

Intrauterin vekstretardasjon

Tore Henriksen¹ og Torun Clausen²

1. Kvinneklinikken, Rikshospitalet

2. Kvinneklinikken, Aker sykehus

Korrespondanse: Tore Henriksen, Kvinneklinikken, Rikshospitalet, 0027 Oslo
Telefon 22 85 13 91 Telefax 22 85 15 12 E-mail: tore.henriksen@basalmed.uio.no

SAMMENDRAG

Intrauterin vekstretardasjon (IUGR) betyr at et foster ikke vokser med den hastighet (g/uke) som det har (genetisk) potensiale til. Diagnosen av IUGR prenatalt forutsetter gjentatte målinger av føtale parametre med ultralydsteknikk. I klinisk og epidemiologisk forskning er dette ofte ikke gjennomførbart. I nesten alle studier av IUGR er derfor parameteren "small for gestational age" (SGA) brukt. SGA er alle barn som i vekt ligger under en nærmere definert percentil, f.eks. 10 percentilen. Noen SGA barn vil ikke være IUGR men små av genetiske årsaker. Noen ikke-SGA barn vil være IUGR fordi de ikke har vokst tilstrekkelig men har likevel vekt over (f.eks.) 10 percentilen. Det foreligger en rekke kjente risikofaktorer for IUGR. Det gjelder familiær forekomst, sosioøkonomiske faktorer, mors vekt, tidligere IUGR, sykdommer hos moren og spesifikke svangerskapskomplikasjoner, spesielt preeklampsi. Barn med kromosomale feil eller misdannelser har høyere prevalens av IUGR. IUGR (SGA) barn har høyere risiko for peri- og neonatale komplikasjoner og for utvikling av nevrologiske sekveler som cerebral parese. Dessuten er det holdepunkter for at lav fødselsvekt øker risikoen for hypertensjon og metabolske syndromer senere i livet. Påvises IUGR prenatalt er det blitt vanlig å gjøre funksjonelle undersøkelser. Det dreier seg særlig om målinger av blodstrømhastigheter i den føtale og føtoplacentære sirkulasjon. Man er med andre ord i tiltagende grad opptatt av funksjon like mye som av strukturelle størrelser. Det vil også få konsekvenser for den fremtidige forskning innenfor perinatal epidemiologi.

ENGLISH SUMMARY

Henriksen T, Clausen T. **Intrauterine growth retardation.** *Nor J Epidemiol* 1997; 7 (1): 59-68.

Intrauterine growth retardation (IUGR) may be defined as a state where the growth rate of the fetus (g/week) is less than its inherent potential. Diagnosis of IUGR requires repetitive measurements of fetal growth parameters by ultrasonography. In studies of larger numbers of pregnancies this procedure has not been feasible. Therefore, in most studies of IUGR the concept of small for gestational age (SGA) is used. SGA fetuses are all fetuses having a weight below a certain weight percentile, e.g. the 10th. Therefore, not all SGAs are growth retarded. In addition, there will be some non-SGA fetuses that are IUGR. There are a number of risk factors for IUGR. These include familial and socioeconomic factors, pre-pregnancy weight of the mother, previous pregnancies with IUGR, maternal diseases and complications in the present pregnancy, in particular preeclampsia. Fetuses with chromosomal aberrations or structural malformations have an increased prevalence of IUGR. IUGR neonates have an increased risk of peri- and neonatal complications and for cerebral dysfunction syndromes, in particular cerebral palsy. There are also indications that low birth weight increases the risk for hypertension and metabolic syndromes later in life. If IUGR is diagnosed prenatally many obstetricians employ more functional tests of the fetus by Doppler technique. The blood flow velocity profiles in fetal and feto-placental circulation are most commonly investigated. The use of such procedures reflects growing interest in the functional state of the fetus in addition to the structural parameters. This development will have a great impact on future research within perinatal epidemiology.

INNLEDNING

Intrauterin tilveksthemming eller IUGR (“intrauterine growth retardation”) er ved siden av premature fødsler og hypertensive svangerskapskomplikasjoner det vanligste problem man har i moderne obstetikk og perinatalmedisin. Biologisk kan man definere intrauterin vekstretardasjon som det forhold at et foster vokser med en hastighet som er mindre enn hva det har genetisk potensiale til. Det vil si at hvis den eller de faktorer som hindrer veksten var fraværende, ville fosteret ha vist en større vektøkning (g/svangerskapsuke). I klinisk og epidemiologisk sammenheng er dette imidlertid en utilstrekkelig definisjon fordi den er ikke-operativ, dvs. den sier intet om den eller de metoder som skal påvise hemmet tilvekst.

I denne artikkelen vil vi gjennomgå noen problemer knyttet til definisjoner av intrauterin vekstretardasjon, risikofaktorer for IUGR, risikoer ved å være født med IUGR samt litt om de obstetriske sider av intrauterin tilveksthemming. Vi peker avslutningsvis på at nye metoder og rutiner i moderne obstetikk og nyfødtdmedisin vil få konsekvenser for fremtidig forskning også innenfor perinatal epidemiologi. Artikkelen er skrevet fra en klinisk synsvinkel.

DEFINISJONER, REFERANSEKURVER OG PREVALENSER

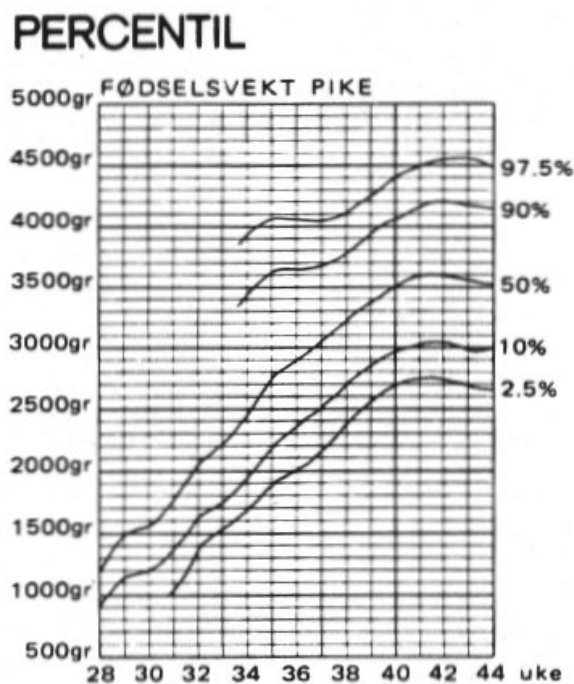
Terminfastsettelse, lav fødselsvekt og IUGR

WHO definerer lav fødselsvekt som en vekt mindre enn 2500 g ved fødselen. Barn med lav fødselsvekt kan være premature, små av genetiske årsaker eller vekstretarderte. Den første forutsetning for å skille disse begrepene fra hverandre er at svangerskapets lengde (gestasjonsalderen) er kjent. Ved bruk av siste menstruasjons første dag (Naegeles regel) vil 20-30% av terminbestemmelsene være usikre fordi kvinnen ikke kan gi eller gir feile opplysninger om sin menstruasjon (1). Dette har vært et hovedargument for bruk av ultralydbestemt terminfastsettelse (2). Ved måling av biparietal diameter (BPD) med ultralyd mellom 17. og 19. svangerskapsuke blir fødselstidspunktene mer nøyaktige i den forstand at spredningen av fødselsdatoene vil konsentrere seg mer om termindatoene (3,4). Dessuten vil en ultralydbestemt termindato settes noen dager senere (i forhold til faktisk nedkomstdato) sammenlignet med bruk av Naegeles regel (3,4). Konsekvensen er færre “overtidige” og flere “for tidlig født” i forhold til termin bestemt etter Naegeles regel (3,4). Dette synes særlig å gjelde pikebarn og barn av røykende mødre (5). Selv om ultralydbestemt termin er mer nøyaktig i betydningen mindre spredning av nedkomstdatoen omkring termindatoen betyr det nødvendigvis ikke at den gir en “riktigere” termin. Hvis man med “riktigst termin” mener den metoden som gir lavest perinatal mortalitet og morbiditet synes

Naegeles regel og ultalydmetoden ikke å skille seg vesentlig fra hverandre (6,7).

Når svangerskapets lengde anses kjent vil man kunne avgjøre om et barn er født for tidlig eller ikke. For tidlig født defineres i alminnelighet som en gestasjonsalder under 37 fullgatte svangerskapsuker.

Både hos for tidlig fødte og fullbårne barn vil det av genetiske årsaker være en spredning i fødselsvekt. Dette gjenspeiles i percentilene for fødselsvekt for norske barn (Figur 1). På basis av slike percentilkurver avledes begrepet “liten for gestasjonsalderen” (small for gestational age, SGA). Det varierer hvilken percentil som brukes for å definere SGA. I internasjonal litteratur er det vanligst å gruppere barn som SGA hvis fødselsvekten er under 10 percentilen eller 2 standardavvik under middelveidien (8,9). I obstetriske praksis vil imidlertid enhver sikker avtagende vekst hos et foster gi mistanke om IUGR (10). Dette gjelder uansett percentilbeliggenhet selv om de aller fleste vil ligge under 50 percentilen (10). En del SGA barn vil ikke være vekstretarderte, fordi noen er små av genetiske årsaker. Blant ikke-SGA barn vil det også være noen vekstretarderte. Det er barn med vekt over (f.eks.) 10 percentilen men som likevel ikke har nådd den fødselsvekt de hadde genetisk potensiale til. Skjærven og Bakketeigs arbeid fra 1989 gir holdepunkter for at familiære faktorer også kan ligge bak tilvekstmønstre som avviker fra det forventede (11). I disse tilfellene kan de avvikende vekstmønstre være genetisk betinget, men miljøfaktorer kan også ha spilt en rolle.



Figur 1. Bjerkedal og Skjærvens percentilkurver for fødselsvekt for piker (*Tidsskr Nor Lægeforen* 1980; **100**: 1088-91).

Problemer med bruk av percentilkurver for vekt

Percentilkurvene for fødselsvekt er basert på fødselsvekten av et stort antall barn med kjent gestasjonsalder. Det knytter seg imidlertid flere problemer til bruk av slike kurver i diagnosen av SGA-barn:

1. Hvis kurvene er basert på en gestasjonsalder etter siste menstruasjons første dag vil, som nevnt, svangerskapslengden vise større variasjon i forhold til den man får med ultralydbestemmelse (3,4). Dette er en variasjon som kan ligge "innbakt" i denne type kurver og som påvirker nøyaktigheten av diagnosen SGA.
2. Percentilkurvene for dem med gestasjonsalder under 37 uker er basert på vekten av prematurt fødte barn. Disse barna er ikke nødvendigvis representative for hele populasjonen fostre ved en gitt gestasjonsalder. Prevalensen av SGA barn vil derfor avhenge av hvor representative percentilkurvene er for hele populasjonen av fostre. Dette spesielt hvis percentilkurver fra et geografisk område benyttes i et annet område. Bruk av percentilkurver for fødselsvekt fra ulike populasjoner kan gi en forskjell i hele 500 g for den vekt som tilsvare 10 percentilen, slik som vist av Goldenberg (12). Tabell 1 viser at et barn med vekt 600 g ved 30 ukers gestasjonsalder kan bli ansett som SGA i Baltimore men ikke i Storbritannia (13).
3. Det er ikke uvanlig å gjøre vektestimeringer av fosteret utover i svangerskapet basert på ultralydmålinger. Bruk av percentiler for fødselsvekt som referansemateriale kan gi vektmessige feilklassifiseringer av de grunner som er nevnt under punktene ovenfor. Det er spesielt uheldig hvis kliniske avgjørelser tas på et slikt grunnlag.

Tabell 1. Fødselsvektgrenser (g) for diagnose av IUGR i ulike geografiske områder. Etter Kierse (13).

Svangerskapsuke	Baltimore	UK	Montreal	Portland
30	640	300	1023	581
36	1730	1400	1889	1769
40	2380	2450	2560	
42	2480	2550	2553	2673
44	2420	2575	2410	2589

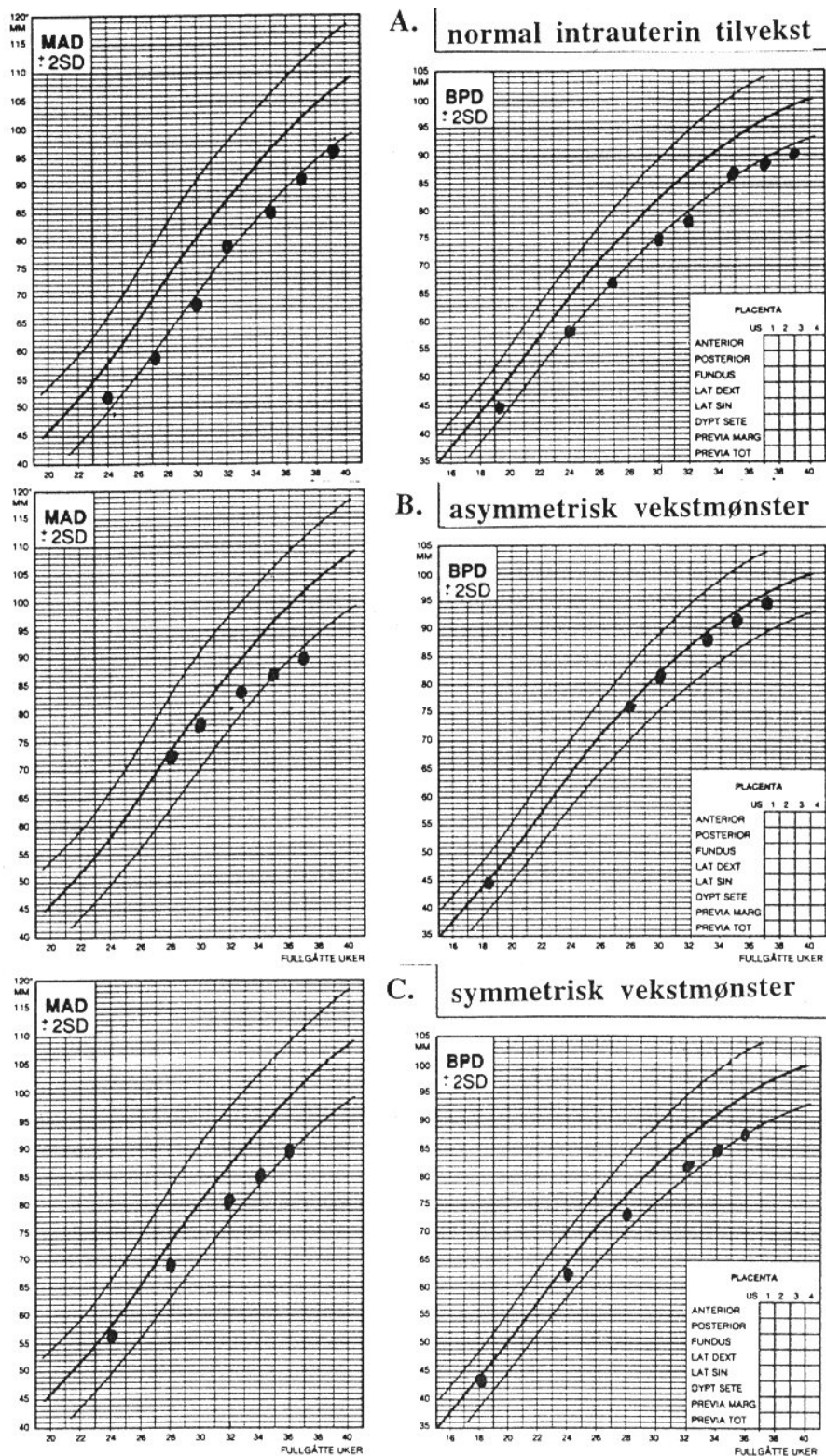
Definisjon av intrauterin vekstretardasjon (IUGR)

Diagnosen IUGR prenatalt i den forstand den er brukt i innledningen kan bare stilles ved gjentatte ultralydmålinger av føtale kroppsparemetre utover i svangerskapet. De vanligste parametre er abdominal circumference, "mean abdominal diameter" (MAD), BPD og femurlengde. Verdien av disse plottes inn på en referansekurve. Referansekurven er bygget på longitudinelle målinger av et stort antall fostre som antas representative for en normalpopulasjon (14). IUGR mistenkes hvis økningen i abdominalcircumferensen er

mindre enn referansekurven ved gjentatte målinger. I litteraturen skilles det ofte mellom såkalt symmetriske og asymmetriske typer av intrauterine tilveksthemninger (15). I førstnevnte kategori finner man en gruppe der både hodet og abdomen avtar i tilvekst i samme grad. Denne type IUGR sees hvis de faktorer som hemmer tilveksten er til stede tidlig i svangerskapet (før 20-24 fullgatte uker). Eksempler her er kromosomanomalier, intrauterine infeksjoner, medfødte misdannelser og tidlig innsettende placentasvikt. Ved asymmetrisk IUGR er det særlig abdominalcircumferensen som avtar mens hodet ikke viser vesentlig endring i veksthastighet. Dette vekstmønsteret sees særlig hvis de veksthemmende faktorer kommer til i siste trimester. Det viktigste eksemplet her er preeklampisk hypertensjon (med placentasvikt) som utvikler seg i siste trimester. I praksis vil imidlertid mange fostre ha en kombinasjon av disse to mønstrene. Barn av røykende mødre vil ofte høre til denne intermediære gruppen, likeså barn av kvinner som utvikler tidlig preeklampsi (<32 uker). Eksempler på ulike avvik fra forventet vekst er vist i Figur 2. I større studier av IUGR er det i praksis umulig å følge alle gravide med gjentatte ultralydmålinger. I det store flertall av slike studier er derfor SGA brukt som kriterium for IUGR (16).

Prevalens av IUGR

Av de grunner som er definert ovenfor varierer prevalenstallene for IUGR (SGA) (17). Følgende eksempler viser at det er brukt svært ulike definisjoner av IUGR i studier av vekstretardasjon. Villar og Belizan definerte IUGR som alle barn ≤ 2500 g ved en gestasjonsalder ≥ 37 fullgatte uker (18). I tallene fra industrialiserte land var prevalensen 2,6%. I denne studien er SGA barn med gestasjonsalder under 37 uker ikke definert som IUGR. Fra klinisk synspunkt er denne gruppen av betydelig interesse fordi den har økt risiko for komplikasjoner perinatalt og senere (17). I USA og Canada defineres vanligvis IUGR som alle barn med vekt under 10 percentil for gestasjonsalderen. Det gir en prevalens på 4,5-6,5% (17,19) (Det at prevalensen ikke er ca. 10% kan forklares ved at referansekurvene som er brukt ikke er adekvate for studiepopulasjonen). I svenske studier er IUGR definert som fødselsvekt ≤ 2 standardavvik fra middelveiden. Det gir i Sverige en prevalens av IUGR på 1,0-2,3% (20,21). I Japan er prevalensen av IUGR funnet å være 3,7% i en studie der IUGR ble definert som vekt under 1,5 standardavvik fra middelveiden (22). Det finnes ikke tilfredsstillende studier av prevalensen av IUGR definert som avtagende vekst i forhold til en forventet vekstkurve. Denne "sanne" prevalensen av IUGR (i ulike populasjoner) er derfor ukjent. Det er ellers ikke enighet om hvor stort vekstsviket fra en referansekurve skal være for å kalles IUGR. I Norge vil mange obstetrikere mistenke IUGR hvis estimert vekt er 10% eller mer under det man forventer i forhold til første estimering (10).



Figur 2. Forskjellige vekstmønstre hos fostre slik man finner det ved bruk av “mean abdominal diameter” (MAD) og biparietal diameter (BPD). **A)** Normal tilvekst hos et SGA barn (fødselsvekt 2710 g). **B)** Føtal tilvekstmønster i et svangerskap der kvinnen utviklet preeklampsi ved 33 uker, forløst 37 uker. Dette er et eksempel på placentasvikt i siste trimester med asymmetrisk IUGR hos fosteret, dvs. det er i hovedsak føtal abdomen som viser redusert tilvekst. **C)** Vekst hos et foster der mor var storryker. Eksempel på en mer symmetrisk IUGR der både hode og abdomen vokser mindre enn referansekurvene. Dette vekstmønstret sees også ved feilutviklinger hos fosteret, ved tidlig (< 28-30 uker) placentasvikt og ved alvorlig maternell ernæringsvikt. Ikke sjelden vil man se intermediære vekstmønstre, dvs. ikke klart asymmetrisk eller symmetrisk.

IUGR blant for tidlig fødte

Sammenhengen mellom det å være født for tidlig og IUGR krever spesiell omtale. Prevalensen av IUGR (SGA) blant for tidlig fødte (gestasjonsalder < 37 uker) synes høyere enn hos fullbårne (23,24). Dataene i arbeidet til Koops og medarbeidere gir en prevalens av IUGR på 13% blant nyfødte mellom 28-30 uker; 9,4% mellom 31-33 uker; 7,4% mellom 34-36 og 5,5% over 37 uker. Laurin fant 10% IUGR blant for tidlig fødte mot 2,3% hos fullbårne (20). Klassifiserer man imidlertid de nyfødte etter vektgrupper finner man den høyeste forekomsten av IUGR i vektclassene mellom 2000 og 2700 g (25). Dette henger selvfølgelig sammen med at det i denne vektclassen kommer fullbårne IUGR barn som i antall (men ikke i %) er betydelig større enn gruppen av for tidlig fødte IUGR barn.

Noen studier tyder på at for tidlig fødte barn som også er vekstretarderte har en større risiko for perinatale og senere komplikasjoner enn både normalvektige barn av samme gestasjonsalder og i forhold til fullbårne med IUGR (26-28). I den sist siterte studien av Blair og medarbeidere var imidlertid risikoen for cerebral parese størst blant dem som var født mellom 34 og 37 svangerskapsuker.

Villar og Belizan undersøkte i hvilken grad IUGR bidrar til gruppen med lav fødselsvekt i i- og u-land (18). De fant at i u-land var IUGR den definitivt viktigste årsaken til den høye prevalensen (>10%) av lav fødselsvekt. I i-land, der forekomsten av lav fødselsvekt er under 10%, utgjør for tidlig fødte den viktigste gruppen. Dette illustrerer virkningen av sosioøkonomiske og miljømessige faktorer på intrauterin vekst.

RISIKOFAKTORER FOR IUGR

En rekke variable er assosiert med økt risiko for IUGR (SGA). Gailbraith fant at to tredjedeler av IUGR barn var født av kvinner med en eller flere risikofaktorer (19). De viktigste risikofaktorer er (17,19,29,30):

1. Familiær forekomst av lav fødselsvekt.
2. Lav sosioøkonomisk status.
3. Morens vekt før svangerskapet, og sannsynligvis hennes vektøkning under svangerskapet.
4. Tidligere obstetrisk sykehistorie. Det gjelder tidligere prematur fødsel, barn med lav fødselsvekt, preeklampsi, misdannelser og tidligere dødfødsel eller neonatal død.
5. Miljøfaktorer. Ytre faktorer som røyking, alkohol, medikament- eller narkotikamisbruk. Til miljøfaktorer kan også regnes forhold som intrauterine infeksjoner, flerlingesvangerskap og uterine malformasjoner.
6. Sykdommer hos mor (uterine myomer, nyresykdom, kronisk hypertensjon, gastrointestinale sykdommer, bærer av lupus-antistoffer, hjerte-og lungesykdom).
7. Lavt eller avtagende SF-mål.
8. "Lite liv".

9. Spesifikke svangerskapskomplikasjoner i aktuelle svangerskap. Det gjelder særlig preeklampsi, men også uterine blødninger.

Betydningen av disse risikofaktorene varierer i ulike populasjoner. Det gjenspeiles i Villar og Belizans arbeid som er nevnt ovenfor (18).

ÅRSAKER TIL IUGR

Disse kan noe skjematisk deles i tre:

1. Maternelle årsaker. Her inngår særlig ernæringsforhold, sykdommer hos mor, røyking og narkotiske stoffer/medikamenter.
2. Uteroplacentære forhold. Inkomplett "placentering" med utilstrekkelig omdannelse av uterine kar som forsyner det intervilløse rom med blod. Placentære tromboser. Dårlig placentering og trombose vil ofte være til stede samtidig. Det er den viktigste årsaken til IUGR i i-land og sees ofte kombinert med preeklampsi. Anomalier i placenta inklusive placentaer kromosomal mosaikk.
3. Føtale årsaker. Det gjelder genetiske og kromosomale anomalier, strukturelle anomalier (f.eks. feilutviklinger i hjertet), infeksjoner.

IUGR SOM RISIKOFAKTOR FOR PERI- OG POSTNATALE KOMPLIKASJONER OG SYKDOMMER SENERE I LIVET

Assosiasjon mellom IUGR (definert som avvikende tilvekst) og risikoen for peri- og postnatale komplikasjoner har ikke vært gjenstand for tilfredsstillende studier. Risikoen ved å være SGA er imidlertid undersøkt i en rekke arbeider. Noen av disse vil bli omtalt her.

IUGR (SGA) og perinatale komplikasjoner

Barn med IUGR har økt risiko for asfyksi under fødselen, de forløses hyppigere med keisersnitt, de overføres oftere til neonatalavdelinger og det er vanligere med metabolske og neurologiske forstyrrelser neonatalt (17,31,32). Hypertensive svangerskapskomplikasjoner hos moren synes ytterligere å øke risikoen for peri- og postnatale komplikasjoner blant SGA barn (33). IUGR har høy prevalens blant kvinner med preeklampsi (34). Opplysninger om preeklampsi er ikke gitt i mange av studiene av SGA barn.

SGA og risikoen for cerebral parese og andre neurologiske sekveler

De fleste studier viser en assosiasjon mellom SGA og risikoen for neurologiske sekveler (17,26-28,32,35, 36). En rekke spørsmål knytter seg imidlertid til dette hovedfunnet. Det er for eksempel ikke klart om alle SGA barn (både IUGR og de som er genetisk små) har økt risiko for neurologiske sekveler. Et annet spørsmål er om risikoen for barn med asymmetrisk og symme-

trisk IUGR er forskjellig. Det er generelt antatt at de symmetriske vekstretarderte er de som lengst har vært eksponert for intrauterin malnutrisjon (17). Denne gruppen synes å ha større risiko for visse typer nevrologiske sekveler enn de asymmetriske (17).

Det har videre vært diskutert hvorvidt for tidlig fødte SGA barn har større risiko for cerebral parese enn fullbårne SGA. Noen studier tyder på at SGA barn som er født før 33 fullgåtte svangerskapsuker har størst risiko for, i det minste, visse typer nevrologiske sekveler (36,37). Blair og medarbeidere fant imidlertid høyest risiko for spastisk cerebral parese blant barn født med en gestasjonsalder mellom 34 og 37 uker (28). Det er også noe motstridende data når det gjelder risikoen for fullbårne SGA barn sammenlignet med fullbårne normalvektige. Fitzardinge og Steven fant, sammenlignet med normale, økt prevalens av EEG forandringer blant fullbårne SGA (38). Ott fant ikke noen økt neonatal morbiditet hos fullbårne SGA barn (39). Dette illustrerer at utfallet av ulike avhengige variable (som føtal asfyksi, spastisk cerebral parese, lærevansker, mindre motoriske forstyrrelser, etc.) ikke behøver å være det samme blant SGA barn født ved ulike gestasjonsaldre. Et annet uløst spørsmål er hvilken rolle fødselsasfyksi spiller for risikoen for cerebral parese hos SGA barn sammenlignet med normalt store barn. Dette vil bli diskutert litt mer nedenfor.

Man kan få inntrykk av at resultatene av de ulike studier av SGA og nevrologiske senfølger er inkonsistente. Det kan være like riktig å si at resultatene av en del enkeltstudier har begrenset generaliserbarhet. Dette henger sammen med at gruppen av SGA barn er meget heterogen. Dette kombinert med at endepunktene er tallrike (ulike typer cerebral parese, lærevansker, lettere motoriske forstyrrelser, "clumsiness", konsentrasjonsproblemer, skoleprestasjoner, sosial adferd etc.) gjør at mange gode enkeltstudier egentlig er den eneste i sin kategori.

I diskusjonen om betydningen av IUGR for nevrologiske senfølger må man ikke glemme at den viktigste prediktor for cerebral parese er gestasjonsalder (40,41).

SGA og risikoen for ikke-nevrologiske sykdommer senere i livet

Spesielt gjennom Barkers arbeid er det dokumentert en assosiasjon mellom fødselsvekt og risikoen for hjerte-karsykdommer (særlig hypertensjon, hjerteinfarkt og "metabolsk syndrom") (42). Allerede i barnealderen er det påvist en assosiasjon mellom fødselsvekt og blodtrykk (43). Disse arbeidene er eksempler på undersøkelser som støtter "Barker-hypotesen" som sier at intrauterine forhold "programmerer" et individ slik at risikoen for visse sykdommer senere i livet påvirkes (42). Det er imidlertid reist berettiget kritikk av Barkers hypotese (44). Blant annet har det vært påpekt at Barker-gruppens resultater delvis er (internt) inkonsistente, at andre ikke har kunnet bekrefte deres funn og at hypotesen vanskelig kan forklare geografiske og

tidsavhengige variasjoner i hjerte- og karsykdommer. Lithell og medarbeidere har nylig publisert holdepunkter for at lav fødselsvekt gjennom en interaksjon med fedme i voksen alder øker risikoen for diabetes (45). Dette kan oppfattes som en modifikasjon av Barker-hypotesen: Intrauterine (ernærings-) forhold påvirker sensitiviteten for sykdomsfremkallende faktorer, som f.eks. fedme, i voksen alder. Denne typen interaksjoner er også tenkelig biologisk og kan på en meningsfylt måte forene tradisjonelle risikofaktorer med Barker-gruppens.

Uavhengig av Barker-hypotesen er det vel etablert at lav fødselsvekt i sin alminnelighet gir økt risiko for sekveler både i øyne og lunger (41). Nylig er det vist av Øyen og medarbeidere at lav fødselsvekt er assosiert med økt risiko for krybbedød (46).

Perinatal mortalitet blant SGA barn

Den perinatale dødelighet er høyere blant SGA barn enn normalvektige for gestasjonsalderen (47,48). Det samme fant Koops og medarbeidere (24) for neonatal mortalitet (dvs. alle fødte som døde innen 28 dager etter fødsel). Ferguson og Myers studerte mortaliteten blant nær 750 000 fødte i Illinois. De beregnet mortaliteten ved å angi antallet døde per gjenlevende fostre (49). Deres studier bekreftet at SGA er en risikofaktor for perinatal død. De fant imidlertid en økning i dødelighet blant fostre med gestasjonsalder over 37 uker sammenlignet med dem mellom 28 og 36 uker. Den økte dødeligheten etter 37 uker var uavhengig av fødselsvekten. Det er uklart i hvilken grad overtidighet bidro til den økte mortaliteten etter 37 svangerskapsuker.

"FØDSELSKADER"

Det er en utbredt oppfatning at nevrologiske forstyrrelser som cerebral parese skyldes skader oppstått under fødselen og som, hvis fødselsforløpet hadde vært annerledes, kunne vært unngått. Vi vil knytte noen kommentarer til dette siden IUGR er et viktig element i denne diskusjonen (50). Det er alminnelig enighet om at årsaken til cerebral parese er atskillig mer komplisert enn en enkelt skade oppstått i tilslutning til fødselen (50,51). En antatt viktig årsak til cerebral parese har tradisjonelt vært fødselsasfyksi (mangel på oksygen). Imidlertid er det ingen god assosiasjon mellom tegn på asfyksi og risikoen for, f.eks., cerebral parese. I en studie av Gaffney og medarbeidere fra Oxford fant man evidens for at intrapartum asfyksi var årsaken til cerebral parese i 10% av tilfellene (52). De samme forfattere synes senere å ha justert denne prosentene noe opp (53). I American National Collaborative Study fant man at fødselsasfyksi var årsak til bare 6% av tilfellene med cerebral parese (54). I en studie av Blair og Stanley fra Australia ble intrapartum forhold beregnet å være årsak til cerebral parese hos en av elleve barn (55).

Hagberg derimot tillegger intrapartum forhold noe større betydning i patogenesisen av cerebral parese (56).

I hans arbeid er behov for ventilasjon av den nyfødte tatt med som uavhengig variabel for intrapartum forhold. Spørsmålet reiser seg da som ofte ellers: Hva var grunnen til at en del barn måtte ventileres mekanisk? Et annet eksempel på problemet med å skille årsak og virkningsforhold er følgende: Er en komplisert fødsel årsaken til cerebral parese eller er det slik at fødselen av barn som allerede prepartum har cerebrale skader, forløper mer komplisert, f.eks. med raskere tegn til forandringer i det cardiotokografiske (CTG) mønster; forandringer som tolkes som tegn på asfyksi? Phelan og medarbeidere undersøkte 48 fullbårne barn med nevrologiske forstyrrelser. De fant et persisterende "ikke reaktivt" CTG mønster allerede ved innleggelse i fødeavdelingen hos nær 70%. De konkluderte med at cerebrale skader må ha vært til stede før fødselen startet i denne gruppen. I den resterende gruppen var CTG normal ved innkommst men klassiske tegn på føtal distress utviklet seg under fødselen. Phelans arbeider illustrerer på et enkelt vis kompleksiteten i patogenesen av ulike cerebrale skader; bl.a. hvordan prenatale og intrapartum faktorer spiller sammen. Det vil føre for langt i denne sammenheng å utdype dette temaet nærmere.

Det ville være sterkt ønskelig at man hadde bedre muligheter for å oppdage fostre med cerebrale funksjonsforstyrrelser tidlig nok, dvs. før fødselen starter eller helst før permanente skader er oppstått. Det siste vil nok ofte si uker før en spontan fødsel. Dette dreier seg altså om en gruppe der man antar at den cerebrale skaden skyldes kronisk eller intermitterende intrauterin hypoksi og/eller malnutrisjon. Disse barna kan tenkes å ha nytte av tidligere elektiv forløsning. Det er likevel all grunn til å anta at en del cerebrale skader neppe kan unngås (i overskuelig fremtid) uansett hvor avansert og påpasselig den perinatale omsorgen er.

DIAGNOSTISERING AV IUGR OG OPPFØLGING I SVANGERSKAPET

Tre sett informasjon er ufravikelige når det er spørsmål om IUGR:

1. Anamnesticke opplysninger. Det gjelder de forhold som er nevnt ovenfor under "Risikofaktorer for IUGR" og opplysninger om aktuelle svangerskap.
2. Svangerskapets lengde.
3. Funn ved undersøkelsen. Symfyse-fundus (SF) målets nytte er stadig omdiskutert som screeningmetode for IUGR. Den positive prediktive verdi er i beste fall 30-40% (29). Ved kombinasjon av risikofaktorer og SF-mål kan i beste fall 65-75% av gravide IUGR fanges opp (29). Et viktig moment å vektlegge er om den gravide viser tegn til blodtrykkstigning (29,33).

Hvis det er mistanke om IUGR vil det være avgjørende med ultralydmåling av føtale parametre som abdominalmål, hodemål, fostervannsmengde og vurdering

av fosterbevegelser. I siste trimester vil CTG registrering også brukes. Samlet vil dette gi en "biofysisk profil". Med små føtale mål eller lav biofysisk profil vil det være indikasjon for undersøkelse av hastighetsprofiler i arteria umbilicalis og i føtale kar ved hjelp av dopplertechnik. Ved IUGR vil det hos mange fostre sees økt motstand i den føtoplacentære sirkulasjon mens den er redusert i fosterets cerebrale sirkulasjon ("brainsparing effekt"). Det er også mulig å påvise en rekke andre endringer i den føtale sirkulasjon (57). Det er økende evidens for at dopplerundersøkelser har klinisk nytte når det gjelder å redusere perinatal mortalitet i gruppen høyrisikosvangerskap (58). Som screeningmetode i uselekterte grupper av gravide er metoden ikke dokumentert å være av verdi (57).

Et av de vanskeligste problemer innen obstetikk er *når* man skal forløse en gravid med IUGR barn. Dette er en omfattende problemstilling som ligger utenfor denne artikkelens ramme. Innen moderne obstetikk tillegges man endringer i den føtale og føtoplacentære sirkulasjon (registrert ved Dopplertechnik) økende vekt i den kliniske beslutningsprosess (57). Man er med andre ord i tiltagende grad mer opptatt av funksjonelle føtale parametre.

EPIDEMIOLOGISKE DATA OG ENDRINGENE I OBSTETRISK OG NEONATAL PRAKSIS

Mange av de større og gode epidemiologiske studier av IUGR gjelder populasjoner som ofte ligger 15-30 år tilbake i tid (17). Spørsmålet er hvor gyldige resultatene fra disse studiene er for dagens populasjoner av fostre og barn. Med de betydelige endringer i obstetrisk og neonatal praksis kan risikoprofilene for IUGR/SGA barn være vesentlig forskjellig fra det som tidligere studier viser. Stikkord i denne sammenheng er introduksjonen av dopplerundersøkelser av den føtale og føto-placentære sirkulasjon, steroidbehandling av mor for føtal lungemodning, respiratorbehandling av nyfødte og systematisk bruk av surfaktant for å forebygge respiratorisk distress syndrom. Hvilke effekter endrede kliniske metoder og rutiner kan ha på risikoprofilene for ufødte barn er vanskelig å si. For eksempel er det mulig at en del IUGR barn nå forløses før 37 uker fordi dopplerundersøkelser tyder på økt sirkulatorisk motstand av det føtoplacentære kretsløp. Disse barna vil da falle i gruppen av for tidlig fødte mens de tidligere ville vært fullbårne (> 37 uker). Det er også gode holdepunkter for at dopplerundersøkelser har bidratt til å redusere morbiditeten og mortaliteten blant høyrisiko IUGR fostre (58). Ovenfor har vi diskutert konsekvensene av ultralydbestemt terminfastsettelse for prevalensen av for tidlig fødte og "overtidige".

AVSLUTNING

Vi har ovenfor poengtert at en mer rimelig definisjon på IUGR er avvik fra en forventet vekstkurve for føtale mål. Denne definisjonen er bedre først og fremst

fordi vekstavvik er uttrykk for funksjonelle endringer hos fosteret. I moderne obstetikk tas mer direkte funksjonelle parametre stadig mer i bruk, i tillegg til IUGR begrepet (57). Dette vil få konsekvenser for epidemiologiske studier i fremtiden ved at man også der må ta med variable som f.eks. tilvekstparametre, hastighetsprofiler i arteria uterina, arteria umbilicalis, ductus venosus eller utvalgte cerebrale kar. Nylig viste Ley og medarbeidere at hastighetsmønstrer i føtal aorta er

risiko for nevrologiske dysfunksjoner (59). I tillegg vil biokjemiske parametre (ultralydrettede blodprøver fra føtal sirkulasjon) og magnetisk resonans-teknikker kunne komme til økt anvendelse innenfor obstetrisk perinatalmedisin (60,61). I denne utviklingen vil perinatal epidemiologi fortsatt spille en viktig rolle i å sikre kvaliteten på norsk obstetikk og nyfødtdisin. I det nye meldeskjema for fødsler som er under utarbeidelse, bør man ha en slik utvikling for øye.

REFERANSER

1. Geirson RT. Ultrasound instead of last menstrual period as the basis of gestational assignment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; **1**: 212-9.
2. Konsensuskonferansen for bruk av ultralyd i svangerskapet. Norges forskningsråd, 1995.
3. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: Ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**: 278-81.
4. Backe B, Nakling J. Term prediction in routine ultrasound practice. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; **73**: 113-8.
5. Henriksen TB, Wilcox AJ, Hedegaard M, Secher NJ. Bias in studies of preterm and postterm delivery due to ultrasound assessment of gestational age. *Epidemiology* 1995; **6**: 533-53.
6. Geerts LTGM, Brand EJ, Theron GB. Routine obstetric ultrasound examinations in South Africa: Cost and effect on perinatal outcome - a prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103**: 501-7.
7. Bucher HC, Schmidt JG. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures. *Br Med J* 1993; **307**: 13-7.
8. Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: Let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; **96**: 1127-8.
9. Pollack RN, Divon M. Intrauterine growth retardation: Definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; **35**: 99-107.
10. Henriksen T, Nakling J, Winge T, Leikanger K. Veileder i fødselshjelp, Kap. 26. Norsk Gynekologisk forening. Den norske lægeforening, 1997.
11. Skjærven R, Bakketeig LS. Classification of small-for-gestational age births: Weight-by-gestation standards of second birth conditional on the size of the first. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989; **3**: 432-47.
12. Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Foster JM, Nelson KG, Hauth JC. Intrauterine growth retardation: Standards for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**: 271-7.
13. Kierse M. Epidemiology and aetiology of the growth retarded baby. *Clin Obstet Gynecol* 1984; **11**: 457-80.
14. Eik-Nes SH, Grøttum T. Normaltabell for BPD og MAD. Ålesund: Holms trykkeri, 1983.
15. Lin C-C, Evans MI. *Intrauterine growth retardation: Pathophysiology and clinical management*. New York: McGraw-Hill, 1984.
16. Gross TL, Sokol RJ. *Intrauterine growth retardation*. Chicago: Year Book Medical, 1989.
17. Lin C-C. Fetal growth retardation. In: *The high risk fetus*, Lin C-C, Vert MS, Sabbagha RE, eds. New York: Springer Verlag, 1993.
18. Villar J, Belizan JM. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birthweight in developing and developed societies. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **143**: 793-8.
19. Gailbraith RS, Karchan EJ, Piercy WN, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; **133**: 281-6.
20. Laurin J. Intrauterine growth retardation Malmø. Thesis, University of Lund, 1987.
21. Cnattingius S, Axelsson O, Eklund G, Lindmark G. Early pregnancy screening of intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1984; **10**: 35-44.
22. Araki T. The time of delivery of IUGR pregnancy. In: *Recent Advances in Perinatology*, Maeda K, Okuyama K, Takeda Y, eds. Amsterdam: Excerpta Medica, 1986: 299-306.
23. Ott WJ. Intrauterine growth retardation and premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168**: 1710-7.
24. Koops BL, Morgan LJ, Battaglia FC. Neonatal mortality risk in relation to birthweight and gestational age: Update. *J Pediatr* 1982; **101**: 969-77.
25. Goldenberg RL, Nelson KG, Koski JF. Low birthweight, intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **152**: 980-7.

26. Martikainen MA. Effects of intrauterine growth retardation and its subtypes on the development of the preterm infant. *Early Hum Dev* 1992; **28**: 7-17.
27. Plena IC, Teberg AJ, Finello KM. The premature small for gestational age infant during the first year of life: A comparison by birthweight and gestational age. *J Pediatr* 1988; **113**: 1066-73.
28. Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 229-37.
29. Wennergren M. Antenatal screening and risk factors for intrauterine growth retardation. *Int J Techn Assess Health Care* 1992; **8** (Suppl 1): 147-51.
30. Bakketeig LS, Jacobsen G, Hoffman HJ, Lindmark G, Bergsjø P, Molne K, Rødsten J. Pre-pregnancy risk factors of small-for-gestational age births among parous women in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; **72**: 273-9.
31. Tenovuo A. Neonatal complications in small-for-gestational-age neonates. *J Perinat Med* 1988; **16**: 197-203.
32. Lejon I. The prognostic significance of antenatal diagnosis of fetal growth retardation. *Int J Techn Assess Health Care* 1992; **8** (Suppl 1): 176-81.
33. Spinillo A, Stronati M, Ometto A, Fazzi E, Lanzi G, Guaschino S. Infant neurodevelopmental outcome in pregnancies complicated by gestational hypertension and intrauterine growth retardation. *J Perinat Med* 1993; **21**: 195-203.
34. Ferranzi S, Caruso A, De Corolis S, Marino IV, Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **162**: 366-71.
35. Uvebrandt P, Hagberg G. Intrauterine growth in children with cerebral palsy. *Acta Paediatr* 1992; **81**: 407-12.
36. Smedler A-C, Faxelius G, Bremme K, Lagerstrøm M. Psychological development in children born with very low birthweight after severe intrauterine growth retardation: A 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1992; **81**: 197-203.
37. Witter FR. Perinatal mortality and intrauterine growth retardation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; **5**: 56-9.
38. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small for gestational age infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 1982; **50**: 50-7.
39. Ott WJ. Small for gestational age fetus and neonatal outcome. Reevaluation of the relationship. *Am J Perinat* 1995; **12**: 396-400.
40. Meberg A. Declining incidence of low birthweight – impact on perinatal mortality and incidence of cerebral palsy. *J Perinat Med* 1990; **116**: 615-20.
41. Finne P, Markestad T, Hauge H. Cerebral parese i Hordaland 1974-1983. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; **108**: 1001-4.
42. Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease. *Lancet* 1993; **341**: 938-41.
43. Whincup P, Cook D, Papacosta O, Walker M. Birth weight and blood pressure: A cross sectional and longitudinal relation in childhood. *Br Med J* 1995; **311**: 773-6.
44. Kramer MS, Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *Lancet* 1996; **348**: 1254-5.
45. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell U-B, Leon DA. *Br Med J* 1996; **312**: 406-10.
46. Øyen N, Skjærven R, Little RE, Wilcox AJ. Fetal growth retardation in sudden infant death syndrome (SIDS) babies and their siblings. *Am J Epidemiol* 1995; **142**: 84-90.
47. Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967-1985. *Br Med J* 1992; **304**: 1658-63.
48. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris MA, Tashiro MS. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982; **59**: 624-9.
49. Ferguson R, Myers SA. Population study of the risk of fetal death and its relationship to birthweight, gestational age, and race. *Am J Perinat* 1994; **11**: 267-72.
50. Pharoah POD. Cerebral palsy and perinatal care. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; **102**: 356-8.
51. MacDonald D. Cerebral palsy and intrapartum fetal monitoring. *N Engl J Med* 1996; **334**: 659-60.
52. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier MV, Sellers S. Cerebral palsy and neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 1994; **70**: F195-F200.
53. Gaffney G, Flavell V, Johnson A, Squier MV, Sellers S. Model to identify potentially preventable cerebral palsy of intrapartum origin. *Arch Dis Child* 1995; **73**: F106-F108.
54. Naeye RL, Peters EC, Bartolomew M, Landis R. Origins of cerebral palsy. *Am J Dis Child* 1989; **109**: 139-46.
55. Blair E, Stanley F. When can cerebral palsy be prevented? The generation of causal hypotheses by multivariate analysis of a case control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; **7**: 272-301.
56. Hagberg B. The origins of cerebral palsy. In: *Recent Advances in Paediatrics* No 11, David TD, ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
57. Marshal K. Role of Doppler sonography in fetal/maternal medicine. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; **6**: 36-44.

58. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: Clinical utility in high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **174**: 10-4.
59. Ley D, Laurin J, Bjerre I, Marsal K. Abormal fetal aortic velocity waveform and neurological dysfunction at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **8**: 152-9.
60. Soothill PW. Diagnosis of intrauterine growth retardation and its fetal and perinatal consequences. *Acta Paediatr Scand* 1994; **399**: 55-8.
61. Baker PN, Johnson IR, Gowland PA, Hykin J, Adams V, Mansfield P, Worthington BS. Measurement of fetal liver, brain and placental volumes with echo-planar magnetic resonance imaging. *Br J Obstet Gynecol* 1995; **102**: 35-9.