

# FOETALE GROEIBEPERKING

Versie 2.1

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Bij verminderde foetale groei zijn de perinatale morbiditeit en mortaliteit verhoogd, en bestaat een verhoogd risico op gestoorde ontwikkeling en op diabetes en hypertensie in het latere leven van het kind. De mogelijkheden om de diagnose te stellen en de ernst hiervan in te schatten zijn beperkt. Therapie ontbreekt en de enige interventie bestaat uit het tijdig geboren laten worden van het kind. Er bestaat onzekerheid over de bepaling van het optimale moment van geboorte. Door de diagnostische beperkingen treden over- en onderbehandeling veelvuldig op.

## Analyse van de beschikbare kennis

### Definitie

Essentieel voor het stellen van de diagnose is zekerheid betreffende de zwangerschapsduur. Aangezien de ernst van het probleem voornamelijk gerelateerd is met het bestaan van te kleine foetale maten of te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur en een longitudinale groeicurve vaak ontbreekt, wordt in deze richtlijn van foetale groeibeperking gesproken en niet van foetale groeivertraging, in overeenstemming met wat internationaal gebruikelijk is.

Voor beoordeling van het geschatte foetale gewicht en het geboortegewicht is gebruikelijk om de 10<sup>de</sup> percentiel van een referentiepopulatie als afkapwaarde te hanteren. Bij gebruik van een lagere afkapwaarde (b.v. de 2<sup>de</sup> percentiel) zal de kans op pathologie groter zijn, maar worden ook meer kinderen met vertraagde groei gemist. Het is niet mogelijk een exacte scheiding aan te geven tussen pathologie (groeibeperking met verhoogd risico op perinatale complicaties) en fysiologie (klein zonder groeibeperking en zonder verhoogd risico). Risicoschatting op basis van percentiel verdelingen, zoals in de praktijk gebruikelijk, is daardoor maar beperkt effectief.<sup>1</sup>

In Nederland werd tot recentelijk meestal als referentie de "Kloosterman curve" gebruikt.<sup>2</sup> Een probleem van deze curve, waarvoor de gegevens verzameld werden tussen 1931 en 1967, is dat de zwangerschapsduur niet echoscopisch geverifieerd werd, dat geboortegewichten niet overeenkomen met foetale gewichten bij dezelfde zwangerschapsduur en dat geen correctie voor maternale lichaamsmaten of etnische herkomst werd gemaakt (wel voor pariteit en geslacht van het kind). Recentelijk werd een nieuwe referentietabel gepubliceerd op basis van gedurende 2001 in LVR1 en LVR2 ingevoerde data, die via de website van de [Stichting Perinatale Registratie](#) is op te vragen. De kindsgewichten in deze curve zijn bij een zwangerschapsduur van 26-34 weken aanzienlijk lager dan in de oude Kloosterman curve, waarschijnlijk doordat meer groeivertraagde kinderen meegenomen werden, die in het verleden voor geboorte stierven en dus geëxcludeerd werden. Tussen 34 en 39 weken zijn beide curven vergelijkbaar. Na 38 weken buigt de Kloosterman curve af, terwijl het gewicht in de PRN curve met toename van de zwangerschapsduur doorstijgt. Dit is te verklaren door een exactere termijnbepaling in de PRN curve dan in de Kloosterman curve.

Het wordt aangeraden in de preterme periode als maat voor intrauteriene groei echo biometrie referentiecurven te gebruiken ([zie Diagnostische testen](#)). Deze curven zijn wat betreft de p50 vergelijkbaar met de oude Kloosterman curve. De PRN curve wordt in de preterme periode voor dit doel sterk afgeraden. Beschrijving met behulp van een ratio van gewicht en de p50 waarde van een referentie tabel heeft het voordeel dat op individuele basis de mate van het verschil met de "normale" waarde direct duidelijk is en dat minder verstoring optreedt door de grotere spreiding van de percentiel-verdeling bij korte zwangerschapsduur, waar het aantal kinderen in de referentietabellen gering is. Een ratio van 0.86 komt ongeveer overeen met de p10 waarde.

Een alternatief is een "customised growth chart", waarbij naast zwangerschapsduur en geslacht ook rekening gehouden wordt met lengte, gewicht en ras van de moeder.<sup>183</sup> De curve werd gebaseerd op echo biometrie en werd geconstrueerd met een multipale regressieanalyse. Een nadeel is dat een computerprogramma noodzakelijk is om een percentiel te kunnen berekenen. Het programma kan gedownload worden na registratie via <http://www.gestation.net/> of direct online gebruikt worden via <http://www.hutchon.net/CESDIcalc.htm>.

### Incidentie

De incidentie van foetale groeibeperking is sterk afhankelijk van de toegepaste referentiewaarden. Aangezien in de literatuur zowel de gehanteerde definities als de opbouw van de referentiewaarden variëren, wordt de incidentie van een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap wisselend opgegeven (3-10%). Idealiter is de incidentie gelijk aan het gehanteerde afkappercentage. In een recente regionale studie in Nederland had 8.6% van de eenlingen een geboortegewicht <p10 en 1.4% en geboortegewicht <p2.3 op basis van de Kloosterman curve (gecorrigeerd voor pariteit van de moeder en geslacht van het kind).<sup>3</sup>

## Etiologie

### Utero-placentaire circulatie

De groei van de foetus wordt bepaald door de individuele groeipotentie, de aanvoer van voedingsstoffen en zuurstof en de uitscheiding van afvalstoffen. Bij het merendeel van de zwangerschappen met een gestoorde foetale groei is de oorzaak gelegen in een utero-placentaire circulatoire insufficiëntie. Het innestelen van de trophoblast in het begin van de zwangerschap en de trophoblast invasie in de spiraal arteriën is van groot belang voor de verdere ontwikkeling van de placenta.<sup>4</sup> Groeibeperking als gevolg van een verstoring van de uteroplacentaire circulatie is meestal een traag proces, waarbij de foetale groei ongestoord is tot een bepaalde grenswaarde, afhankelijk van de placentaire voedingscapaciteit, en daarna geleidelijk afneemt. Door redistributie van de foetale circulatie worden vooral de belangrijkste organen, zoals het hart en de hersenen, preferent van bloed voorzien.<sup>5</sup> In samenhang hiermee loopt de foetale urineproductie terug en neemt het vruchtwatervolume af.<sup>6</sup> Bij verdere verslechtering nemen de foetale bewegingen af, en kan een cerebrale functiestoornis, myocard ischaemie en cardiale decompensatie ontstaan.<sup>7 8</sup> Indien in deze fase geen actie wordt ondernomen zal foetale sterfte optreden.

Differentiatie van andere oorzaken van foetale groeibeperking is nooit geheel zeker. Afwijkende uteriene en foetale Doppler metingen evenals een toename van de schedelomtrek / buikomtrek ratio (als gevolg van een verminderde glycogeen stapeling in de lever) ondersteunen de diagnose utero-placentaire insufficiëntie.<sup>9 10</sup> Asymmetrische groei kan echter ontbreken bij vroeg optredende groeibeperking (<30 weken) .<sup>11</sup> Hoewel na geboorte vaak een versnelde groei geobserveerd wordt, is dit een onzekere maat voor het onderscheiden van deze oorzaak van foetale groeibeperking.<sup>12</sup>

Utero-placentaire insufficiëntie is vaak geassocieerd met zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie, maar kan ook onafhankelijk hiervan optreden.

### Maternale ziekte

Bij foetale groeibeperking in associatie met maternale ziekte is de basis vaak gelegen in een verminderde uteroplacentaire circulatie .

Chronische hypertensie is geassocieerd met een circa twee maal verhoogde kans op foetale groeibeperking, meestal in combinatie met pre-eclampsie (NVOG richtlijn chronische hypertensie).<sup>13 14</sup> Bij een matige chronische nieraandoening (serum kreatinine 125-250 µmol/L) ontstaat bij 30% groeibeperking, bij een ernstige aandoening (serum kreatinine >250 µmol/L) bij 60 % of meer.<sup>15</sup> Bij geringe nieraandoening (serum kreatinine <125 µmol/L) is de kans hierop niet verhoogd. Deze risico's worden mede beïnvloed door het al of niet aanwezig zijn van hypertensie. Bij systeemziekten als Lupus Erythematosus wordt de prognose vooral bepaald door de hierbij bestaande mate van nierafwijkingen en hypertensie. Dit zelfde geldt voor vrouwen met lang bestaande diabetes en als gevolg hiervan orgaanschade.

Phospholipide antistoffen zijn alleen in combinatie met eerdere obstetrische of thrombo-embolische complicaties geassocieerd met foetale groeibeperking.(NVOG richtlijn Antifosfolipidesyndroom en zwangerschap)

Chronische restrictieve longaandoening is geassocieerd met foetale groeibeperking.<sup>16</sup>

Cardiale aandoeningen zijn alleen met foetale groeibeperking geassocieerd bij ernstige functiestoornis (New York Heart Association klasse 3 of 4).<sup>17</sup>

Anemie is geassocieerd met vroeggeboorte, echter niet met foetale groeibeperking, indien gecorrigeerd wordt voor andere met groeibeperking geassocieerde factoren.<sup>18 19</sup>

Een aantal studies in laag socio-economische populaties liet een relatie zien tussen parodontitis en laag geboorte gewicht en vroeggeboorte. Deze bevindingen werden echter niet bevestigd in de studies die een correctie toepasten voor met foetale groeibeperking geassocieerde factoren.<sup>20 21</sup>

## Toxische factoren

Roken is dosisafhankelijk geassocieerd met een lager geboortegewicht. Een studie liet, na correctie voor relevante factoren, een reductie van geboortegewicht zien bij matige rooksters (1-10 sigaretten/dag) van 152 g (95% CI, 117 - 185) en bij zware rooksters (>10 sigaretten/dag) van 259 g (95% CI, 175 tot 342).<sup>22</sup> Bij vrouwen die stopten met roken in het eerste trimester was het geboortegewicht vergelijkbaar met niet-rooksters. Passieve expositie reduceerde het geboortegewicht bij niet-rooksters met 53 g (95% CI, 24 tot 82), bij rooksters met 192 g (95% CI, 155 tot 228).<sup>22</sup> Er bestaat een omgekeerde relatie tussen de concentratie koolmonoxide in de uitademingslucht van zwangere vrouwen en hun partners met het geboortegewicht.<sup>23</sup> Vrouwen die roken hebben een lagere kans op pre-eclampsie (RR 0.5; 95% CI, 0.5 tot 0.6).<sup>24</sup> Desalniettemin is bij rokende vrouwen de kans op foetale groeibeperking, abruptio placentae en perinatale sterfte verhoogd.<sup>25</sup> Het placentagewicht is bij rooksters vergelijkbaar met niet-rooksters, wel zijn er structurele afwijkingen met verdikking van de basale membraan waarneembaar.<sup>26</sup> Een Cochrane review (48 studies, n=13882) liet zien dat programma's om roken te ontmoedigen in het begin van de zwangerschap een relatief klein, maar significant effect hebben op roken tijdens de zwangerschap (RR 0.94, 95% CI 0.93 tot 0.95), op laag geboortegewicht (RR 0.81, 95% CI 0.70 tot 0.94) en vroeggeboorte (RR 0.84, 95% CI 0.72 tot 0.98).<sup>27</sup> Alcohol en cocaïne hebben een vergelijkbaar negatief effect op het geboortegewicht.<sup>28</sup> Alcohol is gerelateerd met een gestoorde mentale ontwikkeling van het kind, bij cocaïne en opiaten is deze relatie onduidelijk.<sup>29</sup> Het effect van opiaten op foetale groei is gering.<sup>28</sup> Gebruik van meerdere drugs vergroot de kans op beperking van de foetale groei. De belangrijkste negatieve factor ten aanzien van de foetale groei blijft echter tabaksgebruik.<sup>30</sup> Een aantal metalen (arsenicum, cadmium, lood, kwik, en uranium) hebben een teratogeen effect en zijn als gevolg hiervan geassocieerd met groeibeperking.<sup>31</sup> Er bestaat mogelijk een relatie tussen luchtvervuiling en foetale groeibeperking. De mate van het effect is niet zeker en het is onduidelijk of bepaalde stoffen of bepaalde perioden in de zwangerschap het risico beïnvloeden.<sup>32</sup>

## Medicatie

Diverse medicamenten zijn in verband gebracht met foetale groeibeperking. Hierbij is differentiatie van het effect door de onderliggende maternale aandoening en door het medicament vaak niet goed mogelijk. Corticosteroïden hebben in dierexperimenten een negatief effect op de foetale groei. Bij de mens is dit nooit duidelijk aangetoond. Indien toediening van belang is voor de maternale gezondheid is de geringe onzekerheid over een negatief effect op de groei van ondergeschikt belang. Het meest gebruikte medicament prednison passeert de placenta pas bij hogere dosering (> 50 mg / dag) en heeft geen effect op de bijnierfunctie bij pasgeborenen.<sup>33</sup> Betamethason passeert de placenta wel goed en halveert de kans op RDS, PVH, NEC en neonatale sterfte, indien meer dan 24 uur en korter dan 7 dagen voor geboorte toegediend.<sup>34</sup> Aangezien het moment van geboorte niet altijd goed te voorspellen is worden soms herhaalde kuren toegediend. Drie gerandomiseerde studies waarin eenmalige toediening vergeleken werd met herhaalde toediening lieten een vermindering van RDS in de herhaald behandelde groep zien, maar ook een gering lager geboortegewicht.<sup>35 36 37</sup> Een studie liet zien dat bij ontslag van de pasgeborene geen gewichtverschil meer aantoonbaar was.<sup>37</sup> Mogelijk bestaat een relatie tussen de mate van bloeddrukverlaging en een lager geboortegewicht. In een meta-analyse van gerandomiseerde behandel studies werd per 10 mm Hg bloeddruk verschil tussen de behandelgroep en de controlegroep een 176 g lager geboortegewicht waargenomen.<sup>38</sup> Anticonvulsiva veroorzaken, naast een teratogeen effect, ook een 2 x grotere kans op foetale groeibeperking.<sup>39</sup> Immunosuppressiva zijn mogelijk geassocieerd met foetale groeibeperking, echter de incidentie hiervan is waarschijnlijk laag.<sup>40 41</sup> Dit zelfde geldt voor chemotherapie (b.v. wegens mamma carcinoom of leukemie).<sup>41</sup>

## Socio-economische factoren

Lage socio-economische klasse is gerelateerd met laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur, na correctie voor andere factoren (OR 1.2; 95% CI 1.1-1.3).<sup>42</sup> Er is een duidelijke associatie met andere gezondheid beïnvloedende factoren als roken, zwaar lichamelijk werk, slechtere voedingstoestand en minder goede medische zorg.

## Voeding

Status onderzoek van vrouwen die rond de Hongerwinter in 1944 zwanger waren liet zien dat ondervoeding in het tweede en derde trimester een vermindering van het geboortegewicht met respectievelijk circa 100 en 200 gram veroorzaakte.<sup>43</sup> In geïndustrialiseerde landen is het effect van voeding van de zwangere vrouw op placentagewicht en geboortegewicht slechts marginaal.<sup>44</sup> Studies, die met behulp van een voedingsanamnese effecten van voedingssamenstelling in het eerste en in het laatste trimester op geboortegewicht bestudeerden lieten geen consistente resultaten zien.<sup>44 45 46</sup> In gebieden waar slechte voedingstoestand frequent voorkomt, wordt wel een relatie van slechte voedingstoestand (voornamelijk gebaseerd op een laag lichaamsgewicht van de zwangere vrouw) met foetale groeibeperking waargenomen.<sup>47</sup>

## Werk, psychosociale factoren en stress

Een recent literatuuroverzicht betreffende de relatie tussen langdurig en vermoeiend werk en vroeggeboorte, foetale groeibeperking en pre-eclampsie kon geen consistent nadelig effect op de foetale groei laten zien.<sup>48</sup> Het merendeel van de geïnccludeerde studies vond geen of slechts een geringe (RR < 1.4) relatie met foetale groeibeperking. Adequate correctie voor socio-economische omstandigheden en relevante informatie betreffende neonatale complicaties ontbraken in het merendeel van deze studies.

Een later gepubliceerde grote case-control studie (1536 cases en 4441 controles uit een populatie van 43898) observeerde dat een combinatie van ploegendienst, > 4 uur / dag staan, veel tillen, lawaai en stress gerelateerd is met een verhoogde kans op een geboortegewicht < p10, indien deze factoren niet na 24 weken vermeden konden worden. Er werd een opletende OR waargenomen van 1.3 (1.1-1.5) bij aanwezigheid van 2-3 factoren en 2.3 (1.5-2.7) bij aanwezigheid van 4-6 factoren.<sup>49</sup> Tot de laatste groep behoorde slechts 3.6% van de populatie. Onregelmatige werktijden of ploegendienst hadden het grootste effect.

Een lage psychosociale score (met items als depressie, zelfbewustzijn, stress, angstgevoelens, zorgen, controle van "major life events") werd in een aantal studies gerelateerd met een gering verhoogde kans op vroeggeboorte (OR 1.2 - 1.7), maar niet met foetale groeibeperking.<sup>50 51 52 53 54</sup>

## Leeftijd

Zeer jonge vrouwen met een leeftijd <14 jaar hebben een verhoogde kans op vroeggeboorte (21.3%) en foetale groeibeperking (12.6%).<sup>55</sup> Het is niet duidelijk of de jonge leeftijd de belangrijkste oorzakelijke factor hierbij is, of dat vaak in deze groep aanwezige andere ongunstige factoren (inadequate voeding, ongunstige socio-economische factoren) van groter gewicht zijn.<sup>56</sup>

Hoge leeftijd is gerelateerd met foetale groeibeperking, en tevens met een verhoogde bloeddruk.<sup>57</sup>

## Grote hoogte

Leven op grote hoogte vermindert het geboortegewicht met circa 100 gram/1000 meter toename in hoogte.<sup>58</sup> Er is een toename van de kans op zwangerschapshypertensie (RR 2.2 ; 95% CI: 1.4-3.5) en pre-eclampsie (RR 1.7; 95% CI: 1.3-2.3).<sup>59</sup> Populaties, die al zeer lange tijd op grote hoogte leven, laten een veel geringer effect op geboortegewicht zien, waarschijnlijk door genetische adaptatie. In Tibet bleken kinderen van Tibetaanse vrouwen 310 g (95% CI 126-494 g) zwaarder op een hoogte van 2,700-3,000 m en 530 g zwaarder (95% CI 210-750 g) op 3,000-3,800 m dan kinderen van Chinese Han vrouwen, die daar pas recent waren komen wonen. Perinatale sterfte was circa 3x hoger bij de Han vrouwen.<sup>60</sup> Verschillen in geboortegewicht bleken terug te voeren op verschillen in ademhalingsfrequentie, pO<sub>2</sub> en hematocriet van de zwangere vrouwen.

## Interval tussen zwangerschappen

Vrouwen, die binnen 6 maanden na een voorgaande zwangerschap weer zwanger worden, hebben een gering verhoogde kans op foetale groeibeperking (OR 1.3-1.4).<sup>61 62</sup>

## Congentiale en genetische afwijkingen

In een regionaal register van kinderen met een congenitale afwijking (n=13074) bleek ruim 20 % een te laag

geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap (< p10) te hebben.<sup>63</sup> Vier procent van de gehele groep had een chromosomale afwijking, waarvan driekwart een trisomie 21 betrof. Terwijl bij trisomie 21 en geslachtchromosoom afwijkingen de kans op te laag geboortegewicht vergelijkbaar was met de totale onderzoekpopulatie, was dit bij trisomie 13, 18 en andere autosomale syndromen circa 70%. Bij meer dan de helft van de kinderen met anencephalie, microcephalie, darm atresie, omphalocele, gastroschisis, nieragenesie of met meer dan 5 defecten was het geboortegewicht kleiner dan p10.

Bij echoscopisch onderzoek op indicatie van foetale groeibeperking kan in circa 20% van de gevallen een congenitale afwijking worden vastgesteld.<sup>64 65</sup> Bij een zwangerschapsduur < 26 weken was triploïdie de meest voorkomende diagnose, bij latere zwangerschapsduur trisomie 18. In een door Snijders et al. beschreven cohort van vrouwen, verwezen wegens verdenking op foetale groeibeperking (n=458, 19% chromosomale afwijkingen), werd bij 85% van de chromosomale afwijkingen een normale of toegenomen hoeveelheid vruchtwater waargenomen en bij 55% een normale Doppler van de arteria umbilicalis en arteria uterina. Bij groeibeperking < 26 weken werd drie maal zo vaak een chromosomale afwijking waargenomen dan bij latere zwangerschapsduur (38% versus 12%). De kans op chromosomale afwijkingen bij een normale foetale anatomie was ongeveer 1%.<sup>65</sup>

Naast numerieke afwijkingen (trisomie 13, 18, 21 en triploïdie), kunnen ook structurele chromosoomafwijkingen (translocaties en deleties) gevonden worden. Placentair mosaïcisme is een mogelijke oorzaak van gestoorde placentaontwikkeling en foetale groeibeperking.<sup>66 67</sup> Een andere cytogenetische oorzaak kan uniparentale disomie zijn, waarbij een chromosoom in duplo overerft van een van de ouders.<sup>68</sup> Ook specifieke moleculaire afwijkingen kunnen geassocieerd zijn met foetale groeibeperking. Mutaties van Insulin Growth Factor-1 gen en van Insulin Growth Factor-1 receptor zijn in verband gebracht met verminderde groei voor en na de geboorte.<sup>69 70</sup>

## Congenitale infectie

Congenitale infectie met toxoplasma gondii, cytomegalie, rubella, herpes, parvo B19 en coxsackie virus zijn beschreven in relatie met foetale groeibeperking.

In cohortstudies van vrouwen met bewezen toxoplasmose infectie werd echter geen verhoogde incidentie van gestoorde groei waargenomen.<sup>71 72</sup>

Circa 10% van de kinderen van vrouwen met een primaire cytomegalie infectie zijn symptomatisch bij geboorte.<sup>73</sup> Bij deze kinderen komt, naast andere verschijnselen als microcefalie, petechiën, icterus en hepato-splenomegalie, bij 50% ook verminderde groei voor.<sup>74 75</sup> Bij secundaire infectie is dit risico aanzienlijk lager. Uitgaande van een incidentie van 1% primoinfecties bij zwangere vrouwen kan berekend worden dat bij slechts 0.5% van de groei beperkte kinderen cytomegalie infectie een rol speelt.

Serologisch onderzoek naar toxoplasmose of cytomegalie vanwege foetale groeibeperking, bij afwezigheid van foetale afwijkingen passend bij deze infecties, is derhalve niet effectief.<sup>76</sup>

## Meerling

Tot 30 weken zijn geboortegewichten, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en pariteit, vergelijkbaar tussen eenlingen, tweelingen en drielingen.<sup>77</sup>

In vergelijking tot bichoriale gemelli zijn monochoriale gemelli gemiddeld 66 gram lichter.<sup>78</sup> Bij een monochoriale gemelli treedt twee maal vaker groeibeperking van één van de kinderen op dan bij een bichoriale gemelli (46% versus 26%), hoewel de incidentie van een discordante groei met een gewichtsverschil van meer dan 20% vergelijkbaar is (21% versus 18%).<sup>79</sup>

## Risico-indicatoren

De belangrijkste risico-indicatoren voor foetale groeibeperking zijn complicaties in een eerdere graviditeit, medische ziekten en roken.<sup>80</sup>

Vrouwen die in een eerdere zwangerschap een kind kregen met een geboortegewicht lager dan de 10<sup>de</sup> percentiel hebben in een volgende zwangerschap een verhoogde kans op herhaling: tweede zwangerschap RR 3.1, derde zwangerschap na 2 maal te klein kind RR 5.1, derde zwangerschap na 1 maal te klein kind RR 2.1-2.7.<sup>184</sup> Een verhoogd risico bestaat bij vrouwen met een laag lichaamsgewicht (<50kg of BMI<19: RR 1.9) en vrouwen met lage socio-economische status (RR circa 1.5) of leeftijd>40 jaar (RR circa 1.9). Roken vergroot het risico 2-3 maal, afhankelijk van de dosis.<sup>57 80 81 82</sup> Bovenstaande risicofactoren zijn onafhankelijk van elkaar.

Vrouwen met een pre-terme ernstige pre-eclampsie (definitie zie [NVOG richtlijn hypertensieve aandoeningen](#)



[in de zwangerschap](#)) voor 36 weken in een eerdere zwangerschap hebben, ook als geen verhoogde bloeddruk ontstaat, een grotere kans op foetale groeibeperking.<sup>83</sup> A-terme pre-eclampsie in een eerdere zwangerschap vergroot het risico niet.<sup>84</sup> Vrouwen met chronische hypertensie, nierziekten, systeemziekten of eventuele andere ernstige maternale aandoeningen hebben eveneens een verhoogd risico. Aangezien de prevalentie van deze aandoeningen laag is bij vrouwen in de reproductieve leeftijd is het aandeel van deze aandoeningen in de incidentie van foetale groeibeperking gering.

Tijdens de zwangerschap zijn zwangerschapsgeïnduceerde hypertensie, pre-eclampsie en abruptio placentae de belangrijkste geassocieerde factoren - zie [NVOG richtlijn hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap](#).<sup>57</sup>

## Diagnostische testen

### Bepaling van foetale grootte

Schatting van het foetale gewicht bij het begin van de bevalling bij een zwangerschapsduur van 37 weken of meer met behulp van uitwendig onderzoek en palpatie gaf bij 60% een afwijking van minder dan +/- 10% van het geboortegewicht. Bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken was dit percentage 45%.<sup>85</sup>

Oefening kan geringe verbetering geven.<sup>86</sup>

Symfyse-fundus meting is volgens sommigen effectiever is dan palpatie,<sup>87 88 89 90</sup> echter anderen ontkennen dit.<sup>91 92</sup> In de enige gerandomiseerde studie (n=1639) waarin deze methode geëvalueerd werd, bleek geen verschil in interventies of perinatale uitkomsten tussen symfyse-fundus meting en schatting van foetale grootte met standaard palpatie.<sup>93</sup>

De echoscopisch gemeten omtrek van de foetale bovenbuik (AC) is nauw gerelateerd met het foetale gewicht. In Nederland wordt vaak de tabel met normaalwaarden van Snijders et al. gebruikt.<sup>94</sup> Een veel gebruikt alternatief is berekening van het foetale gewicht met als parameters de distantia biparietalis (DBP), hoofdomtrek (HC), abdominale omtrek (AC) en femur lengte (FL). Er bestaat een groot aantal algoritmes waarmee met echoscopisch gemeten foetale maten een foetaal gewicht geschat kan worden. Geen van deze methoden is duidelijk superieur boven de anderen en het 95% betrouwbaarheidsinterval van de meetfout bedraagt 14% - 20% van het geboortegewicht.<sup>95</sup> De meest gebruikte formule voor berekening van het foetale gewicht is ontworpen door Hadlock.<sup>96</sup> De formules zijn voorgeprogrammeerd aanwezig in de meeste echoapparatuur. Aanbevolen wordt om binnen een regio slechts één formule te gebruiken.

Adipositas en meerlingen zijn niet duidelijk gerelateerd met de grootte van de meetfout. In een studie bij kinderen met laag gewicht (<1000 g.) bleek een relatie met een subjectieve waardering van de echo beeldkwaliteit (SD 9% bij goede versus 15% bij slechte beeldkwaliteit).<sup>97</sup> Ervaring met echoscopisch onderzoek verbetert de betrouwbaarheid van de meting.<sup>98</sup> Inter-observer variatie bij ervaren echoscopisten wordt opgegeven als 2 mm bij lengtematen en 6-8 mm bij omtrekken.<sup>99</sup> Bij multiële metingen neemt de meetfout niet af. Meten met intervallen van minder dan twee weken is weinig effectief. De te verwachten meetfout is ongeveer even groot als de foetale groei die normaliter in een week plaatsvindt. Combinatie van echo biometrie met Doppler meting van de arteria umbilicalis vergroot de sensitiviteit van de detectie van foetale groeibeperking.<sup>100 101 102 103</sup>

Bij vergelijking van het geboortegewicht met het kort voor geboorte met palpatie en echo biometrie geschatte gewicht bleek echo biometrie superieur bij een foetaal gewicht <2500 gram (40% respectievelijk 60% binnen 10% van het geboortegewicht). Bij een geboortegewicht van meer dan 2500 gram was het percentage schattingen binnen 10% van het echte gewicht met beide methoden circa 60%.<sup>85</sup>

---

**Geconcludeerd kan worden dat bij een foetaal gewicht <2500 gram echo biometrie effectiever is dan palpatie, maar dat bij grotere gewichten beide methoden een vergelijkbare betrouwbaarheidsmarge hebben.**

---

## Opsporing van een groeistoornis

### Standaard zorg met uitwendig onderzoek

In de Nederlandse verloskundige zorg worden zwangere vrouwen geselecteerd op het bestaan van risicofactoren bij het begin van de zwangerschap. (zie [Diagnostische Testen](#) voor relatieve risico's). Zwangere vrouwen zonder verhoogd risico worden in de eerste lijn gecontroleerd op foetale groei met behulp van uitwendige palpatie. In een Nederlands cohort laag-risico zwangere vrouwen met primaire controle in de eerste lijn (n=6318) werden 350 vrouwen (5.5%) verwezen wegens verdenking op foetale groeibeperking.<sup>104</sup>



Na consult in de tweede lijn en echo-biometrie werd 58% van de verwezen vrouwen weer terugverwezen. In deze groep bleek 16% een geboortegewicht <p10 en 1.5% een geboortegewicht < p2.3 te hebben. Van de overgenomen patiënten had 55% een geboortegewicht <p10 en 16% een geboortegewicht <p2.3. In het totale cohort had 8.5% van de kinderen een geboortegewicht < p10 en 1.5% een gewicht < p2.3. Van de kinderen met een geboortegewicht <p10 werd 85% niet onderkend voor de geboorte. Bij een geboortegewicht <p2.3 kwam dit in 75% van de gevallen voor. Na verdere risicoselectie in deze groep beviel 63% van de kinderen met een geboortegewicht <p10 en 47% van de kinderen met een geboortegewicht <p2.3 onder verantwoordelijkheid van de 1<sup>ste</sup> lijn. Abdominale palpatie voor selectie van een geboortegewicht <p10 had een sensitiviteit van 21 (18-25) en een specificiteit van 96 (95-97). Voor selectie van een geboortegewicht < p2.3 was dit respectievelijk 28 (19-37) en 95 (94-96).

---

**Geconcludeerd kan worden dat uitwendige palpatie matig effectief is voor de opsporing van foetale groeibeperking en dat eenmalige echo biometrie bij op verdenking van foetale groeibeperking verwezen vrouwen de testkarakteristieken niet verbetert. Geadviseerd wordt bij verwijzing wegens foetale groeibeperking alleen terug te verwijzen indien bij herhaald onderzoek de foetale groei normaal lijkt en Doppler onderzoek van de arteria umbilicalis normaal is.**

---

### **Routinematig echo onderzoek**

Routinematig uitgevoerd echo-onderzoek na 24 weken werd onderzocht in 7 gerandomiseerde studies (n=25036, Cochrane review).<sup>105</sup> De studies rekruteerden alle vrouwen, die zich binnen de studieperiode voor prenatale zorg aanmeldten in de uitvoerende klinieken. Er kon geen verschil in obstetrische of neonatale interventies noch een verschil in maternale of neonatale morbiditeit of perinatale sterfte worden aangetoond tussen onderzoek en controle groep. De laatste update van de review was in 1999 en de review werd in 2007 teruggetrokken omdat sinds 1999 geen toevoegingen meer gedaan waren. Ten behoeve van deze richtlijn werd literatuuronderzoek gedaan naar later uitgevoerde gerandomiseerde studies. Er werden slechts 2 studies getraceerd. Een gerandomiseerde studie in een laag risico populatie (n=1998), waarbij in de onderzoeksgroep bij 32 weken en bij 36 weken biometrie werd uitgevoerd, liet een significante afname van geboortegewicht <p10 zien (7% vs 10%), met een toename van interventies (31% vs 17%) en vermindering van het percentage normale vaginale geboorten (67% vs 71%). Er werd geen verschil waargenomen in neonatale conditie bij geboorte.<sup>106</sup>

Larsen et al verrichtten na 28 weken driewekelijks echo biometrie bij vrouwen (n=1000) met een verhoogd risico (op basis van anamnese, hypertensie, maternale morbiditeit) en randomiseerden tussen wel of niet bekend maken van het geschatte foetale gewicht. In de groep, waarin het geschatte gewicht bekend werd gemaakt, werd vaker de diagnose foetale groeibeperking gesteld dan in de controlegroep (20% versus 15%), was deze diagnose vaker correct (45% versus 21%) en werd een groter percentage van de groeivertraagde kinderen voor de geboorte ontdekt (67% versus 37%). Een hoger aantal inleidingen voor foetale groeibeperking was het enige statistisch significante verschil tussen de groepen (9% versus 4%). Er werd geen verschil gezien in Apgar score na 5 minuten, navelstreng pH of perinatale sterfte. Wel was het aantal neonatale opnames hoger in de onderzoeksgroep (15% versus 10%).<sup>107</sup>

---

**Geconcludeerd kan worden dat 1-2 maal uitgevoerd routinematig echo-onderzoek na 24 weken de perinatale uitkomst niet verbetert, maar wel een toename van interventies kan veroorzaken. In een hoog-risico populatie is driewekelijks echo biometrie effectiever om de diagnose foetale groeibeperking te stellen dan palpatie, echter met toename van interventies en zonder aantoonbare verbetering van neonatale uitkomst.**

---

### **Routinematig Doppler onderzoek**

Een bij Doppler onderzoek veel gebruikte maat is de pulsatility index (PI, het verschil van de maximale systolische stroomsnelheid en de minimale diastolische stroomsnelheid gedeeld door de gemiddelde stroomsnelheid). De normaalwaarde van de PI van de art. umbilicalis daalt tijdens de zwangerschap en bij de beoordeling dient rekening gehouden te worden met de zwangerschapsduur.

Routine Doppler onderzoek van de arteria umbilicalis bij laag risico zwangerschappen werd in vijf gerandomiseerde studies onderzocht (n= 14,338, Cochrane review).<sup>108</sup> De onderzoekschema's varieerden tussen de studies. Bij de meeste studies werd bij circa 28 en 34 weken onderzoek uitgevoerd. Er werd geen toename gezien van obstetrische of neonatale interventies en geen overall verschil in relevante korte termijn uitkomst van de kinderen. Lange termijn uitkomsten ontbreken.<sup>108</sup> De laatste update van de review was in 2000. De review werd in 2007 teruggetrokken omdat deze niet meer bijgewerkt was. Literatuuronderzoek ten behoeve van de richtlijn liet geen latere gerandomiseerde studies zien bij laag risico zwangerschappen. Doppler onderzoek van de arteria umbilicalis bij hoog risico zwangerschappen werd onderzocht in 11 gerandomiseerde studies (n=6965).<sup>109</sup> Gebruik van Doppler onderzoek bij hoog risico zwangerschappen

(vooral als de zwangerschap gecompliceerd werd door hypertensie of foetale groeibeperking) verminderde perinatale sterfte (OR 0.71, 95%CI 0.50 - 1.01), was geassocieerd met minder inleidingen (OR 0.83, 95%CI 0.74 - 0.93) en minder ziekenhuisopnames (OR 0.56, 95%CI 0.43 - 0.72). Er werd geen verschil waargenomen van foetale nood tijdens de baring (OR 0.81, 95%CI 0.59 - 1.13) of sectio caesarea (OR 0.94, 95%CI 0.82 to 1.06).

In een overzichtartikel betreffende Doppler onderzoek van de arteria uterina bij 18-24 weken in een laagrisico populatie (14 studies, n=9806, 10% groeibeperking) bleek een matige voorspellende waarde ten aanzien van foetale groeibeperking (LR+ 3.6 (3.2-40), LR- 0.8 (0.8-0.9)) en perinatale sterfte (LR+ 1.8 (1.2-2.9), LR- 0.9 (0.8-1.1)). Studies, die de onderzoekspopulatie als hoogrisico classificeerden (9 studies, n=884, 8% groeibeperking), rapporteerden een vergelijkbare voorspellende waarde als in de laagrisico studies: groeibeperking LR+ 2.7 (2.1-3-4), LR- 0.7 (0.6-0.9) en perinatale sterfte LR+ 4.0 (2.4-6-6), LR- 0.6 (0.4-0-9).[110] Later dan dit overzichtartikel uitgevoerde studies lieten vergelijkbare testkarakteristieken zien.[111-113] Bij een hogere vooraf kans (b.v. bij chronische hypertensie) kan een test met een relatief lage LR toch klinisch bruikbaar zijn.<sup>114 115</sup>

Enkele studies onderzochten de voorspellende waarde van resistance index (RI) meting van de arteria uterina bij 11-14 weken (vaginaal gemeten) (LR+ 3.0, LR- 0.7 - 0.9).<sup>116 117</sup>

---

**Geconcludeerd kan worden dat Doppler onderzoek van de arteria umbilicalis bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico mogelijk de perinatale sterfte en het aantal interventies vermindert. Routine Doppler onderzoek bij laag risico zwangere vrouwen is niet effectief. Routine Doppler onderzoek van de arteria uterina bij hoog risico patiënten kan mogelijk helpen bij tijdige onderkenning van foetale groeibeperking.**

---

#### **Afwijkende waarde bij prenatale serum screening**

Een aantal cohort studies maakte melding van een verhoogde kans op foetale groeibeperking bij verlaagd PAPP-A bij eerste trimester screening op chromosomale afwijkingen (LR+ 1.7-2.6, LR- 0.7 -0.9).<sup>118 119 120 121 122 123 124</sup> Een Nederlandse case-control studie vond deze associatie niet.<sup>125</sup> Een studie beschreef dat de combinatie van verlaagd PAPP-A en verhoogd alfa-foetoproteïne een hogere sensitiviteit had dan PAPP-A alleen.<sup>126</sup> De meeste studies vonden geen associatie met een verlaagd -HCG. Verhoogd alfa foetoproteïne, verhoogd beta HCG en verhoogd inhibine A bij 2<sup>de</sup> trimester screening zijn geassocieerd met foetale groeibeperking (LR+2-3, LR- 0.90-0.96)<sup>127 128 129</sup> Gecombineerde afwijkingen hebben een gering hogere predictieve waarde, maar een lager detectie-percentages. Combinatie van PAPP-A bepaling met Doppler onderzoek van de arteria uterina bij 22-24 weken verhoogd de positieve predictieve waarde van de test en de specificiteit, maar vermindert het detectiepercentage.<sup>130 131</sup> Dit zelfde geldt voor de combinatie van 2<sup>de</sup> trimester alfa-foetoproteïne en arteria uterina Doppler.<sup>132</sup> De lage sensitiviteit van serum screening, al of niet in combinatie met arteria uterina Doppler meting, maakt deze testen ongeschikt voor screening gericht op de predictie van foetale groeibeperking.

---

**Bij afwijkende waarden bij prenatale serum screening en normaal karyogram worden, bij afwezigheid van verdere risico-indicatoren, geen verdere maatregelen geadviseerd.**

---

#### **Schatting van het perinatale risico bij verdenking op negatieve discongr**

Een grote cohort-studie liet met een toename van de ernst van foetale groeibeperking (gebaseerd op geboortegewicht) statistisch significante lineaire trends zien voor een toenemend risico op ante-partum sterfte, tekenen van foetale nood tijdens de baring, neonatale hypoglycaemie, hypocalcaemie, polycytaemie, ernstige asfyxie en sterfte. Deze trends bleven bestaan als de analyse tot a-terme geboorten beperkt werd (37 - 42 weken).<sup>133</sup>

Het perinatale risico is afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Bij congenitale afwijkingen of infecties zal de prognose afhangen van de hierdoor veroorzaakte functiebeperking. Bij placentaire oorzaak wordt de prognose bepaald door het (geschatte) gewicht van het kind en de zwangerschapsduur waarbij besloten wordt het kind geboren te laten worden.<sup>8 134 135 136 137</sup>

In vergelijking met neonaten met een normaal gewicht voor de zwangerschapsduur blijkt de incidentie van respiratory distress syndrome (RDS) en hersenbloedingen afgenomen en de incidentie van infecties, necrotiserende enterocolitis, trombopenie en chronische longaandoeningen verhoogd is.<sup>135 138 139</sup> Het stil staan of omkeren van de bloedstroom in de navelstrengarterie in de eind-diastolische fase (ARED = Absent or Reversed Diastolic flow) is gerelateerd aan een sterk verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit.<sup>140 141 142</sup> Er zijn aanwijzingen dat een verhoogde ratio van de PI van de arteria umbilicalis en de arteria cerebri media

(UC ratio) een betere voorspelling geeft van neonatale complicaties dan foetale gewichtsschatting.<sup>143 144</sup> In een cohort met vrouwen met ernstige preterm foetale groeibeperking bleek de ductus venosus PIV en betere voorspeller van neonatale complicaties dan cardiotocografie, de PI van de arteria umbilicalis of de PI van de arteria cerebri media.<sup>8</sup> In alle bovenstaand studies zijn de zwangerschapsduur bij geboorte en geboortegewicht de zwaarst wegende parameters.

---

**Het perinatale risico is direct gerelateerd aan de ernst van de groeibeperking en de zwangerschapsduur waarbij geboorte noodzakelijk wordt wegens de foetale conditie.**

---

## Bepaling van de foetale conditie

Cardiotocografie (CTG) is een methode om de incidentie van asfyxie bij de geboorte bij groeivertraagde kinderen te reduceren.<sup>145</sup> Verminderde hartslag variabiliteit en repeterende deceleraties zijn geassocieerd met een afwijkende foetale conditie. Beoordeling wordt meestal visueel verricht, maar het signaal kan ook met computer geanalyseerd worden.<sup>146 147 148</sup> Lage korte termijn variabiliteit correleert met foetale acidose, terwijl een waarde > 4 msec acidose zeer onwaarschijnlijk maakt.<sup>148 149 150</sup> Beoordeling met behulp van computer of door experts is goed vergelijkbaar.<sup>151</sup>

Het effect van foetale bewaking met CTG is slechts beperkt onderzocht. Een Cochrane review verzamelde 4 gerandomiseerde studies in matig - hoog risico zwangerschappen waarin CTG bewaking vergeleken werd met een controle groep zonder CTG bewaking (n=1588). Er werd geen significant effect op perinatale morbiditeit of sterfte waargenomen.<sup>152</sup> Deze studies werden circa 25 jaar geleden uitgevoerd in een tijd dat biochemische tests nog gebruikelijk waren voor foetale bewaking en het is onduidelijk of de beoordeling vergeleken kan worden met de huidige situatie.

Het biofysisch profiel (een combinatie van CTG met schatting van de hoeveelheid vruchtwater, foetale bewegingen, tonus en ademhalingsbewegingen) werd door sommigen aanbevolen als een betere bewakingstechniek dan CTG alleen.<sup>153</sup> Gerandomiseerde vergelijking van het biofysisch profiel met andere methoden van foetale bewaking bij hoogrisico zwangerschappen liet geen verschillen in perinatale uitkomsten zien (4 studies, n=2828).<sup>154</sup> Sommigen gebruiken een vereenvoudigde score, gebruikmakend van CTG en meting van hoeveelheid vruchtwater.<sup>155</sup>

Drie studies vergeleken foetale bewaking door Doppler meting van de arteria umbilicalis met CTG in een "hoog risico" populatie >32 weken. In twee van deze studie was de inclusie specifiek op groeibeperking gericht.<sup>156 157</sup>, in de derde werden ook andere risicocategorieën als serotiniteit of diabetes geïnccludeerd.<sup>158</sup> Doppler onderzoek werd 1 of 2 wekelijks uitgevoerd en CTG ofwel 2-wekelijks ofwel volgens een "standaard procedure" <sup>156 157</sup>. De niet door randomisatie aangewezen methode kon op indicatie toegepast worden. Indicatie voor termineren was slechts in 1 studie duidelijk omschreven.<sup>158</sup> Het aantal geïnccludeerde vrouwen (totaal 1916) was te gering om een uitspraak over antepartum sterfte te kunnen doen (totaal Doppler vs CTG 1/936 versus 5/980). Er werd geen verschil in Apgar score na 5 minuten ≤ 7 waargenomen (OR 0.8; 95% CI 0.5-1.4). Wel werden in de Doppler groep minder spoedsectio's voor foetale nood uitgevoerd (OR 0.5; 95% CI 0.4-0.7) en werden minder kinderen op een NICU opgenomen (OR 0.7; 95% CI 0.5-0.9). De twee studies gericht op foetale groeibeperking toonden een significante reductie in controlefrequentie in de Doppler groep.

---

**Geconcludeerd kan worden dat bij foetale groeibeperking 1-2 maal per week Doppler meting van de arteria umbilicalis een effectieve bewakingsmethode is en dat bij een PI of RI ruim onder de p90 geen aanvullende bewaking noodzakelijk is. De studies geven onvoldoende inzage in de methodiek om een protocollair beleid bij afwijkende Doppler uitslagen aan te kunnen geven. Een protocol, waarbij in eerste instantie met Doppler gecontroleerd wordt en pas in tweede instantie met CTG is goed te verdedigen. In alle studies kon ook op basis van maternale indicatie (pre-eclampsie) extra CTG controle uitgevoerd worden.**

---

**NB: Geen enkele methode van foetale bewaking is 100% sensitief!**

## Gevolgen op lange termijn

<sup>164</sup> Pre-term geboren kinderen met een te laag gewicht voor de zwangerschapsduur hebben een hogere kans op cognitieve stoornis en handicaps in vergelijking tot kinderen met een normaal geboortegewicht.<sup>159 160 161</sup> Bij a-term geboren kinderen met een matig verlaagd gewicht (<p15) werd geen verschil in schoolprestaties op 5 jarige leeftijd gezien.<sup>162</sup>

Een cohortstudie bij kinderen met laag geboortegewicht (500-1000g, n=289) liet zien dat een arteriële navelstreng pH  $\leq 7.05$  correleerde met neurosensorische afwijkingen op 2-jarige leeftijd, na correctie voor zwangerschapsduur en geboortegewicht (OR 6.5; 95% CI 1.1-37), met als referentie kinderen met een pH van 7.21-7.35.<sup>163</sup> Deze correlatie bestond niet bij kinderen met een matig afwijkende pH van 7.06 - 7.20 (OR 0.5, 95% CI 0.2-1.5). Een grote multicenter interventie studie (Growth Restriction Intervention Trial, GRIT) randomiseerde 573 vrouwen met intra-uteriene groeibeperking, bij wie twijfel bestond over het te volgen beleid, tussen interventie binnen 24 uur of afwachten tot grotere zekerheid bestond dat het kind geboren moest worden.<sup>136</sup> De studie liet geen verschil zien in mortaliteit tussen de groep waar direct werd ingegrepen en de groep waar zo lang mogelijk werd afgewacht. De kans op gezond overleven zonder neurologische stoornis (normale Griffith score op de leeftijd van 2 jaar) was bij inclusie bij 24-30 weken 64% in de directe interventiegroep en 70% in de afwachtgroep; bij 31-36 weken waren deze percentages 91% en 92%. Sudden infant death komt vaker voor bij kinderen die met een te laag gewicht voor de zwangerschap geboren werden.<sup>164</sup>

In een Zweedse cohortstudie van jonge mannen, die gekeurd werden voor militaire dienst (n=352125) bleek een geboortegewicht < 2 SD een risicofactor voor verminderde intelligentie op volwassen leeftijd (OR 1.6; 95% CI 1.5-1.7).<sup>165</sup> Bij correctie voor socio-economische en demografische factoren en toevoegen van hoofdometring en lichaamslengte aan de analyse bleek dat preterm te kleine hoofdometring en lichaamslengte een grotere invloed hadden dan een te laag geboortegewicht, terwijl a-term een te laag gewicht meer invloed had dan hoofdometring en lichaamslengte (afkappunten op -2SD).<sup>166</sup> In een Noorse prospectieve cohortstudie (n=7806) bleek dat personen, die geboren werden met een te laag gewicht voor de zwangerschapsduur, vaker een lager opleidingsniveau (OR 1.3; 95% CI 1.0-1.7), een lagere socio-economische klasse (OR 1.8; 95% CI 1.4-2.1) en vaker stemmingsstoornissen (OR 1.3; 95% CI 1.0-1.5) hadden.<sup>167</sup> In deze studie waren de odds ratio's voor pre-term geboren personen met normaal geboortegewicht voor de zwangerschapsduur vergelijkbaar met de totale groep.

Er zijn aanwijzingen dat een laag geboortegewicht de kans op type 2 diabetes en hypertensie op latere leeftijd vergroot.<sup>168</sup> Een Finse populatiestudie liet zien dat dit effect aanzienlijk sterker was bij personen met een lage socio-economische klasse en een bovenmatige gewichtstoename in de kindertijd.<sup>169 170</sup>

## Therapie

Er zijn geen aanwijzingen dat bedrust effectief is voor de behandeling of preventie van foetale groeibeperking, terwijl er wel mogelijke schadelijke effecten zijn.<sup>171 172 173</sup> Vermijding van toxische stoffen en stoppen met roken zijn belangrijke preventieve maatregelen. De geboortegewichten van kinderen van vrouwen die het roken vroeg in de zwangerschap hebben gestaakt, zijn niet verschillend van die van kinderen van vrouwen die nooit hebben gerookt of al voor de zwangerschap zijn gestopt. Dit geldt ook voor drugs en een overconsumptie van alcohol. Behandeling met acetylsalicylzuur in een dagelijkse dosering van 40-150 mg heeft de laatste jaren veel belangstelling gewekt. Aangezien deze behandeling met name gericht is op de preventie van pre-eclampsie wordt verwezen naar de [richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap](#). Ten aanzien van de preventie en/of de behandeling van foetale groeibeperking is geen effect aangetoond. Andere behandelingen, zoals hyperalimentatie, hyperoxygenatie of toediening van sildenafil, hebben geen aangetoond nuttig effect en zijn mogelijk zelfs schadelijk.<sup>174 175 176 177</sup>

## Corticosteroiden

Indien verwacht wordt dat geboorte voor 34 weken zal plaats vinden wordt aangeraden eenmalig (lieft 2-7 dagen voor geboorte) een kuur corticosteroiden toe te dienen ter bevordering van de foetale longrijping. Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende het effect van antenataal corticosteroiden bij kinderen met groeibeperking. Een aantal case-control en cohort onderzoeken geven aanwijzingen dat het gunstige effect ten aanzien van respiratoire complicaties, hersenbloedingen en overleving vergelijkbaar is bij niet groeivertraagde en groeivertraagde premature neonaten.<sup>178 179 180 181</sup>

## Beleidsoverwegingen

## Hoe kan foetale groeibeperking opgespoord worden?

De standaard methode voor schatting van het foetale gewicht is uitwendige palpatie. Routinematig verrichten van echoscopisch onderzoek een of twee maal in het derde trimester heeft geen toegevoegde waarde. Bij vrouwen met een sterk verhoogd risico (b.v. eerdere preterme foetale groeibeperking) kan overwogen worden om tussen 26 en 34 weken driewekelijks echo biometrie (effectief voor opsporen groeibeperking) en Doppler van de arteria umbilicalis (reduceert aantal interventies) te verrichten, eventueel na selectie met Doppler meting van de arteria uterina bij 18-20 weken. Na 36 weken zijn de testkarakteristieken van echo biometrie en palpatie vergelijkbaar.

## Evaluatie en bewaking bij vermoeden op foetale groeibeperking

Bij vermoeden van foetale groeibeperking op basis van uitwendig onderzoek is de toegevoegde waarde van eenmalige echografie beperkt. Voor 35 weken kan Doppler onderzoek en bepaling van de foetale groei door 2-4 wekelijkse echo biometrie inschatting van het foetale risico verbeteren. Aanbevolen wordt uitgebreid echo onderzoek naar aangeboren afwijkingen te verrichten. Bij afwezigheid van foetale afwijkingen wordt foetale karyotypering niet aangeraden, tenzij er een normale of toegenomen hoeveelheid vruchtwater gezien wordt, of het Doppler stroomprofiel van de arteria uterina of arteria umbilicalis normaal is, of de zwangerschapsduur < 26 weken is. Standaard serologisch onderzoek op toxoplasmose of cytomegalie, bij afwezigheid van hierbij passende echoafwijkingen, wordt niet geadviseerd.

Het is onzeker welke methode voor foetale bewaking optimaal is. Doppler van de arteria umbilicalis, cardiotocografie en biofysisch profiel zijn geaccepteerde technieken. Gebruik van Doppler is geassocieerd met minder interventies bij gelijke perinatale uitkomst. Gezien de beperkte effectiviteit van de bewakingsmethoden is instructie van de zwangere vrouw om zich te melden bij lichamelijke klachten of verminderd voelen van kindsbewegingen te adviseren.

## Welke behandeling kan de uitkomst verbeteren?

Stoppen met roken en vermijden van eventuele andere schadelijke stoffen is de enige effectieve preventieve maatregel. Er zijn geen verdere effectieve behandelingsmethoden ter verbetering van de foetale groei bekend. Toediening van corticosteroïden bij noodzaak tot geboorte in de vroeg preterme periode (< 34 weken) vergroot de kans op gezond overleven.

## Hoe kan het moment van geboorte bepaald worden?

Het moment van geboorte bij foetale groeibeperking wordt bepaald door de afweging van kansen op acidose, hypoxie, cerebrale schade en sterfte voor geboorte tegenover kansen op neonatale morbiditeit en mortaliteit en een eventuele toename van obstetrische interventies doordat niet gewacht wordt op het natuurlijke begin van de bevalling.

Voor 32 weken worden afwijkende waarden van de arteria umbilicalis Doppler meestal geaccepteerd bij normale cardiotocografie. Er zijn aanwijzingen dat vroeg-preterm matige acidose niet schadelijk is en dat bij twijfel beter afgewacht kan worden. Na 34 weken kan een afwijkende Doppler van de arteria umbilicalis een reden voor geboorte vormen.

Hoewel na 34 weken bij foetale groeibeperking zonder aanwijzingen van verslechterde foetale conditie de afweging tussen interventie en afwachten eenvoudiger lijkt, moet hierbij bedacht worden dat ook hier kleine verschillen in neonatale morbiditeit of incidentie van maternale interventies of complicaties van belang kunnen zijn omdat foetale groeibeperking bij latere zwangerschapsduur veel frequenter optreedt. Ook de mate van onzekerheid over het correct stellen van de diagnose foetale groeibeperking is hierbij van belang. Een duidelijk gefundeerd beleidsadvies is hierbij niet te geven en geadviseerd wordt te participeren in gerandomiseerd onderzoek over dit onderwerp ([www.studies-obsgyn.nl](http://www.studies-obsgyn.nl)).

## Hoe kan de geboorte het beste plaatsvinden?

Indien het besluit tot geboorte genomen wordt op basis van de foetale conditie zal in het algemeen gekozen worden voor een sectio caesarea. Indien alleen op basis van de mate van foetale groeibeperking bij goede foetale conditie de geboorte gewenst is, kan ook gekozen worden voor een inleiding. Bij stuitligging moet men zich realiseren dat de kans op neonatale complicaties bij a-terme kinderen met een gewicht <2800 gram na



## Conclusies en aanbevelingen

- Een actief beleid om zwangere vrouwen te laten stoppen met roken is effectief ter preventie van foetale groeibeperking (A1)
- Routinematig uitgevoerd echo biometrie of Doppler onderzoek in een laagrisico populatie verbetert de perinatale uitkomst niet. (A1)
- Toepassing van Doppler onderzoek bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico op foetale groeibeperking reduceert het aantal medische interventies (inleidingen, ziekenhuisopnames) bij vergelijkbare perinatale uitkomst. (A1)
- Bij foetale groeibeperking bij een zwangerschapsduur <31 weken is beëindiging van de zwangerschap op basis van evidente CTG afwijkingen waarschijnlijk geassocieerd met minder neurologische afwijkingen bij het kind in vergelijking tot interventie zonder CTG afwijkingen bij een vroegere zwangerschapsduur (A2).
- De essentie van het beleid bij foetale groeibeperking bestaat uit bewaking van de foetale conditie en bepaling van het optimale geboortemoment. (B)
- Serum screening in het 1<sup>ste</sup> trimester is niet geschikt voor populatie screening ter selectie van vrouwen met een verhoogde kans op foetale groeibeperking.(B)
- Bij een zwangerschapsduur > 36 weken hebben gewichtschatting met echo biometrie of palpatie een vergelijkbare meetfout. (B)
- Oefening verbetert de betrouwbaarheid van foetale gewichtschatting met palpatie (C)
- Een verhoogde bloeddruk (systolisch  $\geq 140$  mmHg of diastolisch  $\geq 90$  mmHg) tijdens de zwangerschap is geassocieerd met foetale groeibeperking en vormt een indicatie voor foetale biometrie en Doppler onderzoek.(C)
- Het wordt geadviseerd om bij foetale groeibeperking echo-onderzoek te verrichten om eventuele foetale anatomische afwijkingen te kunnen vaststellen. (C)
- Bedrust is geen effectieve behandeling van foetale groeibeperking.(C)
- Gezien de ontoereikendheid van de beschikbare testen bij prenatale zorg wordt aangeraden de zwangere te informeren om zich te melden bij lichamelijke klachten of verminderd voelen van kindsbewegingen(D)
- Op basis van landelijke afspraken behoort bij een intra-uteriene groeibeperking <32 weken overleg met een perinatologisch centrum plaats te vinden over het te voeren beleid, eventuele aanvullende diagnostiek en verwijzing. (D)

## Colofon

© 2008 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 596e ledenvergadering d.d. 17 september 2008 te Utrecht. De richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door H. Wolf.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening: september 2008

NEDERLANDSE VERENIGING  
VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE  
Postbus 20075, 3502 LB Utrecht  
<http://www.nvog.nl>

# Referenties

1 - [Bakketeig LS](#)

[Bakketeig LS. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. Eur J Clin Nutr 1998 Jan; 52 Suppl 1: S1-S4.](#)

2 - [Kloosterman GJ](#)

[Kloosterman GJ. On intrauterine growth. Int J Gynaecol Obstet 1970; 8: 895-912.](#)

3 - [Bais JM](#)

[Bais JM. Risk selection and detection. A critical appraisal of the Dutch obstetric system \[Thesis\]. University of Amsterdam, 2004.](#)

4 - [Brosens JJ](#)

[Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. Am J Obstet Gynecol 2002 Nov; 187\(5\): 1416-23.](#)

5 - [Scherjon SA](#)

[Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA. The 'brain-sparing' effect: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1993 Jul; 169\(1\): 169-75.](#)

6 - [Stigter RH](#)

[Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Aug; 18\(2\): 141-5.](#)

7 - [Hecher K](#)

[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 Dec; 18\(6\): 564-70.](#)

8 - [Bilardo CM](#)

[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 Feb; 23\(2\): 119-25.](#)

9 - [Villar J](#)

[Villar J, de OM, Kestler E, Bolanos F, Cerezo R, Bernedes H. The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome. Am J Obstet Gynecol 1990 Jul; 163\(1 Pt 1\): 151-7.](#)

10 - [Kramer MS](#)

[Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. Pediatrics 1989 Oct; 84\(4\): 717-23.](#)

11 - [Largo RH](#)

[Largo RH, von SK, Etter K, Morales C, Bucher HU, Duc G. Body proportionality in growth-retarded VLBW infants. J Perinat Med 1997; 25\(1\): 17-25.](#)

12 - [Strauss RS](#)

[Strauss RS, Dietz WH. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. J Pediatr 1997 Jan; 130\(1\): 95-102.](#)

13 - [Sibai BM](#)

[Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002 Aug; 100\(2\): 369-77.](#)

14 - [Rasmussen S](#)

[Rasmussen S, Irgens LM. The effects of smoking and hypertensive disorders on fetal growth. BMC Pregnancy Childbirth 2006; 6: 16.](#)

15 - [Germain S](#)

[Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. Lupus 2006; 15\(3\): 148-55.](#)



16 - Sheiner E

[Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: A population-based study. J Matern Fetal Neonatal Med 2005 Oct; 18\(4\): 237-40.](#)

17 - Mane SV

[Mane SV, Gharpure VP, Merchant RH. Maternal heart disease and perinatal outcome. Indian Pediatr 1993 Dec; 30\(12\): 1407-11.](#)

18 - Scanlon KS

[Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. Obstet Gynecol 2000 Nov; 96\(5 Pt 1\): 741-8.](#)

19 - Xiong X

[Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. Am J Perinatol 2000; 17\(3\): 137-46.](#)

20 - Xiong X

[Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. BJOG 2006 Feb; 113\(2\): 135-43.](#)

21 - Bassani DG

[Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. J Clin Periodontol 2007 Jan; 34\(1\): 31-9.](#)

22 - Dejmek J

[Dejmek J, Solansk y I, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. Environ Health Perspect 2002 Jun; 110\(6\): 601-6.](#)

23 - Gomez C

[Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. Prev Med 2005 Jan; 40\(1\): 10-5.](#)

24 - Cnattingius S

[Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1997 Jul; 177\(1\): 156-61.](#)

25 - Cnattingius S

[Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine Tob Res 2004 Apr; 6 Suppl 2: S125-S140.](#)

26 - van der Velde W

[van der Velde W, Peereboom-Stegeman JH, Treffers PE, James J. Basal lamina thickening in the placenta of smoking mothers. Placenta 1985 Jul; 6\(4\): 329-40.](#)

27 - Lumley J

[Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004; \(4\): CD001055.](#)

28 - Bada HS

[Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. Obstet Gynecol 2002 Nov; 100\(5 Pt 1\): 916-24.](#)

29 - Chiriboga CA

[Chiriboga CA. Fetal alcohol and drug effects. Neurologist 2003 Nov; 9\(6\): 267-79.](#)

30 - Bada HS

[Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. J Perinatol 2005 Oct; 25\(10\): 631-7.](#)

31 - [Domingo JL](#)

[Domingo JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. J Toxicol Environ Health 1994 Jun; 42\(2\): 123-41.](#)

32 - [Sram RJ](#)

[Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. Environ Health Perspect 2005 Apr; 113\(4\): 375-82.](#)

33 - [Arad I](#)

[Arad I, Landau H. Adrenocortical reserve of neonates born of long-term, steroid-treated mothers. Eur J Pediatr 1984 Sep; 142\(4\): 279-80.](#)

34 - [Crowley PA](#)

[Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. Am J Obstet Gynecol 1995 Jul; 173\(1\): 322-35.](#)

35 - [Guinn DA](#)

[Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. JAMA 2001 Oct 3; 286\(13\): 1581-7.](#)

36 - [Wapner RJ](#)

[Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. Am J Obstet Gynecol 2006 Sep; 195\(3\): 633-42.](#)

37 - [Crowther CA](#)

[Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. Lancet 2006 Jun 10; 367\(9526\): 1913-9.](#)

38 - [Dadelszen P von](#)

[Dadelszen P von, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. J Obstet Gynaecol Can 2002 Dec; 24\(12\): 941-5.](#)

39 - [Holmes LB](#)

[Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. N Engl J Med 2001 Apr 12; 344\(15\): 1132-8.](#)

40 - [Prevot A](#)

[Prevot A, Martini S, Guignard JP. In utero exposure to immunosuppressive drugs. Biol Neonate 2002; 81\(2\): 73-81.](#)

41 - [Cardonick E](#)

[Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. Lancet Oncol 2004 May; 5\(5\): 283-91.](#)

42 - [Villar J](#)

[Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'ageel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? Am J Obstet Gynecol 2006 Apr; 194\(4\): 921-31.](#)

43 - [Roseboom TJ](#)

[Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adults after prenatal exposure to famine. Br J Haematol 2000 Oct; 111\(1\): 112-7.](#)

44 - [Mathews F](#)

[Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. BMJ 1999 Aug 7; 319\(7206\): 339-43.](#)

45 - [Godfrey K](#)

[Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. BMJ 1996 Feb 17; 312\(7028\): 410-4.](#)

46 - Mitchell EA

[Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, et al. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 Sep; 89\(5\): F431-F435.](#)

47 - Mavalankar DV

[Mavalankar DV, Gray RH, Trivedi CR, Parikh VC. Risk factors for small for gestational age births in Ahmedabad, India. J Trop Pediatr 1994 Oct; 40\(5\): 285-90.](#)

48 - Bonzini M

[Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birth weight, and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: A systematic review. Occup Environ Med 2007; 64\(4\): 228-43.](#)

49 - Croteau A

[Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. Am J Public Health 2006 May; 96\(5\): 846-55.](#)

50 - Nordentoft M

[Nordentoft M, Lou HC, Hansen D, Nim J, Pryds O, Rubin P, et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. Am J Public Health 1996 Mar; 86\(3\): 347-54.](#)

51 - Copper RL

[Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1996 Nov; 175\(5\): 1286-92.](#)

52 - Jacobsen G

[Jacobsen G, Schei B, Hoffman HJ. Psychosocial factors and small-for-gestational-age infants among parous Scandinavian women. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 1997; 165: 14-8.](#)

53 - Rondo PH

[Rondo PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. Eur J Clin Nutr 2003 Feb; 57\(2\): 266-72.](#)

54 - Neggers Y

[Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85\(3\): 277-85.](#)

55 - Menacker F

[Menacker F, Martin JA, MacDorman MF, Ventura SJ. Births to 10-14 year-old mothers, 1990-2002: trends and health outcomes. Natl Vital Stat Rep 2004 Nov 15; 53\(7\): 1-18.](#)

56 - Lenders CM

[Lenders CM, McElrath TF, Scholl TO. Nutrition in adolescent pregnancy. Curr Opin Pediatr 2000 Jun; 12\(3\): 291-6.](#)

57 - Zeitlin JA

[Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? Am J Obstet Gynecol 2001 Jul; 185\(1\): 208-15.](#)

58 - Jensen GM

[Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? Am J Public Health 1997 Jun; 87\(6\): 1003-7.](#)

59 - Keyes LE

[Keyes LE, Armaza JF, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine growth restriction, preeclampsia, and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. Pediatr Res 2003 Jul; 54\(1\): 20-5.](#)

60 - [Moore LG](#)

[Moore LG, Young D, McCullough RE, Droma T, Zamudio S. Tibetan protection from intrauterine growth restriction \(IUGR\) and reproductive loss at high altitude. Am J Hum Biol 2001 Sep; 13\(5\): 635-44.](#)

61 - [Zhu BP](#)

[Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. N Engl J Med 1999 Feb 25; 340\(8\): 589-94.](#)

62 - [Smith GC](#)

[Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. BMJ 2003 Aug 9; 327\(7410\): 313.](#)

63 - [Khoury MJ](#)

[Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. Pediatrics 1988 Jul; 82\(1\): 83-90.](#)

64 - [Vugt JM van](#)

[Vugt JM van, Karsdorp VH, Zalen-Sprock RM van, Geijn HP van. Fetal growth retardation and structural anomalies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991 Dec; 42 Suppl: S79-S83.](#)

65 - [Snijders RJ](#)

[Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993 Feb; 168\(2\): 547-55.](#)

66 - [Wilkins-Haug L](#)

[Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. Am J Obstet Gynecol 1995 Jan; 172\(1 Pt 1\): 44-50.](#)

67 - [Lestou VS](#)

[Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 Nov; 79\(3\): F223-F226.](#)

68 - [Eggermann T](#)

[Eggermann T, Zerres K, Eggermann K, Moore G, Wollmann HA. Uniparental disomy: clinical indications for testing in growth retardation. Eur J Pediatr 2002 Jun; 161\(6\): 305-12.](#)

69 - [Woods KA](#)

[Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. N Engl J Med 1996 Oct 31; 335\(18\): 1363-7.](#)

70 - [Abuzzahab MJ](#)

[Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med 2003 Dec 4; 349\(23\): 2211-22.](#)

71 - [Hohlfeld P](#)

[Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovannardi Y, Thulliez P, Forestier F, et al. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. Ultrasound Obstet Gynecol 1991 Jul 1; 1\(4\): 241-4.](#)

72 - [Freeman K](#)

[Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. BJOG 2005 Jan; 112\(1\): 31-7.](#)

73 - [Stagno S](#)

[Stagno S, Britt WJ. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant; 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.](#)

74 - [Boppana SB](#)

[Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 1992 Feb; 11\(2\): 93-9.](#)

75 - Rivera LB

[Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2002 Oct; 110\(4\): 762-7.](#)

76 - Khan NA

[Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol 2000; 17\(3\): 131-5.](#)

77 - Glinianaia SV

[Glinianaia SV, Skjaerven R, Magnus P. Birthweight percentiles by gestational age in multiple births. A population-based study of Norwegian twins and triplets. Acta Obstet Gynecol Scand 2000 Jun; 79\(6\): 450-8.](#)

78 - Ananth CV

[Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. Obstet Gynecol 1998 Jun; 91\(6\): 917-24.](#)

79 - Chauhan SP

[Chauhan SP, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo JA, Magann EF. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. J Reprod Med 2004 Apr; 49\(4\): 279-84.](#)

80 - Bakketeig LS

[Bakketeig LS, Jacobsen G, Hoffman HJ, Lindmark G, Bergsjø P, Molne K, et al. Pre-pregnancy risk factors of small-for-gestational age births among parous women in Scandinavia. Acta Obstet Gynecol Scand 1993 May; 72\(4\): 273-9.](#)

81 - Lang JM

[Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. Epidemiology 1996 Jul; 7\(4\): 369-76.](#)

82 - Cheng CJ

[Cheng CJ, Bommarito K, Noguchi A, Holcomb W, Leet T. Body mass index change between pregnancies and small for gestational age births. Obstet Gynecol 2004 Aug; 104\(2\): 286-92.](#)

83 - Pampus LC van

[Pampus LC van, Wolf H, Mayruhu G, Treffers PE, Bleker OP. Long-term follow-up in patients with a history of \(H\)ELLIP syndrome. Hypertens Pregnancy 2001; 20\(1\): 15-23.](#)

84 - Bakketeig LS

[Bakketeig LS, Eik-Nes SH, Jacobsen G, Ulstein MK, Brodtkorb CJ, Balstad P, et al. Randomised controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy. Lancet 1984 Jul 28; 2\(8396\): 207-11.](#)

85 - Chauhan SP

[Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC, Kenney SP, Devoe LD. Limitations of clinical and sonographic estimates of birth weight: experience with 1034 parturients. Obstet Gynecol 1998 Jan; 91\(1\): 72-7.](#)

86 - Loeffler FE

[Loeffler FE. Clinical foetal weight prediction. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1967 Oct; 74\(5\): 675-7.](#)

87 - Walraven GE

[Walraven GE, Mkanje RJ, Dongen PW van, Roosmalen RJ van, Dolmans WM. The development of a local symphysis-fundal height chart in a rural area of Tanzania. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995 Jun; 60\(2\): 149-52.](#)

88 - Cnattingius S

[Cnattingius S, Axelsson O, Lindmark G. The clinical value of measurements of the symphysis-fundus distance and ultrasonic measurements of the biparietal diameter in the diagnosis of intrauterine growth retardation. J Perinat Med 1985; 13\(5\): 227-32.](#)

89 - Wallin A

[Wallin A, Gyllensward A, Westin B. Symphysis-fundus measurement in prediction of fetal growth disturbances. Acta Obstet Gynecol Scand 1981; 60\(3\): 317-23.](#)

90 - Belizan JM

Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicurna LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. Am J Obstet Gynecol 1978 Jul 15; 131(6): 643-6.

91 - Cronje HS

Cronje HS, Bam RH, Muir A. Validity of symphysis fundus growth measurements. Int J Gynaecol Obstet 1993 Nov; 43(2): 157-61.

92 - Secher NJ

Secher NJ, Lundbye-Christensen S, Qvist I, Bagger P. An evaluation of clinical estimation of fetal weight and symphysis fundal distance for detection of SGA infants. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991 Jan 30; 38(2): 91-6.

93 - Lindhard A

Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sorensen HU, Roseno H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height-measurement. A prospective randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1990 Aug; 97(8): 675-80.

94 - Snijders RJ

Snijders RJ, Nicolaidis KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1994 Jan 1; 4(1): 34-48.

95 - Dudley NJ

Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 Jan; 25(1): 80-9.

96 - Hadlock FP

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985 Feb 1; 151(3): 333-7.

97 - Townsend RR

Townsend RR, Filly RA, Callen PW, Laros RK. Factors affecting prenatal sonographic estimation of weight in extremely low birthweight infants. J Ultrasound Med 1988 Apr; 7(4): 183-7.

98 - Predanic M

Predanic M, Cho A, Ingrid F, Pellettieri J. Ultrasonographic estimation of fetal weight: acquiring accuracy in residency. J Ultrasound Med 2002 May; 21(5): 495-500.

99 - Chang TC

Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability. J Clin Ultrasound 1993 Oct; 21(8): 515-9.

100 - Beattie RB

Beattie RB, Dornan JC. Antenatal screening for intrauterine growth retardation with umbilical artery Doppler ultrasonography. BMJ 1989 Mar 11; 298(6674): 631-5.

101 - Marsal K

Marsal K, Persson PH. Ultrasonic measurement of fetal blood velocity wave form as a secondary diagnostic test in screening for intrauterine growth retardation. J Clin Ultrasound 1988 May; 16(4): 239-44.

102 - Berkowitz GS

Berkowitz GS, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C, Walker B, Lahman EA, et al. Sonographic estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1988 May; 158(5): 1149-53.

103 - Ott WJ

Ott WJ. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. Am J Perinatol 2002 Apr; 19(3): 133-7.

104 - Bais JM

Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonse GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation



[by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 Oct 15; 116\(2\): 164-9.](#)

**105 - Bricker L**

[Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy \(after 24 weeks gestation\). Cochrane Database Syst Rev 2000; \(2\): CD001451.](#)

**106 - McKenna D**

[McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low-risk population. Obstet Gynecol 2003 Apr; 101\(4\): 626-32.](#)

**107 - Larsen T**

[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 Jun; 99\(6\): 469-74.](#)

**108 - Bricker L**

[Bricker L, Neilson JP. Routine doppler ultrasound in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000; \(2\): CD001450.](#)

**109 - Neilson JP**

[Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2001; \(2\): CD000073.](#)

**110 - Chien PF**

[Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. BJOG 2000 Feb; 107\(2\): 196-208.](#)

**111 - Subtil D**

[Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, Puech F, Lequien P, Breart G, et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin \(100 mg\) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study \(Part 2\). BJOG 2003 May; 110\(5\): 485-91.](#)

**112 - Nagtegaal MJ**

[Nagtegaal MJ, Rijswijk RS van, McGavin S, Dekker G. Use of uterine Doppler in an Australian level II maternity hospital. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2005 Oct; 45\(5\): 424-9.](#)

**113 - Schwarze A**

[Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Flidner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery: correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 Jun; 25\(6\): 573-9.](#)

**114 - Frusca T**

[Frusca T, Soregaroli M, Zanelli S, Danti L, Guandalini F, Valcamonico A. Role of uterine artery Doppler investigation in pregnant women with chronic hypertension. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 Jul; 79\(1\): 47-50.](#)

**115 - Harrington TA**

[Harrington TA, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. Pediatr Res 2004 Mar; 55\(3\): 437-41.](#)

**116 - Martin AM**

[Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001 Dec; 18\(6\): 583-6.](#)

**117 - Dugoff L**

[Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2005 Sep; 193\(3 Pt 2\): 1208-12.](#)



118 - Ong CY

[Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG 2000 Oct; 107\(10\): 1265-70.](#)

119 - Smith GC

[Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002 Apr; 87\(4\): 1762-7.](#)

120 - Yaron Y

[Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2002 Sep; 22\(9\): 778-82.](#)

121 - Krantz D

[Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2004 Oct; 191\(4\): 1452-8.](#)

122 - Canini S

[Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Fertil Steril 2008 Jan; 89\(1\): 174-8.](#)

123 - Peterson SE

[Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. Am J Obstet Gynecol 2008 Feb 21; 198: xxx.](#)

124 - Spencer K

[Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaidis KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008 Jan; 31\(1\): 15-9.](#)

125 - Morssink LP

[Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn 1998 Feb; 18\(2\): 147-52.](#)

126 - Smith GC

[Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. Am J Epidemiol 2006 Oct 25.](#)

127 - Morssink LP

[Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. Prenat Diagn 1995 Nov; 15\(11\): 1041-6.](#)

128 - Spencer K

[Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. Prenat Diagn 2000 Aug; 20\(8\): 652-6.](#)

129 - Dugoff L

[Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005 Aug; 106\(2\): 260-7.](#)

130 - Spencer K

[Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaidis KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn 2005 Aug 8.](#)

**131 - Pilalis A**

[Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. \*Ultrasound Obstet Gynecol\* 2007 Feb; 29\(2\): 135-40.](#)

**132 - Audibert F**

[Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. \*Fetal Diagn Ther\* 2005 Jan; 20\(1\): 48-53.](#)

**133 - Kramer MS**

[Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. \*Pediatrics\* 1990 Nov; 86\(5\): 707-13.](#)

**134 - Bottoms SF**

[Bottoms SF, Paul RH, Mercer BM, MacPherson CA, Caritis SN, Moawad AH, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: antenatal predictors of neonatal survival and morbidity in extremely low birth weight infants. \*Am J Obstet Gynecol\* 1999 Mar; 180\(3 Pt 1\): 665-9.](#)

**135 - Schaap AH**

[Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. School performance and behaviour in extremely preterm growth-retarded infants. \*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol\* 1999 Sep; 86\(1\): 43-9.](#)

**136 - Thornton JG**

[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 Aug 7; 364\(9433\): 513-20.](#)

**137 - Ganzevoort W**

[Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, Sonderen L van, Vries JI de, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. \*BJOG\* 2005 Oct; 112\(10\): 1358-68.](#)

**138 - Aucott SW**

[Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. \*J Perinatol\* 2004 Jul; 24\(7\): 435-40.](#)

**139 - Ganzevoort W**

[Ganzevoort W, Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. \*Am J Obstet Gynecol\* 2006 Apr 25.](#)

**140 - Malcolm G**

[Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Henderson-Smart D. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. \*Arch Dis Child\* 1991 Jul; 66\(7 Spec No\): 805-7.](#)

**141 - Battaglia C**

[Battaglia C, Artini PG, Galli PA, D'Ambrogio G, Droghini F, Genazzani AR. Absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery and severe intrauterine growth retardation. An ominous association. \*Acta Obstet Gynecol Scand\* 1993 Apr; 72\(3\): 167-71.](#)

**142 - Karsdorp VH**

[Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. \*Lancet\* 1994 Dec 17; 344\(8938\): 1664-8.](#)

**143 - Sterne G**

[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 Mar; 29\(3\): 146-51.](#)

144 - Vergani P

[Vergani P, Roncaglia N, Locatelli A, Andreotti C, Crippa I, Pezzullo JC, et al. Antenatal predictors of neonatal outcome in fetal growth restriction with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. Am J Obstet Gynecol 2005 Sep; 193\(3 Pt 2\): 1213-8.](#)

145 - Platt LD

[Platt LD, Paul RH, Phelan J, Walla CA, Broussard P. Fifteen years of experience with antepartum fetal testing. Am J Obstet Gynecol 1987 Jun; 156\(6\): 1509-15.](#)

146 - Dawes GS

[Dawes GS, Redman CW, Smith JH. Improvements in the registration and analysis of fetal heart rate records at the bedside. Br J Obstet Gynaecol 1985 Apr; 92\(4\): 317-25.](#)

147 - Smith AP

[Smith AP, Campbell D. Routine ultrasound scanning in twin pregnancies. Lancet 1988 Oct 29; 2\(8618\): 1029.](#)

148 - Street P

[Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. Am J Obstet Gynecol 1991 Sep; 165\(3\): 515-23.](#)

149 - Ribbert LS

[Ribbert LS, Lingen RA van, Visser GH. Continuous maternal hyperoxygenation in the treatment of early fetal growth retardation. Ultrasound Obstet Gynecol 1991 Sep 1; 1\(5\): 331-5.](#)

150 - Ribbert LS

[Ribbert LS, Nicolaidis KH, Visser GH. Prediction of fetal acidemia in intrauterine growth retardation: comparison of quantified fetal activity with biophysical profile score. Br J Obstet Gynaecol 1993 Jul; 100\(7\): 653-6.](#)

151 - Cheng AM

[Cheng AM, Rowley B, Pao W, Hayday A, Bolen JB, Pawson T. Syk tyrosine kinase required for mouse viability and B-cell development. Nature 1995 Nov 16; 378\(6554\): 303-6.](#)

152 - Pattison N

[Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev 2000; \(2\): CD001068.](#)

153 - Manning FA

[Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. Am J Obstet Gynecol 1990 Mar; 162\(3\): 703-9.](#)

154 - Alfirevic Z

[Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 2000; \(2\): CD000038.](#)

155 - Moore KH

[Moore KH, Sill R. Domiciliary fetal monitoring in a district maternity unit. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1990 Feb; 30\(1\): 36-40.](#)

156 - Almstrom H

[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 Oct 17; 340\(8825\): 936-40.](#)

157 - Haley J

[Haley J, Tuffnell DJ, Johnson N. Randomised controlled trial of cardiotocography versus umbilical artery Doppler in the management of small for gestational age fetuses. Br J Obstet Gynaecol 1997 Apr; 104\(4\): 431-5.](#)

158 - Williams KP

[Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, et al. Screening for fetal](#)

well-being in a high-risk pregnant population comparing the nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May; 188(5): 1366-71.

159 - Kok JH

Kok JH, Ouden AL den, 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 Feb; 105(2): 162-8.

160 - Scherjon S

Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 2000 Feb; 105(2): 385-91.

161 - Bardin C

Bardin C, Piuze G, Papageorgiou A. Outcome at 5 years of age of SGA and AGA infants born less than 28 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2004 Aug; 28(4): 288-94.

162 - Sommerfelt K

Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, et al. Behavior in term, small for gestational age preschoolers. *Early Hum Dev* 2001 Dec; 65(2): 107-21.

163 - Gaudier FL

Gaudier FL, Goldenberg RL, Nelson KG, Peralta-Carcelen M, Johnson SE, Dubard MB, et al. Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jan; 170(1 Pt 1): 48-53.

164 - Froen JF

Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 Sep; 83(9): 801-7.

165 - Bergvall N

Bergvall N, Iliadou A, Tuvemo T, Cnattingius S. Birth characteristics and risk of low intellectual performance in early adulthood: are the associations confounded by socioeconomic factors in adolescence or familial effects? *Pediatrics* 2006 Mar; 117(3): 714-21.

166 - Bergvall N

Bergvall N, Iliadou A, Johansson S, Tuvemo T, Cnattingius S. Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age. *Pediatrics* 2006 Mar; 117(3): e460-e467.

167 - Berle JO

Berle JO, Mykletun A, Daltveit AK, Rasmussen S, Dahl AA. Outcomes in adulthood for children with foetal growth retardation. A linkage study from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) and the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2006 Jun; 113(6): 501-9.

168 - Barker DJ

Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006 Jun; 49(2): 270-83.

169 - Barker DJ

Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002 Oct; 20(10): 1951-6.

170 - Barker DJ

Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005 Oct 27; 353(17): 1802-9.

171 - Goldenberg RL

Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994 Jul; 84(1): 131-6.

172 - Maloni JA

Maloni JA, Alexander GR, Schluchter MD, Shah DM, Park S. Antepartum bed rest: maternal weight change and infant birth weight. *Biol Res Nurs* 2004 Jan; 5(3): 177-86.

173 - Gulmezoglu AM

Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000167.

174 - Battaglia C

Battaglia C, Artini PG, D Ambrogio G, Bencini S, Galli PA, Genazzani AR. Maternal hyperoxygenation in the treatment of mild intrauterine growth retardation: a pilot study. Ultrasound Obstet Gynecol 1994 Nov 1; 4(6): 472-5.

175 - Say L

Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD000148.

176 - Say L

Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD000137.

177 - Wareing M

Wareing M, Myers JE, O Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. J Clin Endocrinol Metab 2005 May; 90(5): 2550-5.

178 - Spinillo A

Spinillo A, Capuzzo E, Ometto A, Stronati M, Baltaro F, Iasci A. Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. Early Hum Dev 1995 May 12; 42(1): 37-47.

179 - Baud O

Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. BJOG 2000 Jul; 107(7): 877-84.

180 - Bernstein IM

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 Jan; 182(1 Pt 1): 198-206.

181 - Schaap AH

Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De HH, 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 Jun; 97(6): 954-60.

182 - Su M

Su M, McLeod L, Ross S, Willan A, Hannah WJ, Hutton E, et al. Factors associated with adverse perinatal outcome in the Term Breech Trial. Am J Obstet Gynecol 2003 Sep; 189(3): 740-5.

183 - Gardosi J.

Gardosi J. Customized growth curves. Clin.Obstet.Gynecol. 1997;40:715-22

184 - Bakketeig LS

Bakketeig LS, Bjerkedal T, Hoffman HJ. Small-for-gestational age births in successive pregnancy outcomes: results from a longitudinal study of births in Norway. Early Hum.Dev. 1986;14:187-200.

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).

