

# Neue Marker der plazentaren Dysfunktion am Entbindungstermin – Potenzial für mehr

## New Markers for Placental Dysfunction at Term – Potential for More



### Autoren

Oliver Graupner<sup>1,2</sup>, Bettina Kuschel<sup>2</sup>, Roland Axt-Fliedner<sup>3</sup>, Christian Enzensberger<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen, Aachen
- 2 Frauenklinik und Poliklinik, Universitätsklinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München
- 3 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum UKGM, Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen

### Key words

placenta, ultrasound, pregnancy, induction of labor

### Schlüsselwörter

Plazenta, Ultraschall, Schwangerschaft, Geburtseinleitung

eingereicht 30.11.2021  
angenommen nach Revision 3.2.2022

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2022; 82: 719–727

DOI 10.1055/a-1761-1337

ISSN 0016-5751

© 2022. 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/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. Oliver Graupner  
Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin,  
Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland  
ograupner@ukaachen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die verbleibende plazentare Reserve am Entbindungstermin ist entscheidend für die perinatale Morbidität von Kind und Mutter. Angesichts des Fortschritts im Bereich der fetalen Überwachung sind die bislang routinemäßig eingesetzten Untersuchungstechniken am Termin bzw. in der Terminüberschreitung womöglich unzureichend, wenn es um die Detektion der subklinischen plazentaren Dysfunktion (PD) geht. Ziel dieser Arbeit ist es, eine aktuelle, narrative Literaturübersicht im Kontext der PD-Detektion am Termin mittels komplementärer US- bzw. Biomarker zu geben. Zu den potenziellen PD-Markern zählen Parameter der fetomaternalen Doppler-Sonografie bzw. fetalen kardialen Funktion sowie (anti-)angiogene Faktoren im Serum der Mutter. Diese könnten eine Rolle spielen, wenn es um die verbesserte Selektion derjenigen Patientinnen geht, bei denen eine elektive, frühzeitige Geburtseinleitung am Entbindungstermin womöglich zur Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität führt. Ihren Stellenwert bezogen auf die Frage des idealen Entbindungszeitpunkts gilt es jedoch vorerst in randomisiert-kontrollierten Studien mit großer Fallzahl zu klären.

### ABSTRACT

The remaining placental reserve capacity at term plays a decisive role in the perinatal morbidity of mother and child. Considering advances made in the field of fetal monitoring, the routine examination methods currently used at term or late term may be insufficient to detect subclinical placental dysfunction (PD). The aim of this study is to offer an up-to-date, narrative review of the literature in the context of detecting PD at term using complementary ultrasound markers and biomarkers. Parameters of fetomaternal Doppler ultrasound and fetal cardiac function, as well as (anti-)angiogenic factors in maternal serum are potential PD markers. These may help identify patients that may benefit from an elective, early induction of labor at term, thereby potentially reducing morbidity and mortality. However, their value in terms of the optimal date of delivery must first be determined in randomized controlled trials on a large number of cases.

## Einleitung

Mehr als ein Drittel aller Schwangeren werden in Deutschland nach ihrem errechneten Geburtstermin entbunden [1]. Entscheidend für die adäquate Versorgung des Fetus am Termin ist die plazentare Reserve. Neben dem intrauterinen Fruchttod (IUFT) ist eine plazentare Dysfunktion (PD) häufig ursächlich für eine intrapartale fetale Hypoxie, die mit schwerwiegenden Komplikationen wie Asphyxie und hypoxischer Enzephalopathie vergesellschaftet ist [2]. Die uterine Kontraktion und damit Kompression der Uteringefäße während des Geburtsvorgangs reduziert physiologischerweise die uteroplazentare Perfusion um bis zu 60% [3]. Die antenatale Plazentafunktion ist deshalb entscheidend, wenn es um die adäquate Reaktion des Fetus in dieser natürlichen Stresssituation geht. Oder anders ausgedrückt: Die PD erhöht das Risiko der neonatalen (5-min-Apgar <7, niedriger Nabelschnurarterien-pH-Wert) und mütterlichen (operative Entbindung bedingt durch fetalen Distress in Form eines pathologischen CTG bzw. einer pathologischen Fetalblutanalyse) Morbidität.

Bei einigen Schwangerschaften am Termin kommt es als Folge von unvorhersehbaren akuten Ereignissen wie Uterusruptur, Nabelschnurvorfalld oder vorzeitiger Plazentalösung zur intrapartalen Hypoxie. Die meisten Fälle treten jedoch aufgrund einer allmählichen Abnahme der Fähigkeit des Fetus auf, den Geburtsprozess zu tolerieren [4]. Bis zu 60% der Feten, die unter Wehen ein Sauerstoffdefizit entwickeln, hatten zuvor keine offensichtlichen pränatalen Risikofaktoren [5]. Es ist wahrscheinlich, dass bei diesen Schwangerschaften vor dem Einsetzen der Uteruskontraktionen eine subklinische PD vorliegt, wenngleich der zugrunde liegende Prozess noch nicht vollständig verstanden ist [4].

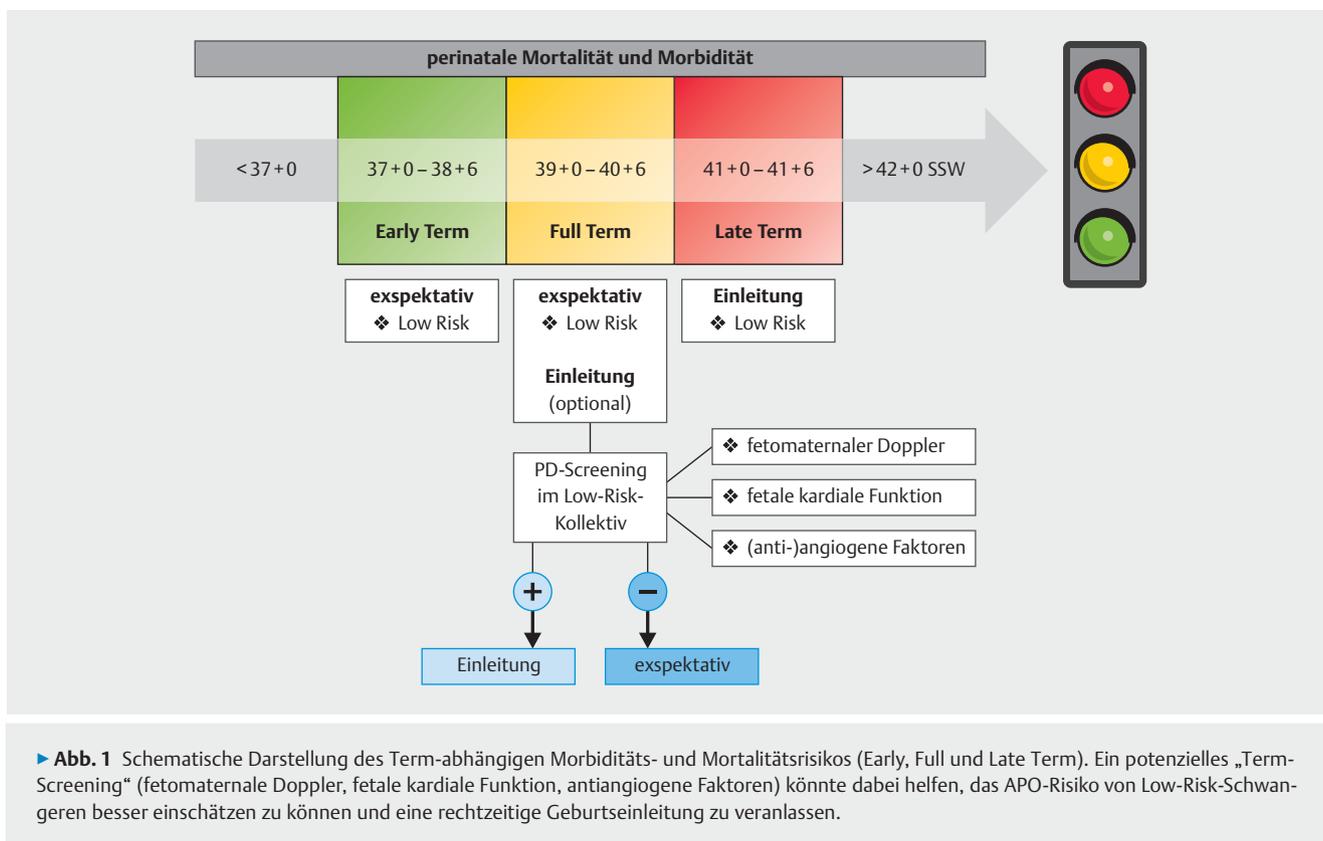
Angesichts des technischen Fortschritts im Bereich der fetalen Überwachung sind die bislang routinemäßig eingesetzten Untersuchungstechniken und „klassischen“ Marker der PD wie die Fruchtwassermenge, das fetale Schätzwert (SG) und das fetale Herzfrequenzmuster (FHF) am Termin womöglich unzureichend, wenn es um die adäquate Beurteilung der Plazentafunktion geht. Zwar sind Oligohydramnion (single deepest pocket <2 cm [6]), niedriges Schätzwert (SG) bzw. Abdomenumfang (AU) im Bereich der 3.–10. (SGA: small for gestational age [7]) bzw. <3. Perzentile (P.) (FGR: fetal growth restriction [7]) sowie pathologische Veränderungen des fetalen Herzfrequenzmusters (nach FIGO [8,9]) wegweisend für die Diagnosestellung einer PD, jedoch birgt die alleinige Konzentration auf diese Parameter das Risiko der Nichterkennung einer „inapparenten“ PD mit möglicher Auswirkung auf das perinatale Outcome. Hinzu kommen theoretische Limitierungen in der pathophysiologischen Klimax der PD (Oligohydramnion – aufgrund der fetalen renalen Minderdurchblutung – als typischerweise spätes Zeichen der PD) [10,11], technische Limitierungen aufgrund der eingeschränkten Reproduzierbarkeit und prognostischen Vorhersagekraft der Kardiotokografie (CTG) [8,12–14] sowie – bezogen auf das SG – eine Cut-off-unabhängige Neuinterpretation der FGR-Situation (d.h. eine FGR und damit PD kann auch bei einem SG >10. P. vorliegen) [7] und „idealen“ Geburtsgewichtszentile [15].

Ziel dieser Arbeit ist es, eine aktuelle narrative Literaturübersicht im Kontext der PD-Detektion am Termin mittels komplexen

tärer Marker zu geben. Zu diesen potenziellen PD-Markern zählen Parameter der fetomaternalen Doppler-Sonografie, (anti-)angiogene Faktoren im Serum der Mutter sowie Parameter der kardialen Funktion des Fetus. Die Parameter sollen vor dem Hintergrund ihres diagnostisch-prädiktiven Mehrwerts, insbesondere wenn es um den idealen Zeitpunkt der Geburtseinleitung im Niedrig-Risiko-Kollektiv geht, beleuchtet werden. Dabei gilt es, das Potenzial herauszuarbeiten in Bezug auf eine verbesserte Selektion des Kollektivs an Schwangeren am Termin, bei denen eine elektive Geburtseinleitung womöglich zur Reduktion der perinatalen Morbidität und Mortalität führen könnte.

## Idealer Zeitpunkt der Geburtseinleitung?

Die Ergebnisse einer großen randomisiert-kontrollierten Studie zur Frage des klinischen Nutzen einer Geburtseinleitung am Entbindungstermin (ARRIVE-Studie: A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management) deuten darauf hin, dass bei Erstgebärenden ohne bedeutsame Risikofaktoren durch die elektive Geburtseinleitung ab 39+0 SSW die Sectiorate gesenkt werden kann ohne Negativbeeinflussung des perinatalen Outcomes [16]. Hinzu kommt, dass die elektive Geburtseinleitung ab 39+0 keinen Einfluss auf die Schulleistung im Alter von 8 Lebensjahren zu haben scheint, wie eine aktuelle Studie mit großer Fallzahl (n = 53 843) belegen konnte [17]. In der Phase der Terminüberschreitung konnte kürzlich eine erhöhte IUFT-Rate bei Prolongation über 41+0 SSW hinaus beobachtet werden (SWEPI-Studie: SWEdish Post-term Induction Study), wenngleich methodische Schwächen – insbesondere, was die Heterogenität des Studienkollektivs betrifft – berücksichtigt werden müssen [18]. Zudem konnte eine im selben Jahr veröffentlichte Non-Inferiority-Studie die Ergebnisse hinsichtlich des Vorteils der Einleitung in 41+0 SSW bezogen auf die perinatale Mortalität nicht stützen (INDEX-Studie: Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks) [19]. Zwar lässt sich aus den Ergebnissen nicht unmittelbar der Schluss ziehen, dass generell die Terminüberschreitung vermieden und auf Basis der ARRIVE-Studie eine Geburtseinleitung ab 39+0 SSW favorisiert werden sollte. Allerdings wirft es die Frage auf, inwieweit es sich bei dem in den nationalen Leitlinien empfohlenen „Angebot“ der Geburtseinleitung in 41+0 SSW an die Schwangere [20] auf Basis dieser Daten nicht nur um ein Angebot, sondern um eine medizinische Empfehlung handeln sollte. Hinzu kommt, dass eine aktuelle Cochrane-Analyse zur Frage der Geburtseinleitung ab 37+0 SSW im Low-Risk-Kollektiv (insgesamt n = 34 randomisiert-kontrollierte Studien mit >21 000 Schwangeren) zu dem Ergebnis kommt, dass eine signifikante Verringerung der perinatalen Mortalität (0,4 gegenüber 3 Todesfällen pro 1000) durch eine Geburtseinleitung ab 37+0 SSW im Vergleich zum exspektativen Vorgehen erreicht werden kann. Zudem zeigten sich im eingeleiteten Kollektiv eine niedrigere Kaiserschnitttrate ohne steigende Raten an vaginal-operativen Entbindungen sowie weniger Verlegungen auf die neonatale Intensivstation (NICU) [21]. Demgegenüber steht eine aktuelle epidemiologische Studie von 39 199 lebendgeborenen Kindern (Einlingsschwangerschaften) zwischen 37+0–41+0 SSW, bei denen – stratifiziert nach SSW bei Entbindung – die neurokognitive Entwicklung im Alter von 8 Monaten, 4 und 7 Jahren un-



tersucht wurde. Hier zeigte sich mit fortschreitender SSW eine signifikante Verbesserung in den neurokognitiven Entwicklungsscores bis zur 41 + 0 SSW [22].

### Definition „am Termin“

Eine zeitliche Unterteilung von engl. „term“ bzw. „am Termin“ in Early (37 + 0–38 + 6 SSW), Full (39 + 0–40 + 6 SSW) und Late Term (41 + 0–41 + 6 SSW), wie sie von Spong und Kollegen vorgeschlagen wird, erscheint essenziell, da insbesondere die perinatale Mortalität in diesen Zeitabschnitten variiert [23]. Zwei bedeutende epidemiologische Studien, welche die perinatale Mortalität (prä-, intra- und postpartal) am Termin untersuchten, sind hier zu nennen: Smith et al. konnte an einem Kollektiv von 700 878 Einlingsschwangerschaften zwischen 37 + 0 und 43 + 0 SSW das niedrigste statistische Risiko für einen perinatalen Tod in 38 + 0 SSW (1,8/1000) mit kontinuierlichen Anstieg bis 41 + 0 (3,8/1000) beobachten. Danach stieg das Mortalitätsrisiko für den Fetus deutlich auf 5,4/1000 (42 + 0) und 9,3/1000 (43 + 0) an [24]. In Abgrenzung dazu stieg in einer aktuellen Metaanalyse von Muglu et al. (n = 15 000 000 Schwangerschaften) das Risiko erst jenseits der 41 + 0 SSW (3,18/1000) signifikant an, wohingegen es zwischen 37 + 0 (0,11/1000) und 41 + 0 SSW konstant blieb [25].

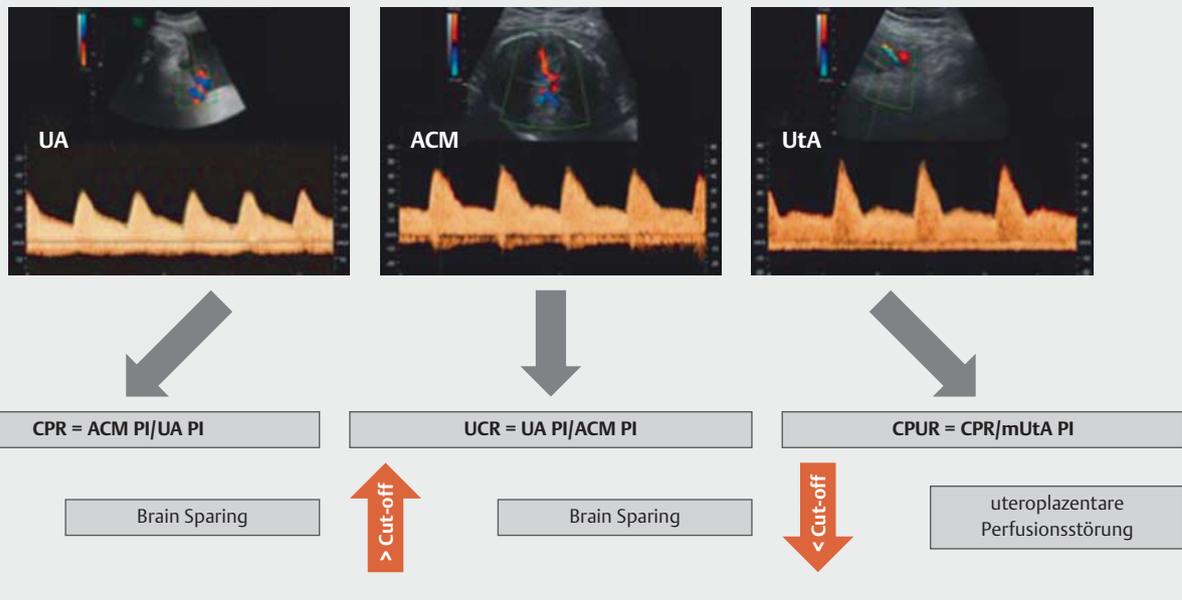
► **Abb. 1** zeigt schematisch und vereinfacht dargestellt das Term-abhängige Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (early, full und late) in Form einer Ampel. Mit Blick auf die perinatalogischen „Klassiker“ der PD wie die Late-Onset SGA/FGR-Situation bzw. Präeklampsie (PE)/hypertensive Schwangerschaftserkrankung und den insulinpflichtigen (Gestations-)diabetes scheinen die Gesta-

tionsaltergrenzen, ab welchen eine Entbindung anzustreben ist, evident (Late-Onset FGR: 37 + 0 SSW, Late-Onset SGA: 38 + 0–40 + 0 SSW, Late-Onset PE: 37 + 0 SSW, iGDM: 40 + 0 SSW) [20]. Die – bezogen auf perinatale Morbidität und Mortalität – sensible Phase des Late-Term („rote Ampel“) wird in den Hoch-Risiko-Kollektiven naturgemäß nicht erreicht bzw. Gestationsaltergrenzen werden nicht überschritten.

Doch was ist mit den „Niedrig“-Risiko-Schwangeren, bei denen womöglich eine SG, CTG und FW-Mengen unabhängige PD vorliegt? Während im Early-Term-Bereich ein expektatives Vorgehen nach aktuellem Kenntnisstand gewählt werden sollte, erlaubt die Full-Term-Phase spätestens seit der ARRIVE-Studie mehr Handlungsspielraum mit den Möglichkeiten der Geburtseinleitung vs. einem expektativem Vorgehen. Um das perinatale Risiko besagter Low-Risk-Schwangerschaften besser einschätzen zu können und um eine Terminüberschreitung auf Basis verlässlicher, prädiktiver Marker für ein PD-assoziiertes adverses perinatales Outcome (APO) zu vermeiden, wäre ein „Term-Screening“ ideal, welches es ermöglicht, Fälle mit inapparenter PD zu selektieren und eine Geburtseinleitung am Full-Term bzw. ab 39 + 0 SSW zu veranlassen. Auf die Rolle und Evidenz der fetomaternalen Doppler-Sonografie, fetaler kardialer Funktionsindizes und (anti-)angiogener plazentarer Faktoren (sFlt-1, PlGF) als mögliche „Screening-Instrumente“ der Zukunft soll im Folgenden eingegangen werden.

### Fetomaternaler Doppler-Sonografie

Untersuchungen zur Rolle der uterinen Doppler-Sonografie im 3. Trimenon im Low-Risk-Kollektiv (appropriate for gestational



► **Abb. 2** Übersicht über fetomaternalen Doppler-Indices, deren Quotienten (CPR, UCR, CPUR) und pathophysiologische Bedeutung im Falle der Auffälligkeit. CPR: zerebroplazentare Ratio, UCR: umbilikozerebrale Ratio, CPUR: zerebroplazentar-uterine Ratio, UA: Umbilikalarterie, ACM: A. cerebri media, UtA: Uterinarterie

age – AGA: SG  $\geq 10$ . P.) zeigen eine klare Assoziation aus uteroplazentarer Dysfunktion im Sinne der uterinen Widerstandserhöhung (mittlerer uteriner Pulsatilitätsindex: mUtA-PI  $> 95$ . P.) und zerebraler Blutflussumverteilung beim Fetus i.S. des Brain Sparing [26]. Hinzu kommt, dass ein erhöhter mUtA-PI unabhängig vom SG mit einer erhöhten perinatalen Mortalität assoziiert zu sein scheint und damit neben dem SG und der zerebroplazentaren Ratio (CPR: PI der mittleren Zerebralarterie [ACM]/PI der Umbilikalarterie [UA]) (► **Abb. 2**) eine nicht von der Hand zu weisende Rolle in der perinatalen Mortalitätsprädiktion spielt [27].

In retro- und prospektiven Studien mit großen Fallzahlen wurde ein Zusammenhang zwischen niedriger CPR und einem APO – unabhängig vom SG – beschrieben [28–35]. Systematische Metaanalysen bestätigen den Zusammenhang zwischen niedriger CPR und APO im Low-Risk-Kollektiv, wenngleich die prädiktive Power der CPR gering ausfiel mit einer insgesamt niedrigen APO-Vorhersagerate [36, 37]. Zudem scheint der ideale CPR-Schwellenwert in Richtung Pathologie unklar ( $< 5$ . P.,  $< 10$ . P.,  $< 20$ . P., Multiple of the Median [MoM],  $< 1,1$ ) und die Resultate bisheriger Studien sind als abhängig vom Zeitpunkt der CPR-Messung und Studienpopulation zu sehen [36, 38]. Ortiz et al. konnten hier kürzlich an einem Kollektiv von  $n = 2052$  Patientinnen zeigen, dass im Falle der Terminüberschreitung erst ab  $41 + 0$  eine signifikante Risikoerhöhung für eine notfallmäßige operative Entbindung bei einer CPR  $< 10$ . P. im AGA-Kollektiv zu verzeichnen war (39% vs. 20%;  $p = 0,001$ ) [39]. Auf die vielfach diskutierte Verwendung der inversen CPR (umbilikozerebrale Ratio: UCR = UA-PI/ACM-PI) (► **Abb. 2**) anstelle der CPR soll hier im Detail nicht eingegangen werden. Die Umkehrung der CPR hat nachweislich einen signifikanten Einfluss auf die Verteilung und Interpretation der resultierenden UCR-Variablen [40]. Zwar erscheint die Verwendung der UCR anstelle von

der CPR angesichts der umfangreich vorhandenen Literatur zur CPR teilweise schwierig. Dennoch haben die Daten der TRUFFLE2-Feasibility-Studie im Late-Onset FGR-Kollektiv gezeigt, dass die UCR signifikant mit einem APO korreliert und rein mathematisch betrachtet ihre Verwendung (anstelle der CPR) aufgrund der Tatsache gerechtfertigt ist, als dass pathologische UCR-Werte ins Unendliche reichen, während die CPR-Pathologie sich asymptotisch der 0 annähert [41].

Aus der Überlegung heraus, die mütterliche Seite der Plazenta in die Doppler-Sonografie-basierende APO-Risikoabschätzung und fetale Zustandsbeschreibung zu integrieren, gehen erste Studien hervor, welche die Rolle der zerebroplazentar-uterinen Ratio (CPUR = CPR/mUtA-PI) (► **Abb. 2**) im High- und Low-Risk-Kollektiv beleuchten [42–44]. Macdonald et al. konnten erstmalig an einem Kollektiv von  $n = 347$  Patientinnen zeigen, dass die CPUR die stärkste Assoziation mit Indikatoren für eine späte, milde Plazentainsuffizienz aufwies und im Vergleich zur CPR und/oder mUtA-PI allein mehr Fälle von FGR (BW  $< 3$ . P.) prädizierte [42]. Auch im Niedrig-Risiko-Kollektiv ( $n = 804$ ) am Termin zeigte sich in einer multizentrischen prospektiven Studie eine 6-fach höhere Rate an notfallmäßigen operativen Entbindungen aufgrund von fetalem Distress sub partu sowie eine höhere APO-Rate bei Fällen mit einer CPUR  $< 10$ . P., wenngleich die prädiktive Power der CPUR nur moderat ausfiel [43]. Morales-Rosello et al. hingegen konnte keinen prädiktiven Mehrwert der CPUR im Vergleich zur CPR im Low-Risk-Kollektiv zwischen  $34 + 0$ – $41 + 0$  SSW ( $n = 891$ ) bezogen auf die APO-Prädiktion feststellen [44].

Die vorliegenden Ergebnisse zur fetomaternalen Doppler-Sonografie im Low-Risk-Kollektiv (AGA-Feten) werfen die Frage auf, ob aufgrund der Assoziation mit einem APO insbesondere in der Terminüberschreitung eine klinische Konsequenz aus auffälligen

Doppler-Indices abgeleitet werden kann bzw. sollte (selbst bei unauffälliger FW-Menge und unauffälligem CTG). Vor dem Hintergrund aktueller Daten zum Mehrwert der Geburtseinleitung im Low-Risk-Kollektiv in Terminnähe bzw. in der Terminüberschreitung [16–18] ist bei Auffälligkeit von etablierten fetomaternalen Doppler-Indices zu überdenken, inwieweit es sich bei dem in der S3-Leitlinie empfohlenen Angebot der Geburtseinleitung in 41 + 0 [20] nicht um ein Angebot, sondern um eine Empfehlung handeln sollte. Zumindest verlangt es nach Einschätzung der Autoren – sofern die fetomaternale Doppler-Sonografie regelhaft angewandt wird in der fetalen Überwachung im Low-Risk-Kollektiv – eine adäquate Aufklärung der Patientin und partizipative Entscheidungsfindung, wenn es um die Frage des Zeitpunkts der Geburtseinleitung in der Terminüberschreitung geht.

## Biomarker – (anti-)angiogene Faktoren

Im Rahmen der PE-Diagnostik ist die sFlt-1/PIGF-Ratio fester Bestandteil in der Diagnosestellung der PE geworden und hat Einzug in nationale und internationale Leitlinien gehalten [45–48]. Bislang existiert jedoch keine randomisiert-kontrollierte Studie zur Frage der perinatalen Outcome-Prädiktion (und -Verbesserung) im Kollektiv der Schwangerschaften mit PD (PE, FGR) anhand der sFlt-1/PIGF-Ratio. Die zunehmende Tendenz, plazentare Biomarker im PD-Kollektiv für die APO-Prädiktion zu verwenden, zeigt sich in aktuellen Arbeiten, die eine Korrelation aus stark erhöhten sFlt-1/PIGF-Werten ( $> 655$  in  $< 34 + 0$  SSW,  $> 201$  in  $\geq 34 + 0$  SSW) und einem APO bzw. verkürzten Zeitintervall bis zur Entbindung aufgrund von perinatalen Komplikationen beobachten konnten [49].

Erste Arbeiten zum Stellenwert (anti-)angiogener Faktoren im unselektierten und Low-Risk-Kollektiv in Terminnähe zeigen ein Potenzial der plazentaren Biomarker, wenn es um die APO-Prädiktion geht. Fiolna et al. untersuchten in einer prospektiven (nicht verblindeten) Studie ( $n = 795$ ) den Stellenwert der sFlt-1/PIGF-Bestimmung (zusammen mit der CPR und anamnestischen mütterlichen Risikofaktoren) 24 h vor Geburtseinleitung in  $\geq 37 + 0$  SSW. Die Autoren fanden keinen Mehrwert von sFlt-1/PIGF bezogen auf die APO-Prädiktion im Vergleich zur alleinigen Verwendung von mütterlichen Risikofaktoren (+/- CPR). Dennoch zeigte sich ein erniedrigter PIGF-Serumspiegel signifikant assoziiert mit einem APO [50]. In einer prospektiv-verblindeten Studie ( $n = 207$ ) im Low-Risk-Kollektiv wurde ab  $36 + 0$  SSW wöchentlich PIGF bestimmt sowie die CPR gemessen. Untersucht werden sollte die prädiktive Power beider PD-Marker bezogen auf die Notwendigkeit der notfallmäßigen operativen Entbindung aufgrund von fetalem Distress sub partu. Hier konnten Blich et al. zeigen, dass die Kombination aus CPR und PIGF mit einem hohen prädiktiven Nutzen bezogen auf die Prädiktion der notfallmäßigen operativen Entbindung (Sensitivität 100%, Spezifität 86%, Falsch-positiv-Rate von 14%) verbunden war. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Prädiktionsstärke CPR allein vs. Kombination CPR + PIGF [51]. In der Terminüberschreitung zeigte sich in einer prospektiven Studie ( $n = 426$ ), im Rahmen derer Referenzwerte und Perzentilen-Cut-offs für sFlt-1 und PIGF im Low-Risk-Kollektiv in  $> 40 + 0$  SSW generiert wurden, dass  $\text{PIGF} < 5$ . P. und  $\text{sFlt-1/PIGF} > 95$ . P. mit einem signifikant kürzeren Zeitintervall bis zur Geburt verbunden war (1,4 vs. 2,2 Tage) [52]. Aus derselben Arbeitsgrup-

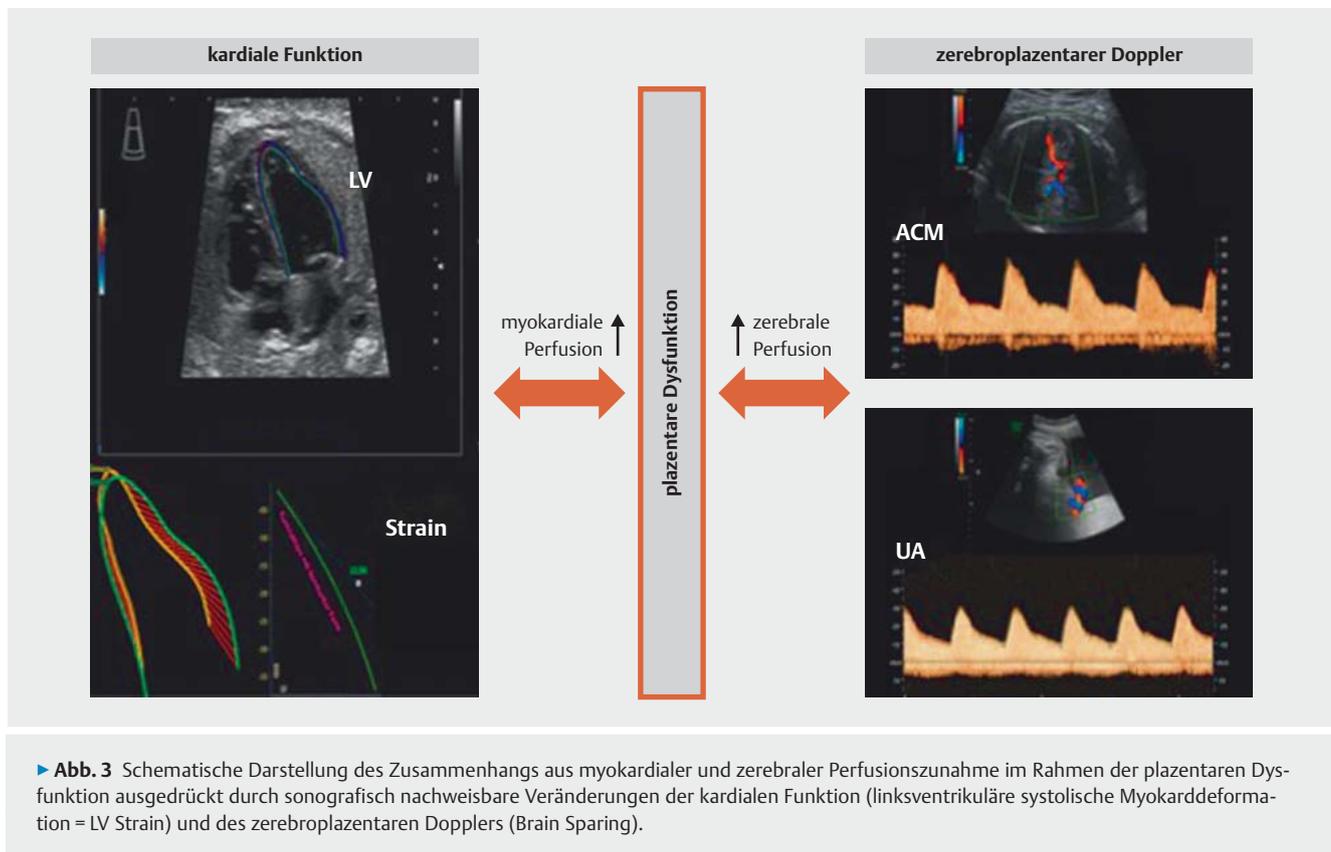
pe folgte eine prospektiv-verblindete Studie, in der das Auftreten eines PD-assoziierten APO in Abhängigkeit vom sFlt-1/PIGF-Level untersucht wurde. Die Autoren berichteten von signifikant niedrigeren PIGF-Serumlevels in der APO-Gruppe [53]. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass PIGF als ein genereller Marker der plazentaren Gesundheit auch im Low-Risk-Kollektiv gesehen werden kann, dessen Rolle in der Vorhersage und Reduktion eines PD-assoziierten APO aufgrund synzytotrophoblastären Stresses in randomisiert-kontrollierten Studien geklärt werden sollte [51, 53].

## Fetale kardiale Funktion

Der fetale Kreislauf zeichnet sich durch eine bedarfsgerechte Anpassung des Blutvolumens in Phasen der Hypoxämie aufgrund einer uteroplazentaren Malperfusion aus. So kommt es regulatorisch zu einer Blutflusszunahme im Bereich der Nebennieren, des Gehirns und des Myokards [11]. Insofern stellt sich die Frage, inwieweit die fetale Herzfunktion – und Hirnperfusion bei einer vorliegenden PD (sonografisch messbar) zusammenhängen (► **Abb. 3**). Die Umverteilung des kardialen Auswurfvolumens (CO) ist unter anderem (neben Chemorezeptoren) für den Brain-Sparing-Effekt verantwortlich, der in Zeiten der fetalen Hypoxie beobachtet wird [54, 55]. Echokardiografische Untersuchungen an hypoxischen Feten haben gezeigt, dass bei einer erhöhten zerebralen Durchblutung ein Shift im CO zugunsten des linken Ventrikels (LV) zu beobachten ist [56, 57]. Die zerebrale Blutflussumverteilung und Vasodilatation führt zu einer Verringerung der LV-Nachlast, während die arterielle Vasokonstriktion der Gefäße der unteren Körperhälfte die rechtsventrikuläre (RV) Nachlast erhöht [58, 59]. Mit steigendem Grad der intrauterinen Hypoxie erschöpfen sich jedoch diese kardialen Schutzmechanismen im Sinne einer Verringerung des CO [60].

Alsoli et al. untersuchten erstmalig in einer prospektiven Beobachtungsstudie ( $n = 270$ ) in  $> 36 + 0$  SSW den Stellenwert der fetalen kardialen Funktion im Low-Risk-Kollektiv bezogen auf die APO-Prädiktion. AGA-Feten, bei denen aufgrund von intrapartalem Distress eine notfallmäßige operative Entbindung erforderlich war, wiesen pränatal (innerhalb von 2 Wochen vor der Geburt gemessen) ein niedrigeres LVCO, ein höheres RVCO und eine niedrigere CPR auf. Zudem zeigten sich die CPR und das LVCO signifikant niedriger in Fällen mit einem APO und es konnte eine positive Korrelation zwischen LVCO und CPR beobachtet werden [54].

In einer Folgestudie aus derselben Arbeitsgruppe, im Rahmen derer weitere kardiale Funktionsindizes und deren Assoziation mit APO bzw. deren Korrelation mit zerebroplazentaren Doppler-Indices untersucht wurde, zeigte sich unter anderem eine Korrelation aus CPR bzw. MCA-PI und der mittels 2-dimensionaler Speckle-Tracking-Echokardiografie (2-D-STE) gemessenen globalen links- (GLVPSS) und rechtsventrikulären (GRVPSS) Myokarddeformation in der Systole [55]. 2-D-STE ist eine winkelunabhängige Technik zur Messung der fetalen Myokardfunktion. Hintergründig steht eine Bild-zu-Bild-Analyse, im Rahmen derer die Bewegung von sogenannten „Speckles“ innerhalb des Myokards nachverfolgt wird (Tracking). Dadurch kann die systolische Myokarddeformation (Strain) innerhalb des Herzzyklus beurteilt werden. Die Analyse erfolgt auf Basis eines 4-Kammer-Blicks in der Regel offline im Sin-



ne eines Post-Processing-Verfahrens [61] (► **Abb. 3**). In der o.g. Studie von Alsolai et al. korrelierten GLVPSS- und GRVPSS-Werte positiv mit CPR- und MCA-PI-Werten. Da die Strain-Messung die Mechanik der Myokardbewegung widerspiegelt, legt die Korrelation aus zerebroplazentarem Doppler und Strain das Vorhandensein einer subtilen kardialen Dysfunktion des Fetus zum Zeitpunkt der zerebralen Blutflussumverteilung nahe. Allerdings konnte diese Korrelation in Assoziation mit der Notwendigkeit einer notfallmäßigen operativen Entbindung nur für GLVPSS und der CPR beobachtet werden [55].

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die sonografisch messbare Herzfunktion und zerebrale Perfusion des Fetus im Rahmen einer PD zusammenhängen (► **Abb. 3**). Zudem scheint es eine Assoziation aus subklinischer kardialer Dysfunktion des Fetus und einem APO zu geben. Hier kann ein Potenzial der kardialen Funktionsmessung im Low-Risk-Kollektiv gesehen werden, wenn es um die prä- und intrapartale Risikostratifizierung geht. Allerdings sorgen technische Limitierungen der kardialen Funktionsanalyse durch Faktoren wie beispielsweise der fetalen Herzgröße und höheren Herzfrequenz sowie Bewegungsartefakten nach wie vor für eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit. Dies erfordert einen kritischen Blick auf gewonnene Ergebnisse und deren klinische Interpretation [61]. Hier muss auch einschränkend die Variabilität im Vorhandensein einer Strain-„Abnormalität“ berücksichtigt werden: So wurden longitudinale Strain-Werte bei SGA/FGR-Feten mit manifester PD als vergleichbar, erhöht und >95. Perzentile im Vergleich zu AGA-Feten beschrieben [62, 63]. Hinzu kommt, dass der Beleg für einen prädiktiven Mehrwert der kardialen Funk-

tionsanalyse gegenüber der etablierten fetalen Doppler-Sonografie bezogen auf die APO-Prädiktion bislang fehlt. Auch bleibt die Frage offen, inwieweit die beobachteten kardialen Phänomene bei vermuteter PD im Sinner einer kompensierten Anpassung oder drohenden Dekompensation des Fetus zu werten sind.

### Laufende randomisiert-kontrollierte Studien

Eine derzeit laufende randomisiert-kontrollierte Studie, welche die Rolle des PD-Screening (Early-Term) im Low-Risk-Kollektiv untersucht, ist die PROMISE-Studie. In der PROMISE-Studie (Predicting intrapartum fetal compromise at term using the cerebroplacental ratio and placental growth factor levels) findet eine Randomisierung von Low-Risk-Schwangeren zwischen 34+0 und 36+6 SSW statt. Es werden 2 Gruppen gebildet: Gruppe 1 (Interventionsgruppe) erhält ein PD-Screening (CPR und PIGF) zwischen 37+0–38+0 SSW. Positiv gescreeente Patientinnen (und damit High-Risk: CPR <20. P. und PIGF <33. P.) erhalten binnen 7 Tagen eine Geburtseinleitung, die negativ gescreeenten Patientinnen erhalten die Standardbetreuung. Gruppe 2 (Kontrollgruppe) erhält kein PD-„Screening“ und ebenfalls die Standardbetreuung. Primäres Ziel der Studie ist es, den Effekt der Einführung eines Early-Term PD-Screening-Tests (CPR + PIGF) auf eine intrapartale fetale Beeinträchtigung i.S. der APO-Reduktion (Notkaiserschnitt, schwere Azidose oder 5-min-Apgar-Score ≤5 oder perinataler Tod) zu untersuchen [4]. Auch die RATIO37-Studie aus der Figueras-Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem PD-Screening im Bereich des Early-Term. Sie soll unter anderem untersuchen,

ob die Geburtseinleitung ab 37 + 0 SSW auf Basis der CPR als alleiniger Indikator einer PD das perinatale Outcome im Low-Risk-Kollektiv verbessern kann [62]. Bevor auf Basis dopplersonografischer und/oder (anti-)angiogener PD-Marker klinische Entscheidungen (insbesondere in der sensiblen Early-Term-Phase) abgeleitet werden, sollten die Ergebnisse der o.g. randomisiert-kontrollierten Studien abgewartet werden.

## Zusammenfassung

Die verbleibende plazentare Reserve am Termin ist entscheidend für die perinatale Morbidität von Kind und Mutter. Angesichts des Fortschritts im Bereich der fetalen Überwachung sind die bislang routinemäßig eingesetzten Untersuchungstechniken am Termin bzw. in der Terminüberschreitung (CTG/FW-Menge) womöglich unzureichend, wenn es um die Detektion der PD geht. Bewährte und neue fetomaternale US-Parameter sowie (anti-)angiogene Faktoren können womöglich bei der Detektion der subklinischen (SG > 10. P., CTG/FW-Menge normal) PD hilfreich sein. Im Falle eines gedachten „Term-Screenings“ müssen neben allgemeingültigen medizinisch-inhaltlichen Anforderungen an eine Screening-Untersuchung (Prävalenz, Sensitivität/Spezifität, Interventionsmöglichkeiten) insbesondere auch gesundheitspolitische/-ökonomische Aspekte (allgemeine Verfügbarkeit, effiziente Kosten-Nutzen-Analyse, geringes Risiko) geprüft werden. Vorerst sollte jedoch der Stellenwert der PD-Marker im Low-Risk-Kollektiv bezogen auf die Frage des idealen Entbindungszeitpunkts in randomisiert-kontrollierten Studien mit großer Fallzahl geklärt werden.

## Interessenkonflikt

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

## Literatur

- [1] IQTIG. Bundesauswertung der Qualitätsindikatoren Geburtshilfe 2016. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 2017. Online (Stand: 06.03.2022): [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH\\_16n1GEBH\\_2016\\_BUAW\\_V02\\_2017-07-12.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf)
- [2] Turner JM, Mitchell MD, Kumar SS. The physiology of intrapartum fetal compromise at term. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222: 17–26. doi:10.1016/j.ajog.2019.07.032
- [3] Janbu T, Nesheim BI. Uterine artery blood velocities during contractions in pregnancy and labour related to intrauterine pressure. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 1150–1155. doi:10.1111/j.1471-0528.1987.tb02314.x
- [4] Sherrell H, Clifton V, Kumar S. Predicting intrapartum fetal compromise at term using the cerebroplacental ratio and placental growth factor levels (PROMISE) study: randomised controlled trial protocol. *BMJ Open* 2018; 8: e022567. doi:10.1136/bmjopen-2018-022567
- [5] Low JA, Pickersgill H, Killen H et al. The prediction and prevention of intrapartum fetal asphyxia in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 724–730. doi:10.1067/mob.2001.111720
- [6] 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. doi:10.1002/uog.14924
- [7] Lees CC, Stampalija T, Baschat A et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298–312. doi:10.1002/uog.22134
- [8] Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM et al. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015 (9): CD007863. doi:10.1002/14651858.CD007863.pub4
- [9] Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131: 13–24. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.020
- [10] Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 501–514. doi:10.1002/uog.9008
- [11] Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 493–503. doi:10.1016/j.siny.2005.08.007
- [12] Devane D, Lalor JG, Daly S et al. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (2): CD005122. doi:10.1002/14651858.CD005122.pub4
- [13] Pinas A, Chandraran E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016; 30: 33–47. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.03.022
- [14] Ayres-de-Campos D, Bernardes J, Costa-Pereira A et al. Inconsistencies in classification by experts of cardiotocograms and subsequent clinical decision. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1307–1310. doi:10.1111/j.1471-0528.1999.tb08187.x
- [15] Vasak B, Koenen SV, Koster MP et al. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 162–167. doi:10.1002/uog.14644
- [16] Grobman WA, Rice MM, Reddy UM et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; 379: 513–523. doi:10.1056/NEJMoa1800566
- [17] Yisma E, Mol BW, Lynch JW et al. Elective labor induction vs. expectant management of pregnant women at term and children’s educational outcomes at 8 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58: 99–104. doi:10.1002/uog.23141
- [18] Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWEDish Post-term Induction Study, SWEPIIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ* 2019; 367: l6131. doi:10.1136/bmj.l6131
- [19] Keulen JK, Bruinsma A, Kortekaas JC et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management until 42 weeks (INDEX): multicentre, randomised non-inferiority trial. *BMJ* 2019; 364: l344. doi:10.1136/bmj.l344
- [20] Kehl S, Hösli I, Pecks U et al. Induction of Labour. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k, AWMF Registry No. 015–088, December 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 870–895
- [21] Middleton P, Shepherd E, Morris J et al. Induction of labour at or beyond 37 weeks’ gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; (7): CD004945. doi:10.1002/14651858.CD004945.pub5
- [22] Gleason JL, Gilman SE, Sundaram R et al. Gestational age at term delivery and children’s neurocognitive development. *Int J Epidemiol* 2021; 50: 1814–1823. doi:10.1093/ije/dyab134
- [23] Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA* 2013; 309: 2445–2446. doi:10.1001/jama.2013.6235
- [24] Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 489–496. doi:10.1067/mob.2001.109735

- Supplementary Material – deutschsprachige Zusatzinformation! Zitierbar ist ausschließlich der englischsprachige Artikel.
- [25] Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D et al. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. *PLoS Med* 2019; 16: e1002838. doi:10.1371/journal.pmed.1002838
- [26] Khalil A, Morales-Roselló 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. doi:10.1002/uog.15729
- [27] Monaghan C, Binder J, Thilaganathan B et al. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 72–77. doi:10.1002/uog.17500
- [28] Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 54.e1–54.e10. doi:10.1016/j.ajog.2014.10.024
- [29] Khalil A, Morales-Rosello J, Khan N et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 606.e1–606.e10. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.005
- [30] Morales-Roselló 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. doi:10.1002/uog.14647
- [31] Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P et al. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 381–386. doi:10.1002/uog.17458
- [32] Akolekar R, Ciobanu A, Zingler E et al. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221: 65.e1–65.e18. doi:10.1016/j.ajog.2019.03.002
- [33] Fiolna M, Kostiv V, Anthoulakis C et al. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio in women undergoing induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 473–480. doi:10.1002/uog.20173
- [34] Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM et al. Cerebroplacental ratio thresholds measured within 2 weeks before birth and risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 340–346. doi:10.1002/uog.17542
- [35] Prior T, Mullins E, Bennett P et al. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 124.e1–124.e6. doi:10.1016/j.ajog.2012.11.016
- [36] 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. doi:10.1002/uog.18809
- [37] Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta* 2017; 54: 68–75. doi:10.1016/j.placenta.2017.02.006
- [38] DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 5–15. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.024
- [39] Ortiz JU, Graupner O, Karge A et al. Does gestational age at term play a role in the association between cerebroplacental ratio and operative delivery for intrapartum fetal compromise? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 1910–1916. doi:10.1111/aogs.14222
- [40] Kalafat E, Khalil A. Umbilicocerebral ratio: potential implications of inverting the cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 159–162. doi:10.1002/uog.21985
- [41] Stampalija T, Thornton J, Marlow N et al.; TRUFFLE-2 Group. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 173–181. doi:10.1002/uog.22125
- [42] MacDonald TM, Hui L, Robinson AJ et al. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 367–375. doi:10.1002/uog.20150
- [43] Dall'Asta A, Ghi T, Rizzo G et al. VP54.04: Cerebral-placental uterine ratio assessment in early labour in low-risk term pregnancy and prediction of adverse outcome: prospective multicentre study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56 (Suppl. 1): 57–378
- [44] Morales-Roselló J, Buongiorno S, Loscalzo G et al. Does Uterine Doppler Add Information to the Cerebroplacental Ratio for the Prediction of Adverse Perinatal Outcome at the End of Pregnancy? *Fetal Diagn Ther* 2020; 47: 34–44. doi:10.1159/000499483
- [45] Stepan H, Herraiz I, Schlembach D et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241–246. doi:10.1002/uog.14799
- [46] Brown MA, Magee LA, Kenny LC et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- [47] Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension* 2020; 75: 918–926. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763
- [48] German Society of Obstetrics and Gynecology (DGGG); Austrian Society of Obstetrics and Gynecology (OEGG); Swiss Society of Obstetrics and Gynecology (SGGG). Guidelines for Hypertensive Disorders in Pregnancy. Diagnosis and therapy. Updated May 2019. Online (Stand: 06.03.2022): <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>
- [49] Graupner O, Enzensberger C. Prediction of Adverse Pregnancy Outcome Related to Placental Dysfunction Using the sFlt-1/PIGF Ratio: A Narrative Review. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81: 948–954. doi:10.1055/a-1403-2576
- [50] Fiolna M, Machuca M, Karampitsakos T et al. Prediction of adverse perinatal outcome by serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 in women undergoing induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 604–608. doi:10.1002/uog.20853
- [51] Bligh LN, Alsolai AA, Greer RM et al. Prelabor screening for intrapartum fetal compromise in low-risk pregnancies at term: cerebroplacental ratio and placental growth factor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 750–756. doi:10.1002/uog.18981
- [52] Mitlid-Mork B, Bowe S, Gran JM et al. Maternal placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 reference ranges in post-term pregnancies: A prospective observational study. *PLoS One* 2020; 15: e0240473. doi:10.1371/journal.pone.0240473
- [53] Bowe S, Mitlid-Mork B, Georgieva A et al. The association between placenta-associated circulating biomarkers and composite adverse delivery outcome of a likely placental cause in healthy post-date pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100: 1893–1901. doi:10.1111/aogs.14223
- [54] Alsolai AA, Bligh LN, Greer RM et al. Relationship of prelabor fetal cardiac function with intrapartum fetal compromise and neonatal status at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 799–805. doi:10.1002/uog.17552
- [55] Alsolai AA, Bligh LN, Greer RM et al. Correlation between fetoplacental Doppler indices and measurements of cardiac function in term fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 358–366. doi:10.1002/uog.19056
- [56] Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 471–475

- [57] Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE et al. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (5 Pt 1): 1102–1107. doi:10.1016/s0002-9378(99)70089-x
- [58] al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG et al. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 697–704. doi:10.1111/j.1471-0528.1989.tb03285.x
- [59] Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Doppler echocardiographic assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 434–445. doi:10.1046/j.1469-0705.1992.02060434.x
- [60] Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review. *Int J Pediatr* 2010; 2010: 401323. doi:10.1155/2010/401323
- [61] Graupner O, Enzensberger C. Kardiale Funktionsanalyse beim Feten: Schritt für Schritt. *Gynäkologe* 2022; 55: 7–13. doi:10.1007/s00129-021-04889-z
- [62] van Oostrum NHM, Derks K, van der Woude DAA et al. Two-dimensional Speckle tracking echocardiography in Fetal Growth Restriction: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 254: 87–94. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.052
- [63] Graupner O, Ried C, Wildner NK et al. Myocardial deformation analysis in late-onset small-for-gestational-age and growth-restricted fetuses using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a prospective cohort study. *J Perinat Med* 2021. doi:10.1515/jppm-2021-0162
- [64] Figueras F, Gratacos E, Rial M et al. Revealed versus concealed criteria for placental insufficiency in an unselected obstetric population in late pregnancy (RATIO37): randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open* 2017; 7: e014835. doi:10.1136/bmjopen-2016-014835