

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

“ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

<<ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ.

ΜΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ>>

ΤΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΚΑΤΡΑΧΟΥΡΑ Ν. ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΜΑΚΡΥΔΗΜΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: ΖΗΚΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΣΩΤΗΡΙΑΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	4
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	5
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ.....	9
ΧΡΟΝΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ-DATING.....	9
ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ EFW.....	12
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (CHARTS).....	14
ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΘΕΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ.....	18
FGR ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ- RISK FACTORS.....	21
ΟΡΙΣΜΟΣ – DELPHI CONSENSUS.....	24
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΚΑΙ FGR.....	27
ΥΠΟΞΙΑ-ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΑΜΥΝΑ.....	29
ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΚΑΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ.....	32
DOPPLER ΜΗΤΡΙΑΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ.....	35
DOPPLER ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ.....	36
DOPPLER ΜΕΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ.....	37
DOPPLER ΦΛΕΒΩΔΟΥΣ ΠΟΡΟΥ.....	39
ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΣΕ ΠΡΩΙΜΗ IUGR ΚΥΗΣΗ.....	41
ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΣΕ ΟΨΙΜΗ IUGR ΚΥΗΣΗ.....	44
SCREENING ΓΙΑ EARLY/LATE ONSET FGR.....	46
EARLY ONSET FGR- ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ.....	49
LATE ONSET FGR- ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ.....	55

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο περιορισμός της εμβρυικής ανάπτυξης (IUGR, FGR), επηρεάζει το 5-10% όλων των κηρήσεων. Αποτελεί την δεύτερη κύρια αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας καθώς και ευθύνεται για το 30% των ενδομήτριων εμβρυικών θανάτων. Επιπλέον έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό και περιγεννητική ασφυξία. Έμβρυα με περιορισμό στην ανάπτυξη, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, μειωμένη νευρολογική και γνωστική ανάπτυξη κατά την παιδική ηλικία και εφηβεία, καθώς και καρδιαγγειακές και ενδοκρινολογικές διαταραχές κατά την ενήλικη ζωή. Γίνεται επομένως αντιληπτή η μεγάλη ανάγκη για ύπαρξη μοντέλων πρόβλεψης των FGR εμβρύων.

Η οντότητα του περιορισμού της εμβρυικής ανάπτυξης χαρακτηρίζει τις περιπτώσεις εκείνων των εμβρύων που δεν επιτυγχάνουν να εκπληρώσουν το αναπτυξιακό δυναμικό τους, εξαιτίας πλακουντιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο στην κλινική πράξη τα FGR έμβρυα είναι δύσκολο να καθοριστούν, μιας και δεν υπάρχει κάποιο gold standard κριτήριο. Μία από τις μεγαλύτερες δυσκολίες είναι η διάκριση των "μικρών για την ηλικία κήσης εμβρύων (SGA)", τα οποία είναι φυσιολογικά μικρά και υγιή, με τα FGR έμβρυα στα οποία υπάρχει κάποιου βαθμού πλακουντιακή βλάβη και αυξημένος κίνδυνος για δυσμενή περιγεννητικά συμβάντα.

Κατά καιρούς πολλοί ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικούς ορισμούς με βάση υπερηχογραφικά ευρήματα για να καθορίσουν τα FGR έμβρυα. Το 2016 διεξήχθη μια πολυκεντρική και διεθνής μελέτη, όπου ειδικοί για την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης όρισαν ότι το διαχωριστικό όριο μεταξύ πρώιμου και όψιμου FGR είναι οι 32 εβδομάδες. Έτσι σαν πρώιμο FGR (<32 εβδ.) επί απουσίας εμβρυικών δυσπλασιών ορίστηκε το έμβρυο με EFW(ή AC)< 3η Ε.Θ. ή EFW(ή AC)<10η Ε.Θ. ΚΑΙ UA-PI ή UMBA-PI >95η Ε.Θ. Σαν όψιμο FGR (>32 εβδ.) επί απουσίας εμβρυικών δυσπλασιών ορίστηκε το έμβρυο με EFW(ή AC)< 3η Ε.Θ. ή 2 από 3 επόμενα κριτήρια: α) EFW(ή AC)<10η Ε.Θ. β) CPR <5η Ε.Θ. ή UMBA-PI >95η Ε.Θ. γ) πτώση πάνω από 50 Ε.Θ.[4] Ο καθορισμός των ορίων αυτών είναι θεμελιώδης για την διάκριση των εμβρύων εκείνων που κινδυνεύουν από περιγεννητικά συμβάντα.

Στη μελέτη αυτή θα πραγματοποιηθεί μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση προκειμένου να αναδειχθούν τα διεθνή μοντέλα πρόβλεψης της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης καθώς και να τονιστούν οι τελευταίες μελέτες και τα νέα δεδομένα πάνω στο συγκεκριμένο θέμα.

Θεωρώ καθήκον μου να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Γεώργιο Μακρυδήμα, για την αμέριστη στήριξη και την πολύτιμη καθοδήγηση που μου προσέφερε καθ' όλο το χρονικό διάστημα της συγκεκριμένης εργασίας. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές κ. Ζηκόπουλο και κ. Σωτηριάδη για την συμπαράστασή τους και τις πολύτιμες συμβουλές τους.

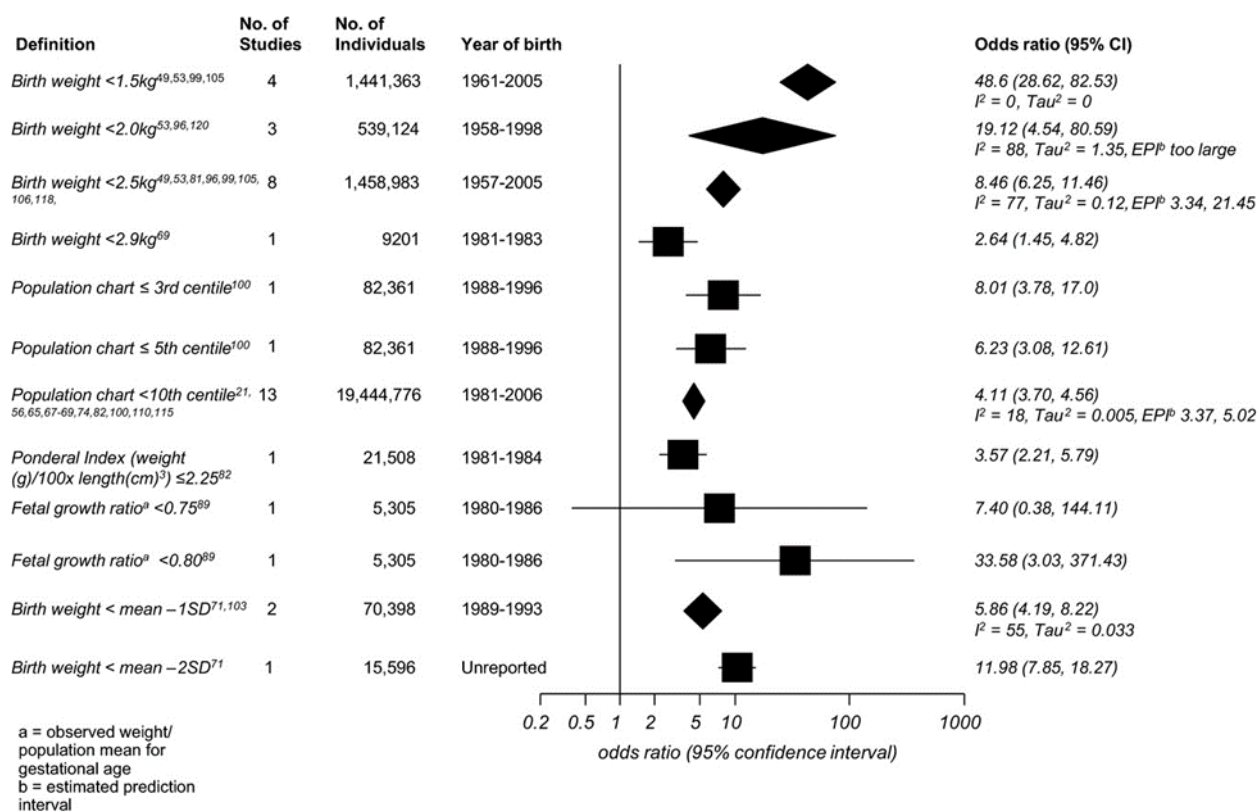
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Συντομογραφία	Επεξήγηση
AB-EDF	Absent end-diastolic flow
AC	Abdominal circumference-
AGA	Appropriate for gestational age
ART	Assisted reproductive technology
BPD	Biparietal diameter
BPS	Biophysical Profile Score
BW	Birth weight
CPR	Cerebro-placental ratio
CRL	Crown-rump length
CTG	Cardiotocography
DV	Ductus venosus
EDD	Estimated delivery day
EFW	Estimated fetal weight
FGR	Fetal growth restriction
FL	Femur length
FMF	Fetal medicine foundation
HC	Head circumference
LMP	Last menstrual period
MCA	Middle cerebral artery
NST	Non-stress test
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein-A
PI	Pulsatility Index
PLGF	Placental growth factor
R-EDF	Reversed end-diastolic flow
SGA	Small for gestational age
STV	Short term variation
UmbArt	Umbilical artery

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

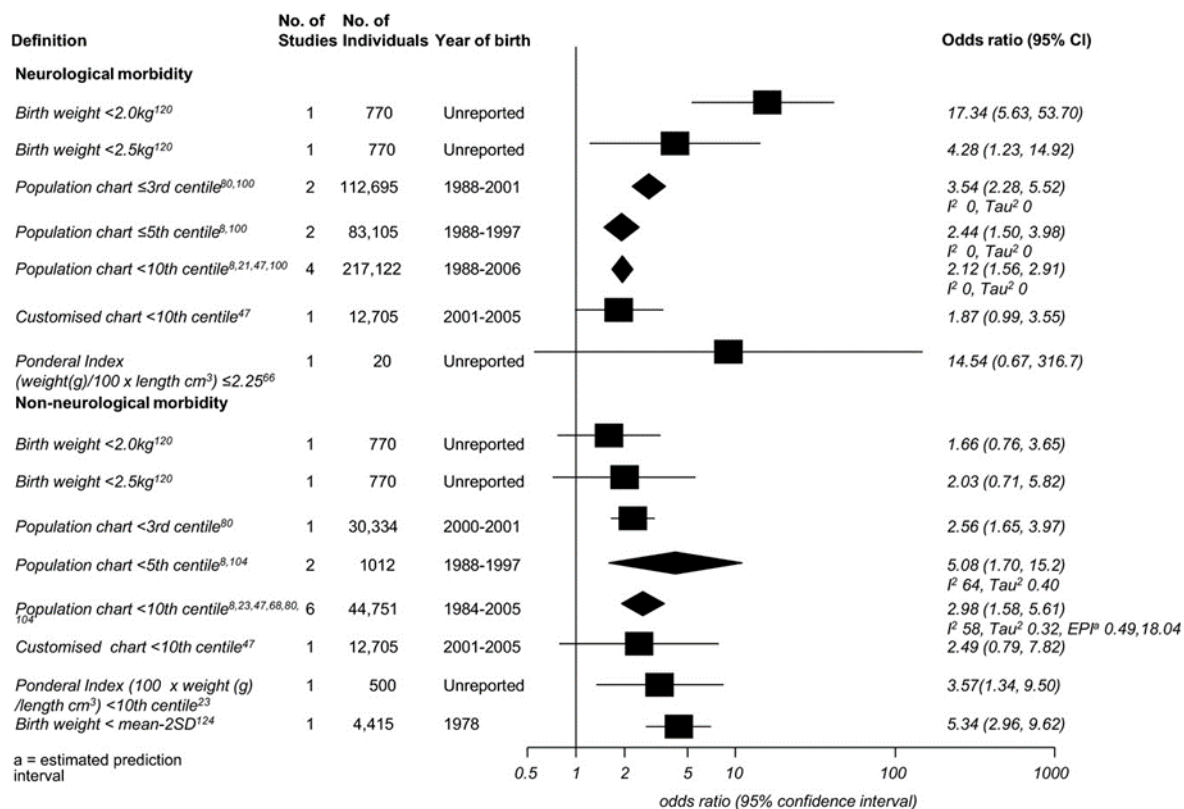
Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια έχουν καταδείξει ότι τα έμβρυα με χαμηλό βάρος (<10^η Ε.Θ.) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τόσο για αιφνίδιο ενδομήτριο θάνατο (stillbirth), όσο και για περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα, και ειδικά αυτά με βάρος γέννησης <3^η Ε.Θ. να διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, όταν πρόκειται για τελειόμηνες κύσεις (>37εβδ.) [1,2]. Αντίθετα, δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο όριο βάρους γέννησης για τη νεογνική νοσηρότητα ή θνησιμότητα μεταξύ των πρόωρων βρεφών (τοκετός <36εβδ.) [1]. Πράγματι, όσον αφορά τα έμβρυα που βιώνουν πρόωρο τοκετό, ο κίνδυνος δυσμενών εκβάσεων, όπως η αναπνευστική δυσχέρεια και ο νεογνικός θάνατος, αυξάνεται συνεχώς με τη μείωση των καμπυλών βάρους γέννησης [1]. Ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται, η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης περιπλέκει το 3-9% όλων των κύσεων σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αλλά η συχνότητα εμφάνισης αναμένεται μέχρι και έξι φορές μεγαλύτερη σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, έτσι ώστε η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης να μπορεί να επηρεάσει παγκοσμίως έως και 30 εκατομμύρια βρέφη ετησίως [2]. Στις τελειόμηνες κύσεις, τα έμβρυα με χαμηλό βάρος (<3^η Ε.Θ.) σε σχέση με τα έμβρυα με κανονικό βάρος (>10^η Ε.Θ.) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για αιφνίδιο ενδομήτριο θάνατο-stillbirth [2,3,4], μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν χαμηλό (< 3) Apgar score στα πρώτα 5 λεπτά [1,3], έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή οξέωση (umbilical artery PH<7) [1] και μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση σπασμών κατά το πρώτο εικοσιτετράωρο της νεογνικής ζωής [1]. Τα ποσοστά νεογνικής σήψης, νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας και νεογνικού θανάτου είναι επίσης σημαντικά αυξημένα στα έμβρυα με χαμηλό βάρος (<3^η ΕΚ.Θ.) [4]. Στην πραγματικότητα στη βιβλιογραφία αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι η επίπτωση του νεογνικού θανάτου είναι 10 φορές μεγαλύτερη στα έμβρυα με χαμηλό βάρος (<3^η ΕΚ.Θ.) σε σχέση με τα έμβρυα της ομάδας ελέγχου με κανονικό βάρος (>10^η ΕΚ.Θ.) [1]. Το 2012 από Thilaganathan et al. δημοσιεύτηκε το πρώτο systematic review στη βιβλιογραφία σχετικά με την μετέπειτα νευροαναπτυξιακή των εμβρύων με χαμηλό βάρος γέννησης. Κατά την μελέτη αυτή, τόσο τα μικρά για την ηλικία κύησης έμβρυα (SGA), όσο και τα έμβρυα με περιορισμό της ανάπτυξης (FGR) επιτυγχάνουν χαμηλότερη βαθμολογία στα τεστ γνωστικής και κινητικής αξιολόγησης [5]. Το 2014 από Malin et al, δημοσιεύτηκε μια πολύ σημαντική μετανάλυση, η οποία είχε σκοπό να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και της νεογνικής θνησιμότητας στα τελειόμηνα έμβρυα. Συμπεριελήφθηκαν 29 μελέτες και επιλέχθηκαν 21.034.114 νεογνά. Βάρος γέννησης κάτω από 1,5 kg έδειξε την πιο δυνατή συσχέτιση με τη νεογνική θνησιμότητα με σχεδόν καθόλου ετερογένεια. Όταν αυξήθηκε το βάρος γέννησης στα 2kg, 2.5kg και 2.9kg προοδευτικά μειώθηκε η συσχέτιση με τη νεογνική θνησιμότητα και αυξήθηκε η ετερογένεια, ωστόσο σε κάθε κατώφλι το αποτέλεσμα παρέμεινε στατιστικά σημαντικό [5]. Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες βάρους, ανεξάρτητα με το κατώφλι, υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νεογνική θνησιμότητα η οποία ωστόσο ήταν ασθενέστερη σε σχέση με την απόλυτη τιμή βάρους γέννησης (OR close to 1), (FIGURE 1) [6]. Στην ίδια μελέτη προσδιορίστηκε η συσχέτιση του βάρους γέννησης με τη νεογνική νοσηρότητα, η οποία χωρίστηκε σε

νευρολογική (νεογνικοί σπασμοί, ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, ενδοκοιλιακή αιμορραγία) και μη νευρολογική (υπογλυκαιμία, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ΣΑΔ, καρδιακή ανεπάρκεια). Βάρος γέννησης κάτω από 2kg συσχετίστηκε σημαντικά με νευρολογική νοσηρότητα, ωστόσο αυτό στηρίχθηκε σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 770 νεογνά. Βάρος γέννησης κάτω από την 3^η, 5^η και 10^η εκατοστιαία θέση στις καμπύλες βάρους συσχετίστηκε σημαντικά με νευρολογική νοσηρότητα νεογνών [6]. Όσον αφορά τη μη νευρολογική νοσηρότητα, βάρος γέννησης κάτω από την 3^η, 5^η και 10^η εκατοστιαία θέση στις καμπύλες βάρους έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το αποτέλεσμα, ωστόσο με λόγους πιθανοτήτων (OR) παρόμοιου μεγέθους (FIGURE 2) [6].



BJOG, Volume: 121, Issue: 5, Pages: 515-526, First published: 08 January 2014, DOI: (10.1111/1471-0528.12517)

FIGURE 1: Γραφική παράσταση αναλογιών πιθανοτήτων (odds ratios) για τη συσχέτιση μεταξύ των προτύπων βάρους γέννησης και της νεογνικής θνησιμότητας.

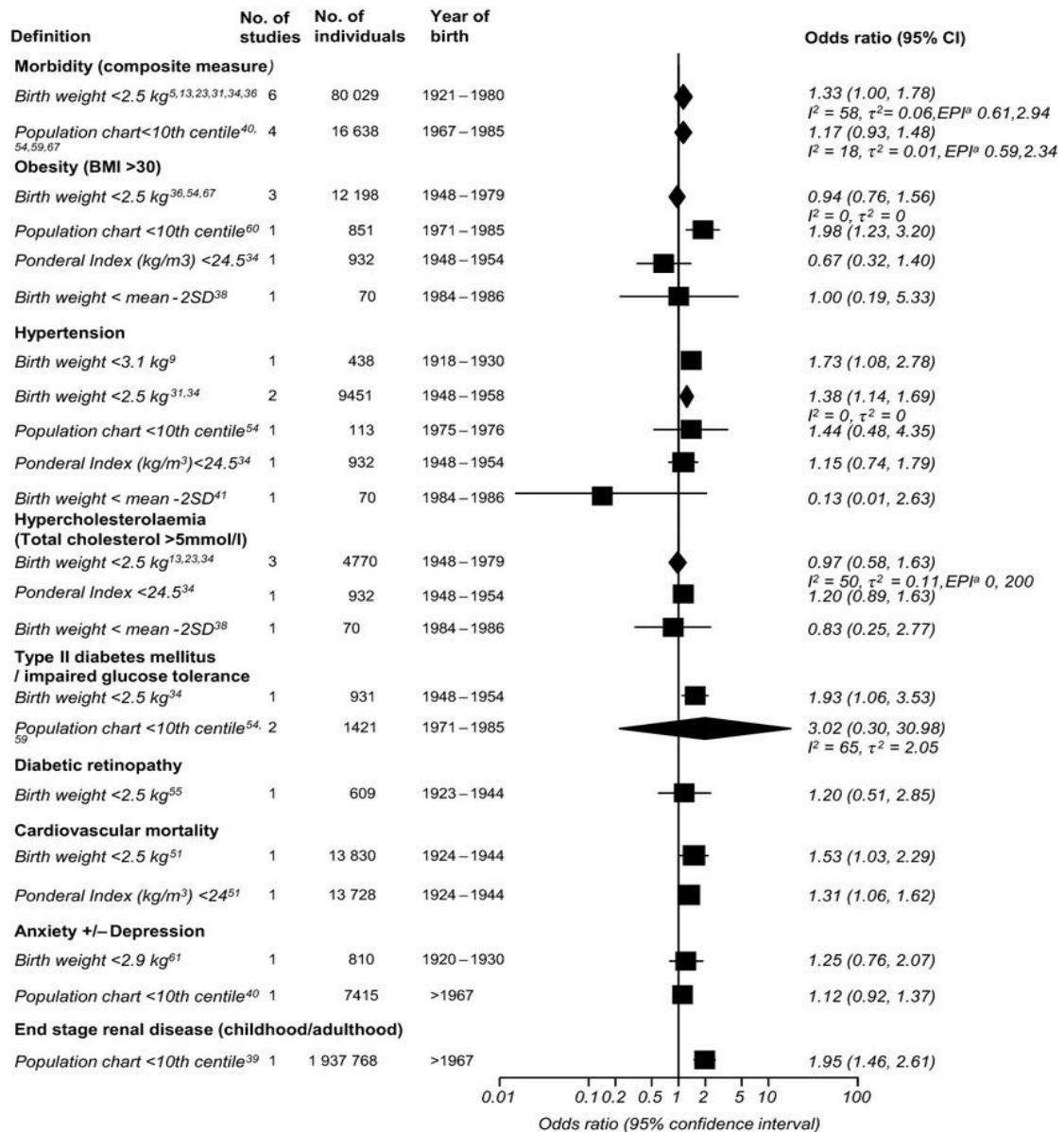


BJOG, Volume: 121, Issue: 5, Pages: 515-526, First published: 08 January 2014, DOI: (10.1111/1471-0528.12517)

FIGURE 2: Γραφική παράσταση αναλογιών πιθανοτήτων (odds ratios) για τη συσχέτιση μεταξύ των προτύπων βάρους γέννησης και της νεογνικής νευρολογικής και μη-νευρολογικής νοσηρότητας.

Από το 1986 ο Barker ανέδειξε την αντίστροφη σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και την μετέπειτα καρδιαγγειακή νόσο στην ενήλικη ζωή διατυπώνοντας την περίφημη υπόθεση 'the Barker hypothesis' κατά την οποία η συσχέτιση αυτή οφείλεται σε κάποιου είδους εμβρυϊκού προγραμματισμού που λαμβάνει χώρα κατά την ενδομήτρια ζωή [7]. Έκτοτε πολυάριθμες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ του μικρού βάρους γέννησης με την θνησιμότητα και νοσηρότητα στην πορεία της ζωής, με τα αποτελέσματα να ποικίλουν. Η αρχική υπόθεση του Barker δεν συμπεριέλαβε βασικούς παράγοντες όπως η ηλικία κύησης και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και για αυτό δεν έγινε ευρέως αποδεκτή [8]. Το 2015 ο Malin et al, σε συνέχεια της προηγούμενης μελέτης, δημοσίευσε μια νέα μετανάλυση όπου αξιολόγησε την σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και της νοσηρότητας στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Επιπλοκές όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, το άσθμα, η υπερχοληστερολαιμία, οι μαθησιακές δυσκολίες και ο στραβισμός στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία δεν συσχετίστηκαν ούτε μεμονωμένα αλλά ούτε και σαν σύνθετο αποτέλεσμα σημαντικά με την απόλυτη τιμή του βάρους γέννησης <2,5kg. Μικρή αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε για βάρος γέννησης κάτω από την 10^η εκατοστιαία θέση στις καμπύλες πληθυσμού, όμως με

μεγάλη ετερογένεια [9]. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο μεταξύ απόλυτης τιμής βάρους γέννησης όσο και καμπυλών βάρους γέννησης με τις ανωτέρω επιπλοκές σαν σύνθετο αποτέλεσμα (composite measure) στην ενήλικη ζωή (FIGURE 3). Βάρος γέννησης <10^η ΕΚ.Θ. στις καμπύλες πληθυσμού συσχετίστηκε σημαντικά με την παχυσαρκία των ενηλίκων σε μία μόνο μελέτη [9]. Βάρος γέννησης <2,5 kg έδειξε ασθενή συσχέτιση με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην ενήλικη ζωή [9].



a = estimated prediction interval

[FIGURE 3: Γραφική παράσταση αναλογιών πιθανοτήτων (odds ratios) για τη συσχέτιση μεταξύ των προτύπων βάρους γέννησης και των αποτελεσμάτων των ενηλίκων]

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ

Η ανίχνευση και η επαρκής αντιμετώπιση των διαταραχών αύξησης του εμβρύου αποτελούν βασικά κομμάτια της προγεννητικής έρευνας και το υπερηχογράφημα παίζει καθοριστικό ρόλο στην εκτίμηση αυτών των καταστάσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν την εμβρυική καθυστέρηση της αύξησης (FGR) και το μεγάλο για την ηλικία κύησης έμβρυο (LGA) που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυική μακροσωμία. Είναι πολύ σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ της έννοιας του μεγέθους του εμβρύου, που αφορά ένα δεδομένο χρονικό σημείο και της εμβρυϊκής αύξησης, η οποία είναι μια δυναμική διαδικασία και η εκτίμηση της οποίας απαιτεί τουλάχιστον 2 υπερηχογραφικούς ελέγχους σε διαφορετικά χρονικά σημεία (FIGURE 4).

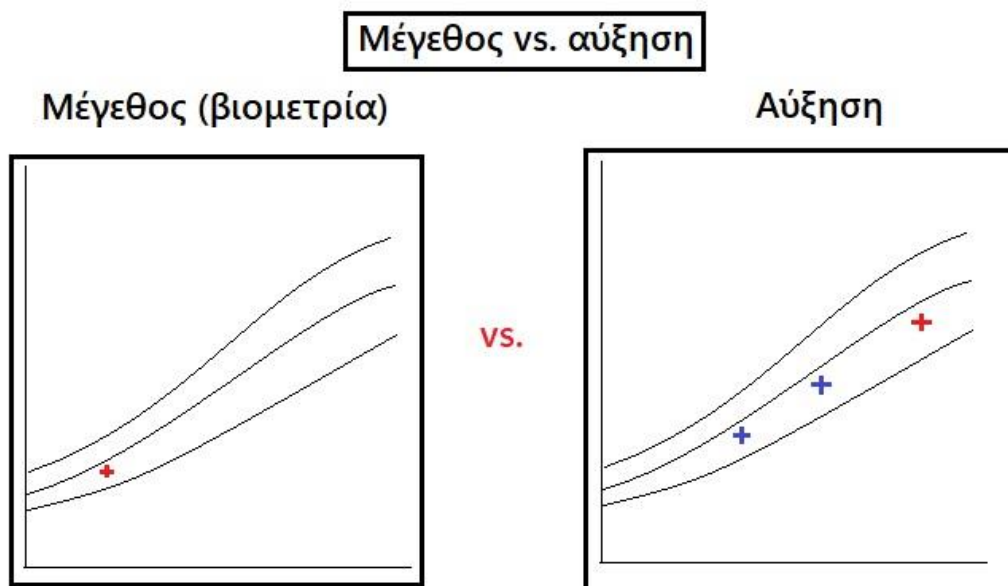


FIGURE 4: Μέγεθος vs αύξηση. Το μέγεθος αναφέρεται σε βιομετρία μια δεδομένη στιγμή, ενώ η αύξηση αναφέρεται στην αξιολόγηση του ρυθμού αύξησης του μεγέθους σε διαφορετικές χρονικές περιόδους.

ΧΡΟΝΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ-DATING

Η ακριβής εκτίμηση της ηλικίας κύησης αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να καθοριστεί εάν το μέγεθος του εμβρύου είναι αντίστοιχο για την ηλικία κύησης (AGA), επίσης είναι απαραίτητη καθώς πάνω από το 30% των γυναικών που θα έχουν τακτική παρακολούθηση, εμφανίζονται αναφέροντας αβέβαιη ή μη αξιόπιστη ημερομηνία του τελευταίου εμμηνορυσιακού τους κύκλου [10]. Επιπρόσθετα οφέλη από το σωστό dating στο πρώτο τρίμηνο είναι τόσο η μείωση του αριθμού των κύσεων που ταξινομούνται ως πρόωρες [11] όσο και η μείωση της επίπτωσης των παρατασιακών κύσεων [12]. Τέλος το σωστό dating του πρώτου τριμήνου συμβάλλει στην αύξηση της αποτελεσματικότητας του screening για χρωμοσωμικές ανωμαλίες [13].

Παραδοσιακά ο καθορισμός της πρώτης ημέρας της τελευταίας εμμήνου ρύσεως, είναι το πρώτο βήμα για τον προσδιορισμό της πιθανής ημερομηνίας τοκετού. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η EDD απέχει 280 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας περιόδου [21]. Ο προσδιορισμός της κύησης με τον παραπάνω κανόνα προϋποθέτει τακτική περίοδο ανά 28 ημέρες με την ωορρηξία να συμβαίνει κατά την 14^η ημέρα από την έναρξη του κύκλου. Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι η πρακτική αυτή δεν περιλαμβάνει τις περιπτώσεις όπου είναι αβέβαιη η τελευταία έμμηνος ρύση ή ο χρόνος της ωορρηξίας, αλλά και τις περιπτώσεις με ανωμαλίες στον εμμηνορρυσιακό κύκλο [21].

Μόνο στις κύσεις που προκύπτουν από μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια η ημερομηνία σύλληψης, ως αποτέλεσμα να είναι αρκετά εύκολος ο υπολογισμός της πιθανής ημερομηνίας (EDD) με βάση την ηλικία του εμβρύου κατά την μεταφορά (π.χ. βλαστοκύστη 5ης ημέρας) και την ημερομηνία μεταφοράς [21]. Ως εκ τούτου η χρονολόγηση της κύησης με τη χρήση υπερήχου αποτελεί την μοναδική αξιόπιστη μέθοδο για τον καθορισμό της πραγματικής ηλικίας κύησης [14,15]. Έχει προταθεί από NICE ότι πρέπει σε όλες τις κύσεις από 6+0εβδ. έως και 13+6εβδ. να προσφέρεται υπερηχογραφικός έλεγχος (1^ο τρίμηνο) ώστε να καθορίζεται η ηλικία κύησης [16]. Πολλοί υπερηχογραφικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο πρώτο τρίμηνο για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης, ωστόσο η μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους (CRL) επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της ημέρας σύλληψης με μέγιστη απόκλιση 5 ημερών στο 95% των περιπτώσεων [14,16,17,18,21]. Το 1975 οι Robinson και Fleming για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία αναφέρθηκαν στη χρήση της μέτρησης του CRL στην χρονολόγηση της κύησης [19], και παρά το γεγονός ότι έκτοτε προέκυψαν πολλά μοντέλα εκτίμησης της ηλικίας κύησης, η εξίσωση των Robinson και Fleming είναι αυτή που έχει μαζικά υιοθετηθεί [14,20]. Συνστήνεται επομένως από ISUOG, ACOG, Fetal Measurements Foundation (FMF) και από το NHS National Screening Programme, η μέτρηση του CRL(45-84mm) κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης με χρήση της εξίσωσης που παρατίθεται παρακάτω η οποία θα πρέπει να υιοθετηθεί από όλα τα βιοχημικά εργαστήρια που συμμετέχουν στον προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) πρώτου τριμήνου [16,20,21]. Η προτεινόμενη εξίσωση για τον προσδιορισμό της ηλικίας κύησης με τη χρήση του CRL είναι:

$$GA=8.052x(CRL \times 1.037)^{1/2}+23.73$$

Εάν η χρονολόγηση της κύησης πριν τις 14 εβδομάδες με τη χρήση του CRL διαφέρει πάνω από 7 μέρες από τη χρονολόγηση της κύησης με τη χρήση της TEP, τότε πρέπει να γίνεται redating με βάση τη μέτρηση του CRL [21] (FIGURE 5).

Για τιμές άνω 84mm (>13+6εβδ.), η ακρίβεια του CRL να υπολογίσει την ηλικία κύησης μειώνεται και έτσι πρέπει να χρησιμοποιείται η μέτρηση HC καθώς είναι πιο ακριβής από το BPD [14,20,21]. Η χρονολόγηση της κύησης από 14 εβδ. έως 22εβδ. με χρήση των βιομετρικών μετρήσεων του εμβρύου έχει ακρίβεια \pm 7-10 ημέρες [25,26,27,28], ενώ το dating με χρήση υπερήχου από 22εβδ. έως και 28εβδ. έχει ακρίβεια \pm 10-14 ημέρες [28]. Όσον αφορά το dating στο τρίτο τρίμηνο της κύησης >28εβδ., όταν δεν έχει προηγηθεί άλλος υπερηχογραφικός έλεγχος, αποτελεί την λιγότερο αξιόπιστη μέθοδο, καθώς η ακρίβεια κυμαίνεται από \pm 21-30 ημέρες

[27,28,29]. Η χρονολόγηση μιας κύησης σε αυτό το στάδιο και οι μετέπειτα αποφάσεις κρύβουν μεγάλους κινδύνους και είναι αρκετά προβληματικές καθώς πάντα υπάρχει η πιθανότητα η ανάπτυξη του εμβρύου να μην αντιστοιχεί στην κανονική ηλικία κύησης, αλλά να πρόκειται για ένα έμβρυο που βιώνει ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης [21].

Εύρος Ηλικίας Κύησης	Μέτρηση	Διαφορά από την TEM που δικαιολογεί τον επαναυπολογισμό
≤ 8 6/7 βδ	CRL	> 5 μέρες
9 0/7 βδ – 13 6/7 βδ	CRL	> 7 μέρες
14 0/7 βδ – 15 6/7 βδ	BPD, HC, AC, FL	> 7 μέρες
16 0/7 βδ – 21 6/7 βδ	BPD, HC, AC, FL	> 10 μέρες
22 0/7 βδ – 27 6/7 βδ	BPD, HC, AC, FL	> 14 μέρες
> 28 0/7 βδ	BPD, HC, AC, FL	> 21 μέρες

FIGURE 5: ACOG Οδηγίες για προσδιορισμό της κύησης με βάση υπερηχογραφικές μετρήσεις.

Μελέτες έχουν καταδείξει το γεγονός ότι όταν η χρονολόγηση της κύησης πραγματοποιείται στο πρώτο τρίμηνο σε σχέση με το δεύτερο, οδηγεί σε μείωση του αριθμού των "αχρείαστων" προκλήσεων τοκετού [22,23,24]. Χαρακτηριστικά στη μελέτη του Bennet et al, φάνηκε μείωση στην ανάγκη για παρεμβάσεις μετά το πέρας της κύησης στο γκρουπ των γυναικών που είχαν κάνει υπέρηχο ρουτίνας από το πρώτο τρίμηνο σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν κάνει υπέρηχο μόνο στο δεύτερο τρίμηνο, γεγονός το οποίο σαφώς σχετίζεται με το έγινε αναπροσαρμογή της ηλικίας κύησης μόνο στο 10% των γυναικών στο γκρουπ που έκαναν πρώτο υπέρηχο στο δεύτερο τρίμηνο σε σχέση με το 41% στο γκρουπ που έγινε υπέρηχος στο πρώτο τρίμηνο [23].

Το 2021 από τον Κ. Νικολαΐδη δημοσιεύτηκε μια μελέτη κατά την οποία εξετάστηκε ο αντίκτυπος που έχει το σφάλμα στη μέτρηση του κεφαλουραίου μήκους κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης στην μετέπειτα αξιολόγηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο [30]. Φάνηκε ότι η υποεκτίμηση του CRL κατά 2mm αλλάζει την καμπύλη ανάπτυξης από την 10^η Ε.Θ. στην 20^η Ε.Θ. στις 20 εβδομάδες κύησης (anomaly scan). Η υπερεκτίμηση του CRL κατά 2mm αλλάζει την καμπύλη ανάπτυξης από την 10^η Ε.Θ. στην 5^η Ε.Θ. Στις 32 εβδομάδες σφάλμα στη μέτρηση του CRL κατά -2mm κατατάσσει το EFW στην 14^η Ε.Θ. από την 10^η Ε.Θ., ενώ σφάλμα κατά +2mm αλλάζει το EFW από την 10^η Ε.Θ. στην 7^η Ε.Θ. [30]. Στις 36 εβδομάδες το EFW θα άλλαζε από την 10^η Ε.Θ. στην 12^η Ε.Θ. για σφάλμα -2mm ή στην 8^η Ε.Θ. για σφάλμα +2mm (FIGURE 6) [30]. Αυτό υποδηλώνει ότι το μέγεθος του σφάλματος μέτρησης θα πρέπει να περιοριστεί στα 2 mm ή λιγότερο για να περιοριστεί η επίδρασή του στη διάγνωση της ανωμαλίας της εμβρυϊκής ανάπτυξης [30].

<i>CRL Error</i>	<i>- 2mm</i>	<i>+ 2mm</i>
20 w	10 th	10 th
<i>20 w with error</i>	<i>20th</i>	<i>5th</i>
32 w	10 th	10 th
<i>32 w with error</i>	<i>14th</i>	<i>7th</i>
36 w	10 th	10 th
<i>36 w with error</i>	<i>12th</i>	<i>8th</i>

FIGURE 6: Επίδραση του σφάλματος στη μέτρηση του CRL στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ EFW

Το υπολογιζόμενο βάρος του εμβρύου EFW χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του μεγέθους και της αύξησης του εμβρύου [31,32]. Ωστόσο η χρήση του EFW εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα, η ακρίβεια του EFW παρουσιάζει μεγάλη μεταβλητότητα, τόσο μεταξύ μετρήσεων του ίδιου εξεταστή, όσο και μεταξύ μετρήσεων διαφορετικών εξεταστών, με σφάλματα της τάξης του 10-15% να είναι συνήθη, και μάλιστα τα σφάλματα αυτά να είναι σημαντικά μεγαλύτερα στα έμβρυα με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, δηλαδή αυτά που είναι SGA ή LGA [33]. Δεδομένου αυτών των εγγενών σφαλμάτων στην εκτίμηση του βάρους του εμβρύου, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ δύο διαδοχικών υπερηχογραφικών ελέγχων ανάπτυξης εμβρύου, δεν θα πρέπει να είναι λιγότερο από 3 εβδομάδες, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα ψευδώς θετικά ποσοστά για την ανίχνευση διαταραχών ανάπτυξης του εμβρύου [31]. Βεβαίως αυτή η σύσταση δεν αποκλείει το να γίνονται πιο συχνές υπερηχογραφικές μετρήσεις του εμβρύου, όταν αυτό ενδείκνυται [31]. Υπερηχογραφικός έλεγχος για εκτίμηση της AC, που εκτελείται σε χρονικό διάστημα 2 εβδομάδες ή και λιγότερο, έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο από 10% ψευδώς θετικό ποσοστό για FGR, ποσοστό μάλιστα που αυξάνεται σε υψηλά επίπεδα προς το τέλος του τρίτου τριμήνου [34].

Το υπολογιζόμενο βάρος του εμβρύου EFW προκύπτει από ποικίλους συνδυασμούς υπερηχογραφικών μετρήσεων της περιμέτρου κεφαλής (HC), της αμφιβρεγματικής διαμέτρου (BPD), του μήκους του μοιραίου οστού (FL) και της περιμέτρου της κοιλιάς (AC) [35]. Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε παγκοσμίως αποδεκτή φόρμουλα υπολογισμού του EFW, και τα τελευταία 60 χρόνια πάνω από 60 μοντέλα υπολογισμού EFW αναφέρθηκαν, τα οποία όμως προκύπταν από μελέτη πολύ μικρού αριθμού εμβρύων (<300) [35]. Το 2018 από τον Κύπριο Νικολαΐδη και την ομάδα του, δημοσιεύτηκε μια μελέτη κατά την οποία κύριος στόχος ήταν να αναπτυχθεί μια νέα φόρμουλα υπολογισμού EFW καθώς και να αξιολογηθεί η ακρίβεια των ήδη υπαρχόντων [35]. Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκαν 5163 μονήρεις κυήσεις στις οποίες είχε γίνει dating με τη μέτρηση CRL στις 11-13 εβδομάδες, και μετρήθηκαν υπερηχογραφικά HC,BPD,AC,FL από τις 22-43 εβδομάδες με τον τελευταίο υπέρηχο να γίνεται 2 μέρες

πριν από τον τοκετό [35]. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι το μοντέλο εκείνο με τη μεγαλύτερη ακρίβεια στον υπολογισμό του βάρους του εμβρύου είναι αυτό που είχε δημοσιευθεί από τον Handlock et al το 1985 [36], και το οποίο ενσωματώνει μετρήσεις HC,AC,FL με ή χωρίς τη μέτρηση του BPD [35]. Ο υπολογισμός του EFW με τη χρήση αυτού του μοντέλου είχε απόκλιση λιγότερο από 10% σε σχέση με το βάρος γέννησης (BW) στο 80% των περιπτώσεων, καθώς επίσης φάνηκε ότι η σχέση των 2 αυτών παραμέτρων είναι γραμμική [35]. Το αξιοσημείωτο είναι ότι η απόδοση του μοντέλου που αναπτύχθηκε στη μελέτη ήταν συγκρίσιμη με αυτή του Handlock et al [35]. Επίσης υψηλή απόδοση πέτυχαν τα μοντέλα των Ott et al (HC,AC,FL) [37], Sabbagha et al (BPD,HC,AC,FL) [38] και Ben-Haroush et al (AC,FL,+/-BPD) [39].

Όσον αφορά την υποκατηγορία των εμβρύων με βάρος γέννησης κάτω από 2.500gr, τα μοντέλα υπολογισμού EFW με τη μεγαλύτερη ακρίβεια ήταν αυτά του Handlock et al [36], Dudley et al [40], Scott et al [41], τα οποία όλα ενσωματώνουν τις μετρήσεις HC,AC,FL [35]. Η φόρμουλα του Scott et al [41] είχε την καλύτερη απόδοση για έμβρυα <2500gr καθώς αναπτύχθηκε ειδικά για την αξιολόγηση των "μικρών" εμβρύων και έτσι έχει μειωμένη απόδοση στον γενικό πληθυσμό και ακόμα μικρότερη για τον υπολογισμό του βάρους των "μεγάλων" εμβρύων [35]. Το μοντέλο του Handlock et al [36] είχε καλύτερη απόδοση από αυτό του Dudley et al [40] και το υπολογιζόμενο βάρος είχε απόκλιση μικρότερη από 10% σε σχέση με το βάρος γέννησης στο 73% των περιπτώσεων των "μικρών" μωρών [35].

Στην υποκατηγορία των μωρών με βάρος γέννησης πάνω από 4000 g η πιο ακριβής εκτίμηση του εμβρυϊκού βάρους προήλθε από το μοντέλο του Ferrero et al (AC,FL) [42], και ακολούθησαν τα μοντέλα των Merz et al (BPD,AC) [43], Chen et al (BPD,HC,AC,FL) [44], και Souka et al (BPD,HC,AC,FL) [45]. Ωστόσο τα ανωτέρω μοντέλα πρόβλεψης έχουν φτωχή απόδοση στον γενικό πληθυσμό και κυρίως στην υποκατηγορία των μικρών μωρών. Το μοντέλο του Handlock et al [36] συμπεριλαμβάνεται στα μοντέλα με την καλύτερη απόδοση για την πρόβλεψη των μεγάλων μωρών και το υπολογιζόμενο βάρος με βάση αυτή τη φόρμουλα είχε απόκλιση μικρότερη από 10% σε σχέση με το βάρος γέννησης στο 76% των περιπτώσεων των μεγάλων μωρών [35].

Όταν χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του Handlock et al [36] για μέτρηση του EFW στον γενικό πληθυσμό, για τα έμβρυα με EFW<2500gr επανυπολογίστηκε το βάρος με τη χρήση του μοντέλου Scott et al [41], ενώ για έμβρυα με EFW>4000gr επανυπολογίστηκε το βάρος με τη χρήση του μοντέλου Ferrero et al [42]. Φάνηκε ότι η στρατηγική αυτή 2 σταδίων απέτυχε να βελτιώσει την ακρίβεια της πρόβλεψης του βάρους γέννησης τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στις υποομάδες μικρών ή μεγάλων μωρών [35]. Παρά τις πολλές προσπάθειες για την ανάπτυξη νέων μοντέλων υπολογισμού EFW, το μοντέλο που αναφέρθηκε το 1985 από τους Handlock et al [36] και που ενσωματώνει μετρήσεις HC, AC και FL παρέχει την πιο ακριβή πρόβλεψη του βάρους γέννησης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση όλων των μωρών, καθώς και αυτά που υποπτεύονται ότι είναι είτε μικρά είτε μεγάλα [35]. Αν και η συσχέτιση μεταξύ του υπολογιζόμενου εμβρυϊκού βάρους και του βάρους γέννησης είναι καλύτερη όταν προκύπτει από το μοντέλο του Handlock σε σχέση με αυτή που προκύπτει μόνο από την μέτρηση της περιφέρειας της κοιλιάς [46], η μέτρηση της περιμέτρου της κοιλιάς AC μπορεί να προβλέψει καλύτερα τα νεογνικά αποτελέσματα

σε βρέφη με βάρος γέννησης μεταξύ 400gr και 1000gr [47]. Όσον αφορά τα πρόωρα έμβρυα με σοβαρό περιορισμό της ανάπτυξης που έχουν αναπτυχθεί ασύμμετρα και που παρουσιάζουν παθολογικές αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία, το βάρος του εμβρύου μπορεί να εκτιμηθεί καλύτερα από τύπους που δεν περιλαμβάνουν το μήκος του μηριαίου οστού ως συστατικό στην εξίσωση πρόβλεψης και η πιο κοντινή προσέγγιση αφορά τον τύπο του Handlock που συμπεριλαμβάνει BPD και AC μόνο [48]. Αντίστοιχα ο υπολογισμός του βάρους γέννησης των συμμετρικά FGR εμβρύων μπορεί να υπολογιστεί καλύτερα με τη χρήση μοντέλου που περιλαμβάνει το FL [48].

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (GROWTH CHARTS)

Τα διαγράμματα εμβρυικής ανάπτυξης προορίζονται για να βοηθήσουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων και για αυτό χρησιμοποιούνται κυρίως για την εκτίμηση της ηλικίας κύησης από το μέγεθος του εμβρύου (π.χ. CRL) [17,19,21], για τη σύγκριση του μεγέθους ενός εμβρύου με δεδομένα αναφοράς όταν η ηλικία κύησης είναι γνωστή σε μια καθορισμένη χρονική στιγμή [32] και για να αξιολογηθεί ο ρυθμός ανάπτυξης ενός εμβρύου μεταξύ 2 διαφορετικών χρονικών σημείων (ταχύτητα ανάπτυξης) [49,50]. Για παράδειγμα ένα έμβρυο του οποίου το υπολογιζόμενο βάρος ταξινομείται πάνω από την 97^η εκατοστιαία θέση σύμφωνα με ένα διάγραμμα εμβρυϊκής ανάπτυξης (chart) θα ωθούσε τους κλινικούς ιατρούς είτε να γεννήσουν πιο νωρίς από την πιθανή ημερομηνία τοκετού είτε να εξετάσουν το ενδεχόμενο για καισαρική τομή έτσι ώστε να αποφύγουν επιπλοκές που μπορεί να σχετιστούν με τοκετό μεγάλου μωρού [51]. Το 2012 από Ioannou et al. δημοσιεύθηκε μια συστηματική ανασκόπηση η οποία εντόπισε 83 δημοσιευμένες μελέτες καμπυλών αναφοράς εμβρυϊκής ανάπτυξης από 32 χώρες και αποκάλυψε μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των τιμών του εύρους των καμπυλών [52]. Ακόμη υπήρξε σημαντική ετερογένεια καθώς τα διαγράμματα βασίστηκαν σε διαφορετικούς πληθυσμούς, μεθοδολογία και μεθόδους στατιστικής ανάλυσης [52]. Μια μελέτη του Salomon et al αξιολόγησε τον αντίκτυπο της χρήσης διαφορετικών charts και διαπίστωσε ότι το 2,6-23,6% των μετρήσεων θα ταξινομηθεί ως μη φυσιολογικές χρησιμοποιώντας 3 διαφορετικά διαγράμματα εμβρυϊκής βιομετρίας [43]. Το 2018 δημοσιεύτηκε ένα review το οποίο συμπεριλάμβανε μελέτες από το 2012 έως και το 2018 που είχαν σκοπό την κατασκευή πινάκων αναφοράς εμβρυϊκής ανάπτυξης [51]. Από τις 20 μελέτες που βρέθηκαν 3 ήταν αυτές που είχαν στόχο την ανάπτυξη διεθνών προτύπων εμβρυϊκής ανάπτυξης και ήταν όλες προοπτικές μελέτες (the INTERGROWTH-21st Project, the NICHD Fetal Growth Studies and the WHO Fetal Study) [51]. Από αυτές οι 2 (the INTERGROWTH 21st Project και the WHO Fetal Study) διεξήχθησαν σε πολλές χώρες, ενώ η NICHD Fetal Growth Study έλαβε μέρος μόνο στην Αμερική [51]. Όπως αναφέρεται από Ohuma et al. [51], ένας από τους βασικούς λόγους που διαφέρουν οι καμπύλες αναφοράς είναι ότι στηρίζονται είτε σε περιγραφικούς είτε σε κανονιστικούς πίνακες [51]. Είναι θεμελιώδης η διαφορά μεταξύ περιγραφικών και κανονιστικών μοντέλων εμβρυϊκής ανάπτυξης [31,51]. Στα περιγραφικά μοντέλα (Descriptive) οι καμπύλες ανάπτυξης δημιουργήθηκαν αναδρομικά και περιγράφουν την κατανομή των μετρήσεων ενός δεδομένου πληθυσμού (μη επιλεγμένου) με ελάχιστα κριτήρια αποκλεισμού σε μια δεδομένη χρονική περίοδο και τόπο όπως για παράδειγμα το μοντέλο των Handlock et al (1991) [31,51,54]. Ωστόσο μόνο ένας περιορισμένος αριθμός τέτοιων περιγραφικών μοντέλων

είναι υψηλής μεθοδολογικής ποιότητας. Αντίθετα τα κανονιστικά πρότυπα (Prescriptive) περιγράφουν την ανάπτυξη κάτω από τις βέλτιστες συνθήκες, παρέχουν δηλαδή εύρος τιμών για το τι πρέπει να αναμένεται όταν οι γυναίκες είναι υγιείς και προέρχονται από υγιείς πληθυσμούς όπως για παράδειγμα οι πίνακες ανάπτυξης INTERGROWTH-21st [31,32,51]. Τα κανονιστικά πρότυπα κατασκευάζονται από προοπτικά δεδομένα για τα οποία το μέγεθος του δείγματος και η επιλογή πληθυσμού είναι προκαθορισμένη και προέρχεται από διεθνείς γεωγραφικούς χώρους με χαμηλό κίνδυνο περιορισμού εμβρυικής ανάπτυξης και εμβρυικών ανωμαλιών, με σωστή χρονολόγηση της κύησης και με εφαρμογή διεθνών πρωτοκόλλων υπερήχων, περιορίζοντας έτσι τις επιπτώσεις των διατροφικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων στα πρότυπα ανάπτυξης [31,32,51]. Τα μοντέλα αυτά αντανακλούν κατάλληλα την σύγχρονη κλινική πρακτική και η ευρεία υιοθέτησή τους θα επιτρέψει την συνεχιζόμενη αξιολόγηση της ανάπτυξης μεταξύ της ενδομήτριας και της εξωμήτριας ζωής [31]. Ως εναλλακτική των περιγραφικών μοντέλων (μοντέλων πληθυσμού) έχουν προταθεί τα προσαρμοσμένα μοντέλα, τα οποία στην ουσία χρησιμοποιούν τους πίνακες αναφοράς προσαρμόζοντας μεταβλητές οι οποίες είναι γνωστές ότι επηρεάζουν το βάρος και την ανάπτυξη του εμβρύου, όπως για παράδειγμα το ύψος και το βάρος της μητέρας, ή εθνικότητα, οι μητρικές καταχρήσεις (κάπνισμα) κ.α. [51,55,56]. Εάν οι μικρές γυναίκες τείνουν να έχουν μικρότερα μωρά, τότε η ενσωμάτωση του μητρικού ύψους, βάρους και εθνικότητας/φυλής στην εξίσωση θα βοηθήσει στον εντοπισμό των μωρών που είναι μικρά λόγω περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης [55,56]. Σε αντίθεση με άλλα διαγράμματα εμβρυϊκής ανάπτυξης, στα προσαρμοσμένα διαγράμματα δεν χρειάζεται να αποκλείονται γυναίκες με βάση τα δημογραφικά τους στοιχεία, καθώς προορίζονται να είναι εξατομικευμένα και συγκεκριμένα για κάθε έγκυο γυναίκα [51,55,56]. Ένα παράδειγμα τέτοιου διαγράμματος είναι το γράφημα της καμπύλης βέλτιστου βάρους (GROW) από τους Gardosi et al. [58,59]. Τα μοντέλα αυτά μπορεί να είναι χρήσιμα σε μονάδες στις οποίες ο πληθυσμός διαφέρει σε σχέση με αυτούς τους παράγοντες με αποτέλεσμα να ανιχνεύουν με καλύτερο τρόπο τα έμβρυα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικές επιπλοκές. Ωστόσο το όφελος μιας τέτοιας προσαρμοσμένης προσέγγισης έναντι των γραφημάτων με βάση τον πληθυσμό δεν αποδείχθηκε σε πρόσφατες μελέτες [56,57].

Το INTERGROWTH-21st Project βασίστηκε σε μια κανονιστική προσέγγιση με στόχο την ανάπτυξη ενιαίων πινάκων τόσο για κάθε μέτρηση εμβρυικής βιομετρίας όσο και για την εμβρυϊκή ανάπτυξη, που θα μπορούσαν να εφαρμοστούν διεθνώς παρά τις όποιες εθνικές διαφορές [32,51] και στηρίχθηκε στα στοιχεία από το WHO-MGRS ότι η ανάπτυξη μεταξύ υγιών πληθυσμών σε διαφορετικά γεωγραφικά περιβάλλοντα είναι παρόμοια [60]. Η μελέτη διεξήχθη σε οκτώ διαφορετικά γεωγραφικά μέρη, Βραζιλία (Pelotas), Κίνα (Πεκίνο), Ινδία (Nagpur), Κένυα (Ναϊρόμπι), Ομάν (Μοσκάτ), Ηνωμένο Βασίλειο (Οξφόρδη), ΗΠΑ (Σιάτλ) και Ιταλία (Τορίνο) και συμπεριέλαβε υγιείς πληθυσμούς με ενδείξεις επαρκών αποτελεσμάτων υγείας όσον αφορά τη μητρική, περιγεννητική και νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα και στη συνέχεια επιλογή υγιών εγκύων γυναικών με καλή διατροφική κατάσταση και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών εγκυμοσύνης [32]. Το project συμπεριέλαβε περισσότερες από 4000 έγκυες στις οποίες έγινε σωστή χρονολόγηση της κύησης από το πρώτο τρίμηνο, και που παρακολουθούνταν υπερηχογραφικά από εξειδικευμένο προσωπικό με

πανομοιότυπα μηχανήματα με εκτίμηση της εμβρυικής βιομετρίας κάθε 5 εβδομάδες [32].

Η μελέτη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)-WHO Fetal Growth Study, αποτελεί την συνιστώσα που αφορά την ανάπτυξη των εμβρύων της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης WHO Multicentre Growth Reference Study, η οποία είχε ως στόχο να δημιουργήσει διαγράμματα ανάπτυξης (growth charts) για κλινική χρήση με βάση πληθυσμούς που στρατολογήθηκαν από πολλές χώρες, μελέτη ανάλογη με την INTERGROWTH-21st Project [61]. Επιλέχθηκαν και εξετάστηκαν 1439 γυναίκες από 10 διαφορετικές χώρες και αφού η ηλικία κύησης επιβεβαιώθηκε κατά το πρώτο τρίμηνο με την μέτρηση CRL, μηνιαίως επαναλαμβάνονταν υπερηχογραφικός έλεγχος των μετρήσεων εμβρυικής βιομετρίας [61].

Η μελέτη του National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Fetal Growth Study, είχε σαν στόχο τη δημιουργία προτύπων εμβρυικής ανάπτυξης ειδικά για την κάθε φυλή. Αυτός ο στόχος βέβαια έρχεται σε αντίθεση με την ιδέα ότι οι καμπύλες εμβρυικής ανάπτυξης θα πρέπει να ταιριάζουν σε όλες τις περιπτώσεις [62]. Η μελέτη περιορίστηκε σε 4 γκρουπ εθνοτήτων Ασιάτισσες, Ισπανόφωνες, Μαύρες και Λευκές γυναίκες στις ΗΠΑ και μελετήθηκαν 1737 κύσεις. Η χρονολόγηση της κύησης έγινε στο πρώτο τρίμηνο και οι έγκυες κατανεμήθηκαν σε ομάδες έτσι ώστε να υπάρχει ένα πρόγραμμα εβδομαδιαίας συλλογής δεδομένων για την ανάπτυξη εμβρύων, χωρίς ωστόσο να υποβάλλονται οι ίδιες γυναίκες σε εβδομαδιαία υπερηχογραφήματα [62]. Η μελέτη, αν και προοπτικής φύσης ήταν hospital-based και βασίστηκε σε συλλογή δείγματος από επιλεγμένα νοσοκομεία και δεν ήταν βασισμένη στην επιλογή δείγματος από τον πληθυσμό [62]. Αυτός ο τρόπος δειγματοληψίας μπορεί να είναι αρκετά προβληματικός καθώς υπάρχουν διαφορετικά επίπεδα υπηρεσιών υγείας που διατίθενται στον πληθυσμό και έτσι θα μπορούσε να αποτελέσει πηγή στατιστικού λάθους (bias) ειδικά σε χώρες χαμηλού εισοδήματος όπου οι περισσότερες έγκυες γυναίκες δεν λαμβάνουν τακτική παρακολούθηση στην κύση τους [51]. Ο Ohuma et al. καταλήγουν ότι από την ανασκόπησή τους διαφαίνεται ξεκάθαρα η έλλειψη κοινής αποδοχής σχετικά με τον τρόπο κατασκευής των εμβρυϊκών διαγραμμάτων [51]. Υπάρχει μια συνεχής συζήτηση σχετικά με το αν μπορεί ένα ενιαίο πρότυπο καμπυλών ανάπτυξης εμβρύων να εφαρμοστεί διεθνώς. Αυτοί που είναι ενάντια σε αυτόν τον ισχυρισμό, δηλώνουν σημαντική επιρροή των γενετικών στοιχείων στις καμπύλες ανάπτυξης, καθώς υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των διαφόρων φυλών που προδιαθέτουν στην παραγωγή φυλετικών/εθνο-ειδικών διαγραμμάτων εμβρυϊκής ανάπτυξης [51]. Αντίθετα οι υποστηρικτές ενός ενιαίου προτύπου ανάπτυξης που θα έχει χρήση διεθνώς υποστηρίζουν ότι οι διαφορές που παρατηρούνται οφείλονται κυρίως σε κοινωνικο-οικονομικούς λόγους όπως η διατροφική κατάσταση και η περιβαλλοντική έκθεση [51]. Η κύρια συζήτηση όσον αφορά τα διαγράμματα εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι εάν η εθνικότητα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και επομένως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στη δημιουργία των διαγραμμάτων [51]. Η σύγκριση των 3 μεγαλύτερων μελετών μοντέλων εμβρυϊκής ανάπτυξης (INTERGROWTH-21st Project, NICHD, WHO Fetal Growth Study) κατέδειξε ότι υπήρχαν ελάχιστες διαφορές μεταξύ των 3 διαγραμμάτων όσον αφορά την περιφέρεια κεφαλής σε όλες τις ηλικίες κύησης [63].

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, ο πιο ευρύτερα διαδεδομένος τύπος customized charts είναι αυτός των Gardosi et al [58,59]. Παρά το γεγονός ότι αρχικές μελέτες έδειξαν πως τα προσαρμοσμένα μοντέλα μπορούν με τρόπο καλύτερο να ανιχνεύσουν τα έμβρυα που είναι σε αυξημένο περιγεννητικό κίνδυνο [64,65,66], εν τέλει πιο πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν παρόμοια δεδομένα [67,68]. Το 2017 δημοσιεύθηκε η πρώτη μετανάλυση από Chiossi et al [56], που έχει στόχο να αξιολογήσει τις δυσμενείς περιγεννητικές εκβάσεις μεταξύ των νεογνών SGA και LGA που προσδιορίζονται από προσαρμοσμένα διαγράμματα ανάπτυξης (customized charts) σε σύγκριση με πρότυπα που βασίζονται στον πληθυσμό (populated-based charts) [56]. Από αυτή τη μετανάλυση φάνηκε ότι χρησιμοποιώντας είτε προσαρμοσμένα διαγράμματα ανάπτυξης είτε διαγράμματα ανάπτυξης βασισμένα στον πληθυσμό, τα έμβρυα με περιορισμό στην ανάπτυξη εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτριο θάνατο, περιγεννητικό θάνατο και εισαγωγή στη μονάδα νεογνών απ' ότι τα έμβρυα χωρίς καθυστέρηση στην ανάπτυξη (FIGURE 7,8) [56]. Όσον αφορά τα μεγάλα για την ηλικία κύησης έμβρυα LGA δεν φάνηκε να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικό θάνατο, εισαγωγή στη μονάδα νεογνών, τρίτου-τέταρτου βαθμού ρήξεις περινέου στη μητέρα ή για νεογνική υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τα non-LGA έμβρυα, χρησιμοποιώντας είτε προσαρμοσμένα διαγράμματα ανάπτυξης είτε διαγράμματα ανάπτυξης βασισμένα σε πληθυσμό [56]. Ωστόσο και τα 2 διαγράμματα επιδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο για δυστοκία ώμων που παρουσιάζουν τα LGA έμβρυα [56].

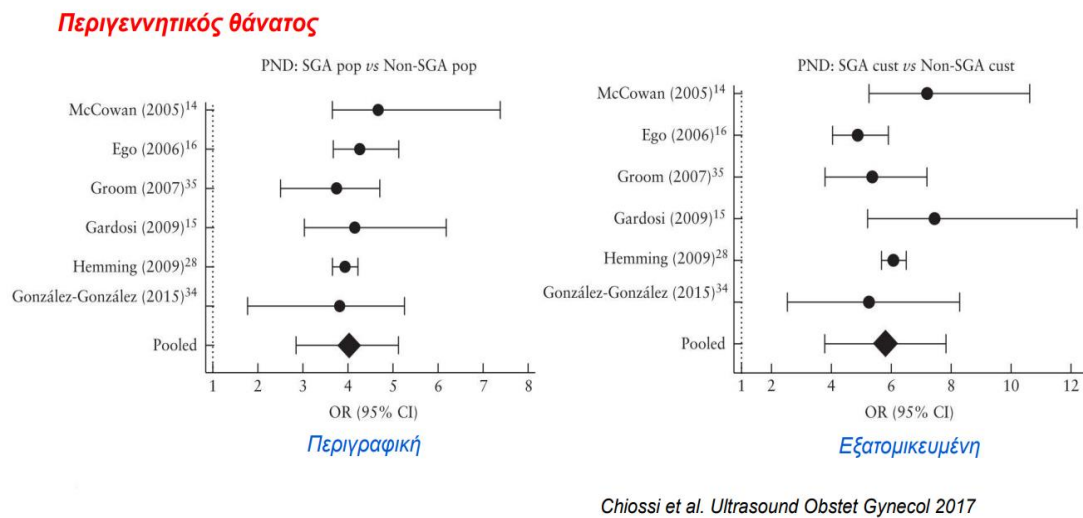
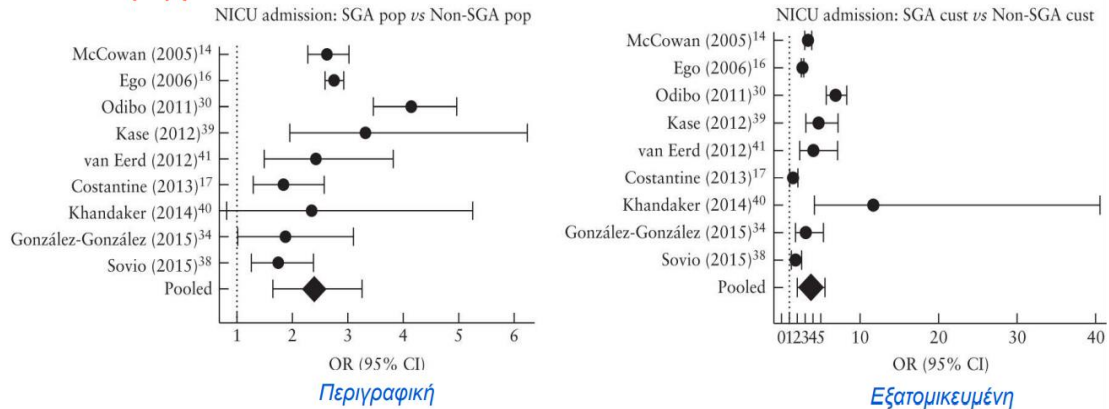


FIGURE 7: Σύγκριση περιγραφικών με προσαρμοσμένα μοντέλα στην ανίχνευση περιγεννητικού θανάτου μεταξύ SGA και non-SGA εμβρύων.

Εισαγωγή MENN



Chiassi et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2017

FIGURE 8: Σύγκριση περιγραφικών με προσαρμοσμένα μοντέλα στην ανίχνευση ανάγκης νοσηλείας στην μονάδα νεογνών μεταξύ SGA και non-SGA εμβρύων.

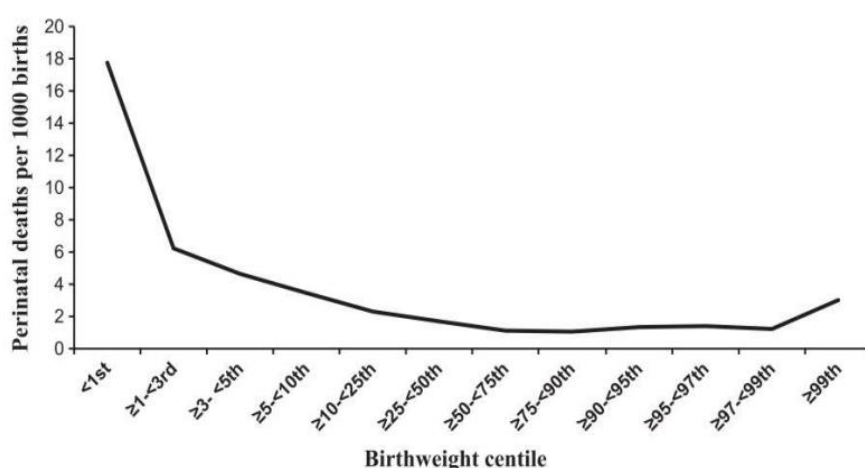
ΒΕΛΤΙΣΤΗ ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΘΕΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ

Μέχρι στιγμής επικεντρωθήκαμε στα 2 άκρα του φάσματος του μεγέθους των εμβρύων, δηλαδή τα μικρά έμβρυα SGA και τα μεγάλα έμβρυα LGA καθώς και το πώς αυτά σχετίζονται με δυσμενή περιγεννητικά συμβάματα. Είναι επομένως πολύ σημαντικό οι κλινικοί μαιευτήρες γυναικολόγοι να γνωρίζουν ποια έμβρυα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο και σε ποια εβδομάδα της κύησης. Επιπλέον είναι εξίσου σημαντικό να γνωρίζουν την ομάδα των εκατοστιαίων θέσεων στα διαγράμματα ανάπτυξης εμβρύων που περιλαμβάνουν τα έμβρυα με το μικρότερο κίνδυνο για περιγεννητικές επιπλοκές. Το 2014 δημοσιεύθηκε η μελέτη των Francis et al [69] στην οποία φάνηκε ότι τα έμβρυα με τα μικρότερα ποσοστά περιγεννητικών θανάτων (1,1 περιγεννητικός θάνατος σε 1000 γεννήσεις) βρίσκονται μεταξύ 50^{ης} και 90^{ης} εκατοστιαίας θέσης στις καμπύλες ανάπτυξης, και έτσι αυτές θεωρούνται ως οι βέλτιστες θέσεις ανάπτυξης [69]. Ανάπτυξη εμβρύων σε καμπύλες μικρότερες από την 50^η συσχετίστηκαν με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά περιγεννητικών θανάτων, παρά το γεγονός ότι ανήκουν στην κατηγορία κανονικών για την ηλικία ανάπτυξης εμβρύων (AGA), γεγονός το οποίο πιθανότερα οφείλεται στην ύπαρξη κάποιου βαθμού πλακουντιακής ανεπάρκειας [69]. Ειδικότερα, νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 25^{ης} και 50^{ης} εκατοστιαίας θέσης είχαν 1,6 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικό θάνατο (OR=1.58, 95%CI=1.3-2.0) [69]. Νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 10^{ης} και 25^{ης} εκατοστιαίας θέσης φάνηκε ότι είχαν δύο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για περιγεννητικό θάνατο (OR=2.1, 95%CI=1.6-2.7) [69]. Όσο μειώνεται το βάρος γέννησης τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος για περιγεννητικό θάνατο έτσι ώστε να φτάνει σε επίπεδα 15,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για μωρά που γεννιούνται κάτω από την πρώτη εκατοστιαία θέση (FIGURE 9) [69]. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά δεδομένα για υψηλή περιγεννητική θνησιμότητα σε μωρά με αυξημένο βάρος γέννησης

εκτός από τα τελειόμηνα μωρά με βάρος γέννησης πάνω από την 99^η εκατοστιαία θέση όπου ο κίνδυνος ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος [69], πράγμα το οποίο ουσιαστικά δικαιολογείται από την υπάρχουσα μακροσωμία αυτών των εμβρύων, που οφείλεται σε καταστάσεις οι οποίες αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα που σχετίζονται με δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα όπως η μητρική παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυστοκία ώμων [69].

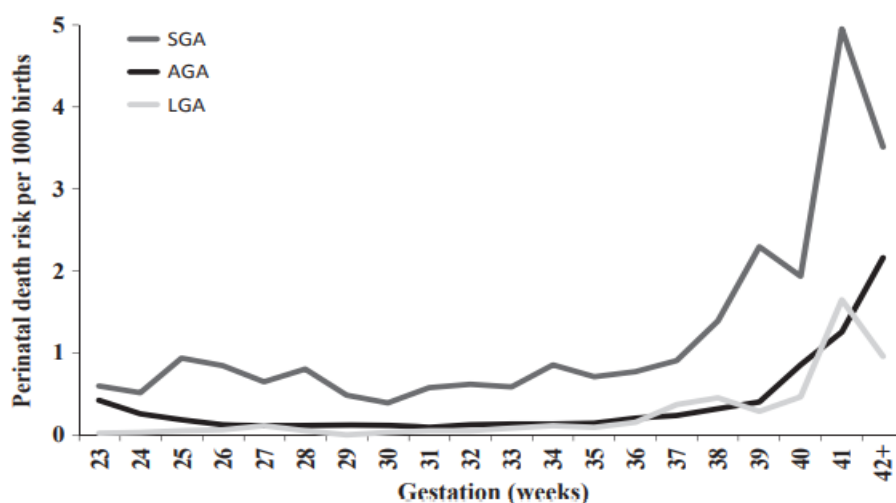
Ένα ακόμη πάρα πολύ σημαντικό στοιχείο που ανέδειξε αυτή η μελέτη έχει να κάνει με τη συσχέτιση της περιγεννητικής θνησιμότητας και την εβδομάδα κύησης, έτσι φάνηκε ότι για όλες τις εκατοστιαίες θέσεις ο κίνδυνος για περιγεννητικό θάνατο αυξάνεται μετά τις 37 εβδομάδες (FIGURE 10) [69]. Ωστόσο η αύξηση αυτή του κινδύνου είναι αναλογικά μεγαλύτερη για τα SGA έμβρυα, με τον κίνδυνο για περιγεννητική θνησιμότητα από 0,76 στις 1000 γεννήσεις στις 36 εβδομάδες να φτάνει στο 2,24 ανά 1000 γεννήσεις στις 39 εβδομάδες [69]. Για όλες τις κατηγορίες εμβρύων η περιγεννητική θνησιμότητα μετά τις 40 εβδομάδες παρουσιάζει ουσιαστική αύξηση, κάτι το οποίο φαντάζει λογικό καθώς συμβαδίζει με την λεγόμενη γήρανση του πλακούντα και έτσι απαιτεί πρωτόκολλα με αυξημένη παρακολούθηση και σύσταση για επαγωγή του τοκετού όταν ολοκληρωθεί η πιθανή ημερομηνία τοκετού [69].

Σαν γενικό συμπέρασμα επομένως αυτή η πολύ σημαντική μελέτη καταλήγει στο ότι τα έμβρυα που αναπτύσσονται σε καμπύλες πάνω από τον μέσο όρο σχετίζονται με χαμηλότερους κινδύνους για δυσμενή περιγεννητικά συμβάματα σε σχέση με τα έμβρυα που αναπτύσσονται σε χαμηλότερες καμπύλες [69], καθώς διατυπώνεται η άποψη ότι οι καμπύλες αυτές αντανακλούν ένα βέλτιστο ενδομήτριο περιβάλλον και μία βέλτιστη πλακουντιακή λειτουργία [69]. Παρ όλα αυτά θα αποτελεί λάθος να θεωρήσουμε ότι έμβρυα μεγαλύτερα από το μέσο όρο με μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη ή παχυσαρκία, βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο καθώς έχει φανεί ότι αυτά τα μωρά βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική νοσηρότητα και πιθανά για αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα [69].



Francis et al. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2008

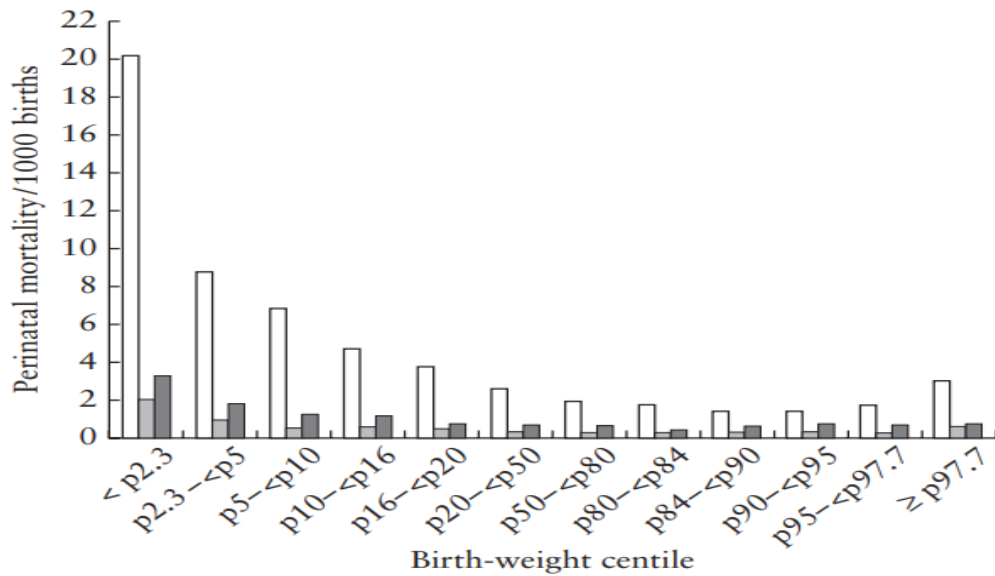
FIGURE 9: Περιγεννητικοί θάνατοι ανά 1000 μονήρεις γεννήσεις, σε σχέση με την εκατοστιαία θέση βάρους γέννησης.



Francis et al. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2008

FIGURE 10: Κίνδυνος για περιγεννητικό θάνατο ανά 1000 μονήρεις γεννήσεις εμβρύων SGA, AGA, LGA σε σχέση με την εβδομάδα κύησης.

Τα ανωτέρω συμπεράσματα επιβεβαιώθηκαν από μια άλλη μεγάλη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015 και διεξήχθη μεταξύ 2002-2008 στην Ολλανδία [70]. Η μελέτη συμπεριέλαβε πάνω από ένα εκατομμύριο μονήρεις κυήσεις, χωρίς συγγενείς ανωμαλίες, οι οποίες κατέληξαν σε τοκετό μετά τις 28 εβδομάδες (28-42εβδ.). Παρατηρήθηκε ότι το υψηλότερο ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας αφορούσε τα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από την 2,3^η Ε.Θ., ενώ τη μικρότερη θνησιμότητα είχαν τα νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 80^{ης}-90^{ης} Ε.Θ. (FIGURE 11). Για καμπύλες ανάπτυξης μεγαλύτερες από την 90^η Ε.Θ. η θνησιμότητα ήταν αυξημένη. Συνολικά, η περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών με βάρος γέννησης μεταξύ 80^{ης}-90^{ης} Ε.Θ. ήταν σημαντικά χαμηλότερη τόσο από εκείνη των νεογνών με βάρος γέννησης μεταξύ 50^{ης}-80^{ης} Ε.Θ. όσο και με βάρος γέννησης ≥ 90 ^{ης} Ε.Θ. [70]. Η θνησιμότητα κατά τον τοκετό αλλά και κατά την νεογνική περίοδο παρατηρήθηκε να είναι χαμηλότερη μεταξύ 80^{ης}-90^{ης} Ε.Θ. (FIGURE 11). Τα ίδια μοτίβα ποσοστών βρέθηκαν και όταν η ανάλυση των δεδομένων περιορίστηκε για τοκετό κατά ή μετά την 37^η εβδομάδα κύησης. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι χαμηλότερο Apgar score αλλά και εισαγωγή στη μονάδα νεογνών ήταν λιγότερο πιθανά να συμβούν για νεογνά με βάρος γέννησης μεταξύ 50^{ης}-80^{ης} Ε.Θ. [70].



Vasak, Ultrasound Obstet Gynecol 2015

FIGURE 11: Διαγραμματική απεικόνιση της περιγεννητικής θνησιμότητας σε σχέση με την Ε.Θ. βάρους γέννησης για μωρά που γεννήθηκαν μεταξύ 28 και 42 εβδομάδων κύησης στην Ολλανδία κατά την περίοδο 2002–2008. □ Antepartum, ■ Intrapartum, ■ Neonatal period

FGR ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ- RISK FACTORS

Έχουν αναγνωριστεί πολυάριθμες καταστάσεις που μπορούν να επηρεάσουν τον φυσιολογικό μηχανισμό που ρυθμίζει την ανάπτυξη των εμβρύων και να οδηγήσουν σε διαταραχές της ανάπτυξης με αποκορύφωμα τον ενδομήτριο περιορισμό της (FGR). Αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε μητρικούς, εμβρυικούς και πλακουντιακούς παράγοντες [71,72] (FIGURE 12).

Maternal Factors

- Maternal hypertension
- Preeclampsia
- Chronic hypertension
- Secondary hypertension
- Renal disease
- Diabetes with vasculopathy
- Autoimmune syndromes—antiphospholipid syndrome, lupus
- Thrombophilia
- Cyanotic heart disease
- Asthma
- Hemoglobinopathy
- Phenylketonuria
- Uterine anomalies—large submucous myomas, septate uterus, synechia
- Life style
- Smoking
- Substance abuse—Alcohol, heroin, methadone, cocaine, others
- Therapeutic agents
- Malnutrition
- Environmental pollution

Fetal Factors

- Aneuploidy
- Trisomy 13, 18, and 21
- Triploidy
- Genomic imprinting and uniparental disomy
- Malformations
- Gastroschisis, omphalocele, diaphragmatic hernia, congenital heart defect
- Preterm birth
- Multiple gestation
- Infection—malaria, rubella, cytomegalovirus, herpes, toxoplasmosis
- Unexplained elevated α -fetoprotein
- Placental Factors
- Confined placental mosaic
- Placenta previa
- Abruption placentae
- Infarction
- Circumvallate placenta
- Placenta accreta
- Hemangioma

Maulik D. Clin Obstet Gynecol 2006

FIGURE 12: Αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου για περιορισμό εμβρυϊκής ανάπτυξης.

ΜΗΤΡΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- Οι **υπερτασικές παθήσεις** της μητέρας αποτελούν πολύ συχνό αίτιο περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται καταστάσεις που επιπλέκονται με αγγειοπάθεια όπως η προεκλαμψία, η χρόνια υπερτασική κατάσταση με ή χωρίς την εμφάνιση προεκλαμψίας, η χρόνια νεφροπάθεια και ο προ-υπάρχων σακχαρώδης διαβήτης με αγγειοπάθεια [71]. Ο κοινός μηχανισμός της παθολογικής διείδυσης της τροφοβλάστης (παθολογική πλακουντοποίηση) που υποβόσκει τόσο στην προεκλαμψία όσο και στον περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης αιτιολογεί το γεγονός ότι η προεκλαμψία συσχετίζεται με 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για SGA εμβρύου. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι όσο πιο σοβαρή και όσο πιο νωρίς στην κύηση εμφανίζεται η προεκλαμψία, τόσο πιο μεγάλη είναι η απόκλιση από το βάρος γέννησης (12% και 23% αντίστοιχα) [73]. Στις περιπτώσεις στις οποίες η κύηση επιπλέχθηκε από προεκλαμψία, η παρουσία προϋπάρχουσας υπερτασικής νόσου αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για FGR [74]. Ιστορικό χρόνιας προ-υπάρχουσας υπέρτασης κατά το screening πρώτου τριμήνου αυξάνει την πιθανότητα για SGA κατά 30-04%. Ομοίως η παρουσία πρωτεϊνουρίας σε αυτό το στάδιο της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο για περιορισμό της ανάπτυξης [71].
- **Αυτοάνοσες παθήσεις** της μητέρας όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και το Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συσχετίζονται με δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα, ενδομήτριο θάνατο, παλίνδρομη κύηση, όταν τα Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APA) είναι θετικά [75]. Επιπρόσθετα η παρουσία θετικών APA αντισωμάτων έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης τόσο SGA όσο και FGR εμβρύων [76,77].
- Η ύπαρξη **θρομβοφιλίας** της μητέρας και η συσχέτιση της με τον περιορισμό της ανάπτυξης των εμβρύων αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο πεδίο στη βιβλιογραφία, με κάποιες μελέτες να την επιβεβαιώνουν και κάποιες άλλες όχι. Σε μια μετανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2005 διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο του παράγοντα V-LEIDEN όσο και παραλλαγών του γονιδίου της προθρομβίνης με τον περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης [78].
- Ο μητρικός τρόπος ζωής (**lifestyle**) και η **χρήση εθιστικών ουσιών** συσχετίζεται με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Το κάπνισμα είναι από τις κύριες ουσίες που οδηγούν σε μειωμένο εμβρυϊκό βάρος και αυτό οφείλεται κυρίως στην αγγειοκινητική δράση της νικοτίνης και στο μονοξείδιο του άνθρακα και τα παράγωγά του, που θεωρείται ότι παρεμποδίζουν την ομαλή παροχή οξυγόνου προς το έμβρυο [79]. Σε μελέτη κοόρτης οι Cliver et al επισήμαναν ότι τα νεογνά των γυναικών που συνέχιζαν να καπνίζουν σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους είχαν κατά μέσο όρο 6% μείωση στο βάρος γέννησής τους σε σχέση με το 1,7% που είχαν τα νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες είχαν σταματήσει το κάπνισμα μετά το πρώτο τρίμηνο. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο αριθμός των τσιγάρων που

κατανάλωναν γυναίκες που συνέχισαν να καπνίζουν κατά τη διάρκεια της κύησης τόσο μικρότερο ήταν το βάρος των νεογνών, δηλαδή υπάρχει μια δόσο-εξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων και του βάρους γέννησης [80]. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι οι μητέρες που καπνίζουν και είναι υπερτασικές εμφανίζουν πολλαπλάσιο κίνδυνο να αποκτήσουν SGA έμβρυο σε σχέση με τις μητέρες που μόνο καπνίζουν [81]. Η κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση συσχετίζεται αφενός με δυσμορφίες εμβρύου και με πνευματική καθυστέρηση, και αφετέρου με περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης [82]. Σε διάφορες μελέτες η χρήση κοκαΐνης κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με εγκεφαλικά επεισόδια, αρρυθμίες, υπέρταση, καθώς και αποκόλληση πλακούντα εγκεφαλοπάθεια εμβρύου και ενδομήτριο θάνατο. Η επίδραση της κοκαΐνης στην εμβρυϊκή ανάπτυξη αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα, ωστόσο σε μία πολυκεντρική μελέτη φάνηκε ότι η έκθεση ενδομητρίως σε κοκαΐνη σχετίζεται με επιβράδυνση της εμβρυϊκής ανάπτυξης [83]. Η επίδραση της πτωχής διατροφής της μητέρας στη εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαρτάται από τη σοβαρότητα της στέρησης καθώς και από το τρίμηνο της κύησης [71]. Το χαμηλό βάρος πριν την εγκυμοσύνη και η χαμηλή αύξηση βάρους κατά την εγκυμοσύνη σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου [72].

- Αν και αρκετές κατηγορίες **φαρμάκων** όπως αντινεοπλασματικά, β-blockers και ιδιαίτερα η ατενολόλη, τα στεροειδή και η φαινυτοΐνη έχουν θεωρηθεί ότι μπορεί να προκαλέσουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, αιτιολογική σχέση μεταξύ αυτών και του περιορισμού της ανάπτυξης έχει αποδειχθεί μόνο για τα αντινεοπλασματικά [71]. Όσον αφορά την χρήση κορτικοειδών για επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας και την συσχέτισή της ή όχι με FGR, σε μια αρχική μελέτη είχε φανεί ότι τα πολλαπλά σχήματα κορτικοειδών (>1 σχήμα) ελλοχεύουν κίνδυνο για καταστολή της εμβρυϊκής ανάπτυξης [84]. Το 2012 σε μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε φάνηκε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση της ενδομήτριας εμβρυϊκής ανάπτυξης σε πρόωρα έμβρυα που έλαβαν πολλαπλά σχήματα δεξαμεθαζόνης (εβδομαδιαία ή ανά 2 εβδομάδες), σε αντίθεση με το σχήμα μίας δόσης που δεν συσχετίστηκε με περιορισμό της ανάπτυξης [85].

ΕΜΒΡΥΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- Οι εμβρυϊκές **χρωμοσωμικές ανωμαλίες** συσχετίζονται με καθυστέρηση στην ανάπτυξη, και παραδοσιακά θεωρείται ότι ευθύνονται για το 7% των FGR εμβρύων. Περίπου το 90% των εμβρύων με τρισωμία 18 θα παρουσιάσουν περιορισμό της ανάπτυξης σε σύγκριση με το 30% των εμβρύων με τρισωμία 21. Ωστόσο τα περισσότερα έμβρυα με ασύμμετρο περιορισμό ανάπτυξης και χωρίς δομικές ανωμαλίες που είναι πάνω από 23 εβδομάδες θα είναι καρυοτυπικά φυσιολογικά [71]. Ο πρώιμος εμβρυϊκός περιορισμός της ανάπτυξης συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα με τρισωμία 18 και 13 [86]. Η μονογονεϊκή δισωμία είναι η κατάσταση κατά την οποία κληρονομούνται από τον ίδιο γονέα και τα δύο ομόλογα κάποιου χρωμοσώματος και αποτελεί μια επιπλέον αιτία που οδηγεί σε FGR. Πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα της κατηγορίας αυτής στοιχειοθετεί η μονογονεϊκή δισωμία χρωμοσώματος 16

μητρικής προέλευσης. Τα ελλείμματα γονιδίων και οι διπλασιασμοί ευθύνονται επίσης για σύνδρομα όπως ο περιορισμός της ανάπτυξης [71].

- Σε μια μελέτη πληθυσμού φάνηκε ότι περίπου το 22% των εμβρύων με συγγενείς ανωμαλίες επιπλέκεται με περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης, μάλιστα όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ανωμαλιών τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος για εκδήλωση FGR. Η ύπαρξη μονήρους ομφαλικής αρτηρίας ακόμα και σε απουσία άλλης συγγενούς ανωμαλίας ή ανευπλοειδίας συσχετίζεται με περιορισμό της ανάπτυξης [87].
- Περίπου το 5-10% των FGR περιπτώσεων οφείλεται σε **συγγενείς λοιμώξεις**, είτε ιογενείς είτε πρωτοζωικές. Οι πιο συχνές ιογενείς συγγενείς λοιμώξεις που σχετίζονται με περιορισμό της ανάπτυξης περιλαμβάνουν την ερυθρά (rubella), τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τον HIV και τον έρπη ζωστήρ (varicella-zoster). Η μείωση του πληθυσμού των κυττάρων που προκαλείται από τη λοίμωξη, θεωρείται ότι αποτελεί τον επικρατέστερο μηχανισμό που οδηγεί στον περιορισμό της ανάπτυξης. Πρωτοζωικές λοιμώξεις που σχετίζονται με FGR περιλαμβάνουν την ελονοσία (malaria) και την τοξοπλάσμωση (toxoplasmosis) [71].
- Ο κίνδυνος για περιορισμό της ανάπτυξης είναι μεγαλύτερος σε **πολύδυμες κνήσεις** και εξαρτάται από την χοριονικότητα. Εμφανίζεται με συχνότητα περίπου 20% στα διχοριονικά έμβρυα, σε σύγκριση με το 30% στα μονοχοριονικά. Το φαινόμενο αυτό πιθανότατα αντανακλά την προσαρμογή των διδύμων στην παροχή κοινών πόρων [71].

ΠΛΑΚΟΥΝΤΙΑΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- Πολυάριθμες ανωμαλίες πλακούντα όπως ο προδρομικός πλακούντας (placenta previa), ο διεισδυτικός/διηθητικός πλακούντας, η αποκόλληση πλακούντα, η υμενική πρόσφυση ομφαλίου λώρου και τα προδρομικά αγγεία αλλά και καλοήθεις όγκοι του πλακούντα (χοριοαγγείωμα) συσχετίζονται με αυξημένα ποσοστά FGR. Ωστόσο, η μητρο-πλακουντιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αποτελεί μια από τις πιο κοινές αιτίες καθυστέρησης της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε κατά τ' άλλα φυσιολογικά έμβρυα [71].

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο ενδομήτριος περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι μια κατάσταση κατά την οποία το έμβρυο δεν επιτυγχάνει το βιολογικό του δυναμικό ανάπτυξης σαν συνέπεια μειωμένης πλακουντιακής λειτουργίας και έτσι παραμένει μια κατάσταση δύσκολη στο να καθοριστεί και να οριστεί. Όπως έχει ήδη αναφερθεί τα FGR έμβρυα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητική θνησιμότητα και θνητότητα καθώς και για φτωχές μακροχρόνιες εκβάσεις όπως μειωμένη νευρολογική ανάπτυξη και καρδιαγγειακά και ενδοκρινολογικά προβλήματα. Μέχρι και το 2016 δεν υπήρχε κάποιος gold standard κανόνας για τη διάγνωση FGR εμβρύων, και χρησιμοποιούνταν η διαφορά στο μέγεθος χρησιμοποιώντας καμπύλες πληθυσμού με ένα τυπικό κατάφλι την 10^η, 5^η ή 3^η εκατοστιαία θέση. Ωστόσο τα SGA έμβρυα διαφέρουν από τα FGR έμβρυα καθώς περιλαμβάνουν μικρά αλλά παρόλα αυτά υγιή έμβρυα τα οποία βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο για δυσμενή περιγεννητικά συμβάματα [88]. Επιπρόσθετα, τα έμβρυα τα οποία

βιώνουν περιορισμό της εμβρυϊκής τους ανάπτυξης και δεν επιτυγχάνουν το αναπτυξιακό δυναμικό τους αλλά παρόλα αυτά βρίσκονται πάνω από την 10η εκατοστιαία θέση πολλές φορές παραμένουν υπό-διαγνωσμένα παρά το ότι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικά συμβάματα [89]. Κρίνεται επομένως αναγκαίο η ύπαρξη διαγνωστικών κανόνων έτσι ώστε να διαχωρίσουν τα FGR έμβρυα από τα SGA. Έτσι το 2016 διεξήχθη το Delphi procedure, το οποίο συμπεριέλαβε εξειδικευμένους σχετικά με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης και παρέχοντάς τους 18 βιβλιογραφικά βασισμένες παραμέτρους σχετικά με τον καθορισμό FGR τους ζητήθηκε να βαθμολογήσουν τις διαγνωστικές αυτές παραμέτρους έτσι ώστε να καθοριστούν τα κριτήρια διάκρισης μεταξύ πρώιμης και όψιμης FGR. Καθορίστηκαν 2 ομάδες παραμέτρων, οι μεμονωμένες παράμετροι που επαρκούν από μόνοι τους για να θέσουν τη διάγνωση FGR και οι συνδυασμένοι παράμετροι που απαιτούν ένα συνδυασμό παθολογικών κριτηρίων για την διάγνωση FGR [90]. Για την πραγματοποίηση της μελέτης προσεγγίστηκαν 106 ειδικοί στο θέμα της ενδομήτριας καθυστέρησης από τους οποίους οι 56 συμφώνησαν να συμμετάσχουν και τελικά οι 45(80%) συμπλήρωσαν και τις 4 φάσεις ερωτήσεων που περιέλαβε η μελέτη και κατέληξαν σε ομοφωνία σχετικά με την ηλικία κύησης διαχωρισμού της πρώιμης και όψιμης FGR καθώς και τα κριτήρια διάγνωσης. Οι 32 εβδομάδες κύησης επιλέχθηκαν σαν όριο διαχωρισμού και για την πρώιμη FGR (<32weeks) καθορίστηκαν 3 μεμονωμένες παραμέτρους (AC<3^η Ε.Θ., EFW<3^η Ε.Θ., απουσία τελο-διαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία) και 4 συνδυασμένες παραμέτρους (AC ή EFW <10^η Ε.Θ. σε συνδυασμό με δείκτη παλμικότητας PI>95^η Ε.Θ. είτε στην ομφαλική αρτηρία είτε στο μέσο όρο των μητριάων αρτηριών. Για τον καθορισμό της όψιμης FGR (>32weeks) ορίστηκαν 2 απόλυτα κριτήρια (AC ή EFW <3^η Ε.Θ.) ή τουλάχιστον 2 από τα εξής 3 συνδυαζόμενα (AC ή EFW <10^η Ε.Θ., πτώση τουλάχιστον 50 εκατοστιαίων θέσεων, CPR<5^η Ε.Θ. ή UmA PI>95^η Ε.Θ.) [FIGURE 13].

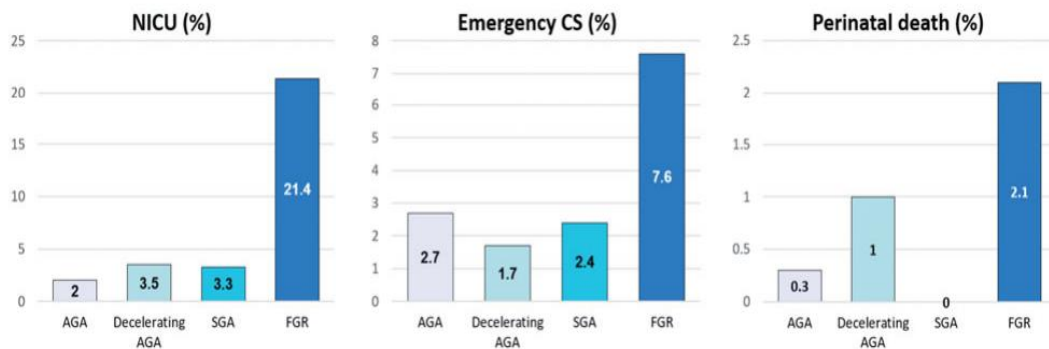
Early FGR: GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies	Late FGR: GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies
AC/EFW < 3 rd centile or UA-AEDF	AC/EFW < 3 rd centile
Or	Or at least two out of three of the following
1. AC/EFW < 10 th centile combined with	1. AC/EFW < 10 th centile
2. UtA-PI > 95 th centile and/or	2. AC/EFW crossing centiles >2 quartiles on growth centiles*
3. UA-PI > 95 th centile	3. CPR < 5 th centile or UA-PI > 95 th centile

Gordijn et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016

[FIGURE 13: Ορισμοί βασισμένοι στη συναίνεση για πρώιμο και όψιμο περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (FGR) επί απουσίας συγγενών ανωμαλιών]

Σε όλες τις περιπτώσεις συμφωνήθηκε ομόφωνα ότι θα πρέπει να υπάρχει απουσία συγγενών ανωμαλιών για τη διάγνωση τόσο της πρώιμης όσο και της όψιμης FGR. Στα απόλυτα κριτήρια διάγνωσης για AC/EFW καθορίστηκε σαν cut-off η 3^η Ε.Θ., δηλαδή η χαμηλότερη εκατοστιαία θέση σε σχέση με την πιο συχνά χρησιμοποιημένη 10^η Ε.Θ., πράγμα το οποίο αντανακλά στο γεγονός ότι ακόμα και σε απουσία παθολογικών λειτουργικών παραμέτρων (π.χ. αυξημένο PI ομφαλικής αρτηρίας) η πρόγνωση των πολύ μικρών εμβρύων (severe SGA) είναι φτωχή [91,92]. Η ανάγκη διάκρισης μεταξύ FGR και SGA εμβρύων με τη χρήση λειτουργικών παραμέτρων τονίστηκε ιδιαίτερος ήδη από το 2014 και την μελέτη PORTO, κατά την οποία 200 ειδικοί καθόρισαν το παθολογικό doppler της ομφαλικής αρτηρίας σαν ένα σημαντικό μεμονωμένο παράγοντα για τη διάγνωση των FGR εμβρύων. Άλλοι λειτουργικοί παράγοντες όπως το doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) και του φλεβώδους πόρου (DV) χρησιμοποιήθηκαν μεν στην αξιολόγηση των FGR εμβρύων αλλά δεν κρίθηκαν κατάλληλοι σαν μεμονωμένοι δείκτες για τη διάγνωση [92].

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω η συναίνεση των κριτηρίων του Delphi πρόσθεσε την επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης η οποία εκφράζεται από πτώση από τουλάχιστον 2 τεταρτημορίων στους πίνακες ανάπτυξης ως συμπληρωματικό κριτήριο για τη διάγνωση των late-onset FGR εμβρύων [90]. Καθώς υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την έκβαση των εμβρύων που παρουσιάζουν επιβράδυνση της ταχύτητας ανάπτυξης αλλά που παραμένουν πάνω από τη 10^η εκατοστιαία θέση, σχεδιάστηκε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2021 από Chatzakis et al. κατά την οποία έγινε σύγκριση των επιπτώσεων των εμβρύων με πτώση τουλάχιστον 50 εκατοστιαίων θέσεων με τα AGA χωρίς επιβράδυνση της ανάπτυξης, SGA και late onset FGR έμβρυα [93]. Ως πρωτογενή αποτελέσματα επιλέχθηκαν ο περιγεννητικός θάνατος είτε ενδομήτριος είτε νεογνικός και η ανάγκη εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών [93]. Η μελέτη συμπεριέλαβε 4394 έμβρυα από τα οποία το 12%(n=515) ήταν AGA με πτώση τουλάχιστον 50 Ε.Θ., το 5%(n=214) ήταν SGA, το 80%(n=3519) ήταν AGA, ενώ το 3%(n=146) πληρούσε τα κριτήρια για FGR. Η συνολική επίπτωση περιγεννητικού θανάτου ήταν 0,4% (n=17 νεογνά), ενώ το 2,8%(n=125) των νεογνών χρειάστηκε να εισαχθεί στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης [93]. Φάνηκε ότι τα AGA έμβρυα με πτώση >50 Ε.Θ. ήταν σε στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο (OR 1.8, 95% CI=1.1–3.1) για εισαγωγή στη μονάδα νεογνών σε σύγκριση με τα AGA έμβρυα, ωστόσο ο κίνδυνος αυτός βρέθηκε συνολικά υψηλότερος στην κατηγορία των FGR εμβρύων. Όσον αφορά την επίπτωση του περιγεννητικού θανάτου, αυτή ήταν υψηλότερη τόσο για τα FGR έμβρυα, όσο και για τα AGA έμβρυα με πτώση >50 Ε.Θ. σε σχέση με τα AGA έμβρυα (OR=6.6, 95% CI 1.8–23.3 και OR=3.8, 95% CI 1.3–11.4) αντίστοιχα (FIGURE 14).



Chatzakis et al. J Mat Fet Neonat Med 2020

FIGURE 14: Τα ποσοστά των περιγεννητικών αποτελεσμάτων στις 3 υπό μελέτη ομάδες.

ΠΛΑΚΟΥΝΤΑΣ ΚΑΙ FGR

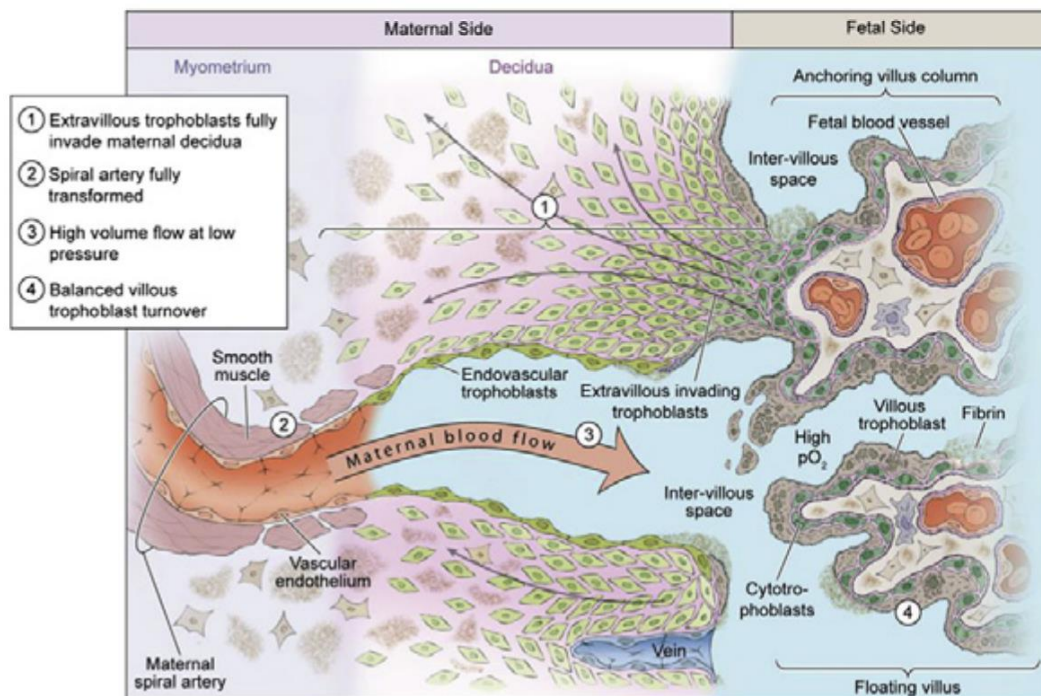
Όπως αναφερθήκαμε σε προηγούμενη ενότητα η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης μπορεί να προκύψει από ποικίλους αιτιολογικούς παράγοντες όπως μητρικούς, εμβρυϊκούς και πλακουντιακούς που οδηγούν σε μειωμένη πλακουντιακή ανάπτυξη και λειτουργία. Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι ήπιες και παρουσιάζονται στο τρίτο τρίμηνο της κύησης και αντιμετωπίζονται με την παρακολούθηση του εμβρύου και την απόφαση για διεκπεραίωση του τοκετού. Ωστόσο υπάρχουν καταστάσεις που αποτελούν πραγματική πρόκληση για τους μαιευτήρες καθώς αποτελούν βαριές περιπτώσεις ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης, η οποία εμφανίζεται πρόωρα και απειλεί τη βιωσιμότητα της κύησης. Τέτοιες καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε βαριές περιπτώσεις FGR αποτελούν οι ανευλοειδίες και οι μικρο-διπλασιασμοί. Μια case series μελέτη περιπτώσεων early-onset IUGR (<32 εβδομάδες) έδειξε ότι το 10% αυτών των περιπτώσεων οφειλόταν σε ανευλοειδίες (κυρίως τρισωμία 18 και τριπλοειδία) [94]. Για το λόγο αυτό οι κλινικές οδηγίες τόσο από το αμερικανικό όσο και από το βρετανικό κολλέγιο συστήνουν ενδελεχή υπερηχογραφικό έλεγχο ή ακόμα και καρυότυπο του IUGR εμβρύου για ανίχνευση πιθανών ανωμαλιών ειδικά όταν το αμνιακό υγρό ή το doppler της ομφαλικής αρτηρίας είναι φυσιολογικά [95]. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι ο επεμβατικός προγεννητικός έλεγχος μπορεί να διαγνώσει ανευλοειδίες και γενετικά σύνδρομα, πολλές γυναίκες είναι διστακτικές στο να επιλέξουν αυτή τη μέθοδο. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο υπέρηχος, είτε με παρατήρηση του εμβρυϊκού φαινοτύπου είτε με παρατήρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης, είναι το μόνο διαθέσιμο εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση πλακουντιακής ανεπάρκειας και ανευλοειδίας, γεγονός το οποίο υποδηλώνεται σε δημοσιευμένες οδηγίες στα δύο μεγαλύτερα textbooks (Williams, Moore) [96,97]. Παράλληλα σε αυτά τα textbooks, γίνεται αναφορά ότι ο ασύμμετρος φαινότυπος IUGR (αυξημένο πηλίκο HC/AC) συναντάται κυρίως στο τρίτο τρίμηνο και υποδηλώνει αδυναμία αιμάτωσης του εμβρύου από πλακουντιακή ανεπάρκεια, ενώ ο συμμετρικός φαινότυπος IUGR (φυσιολογικό πηλίκο HC/AC) απαντάται κατά κύριο λόγο στο δεύτερο τρίμηνο και υποδηλώνει ανευλοειδία εμβρύου [96,97]. Το 2011 από Riyami et al. δημοσιεύθηκε μια μελέτη κατά την οποία αξιολογήθηκε αναδρομικά η συχνότητα εμφάνισης του ασύμμετρου φαινοτύπου IUGR σε σοβαρές περιπτώσεις

ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης πριν τις 33 εβδομάδες κύησης [98]. Φάνηκε λοιπόν ότι στα έμβρυα με σοβαρή πρόωμη IUGR λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας όπως καθορίστηκε από το συνδυασμό παθολογικών Doppler ομφαλικής αρτηρίας σε SGA έμβρυο με ανάγκη τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες, κυρίαρχος φαινότυπος ήταν ο ασύμμετρος (58% των εμβρύων), ποσοστό το οποίο είναι σημαντικά μεγαλύτερο από το αναμενόμενο 5% [98]. Έτσι, σε αντίθεση με τις μέχρι πρότινος ισχύουσες κλινικές οδηγίες, διαπιστώθηκε ότι η πρόωμη έναρξης IUGR σε ένα ευπλοειδές έμβρυο που εμφανιζόταν στο δεύτερο τρίμηνο ήταν πιο πιθανό να είναι ασύμμετρη παρά συμμετρική [98].

Βασιζόμενοι σε παραμέτρους εμβρυϊκής βιομετρίας όπως η περίμετρος κεφαλής (HC), η περίμετρος κοιλίας (AC), το μήκος του μηριαίου οστού (FL) τα FGR έμβρυα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως συμμετρικά και ασύμμετρα [99]. Στα συμμετρικά FGR όλοι οι παράμετροι ανάπτυξης είναι μειωμένοι, ενώ στα ασύμμετρα FGR η περίμετρος κοιλίας είναι κάτω από την 10^η Ε.Θ. και οι υπόλοιποι παράμετροι διατηρούνται σχετικά εντός φυσιολογικών ορίων [99]. Τα συμμετρικά FGR αποτελούν το 20-30% όλων των περιπτώσεων ενδομήτριας καθυστέρησης ανάπτυξης. Καταστάσεις στο πρώτο τρίμηνο της κύησης που επιδρούν και προκαλούν μειωμένη πλακουντιακή λειτουργία και κατ' επέκταση περιορισμό στην παροχή θρεπτικών στοιχείων προς το έμβρυο όπως το κάπνισμα, η χρήση κοκαΐνης, η χρόνια υπέρταση, η αναιμία, ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης που είναι αρρυθμιστος μπορούν να οδηγήσουν σε συμμετρικό FGR. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η τριπλοειδία, είναι από τις κύριες αιτίες που οδηγούν σε συμμετρικά FGR. Συγγενείς λοιμώξεις TORCH παρουσιάζονται στο 5% έως 15% των περιπτώσεων με FGR και αποτελούν μια σημαντική αιτία. Βεβαίως, ανάλογα με το χρόνο και τη διάρκεια εμφάνισης, ο σοβαρός υποσιτισμός του εμβρύου μπορεί να προκαλέσει είτε συμμετρικό είτε ασύμμετρο FGR [99]. Αντίθετα τα ασύμμετρα IUGR αποτελούν το 70-80% όλων των IUGR περιπτώσεων. Οι αιτιολογικοί παράγοντες επιδρούν στο τέλος του δεύτερου ή στην αρχή του τρίτου τριμήνου της κύησης. Ο περιορισμός της ανάπτυξης είναι δυσανάλογος, με σχετική διατήρηση της περιμέτρου της κεφαλής και μείωση της περιμέτρου της κοιλίας η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του λόγου κεφαλής προς ήπαρ (Brain Liver Ratio). Καταστάσεις όπως η προεκλαμψία και η χρόνια υπερτασική νόσος της μητέρας οδηγούν σε μειωμένο remodeling των σπειροειδών αρτηριών, αγγειακή σκλήρυνση και ισχαιμία, εμποδίζοντας έτσι τη ροή του αίματος στο έμβρυο με αποτέλεσμα το εμβρυϊκό γλυκογόνο του ήπατος και οι λιπώδεις ιστοί του σώματος να μειώνονται ενώ ο εγκέφαλος συνεχίζει να αναπτύσσεται κανονικά με προνομιακή παροχή αίματος [99].

Μετά την εμφύτευση της βλαστοκύστης, το έμβρυο περιβάλλεται από ένα εξωτερικό περίβλημα τροφοβλαστικού ιστού το οποίο διεισδύει στο ενδομήτριο στρώμα. Τα εξωλάχνια κύτταρα της τροφοβλάστης (EVT) πολλαπλασιάζονται και περιβάλλουν τα κοντινά μητρικά αγγεία (σπειροειδείς αρτηρίες), έτσι επιτρέπεται στο έμβρυο να σχηματιστεί σε ένα περιβάλλον χωρίς σήματα οξειδωτικού στρες, που υποστηρίζεται από ενδομήτριες αδενικές εκκρίσεις. Οι πρωτόγονες χοριακές λάχνες σχηματίζονται γύρω από το έμβρυο και αναπτύσσονται στον οριστικό πλακούντα. Μέχρι τη χρονική στιγμή των 11 με 13 εβδομάδων οι σπειροειδείς αρτηρίες έχουν μετασχηματιστεί και

διαταθεί (FIGURE 15). Πράγματι το remodeling αυτό των σπειροειδών αρτηριών από τα εξωλάγχια κύτταρα της τροφοβλάστης (EVT) είναι κρίσιμο τόσο για την μελλοντική λειτουργία όσο και για το μέγεθος του πλακούντα [100].



Zur RL. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020

FIGURE 15: Διαγραμματική αναπαράσταση της διεπαφής μητέρας-εμβρύου στο τέλος του πρώτου τριμήνου. Οι σπειροειδείς αρτηρίες μετασχηματίζονται (remodeling) για να διαχέουν μεγάλη ροή αίματος με μικρή πίεση προς τις αναπτυσσόμενες λάχνες του πλακούντα.

ΥΠΟΞΙΑ-ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΚΑΙ ΑΜΥΝΑ

Η υποκείμενη βάση της περιγεννητικής θνησιμότητας σε FGR έμβρυα είναι η στέρηση οξυγόνου ή υποξία, πράγμα το οποίο έχει διαπιστωθεί κατά την νεκροψία και ιστοπαθολογική εξέταση οργάνων που έχουν επηρεαστεί σημαντικά όπως ο εγκέφαλος [101]. Επεισόδια οξείας υποξίας που διαρκούν για μικρό διάστημα πιθανά για λίγα λεπτά, σχετίζονται με τον τοκετό και μπορεί να είναι αποτέλεσμα των συσπάσεων της μήτρας ή/και πιέσεων του ομφάλιου λώρου [FIGURE15] [102]. Η στέρηση οξυγόνου κατά την ενδομήτριο ζωή που διαρκεί για αρκετές εβδομάδες ή ακόμα και μήνες ονομάζεται χρόνια εμβρυϊκή υποξία, και είναι αποτέλεσμα της αυξημένης αντίστασης στην ροή του αίματος από τον πλακούντα προς το κύημα, η οποία προκύπτει από καταστάσεις όπως η πλακουντιακή ανεπάρκεια, η προεκλαμψία, οι φλεγμονώδεις παθήσεις της κύησης όπως η χοριοαμνιονίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης ή ακόμα η μητρική παχυσαρκία (FIGURE 16) [102]. Ανεπαρκής ικανότητα του εμβρύου να ανταπεξέλθει είτε σε οξεία είτε σε χρόνια υποξία το καθιστά ευάλωτο σε τραυματισμό και οδηγεί σε υποξική-ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, με απώτερο αποτέλεσμα την εγκεφαλική παράλυση και αναπηρία στη μετέπειτα ζωή [103-105].

Acute fetal hypoxia	Chronic fetal hypoxia
Umbilical cord compression	Uteroplacental dysfunction
Myometrial contractions during labour	Pre-eclampsia
Myometrial contractures	Gestational or essential hypertension
Short inter-contraction interval	Chorioamnionitis
Placental abruption	Polyhydramnios
Major antepartum haemorrhage	High altitude pregnancy
Abnormal presentation	Maternal smoking
Post-term labour	Maternal cyanotic heart disease
Multiple pregnancy	Maternal respiratory disease
Oligohydramnios	Prolonged rupture of membranes
Intrapartum analgesia	Recurrent antepartum haemorrhage
	Nuchal cord
	Maternal anaemia
	Immune hydrops (Rhesus disease)
	Gestational diabetes
	Maternal obesity
	Multiple pregnancy
	Maternal substance abuse
	Maternal autoimmune disease
	Maternal inherited thrombophilia
	Diabetes mellitus Type 1
	Maternal malaria
	Maternal sickle cell disease
	Fetal cardiac structural abnormality or tachyarrhythmia

Giussani J Physiol. 2016

FIGURE 16: Αίτια εμβρυικής υποξίας

Κατά την εξωμήτριο ζωή η παροχή οξυγόνου από το περιβάλλον είναι αθρόα, ενώ κατά την ενδομήτρια ζωή η παροχή οξυγονωμένου αίματος περιορίζεται από τον πλακούντα. Ωστόσο υπάρχει ένας αριθμός προσαρμοστικών μηχανισμών που είναι μοναδικοί για την ενδομήτρια ζωή και διασφαλίζουν ότι η παροχή οξυγόνου προς το έμβryo υπερέχει των μεταβολικών του αναγκών [102]. Σε σύγκριση με τους ενήλικες οι προσαρμογές αυτές επιτρέπουν στο έμβryo να προσδέσει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη του, να παρέχει αυξημένη βασική ροή στους περισσότερους ιστούς και να απελευθερώνει αυτό το δεσμευμένο οξυγόνο στους εμβρυϊκούς ιστούς σε καταστάσεις υποξίας [106-108]. Επιπλέον, αγγειακές παρακάμψεις στην εμβρυϊκή κυκλοφορία όπως ο φλεβώδης πόρος (ductus venosus) και ο αρτηριακός πόρος (ductus arteriosus) εξασφαλίζουν επαρκή παροχή οξυγονωμένου αίματος στους περιφερικούς ιστούς [107,109,110]. Τέλος τα έμβρυα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα αναστολής ενεργοβόρων λειτουργιών [102].

Η στρατηγική άμυνας του εμβρύου κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξείας υποξίας επικεντρώνεται στην αύξηση της αποτελεσματικότητας αυτών των αντισταθμιστικών μηχανισμών, είτε καταναλώνοντας ακόμη λιγότερο οξυγόνο και εξάγοντας ακόμη περισσότερο οξυγόνο από την αιμοσφαιρίνη είτε κάνοντας καλύτερη χρήση αυτής της περιορισμένης παροχής οξυγονωμένου αίματος [111-113]. Πιο αναλυτικά, όταν το τελειόμηνο έμβryo εκτίθεται σε καταστάσεις οξείας υποξίας οι εμβρυϊκές αναπνευστικές κινήσεις σταματούν και ο εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός μειώνεται, και

οι δύο αυτές αποκρίσεις ευνοούν μια μείωση στην εμβρυϊκή κατανάλωση οξυγόνου [114,115]. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου παρατείνει τον χρόνο τελο-διαστολικής πλήρωσης, αυξάνει τον τελο-διαστολικό όγκο και συνεπώς συμβάλλει στη διατήρηση της καρδιακής παροχής και της πίεσης αιμάτωσης [116]. Λόγω της κοιλιακής διάταξης η αύξηση της πίεσης που θα προκύψει, θα ενισχύσει το μήκος, την τάση και τη συσταλτικότητα του μυομητρίου μέσω του μηχανισμού Frank–Starling, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι λειτουργεί στο τελειόμηνο έμβρυο [117]. Παράλληλα, η μείωση της εμβρυϊκής καρδιακής συχνότητας θα επιβραδύνει τη διέλευση του αίματος μέσω της κυκλοφορίας, αυξάνοντας την αποτελεσματικότητα της ανταλλαγής αερίων στους ιστούς [118]. Επιπρόσθετα, σε απόκριση στην οξεία υποξία παρατηρείται ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας αίματος μακριά από τους περιφερικούς ιστούς με προτεραιότητα σημαντικές για τη ζωή κυκλοφορίες όπως αυτές που αιματώνουν τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα επινεφρίδια ένα φαινόμενο που ονομάζεται ‘brain sparing effect’ [102].

Πλέον είναι ευρέως αποδεκτό ότι η εμβρυϊκή βραδυκαρδία και η περιφερική αγγειοσύσπαση ως απάντηση σε οξεία υποξία πυροδοτούνται αποκλειστικά από χημειο-υποδοχείς που βρίσκονται στον καρωτιδικό και όχι στον αορτικό κόλπο [119]. Έχει αποδειχθεί σε μελέτη, ότι με την εκλεκτική αναστολή των υποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου εμποδίζεται πλήρως η εμβρυϊκή βραδυκαρδία και η αύξηση της αντίστασης στην ροή του αίματος προς την μηριαία κυκλοφορία σε καταστάσεις οξείας υποξίας [119,120]. Στην εμβρυϊκή ζωή, η επίδραση του ερεθισμού των χημειο-υποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου στο εμβρυϊκό εγκεφαλικό στέλεχος οδηγεί σε αύξηση τόσο της συμπαθητικής όσο και της πνευμονογαστρικής δράσης προς την εμβρυϊκή καρδιά, ωστόσο κυριαρχεί η δεύτερη που οδηγεί σε πτώση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου [121]. Επίσης, ο ερεθισμός των χημειο-υποδοχέων του καρωτιδικού κόλπου επιδρά στο εμβρυϊκό εγκεφαλικό στέλεχος και προκαλεί την αύξηση της συμπαθητικής δράσης στα περιφερικά αγγεία που οδηγεί σε αγγειοσύσπασή τους [122]. Μετά από τη διέγερση της εμβρυϊκής καρδιάς και της κυκλοφορίας από τον καρωτιδικό κόλπο εκκρίνονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία χημοκίνες όπως κατεχολαμίνες, βασοπρεσίνη, αγγειοτενσίνη 2 και νευροπεπτίδιο Y [123]. Η αύξηση στο πλάσμα του εμβρύου αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης αντιτίθεται στην παρασυμπαθητική δράση του πνευμονογαστρικού νεύρου στην καρδιά, επιστρέφοντας τον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό στα αρχικά επίπεδα μέσα σε περίπου 30 λεπτά από την έναρξη της οξείας υποξίας [124]. Η αύξηση των κατεχολαμινών και άλλων συσταλτικών παραγόντων στην εμβρυϊκή κυκλοφορία διατηρεί την ενεργοποιημένη περιφερειακή αγγειοσυσταλτική απόκριση, όχι μόνο παρατείνοντας την ανακατανομή της εμβρυϊκής καρδιακής παροχής αλλά βοηθώντας στη διατήρηση της πίεσης αιμάτωσης καθώς συνεχίζεται το επεισόδιο οξείας υποξίας [119].

Το τι συμβαίνει με την ανακατανομή και το φαινόμενο ‘fetal sparing response’ κατά τη διάρκεια της χρόνιας εμβρυϊκής υποξίας ήταν συγκριτικά πιο δύσκολο να μελετηθεί λόγω της τεχνικής δυσκολίας στην *in vivo* καταγραφή της εμβρυϊκής καρδιαγγειακής λειτουργίας σε εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από χρόνια εμβρυϊκή υποξία [102]. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η απόκριση ‘brain sparing response’ που εξηγήθηκε πιο πάνω, επιμένει κατά την χρόνια εμβρυϊκή υποξία [125,126]. Η παραμένουσα ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας από τη μια

μπορεί να εξυπηρετεί τη μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς τον εγκέφαλο σε καταστάσεις χρόνιας υποξίας, αλλά από την άλλη η σταθερά μειωμένη παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών προς τα περιφερικά όργανα παρουσιάζει μια πληθώρα ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων [102]. Στην διαμεσολαβούμενη μέσω του πλακούντα χρόνια υποξία λοιπόν, το έμβρυο προκειμένου να επιβιώσει προσαρμόζεται μειώνοντας την ταχύτητα αύξησής του και επομένως την ανάπτυξή του [100,127]. Οι προσαρμοστικές αλλαγές στην κυκλοφορία του εμβρύου λειτουργούν με τέτοιο τρόπο ώστε να προστατεύουν τον ευάλωτο εμβρυϊκό εγκέφαλο, παρέχοντάς του αυξημένη συγκέντρωση σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, και γι' αυτό χαρακτηρίζονται από ουσιαστική αύξηση της ροής του αίματος στις εγκεφαλικές αρτηρίες με την ταυτόχρονη μείωση της ροής του αίματος στο υπόλοιπο σώμα [100,102,127]. Οι αλλαγές αυτές καταδεικνύονται από το Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (χαμηλό MCA-PI) και της ομφαλικής αρτηρίας (υψηλό UmbArt-PI) σε συνδυασμό με την καλά διατηρημένη ανάπτυξη της κεφαλής και του εγκεφάλου σε σχέση με την μειωμένη ανάπτυξη της κοιλίας, κατάσταση που οδηγεί σε ασύμμετρο IUGR [100]. Επιπλέον η παραμένουσες αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις σε έμβρυα που βιώνουν χρόνια υποξία, θα οδηγήσουν στην αύξηση του εμβρυϊκού καρδιακού μεταφορτίου, με αποτέλεσμα το remodeling των τοιχωμάτων της εμβρυϊκής καρδιάς (μυοκαρδιοπάθειες), και των μεγάλων αγγείων [128,129]. Μάλιστα σύμφωνα με το θεώρημα Barker, καταστάσεις που επηρεάζουν δυσμενώς την ενδομήτρια ζωή συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές, μεταβολικές και νεφρικές παθήσεις στην ενήλικη ζωή [8,130]. Σε καταστάσεις χρόνιας υποξίας λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας όπως η προεκλαμψία, έχει αποδειχθεί ότι το έμβρυο το οποίο εκτίθεται χρονίως σε κινδύνους δεν βιώνει κατ' ανάγκη μια παρατεταμένη κατάσταση μείωσης στην οξυγόνωση του αλλά εκτίθεται σε καταστάσεις επαναλαμβανόμενης υποξίας και επανα-οξυγόνωσης ή ισχαιμίας και επαναιμάτωσης οι οποίες διαφέρουν σε βαρύτητα και σε διάρκεια [102]. Κατά συνέπεια, ένα έμβρυο στα τελικά στάδια της κύησης μπορεί να εκτεθεί σε οξεία υποξία σε ένα υπόβαθρο παρατεταμένων μειώσεων της εμβρυϊκής οξυγόνωσης, που συνήθως αποκαλείται οξεία επί χρόνια υποξία [102]. Εναλλακτικά, ένα τελειόμηνο έμβρυο μπορεί να εκτεθεί σε οξεία υποξία αφού έχει υποχωρήσει μια περίοδος χρόνιας υποξίας, μετά την ομαλοποίηση της εμβρυϊκής οξυγόνωσης, που ονομάζεται οξεία μετά από χρόνια υποξία [102]. Πώς οι οξεία επί χρόνιας υποξία και η οξεία μετά από χρόνια υποξία επηρεάζουν την ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας είναι ένα αντικείμενο το οποίο παραμένει υπό αυξημένο επιστημονικό ενδιαφέρον και συγκεντρώνει μεγάλη κλινική σημασία, ωστόσο η έρευνα και τα δεδομένα που έχουν προκύψει μέχρι στιγμής δεν είναι στο επίπεδο που μπορούν να δώσουν τις προσδοκώμενες απαντήσεις [102].

ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΚΑΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΟΔΟ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ

Καθώς η ανεπάρκεια του πλακούντα επιδεινώνεται, το έμβρυο προσαρμόζεται με προοδευτική αντιστάθμιση. Οι αρχικοί αντισταθμιστικοί μηχανισμοί σε μια αρχική κατάσταση υποξαιμίας, όπως η αύξηση της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αθρόα απελευθέρωση οξυγόνου και η μείωση της ταχύτητας αύξησής, δίνουν τη θέση τους στη σκόπιμη απομάκρυνση του αίματος από τα μη απαραίτητα αγγειακά στρώματα και

ιστούς, προς τα πιο ζωτικής σημασίας εμβρυικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά και τα επινεφρίδια, σε ένα φαινόμενο ανακατανομής που χαρακτηρίζει μια μακροχρόνια κατάσταση υποξίας (fetal brain sparing effect) [131]. Καθώς αυτός ο δεύτερος αιμοδυναμικός μηχανισμός μεγιστοποιείται, γίνεται επίκληση της τελικής λύσης που αφορά την μείωση της δαπάνης οξυγόνου. Σε αυτό το σημείο, η προσαρμογή εξαντλείται, επέρχεται η οξέωση και απειλείται η ασφυξία και ο θάνατος [131].

Το βιοφυσικό προφίλ και η εκτίμηση των αγγειακών εμβρυικών Doppler, αποτελούν την κύρια μέθοδο της εμβρυϊκής αξιολόγησης σε κατάσταση ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης [131]. Το βιοφυσικό προφίλ ενσωματώνει δυναμικές εμβρυϊκές μεταβλητές όπως ο τόνος, οι κινήσεις, οι αναπνευστικές κινήσεις, η ποσότητα του αμνιακού υγρού και το εμβρυϊκό καρδιοτοκογράφημα NST (FIGURE 17) [132]. Βαθμολογία κατά Manning ≤ 4 σχετίζεται με pH εμβρύου ≤ 7.20 , ενώ βαθμολογία < 2 έχει ευαισθησία 100% για οξαιμία [132]. Αυτή η συσχέτιση παραμένει εξαιρετικά σημαντική ακόμη και όταν χρησιμοποιείται μια απλοποιημένη εκτίμηση βιοφυσικού προφίλ που βασίζεται στην αξιολόγηση μόνο του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου και του όγκου αμνιακού υγρού [132]. Το reactive NST αποκλείει την εμβρυϊκή υποξία. Η βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα STV είναι μια βιοφυσική παράμετρος που λαμβάνεται από computerized CTG και αντανάκλα στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε καταστάσεις σοβαρής υποξαιμίας ή υποξίας στο πλαίσιο της FGR, η εμβρυϊκή συμπαθητική και παρασυμπαθητική δραστηριότητα μεταβάλλονται, με αποτέλεσμα τη μειωμένη διακύμανση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου, και ως εκ τούτου, μειωμένη STV [132].

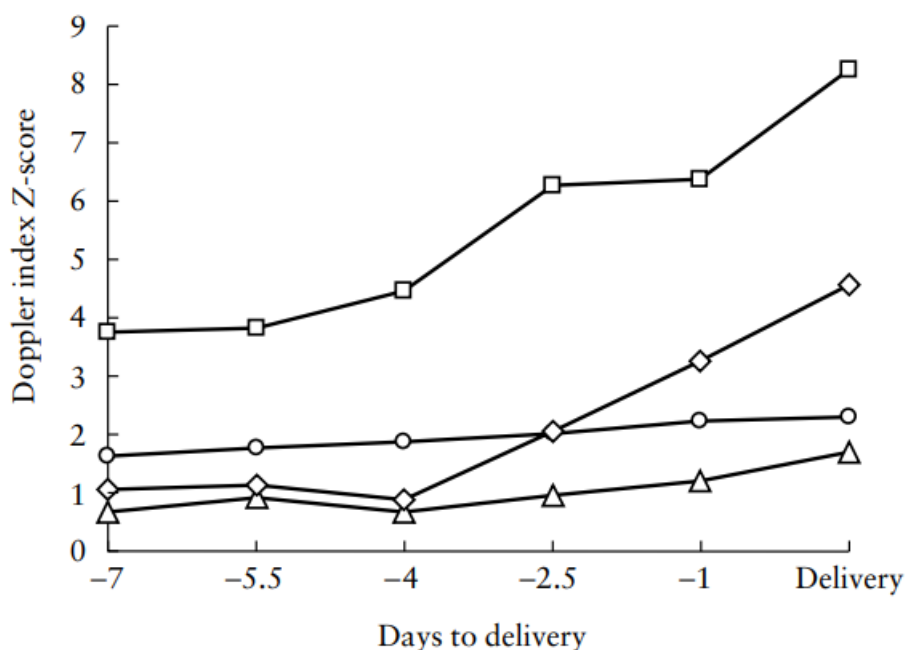
<i>Biophysical variable*</i>	<i>Normal score (score = 2)</i>	<i>Abnormal score (score = 0)</i>
Fetal breathing movement	At least one episode of fetal breathing of at least 30 s duration	Absent fetal breathing, or no episode of more than 30 s
Gross fetal body movement	At least three discrete body/limb movements	Two or fewer body/limb movements
Fetal tone	At least one episode of active extension with return to flexion of fetal limbs or trunk. Includes opening or closing of the hand	Slow extension with return to partial flexion or limb movement without flexion or absent fetal movement
Fetal heart rate	Below 26 weeks gestation: at least two accelerations of ≥ 10 beat accelerations of ≥ 10 s duration 26–36 weeks gestation: at least two episodes of ≥ 10 beat accelerations of ≥ 15 s duration Beyond 36 weeks gestation: at least two episodes of ≥ 20 beat accelerations of ≥ 20 s duration	Less than two episodes of accelerations and durations as specified
Amniotic fluid volume	At least one amniotic fluid pocket of 2×2 cm in perpendicular planes	No amniotic fluid pocket of 2×2 cm in perpendicular planes

*All parameters are examined in a 30-min monitoring interval.

FIGURE 17: Αξιολόγηση βιοφυσικού προφίλ κατά Manning

Αρχικές μελέτες πριν από το 2000 είχαν καταδείξει το γεγονός ότι οι διαδοχικές αλλαγές στην ροή του αίματος στις εμβρυϊκές αρτηρίες και φλέβες συμβαίνουν πριν από τον επηρεασμό των βιοφυσικών παραμέτρων [133-135]. Το 2001 από τον πρωτοπόρο πάνω στην έρευνα των IUGR εμβρύων Baschat, δημοσιεύθηκε μια μεγάλη μελέτη κατά την οποία φάνηκε ότι η πτώση των βιοφυσικών παραμέτρων ακολουθεί την επιδείνωση των αλλαγών των εμβρυϊκών Doppler [131]. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι η σημαντικότερη επιδείνωση των Doppler περιορίστηκε κατά κύριο λόγο στην

τελευταία εβδομάδα πριν από την ανάγκη για τοκετό ή τον ενδομήτριο θάνατο [131]. Η επιδείνωση των Doppler μεταξύ 1ης και 7ης ημέρας της τελευταίας εβδομάδας ήταν στατιστικά σημαντικά πιο έντονη για την ομφαλική αρτηρία (umbilical artery) και τον φλεβικό πόρο (ductus venosus) και λιγότερο έντονη για τη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) [131]. Ειδικότερα, σε διάμεσο χρόνο 4 ημερών πριν από την πτώση του BPS και την ανάγκη για τοκετό παρατηρήθηκε παράλληλη και ταυτόχρονη επιτάχυνση της επιδείνωσης στους δείκτες UA-PI και DV-PI, ενώ το PI της MCA διατηρήθηκε σχετικά σταθερό (FIGURE 18) [131].

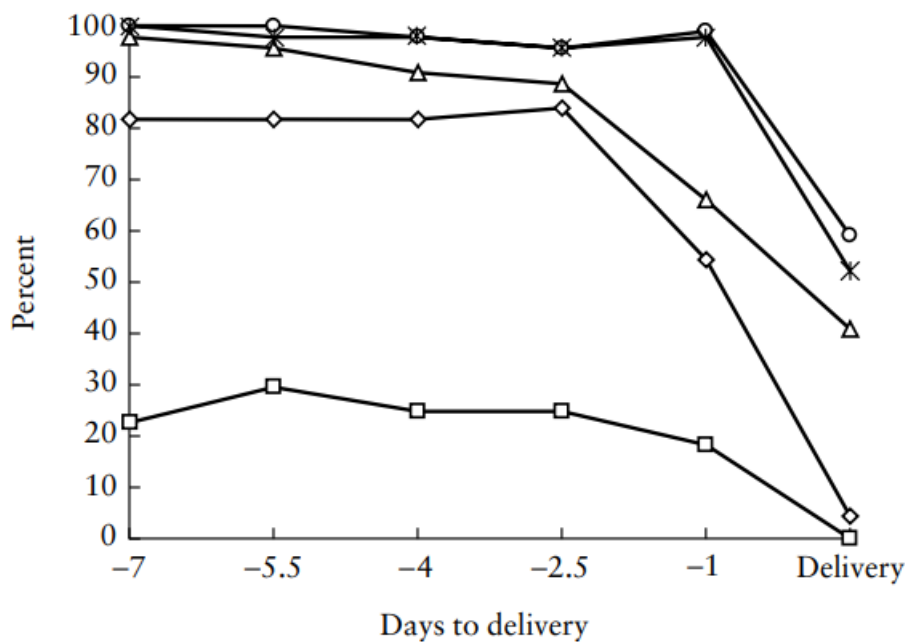


Baschat et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001

FIGURE 18: Διαγραμματική απεικόνιση των Doppler στα διάφορα εμβρυικά αγγεία: PI ομφαλικής αρτηρίας (□), PI μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (○), PI φλεβώδους πόρου (◇), δείκτης μέγιστης ταχύτητας κάτω κοιλίας φλέβας (△). Το PI των Doppler της ομφαλικής αρτηρίας και του φλεβικού πόρου δείχνουν σταθερή και παράλληλη αύξηση την 4^η ημέρα προ του τοκετού, ενώ οι αλλαγές της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και στην κάτω κοίλη φλέβα δεν είναι τόσο έντονες.

Όλα τα έμβρυα παρουσίασαν πτώση σε όλους τους παραμέτρους του βιοφυσικού προφίλ που ακολούθησε αυτήν των Doppler, με την εξαφάνιση των εμβρυικών αναπνευστικών κινήσεων και την μείωση του όγκου του αμνιακού υγρού 2-3 ημέρες πριν από τον τοκετό, ενώ η απώλεια του εμβρυϊκού τόνου και των κινήσεων εμφανίστηκε απότομα τη μέρα του τοκετού (FIGURE 19) [131]. Η εξαίρεση ωστόσο ήταν η αντιδραστικότητα του καρδιακού ρυθμού (NST). Το καθησυχαστικό NST αυξήθηκε από το αρχικό 13% σε 22,3% των εμβρύων 1 εβδομάδα πριν τον τοκετό,

αλλά μειώθηκε στο 0% την ημέρα του τοκετού αποτέλεσμα το οποίο όμως ήταν μη στατιστικά σημαντικό [131].



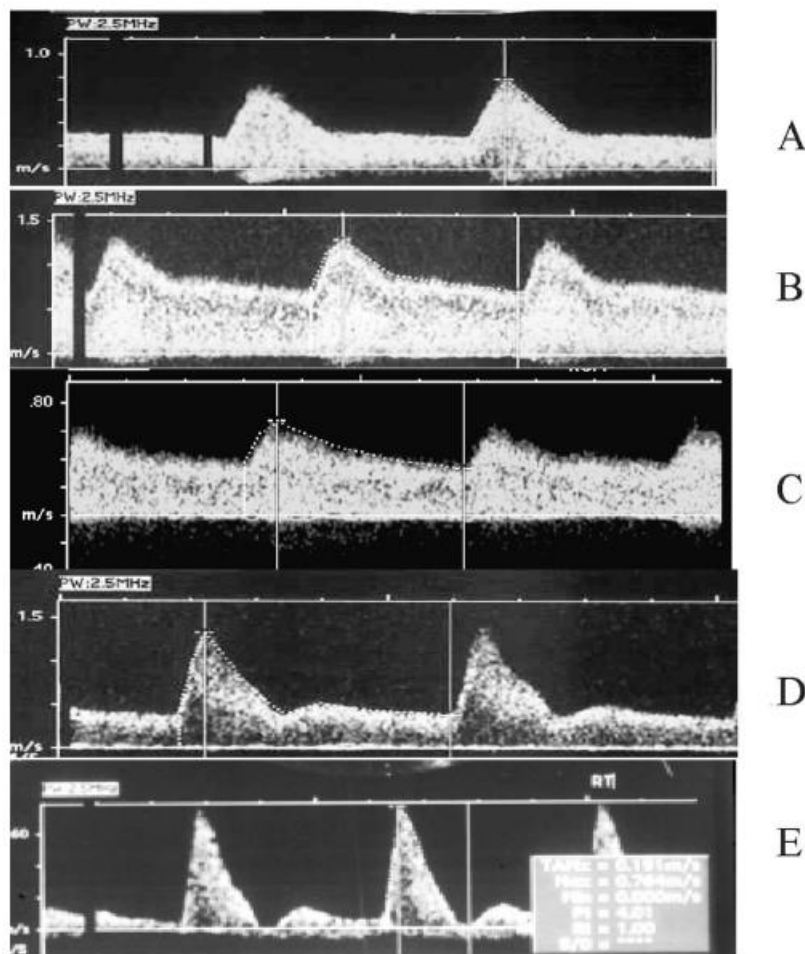
Baschat et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001

[FIGURE 19: Διαγραμματική απεικόνιση των επιμέρους βιοφυσικών συστατικών κατά την τελευταία εβδομάδα πριν από τον τοκετό. Εμβρυϊκός τόνος (O), εμβρυϊκές κινήσεις (X), αναπνευστικές κινήσεις (◇), όγκος αμνιακού υγρού (Δ), καθησυχαστικό NST (□). Όλα τα έμβρυα εμφάνισαν μη καθησυχαστικό non stress test τη μέρα του τοκετού, ενώ όλοι οι υπόλοιποι παράμετροι μειώθηκαν σταδιακά μέχρι την ημέρα του τοκετού]

DOPPLER ΜΗΤΡΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ (UtA)

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, ο μετασχηματισμός (remodeling) των μητριάων αρτηριών αποτελεί το πιο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό μιας επιτυχούς πλακουντοποίησης (FIGURE 14), το οποίο αντικατοπτρίζεται εύκολα με προοδευτική αλλαγή στις κυματομορφές Doppler [136]. Σε καταστάσεις προ της εγκυμοσύνης, οι μη τροποποιημένες μητριάες αρτηρίες παρουσιάζουν υψηλή αντίσταση, ελαστική ανάκρουση με τη μορφή πρώιμων διαστολικών εγκοπών και χαμηλή διαστολική ροή [137]. Η επιτυχής διείσδυση του πλακούντα, αφαιρεί το μυϊκό τοίχωμα των σπειροειδών αγγείων με αποτέλεσμα να διατείνονται και να καθίστανται με ελάχιστη αντίσταση και αυξημένη διαστολική ροή [138,139]. Μελέτες των Doppler σε κήσεις δείχνουν ότι το remodeling των σπειροειδών αρτηριών γίνεται με ταχύτατο τρόπο, με απώλεια της εγκοπής στην κυματομορφή μέχρι τις 12 εβδομάδες, ενώ η χαμηλή αντίσταση εγκαθίσταται το αργότερο μέχρι τις 20 εβδομάδες [140,141]. Όταν η πλακουντοποίηση είναι ελλιπής, η πρώιμη διαστολική εγκοπή παραμένει, η υψηλή αντίσταση δεν υπερκάμπτεται ή αργεί να μειωθεί (FIGURE 20) [142]. Εάν η φυσιολογική διείσδυση της τροφοβλάστης δεν έχει επιτευχθεί μέχρι τις 24-26

εβδομάδες, τότε μετά από αυτό το όριο είναι σχεδόν απίθανο να πραγματοποιηθεί [143].



Harman CR, Baschat AA. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003

FIGURE 20: (A) Η φυσιολογική μητριαία αρτηρία στις 12 εβδομάδες παρουσιάζει σχετικά υψηλή αντίσταση, απουσία εγκοπής. (B) Φυσιολογική μητριαία αρτηρία στο δεύτερο τρίμηνο, αυξημένη διαστολική ροή. (C) Φυσιολογική μητριαία αρτηρία τρίτου τριμήνου, πολύ χαμηλή αντίσταση. (D) Doppler μητριαίας αρτηρίας με υψηλή αντίσταση και εγκοπή που μπορεί να είναι φυσιολογικό στο πρώτο τρίμηνο, αλλά όχι μετά τις 24 εβδομάδες. (E) Πολύ υψηλή αντίσταση, έντονη εγκοπή, απουσία διαστολικών ταχυτήτων σε γυναίκα με λύκο, προεκλαμψία και σοβαρό ενδομήτριο περιορισμό ανάπτυξης (IUGR) στις 28 εβδομάδες.

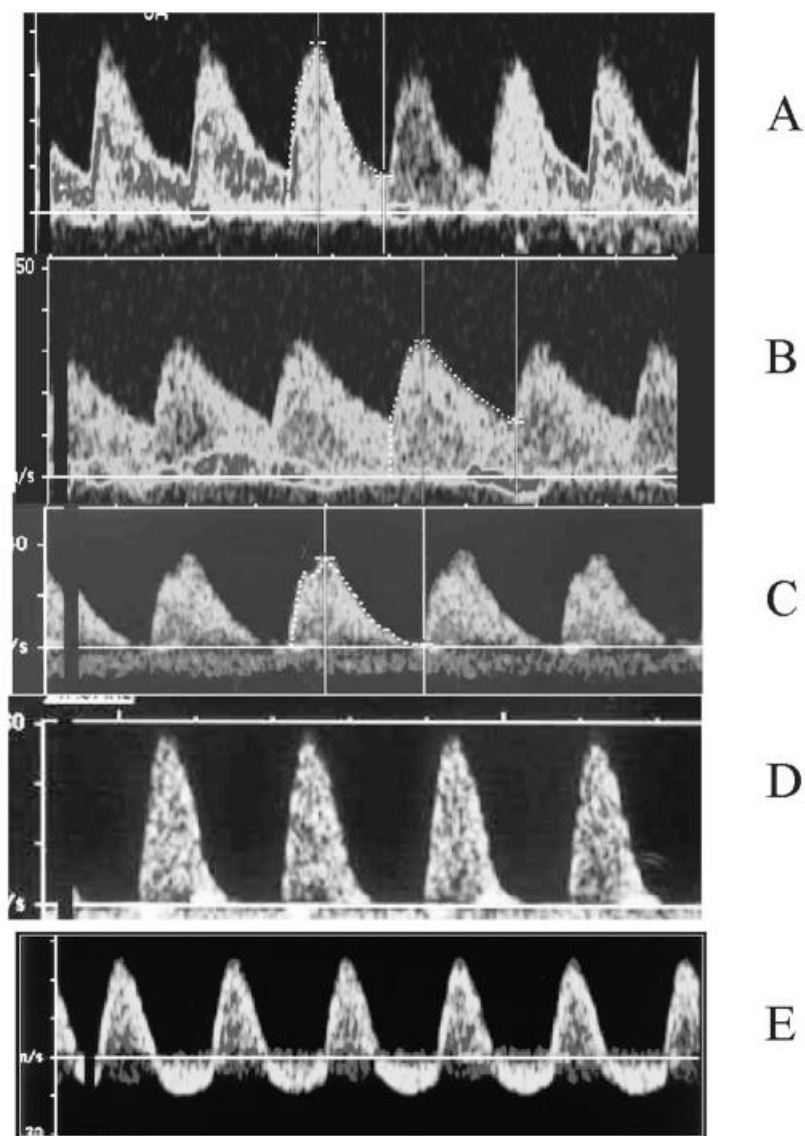
DOPPLER ΟΜΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ (UA)

Στην κυματομορφή του Doppler της ομφαλικής αρτηρίας, η τελοδιαστολική ροή μπορεί να είναι φυσιολογική, μειωμένη, απύσα ή ανάστροφη, αντανακλώντας την

προοδευτική αύξηση της αντίστασης του πλακούντα [144]. Στην πρόωμη φυσιολογική κύηση, όπου ο πλακούντας είναι επιφανειακός, η αντίσταση στην ομφαλική αρτηρία είναι αυξημένη, με την απουσία τελοδιαστολικής ροής να είναι φυσιολογικό εύρημα στις 12-14 εβδομάδες (FIGURE 21) [142]. Όμως η επιτυχής πλακουντοποίηση προκαλεί μείωση της αντίστασης και συνεχή τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία το αργότερο μέχρι τις 14-18 εβδομάδες [145]. Μια συνεχής μείωση της αντίστασης της ομφαλικής αρτηρίας κατά τη πρόοδο της εγκυμοσύνης σχετίζεται στενά με φυσιολογικό βάρος γέννησης και με χαμηλό κίνδυνο εμβρυϊκής δυσφορίας και νεογνικών επιπλοκών [146,147]. Αντίθετα, η αυξανόμενη αντίσταση με εξέλιξη στην απώλεια της τελοδιαστολικής ροής και εν τέλει στην αναστροφή της ροής στο τέλος του καρδιακού κύκλου (η αντίσταση είναι τόσο υψηλή που το αίμα στην πραγματικότητα ρέει πίσω στο έμβρυο) σχετίζεται άμεσα με δυσμενή έκβαση (αιφνίδιο ενδομήτριο θάνατο, ολιγάμνιο, IUGR, δυσμενή περιγεννητικά συμβάματα) [147,148]. Στα νεογνά, ο βαθμός της ανωμαλίας της ομφαλικής αρτηρίας σχετίζεται άμεσα με την οξείωση, την ανάγκη για αναζωογόνηση, αναπνευστική υποστήριξη, υποστήριξη πίεσης και ανεπάρκεια οργάνων πολλαπλών συστημάτων [148]. Μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη συχνότητα ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε μωρά που είχαν απουσία ή ανάστροφη τελοδιαστολική ροή. Σε αυτές τις καταστάσεις, η ανακατανομή της ροής που επιβάλλεται από τις ακραίες αντιστάσεις του πλακούντα οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου και πιθανά εγκεφαλο-αγγειακά συμβάματα [149]. Παρακολούθηση της κύησης βασισμένη σε αξιολόγηση του Doppler της ομφαλικής αρτηρίας είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των δυσμενών αποτελεσμάτων, έτσι το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας έχει τόσο θεραπευτική όσο και προγνωστική αξία στα IUGR [142,150]. Τέλος τα παθολογικά Doppler της ομφαλικής αρτηρίας υποδηλώνουν μη αναστρέψιμη βλάβη του πλακούντα [142].

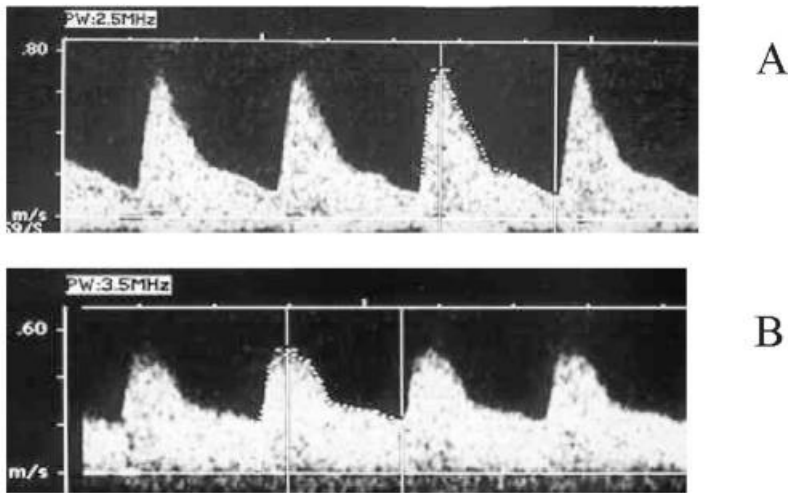
DOPPLER ΜΕΣΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ (MCA)

Η αξιολόγηση της αντίστασης στην κυκλοφορία του εγκεφάλου με τη χρήση του Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αντικατοπτρίζει την ανταπόκριση της συστηματικής κυκλοφορίας σε καταστάσεις υποξίας [151]. Η αντίσταση στη μέση εγκεφαλική αρτηρία υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι αυξημένη με την πρόοδο της κύησης (FIGURE 22). Αυξημένη διαστολική ροή με φθίνουσα τιμή pulsatility index (PI) δηλαδή μείωση της αντίστασης, σηματοδοτεί την έναρξη των αλλαγών στη συστηματική κυκλοφορία του εμβρύου, η οποία είναι απάντηση σε βλάβη του πλακούντα [131,152]. Όπως αναφέρθηκε, η απάντηση αυτή είναι η ανακατανομή του αίματος προς τα σημαντικά όργανα της εμβρυϊκής ζωής όπως ο εγκεφαλος η καρδιά και τα επινεφρίδια (brain sparing effect) που αποδίδεται στην επαγόμενη από υποξία εγκεφαλική αγγειακή διαστολή, που αντιπροσωπεύει επιδείνωση της λειτουργίας του πλακούντα [131,142]. Όταν σε IUGR έμβρυο η υποξία συνεχίζεται με τρόπο μη αντιστρέψιμο, η πτώση της καρδιακής λειτουργίας (breakdown) μπορεί να οδηγήσει σε παλινδρόμηση της ροής MCA, δηλαδή μετατροπή του μειωμένου MCAP I σε αυξημένο MCAP I, γεγονός που ονομάζεται «κανονικοποίηση» [153].



Harman CR, Baschat AA. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003

FIGURE 21: (A) Η φυσιολογική ομφαλική αρτηρία στις 18 εβδομάδες παρουσιάζει σχετικά υψηλή αντίσταση αλλά σταθερή διαστολική ροή. (B) Φυσιολογική ομφαλική αρτηρία στις 36 εβδομάδες με χαμηλή αντίσταση και αυξημένη διαστολική ροή. (C) Υψηλή αντίσταση, χαμηλή διαστολική ροή. (D) Απουσία τελοδιαστολικής ροής (AEDF). (E) Αντεστραμμένη τελοδιαστολική ροή (REDF) σε σοβαρό ενδομήτριο περιορισμό της ανάπτυξης (IUGR).



Harman CR, Baschat AA. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003

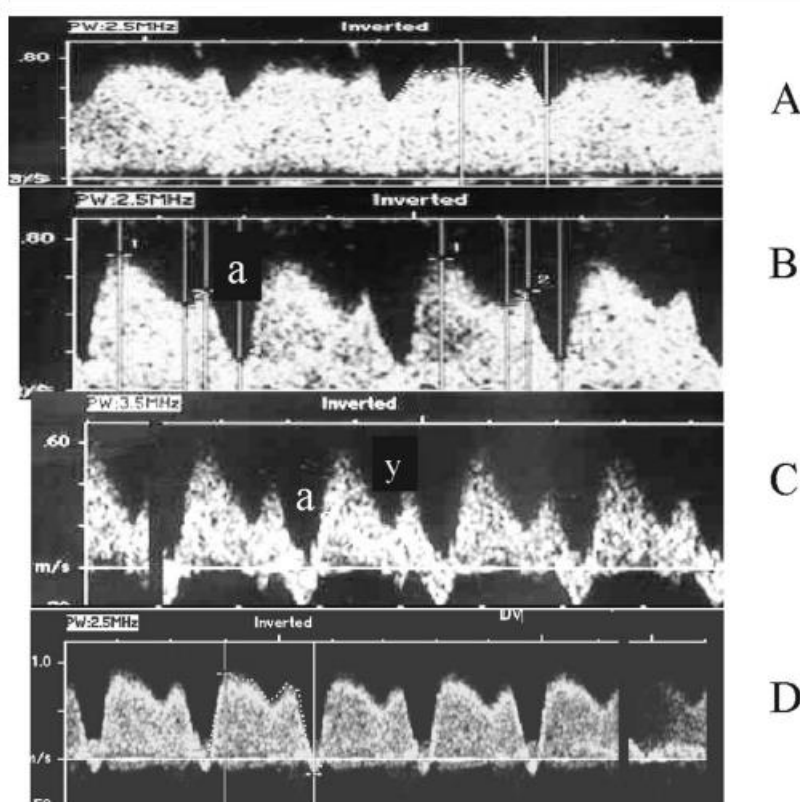
FIGURE 22: (A) Φυσιολογική μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCA) στο τέλος της κύησης, φυσιολογική μέγιστη συστολική ταχύτητα (58 cm/s), υψηλή αντίσταση, χαμηλή τελοδιαστολική ροή. (B) Brain sparing effect, μειωμένη αγγειακή αντίσταση που υποδηλώνει αγγειοδιαστολή και αυξημένη τελοδιαστολική ροή.

Η αξιολόγηση του Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας απεικονίζει με ακρίβεια πραγματικές ταχύτητες ροής του αίματος και αντικατοπτρίζει άμεσα το ιξώδες του αίματος επιτρέποντας έτσι το συμπέρασμα σχετικά με την ύπαρξη εμβρυϊκής αναιμίας σε καταστάσεις όπως η άλλοανοσοποίηση, η εμβρυομητρική αιμορραγία και η λοίμωξη από παρβοϊό [154,155]. Η υιοθέτηση της αξιολόγησης της ταχύτητας ροής στη μέση εγκεφαλική αρτηρία έχει μειώσει τις περιττές επεμβατικές δοκιμές και οδηγεί σε μια ελεγχόμενη και στον κατάλληλο χρόνο ενδομήτρια μετάγγιση με οφθαλμοκέντηση [156].

DOPPLER ΦΛΕΒΩΔΟΥΣ ΠΟΡΟΥ (DV)

Η εκτίμηση του Doppler του φλεβώδους πόρου παρέχει έναν μοναδικό συνδυασμό πλεονεκτημάτων καθώς είναι πρωταρχικός ρυθμιστής της φλεβικής επιστροφής τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε μη φυσιολογικά έμβρυα. Επιπλέον, είναι ένας άμεσος αγωγός αναδρομικών παλμικών κυμάτων του δεξιού κόλπου και ανταποκρίνεται σε αλλαγές στην οξυγόνωση ανεξάρτητα από την καρδιακή λειτουργία. Τέλος απεικονίζεται εύκολα από τις 12 έως τις 40 εβδομάδες λόγω του πολύ εστιακού σήματος έγχρωμου Doppler υψηλής ταχύτητας και του χαρακτηριστικού σήματος ήχου [157,158]. Όπως ήδη έχει αναφερθεί η επιδείνωση της κυματομορφής του Doppler του φλεβώδους πόρου προηγείται και προβλέπει έντονα αλλαγές στη βαθμολογία βιοφυσικού προφίλ (BPS) που απαιτούν τοκετό [131]. Σε περαιτέρω αδυναμία αντιρρόπησης και επακόλουθη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου σε τελικού σταδίου υποξία, προκαλείται αύξηση της αντίστασης στο φλεβώδη πόρο που στην κυματομορφή του Doppler φαίνεται αρχικά σαν πτώση του κύματος α (συστολική κόλπων), στη συνέχεια σαν απουσία τελοδιαστολικής ροής (επιπέδωση κύματος α) και

εν τέλει σαν ανάστροφη ροή του κύματος α (επιστροφή αίματος κατά την συστολή των κόλπων) [158]. Αυτό πιστεύεται ότι προκαλείται από προοδευτική διάταση του ισθμού του φλεβώδους πόρου προκειμένου να αυξηθεί η ροή του αίματος προς την καρδιά, σε μια προσπάθεια να αντισταθμιστεί η ακραία στέρση οξυγόνου, ενώ άλλοι θεωρούν ότι είναι συνέπεια της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης λόγω υψηλού καρδιακού μεταφορτίου (αυξημένη αγγειακή αντίσταση του πλακούντα) ή/και άμεση επίδραση της εμβρυϊκής οξέωσης στη λειτουργία των κυττάρων του μυοκαρδίου [158]. Μια επιπλέον κρίσιμη εφαρμογή του Doppler του φλεβικού πόρου παρουσιάζεται στις 12-14 εβδομάδες, στο υπερηχογράφημα του πρώτου τριμήνου για το screening των χρωμοσωμικών ανωμαλιών [159,160]. Μη φυσιολογικός φλεβώδης πόρος (ανάστροφη ροή του κύματος α, είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ανωμαλιών της εμβρυϊκής καρδιάς και ενισχύει την ανίχνευση του Down συνδρόμου (FIGURE 23) [159].



Harman CR, Baschat AA. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003

FIGURE 23: (A) Φλεβοειδής πόρος – κανονική κυματομορφή στο τρίτο τρίμηνο. (B) Αυξημένη αντίσταση στο φλεβώδη πόρο με μειωμένη ταχύτητα προς τα εμπρός κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής (α κοιλιακό κύμα) σε κύηση 30 εβδομάδων με σοβαρή FGR. (C) Παθολογικό Doppler φλεβώδους πόρου. Ανάδρομο α-κύμα, μη φυσιολογική κάθοδος γ που υποδηλώνει καρδιακή αντιρρόπηση σε περίπτωση σοβαρής IUGR στις 28 εβδομάδες κύησης. (D) Doppler φλεβώδους πόρου στις 12 εβδομάδες κύησης με ανάστροφο κύμα α σε έμβρυο με μεγάλη μεσοκοιλιακή επικοινωνία (VSD) που αποδείχθηκε στις 20 εβδομάδες στο anomaly scan.

ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΣΕ ΠΡΩΙΜΗ IUGR ΚΥΗΣΗ

Η πρώιμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης οφείλεται σε δυσλειτουργία του πλακούντα και είναι κατά κύριο λόγο μια αγγειακή διαταραχή, η οποία ξεκινάει με παθολογία στις λάχνες και καταλήγει σε χαρακτηριστική πολυαγγειακή νόσο του εμβρύου. Η χρόνια ισχαιμία των λαχνών του πλακούντα οδηγεί στη μείωση της έκκρισης PIGF και σε υπερβολική απελευθέρωση sFlt-1 από συγκυτιακούς κόμβους, καταλήγοντας έτσι σε αυξημένη αναλογία sFlt-1/PIGF που χαρακτηρίζει τόσο την πρώιμη FGR όσο και τις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης, γι' αυτό και απαντάται πιο συχνά σε ασθενείς με προεκλαμψία, αυτοάνοσες παθήσεις ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το αγγειακό δίκτυο του πλακούντα [161]. Τόσο σε πρώιμη IUGR όσο και σε όψιμη IUGR τρεις είναι οι κύριες και βασικές προσεγγίσεις. Αρχικός στόχος είναι η καθιέρωση μιας μεθόδου που να δίνει την δυνατότητα πρόβλεψης (screening) των εμβρύων που είναι σε αυξημένο κίνδυνο για ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (θα αναφερθεί στην επόμενη ενότητα). Στη συνέχεια σημαντικό μέρος αποτελεί η γνώση των παθοφυσιολογικών αλλαγών στην υποξία που βιώνει το έμβρυο ενδομητρίως, σε μια πορεία από την αρχή έως την τελική και μη αντιστρέψιμη πλέον εμβρυϊκή δυσφορία. Τέλος είναι ζωτικής σημασίας με γνώμονα την κατανόηση των αλλαγών αυτών να καθοριστεί ο κατάλληλος χρόνος περάτωσης (θα αναφερθεί στην τελευταία ενότητα) της κύησης με όσο το δυνατόν μικρότερο κίνδυνο δυσμενών περιγεννητικών συμβαμάτων, εμβρυϊκής δυσφορίας και μακροπρόθεσμων επιπλοκών (νευροανάπτυξη).

Αρχικές μελέτες εδώ και πάνω από 20 χρόνια κατέδειξαν το γεγονός ότι αυτές οι παθοφυσιολογικές αλλαγές αντικατοπτρίζονται από το Doppler σε αγγεία όπως η ομφαλική αρτηρία, ο φλεβώδης πόρος και η μέση εγκεφαλική αρτηρία [161]. Καθώς η FGR επιδεινώνεται, οι ανωμαλίες του Doppler σε αυτές τις αγγειακές περιοχές επιδεινώνονται επίσης, υποδηλώνοντας ένα διαδοχικό πρότυπο εξέλιξης της νόσου. Αυτή η υποτιθέμενη αλληλουχία και η πρόβλεψη της εμβρυϊκής επιδείνωσης αποτελούν τη βάση για την επιτήρηση Doppler στην IUGR. Τελικά απάντηση στην υπόθεση ότι η αλληλουχία και η επιδείνωση των μεταβολών των εμβρυϊκών Doppler μπορεί να προβλεφθεί και κατ' επέκταση να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση των IUGR εμβρύων, δόθηκε το 2008 από τον κ. Νικολαΐδη και την ομάδα του [162]. Αποτέλεσε την πρώτη πολυκεντρική προοπτική μελέτη καταγραφής αρτηριακών και φλεβικών εμβρυϊκών Doppler και κατέδειξε την αλληλουχία και τον χαρακτήρα των μεταβολών μέχρι και την τελική φάση της μη αντιστρέψιμης εμβρυϊκής δυσφορίας. Η μελέτη διεξήχθη από το 2000 έως και το 2006 και περιέλαβε 104 κύσεις με πρώιμη έναρξη πλακουντιακής δυσλειτουργίας. Οι κύσεις κατανεμήθηκαν σε 3 γκρουπ ανάλογα με την αλληλουχία των μεταβολών των Doppler (FIGURE 24). Ο πρωταρχικός παράγοντας διαφοροποίησης μεταξύ των 3 προτύπων ήταν ο τρόπος με τον οποίο επιδεινώθηκε το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας [162]. Στο πρώτο γκρουπ οι ανωμαλίες των Doppler περιορίστηκαν μόνο στην ομφαλική και μέση εγκεφαλική αρτηρία (ήπια πρώιμη πλακουντιακή δυσλειτουργία), ενώ στα άλλα 2 γκρουπ οι ανωμαλίες των Doppler επεκτάθηκαν και στο φλεβικό σύστημα (προοδευτική και σοβαρή πρώιμη πλακουντιακή δυσλειτουργία) [162].

- Ήπια πλακουντιακή δυσλειτουργία (γκρουπ Α): Χαρακτηρίζεται από ήπια έναρξη και από μη επιδείνωση των μεταβολών των Doppler. Η πρώτη

ανωμαλία Doppler ανιχνεύτηκε περίπου στις 31 εβδομάδες και ήταν η αυξημένη αντίσταση στην ομφαλική αρτηρία (UAPI) ή/και η πτώση του CPR [162]. Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 35 εβδομάδες. Η εξέλιξη από το αυξημένο PI της ομφαλικής αρτηρίας σε μείωση του CPR διήρκεσε κατά μέσο όρο 33 ημέρες, σημαντικά περισσότερο χρόνο από το γκρουπ Β και το γκρουπ Γ.

- Προοδευτική πλακουντιακή δυσλειτουργία (γκρουπ Β): Χαρακτηρίζεται από ήπια έναρξη αλλά από προοδευτική επιδείνωση των Doppler. Η αλληλουχία της επιδείνωσης των Doppler ήταν: Αυξημένο PI ομφαλικής αρτηρίας (UAPI) → μειωμένο CPR → απουσία τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία → αναστροφή της τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία → αυξημένο PI φλεβώδους πόρου (DV) και εν τέλει στην ανάστροφη ροή του κύματος α του φλεβώδους πόρου (FIGURE 25). Η αρχική ανωμαλία Doppler διαγνώστηκε περίπου στις 29 εβδομάδες, ενώ η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 33 εβδομάδες [162]. Η επιδείνωση από το αυξημένο PI ομφαλικής αρτηρίας στο μειωμένο CPR κατά μέσο όρο διήρκεσε 19 ημέρες, σημαντικά περισσότερο χρόνο από τη σοβαρή πρώιμη πλακουντιακή ανεπάρκεια (γκρουπ Γ)
- Σοβαρή πρώιμη πλακουντιακή δυσλειτουργία (γκρουπ Γ): Χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού καρδιαγγειακή επιβάρυνση του εμβρύου, που παρουσιάζεται πρώιμα στην κύηση και που επιδεινώνεται τάχιστα [162]. Αν και τα πιο πολλά έμβρυα της κατηγορίας αυτής παρουσίασαν μια τυπική εξέλιξη των Doppler παρόμοια με αυτή του γκρουπ Β (FIGURE 24), ωστόσο περίπου 4% αυτών παρουσίασε σαν αρχικό εύρημα το αυξημένο PI του φλεβώδους πόρου (DV). Κατά μέσο όρο η πρώτη ανωμαλία διεγνώσθη στις 27 εβδομάδες. Η μέση ηλικία κύησης κατά τον τοκετό ήταν 30 εβδομάδες. Το χρονικό διάστημα μετάπτωσης από το αυξημένο PI της ομφαλικής αρτηρίας στο μειωμένο CPR ήταν 7 μέρες, σημαντικά μικρότερο από τα υπόλοιπα 2 γκρουπ [162].

Placental insufficiency	Sequence of Doppler abnormalities
Mild <i>n</i> = 34	↑UA $\xrightarrow{33 \text{ days}}$ ↓CPR
Progressive <i>n</i> = 49	↑UA $\xrightarrow{19 \text{ days}}$ ↓CPR $\xrightarrow{14 \text{ days}}$ Brain sparing $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ UA A/REDV $\xrightarrow{14 \text{ days}}$ ↑DV $\xrightarrow{8 \text{ days}}$ DV-RAV/UV pulsation
Severe early-onset <i>n</i> = 21	↑UA $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ ↓CPR $\xrightarrow{9 \text{ days}}$ UA A/REDV $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ Brain sparing $\xrightarrow{11 \text{ days}}$ ↑DV $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ DV-RAV/UV pulsation

Turan OM, Nicolaides KH, Baschat AA. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008

FIGURE 24: Κατηγοριοποίηση των γκρουπ πλακουντιακής δυσλειτουργίας σύμφωνα με την αλληλουχία της επιδείνωσης των Doppler. UA: Ομφαλική αρτηρία, CPR: Εγκεφαλοπλακουντιακός δείκτης, A/REDV: Απουσία/ανάστροφη τελοδιαστολική ροή, DV: φλεβώδης πόρος

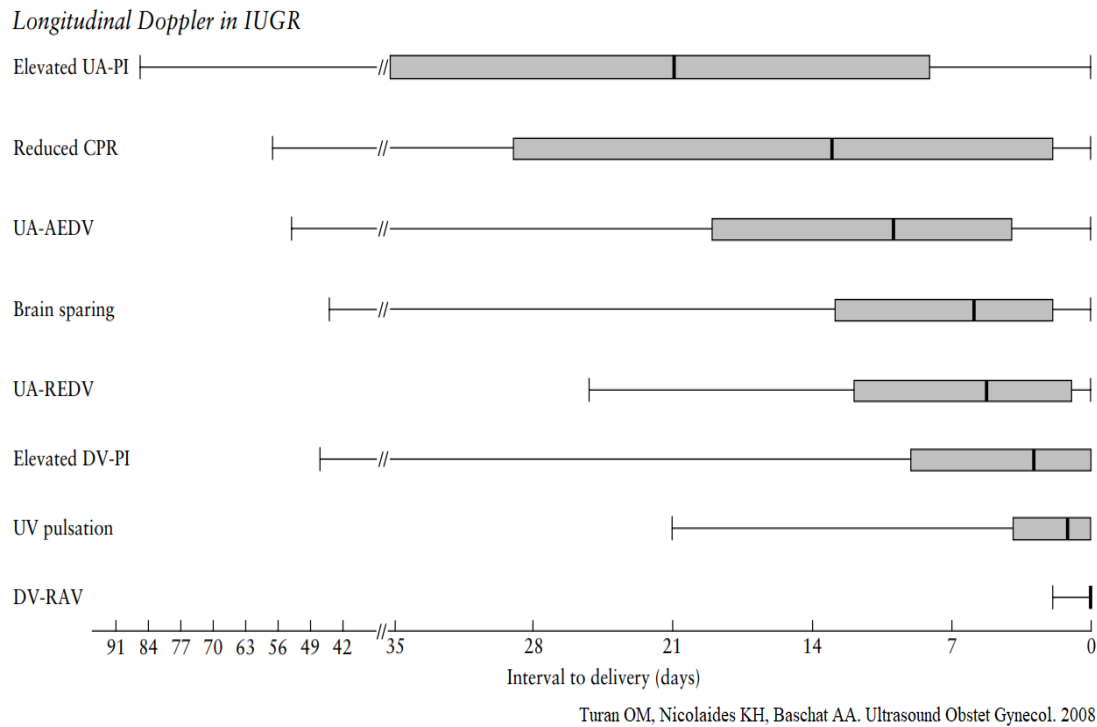


FIGURE 25: Διαγραμματική απεικόνιση της αλληλουχίας των ανωμαλιών Doppler, όπως καθορίζεται από το διάστημα έως τον τοκετό σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης. Με μαύρη κάθετη παύλα απεικονίζεται ο μέσος χρόνος εμφάνισης της κάθε παραμέτρου σε σχέση με την ημέρα τοκετού.

Ο χρόνος εμφάνισης της πρώτης ανωμαλίας του Doppler (αυξημένο PI ομφαλικής αρτηρίας) αλλά και η βαρύτητά της κατά την διάγνωση αποτελούν τους 2 πιο βασικούς παράγοντες που καθορίζουν την εξέλιξη της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης [162]. Όταν η πρώτη ανωμαλία εμφανίζεται νωρίς στην κύηση, τότε η κατάσταση αναμένεται να επιδεινωθεί τάχιστα, ενώ αντίθετα όταν η ανωμαλία αναδεικνύεται αργότερα στην κύηση η επιδείνωση είναι πιο αργή [162]. Σε ασθενείς που εμφανίζονται πριν από τις 30 εβδομάδες, η ύπαρξη επιδείνωσης του Doppler της ομφαλικής αρτηρίας μέσα στις επόμενες 7-10 ημέρες, μπορεί να προβλέψει αξιόπιστα την αλληλουχία της επιδείνωσης των Doppler με την παθολογία του φλεβικού δικτύου να οδηγεί σε πολύ πρώιμες παρεμβάσεις (σοβαρή πρώιμη πλακουντιακή ανεπάρκεια) [162]. Εάν όμως η αρχική παθολογία των Doppler δεν επιδεινωθεί σε αυτό το πρώτο διάστημα τότε είναι απίθανο να συμβεί αυτό αργότερα, και επομένως τα παθολογικά ευρήματα περιορίζονται μόνο στην ομφαλική και τη μέση εγκεφαλική αρτηρία. Τα

έμβρυα αυτά δεν αναπτύσσουν παθολογία στο φλεβικό δίκτυο και είναι πιο πιθανόν να γεννηθούν τελειόμηνα (ήπια πλακουντιακή ανεπάρκεια) [162].

Η μελέτη καταλήγει στο ότι η πρόωμη έναρξης FGR έχει μεγαλύτερο κίνδυνο για ταχεία και παράλληλη επιδείνωση των Doppler της ομφαλικής αρτηρίας και του φλεβώδους πόρου, ενώ η όψιμη έναρξης IUGR φέρει λιγότερες πιθανότητες να εξελιχθεί με τον ανωτέρω τρόπο [162]. Το κύριο εργαλείο για να διαφοροδιαγνωστεί το μοντέλο εξέλιξης και επιδείνωσης είναι το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας. Η παθολογία και η επιδείνωση των Doppler του φλεβώδους πόρου είναι συχνότερη στα έμβρυα που παρουσιάζουν πρόωμη FGR και πολύ σπάνια στα έμβρυα που παρουσιάζουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης μετά τις 30 εβδομάδες [162]. Η ανωτέρω μελέτη τονίζει ότι μόλις διαπιστωθεί ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης θα πρέπει εβδομαδιαίως να εξετάζεται το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας. Μετά την αρχική διάγνωση το άμεσο χρονικό διάστημα 14 ημερών είναι σημαντικό στο να καθοριστεί το πώς θα εξελιχθεί η κατάσταση του εμβρύου καθώς η σοβαρή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης ως αποτέλεσμα σοβαρής πρόωμης πλακουντιακής ανεπάρκειας θα εκδηλωθεί με περιορισμό και σοβαρή επιδείνωση των Doppler της ομφαλικής αρτηρίας και του φλεβώδους πόρου [162]. Εάν σε αυτό το διάστημα των 2 πρώτων εβδομάδων δεν υπάρξει επιδείνωση των αρχικών Doppler τότε το Doppler του φλεβώδους πόρου είναι σχετικά απίθανο να γίνει παθολογικό [162].

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε πρόωμη IUGR τόσο η απουσία τελοδιαστολικής ροής όσο και η αναστροφή τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία (UA) συσχετίζονται καλύτερα με την έκβαση απ' ότι ο εγκεφαλοπλακουντικός δείκτης (CPR), όπως φάνηκε από την μελέτη του van den Broek [163].

ΜΕΤΑΒΟΛΗ DOPPLER ΣΕ ΟΨΙΜΗ IUGR ΚΥΗΣΗ

Η μη φυσιολογική διείσδυση της τροφοβλάστης (παθολογική πλακουντοποίηση) είναι ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη τόσο της πρόωμης IUGR όσο και της όψιμης FGR [164]. Μελέτες έχουν καταδείξει το γεγονός ότι τα έμβρυα αντιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην υποξία ανάλογα με την ηλικία κύησης στην οποία βρίσκονται [165]. Η όψιμη ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης αντικατοπτρίζει την αποτυχία του εμβρύου να φτάσει το αναπτυξιακό δυναμικό που προοριζόταν και απαντάται σε μεγαλύτερη συχνότητα από την πρόωμη IUGR [166]. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι βλάβες του πλακούντα δεν έχουν σημαντική έκταση έτσι ώστε να αυξήσουν την ειδική αντίσταση του πλακούντα που μεταφράζεται σε αυξημένη αντίσταση στην ομφαλική αρτηρία (UAPI), κατ' επέκταση στην όψιμη καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας δεν επηρεάζεται [167].

Ο εγκέφαλος των εμβρύων που βρίσκονται στο τρίτο τρίμηνο έχει αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο, έτσι η πρώτη αιμοδυναμική αλλαγή επί παρουσίας υποξίας είναι η αγγειοδιαστολή των αγγείων του εγκεφάλου, η οποία εάν και αποτελεί μέτρο προστασίας, από μόνη της μπορεί να μην είναι εντελώς ικανή στο να ανταπεξέλθει σε καταστάσεις υποξίας [168]. Σε αυτήν την κατάσταση η ανταπόκριση από την καρδιά και κατ' επέκταση η καρδιακή δυσλειτουργία μπορεί να μην έχει αρκετό χρόνο στο να

εδραιωθεί, έτσι οι εγκεφαλικές βλάβες λαμβάνουν χώρα πιο γρήγορα και ευθύνονται για τις διαταραχές του CTG [88]. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κλασική αλληλουχία επιδείνωση στο Doppler δεν είναι παρούσα [88,167]. Τα όψιμα IUGR είναι πολύ ευαίσθητα εξαιτίας των αυξημένων αναγκών του εγκεφάλου τους σε οξυγόνο, παρά το γεγονός ότι δεν επηρεάζονται τόσο από την προωρότητα σε σχέση με τα πρώιμα IUGR. Επομένως τα έμβρυα αυτά είναι αντιμέτωπα με πολλαπλούς κινδύνους κυρίως λόγω της ανικανότητάς τους να ανταπεξέλθουν σε καταστάσεις υποξίας [169]. Υποδιαγνωσμένα IUGR έμβρυα στο τρίτο τρίμηνο αποτελούν την κύρια αιτία ανεξήγητων ενδομήτριων θανάτων σε χαμηλού κινδύνου κήσεις [170].

Όσον αφορά την παθολογία των Doppler αλλά και το μοτίβο της αλληλουχίας που ακολουθούν σε όψιμες καταστάσεις ενδομήτριας καθυστέρησης, οι πρώτες μελέτες χρονολογούνται περίπου από το 2000, όπου αναφέρονται περιπτώσεις όψιμων IUGR με φυσιολογικό Doppler ομφαλικής αρτηρίας να συσχετίζονται με δυσμενή περιγεννητικά συμβάματα [168]. Το 2013 η μελέτη PORTO κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν πολλά διαφορετικά μοτίβα εξέλιξης των Doppler και ότι η πιο κλασική αλληλουχία εξέλιξης στην οποία το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας είναι το πρώτο παθολογικό εύρημα που απαντάται είναι παρούσα μόνο στο 46% των περιπτώσεων, ως εκ τούτου το Doppler της ομφαλικής αρτηρίας δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνο του για την παρακολούθηση και τον καθορισμό του χρόνου τοκετού στις IUGR κήσεις [88]. Μεταγενέστερες μελέτες και με γνώμονα την παθοφυσιολογία που αναφέρθηκε παραπάνω επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση τόσο του Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA), όσο και του εγκεφαλοπλακουντιακού δείκτη (CPR) καθώς αντιπροσωπεύουν την αγγειοδιαστολή που είναι το κύριο σημείο στην όψιμη FGR [168,171,172]. Όταν MCA PI <5^η Ε.Θ. θεωρείται ότι είναι marker αγγειοδιαστολής, ακόμα και επί φυσιολογικού PI ομφαλικής αρτηρίας [173]. Μελέτες δείχνουν ότι ο CPR μπορεί να τροποποιηθεί πριν να γίνει παθολογικό το MCA PI, αποτελώντας έτσι ένα πιο πρώιμο εργαλείο για τη διάγνωση της εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής. Μια τιμή CPR < 1 mg/dl χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής [174]. Η αξιολόγηση του MCA είναι ζωτικής σημασίας για τα όψιμα IUGR μετά τις 35 εβδομάδες κύησης έχοντας καλή συσχέτιση με την εμβρυϊκή νοσηρότητα και θνησιμότητα [168]. Παθολογικό CPR συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για περιγεννητικό στρες, μειωμένο PH στον ομφάλιο λώρο και υψηλότερα ποσοστά εισαγωγής στη μονάδα νεογνών, επομένως σε όψιμα IUGR ο CPR είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το MCA PI σαν μοναδικός δείκτης αξιολόγησης [175]. Έτσι εάν στο τρίτο τρίμηνο, ο μαιευτήρας εξετάζει και αξιολογεί μόνο το UA PI, αυτά τα έμβρυα θα λείψουν και δεν θα μπορούν να προβλεφθούν οι περιγεννητικές επιπλοκές [175].

Συμπερασματικά, υπάρχουν δύο φαινότυποι FGR, η πρώιμη και η όψιμη, που διαφέρουν σε σημαντικά σημεία όπως ο επιπολασμός, η πρόβλεψη στο υπερηχογράφημα πρώτου τριμήνου, η ηλικία κύησης κατά την έναρξη, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα του πλακούντα, η παθολογία στα Doppler, οι μητρικές παθήσεις που συνυπάρχουν (π.χ. προεκλαμψία) και τέλος η περιγεννητική έκβαση [176]. Οι ανωτέρω διαφορές αναδεικνύονται στον παρακάτω πίνακα (FIGURE 26).

<i>Characteristic</i>	<i>Early-onset FGR</i>	<i>Late-onset FGR</i>
Main clinical challenge	Management	Detection
Prevalence	30%	70%
Gestational age at manifestation	< 32 weeks	≥ 32 weeks
Ultrasound findings	Fetus may be very small	Fetus not necessarily very small
Doppler velocimetry	Spectrum of Doppler alterations that involves umbilical artery, middle cerebral artery and ductus venosus	Cerebral blood-flow redistribution
Biophysical profile	May be abnormal	May be abnormal
Hypertensive disorders of pregnancy	Frequent	Not frequent
Placental histopathological findings	Poor placental implantation, spiral artery abnormalities, maternal vascular malperfusion	Less specific placental findings, mainly altered diffusion
Perinatal mortality	High	Low
Maternal cardiovascular hemodynamic status	Low cardiac output, high peripheral vascular resistance	Less marked maternal cardiovascular findings

ISUOG PRACTISE GUIDELINES. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020

FIGURE 26: Κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της πρώιμης και όψιμης έναρξης του περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης (FGR)- ISUOG Practise Guidelines (2020)

SCREENING ΓΙΑ EARLY/LATE ONSET FGR

Ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης (FGR) είναι μια από τις πιο σημαντικές κλινικά μαιευτικές καταστάσεις και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και νοσηρότητας κατά την περιγεννητική περίοδο, γι' αυτό και η προγεννητική πρόβλεψη είναι εξαιρετικά σημαντική και έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση τόσο των δυσμενών περιγεννητικών εκβάσεων όσο και του αιφνίδιου περιγεννητικού θανάτου (stillbirth). Όπως συμβαίνει με κάθε πάθηση, έτσι και με την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, η όσο το δυνατόν πιο πρώιμη αναγνώριση του προβλήματος μπορεί να συνδυαστεί με κάποια θεραπευτική παρέμβαση έτσι ώστε εν τέλει να αποτραπεί η εμφάνιση της. Ωστόσο, η πρόβλεψη για FGR μέχρι και πριν από λίγα χρόνια δεν ήταν τόσο καλή όσο αυτή για την προεκλαμψία (PE), με τα ποσοστά ανίχνευσης (DRs) να κυμαίνονται από 12% έως 47% για ένα ποσοστό 10% ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (FPR) [177,178].

Το screening πρώτου τριμήνου για την ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης στηρίζεται σε 2 πολυκεντρικές μελέτες (SPREE, ASPRE) που προέρχονται από το Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine και την ομάδα του καθηγητή Νικολαΐδη. Με βάση τις ανωτέρω μελέτες το screening για προεκλαμψία στις 11-13 εβδομάδες κύησης χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό παραμέτρων όπως των μητρικών δημογραφικών χαρακτηριστικών, του ιατρικού ιστορικού, της καταγραφή της μέσης αρτηριακής πίεσης και του Doppler των μητριάων αρτηριών, αλλά και του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα στο πλάσμα της μητέρας (PLGF). Έτσι είναι δυνατόν να ανιχνεύσει περίπου το 90% των γυναικών οι οποίες θα αναπτύξουν πρώιμη προεκλαμψία με ανάγκη για τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες, το 75% με προεκλαμψία πριν τις 37 εβδομάδες και το 45% με προεκλαμψία μετά τις 37 εβδομάδες με 10%

ψευδώς θετικά αποτέλεσμα [179,180]. Η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη ASPRE έδειξε ότι σε γυναίκες με μονήρη κύηση που κατατάσσονται ως υψηλού ρίσκου για προεκλαμψία (>1 στα 100) η προφυλακτική χορήγηση 150mg ασπιρίνης καθημερινά από τις 11-14 εβδομάδες έως και τις 36 εβδομάδες κύησης μειώνει την επίπτωση της προεκλαμψίας <32εβδ. κατά 89%, της προεκλαμψίας <37εβδ. κατά 62%, ενώ δεν φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στην προεκλαμψία >37εβδ. [181]. Επιπρόσθετα σε μια μελέτη φάνηκε ότι η πρόωμη ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης συσχετίζεται με παρόμοιους μητρικούς και βιολογικούς παράγοντες όπως και η πρόωμη προεκλαμψία [182]. Έτσι θεωρήθηκε ότι είναι δυνατόν να αναμένουμε από το συνδυασμένο screening test του πρώτου τριμήνου για προεκλαμψία, να μπορεί να ανιχνεύσει μια μεγάλη μερίδα των εμβρύων που βιώνουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης με ή χωρίς την παρουσία προεκλαμψίας. Επίσης θεωρήθηκε ότι είναι δυνατό να αναμένουμε ότι η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης θα μειώσει κατά παρόμοιο τρόπο με την προεκλαμψία και την επίπτωση των FGR εμβρύων [183].

- Πρόβλεψη και πρόληψη SGA>37 εβδομάδες

Δεδομένα από την SPREE έδειξαν ότι μόνο το 20,7% των SGA(<10ⁿ E.Θ.) εμβρύων που θα γεννηθούν μετά τις 37 εβδομάδες μπορούν να ανιχνευθούν από το screening test του πρώτου τριμήνου για προεκλαμψία. Δεδομένα από την ASPRE έδειξαν ότι η προφυλακτική χρήση ασπιρίνης δεν μειώνει σημαντικά την επίπτωση αυτών των εμβρύων. Συμπερασματικά η χορήγηση ασπιρίνης κατά το screening πρώτου τριμήνου στην ομάδα υψηλού κινδύνου δεν μειώνει την επίπτωση εμφάνισης SGA εμβρύων που θα γεννηθούν μετά τις 37 εβδομάδες (FIGURE 27).

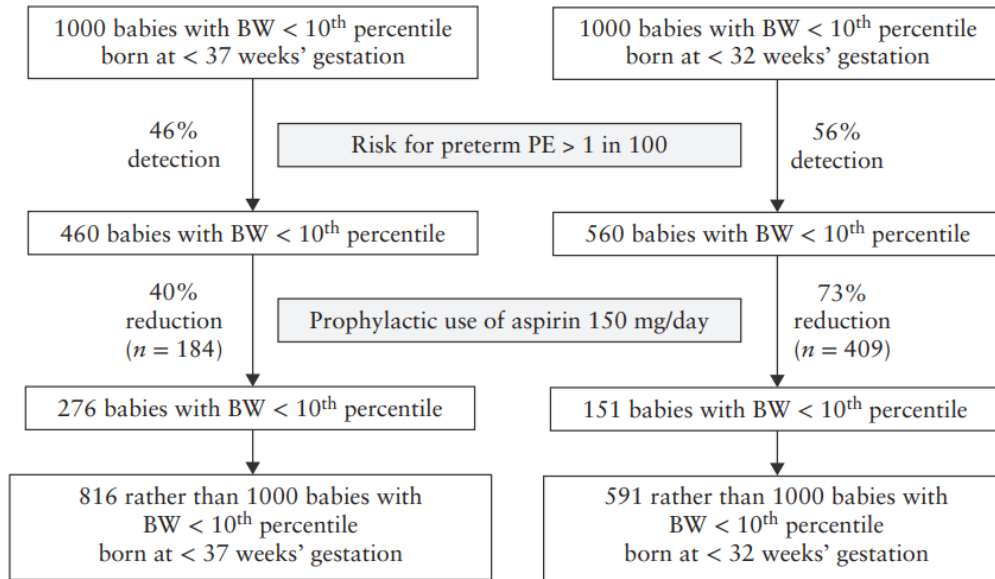
- Πρόβλεψη και πρόληψη SGA<37 εβδομάδες

Δεδομένα από την SPREE έδειξαν ότι περίπου τα μισά (45,8%) των SGA(<10ⁿ E.Θ.) εμβρύων που θα γεννηθούν πριν τις 37 εβδομάδες μπορούν να προβλεφθούν από το screening test του πρώτου τριμήνου. Δεδομένα από την ASPRE έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης στο γκρουπ υψηλού κινδύνου μειώνει την επίπτωση γέννησης SGA πριν τις 37 εβδομάδες κατά 40% (FIGURE 27).

- Πρόβλεψη και πρόληψη SGA<32 εβδομάδες

Δεδομένα από την SPREE έδειξαν ότι περισσότερα από τα μισά (56,3%) των SGA(<10ⁿ E.Θ.) εμβρύων που θα γεννηθούν πριν τις 32 εβδομάδες μπορούν να προβλεφθούν από το screening test του πρώτου τριμήνου. Δεδομένα από την ASPRE έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση ασπιρίνης στο γκρουπ υψηλού κινδύνου μειώνει την επίπτωση γέννησης SGA πριν τις 32 εβδομάδες κατά 73% (FIGURE 27).

Η σχετιζόμενη με την ασπιρίνη μείωση στη συχνότητα εμφάνισης SGA οφειλόταν κυρίως στη μείωση της επίπτωσής της σε κυήσεις με προεκλαμψία, για την οποία η μείωση ήταν περίπου 70% σε μωρά που γεννήθηκαν σε < 37 εβδομάδες κύησης και περίπου 90% σε μωρά που γεννήθηκαν σε < 32 εβδομάδες. Σε εγκυμοσύνες χωρίς ΠΕ, η χρήση ασπιρίνης συσχετίστηκε με μη σημαντική μείωση της επίπτωσης SGA που γεννήθηκαν πριν τις 32 εβδομάδες [183].



Tan, Nicolaides. Evidence from SPREE and ASPRE. Ultrasound Obstet Gynecol.2018

FIGURE 27: Πρόβλεψη και πρόληψη των SGA εμβρύων με προσυμπτωματικό έλεγχο πρώτου τριμήνου για πρόωρη προεκλαμψία (PE) και θεραπεία της ομάδας υψηλού κινδύνου με ασπιρίνη.

Μία εναλλακτική μέθοδος screening για FGR στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, αναπτύχθηκε από το πανεπιστήμιο της Βαρκελώνης και σύμφωνα με την μελέτη που δημοσιεύτηκε, η μέθοδος αυτή είναι περισσότερο αποτελεσματική καθώς χρησιμοποιεί ξεχωριστούς αλγόριθμους για τους επιμέρους υποτύπους FGR [184]. Ο αλγόριθμος περιλαμβάνει έναν συνδυασμό πολλών μητρικών χαρακτηριστικών όπως ηλικία, εθνικότητα, κάπνισμα, μέθοδο σύλληψης (αυτόματη ή IVF), ιατρικό ιστορικό (υπέρτασης, διαβήτη, θρομβοφιλίας, αυτοάνοσων νοσημάτων), μαιευτικό ιστορικό (προηγούμενη κύηση με FGR, προεκλαμψία ή stillbirth), βιοφυσικών παραμέτρων (BP και UtA Doppler) και επιπέδων αγγειογόνων παραγόντων (PIGF και sFlt-1). Με βάση αυτόν τον αλγόριθμο έχει επιτευχθεί ποσοστό ανίχνευσης (DR) 94.7% για πρόωμη FGR με προεκλαμψία και 71,4% για πρόωμη FGR χωρίς προεκλαμψία, ενώ για όψιμη FGR το ποσοστό ανίχνευσης είναι 70.2% και 63.5% αντίστοιχα με ψευδώς θετικό ποσοστό 10% [184]. Η απόδοση του screening test πρώτου τριμήνου είναι φτωχότερη για την όψιμη FGR, αλλά η ενσωμάτωση στον αλγόριθμο του PIGF και του sFlt-1 αύξησαν το ποσοστό ανίχνευσης σε αποδεκτό επίπεδο. Η μελέτη καταλήγει στο ότι μιας και αυτές οι δύο υποομάδες FGR διαφέρουν όχι μόνο ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά αλλά και ως προς την προβλεψιμότητά τους, είναι καλύτερο να χρησιμοποιηθεί ένας συγκεκριμένος αλγόριθμος για κάθε μορφή ξεχωριστά στο πρώτο τρίμηνο, αντί για ένα μοντέλο για την πρόβλεψη του συνολικού κινδύνου για FGR [184].

EARLY ONSET FGR- ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ

Όπως εκτενώς αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα, η πρόωμη FGR συσχετίζεται κυρίως με παθολογία του πλακούντα χαρακτηριζόμενη από παθολογικό μετασχηματισμό των σπειροειδών αρτηριών, παθολογικές λάχνες και πολυεστιακά έμφρακτα, καταστάσεις που οδηγούν στην λεγόμενη πλακουντιακή ανεπάρκεια. Η χρόνια ισχαιμία των λαχνών του πλακούντα βλάπτει την έκκριση PlGF, ενώ οδηγεί σε υπερβολική απελευθέρωση sFlt-1 από συγκυτιακούς κόμβους, καταλήγοντας έτσι σε αυξημένη αναλογία sFlt-1/PlGF που χαρακτηρίζει τόσο την πρόωμη FGR όσο και τις υπερτασικές διαταραχές της εγκυμοσύνης [185-187]. Στην πορεία από την χρόνια υποξία έως την καρδιαγγειακή επιδείνωση τελικού σταδίου που προκαλείται από σοβαρή υποξαιμία ακολουθούμενη από οξέωση, το αυξημένο PI της ομφαλικής αρτηρίας τυπικά προηγείται μιας αλληλουχίας αλλαγών στα Doppler, αλλαγών στον εμβρυικό καρδιακό ρυθμό και των μεταβολών του βιοφυσικού προφίλ [152,162]. Παθολογικά Doppler των μητριάων αρτηριών, της ομφαλικής αρτηρίας και της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας αντιπροσωπεύουν πρώιμες μεταβολές στην early onset FGR κατάσταση και μπορεί να είναι παρόντα για πολλές εβδομάδες πριν συμβεί ο σοβαρός καρδιαγγειακός και μεταβολικός περιορισμός [162,176]. Μολονότι η απουσία τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία (UA-AEDF) αντιπροσωπεύει μια προοδευτική επιδείνωση της μητροπλακουντιακής λειτουργίας, εξακολουθεί να προηγείται της κρίσιμης εμβρυϊκής επιδείνωσης και η εξέλιξη σε ανάστροφη ροή (UA-REDF) μπορεί να είναι αργή [162,176]. Ωστόσο, ο ρυθμός και η ταχύτητα της μεταβολής στο UA Doppler από την αυξημένη αντίσταση στη ροή του αίματος έως την απουσία EDF, καθορίζει το ρυθμό εμβρυϊκής επιδείνωσης [152,162,176]. Οι όψιμες αλλαγές στην early onset FGR χαρακτηρίζονται από αναστροφή της ροής στην ομφαλική αρτηρία (UA-REDF) και αλλοιώσεις στο Doppler του φλεβώδους πόρου (απουσία ή ανάστροφη ροή στο κύμα α [131,152,162,176]. Αυτός ο καρδιαγγειακός περιορισμός μπορεί να προηγηθεί ή να συμβεί εκ παραλλήλου με τις αλλοιώσεις του STV, όπου τελικά θα εκδηλωθεί ως παθολογικό σκορ βιοφυσικού προφίλ, επαναλαμβανόμενες επιβραδύνσεις στο CTG και ενδομήτριο θάνατο [188].

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την early FGR κατάσταση, ωστόσο με την επαρκή αναγνώριση και διαχείριση της σοβαρής πρόωμης προεκλαμψίας έχει επιτευχθεί μερικώς η παράταση early FGR κύσεων. Ο τοκετός αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή στην πρόωμη FGR, προκειμένου να αποφευχθούν οι σοβαρές συνέπειες από την υποξία και την οξέωση. Από την άλλη, η απόφαση για τοκετό πρέπει να ισοζυγιστεί με τους πιθανούς κινδύνους που απορρέουν από την προωρότητα, κάτι το οποίο περιπλέκει ακόμα περισσότερο τα πράγματα καθώς ο περιορισμός της ανάπτυξης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανεπιθύμητες εκβάσεις που σχετίζονται με την προωρότητα, καθιστώντας έτσι το αποτέλεσμα ακόμη πιο δυσμενές. Αυτό εξάλλου υπογραμμίζεται από μια πολύ σημαντική μελέτη που έδειξε ότι σε έμβρυα με πρόωμη FGR, η νεογνική επιβίωση ξεπερνά πρώτη φορά το 50% μετά τις 26 εβδομάδες κύησης, χρονική στιγμή η οποία είναι 2 εβδομάδες αργότερα από ό,τι στα έμβρυα με κανονική ανάπτυξη για την ηλικία κύησης (AGA) [189]. Πέρα από αυτά τα όρια ηλικίας κύησης και πάνω από 600gr βάρος γέννησης, το Doppler του φλεβώδους πόρου και το pH της ομφαλικής αρτηρίας του λώρου προέβλεπαν καλύτερα τη νεογνική θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι

μεταξύ 24 και 27 εβδομάδων η διάμεση επιβίωση ενδομητρίως ανά ημέρα ήταν 2% (εύρος 1,1–2,6), ενώ μετά τις 27 εβδομάδες 1% (εύρος 0 – 1) [189].

Μόλις υπάρξει η υποψία ή διάγνωση πρώιμης FGR κύησης, συστήνεται η παρακολούθηση της κύησης να γίνεται σε εξειδικευμένες μονάδες που διαθέτουν εκπαιδευμένο και εξοικειωμένο προσωπικό που γνωρίζει και ακολουθεί τα διεθνή πρωτόκολλα. Δεδομένα από την άκρως σημαντική μελέτη TRUFFLE (Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe) δείχνουν ότι η παρακολούθηση και ο χρόνος τοκετού που βασίζονται σε ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο που περιλαμβάνει την εκτίμηση τόσο του Doppler του φλεβώδους πόρου όσο και του CTG παρέχει καλύτερα από το αναμενόμενο αποτελέσματα [176]. Ωστόσο πρέπει να τονιστεί ότι το CTG δεν χρησιμοποιείται παγκοσμίως με την ίδια συχνότητα. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται αξιολόγηση του συμβατικού NST και όπου κρίνεται αναγκαίο εκτελείται σκορ βιοφυσικού προφίλ [176]. Η απώλεια των αδρών κινήσεων του σώματος του εμβρύου σε συνδυασμό με μεταβολές του Doppler του φλεβώδους πόρου μπορεί να προβλέψει $pH < 7.20$, ενώ η απώλεια του εμβρυϊκού τόνου σχετίζεται με $pH < 7.00$ [190].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG, η συχνότητα παρακολούθησης θα πρέπει να βασίζεται στην σοβαρότητα της πρώιμης FGR και στις ανωμαλίες του Doppler της ομφαλικής αρτηρίας. Επί του παρόντος, δεν έχει θεσπιστεί ακόμα κάποια διεθνής συμφωνία σχετικά με την συχνότητα παρακολούθησης, ωστόσο προτείνεται εντατική παρακολούθηση κάθε 2-3 ημέρες, όταν υπάρχει απουσία ή αντίστροφη UA-EDF δηλαδή προοδευτική επιδείνωση του Doppler της ομφαλικής αρτηρίας (Progressive deterioration of UA Doppler velocimetry) [176].

Η μελέτη TRUFFLE έδειξε ότι περίπου το 70% των γυναικών με πρώιμη FGR θα αναπτύξει υπερτασικό σύνδρομο στην κύηση, κυρίως προεκλαμψία [191]. Έτσι συστήνεται η συστηματική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης, η καταγραφή του λόγου λεύκωμα/κρεατινίνη στα ούρα και ο έλεγχος της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας σε ασυμπτωματικές γυναίκες με πρώιμη FGR [176]. Αν και η μέτρηση PIGF μπορεί να είναι χρήσιμη, η αξία της στη διάγνωση και τη διαχείριση της FGR επί απουσίας μητρικής υπέρτασης παραμένει απροσδιόριστη [176].

Οι περισσότερες διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν την προφυλακτική χορήγηση κορτικοστεροειδών προκειμένου να αποτραπεί το σύνδρομο αναπνευστικής εμβρυϊκής δυσχέρειας εάν ο τοκετός πρόκειται να συμβεί πριν από τις 34 εβδομάδες [192]. Ωστόσο το βρετανικό κολλέγιο μαιευτήρων γυναικολόγων (RCOG) προτείνει τη χρήση κορτικοστεροειδών μέχρι και τις 35 + 6 εβδομάδες [193]. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν έχει γίνει ακόμα τυχαioποιημένη μελέτη σχετικά με το αν υπάρχει όφελος από τη χρήση κορτικοστεροειδών σε πρώιμα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Πρέπει να τονιστεί ότι αφενός ο μικρότερος πλακούντας αυτών των εμβρύων οδηγεί σε μειωμένο μεταβολισμό των κορτικοστεροειδών και αφετέρου, τα ήδη υψηλά επίπεδα ενδογενώς παραγόμενων κορτικοστεροειδών μπορεί να επιφέρουν περαιτέρω ζημιά στη λευκή ουσία του εγκεφάλου [176]. Σε έμβρυα με απουσία ή ανεστραμμένη UA-EDF, απαιτείται ενισχυμένη και καθημερινή επιτήρηση κατά τη χορήγηση στεροειδών [176].

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης μαγνησίου για την εμβρυϊκή νευροπροστασία στα πλαίσια του πρόωρου τοκετού έχει επαρκώς τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία.

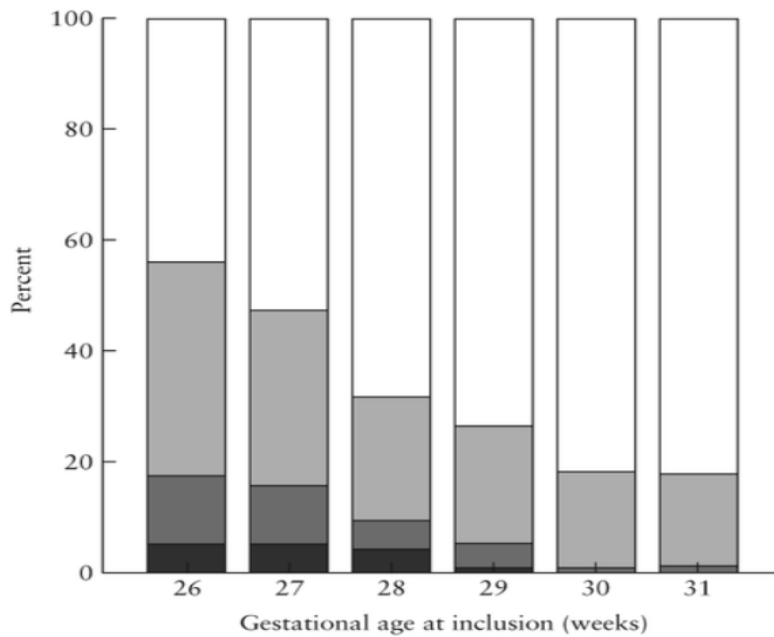
Σχεδόν όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες διεθνώς προτείνουν τη χορήγηση μαγνησίου προφυλακτικά για νευροπροστασία σε έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, ωστόσο το χρονικό επιτρεπόμενο περιθώριο χορήγησης διαφέρει, με το γαλλικό κολλέγιο να οριοθετεί τη χορήγηση <33 εβδομάδες [194], ενώ το αμερικανικό και βρετανικό <32 εβδομάδες [192,193].

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω αλλά είναι σημαντικό να τονιστεί ξανά μια μεγάλη προοπτική διεθνής πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό αλλά και το χαμηλό βάρος γέννησης είναι οι κύριοι παράμετροι για δυσμενή αποτελέσματα σε έμβρυα με πρώιμη FGR [189]. Για προωρότητα κάτω από 27 εβδομάδες και για βάρος γέννησης μικρότερο από 600 g κάθε μέρα παράτασης ενδομήτριας ζωής βελτιώνει την επιβίωση του νεογνού κατά 2% ενώ μετά τις 27 εβδομάδες οι παράμετροι του Doppler του φλεβώδους πόρου αναδεικνύονται ως ο κύριος προγνωστικός παράγοντας της νεογνικής έκβασης [189]. Η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σχετικά με τον χρόνο τοκετού σε FGR κυήσεις ήταν η GRIT Trial [195]. Η μελέτη αξιολόγησε τα αποτελέσματα του άμεσου τοκετού έναντι της αναμονής και παρακολούθησης όταν οι κλινικοί γιατροί ήταν αβέβαιοι σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο τοκετού ενός πρώιμου FGR εμβρύου. Ο μέσος χρόνος τοκετού ήταν 4,9 ημέρες για το γκρουπ αναμονής σε σύγκριση με 0,9 ημέρες για το γκρουπ άμεσου τοκετού και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσο αφορά την νευροαναπτυξιακή συμπεριφορά στα 2 χρόνια ή στην σχολική απόδοση [196,197].

Η μελέτη TRUFFLE αποτελεί τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη πάνω στον χρόνο και τις ενδείξεις τοκετού σε πρώιμη FGR, διήρκεσε από το 2005 έως το 2010 και συμπεριέλαβε 69 νοσοκομεία. Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 548 έγκυες με μονήρη κύηση από 26-32 εβδομάδων, με διάγνωση πρώιμης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης, η οποία καθορίστηκε από την περίμετρο της κοιλίας <10^η Ε.Θ. και PI ομφαλικής αρτηρίας >95^η Ε.Θ., ανεξάρτητα από την παρουσία απουσίας ή αναστροφής ροής. Σε όλες τις περιπτώσεις το εκτιμώμενο εμβρυικό βάρος ήταν >500gr. Ο σχεδιασμός της στηρίχθηκε πάνω σε 3 τυχαιοποιημένες ομάδες με βάση τις οποίες πραγματοποιήθηκε ο τοκετός: Πρώιμες αλλαγές στο Doppler του φλεβώδους πόρου (PI>95^η Ε.Θ.), όψιμες αλλαγές στο Doppler του φλεβώδους πόρου (απουσία ή αναστροφο κύμα α) και μειωμένος εμβρυϊκός καρδιακός ρυθμός STV σε cCTG (<3.5ms πριν τις 29 εβδομάδες και <4.0ms μετά τις 29 εβδομάδες) [191]. Επιπρόσθετα, εφαρμόστηκε ένα δίχτυ ασφαλείας του οποίου τα κριτήρια λειτούργησαν σαν απόλυτος παράγοντας πρόκλησης τοκετού, και περιλάμβανε επαναλαμβανόμενες επίμονες απρόκλητες επιβραδύνσεις του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου και για τις τρεις ομάδες ή STV<2.6ms για <29 εβδομάδες και STV<3ms για >29 εβδομάδες στις 2 ομάδες αξιολόγησης του φλεβώδους πόρου [191]. Παράλληλα, το πρωτόκολλο πρότεινε τοκετό εάν παρατηρούνταν αναστροφή ροή στην ομφαλική αρτηρία (reversed UA-EDF) μετά τις 30 εβδομάδες ή εάν υπήρχε απουσία τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική (absent UA-EDF) μετά τις 32 εβδομάδες [191].

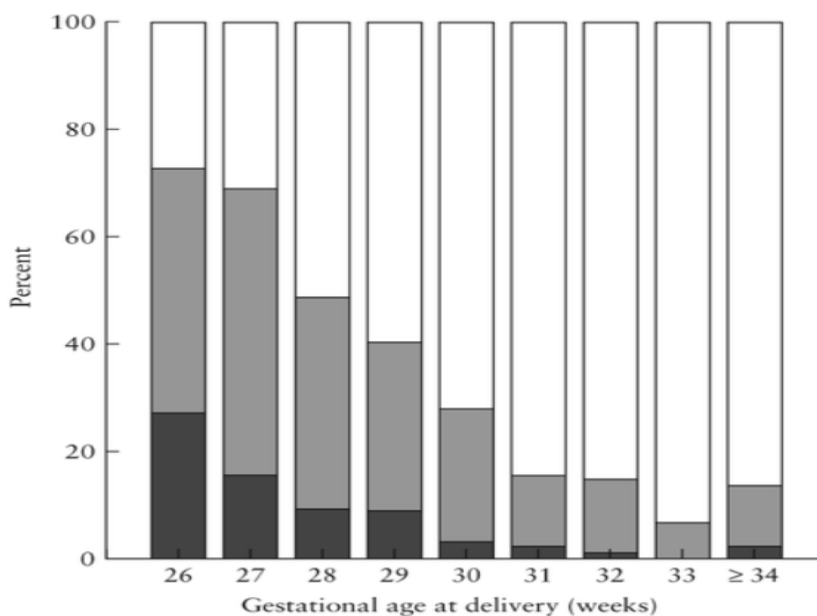
Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι όπως φάνηκε από την TRUFFLE, οι πιο σημαντικοί ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε κακή έκβαση (θάνατος ή σοβαρή νοσηρότητα) είναι τρεις : α) το χαμηλό εκτιμώμενο βάρος εμβρύου κατά την διάγνωση, β) η ηλικία κύησης τόσο κατά την εισαγωγή στη μελέτη όσο και

κατά τον τοκετό. Σύμφωνα με την μελέτη TRUFFLE, εάν η διάγνωση πρώιμης FGR γίνει στις 27 εβδομάδες η πιθανότητα για περιγεννητικό θάνατο είναι περίπου 18%, ενώ για σοβαρή νοσηρότητα 50% (βρογχοπνευμονική δυσπλασία, κυστική περικοιλιακή λευκομαλακία, σήψη, νεκρωτική εντεροκολίτιδα) (FIGURE 28). Επιπρόσθετα, εάν ο τοκετός γίνει στις 29 εβδομάδες η πιθανότητα για περιγεννητικό θάνατο και σοβαρή νοσηρότητα είναι <10% και 40% αντίστοιχα (FIGURE 29).



Lees et al. TRUFFLE study. Ultrasound Obstet Gynecol.2013

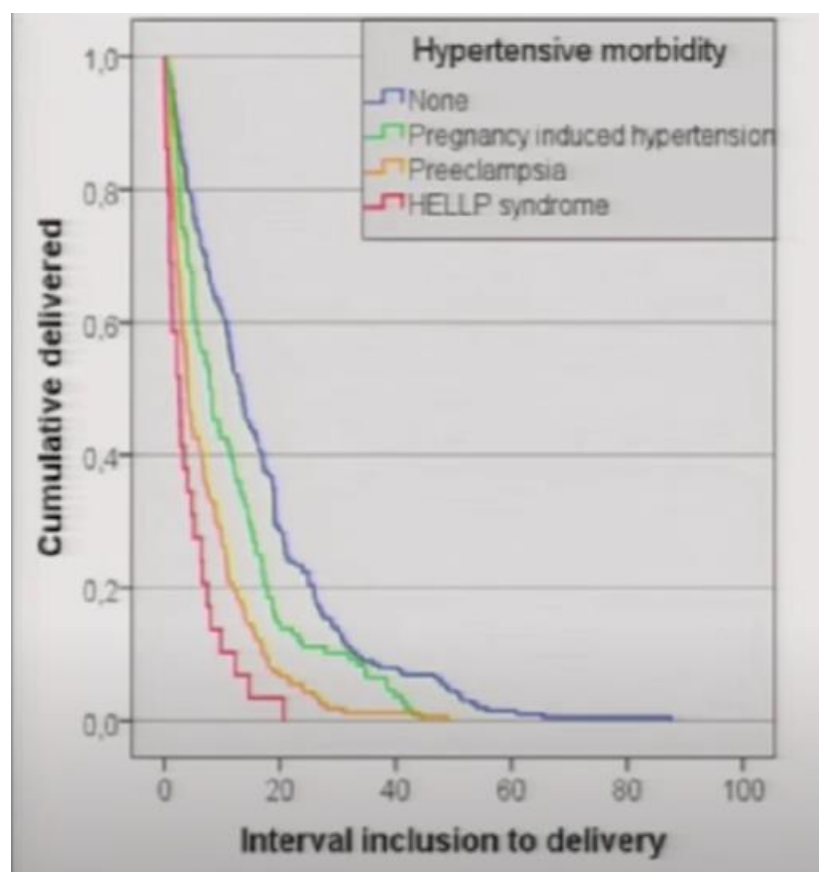
FIGURE 28: Έκβαση για early FGR έμβρυα ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά την ένταξη στην μελέτη TRUFFLE. Όχι σοβαρή νοσηρότητα □, σοβαρή νοσηρότητα ■, νεογνικός θάνατος ■, εμβρυικός θάνατος ■



Lees et al. TRUFFLE study. Ultrasound Obstet Gynecol.2013

FIGURE 29: Έκβαση ζώντων γεννήσεων (n = 490) ανάλογα με την ηλικία κύησης κατά τον τοκετό. Όχι σοβαρή νοσηρότητα □, σοβαρή νοσηρότητα □, νεογνικός θάνατος ■, εμβρυικός θάνατος ■. Μελέτη TRUFFLE

γ) Η παρουσία υπερτασικού συνδρόμου κύησης κατά την διάγνωση/είσοδο στην μελέτη. Οι γυναίκες αυτές είχαν σημαντικά μικρότερο διάμεσο διάστημα από την ένταξη στη μελέτη έως τον τοκετό σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς υπέρταση (13 ημέρες). Μάλιστα ο χρόνος αυτός εξαρτάται από την βαρύτητα της υπερτασικής πάθησης (8 ημέρες για υπέρταση κύησης, 4 ημέρες για προεκλαμψία και 3 ημέρες για σύνδρομο HELLP) (FIGURE 30). Επιπλέον αξίζει να τονιστεί ότι τα μωρά των μητέρων με υπερτασική νοσηρότητα κατά την ένταξη στη μελέτη είχαν περισσότερες πιθανότητες να γεννηθούν σε προγενέστερη εβδομάδα κύησης (30 + 1 εβδομάδες έναντι 31 + 4 εβδομάδες) και να είχαν χαμηλότερο βάρος γέννησης (979 g vs 1063 g) [191].



Lees et al. TRUFFLE study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013

FIGURE 30: Ανάλυση Kaplan-Meier του μεσοδιαστήματος μεταξύ ένταξης και τοκετού, που παρουσιάζεται χωριστά για γυναίκες με και χωρίς υπερτασική νοσηρότητα κατά την ένταξη. Μελέτη TRUFFLE.

Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι κατά την είσοδο στη μελέτη το ποσοστό των γυναικών με υπερτασικό σύνδρομο κατά την κύηση ήταν 60% ενώ στο διάστημα μεταξύ της εισαγωγής στη μελέτη και του τοκετού, ο αριθμός των γυναικών με οποιαδήποτε υπερτασική νόσο κύησης αυξήθηκε κατά 13%. Κατά τον τοκετό, 73% των γυναικών εμφάνισε υπερτασική πάθηση, εκ των οποίων το 49% είχαν προεκλαμψία, και το 22% ανέπτυξε σύνδρομο HELLP [191].

Τα αποτελέσματα της μελέτης TRUFFLE ήταν εκπληκτικά και πέραν του αναμενόμενου, καθώς από τα 503 early-FGR έμβρυα που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, τα 490 (97,6%) γεννήθηκαν ζωντανά. Το 81% των τοκετών είχε εμβρυική ένδειξη. Περιγεννητικός θάνατος συνέβη στο 7,9% (n=39). Ενδομήτριος εμβρυικός θάνατος σημειώθηκε σε 12 (2,4%) περιπτώσεις, στις 5 από τις οποίες οι γονείς αποφάσισαν να μην δεχθούν την παρέμβαση ή/και να αποσυρθούν από την μελέτη. Νεογνικός θάνατος καταγράφηκε σε 27 (5,5%) περιπτώσεις. Σε δύο από αυτές, ο θάνατος προκλήθηκε από μια προγεννητικά αδιάγνωστη θανατηφόρα συγγενή ανωμαλία. Ο συνολικός αριθμός των εμβρύων που γεννήθηκαν ζωντανά και χωρίς καμία επιπλοκή ήταν 345 (68,5%). Σε 118 (23%) περιπτώσεις ζώντων εμβρύων υπήρξε περιγεννητική νοσηρότητα από σηψαιμία (18%), βρογχοπνευμονική δυσπλασία (19%), εγκεφαλική αιμορραγία (3%) και νεκρωτική εντεροκολίτιδα (2%) [191]. Το ποσοστό των βρεφών που επέζησαν χωρίς νευροαναπτυξιακή δυσλειτουργία μεταξύ των τριών ομάδων δεν διέφερε κατά πολύ, ωστόσο ήταν μεγαλύτερο (95%) σε επιζώντες που τυχαία κατανεμήθηκαν στην ομάδα όψιμων αλλαγών του φλεβώδους πόρου (DV no a) καθώς η νευροαναπτυξιακή έκπτωση ήταν λιγότερο συχνή (5%) στην ομάδα αυτή απ' ό,τι σε σύγκριση την ομάδα CTG STV (15%) και την ομάδα DV p95 (9%) [198].

Το 2020 η ISUOG υιοθετώντας το πρωτόκολλο (FIGURE 31) παρακολούθησης και αντιμετώπισης early-FGR κυήσεων που προτάθηκε από την TRUFFLE δημοσίευσε τις εξής κατευθυντήριες οδηγίες [176]:

- Τοκετός οποιαδήποτε στιγμή >26+0 εβδ. εάν καταγράφονται επαναλαμβανόμενες απρόκλητες και επίμονες επιβραδύνσεις του εμβρυικού καρδιακού ρυθμού ή εάν σκορ βιοφυσικού προφίλ <4.
- Τοκετός στις 26-29 εβδ. εάν απουσία ή ανάστροφο κύμα α στο φλεβώδη πόρο ή STV<2.6ms.
- Τοκετός στις 29-32 εβδ. εάν απουσία ή ανάστροφο κύμα α στο φλεβώδη πόρο ή STV<3ms.
- Τοκετός στις 32-34 εβδ. επί ανάστροφου τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία (αποτελεί ένδειξη τοκετού και μετά τις 30 εβδομάδες) ή STV <3.5ms.
- Τοκετός μετά τις 34 εβδ. επί απουσίας τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία (αποτελεί ένδειξη τοκετού και μετά τις 32 εβδομάδες) ή STV<4.5ms.
- Τοκετός σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης εφόσον υπάρχει παρουσία μητρικής ένδειξης (π.χ. σοβαρή προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP) ή μαιευτική έκτακτη ανάγκη (π.χ. αποκόλληση πλακούντα).

- Λαμβάνοντας υπόψη την ισχυρή συσχέτιση με τη σοβαρή ανεπάρκεια του πλακούντα και την εμβρυϊκή υποξαιμία/υποξία, η προγραμματισμένη καισαρική τομή ενδείκνυται στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρώιμης έναρξης FGR.

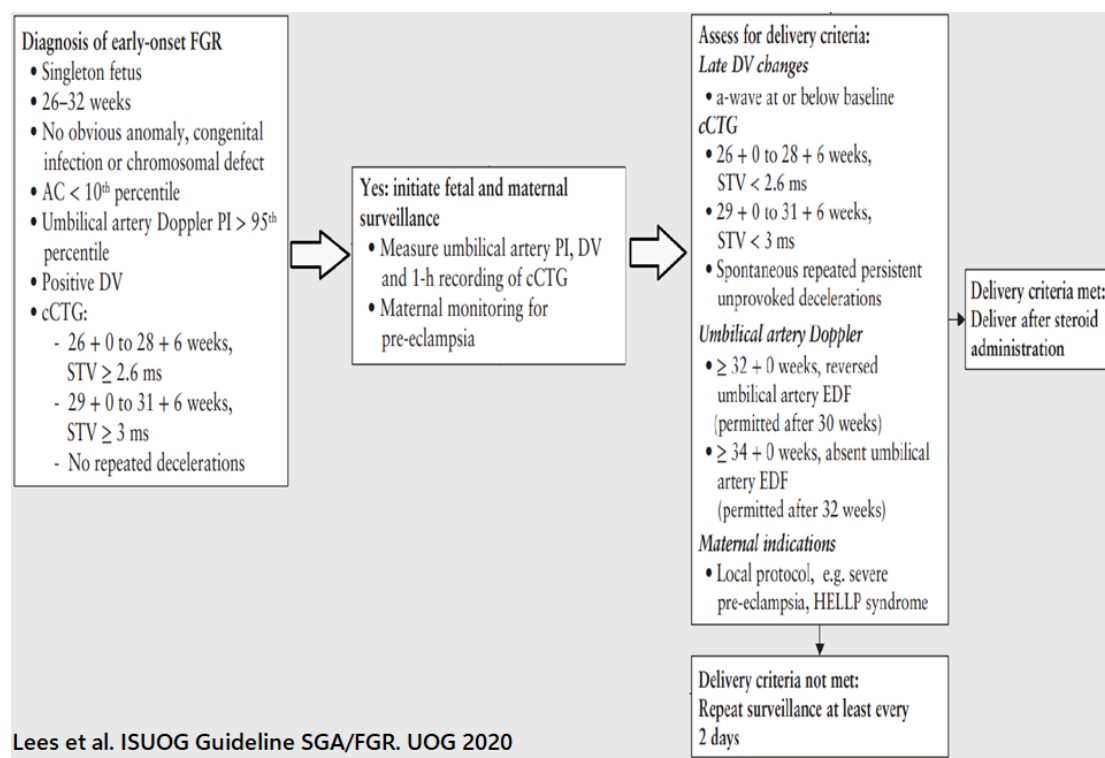


FIGURE 31: ISUOG κατευθυντήριες οδηγίες και πρωτόκολλο που προτείνεται από τη μελέτη TRUFFLE για παρακολούθηση και διαχείριση κυήσεων με διάγνωση πρώιμου περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου.

LATE ONSET FGR- ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΟΚΕΤΟΣ

Η παθοφυσιολογία της όψιμης ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη ακόμα και σήμερα και ως εκ τούτου παρατηρούνται χαμηλά ποσοστά ανίχνευσης αυτών των εμβρύων. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, στην όψιμη FGR οι βλάβες του πλακούντα είναι ηπιότερες και λιγότερο ειδικές, κατά συνέπεια διαταραχές του Doppler τόσο της ομφαλικής αρτηρίας όσο και του φλεβικού δικτύου είναι σπάνιες και δεν χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση των όψιμων FGR εμβρύων [176]. Επιπλέον, τα τελειόμηνα έμβρυα φαίνεται να έχουν μειωμένη ανοχή στην υποξαιμία, πιθανά επειδή έχουν πιο αυξημένο μεταβολικό ρυθμό σε σχέση με τα έμβρυα σε προωριότερα στάδια κύησης [199]. Έτσι, η πρώτη αντιρροπιστική ενέργεια των εμβρύων αυτών είναι η διαστολή των αγγείων του εγκεφάλου προκειμένου να αυξηθεί η αιμάτωση του, κάτι το οποίο αντικατοπτρίζεται από το Doppler της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας (MCA) [176]. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει μια συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού MCAPI ή του λόγου MCAPI/UAPI (=CPR) με φτωχότερο περιγεννητικό αποτέλεσμα, με αιφνίδιο ενδομήτριο θάνατο και με αυξημένο κίνδυνο μη φυσιολογικής νευροανάπτυξης κατά τη γέννηση αλλά και σε ηλικία 2 ετών [200-

202]. Η λογική για τη χρήση του λόγου MCA-PI/UA-PI (CPR) είναι ότι μπορεί να εντοπίσει ανεπαίσθητες αλλαγές μεταξύ της αιμάτωσης του πλακούντα και της εγκεφαλικής ροής αίματος που μπορεί να μην εκτιμηθούν με την αξιολόγηση μιας μόνο παραμέτρου [176].

Προς το παρόν το PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και ο λόγος του προς το PI της ομφαλικής αρτηρίας αποτελούν τους πιο σημαντικούς παραμέτρους Doppler για την παρακολούθηση των όψιμων FGR εμβρύων. Επί παρουσίας UA-PI>95^η Ε.Θ. ενδείκνυται η παρακολούθηση μία ή δύο φορές την εβδομάδα. Μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2014 έδειξε ότι σε FGR κήσεις πριν την 34^η εβδομάδα, ο αιφνίδιος ενδομήτριος θάνατος είχε προβλεπόμενη πορεία, ακολουθώντας την επιδείνωση των Doppler και του βιοφυσικού προφίλ, ενώ μετά την 34^η εβδομάδα παρατηρήθηκε πτώση μόνο του MCA-PI, με το διάμεσο διάστημα μεταξύ ενός χαμηλού MCA-PI και της θνησιγένειας να είναι ≤ 5 ημέρες, υποδηλώνοντας ότι, εάν ο τοκετός δεν έχει υποδειχθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή, μπορεί να απαιτείται παρακολούθηση Doppler δύο φορές την εβδομάδα μετά από 34 εβδομάδες [188]. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη, σχεδόν το 90% των θνησιγενών γεννήσεων συνέβησαν εντός 1 εβδομάδας από τη φυσιολογική βαθμολογία BPP επί παρουσίας εγκεφαλικής αγγειοδιαστολής, υποδηλώνοντας ότι η BPP μπορεί να μην έχει αξία στον προσδιορισμό της συχνότητας παρακολούθησης των late FGR εμβρύων [188]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG και λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι έχουν εκφραστεί ορισμένες ανησυχίες σχετικά με την αξιοπιστία της μέτρησης MCA-PI, όταν παρατηρείται παθολογική τιμή στο MCA-PI, CPR η μέτρηση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται εντός 24 ωρών για να αποφευχθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ειδικά όταν ο χρόνος τοκετού βασίζεται σε αυτό το εύρημα [176].

Δεν υπάρχει διεθνής συναίνεση για τον χρόνο τοκετού στην όψιμη FGR, λόγω της έλλειψης τυχαιοποιημένων δοκιμών παρεμβατικής διαχείρισης με βάση δείκτες Doppler σε αυτές τις εγκυμοσύνες. Η μοναδική τυχαιοποιημένη μελέτη για FGR κήσεις μετά τις 36 εβδομάδες είναι η μελέτη DIGITAT [203]. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να συγκρίνει τα αποτελέσματα της παρέμβασης δηλαδή της πρόκλησης τοκετού σε σχέση με τα αποτελέσματα της αναμονής και παρακολούθησης σε μονήρεις κήσεις μετά τις 36 εβδομάδες με υποψία ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (EFW/AC <10^η ΕΚ.Θ. ή επιβράδυνση της ανάπτυξης). Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε την αξιολόγηση παραμέτρων Doppler, ενώ η μόνη παράμετρος Doppler που σημειώθηκε ήταν η απουσία τελοδιαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία η οποία ήταν παρούσα μόνο σε μικρό αριθμό κήσεων (14/650 κήσεις). Η μελέτη έδειξε ότι σε όλες τις περιπτώσεις η πολιτική για παρέμβαση και πρόκληση τοκετού σε σύγκριση με την αναμονή και παρακολούθηση δεν επηρέασε το ποσοστό δυσμενούς νεογνικής έκβασης ή το νευροαναπτυξιακό και συμπεριφορικό αποτέλεσμα στην ηλικία των 2 ετών, εκτός από τις περιπτώσεις νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερο από την 2,3^η εκατοστιαία θέση [204]. Επιπλέον φάνηκε ότι τα ποσοστά καισαρικών τομών ήταν παρόμοια στις 2 αυτές ομάδες. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι τα νεογνά με βάρος γέννησης κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση αλλά και η αναλογία των γυναικών που ανέπτυξαν προεκλαμψία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα αναμονής και παρακολούθησης. Τέλος, στην ομάδα επαγωγής τοκετού, περισσότερα νεογνά εισήχθησαν σε μονάδα αυξημένης φροντίδας, ωστόσο αυτό το αποτέλεσμα μειώθηκε

όταν εξετάζονται μόνο η πρόκληση μετά τις 38 εβδομάδες κύησης [203]. Με βάση αυτά τα ευρήματα, φαίνεται ότι η πρόκληση τοκετού σε FGR κύηση μετά τις 38 εβδομάδες, δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα για καισαρική τομή ή δυσμενή έκβαση νεογνού ή παθολογική νευροανάπτυξη παιδιού 2 ετών, ενώ φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα νεογνών με εξαιρετικά χαμηλό βάρος γέννησης (<3^η Ε.Θ.) και εμφάνισης προεκλαμψίας [203].

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG για late-FGR κήσεις συστήνεται τοκετός σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης εφόσον παρατηρείται ένα εκ των ακολούθων:

- Επαναλαμβανόμενες, αυτόματες, απρόκλητες και επίμονες επιβραδύνσεις του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού
- Σκορ βιοφυσικού προφίλ <4
- Μητρική ένδειξη (π.χ. σοβαρή προεκλαμψία, σύνδρομο HELLP) ή μαιευτική έκτακτη ανάγκη που απαιτεί τοκετό (π.χ. αποκόλληση πλακούντα)
- cCTG: STV < 3.5 ms (32 + 0 - 33 + 6 εβδομάδες) και < 4.5 ms (≥ 34 εβδομάδες)
- Απουσία ή ανάστροφη τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία (UA-EDF)

Σε εγκυμοσύνες με όψιμη FGR και UA-PI πάνω από το 95ο εκατοστημόριο, ο τοκετός πρέπει να γίνεται όταν η κύηση είναι πέραν της 36 + 0 εβδομάδες και όχι αργότερα από 37 + 6 εβδομάδες [176]. Επιπρόσθετα, προτείνεται σε κήσεις με όψιμη FGR και σημεία ανακατανομής της εγκεφαλικής ροής αίματος, ο τοκετός να εξετάζεται περίπου στις 38 + 0 εβδομάδες και όχι αργότερα από τις 38 + 6 εβδομάδες [176]. Επιπλέον είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι τελειόμηνα έμβρυα με υπολογιζόμενο βάρος κάτω από την τρίτη εκατοστιαία θέση έχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για αιφνίδιο ενδομήτριο θάνατο (περίπου 1/100), έτσι αυτές οι κήσεις δεν πρέπει να εκτείνονται πέρα των 38 εβδομάδων ανεξάρτητα από τα ευρήματα των Doppler [176,205]. Στο παρακάτω διάγραμμα συνοψίζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες της ISUOG για την διαχείριση των FGR κήσεων (FIGURE 32).

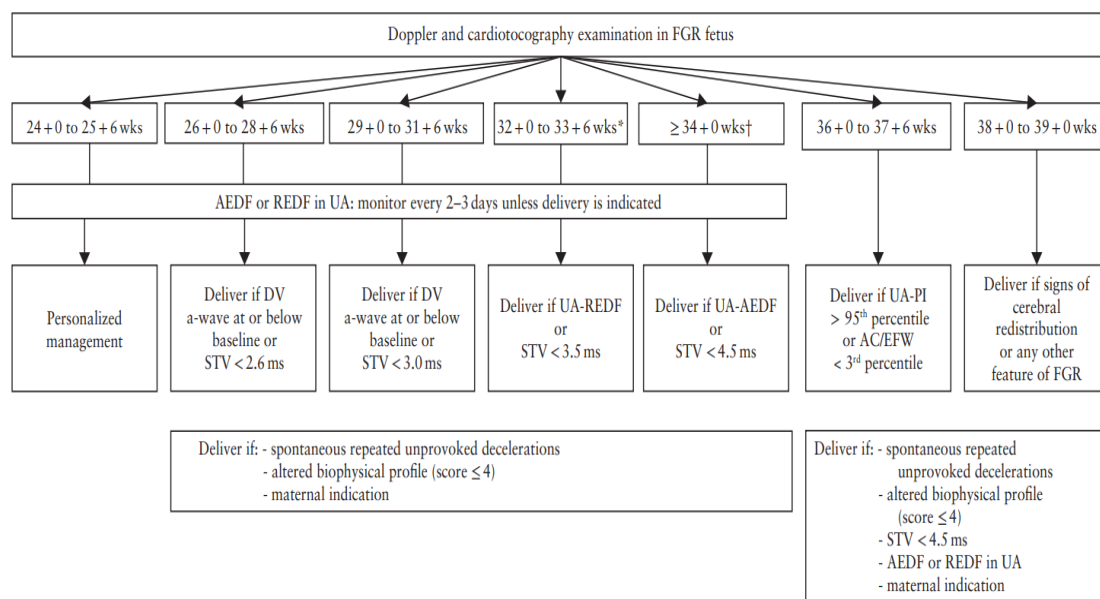


FIGURE 32: ISUOG κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση και αντιμετώπιση κυήσεων με περιορισμό της εμβρυικής ανάπτυξης (FGR).

REFERENCES

1. D McIntire, S L Bloom, B M Casey, K J Leveno. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999 Apr 22;340(16):1234-8. doi: 10.1056/NEJM199904223401603.
2. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016 Feb 15;594(4):807-23. doi: 10.1113/JP271402.
3. B Clausson, J Gardosi, A Francis, S Cnattingius. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):830-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00205.x.
4. I M Bernstein, J D Horbar, G J Badger, A Ohlsson, A Golan. 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. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70513-8.
5. T Arcangeli, B Thilaganathan, R Hooper, K S Khan, A Bhide. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Sep;40(3):267-75. doi: 10.1002/uog.11112.
6. G L Malin, R K Morris, R Riley, M J Teune, K S Khan. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG*. 2014 Apr;121(5):515-26. doi: 10.1111/1471-0528.12517. Epub 2014 Jan 8.
7. Martyn CN, Barker DJ. Reduced fetal growth increases risk of cardiovascular disease. *Health Rep* 1994; 6: 45–53.
8. Wilson J. The Barker hypothesis – an analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999; 39:1–7
9. G L Malin, R K Morris, R D Riley, M J Teune, K S Khan. When is birthweight at term (≥ 37 weeks' gestation) abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the prognostic and predictive ability of current birthweight standards for childhood and adult outcomes. *BJOG* 2015 Apr;122(5):634-42. doi: 10.1111/1471-0528.13282.
10. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:170–3.
11. Blondel B, Morin I, Platt RW, Kramer MS, Usher R, Breart G. Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth. *BJOG* 2002;109:718–20.
12. Taipale P, Hiilesmaa V. Predicting delivery date by ultrasound and last menstrual period in early gestation. *Obstet Gynecol* 2001;97:189–94.

13. van Heesch PN, Struijk PC, Laudy JA, Steegers EA, Wildschut HI. Estimating the effect of gestational age on test performance of combined first-trimester screening for Down syndrome: a preliminary study. *J Perinat Med* 2010;38:305–9.
14. L. J. Salomon, Z. Alfirevic, C. M. Bilardo, C. M. Bilardo, T. Ghi, K. O. Kagan, T. K. Lau, A. T. Papageorghiou, N. J. Raine-Fenning, J. Stirnemann, S. Suresh, A. Tabor, I. E. Timor-Tritsch, A. Toi, G. Yeo. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. First published: 25 December 2012. <https://doi.org/10.1002/uog.12342>
15. Hoffman CS, Messer LC, Mendola P, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Comparison of gestational age at birth based on last menstrual period and ultrasound during the first trimester. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 587–596.
16. NICE. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. National Institute for Health and Clinical Excellence: London, 2010.
17. R Napolitano, J Dhami, EO Ohuma, C Ioannou, A Conde-Agudelo, SH Kennedy, J Villar, AT Papageorghiou. Pregnancy dating by fetal crown–rump length: a systematic review of charts. *BJOG*. 2014 Apr;121(5):556-65.doi: 10.1111/1471-0528.12478. Epub 2014 Jan 6.
18. Savitz DA, Terry JW, Dole N, Thorp JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1660–1666.
19. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 702–710.
20. Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T. Fetal size and dating: charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 2009; 17: 161–167.
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG. Methods for estimating the due date. Committee Opinion No. 700. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e150–4.
22. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:703.e1–5; discussion e5-6
23. Bennett KA, Crane JM, O’Shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1077–81
24. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD007058.
25. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984;152:497–501.
26. Rossavik IK, Fishburne JI. Conceptional age, menstrual age, and ultrasound age: a second-trimester comparison of pregnancies of known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol* 1989;73:243–9.

27. Benson CB, Doubilet PM. Sonographic prediction of gestational age: accuracy of second- and third-trimester fetal measurements. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1275–7.
28. Sabbagha RE, Hughey M. Standardization of sonar cephalometry and gestational age. *Obstet Gynecol* 1978;52:402–6.
29. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Computer assisted analysis of fetal age in the third trimester using multiple fetal growth parameters. *J Clin Ultrasound* 1983;11:313–6.
30. Gadsbøll K, Wright A, Kristensen SE, Verfaillie V, Nicolaides KH, Wright D, Petersen OB. Crown–rump length measurement error: impact on assessment of growth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2021; 58: 354-359.
31. L.J. Salomon,Z. Alfirevic,F. Da Silva Costa,R.L. Deter,F. Figueras,T. Ghi,P. Glanc,A. Khalil,W. Lee,R. Napolitano,A. Papageorghiou,A. Sotiriadis,J. Stirnemann,A. Toi,G. Yeo. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jun;53(6):715-723. doi: 10.1002/uog.20272.
32. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; 384: 869–879.
33. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 80–89
34. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 908–912.
35. A. Hammami, A. Mazer Zumaeta, A. Syngelaki, R. Akolekar, K. H. Nicolaides. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jul;52(1):35-43. doi: 10.1002/uog.19066. Epub 2018 Jun 3.
36. 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; 151: 333–337.
37. Ott WJ, Doyle S, Flamm S, Wittman J. Accurate ultrasonic estimation of fetal weight. Prospective analysis of new ultrasonic formulas. *Am J Perinatol* 1986; 3: 307–310.
38. Sabbagha RE, Minogue J, Tamura RK, Hungerford SA. Estimation of birth weight by use of ultrasonographic formulas targeted to large-, appropriate-, and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 854–862.
39. Ben-Haroush A, Melamed N, Mashiach R, Meizner I, Yogev Y. New regression formulas for sonographic weight estimation within 10, 7, and 3 days of delivery. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 1553–1558.
40. Dudley NJ. Selection of appropriate ultrasound methods for the estimation of fetal weight. *Br J Radiol* 1995; 68: 385–388.

41. Scott F, Beeby P, Abbott J, Edelman D, Boogert A. New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 669–672.
42. Ferrero A, Maggi E, Giancotti A, Torcia A, Pachi A. Regression formula for estimation of fetal weight with use of abdominal circumference and femur length: a prospective study. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 823–833.
43. Merz E, Lieser H, Schicketanz KH, Härle J. Intrauterine fetal weight assessment using ultrasound. A comparison of several weight assessment methods and development of a new formula for the determination of fetal weight. *Ultraschall Med* 1988; 9: 15–24.
44. Chen P, Yu J, Li X, Wang Y, Chang C. Weight estimation for low birth weight fetuses and macrosomic fetuses in Chinese population. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 599–606.
45. Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Pilalis A, Kassanos A. Specific formulas improve the estimation of fetal weight by ultrasound scan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 737–742.
46. Guidetti DA, Divon MY, Braverman JJ, Langer JJ, Merkatz IR. Sonographic estimates of fetal weight in the intrauterine growth retardation population. *Am J Perinatol* 1990; 7: 5–7.
47. Bahado-Singh RO, Dashe J, Deren O, Daftary G, Copel JA, Joshua A, Ehrenkranz RA. Prenatal prediction of neonatal outcome in the extremely low-birth-weight infant. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 462–468.
48. Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, Kingdom J. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 442–448.
49. Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):60–9.
50. Bertino E, Di Battista E, Bossi A, Pagliano M, Fabris C, Aicardi G, et al. Fetal growth velocity: kinetic, clinical, and biological aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;74(1):F10–F5.
51. Eric O Ohuma, Tsi Njim, Megan C Sharps. Current Issues in the Development of Foetal Growth References and Standards. *Curr Epidemiol Rep.* 2018;5(4):388-398. doi: 10.1007/s40471-018-0168-6. Epub 2018 Sep 20.
52. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(12):1425–39.
53. Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Buvat I, Ville Y. The impact of choice of reference charts and equations on the assessment of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(6):559–65.
54. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991; 181: 129–133.
55. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, Newman RB, Wapner R, D'Alton ME, Skupski D, Nageotte MP, Ranzini AC, Owen J, Chien EK, Craigo S, Hediger ML, Kim S, Zhang C, Grantz KL.

- Racial/ethnic standards for fetal growth: The NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 449.e1–41.
56. Chiossi G, Pedroza C, Costantine MM, Truong VTT, Gargano G, Saade GR. Customized vs population-based growth charts to identify neonates at risk of adverse outcome: systematic review and Bayesian meta-analysis of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 156–166.
 57. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: A prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089–2097.
 58. Gardosi J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F314–F7.
 59. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet.* 1992;339(8788):283–7
 60. WHO Multicentre Growth Research Study Group. WHO child growth standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76–85
 61. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220
 62. Buck LGM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):449 e1–e41
 63. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S630–S40.
 64. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112: 1026–1033.
 65. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 28.e1–8.
 66. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, Zeitlin J. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1042–1049.
 67. Costantine MM, Lai Y, Bloom SL, Spong CY, Varner MW, Rouse DJ, Ramin SM, Caritis SN, Peaceman AM, Sorokin Y, Sciscione A, Mercer BM, Thorp JM, Malone FD, Harper M, Iams JD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Population versus customized fetal growth norms and adverse outcomes in an intrapartum cohort. *Am J Perinatol* 2013; 30: 335–341.
 68. Costantine MM, Mele L, Landon MB, Spong CY, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Caritis SN, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver

- National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Customized versus population approach for evaluation of fetal overgrowth. *Am J Perinatol* 2013; 30: 565–572.
69. Julia H Francis, Michael Permezel, Mary Ann Davey. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;54(4):354-9. doi: 10.1111/ajo.12205. Epub 2014 Apr 15.
 70. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Feb;45(2):162-7. doi: 10.1002/uog.14644.
 71. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 228–235.
 72. C Mayer, K S Joseph. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Feb;41(2):136-45. doi: 10.1002/uog.11204.
 73. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Pre-eclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 950–955.
 74. Sibai BM, Spinnato JA, Watson DL, et al. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1984; 64:319–325.
 75. McNeil HP, Cherterman CN, Krills SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. *Adv Immunol*. 1991; 49:193–280.
 76. Polzin WJ, Kopelman JN, Robinson RD, et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 1991; 78:1108.
 77. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995; 86:555–559.
 78. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:694–708.
 79. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 663–737.
 80. Cliver SP, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. The effect of cigarette smoking on neonatal anthropometric measurements. *Obstet Gynecol*. 1995; 85:625–630.
 81. Cnattingius S, Mills JL, Jonathan Y, et al. 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; 177:156–161.
 82. Windham GC, Fenster L, Hopkins B, et al. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age. *Epidemiology*. 1995; 6:591–597.
 83. Bada HS, Das A, Bauer CR, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol*. 2002; 100:916–924.
 84. National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. National Institutes of Health

- Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:144–150.
85. Outi M Peltoniemi, M Anneli Kari, Mikko Hallman. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Jul;90(7):719-27. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01132.x. Epub 2011 May 20.
 86. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, et al. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176:976–980.
 87. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988; 82:83–90.
 88. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 290.e1–6.
 89. Vasak B, Koenen SV, Koster MP, Hukkelhoven CW, Franx A, Hanson MA, Visser GH. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 162–167.
 90. S J Gordijn, I M Beune, B Thilaganathan, A Papageorghiou, A A Baschat, P N Baker, R M Silver, K Wynia, W Ganzevoort. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884.
 91. Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, Gratacos E. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 34–38.
 92. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Feb 11;14:63. doi: 10.1186/1471-2393-14-63. PMID: 24517273; PMCID: PMC3923738.
 93. Chatzakis C, Papaioannou GK, Eleftheriades M, Makrydimas G, Dinas K, Sotiriadis A. Perinatal outcome of appropriate-weight fetuses with decelerating growth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;34(20):3362-3369. doi: 10.1080/14767058.2019.1684470
 94. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:547–55.
 95. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V; American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:409.e1-e6
 96. Leveno KJ. Fetal Growth Disorders. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics.* New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005.

97. Resnik R. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, eds. *Maternal fetal medicine*. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2009.
98. Riyami NA, Walker MG, Proctor LK, Yinon Y, Windrim RC, Kingdom JCP. Utility of head/abdomen circumference ratio in the evaluation of severe early-onset intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Jul;33(7):715-719. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34956-8. PMID: 21749747.
99. Chew LC, Verma RP. Fetal Growth Restriction. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32965939.
100. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
101. Chang KTE, Keating S, Costa S, et al. Third-trimester stillbirths: correlative neuropathology and placental pathology. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14(5):345–52.
102. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol*. 2016 Mar 1;594(5):1215-30. doi: 10.1113/JP271099.
103. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA & Karchmar EJ (1985). The relationship between perinatal hypoxia and newborn encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol* 152, 256–260.
104. Gunn AJ & Bennet L (2009). Fetal hypoxia insults and patterns of brain injury: insights from animal models. *Clin Perinatol* 36, 579–593.
105. Hall DM (1989). Birth asphyxia and cerebral palsy. *BMJ* 299, 279–282.
106. Barcroft J (1935). The Croonian lecture: foetal respiration. *Proc R Soc Lond B* 118, 242–263.
107. Rudolph AM & Heymann MA (1968). The fetal circulation. *Annu Rev Med* 19, 195–206.
108. Maurer HS, Behrman RE & Honig GR (1970). Dependence of the oxygen affinity of blood on the presence of foetal or adult haemoglobin. *Nature* 227, 388–390.
109. Edelstone DI (1980). Regulation of blood flow through the ductus venosus. *J Dev Physiol* 2, 219–238.
110. Godfrey KM, Haugen G, Kiserud T, Inskip HM, Cooper C, Harvey NC, Crozier SR, Robinson SM, Davies L, Southampton Women's Survey Study Group & Hanson MA (2012). Fetal liver blood flow distribution: role in human developmental strategy to prioritize fat deposition versus brain development. *PLoS One* 7, e41759.
111. Boyle DW, Hirst K, Zerbe GO, Meschia G & Wilkening RB (1990). Fetal hind limb oxygen consumption and blood flow during acute graded hypoxia. *Pediatr Res* 28, 94–100.
112. Gardner DS, Giussani DA & Fowden AL (2003). Hindlimb glucose and lactate metabolism during umbilical cord compression and acute hypoxaemia in the late-gestation ovine fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284, 954–964.

113. Rudolph AM (1984). The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 6, 11–19
114. Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S & Robinson JS (1974). Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnia in sheep. *J Physiol* 243, 599–618.
115. Bekedam DJ & Visser GH (1985). Effects of hypoxemic events on breathing, body movements, and heart rate variation: a study in growth-retarded human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 153, 52–56.
116. Anderson PA, Glick KL, Killam AP & Mainwaring RD (1986). The effect of heart rate on in utero left ventricular output in the fetal sheep. *J Physiol* 372, 557–573.
117. Kirkpatrick SE, Pitlick PT, Naliboff J & Friedman WF (1976). Frank-Starling relationship as an important determinant of fetal cardiac output. *Am J Physiol* 231, 495–500.
118. Boudoulas H, Rittgers SE, Lewis RP, Leier CV & Weissler AM (1979). Changes in diastolic time with various pharmacologic agents: implication for myocardial perfusion. *Circulation* 60, 164–169.
119. Giussani DA, Spencer JA, Moore PJ, Bennet L & Hanson MA (1993). Afferent and efferent components of the cardiovascular reflex responses to acute hypoxia in term fetal sheep. *J Physiol* 461, 431–449.
120. Green LR, Bennet L, Robson S & Hanson MA (1997). The role of carotid chemoreceptors in the effects of hypoxia on renal blood flow in the late gestation sheep fetus. *Exp Physiol* 82, 183–192.
121. Court DJ & Parer JT (1984). Experimental studies of fetal asphyxia and fetal heart rate interpretation. In *Research in Perinatal Medicine*, ed. Nathanielsz PW & Parer JT, pp. 113–169. Perinatology Press, Ithaca, NY.
122. Booth LC, Malpas SC, Barrett CJ, Guild SJ, Gunn AJ & Bennet L (2012). Renal sympathetic nerve activity during asphyxia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303, R30–38.
123. Fletcher AJ, Gardner DS, Edwards CM, Fowden AL & Giussani DA (2006). Development of the ovine fetal cardiovascular defense to hypoxemia towards full term. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291, H3023–3034.
124. Jones CT & Ritchie JW (1983). The effects of adrenergic blockade on fetal response to hypoxia. *J Dev Physiol* 5, 211–222.
125. Richardson BS & Bocking AD (1998). Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 119, 717–723.
126. Poudel R, McMillen IC, Dunn SL, Zhang S & Morrison JL (2015). Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308, R151–162.
127. Halliday HL (2009). Neonatal management and long-term sequelae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23, 871–880.
128. Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, Hoen H, Ben-Ami M (1993). Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth retarded, and diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 10, 275–279.

129. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA & Celermajer DS (2005). Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 365, 1484–1486.
130. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C & Thornburg KL (2008). Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359, 61–73.
131. 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 Dec;18(6):571-7. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00591.x
132. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557–77
133. James DK, Parker MJ, Smoleniec JS. Comprehensive fetal assessment with three ultrasonographic characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1486–95
134. Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growthretarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 152–61
135. Senat MV, Schwarzler P, Alcais A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 19–24
136. Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, et al. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980; 1:3–19
137. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, et al. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1031–1036.
138. Brosens I, Robertson WB, Dixon HC. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967; 93:569–579.
139. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth* 1974; 81:497–511
140. Kurjak A, Zalud I, Predanic M, Kupesic S. Transvaginal color and pulsed Doppler study of uterine blood flow in the first and early second trimesters of pregnancy: normal versus abnormal. *J Ultrasound Med* 1994; 13:43–47
141. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, et al. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks' gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:339–345
142. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Apr;15(2):147-57. doi: 10.1097/00001703-200304000-00010.
143. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, et al. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:78–88.

144. Todros T, Sciarrone A, Piccoli E, et al. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 1999; 93:499–503
145. Goldkrand JW, Moore DH, Lentz SU, et al. Volumetric flow in the umbilical artery: normative data. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:224–228.
146. Valcamonico A, Danti L, Frusca T, et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:796–801.
147. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for the small for gestational age fetus in need of antenatal surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:154–158.
148. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:407–413.
149. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, et al. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79:416–420
150. Divon MY, Ferber A. Umbilical artery Doppler velocimetry – an update. *Semin Perinatol* 2001; 25:44–47.
151. Strigini FA, De Luca G, Lencioni G, et al. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997; 90:953–957
152. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:140–146.
153. Takahashi Y, Kawabata I, Tamaya T. Characterization of growth-restricted fetuses with breakdown of the brain-sparing effect diagnosed by spectral Doppler. *J Matern Fetal Med* 2001; 10:122–126.
154. Mari G, Detti L, Oz U, et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002; 99:589–593
155. Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J. Obstet Gynecol* 2002; 187:1290–1293.
156. Detti L, Oz U, Guney I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1048–1051.
157. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler improves the prediction of critical perinatal outcomes in preterm growth restricted fetuses. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; in press
158. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001; 25:11–20. A good review of general principles, physics, and underlying influences, in the use of the ductus venosus to monitor critical fetal conditions.
159. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig, et al. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with

- nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:288–294
160. Matias A, Gomes C, Flack N, et al. Screening for chromosomal defects at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:380–384.
 161. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111: 1031–1041
 162. 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 Aug;32(2):160-7. doi: 10.1002/uog.5386.
 163. van den Broek AJ, Kok JH, Houtzager BA, Scherjon SA. Behavioural problems at the age of eleven years in pretermborn children with or without fetal brain sparing: a prospective cohort study. *Early Hum Dev* 2010; 86: 379–384.
 164. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 99-105.c
 165. Tsatsaris V. *Le retard de croissance intra-utérin. Aspects cliniques et fondamentaux.* Elsevier Masson 2012.
 166. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 191-195
 167. Baschat AA. Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 136-142.
 168. 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: 209-212
 169. Cetin I, Barberis B, Brusati V, et al. Lactate detection in the brain of growth-restricted fetuses with magnetic resonance spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 350.e1-7.
 170. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-807.
 171. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, et al. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 330-337.
 172. Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; 34: 655–659
 173. Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, et al. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 71: 274-280.

174. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5-15.
175. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 618-626.
176. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Aug;56(2):298-312. doi: 10.1002/uog.22134. PMID: 32738107.
177. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 583–586.
178. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 148–154.
179. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 492–495.
180. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 743–750.
181. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622.
182. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 148–154
183. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou G, Wright D, Nicolaides KH. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jul;52(1):52-59. doi: 10.1002/uog.19077. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29704277.
184. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, Gratacos E, Figueras F. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):340-8. doi: 10.1002/uog.15879. PMID: 26846589.

185. Gaccioli F, Sovio U, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 569–581.
186. Herraiz I, Quezada MS, Rodriguez-Calvo J, Gomez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 631–638.
187. Fabjan-Vodusek V, Kumer K, Osredkar J, Verdenik I, Gersak K, Premru-Srsen T. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction. *Hypertens Pregnancy* 2019; 38: 32–40
188. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;211(6): 669.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.022. Epub 2014 Jun 12.
189. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller 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 Feb;109(2 Pt 1):253-61. doi: 10.1097/01.AOG.0000253215.79121.75.
190. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 750–756
191. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvetkot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 400–408
192. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e97–109
193. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013.
194. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 10–18.

195. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27–32.
196. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520.
197. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, Wolke D, Thornton JG. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 34.e1–9.
198. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62049-3. Epub 2015 Mar 5. Erratum in: *Lancet*. 2015 May 30;385(9983):2152.
199. Mallard EC, Williams CE, Johnston BM, Gluckman PD. Increased vulnerability to neuronal damage after umbilical cord occlusion in fetal sheep with advancing gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 206–214
200. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, Bilardo CM, Gordijn SJ, Gyselaers W, Valensise H, Hecher K, Sande RK, Lindgren P, Bergman E, Arabin B, Breeze AC, Wee L, Ganzevoort W, Richter J, Berger A, Brodzki J, Derks J, Mecacci F, Maruotti GM, Myklestad K, Lobmaier SM, Prefumo F, Klaritsch P, Calda P, Ebbing C, Frusca T, Raio L, Visser GHA, Krofta L, Cetin I, Ferrazzi E, Cesari E, Wolf H, Lees CC; on behalf of the TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 173–181.
201. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Oct;52(4):430-441. doi: 10.1002/uog.19117. Epub 2018 Sep 5.
202. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Dec;32(7):894-9. doi: 10.1002/uog.6249.
203. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for

intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341: c7087

204. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderdam ME, Becker JH, Kwee A, Duvetkot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA; DIGITAT Study Group. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 406.e1–7.
205. Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GC. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 274–283.