

## FØTOSandbjerg Guideline

### Nakkefoldskanning og risikoberegning for Downs syndrom i første trimester

Arbejdsgruppens medlemmer:

Hans Jakob Andersen, Charlotte Ekelund, Carsten Henriques, Eva Hoseth, Torben Larsen, Tove Vad Larsen, Maiken Lundstrøm, AnnaMari Nikkila, Olav B Petersen, Susanne Pouplier, Per Rix, Hanne Rosbach, Anne Cathrine Shalmi, Lillian Skibsted, Peter Skovbo, Karin Sundberg (tovholder), Ann Tabor, Helle Zingenberg,

Indholdsfortegnelse:

<b>Guideline</b> .....	<b>3</b>
<b>Baggrund</b> .....	<b>5</b>
Ultralydsskanning i første trimester .....	5
Nakkefolden .....	5
Gestationsalderbestemmelse .....	6
Crown rump længden – CRL og biparitaldiameteren - BPD.....	6
Biokemiske markører i første trimester .....	6
Andre ultralydsmarkører .....	8
Næseben .....	8
Trikuspidal Doppler flow .....	9
Ductus venosus Doppler flow .....	11
Frontomaxillær ansigts vinkel.....	12
Risikoberegning i Astraia .....	13
Risikoberegning hos tvillinger og vanished twin .....	14
Tvillinger.....	14
Vanishing twin .....	16
For sent til nakkefoldsskanning .....	17
Triplettest .....	17
2. trimester ultralyd .....	17
Risikoberegning for andet end Downs syndrom .....	17
Risikoberegning for trisomi 13 og 18 .....	17
Risikoberegning for dårligt outcome i graviditeten .....	20
Invasiv diagnostik/genetiske undersøgelser.....	20

Misdannelsesdiagnostik i 1. trimester.....	20
Yderligere undersøgelser: .....	20
Ved tyk nakkefold .....	20
Ved lav PAPP-A .....	21
Efter primær CVS .....	21
Kvalitetssikring lokalt og nationalt .....	21
Kodning i Astraia .....	22
Patientinformation .....	22

## Guideline

Alle gravide kvinder i Danmark har mulighed for at få lavet en risikoberegning for Downs syndrom. Information om tilbuddet gives primært af de praktiserende læger, hvorefter det er op til den enkelte gravide, om hun ønsker at tage imod tilbuddet (informeret valg). Tilbuddet består i en nakkefoldsskanning, som kombineres med en blodprøve, hvor 2 biokemiske markører (PAPP-A og  $\beta$ -hCG) analyseres.

Nakkefoldsskanningen foretages mellem uge 11 og 14 (sv. til CRL 45-84 mm) på landets ultralydsafdelinger/svangreambulatorier af certificeret personale efter standardiseret teknik (i henhold til guidelines fra FMF, Fetal Medicine Foundation).

Blodprøve til undersøgelse for biokemiske markører kan tages fra uge 8+0-13+6. Det kan på baggrund af teoretiske overvejelser og enkelte studier anbefales, at prøven tages så tidligt som muligt (før uge 10) (evidensgrad B).

Alle graviditeter gestations- og terminsalderbestemmes ud fra den crown rump længde (CRL), som måles ved nakkefoldsskanningen uafhængigt af evt. fertilitetsbehandling.

Nakkefoldsskanning kan på nuværende tidspunkt ikke sidestilles med en tidlig misdannelsesskanning. Man skal ved nakkefoldsskanningen måle en BPD for at sikre sig mod diskordant vækst af hoved/krop og for at visualisere kranieknoglerne. Derudover skal man påvise hjerteaktivitet, bestemme antallet af fostre og choriociteten ved flerfoldsgraviditeter. Det tilstræbes desuden at man udelukker større bugvægsdefekter, manglende ekstremiteter og for stor (>6mm) blære.

Undersøgelse for næseben, trikuspidal doppler flow, ductus venosus doppler flow og frontomaxillær ansigts vinkel er ikke obligatorisk ved den rutinemæssige risikoberegning. Enkelte eller flere af disse markører kan i specielle tilfælde anvendes (f.eks ved tvillinger).

Risikoen for Downs syndrom beregnes på screeningstidspunktet. Cut-off for henvisning til invasiv diagnostik er 1:300. Der vil i sjældne tilfælde kunne tages særlige hensyn og tilbydes invasiv diagnostik på trods af en lav risiko, men kun efter grundig rådgivning af den gravide.

Hos dichoriske tvillinger beregnes risikoen hos hvert enkelt foster ud fra nakkefolden (uden biokemien). Hos monochoriske tvillinger beregnes risikoen som et gennemsnit af risikoen ud fra hvert fosters NF. Biokemi kan muligvis anvendes, hvis fostrene er lige store (evidens C). Hos tvillinger tyder undersøgelser på, at man kan øge detektionsraten og nedbringe falsk-positiv raten ved at supplere med en- eller flere ekstra ultralydmarkører (se ovenfor) (evidensgrad B-C). Hvis der har været en tvillingegraviditet, som er gået til grunde før uge 8, kan de biokemiske markører anvendes som ved singletongraviditeter (evidens B).

Risikoen for trisomi 13 og 18 kan udregnes på baggrund af de markører (ultral lyd og biokemi), der indsamles til risikoberegning for Downs syndrom. Den gravide tilbydes invasiv diagnostik såfremt risikoen for trisomi 13 eller 18 er  $> 1:150$  (evidensgrad B-C).

Der tilbydes i Danmark genetisk undersøgelse af moderkagevæv eller fostervand bestående af en hurtig kvantitativ undersøgelse for kromosom 13, 18, 21 og kønskromosomer ved PCR/MLPA, efterfulgt af en fuld karyotype. Det anbefales ikke rutinemæssigt at foretage andre specifikke genetiske undersøgelser ved NF  $> 99$  percentilen (evidensgrad B-C).

Kun i sjældne tilfælde på speciel indikation og altid forudgået af grundig information på lægeligt niveau kan man udregne og videregive til den gravide risikoen for forskelligt dårligt udkomme af graviditeten (præeklampsi, væksthæmning, fosterdød) (kan beregnes i Astraia) (evidensgrad C).

## Baggrund

I følge Sundhedsstyrelsens retningslinier for fosterdiagnostik 2004 skal alle gravide kvinder i Danmark tilbydes information angående mulige undersøgelser af fosteret i graviditeten (det informerede valg) ([http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret\\_valg.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2004/Informeret_valg.pdf)). Såfremt kvinden ønsker det, kan hun herefter tilvælge en undersøgelse, som belyser risikoen for, at fosteret har Downs syndrom. Den anbefalede undersøgelse til risikovurdering for Downs syndrom er den såkaldte første trimester kombinerede test, hvor den gravide mellem gestationsuge 8+0 - 13+6 får taget en blodprøve med undersøgelse af 2 biokemiske markører for Downs syndrom. Desuden laves en ultralydskanning i mellem uge 11 og 14, hvor fosterets nakkefold måles. De to undersøgelser og moderens alder indtastes i Astraia (software system til risikoberegning) hvorved fosterets risiko for at have Downs syndrom kan beregnes. Såfremt risikoen er højere end 1:300 tilbydes diagnostisk undersøgelse (moderkageprøve (CVS) eller fostervandsprøve (AC)) til afklaring af fosterets karyotype. Tilbuddet om risikoberegning for Downs syndrom ved den kombinerede test blev landsdækkende i juni 2006. De fleste gravide i Danmark tager imod tilbuddet, over 90% af de gravide fik foretaget en risikoberegning for Downs syndrom i 2007. En national opgørelse viser, at man ved anvendelse af den kombinerede test detekterer omkring 90 % af fostrene med Downs syndrom (= detektionsrate) for en screen positiv rate på ca. 4%, hvilket er i overensstemmelse med det man forventede ved indførelse af tilbuddet (Ekelund et al, 2008).

### Ultralydsskanning i første trimester

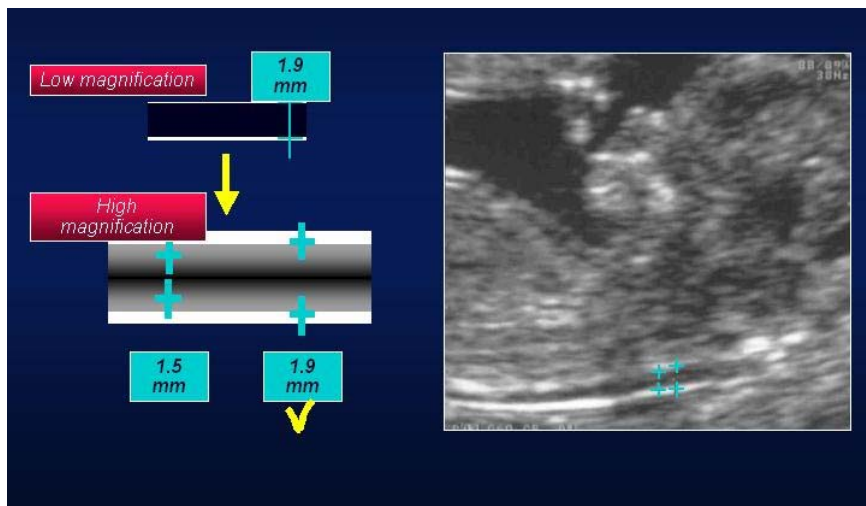
Da "Crown Rump" længden (CRL) og nakkefoldens tykkelse indgår direkte som parametre i risikoberegningen for Down syndrom, skal begge måles så præcist som muligt. Yderligere anbefales det at måle BPD ved nakkefoldskanningen, for at sikre overensstemmelse mellem CRL og caputs størrelse. Det er hensigtsmæssigt, at kunne se tilbage på, hvis der senere i graviditeten opstår mistanke om IUGR eller forkert fastsat gestationsalder. Yderligere visualiseres kranieknoglerne sikkert ved en BPD måling, og acrani vil blive påvist. Nakkefoldsskanningen indeholder derudover bestemmelse af antal fostre samt vurdering af fosterets hjerteaktion. Yderligere vurderes urinblærens størrelse og den måles, hvis den synes stor. Om muligt udelukkes ameli. Ved flerfoldsgraviditet skal fostrenes choriocitet bestemmes, samt deres beliggenhed i uterus beskrives.

### **Nakkefolden**

Nakkefolden måles i henhold til FMF's guideline, som kan ses i Astraia ved at klikke på > tasten ud for feltet, hvor nakkefoldsmålet skal indtastes:

1. Fosterstørrelsen skal være mellem CRL 45 mm og 84 mm
2. Nakkefolden er afstanden mellem huden over columna og columnas forside måles, hvor denne er størst.
3. Fostrets nakkefold måles med fostret lejret horisontalt i billedet i midtsagittalplanet, hvor en tydelig ansigtsprofil er synlig. Nakkefolden skal visualiseres over et længere stykke mellem nakke og krop.

4. Målingen foretages på et forstørret brystbillede af fostret, således at målekaliberen måler minimum 0,1 mm ved ændring af dens placering.
5. Tværkaliberen på målekrydserne skal flugte med den del af huden og columnas overflade, som vender ind mod det ekkofrie spatium, der udgør nakkefolden. Det er vigtigt, at man, når man har forstørret billedet, sætter krydserne helt ude i de hvide streger, og ikke indenfor linierne i det grå "fuzzy" område.



6. Fostret skal ligge i hvileposition – samme som ved CRL målingen, ellers over- eller underestimeres nakkefoldens størrelse.
7. Flere målinger foretages og den største, som opfylder ovenstående kriterier anvendes til risikoberegningen – billeddokumentation af mindst en måling bør sikres.
8. Det er vigtigt, at der under undersøgelsen skelnes mellem amnionhinden og nakkefolden.

### **Gestationsalderbestemmelse**

Der er i Danmark enighed om, at alle graviditeter gestationsalderfastsættes i henhold til den CRL, som måles i forbindelse med nakkefoldskanningen, uafhængigt af evt. fertilitetsbehandling. Såfremt gestationsalderen sat ved CRL afviger 8 dage eller mere fra gestationsalderen sat ved sikker sidste menstruation eller konceptionsdato henvises til FØTOSandbjerg guideline for "Små biometrier". ([www.dsog.dk](http://www.dsog.dk))

Ændring af gestationsalder bør ikke foretages senere i graviditeten.

Ved flerfoldsgraviditeter fastsættes gestationsalderen efter det foster, som har længst CRL, idet de øvrige fostre kan være potentielt tidligt væksthæmmede.

### **Crown rump længden – CRL og biparitaldiameteren - BPD**

Vedrørende måle teknikken henvises til biometriguidelinen på [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk) under føtalmedicinske guidelines.

### **Biokemiske markører i første trimester**

Til screening for Downs syndrom anvendes to biokemiske markører i første trimester; PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) og  $\beta$ -hCG (frit-beta-humant-chorion-

gonadotropin). Begge er hormoner, som produceres af placenta og har været kendt som screeningsmarkører i ca. 20 år (SST. fosterdiagnostik 2003).

I graviditeter, hvor fosteret har Downs syndrom er MoM-værdierne (Multiples of the Median) for PAPP-A halveret i forhold til den normale graviditet og MoM-værdierne for  $\beta$ -hCG er fordoblet (Spencer 2007).

De målte værdier for PAPP-A og  $\beta$ -hCG er afhængige af en række faktorer. PAPP-A stiger med gestationsalderen, mens  $\beta$ -hCG falder. Desuden påvirkes markørerne af følgende forhold:

- Moderens vægt (kg)
- Moderens etnicitet (kaukasisk, afrokaribisk, orientalsk, asiatisk, andet)
- Rygning (ja/nej)
- IVF graviditet (ja/nej)
- Paritet (nullipara/multipara)
- Antal fostre
- Choriocitet ved flerfoldsgraviditet.
- Kryptor (analyse-apparatur)

Der kan ikke foretages en risikoberegning i Astraia (fra version 18) med brug af de biokemiske markører uden at de ovenstående variables felter er udfyldt (FMF/Astraia; "The first trimester screening module"). Til brug i risikoberegningen omregnes i Astraia den reelle værdi, der måles, til en MoM-værdi, som beskriver forholdet mellem den målte blodprøveværdi, og den forventede for et foster uden Downs syndrom under hensyntagen til ovenstående faktorer.

De biokemiske markører skal tages, når den gravide er i gestationsuge 8+0-13+6. Teoretisk har man fundet, at PAPP-A er en bedre markør for Downs syndrom, hvis den bestemmes ud fra en blodprøve taget relativt tidligt i 1. trimester. Beta-HCG fungerer som en bedre markør senere i første trimester (Cuckle et al 1999, Malone et al 2005). I et nyligt publiceret studie fra Danmark inkluderende 97 cases med Downs syndrom fandt man, at detektionsraten for Downs syndrom er signifikant højere, hvis blodprøven til undersøgelse for de biokemiske markører er taget før graviditetsuge 10 (detektionsrate 100% versus 77%, hvis testen er taget efter uge 10) (Kirkegaard et al. 2008).

Flere studier har undersøgt effekten af tidlig vaginal blødning på de biokemiske markører.  $\beta$ -HCG er højere hos gravide med vaginal blødning, men forskellen er ikke signifikant. Der er ingen forskel på PAPP-A hos gravide med eller uden vaginal blødning (De Biasio 2003; Heining 2007). Konsekvensen af den højere  $\beta$ -HCG er en øget falsk positiv rate hos gravide med vaginalblødning, men heller ikke falsk positiv raten er fundet signifikant øget i de pågældende studier. Et af studierne fandt dog signifikant højere  $\beta$ -HCG og signifikant højere falsk positiv rate, hvis gravide med kun pletblødning blev ekskluderet fra gruppen af gravide med vaginal blødning (Heinig 2007). Der bliver aktuelt ikke korrigeret for blødning i graviditeten i Astraia ved udregning af MoM-værdierne for de biokemiske markører.

## Andre ultralydsmarkører

### Næseben

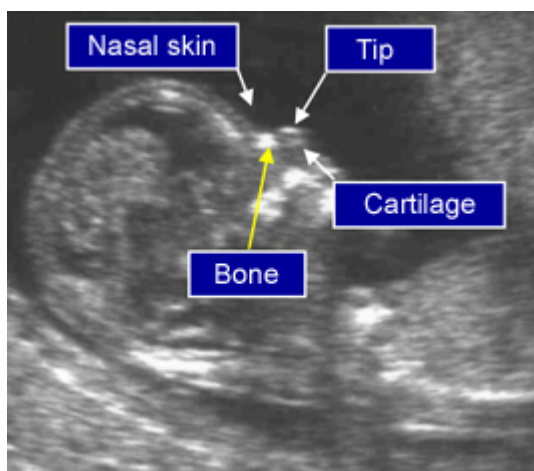
#### Teknik:

-Zoom, så hovedet og øvre thorax fylder hele billedet.

-Insonationsvinkel vinkelret på næsebenet.

-Midtsagittalsnit, hvor følgende strukturer alle skal kunne ses

- Aflange, hyperekkogene gane – men IKKE processus zygomaticus
- Hypogene, centrale diencefalon
- Nakkefold
- Spidsen af næsen
- Huden over næseryggen
- Næsebenet, der SKAL være mere hyperekkogent end overliggende hud



Næsebenet vokser lineært med gestationsalderen. Der er variation afhængigt af etnicitet. Næsebenet ses, som den nederste del af en dobbeltlinje, der ligner et lighedstegn. Den øverste del, der er lidt mindre ekkogen repræsenterer huden og lidt højere ses endnu en tynd linie, der repræsenterer næsetippen.

Næsebenet kan af trænete undersøgere identificeres i 98,9% (99% CI 98,52-99,22) af undersøgelserne ved en gestationsalder mellem 11 uger og 13+6 uger med en median CRL på 65 (45-84). Blandt kromosomt normale fostre er fraværende næseben fundet hos 2,5% (99% CI 1,92-3,02). Blandt fostre med trisomi 21 er næsebenet fundet fraværende hos 68,8% (99% CI 62,23-75,31). Blandt fostre med andre kromosomanomalier er næsebenet fundet fraværende hos 32,2% (99% CI 25,19-39-21). Inkorporering af næsebensundersøgelsen i den kombinerede 1. trimester screening med nakkefold og doubletest vil give en stigning i detektionsraten fra 75% (nakkefold) til 90% (nakkefold+næseben) til 97% (nakkefold +næseben +doubletest) ved en falsk positiv rate på 5% og fra 57% (nakkefold) til 86% (nakkefold+næseben) til 93% (nakkefold +næseben +doubletest) ved en falsk positiv rate på 1%.

Blandt kromosomt normale tvillinger er der ingen forskel i forekomsten af manglende næseben sammenlignet med fostre fra kromosomt normale enkelt graviditeter. En retrospektiv opgørelse vedrørende tvillingegraviditeter har vist en stigning i detektionsraten fra 79% til 89% ved en falsk positiv rate på 5% ved tillæg af næseben til risikoberegning.

### **Trikuspidal Doppler flow**

#### Teknik:

- 4-Kammer billede, med septum <30 grader fra insonationsvinkel
- Zoom, så thorax fylder det meste af billedet
- Gate/sampling volume 2-3 mm
- Gate placeres over trikuspidal klappen
- Korrekt placering sikres ved normalt udseende E-A flowkurve
- Ved teknisk korrekt måling og normalt flow er det ikke nødvendigt at gentage målingerne. Ved abnormt flow måles 3 gange.
- Patologisk Trikuspidal Regurgitation=TR
  - MODSAT retning af E-A komplekserne
  - Varer >50% af systolen (området mellem E-A komplekserne)
  - Med hastighed >60 cm/s

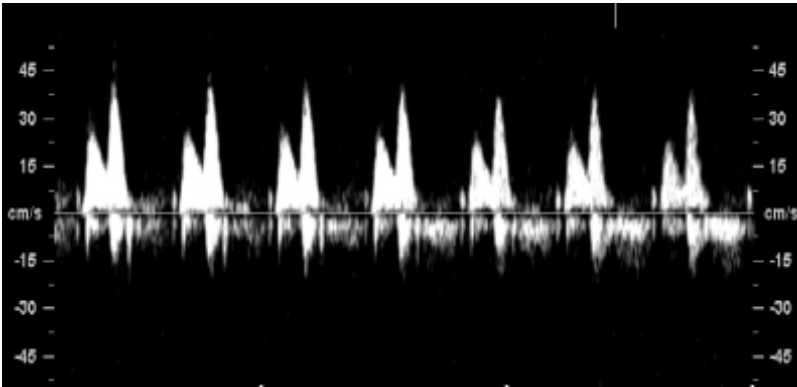


Ultralydbillede der viser et firkammerbillede af hjertet i 13 uge med apex opadtil i billedet. Doppler opsamlings voluminet er placeret over trikuspidal klappen.

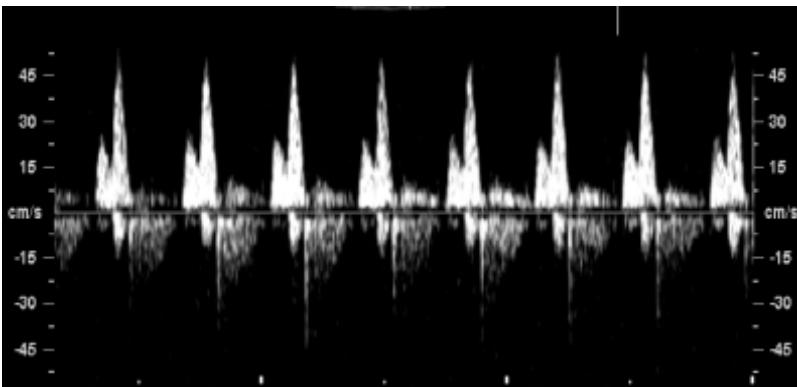
Trikuspidal regurgitation er almindeligt forekommende hos fostre med aneuploidi mellem 11 uger og 13+6 uger. Det er fundet hos mindre end 5 % af kromosomt normale fostre, hos mere end 65% af fostre med Downs syndrom og hos mere end 30 % med trisomi 18.

Undersøgelser udført af specielt trænede obstetrikere adskiller sig ikke fra undersøgelser udført af cardiologer.

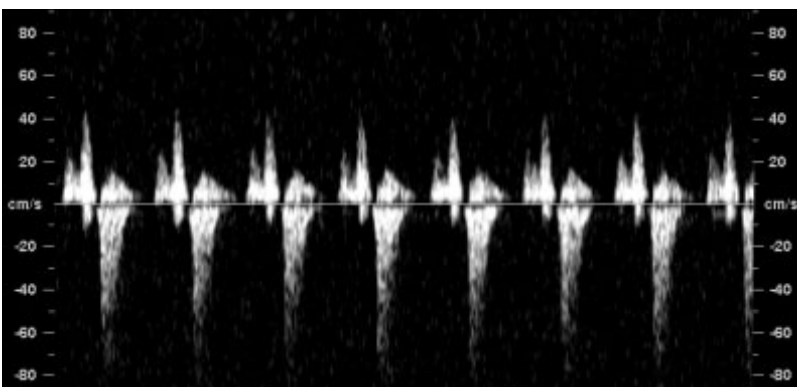
Nedenstående billeder illustrerer undersøgelsesfund.



Ingen regurgitation under diastolen



Kort omvendt spids dannet af lukning af klappen og stråle betinget af aorta og pulmonal arterie flow

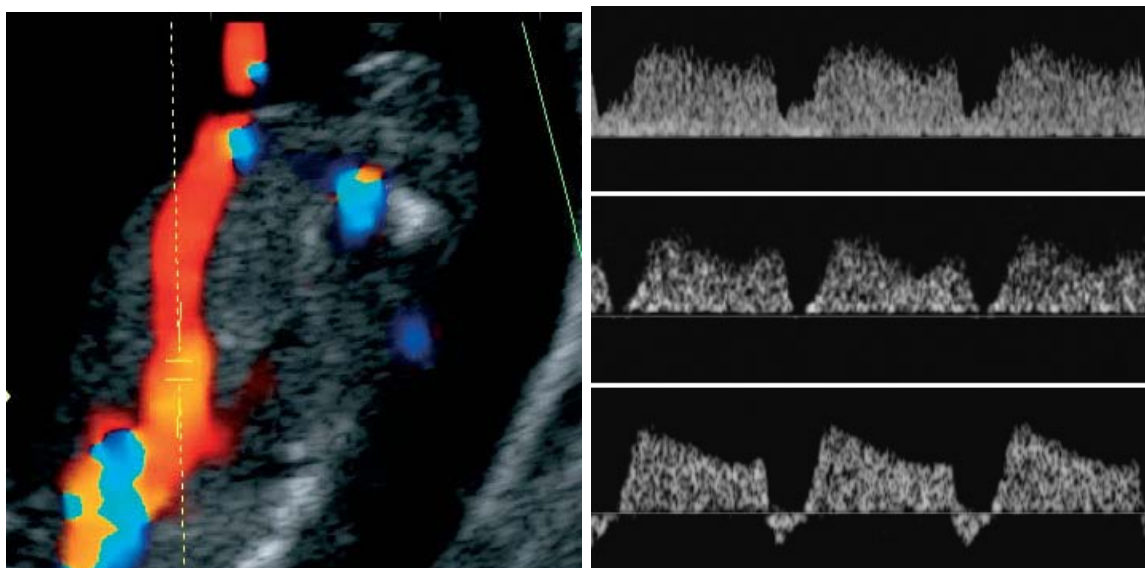


Regurgitation i godt halvdelen af systolen med en hastighed over 60 - 80cm/sek. Bedst mere end 80.

## Ductus venosus Doppler flow

### Teknik:

- Stille foster (helst), i Saggitalsnit
- Zoom, så thorax og abdomen fylder det meste af billedet
- Med color doppler (Skala/range 15-20 cm/s) følges vena umbilicalis til indløb i vena cava lige under hjertet.
- DV ses ofte som aliasering lige ved vena umbilicalis indløb i vena cava inferior
- Placer gate over DV, Gate/sampling volume 0,5-1mm. Hvis A takken ved 1. forsøg er positiv er yderligere indstillinger unødvendige. Ved negativ eller absent A tak, skal sampling foretages optimalt for at mindske risikoen for falsk positive fund.
- Brug vinkelkorrektion, <30 grader fra insonationsvinkel
- Øg sweep-speed, så der kun er 4-5 komplekser på skærmen
- Sæt low/wall motion filter så lavt som muligt
- Korrekt placering sikres ved typisk udseende 3-takket DV flowkurve (S, D og A takker)
- Ved teknisk korrekt måling og normalt flow er det ikke nødvendigt at gentage målingerne. Ved abnormt flow måles 3 gange.
- Abnormt DV flow: Negativ A-tak



(ref: Maiz 2008)

Der er fundet en signifikant og moderat til stærk observatør uafhængig sammenhæng mellem abnorm flow kurve vurderet kvalitativt i form af negativ a-wave ved ductus venosus Doppler flow undersøgelse foretaget mellem 11 og 13+6 uger og forekomsten af aneuploidi hos fostret. Negativ a-wave ses hyppigere jo mindre CRL er og jo bredere nakkefolden er. Der synes at være for stor interobservatør variabilitet til at gøre kvantitative vurderinger brugbare.

Ved brug sammen med den kombinerede risikovurdering med nakkefold og doubletest vil man kunne opnå reduktion i antallet af falsk positive undersøgelser.

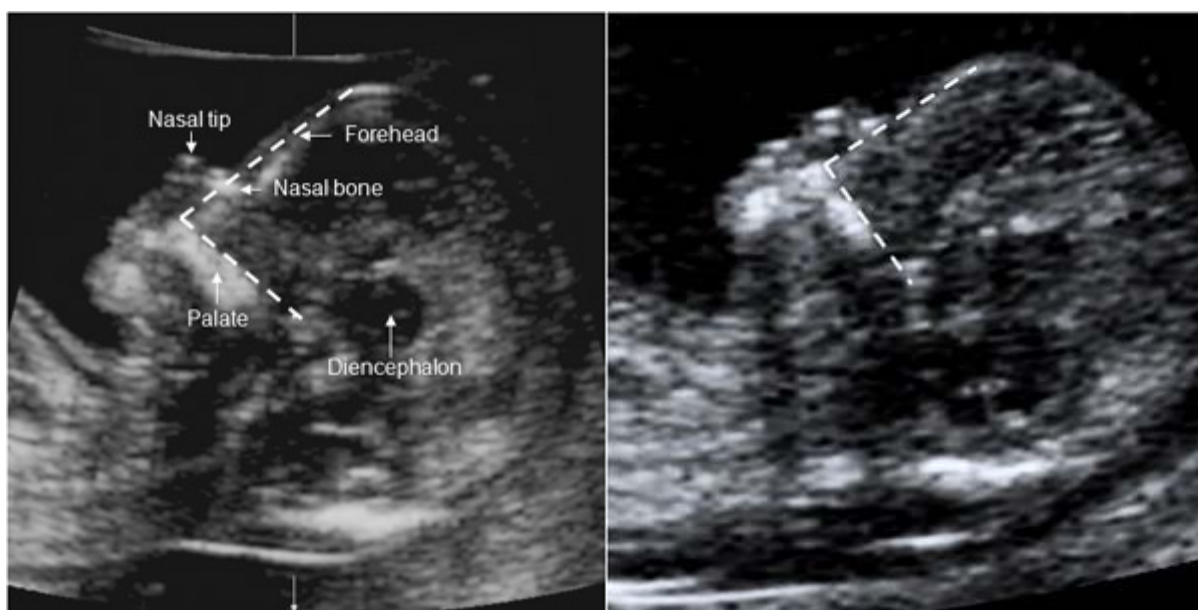
Hertil kommer en øget forekomst af medfødte hjertesygdomme, hvorfor der eventuelt bør følges op med ekstra hjerteskaning ved abnormt fund.

## Frontomaxillær ansigts vinkel

### Teknik:

-Midtsagittalsnit, hvor følgende strukturer alle skal kunne ses

- Spidsen af næsen
- Aflange, hyperekkogene gane – men IKKE processus zygomaticus
- Hypogene, centrale diencefalon
- Nakkefold



Undersøgelser har vist at, den flade profil, der ses ved trisomi 21, skyldes, at overkæbebenet er mindre og placeret længere tilbage. Det medfører, at vinklen mellem en linje, der følger panden og overkæbe benet og en linje langs ganens overside, bliver større. Hos euploide fostre er beskrevet reduktion af denne vinkel fra 83,5 grader ved en CRL på 45 mm til 76,4 ved en CRL på 84 mm. Ved inkorporering i den kombinerede 1. trimester screening er beskrevet en stigning i detektionsraten fra 90 til 94% ved en falsk positiv rate på 5% og fra 85,5 til 92% ved en falsk positiv rate på 3%.

### Referencer:

S. CICERO, G. REMBOUSKOS, H. VANDECRUYS, M. HOGG and K. H. NICOLAIDES  
Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14-week scan  
Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 218–223

O. FALCON, S. FAIOLA, I. HUGGON, L. ALLAN and K. H. NICOLAIDES  
Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method  
Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 609–612

E. MAVRIDES, D. HOLDEN, J. M. BLAND\*, A. TEKAY and B. THILAGANATHAN

Intraobserver and interobserver variability of transabdominal Doppler velocimetry measurements of the fetal ductus venosus between 10 and 14 weeks of gestation.

Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 306–310

Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaidis KH.

Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Jul;32(1):5-11.

### **Bløde markører i 1. trimester**

I den seneste version af Astraia er det muligt at medtage nogle bløde markører for Downs syndrom i 1. trimester risikoberegningen (se næste afsnit). Likelihood ratioer for de fire markører er i et arbejde af Dagklis angivet til:

- Plexus choroideus cyste >1,5 mm: 1,49
- Ekkogent focus i hjertet: 6,41
- Hyperekkogen tarm: 3,25
- Hydronefrose med AP diameter >1,5mm: 4,78

Anvendelse af disse specielle markører er kun relevant i helt specielle tilfælde og skal ikke vurderes ved rutineskanninger.

T Dagklis et al: Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11+0-13+6. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008,31:132-135.

### **Risikoberegning i Astraia**

Risikoberegning for Downs syndrom foretages i Astraia (Astraia GmbH, Germany), som er et software modul, der fungerer som elektronisk ultralydsjournal samtidig med, at der er indbygget et risikoberegningsmodul, baseret på FMF's (Fetal Medicine Foundation) retningslinier. Alle afdelinger i Danmark, der foretager nakkefoldsskanninger med risikovurdering for Downs syndrom bruger Astraia.

Som grundlag for risikovurdering anvendes den gravides alder, nakkefoldens tykkelse og MoM-værdierne for biomarkørene PAPP-A og  $\beta$ -hCG. Man kan i nogle tilfælde vælge ikke at anvende biokemien (f.eks ved dichoriske tvillinger) eller nakkefolden (ved misdannelser) i risikoberegningen. Risikoen justeres, såfremt man har angivet, at den gravide tidligere har haft en graviditet, hvor fosteret havde Downs syndrom (risikoen for fosteret i denne graviditet er 0,6% højere end den aldersbetingede risiko).

Ultralydsmarkører, som man har fundet er relateret til en højere risiko for Downs syndrom kan medtages i risikoberegningen.

- Næsebenet (kræver FMF-certificering)
- Ductus venosus (kræver FMF-certificering)
- Tricuspidal insufficiens (kræver FMF-certificering)
- Ansigtvinklen (kræver FMF-certificering)

- Minor markers (Choroideus cyste >1,5 mm, echogenic intracardiac focus, hyperechogenic bowel, hydronephrosis AP diameter >1,5mm)
- Misdannelser (AVSD medfører fixeret risiko for Downs syndrom på 1:2).

Astraia version 1.18. har indbygget en ny risikoalgoritme baseret på ideen om contingent screening.

Den primære screening er baseret på moderens alder, nakkefoldens tykkelse og serum-markører. I 85 % af risikoberegningerne baseret på disse parametre vil man kunne give den gravide enten en relativ høj risiko >1:50 eller en meget lav risiko < 1:1000.

Såfremt risikoen ligger mellem 1:50 og 1:1000 vil Astraia tage andre markører med i beregningen, hvis disse er indtastet, for således mere præcist at placere den gravide i en høj risiko eller en lav risikogruppe.

Brugen af de ekstra ultralydsmarkører er på nuværende tidspunkt ikke et krav til den rutinemæssige 1. trimester skanning, da de er tidskrævende og da værdien af dem hver for sig og i kombination endnu ikke er specificeret i større studier. På nuværende tidspunkt findes det kun relevant at anvende de ekstra ultralydsmarkører i specielle tilfælde.

I Danmark har vi valgt at sætte Astraia op til at udregne risikoen for Downs syndrom på screeningstidspunktet. Cut-off for henvisning til invasiv prøve i hele landet er **1:300**.

Reference:

FMF/Astraia; "The first trimester screening module"

### **Risikoberegning hos tvillinger og vanished twin**

#### **Tvillinger**

Antallet af tvillingegraviditeter er stigende både pga. den øgede brug af assisted reproductive therapy (ART), men også pga. den stigende alder hos de gravide. Dette efterlader os med et tiltagende problem, idet risikovurdering for Downs syndrom i tvillinger traditionelt i Danmark hovedsagelig foretages på nakkefolden alene pga. usikkerhed om validiteten af første trimester biokemiske markører  $\beta$ -hCG og PAPP-A.

Flere studier har beskrevet fordelingen af  $\beta$ -hCG og PAPP-A hos tvillinger sammenlignet med single graviditeter og finder fordelingen uafhængig af choriociteten (Wøjdemann, Niemimaa og Gonc). Det seneste og største publicerede studie inkluderende 1214 par tvillinger (Spencer 2008) finder en ikke signifikant forskel i  $\beta$ -hCG mellem dichoriske og monochoriske tvillinger, men tilgængæld en signifikant forskel i PAPP-A mellem dichoriotiske og monochoriotiske tvillinger. Studiet har som det første vist at fordelingen af PAPP-A i monochoriske tvillinger er lavere end i dichoriske tvillinger

Forfatter	Monochoriske		Dichoriske	
	$\beta$ -hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)	$\beta$ -hCG (MoM)	PAPP-A (MoM)
Wøjdemann et al.	2.06 (sd. 0.230)	2.14 (sd. 0.248)	2.06 (sd. 0.230)	2.14 (sd. 0.248)
Niemimaa et al.	1.85 (sd.0.2974)	2.36 (sd.0.2002)	1.85 (sd.0.2974)	2.36 (sd.0.2002)
Gonce et al.	1.57 (sd.0.2614)	1.96 (sd.0.2465)	1.57 (sd.0.2614)	1.96 (sd.0.2465)
Spencer 2008	1.983 (sd. 0.3060)	1.756 (sd. 0.2167)	2.041 (sd.0.2512)	2.25 (sd.0.2185)

Risikovurdering med nakkefold alene hos tvillinger giver en individuel risiko for den enkelte tvilling i modsætning til risikovurdering med biokemiske markører, der giver en risiko for den samlede graviditet. Screening med nakkefold alene hos tvillinger har vist sig at have den samme detektionsrate og falsk positiv rate, som screening med nakkefold alene hos single gravide.

Med brug af pseudorisikovurderingen kan detektionsraten øges til omkring 80 % som vist af Spencer (2000) og efterprøvet i et prospektivt setup inkluderende 230 tvillinger (Spencer og Nicolaides 2003). Pseudorisikovurderingen går ud på at man korrigerer den målte MoM-værdi af f.eks. PAPP-A hos tvillinger med fordelingsværdien, hvorefter der kan udregnes en individuel risikovurdering som ved single graviditet.

Der er dog påvist store forskelle i fordelingsværdien i de forskellige studier. (se tabel)

Astraia gør det muligt i risikomodulet at beregne risikoen for tvillinger; både monochoriske og dichoriske; ud fra både nakkefold og biokemiske markører. Den tilgrundliggende statistik kendes ikke.

Der foreligger ingen studier, der viser en betydelig øget detektionsrate med kombineret af nakkefold med biokemiske markører hos tvillinger. Til gengæld ses en reduktion i falsk positiv rate (Spencer).

Konklusion: Kombineret risikovurdering hos tvillinger ud fra nakkefold og biokemiske markører kan stadig diskuteres, og kræver optimalt et prospektivt studie, der viser en øget detektionsrate eller nedsat falsk positiv rate ved brug af biokemiske markører hos tvillinger.

Anbefalingen er, at ved dichoriske tvillinger beregnes risikoen hos hvert enkelt foster ud fra nakkefolden (uden biokemien), samt suppleres med mulige markører som næseben, tricuspidal og ductus flow.

Hos monochoriske tvillinger beregnes risikoen ud fra et gennemsnit af risikoen ud fra hvert fosters NF. Biokemi kan muligvis anvendes, hvis fostrene er lige store, idet det heraf kan konkluderes, at de deler placenta ligeligt. En videnskabelig begrundet definition på "lige store" kan ikke gives, men som tommelfingerregel kan anvendes, at tvillingernes CRL mål maksimalt må afvige med 10%.

Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2008;28:49-52

Niemimaa M, Suonpaa M, Heinonen S, seppala M, Bloigu R, Ryyanen M. maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A in twin pregnancies in the first trimester. *Prenat Diagn* 2002;22:183-185.

Gonce A, Borell A, Fortuny A et al. First trimester screening for trisomy 21 in twin pregnancy: does the addition of biochemistry make an improvement? *Prenat Diagn* 2005;25:1156-1161

Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003; 110: 276-280

Wøjdemann KR, Larsen SO, Shalmi A-C, Sundberg K, Tabor A, Christiansen M. Nuchal translucency measurements are highly correlated in both mono- and dichorionic twin pairs. *Prenat Diagn* 2006; 26: 218-220.

Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free  $\beta$ -HCG og PAPP-A combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn* 2000;20:91-95.

### **Vanishing twin**

Studier har vist, at hos kvinder, der er blevet gravide med hjælp af IVF, er en ud af hver tiende single graviditet startet som en tvillingegraviditet. Et studie har beskrevet effekten af en "vanishing twin" (VT) på  $\beta$ -hCG og PAPP-A efter ART. I dette studie er 56 graviditeter med VT undersøgt (Gjerris et al.). Graviditeterne er opdelt i tidlig VT (EVT) hvor CRL på den tilgrandede tvilling på skanningstidspunktet er < 17 mm svarende til 8 uger + 1 dag og sen VT, hvor den tilgrandede tvilling er gået til grunde i perioden mellem 8 fulde uger og nakkefoldskanningen (LVT). Graviditeterne med en VT blev sammenlignet med 897 single graviditeter ligeledes opnået efter ART. 47 af de 56 graviditeter havde en EVT og 9 graviditeter havde en LVT. Der var ingen signifikant forskel i  $\beta$ -hCG og PAPP-A i de tre grupper; EVT, LVT og single graviditeter (0,98; 1,13 og 0,95 for  $\beta$ -hCG og 0,84; 0,80 og 0,74 for PAPP-A). Der er ikke undersøgt for evt. forskelle pga. choriocitet. Konklusionen på undersøgelsen var, at man i graviditeter med EVT kan betragte graviditeten som en singlegraviditet mht. biokemiske markører og benytte disse som sådan. Det ringe antal graviditeter i gruppen med LVT gør at der ikke umiddelbart kan konkluderes i denne gruppe og biokemien bør indtil videre bruges med forbehold.

### **Reference:**

Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. The effect of a "vanishing twin" on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2009;24:55-62

## **For sent til nakkefoldsskanning**

### **Tripletest**

Hvis den gravide er mere end 13 uger + 6 dage og det dermed ikke længere er muligt at foretage nakkefoldsskanning og doubletest, kan tripletest tilbydes som risikoberegning for Downs syndrom. Tripletest er ligesom doubletest en screening for Downs syndrom. Derudover er det en screeningsmetode for trisomi 18, neuralrørsdefekt og bugvægsdefekt. De to sidstnævnte, ser man dog ved gennemskanning i uge 18-20 og er ikke i sig selv indikation for at få foretaget tripletest.

Tripletesten måler maternel serum koncentration af alfafetoprotein (AFP), human chorion gonadotropin (hCG) og ukonjugeret østriol (uØ).

Blodprøven tages mellem 14+0 og 19+0? graviditetsuge, dog bedst mellem GA 15+0 til 18+0.

Resultat:

Koncentrationen af AFP er nedsat i den gravides blod ved Downs syndrom og ved trisomi 18. Koncentrationen af hCG er øget ved Downs syndrom og lavere ved trisomi 18.

Koncentrationen af uØ er lavere ved Downs syndrom og ved trisomi 18.

Resultaterne angives som ved doubletest i MoM værdier (Multiple of the Median)

Tripletest kombineres med den gravides alder.

Detektionsraten for Downs syndrom stiger med den gravides alder

Således er detektionsraten ca 70% for gravide < 34 år og 90% for gravide > 35 år.

Hos en gravid på 37 år er falsk positiv raten 20%. Ved en risikoberegning >1:300 skal pt tilbydes fostervandsprøve alternativt gennemskanning uge 18- 20 med markør screening for Down syndrom.

Reference

[www.SSI.dk](http://www.SSI.dk) (Obs: cut-off er på SSI sat til 1:250)

## **2. trimester ultralyd**

Som alternativ til eller som supplement til tripletesten, kan man ved rutinegennemskanningen af fosteret i 2. trimester fokusere på markører for Downs syndrom (2. trimester markører). Guideline Sandbjerg 2010.

## **Risikoberegning for andet end Downs syndrom**

### **Risikoberegning for trisomi 13 og 18**

Trisomi 18 er den 2. hyppigste kromosom abnormitet efter trisomi 21.

Prævalensen for trisomi 18 er 3 pr. 10.000 levende fødte børn. 90% dør i første leveår og de resterende er svært mental retarderede. Trisomi 18 skyldes for mere end 90% en maternel meiotisk nondisjunktion, 5% skyldes en paternel nondisjunktion og enkelte kan ses som paternel translokation. Prævalensen for trisomi 13 er 1 pr. 10.000 levende fødte børn

Følgende artikler angiver høj detektionsrate ved skanning i 2. trimester  
Papp C 2007:

Blandt 22.150 kromosom undersøgelser findes 70 med trisomi 18. Kvinderne var i gennemsnit 32,4 år. GA ved fund var 19,5 uger. 87,1% havde store anomalier. Hyppigst var hjertefejl med 47% heraf havde 27% VSD.

Viora E. 2007:

71 fostre med trisomi 18. Alle henvist pga. alder, biokemi eller ultralydfund. 91% havde anomalier. Maternel alder 35,4 år. Alle set mellem ugen 11+1 til 25+1.

I Nicolaides seneste artikel om trisomi 18 angives en detektionsrate på 97% ved brug af en falsk positiv rate på 0,2% og dette svarer til 1:50, som jo er anderledes end hans tidligere anbefalinger. I et arbejde af Breathnach findes ved en cut-off på 1:100 for trisomi 18 78% af alle fostre med trisomi 18 ved en falsk positiv rate på 6%.

Konklusion:

Ved gennemgang af mange arbejder omhandlende screening for trisomi 18 og 13 findes 90-95% af disse fostre ved 19-20 ugers scanning. Ved screening i forbindelse med nakkefoldsskanning anbefales i det sidste arbejde af Nicolaides at benytte en cut-off på 1:50 for trisomi 13 og 18. Der findes ingen udregninger for hvor mange aborter der unødigt sker ved ønsket om at diagnosticere trisomi 18 ved forskellige falsk positive rater, men med en cut-off på 1:50 og falsk positiv rate på 0,2% er stort set alle syge.

Et dansk arbejde har imidlertid vist at 1. trimester detektionsraten for trisomi 13/18 ud fra kombineret test med dobbelttesten taget i uge 8-10 er lavere (omkring 60%) end ved dobbelttest taget uge 11-14.

På den baggrund anbefales det at fastholde cut-off på 1:150 for trisomi 13/18 indtil videre.

Referencer:

1: Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH.

Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Sep;32(4):488-92.

PMID: 18726925 [PubMed - in process]

2: Breathnach FM, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Cuckle HS, Porter TF, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Tripp T, Bianchi DW, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium.

First- and second-trimester screening: detection of aneuploidies other than Down syndrome.

*Obstet Gynecol.* 2007 Sep;110(3):651-7.

PMID: 17766613 [PubMed - indexed for MEDLINE]

3: Papp C, Szigeti Z, Tóth-Pál E, Hajdú J, Joó JG, Papp Z.

Ultrasonographic findings of fetal aneuploidies in the second trimester--our experiences.

*Fetal Diagn Ther.* 2008;23(2):105-13. Epub 2007 Nov 23.

PMID: 18033966 [PubMed - indexed for MEDLINE]

4: Viora E, Zamboni C, Mortara G, Stillavato S, Bastonero S, Errante G, Sciarrone A, Campogrande M.

Trisomy 18: Fetal ultrasound findings at different gestational ages.

Am J Med Genet A. 2007 Mar 15;143(6):553-7.

PMID: 17318852 [PubMed - indexed for MEDLINE]

5: Kierkegaard I, Petersen OB, Ulbjerg N, Tørring N.

Performance of first-trimester combined screening for trisomy 13 and 18 with the double test taken at a gestational age of 8+0 to 13+6.

Prenat Diagn 2009 ;29:582-587.

Astraia kan beregne risikoen for Trisomi 13 og 18 på baggrund af de informationer, der er indtastet mhp. beregning af risiko for trisomi 21.

I den seneste version af Astraia 1.18 gives risikoen for 13 og 18 separat, mens der i de tidligere versioner af Astraia blev beregnet en samlet risiko for trisomi 13 og 18.

For trisomi 18 gælder, at risikoen beregnes ud fra mors alder, gestationsalder på barnet, nakkefold og biokemi. Desuden kan risikoen ændres ved tilføjelse af ductus venosus flow, tricuspidalinsufficiens og næseben. En række misdannelser er associeret med trisomi 18, og findes en af disse, vil risikoen for trisomi 18 være høj, uafhængigt af resultatet af risikoberegningen baseret på nakkefold, biokemi etc. (se tabel).

For trisomi 13 gælder tilsvarende, at risikoen beregnes ud fra mors alder, gestationsalder på barnet, nakkefold og biokemi. Desuden kan risikoen ændres ved tilføjelse af ductus venosus flow, tricuspidalinsufficiens og næseben. Fostre med trisomi 13 har en hurtig hjertefrekvens, og således kan hjertefrekvens bruges som markør for trisomi 13 og kan medtages i risikoberegningen for trisomi 13. Også trisomi 13 er associeret med specifikke misdannelser, som ved fund giver høj risiko.

Misdannelse	Trisomi 18 risiko	Trisomi 13 risiko
Holoprosencephaly	-	1:2
Diaphragmatic hernia	1:4	-
Exomphalos	1:4	1:10
Megacystis	1:10	1:10
Exomphalos and megacystis	1:3	1:3
Holoprosencephaly and exomphalos / megacystis	-	1:2
Diaphragmatic hernia and exomphalos / megacystis	1:2	-

Reference:

FMF/Astraia; "The first trimester screening module"

### **Risikoberegning for dårligt outcome i graviditeten**

I Astraia kan man fra version 1.18 få udregnet risikoen for komplikationer i graviditeten; tidlig præeklamsi, vækst hæmning og intrauterin fosterdød ved at anvende en del af de markører der bruges til 1. trimester screening for Downs syndrom. Dette emne vil delvist blive dækket af Sandbjerg guideline 2010 om serum-biomarkører for andet end Downs syndrom

### **Invasiv diagnostik/genetiske undersøgelser**

Hvis der er forøget risiko ved 1. trimester screening for trisomi 21 eller trisomi 13 eller 18 skal pt. informeres om muligheden for invasiv test. Analyse af chorionvæv eller amnionvæske bør indbefatte PCR undersøgelse og fuld karyotype (se FØTOSandbjergguideline for CVS/AC).

Hos fostre, der udover forhøjet risiko, også har NF > 3,5, har det været diskuteret om Array-CGH og subtelomer undersøgelse skal tilbydes som supplement til PCR og fuld karyotype. De undersøgelser, der hidtil er foretaget på dette område, har ikke bidraget til en nærmere afklaring heraf (evidens C). Derfor er anbefalingen, at disse undersøgelser indtil videre kun bør foretages på projektbasis.

Imidlertid kan det anbefales, at DNA gemmes mhp. senere analyse.

Reference:Lautrup CK, Kjaergaard S, Brøndum-Nielsen K, Fagerberg C, Hertz JM, Petersen OB, Jørgensen MW, Vogel I. Testing for 22q11 microdeletion in 146 fetuses with nuchal translucency above the 99th percentile and a normal karyotype. Acta Obstet Gynecol Scand. 2008;87(11):1252-5.

### **Misdannelsediagnostik i 1. trimester**

Nakkefoldskanning er en screening for Downs syndrom og den kan på nuværende tidspunkt ikke sidestilles med en egentlig tidlig misdannelsesskanning.

Nogle misdannelser vil kunne påvises allerede i 1. trimester (så som hjernemisdannelser og større bugvægsdefekter). Ved påvisning af misdannelser skal der altid tilbydes invasiv diagnostik mhp. karyotypebestemmelse. Hvis der skønnes behov for yderligere undersøgelse af fosteret, kan der udføres tidlig misdannelsesskanning ved erfarne føtalmedicinere. Dette udføres kun efter individuel vurdering.

### **Yderligere undersøgelser:**

#### **Ved tyk nakkefold**

Da der er let øget risiko for hjertefejl hos fostre med tyk nakkefold (> 95 eller 99 percentilen) er der indikation for fosterherteskaning (se FØTOSandbjerg guidelines (<http://www.dsog.dk/>) "Indikationer for fosterherteskaning" og "Stor nakkefold og normal karyotype"). Som led i udredning for anden genese til den store nakkefold kan man evt. tilbyde TORCH prøver og parvo-status hvis NF > 99 percentilen.

### **Ved lav PAPP-A**

Der henvises til FØTOSandbjerg guideline "lav Papp-A". Denne opdateres til Sandbjerg 2010.

### **Efter primær CVS**

Der er ca. 1000 gravide i Danmark årligt, som får foretaget primær CVS, uden forudgående risikoberegning (tal fra DCCR). Disse kvinder kan, hvis den enkelte afdeling skønner, der er kapacitet til det, få tilbudt nakkefoldsskanning uden risikoberegning for Downs syndrom for at vurdere, om der er en tyk nakkefold, som giver indikation for viderehenvisning til screening for hjertefejl (se ovenstående).

### **Kvalitetssikring lokalt og nationalt**

I Sundhedsstyrelsens nye retningslinjer fra 2004 blev det præciseret, at der er skærpede krav til kvalitetssikring af det nye nationale tilbud om risikovurdering for Downs syndrom.

Kvalitetssikring af tilbuddet foregår både lokalt og nationalt.

Der er specifikke kvalitetskrav både til personalet og de afdelinger, der udfører ultralydsskanninger og til de laboratorier, hvor de biokemiske analyser af serummarkører bliver foretaget.

Der kræves en speciel tilladelse til at udføre nakkefoldsskanninger, og denne gives og fornys årligt af FMF. Den består i gennemførelse af et teoretisk internetbaseret kursus og indsendelse af en logbog med 3 nakkefoldsbilleder til FMF i London. Desuden en praktisk test, hvor 1-2 gravide informeres og skannes under supervision af overlæge fra enten Rigshospitalet eller Skejby. Med certificeringen følger et licens-nummer, der skal anvendes til risikoberegning i Astraia. Sundhedsstyrelsen har i retningslinjerne vurderet, at hver sonograf bør udføre ca. 500 skanninger årligt, for at kunne opretholde en rimelig rutine. En gang om året skal nakkefoldsskanningslicensen fornys, med indsendelse af 3 nye nakkefoldsskanningsbilleder sammen med en audit af nakkefoldsskanningerne for det forgangne år. Denne kan udtrækkes fra Astraia.

Det er den enkelte afdelings ansvar at følge op på den lokale screen-positiv rate og på detektionsraten af Downs syndrom. Dette kan gøres vha. prædefinerede audits/udtræk, der kan genereres af Astraia.

Sundhedsstyrelsen har i retningslinjerne fra 2004 fastsat, at de biokemiske laboratorierne som minimum skal udføre 1000 analyser årligt, og de skal, hvis de udfører mindre end 5000 årligt, indgå i et netværk med andre laboratorier, hvor data kan slås sammen mhp. kvalitetskontrol. Sundhedsstyrelsen har desuden anbefalet at alle blodprøver taget som led i risikoberegningen for Downs syndrom gemmes i 5 år.

De biokemiske afdelinger i Danmark er alle certificeret i henhold til NEQUAS og foretager alle regelmæssig intern og ekstern kvalitetskontrol af deres analyser. Herunder kontrolleres og justeres løbende afdelingens/afdelingernes MoM-medianer. Dette kan gøres vha. udtræk fra Astraia.

I Danmark er alle landets afdelinger, der foretager første trimester skanninger, gået sammen om at etablere en national føtalmedicinsk database (FØTODatabasen). Denne har været under opbygning siden slutningen af 2007, og data til databasen har ligget klar siden 2008. I starten af 2009 forventes databasen at være klar til at levere landsdækkende data omkring kvaliteten af screeningen for Downs syndrom. Databasen er opbygget som en kvalitetssikringsdatabase, støttes økonomisk af de danske regioner og etableres og opbygges i samarbejde med Enhed for Klinisk Kvalitet på Bispebjerg Hospital. Databasen vil indeholde specificerede data fra landets Astraia databaser og derudover outcome data fra Dansk Cytogenetisk Centralregister og Landspatientregisteret. For yderligere information henvises til hjemmesiden <http://www.kliniskedatabaser.dk/artikeldataVis.asp?id=75&m=0>

### **Kodning i Astraia**

I den kommende Astraia-version (1.18) er både diagnose- og procedurelisterne opdelt i en obstetrisk/maternel og en føtal.

Listerne er udarbejdet af en arbejdsgruppe under FØTOSandbjerg. Der arbejdes aktuelt på at udarbejde en kodemanual – der henvises til FØTOSandbjerg arbejdsgruppe vedr. kodning.

#### Diagnose:

Normal undersøgelse:

DZ016U

Abnorm undersøgelse:

DO359A + specifik årsag:

Nakkefold 95-99 percentil

+Tillægskode DQ188E1

Nakkefold >99 percentil

+Tillægskode DQ188E2

Manglende næseben

+Tillægskode DQ188F

Misd i ansigt/hals u. spec

+Tillægskode DQ189

#### Procedure:

Nakkefoldskanning kodes som

UXUD86N

Hvis der suppleres med transvaginal skanning

+UXUD87

Tidlig misdannelsesskanning (ekspert)

UXUD86X

### **Patientinformation**

[www.ultralyd.rn.dk](http://www.ultralyd.rn.dk)