

SGA/IUGR

Sandbjerg guideline

Historik

Første udkast 2005, let revideret 2006, gennemgående revideret 2007

Arbejdsgruppens medlemmer 2004-2005

Carsten Henriques, Carsten Nickelsen, Gitte Esberg, Karen Wojdemann, Kirsten Søgaard, Lene Unmack Larsen, Milica Zdravkovic, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Tine D Clausen, Torben Larsen.

Arbejdsgruppens medlemmer 2006-2007

Anni Engberg, Anja Pinborg, Anni Holmskov, Carsten Henriques, Carsten Nickelsen, Eva Hoseth, Gitte Esberg, Hanne Brix Westergaard, Hanne Mohapeloa, Helle Zingenberg, Jannie Dalby Salvig, Karen Wojdemann, Kirsten Søgaard, Lene Sperling, Lillian Skibsted, Marianne Christiansen, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Tine D Clausen, Torben Larsen.

Formål

Denne guideline er et forslag til identifikation, udredning, opfølgning og forløsningsindikation af det forventede for lille (SGA) barn. Guideline omhandler *ikke* flerfold graviditeter, selvom disse ofte vil være kompliceret af SGA/IUGR.

Relevante diagnosekoder

O 28.3	Abnorm ultralydundersøgelse
O 28.3A	Abnorm flowundersøgelse
O 36.3	Intrauterin asfyksi under graviditeten
O 36.5	Lille fosterskøn, SGA
O 36.5A	IUGR (placentainsufficiens)
O 36.5B	Abnormt flow i art umb (BFC 1)
O 36.5C	Abnormt flow i art umb (BFC 2)
O 36.5D	Abnormt flow i art umb (BFC 3)
O 36.5E	Abnormt flow i art cerebri media
O 36.5F	Abnormt flow ductus venosus
O 36.5G	Abnormt flow i vena umbilicalis
O 36.5H	Abnormt flow i andre venøse kar

Relevante ydelseskoder

Vægtskanning, fostervand	UXUD86DC
Flow i a. umbilicalis	UXUD88A
Flow i a. cerebri media	UXUC88C
Flow i a. utreinae	UXUD88F
Udvidet flowundersøgelse:	
V umbilicalis	UXUD88B
Ductus venosus	UXUD88D

Indholdsfortegnelse

Anvendte forkortelser	3
Forslag til guideline	4
Definitioner, baggrund, identifikation	4
Udredningsprogram og opfølgende kontrol	5
Forløsningsindikationer	6
Forløsningsmåde	7
Profylakse/behandling	7
Prognose	7
Baggrund og definition	8
Ætiologi	12
Undersøgelsesmetoder	15
Anamnese, vurdering af fostervægt/tilvækst	16
Vurdering af blodgennemstrømning i kar (flow)	18
Doppler ultralyd af føtale kar	21
CTG	22
Supplerende undersøgelser	24
Udredning: SGA/IUGR	26
Kontrol ved SGA/IUGR	28
Forløsningsindikation	31
Forløsningsmåde	32
Behandling ved IUGR	33
Terapeutisk behandling	33
Proflaktisk behandling	33
Prognose ved SGA/IUGR	38
Referencer	41

Anvendte forkortelser

AC	Abdominal cirkumferens
AD	Abdominal diameter
AO	Abdominal omfang
A-CBM	Arteria cerebri media (Middle cerebral artery = MCA)
A-UMB	Arteria umbilicalis (Umbilical artery = UA)
A-UT	Arteria uterinae
BFC	Blood Flow Class
BPD	Biparietal diameter
BPS	Biophysical score
CTG	Cardio toco grafi
DV	Ductus venosus
EFW	Estimated Fetal Weight
FL	Femur længde
HC	Hoved cirkumferens
HO	Hoved omfang
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
LR	Likelihood Ratio
NPV	Negativ prædiktiv værdi
NRT	Nicotine replacement therapy
PAPP-A	Pregnancy-associated protein-A
PE	Præeklampsi
PI	Pulsatility Indeks
PPV	Positiv prædiktiv værdi
PSV	Peak Systolic Velocity
RCT	Randomized controlled trial
RI	Resistance indeks
SD	Standarddeviation
SF	Symfyse-Fundus
SFM	Symfyse-Fundus mål
SGA	Small for Gestational Age
SUA	Single umbilical artery
UAS	Umbilical Artery Score
V-UMB	Vena umbilicalis (Umbilical vein = UV)

Forslag til guideline

Definitioner

- Ved SGA (small for gestational age) forstås et foster der ikke har opnået et specifikt biometrisk mål eller estimeret vægt ved en given gestationsalder.
- Ved IUGR forstås et foster der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentialer.

Baggrund

- IUGR-fostre har øget risiko for intrauterin fosterdød, peripartum asfyksi og neonatale komplikationer. Samt muligvis øget risiko for en række medicinske sygdomme senere i voksenlivet **Evidens I-II**

Identifikation

- Fødselsvægt mellem -15% og -22% er forbundet med en forøget risiko for dårligt udkomme. Og fødselsvægt mindre end -22% er forbundet med signifikant (2,7-4,4 gange) øget risiko for dårligt udkomme. **Evidens B, IIa**
- Kun få, mindre studier belyser sammenhængen mellem ul-estimeret vægt og udkomme, disse anbefaler ul-estimeret vægt <-15% som cut-off. Denne guidelines forfattere har valgt at anvende ul-estimeret vægt <-22% som definition af SGA, selvom risikoen for fostret formentligt er øget allerede ved EFW<-15%. **Evidens C, III**
- Stagnerende vægt (tilvæksttab>20 percentiler) kan formentligt også identificere fostre i risiko for IUGR, men identifikationen er vanskelig pga. af metodeusikkerhed. **Evidens C, III**
- Der er ikke evidens for ul-screening af lavrisikogravide mhp. størrelse/tilvækst. **Evidens II-III.**
- Det er derimod relevant at identificere risikogrupper (se senere) mhp. udvidet kontrol **Evidens II-III.**
- Vurdering af fosterstørrelse ved abdominal kan anvendes, men bør pga. af metodens usikkerhed ikke stå alene. **Evidens C-D**
- Vurdering af fosterstørrelse ved Symfyse-Fundus måling kan anvendes, specielt ved serielle målinger, men bør pga. metodens store usikkerhed ikke stå alene. **Evidens C, III**

Udredning og kontrol

- Vurdering af fosterstørrelse ved UI-biometri anbefales ved udredning og kontrol på mistanke om SGA, dog ikke med kortere interval end 2 uger. **Evidens C, III**
- Arteria uterina flowmåling kan anvendes ved udredning af SGA/IUGR, samt ved kontrol af gravide i høj risiko for IUGR. Ved normal undersøgelse uge 22-24 er yderligere kontrol mhp. SGA/IUGR formentligt ikke nødvendig. **Evidens C, III**
- Rutinemæssig måling af flow i A-UMB nedsætter den perinatale mortalitet og morbiditet hos gravide i høj risiko for IUGR, og anbefales derfor ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR hos denne gruppe. Der synes derimod ikke at være baggrund for rutinemæssig A-UMB flowmåling hos gravide i lav risiko for IUGR. **Evidens A, Ia**
- Ved fund af SGA/IUGR og abnormt A-UMB flow ($BFC > 0$) er der altid indikation for føtal flowundersøgelse i form af A-CBM flow. Ved $GA < 32$ uger (og specielt ved $EFW < -33\%$) bør DV-flow også vurderes mhp. valg af forløsningstidspunkt. Ved abnorme venøse flow bør umiddelbar forløsning altid overvejes. **Evidens C, III**
- Ved fund af SGA og normalt A-UMB flow synes det indiceret at foretage A-CBM flowmåling ved $GA \geq 34+0$. **Evidens C, III**
- Ved mistanke om/påvist SGA/IUGR kan antenatal CTG anvendes i vurderingen af fostrets tilstand. En række faktorer kan dog give falsk abnorm CTG, og undersøgelsen bør kombineres med UL-undersøgelser. **Evidens C, III**
- Ved mistanke om – og kontrol af SGA/IUGR bør vurdering af fostervandsmængden, og fosterbevægelser indgå i undersøgelsen, evt. som BPS. **Evidens C, III**
- Ved SGA/IUGR bør der foretages gennemskanning af fostret- inkl. placenta/umbilikus, hvis dette ikke er foretaget i 2. trimester. Ved $EFW < 3SD$ bør man overveje ekspertsøgning inkl. fosterhertesøgning, samt udredning for aneuploidi og intrauterin infection. **Evidens C, III**
- Ved mistanke om SGA/IUGR er lav 1. trimester PAPP-A ($< 0,4$ MoM) en yderligere risikofaktor, og risikoen stiger eksponentielt med faldende PAPP-A. **Evidens B, IIa**
- Ved lav 1. trimester PAPP-A ($< 0,4$ MoM) hos en lavrisiko gravid kan senere kontrol mhp SGA/IUGR overvejes, men som screening har undersøgelsen lav sensitivitet og specificitet. Jo lavere PAPP-A MoM, jo stærkere anbefaling af senere kontrol. **Evidens C, III**

”Algortime” for udredning

- Grundig anamnese, specielt mhp. korrekt gestationsalder
- UL-biometri. **Evidens III**

Hvis vægt <-22% fortsæt udredning, hvis vægt <-15% overvej udredning

- Doppler
- Overvej A-UT flow. **Evidens C, III**
- A-UMB flow. **Evidens A, Ia**
 - 5.a. Ved BFC >0 (eller GA > 33+6), da A-CBM flow **Evidens C, III**
 - 5.b. Ved BFC >1, da venøse flow (DV og V-UMB) **Evidens C, III**
- CTG **Evidens C, III**
- Gennemskanning, specielt hvis ikke tidligere misdannelsesskannet evt. inkl. placenta og navlesnor. **Evidens C, III**

Ved EFW <-33% (= -3SD)

1. Overvej ekspertskanning inkl. Fosterherteskanning. **Evidens C, III**
2. Overvej karyotype. **Evidens C, III**
3. Overvej infektionsscreening (TORCH). **Evidens C, III**

Opfølgning/kontrol mhp. optimalt forløsningstidspunkt

Kontrolskema (se nedenfor)

Forløsningsindikationer

1. Ved abnormt ductus venosus flow er risikoen for intrauteri/perinatal død øget x 4-15. **Evidens III**
2. Ved gestationsalder < 32 (34) uger vil det ofte være indiceret at afvente celestoneffekt. **Evidens III**
3. Ved skønnet vægt < 500 gram vil forløsning sjældent være indiceret. **Evidens III**

Absolutte forløsningsindikationer

1. Abnorme venøse flow
2. Flowklasse 3 i a. umb. ved GA > 34 uger
3. CTG-forandringer i form af
 - 3.a. Uprovokerede eller sene decelerationer
 - 3.b. Sikkert nedsat variabilitet

Ved skønnet fostervægt < 500 g er der sjældent forløsningsindikation

Optimalt afventes effekt af Corticosteroid

Forløsningsmåde

Vaginal forløsning anbefales (Evidens III)

1. Flowklasse 0, 1 og 2A
2. Overvej ”stress-test”

Sectio anbefales (Evidens III)

1. Flowklasse 2B og 3
2. Abnormt venøst flow
3. Abnorm biofysisk profil
4. Overvej sectio ved føtal redistribution
5. Overvej sectio ved EFW<-33%

Profylakse/behandling

1. Ved aktuel IUGR bør rygning frarådes og 24 timers iltbehandling kan overvejes. **Evidens A, Ib (Men bygger på et lille materiale, og vanskeligt at gennemføre)**
2. Kvinder med tidligere IUGR bør undlade at ryge. **Evidens A, Ib**
3. Kvinder med tidligere IUGR bør tage minimum 7 kg på i en efterfølgende graviditet og spise varieret. **Evidens D, III**
4. Trombofiliudredning bør tilbydes alle kvinder, der har født et svært væksthæmmet barn. **Evidens D, III**
5. Ved tidligere IUGR og trombofili kan profylaktisk behandling med LMWH/lav-dosis ASA være indiceret afhængig af trombofilitypen. **Evidens D, IV**
6. Ved tidligere svær præeklampsi og IUGR kan behandling med lav-dosis acetylsalicylsyre overvejes. **Evidens A, Ib**
7. Ved svær/fatal eller gentagen IUGR hos kvinder uden påvist trombofili, kan man overveje behandling med ASA/LMWH. **Evidens D, IV**

Prognose

Korttidsprognose (indtil 2 år)

GRIT: Afvent med forløsning til absolut indikation, specielt ved GA < 30.

Evidens II

Langtidsprognose

SGA associeret med: Det metaboliske syndrom. Nedsat intelligens, fertilitet, syn og vækst. **Evidens II-III**

Baggrund og definition

SGA

Ved SGA (small for gestational age) forstås et foster, der ikke har opnået et specifikt biometrisk mål eller estimeret vægt ved en given gestationsalder. Her udtrykt i procentuel afvigelse eller standard deviation score (SDS/Z-score) ¹.

IUGR

Ved IUGR forstås et foster, der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentiale ¹.

I 2 danske materialer er hyppigheden af SGA (defineret som under -22%) fundet til hhv 3,1% ² og 4,1% (upublicerede tal fra Hvidovre, se nedenfor)

Kendskab til konsekvensen af SGA/ IUGR har betydning for beslutninger vedrørende f.eks. tidspunkt for forløsning af truet foster, aktiv obstetrik og forældreinformation. IUGR fostre har øget risiko for intrauterin fosterdød³⁻⁶, peripartum asfyksi ⁵ og neonatale komplikationer ^{5;7}. Samt muligvis øget risiko for en række medicinske sygdomme senere i voksenlivet ⁸⁻¹³.

Det er dog vigtigt at huske, at de fleste SGA-børn er raske ^{14;15}

I litteraturen skelnes der dog ikke konsekvent mellem begreberne ”SGA” og ”IUGR” og begreberne bruges ikke altid i overensstemmelse med ovenstående definition. ¹⁶⁻¹⁸.

Sammenhæng mellem fostervægt, cut-off og udkomme

Der er kun få studier, der direkte har belyst sammenhængen mellem den valgte grænse for ultralyd-estimeret fostervægt og graviditetsudkomme, hvorimod der er store studier, der belyser sammenhængen mellem fødselsvægt og udkomme.

Der er ingen studier, der belyser sammenhængen mellem usikkerheden på ul-estimeret vægt og den valgte cut-off for ul-estimeret vægt.

I litteraturen angives fostervægten både som vægtafvigelse (i % af gennemsnit for gestationsalderen), standardafvigelser (SD) og som percentil. Der er følgende sammenhæng mellem disse:

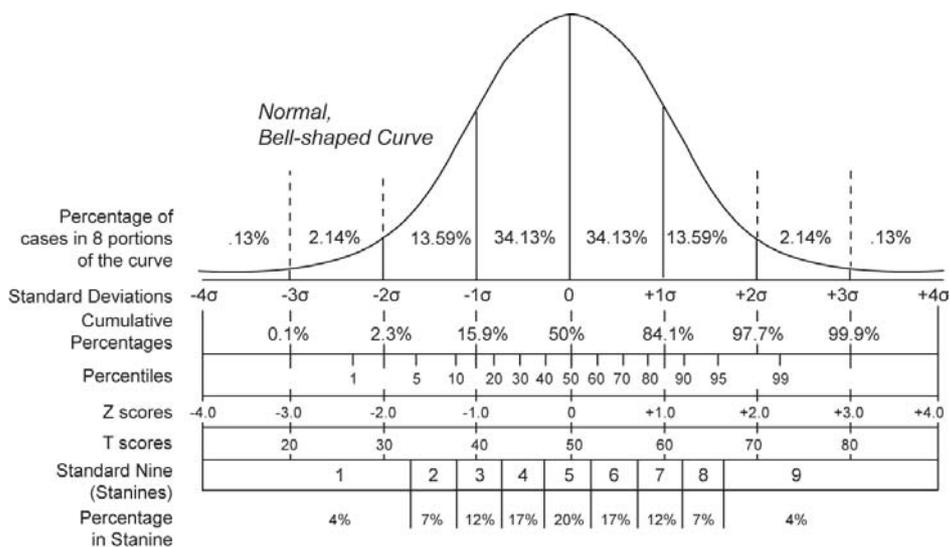
10 Percentilen ~ -15% afvigelse

2,3 Percentilen (= -2SD) ~ -22% afvigelse

1 Percentilen ~ -28% afvigelse

-3SD: ~ -33% afvigelse

0,1 percentilen ~ -37% afvigelse.



19

RCOG guideline fra 2002 vedr. SGA/IUGR anvender 10 percentilen som cut-off på baggrund af 2 studier ¹:

En metaanalyse fra 1992 med 37 biometriske studier konkluderede, at blandt højrisikopatienter havde AC<10 percentilen den største sensitivitet (84%, OR 18) og estimeret vægt <10 percentilen havde den højeste prædiktive værdi (OR 39) ²⁰.

Samt en undersøgelse fra 2000 med 215 højrisiko pt, der fandt at ul-estimeret vægt under ”customized” 18 percentil var optimale cut-off for forudsigelse af SGA (sensitivitet 83%, specificitet 79%, PPV 63% og NPV 92%), mens optimale cut-off for forudsigelse af operativ forløsning pga. føtal distress var ”customized” 8 percentil. Forfatterne konkluderede at 10 percentilen (<-15%) er bedste cut-off for ul-vægt ”til klinisk brug” ²¹.

Et stort amerikansk epidemiologisk studie (n=277.325) vedrørende sammenhængen mellem fødselsvægt og perinatal mortalitetsrate viste signifikant øget risiko for perinatal død ved en fødselsvægt mellem 15 og 10 percentilen (OR 1,9), stigende ved fødselsvægt mellem 10 og 5 percentilen (OR 2,8) og højest for fødselsvægt under 5 percentilen (OR 5,6) ²².

Et andet stort amerikansk epidemiologisk studie (n=122.754) vedr. sammenhæng mellem fødselsvægt og neonatal mortalitet og morbiditet anvendte gruppen med fødselsvægt mellem 25 og 75 percentilen som reference. For børn født til terminen var risikoen for kramper som det eneste udkomme signifikant øget allerede ved fødselsvægt under 10 percentilen, risikoen for alle andre outcome parametre (Apgar 5<3; Ns pH <7,0; intubation umiddelbart efter fødslen; neonatal sepsis; død inden 28 dage) var først øget ved fødselsvægt <3 percentilen. For præterme (24-36 uger) var risikoen for RDS som eneste udkomme signifikant øget allerede fra fødselsvægt under 15 percentil, og risikoen for død <28 dage øget (4,1%, OR 2,1) ved fødselsvægt <10 percentilen ⁵.

Et meget stort amerikansk epidemiologisk studie publiceret dec 2006 (n=18.085.052 singletons) belyser sammenhængen mellem fødselsvægt og risikoen for neonatal død (<28 dage). Hovedkonklusionen er, at der er øget risiko for neonatal død hos børn med fødselsvægt mindre end 10 percentilen, samt at denne risiko er gestationsalderafhængig.

Før børn født i uge 26 var mortalitetsrate ratioen (ved sammenligning med fødselsvægt mellem 45- og 55 percentilen for gestationsalder) 3,06. For fødte i uge 30 var ratioen 1,40, for fødte i uge 34 var ratioen 2,60 og for børn født i uge 40 var mortalitetsrate ratioen 1,13.

For *fødselsvægt* mindre end 2,3 percentilen (sv til mindre end -22%) var mortalitetsrate ratioen mellem 2,7 og 4,4 afhængig af gestationsalderen: Født uge 26: 4,19; født uge 30: 2,84; født uge 34: 4,43 og født uge 40: 2,72. Altså en mere end 2,7 gange øget risiko for alle gestationsaldre ²³.

Tilvækst

Ud over *fosterstørrelse* (vurderet ved ul-estimeret vægt) kan også vurderingen af fostrets *væksthastighed* rejse mistanke om IUGR. Et observationelt studie med 200 gravide (1140 skanninger) fandt at signifikant fald i ul-estimeret *absolut tilvækst/dag* fra 24,2 til 20,9 gram/døgn var korreleret til signifikant øget risiko for operativ forløsning pga. føtalt distress, og indlæggelse på neonatal intensiv afdeling ²⁴. Flere undersøgelser har i overensstemmelse hermed fundet, at væksthastighed vurderet ved abdominale biometrier er bedste prædikator for IUGR og suboptimal perinatal udkomme ²⁵⁻²⁷. Et andet studie med 75 SGA-fostre ud af 285 fandt, at normalvægtige nyfødte med et fald i vægt percentil >20 havde større risiko for indlæggelse på neonatalafdelingen, men ikke øget risiko for dårligt udkomme vurderet ved andre endpoints (meconium-farvet fostervand, skalp pH, operativ forløsning pga. føtalt distress, Apgar 5<7) ²⁸.

Et dansk studie med 1000 gravide i høj risiko for IUGR fandt sidste ul-estimerede fostervægt en bedre prediktor for fødselsvægten end estimeret fødselsvægt baseret på ekstrapolation af 2 eller flere ul-vægtestimater ²⁹. Hvilket ikke taler imod, at stagnerende vækst er en risikofaktor, men pointerer usikkerheden ved identifikation af denne baseret på gentagne biometrier.

Konklusion

Epidemiologiske studier tyder på, at en fødselsvægt mellem -15 og -22% er forbundet med en let-moderat (1,1-3,1 gange) og gestationsalderafhængig, øget risiko for dårligt udkomme. Samt at fødselsvægt mindre end -22% er forbundet med signifikant (2,7-4,4 gange) øget risiko for dårligt udkomme.

Evidensgrad B,IIa

Kun få, mindre studier belyser sammenhængen mellem ul-estimeret vægt og udkomme, disse anbefaler ul-estimeret vægt <-15% som cut-off.

Evidensgrad C,III

Flere, mindre studier tyder på at også stagnerende ul-estimeret vægt (fald i vægtpercentil >20) er en risikofaktor, men pga. usikkerheden ved ul-estimeret fostervægt er identifikation af stagnerende vækst vanskelig

Evidensgrad C,III

Anbefaling

Denne guideline anbefaler ul-estimeret fostervægt mindre end -2 standarddeviationer (SD) som cut-off for SGA, svarende til en skønnet vægt på mindre end -22%.

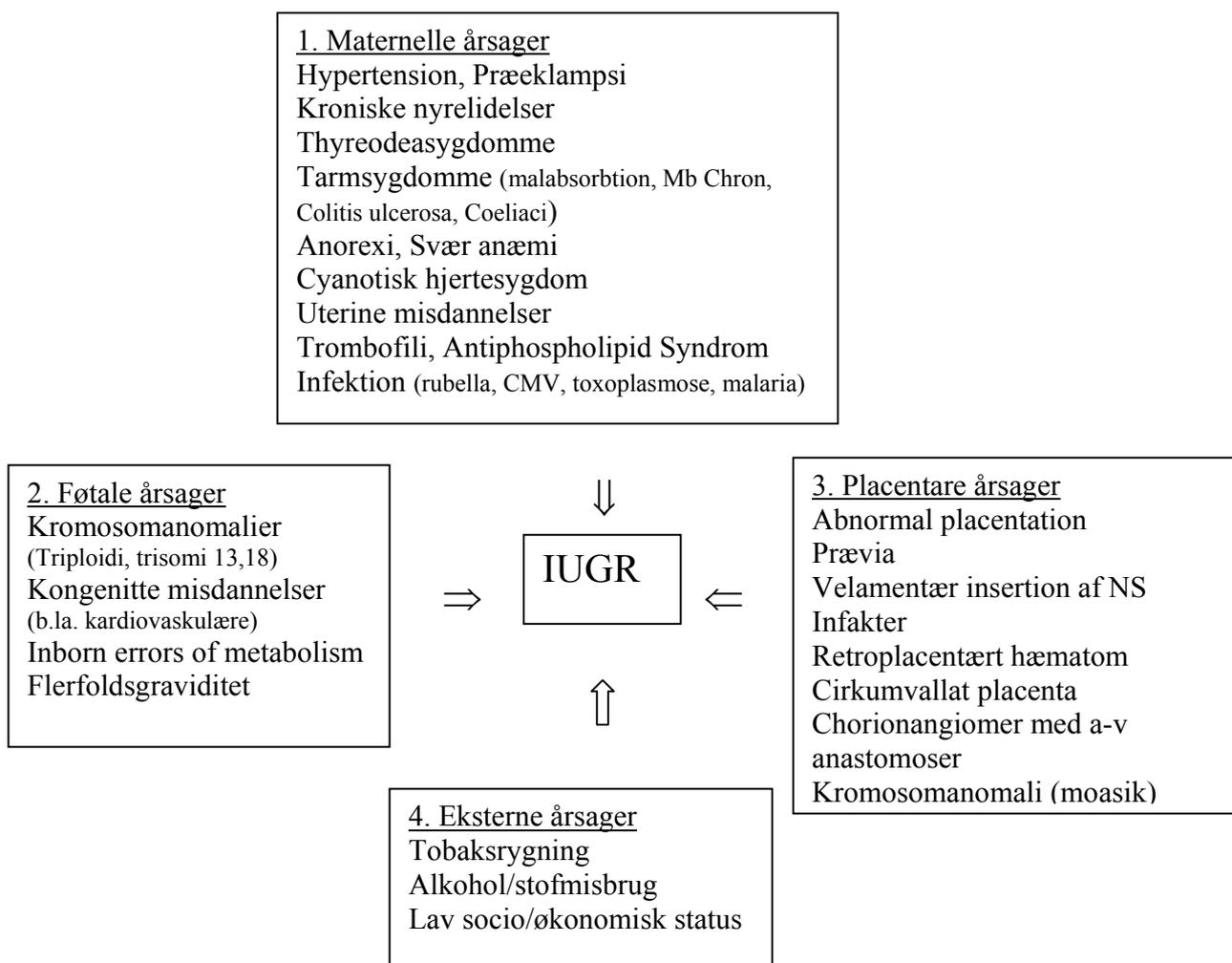
Epidemiologiske data tyder dog på, at der allerede ved fødselsvægt mindre end -15% er en gestationsalderafhængig øget risiko for dårligt udkomme.

Stagnerende tilvækst hos normalvægtigt foster, vurderet ved fald i vægtpercentil >20 , kan muligvis også identificere fostre i øget risiko.

Evidensgrad B-C

Ætiologi

Årsagerne til vækstretardering kan inddeles i maternelle, føtale, placentare og eksogene årsager :



Årsagen til vækstretardering er imidlertid ofte multifaktoriel. Mens de føtale lidelser som oftest viser en retarderet vækst allerede i første og andet trimester, vil placentare og maternelle sygdomme samt eksterne påvirkninger oftest først indvirke på tilvæksten i tredje trimester, hvor behovet for ilt, næringsstoffer og salte øges eksponentielt.

Ved IUGR er det ofte den utero-placentare gennemblødning, som er utilstrækkelig til en optimal tilvækst, men i nogle tilfælde kan nedsat arteriel ilttension hos moderen eller forhold ved den føtale placenta og funiculus umbilicalis være medvirkende, som f.eks. ved svær præeklamsi med ødem af placenta.

Kliniske undersøgelser, hvor hyppigheden af vækstretardering er opgjort for gravide, hvor disse disponerende årsager er tilstede, er sparsomme.

Opgørelser af patientgrupper med kronisk nyresygdomme angiver en hyppighed 15% vækstretardering³⁰. Gravide med prægestationel hypertension er af Chauhan³¹ vurderet til at have en vækstretardering hos 13-27% (i alt 260 undersøgt på 3 centre). Sibai³² angiver tilsvarende en hyppighed af SGA på 8-15% (4 forskellige undersøgelser med patientgrupper på 200-600).

Thyreodealidelse angives af de fleste forfattere som årsag til placentainsufficiens, men hyppigheden er ikke angivet. Nogle undersøgelser tyder på en sammenhæng mellem T3-koncentrationen i navlesnorsblod og IUGR.

Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme influerer normalt ikke på fostertilvæksten³³, men ved akut opblussen, eller såfremt der er foretaget tarmresektion kan dette resultere i mangelsygdomme, og deraf følgende vækstretardering. Gravide med cøliaki er undersøgt af Ogborn³⁴, som fandt en hyppighed af IUGR på 16-19%.

Af rheumatiske lidelser er specielt Systemisk lupus erythematosus undersøgt. Flere forfattere angiver hyppighed af vækstretardering hos gravide med aktiv lidelse til fra 23% til 65%³⁵⁻³⁷.

Placenta prævia vil ofte medføre præterm fødsel og dermed lille fostervægt, men større undersøgelser tyder på, at der kun er en lille eller ingen øget risiko for SGA børn^{38,39}

Navlesnorscyster som diagnosticeres tidligt i graviditeten kan specielt ved multiple cyster medføre abort, men der kan ikke påvises øget incidens af SGA^{40,41}.

Velamentøs tilhæftning af navlesnoren er undersøgt i flere materialer. Mens Liu⁴² ikke finder øget hyppighed af SGA ved marginal cord insertion, finder Heinonen⁴³ en let øget hyppighed af SGA (OR 1,59) ved velamentøs tilhæftning.

I perioden 1.jan 2000 – 28.12.2006 har 37108 kvinder født på Hvidovre hospital. 1527 børn var SGA (<-22%) svarende til 4,1%. Ved gennemgang af den obstetriske database kan hyppigheden af SGA for gravide med komplicerende medicinske sygdomme udregnes (tabel 1)

	Antal patienter	Antal SGA	%
Hypertension før graviditeten	164	10	6,1 %
Præeklampsi/grav. betinget hypertension	1554	213	13,7 %
Hypothyreodisme	127	7	5,5 %
Hyperthyreodisme	68	0	-
Colitis ulcerosa/mb.crohn	125	4	3,2 %
Sociale problemer/misbrug	509	41	8,1 %
Rygning > 10cigaretter/dag	1476	150	10,2 %
Trombofili	38	1	2,6 %
Uterine misdannelser/ fibromer	369	27	7,3 %
Placenta prævia	144	6	4,2 %

Tabel 1: Hyppighed af SGA ved komplicerende lidelser i graviditeten.

Risikogrupper

Ud fra ovenstående kan følgende risikogrupper for IUGR defineres, der bør kontrolleres mhp. SGA/IUGR

- Anamnese med tidligere barn med tegn på IUGR
- Maternelle årsager
 - Medicinsk sygdom (f.eks. kroniske nyrelidelser, hypertension (prægestationel, opstået i graviditeten eller som led i præeklampsi), SLE/Sjøgren, Myxoedem, inflammatorisk tarmsygdom, Coeliac, Mb cordis, diabetes, epilepsi, infektion, myxødem, anæmi)
 - Uterine misdannelser, fibromer
 - Dårlige sociale forhold
- Føtale årsager (f.eks. flerfolds graviditet)
- Placenta- og navlesnorsanomalier, placental kromosomal mosaik
- Eksogene årsager (alkohol/narkotikamisbrug, tobaksrygning)

Undersøgelsermetoder

Følgende undersøgelser anvendes ved screening, udredning og kontrol ved mistanke om SGA/påvist IUGR:

Anamnese

Vurdering af fostervægt/tilvækst:

Abdominal palpation

Symfyse-fundus mål

Ultralyd (biometri)

Vurdering af blodgennemstrømningen i kar (flow)

Doppler ultralyd af

A. uterina (A-UT)

A. umbilicalis (A-UMB)

Doppler ultralyd af føtale kar

A. cerebri media (A-CBM eller MCA)

Ductus venosus (DV)

Vena umbilicalis (V-UMB eller UV)

CTG

Supplerende undersøgelser

Ultralyd af fostervandsmængde

Vurdering af fosterbevægelser

Biofysisk profil

Andre supplerende undersøgelser

Ultralyd (misdannelsesskanning)

Karyotype

Ultralyd af placenta og navlesnor

Andre supplerende undersøgelser

Maternelle biokemiske markører

Det er ved enhver vurdering af fostrets størrelse vigtigt at gøre sig følgende klart:

- Gestationsalderen skal fastsættes så nøjagtigt som muligt
- Metoderne er bedst egnede til påvisning af SGA
- Biometriske tests: En enkelt måling vil fortælle noget om størrelsen/vægten, mens gentagne målinger også kan angive væksthastighed.
- Biofysiske tests: Er prediktive for fosterets velbefindende, normal undersøgelse udelukker med stor sandsynlighed intrauterin asfyksi
- Diagnose af SGA baserer sig på biometri, mens biofysiske metoder bruges for at påvise IUGR¹.

Anamnese

- Sikker termin?
Optimalt er en tidlig ultralydsscanning (< 20 uger), som har fastsat terminen. Hvis en sådan ikke forefindes, må anamnesen ang. SM, tidspunkt for mulig konception, tidspunkt for positiv graviditetstest m.m. gennemgås med pt.
Et særligt problem er håndteringen af situationen, hvor der er stærkt afvigende biometri i forhold til forventet GA ud fra SM (afvigelse >14 dage) eller 1. trimester scanning (afvigelse >7 dage) allerede ved terminsbestemmelsen. Dilemmaet er, om de afvigende biometrier er udtryk for en meget tidlig IUGR eller blot udtryk for en fejlagtig angivelse af graviditetslængden. Se også Sandbjerg guideline 2004 ”Små biometrier ved gestationsalder under 20 uger”⁴⁴.
- Komplikationer hidtil i aktuelle graviditet (blødning, infektion m.m.)
- Tobaksforbrug
- Medicin, evt. misbrug
- Tidl. graviditeter og udfald heraf, især vægt, GA og neonatale problemer
- Maternelle sygdomme/familiære disposition, fx autoimmune sygdomme (SLE o.l.), trombofili
- Etnicitet, den gravides konstitution og egen fødselsvægt
- Social status

Vurdering af fostervægt/tilvækst

Abdominal palpation

Ved anvendelse af abdominal inspektion og palpation vil man finde ca. 30% SGA^{45;46}. Der foreligger ingen undersøgelser af den prognostiske værdi af denne metode til vurdering af fosterstørrelsen.

Konklusion:

Vurdering af fosterstørrelse ved abdominal palpation vil identificere ca 1/3 af SGA-fostre.

Anbefaling abdominal palpation:

Vurdering af fosterstørrelse ved abdominal palpation kan anvendes, men bør p.gr. af metodens usikkerhed ikke stå alene

Evidens C-D

Symfyse-Fundus (SF) måling

Symfyse-fundus måling (SFM) anvendt til prædiktion af SGA er i et Cochrane review fra 2000 fundet at have en sensitivitet på 27% og specificitet på 88%. Og man fandt ikke tilstrækkelig evidens for effekten af SFM på en række outcomeparametre, herunder perinatal mortalitet, lav Apgar, lav NS-pH. Ved mistanke om SGA anbefaler dette Cochrane Review derfor anvendelse af ultralyd biometri¹.

Et svensk case-control studie fra 2006 konkluderer også, at sensitiviteten af SF generelt er lav for detektion af SGA ved terminen (32%), men sensitiviteten stiger ved lavere GA (51%), og sværere grader af SGA. SFM synes dermed bedre at kunne identificere de mest alvorlige SGA-tilfælde⁴⁷

Serielle SF-målinger øger metodens sensitivitet og specificitet⁴⁸.

Gentagne SF mål synes derfor at have en vis værdi ved rutineundersøgelse af gravide, primært mhp identifikation af de sværeste tilfælde af SGA.

Konklusion SFM:

Vurdering af fosterstørrelse ved SFM vil identificere ca 1/3 af SGA-fostre til terminen, og ca. halvdelen af præterme SGA-fostre. Metodens sensitivitet stiger ved serielle målinger, og er bedst til at identificere de sværeste garder af SGA.

Anbefaling SFM:

Vurdering af fosterstørrelse ved SFM kan anvendes, specielt ved serielle målinger, men bør p.gr. af metodens usikkerhed ikke stå alene.

Evidens C, III

Ultralyd biometri

Abdominal cirkumferens (AC) og estimeret fostervægt (EFW) er vist at være de bedste mål til at forudsige SGA^{20:49}.

Der findes en række formler til beregning af EFW ud fra BPD, AC (AD), HC og FL. DSOG Ul-guideline anbefaler EFW beregnet ved hjælp af Perssons vægtformel⁵⁰ Et arbejde tyder dog på, at Hadlocks eller Warsofs vægtformel har større præcision, når det drejer sig om små fostre⁵¹

(DSOG biometriguideline vil blive revideret i forbindelse med FøtoSandbjerg mødet januar 2007).

Hos højrisiko gravide har AC <10 percentil vist sig at have sensitivitet på 72-94% og specificitet på 50-83% for prediktion af SGA. Sensitiviteten for EFW er 33-89% og specificiteten er 53-90%¹.

Serielle målinger af AC og EFW til bestemmelse af væksthastighed er i nogle studier vist at være bedre til at forudsige IUGR og dårligt perinatalt udkomme²⁴⁻²⁷. Andre studier har vist, at sidst foretagne vægtestimering er af større prædiktiv værdi for fødselsvægt end ekstrapolation fra flere vægtestimeringer²⁹.

Hvis intervallet mellem serielle skanninger er mindre end 2 uger øges falsk-positiv raten⁵²

Rutinemæssig Ul-skanning > uge 24

Et Cochrane Systematic Review fra 2000 (med 25.036 gravide) fandt ved rutinemæssig ul-skanning efter uge 24 af lavrisiko/uselekerede gravide ingen forbedring af den perinatale mortalitet, ingen forskel i de antenatale, obstetriske eller neonatale interventioner, ingen forskel i morbiditeten. Placenta gradering havde en mulig værdi ved prediktion af intrauterin fosterdød⁵³.

Konklusion ul-biometri:

Vurdering af fosterstørrelse ved ul-biometri synes at være den bedst egnede metode ved mistanke om- og kontrol af SGA/IUGR. Rutinemæssig biometri mhp fosterstørrelse og tilvækst af gravide i lav risiko for IUGR synes ikke begrundet. Måling af tilvækst med kortere interval end 2 uger øger falsk-positiv raten.

Anbefaling ul-biometri:

Vurdering af fosterstørrelse ved Ul-biometri anbefales ved udredning og kontrol på mistanke om SGA, dog ikke med kortere interval end 2 uger.

Evidens C, III

Vurdering af blodgennemstrømning i kar (flow)

Arteria uterina (A-UT) flow

Flow impedansen (modstanden) i A-UT falder gradvist gennem hele graviditeten, som udtryk for trofoblastinvasionen i uterine spiralarterier, der derved omdannes til lavmodstands kar. Denne proces menes af helt afgørende betydning for det normale graviditetsforløb^{54;55}.

Mange studier har vist en tydelig sammenhæng mellem patologiske graviditetsforløb præget af IUGR og/eller præeklamsi, og abnormt uteroplacentært kredsløb, herunder øget flowmodstand i art. uterina^{53;54;56}.

Flowmåling i a. uterina er derfor anvendt i både 1. og 2. trimester som screening for IUGR (og præeklamsi), samt som led i udredningen (også i 3. trimester), når der er påvist SGA.

Øget modstand i A-UT kan enten defineres som flow-indeks (PI eller RI) >95 percentilen, PI > fast cut-off eller fund af tidlig diastolisk notch. Flowmålingen bør udføres på begge sider, og indices angives oftest som et gennemsnit af de bilaterale målinger⁵⁴.

Sekizuka har introduceret et scoringssystem for A-UT flowmåling (UAS-Umbilical artery score)⁵⁴, der også har fundet en vis udbredelse i Skandinavien, b.la. i kraft af Marsals gruppe i Lund^{57;58}. ± Abnormt flow og ± tilstedeværelse af notch vurderes separat, og for hver side:

Uterine artery score:

- 0 Normalt uterina flow bilateralt
- 1 En abnorm parameter (forhøjet PI eller notch)
- 2 To abnorme parametre
- 3 Tre abnorme parametre
- 4 Fire abnorme parametre

Øget modstand i 2. trimester angives her som PI>1,2^{57;58}.

1. Trimester A-UT flow

En meta-analyse (med mere end 4.000 gravide) af 1. trimester A-UT flow som screening for IUGR og præeklamsi viste, at PI>95 percentilen var associeret med LR 2 for IUGR, og LR 0,9 ved A-UT PI >95 percentilen⁵⁶. Metodens sensitivitet er dog højere ved mere udtalte grader af IUGR, således fandt Martin en sensitivitet på 28% for IUGR krævende forløsning før uge 32⁵⁹.

Helt analoge resultater fandt Gomez ved screening af 1091 lavrisiko gravide med A-UT flow uge 11-14, med LR 5 og sensitivitet på 25% for IUGR (EFW<-22%) ved PI>95 percentil⁶⁰

Som screeningmetode for præeklamsi er metoden bedre med gennemsnitlig LR 5 for præeklamsi, og sensitivitet på 60% for præeklamsi krævende forløsning før uge 32^{56;59}

2. Trimester A-UT flow

Papageorghiou⁶¹ har i et multicenter studie undersøgt 8335 singleton gravide i uge 23 og fundet tilfredsstillende undersøgelse af a.ut hos 98,4%. Hos 9,3% var der bilateral notch og hos 11,1% var der unilateral notch.

Præeklampsi med IUGR opstod hos 0,5%, præeklampsi uden IUGR hos 0,9% og IUGR uden præeklampsi hos 8,9%. For de alvorligste tilfælde (der krævede forløsning før uge 32) var sensitiviteten, hhv 93%, 80% og 56%.

I en undersøgelse med A-UT flow undersøgt 628 gravide, hvoraf 170 klinisk var defineret som høj risiko gravide, var der i gruppen af lavrisiko gravide 'adverse outcome' hos 6,6% og i høj risiko gruppen 'adverse outcome' hos 28,2%. Hos højrisiko gravide havde abnormt A-UT flow en sensitivitet på 81%, specificitet på 89%, PPV 71,4% og NPV 93,4% for 'adverse outcome'. Ved normalt A-UT flow var der hos højrisiko gravide samme risiko for 'adverse outcome' som hos lavrisiko gravide.

I lav risiko gruppen var sensitiviteten for 'adverse outcome' hos screen positive gravide kun 33,3% med en specificitet på 92,8% og en positiv prædiktiv værdi på 24,2%.

Undersøgelsen konkluderer, at screening af normale gravide kun har lille værdi, mens fund af bilateral notch hos gravide, som i forvejen er i høj risiko gruppe, vil identificere størsteparten af gravide som senere vil udvikle placenta-relaterede graviditetskomplikationer⁶².

I et review med gennemgang af 15 studier af A-UT flow konkluderes, at fund af forhøjet PI eller RI ved undersøgelse i uge 20-24 vil identificere ca. 40% af de gravide, der senere vil udvikle præeklampsi og 20% af de gravide der senere vil udvikle IUGR (LR hhv. 6 og 3,5). Der er desuden en klar tendens i retning af at sensitivitet og PPV ved A-UT flowundersøgelse stiger, jo alvorligere grader af præeklampsi og IUGR der er tale om⁶³. En række nyere undersøgelser støtter disse konklusioner⁶⁴⁻⁶⁷.

3. Trimester A-UT flow

Ved anvendelse af Uterine artery score (UAS) hos 741 3.trimester højrisiko gravide fandt man ved UAS score ≥ 2 øget risiko (OR 1,86) for dårligt perinatalt udkomme (defineret som mindst en af følgende: Perinatal død, ODFD, præterm fødsel < 37 uger, AS < 7/5 min, NS v-pH < 7,20, NS a-pH < 7,10, indlæggelse på neonatal afd., SGA < 2 SD). Skalaen beskriver en progressiv klinisk forværring, idet der ved UAS =3 var OR 4,03, for dårligt perinatalt udkomme, og i gruppen med UAS 4 havde alle dårligt perinatalt udkomme⁵⁸.

I en undersøgelse med 282 højrisiko gravide blev der foretaget A-UT flow uge 24, 29 og 33. 31% havde A-UT notch uge 24. 13% af disse blev forløst før uge 28. I gruppen med tidligere påvist notch, der blev forløst efter uge 28, forsvandt notch igen hos ca. 50% - hvilket var forbundet med et signifikant bedre udkomme end ved persisterende A-UT notch.⁶⁸

Konklusion A-UT flow:

Hvis flowmåling i A-UT viser tegn på øget modstand, er der øget risiko for IUGR (og præeklampsi), hvorimod normal flowmodstand mindsker – men udelukker ikke helt risikoen for IUGR (og præeklampsi). Dette gælder i hele graviditeten, men sensitiviteten er klart højere i 2. trimester end 1. trimester, og ved anvendelse hos gravide i højrisiko

for IUGR. Undersøgelsens sensitivitet og specificitet er også størst for de alvorligste tilfælde af IUGR (og præeklampsi). Ved normal undersøgelse uge 22-24 synes risikoen for senere udvikling af IUGR (og præeklampsi) at være på niveau med baggrundsrisikoen

Anbefaling A-UT flow:

Arteria uterina flowmåling kan anvendes ved udredning af SGA/IUGR, samt ved kontrol af gravide i høj risiko for IUGR. Ved normal undersøgelse uge 22-24 er yderligere kontrol mhp SGA/IUGR formentligt ikke nødvendig.

Evidens C, III

Arteria umbilicalis (A-UMB) flow

Øget modstand i det føtale placentære kredsløb er ledsaget af øget modstand/nedsat flow i A-UMB, hvilket er vist i teoretiske modeller⁶⁹ og i dyreeksperimentelle studier⁷⁰. Og øget modstand/nedsat flow i A-UMB er i talrige studier vist associeret med øget risiko for IUGR^{71;72}, og asfyksi på grund af placentainsufficiens⁷³.

Måling af A-UMB flow er derfor central i udredning og kontrol af SGA/IUGR, og uundværlig i skelen mellem det konstitutionelt lille foster, og det lille foster på baggrund af placentainsufficiens.

A-UMB flowmåling er dog kun en estimering af den vaskulære modstand i placenta, og den deraf følgende risiko for asfyksi hos fostret. Det er *ikke* en vurdering af fostrets velbefindende, hvorfor et abnormt A-UMB flow altid bør suppleres med andre undersøgelser⁵⁵.

Flowmodstanden i A-UMB kan beskrives ved pulsatility indeks (PI) og resistance indeks (RI) (begge vinkelafhængige), samt ved nedenstående scoringssystem (BFC, Blood Flow Class), der især har fundet udbredelse i de skandinaviske lande^{74;75}:

Blood Flow Class (BFC):

- 0 Normalt A-UMB PI
- 1 A-UMB PI > 2 SD
- 2 2a: A-UMB PI > 3SD
2b: Ophævet flow i slutdiastolen
- 3 3a: Ophævet flow i hele diastolen
3b: Negativt flow i diastolen

Et Cochrane review har vist at anvendelse af arteria umbilicalis doppler flow i højrisikograviditeter, herunder SGA/IUGR, reducerer den perinatale mortalitet og morbiditet⁷⁶

RCOG guideline vedr. SGA/IUGR anbefaler Doppler af a. UMB som den primære metode til overvågning/kontrol af SGA/IUGR fostre¹

Et Cochrane Systematic Review fra 1999 (med 14.338 gravide) undersøgte effekten af rutine flowundersøgelse (primært A-UMB) hos lavrisiko/uselekerede gravide. Man fandt at undersøgelsen kan identificere gravide med øget risiko for udvikling af IUGR, men der blev ikke påvist forskelle i nogen outcome parametre⁷⁷.

Konklusion A-UMB flow:

Øget flowmodstand i A-UMB er associeret med signifikant øget risiko for IUGR, samt risiko for asfyksi p.gr. af IUGR. Måling af A-UMB flow er derfor central i udredning og kontrol af SGA/IUGR. Rutinemæssig anvendelse er vist at forbedre udkomme i højrisiko graviditeter, hvorimod rutinemæssig anvendelse af A-UMB flow ikke synes at forbedre udkomme i lavrisiko graviditeter.

Anbefaling A-UMB flow:

Rutinemæssig måling af flow i A-UMB anbefales ved mistanke om eller kontrol af SGA/IUGR, samt ved kontrol af gravide i høj risiko for IUGR. Der synes derimod ikke at være baggrund for rutinemæssig A-UMB flowmåling hos gravide i lav risiko for IUGR

Evidens A, Ia

Doppler ultralyd af føtale kar

Arteria cerebri media flow (A-CBM)

Nedsat flow-modstand i A-CBM kan ses ved føtal kompensation for nedsat ilt/næringsudbud, som det bl.a. ses ved placentainsufficiens/IUGR. Autoregulatorisk dilatation af de cerebrale kar medfører opretholdelse af optimal cerebral gennemblødning på bekostning af nedsat blodflow til fostrets hud, knogler, nyrer, tarme og lever – føtal redistribution eller ”brain sparing”⁵⁵.

Nedsat flow-modstand i A-CBM er defineret som A-CBM PI < 5 percentilen, eller en lav ratio mellem A-CBM-PI og A-UMB-PI, også kaldet cerebro-placentære ratio^{55;78;79}.

Anvendelsen af cerebro-placentære ratio er en bedre prædikator for perinatal outcome end A-UMB flow alene, men ratioen er kun anvendelig for gestationsalder < 34 uger⁸⁰

Føtal redistribution kan forekomme trods normalt flow i arteria umbilicalis. Dette er især beskrevet ved mature fostre ($GA \geq 34-35$), og er associeret med øget risiko for at udvikle asfyksi^{78;79;81-85}.

Det synes derfor indiceret at undersøge A-CBM flow hos mature SGA-fostre ($GA \geq 34$), også ved normalt A-UMB flow^{82;85}.

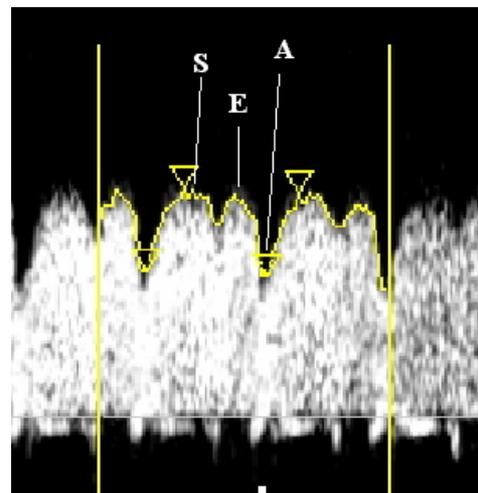
Ved $BFC > 0$ bør der altid måles A-MCA flow^{82;85}.

Ductus venosus flow (DV)

Den normale DV flowkurve er karakteriseret ved en bifasisk flowkurve, med 2 ”toppe” (S og E top) samt en dyb ”dal” svarende til atrial kontraktion (A-tak), se figur t.h.

Brain sparing med normale venøse (DV og V-UMB) flow er et udtryk for det velakkommoderede foster, som evner at kompensere for det nedsatte ilt og næringsudbud, hvor hjertets kontraktilitet endnu kan kompensere for den øgede perifere modstand og det øgede pre- og afterload.

Ved fortsat forværring i den metaboliske tilstand indtræder begyndende pumpesvigt, da hjertet ikke



længere kan kompensere for det øgede preload. Det fører til nedsat, 0 eller reverse flow i de venøse kar under atriets aktive kontraktion, hvilket i ductus venosus ses som ændring i A-wave dybden (stigende PI, 0- eller neg A-tak) ⁵⁵. Påvirket ductus venosus flow er associeret med øget intrauterin, neonatal og perinatal mortalitet: Normal DV: mortalitet 2-6 %. Abnorm DV: mortalitet 20-39 % ^{55;86-90}, hvorfor umiddelbar- eller snarlig forløsning altid bør overvejes ved abnormt DV-flow, især ved fund af neg. A-tak. En undersøgelse tyder på, at der typisk tilkommer abnormt DV-flow mindst 1 døgn før signifikant ændret biofysisk profil/ophørte fosterbevægelser, selvom der er også her er store variationer ⁹¹.

Måling af DV-flow er især vigtig før uge 32 ^{90;91}, herefter er tolkningen formentlig for usikker.

Vena Umbilicalis flow (V-UMB)

Ved manifest hjerteinsufficiens, som det bl.a. ses ved asfyksi pga. svær IUGR, ses dilatation af cor, insufficiente af AV-klapper og deraf følgende patologiske trykforhold i høt atrie, ductus venosus (neg A-tak) og vena umbilicalis. Resultatet er pulserende V-UMB flow, hvilket er associeret med meget stor risiko for dårligt udkomme, herunder snarlig intrauterin død ^{55;92;93}.

Konklusion føtale flow:

Abnorme føtale flow (A-CBM, DV og V-UMB) er associerede med øget- eller stærkt øget risiko for føtal asfyksi. Doppler-undersøgelse af føtale flow er derfor vigtig i forbindelse med vurderingen af IUGR-fostrets tilstand, herunder valg af forløsningstidspunkt.

Anbefaling føtale flow:

Ved fund af SGA/IUGR og abnormt A-UMB flow (BFC>0) er der altid indikation for føtal flowundersøgelse i form af A-CBM flow. Ved GA<32 uger (og specielt ved EFW<-33%) bør DV-flow også vurderes mhp. valg af forløsningstidspunkt. Ved abnorme venøse flow bør umiddelbar forløsning altid overvejes.

Evidens C, III

Ved fund af SGA/IUGR og normalt A-UMB flow (BFC=0) synes det indiceret at foretage A-CBM flowmåling ved GA≥34+0.

Evidens C, III

CTG

(ved GA ≥ 25 uger)

CTG kan opfattes som en neurologisk undersøgelse af fostret og giver derfor supplerende oplysninger om fostrets tilstand.

Der er imidlertid en slående mangel på studier, der viser en positiv effekt ved anvendelse af antenatal CTG, tværtimod har et Cochrane review vist en trend imod øget mortalitet i CTG-gruppen ⁹⁶.

Der er trods dette udbredt tradition for anvendelse af CTG, især ved konkurrerende faktorer ud over SGA/IUGR, fx. præeklamsi, diabetes mm.

Anvendelsen af CTG ved IUGR støttes også af et nyt studie, der viser, at kombinationen af CTG og doppler/biofysisk profil synes at være bedre til at vurdere det væksthæmmede fosters risiko for dårligt udkomme end hver af undersøgelsesmetoderne alene⁹⁷.

Der findes kun sparsom litteratur vedr. CTG ved kombinationen af SGA/IUGR og præmaturitet. Her synes flowmålinger alene at være en bedre monitorering af IUGR-fostret end CTG alene^{98;99}. Kombination af CTG, flowmålinger og biofysiske tests synes at være den bedste undersøgelsesmetode^{86;91;99;100}.

I de få tilgængelige artikler vedr. CTG ved svær præmaturitet anføres følgende specielle forhold vedr. tolkning¹⁰¹⁻¹⁰³:

- **Basislinien** ændrer sig fra uge 20 til 30 fra 155-144 i gennemsnit. Takykardi defineres som > 160 slag/min (modsat >150 a terme)
- **Variationsbredden** er nedsat, men der er ikke videnskabelig evidens for i hvilken grad.
- **Accelerationer** (<32 uger) defineres som : ≥ 10 bpm i ≥ 10 sekunder (i modsætning til 15/15 hos mature).
- **Variable decellerationer** ses hos 70-75% (mod 30-50% hos mature).
- **Afvigende CTG** -> 70-80% får nedsat Apgar eller acidose i modsætning til 20% hos mature.
- **CTG-forandringer ved medicinsk behandling:**
 - Magnesium (< 32 uger): Nedsat variationsbredde, færre accelerationer.
 - Beta-sympatomimetika : Takykardi, nedsat variationsbredde
 - Steroid : Dexamethason -> Ingen CTG-forandringer, Betamethasone -> nedsat variationsbredde i 1 uge. Ingen forskel i endeligt outcome for barnet
- **CTG-forandringer ved PPRM** : Takykardi, nedsat variationsbredde, variable decellerationer, færre accelerationer.

Konklusion CTG:

Antenatal CTG generelt er vist ikke at kunne forbedre perinatal udkomme

CTG kan være et supplement i vurderingen af fostret med SGA/IUGR >25 uger.

Man skal dog i tolkningen være opmærksom på, at lav GA og maternal medicinering kan gøre tolkningen vanskelig.

En normal CTG mindsker risikoen for aktuel intrauterin asfyksi .

Anbefaling CTG:

Ved mistanke om/påvist SGA/IUGR kan antenatal CTG anvendes i vurderingen af fostrets tilstand. En række faktorer kan dog give falsk abnorm CTG, og undersøgelsen bør kombineres med ul-undersøgelser.

Evidens C, III

Supplerende undersøgelser

Ultralyd af fostervandsmængde

Oligohydramnios er i en metaanalyse vist at være associeret med lav apgar og øget risiko for perinatal mortalitet ¹⁰⁴.

Værdien af semikvantitativ måling af fostervandsmængden til prædiktation af IUGR er imidlertid begrænset, formentligt fordi oligohydramnios er et relativt sent optrædende fænomen i forbindelse med IUGR/placentainsufficiens ^{1;91}.

Flere metoder kendes til vurdering af fostervandsmængden: Oftest anvendte objektive mål er:

-AFI (Amniotic fluid index – summen af dybeste vertikale sø i 4 kvadranter), cut-off for oligohydramnios 5 cm, eller <5 percentilen.

-DVP (deepest vertical pool – dybeste vertikale sø), cut-off for oligohydramnios 2 cm. Der henvises i øvrigt til DSOG guideline vedr. polyhydramnios ¹⁰⁵.

Vurdering af fosterbevægelser

”Mindre liv” øger risikoen for intrauterin fosterdød og dårligt udkomme, især når det optræder i forbindelse med SGA/IUGR.

Der er ingen sikker definition af ”mindre liv”. Bedste definition er formentlig, at kvinden selv henvender sig med subjektiv fornemmelse af mindre og/eller færre fosterbevægelser. Fosterbevægelser kan kvantificeres ved hjælp af:

- Anamnestisk (den gravide tæller selv fosterbevægelser)
- Palpation (anden person tæller fosterbevægelser)
- Ultrasonisk (evt. som led i biofysisk profil), herunder CTG

Der henvises i øvrigt til DSOG guideline vedr. mindre liv ¹⁰⁶

Biofysisk profil

Biofysisk profil er et scoringssystem (BPS) hvori indgår 1: Fostervandsmængden 2: føtale respirationsbevægelser, 3: føtale store bevægelser, 4: føtal tonus, 5: reaktivitet af fosterhjerterefrekvens ¹⁰⁷.

Et Cochrane review har ikke kunnet dokumentere positiv effekt på perinatale mortalitet ved anvendelsen af biofysisk profil i højrisikograviditeter ¹⁰⁸. Men samlede antal patienter i undersøgelsen var lille, og undersøgelsen har en høj negativ prædiktiv værdi, dvs risikoen for intrauterin fosterdød er lille, hvis den biofysiske profil er normal ¹⁰⁷.

Ved abnorm biofysisk profil og samtidig SGA/IUGR er der stærkt øget risiko for intrauterin asfyksi ¹⁰⁷.

RCOG’s guideline vedr. SGA/IUGR anbefaler brugen af biofysisk profil i tilfælde af SGA/IUGR med abnorm A-UMB flow ¹. At den biofysiske profil kun sjældent er abnorm hos højrisikogravide, når der er normale flowundersøgelser understøtter denne rekommandation ¹⁰⁹.

Yderligere undersøgelser

Ved fund af SGA foster bør man udelukke dette som værende sekundært til anden (herunder føtal og placentar) patologi:

Ultralyd af føtal anatomi (misdannelsesskanning)

Man bør udelukke SGA som led i et syndrom/kromosomanomali, anden misdannelse eller intrauterin infektion. Ved biometrier $<-3SD$ bør ekspert gennemskanning inkl føtal fosterekko overvejes¹¹⁰.

Karyotype

Karyotypering bør overvejes ved biometrier $<-3SD$, da op til 19% af disse fostre kan være aneuploide^{55;110}. Dette anbefales også af RCOG guideline vedr. IUGR¹. Ved amniocentese kan amnionvæsken evt. samtidig undersøges for infektion (se nedenfor).

Ultralyd af placenta og navlesnor

Patologisk placenta eller navlesnor, som f.eks. chorioangiom, retroplacentært hæmatom eller navlesnor med kun én arterie (SUA) kan være primære årsag til IUGR, hvorfor ultralydundersøgelse af placenta og navlesnor oftest er indiceret som led i udredning af SGA¹¹¹⁻¹¹³. Abnorm insertion af navlesnor er måske også forbundet med øget risiko for IUGR⁴³.

Andre supplerende undersøgelser

Undersøgelse for intrauterin infektion

Ved mistanke om intrauterin infektion, eller såfremt der ikke findes anden årsag til SGA, kan det overvejes at undersøge den gravide for antistoffer mod Rubella, CMV, Herpes og toxoplasmose (TORCH prøver). I den 3. verden er malaria en vigtig infektiøs årsag til IUGR, hvilket dermed også gælder kvinder der har været på besøg i lande med risiko for malaria^{1;114-116}.

Konklusion supplerende undersøgelser:

Oligohydramnios, "mindre liv" eller abnorm biofysisk profil er associeret med øget risiko for intrauterin asfyksi og dårligt udkomme, især ved samtidig SGA/IUGR. SGA/IUGR kan være forårsaget af/associeret med intrauterin infektion, fostermisdannelse, syndromer eller aneuploidi.

Abnorm placenta eller umbilikus kan være årsag til IUGR.

Anbefaling supplerende undersøgelser:

Ved mistanke om – kontrol af SGA/IUGR bør vurdering af fostervandsmængden, og fosterbevægelser indgå i undersøgelsen, evt som BPS.

Evidens C, III

Ved SGA/IUGR bør der foretages gennemskanning af fostret- inkl placenta/umbilikus, hvis dette ikke er foretaget i 2. trimester. Ved EFW $<3SD$ bør man overveje ekspertsikning inkl fosterhjertesikning, samt udredning for aneuploidi og intrauterin infektion

Evidens C, III

Maternelle biokemiske markører

En række studier har nu fundet en association mellem lav ($<0,4$ MoM) maternel PAPP-A i 1. trimester og risikoen for IUGR og intrauterin død. Dette er opsummeret i Føto-Sandbjerg Guideline fra 2006 vedr. "Lav PAPP-A"⁹⁴. Konklusionen i denne guideline er

imidlertid, at man hos lavrisiko gravide ikke kan anbefale PAPP-A som screeningsmetode for IUGR, på grund af metodens lave sensitivitet og specificitet. Men ved senere udvikling af SGA/IUGR bør lav PAPP-A indgå som en ekstra risikofaktor ⁹⁴.

Et stort (n=48.225) studie publiceret i 2006 har bekræftet associationen mellem lav PAPP-A og risikoen for SGA/IUGR eller intrauterin fosterdød. Risikoen stiger eksponentielt med faldende PAPP-A i 1. trimester ⁹⁵.

Konklusion maternal serummarkører:

Der er en stærk association mellem lav (<0,4 MoM) maternal PAPP-A i 1. trimester, og risikoen for senere graviditetskomplikationer i form af IUGR eller intrauterin fosterdød. Risikoen er dog lav, men stiger - sammen med sensitivitet og specificitet - med faldende PAPP-A niveau (MoM)

Anbefaling maternal serummarkører:

Ved mistanke om SGA/IUGR er lav 1. trimester PAPP-A (<0,4 MoM) en yderligere risikofaktor, og risikoen stiger eksponentielt med faldende PAPP-A

Evidens B, IIa

Ved lav 1. trimester PAPP-A (<0,4 MoM) hos en lavrisiko gravid kan senere kontrol mhp SGA/IUGR overvejes. Jo lavere PAPP-A MoM, jo stærkere anbefaling af senere kontrol

Evidens C, III

Udredning: SGA eller IUGR?

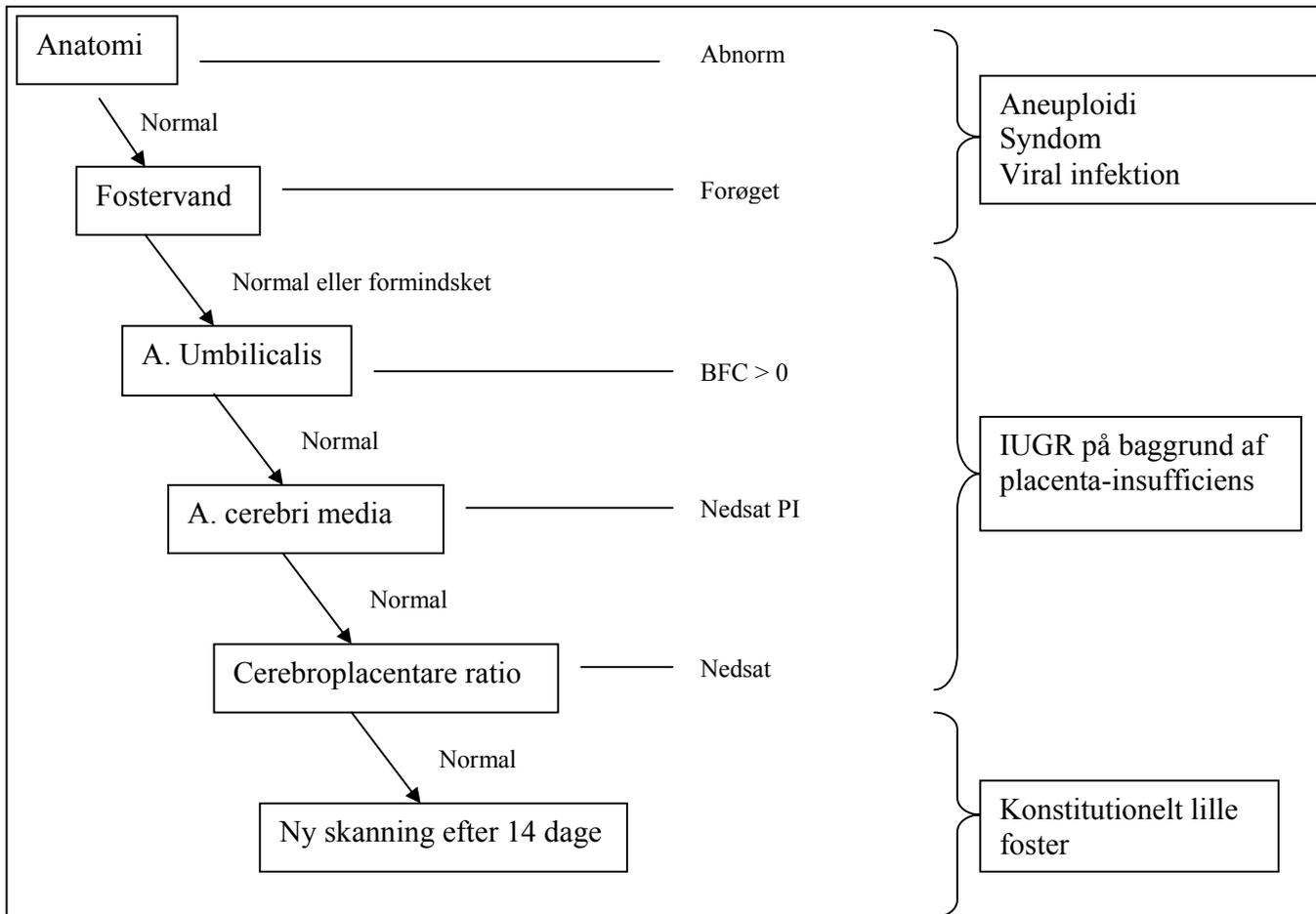
Det er vigtigt ved den initiale udredning at klassificere fostret som værende *enten* konstitutionelt lille – og rask SGA foster, eller et potentielt truet IUGR foster (ofte på baggrund af placentainsufficiens).

Og i tilfælde af IUGR: At klassificere denne som værende på baggrund af maternal, føtal, placentar eller exogen årsag ⁵⁵

Anamnese samt supplerende undersøgelser som doppler flow, fostervandsmængde, bevægelser og CTG kan bidrage til denne vigtige diagnostiske skelnen ^{55;110}:

- Det ”normale” SGA foster vil typisk udvise
 - Normale bevægelser
 - Normal fostervandsmængde
 - Normale doppler flow
 - Normal biofysisk profil
 - Normal CTG
- Et foster med IUGR pgr af placentainsufficiens kan udvise en eller flere af følgende abnorme fund
 - Mindre liv
 - Oligohydramnios
 - Abnorme doppler flow
 - Abnorm biofysisk profil
 - Afvigende/patologisk CTG

Baschat har publiceret nedenstående skema, der kan være en hjælp ved udredningen af SGA.



Beslutningsdiagram. Den mest sandsynlige diagnose ses til højre. Fra Baschat ¹¹⁴

Kontrol ved SGA/IUGR

Formålet med kontrol *ved SGA* er: Bekræfte at der er tale om normalt, men lille foster med normal tilvækst, og *ikke* IUGR.

Formålet med kontrol *ved IUGR* er: Overvåge fostrets tilstand, og planlægge optimalt forløsningstidspunkt ⁵⁵.

Og denne kontrol foretages optimalt ved kombination af ^{55;97;114}:

- Maternel status
- Biometri
- Doppler flowmåling (af maternelle, placentære, og føtale kar)
- Biofysisk vurdering
- CTG

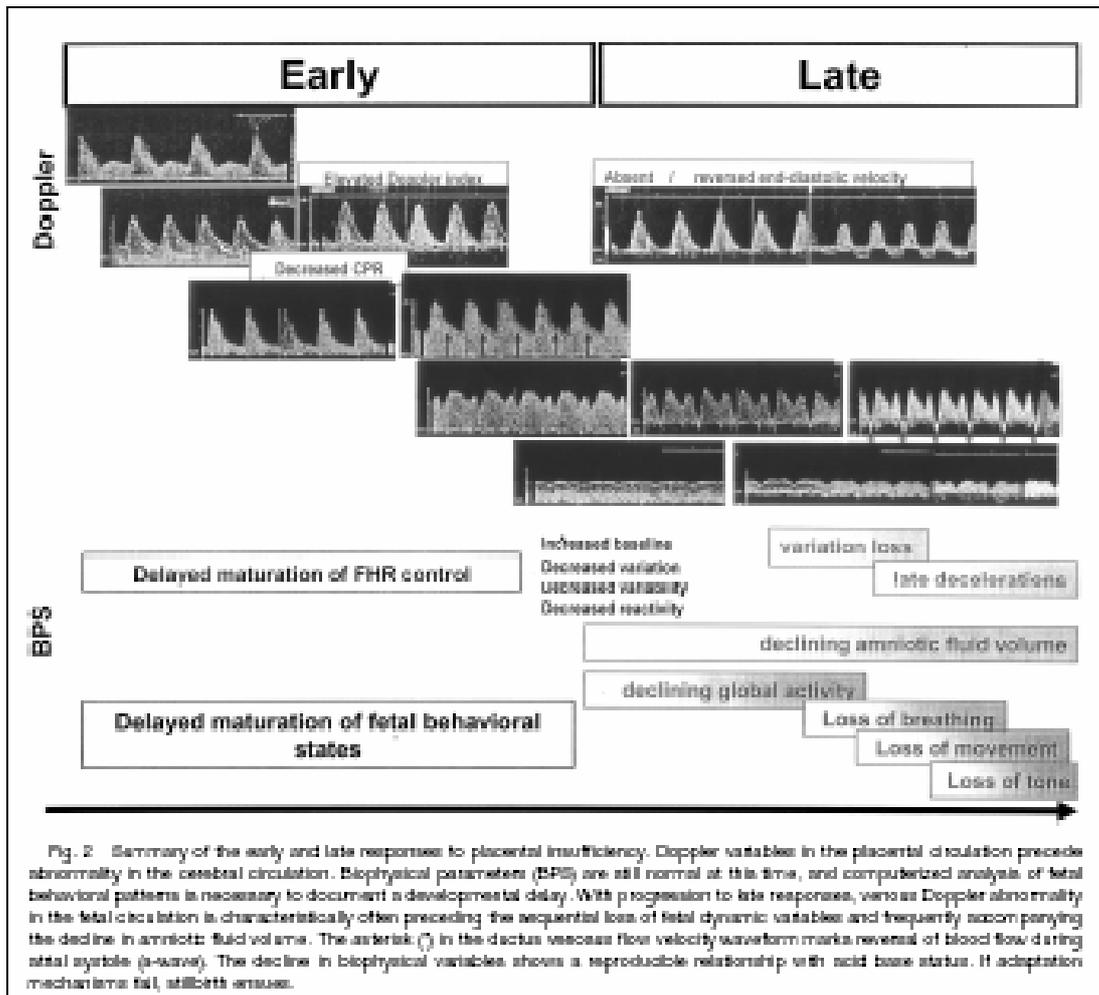
Resultaterne fra GRIT-studiet tyder på, at det ved IUGR er bedst at udskyde forløsningen så længe som muligt under tæt overvågning af det føtale kredsløb mhp på tegn på føtal derangement ^{117;118}.

Flere undersøgelser tyder på, at der ved IUGR – med store variatione, og afhængig af ætiologi samt sværhedsgraden af IUGR – ofte ses en sekvens af flow- og biofysiske forandringer:

1: Påvirket flow i A-UT, 2: Påvirket flow i A-UMB, 3: Påvirket flow i A-CBM, 4:

Påvirket flow i DV (ductus venosus) og 5: Påvirket flow i V-UMB.

Påvirkningen optræder ofte, men ikke altid i nævnte tidsmæssige rækkefølge ¹¹⁴ (se nedenstående figur). Der er dog beskrevet f.eks. normalt A-UMB flow med samtidig nedsat PI i MCA hos væksthæmmede fostre med GA >34 uger ⁸².



Fra Baschat¹¹⁴

Ved kontrol kan tilstedeværelse af en- eller flere af nedenstående faktorer tale for kortere interval mellem kontroller, eller kortere tid til forløsning^{55;97;114}:

Skærpene maternelle faktorer

- Maternel sygdom
- Anamnese med tidligere svær eller tidlig IUGR
- Flerlinger, især monochoriotiske
- Tidl. påvist abnormt a. uterina flow
- Lav PAPP-A i 1. trimester (<0,4 MoM)
- Stort tobaksforbrug

Skærpene føtale faktorer

- Stagnerende vækst (især BPD og HC)
- Oligo-anhydramnion
- Mindre liv
- Føtal redistribution
 - (lav A-CBM/A-UMB ratio, lav A-CBM-PI)
- Abnorm CTG (OBS præmaturitet !)
- EFW <-33%

Forslag til kontrolprogram ved SGA/IUGR

SGA GA	- 27+6	28+0 – 31+6	32+0 – 33+6	34+0 – 36+6	37+0 -
EFV < -22 % (eller percentilfald >20 mellem to målinger	BFC: 0: Tilvækst om 2 uger 1: + A-CBM + flow efter 1 uge 2: + A-CBM + venøse flow + flow 1-2 x ugentligt 3: + A-CBM + venøse flow + flow 2-3 x ugentligt	BFC: 0: Tilvækst om 2 uger 1: + A-CBM + flow efter 1 uge 2: + A-CBM + venøse flow + CTG + flow 1-2 x ugentligt 3: + A-CBM + venøse flow + CTG + overvej forløsning	BFC: 0: Tilvækst om 2 uger 1: + A-CBM + flow efter 1 uge 2: + A-CBM + venøse flow + CTG + flow 1-2 x ugentligt 3: + A-CBM + venøse flow + CTG + overvej forløsning	BFC: 0: Tilvækst om 2 uger + MCA PI 1: + A-CBM + venøse flow + overvej forløsning 2: + A-CBM + venøse flow + CTG + overvej forløsning 3: CTG + forløsning	BFC: 0: tilvækst om 2 uger + A-CBM + overvej forløsning 1: CTG + forløsning 2: : CTG + forløsning 3: : CTG + forløsning
Overvej	<ul style="list-style-type: none"> • Sygemelding • Celeston 				
Skærpnde faktorer, der kan udløse udvidet kontrol eller snarlig forløsning	<ul style="list-style-type: none"> • Stagnerende vækst • Oligo – anhydramnios • Mindre liv • Føtal redistribution (A-CBM-PI <5 percentil eller lav A-CBM/A-UT ratio) • Afvigende/patologisk CTG • SGA < - 33 % • Maternel sygdom • Anamnese med IUGR i tidligere graviditet • Tidl. påvist abnormt flow i a. uterina • 1. Trimester PAPP-A < 0,4 MoM • Storrygning 				
Ved BFC 0 + normale a. uterina + MCA flow	<ul style="list-style-type: none"> • Længere kontrolintervaller kan overvejes 				
Ved EFV -15% til -22% kan man overveje	<ul style="list-style-type: none"> • Vægt + a. umbilicalis + tilvækst efter 3-4 uger. 				
	<ul style="list-style-type: none"> • Der bør altid konfereres m føtalmediciner i tilfælde af lav GA og abnorme flow • Overvej altid CTG (evt. som led i biofys profil), obligatorisk ved BFC 2 og 3. 				

Sandbjerg guidelines 2007/IUGR

Forløsningsindikation

Valg af det bedste tidspunkt for forløsning af et væksthæmmet og meget præmaturot barn er et dilemma imellem chancerne for at øge gestationsalderen, og risikoen for intrauterin skade eller intrauterin/neonatal død ved fortsat graviditet ¹⁷.

Resultaterne fra GRIT-studiet ¹¹⁷ (se nedenfor under prognose) og en nyere prospektiv undersøgelse ⁸⁷ vedr. optimale forløsnings-tidspunkt tyder på en overvejende positiv gevinst ved at forlænge graviditeten så længe som muligt. Vurderingen af hvor langt ”så længe som muligt” er, bør være baseret på en samlet vurdering af biofysisk profil/fosterbevægelser og fostervandsmængde samt (især) føtale arterielle og venøse flow, suppleret med CTG ^{86;91;100;114}.

Absolutte indikationer for forløsning:

- Abnormt venøst flow (pulserende flow i UV, neg A-tak i DV)
- Flow klasse 3 i a.umb. ved GA > 34 uger
- CTG-forandringer i form af
 - uprovokerede eller sene decelerationer
 - sikkert nedsat variabilitet (kun svært nedsat variabilitet er et sikkert fund hos præmaturot fostre ved alm. CTG, men kan vurderes mere sikkert med computeranalyseret CTG)

GRIT-Studiet lægger op til at man venter med at forløse til der findes absolut indikation, specielt ved GA < 30 uger.

OBS: Ved vægt < 500 g vil der kun sjældent være forløsningsindikation.

Skærpende faktorer der kan udløse udvidet kontrol/snarlig forløsning:

- Stagnerende vækst, især manglende tilvækst af BPD-HC.
- Oligo-anhydramnion
- Mindre liv (se også DSOG guideline vedr. mindre liv)
- Føtal redistribution (MCA-PI/AUMB-PI ratio < 5 centilen, eller isoleret MCA-PI < -2SD ved GA ≥ 35 uger)
- Maternel sygdom
- Anamnese med tidl. svær IUGR
- Abnorm CTG
- SGA < -35%
- Flerlinger, især monochoriotiske
- Tidl. påvist abnormt a. uterina flow

Celeston: **Det vil næsten altid været indiceret at afvente celestoneffekt**, hvor denne er indiceret. Ved betydende risiko for snarlig forløsning < 34 uger: Overvej celeston

Forløsningsmåde

SGA/IUGR på baggrund af placentainsufficiens medfører teoretisk øget risiko for peripartum asfyksi.

Der foreligger dog et Cochrane review der ikke kan påvise signifikant positiv effekt af elektivt sectio generelt ved SGA. Derimod havde mødrene i sectiogrupperne signifikant større morbiditetsrisiko (OR 6,44 1,5-27.9), men samlet antal inkluderede gravide i de 6 studier var kun 122, og kvaliteten af undersøgelserne var ikke høj ¹¹⁹.

Afhængigt af flowklasse anbefales: ¹²⁰

- Sectio
 - Flowklasse 2B og 3
 - Abnormt venøst flow
 - CTG forandringer samt evt. biofysisk profil tydende på hypoxi/acidose
 - Overvej sectio: Nedsat A-CBM PI eller nedsat A-CBM/A-UMB ratio
- Vaginal forløsning
 - Flowklasse 0, 1 og 2A
 - Inden endelig beslutning ang. forløsningsmetode kan man evt. udføre OCT (oxytocin-challenge-test ("stress-test") ¹²¹ og lade sig vejlede af denne. Er OCT normal, kan vaginal forløsning forsøges under kontinuerlig CTG overvågning. Er OCT abnorm, bør forløsningen foregå ved sectio (risiko for føtal distress, risiko for hyperakut sectio med deraf følgende peroperativ/anæstesiologisk øget risiko) ¹²⁰

Behandling ved IUGR

Terapeutisk behandling ved IUGR i aktuelle graviditet

Aflastning/sengeleje/social støtte

Der foreligger et Cochraine review, revideret i 2004, som inkluderer 1 studie med 107 kvinder med gennemsnitlig 21% IUGR. Der blev ikke påvist nogen effekt af sengeleje, men konklusionen var, at der aktuelt ikke foreligger nok studier til at vurdere effekten ¹²².

Evidens A, Ib

Et andet Cochrane review fra 2003 har desuden vist, at øget social støtte til risikopatienter ikke mindsker risikoen for SGA. ¹²³

Evidens A, Ia

Diæt/vægtøgning

Et Cochrane review fra 2003 inkluderer 3 små studier med i alt 121 kvinder. Disse studier viste ingen effekt af fødetilskud ved påvist IUGR, men konklusionen var, at der aktuelt ikke foreligger nok studier til at vurdere effekten. ¹²⁴

Evidens A, Ib

Ilt behandling

Et Cochraine review fra 2003 gennemgår 3 randomiserede dog ikke alle placebo-kontrollerede eller blandede studier med i alt 94 graviditeter med IUGR og evt. påvirkede flow konstateret i uge 24-34. Mødrene blev behandlet med fugtet ilt på maske 24 timer/døgn. I alle 3 studier var fødselsvægten højere og den perinatale mortalitet signifikant lavere i interventionsgruppen (RR 0.50, 95%CI 0.32-0.81) – dette var dog muligvis forklaret ved en højere gestationsalder. Der var ikke mistanke om bivirkninger i interventionsgruppen ¹²⁵.

Evidens A, Ib

Rygeophør

Med henvisning til evidens for generel effekt af rygeophør som nævnt nedenfor under profylakse, bør vigtigheden af rygeophør under graviditet understreges ved påvist IUGR – men der foreligger ikke RCT som omhandler dette.

Profylaktisk behandling af IUGR i efterfølgende graviditet

Hvem bør man overveje at tilbyde behandling?

Kvinder der tidligere har haft enten tidligt indsættende-, svær- eller fatalt forløbende IUGR.

Der foreligger ikke litteratur vedrørende hvor svær IUGR, der bør være tale om før man iværksætter evt profylaktisk behandling i en efterfølgende graviditet. Indikation for profylaktisk behandling må derfor vurderes individuelt og det må understreges overfor den gravide at profylaktisk behandling har eksperimentel karakter.

Antioxidanter (Vitamin C og E)

Oxidativt stress som følge af nedsat placenta perfusion har været foreslået som et af hovedelementerne i udviklingen af præeklamsi. Antioxidanter kan derfor teoretisk forebygge eller forsinke udviklingen af PE.

Hovedvægten bør lægges på et RCT fra 2006 med højrisiko kvinder, hvor 1199 gravide fik 1000 mg C-vitamin plus 400 IU E-vitamin, mens 1205 matchede kontroller fik placebo fra 2. trimester til fødslen. Incidensen af PE var ens i studie og placebo gruppen 15% vs. 16% (RR 0.97, 95%CI 0.80-1.17), mens flere børn blev født med fødselsvægt <2500 g i antioxidant end kontrolgruppen 28% vs. 24% (RR 1.15 (1.02-1.30)). Dog var risikoen for SGA ikke forskellig mellem grupperne 21% vs. 19% (RR 1.12, 95%CI 0.96-1.31). Forfatterne konkluderer derfor, at højdosis vitamin C og E ikke forebygger præeklamsi hos højrisiko kvinder, men derimod øger risikoen for lav fødselsvægt. Hvorfor højdosis vitamin C og E ikke bør anbefales i graviditeten ¹²⁶.

Evidens A, Ib

Det bør nævnes at et Cochrane review opdateret i 2006 ud fra en metaanalyse over 7 randomiserede studier med i alt 6082 kvinder viste, at C-vitamin supplement i graviditeten var associeret med en 39% reduktion i risikoen for PE (RR 0.61, 95%CI 0.50; 0.75). C-vitamin gav også nedsat risiko for IUGR (RR 0.64, 95%CI 0.47; 0.87). I meta-analysen indgik kun tre "high-quality" studier og disse viste en halvering af risikoen for præeklamsi hos de kvinder som fik C-vitamin (RR 0.51 95%CI 0.32;0.80) og en nedsat risiko for SGA børn (RR 0.65 95%CI 0.47; 0.89), men desværre også en øget risiko for præterm fødsel (RR 1.40 95%CI 1.02; 1.93). Forfatterne konkluderer at resultaterne skal tages med forbehold, da hovedparten stammer fra "poor-quality"-studier og at flere randomiserede undersøgelser er påkrævede før antioxidant rutinemæssigt kan anbefales i graviditeten ¹²⁷.

Evidens A, Ia

ASA/LMWH

Ved Trombofilier
Abnormt flow i a. uterina i uge 14-16

Der henvises i øvrigt til Sandbjerg guideline vedr. thrombofili ¹²⁸.

Trombofiliudredning

Litteraturen på området er ikke entydig, men ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinier for svangreomsorg bør trombofiliudredning tilbydes alle kvinder, der har født et svært væksthæmmet barn (eller svær/tidlig præeklamsi, abruptio eller gentagne spontane aborter). Udredningen kan gennemføres i graviditeten og umiddelbart post partum, men protein S og C må ofte gentages 3-6 måneder post partum, pga. graviditetsinduceret lave værdier.

Behandling af kvinder uden påvist trombofili

Behandling med lav-dosis ASA nedsætter gentagelsesrisikoen for præeklamsi, men der er ikke i studierne påvist isoleret nedsat risiko for IUGR. Ved samtidig IUGR og præeklamsi nedsættes risikoen for SGA ved lav-dosis ASA.

Der foreligger et enkelt randomiseret, men ikke placebokontrolleret studie, som omhandler LMWH behandling af kvinder med tidligere svær præeklamsi og/eller IUGR, og blank trombofiliudredning. Derudover havde alle kvinderne i dette studie den genetiske variant ACE DD, som andre studier har vist er associeret til øget risiko for præeklamsi og føtalt tab. I gruppen behandlet med LMWH var der en signifikant nedsat forekomst af IUGR (RR 0.14, 95%CI 0.03-0.56).¹²⁹ Der er desuden publiceret et observationelt studie fra 2006, hvor effekten af henholdsvis lav-dosis ASA og lav-dosis ASA i kombination med LMWH på gentagelsesrisikoen for præeklamsi og SGA undersøges. I dette studie findes forbedret outcome i begge grupper, men mest udtalt effekt i gruppen, der havde fået lav-dosis ASA i kombination med LMWH. Et kritikpunkt ved dette studie er, at der ikke er gennemført trombofiliudredning¹³⁰. **Evidens A, IIb**

Behandling af kvinder med kendte trombofilifaktorer og tidligere IUGR

Ved lupusantikoagulans:

- Fra starten af næste graviditet påbegyndes behandling med LMWH i profylaksedosis samt lavdosis ASA (100-150 mg) .

Evidens D, III-IV

Ved andre congenitte trombofilier:

Der kan fra bekræftet graviditet være indikation for profylaktisk behandling med LMWH afhængig af trombofili-typen.

Evidens D, III-IV

Behandling ved abnormt flow i arteria uterina i uge 14-16

Et enkelt RCT med 139 kvinder med tidligere præeklamsi eller IUGR fra 2005 viste, at behandling med 75mg ASA dagligt, nedsatte risikoen for præeklampi (hhv 35% og 62%), men risikoen for IUGR var ikke statistisk signifikant (hhv 19% og 32%, p=0,1)¹³¹, men der er også studier, der ikke viser effekt af ASA i denne situation.

Evidens A, Ib

Calcium

I henhold til et Cochrane review baseret på 8 studier med i alt 14359 kvinder sås der ingen overordnet effekt af Calcium på risikoen for at føde et barn med fødselsvægt <2500g (RR 0.84, 95%CI 0.68-1.03). Ej heller var der effekt på risikoen for SGA (RR 1.10, 95%CI 0.88-1.37) i 3 studier med i alt 13091 kvinder (Evidensgrad 1a). Derimod var risikoen for PE næsten halveret hos kvinder, som fik mindst 1 g Calcium pr. dag i graviditeten (RR 0.48, 95%CI 0.33-0.69). Den dosis som blev anvendt i hovedparten af studierne var dog højere end 1.0 g nemlig 1.5-2.0 g. Effekten af Calcium på PE var størst

for kvinder i høj-risiko grupper (RR 0.22, 95% CI 0.12-0.42) og blandt kvinder med lavt Calcium indtag (RR 0.36, 95%CI 0.18-0.70), mens der for kvinder med sufficient Calcium indhold i kosten ikke var signifikant effekt på PE. Risikoen for blodtryksforhøjelse var også mindre blandt gravide, som fik Calcium tilskud end hos de som ikke fik (RR 0.70, 95%CI 0.57-0.86). Der sås ingen signifikant effekt på risikoen for præterm fødsel (RR 0.81, 95%CI 0.64-1.03) eller perinatal mortalitet (RR 0.89, 95%CI 0.73-1.09))¹³².

Evidensgrad A, Ia

Diæt/vægtøgning

Et Cochrane review fra 2003 viste, at et balanceret energi/proteintilskud i uselekerede graviditeter, øgede fødselsvægten med 38g (NS) og mindskede forekomsten af SGA (RR 0.68, 95%CI, 0.56-0.84). Konklusionen på studiet var, at der ikke er evidens for generelt at anbefale fødetilskud under graviditeten¹³³.

Evidens A, Ia

Gennemsnitligt øges fødselsvægten (korrigeret for GA) med 20 g pr. kilo vægtøgning i graviditeten og en vægtøgning < 7kg specielt hos kvinder med lav præ-gestationel vægt øger risiko for IUGR x2¹³⁴.

Evidens B, IIb

Derudover er sult i 3. trimester associeret med en 300 g lavere fødselsvægt¹³⁵.

Evidens C, III

Fiskeolie

I et Cochrane review fra 2006 inkluderes i alt 6 randomiserede studier (heraf 3 af høj kvalitet) af kvinder uden kendt præeklamsi eller IUGR. Gestationsalderen i gruppen af kvinder, der indtog tilskud af marine n-3 fedtsyrer, var signifikant højere end i gruppen, der enten fik placebo eller ingen behandling (2.55dage, 95%CI 1.03-4.07dage). Fødselsvægten var ligeledes højere (47g, 95%CI 1-93g), men der var ingen forskel mellem grupperne mht. forekomst af fødsel <37 GA, SGA eller fødselsvægt <2.500g, og risikoen for fødsel < 34 GA, var kun marginalt nedsat i den behandlede gruppe (RR 0.69, 95%CI 0.49-0.99). Konklusionen på studiet er, at der ikke er evidens for at anbefale marine n-3 fedtsyrer til forebyggelse af IUGR, SGA, præeklamsi eller præterm fødsel¹³⁶. **Evidens A, Ia**

Magnesium

Magnesium har ikke profylaktisk effekt overfor præeklamsi¹³⁷

Motion

Et Cochrane review fra 2006 konkluderer, at studierne er for små og af for svingende kvalitet til at konkludere noget om effekten af motion på risikoen for SGA/IUGR¹³⁸.

Evidens B, IIb

Nikorette - Nicotine replacement therapy (NRT)

To meget små randomiserede studier har sammenlignet effekten af hhv. nikotintyggegummi¹³⁹ og nikotin plastre¹⁴⁰ med maternel rygning på koncentrationen af

nicotin i blodet og på den føto-maternelle hæmodynamik. Studierne er for små til at konkludere, om NRT i graviditeten er mere fordelagtigt for fostret i forhold til rygning. Yderligere er den eksisterende litteratur for sparsom til at konkludere, at NRT er sikkert at anvende i graviditeten, idet dyrestudier har vist, at nikotin muligvis er toksisk overfor udviklingen af CNS.¹⁴¹

Evidens B, IIb

Nitrogen Oxid (NO) plaster

Tre mindre studier har vist, at transdermal administration af nitrogen oxid potentielt kan have gavnlige effekt på gravide med forhøjet modstand i det uteroplacentære kredsløb. Men litteraturen er for sparsom til at konkludere endeligt.¹⁴²⁻¹⁴⁵

Evidens B, IIb

Phosphodiesterase-5 (PDE5) hæmmere (Sildenafil citrat, Viagra®)

Fra in-vitro studier på myometriebiopsier udtaget ved sectio fra kvinder med præeklamsi er det vist, at Sildenafil citrat signifikant reducerer vasokonstriktionen og øger vasodilatationen i de små arterier i myometriet.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Sildenafil kunne udgøre en potentiel terapeutisk strategi overfor IUGR, men den foreliggende litteratur er for sparsom.

Evidens B, IIb

Rygeophør

Børn født af rygere har gennemsnitligt 150g lavere fødselsvægt og en 2,5 fold øget risiko for IUGR.¹³⁴ I et nyligt opdateret Cochrane review viste pooling af resultaterne fra 16 RCT at rygeophør/ reduktion medfører gennemsnitlig 33 g (95%CI 11-55g) højere fødselsvægt i interventionsgruppen og en OR for lav fødselsvægt på 0.81 (95% CI, 0.70-0.94) i forhold til gruppen af kvinder, som fortsatte med at ryge under graviditeten.¹⁴¹

Evidens A, I b

Selen

Litteraturen er begrænset.

Prognose ved SGA/IUGR

Korttidsprognose

GRIT studiet^{117;118} er et prospektivt randomiseret, kontrolleret studie. 547 kvinder (med 587 børn) med ”SGA-foster (AC<5 centil) i uge 24-36 og målt a. umbilicalis flow/venøse flow blev randomiseret til at føde ”straks” (dvs. <48 timer for at opnå steroideffekt) eller at vente til obstetrikeren fandt absolut indikation for forløsning. 273 kvinder kom i ”straks”-gruppen og 274 i ”vente”-gruppen. Ved randomiseringen havde 191 af straks og 189 af ventegruppen fået steroid.

Resultater:

	Forløsning	
	Straks	Vente
Dage til fødsel	0,9	4,9
Død før udskrivelse	29	27
Dødfødt	2	9
Neonatal død	23	12
Død >28 dage	4	6

I 2-års alderen sås en ikke-signifikant tendens til handicap (CP, stærkt nedsat syn, behov for høreapparat, IQ<70) i straks-gruppen, mest udtalt for børn med GA 24-30 uger. Den samlede risiko for CP i straks-gruppen (10 %) svarede til den tidligere beskrevne risiko for samme GA, mens der ikke sås nogen tilfælde af CP i vente-gruppen.

Garite¹⁴⁹ finder i en prospektiv database med 37.000 singletons, 12.300 tvillinger og 2.150 trillinger med GA 23-35 uger, alle ”inborn” og levendefødte uden svære malformationer, at mortaliteten stiger signifikant - og ens - for alle grupper, når FV (fødselsvægt)< 2SD. Ved FV 0 - +/- 0,5 SD er mortaliteten ca. 2,5 %; ved -2 - -2,5 er den ca 10 % og stiger til 15 % ved vægt under -2,5 SD.

Fra samme database har Garite¹⁷ set på 30.000 børn (levendefødte uden svære malformationer) med GA 25-32 uger. Af disse var 1.400 (4,8%) med IUGR (intrauterin, se ovenfor), 2.900 (9,8%) SGA og i alt 3708 (12,3%) med IUGR, SGA eller begge. For alle grupper var mortaliteten signifikant højere ved vækstretardering (p<0,01).

Morbiditeten var signifikant højere hos børn med SGA og IUGR+SGA end hos AGA (appropriate for gestational age) og IUGR hos børn med samme GA.

Gilbert¹⁶ har retrospektivt studeret en database over levendefødte børn, GA 26-41 uger, som var levende efter et år, i alt 1,4 mio. singletons født 1994-96 i Californien. Alle de børn, der er døde peri- og neonatalt er således ikke opgjort. Han finder, at IUGR stiger med faldende GA. Fra GA 26 til GA 40 faldt andelen af graviditeter med IUGR fra 8,9 % til 1,1 %. Blandt levendefødte børn med IUGR og GA 30-34 blev fundet signifikant flere tilfælde af : RDS (respiratory distress syndrome), NEC og IVH, sammenlignet med børn, der ikke var IUGR med samme GA. Blandt børn med GA<30 eller GA>34 var der ingen forskel.

Nogle studier har sammenlignet prognosen for tre grupper af præmature: 1: SGA, 2: AGA med samme GA og 3: samme FV og 4 uger lavere GA. Generelt er prognosen dårligst for de mest præmature og bedst for AGA-børnene med samme GA. Dette gælder f.eks. for IVH, PDA og lungesygdom mens NEC og dårlig vækst i 3-års-alderen ses hyppigst hos SGA-børnene^{150;151}. Hvis forskellen på GA bliver mindre (udtryk for mindre udtalt vækstretrædering) udjævnes forskellen på neonatale problemer hos SGA og FV-grupperne¹⁵². Risikoen for IVH er øget hos præmature med ophævet diastolisk flow i a. umbilicalis, samt ved Apgar <7/10, lav GA og lav FV^{117;118}.

Gestationsalder	24	25	26	27	28	29
Overlevelse i % (II)	50%	55%	75%	80%	90%	>90%
Raske blandt overlevende (II)	20%	33%	60%	70%	80%	90%
Celeston & surfactant (II)	prognose 1-2 uger bedre end gennemsnit for gestationsalder					
< 85% af medianvægt (II)	prognose 1 uge dårligere end gennemsnit for gestationsalder					
< 75% af medianvægt (II)	prognose 2 uger dårligere end gennemsnit for gestationsalder					

Tabel fra DSOG guideline [Prognose ved IUGR og præmaturitet](#)¹⁵³ modificeret ud fra Garite^{17;149}

Langtidsprognose

Det er efterhånden generelt accepteret, at det intrauterine miljø har en stor betydning for udvikling af sygdomme senere i livet. Lav fødselsvægt, som markør for skadelig intrauterin påvirkning, har i adskillige studier vist sig at være associeret med øget risiko for ”det metaboliske syndrom” (insulinresistens, Type 2 diabetes, hypertension, dyslipidæmi, appoplexia cerebri, coronart syndrom). Derudover tyder studier på, at IUGR har betydning for en lang række andre faktorer som intelligens, fertilitet og lungefunktion samt syn og postnatal vækst^{150;154-156}.

“The thrifty phenotype theory”

Bygger på epidemiologiske studier af dødsattester samt registrering af fødselsvægt i gamle kirkebøger, forklarer den øgede mortalitet af hjertekarsygdomme, som blev observeret blandt personer med lav fødselsvægt, som resultatet af fosterets tilpasning til et intrauterint miljø med for lille tilbud af næring¹⁵⁷. I samfund, hvor barnet/individet efter fødslen har adgang til rigelig føde er denne permanente adaptation/”føtale programmering” til at udnytte og lagre energi uhensigtsmæssig. Teorien understøttes af en lang række epidemiologiske studier^{8-10;13}, tvillingestudier¹² samt studier af insulinresistens hos børn der blev født væksthæmmede¹¹.

Catch-up growth

De seneste års forskning har bragt fokus på betydningen af begrebet ”catch-up growth”, dvs. barnets postnatale vækst. Aktuelt tyder studierne på, at det specielt er øget

vækstspurt i den tidlige barnealder, der er betydningsfuld – dvs. at den højeste risiko for det metaboliske syndrom findes blandt individer med lav fødselsvægt, som tager relativt meget på i 1-5 års alderen¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

Betydningen af prematuritet

Et studie fra 2004 har vist, at risikoen for insulinresistens senere i livet er associeret til præmaturitet uafhængigt af, om børnene var AGA eller SGA. Studiet introducerer teorien om, at der er en såkaldt ”kritisk fase” i 24.-32. GA, hvor fosterets insulinfølsomhed påvirkes permanent, hvis det udsættes for uhensigtsmæssig påvirkning såvel intrauterint som ekstrauterint¹⁶².

Kritik af Barker og hele teorien om ”fetal programming”

Teoriene kritiseres for ikke at tage hensyn til confounding af socioøkonomiske variable, specielt variable knyttet til fødselstidspunktet, der kunne tænkes at være disponerende for såvel lav fødselsvægt som senere uhensigtsmæssig livsstil (rygning, kost, fysisk aktivitet). Derudover tager få studier højde for, at årsagen til den lave fødselsvægt i nogle tilfælde også kan være den direkte årsag (via gener) til sygdomme hos afkommet. Endelig kritiseres studierne for at drage ensidige konklusioner på baggrund af modsatrettede resultater^{163;164}.

Relaterede Sandbjerg Guidelines

Præterm fødsel

Mindre liv

Gemelli

Prognose ved IUGR og præmaturitet

Små biometrier

Polyhydramnios Intrauterin væksthæmning (1998)

Tromboemboliske sygdomme (2006)

Lav PAPP-A (2006)

Biometrier (2007)

Referencer

- (1) The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. RCOG Guideline 31. 2002.
Ref Type: Report
- (2) Westergaard HB, Langhoff-Roos J. Doppler ultrasonography in singleton pregnancies at risk of intrauterine growth retardation-- a national estimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(6):534-539.
- (3) Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998; 316(7143):1483-1487.
- (4) Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(2):162-168.
- (5) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340(16):1234-1238.
- (6) Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 1981; 5(4):367-375.
- (7) Bukowski R. Fetal growth potential and pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 2004; 28(1):51-58.
- (8) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1(8489):1077-1081.
- (9) Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(9):364-368.
- (10) Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31(2):91-95.
- (11) Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):402-406.
- (12) Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller JD, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997; 40(4):439-446.
- (13) Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351(9097):173-177.
- (14) Jones RA, Roberton NR. Small for dates babies: are they really a problem? *Arch Dis Child* 1986; 61(9):877-880.
- (15) Vik T, Markestad T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Jacobsen G, Hoffman HJ et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 165:76-81.
- (16) Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6):1596-1599.

- (17) Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2):481-487.
- (18) Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2004; 24(7):435-440.
- (19) Normal Scales and Distribution.
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/bb/Normal_distribution_and_scales.gif . 2006.
Ref Type: Electronic Citation
- (20) Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80(6):1030-1038.
- (21) de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1):36-40.
- (22) Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(4):658-669.
- (23) Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(6):1571-1577.
- (24) de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2):86-89.
- (25) Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993; 82(2):230-236.
- (26) Owen P, Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(5):536-540.
- (27) Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(5):422-427.
- (28) Stratton JF, Scanaill SN, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5(2):114-118.
- (29) Larsen T, Greisen G, Petersen S. Prediction of birth weight by ultrasound-estimated fetal weight: a comparison between single and repeated estimates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60(1):37-40.
- (30) Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano dB, Brancaccio D et al. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984; 36(2):101-105.
- (31) Chauhan SP, Magann EF, Velthuis S, Nunn SL, Reynolds D, Scardo JA et al. Detection of fetal growth restriction in patients with chronic hypertension: is it feasible? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(5):324-328.
- (32) Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(2):369-377.

- (33) Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3165-3170.
- (34) Ogborn AD. Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82(4):293-296.
- (35) Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, Chopra S, Bambery P. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(1):28-30.
- (36) Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1):198-206.
- (37) Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2(2):125-131.
- (38) Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001; 98(2):299-306.
- (39) Wolf EJ, Mallozzi A, Rodis JF, Egan JF, Vintzileos AM, Campbell WA. Placenta previa is not an independent risk factor for a small for gestational age infant. *Obstet Gynecol* 1991; 77(5):707-709.
- (40) Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Durig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(3):215-219.
- (41) Sepulveda W, Leible S, Ulloa A, Ivankovic M, Schnapp C. Clinical significance of first trimester umbilical cord cysts. *J Ultrasound Med* 1999; 18(2):95-99.
- (42) Liu CC, Pretorius DH, Scioscia AL, Hull AD. Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance. *J Ultrasound Med* 2002; 21(6):627-632.
- (43) Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet Gynecol* 1996; 87(1):112-117.
- (44) Sperling L, Ulbjerg N, Bohm J, Jørgensen C. DSOG guideline vedr. små biometrier. http://www.dsog.dk/files/smaa_biometrier.pdf. 2004.
Ref Type: Electronic Citation
- (45) Hall MH, Chang PK, MacGillivray I. Is routine antenatal care worth while? *Lancet* 1980; 2(8185):78-80.
- (46) Rosenberg K, Grant JM, Hepburn M. Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89(1):12-15.
- (47) Bergman E, Kieler H, Petzold MG, Sonesson C, Axelsson O. Symphysis-fundus measurements for detection of small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(4):407-412.
- (48) Pearce JM, Campbell S. A comparison of symphysis-fundal height and ultrasound as screening tests for light-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94(2):100-104.

- (49) Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(6):469-474.
- (50) Vedsted-Jakobsen A, Sperling L, Ulbjerg N. DSOG guideline vedr UL-biometri. <http://www.dsog.dk/files/biometriguidelines.htm> . 2002.
Ref Type: Electronic Citation
- (51) Kaaij MW, Struijk PC, Lotgering FK. Accuracy of sonographic estimates of fetal weight in very small infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13(2):99-102.
- (52) Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6):908-912.
- (53) Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001451.
- (54) Sekizuka A, Hasegawa I, Takakuwa K, Tanaka K. Scoring of Uterine Artery Flow Velocity Waveforms in the Assessment of Fetal Growth Restriction and/or Pregnancy-Induced Hypertension. *J Matern Fetal Invest* 1997; 7:197-200.
- (55) Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; 28(1):67-80.
- (56) Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(3):383-396.
- (57) Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(7):612-619.
- (58) Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsal K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(5):438-442.
- (59) Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):583-586.
- (60) Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Puerto B et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(5):490-494.
- (61) Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(5):441-449.
- (62) Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(1):50-55.
- (63) Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12(2):78-88.
- (64) Aardema MW, Saro MC, Lander M, De Wolf BT, Oosterhof H, Aarnoudse JG. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and

- poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clin Sci (Lond)* 2004; 106(4):377-382.
- (65) Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(1):9-11.
- (66) Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002; 30(5):388-394.
- (67) Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y, Charoenvidhya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268(3):158-161.
- (68) Soregaroli M, Valcamonico A, Scalvi L, Danti L, Frusca T. Late normalisation of uterine artery velocimetry in high risk pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95(1):42-45.
- (69) Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16(5):449-458.
- (70) Lang U, Baker RS, Khoury J, Clark KE. Fetal umbilical vascular response to chronic reductions in uteroplacental blood flow in late-term sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1):178-186.
- (71) Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27(3):187-196.
- (72) 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.
- (73) Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(4):271-286.
- (74) Gudmundsson S, Marsal K. Receiver operating characteristic curves of fetal, umbilical and uteroplacental blood velocity waveforms as predictors of fetal outcome. *Zentralbl Gynakol* 1991; 113(10):601-607.
- (75) Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(9):807-812.
- (76) Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000073.
- (77) Bricker L, Neilson JP. Routine doppler ultrasound in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001450.
- (78) Sterne G, Shields LE, Dubinsky TJ. Abnormal fetal cerebral and umbilical Doppler measurements in fetuses with intrauterine growth restriction predicts the severity of perinatal morbidity. *J Clin Ultrasound* 2001; 29(3):146-151.
- (79) Hecher K, Spernal R, Stettner H, Szalay S. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2(4):266-271.

- (80) Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 1):750-756.
- (81) Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1):154-158.
- (82) Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(3):209-212.
- (83) Ott WJ. Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2000; 19(10):661-665.
- (84) Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3):225-228.
- (85) Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(1):19-28.
- (86) Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(2):111-118.
- (87) Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(2):119-125.
- (88) Figueras F, Martinez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(3):250-255.
- (89) Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: longitudinal analysis. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18(3):163-169.
- (90) Ritter S, Jorn H, Weiss C, Rath W. Importance of ductus venosus Doppler assessment for fetal outcome in cases of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19(4):348-355.
- (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) Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(5):407-413.
- (93) Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7(4):262-267.
- (94) Petersen OB, Sandager P, Skovbo P. DSOG guideline vedr lav PAPP-A. <http://www.dsog.dk/sandbjerg/foeto/Lav%20PAPP-A-2006-endelig.pdf> . 2006.
Ref Type: Electronic Citation

- (95) Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5):637-643.
- (96) Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001068.
- (97) Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1):41-47.
- (98) Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992; 340(8825):936-940.
- (99) Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9(3):152-161.
- (100) Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21(1):1-8.
- (101) Baird SM, Ruth DJ. Electronic fetal monitoring of the preterm fetus. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002; 16(1):12-24.
- (102) Matsuda Y, Maeda T, Kouno S. The critical period of non-reassuring fetal heart rate patterns in preterm gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106(1):36-39.
- (103) Yanagihara T, Ueta M, Hanaoka U, Tanaka Y, Kuno A, Kanenishi K et al. Late second-trimester nonstress test characteristics in preterm delivery before 32 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51(1):32-35.
- (104) 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.
- (105) Petersen OB, Lebech M, Jochumsen K, Lytzen T, Nickelsen C et al. DSOG guideline (oplæg) vedr polyhydramnios. <http://www.dsog.dk/files/polyhydramnios.pdf> . 2003.
Ref Type: Electronic Citation
- (106) Petersen OB, Bjørn SF, Andreassen KR, Larsen LU, Stornes I, Vejerslev L et al. DSOG guideline vedr mindre liv. <http://www.dsog.dk/sandbjerg/Mindre%20liv-Sandbjerg%202006%20endelig%20revision.pdf> . 2006.
Ref Type: Electronic Citation
- (107) 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.
- (108) Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000038.
- (109) Tyrrell SN, Lilford RJ, Macdonald HN, Nelson EJ, Porter J, Gupta JK. Randomized comparison of routine vs highly selective use of Doppler ultrasound and biophysical scoring to investigate high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;(10):909-916.

- (110) Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2):547-555.
- (111) Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(2):134-138.
- (112) King CR, Lovrien EW. Chorioangioma of the placenta and intrauterine growth failure. *J Pediatr* 1978; 93(6):1027-1028.
- (113) Bjoro K, Jr. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. *Ann Chir Gynaecol* 1981; 70(6):316-322.
- (114) Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(8):617-627.
- (115) Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E et al. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis* 2000; 181(5):1740-1745.
- (116) Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21(4):399-409.
- (117) A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110(1):27-32.
- (118) Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9433):513-520.
- (119) Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD000078.
- (120) Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Prospect for vaginal delivery of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(9):828-833.
- (121) Freeman RK. The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121(4):481-489.
- (122) Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996; CD000034(1. Art. No.: CD000034):DOI: 10.1002/14651858.CD000034.
- (123) Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000198.
- (124) Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000148.
- (125) Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000137.
- (126) Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9517):1145-1154.

- (127) Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004227.
- (128) Salvig JD, Fuglsang J, Jørgensen M, Christiansen OB, Poulsen LG, Weber T. DSOG guideline vedr thromboemboliske sygdomme (herunder APLS). http://www.dsog.dk/sandbjerg/tromboemboliske_sgd.pdf . 2006.
Ref Type: Electronic Citation
- (129) Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005; 45(1):86-91.
- (130) Sergio F, Maria CD, Gabriella F, Giorgia S, Sara DC, Giancarlo P et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy* 2006; 25(2):115-127.
- (131) Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005; 46(5):826-831.
- (132) Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD001059.
- (133) Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD000032.
- (134) Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65(5):663-737.
- (135) Stein AD, Zybert PA, van de BM, Lumey LH. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol* 2004; 33(4):831-836.
- (136) Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003402.
- (137) Ehrenberg A. Non-medical prevention of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 164:108-110.
- (138) Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD000180.
- (139) Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59(6):654-661.
- (140) Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. *Obstet Gynecol* 1997; 90(4 Pt 1):569-574.
- (141) Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001055.
- (142) Cacciatore B, Halmesmaki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in

- pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1):140-145.
- (143) Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1):563-568.
- (144) Di Iorio R, Marinoni E, Gazzolo D, Letizia C, Di Netta T, Cosmi EV. Maternal nitric oxide supplementation increases adrenomedullin concentrations in growth retarded fetuses. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(3):187-192.
- (145) Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, Asagiri K, Kamada Y, Takata M et al. Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1):13-19.
- (146) Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Kenny LC, Warren AY, Taggart MJ et al. Effects of a phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor on endothelium-dependent relaxation of myometrial small arteries. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5):1283-1290.
- (147) Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2550-2555.
- (148) Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Kenny LC, Taggart MJ, Skillern L et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors and omental and placental small artery function in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(1):41-49.
- (149) Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3):700-707.
- (150) Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Bassan H, Posner E, Kutai M et al. Six-year follow-up of children with intrauterine growth retardation: long-term, prospective study. *J Child Neurol* 2000; 15(12):781-786.
- (151) Sung IK, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993; 123(4):618-624.
- (152) Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):e30-e38.
- (153) Esberg G, Henriksen TB, Ulbjerg N, Petersen OB, Skibsted L. DSOG guideline (oplæg) vedr prognose ved IUGR og præmaturitet. <http://www.dsog.dk/files/Prognose%20ved%20pr%20maturitet.htm> . 2000.
Ref Type: Electronic Citation
- (154) Amin H, Singhal N, Sauve RS. Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1997; 86(3):306-314.
- (155) Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001; 138(1):87-91.
- (156) Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van E, I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97(6):954-960.

- (157) Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595-601.
- (158) Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105(9):1088-1092.
- (159) Eriksson JG, Forsen T. Unravelling the fetal origins hypothesis. *Lancet* 2002; 360(9350):2072-2075.
- (160) Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322(7292):949-953.
- (161) Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1):5-10.
- (162) Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351(21):2179-2186.
- (163) Kramer MS. Invited commentary: association between restricted fetal growth and adult chronic disease: is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol* 2000; 152(7):605-608.
- (164) Kramer MS, Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *Lancet* 1996; 348(9037):1254-1255.