

Fetale Wachstumsrestriktion – Diagnostik, Betreuung und Entbindung

Fetal Growth Restriction – Diagnostic Work-up, Management and Delivery



Autor

Dietmar Schlembach

Institut

Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln, Klinik für Geburtsmedizin, Berlin

Key words

fetal growth restriction (FGR), intrauterine growth restriction (IUGR), small for gestational age (SGA), Doppler sonography, computerised cardiotocography

Schlüsselwörter

fetale Wachstumsrestriktion, intrauterine Wachstumsrestriktion, Small for gestational Age, Doppler-Sonografie, computergestützte CTG-Analyse

eingereicht 16. 6. 2020

angenommen nach Revision 31. 7. 2020

Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2020; 80: 1016–1025

DOI 10.1055/a-1232-1418

ISSN 0016-5751

© 2020. The Author(s). This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Korrespondenzadresse

Dietmar Schlembach

Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum Neukölln, Klinik für Geburtsmedizin Rudower Straße 48, 12351 Berlin, Deutschland drschlembach@gmx.net

ZUSAMMENFASSUNG

Die fetale oder intrauterine Wachstumsrestriktion (FGR/IUGR) tritt in ca. 5–8% aller Schwangerschaften auf und definiert einen Fetus, der sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotenzial nicht ausschöpft. Sie stellt einen Hauptgrund der perinatalen Morbidität und Mortalität dar und ist zudem mit einer Prädisposition für die Entwicklung chronischer Erkrankungen im weiteren Leben assoziiert. Die geburtshilfliche Herausforderung stellt neben der rechtzeitigen Diagnose und der Ursachenklärung einer FGR vor allem die weitere Schwangerschaftsbetreuung mit der Wahl des optimalen Entbindungszeitpunkts dar. Ziel einer intensiven fetalen Überwachung ist es, eine Schwangerschaftsprolongation zur Minimierung der Frühgeburtsmorbidität zu erreichen, aber rechtzeitig vor einer fetalen Bedrohung oder Schädigung zu intervenieren, d. h. zu entbinden. Zu beachten ist, dass eine frühe FGR (< 32 + 0 SSW) und eine späte FGR (≥ 32 + 0 SSW) unterschiedlich beurteilt werden sollen. Eine zunehmende Verschlechterung spiegelt sich bei einer frühen FGR in Auffälligkeiten venöser Doppler-Parameter wider, bei einer späten FGR vor allem in der zerebralen Doppler-Sonografie. Die „optimale“ Methode zur Überwachung und Entscheidung zur Entbindung stellt bei einer frühen FGR nach derzeitigem Kenntnisstand die Kombination von computerisiertem CTG und Ductus venosus dar, bei einer späten FGR tritt die Beurteilung der zerebralen Doppler-Parameter in den Vordergrund.

ABSTRACT

Fetal or intrauterine growth restriction (FGR/IUGR) affects approximately 5–8% of all pregnancies and refers to a fetus not exploiting its genetically determined growth potential. Not only a major cause of perinatal morbidity and mortality, it also predisposes these fetuses to the development of chronic disorders in later life. Apart from the timely diagnosis and identification of the causes of FGR, the obstetric challenge primarily entails continued antenatal management with optimum timing of delivery. In order to minimise premature birth morbid-

ity, intensive fetal monitoring aims to prolong the pregnancy and at the same time intervene, i.e. deliver, before the fetus is threatened or harmed. It is important to note that early-onset FGR (< 32 + 0 weeks of gestation [wks]) should be assessed differently than late-onset FGR ($\geq 32 + 0$ wks). In early-onset FGR progressive deterioration is reflected in abnormal venous Doppler parameters, while in late-onset FGR this manifests

primarily in abnormal cerebral Doppler ultrasound. According to our current understanding, the “optimum” approach for monitoring and timing of delivery in early-onset FGR combines computerized CTG with the ductus venosus Doppler, while in late-onset FGR assessment of the cerebral Doppler parameters becomes more important.

Einleitung

Der gesunde Fetus wächst normalerweise linear, d. h. perzentilenkonstant und schöpft somit sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotenzial aus. Ein sonografisch kleiner Fetus erfordert ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen für eine optimale prä- und peripartale Betreuung der Schwangeren.

Die fetale oder intrauterine Wachstumsrestriktion (FGR/IUGR) tritt in ca. 5–8% aller Schwangerschaften auf und definiert einen Fetus, der sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotenzial nicht ausschöpft. Aktuell wird zwischen der frühen (early-onset < 32 + 0 SSW) und der späten (late-onset $\geq 32 + 0$ SSW) FGR unterschieden [1]. Die FGR stellt einen Hauptgrund der perinatalen Morbidität und Mortalität dar; dies gilt insbesondere dann, wenn eine Wachstumsproblematik des Fetus pränatal nicht als solche erkannt wird [2]. Darüber hinaus ist eine fetale Wachstumsrestriktion mit einer Prädisposition für die Entwicklung chronischer Erkrankungen im weiteren Leben assoziiert [3–6].

Durch (relative) uteroplazentare Dysfunktion und durch eine zusätzliche relative maternale Herzinsuffizienz nimmt insbesondere in der Spätschwangerschaft und vor allem bei Terminüberschreitung der Anteil von FGR-Feten zu, was mit einer entsprechenden perinatalen Gefährdung verbunden ist [7].

Die geburtshilfliche Herausforderung stellt neben der rechtzeitigen Diagnose und der Ursachenklärung einer FGR vor allem die weitere Schwangerschaftsbetreuung mit der Wahl des optimalen Entbindungszeitpunkts dar. Ziel einer intensiven fetalen Überwachung ist es, eine Schwangerschaftsprolongation zur Minimierung der Frühgeburtsterblichkeit zu erreichen, aber rechtzeitig vor einer fetalen Bedrohung oder Schädigung zu intervenieren, d. h. zu entbinden. Dieser Artikel fasst die aktuellen Empfehlungen der deutschsprachigen AWMF-Leitlinie 015/080 „Intrauterine Wachstumsrestriktion“ zusammen [1].

Definitionen

Die Definitionen für konstitutionell kleine und Feten mit einer fetalen Wachstumsrestriktion sind in internationalen Leitlinien und Literatur sehr heterogen [8]. Es gilt, insbesondere die Begriffe „small for gestational age“ (SGA) und FGR inhaltlich und folglich im klinischen Management zu unterscheiden. Die hier vorliegende Arbeit nutzt die Begriffe SGA bzw. FGR (IUGR) leitlinienkonform ausschließlich mit Hinblick auf das fetale Wachstum und berücksichtigt nicht evtl. zusätzliche fetale Erkrankungen.

SGA-Feten weisen ein perzentilenkonstantes Wachstum unter der 10. Perzentile auf [1]. Dies ist oft ein Ausdruck konstitutioneller Faktoren wie beispielsweise Geschlecht, Größe der Eltern und Ethnizität und geht meist nicht mit einer Pathologie einher. SGA-Feten wachsen weiterhin linear und zeigen keine sonstigen Zusatzparameter für fetalen Distress (z. B. Oligohydramnion oder Doppler-Auffälligkeiten); allerdings gilt zu beachten, dass je geringer die Perzentile ist, desto höher ist das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko: SGA-Feten mit einem Wachstum unterhalb der 3. Perzentile weisen trotz perzentilenkonstantem Wachstum ein signifikant höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko auf [9].

Abzugrenzen von einem SGA-Fetus ist eine FGR, da in diesen Fällen der Fetus sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotenzial nicht erreicht. Typischerweise kommt es hier zur Wachstumsabflachung, d. h. einem „crossing of centiles“. Oft weisen FGR-Feten auch ein Wachstum unterhalb der 10. Perzentile auf, sind also „small for gestational age“; eine Wachstumsabflachung (und somit FGR) kann aber auch bei Feten mit einem Schätzwert über der 10. Perzentile auftreten, insbesondere bei der spät einsetzenden FGR im 3. Trimenon.

Die FGR ist eine der häufigsten Ursachen für geburtshilfliche Komplikationen mit ungünstigem perinatalen und neonatalen Outcome, insbesondere im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit. Die betroffenen Feten zeigen eine höhere Prävalenz für eine schlechtere neurologische Langzeitentwicklung sowie für kardiovaskuläre und endokrinologische Störungen [3–6]. Nahezu 30–50% aller intrauterinen Fruchttode sind mit einer FGR assoziiert [10].

Ein fetaler Abdomenumfang oder ein fetales Schätzwert < 3. Perzentile und pathologische Indices der A. umbilicalis sind nach derzeitiger Expertenmeinung entscheidende Parameter für die Definition einer frühen oder späten FGR [11]. Nach der derzeit gültigen deutschsprachigen Leitlinie gelten die folgenden Definitionen für SGA bzw. FGR (siehe Kasten) [1]:

DEFINITION

Definition SGA/FGR nach der AWMF-Leitlinie 015/080

SGA

- fetales Schätzwert oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile

FGR

- fetales Schätzwert < 10. Perzentile und/oder
- nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf („crossing of centiles“)
- und
- pathologische Doppler-Sonografie der A. umbilicalis oder
- pathologische Doppler-Sonografie der Aa. uterinae oder
- Oligohydramnion

Ätiologie und Epidemiologie

Die Genese der fetalen Hypotrophie umfasst maternale, fetale und plazentare Faktoren (► **Tab. 1**) [1]. Die zugrunde liegenden unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen münden letztendlich oft in eine Plazentainsuffizienz, die infolge einer unzureichenden Umwandlung der maternalen Spiralarterien durch inadäquate Invasion extravillöser Trophoblastzellen und damit mangelhafter uteriner Perfusion auftritt. Es kommt zur plazentaren Hypoxie mit sekundärer Schädigung der Zottenarchitektur [12].

Diagnostik

Im Rahmen der Schwangerenvorsorge nach den Mutterschaftsrichtlinien erfolgt eine regelmäßige Kontrolle des Fundusstandes. Da die zur Verfügung stehenden klinischen Untersuchungen in ihrer Aussagekraft limitiert sind, soll bei Auffälligkeiten, d. h. „zu kleinem Bauch/zu niedrigem Fundusstand“ eine weitere Diagnostik (zunächst mittels Ultraschall) erfolgen. ► **Abb. 1** fasst die Untersuchungsalgorithmus bei V. a. SGA/FGR zusammen.

Überprüfung des Gestationsalters

Zur Diagnose einer FGR gehört die möglichst annähernd korrekte Bestimmung des Gestationsalters. Idealerweise wird hierzu die Scheitelsteißlänge (SSL) im 1. Trimenon herangezogen. Dieses Verfahren liefert die verlässlichsten Angaben [13], bei Diskrepanzen soll bei sonografisch ansonsten unauffälligem Embryo – außer bei sicher feststehendem Konzeptionstermin (z. B. IVF/ICSI) – das (anamnestische) Gestationsalter korrigiert werden, wenn es mindestens 7 Tage vom sonografisch determinierten differiert [1].

Bei nicht vorhandener SSL-Messung (z. B. bei spät diagnostizierter Schwangerschaft) kann evtl. auch der biparietale Durchmesser oder der transzerebellare Durchmesser zur Abschätzung des Gestationsalters herangezogen werden.

► **Tab. 1** Ursachen und Risikofaktoren einer fetalen Wachstumsrestriktion (nach [1]).

Entstehung	Ursachen und Risikofaktoren
maternal	<ul style="list-style-type: none"> Erkrankung (z. B. Diabetes mellitus, Hypertonus, kardiale Erkrankung, renale Erkrankung, Autoimmunerkrankung (Antiphospholipid-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses), chronische Atemwegserkrankung, schwere Anämie) hypertensive Schwangerschaftserkrankung, Präeklampsie Z. n. FGR (frühere Schwangerschaft oder selbst FGR-geboren) Abusus (Nikotin, Alkohol, Drogen) niedriger sozioökonomischer Status Sterilitätsbehandlung Gewicht (erhöhter oder sehr niedriger Body-Mass-Index) Alter (< 16 Jahre; ≥ 35 Jahre) embryo-/fetotoxische Medikamente und Teratogene
fetal	<ul style="list-style-type: none"> Chromosomenstörung und syndromale Erkrankung intrauterine Infektion Malformation Mehrlingsschwangerschaft
plazentar	<ul style="list-style-type: none"> abnorme Plazentation Plazentainfarkte chronische Plazentalösung Nabelschnuranomalien (Insertio velamentosa, singuläre Nabelschnurarterie) Plazentamosaik Plazentatumoren

Eine Diskrepanz zwischen dem Gestationsalter berechnet nach der letzten Periode und nach Ultraschall kann ein erster Hinweis auf eine frühe Entwicklungsstörung sein. Eine weiterführende Abklärung und intensive Überwachung sind dann indiziert.

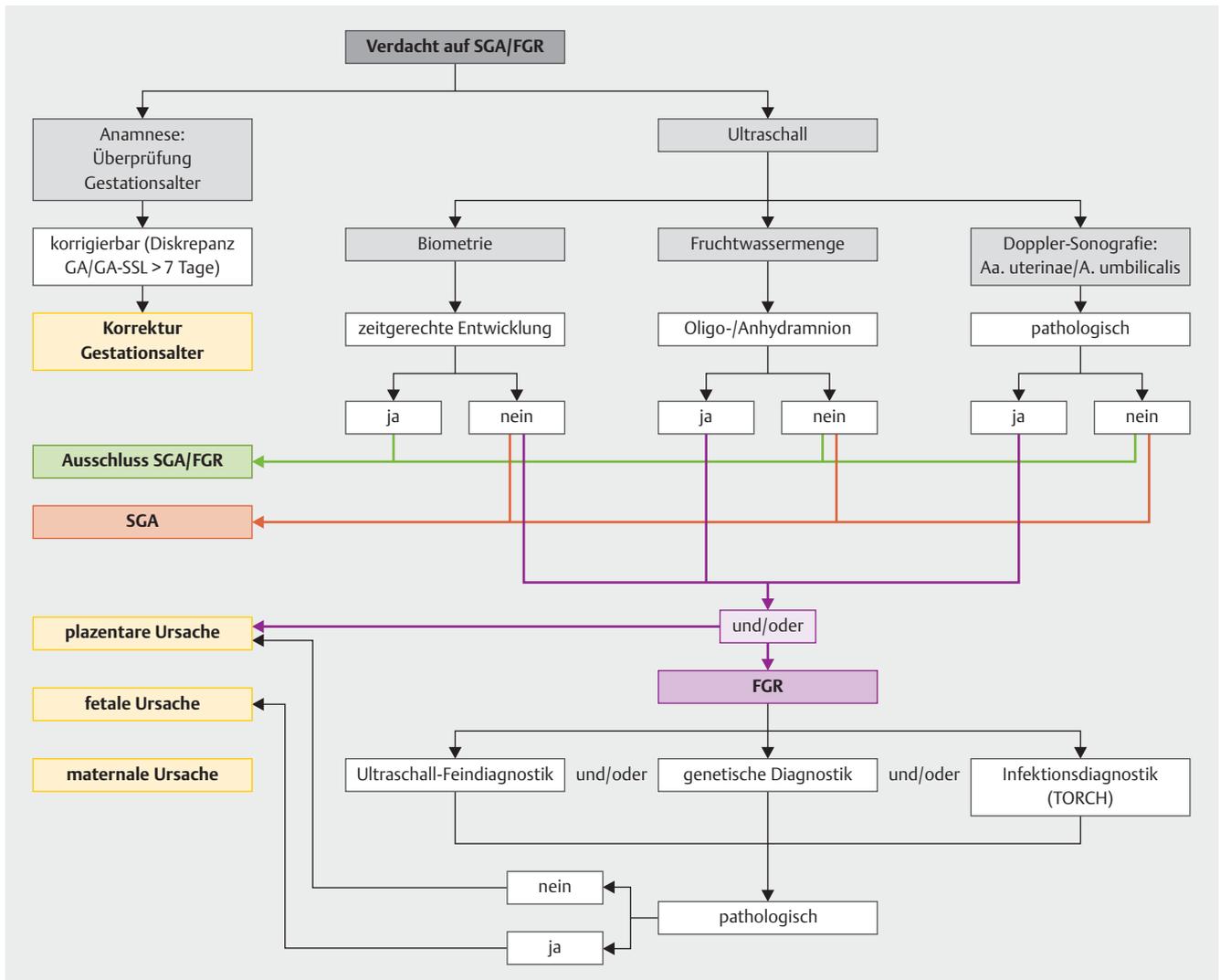
Fetometrie

Neben dem Schätzwert ist der fetale Abdomenumfang der wichtigste Indikator für ein gestörtes fetales Wachstum. Zur Bestimmung des fetalen Schätzwerts kann die Hadlock-Formel verwendet werden, die bei erhöhtem Risiko für eine FGR empfohlen wird [1]. Zu beachten gilt, dass Charakteristika der Eltern bei der Gewichtsschätzung berücksichtigt werden sollten.

Gemäß der Definition der FGR soll neben der aktuellen Gewichtsschätzung auch der Wachstumsverlauf berücksichtigt werden, um eine Wachstumsabflachung erkennen zu können, insbesondere da eine FGR nicht auf ein Gewicht unter der 10. Perzentile beschränkt ist.

Fruchtwasser

Die Fruchtwassermenge ist im Rahmen einer FGR häufig reduziert, da diese mit einer fetalen Oligurie einhergehen kann. Meist ist die Fruchtwassermenge jedoch nicht auffällig [1, 14]. Zur Eva-



► **Abb. 1** Untersuchungsalgorithmus zur Abklärung bei V. a. SGA/FGR.

luation der Fruchtwassermenge können die „single deepest pocket“-Methode (SDP) oder die Messung des Amnion Fluid Index (AFI) angewandt werden [15]; die SDP scheint zur Vorhersage eines Adverse Outcome besser geeignet [16].

Erhärtet sich der V. a. auf eine SGA/FGR, soll eine weitere Abklärung zur Ursachenevaluation und Beurteilung des fetalen Zustandes erfolgen. Dies umfasst die dopplersonografische Beurteilung der uteroplazentaren Einheit (Aa. uterinae, A. umbilicalis) und ggf. weiterer fetaler Gefäße (A. cerebri media, Ductus venosus) und die sonografische Feindiagnostik. Zusätzlich kann eine differenzialdiagnostische genetische Abklärung einer Chromosomenanomalie und/oder einer Infektion des Fetus sinnvoll sein, um das weitere Management zu planen [1].

Sonografische Feindiagnostik

Eine weiterführende, differenzierte Organdiagnostik (nach DEGUM-II-Kriterien) sollte zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer möglichen FGR erfolgen (► **Abb. 1**) [1]. Zu beachten ist, dass strukturelle Auffälligkeiten des Fetus hinweisend auf gene-

tisch-syndromale Erkrankungen sind, insbesondere bei frühen und multiplen Auffälligkeiten [17]. Zumindest dann sollte eine genetische Abklärung angeboten werden.

Doppler-Sonografie

Die dopplersonografische Untersuchung ist im Rahmen der Abklärung bei V. a. SGA/FGR zwingend erforderlich, einerseits zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung einer SGA/FGR und andererseits zur Ursachenklärung einer FGR. Erhöhte Indizes in den Aa. uterinae und der A. umbilicalis weisen auf eine plazentare Störung i. S. einer Plazentainsuffizienz hin. Bei Diagnose einer FGR sollen weitere fetale Gefäße (A. cerebri media, Ductus venosus) zur Evaluation des fetalen Zustandes untersucht werden [1].

Screening, Prädiktion und Prävention

Es gibt zurzeit noch keinen Screeningansatz mit guter Sensitivität und Spezifität sowie negativem bzw. positivem Vorhersagewert [18]. Analog zur Ersttrimester-Risikoevaluation für Präeklampsie

kann mit einer Kombination aus maternaler Anamnese, Doppler-Sonografie der Aa. uterinae, dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem biochemischen Marker PAPP-A ein Screening auf eine fetale Wachstumsrestriktion durchgeführt werden [19]. Auch wenn die Detektionsrate nicht die Werte des Präeklampsiescreenings erreichen, kann damit ein Anteil der Schwangerschaften mit einem hohen Risiko für eine FGR detektiert werden und einer engmaschigen Überwachung zugeführt werden.

Im 2. Trimenon hat die dopplersonografische Untersuchung der Aa. uterinae in einem Niedrigrisikokollektiv nur einen limitierten Nutzen und im Risikokollektiv einen moderaten prädiktiven Nutzen für die frühzeitige Detektion einer FGR [20]. Daher wird die Durchführung einer Doppler-Sonografie der Aa. uterinae zum Screening auf FGR differenziert gesehen [21]. Ein auffälliger Befund sollte allerdings zu regelmäßigen sonografischen Wachstums- und Doppler-Kontrollen (Aa. uterinae, A. umbilicalis) führen.

Die Kombination der Doppler-Sonografie mit angiogenen Faktoren (z. B. sFlt-1/PlGF-Quotient) scheint die Vorhersage für eine FGR zu verbessern, ebenso wie die Kombination der fetalen Biometrie mit dem angiogenen Marker [22–24]. Allerdings sind auch hier bis zum weiten klinischen Einsatz noch weitere Studien notwendig.

Das antenatale Erkennen einer FGR ist essenziell, da neben dem Schwangerschaftsverlauf auch das neonatale Outcome positiv beeinflusst wird [2, 25]. Nach wie vor werden international und auch in Deutschland trotz der engmaschigen Betreuung ein Großteil der FGR-Fälle pränatal nicht detektiert [1, 25].

Die Durchführung einer Fetometrie ist nach den Mutterchafts-Richtlinien zwischen der 18 + 0 und 21 + 6 Schwangerschaftswoche (SSW) und 28 + 0 und 31 + 6 SSW vorgesehen. Mit diesem Vorgehen ist die frühe FGR gut detektiert, der Großteil der späten Wachstumsrestriktionen (ca. 70–80% der FGR) wird hiermit allerdings – insbesondere, wenn keine dopplersonografische Beurteilung oder spätere Biometrie erfolgt – nicht erkannt.

Um dies zu verbessern, sollte – gemäß der Definition der FGR – neben der aktuellen Gewichtsschätzung auch der Wachstumsverlauf berücksichtigt werden, um eine Wachstumsabflachung erkennen zu können, insbesondere da eine FGR nicht auf ein Gewicht unter der 10. Perzentile beschränkt ist. Bei Auffälligkeiten können dann weitere Untersuchungen, d. h. erneute Biometrie, dopplersonografische Beurteilung und ggf. Bestimmung der angiogenen Marker erfolgen [26]. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da bei frühzeitiger/korrektur Erkennung einer FGR das perinatale Risiko reduziert werden kann [27].

Eine (zusätzliche) späte Biometrie bei ≥ 36 SSW verbessert die Detektionsrate einer FGR um das 3-Fache [28, 29]. Kombiniert mit der Beurteilung des fetalen Wachstumsverlauf kann eine Subgruppe mit hohem perinatalem Risiko detektiert werden [28, 30]. Dopplersonografische Auffälligkeiten (maternal, fetoplazentar oder fetal) sind mit einem ungünstigeren perinatalen Outcome assoziiert [27, 31, 32]. 15–20% der späten FGR zeigen – bei unauffälligem Blutfluss in der Nabelschnur – Auffälligkeiten der zerebralen Perfusion; durch die Bestimmung der zerebroplazentaren Ratio (CPR) können Feten (mit und ohne Wachstumsproblematik) mit einem erhöhten Risiko für ein ungünstiges perinatales Outcome besser detektiert werden [33–35]. Die Kombination Bio-

► **Tab. 2** Frühe/späte FGR (nach [42]).

frühe/Early-onset FGR ($< 32 + 0$ SSW – 1–2%)	späte/Late-onset FGR ($\geq 32 + 0$ SSW – 3–5%)
Problem: Management	Problem: Diagnose
Plazentainsuffizienz: schwer (pathol. fetoplazentare Perfusion, hohe Assoziation mit einer Präeklampsie)	Plazentainsuffizienz: mild (oft normale fetoplazentare Perfusion, geringe Assoziation mit einer Präeklampsie)
Hypoxie ++: systemische kardiovaskuläre Adaptation	Hypoxie ±: zentrale kardiovaskuläre Adaptation („brain sparing“)
fetale Unreife → höhere Hypoxietoleranz → längerer Verlauf möglich	fetale Reife → niedrige Hypoxietoleranz → kein (oder sehr kurzer) Verlauf
hohe Morbidität und Mortalität, niedrige Prävalenz	niedrige Mortalität (aber Hauptursache eines IUFT), schlechtes Langzeit-Outcome, höhere Prävalenz

metrie, uteriner Doppler und CPR im 3. Trimester kann den Großteil der Feten mit hohem Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) detektieren [31], scheint aber im unselektierten Kollektiv nur geringen Nutzen zur Detektion einer SGA/FGR zu haben [36]. Auch die Kombination der fetalen Biometrie mit der Bestimmung angiogener Faktoren (insbesondere des sFlt-1/PlGF-Quotienten) scheint für die Detektion einer FGR nützlich zu sein [23, 37, 38].

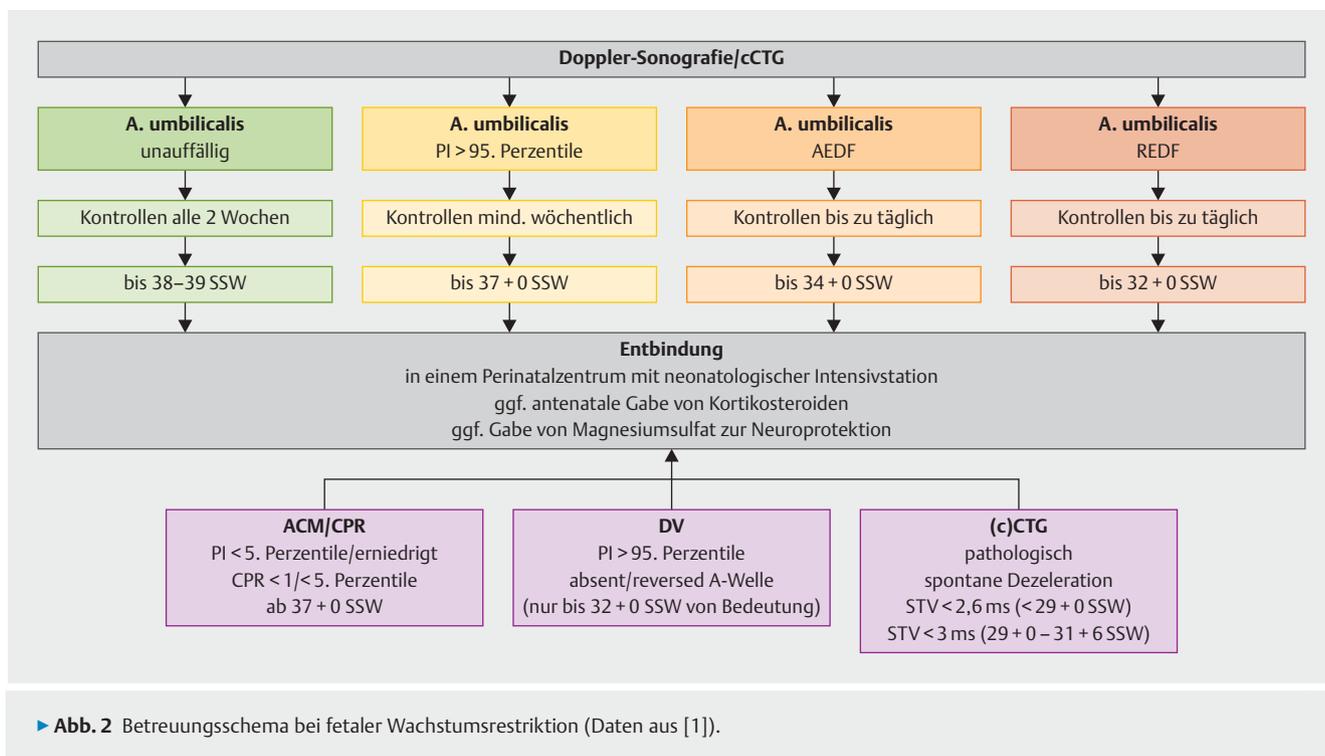
Im Gegensatz zur Präeklampsie scheint die Gabe von niedrig dosiertem Aspirin zur Prävention einer FGR nur mäßig erfolgreich zu sein (wobei allerdings die Studie nicht für die Prävention einer FGR statistisch ausreichende Power hatte) [39], auch hier sind weitere Studien notwendig. Die Ergebnisse der deutschen Multi-centerstudie zum Nutzen des NO-Donors PETN bei Frauen mit pathologischem Doppler der Aa. uterinae im 2. Trimenon sind in Kürze zu erwarten [40].

Betreuung SGA/FGR

Das Management einer FGR ist für alle Beteiligten eine Herausforderung: Eine fetale Hypoxämie soll frühzeitig erkannt werden, um einen irreversiblen Schaden oder einen intrauterinen Fruchttod zu vermeiden. Andererseits soll eine Schwangerschaft nicht zu früh beendet werden, um die Folgen einer Frühgeburtlichkeit so gering wie möglich zu halten.

In alle Entscheidungen müssen die Eltern einbezogen und die Konsequenzen der verschiedenen Optionen dargelegt werden. Insbesondere das erhöhte Risiko eines intrauterinen Fruchttodes bei zuwartendem Vorgehen muss dem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko der Frühgeburtlichkeit bei Entbindung gegenübergestellt werden. Eine enge prä- und perinatale Zusammenarbeit mit den Neonatologen ist daher erforderlich, um den Eltern ausreichend Informationen zur Verfügung zu stellen.

Zu beachten ist, dass eine frühe FGR und eine späte FGR unterschiedlich beurteilt werden sollen. Eine zunehmende Verschlechterung spiegelt sich bei einer frühen FGR in Auffälligkeiten venöser Doppler-Parameter wider, bei einer späten FGR vor allem in der zerebralen Doppler-Sonografie (► **Tab. 2**) [1, 41].



Eine einzelne Überwachungsmethode kann das Outcome einer FGR nicht valide vorhersagen, es wird eine Kombination verschiedener Verfahren empfohlen. Insbesondere Sonografie und vor allem Doppler-Sonografie sind in der Überwachung einer FGR essenziell, um das perinatale Outcome zu verbessern.

Die Betreuung von Schwangeren mit SGA- oder FGR-Feten erfolgt befundadaptiert mit einer Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden, die in ► **Abb. 2** zusammengefasst ist [1]. Kontrollen des fetalen Wachstums und der Fruchtwassermenge, fetaler arterieller und venöser Gefäße gehören zu obligaten Maßnahmen; CTG-/Computer-CTG-Kontrollen liefern darüber hinaus wichtige Informationen über den fetalen Zustand [1, 42].

Biometriekontrollen

Serielle sonografische Kontrollen des fetalen Wachstums sind unabdingbar bei der Betreuung von SGA/FGR-Feten. Es gilt jedoch zu beachten, dass – auch aufgrund der Limitationen der sonografischen Gewichtsschätzung – die Untersuchungsintervalle nicht zu kurz sein sollten: der Abstand zwischen den Untersuchungen sollte mindestens 2, besser 3 Wochen betragen [1, 43].

Doppler-Sonografie

▪ A. umbilicalis:

Die dopplersonografische Untersuchung der A. umbilicalis erlaubt die Detektion von hämodynamischen Veränderungen im Verlauf. Normale Widerstandsindizes weisen auch bei FGR auf ein geringes Risiko für ein ungünstiges perinatales Outcome und eine geringe perinatale Mortalität hin [9]. Die Prognose verschlechtert sich in Abhängigkeit vom Schweregrad der Widerstandserhöhung [41]. Bei einem sogenannten ARED-Fluss (absent/reversed enddiastolic flow) sind ca. 70% der pla-

zentaren Gefäße verschlossen [44], was in einem 5-fach höheren Risiko für perinatale Mortalität bei „reversed enddiastolic flow“ resultiert. Basierend auf Studien zur Progression der Doppler-Verschlechterungen [45] werden die in ► **Abb. 2** genannten Untersuchungsintervalle empfohlen. Bei einem unauffälligen Widerstand in der A. umbilicalis scheinen 2-wöchige Intervalle ausreichend zu sein [46].

▪ Ductus venosus:

Für die Betreuung der frühen FGR ist der Ductus venosus ein entscheidendes Gefäß [41], im Management der frühen FGR soll die Evaluation des Ductus venosus zur Beurteilung verwendet werden [1]. Veränderungen der venösen Strombahn bis hin zur Flussumkehr treten gewöhnlich später als Veränderungen im arteriellen Gefäßsystem auf [41]. Pathophysiologisch resultiert eine zunehmende kardiale Funktionseinschränkung in einem abnehmenden diastolischen Blutfluss bzw. einer Zunahme der Pulsatilität im Ductus venosus bis zum Verlust der positiven a-Welle; eine fehlende a-Welle oder ein reverse flow ist ein Hinweis für eine kardiovaskuläre Instabilität und kann ein Zeichen für eine drohende oder auch bereits bestehende Azidämie sein [47–49], das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod verdoppelt sich täglich [45, 47].

▪ A. cerebri media:

Mit der Untersuchung der A. cerebri media (ACM) kann eine zunehmende Hypoxämie detektiert werden, da es im Rahmen der zunehmenden fetalen Kompromittierung zu einer Umverteilung des Blutes („brain-sparing effect“) kommt [41]. Der Widerstand in der ACM nimmt ab und gilt ab einem Pulsatilitätsindex (PI) < 5. Perzentile als pathologisch [1]. Bei einer frühen FGR ist die prädiktive Aussage der ACM hinsichtlich der Vorhersage eines ungünstigen perinatalen Out-

comes limitiert [50–52], Bedeutung gewinnt die Untersuchung der ACM, vorzugsweise in Kombination mit der A. umbilicalis als sogenannte zerebroplazentare Ratio (CPR), bei der Betreuung der späten FGR. Mit der CPR ist einerseits eine exaktere Diagnose der späten FGR möglich [42], andererseits zeigen verschiedene Studien einen Nutzen zur Vorhersage eines ungünstigen perinatalen Outcomes bei pathologischer CPR, d.h. Werten der Ratio zwischen A. umbilicalis und A. cerebri media (< 5 . Perzentile oder < 1) [53–56].

(Computer-)Kardiotokografie-Kontrollen (cCTG)

Die Kardiotokografie (CTG) sollte gemäß den Mutterschaftsrichtlinien im Rahmen der Schwangerenvorsorge bei Verdacht auf eine Plazentainsuffizienz durchgeführt werden [1]. Sie detektiert jedoch eher akute als chronische Verläufe [41] und sollte daher nie als alleinige Überwachungsmethode bei der Betreuung einer FGR eingesetzt werden [1].

Um die Limitation einer CTG-Untersuchung (subjektive Beurteilung) zu minimieren, kann eine computerbasierte Analyse des CTGs verwendet werden. Die höhere Objektivität der Bewertung sowie die Möglichkeit, die Kurzzeitvariabilität (= short-term Variation, STV) zu analysieren, sind wesentliche Vorteile dieser Methode [57]. Wie bei unkomplizierten Schwangerschaften steigt auch bei einer FGR die STV mit dem Gestationsalter an, es werden jedoch generell niedrigere STV aufgezeichnet [58]. Eine STV von 4,5 ms schließt eine fetale Azidämie aus (NPV 100%) [59], abnehmende STV-Werte sind mit früherer Entbindung, niedrigerem Geburtsgewicht, niedrigerem pH-Wert der Nabelschnurarterie, schlechterem Säure-Basen-Status und schlechteren neonatalen Outcome assoziiert [60].

Durch die Messung der STV und die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs können somit ggf. subtile Veränderungen entdeckt werden, welche zum besseren Timing der Entbindung hilfreich sein können [61], was den Einsatz der Methode bei der Betreuung einer FGR unterstreicht; dennoch muss beachtet werden, dass CTG-Veränderungen sich bei FGR erst relativ spät zeigen [41, 61] und dass auch die Kurzzeitvariabilität medikamentösen Einflüssen (z.B. bei antenataler Kortikoidsteroidgabe) unterworfen ist und daher bei der Interpretation berücksichtigt werden muss [1, 62, 63].

Sonstige Maßnahmen

Ambulante/stationäre Betreuung

Schwangere mit einer FGR können generell ambulant betreut werden, da es keine evidenzbasierten Daten gibt, auf deren Grundlage Indikationen für eine stationäre Überwachung festgelegt werden können. Bei zunehmendem Schweregrad bzw. kindlicher Beeinträchtigung kann jedoch eine stationäre Überwachung hilfreich sein, wenn engmaschige Untersuchungsintervalle notwendig werden. Zu beachten gilt auch die Assoziation einer frühen FGR mit einer Präeklampsie. Die Entscheidung für eine ambulante oder stationäre Betreuung sollte individuell gefällt werden [1].

Antenatale Kortikoidsteroidgabe

Eine Herausforderung in der Geburtshilfe (und somit auch bei der Betreuung einer FGR) stellt das Abschätzen des Zeitpunkts der voraussichtlich erforderlichen Entbindung in der Frühgeburtssituation dar. Wenn von einer Entbindung innerhalb der nächsten 7 Tage auszugehen ist, sollten Kortikosteroide verabreicht werden [1, 64]. Die Vorteile der antenatalen Kortikosteroide sind auch bei wachstumsrestringierten Feten vorhanden. Zu beachten ist allerdings, dass es unter der Kortikosteroidgabe zu einer vorübergehenden Reduktion der Herzfrequenzvariation und einer Verringerung der Körper- und Atembewegungen des Fetus kommen kann; diese Veränderungen normalisieren sich innerhalb von 72 Stunden. [1].

Neben dem o.g. „timing“ der Steroidgabe gilt generell, dass eine unkritische Applikation von Steroiden bei allen FGR nicht erfolgen soll, da Kortikosteroide – neben den unbestrittenen positiven Effekten – auch verschiedenste negative Auswirkungen (u.a. reduziertes Wachstum, verzögerte neurologische Entwicklung, Stress, Hypertonie) aufweisen. Zudem weisen FGR-Feten, insbesondere bei zunehmender Hypoxämie, bereits hohe Cortisolspiegel auf, und nach 30 SSW entwickeln FGR-Feten wesentlich seltener ein RDS als eutrophe Feten. Ausreichenden Daten zum Effekt der Steroide auf das Langzeit-Outcome bei FGR-Feten > 30 SSW liegen nicht vor.

Ziel sollte daher sein, eine „Lungenreifeinduktion“ und erst recht eine wiederholte antenatale Steroidgabe bei Frauen wenn irgend möglich zu vermeiden, die letzten Endes keine Frühgeburt erleiden [65].

Magnesium zur Neuroprotektion

Die antenatale Gabe von Magnesium i.v. scheint einen neuroprotektiven Effekt zu haben und kann somit zur Reduktion des Risikos neurologischer Schäden appliziert werden. Die FGR ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert, weshalb (inter-)nationale Fachgesellschaften die Gabe von Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion vor $32 + 0$ SSW bei unmittelbar drohender Geburt empfehlen [1, 64].

Geburt/Entbindung bei SGA/FGR

Entbindungsort

Bei Vorliegen einer FGR soll die Entbindung in einem Perinatalzentrum mit neonataler Intensivstation und erfahrenem Team erfolgen, um eine sofortige und kontinuierliche Betreuung zu gewährleisten [1].

Entbindungszeitpunkt

Bei der Planung des Zeitpunkts der Entbindung sollen die Risiken der Frühgeburtlichkeit mit denen des intrauterinen Verbleibs und/oder den maternalen Risiken abgewogen werden. Maternale Entbindungskriterien gelten unabhängig vom Gestationsalter und Ausmaß der FGR.

Aus fetaler Sicht orientiert sich das Timing des Entbindungszeitpunkts neben dem Gestationsalter vor allem an den Befunden der Doppler-Sonografie (► **Abb. 2**). Wie bereits erwähnt, zeigt sich bei einer frühen FGR eine gravierende Verschlechterung insbeson-

dere in Pathologien venöser Gefäße (Ductus venosus), bei der späten FGR in Pathologien der zerebralen Gefäße (ACM, CPR). Dies spiegelt sich in den Empfehlungen (inter-)nationaler Leitlinien und Experten wider [1, 42, 66, 67].

Anmerkung: Die im Folgenden genannten Cut-off-Werte (cCTG und Ductus venosus) sind – ebenso wie Dezelerationen – Spätzeichen der fetalen Zustandsverschlechterung. In einigen dieser Fälle ist bereits eine myokardiale Dysfunktion und möglicherweise auch Hypotension eingetreten, die fetalen Anpassungsmechanismen erfüllen ihre Schutzfunktion bereits nicht mehr. Dies bedeutet, dass mit zunehmendem Gestationsalter die Bedeutung dieser Parameter geringer wird.

- **cCTG:**
Bei auftretenden CTG-Pathologien (rezidivierende, spontane und therapieresistente Dezelerationen zu jedem Zeitpunkt) soll eine Entbindung in Erwägung gezogen werden [1, 61]. Zwischen der 26 + 0 – 28 + 6 SSW soll bei einer STV < 2,6 ms und zwischen 29 + 0 – 32 + 0 SSW bei < 3,0 ms die Entbindung in Erwägung gezogen werden (► **Abb. 2**) [1, 61].
- **Ductus venosus (frühe FGR):**
Nach derzeitigem Kenntnisstand können pathologische Befunde des Ductus venosus eine Entbindungsindikation darstellen, wenn der Fetus lebensfähig ist und antenatale Kortikosteroide appliziert wurden [1]. Abhängig vom Gestationsalter und ggf. Zusatzbefunden ist mit der Schwangeren bei erhöhtem Widerstand (> 95. Perzentile – einhergehend mit einer erniedrigten a-Welle) eine Entbindung zu diskutieren; bei fehlender oder reverser a-Welle ist die Entbindung indiziert [1, 41, 42, 61, 66].

Die „optimale“ Methode zur Überwachung einer frühen FGR stellt nach derzeitigem Kenntnisstand die Kombination von computerisiertem CTG und Ductus venosus dar [68]. Bei unauffälliger Doppler-Sonografie des Ductus venosus und fehlenden cCTG-Auffälligkeiten kann es dennoch sinnvoll sein, die Schwangerschaft früher zu beenden.

- **A. umbilicalis:**
Bei Absent oder Reversed enddiastolic flow (AREDF) der A. umbilicalis kann die Prognose schlecht sein [1, 41, 69], allerdings ist auch die frühgeburtsassoziierte Morbidität und Mortalität vor 32 + 0 SSW relativ hoch [70] und ein intrauteriner Verbleib des Fetus bringt deutliche Verbesserungen mit sich [71]. Dies berücksichtigend, empfiehlt die aktuelle Leitlinie bei ARED-Flow: Bei einem REDF kann daher ab 30 + 0 SSW eine Entbindung in Erwägung gezogen werden und sollte mit 32 + 0 SSW erfolgen. Das Mortalitätsrisiko ist bei einem Absent enddiastolic Flow (AREDF) geringer, jedoch sollte ab 34 + 0 SSW die Schwangerschaft beendet werden [1]. Ein Zuwarten bis zu diesen Schwangerschaftswochen ist – bei ansonst unkompliziertem Verlauf – möglich und zeigt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Mortalität und Morbidität nach 2 Jahren [72].
Ein erhöhter Widerstand in der A. umbilicalis (PI > 95. Perzentile) ist ebenso mit einem erhöhten perinatalen Risiko für Mortalität und Morbidität assoziiert, allerdings mit geringem prädiktivem Wert. Bei erhöhtem PI > 95. Perzentile wird die Entbindung daher ab 37 + 0 SSW empfohlen [1].

- **A. cerebri media/zerebroplazentare Ratio:**
In der Frühgeburtssituation (< 37 + 0 SSW) ist der prädiktive Wert der ACM nur von begrenztem Nutzen, um eine Azidämie oder ein schlechtes perinatales Outcome vorherzusagen, sie sollte daher nicht zur Entscheidung bez. des Entbindungszeitpunkts in dieser Phase herangezogen werden [1]. Ab 37 + 0 SSW sollte bei einer erniedrigten Widerstand in der ACM (PI < 5. Perzentile) die Entbindung erwogen werden [1]. Die zerebroplazentare Ratio (CPR) wird derzeit noch kontrovers diskutiert, da vor allem genaue Grenzwerte nicht eindeutig evaluiert sind. Da in einigen Arbeiten eine pathologisch erniedrigte CPR ein Prädiktor für ein schlechtes perinatales Outcome ist, kann ab 37 + 0 SSW die Entbindung angestrebt werden [1].

Da ein isolierter SGA-Fetus, d. h. fetales Wachstum < 10. Perzentile, unauffälliger Doppler-Befund und keine Zusatzrisiken, trotz im Allgemeinen günstigem Outcome ein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod aufweist, kann auch bei SGA-Feten eine frühere Entbindung ab 38 + 0 SSW in Erwägung gezogen werden. Eine Terminüberschreitung soll bei einem isolierten SGA-Fetus vermieden werden [1], da letztlich eine sichere Unterscheidung zwischen SGA und FGR mit den derzeitigen Methoden der fetalen Überwachung (Biometrie, utero-umbiliko-fetaler Doppler, biophysikalisches Profil, Non-Stress-Test) nicht in allen Fällen gelingt und es in Terminnähe zunehmend zu einer relativen uteroplazentaren Insuffizienz kommt.

Ein isolierter Wachstumsstillstand ist – bei unauffälliger Doppler und cCTG – kein unabhängiger Faktor für eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft. In diesen Konstellationen sollte stets das Gestationsalter berücksichtigt und das Messintervall überprüft werden, um den methodischen Schätzfehler der sonografischen Gewichtsschätzung zu minimieren [1].

Geburtsmodus

Verschiedene Faktoren wie das Vorliegen pathologischer Befunde (Doppler, cCTG) oder sonstige fetale oder maternale Besonderheiten oder Komplikationen müssen neben Gestationsalter, Parität und Zervixreife für die Wahl des Geburtsmodus berücksichtigt und es muss individuell eine Entscheidung getroffen werden [1]:

Bei einer FGR mit unauffälligen Doppler-Befunden oder erhöhter Pulsatilität in der A. umbilicalis (> 95. Perzentile) – nicht bei ARED-Flow – kann eine Geburtseinleitung durchgeführt und eine Vaginalgeburt angestrebt werden. Allerdings muss das höhere Komplikationsrisiko beachtet werden und intrapartal eine kontinuierliche Überwachung erfolgen [1].

Bei pathologischem Doppler-Befund im Sinne eines erhöhten Widerstandes in der A. umbilicalis (nicht ARED-Flow) oder bei später FGR bei pathologischem Befund der ACM/CPR ist eine Geburtseinleitung und eine Vaginalgeburt möglich, wobei eine kontinuierliche Überwachung sub partu obligat erfolgen muss [1].

Bei früher FGR wird bei pathologischen cCTG, auffälligem Ductus venosus und/oder insbesondere ARED-Flow, schon alleine wegen der erhöhten kindlichen Kompromittierung, die diese Situationen anzeigen, meist ein Kaiserschnitt durchgeführt und empfohlen. Auch in sehr frühen Schwangerschaftswochen muss bei indizierter Beendigung der Schwangerschaft aufgrund der fehlen-

den Möglichkeit einer sinnvollen Geburtseinleitung ein Kaiserschnitt durchgeführt werden [1].

Danksagung

Mein Dank gilt der Expertengruppe, die die AWMF-Leitlinie IUGR erstellt hat und auf der diese Arbeit basiert.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kehl S, Dotsch J, Hecher K et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77: 1157–1173
- [2] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258–264
- [3] Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 115–128
- [4] Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270–283
- [5] Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 257–269
- [6] Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol* 2016; 594: 807–823
- [7] Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 136–145
- [8] Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 174: 41–45
- [9] Unterscheider J, Daly S, Geary MP et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 290.e1–290.e6
- [10] Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D et al.; International Stillbirth Alliance Collaborative for Improving Classification of Perinatal Deaths. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 176–185
- [11] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333–339
- [12] Huppertz B, Schleussner E. *Die Plazenta – Grundlagen und klinische Bedeutung*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018
- [13] Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD007058
- [14] Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA et al. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 160–164
- [15] Magann EF, Sandlin AT, Ounpraseuth ST. Amniotic fluid and the clinical relevance of the sonographically estimated amniotic fluid volume: oligohydramnios. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 1573–1585
- [16] Kehl S, Schelkle A, Thomas A et al. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 674–679
- [17] Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM et al. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 547–555
- [18] Smith GCS. Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 16–28
- [19] Tan MY, Poon LC, Rolnik DL et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 52–59
- [20] Crossen JS, Morris RK, ter Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 701–711
- [21] Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD008363
- [22] Kienast C, Moya W, Rodriguez O et al. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 537–543
- [23] Gaccioli F, Sovio U, Cook E et al. 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
- [24] Visan V, Scripcariu IS, Socolov D et al. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16069
- [25] Ego A, Monier I, Skaare K et al. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 613–620
- [26] Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 715–723
- [27] Figueras F, Caradeux J, Crispi F et al. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S790–S802.e1
- [28] Sovio U, White IR, Dacey A et al. 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
- [29] Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A et al. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220: 449–459.e19
- [30] Deter RL, Lee W, Kingdom JCP et al. Fetal growth pathology score: a novel ultrasound parameter for individualized assessment of third trimester growth abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 866–876
- [31] Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38: 38–47
- [32] Villalain C, Herraiz I, Quezada MS et al. Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther* 2018; 44: 264–270
- [33] Kalafat E, Khalil A. Clinical significance of cerebroplacental ratio. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018; 30: 344–354
- [34] Gruttner B, Ratiu J, Ratiu D et al. Correlation of Cerebroplacental Ratio (CPR) With Adverse Perinatal Outcome in Singleton Pregnancies. *In Vivo* 2019; 33: 1703–1706
- [35] Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 313–322

- [36] Rial-Crestelo M, Martinez-Portilla RJ, Cancemi A et al. Added value of cerebro-placental ratio and uterine artery Doppler at routine third trimester screening as a predictor of SGA and FGR in non-selected pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32: 2554–2560
- [37] Birdir C, Droste L, Fox L et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2018; 12: 124–128
- [38] Herraiz I, Simon E, Gomez-Arriaga PI et al. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 279–285
- [39] Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622
- [40] Groten T, Lehmann T, Schleussner E et al. Does Pentaerythryl-tetranitrate reduce fetal growth restriction in pregnancies complicated by uterine mal-perfusion? Study protocol of the PETN-study: a randomized controlled multicenter-trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 336
- [41] Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 53–65
- [42] Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 86–98
- [43] 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
- [44] Kingdom J, Huppertz B, Seaward G et al. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 35–43
- [45] Turan OM, Turan S, Gungor S et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167
- [46] McCowan LM, Harding JE, Roberts AB et al. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (1 Pt 1): 81–86
- [47] Turan OM, Turan S, Berg C et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 295–302
- [48] Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM et al. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 741–750
- [49] Baschat AA, Guclu S, Kush ML et al. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 277–284
- [50] Hecher K, Spernol R, Stettner H et al. Potential for diagnosing imminent risk to appropriate- and small-for-gestational-age fetuses by Doppler sonographic examination of umbilical and cerebral arterial blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 266–271
- [51] Hecher K, Snijders R, Campbell S et al. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10–15
- [52] Stampalija T, Arabin B, Wolf H et al.; TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 521.e1–521.e13
- [53] Khalil A, Morales-Rosello J, Townsend R et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 74–80
- [54] Morales-Rosello J, Khalil A, Morlando M et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 156–161
- [55] Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R et al. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 273.e1–273.e9
- [56] Flood K, Unterscheider J, Daly S et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 288.e1–288.e5
- [57] Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. *J Perinat Med* 1996; 24: 25–36
- [58] Nijhuis IJM, ten Hof J, Mulder EJJH et al. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 89: 27–33
- [59] Anceschi MM, Ruozzi-Berretta A, Piazze JJ et al. Computerized cardiocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86: 365–370
- [60] Serra V, Moulden M, Bellver J et al. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; 115: 1101–1107
- [61] Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172
- [62] Fratelli N, Prefumo F, Wolf H et al. Effects of Antenatal Betamethasone on Fetal Doppler Indices and Short Term Fetal Heart Rate Variation in Early Growth Restricted Fetuses. *Ultraschall Med* 2019. doi:10.1055/a-0972-1098
- [63] Ghi T, Dall'Asta A, Saccone G et al. Reduced short-term variation following antenatal administration of betamethasone: Is reduced fetal size a predisposing factor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 216: 74–78
- [64] Berger R, Abele H, Bahlmann F et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2019; 79: 813–833
- [65] Berger R, Rick R, Maul H. Lungenreifeinduktion – exaktes Timing essentiell. *Frauenarzt* 2017; 58: 812–817
- [66] Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA et al. Severe fetal growth restriction at 26–32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 285–290
- [67] Resnik R, Mari G. Fetal growth restriction: evaluation and management. 04.05.2020. Online (Stand: 04.05.2020): www.uptodate.com
- [68] Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N et al. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 68–74
- [69] Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragao JR, Costa Carvalho FH et al. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal Diagn Ther* 2010; 28: 160–166
- [70] Lees C, Marlow N, Arabin B et al. 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
- [71] Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (2 Pt 1): 253–261
- [72] Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A et al.; GRIT study group. Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520