateret til den underliggende årsag frem for hydramnios i sig selv, ved IDDM (27,7%, p<0,02), ved misdannelser (36%, p<0,001) og ved idiopatisk/ uforklaret årsag kun (14,1%)⁶⁵. Herskovitz fandt hos 72 med idiopatisk polyhydramnios en signifikant lavere gestationel alder ved fødslen (34,9 +/- 2,1 mod 39,1+/-1,2) end i en matchende kontrolgruppe.⁶⁴

Et studie af 4211 singleton graviditeter med præterm fødsel (< 37 uge) uden primær vandafgang, fandt en prævalens af polyhydramnios på 5% (210/4211) inklusive og 3.7% (142/3818) eksklusive tilfælde med medfødte misdannelser⁵⁴.

5. Navlesnorskomplikationer.

Den øgede bevægelse for fostret i forbindelse med polyhydramnios øger risikoen for knudedannelse på navlesnoren⁶⁶, hvilket i sig selv udgør en risiko i form af øget føtal distress, mekonium-farvet fostervand med deraf følgende føtal risiko og en øget indgrebsfrekvens. Fostre med en ægte knude på NS er fundet at have en øget risiko (faktor 4) for intrauterin fosterdød.

I forbindelse med vandafgang og fødsel er der desuden en øget forekomst af NS fremfald, med deraf væsentlig føtal risiko.

6. Protraheret fødsel.

Der er øget risiko for dystoci under fødslen, dette kan både skyldes øget forekomst af abnorme/uhensigtsmæssige fosterpræsentationer, samt dysfunktion af uterus pga. den kraftige distension. Problemerne med manglende progression og deraf følgende øget indgrebsfrekvens ses både under første og andet stadium af fødslen^{67,68}.

7. CTG forandringer under fødslen.

De ovenfor nævnte komplikationer (NS problemer m.m.) øger risikoen for føtal distress og forekomsten af føtal acidose under fødslen, og deraf følgende øget forekomst af patologiske

CTG. Indgrebs frekvensen derunder sectio er desuden øget ⁶⁹.

8. Komplikationer postpartum.

På samme måde som den stærkt udspilede uterus udgør en risiko for dysfunktion under fødslen, medvirker det også til en øget forekomst af atoni og blødning postpartum ⁵⁵.

9. Maternelle komplikationer og risici.

Hyppigst smerter, dyspnø / vejrtrækningsbesvær, hydronefrose og blæretømningsbesvær ^{52,59}. Klagerne er oftest ikke så alvorlige at de udgør en egentlig sundhedsrisiko, men de kan være så voldsomme at det nødvendiggør symptomatisk behandling eller forløsning hvis gestationsalderen tillader det.

Behandlingsmuligheder:

Mindre til moderat polyhydramnios med kun lette klager over ubehag fra den gravide, kræver sjældent behandling. I tilfælde af sværere klager med dyspnø, abdominalsmerter, eller bevægeindskrænkning kan behandling være nødvendig.

Formålet med behandling er 1) at lindre svære maternelle symptomer relateret til uterus distentionen 2) at forebygge præterm fødsel 3) at reducere risici for neonatal morbiditet og fosterdød.

Behandlingsmulighederne er terapeutisk amniocentese eller medicinsk behandling med indomethacin.

Diuretika og væske & saltrestriktion er uden effekt.

Terapeutisk Amniocentese:

Procedure: som ved diagnostisk amniocentese under aseptiske forhold. Nogle anvender brug af plastic kateter over en 18G nål (angiocath), der efter at nålen er fjernet via et iv-sæt kobles til en opsamlingspose. For at forebygge kontraktioner anbefales af nogle brug af tocolytica lige før indgrebet (bricanyl eller Tractocile som bolus injektion). Nogle anbefaler beh. med tbl. Apozepam 10 mg, 1 time før indgrebet, dels for at berolige patienten, dels for at sedere fosteret så det ligger roligere under undersøgelsen.

Der er ikke undersøgelser der viser i hvilken grad den gravide bør være immobiliseret efter indgrebet. (let mobilisering efter 6-8 timer og fuld mobilisering dagen efter hvis ingen gener, foreslåes på Rigshospitalet og Skejby)

Barnets tilstand og reaktion på indgrebet kan kontrolleres ved at lytte hjertelyd <26 uge, eller med CTG >= 26 uge.

Volumen:

Der er en signifikant lineær sammenhæng mellem ændring i AFI (DeltaAFI) før og efter amnionreduktion og det udtagne amnionvolumen ^{15,70}.

Delta-AFI var uafhængigt af gestationsalder eller størrelse af AFI ved procedure start.

Sammenhængen mellem det fjernede volumen og Delta-AFI kan udregnes som: volumen = (DeltaAFI - 2.26)/0.008, modsvarende ca. 1 cm Delta-AFI for hver 100 ml der fjernes.

Formlens begrænsning skal dog relateres til at AFI kun er en semikvantitativ metode til beregning af amnionmængden. ⁷⁰.

Det er diskuteret om der er en begrænsning i det volumen der maksimalt bør udtømmes per gang, samt om hastigheden for udtømmelsen er afgørende for at reducere komplikationer til

indgrebet. Sikkerheden af terapeutisk amniocentese blev vurderet i et studie af 200 indgreb hos 94 gravide med symptomatisk polyhydramnios, hvor opnåelse af et normalt AFI <25 var afgørende for størrelsen af den samlede volumentapning. Der blev i gennemsnit udtømt 1500 ml (350-10.000 ml), med en hastighed på (mean 54 +/-22ml/min), med en komplikationsrate på kun 1,5% (1 tilfælde med hhv. chorioamnionitis, PPRM, og abruptio (sidstnævnte ved volumen på 10.000 ml hos et anencephalt foster) ⁷¹.

Lignende studier og ældre kasuistiske meddelelser om abruptio i forbindelse med amniondrænage har derfor medført anbefaling af, at man udtømmer amnion med en hastighed af ca. 500 ml/time og begrænser den enkelte tapning til et volumen på 1,5-2,0 L, og så hellere gentager tapningerne ved recidiv af polyhydramnios eller symptomer.

Komplikationer til selve indgrebet er vandafgang, præterme veer og fødsel, abruptio og infektion. ⁷¹. Der er kasuistisk beskrevet et tilfælde af svær letal candida chorioamnionitis relateret til gentagne amniocenteser ⁷².

I et nyere studie har man som behandling af TTTS sammenlignet amniondrænage foretaget med forskellige hastighed (55 vs. 143 ml/min) og volumen (2,2 vs. 3,3 l) og fundet ”the rapid & radical” metode mindst lige så sikker som den konventionelle ⁷³. Amniondrænage kan derfor også foretages med vægsug koblet til amniocentesenålen. Ved høj gestationsalder kan man overveje at benytte CVS ydernål i stedet for amniocentesenål.

Indomethacin:

Baggrunden for behandling med Indomethacin er en reduktion af fosterets urinproduktion og dermed fostervandsmængden. Optimal dosis er ikke kendt. En dosis på 2.2- 3.0 mg/kg er anvendt i flere studier mens andre foreslår og finder en dosis på Tbl. 25 mg x 4 dagligt sufficient.

Mange studier påviser en signifikant reducerende effekt eller normalisering af polyhydramnios ved behandling med Indomethacin, oftest indenfor 1 uge; effekt hos alle 15 gravide (alle raske børn) ⁷⁴ hhv. 22 gravide behandlet fra ca. 28 uge til 35 uge (3 neonatale dødsfald uden relation til behandlingen) ⁷⁵. Hos andre 8 gravide med recidiverende polyhydramnios, fandtes under behandlingen et fald i vurderet amnionvolumen fra (2355 +/- 820 ml) til (1608 +/- 914 ml.) og kun i et tilfælde var ny amniocentese nødvendig ⁷⁶.

Nogle anbefaler at man starter behandling med Indomethacin i tilfælde af at polyhydramnios recidiver efter at der en gang er gjort amniocentese ^{76,77}.

Intrauterin eksposition for Indomethacin og preterm lukning af ductus arteriosus.

Behandling med Indomethacin er i forbindelse med erfaringer fra bla. behandling af truende præterm fødsel vist, selv efter kortvarig behandling, at kunne medføre påvirkning / skader på fosteret. bla. en ikke ubetydelig risiko for forbigående lukning af ductus arteriosus og mulig tricuspidal insufficiens. I nogle studier op til 31-50% ⁷⁸ Risikoen er specielt stor, op til 50% (7 af 14 behandlede) efter 32 graviditets uge ⁷⁹.

Pga. risikoen for præterm lukning af ductus arteriosus, som kan opstå efter enkelte dages behandling ⁸⁰ anbefales dog nøje kontrol af fostrene, bla. med ekkokardiografi efter 24 t. og herefter ugentligt ⁷⁷. (Lukningen er oftest forbigående og forsvinder når behandlingen seponeres. Hos 4 af 13 fostre hvor moderen var i Indomethacin behandling (beh.gennemsnit 28.3 +/- 18.9 dage) påvist en lukning af ductus arteriosus, der indenfor 24 t. forsvandt ved dosisreduktion hos et foster, og ved behandlingsophør hos andre tre. ⁷⁸.

Under behandling af andre 7 tilfælde med polyhydramnios, fra i gennemsnit uge 30,4 og med en gennemsnitlig behandlingstid på 20,1 dage kunne gestationsalderen til fødsel forlænges med i gennemsnit 5.1 uge, men med påviste komplikationer hos 4 børn (Oligohydramnios hos 2, konstriktion af ductus arteriosus hos en der normaliseredes efter beh.ophør, og et tilfælde af neonatal død pga. DIC)⁸¹.

Flere af de tidligere nævnte studier der ikke specifikt har undersøgt for preterm lukning af ductus under Indomethacin behandlingen, rapporterer udover god effekt på polyhydramnios ikke konstriktion af ductus, så den er muligvis af usikker klinisk betydning ved behandling før 3. trimester⁷⁴⁻⁷⁶.

Intrauterin eksposition for NSAID og postnatal nyreinsufficiens.

Maternelt indtag af NSAID-præparater som Indomethacin og Ibuprofen nedsætter fosterets urinproduktion – og dermed fostervandsmængden signifikant (Mortens Refs).

Virkningsmekanismen er formentligt nedsat føtal GFR sekundært til øget nyrearterie modstand, og dermed nedsat flow^{82,83}.

Det er veldokumenteret, og i forlængelse af ovenstående heller ikke særligt mærkværdigt, at intrauterin eksposition for NSAID-præparater kan medføre postnatal nyreinsufficiens, der dog oftest er reversibel^{82,84,85}. Denne bivirkning er særligt udtalt hos præmature⁸²

Det er derimod bekymrende at der er publiceret en række ”case reports” om svær, irreversibel, eller kun delvist reversibel neonatal nyreinsufficiens, det gælder både eksposition for Indomethacin og Ibuprofen^{84,86,87} samt Cox-2 hæmmeren Nimesulide^{88,89}

Selvom andre har rapporteret om brug af Indomethacin⁹⁰⁻⁹² og Celecoxib⁹³ uden neonatale renale bivirkninger, virker det veldokumenteret at der ved behandling af gravide med NSAID-præparater kan være en risiko for reversibel – og i sjældne tilfælde irreversibel neonatal nyreinsufficiens⁸². Langt de fleste data vedr. NSAID og gravide stammer fra brugen af NSAID som tokolytikum, dvs. med kort behandlingstid. Der foreligger kun få data vedr. neonatale bivirkninger efter længerevarende behandling.

Behandling og kontrol ved polyhydramnios ved fødslen:

Relateres til forebyggelse af mulige komplikationer (se dette kapitel), og involverer: Kontrolleret HSP (forebygge navlesnorsfremfald, og abruptio), Syntocinon-drop under fødslen og postpartum (dystoci hhv. atoniblødning), og overvågning af den føtale tilstand.

POLYHYDRAMNIOS I EFTERFØLGENDE GRAVIDITETER:

Risikoen for nyt tilfælde af polyhydramnios i efterfølgende graviditeter er bla. relateret til en bestående grundlidelse (eks: diabetes) eller risikoen for nye misdannelser. I et australsk studie havde 1 af 1,720 kvinder (0,05%) en graviditet med gentagen polyhydramnios, og af 36 tilfælde hos 30 kvinder var mere end halvdelen relateret til en kendt lidelse disponerende for hydramnios, baggrundsincidensen af polyhydramnios er ikke oplyst²⁷.

Kasuistisk er der bla. rapporteret et tilfælde hvor indomethacinbehandling og amniondrænage blev institueret i 3. graviditet med akut polyhydramnios, og efter 2 tilfælde af dødt barn, da endte med levende raskt barn.⁹⁴

REFERENCER

1. Boylan P, Parisi V. An overview of hydramnios. *Semin Perinatol* 1986; 10(2):136-141.
2. Queenan JT. *Management of high-risk pregnancy*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994.
3. Schrimmer DB, Moore TR. Sonographic evaluation of amniotic fluid volume. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(4):1026-1038.
4. Magann EF, Chauhan SP, Washington W, Whitworth NS, Martin JN, Morrison JC. Ultrasound estimation of amniotic fluid volume using the largest vertical pocket containing umbilical cord: measure to or through the cord? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(5):464-467.
5. Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6):1581-1588.
6. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Hydramnios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1):134-139.
7. Dildy GA, III, Lira N, Moise KJ, Jr., Riddle GD, Deter RL. Amniotic fluid volume assessment: comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4 Pt 1):986-994.
8. *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies*. St. Louis: Mosby Year Book, 1990.
9. Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, Whitworth NS, Martin JN. Amniotic fluid index and single deepest pocket: weak indicators of abnormal amniotic volumes. *Obstet Gynecol* 2000; 96(5 Pt 1):737-740.
10. Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, Whitworth NS, Hendrix NW, Devoe LD. Ultrasonographic assessment of amniotic fluid does not reflect actual amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(2):291-296.
11. Magann EF, Perry KG, Jr., Chauhan SP, Anfanger PJ, Whitworth NS, Morrison JC. The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin Ultrasound* 1997; 25(5):249-253.
12. Alley MH, Hadjiev A, Mazneikova V, Dimitrov A. Four-quadrant assessment of gestational age-specific values of amniotic fluid volume in uncomplicated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77(3):290-294.
13. Larmon JE, Ross BS. Clinical utility of amniotic fluid volume assessment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25(3):639-661.
14. Croom CS, Baniyas BB, Ramos-Santos E, Devoe LD, Bezhadian A, Hiett AK. Do semiquantitative amniotic fluid indexes reflect actual volume? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(4 Pt 1):995-999.
15. Denbow ML, Sepulveda W, Ridout D, Fisk NM. Relationship between change in amniotic fluid index and volume of fluid removed at amnioreduction. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4 Pt 1):529-532.
16. Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(2):382-388.
17. Wladimiroff JW, Campbell S. Fetal urine-production rates in normal and complicated pregnancy. *Lancet* 1974; 1(7849):151-154.
18. Hedriana HL, Moore TR. Ultrasonographic evaluation of human fetal urinary flow rate: accuracy limits of bladder volume estimations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(5 Pt 1):1250-1254.
19. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(2):280-289.

20. Harding R. Development of the respiratory system. In: Thurnburn GD, Harding R, editors. *Textbook of fetal physiology*. Oxford: Oxford University Press, 1994:140-167.
21. Brace RA, Wlodek ME, Cock ML, Harding R. Swallowing of lung liquid and amniotic fluid by the ovine fetus under normoxic and hypoxic conditions. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(3):764-770.
22. Gilbert WM, Brace RA. The missing link in amniotic fluid volume regulation: intramembranous absorption. *Obstet Gynecol* 1989; 74(5):748-754.
23. Jang PR, Brace RA. Amniotic fluid composition changes during urine drainage and tracheoesophageal occlusion in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(6):1732-1741.
24. Faber JJ, Anderson DF. Regulatory response of intramembranous absorption of amniotic fluid to infusion of exogenous fluid in sheep. *Am J Physiol* 1999; 277(1 Pt 2):R236-R242.
25. Brace RA. Progress toward understanding the regulation of amniotic fluid volume: water and solute fluxes in and through the fetal membranes. *Placenta* 1995; 16(1):1-18.
26. Sohl BD, Brace RA. Relationship between graded degrees of anemia and amniotic fluid volume in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1552-1559.
27. Beischer N, Desmedt E, Ratten G, Sheedy M. The significance of recurrent polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33(1):25-30.
28. Golan A, Wolman I, Saller Y, David MP. Hydramnios in singleton pregnancy: sonographic prevalence and etiology. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35(2):91-93.
29. Lazebnik N, Hill LM, Guzick D, Martin JG, Many A. Severity of polyhydramnios does not affect the prevalence of large-for-gestational-age newborn infants. *J Ultrasound Med* 1996; 15(5):385-388.
30. Panting-Kemp A, Nguyen T, Chang E, Quillen E, Castro L. Idiopathic polyhydramnios and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1079-1082.
31. Beischer N, Desmedt E, Ratten G, Sheedy M. The significance of recurrent polyhydramnios. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33(1):25-30.
32. Biggio JR, Jr., Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5 Pt 1):773-777.
33. Panting-Kemp A, Nguyen T, Castro L. Substance abuse and polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3):602-605.
34. Ang MS, Thorp JA, Parisi VM. Maternal lithium therapy and polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 76(3 Pt 2):517-519.
35. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988; 71(3 Pt 1):393-398.
36. Zelop C, Benacerraf BR. The causes and natural history of fetal ascites. *Prenat Diagn* 1994; 14(10):941-946.
37. Bagolan P, Bilancioni E, Spina V, Nahom A, Trucchi A, Gambuzza G et al. Fetal tachycardia and chylous ascites. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(4):376-378.
38. Bunduki V, Ruano R, da Silva MM, Miguez J, Miyadahira S, Maksoud JG et al. Prognostic factors associated with congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Prenat Diagn* 2000; 20(6):459-464.
39. Lawrence MJ, Ford WD, Furness ME, Hayward T, Wilson T. Congenital duodenal obstruction: early antenatal ultrasound diagnosis. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(5-6):342-345.

40. Manni M, Heydanus R, Den Hollander NS, Stewart PA, De Vogelaere C, Wladimiroff JW. Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia: a retrospective analysis of 28 cases. *Prenat Diagn* 1994; 14(3):187-190.
41. Monni G, Paladini D, Ibba RM, Teodoro A, Zoppi MA, Lamberti A et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2):159-162.
42. Snijders RMJ, Nicolaides KH. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Parthenon Publishing, 1996.
43. Barnhard Y, Bar-Hava I, Divon MY. Is polyhydramnios in an ultrasonographically normal fetus an indication for genetic evaluation? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5):1523-1527.
44. Bondagji N, Manning FA, Martel J, Harman CR, Morrison I. Complete resolution of CMV-associated acute hydramnios by single large volume reduction amniocentesis and maternal indomethacin. A case report. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11(5):345-347.
45. Fowler M, Dow R, White TA, Greer CH. Congenital hydrocephalus-hydrencephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14(2):173-188.
46. Devriendt K, Van Schoubroeck D, Eyskens B, Vantrappen G, Swillen A, Gewillig M et al. Polyhydramnios as a prenatal symptom of the digeorge/velo-cardio-facial syndrome. *Prenat Diagn* 1998; 18(1):68-72.
47. Filkins K, Russo JF, Boehmer S, Camous M, Przylepa KA, Jiang W et al. Prenatal ultrasonographic and molecular diagnosis of Apert syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17(11):1081-1084.
48. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sudasana J. Prenatal sonographic diagnosis of VATER association. *J Clin Ultrasound* 1999; 27(7):378-384.
49. Hsu TY, Chang SY, Wang TJ, Ou CY, Chen ZH, Hsu PH. Prenatal sonographic appearance of Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome: two- and three-dimensional ultrasonographic findings. *Prenat Diagn* 2001; 21(8):665-667.
50. Panaccione JL, Esposito WJ, Haller JO. Acute polyhydramnios associated with chorioangioma. A case report. *J Reprod Med* 1991; 36(3):210-212.
51. Tongsong T, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sudasana J. Prenatal sonographic features of sacrococcygeal teratoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67(2):95-101.
52. Moise KJ, Jr. Polyhydramnios: problems and treatment. *Semin Perinatol* 1993; 17(3):197-209.
53. Moise KJ, Jr. Polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40(2):266-279.
54. Mazor M, Ghezzi F, Maymon E, Shoham-Vardi I, Vardi H, Hershkowitz R et al. Polyhydramnios is an independent risk factor for perinatal mortality and intrapartum morbidity in preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 70(1):41-47.
55. Maymon E, Ghezzi F, Shoham-Vardi I, Franchi M, Silberstein T, Wiznitzer A et al. Isolated hydramnios at term gestation and the occurrence of peripartum complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77(2):157-161.
56. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Risk factors in congenital abdominal wall defects (omphalocele and gastroschisi): a study in a series of 265,858 consecutive births. *Ann Genet* 2001; 44(4):201-208.
57. Desmedt EJ, Henry OA, Beischer NA. Polyhydramnios and associated maternal and fetal complications in singleton pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(12):1115-1122.
58. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, Fraser D, Holcberg G, Katz M et al. Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 100(1):46-49.

59. Diseases and Abnormalities of the Fetal Membranes. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant N, Leveno KJ, Gilstrap III LG, editors. *Williams Obstetrics*, 20th Ed. edn. London: Prentice Hall International, INC., 1997:657-667.
60. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 153(8):771-778.
61. Fisk NM, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert DG, Rodeck CH. Amniotic pressure in disorders of amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol* 1990; 76(2):210-214.
62. Bower SJ, Flack NJ, Sepulveda W, Talbert DG, Fisk NM. Uterine artery blood flow response to correction of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2):502-507.
63. Guzman ER, Vintzileos A, Benito C, Houlihan C, Waldron R, Egan S. Effects of therapeutic amniocentesis on uterine and umbilical artery velocimetry in cases of severe symptomatic polyhydramnios. *J Matern Fetal Med* 1996; 5(6):299-304.
64. Hershkovitz R, Sheiner E, Furman B, Smolin A, Hallak M, Mazor M. Uterine artery Doppler velocimetry in patients with idiopathic hydramnios. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(1):48-51.
65. Many A, Lazebnik N, Hill LM. The underlying cause of polyhydramnios determines prematurity. *Prenat Diagn* 1996; 16(1):55-57.
66. Hershkovitz R, Furman B, Bashiri A, Hallak M, Sheiner E, Smolin A et al. Evidence for abnormal middle cerebral artery values in patients with idiopathic hydramnios. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(6):404-408.
67. Feinstein U, Sheiner E, Levy A, Hallak M, Mazor M. Risk factors for arrest of descent during the second stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77(1):7-14.
68. Sheiner E, Levy A, Feinstein U, Hershkovitz R, Hallak M, Mazor M. Obstetric risk factors for failure to progress in the first versus the second stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11(6):409-413.
69. Hadar A, Sheiner E, Hallak M, Katz M, Mazor M, Shoham-Vardi I. Abnormal fetal heart rate tracing patterns during the first stage of labor: effect on perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):863-868.
70. Abdel-Fattah SA, Carroll SG, Kyle PM, Soothill PW. Amnioreduction: how much to drain? *Fetal Diagn Ther* 1999; 14(5):279-282.
71. Elliott JP, Sawyer AT, Radin TG, Strong RE. Large-volume therapeutic amniocentesis in the treatment of hydramnios. *Obstet Gynecol* 1994; 84(6):1025-1027.
72. Rode ME, Morgan MA, Ruchelli E, Forouzan I. Candida chorioamnionitis after serial therapeutic amniocenteses: a possible association. *J Perinatol* 2000; 20(5):335-337.
73. Jauniaux E, Holmes A, Hyett J, Yates R, Rodeck C. Rapid and radical amniodrainage in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2001; 21(6):471-476.
74. Mamopoulos M, Assimakopoulos E, Reece EA, Andreou A, Zheng XZ, Mantalenakis S. Maternal indomethacin therapy in the treatment of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(5):1225-1229.
75. Cabrol D, Jannet D, Pannier E. Treatment of symptomatic polyhydramnios with indomethacin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66(1):11-15.
76. Kirshon B, Mari G, Moise KJ, Jr. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Obstet Gynecol* 1990; 75(2):202-205.
77. Moise KJ, Jr. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1991; 34(2):310-318.

78. Kirshon B, Mari G, Moise KJ, Jr., Wasserstrum N. Effect of indomethacin on the fetal ductus arteriosus during treatment of symptomatic polyhydramnios. *J Reprod Med* 1990; 35(5):529-532.
79. Moise KJ, Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(5):1350-1353.
80. Moise KJ, Jr., Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319(6):327-331.
81. Carmona F, Martinez-Roman S, Mortera C, Puerto B, Cararach V, Iglesias X. Efficacy and safety of indomethacin therapy for polyhydramnios. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52(3):175-180.
82. Drukker A, Guignard JP. Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14(2):175-182.
83. Kang NS, Yoo KH, Cheon H, Choi BM, Hong YS, Lee JW et al. Indomethacin treatment decreases renal blood flow velocity in human neonates. *Biol Neonate* 1999; 76(5):261-265.
84. Butler-O'Hara M, D'Angio CT. Risk of persistent renal insufficiency in premature infants following the prenatal use of indomethacin for suppression of preterm labor. *J Perinatol* 2002; 22(7):541-546.
85. van den Anker JN, Hop WC, de Groot R, van der Heijden BJ, Broerse HM, Lindemans J et al. Effects of prenatal exposure to betamethasone and indomethacin on the glomerular filtration rate in the preterm infant. *Pediatr Res* 1994; 36(5):578-581.
86. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(6):700-704.
87. Gloor JM, Muchant DG, Norling LL. Prenatal maternal indomethacin use resulting in prolonged neonatal renal insufficiency. *J Perinatol* 1993; 13(6):425-427.
88. Peruzzi L, Gianoglio B, Porcellini MG, Coppo R. Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclo-oxygenase-type-1 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet* 1999; 354(9190):1615.
89. Balasubramaniam J. Nimesulide and neonatal renal failure. *Lancet* 2000; 355(9203):575.
90. Shen O, Rabinowitz R, Lavie O, Abouafia Y, Diamant YZ. Good fetal outcome following prolonged indomethacin induced anhydramnios. Case report. *J Perinat Med* 1995; 23(3):233-236.
91. Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1083-1086.
92. Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications? *J Reprod Med* 1996; 41(12):903-906.
93. Stika CS, Gross GA, Leguizamón G, Gerber S, Levy R, Mathur A et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3):653-660.
94. De Santis M, Cavaliere AF, Noia G, Masini L, Menini E, Caruso A. Acute recurrent polyhydramnios and amniotic prolactin. *Prenat Diagn* 2000; 20(4):347-348.