

Mindre liv

Godkendt på Sandbjergmødet 2006

Arbejdsgruppens medlemmer:

Kirsten Riis Andreasen (kra@privat.dk), Signe Frahm Bjørn (signe.fb@dadlnet.dk), Lene Unmack Larsen (unmack@stofanet.dk), Olav Bjørn Petersen (tovholder/kontaktperson: obp@dadlnet.dk), Inger Stornes (ist@rc.aaa.dk), Lars O Vejerslev (vejerslev@dadlnet.dk), Hanne Brix Westergaard (tovholder reviderede udgave hbw@dadlnet.dk)

Guideline

1. Ingen generelt vedtaget definition af hvad *mindre liv* er (evidens B) S
2. I forlængelse heraf talrige metoder til registrering af fosterbevægelser. Den simpleste metode synes at være "Count to 10", tiden det tager at tælle 10 fosterbevægelser. Mediant tager dette 21 min. (evidens C) S
3. 3-7 % af alle gravide henvender sig med *mindre liv* (evidens B) S
4. Normale fostres aktivitetsmønster ændres med gestationsalder, og varierer gennem døgnet, med inaktivitetsperioder i slutningen af 3. trimester på gennemsnitligt 23 minutters - og op til 75 minutters varighed (evidens C) S
5. Generelt god korrelation mellem objektiv registrering af fosterbevægelser og kvindens egenregistrering, dog mærker kvinden færre af de ved UL sete bevægelser i slutningen af 3. trimester (evidens C) S
6. *Mindre liv* er associeret med øget risiko for intrauterin fosterdød (evidens C) S
7. Få – især CNS-relaterede føtale misdannelser er associeret med *mindre liv* (evidens C) S
8. Rutinemæssig registrering af fosterbevægelser som screeningsmetode hos lavrisikogravide kan ikke anbefales (evidens B) G
9. Ved mindre liv bør den gravide henvises til obstetrisk vurdering *indenfor timer* G
10. Overhyppighed af IUGR i gruppen med *mindre liv*, hvorfor vurdering af fosterstørrelsen (klinisk & SF eller vægtskanning) anbefales ved *mindre liv* (evidens C) G
11. NST-CTG med registrering af fosterbevægelser anbefales ved *mindre liv* (evidens B) G
12. Ekstern manipulation af fostret i tilfælde af non-reaktiv CTG har ingen effekt på hyppigheden af non-reaktiv CTG (evidens A) Hvis man hos den gravide med *mindre liv* finder reaktiv CTG, normal fostertilvækst (bedømt ved SF-mål og klinisk fosterskøn eller vægtskanning) og kvinden igen mærker liv er der ikke grund til at foretage yderligere undersøgelser (evidens C) G
13. Rutinemæssig flowundersøgelse eller biofysisk profil i forbindelse med *mindre liv* er ikke vist at ændre på udkomme (evidens B) G
14. Ved *mindre liv* og højrisikograviditet (SGA, oligohydramnios mm.) anbefales supplerende UL-undersøgelser (vægt, fostervandsmængde, flow) (evidens B) G

S = *statement*, G = *guideline*

Indholdsfortegnelse

<i>Mindre liv</i>	1
Revideret guideline 2006	1
Guideline.....	1
Indholdsfortegnelse.....	2
Klinisk problemstilling	3
Definition	3
Litteratursøgning.....	3
Forkortelser	3
<i>Kodning</i> Der findes ikke en kode for <i>mindre liv</i>	3
Baggrund.....	4
Normal fysiologi	4
1. Kropsbevægelser.....	5
2. Respirationsbevægelser.....	5
3. Øjenbevægelser.....	6
Forekomst	7
Ætiologi.....	7
IUGR/SGA.....	7
Hypertension	8
Føtal sygdom og/eller misdannelser	8
Oligohydramnios / (P)PROM	8
Medicin	8
Registrering af fosterbevægelser.....	10
1. Den gravides egen registrering af fosterbevægelser	10
2. UL-bestemmelse (visuel) af fosterbevægelser.....	12
3. UL- doppler registrering af fosterbevægelser (Doptone ol. og CTG).....	12
4. Korrelation mellem forskellige metoder til registrering af fosterbevægelser.....	13
Undersøgelser ved ”mindre liv”.....	14
1. Maternel registrering af fosterbevægelser.....	14
2. Biometri	14
3. Doppler flow	15
4. Måling af fostervandsmængde.....	15
5. CTG.....	16
6. Biofysisk profil	17
Beskrivelse.....	17
7. Føtal Stimulation.....	18
Forslag til undersøgelsesprogram:	19
Referencer	20

Klinisk problemstilling

Normale fosterbevægelser opfattes generelt som en god indikator for normal CNS-funktion hos fostret, og aftagende frekvens eller styrke af fosterbevægelser opfattes som et faresignal.

Langt de fleste kvinder der henvender sig med *mindre liv* vil have et normalt graviditetsudfald, men hos en lille del vil symptomet *mindre liv* dække over en – eller flere af en række patologiske tilstande som IUGR, oligohydramnios, føtale sygdomme (herunder misdannelser), chorioamnionitis mm.

Denne guideline tager udgangspunkt i den gravide, der henvender sig med *mindre liv*, eller kvinden med højrisikograviditeten der skal rådgives m.h.p. hvad hun skal være opmærksom på.

Definition

”Liv” er fosterbevægelser, registreret af den gravide.

”*Mindre liv*” opfattes som en ændring fra et aktivitetsniveau til en tilstand med mindre aktivitet.

Men der findes ikke nogen entydig definition af hvad mindre liv er.

Litteratursøgning

Der er søgt i PubMed under søgeordene:

Decreased fetal movement*, CTG, cardiotocography, non stress test, IUGR, oligohydramnio*, polyhydramnio*, fetal abnormalit*, biophysical profile, doppler ultrasonography, flow.

Der er søgt i Cochrane library under søgeordene: Decreased fetal movements, biophysical profile, CTG

Forkortelser

AFI	Amniotic fluid indeks
AGA	Appropriate for gestational age
BPS	Biophysical profile score
DVP	Deepest vertical pool (fostervand)
FBM	Fetal gross body movements
FHRP	Fetal heart rate pattern
Flow undersøgelse	Doppler flow på a. umbilicalis eller a. uterina
FM	Fetal movement
FMC	Fetal movement count
FRM	Fetal respiratory movement
FVM	Fostervandsmængde
GA	Gestationsalder
IUGR	Intrauterine growth restriction
NST	Non-stress test
SF-mål	Symfyse-fundus mål
SGA	Small for gestational age
UA	Umbilikal arterie
UL	Ultralud
UtA	Arteria uterina

Kodning

Der findes ikke en kode for *mindre liv*.

DSOGs udvalg for obstetrisk kvalitetssikring anbefaler ikke man skal anvende en specifik kode for *mindre liv*.

Baggrund

For over 30 år siden publicerede Sadowsky 7 cases hvor intrauterin fosterdød var forudgået af aftagende fosterbevægelser¹. Hypotesen var at fostre med intrauterin asfyksi udviklede CNS-dysfunktion, der afspejlede sig i aftagende – eller ophørte fosterbevægelser.

Denne sammenhæng er eftervist i dyreforsøg, hvor hypoxi og acidose hos gravide rhesusaber og får medførte aftagende eller ophørte ekstremitetsbevægelser og/eller respirationsbevægelser hos fostrene²⁻⁴.

Det synes nu veldokumenteret, at aftagende fosterbevægelser kan være tegn på intrauterin sygdom og truende intrauterin fosterdød⁵⁻¹⁰

En signifikant korrelation mellem aftagende fosterbevægelser og tiltagende føtal acidose er også vist hos gravide kvinder, der fik foretaget biofysisk profil (hvor fosterbevægelser udgør 3 ud af 5 vurderede parametre) og cordocentese umiddelbart forud for forløsning på baggrund af IUGR (20%) eller alloimmun føtal anæmi (80%)¹¹ (Fig 1).

Endeligt er det vist at normale fosterbevægelser, normal mængde fostervand og en reaktiv CTG medfører en lav risiko for intrauterin fosterdød i løbet af den efterfølgende uge^{12;13}

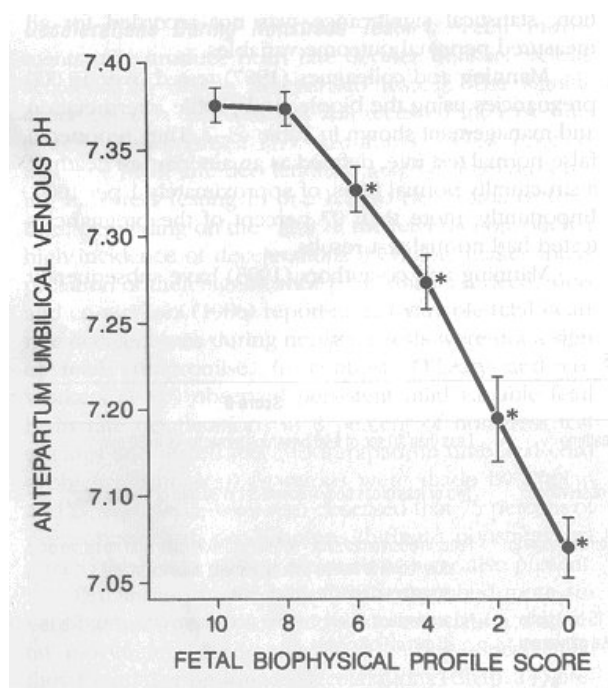


Fig 1:

Sammenhæng mellem antepartum navlevene pH og biofysisk profil hos 493 fostre med IUGR eller alloimmun anæmi umiddelbart forud for forløsning¹¹.

Normal fysiologi

Det antal fosterbevægelser moderen kan mærke ændrer sig betydeligt med graviditetens længde, fra omkring 200 bevægelser/uge i 20. uge, med maksimum omkring 575 bevægelser/uge i 32. uge¹⁴ (Fig 2).

At normale fostre udviser varierende aktivitetsniveau igennem døgnet er dog veldokumenteret^{15;16}.

I takt med nervesystemets udvikling udviser fostret i 3. trimester et mere distinkt bevægemønster, der groft kan deles op i:

- 1: Kropsbevægelser
- 2: Respirationsbevægelser
- 3: Øjenbevægelser

Nijhuis et al. har ud fra CTG/FHRP, øjen- og kropsbevægelser defineret forskellige typer af adfærdstilstande ¹⁷

	FHRP	FEM	FBM
1F quiet sleep	A	Absent	Absent
2F active sleep	B	Present	Present
3F quiet awake	C	Present	Absent
4F active awake	D	Present	Present

FHRP= Fetal Heart Rate Pattern. A: variabilitet < 10bpm, ingen eller enkelte accelerationer. B: Variabilitet > 10bpm, mange accelerationer. C: Variabilitet < 10bpm, ingen accelerationer. D: Stor variabilitet, mange store og langvarige accelerationer.

FEM= Fetal Eye Movement

FBM= Fetal gross body Movement

1. Kropsbevægelser

24 timers ultralydstudier har vist, at et foster gennemsnitligt bevæger sig 10% af tiden de sidste 10 uger af graviditeten og at der gennemsnitlig er 31 bevægelser i timen ¹⁸.

Efterhånden som centralnervesystemet modnes sker der dog en ændring i bevægemønstret, således at der bliver procentvis færre kropsbevægelser og der bliver længere mellem de enkelte perioder med kropsbevægelser. Det er vist at stadie 1F (quiet sleep eller søvnmønster stadiet) a terme gennemsnitlig varer 23 minutter ¹⁵, men varighed helt op til 75 minutter er beskrevet hos normale fostre ¹⁶. Hos et foster på 32-34 uger varer stadie 1F gennemsnitlig 15 minutter ¹⁷.

Hos et foster før 32 uge ses stadig kropsbevægelser under 1F som følge af CNS umodenhed, hvorimod der kun sjældent ses bevægelser under 1F efter 34.-36. uge.

I hovedparten af tiden befinder fostret sig i stadium 1F eller 2F ¹⁹.

2. Respirationsbevægelser

Modsat kropsbevægelserne sker der en stigning i mængden af respirationsbevægelser med stigende gestationsalder. I løbet af 30 sekunder vil der i gruppen med GA 36-40 uger være bevægelse af abdomen og thorax hos 95%, hvorimod der i gruppen GA 26-30 kun ses bevægelser af abdomen hos 83 og bevægelser af thorax hos 61 % ²⁰.

Andre undersøgelser har vist at der vil være respirationsbevægelser 30 % af tiden de sidste 10 uger af graviditeten mod kun 14 % af tiden i uge 24-28. Hos 8 % af a terme fostre ses ingen respirationsbevægelser i løbet af ½ time ²¹.

24 timers registrering af respirationsbevægelser hos fostre a terme har vist en betydelig døgnvariation med flest respirationsbevægelser om formiddagen og om natten ¹⁶ (Fig. 3), et fund man dog ikke genfandt i et nyere studie hvor man med ultralyd fulgte 29 fostre longitudinelt fra 24. uge ²².

Akut hypoksi fører til færre respirationsbevægelser samtidig med at amplituden på de enkelte respirationsbevægelser øges – fostret ”gisper”. Men hvis den føtale hypoksi fortsætter uden progression af acidæmien, vil mængden af respirationsbevægelser blive normal igen efter 12-16 timer. Ligeledes vil der være normalt med respirationsbevægelser hos et foster, som *tidligere* har været udsat for hypoksi med hjerneskade til følge²³.

3. Øjenbevægelser

Også fosterets øjenbevægelser (fetal eye movements, FEM) udviser en ændring med stigende gestationsalder. FEM ses fra 16./18. uge²⁴ og kan efter frekvens opdeles i nedenstående forskellige typer²⁵:

- 1: Low frequency: 1-10 bevægelser/min
- 2: Moderate frequency: 11-20 bevægelser /min
- 3: High frequency: 21-35 bevægelser /min

Inoue et al fandt at low frequency FEM sås fra 18. til 37. uge med samme incidens hvorefter incidensen faldt kraftigt. Moderate frequency FEM sås med stigende incidens fra 22. til 33. uge hvorefter niveauet var stabilt. High frequency, som svarer til Rapid Eye Movements (REM) sås fra 30./33. uge med stigende incidens frem til terminen, hvor de udgjorde hoveddelen af øjenbevægelserne. High frequency FEM eller REM er et udtryk for modning af CNS og sås i faste intervaller modsvarende Nijhuis et al opdeling¹⁷.

Becker et al beskrev 104 NSTs og fandt at der ved reaktive CTG-kurver var øjenbevægelser hos 81% mens der ved non-reaktive kurver *ikke* var FEM hos 84% (Nijhuis stadie 1F)²⁶.

Der er desuden vist en tendens til døgnvariation med færrest FEM om natten^{27;28}.

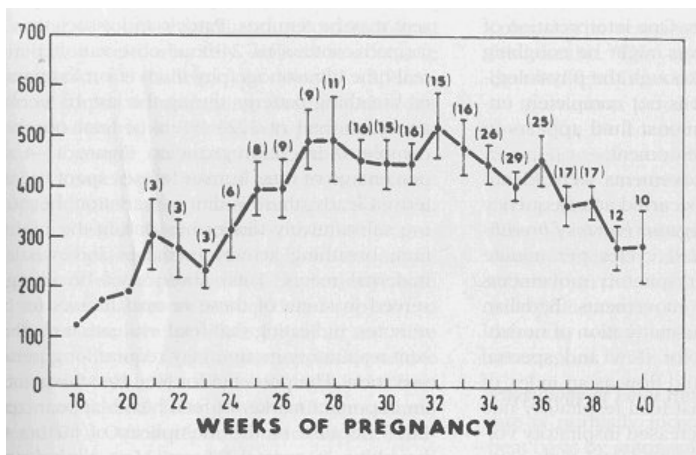


Fig 2: Antal fosterbevægelser / uge afhængigt af GA¹⁴.

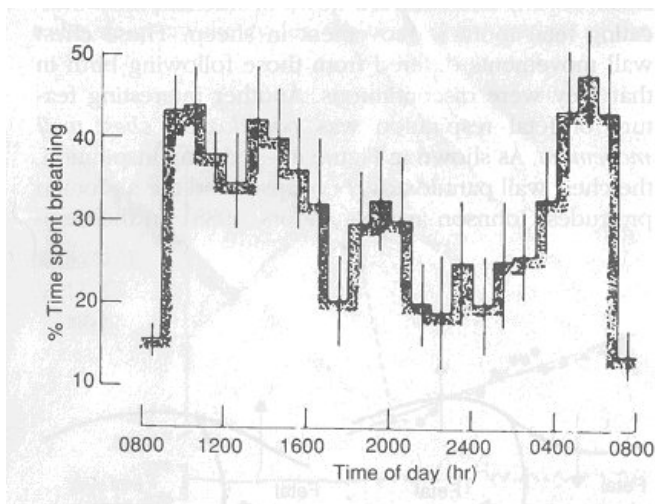


Fig 3: Andel af tid med aktive respirationsbevægelser fordelt over døgnet ¹⁶.

Forekomst

Der er få gode opgørelser over hyppigheden af *mindre liv*. Det bedste estimat stammer fra et stort internationalt RCT studie med 68.654 gravide, hvor 6,8% af kvinderne selv (kontrolgruppen) henvendte sig med *mindre liv* ²⁹. I et dansk RCT studie der undersøgte effekten af systematisk FMC, henvendte 4 % af de gravide, der systematisk talte fosterbevægelser sig med *mindre liv* ³⁰. I en stor Californisk 5-års opgørelse med i alt 68.869 gravide blev 3,2 % (14,1 % af højrisikogravide) henviset til undersøgelse på grund af *mindre liv* ¹³. I et Canadisk materiale med 12.620 højrisikogravide henviset til biofysisk profil var 543 (4,3 %) henviset pga. af *mindre liv* ⁹. Største incidens stammer fra en tertiær obstetrisk afdeling i London, der i en 20 måneders periode fik henviset 435 gravide (7%) med *mindre liv* ³¹. Incidensen ligger således mellem 3,2 og 7%, afhængigt af om det er høj- eller lavrisikogravide, selekteret eller uselekteret materiale.

Ætiologi

Langt den hyppigste årsag til *mindre liv* er et sovende, normalt barn!

Blandt de patologiske årsager er den ”klassiske” årsag kronisk hypoxi, og den deraf følgende CNS-dysfunktion, der sekundært medfører nedsat føtal aktivitet ^{32;33}.

IUGR/SGA

Fostre med SGA udviser signifikant færre fosterbevægelser sammenlignet med AGA fostre – uafhængigt af gestationsalder – vurderet ved UL-bestemmelse af fosteraktivitet, uanset at mødre med SGA-fostre måtte føle normal fosteraktivitet ³⁴.

Det er beskrevet, at IUGR fostre (n=10) ved ultralydregistrering har færre, langsommere og mere monotone bevægelser ³⁵.

Fosterbevægelser hos 44 normalvægtige og 19 IUGR fostre viste samstemmende, at IUGR fostre havde færre bevægelser og længere hvileperioder ³⁶.

Ved graviditetsbetinget hypertension (n=26) i 34-38 uger fandtes ved sammenligning med kontrolgruppen (n=40) ingen forskel i fosteraktivitet. Ved samtidig hypertension og IUGR fandtes signifikant nedsat fosteraktivitet ³⁶.

For 53 IUGR og 75 normalvægtige fostre registreredes inaktivitets- og aktivitetsfaser. Længere inaktivitetsperioder og færre og kortere aktivitetsperioder var relateret til både let og udtalt IUGR. Inaktivitetsfaser var den bedste prediktor for svær IUGR, hvorimod aktivitet var bedst ved let IUGR ³⁷.

Udover simpel optælling af fosterbevægelser fandtes døgnrytmen at have større korrelation til IUGR. Den bedste prædiktor for IUGR var en mindre end 35% stigning i fosterbevægelser i løbet af dagen gennem den sidste uge inden forløsning³⁸.

Ved både symmetrisk og asymmetrisk IUGR i 25-36 uger fandtes nedsat antal fosterbevægelser – mest udtalt ved symmetrisk væksthæmning. Generelt var der stigende aktivitet med stigende GA, men enkelte fostre med asymmetrisk IUGR havde markant færre bevægelser fra første registrering til forløsning³⁹. Sival et al. fandt derimod ved 17 IUGR fostre generelt aftagende fosteraktivitet efter 25 uger⁴⁰.

Vindla et al. fandt kun mindre aktivitet hos IUGR fostre i perioden 28-31 uger. Det samme sås efter akustisk stimulation³⁴.

Et studie har longitudinelt undersøgt sekvensen af ændringer i en række parametre hos fostre med IUGR, herunder biofysisk profil score, flow indices og CTG op til forløsningen. Nedsatte bevægelser (både respirationsbevægelser, store bevægelser og tonus) sås som nogle af de sidst indtrædende ændringer, få dage inden forløsning⁴¹.

Hypertension

Et enkelt studie har undersøgt FMC hos 273 gravide med hypertension, og sammenlignet med normale kontroller som ligeledes foretog FMC. Graden af føtal aktivitet blev relateret til perinatal outcome.

Hypertension i graviditeten var associeret med signifikant lavere FMC i begyndelsen af 3 trimester og signifikant højere FMC ved terminen. I tilfælde med kronisk hypertension havde 8 (3%) ophørt eller reducerede FMC (< 4 på 12 timer), alle med dårligt føtalt udkomme. Blandt de resterende 265 med hypertension under graviditeten havde 92% normalt føtalt udkomme⁴².

Føtal sygdom og/eller misdannelser

Generelt er det få misdannelser der er karakteriseret ved signifikant mindre fosteraktivitet.

Herunder selvsagt Fetal Akinesia Syndrome hvor det primære symptom netop er føtal akinesi^{43;44}. Svære CNS-misdannelser som hydrocefalus kan også være associeret med *mindre liv*⁴⁵⁻⁴⁷. Derimod er selv svære neuralrørsdefekter som åben spina bifida og anencefali *ikke* associeret med *mindre liv*⁴⁸. Overraskende er anencefali beskrevet at medføre *øget* fosteraktivitet⁴⁹, da CNS-strukturerne kranielt for medulla oblongata hos det normale foster tilsyneladende har en vigtig hæmmende funktion på fosterbevægelserne.^{50;51}

Hydrops fetalis er også beskrevet associeret med mindre fosteraktivitet^{47;52}.

Mindre liv er i et engelsk case-control studie også fundet associeret med øget risiko for senere at være registreret i Nottingham Special Needs Register (register over børn med handicap og sygdomsperioder > 8 mdr.) (OR 2,5 (1,3-4,9))⁵³.

Oligohydramnios / (P)PROM

Hermed menes oligohydramnios som *primær årsag* til *mindre liv* – og uden ledsagende IUGR – ikke oligohydramnios sekundært til placentainsufficiens.

Ved oligohydramnios på grund af (P)PROM er der som regel ikke nedsat fosteraktivitet – med mindre der er anden ledsagende patologi, såsom chorioamnionitis⁵⁴⁻⁵⁶.

Der er dog også beskrevet gradvist aftagende fosterbevægelser med tiltagende oligohydramnios⁵⁷.

Medicin

En vigtig årsag til *mindre liv* er medicin administreret til den gravide.

Mange sederende farmaka som barbiturater og benzodiazepiner, samt alkohol og morfika passerer placenta, og kan via den fotale CNS-deprimerende effekt nedsætte fosteraktiviteten ^{45;58;59}. Corticosteroider som dexamethazone og betamethazone medfører en signifikant, men forbigående nedsættelse af både krops- (49 %) og respirationsbevægelser (85 %). Fire dage efter medicinen var givet var alle fosterbevægelser igen normale ^{60;61}.

Registrering af fosterbevægelser

Der er beskrevet talrige metoder til registrering af fosterbevægelser:

- 1: Den gravides egen registrering af fosterbevægelser (FMC).
- 2: UL-bestemmelse (visuel) af fosterbevægelser – evt. som led i biofysisk profil
- 3: UL-doppler registrering af fosterbevægelser (doptone eller lignende og CTG)
- 4: Korrelation mellem forskellige undersøgelsesmetoder

1. Den gravides egen registrering af fosterbevægelser

Studie (år)	Registrerings tid	Definition af <i>mindre liv</i>
Pearson & Weaver (1976) ⁶²	12 timer dagligt	< 10 bevægelser/12 timer
Sadovsky and Polishuk (1977) ⁸	30-60 min. x 2-3 dagl.	< 2 bevægelser / time
Neldam (1980) RCT ⁶³	2 timer x 3 ugentligt	≤ 3 bevægelser/ time
Harper et al. (1981) ⁶⁴	3 x 1 time dagl.	Fuldstændig ophør
Moore, (1989) ⁶	Tid for at tælle 10 bevægelser	< 10 bevægelser/time på 2 efterflg. Timer
Grant (1989) RCT ²⁹	Tid for at tælle 10 bevægelser	Ingen bevægelser på en dag eller < 10 bevægelser i 10 timer over 2 dage
O'Leary (1981) ⁶⁵	3 x 30 min. Dagl	0-5 bevægelser/ 30 min. x 3
Leader et al. (1981) ¹⁰	4 x 30 min. Dagl.	1 dag uden bevægelser eller 2 efterflg. dage med < 10 bevægelser/time
Rayburn (1982) ⁷	> 1 time	< 3 bevægelser på 2 efterflg. Timer

Gennemgang af metoder

- a) Pearson (1976) analyserede den kliniske værdi af 12 timers daglig registrering af fosterbevægelser (DFMC) blandt uselekterede gravide, metoden betegnes i den engelske litteratur som ”Count to ten” metoden eller ”Cardiff metoden”. *Mindre liv* blev defineret som < 10 fosterbevægelser på 12 timer.
I alt 61 *højrisiko* kvinder deltog og registrerede 1654 DFMC, heraf havde 2-5% < 10 fosterbevægelser på 12 timer, hvilket var associeret med øget risiko for føtal asfyxi. I tilfælde af fosterdød registreredes hurtigt indsettende nedgang i fosterbevægelser, som stoppede 12-48 timer før fosterdød ⁶².
- b) Sadovsky (1977) analyserede den kliniske værdi af 30-60 min. registrering af fosterbevægelse 2-3 gange dagligt blandt uselekterede gravide. *Mindre liv* skulle registreres som < 2 bevægelser/time i 12 timer.
Man fandt at tilfælde af hurtigt indsettende nedgang i fosterbevægelser gik forud for fosterdød, mens foster hjerteaktivitet stadig kunne høres ⁸.

- c) Neldam (1980) randomiserede 3.111 *uselekterede gravide* til enten FMC (n = 1.562) eller ikke at tælle (n=1.549) fosterbevægelser. FMC-gruppen fik både mundtlig og skriftlig instruktion og blev bedt om at registrerer fosterbevægelser i 2 timer 3 gange ugentligt. Såfremt de registrerede ≤ 3 fosterbevægelser/time skulle de henvende sig til yderligere undersøgelser. Kontrolgruppen fik ingen instruktion.
Der blev registreret 3 intrauterint døde i FMC-gruppen mod 12 i kontrolgruppen ($p < 0,05$), heraf havde 8 dødfødte en vægt > 1500 g, alle fra kontrolgruppen. I FMC-gruppen henvendte 62 (4%) sig med *mindre liv* efter instruks, heraf blev 26 (2%) undersøgt med CTG og UL. 80% af FMC-gruppen opfyldte kravene til registrering^{30;63;66}.
- d) Harper (1981) analyserede den kliniske værdi af fosterbevægelser, CTG og s-estriol hos 91 *uselekterede gravide*. Kvinderne blev instrueret i FMC 30 min. x 3 dagligt. *Mindre liv* blev defineret som 0-5 fosterbevægelser på 30 min. x 3 dagligt.
I 4 tilfælde var der *mindre liv* og 3 af disse havde patologiske CTG-forandinger, heraf døde 1 neonatalt. Blandt de 87 kvinder med normale FMC havde 1 patologiske CTG-forandinger ($p < 0,001$). Der var ingen korellation mellem FMC og s-estriol⁶⁴.
- e) Moore (1989) foretog en prospektiv undersøgelse af *uselekterede gravide* forudgået af en 7 mdr. kontrolperiode. Kvinderne skulle registrere den tid det tog at tælle 10 fosterbevægelser (mean 20,9 min. (+/- 18,1 min.). *Mindre liv* blev defineret som mindre end 10 fosterbevægelser over 2 timer, kvinderne skulle da kontakte fødestedet.
I kontrolperioden var der 2.519 fødsler og mortaliteten var 8.7 per 1000. I den prospektive undersøgelse blev 1.864 gravide inkluderet. Mortaliteten faldt til 2,1 ($p < 0,01$), mens antallet af antepartum tests steg med 13%⁶.
- f) Grant (1989) inkluderede i en multicenter RCT 68.654 *uselekterede gravide* (GA 28-32). Disse blev randomiseret i grupper af 1.000 gravide (cluster randomisering) til enten rutine FMC eller standard svangreomsorg. Gruppen med FMC blev instrueret af specialuddannede jordemødre til hver dag at registrerer hvor lang tid det tog at registrerer 10 fosterbevægelser ("Count to 10") (mean 162 min.). *Mindre liv* blev defineret som mindre end 10 fosterbevægelser på 12 timer. Andelen af antepartale fosterdødsfald (ikke misdannede) var ens i de 2 grupper (99/100). Der var en øget brug af antepartal overvågning (CTG og UL) i FMC-gruppen²⁹. Blandt gruppen af rutine FMC så man en højere andel af gravide med bekymring sent i svangerskabet.
Studiet er et af de mest citerede vedr. FMC. Før studiet blev publiceret i 1989 anvendtes FMC i højere grad men da dette studie ikke kunne påvise en gavnlig effekt af FMC holdt man op med at anbefale teknikken.
Studiet er dog senere blevet kritiseret på flere punkter. Cluster randomiseringen blev foretaget indenfor samme hospital, dvs. man skulle inkludere og vurdere de to metoder indenfor samme afdeling. Mere end 10% af kontrollerne fik udleveret FMC-skema på indikation = risikogravide og $> 10\%$ af studiegruppen fik aldrig udleveret FMC-skemaet. Blandt studiegruppen foretog kun 60% daglig FMC og kun 50% henvendte sig som anbefalet ved *mindre liv* = < 10 bevægelser på 12 timer. Desuden var mean for 10 fosterbevægelser langt højere (162 min.) end i andre studier (20 min.). Endelig blev 10% af de uforklarlige intrauterine dødsfald forudsagt af FMC-skemaerne, men døde pga. falsk positiv CTG eller klinisk fejlvurdering⁶⁷.
- g) O'Leary (1981) analyserede den kliniske værdi af fosterbevægelser og CTG hos 237 *højrisikogravide* i et prospektivt studie. De skulle registrerer FMC 30 min. x 3 dagligt, *mindre liv* blev defineret som mellem 0-5 FMC på 30 min. Endvidere fik de foretaget CTG ved hvert svangrebesejg.
Samlet var FMC tilfredsstillende i 82% og CTG reaktiv i 94,5% af tilfældene. Tilfredsstillende

FMC var hverken sensitiv eller specifik for antenatal katastrofe. Andelen af non-reaktiv CTG var uafhængig af reaktiv/abnorm FMC ⁶⁵.

- h) Leader (1981) analyserede den kliniske værdi af fosterbevægelser hos *højrisikogravide*. Kvinderne blev instrueret i FMC 30 min. 4 gange dagligt. *Mindre liv* blev defineret som én dag uden bevægelser eller 2 på hinanden følgende dage med mindre end 10 bevægelser per time. I alt 246 gravide blev inkluderet. Abnorm FMC var associeret med fosterdød og asfyxi ved fødslen. Endvidere blev der foretaget en prospektiv analyse af 138 patienter med normal FMC og 23 med abnorm FMC. Perinatal outcome var signifikant dårligere i gruppen med abnorm FMC ($p < 0,05$) ¹⁰.
- i) Rayburn (1982) analyserede en test hvor den gravide kvinde skulle registrere mindst 1 time hver dag. Mere end eller lig med 4 bevægelser per time indikerede aktivt foster. Hvis ≤ 3 fosterbevægelser per time i 2 på hinanden følgende dage var det udtryk for inaktivt foster. I alt 1.161 gravide blev inkluderet. Heraf havde 46 (4,0%) et inaktivt foster, af disse døde 16 (35%) antepartalt. Blandt de resterende 1.115 med et aktivt foster døde 7 (0,6%) antepartalt ⁷.

Sammenligning af/med andre tests

- Se desuden ovenfor i gennemgang af metoder!

I en RCT analyseredes maternel compliance ved 2 forskellige metoder til FMC. Man inkluderede singleton gravide i 28.-34. uge, uden vandafgang eller veer. Alle blev randomiseret til den ene uge at udfylde "Hollister skema" og næste uge "Count to 10" skema. Med "Hollister" registreringen skulle patienten på et hvilket som helst tidspunkt af dagen registrere antallet af timer med mindst 10 fosterbevægelser. *Mindre liv* blev defineret som mindre end 10 fosterbevægelser per dag i to på hinanden følgende dage, eller ingen fosterbevægelser over 2 timer på en hvilken som helst dag. "Count to 10" er beskrevet ovenfor.

Fyrre patienter deltog og 31 patienter udfyldte og returnerede skemaerne. "Count to 10" skemaet blev foretrukket frem for "Hollister skemaet" ($p < 0,005$), pga. den kortere registreringstid (median 23 min. vs. 1 time ($p < 0,05$)). Antallet af patienter som fuldstændigt udfyldte "Count to 10" skemaet var signifikant højere (68% vs. 26% ($p < 0,005$)) ^{42;68}.

Thomsen (1990) undersøgte 1.547 lavrisiko gravide. Disse blev randomiseret til FMC ("Count to 10", 757 gravide) eller hormon måling (s-HPL, 790 gravide). Heraf ekskluderedes henholdsvis 180 patienter i FMC (6 ab. spont., 174 obstetriske kompl.= REST: 577) og 176 i hormongruppen (3 ab.spon., 173 ob kompl. = REST 614).

Der var ingen forskel i antallet af indlæggelser, længden af indlæggelser, igangsættelser, operative forløsninger, CS, Apgar, navlesnors-pH, IUGR, men færre ambulante kontroller i FMC-gruppen ($p < 0,001$) ⁶⁹.

2. UL-bestemmelse (visuel) af fosterbevægelser

Se venligst under "Biofysisk profil" nedenfor.

3. UL- doppler registrering af fosterbevægelser (Doptone ol. og CTG)

Ved hjælp af sonografisk Doppler registrering med Doptone eller CTG kan man registrere fosterbevægelser.

Der er imidlertid ikke fundet studier der særskilt har beskrevet disse metode til brug ved *mindre liv*, til gengæld er metoderne analyseret i forhold til andre metoder (se nedenfor).

4. Korrelation mellem forskellige metoder til registrering af fosterbevægelser

Der synes at være god korrelation mellem den gravide kvindes og undersøgerens registrering af fosterbevægelser (97,8%)⁷⁰.

Wilailak (1992) foretog i et prospektivt studie af højrisikogravide en sammenligning af FMC, registreret enten via personale eller patienten selv, sammenlignet med NST. Der blev inkluderet 200 singleton gravide $GA \geq 32$ med indikation for vurdering af føtal status, disse fik foretaget 283 NSTs. Personalet registrerede/foretog FMC i 241 tilfælde, mens den gravide selv registrerede FMC i 170 tilfælde. Man fandt at der var bedst korrelation ml. personale og NST hvis man bruger ≥ 3 fosterbevægelser indenfor 10 min. og bedst korrelation ml. patienten og NST hvis man bruger 10 fosterbevægelser indenfor 2 timer⁷¹.

Flere studier har fundet god korrelation mellem den gravides opfattelse af fosterbevægelser og bevægelser registreret af instrumenter⁷². Andre har dog fundet at korrelationen aftager med gestationsalderen, efter 36 uger opfattede den gravide kun 16% af de fosterbevægelser som blev registreret via Doppler⁷³.

Brugen af et Doppler UL-apparat (Toitu Fetal Actocardiograph MT-320) er sammenlignet med UL til visuel registrering af fosterbevægelser. Man fandt at DU apparatet kunne påvise 95.9% af alle observerede større fosterbevægelser, 94.3% af de isolerede fosterbevægelser, 95.6% af de isolerede spinale flektion-ekstensions bevægelser, 97.1% af isolerede rulle bevægelser og 100% af alle kombinerede fosterbevægelser ($p < 0.001$)⁷⁴.

Der eksisterer en Cochrane Protokol om vurdering af fosterets velbefindende v.h.j.a. registrering af fosterbevægelser, der er ingen oplysninger om et endeligt review. [Mangesi L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal well-being. (Protocol) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004909. DOI: 10.1002/14651858.CD004909].

Undersøgelser ved ”mindre liv”

1. Maternel registrering af fosterbevægelser
2. Biometri inkl. symfyse-fundus mål
3. Doppler flow
4. Måling af fostervandsmængde
5. CTG
6. Biofysisk profil
7. Føtal stimulation

1. Maternel registrering af fosterbevægelser

Gennemgang af metoder: Se ovenfor under ”registrering af fosterbevægelser”.

Konklusion

Der er beskrevet talrige metoder til vurdering af fosterbevægelser. Den enkleste synes at være ”Count to 10” – tiden det tager at tælle 10 fosterbevægelser. Median tiden dette tager er 21 min (Evidens C).

Der er 2 prospektivt randomiserede studier der har evalueret værdien af FMC vurderet ved risikoen for intrauterin fosterdød. Det ene med 3.111 gravide fandt en reduktion i intrauterin fosterdød ved brug af FMC^{30;63;66}, hvorimod det andet studie med 68.654 gravide ikke fandt nogen forskel²⁹ (Evidens A).

Frøen et al. fandt i et nyere review, at i højrisikogruppen med *mindre liv* (10%) at den antepartale mortalitet var 188,4 promille, hvorimod den hos gravide med normal FMC var 4,6 promille (sv.t. lavrisikogravide). I lavrisikogruppen med *mindre liv* var den antepartale mortalitet 80,4 promille, hvorimod den hos gravide med normal FMC var 1,9 promille. Det var ikke i studiet muligt at drage en samlet konklusion på de forskellige metoder til maternel registrering af *mindre liv* (maternel perception af fosterbevægelser/FMC-skemaer) da de ovenfor nævnte studier ikke var sammenlignelige i forhold til studiedesign, FMC-metode, inklusionsgrupper, standard program. Forfatteren konkluderer, at gruppen som anvendte et FMC-skema havde en lavere antepartal mortalitet (12,3 promille) mod gruppen som rapporterede spontant (32,4 promille).

2. Biometri

Vi har ikke fundet artikler der specifikt omhandler ultralyd baseret biometri ved *mindre liv*. Se i øvrigt Sandbjerg 1998 guideline ”IUGR”

Konklusion

Undersøgelserne er deskriptive og inkluderende få IUGR fostre. Der er forskelle i gestationsalder og måden at registrere fosterbevægelser på. Ændringer i antal og varighed af fosterbevægelser med GA er observeret hos 29 raske fostre i tiden 24-40 uger. Denne tidsmæssige variation kan delvis forklare forskelle i andre undersøgelser.

Adskillige studier har imidlertid vist en tydelig sammenhæng mellem IUGR og øget risiko for intrauterin fosterdød⁷⁵⁻⁷⁷, et enkelt har fundet IUGR som *den* vigtigste risikofaktor for intrauterin fosterdød⁷⁸ (Evidens B). Derfor synes det af betydning at identificere gravide med kombinationen af IUGR og *mindre liv*.

I et studie fra UK undersøgte alle med *mindre liv* med BT, urin-undersøgelse, CTG og symfyse-fundus mål (SF-mål), yderligere undersøgelser med UL-foetometri og AFI afhang af den ansvarlige kliniker. Man fandt 92 patienter med *mindre liv*, heraf havde 27% en fødselsvægt under 10%

percentilen og 11% under 3% percentilen. SF-mål havde en højere specificitet for normal vækst end UL, hvorimod UL med AFI havde en højere specificitet for SGA ⁷⁹.

Sandbjerg Guidelines. Intrauterin Væksthæmning. 1998: Der foreligger kun én randomiseret kontrolleret undersøgelse, der har søgt at undersøge værdien af at registrere fosterbevægelser blandt lavrisikogravide. Resultaterne heraf tydede på, at grundig instruktion i at tælle fosterbevægelser kunne reducere den perinatale mortalitet. Der foreligger ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser blandt højrisikogravide. Testen er imidlertid enkel, billig, og involverer den gravide, hvorfor den er taget med.

3. Doppler flow

Der findes ingen RCTs om *mindre liv* og Doppler flowundersøgelser, men flere RCTs har inkluderet højrisiko gravide og der iblandt gravide med *mindre liv*.

Flere metaanalyser har vurderet brugen af Doppler flowundersøgelser og fundet en signifikant reduktion i den perinatale mortalitet ved brug af flowmåling hos højrisiko gravide ^{80;81}. Tillige er flere undergrupper af højrisiko gravide forsøgt analyseret. Blandt 13 inkluderede RCTs varierede typen og hyppigheden af inkluderede højrisiko grupper, ikke alle inkluderede gravide med *mindre liv*, men hyppigheden var mellem 5-38% blandt de som gjorde. Det var ikke muligt ud fra de publicerede studier eller ved direkte henvendelse til forfatterne at få de nøgne tal ud på specifikke undergrupper af højrisiko gravide, der iblandt *mindre liv* og således heller ikke muligt at beregne OR for udkom for undergrupper ved brug af flow undersøgelser ⁸¹.

Korszun et al. (2002) sammenlignede brugen af Doppler flow af a. umbilicalis (UA) og a. uterina (UtA) samt CTG i et prospektivt studie med 888 lavrisiko gravide som henvendte sig med *mindre liv*. Kun UA flow var kendt af klinikeren. I alt 135 (15%) gravide fødte indenfor 2 dage og havde abnorm UA i 7 tilfælde (5,2%) og abnorm UtA med ”notch” i 18 tilfælde (13,3%). Der blev foretaget sectio i 19 tilfælde. De resterende 753 gravide fødte efter mere end 2 dage og havde abnorm UA i 5 tilfælde (0,7%), abnorm UtA med ”notch” i 118 tilfælde (15,7%). Der var et perinatal dødsfald i denne gruppe ⁸².

Dubiel et al. (1997) sammenlignede brugen af UA Doppler flow med nonstress test (NST) hos 599 kvinder med lavrisiko graviditeter som henvendte sig med *mindre liv*. I 19 tilfælde var fosteret dødt ved ankomsten. UA og NST blev foretaget i de resterende 580 cases. I 541 tilfælde var UA og NST normale. Der var 1 perinatal død i denne gruppe. Blandt de resterende 39 som fødte samme eller den følgende dag havde 1 abnorm UA og 6 havde en NST som indikerede føtalt distress, hvorfor akut CS blev foretaget. Af de 6 med abnorm NST døde 3 og 3 havde senfølger. Navlesnors pH var normal hos 3, tydende på tidligere intrauterin hypoxi ⁸³.

Konklusion

Der findes ingen RCT der vurderer effekten af Doppler flow hos gravide der henvender sig med *mindre liv*.

Der findes ikke tilstrækkeligt dokumentation for brugen af Doppler flow i forbindelse med *mindre liv* (Evidens B), men da en stor del af de gravide som henvender sig med mindre liv har IUGR bør fosteret størrelse vurderes.

Se i øvrigt Sandbjerg 1998 guideline ”IUGR”

4. Måling af fostervandsmængde

Fostervandsmængden (FVM) øges fra ca. 700 ml i uge 28 til ca. 1000 ml omkring uge 34, og aftager igen derefter til ca. 900 ml ved termin. Normalområdet varierer mellem 250-1400 ml. ved terminen ⁸⁴.

FVM kan vurderes klinisk, ultrasonisk eller ved en farve – fortyndingsteknik. Metoderne og en sammenligning af disse er beskrevet i Sandbjerg guideline ”Polyhydramnios”.

Harrington et al undersøgte 435 kvinder der henvendte sig med *mindre liv*. De blev undersøgt med biometri (AC), fostervandsmængde, flow i umbilicalarterien og CTG.

Der fandtes ingen forskel i forventet og observeret hyppighed af Apgar score < 7/5 min, sectio pga. føtal distress, overflytning til neonatal afsnit eller perinatal død. At supplere med CTG i tillæg til UL syntes ikke at give ekstra gevinst ³¹.

Prognosen (outcome) for graviditeter, hvor moderen henvendte sig med *mindre liv*, var sammenlignelig med prognosen for den generelle population.

Sherer et al har lavet en prospektiv undersøgelse af 352 konsekutive, normotensive, non-diabetiske gravide, der fødte < 32 uger. Gravide med misdannelser var ekskluderet. Cirka halvdelen (51%) havde vandafgang. Alle fik i døgnnet inden fødsel målt fostervandsmængde (dybeste vertikale lomme - DVP) som del af biofysisk profil samt fosterbevægelser over 30 min ⁸⁵.

Konklusion: Der fandtes en signifikant korrelation mellem nedsat mængde fostervand og nedsat mængde fosterbevægelser. Ingen korrelation til fosterpræsentation, til gestationsalder eller til membranstatus.

I en metaanalyse af 18 studier med 10.551 gravide sammenlignedes gravide med AFI < 5 cm eller > 5 cm ⁸⁶. Andelen med *mindre liv* anføres ikke.

Konklusion: Antepartum AFI < 5 cm fandtes associeret med øget risiko for sectio pga. føtal distress og lav Apgar score ved 5 min.

Casey BM et al lavede en retrospektiv opgørelse af 6423 gravide, der blev skannet på indikation (ingen oplysninger om, hvor mange der blev skannet på indikationen *mindre liv*). Oligohydramnios (AFI < 5 cm) fandtes hos 2,3% ⁸⁷.

I gruppen oligohydramnios fandtes signifikant flere: 1: dødfødte 2: med induktion af fødsel 3: der blev overflyttet til neonatal afsnit med mekonium aspiration, og 4: neonatalt døde.

I et lille case-control studium sammenlignede Magann et al 79 højrisiko gravide med AFI < 5 cm (heraf 12 med *mindre liv*) med 79 højrisiko gravide med AFI > 5 cm ⁸⁸.

Der var ingen forskel i risiko for tyk mekonium, sectio pga. føtal distress eller umbilical arterie pH < 7,10.

Konklusion

Meget få undersøgelser fokuserer på gruppen af gravide der henvender sig med *mindre liv* i relation til fostervandsmængde. Oftest indgår disse gravide i undersøgelser sammen med andre højrisiko-gravide.

Gravide der henvender sig med *mindre liv*, og hvor ultralydundersøgelse (inkluderende biometri, AFI, flow) viser normale forhold, ser ud til at have samme prognose (outcome) som den generelle population (evidens C).

Et større studie og en metaanalyse har fundet øget risiko for perinatal morbiditet og mortalitet ved oligohydramnios, flere mindre studier har ikke fundet denne sammenhæng (evidens B)

5. CTG

Der henvises i øvrigt til Sandbjerg 2001 guideline ”CTG”.

Brug af CTG i forbindelse med *mindre liv*:

Vi har ikke fundet undersøgelser der belyser hvorvidt reaktiv CTG alene er en tilstrækkelig undersøgelse uden opfølgning hos den gravide der henvender sig med *mindre liv*.

I en amerikansk undersøgelse hvor 292 lavrisiko gravide henvendte sig pga. *mindre liv*, fik kørt CTG og foretaget UL (AFI, vægt og misdannelser, hvis abnorm NST fuld biofysisk profil), havde 5 (1.7 %) fosterdød ved undersøgelsen, 4.4 % krævede forløsning med det samme af maternel eller føtal årsag. 5.8 % havde forandringer, der krævede opfølgning⁸⁹.

Man undersøgte desuden behovet for gentagelse af undersøgelserne. 52 % der havde normale undersøgelser initialt, men alligevel gennemgik flere undersøgelser, blev sammenlignet med patienter der ikke gennemgik flere undersøgelser samt en kontrolgruppe, der ikke havde mærket *mindre liv*. Der var ingen forskel i udkomme.

Ahn et al. opgjorde retrospektivt undersøgelsen af 489 gravide, der henvendte sig pga. *mindre liv* som eneste indikation eller *mindre liv* sammen med anden årsag til fosterovervågning. Kvinderne blev undersøgt med non stress-test og UL (vurdering af fostervandsmængde). Hvis NST ikke var reaktivt, da biofysisk profil eller stress-test⁹⁰. Der fandtes normal non stress-test i 93.2 %, patologisk test i 6.8 % inkluderende decellerationer i 6.1 %. Hos de gravide, hvor indikationen alene var *mindre liv*, var risikoen for oligohydramnios 3.7 gange større. 220 gravide nedkom indenfor 7 dage efter testen, og her var den føtale morbiditet ens, dog med færre børn med lav Apgar <7 efter 1 min i gruppen, der kun havde mærket *mindre liv*.

To studier har hos fostre med IUGR longitudinelt undersøgt sekvensen- og timingen af ændringer for en række parametre, herunder CTG og fostervandsmængde. I det ene studie havde ca. 80 % non-reaktiv NST adskillige dage forud for ændring i alle andre parametre⁴¹. I modsætning hertil fandt man hos de fleste i det andet studie nedsat fostervandsmængde og abnormt flow i a. umbilicalis mange dage forud for ændringer i de fleste andre parametre, herunder CTG⁹¹.

Konklusion

Kvinder, der henvender sig pga. *mindre liv*, skal tilbydes CTG. Nonstress CTG er anbefalelsesværdig i vurderingen af *mindre liv* for såvel høj- som lavrisiko gravide, men bør ved høj risiko suppleres med andre undersøgelser, primært UL⁹².

6. Biofysisk profil

Da der ikke findes en særskilt Sandbjerg guideline omhandlende biofysisk profil, er metoden kort beskrevet her.

Manning og kolleger foreslog i 1980 en kombination af 5 UL-undersøgelser anvendt i et scoringssystem som en mere akkurat måde at vurdere fostrets tilstand på³². Denne kombination kaldes biofysisk profil score (BPS), nedenstående tabel beskriver de enkelte delelementer i testen. I den oprindelige test anvendtes cut-off på 1 cm for nedsat fostervandsmængde, men da dette kun ses hos under 1 % er grænsen senere ændret til 2 cm^{11;93}.

Beskrivelse

Variabel	2 Point	0 Point
Respirationsbevægelser (FRM)	≥ 30 sec vedvarende FRM / 30 min	< 30 sec FRM / 30 min
Store bevægelser	≥ 3 Simultane krops- og ekstremitetsbev. / 30 min	≤ 2 Simultane krops- og ekstremitetsbev. / 30 min
Tonus	≥ 1 Hurtig extensions-flexions bevægelse, eller ≥ 1 åbning-lukning	Fostret med semi- eller komplet ekstension af ekstremiteter, med ingen – eller langsom

	af hånden	flexion. Eller total fravær af fosterbevægelser
Reaktivitet (bestemt ved UL !)	≥ 2 accelerationer ≥ 15 slag/min, varende ≥ 15 sek og associeret med fosterbevægelser / 20 min	< 2 accelerationer / 20 min
Fostervandsmængde	Dybste vertikale lomme ≥ 2 cm	Dybste vertikale lomme < 2 cm.

I den oprindelige beskrivelse af biofysisk profil score (BPS) indgik også forslag til håndtering. Da denne efter arbejdsgruppens mening falder en del udenfor gængs obstetrisk praksis i DK er den ikke medtaget.

Sandsynligheden for upåvirket foster ved BPS ≥ 8 (og normal fostervandsmængde) eller 10 er $> 97\%$, og risikoen for intrauterin fosterdød indenfor 7 dage efter testen er 0,4-0,6/1000³³. I et Canadisk retrospektivt studie fandtes risikoen for cerebral parese (CP) blandt 58.567 ikke-testede at være 4,74/1000. Hos 26.290 højrisiko gravide, der havde fået foretaget biofysisk profil, fandtes risikoen for CP at være 1,33/1000, en forskel på mere end faktor 3⁵.

Der er publiceret adskillige varianter af biofysisk profil scoringssystemer, primært er CTG introduceret i flere tests^{13;94;95}, og ACOG konkluderede i 1994 at modificeret biofysisk profil var en acceptabel antenatal form for fosterovervågning.

I et nyere Cochrane review konkluderes dog, at der ikke er tilstrækkeligt evidens fra RCT til at evaluere biofysisk profil som en test af føtal tilstand i højrisiko graviditeter⁹⁶.

Konklusion

Der findes ikke tilstrækkeligt dokumentation for brugen af biofysisk profil i forbindelse med *mindre liv* (Evidens B).

7. Føtal Stimulation

Hvis der i forbindelse med undersøgelsen ikke er set fosterbevægelser, eller den gravide ikke selv har mærket liv, kan man forsøge at "vække" fostret.

Fosteret kan stimuleres på flere måder: Vibroakustisk stimulation – VAS (f.eks. ved brug af en electrolarynx), skubbe til fosteret, koldt vand til moderen, vaginal eksploration med manipulation af fostercaput, scalp pH, blinken med lys etc. Nogle af metoderne er dog begrænset af kun at kunne bruges under fødslen.

Bl.a. er brugen af et gammeldags oprækkeligt vækkeur undersøgt hos 80 fostre med indskrænket FHR variabilitet samt mangel på fosterbevægelser. Brug af vækkeuret førte til en signifikant stigning af begge parametre hos alle fostre⁹⁷. Man fandt desuden at placeringen af uret på abdomen samt brugen af gel ikke havde betydning.

En nylig Cochrane metaanalyse af 7 randomiserede studier af føtal akustisk stimulation for at reducere incidensen af antenatal non-reaktiv CTG viste at:

- 1: VAS medførte 39 % reduktion i antallet af non-reaktive NST – CTG (OR 0,61 CI 0,49-0,75)
- 2: VAS forkortede samlede tidsforbrug til CTG-undersøgelsen med 4,55 minutter (CI 3,14-5,96)
- 3: VAS provokerede signifikant flere fosterbevægelser end "dummy"-stimulation" ved samtidig CTG (OR for manglende fosterbevægelser 0,08 CI 0,06-0,12)⁹⁸

Studiet påviser ingen sammenhæng ml. vibroakustisk stim og mindre liv. Datamængden har været for lille til at kunne sige noget om effekten på morbiditet og mortalitet.

Der er ikke påvist høreskader som følge af brug af VAS^{99;100}.

Effekten af ekstern manipulation af fostret for at reducere incidensen af non-reaktiv CTG er undersøgt i et Cochrane review fra 2001. Der fandtes kun 2 RCT med i alt 1.090 gravide (i alt 2.110

episoder). Der fandtes ingen effekt af føtal manipulation sammenlignet med ingen stimulation (OR 1,28 CI 0,94-1,74) eller sammenlignet med VAS (OR 1,56 CI 0,81-2,98) ¹⁰¹.

Konklusion

Der findes ingen undersøgelser som belyser sammenhængen mellem mindre liv, non-reaktiv CTG og Vibroakustisk stimulation.

Vibroakustisk stimulation er undersøgt ved, og kan anbefales ved non-reaktiv NST *uden samtidig mindre liv* (Evidens A).

Men man kan efter gruppens mening ikke ekstrapolere dette resultat til patientgruppen der henvender sig med *mindre liv*.

Ekstern manipulation ved non-reaktiv NST reducerer ikke hyppigheden af non-reaktive CTG (Evidens A). Igen er undersøgelsen ikke foretaget hos subgruppen af kvinder der henvender sig med *mindre liv*.

Forslag til undersøgelsesprogram:

På grund af associationen mellem *mindre liv* og intrauterint truet barn, bør gravide der henvender sig pga. *mindre liv* tilbydes undersøgelse indenfor få timer. Primært mhp. objektiv vurdering af antal fosterbevægelser, og vurdering af om der er andre risikofaktorer.

Et undersøgelsesprogram bør derfor indeholde.

1: Anamnese, herunder medicin, alkohol mm.

2: Vurdering af moderen: BT, urinprøve.

3: CTG.

4: Vurdering af fosterstørrelsen, enten SF og klinisk fosterskøn, eller UL-bestemmelse af fostervægt.

5: Ved mistanke om IUGR *skal* der foretages UL-bestemmelse af fostervægt og fostervandsmængde, og i tilfælde af verificeret IUGR, supplerende flowundersøgelser.

Referencer

- (1) Sadovsky E, Yaffe H. Daily fetal movement recording and fetal prognosis. *Obstet Gynecol* 1973; 41(6):845-850.
- (2) Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson JS. Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnia in sheep. *J Physiol* 1974; 243(3):599-618.
- (3) Martin CB, Jr., Murata Y, Petrie RH, Parer JT. Respiratory movements in fetal rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119(7):939-948.
- (4) Natale R, Clewlow F, Dawes GS. Measurement of fetal forelimb movements in the lamb in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(5):545-551.
- (5) Manning FA, Bondaji N, Harman CR, Casiro O, Menticoglou S, Morrison I et al. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. VIII. The incidence of cerebral palsy in tested and untested perinates. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(4):696-706.
- (6) Moore TR, Piacquadio K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(5 Pt 1):1075-1080.
- (7) Rayburn WF. Clinical implications from monitoring fetal activity. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(8):967-980.
- (8) Sadovsky E, Polishuk WZ. Fetal movements in utero: nature, assessment, prognostic value, timing of delivery. *Obstet Gynecol* 1977; 50(1):49-55.
- (9) Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman CR, Chamberlain PF. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring: experience in 12,620 referred high-risk pregnancies. I. Perinatal mortality by frequency and etiology. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(3):343-350.
- (10) Leader LR, Baillie P, Van Schalkwyk DJ. Fetal movements and fetal outcome: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1981; 57(4):431-436.
- (11) Manning FA, Snijders R, Harman CR, Nicolaidis K, Menticoglou S, Morrison I. Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169(4):755-763.
- (12) Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR et al. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(5 Pt 1):1231-1236.
- (13) Miller DA, Rabello YA, Paul RH. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):812-817.
- (14) Sadovsky E, Evron S, Damiani A, Weinstein D. Registrazione giornaliera dei movimenti fetali (DFMR) nella gravidanza normale. *Riv Obstet Ginecol Practica Perinatal* 1979; 59:395-403.
- (15) Timor-Tritsch IE, Dierker LJ, Hertz RH, Deagan NC, Rosen MG. Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132(5):524-528.

- (16) Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56(1):24-30.
- (17) Nijhuis JG, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982; 6(2):177-195.
- (18) Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(4):363-371.
- (19) Pillai M, James D. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child* 1990; 65(1 Spec No):39-43.
- (20) Cosmi EV, Anceschi MM, Cosmi E, Piazzze JJ, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80(3):285-290.
- (21) Romanini C, Rizzo G. Fetal behaviour in normal and compromised fetuses. An overview. *Early Hum Dev* 1995; 43(2):117-131.
- (22) Ten Hof J, Nijhuis IJ, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ et al. Longitudinal study of fetal body movements: nomograms, intrafetal consistency, and relationship with episodes of heart rate patterns a and B. *Pediatr Res* 2002; 52(4):568-575.
- (23) Bocking AD. Assessment of fetal heart rate and fetal movements in detecting oxygen deprivation in-utero. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110 Suppl 1:S108-S112.
- (24) Birnholz JC. The development of human fetal eye movement patterns. *Science* 1981; 213(4508):679-681.
- (25) Inoue M, Koyanagi T, Nakahara H, Hara K, Hori E, Nakano H. Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(1):170-174.
- (26) Becker T, Klein L, Hobbins JC. The relationship of fetal eye movements to non-stress test results. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(5):338-341.
- (27) Morokuma S, Horimoto N, Nakano H. Diurnal changes in the power spectral characteristics of eye movements and heart rate variability in the human fetus at term. *Early Hum Dev* 2001; 64(1):27-36.
- (28) Morokuma S, Horimoto N, Satoh S, Nakano H. Diurnal variation of eye movement and heart rate variability in the human fetus at term. *Early Hum Dev* 2001; 63(2):123-130.
- (29) Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989; 2(8659):345-349.
- (30) Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. Faculty of Medicine, University of Copenhagen, 1986.

Ref Type: Thesis/Dissertation

- (31) Harrington K, Thompson O, Jordan L, Page J, Carpenter RG, Campbell S. Obstetric outcome in women who present with a reduction in fetal movements in the third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 1998; 26(2):77-82.
- (32) Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(6):787-795.

- (33) Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(4):975-985.
- (34) Vindla S, James D, Sahota D. Computerised analysis of unstimulated and stimulated behaviour in fetuses with intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83(1):37-45.
- (35) Bekedam DJ, Visser GH, de Vries JJ, Prechtl HF. Motor behaviour in the growth retarded fetus. *Early Hum Dev* 1985; 12(2):155-165.
- (36) Gross W, Pfeiffer A, Seewald HJ, Moller U, Michels W, Stech D. [Fetal movement and acceleration behavior in hypertension in pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113(1):39-44.
- (37) Gazzolo D, Scopesi FA, Bruschettoni PL, Marasini M, Esposito V, Di Renzo GC et al. Predictors of perinatal outcome in intrauterine growth retardation: a long term study. *J Perinat Med* 1994; 22(1):71-77.
- (38) Nsungula K. [Diurnal variation of active movements: an indication of fetal hypotrophy?]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1993; 88(6):374-378.
- (39) Mor-Yosef S, Sadovsky E, Brzezinski A, Levinsky R, Ohel G. Fetal movements and intrauterine growth retardation. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21(4):315-318.
- (40) Sival DA, Visser GH, Prechtl HF. The relationship between the quantity and quality of prenatal movements in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation and premature rupture of the membranes. *Early Hum Dev* 1992; 30(3):193-209.
- (41) Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):571-577.
- (42) Simon A, Ohel G, Mor-Yosef S, Brzejinski A, Sadovsky E. Fetal movements in hypertensive pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1985; 25(3):179-181.
- (43) Hammond E, Donnenfeld AE. Fetal akinesia. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(3):240-249.
- (44) Tongsong T, Chanprapaph P, Khunamornpong S. Prenatal ultrasound of regional akinesia with Pena-Shokier phenotype. *Prenat Diagn* 2000; 20(5):422-425.
- (45) Velazquez MD, Rayburn WF. Antenatal evaluation of the fetus using fetal movement monitoring. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(4):993-1004.
- (46) Rayburn WF, Barr M, Jr. The malformed fetus: diagnosis and pregnancy management. *Obstet Gynecol Annu* 1985; 14:112-126.
- (47) Shinozuka N, Masuda H, Okai T, Kuwabara Y, Mizuno M. Computer-assisted analysis of fetal behavior in fetal abnormalities. *Fetal Ther* 1989; 4(2-3):97-109.
- (48) Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niel JM, Beekhuis JR, Prechtl HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev* 1997; 50(1):27-37.
- (49) Rayburn WF, Rayburn PR, Gabel LL. Excessive fetal activity: another worrisome sign? *South Med J* 1983; 76(2):163-165.
- (50) Kurauchi O, Ohno Y, Mizutani S, Tomoda Y. Longitudinal monitoring of fetal behavior in twins when one is anencephalic. *Obstet Gynecol* 1995; 86(4 Pt 2):672-674.

- (51) Kurauchi O, Ishida T, Ohno Y, Ando H, Nomura S, Mizutani S et al. Serial fetal heart rate monitoring in monozygotic twin, one of which was anencephalic. *Arch Gynecol Obstet* 1995; 256(1):53-56.
- (52) Robin NH, Curtis MT, Mulla W, Reynolds CA, Anday E, Rorke LB et al. Non-immune hydrops fetalis associated with impaired fetal movement: a case report and review. *Am J Med Genet* 1994; 53(3):251-254.
- (53) James DK, Telfer FM, Keating NA, Blair ME, Wilcox MA, Chilvers C. Reduced fetal movements and maternal medication - new pregnancy risk factors for neurodevelopmental disability in childhood. *J Obstet Gynaecol* 2000; 20(3):226-234.
- (54) Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Connolly ME, Fuenfer MM, Hoehn GJ. The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes--an early predictor of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152(5):510-516.
- (55) Vintzileos AM, Knuppel RA. Fetal biophysical assessment in premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38(1):45-58.
- (56) Carroll SG, Papaioannou S, Nicolaidis KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(5):1427-1435.
- (57) Sival DA, Visser GH, Prechtl HF. Does reduction of amniotic fluid affect fetal movements? *Early Hum Dev* 1990; 23(3):233-246.
- (58) Umans JG, Szeto HH. Precipitated opiate abstinence in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(4):441-444.
- (59) Weber LW. Benzodiazepines in pregnancy--academical debate or teratogenic risk? *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1985; 6(4):151-167.
- (60) Kelly MK, Schneider EP, Petrikovsky BM, Lesser ML. Effect of antenatal steroid administration on the fetal biophysical profile. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(5):224-226.
- (61) Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(11):1239-1247.
- (62) Pearson JF, Weaver JB. Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *Br Med J* 1976; 1(6021):1305-1307.
- (63) Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal wellbeing. *Lancet* 1980; 1(8180):1222-1224.
- (64) Harper RG, Greenberg M, Farahani G, Glassman I, Kierney CM. Fetal movement, biochemical and biophysical parameters, and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(1):39-42.
- (65) O'Leary JA, Andrinopoulos GC. Correlation of daily fetal movements and the nonstress test as tools for assessment of fetal welfare. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139(1):107-108.
- (66) Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. *Dan Med Bull* 1983; 30(4):274-278.
- (67) Froen JF. A kick from within--fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med* 2004; 32(1):13-24.

- (68) Christensen FC, Olson K, Rayburn WF. Cross-over trial comparing maternal acceptance of two fetal movement charts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(2):118-122.
- (69) Thomsen SG, Legarth J, Weber T, Kristensen J. Monitoring of normal pregnancies by daily movement registration or hormone assessment. A random allocation study. *J Obstet Gynaecol* 1990; 10:189-193.
- (70) Montan S, Arulkumaran S, Ratnam SS. Evaluation of a simple method to assess fetal well-being in antenatal clinic. *J Perinat Med* 1994; 22(3):175-180.
- (71) Wilailak S, Suthutvoravut S, Cherg-sa-ad P, Herabutya Y, Chaturachinda K. Assessment of fetal well-being: fetal movement count versus non stress test. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39(1):23-27.
- (72) Rayburn WF. Clinical significance of perceptible fetal motion. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(2):210-212.
- (73) Johnson MJ, Paine LL, Mulder HH, Cezar C, Gegor C, Johnson TR. Population differences of fetal biophysical and behavioral characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(1 Pt 1):138-142.
- (74) Besinger RE, Johnson TR. Doppler recording of fetal movement: clinical correlation with real-time ultrasound. *Obstet Gynecol* 1989; 74(2):277-280.
- (75) Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; 108(8):830-834.
- (76) Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(5):524-530.
- (77) Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(2):111-115.
- (78) Frøen JF, Gardosi J, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*.(in press).
- (79) Heazell AE, Sumathi GM, Bhatti NR. What investigation is appropriate following maternal perception of reduced fetal movements? *J Obstet Gynaecol* 2005; 25(7):648-650.
- (80) Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000182.
- (81) Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(6):466-476.
- (82) Korszun P, Dubiel M, Kudla M, Gudmundsson S. Doppler velocimetry for predicting outcome of pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(10):926-930.
- (83) Dubiel M, Gudmundsson S, Thuring-Jonsson A, Maesel A, Marsal K. Doppler velocimetry and nonstress test for predicting outcome of pregnancies with decreased fetal movements. *Am J Perinatol* 1997; 14(3):139-144.
- (84) Schrimmer DB, Moore TR. Sonographic evaluation of amniotic fluid volume. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(4):1026-1038.
- (85) Sherer DM, Spong CY, Minior VK, Salafia CM. Decreased amniotic fluid volume at < 32 weeks of gestation is associated with decreased fetal movements. *Am J Perinatol* 1996; 13(8):479-482.

- (86) Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1473-1478.
- (87) Casey BM, McIntire DD, Bloom SL, Lucas MJ, Santos R, Twickler DM et al. Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(4):909-912.
- (88) Magann EF, Kinsella MJ, Chauhan SP, McNamara MF, Gehring BW, Morrison JC. Does an amniotic fluid index of ≤ 5 cm necessitate delivery in high-risk pregnancies? A case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(6 Pt 1):1354-1359.
- (89) Whitty JE, Garfinkel DA, Divon MY. Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(4 Pt 1):1084-1088.
- (90) Ahn MO, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N, Rutherford SE. Antepartum fetal surveillance in the patient with decreased fetal movement. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(4 Pt 1):860-864.
- (91) Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):564-570.
- (92) Devoe LD, Jones CR. Nonstress test: evidence-based use in high-risk pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45(4):986-992.
- (93) Bottoms SF, Welch RA, Zador IE, Sokol RJ. Limitations of using maximum vertical pocket and other sonographic evaluations of amniotic fluid volume to predict fetal growth: technical or physiologic? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(1):154-158.
- (94) Nageotte MP, Towers CV, Asrat T, Freeman RK. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(6):1672-1676.
- (95) Clark SL, Sabey P, Jolley K. Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3):694-697.
- (96) Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000038.
- (97) Brezinka C, Lechner T, Stephan K, Pfeiffer K. Vibroacoustic Stimulation of the Fetus Using a Conventional Mechanical Alarm Clock. *JOURNAL OF MATERNAL -FETAL INVESTIGATION* 1998; 8(4):172-177.
- (98) Tan KH, Smyth R. Fetal vibroacoustic stimulation for facilitation of tests of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD002963.
- (99) Nyman M, Barr M, Westgren M. A four-year follow-up of hearing and development in children exposed in utero to vibro-acoustic stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(8):685-688.
- (100) Arulkumaran S, Skurr B, Tong H, Kek LP, Yeoh KH, Ratnam SS. No evidence of hearing loss due to fetal acoustic stimulation test. *Obstet Gynecol* 1991; 78(2):283-285.
- (101) Tan KH, Sabapathy A. Fetal manipulation for facilitating tests of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003396.