

פיגור בצמיחה התוך רחמית (IUGR) - גישה אבחנתית וטיפולית

IUGR משנית לאי ספיקה שלילית היא סיבה מרכזית לתמותה ולתחלואה פרינטלית. אין בדיקה בודדת שעל פיה ניתן לקבוע את מועד היילוד האופטימלי של עוברים אלה וגם ניהול ההריונות, בעיקר בתקופת הפגות הקיצונית, הוא מורכב, בין היתר כי אין מחקרים אקראיים התערבותיים המאפשרים לקבוע קווים מנחים ברורים

ד"ר יואב ינון, פרופ' איל סיון

בין עוברים עם אברציה כרומוזומלית לעוברים תקינים. בהקשר זה חשוב לציין כי עוברים טריפלואידים הם באופן טיפוסי א-סימטריים והפרוטציה במקרים אלה יכולה להיות דומה ל-IUGR על רקע שלילי. לכן, יחס היקף ראש/היקף בטן איננו מדד שמסייע בהחלטה אם לבצע דיקור מי שפיר. באופן כללי ניתן לומר שכאשר יש תמונה ברורה של IUGR על רקע שלילי, אין הכרח לבצע דיקור מי שפיר, בעוד שכאשר יש ממצאים כמו ריבוי מים או העדר הפרעות ברופלר, או כאשר העובר מתחת לאחוזון 3, יש לשקול בחיוב דיקור מי שפיר. המאפיינים הסטוגרפיים המאפיינים IUGR על רקע שלילי מופיעים בטבלה 1. שילוב של ממצאים אלה צריך להעלות חשד ל-IUGR על רקע שלילי. היקף בטן מתחת לאחוזון 5 מנבא IUGR שלילי עם רגישות של 98 אחוז אך ערך מנבא חיובי (positive predictive value-PPV) של 37 אחוז בלבד. כאשר מוסיפים למדדי הביזמטריה הפרעה בזרימות בעורק הטבורי, ה-PPV עולה ל-80-60 אחוז (גרף מס' 1 מסכם את הגישה לאבחון של עובר עם IUGR).

ניטור של עובר עם IUGR

הניהול של הריון עם IUGR על רקע שלילי תלוי בגיל ההריון ובחומרת המחלה השלייתית. הניטור העוברי של הריון עם IUGR מבוסס על מוניטור של הדופק העוברי (NST), מוניטור עוברי ממוחשב (computerized cardiotocography), פרופיל ביופיזיקלי ובדיקות דופלר של המערכת העורקית והוורידית של העובר. כל אחד מאמצעי הניטור הללו מעריך באופן עצמאי תגובות קרדיוסקולריות והתנהגותיות של העובר להיפוקסמיה. השימוש בכל אחד מאמצעי ניטור אלה באופן מבודד הוא בעל ערך מוגבל, אך השילוב של כולם מאפשר הערכה טובה יותר של העובר ה-IUGR ומאפשר לקבל החלטה מושכלת לגבי המועד האופטימלי ליילוד. המטרה היא לנסות לאתר התקדמות מהיפוקסמיה לחמצת עוברית, היות שחמצת עוברית מנבאת תמותה ותחלואה אחרי לידה.

הערכת הדופק העוברי - המרכיבים של הדופק העוברי כפי שהם באים לידי ביטוי ב-NST מושפעים מפקטורים רבים, כולל הבשלות של המערכת העצבים המרכזית של העובר, גיל ההריון, כמות מי שפיר, סטטוס אימהי ותרופות. בנוסף, יש שונות רבה בין רופאים בצורה שבה הם מפרשים את המוניטור, גם כאשר משתמשים בקווים מנחים ברורים. ניטור ריאקטיבי תקין מעיד על העדר היפוקסמיה, בעוד שניטור לא ריאקטיבי הוא ממצא לא ספציפי במיוחד במצבים של IUGR, כאשר יש עיכוב בבשלות מערכת העצבים. כתוצאה מכך, ב-60 אחוז מהעוברים עם IUGR לפני שבוע 32, הניטור העוברי איננו ריאקטיבי. פיתוח של מערכת ממוחשבת שמנתחת את הניטור של הדופק העוברי (cCTG)

פיגור בצמיחה התוך רחמית (IUGR) הוא כשל בהשגת פוטנציאל הגדילה התוך רחמית. האיגוד האמריקאי לגינקולוגיה ומיילדות (ACOG) הגדיר IUGR כעובר עם הערכת משקל של מתחת לאחוזון 10 לגיל הריון, היות שהתמותה והתחלואה הפרינטלית עולות כאשר משקל הלידה הוא מתחת לאחוזון זה. התמותה הפרינטלית עולה פי שמונה כאשר משקל הלידה מתחת לאחוזון 10 ופי 20 כאשר המשקל מתחת לאחוזון 3. בנוסף לכך, ההשלכות של IUGR לא מסתיימות בלידה או בילדות ועולות להתבטא גם בחיים הבוגרים. Barker ושות' תיארו קשר בין משקל לידה מתחת לאחוזון 10 והתפתחות מאוחרת יותר בחיים של יתר לחץ דם, היפרליפידמיה, מחלת לב קורונרית וסוכרת.

קרוב ל-10,000 מאמרים בנושא של IUGR פורסמו בספרות הרפואית אך למרות מספר רב של מאמרים, יש בלבול וחוסר אחידות בכל מה שקשור להגדרה ולניהול של הריונות עם IUGR. רבים מהמאמרים בנושא לא הברילו בין עוברים קטנים "נורמלים" (constitutional small) שלרוב הם בעלי פרוגנוזה מצוינת (עבורם משתמשים במונח small for gestational age - SGA) לבין עוברים שקטנים באופן פתולוגי (IUGR), מה שמקשה עוד יותר להסיק מסקנות מהספרות הרפואית.

אבחון מדויק, ניטור נכון והחלטה מושכלת לגבי מועד יילוד של העובר ה-IUGR עשויים לשפר את תוצאות בהריונות אלו.

אבחון והערכה

האבחנה המבדלת של IUGR כוללת אי ספיקה שלילית, הפרעה כרומוזומלית, סינדרום גנטי, זיהום וירלי או עובר קטן ללא פתולוגיה (constitutionally small fetus). לנוכח אבחנה מבדלת זו, ההערכה הראשונית של העובר ה-IUGR צריכה לכלול סקירת מערכות מדוקדקת, ביומטריה עוברית, הערכה של כמות המים ובדיקות דופלר. כאשר IUGR הוא על רקע שלילי, היקף הבטן הוא בדרך כלל הממד הראשון שיבטא פער בגדילה. ממצאים של מיעוט מי שפיר והפרעות ברופלר גם כן מכונים לאי ספיקה שלילית כגורם ל-IUGR. לעומת זאת, ממצא של ריבוי מים בנוכחות עובר קטן יכול להעיד על הפרעה כרומוזומלית או על זיהום עוברי.

אחת השאלות החשובות שעולות כחלק מההערכה של עובר עם IUGR היא באילו מקרים יש צורך להמליץ על ביצוע דיקור מי שפיר? בעבודה של Snijders ושות' על 458 עוברים עם IUGR, שיעור האברציות הכרומוזומליות בעוברים שה-IUGR היה מבודד ללא אנומליות נוספות היה שני אחוזים. שיעור האברציות הכרומוזומליות עלה אם היו מומים נוספים, ריבוי מים והעדר עדות להפרעה בזרימות. נוכחות של עובר סימטרי או א-סימטרי לא סייעה להבדיל

נעד לפצות על חוסר האחידות בפירוש של ה-cCTG. NST מאפשר אינטרפרטציה אוניברסלית של הדופק העוברי והערכה מדויקת של הוריאביליות לטווח קצר (STV). ירידה בוריאביליות לטווח קצר מתחת ל-3.5 מילי-שניות נחשבת למוד שמבא חמצת בעובר שהוא IUGR. בהקשר זה חשוב לציין שה-FDA טרם אישר את השימוש ב-cCTG לשימוש קליני בהריונות מתחת לשבוע 32.

מדדים בינפזיקליים - הפרמטרים הבינפזיקליים של טונוס, תנועות גוף ותנועות נשימה מושפעים גם כן מהתפתחות מערכת העצבים המרכזית, פקטורים אימהיים ורמת החמצון. בהיפוקסמיה מתקדמת, המדרד הראשון שיעלם יהיה תנועות נשימה, אך זה יכל להופיע על פני טווח רחב של PH. בהמשך ייעלמו תנועות גוף וטונוס ובאופן טיפוסי הם ייעלמו בערכי PH של 7.1, ועל כן העדר תנועות גוף וטונוס מבא היטב חמצת עוברית.

דופלר - עלייה בתנגדות בורימה בעורקי הרחם ($\text{Mean pulsatility index} > 1.45$) והופעת notching סביב שבוע 18-22 מעידות על הפרעה בהירידה של הטרופובלסט לעורקים הספירילים ומבאאות התפתחות של סיכוכים שלייתיים בהמשך ההריון כגון רעלת הריון, IUGR ומות עובר תוך רחמי.

במודר בעוברי יש ירידה בורימה הדיאסטולית בעורק הטבורי ועליה בתנגדות לורימה כאשר 30 אחוז מכלי הדם של הילי השלייתיים הם אבנורמלים. הידרדרות למצב של העדר גל דיאסטולי (AEDV) או היפוך גל דיאסטולי (REDV) בעורק הטבורי מתרחשת כאשר 60-70 אחוז מכלי הדם השלייתיים ניזוקים.

את התנגדות בורימה בעורק הטבורי יש לתאר במדרד שנקרא PI (Pulsatility Index), שנוסחתו: זרימה סיסטולית פחות זרימה דיאסטולית חלקי הממוצע - ככל שהתנגדות עולה, ה-PI עולה.

מטה-אנליזה של מספר עבודות גרומוליות מבקורות הראתה שהשימוש בדופלר של עורק טבורי יכול לשפר את התוצאות הפרניטליות בהריונות בסיכון גבוה. ההערכה של הסינקולציה המוחית, ובמיוחד של ה-MCA (middle cerebral artery), מאפשרת לקבוע אם קיימת חלוקה מחדש (רה-דיסטרוציה) של זרימת דם לכיוון המוח, שמתרחשת בתגובה להיפוקסיה העוברית. ערכי PI נמוכים מתחת לשתי סטיות תקן לגיל הריון מעידים על זווילטציה ועל ירידה בתנגדות לורימה המוחית. את הורימה המוחית המוגברת בתגובה לאי ספיקה שלייתית ניתן גם לבטא על ידי מדרד שנקרא Doppler ratio - CPR cerebroplacental שהוא היחס בין PI ב-MCA ל-PI בעורק הטבורי ולמעשה משקף רה-דיסטרוציה של הורימה המוחית. מדרד זה מושפע גם מעלייה בתנגדות לורימה השלייתית וגם מירידה בתנגדות לורימה המוחית.

טבלה 1. ממצאים סונוגרפיים ב-IUGR על רקע שלייתית

הערכת משקל מתחת לאחוזון 10
היקף בטן מתחת לאחוזון 5
עלייה בתנגדות בעורקי הרחם (PI ממוצע מעל $1.45 \pm$ NOTCHING)
עלייה ב-PI בעורק הטבורי
ירידה ב-PI ב-MCA
ירידה ב-cerebroplacental Doppler ratio
מיעוט מי שפיר

טבלה 2. סימנים להחמרה באי ספיקה שלייתית

העדר/ היפוך גל דיאסטולי בעורק טבורי
עלייה ב-PSV ב-MCA
העדר/ היפוך גל a בדוקטוס ונוזוס
פולסציות בווריד הטבורי
מיעוט מי שפיר
פרופיל בינפזיקלי אבנורמלי
ירידה ב-STV ב-cCTG
האטות מאוחרות בניטור העוברי

ה-CPR בדרך כלל יורד אחרי שמופיעה עלייה ב-PI של העורק הטבורי ולפני שמופיעה ירידה ב-PI של ה-MCA והעדר גל דיאסטולי (AEDV) בעורק הטבורי. לאחרונה Mari ושות' הראו שהורימה הסיסטולית המקסימלית ב-MCA (MCA-PSV) עולה בעוברים שהם IUGR ומבאאות תמותה פרניטלית באופן מדויק יותר מ-MCA-PI. בשלב ראשון יש ירידה ב-MCA-PI וכאשר חלה החמרה במצב העוברי, יש עלייה ב-MCA-PSV. ממש לפני הדה-קומפנסציה העוברית, יש עלייה ב-MCA-PI וירידה ב-MCA-PSV. העלייה ב-MCA-PSV ב-IUGR איננה משנית לאנמיה אלא כתוצאה מאוטורגולציה מוחית משנית להיפוקסמיה והיפרקפניה עוברית.

השינויים המוקדמים שמופיעים כתוצאה מאי ספיקה שלייתית כוללים עלייה בתנגדות בעורק הטבורי (עלייה ב-PI) ו-Brain sparing (עלייה ב-CPR, ירידה ב-PI של ה-MCA). השינויים המאוחרים כוללים העדר/ היפוך גל דיאסטולי בעורק הטבורי והפרעות בזרימות הוורידיות שמבטאות הפרעה בתפקוד הלבבי. הפרעות בזרימות הוורידיות כוללות ירידה בורימה בדוקטוס ונוזוס בזמן הסיסטולה של העלייה (גל a), עד כדי העדר גל a או היפוך גל a ובהמשך הופעת פולסציות בזרימות של הווריד הטבורי.

כאשר ההפרעות בזרימה כוללות עלייה בתנגדות בעורק הטבורי ו-Brain Sparing עם זרימות תקינות בדוקטוס, עדיין אין הופעה של חמצת עוברית. הופעה של הפרעה בזרימות הוורידיות מבאאות חמצת עוברית ברגישות וסגוליות של 70-90 אחוז. ירידה ב-CPR, Brain sparing והעדר גל דיאסטולי בעורק טבורי מעידים על עלייה בסיכון להיפוקסמיה ללא חמצת, כל עוד מדרדי הדופלר הוורידיים תקינים. הפרעה במדרדי הדופלר הוורידיים מעלה את הסיכון לחמצת.

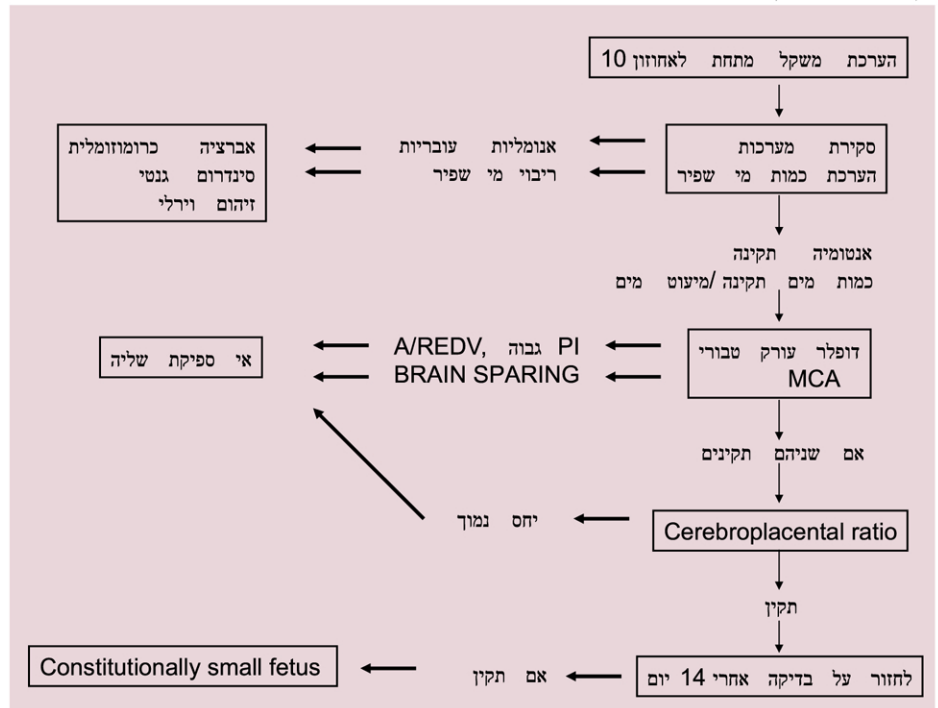
ניטור משולב - הניטור של עובר ה-IUGR מבוסס על שילוב של הערכת זרימות דופלר במערכת העורקית והוורידית, פרופיל בינפזיקלי ומוניטור עוברי (NST) (הסימנים שמעידים על החמרה במחלה השלייתית מפורטים בטבלה מס' 2).

ההידרדרות העוברית מתרחשת בדרך כלל בסדר קבוע שקשור לגיל ההריון ולדרגת ההיפוקסמיה. אם הדופק העוברי היה ריאקטיבי, אז בשלב ראשון הניטור ייעשה לא ריאקטיבי. בשלב הבא, תנועות נשימה נעלמות ואחר כך יש היעלמות של תנועות גוף וטונוס. שינויים אלה, בדרך כלל, מלווים בירידה הדרגתית בכמות של מי השפיר. ממצא נוסף שמופיע בשלב מאוחר הוא הופעה של האטות מאוחרות בדופק העוברי.

בעובר ה-IUGR לפני שבוע 30-32, הפרעות בדופלר מקדימות את ההידרדרות במדרדים הבינפזיקליים. בעבודה של Hecher ושות' שכללה 93 מקרים של IUGR, כמות המים וה-PI בעורק הטבורי היו המדרדים הראשונים שנעשו לא תקינים. אחר כך הופיעה ירידה בוריאביליות לטווח קצר (STV) של הדופק העוברי על פי cCTG וב-MCA-PI ובסוף הופיעו הפרעות בורימה בדוקטוס ונוזוס. בעוברים שנוולו לפני שבוע 32, התמותה הפרניטלית היתה גבוהה יותר אם היתה הפרעה גם ב-STV וגם בזרימות בדוקטוס.

Baschat ושות' עקבו בעזרת הערכות חוזרות של דופלר ופרופיל בינפזיקלי אחרי 236 עוברים עם IUGR עם תנגדות מוגברת בעורק הטבורי, כאשר 44 מהם יולדו עקב פרופיל בינפזיקלי לא תקין. ברוב המקרים חלה קודם החמרה בזרימות בעורק הטבורי ובהמשך בדוקטוס ונוזוס בממוצע של ארבעה ימים לפני שחלה הפרעה בפרופיל בינפזיקלי. שניים-שלושה ימים לפני הלידה היתה ירידה בתנועות נשימה וביום הלידה היתה ירידה בתנועות גוף וטונוס. מסקנת המחברים היתה שברוב מקרי ה-IUGR יש תבנית קבועה של ההידרדרות כאשר קודם יש החמרה בזרימות העורקיות והוורידיות ובהמשך מופיעה הפרעה בפרופיל הבינפזיקלי.

בהופעה של העדר/ היפוך גל דיאסטולי בעורק הטבורי, יש להתמקד בזרימות בדוקטוס כדי להעריך קצב החמרת המחלה. כשיש הפרעה בזרימות בדוקטוס עד כדי העדר או היפוך גל a, ההחמרה בפרופיל הבינפזיקלי של העובר עלולה להופיע בתוך 24 שעות.



חתי לילד

ההחלטה על מועד היילוד תלויה מצד אחד בסיכון העוברי התוך רחמי לעומת הסיכון הנאונטלי שנבע מסיבוכי הפגות. ב-IUGR

במועד הסיכון הנאונטלי הוא נמוך ביותר ועל כן הסף ליילוד צריך להיות נמוך בעוברים אלה. לא קיימים מחקרים פרוספקטיביים נרדומים שבחנו את השאלה של מועד יילוד ב-IUGR במועד. עם זאת, בשל הסיכון לתמותה תוך רחמית, רב המומחים מסכימים שב-IUGR בסמוך למועד יש ליילד סביב שבוע 37. קריטריונים ליילוד במקרים אלה יכללו עדות לבשלות ריאתית, העדר גדילה של העובר, מיעוט מי שפיר, פרופיל ביופיזיקלי לא תקין והעדר גל דיאסטולי בעורק טבורי.

ההחלטה על יילוד היא יותר מורכבת כאשר מדובר ב-IUGR שמופיע מוקדם, לפני שבוע 34. במקרים אלה, מצד אחד תיתכן הידרדרות מהירה, ומאידך קיימים סיבוכי הפגות שהינם גבוהים יותר בפגים שפיתחו IUGR בהשוואה לפגים שהם במשקל תקין לגיל הריון.

לעוברים שהם IUGR לפני שבוע 26 ומתחת למשקל של 600 גרם, שיעורי הישרדות קטנים מ-50 אחוז. ככלל אצבע, עד שבוע 29, כל יום נוסף ברחם משפר את שיעורי ההישרדות בשני אחוזים.

מעקב ארוך טווח הראה עלייה בשיעור התחלואה הנירולוגית משנית לפגות כאשר מיילדים עוברים אלה מוקדם מדי. לרוע המזל, אין עדויות אקראיות התערבותיות וכנראה שגם לא יהיו כאלו שקובעות באופן ברור מהם הקריטריונים להתערבות באותם עוברים עם IUGR מוקדם.

ה-GRIT STUDY היה מחקר פרוספקטיבי אקראי שכלל מעל 500 הריונות עם IUGR שבהם היתה לרופא המטפל התלבטות האם ליילד מיד או להמתין. הנשים חולקו אקראית ללידה מיידית לעומת דחיית הלידה עד שהרופא המטפל חשב שצריך ליילד. לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות מבחינת תוצאות בטווח המידי (תמותה פרינטלית), אם כי יילוד מידי היה קשור יותר בתמותה נאונטלית בעוד שדחיית הלידה עלתה בשיעור גבוה יותר של תמותה תוך רחמית. מעקב התפתחותי בגיל שנתיים אחרי הילדים ממחקר זה העלה ששיעור הילדים עם מוגבלות בעקבות יילוד בשבועות 24-30 היה גבוה יותר בקרב הקבוצה של היילוד המידי בהשוואה לקבוצה של היילוד המאוחר. המסקנה ממחקרים אלה היתה שהארכה בטווח של הריונות עם IUGR מוקדם עשויה להקטין את שיעור התמותה והתחלואה הפרינטלית. חשוב לציין שבמחקר זה, בחלק גדול

טבלה 3. הצעה לפרוטוקול לניהול הריונות עם IUGR באשפוז

תיאור ההפרעה בחולר	NST	BPP	Doppler	יילוד
עורק טבורי PI > 3 SD	2 ביום	3 בשבוע	עורקיים 2 בשבוע	שבוע 37 אם יש עדות ל-Brain MCA sparing
עורק טבורי AEDV	2 ביום	1 ביום	עורקיים כל יום ורידיים 2 בשבוע	שבוע 32-34
עורק טבורי REDV	3 ביום	2 ביום	עורקיים כל יום ורידיים 3 בשבוע	שבוע 30-32
דוקטוס וגוזוס העדר/היפוך a גל	4 ביום	2 ביום	עורקיים וורידים כל יום	שבוע 28-29

לאחרונה, Turan ושות' דיווחו על שלושה סוגים של IUGR עם מאפיינים שונים של הידרדרות:

קבוצה 1 – קבוצה של אי ספיקה שלילית קלה שבה ההפעות בדופלר מוגבלות לעורק הטבורי ול-MCA. ההפרעה בזרימות בעורק הטבורי מופיעה בשבוע 32 אך ה-PI לא עולה בקבוצה זו מעל שלוש סטיות תקן מהממוצע. מקרים אלה יולדו בממוצע בשבוע 35.

קבוצה 2 – קבוצה של אי ספיקה שלילית פרוגרסיבית שבה ההפרעה בזרימות בעורק הטבורי הופיעה בממוצע בשבוע 29 וה-PI היה מעל שלוש סטיות תקן מהממוצע. בהמשך בקבוצה זו הופיעו הפרעות בזרימה ב-MCA, AEDV/REDV בעורק הטבורי והפרעות בזרימה בדוקטוס ויילוד בממוצע בשבוע 33.

קבוצה 3 – קבוצה של אי ספיקה שלילית מוקדמת וחמורה עם הפרעה חמורה בזרימות בעורק הטבורי לפני שבוע 27 עם התקדמות מהירה (בממוצע שבוע ימים) להפרעה בזרימות הוורידית ויילוד בממוצע בשבוע 30.6.

כאשר בדרך כלל יש לתכנן את היילוד לשבוע 37-38.

לסיכום, IUGR משנית לאי ספיקה שליתית היא סיבה מרכזית לתמותה ולתחלואה פרינטלית. אין בדיקה בודדת שעל פיה ניתן לקבוע את מועד היילוד האופטימלי של עוברים אלה, וההחלטה על יילוד צריכה להתבסס על מספר מדדים כולל מוניטור, פרופיל ביופיזיקלי ודופלר וכמובן שהיא תלויה בגיל ההריון. ניהול הריונות אלה, במיוחד בתקופת הפגות הקיצונית, הוא מורכב, בין היתר היות שאין מחקרים אקראיים התערבותיים שמאפשרים לקבוע קווים מנחים ברורים. עם זאת, חשוב שכל מחלקה תבנה לעצמה פרוטוקול שבמסגרתו יתבצע הניהול והמעקב של הריונות עם IUGR.

ד"ר יואב ינון, רופא בכיר ביחידה להריון בסיכון גבוה; פרופ' איל סיון, מנהל היחידה להריון בסיכון גבוה, אנף נשים ויולדות, המרכז רפואי שיבא, תל השומר

מהמקרים לא התבצע מעקב דופלר ושלרבע מהעוברים במחקר זה היו זרימות תקינות בעורק הטבורי, כך שייטכן שכמה מהעוברים במחקר היו SGA. ההחלטה על יילוד צריכה להתבסס על מודי הדופלר בתחנות השונות, הפרמטרים הביופיזיקליים והמוניטור ותלויה בגיל ההריון. הצעה לפרוטוקול של ניהול הריונות עם IUGR באשפוז מתוארת בטבלה מס' 3. בשלבים מוקדמים של ההריון, כאשר חשוב מאוד לנסות ולהאריך את ההריון, יש להתמקד עם היילוד עד הופעה של העדר/ היפוך גל בדוקטוס 1 או פרופיל ביופיזיקלי לא תקין. קלינאים רבים מחשיבים היפוך זרימה דיאסטולית בעורק טבורי (REDV) כהתוויה ליילוד אחרי שבוע 30-32 והעדר גל דיאסטולי בעורק טבורי (AEDV) כהתוויה ליילוד אחרי שבוע 32-34. הצורך ביילוד של הריונות עם IUGR ו-REDV בעורק טבורי לפני שבוע 32 איננו חד משמעי ותלוי, בין היתר, במדרים הנטפים ובנסיבות הקליניות. בהריונות עם הסתמנות של IUGR אחרי שבוע 34, הסיכון הנאונטלי הוא קטן והסף ליילוד צריך להיות נמוך

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. Number 9, October 1999 (replaces Technical Bulletin Number 188, January 1994). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:175-85.
2. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004;191:481-7.
3. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986;1:1077-81.
4. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:182-9.
5. Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:194-200.
6. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. Bjog 2004;111:1031-41.
7. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1993;168:547-55.
8. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol 2000;182:154-8.
9. Devoe L, Golde S, Kilman Y, Morton D, Shea K, Waller J. A comparison of visual analyses of intrapartum fetal heart rate tracings according to the new national institute of child health and human development guidelines with computer analyses by an automated fetal heart rate monitoring system. Am J Obstet Gynecol 2000;183:361-6.
10. Pardey J, Moulden M, Redman CW. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. Am J Obstet Gynecol 2002;186:1095-103.
11. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 1996;87:969-74.
12. Vintzileos AM, Fleming AD, Scorza WE, Wolf EJ, Balducci J, Campbell WA, Rodis JF. Relationship between fetal biophysical activities and umbilical cord blood gas values. Am J Obstet Gynecol 1991;165:707-13.
13. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:31-8.
14. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1055-60.
15. Alfrevic Z, Neilson JP. The current status of Doppler sonography in obstetrics. Curr Opin Obstet Gynecol 1996;8:114-8.
16. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:240-5.
17. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:124-7.
18. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffers A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1999;180:750-6.
19. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:310-6.
20. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables that affect the middle cerebral artery peak

- systolic velocity in fetuses with anemia and intrauterine growth restriction. Am J Perinatol 2007;24:501-5.
21. Bilardo CM, Nicolaides KH, Campbell S. Doppler measurements of fetal and utero-placental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. Am J Obstet Gynecol 1990;162:115-20.
22. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:401-10.
23. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. Am J Obstet Gynecol 2004;191:277-84.
24. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27:41-7.
25. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. Semin Perinatol 2008;32:274-80.
26. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:564-70.
27. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:571-7.
28. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 2005;106:1240-5.
29. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:140-6.
30. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32:160-7.
31. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:209-12.
32. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. Obstet Gynecol 2007;109:253-61.
33. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. Bjog 2003;110:27-32.
34. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. Lancet 2004;364:513-20.
35. Mari G, Hanif F. Intrauterine growth restriction: how to manage and when to deliver. Clin Obstet Gynecol 2007;50:497-509.
36. Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23:857-70.