

Ultralydfremstilling av fostervekst

Synnøve Lian Johnsen og Torvid Kiserud

Seksjon for fostermedisin og ultralyd, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus, og
Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen

Korrespondanse: Synnøve Lian Johnsen, e-post: synnove.johnsen@helse-bergen.no Telefon: 55974200 Telefax: 55297412

SAMMENDRAG

Ultralyd billeddanning er i dag den beste undersøkelsesmetoden vi har til å overvåke fosterets utvikling og vekst. Ultralydmåling av fosterets størrelse og biometriske referansetabeller for svangerskapet brukes til å fastsette svangerskapets alder, beregne termin og vurdere fosterets vekst. Optimal studiedesign er ulik for hvert av disse formålene. Det er stor variasjon i fysiologisk vekst og en utfordring å identifisere fostre som har dårlig tilvekst. En enkeltmåling av fosteret kan fortelle oss om det er lite eller stort i forhold til andre fostre, men ikke om størrelsen er passelig i forhold til forventet fysiologisk vekst for dette fosteret. *Tilpassede* referansemodeller ("customised") justerer forventet størrelse i relasjon til føtale og maternelle faktorer og har vist seg å bedre identifisere sanne veksthemmede fostre enn bare å klassifisere i henhold til 2,5, 5 eller 10 percentilen. Men et foster som i utgangspunktet er stort for alderen, men etter hvert vokser langsomt vil ikke nødvendigvis bli fanget opp ved en slik enkeltmåling. Serielle målinger vil hjelpe, men en slik longitudinell metode blir ikke fullt ut utnyttet før det appliseres *betinget* ("conditional") vekstberegning. Betingelsesleddene for variasjon i vekst og målemetode kalkuleres ut fra longitudinelle data og kan så anvendes for det enkelte foster. En første måling brukes til å beregne forventet vekst og variasjon for en neste måling. Denne metoden forventes å skjerpe diagnostikken for vekst-avvik i alle vektclasser og kan sammen med tilpasningen av andre faktorer bedre overvåkingen av risikosvangerskap.

Johnsen SL, Kiserud T. **Ultrasound imaging and fetal growth.** *Nor J Epidemiol* 2009; 19 (1): 37-44.

ENGLISH SUMMARY

Ultrasonographic imaging is today the best method for assessing fetal size and monitoring fetal growth. Ultrasound measurements of fetal size are used for age, size and growth assessment, but the statistical design and analysis are different for each of these purposes. Physiological ranges for fetal growth are wide and the identification of fetal growth-restriction is correspondingly challenging. While fetal growth is reflected in various morphometric measurements, it is the estimated fetal weight (EFW) that has become the most useful method of identifying the growth-restricted fetuses. EFW is typically classified using population-based percentiles. The most common definition of fetal growth-restriction refers to a weight below the 2.5th, 5th or 10th percentile for gestational age. This definition is controversial because it does not make a distinction between constitutionally small, small and growth-restricted, or growth-restricted but not small fetuses. Multiple variables affect fetal weight and can be incorporated into individually adjusted percentiles (e.g. fetal gender and maternal parity, ethnicity, height, weight, and age). Such *customised* fetal weight percentiles seem to enhance the identification of fetuses at risk of perinatal death and morbidity. A further advancement of the method is the application of serial measurements, a method that allows the detection of growth deviation. Rather than using z-score statistics based of cross-sectional studies, the method can be further sharpened by using *conditional* reference ranges: terms derived from longitudinal studies of fetal growth are used to establish conditional reference values for individual fetuses. I.e. the expected mean and ranges for the next examination is calculated based on the previous measurement. These conditional reference percentiles can be combined with customizing fetal and maternal factors to further optimize the diagnostic process of identifying growth deviation.

INTRODUKSJON

En viktig del av svangerskapsomsorgen, både i primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten, er å diagnostisere vekstsvik. Veksthemming er forbundet med økt risiko for dødfødsel, prematuritet og økt morbiditet omkring fødselen (1-3). I andre enden av spekteret vet vi at makrosomi er assosiert med økt grad av fødsels-

traumer og neonatale metabolske forstyrrelser (4). De senere årene har det også kommet en rekke rapporter som viser en gradert sammenheng mellom vekstvariasjon hos fosteret og risiko for alvorlige langtidskomplikasjoner som koronar hjertesykdom (5), diabetes mellitus type II (6) og osteoporose (7) i voksen alder, en sammenheng som nå går under betegnelsen "developmental origin of health and disease" (8).

HISTORIKK

Lenge var fødselsvekt den eneste informasjon om fosterets intrauterine vekst. Innføring av symfyse-fundusmåling og ikke minst ultralyd billedfremstilling har radikalt endret dette. Ultralyd gir oss en unik anledning til å studere fosterets utvikling og vekst, og er i dag vårt viktigste verktøy i overvåking av risikosvangerskap. Ian Donald var den første som introduserte ultralyd i obstetrisk sammenheng i 1958 (9). I Norge ble rutineultralyd som screeningundersøkelse i 2. trimester innført i 1986 (10), og en populasjonsbasert studie fra 1994 viste at hele 98% av den gravide populasjonen i Norge tok imot et slikt tilbud (11). Hensikten med rutineundersøkelsen er å fastsette termin, bestemme antall fostre, placentas beliggenhet samt å gjøre en orienterende undersøkelse av fosterets utvikling og anatomi (12).

Ultralyd billedfremstilling er i dag den beste undersøkelsesmetoden vi har til å overvåke fosterets utvikling og vekst. Biometriske målinger av fosteret brukes initialt i svangerskapet til å fastsette svangerskapets alder og beregne termin (13,14). Senere i svangerskapet ligger så disse beregningene som grunnlag for å vurdere fosterets vekst og utvikling i henhold til alderen.

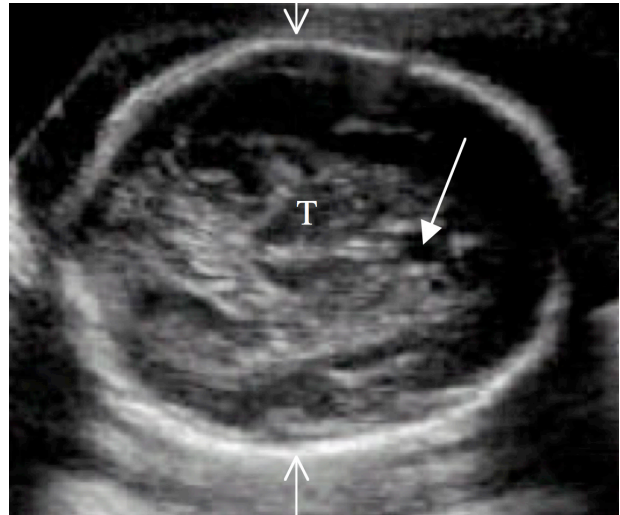
MÅLING AV FOSTERVEKT OG VEKST

I vanlig klinisk obstetrikk brukes ofte begrepene fostervekt og fostervekst om hverandre. Estimert fostervekt angir størrelsen på et gitt tidspunkt, men bør ikke forveksles med vekst som bare kan måles ved hjelp av seriemålinger med et intervall på ≥ 2 uker. I det følgende er denne forskjellen vektlagt.

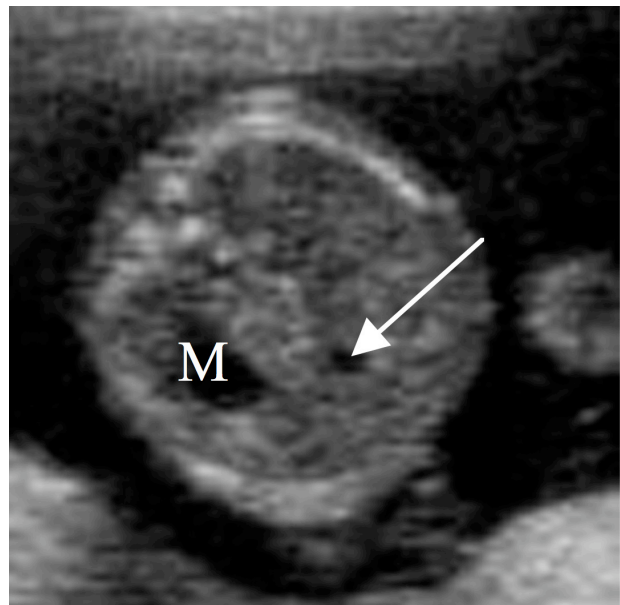
Ved risikosvangerskap eller andre svangerskap hvor en mistenker vekstforstyrrelser, vil ultralydundersøkelse med målinger av fosterets størrelse være nødvendig. Biometriske referansetabeller for svangerskapet brukes til ulike formål; fastsette alder, vurdere fosterets størrelse og fosterets vekst. Optimal studiedesign og analysemetodikk er ulik for hvert av disse formålene (15,16), aldersbestemmelse og referansetabeller for størrelse kan basere seg på tverrsnittstudier, mens vekst vurderes utfra serielle målinger og longitudinelt tilpassede statistiske metoder (17). Populasjonen som danner grunnlag for referansetabeller bør representere en lavrisikogruppe, om ikke hele populasjonen er inkludert, og være valgt ut spesielt med tanke på dette formålet (15,16). Mange vekstkurver er basert på et lavt antall studiedeltagere noe som gir usikre ekstrempersentiler (f.eks. 2,5 og 5 persentiler). For å få representative ytterpersentiler er det nødvendig å ha tilstrekkelig mange deltagere med i referansepopulasjonen, noe som kan være ganske krevende om studien skal være longitudinell. Det er nylig utarbeidet norske vekstkurver for en rekke forskjellige biometriske variabler hos fosteret, blant annet hodeomkrets, hodets tverrdiameter (Figur 1), mageomkrets, magens tverrdiameter (Figur 2) og lårbenslengde (Figur 3) (18).

Disse vekstkurvene baserer seg på 4-5 longitudinelle ultralydmålinger hos 650 friske gravide og danner således et solidt grunnlag for etablering av vekstpersentiler.

Vekt og høyde er de mest brukte parameterne til å beskrive størrelse hos mennesket. Hos fosteret kan en beregne vekten matematisk utfra ulike formler som baserer seg på ultralydmålinger av fosterets kroppsdeler,



Figur 1. Bi-parietaldiameter (BPD) måles i et horisontalt snitt i nivå med thalamus (T) og cavum septi pellucidi (pil), mellom ytre skallebenskontur på begge sider (piler). Hodeomkrets (HC) måles ved beste tilpassing av ellipsen til ytre skallebenskontur i samme snitt.



Figur 2. Målinger av bukomfanget gjøres i et tverrsnitt i nivå med navlevenes innmunning i leveren (pil). Middel abdominaldiameter (MAD) kalkuleres som gjennomsnittet målt perpendikulært på hverandre, fra ytre hudkant til ytre hudkant. Abdominalomkrets (AC) måles ved at ellipsen tilpasses hudens ytterkant eller at en drar en linje omkring hudens ytterkant. M=magesekk.

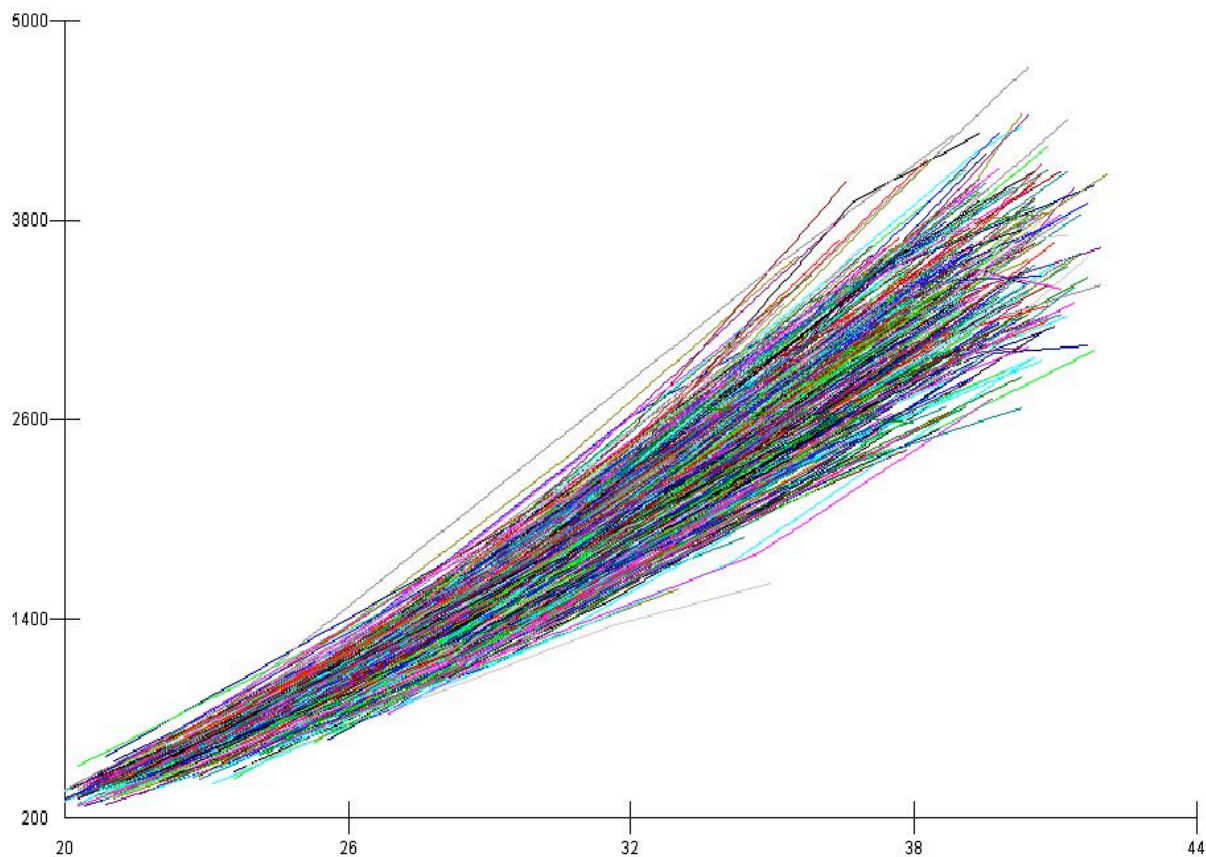


Figur 3. Lårbenslengden (FL) måles i et longitudinelt snitt som visualiserer vekstsonene, dvs epifysene (E), i begge ender av lårbensskaftet.

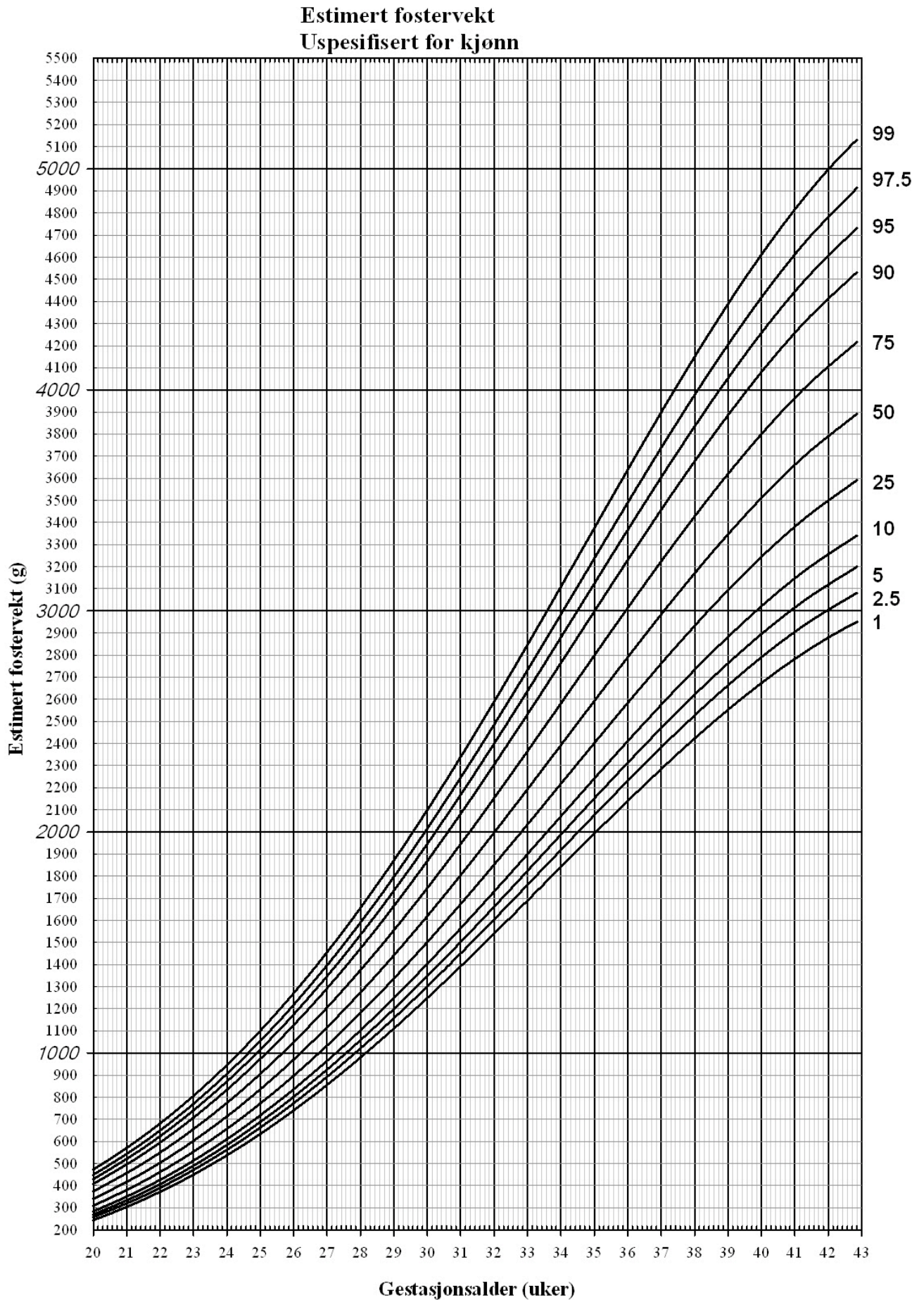
for eksempel basert på måling av fosterets hodeomkrets, mageomkrets og lårbenslengde (19-21) (Figur 4). Beregning av fosterets vekt inngår i dag som en standard del av svangerskapsundersøkelsen i spesialisthelsetjenesten. Ved å sammenligne den beregnede fostervekten med referansekurver for fostervekt, kan man finne ut hvordan fosterets størrelse er i forhold til forventet ved aktuell svangerskapsalder (Figur 5) (22). Fosteret klassifiseres som "small for gestational age" (SGA) hvis det ligger under 10 eller 5 (evt. 2,5) percentilen i henhold til populasjonsbaserte standarder. I en nylig publisert prospektiv studie av 441 svanger-

skap hvor man sammenlignet beregnet fostervekt basert på 29 ulike formler med fødselsvekt innen 24 timer etter ultralydundersøkelsen, fant man at for fødselsvekt mellom 3 og 3,5 kg var 80% av de beregnede fostervektene innenfor 10% av faktisk fødselsvekt (23). Formler som baserte seg på en kombinasjon av målinger av fosterets hode, mage og lårben hadde prosentvis lavest feil. En annen studie har vist at slike formler predikerer faktisk fødselsvekt med en gjennomsnittlig absolutt feil på 7,5-18,8% (24). I tillegg til den variasjon i vektberegningen som skyldes ulike formler, vil faktorer som billedkvalitet, liten fostervannsmengde, maternell fedme, flerlingsvangerskap, fosterets leie, misdannelser og ultralydbrukerens erfaring kunne påvirke presisjonen (25). Bruk av 3-dimensjonal ultralyd til beregning av fostervekt kan muligens forbedre estimeringen, men foreløpig har vi for mangelfulle data til å kunne si noe sikkert om dette (26).

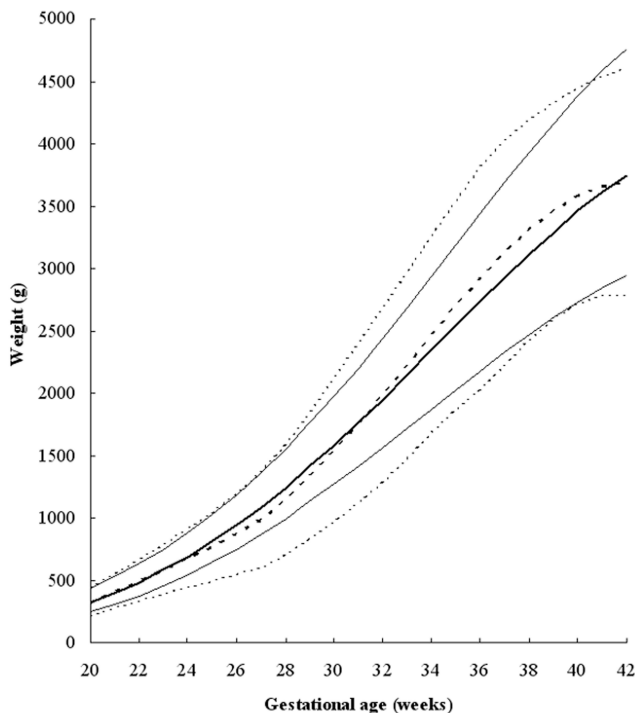
I svangerskapet er det viktig å bruke referansekurver som er utarbeidet til dette formålet fordi referanseverdier for fødselsvekt (27) er ulike referanseverdier for fostervekt. Dette ser man spesielt tidlig i svangerskapet fordi prematurt fødte barn i stor grad er veksthemmet og ikke representativ for den intrauterine populasjon (Figur 6). En enkelt vurdering av fosteret forteller oss hvor stort fosteret er i forhold til populasjonen (Figur 5) men skal vi kunne si noe om dette fosterets vekst må det, som sagt, foreligge minst to målinger etter hverandre.



Figur 4. Individuelle vekstkurver (estimert fostervekt) for 650 fostre i lavrisikosvangerskap (22).



Figur 5. Beregnet fostervekt i relasjon til svangerskapsvarighet, uspesifisert for kjønn (22).



Figur 6. Sammenligning mellom intrauterin vekstkurve for jenter (heltrukne linjer) (22) og fødselsvekt (stiplede linjer) (27) ved svangerskapsalder 20-42 uker. Linjene representerer 2,5, 50 and 97,5 percentilene.

INDIVIDUELT TILPASSEDE MODELLER

Variasjonen i fysiologisk fostervekst er ganske vid, noe som også avspeiles i det store spennet i fødselsvekt vi finner i norsk befolkning; 95% er innenfor 2800-4360 g ved 40 ukers svangerskap. Vekstkurvene basert på friske populasjoner viser tilsvarende stor spredning og man kan vurdere det enkelte fosterets størrelse og utvikling i relasjon til dette, men for å kunne skille mellom fostre som er fysiologisk små, men ellers friske, og dem som er veksthemmet, må man kjenne til hvilke faktorer som fysiologisk vil kunne påvirke veksten og prøve å finne ut hva som er det enkelte fosters fysiologiske vekst-potensiale.

Tilpassede referanseverdier (customised reference ranges)

En rekke ulike faktorer som mors høyde, paritet, røyking, etnisk bakgrunn og fosterets kjønn er vist å gjenspeiles i fosterets vekst (18,22,28,29). Noen av disse faktorene er fysiologiske (kjønn, paritet), mens andre er patologiske (røyking) med varierende grad av overlapping (maternell vekt). Det er utviklet modeller for fostervekt som inkorporerer maternelle og føtale faktorer (18,22,30,31), og flere studier har vist at slike individuelt justerte standarder bedre predikerer negativt svangerskapsutfall enn ujusterte standarder, samtidig som de reduserer antall falsk positive veksthemmede (32-34). En innvending mot en slik tilpassing er at man ved å korrigere for mulige suboptimale forhold hos mor, for eksempel lav vekt pga. dårlig ernæring eller

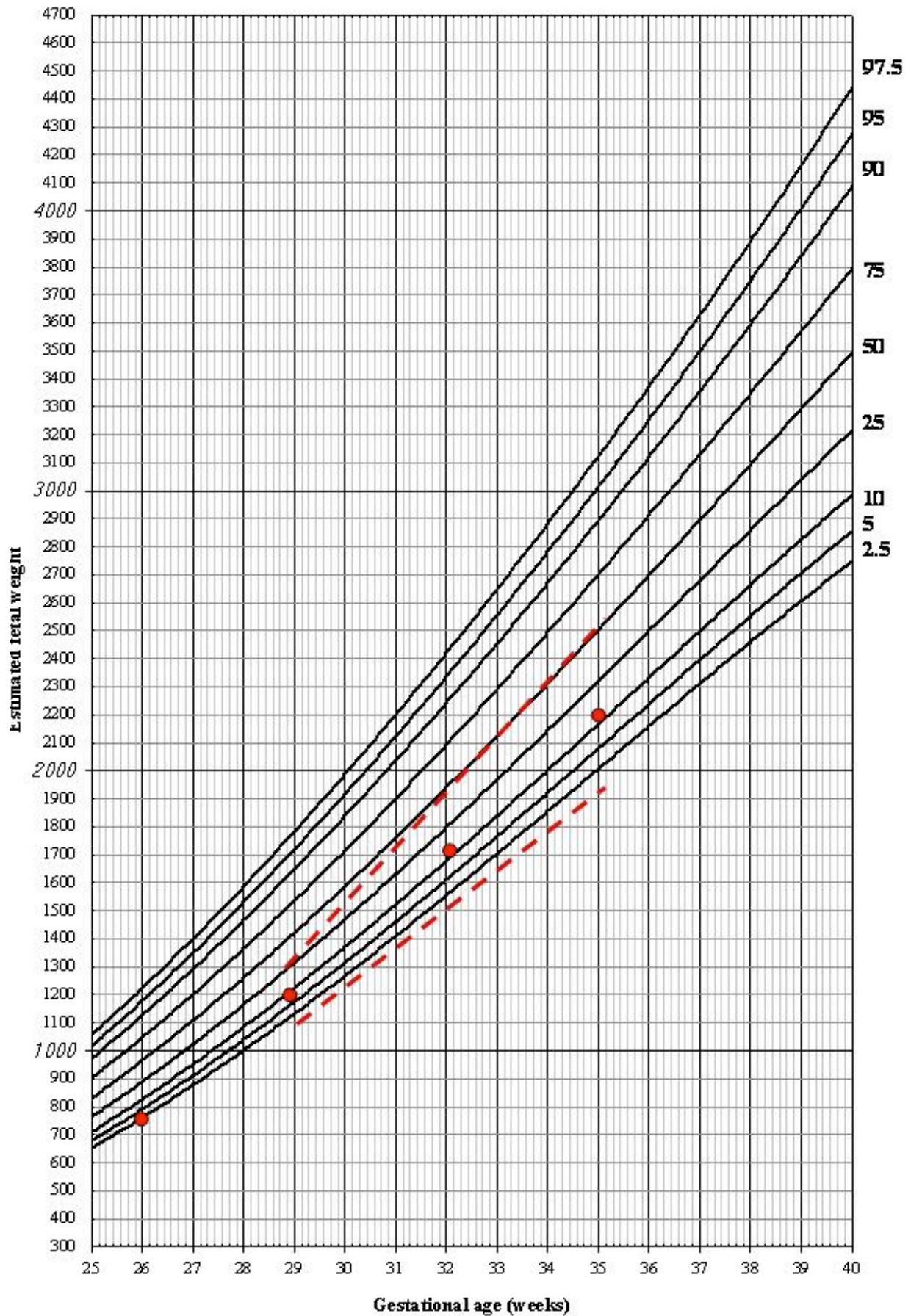
røyking, urimelig nedjusterer den forventede fostervekten. Individuell tilpassing på bakgrunn av føtale og maternelle faktorer kan også anvendes på longitudinelle referanse verdier. Da justeres vekstkurvene tilsvarende.

Betingede referanseverdier (conditional reference ranges)

En annen tilnærming for å beskrive det individuelle fosterets forventede vekst, er en betinget vekstmodell (35-37). I en slik modell predikeres forventet vekst basert på en tidligere måling hos samme foster, man beregner en forventet verdi med tilhørende 90% spredning (Figur 7) som vil være et smalere spredningsmål enn det som er for den populasjonsbaserte standarden (38). På den måten vurderes fosteret vekst i forhold til sin egen vektklasse i stedet for i forhold til hele populasjonen. En slik individ-tilpasset vekstmodell er statistisk mer egnet for serielle målinger. Serielle målinger av fosterets størrelse predikerer bedre veksthemming og negative svangerskapsutfall enn enkeltmålinger og klassifisering til SGA gjør (39-41). En innvending mot denne metoden har likevel vært at tidlig veksthemming vil være med på å bestemme forventet vekstmønster, og således ikke sikkert vise optimalt vekstmønster for det enkelte foster. Formlene for individuell betinging er imidlertid utviklet på basis av longitudinelle data fra normalt voksende fostre. En vil forvente at en påvist vekstvariasjon innenfor slike individuelt beregnede referansegrenser representerer akseptabel fysiologisk adaptasjon. Tidlig patologisk påvirkning kan tenkes å være av så alvorlig grad at vekstkurven ikke lenger ligger innen fysiologisk variasjon. Vi regner da med at de individuelt betingede ("conditional") referansene vil være den beste metoden til å identifisere en slik annerledes vekst, men her trengs mer forskning.

DISKUSJON OG OPPSUMMERING

Overvåking av fosterets utvikling og vekst byr på diagnostiske utfordringer dels fordi fosteret er relativt vanskelig tilgjengelig i livmoren, dels fordi det er stor variasjon i fysiologisk vekst og dels på grunn av måle-metodenes variasjonsbredde. Med forbehold om slike begrensninger brukes ultralyd til å måle fosterets størrelse og relatere denne til referanseverdier utarbeidet for frisk bakgrunnspopulasjon. Med en slik enkeltmåling kan en få et inntrykk av om fosteret er stort eller lite i forhold til hele populasjonen, men vi får da ingen informasjon om denne størrelsen er passelig i forhold til forventet fysiologisk vekst for dette individet. Fostre klassifisert som små fordi de er under 10 percentilen for alderen, representerer en heterogen gruppe bestående både av fysiologisk voksende små fostre og de som er små pga. veksthemming. Individuelt tilpassete ("customised") modeller øker presisjonen ved enkeltvekt-målinger. En slik modell justerer veksten i relasjon til føtale og maternelle faktorer og har vist seg



Figur 7. Eksempel på longitudinell vekstovervåking med hjelp av betinging. Betinget av første måling ved 26 uker kalkuleres forventet vekst for 29, 32 og 35 uker. I forhold til totalpopulasjonen vil forventet normal vekst være lavere (røde punkt), og ha en mindre variasjonsbredde slik de betingede ("conditional") 5 og 95 persentiler viser (røde linjer) (22).

å bedre identifisere sanne veksthemmete fostre enn bare å klassifisere i henhold til 10 (eller 5) persentilen.

Men et foster som i utgangspunktet er stort for alderen, men etter hvert vokser langsomt, vil ikke bli fanget opp med enkeltmåling og individuelt tilpasset referanseverdier for vekt. For vurdering av vekst kreves nemlig to eller flere longitudinelle målinger, slik at en kan si noe om utviklingen over tid. Betinget ("conditioned") vekstberegning er en annen individ-tilpasset modell som baserer forventet vekstutvikling på det enkeltes fosterets størrelse ved en tidligere måling. På denne måten får en mer korrekt vekstkurve som tilsvare vektclassen, og en tilsvarende smalere variasjonsbredde (Figur 7). I en nylig publisert spansk studie sammenlignet man tilpassede og betingete vekstmodeller anvendt på 101 fostre som var små for alderen, og fant at spesifisiteten var lik for metodene, men den

tilpassede modellen syntes mer sensitiv til å predikere negative svangerskapsutfall enn den betingede modellen (42). En britisk studie viste imidlertid det stikk motsatte, den tilpassede metoden predikerte veksthemming dårligere enn serielle målinger i en selektert populasjon (43). Det optimale kan tenkes å være en kombinasjon av disse metodene slik at en justerer for føtomaternelle faktorer i en longitudinell standard. Videre studier er nødvendig for å klargjøre hvilke metoder som er best, hvordan de skal anvendes, eventuelt kombineres, og hvordan de kan forbedres. Vi har i dag dokumenterte praktiske metoder i Norge til å beregne både betinget vekst og størrelse justert for ulike faktorer (18,22). Ved overvåking av risikosvangerskap anbefales å bruke en slik målrettet metode som klart bedre identifiserer veksthemming og fostre med negative svangerskapsutfall enn en utilpasset enkeltmåling.

REFERANSER

1. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; **83** (9): 801-7.
2. Mongelli M, Gardosi J. Fetal growth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; **12** (2): 111-5.
3. Pedersen NG, Wojdemann KR, Scheike T, Tabor A. Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32** (2): 147-54.
4. Mocanu EV, Greene RA, Byrne BM, Turner MJ. Obstetric and neonatal outcome of babies weighing more than 4.5 kg: an analysis by parity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; **92** (2): 229-33.
5. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol* 1997; **40** (4): 853-63.
6. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; **351** (9097): 173-7.
7. Cooper C, Javaid MK, Taylor P, Walker-Bone K, Dennison E, Arden N. The fetal origins of osteoporotic fracture. *Calcif Tissue Int* 2002; **70** (5): 391-4.
8. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments – the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005; **81** (1): 51-9.
9. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958; **1** (7032): 1188-95.
10. Backe B. Konsensuskonferansen 1986, Bruk av ultralyd i svangerskapet. NIS-Rapport 8/86. Trondheim: Norsk Institutt for Sykehusforskning, 1986.
11. Backe B. Rutinemessige ultralydundersøkelser i svangerskapsomsorgen i Norge, 1994. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; **117** (16): 2314-5.
12. Veiledende retningslinjer for bruk av ultralydsundersøkelse i svangerskapet. Sosial og Helsedirektoratet, 2004.
13. Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Fetal age assessment based on ultrasound head biometry and the effect of maternal and fetal factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; **83** (8): 716-23.
14. Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Fetal age assessment based on femur length at 10-25 weeks of gestation, and reference ranges for femur length to head circumference ratios. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; **84** (8): 725-33.
15. Altman DG, Chitty LS. Design and analysis of studies to derive charts of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; **3** (6): 378-84.
16. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **6** (5): 307-12.
17. Goldstein H. Efficient statistical modelling of longitudinal data. *Ann Hum Biol* 1986; **13** (2): 129-41.
18. Johnsen SL, Wilsgaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; **127** (2): 172-185.
19. Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, Pope M, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic estimation of fetal weight based on a model of fetal volume. *Obstet Gynecol* 1993; **82** (3): 365-70.

20. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984; **152** (2): 497-501.
21. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984; **150** (2): 535-40.
22. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85** (3): 286-97.
23. Scioscia M, Vimercati A, Ceci O, Vicino M, Selvaggi LE. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography: a critical appraisal of its accuracy. *Obstet Gynecol* 2008; **111** (1): 57-65.
24. Nahum GG, Stanislaw H. Ultrasonographic prediction of term birth weight: how accurate is it? *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188** (2): 566-74.
25. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25** (1): 80-9.
26. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** (5): 445-52.
27. Skjærven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; **79** (6): 440-9.
28. Cawley R, McCKeown T. Parental stature and birthweight. *Ann J Hum Genet* 1954; **6**: 448-56.
29. Mongelli M. Factors influencing fetal growth. *Ann Acad Med Singapore* 2003; **32** (3): 283-8.
30. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; **339** (8788): 283-7.
31. Pang MW, Leung TN, Sahota DS, Lau TK, Chang AM. Customizing fetal biometric charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22** (3): 271-6.
32. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; **108** (8): 830-4.
33. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** (1): 36-40.
34. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* 1996; **88** (5): 844-8.
35. Deter RL, Rossavik IK, Harrist RB, Hadlock FP. Mathematic modeling of fetal growth: development of individual growth curve standards. *Obstet Gynecol* 1986; **68** (2): 156-61.
36. Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **11** (2): 110-7.
37. Rossavik IK, Deter RL. Mathematical modeling of fetal growth: I. Basic principles. *J Clin Ultrasound* 1984; **12** (9): 529-33.
38. Royston P. Calculation of unconditional and conditional reference intervals for foetal size and growth from longitudinal measurements. *Stat Med* 1995; **14** (13): 1417-36.
39. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993; **82** (2): 230-6.
40. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *BJOG* 1994; **101** (5): 422-7.
41. Smith-Bindman R, Chu PW, Ecker JL, Feldstein VA, Filly RA, Bacchetti P. US evaluation of fetal growth: prediction of neonatal outcomes. *Radiology* 2002; **223** (1): 153-61.
42. Iraola A, Gonzalez I, Eixarch E, Meler E, Illa M, Gardosi J, et al. Prediction of adverse perinatal outcome at term in small-for-gestational age fetuses: comparison of growth velocity vs. customized assessment. *J Perinat Med* 2008; **36** (6): 531-5.
43. Owen P, Ogah J, Bachmann LM, Khan KS. Prediction of intrauterine growth restriction with customised estimated fetal weight centiles. *BJOG* 2003; **110** (4): 411-5.