

# Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Intrauterine Wachstumsrestriktion**

**AWMF-Registernummer**

**015/080**

**Leitlinienklasse**

**S2k**

**Stand**

**Oktober 2016**

**Version**

**1.0**

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der  
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften  
e.V. (AWMF)



# Inhaltsverzeichnis

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | VORWORT .....                                 | 5  |
| II.  | LEITLINIENINFORMATIONEN.....                  | 6  |
|      | TEMPLATE - VERSION .....                      | 6  |
|      | HERAUSGEBER .....                             | 6  |
|      | LEITLINIENKOORDINATOR / ANSPRECHPARTNER ..... | 7  |
|      | LEITLINIENGRUPPE .....                        | 8  |
|      | LEITLINIENKOMMISSION DER DGKG .....           | 8  |
|      | FINANZIERUNG.....                             | 11 |
|      | PUBLIKATION .....                             | 11 |
|      | ZITIERWEISE .....                             | 11 |
|      | LEITLINIENDOKUMENTE.....                      | 11 |
|      | URHEBERRECHT .....                            | 12 |
|      | GENDERHINWEIS.....                            | 12 |
|      | BESONDERER HINWEIS .....                      | 13 |
|      | ABKÜRZUNGEN .....                             | 14 |
| III. | LEITLINIENVERWENDUNG.....                     | 16 |
|      | FRAGESTELLUNG UND ZIELE .....                 | 16 |
|      | VERSORGUNGSBEREICH.....                       | 16 |
|      | PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE .....               | 16 |
|      | ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN .....         | 16 |
|      | VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER .....     | 16 |
|      | ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG .....        | 17 |
|      | LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG .....               | 18 |
| IV.  | METHODIK.....                                 | 19 |
|      | GRUNDLAGEN .....                              | 19 |
|      | EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG.....                   | 20 |
|      | STATEMENTS .....                              | 21 |
|      | KONSENSUSFINDUNG -UND KONSENSUSSTÄRKE .....   | 21 |
|      | EXPERTENKONSENS.....                          | 22 |
|      | INTERESSENKONFLIKTE .....                     | 22 |
| 1    | DEFINITION .....                              | 26 |
| 2    | EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE.....              | 28 |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 3      | DIAGNOSTIK ZUR ABKLÄRUNG EINER MÖGLICHEN IUGR .....                                     | 30 |
| 3.1    | KLINISCHE UNTERSUCHUNG .....  | 30 |
| 3.2    | SONOGRAPHIE .....   | 31 |
| 3.2.1  | Biometrie in der Frühschwangerschaft (Scheitel-Steiß-Länge).....                        | 31 |
| 3.2.2  | Fetometrie .....  | 31 |
| 3.2.3  | Fruchtwasser .....  | 32 |
| 3.2.4  | Sonographische Feindiagnostik (weiterführende, differenzierte<br>Organdiagnostik) ..... | 33 |
| 3.3    | DOPPLERSONOGRAPHIE .....  | 33 |
| 3.4    | KARDIOTOKOGRAPHIE (CTG) .....   | 34 |
| 4      | DIFFERENTIALDIAGNOSTIK BEI VORLIEGEN EINES SGA- /IUGR-FETUS.....                        | 35 |
| 4.1    | CHROMOSOMALE ANOMALIEN .....  | 35 |
| 4.2    | INFEKTIONEN .....   | 36 |
| 5      | MANAGEMENT EINER IUGR.....  | 37 |
| 5.1    | DIAGNOSTISCHE VERLAUFSKONTROLLEN .....  | 37 |
| 5.1.1  | Klinische Untersuchung .....  | 37 |
| 5.1.2  | Sonographie (Fetometrie) .....  | 38 |
| 5.1.3  | Sonographie (Fruchtwasser) .....  | 38 |
| 5.1.4  | Dopplersonographie (A. umbilicalis) .....   | 39 |
| 5.1.5  | Dopplersonographie (A. cerebri media) .....   | 42 |
| 5.1.6  | Dopplersonographie (Cerebroplacentare Ratio, CPR) .....                                 | 44 |
| 5.1.7  | Dopplersonographie (Ductus venosus) .....   | 45 |
| 5.1.8  | Dopplersonographie (Weitere Gefäße) .....   | 46 |
| 5.1.9  | Kardiotokographie (CTG) .....   | 46 |
| 5.1.10 | Computer-CTG (Oxford-CTG) .....   | 47 |
| 5.1.11 | Biophysikalisches Profil .....  | 48 |
| 5.2    | ANTENATALE KORTIKOSTEROIDE („RDS-PROPHYLAXE“) .....                                     | 48 |
| 5.3    | MAGNESIUMSULFAT ZUR NEUROPROTEKTION.....  | 50 |
| 5.4    | ENTBINDUNG .....  | 51 |
| 5.4.1  | Entbindungsort .....  | 51 |
| 5.4.2  | Entbindungszeitpunkt.....   | 51 |
| 5.4.3  | Entbindungsmodus .....  | 58 |
| 5.4.4  | Weitere Empfehlungen .....  | 59 |
| 6      | AUFKLÄRUNG UND BERATUNG .....   | 61 |
| 7      | PROPHYLAXE .....  | 63 |
| 8      | SCREENING .....   | 66 |
| 9      | APPENDIX.....   | 67 |
| V.     | ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....   | 70 |
| VI.    | TABELLENVERZEICHNIS.....  | 71 |
| VII.   | LITERATURVERZEICHNIS .....  | 72 |

## I. Vorwort

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR, *intrauterine growth restriction*), auch als *fetal growth restriction* bezeichnet, ist eine häufige Schwangerschaftskomplikation, die mit einer Vielzahl von perinatalen Komplikationen assoziiert ist.

Es gibt keinen einheitlichen Konsens bezüglich der Definition, Ätiologie und der diagnostischen Kriterien für eine IUGR sowie Unsicherheiten bezüglich des optimalen Managements und des Timings der Geburt der wachstumsrestringierten Kinder.

Auch wenn es Ansätze gibt, bereits frühzeitig über Anamnese, biochemische Untersuchungen und Dopplersonographie-Untersuchungen ein Hochrisikokollektiv für eine Plazentationsstörung zu erkennen und so ein Hochrisikokollektiv für die Entwicklung eines IUGR herauszubilden, ist es derzeit allgemein so, dass im Schwangerschaftsverlauf regelmäßige fetometrische Ultraschalluntersuchungen erfolgen, um das Wachstum des Feten zu verfolgen. Schwierigkeiten bestehen unter anderem in der Unterscheidung zwischen Feten, die konstitutionell klein sind und ihr genetisches Wachstumspotenzial ausschöpfen und kleinen Feten, die ihr Wachstumspotential aufgrund einer zugrunde liegenden Pathologie nicht ausschöpfen können [1]. Je geringer die Perzentile des jeweiligen fetalen Wachstums ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine wahre IUGR-Situation vorliegt.

Alle Professionen, die in die Betreuung von Schwangeren mit wachstumsrestringierten Kindern involviert sind, kennen diese Unklarheiten und können von einer standardisierten begrifflichen Festlegung und einem (soweit möglichen) evidenzbasierten Vorgehen profitieren.

## II. Leitlinieninformationen

### Template-Version

Version 2017-2-1

### Herausgeber

#### Federführende Fachgesellschaft

**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.**

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

*info@dggg.de*

<http://www.dggg.de/>

#### **Präsidentin der DGGG**

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Universität Regensburg

Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder

Steinmetzstr. 1-3

D-93049 Regensburg

## Leitlinienkoordinator / Ansprechpartner

Der hier genannte Koordinator hat maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

**Priv.-Doz. Dr. med. Sven Kehl**

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstr. 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0)9131/85-33553

Fax: +49 (0)9131/85-33938

sven.kehl@uk-erlangen.de

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de/>

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

## Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor:

| Autor/in              | AWMF-Fachgesellschaft   |
|-----------------------|---|
| PD Dr. med. Sven Kehl | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) |

Die folgenden Fachgesellschaften / Arbeitsgemeinschaften / Organisation / Verein haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

| DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG) / AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft / Organisation / Verein |
|--|
| Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)  |
| Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose e. V. (AG Gestose)                 |
| Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)                             |
| Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)                               |
| Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)                    |
| Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM)                                |

Tabelle 3: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

| Autor/in<br>Mandatsträger/in   | DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG) / AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft / Organisation / Verein |
|--------------------------------|--|
| PD Dr. med. Dagmar Schmitz     | AEM  |
| PD Dr. med. Dietmar Schlembach | AG Gestose   |
| Prof. Dr. med. Kurt Hecher     | DEGUM  |
| Prof. Dr. med. Holger Stepan   | DGGG   |
| Prof. Dr. med. Jörg Dötsch     | DGKJ und GNPI  |
| Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch | DGPM   |

## Leitlinienkommission der DGGG



Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission

## Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogramm



|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>Präsidentin und Vorstand der DGGG</b><br>Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel                           |   |  |
| <b>Leitlinienbeauftragter</b><br><b>AWMF-Leitlinienbeauftragter</b><br>Prof. Dr. Matthias W. Beckmann | <b>Leitliniensekretariat</b><br>Dr. Paul Gäß,<br>Marion Gebhardt, Christina Fuchs           |  |
| <b>Stellv. Leitlinienbeauftragter</b><br>Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer                              | <b>Ehrenvorsitzende</b><br>Prof. Dr. Dietrich Berg<br>Prof. Dr. Rolf Kreienberg             |  |
| <b>Delegierte der DGGG Leitlinienkommission</b>   |   |  |
| <b>Gynäkologische Onkologie</b><br>Prof. Dr. Olaf Ortmann<br>Prof. Dr. Anton Scharl                   | <b>Wiederherstellende und plastische Gynäkologie</b><br>PD Dr. Max Dieterich                | <b>Operative Gynäkologie</b><br>Prof. Dr. Uwe Ulrich<br>Prof. Dr. Erich-Franz Solomayer      |
| <b>Reproduktionsmedizin</b><br>Prof. Dr. Bettina Toth<br>Prof. Dr. Wolfgang Würfel                    | <b>Gynäkologische Endokrinologie</b><br>Prof. Dr. Ludwig Kiesel<br>Prof. Dr. Petra Stute    | <b>Urogynäkologie</b><br>Prof. Dr. Werner Bader<br>PD Dr. Kaven Baessler                     |
| <b>Pränatalmedizin</b><br>Prof. Dr. Franz Kainer<br>Prof. Dr. Ulrich Gembruch                         | <b>Konservative Gynäkologie</b><br>PD Dr. Friederike Siedentopf<br>Prof. Dr. Matthias David | <b>Geburtsmedizin</b><br>Prof. Dr. Holger Stepan<br>Prof. Dr. Frank Louwen                   |
| <b>Junges Forum</b><br>Dr. Julian Puppe<br>Lena Gabriel   | <b>BLFG</b><br>Prof. Dr. Michael Untch<br>Dr. Hermann Zoche                                 | <b>BVF</b><br>Dr. Christian Albring (Präsident)<br>Claudia Halstrick (Justiziarin)           |
| <b>Österreichische Vertretung (OEGGG)</b><br>Prof. Dr. Karl Tamussino<br>Prof. Dr. Hanns Helmer       |   | <b>Schweizerische Vertretung (SGGG)</b><br>Prof. Dr. Daniel Surbek<br>Prof. Dr. René Hornung |

Stand: März 2017

<http://www.dggg.de/leitlinien>

© DGGG, SGGG und OEGGG 2017

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

## **Leitlinienbeauftragter der DGGG**

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstraße 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

## **Leitlinienbeauftragter der SGGG**

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

## **Leitlinienbeauftragter der OEGGG**

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

## **Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramms der DGGG, OEGGG und SGGG**

Dr. med. Paul Gaß, Marion Gebhardt, Christina Fuchs

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstraße 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131/85-44063 oder +49 (0) 9131/85-33507

Telefax: +49 (0) 9131/85-33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

## Finanzierung

Das DGGG-Leitlinienprogramm unterstützte finanziell die Erstellung der Leitlinie mit 2.500 €. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, Literaturrecherchen, Methodikern, Konsensuskonferenzen usw.

## Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich.

Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>

## Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080, October 2016).  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>

## Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenkonflikterklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit Evidenztabellen eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Publikation mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Methodenreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

## Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

## Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche männliche Personenbezeichnungen gelten für beiderlei Geschlecht.

## Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

## Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

| Abkürzung | Erläuterung  |
|-----------|--|
| A.        | Arteria  |
| Aa.       | Arteriae   |
| AED       | <i>Absent end-diastolic</i>  |
| AEDF      | <i>Absent end-diastolic flow</i>   |
| AFI       | Amnionfluidindex   |
| ARED      | <i>Absent or reversed end-diastolic</i>                                    |
| ASS       | Acetylsalicylsäure   |
| BPP       | Biophysikalisches Profil   |
| CI        | <i>Confidence interval</i> , Konfidenzintervall                            |
| CPR       | Cerebroplacentare Ratio  |
| CTG       | Kardiotokographie  |
| hCG       | Humanes Choriongonadotropin  |
| ICSI      | Intrazytoplasmatische Spermieninjektion                                    |
| IUFT      | Intrauteriner Fruchttod  |
| IUGR      | <i>Intrauterine growth restriction</i> (intrauterine Wachstumsrestriktion) |
| LMWH      | <i>low molecular weight heparin</i>  |
| NT        | <i>Nuchal translucency</i> , Nackentransparenz                             |
| OR        | <i>Odds ratio</i>  |
| PAPP-A    | <i>Pregnancy-associated plasma protein A</i>                               |
| PI        | <i>Pulsatility Index</i>   |
| PIGF      | <i>Placental growth factor</i>   |
| RDS       | <i>Respiratory distress syndrome</i>                                       |
| RED       | <i>Reversed end-diastolic</i>  |
| REDF      | <i>Reversed end-diastolic flow</i>   |
| RI        | <i>Resistance Index</i>  |
| RR        | Relatives Risiko   |
| SGA       | <i>Small for gestational age</i>   |
| SDP       | <i>Single deepest pocket</i>   |
| SSW       | Schwangerschaftswoche  |

| Abkürzung | Erläuterung  |
|-----------|--|
| STV       | <i>Short term variation</i> , Kurzzeitvariabilität |
| v.a.      | vor allem  |
| VSGA      | <i>very small for gestational age</i>              |
| z.B.      | Zum Beispiel                                       |
| Z.n.      | Zustand nach                                       |

### III. Leitlinienverwendung

#### Fragestellung und Ziele

Das Ziel dieser Leitlinie ist die Zusammenfassung des aktuellen Wissens bezüglich der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) mit dem Fokus auf Definition, Ätiologie, Diagnostik und Management der Betreuung, um den idealen Zeitpunkt der Geburt festlegen zu können.

#### Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

#### Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an schwangere Patientinnen.

#### Anwenderzielgruppe / Adressaten

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologe mit Klinikanstellung
- ➔ Zur Information für Hebammen

#### Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

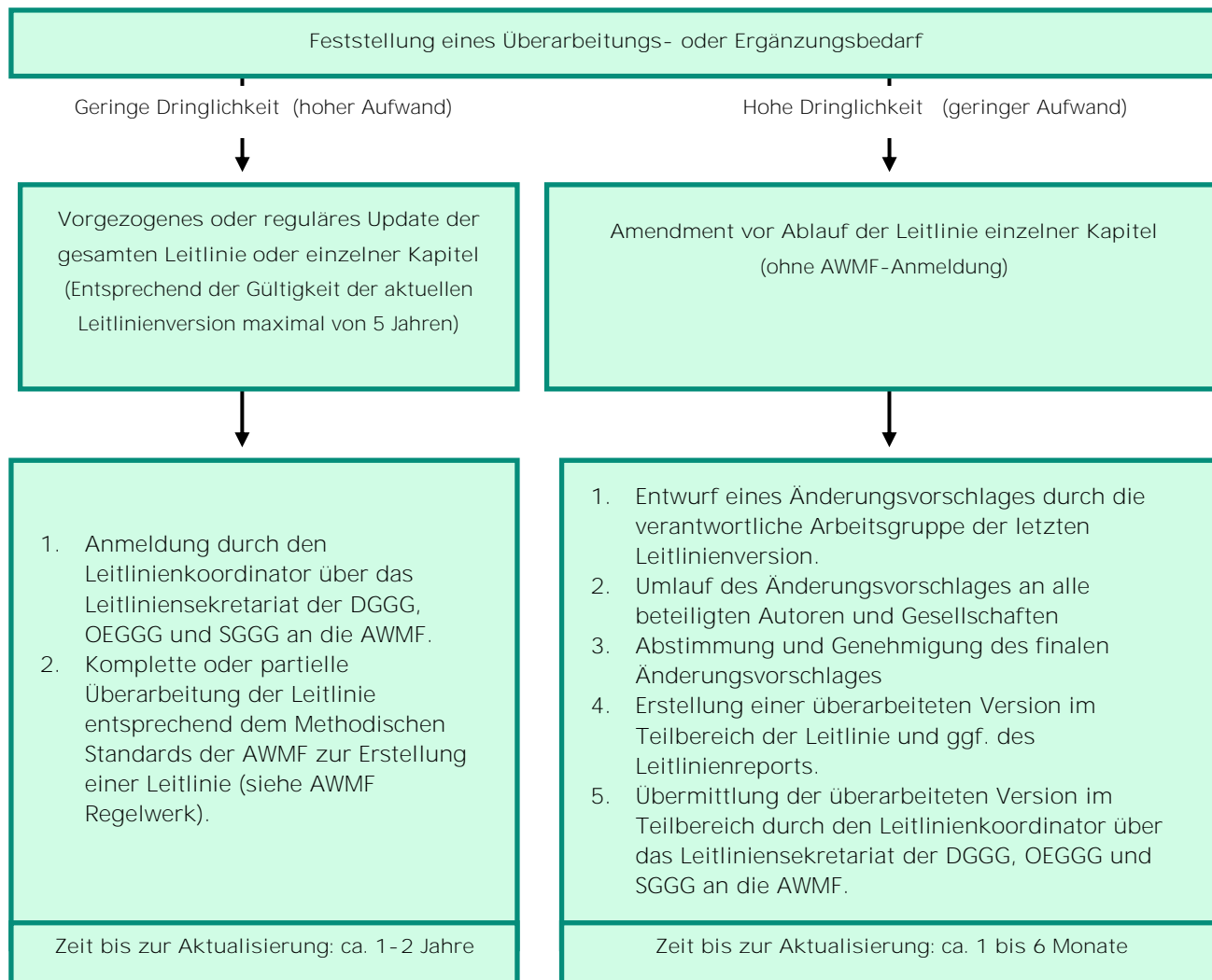
Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission im März 2017 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.05.2017 bis 30.04.2020. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.



## Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autoren der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG.

### Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welcher Sie in Kapitel Leitliniendokumente finden.

## IV. Methodik

### Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

## Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit/Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nicht zutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

| Beschreibung der Verbindlichkeit                  | Ausdruck              |
|---|-----------------------|
| Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit       | Soll / Soll nicht     |
| Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit | Sollte / Sollte nicht |
| Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit    | Kann / Kann nicht     |

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig)

| Description of binding character                         | Expression          |
|--|---------------------|
| Strong recommendation with highly binding character      | must / must not     |
| Regular recommendation with moderately binding character | should / should not |
| Open recommendation with limited binding character       | may / may not       |

nach Lomotan et al. Qual Saf Health Care. 2010.

## Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Evidenzgraden nicht möglich.

## Konsensusfindung –und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

| Symbolik | Konsensusstärke          | Prozentuale Übereinstimmung            |
|----------|--------------------------|--|
| +++      | Starker Konsens          | Zustimmung von > 95% der Teilnehmer    |
| ++       | Konsens                  | Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer |
| +        | Mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer |
| -        | Kein Konsens             | Zustimmung von < 50% der Teilnehmer    |

## Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund von fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel Empfehlungsgraduierung beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

## Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 08.02.2010) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei (Tabelle 8).

Der Umgang mit allen potenziellen Interessenkonflikten gestaltet sich in Bezug auf die redaktionelle Unabhängigkeit durch vorher festgelegte Maßnahmen.

Im Jahr 2014 wurde PD Dr. Kehl durch den Vorstand der DGGG (Leitlinienbeauftragter: Prof. Dr. M. W. Beckmann, Erlangen) mit der Erstellung der S2k-Leitlinie „Intrauterine Wachstumsrestriktion“ beauftragt.

Der Koordinator schrieb nach Rücksprache mit Prof. Dr. Stepan (Delegierter der DGGG-Leitlinienkommission, Geburtsmedizin) verschiedene Fachgesellschaften mit der Bitte um Beteiligung und Abstimmung von Experten an. Federführende, initiiierende Fachgesellschaft war die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Ende 2014 lagen die Rückmeldungen verschiedener Fachgesellschaften vor.

Die ernannten Mitarbeiter der Leitliniengruppe erhielten das Formular zur Erklärung von potentiellen Interessenkonflikten und schickten dieses unterzeichnet zurück.

Im Laufe des Jahres 2015 wurde zuerst ein Inhaltsverzeichnis erstellt. Die Inhalte der abgestimmten Kapitel und Unterkapitel wurden dann auf Grundlage vorliegender internationaler Leitlinien, systematischer Reviews, randomisierter kontrollierter Studien sowie prospektiver und retrospektiver Beobachtungsstudien erstellt.

Die komplette erste Version des Manuskripts wurde im April 2016 den Mitarbeitern für Anmerkungen und Rückmeldungen gemailt. Das überarbeitete Manuskript wurde im Rahmen des ersten Konsensustreffens im Mai 2016 in Bonn präsentiert, und die einzelnen Statements und Empfehlungen wurden formuliert und abgestimmt. Zudem wurden die potentiellen Interessenkonflikte hinsichtlich ihrer Relevanz für die

Leitlinieninhalte von der ganzen Gruppe bewertet; es konnten keine Konflikte festgestellt werden, die die Mitarbeit bei der Leitlinienerstellung beeinträchtigen könnten.

Das Manuskript wurde erneut für weitere Korrekturen an die Mitarbeiter gemailt. Zur Ermittlung der Konsensusstärke der einzelnen Statements und Empfehlungen wurde eine strukturierte Online-Umfrage (Delphi-Verfahren) durchgeführt.

Die finale Version des Manuskripts lag im Oktober 2016 vor. Nachdem aus Sicht der einzelnen Mitglieder keine weiteren Korrekturen erforderlich waren, war das ursprünglich anvisierte Konsensustreffen im Rahmen des DGGG-Kongresses in Stuttgart nicht mehr erforderlich. Das Manuskript daraufhin wurde an die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften zur Prüfung und Genehmigung gemailt.

Im Januar 2017 lag die Zustimmung aller Gesellschaften vor. Das finale Manuskript wurde vom Koordinator in das Template der DGGG eingearbeitet und dem Leitliniensekretariat überlassen.

Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

|                                       | Berater-<br>bzw.<br>Gutachtertätigkeit oder<br>bezahlte<br>Mitarbeit <sup>1</sup> | Honorare für<br>Vortrags- und<br>Schulungstätigkeiten, bezahlte<br>Autoren- oder<br>Co-Autoren-<br>schaften <sup>2</sup> | Finanzielle<br>Zuwendungen<br>(Drittmittel) <sup>3</sup> | Eigentümer-<br>interesse an<br>Arzneimitteln/<br>Medizin-<br>produkten <sup>4</sup> | Besitz von<br>Geschäfts-<br>anteilen,<br>Aktien,<br>Fonds <sup>5</sup> | Persönliche<br>Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft<br>Fachgesellschaften/<br>Berufsverbände <sup>7</sup> | Politische,<br>wissenschaftliche<br>oder<br>persönliche<br>Interessen <sup>8</sup> | Gegenwärtiger und<br>frühere<br>Arbeitgeber<br>( $<3$ Jahren)       |
|---------------------------------------|---|--|--|---|--|---|--|--|---|
| <b>PD Dr. med.<br/>S. Kehl</b>        | Nein  | Ja   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum<br>Erlangen                               |
| <b>Prof. Dr. med.<br/>J. Dötsch</b>   | Ja  | Ja   | Ja   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum Köln                                      |
| <b>Prof. Dr. med.<br/>U. Gembruch</b> | Nein  | Ja   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum Bonn                                      |
| <b>Prof. Dr. med.<br/>K. Hecher</b>   | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum<br>Hamburg-<br>Eppendorf                  |
| <b>PD Dr. med.<br/>D. Schmitz</b>     | Nein  | Nein   | Nein   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum<br>RWTH<br>Aachen                         |
| <b>PD Dr. med.<br/>D. Schlembach</b>  | Nein  | Ja   | Ja   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Vivantes<br>Klinikum<br>Neukölln,<br>Universitäts-<br>klinikum Jena |



|                                     | Berater-<br>bzw.<br>Gutachtertätigkeit oder<br>bezahlte<br>Mitarbeit <sup>1</sup> | Honorare für<br>Vortrags- und<br>Schulungstätigkeiten, bezahlte<br>Autoren- oder<br>Co-Autorenschaften <sup>2</sup> | Finanzielle<br>Zuwendungen<br>(Drittmittel) <sup>3</sup> | Eigentümer-<br>interesse an<br>Arzneimitteln/<br>Medizin-<br>produkten <sup>4</sup> | Besitz von<br>Geschäfts-<br>anteilen,<br>Aktien,<br>Fonds <sup>5</sup> | Persönliche<br>Beziehungen <sup>6</sup> | Mitgliedschaft<br>Fachgesellschaften/<br>Berufsverbände <sup>7</sup> | Politische,<br>wissenschaftliche<br>oder<br>persönliche<br>Interessen <sup>8</sup> | Gegenwärtiger und<br>frühere<br>Arbeitgeber<br>( $<3$ Jahren) |
|-------------------------------------|---|---|--|---|--|---|--|--|---|
| <b>Prof. Dr. med.<br/>H. Stepan</b> | Nein  | Ja  | Nein   | Nein  | Nein   | Nein                                    | Ja   | Nein   | Universitäts-<br>klinikum<br>Leipzig                          |

1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung  
2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung  
3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung  
4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)  
5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft  
6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft  
7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung  
8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

# 1 Definition

| Konsensbasiertes Statement 1.S1   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| SGA = fetales Schätzwicht oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile<br>IUGR =<br>fetales Schätzwicht < 10. Perzentile UND/ODER<br>nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf<br>UND<br>pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis ODER<br>pathologische Dopplersonographie der Arteriae uterinae ODER<br>Oligohydramnion |                     |

| Konsensbasiertes Statement 1.S2   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Ein fetales Schätzwicht oder Geburtsgewicht < 3. Perzentile ist mit höherer Morbidität und Mortalität assoziiert. |                     |

Die Definitionen für konstitutionell kleine und wachstumsrestringierte Feten sind sehr heterogen und werden auch in internationalen Leitlinien unterschiedlich verwendet [2].

Als *small for gestational age* (SGA) gilt ein Fet oder Neugeborenes, wenn dessen Schätz- oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile ist. Die Diagnose SGA beschreibt lediglich ein Gewicht am unteren Ende der Normalverteilung und geht nicht unmittelbar mit einem pathologischen Wachstum einher. Hierunter sind auch konstitutionell kleine Kinder subsumiert, die nicht zwangsläufig mit einer erhöhten perinatalen Morbidität konfrontiert sind. Je geringer die Perzentile jedoch ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer echten IUGR-Situation.

SGA-Feten mit einem Wachstum unter der 3. Perzentile sind mit einer signifikant höheren perinatalen Morbidität und Mortalität assoziiert [3] und werden als schwere SGA (*severe SGA*) oder VSGA (*very small for gestational age*) bezeichnet.

Bei einer IUGR erreicht der Fet sein genetisch vorgegebenes Wachstumspotential aufgrund einer zugrunde liegenden Pathologie nicht. Diese wachstumsrestringierten Kinder weisen oftmals ebenfalls ein Wachstum unter der 10. Perzentile auf und müssen daher von den „normal“ kleinen Feten unterschieden werden. Bis zu 70 % der

Feten unterhalb der 10. Perzentile sind konstitutionelle SGA-Feten und haben ein normales perinatales Outcome [4,5], während die IUGR mit einer größeren perinatalen Morbidität und Mortalität assoziiert ist und durch zusätzliche Auffälligkeiten (pathologische Dopplersonographie, Oligohydramnion, fehlendes Wachstum im Intervall, Schätzwicht < 3. Perzentile) identifiziert werden kann. Eine IUGR setzt kein Gewicht unter der 10. Perzentile voraus, da auch Feten mit einem Schätzwicht oberhalb der 10. Perzentile ihr genetisch vorgegebenes Wachstumspotential aufgrund widriger Bedingungen nicht ausschöpfen können.

Abhängig vom Gestationsalter wird zwischen einer sogenannten frühen (*early onset*, < 34 SSW) IUGR und einer späten (*late onset*, ≥ 34 SSW) IUGR unterschieden. Zwischen einer frühen und späten IUGR gibt es relevante Unterschiede im klinischen Verlauf, die es zu berücksichtigen gilt (siehe 6. Management einer IUGR).

## 2 Epidemiologie und Ätiologie

### Konsensbasierte Empfehlung 2.E1

#### Expertenkonsens

#### Konsensusstärke +++

Alle Schwangere sollen in einer ausführlichen Anamnese nach potentiellen Risikofaktoren für das Auftreten einer IUGR evaluiert werden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren müssen ggf. weitere diagnostische Untersuchungen angeboten bzw. durchgeführt werden.

Die IUGR ist ein Zustand, der ungefähr 5-10 % aller Schwangerschaften betrifft [6,7]. Ihre Ätiologie kann grob in mütterliche, plazentare und fetale Ursachen eingeteilt werden (Tabelle 9) [8]. Obwohl die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen unterschiedlich sein können, resultieren sie oft (aber nicht immer) im gleichen Endpunkt: einer suboptimalen uteroplazentaren Perfusion und fetalen Versorgung. Die IUGR ist somit mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Neugeborene und vor allem Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypothermie, Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie, infantile Zerebralparese, nekrotisierende Enterokolitis, fokal-intestinale Perforation, Ernährungsstörungen, Krampfanfälle, Sepsis, Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie [9,10]. Bei Neugeborenen (und Feten) können Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Polyzytämie (Polyglobulie) auftreten [11]. Insbesondere bei der frühen schweren IUGR können diese hämatologischen Veränderungen stark ausgeprägt sein [11-14]. Teilweise extrem hohe und postnatal lang vorhandene kernhaltige Erythrozytenvorstufen (*nucleated red blood cell, NRBC*) sind bei den Neugeborenen mit früher schwerer IUGR charakteristisch, invers korrelierend mit Thrombozyten- und Leukozytenkonzentrationen [11,12,14]. Das Ausmaß dieser hämatologischen Veränderungen nimmt bei Verschlechterung der dopplersonographischen Befunde und der chronischen fetalen Hypoxämie zu [11-14]; bei weit fortgeschrittener Verschlechterung kann in diesen Fällen auch die Erythropoese und somit die Erythrozytenzahl reduziert sein [11,12,14].

Entwicklungsverzögerungen in der Kindheit und Erkrankungen im Erwachsenenalter (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen) können häufiger auftreten [15,16]. Zudem sind ungefähr 50 % der Totgeburten mit einer IUGR assoziiert und 10 % der perinatalen Mortalität ist durch eine nicht entdeckte IUGR verursacht [17,18].

Eine ausführliche Anamneseerhebung der Mutter ist essentiell. So können Schwangerschaften, die ein erhöhtes Risiko für eine IUGR haben, identifiziert und eine engmaschige Überwachung in die Wege geleitet werden [19].

**Tabelle 9:** Risikofaktoren für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Häufige Risikofaktoren sind **fett** hervorgehoben.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>Mütterliche Ursachen</b>     | <p>Alkoholabusus [20]<br/> Bluthochdruckerkrankung in der Schwangerschaft (<b>Präeklampsie, Gestationshypertonie</b>) [21]<br/> <b>Drogen-/Nikotinabusus</b> [22,23]<br/> Embryo- oder fetotoxische Medikamente [24]<br/> <b>Maternales Alter</b> (<math>\geq 35 / &gt; 40</math> Jahre) [25]<br/> Maternales Gewicht (erhöhter oder sehr niedriger BMI) [26]<br/> Niedriger sozioökonomischer Status [27,28]<br/> Nulliparität [29]<br/> Z. n. hypertensiver Erkrankung in vorheriger Schwangerschaft<br/> <b>Z. n. IUFT</b> [21]<br/> <b>Z. n. SGA/IUGR</b> [21]</p> <p><u>Präexistente maternale Erkrankungen, die zu einer reduzierten uteroplazentaren Perfusion oder reduzierten Oxxygenierung des maternalen Blutes führen können, z. B.:</u><br/> Chronische Atemwegserkrankung<br/> <b>Chronische Hypertonie</b> [30]<br/> <b>Chronische Nierenerkrankung</b> [31]<br/> <b>Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung</b> [32]<br/> Kardiale Erkrankungen mit zyanotischer Komponente [33]<br/> Schwere Anämie<br/> Systemischer Lupus erythematodes und <b>Antiphospholipid-syndrom</b> [34]</p> |
| <b>Uteroplazentare Ursachen</b> | <p>Abruptio placentae [35]<br/> Insertio velamentosa<br/> Plazentainfarkte [36]<br/> Plazentationsstörungen mit ungenügender Trophoblast-invasion und erhöhtem mütterlichem Präeklampsie-Risiko [37]<br/> Plazentatumoren</p>   |
| <b>Fetale Ursachen</b>          | <p><b>Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen</b> [38,39]<br/> <b>Intrauterine Infektionen (v. a. Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen)</b><br/> Mehrlingsschwangerschaft [40]</p>  |

### 3 Diagnostik zur Abklärung einer möglichen IUGR

Neben anamnestischen Angaben soll mit Hilfe der klinischen Untersuchung und der apparativen Diagnostik das Vorliegen einer IUGR ausgeschlossen oder bestätigt werden. Dies ist ein wichtiger Aspekt in der Schwangerenbetreuung, da die Mehrzahl der IUGR pränatal nicht entdeckt wird [41] und eine nicht entdeckte IUGR ein 8-fach höheres Risiko für einen intrauterinen Fruchttod hat [42].

#### 3.1 Klinische Untersuchung

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E2   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Klinische Untersuchungen sind nur eingeschränkt zum Screening auf eine SGA/IUGR geeignet. Bei Verdacht auf Auffälligkeiten soll eine Abklärung mittels Ultraschallbiometrie erfolgen. |                     |

Gemäß den Mutterschafts-Richtlinien wird eine Kontrolle des Fundusstandes gefordert. Diese soll im Allgemeinen im Abstand von vier Wochen und in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten jeweils zweimal erfolgen und im Mutterpass dokumentiert werden [43].

Die klinische Schätzung des fetalen Gewichts und die Messung des Symphysen-Fundus-Abstandes, die einzigen zur Verfügung stehenden klinischen Screening-Methoden, haben eine geringe Sensitivität und Spezifität [44-47]. In vielen Situationen (z. B. Adipositas, Polyhydramnion, Uterus myomatosus) ist die klinische Untersuchung zusätzlich eingeschränkt, weshalb generell bei vermuteten Auffälligkeiten eine weitere Abklärung mittels Ultraschall erfolgen sollte [48].

## 3.2 Sonographie

### 3.2.1 Biometrie in der Frühschwangerschaft (Scheitel-Steiß-Länge)

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E3   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Das (anamnestische) Gestationsalter soll mit der Messung der Scheitel-Steiß-Länge in der Frühschwangerschaft überprüft und ab einer Diskrepanz von 7 Tagen korrigiert werden. |                     |

Die Überprüfung des anamnestischen Gestationsalters ist in der diagnostischen Abklärung einer fraglichen IUGR essentiell. Die Schätzung des Gestationsalters durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge (oder des biparietalen Durchmessers) in der Frühschwangerschaft gemäß den Mutterschafts-Richtlinien liefert im Vergleich zu allen anderen Methoden die verlässlichsten Angaben [49-51]. Außer bei sicher feststehendem Konzeptionstermin (z. B. ICSI) soll eine Korrektur des Gestationsalters daher immer dann erfolgen, wenn das anamnestische Gestationsalter mindestens 7 Tage vom sonographisch fixierten Alter abweicht [52,53].

### 3.2.2 Fetometrie

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E4   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Bei einem fetalen Schätzwert unter der 10. Perzentile soll eine weitere Abklärung erfolgen. |                     |

Die Durchführung einer Fetometrie ist gemäß den Mutterschafts-Richtlinien auch zwischen der 18+0 und 21+6 Schwangerschaftswoche (SSW) und 28+0 und 31+6 SSW vorgesehen („2. und 3. Basis-Ultraschalluntersuchung“) [43]. Insbesondere letztere Untersuchung dient der Erkennung fetaler Wachstumsstörungen. Bei Auffälligkeiten oder unklaren Ergebnissen soll diese durch weiterführende Untersuchungen abgeklärt werden. Anamnestische Risiken oder auffällige klinische Untersuchungsbefunde können jedoch schon vorher eine sonographische Abklärung mittels Fetometrie notwendig machen.

Gewöhnlich werden Messungen des fetalen Kopfes (biparietaler Durchmesser, Kopfumfang), des fetalen Abdomens (transversaler/sagittaler Durchmesser, Abdomenumfang) und des fetalen Oberschenkelknochens vorgenommen. Mit diesen Werten kann mit Hilfe von Gewichtsformeln das kindliche Gewicht berechnet werden. Hierbei handelt es sich um ein Schätzwert, das sich vom tatsächlichen kindlichen Gewicht erheblich unterscheiden kann (in 95 % der Fälle bis zu 20 %, in 5 % sogar über 20 %) [54,55]. Es gibt zahlreiche verschiedene Gewichtsformeln, die größtenteils in einem unselektierten Kollektiv eine gute Genauigkeit aufzeigten [56]. Eine der verbreitetsten Gewichtsformeln ist die nach Hadlock [57], die deshalb auch bei niedrigem und hohem Risiko für eine IUGR empfohlen wird [58-61].

Neben dem Schätzwert ist der fetale Abdomenumfang der wichtigste Indikator für eine IUGR. Auch eine Kopf-Abdomen-Diskrepanz kann ein Hinweis auf das Vorliegen einer IUGR sein.

Die Beurteilung des Schätzwertes sollte unter anderem vor dem Hintergrund maternaler und paternaler Charakteristika erfolgen. Größe, Gewicht und Ethnizität der Eltern beeinflussen das fetale Gewicht, weshalb an diese Faktoren angepasste Wachstumskurven hilfreich sein können [62-65].

Da eine IUGR nicht nur auf ein Gewicht unter der 10. Perzentile beschränkt ist, kann insbesondere bei Vorliegen von Risikofaktoren eine Wiederholung der Fetometrie sinnvoll sein; diese sollte jedoch frühestens zwei Wochen später durchgeführt werden, um den methodischen Fehler der Gewichtsformeln so gut es geht zu minimieren.

Bei einem fetalen Schätzwert unter der 10. Perzentile soll eine weitere Abklärung (u. a. sonographische Feindiagnostik, Dopplersonographie) erfolgen.

### 3.2.3 Fruchtwasser

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E5   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die Beurteilung der Fruchtwassermenge sollte im Rahmen der Abklärung einer möglichen SGA/IUGR erfolgen. |                     |

Die Überprüfung der Fruchtwassermenge kann dabei helfen, Auffälligkeiten zu detektieren, da eine IUGR mit einer reduzierten Fruchtwassermenge (z. B. renale und postrenale fetale Niereninsuffizienz) assoziiert ist. Jedoch ist das Vorliegen eines Oligohydramnions kein zuverlässiger Prädiktor, da viele IUGR eine normale Fruchtwassermenge aufweisen [66-68].



### 3.2.4 Sonographische Feindiagnostik (weiterführende, differenzierte Organdiagnostik)

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E6   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Eine sonographische Feindiagnostik sollte in der Abklärung einer möglichen SGA/IUGR erfolgen. |                     |

Ein SGA-Fetus oder eine IUGR ist häufig mit strukturellen Abnormitäten des Kindes oder einer veränderten Plazentamorphologie assoziiert [36,38,39,69,70]. So haben beispielsweise Feten mit einer kardialen Anomalie, einem Bauchwanddefekt (z. B. Gastroschisis) und einer Zwerchfellhernie ein höheres Risiko für ein Wachstum unter der 10. Perzentile [71,72]. Daher sollte insbesondere bei früher SGA/IUGR in der Differentialdiagnose eine sonographische Feindiagnostik durch einen entsprechend ausgebildeten Untersucher erfolgen, um strukturelle Auffälligkeiten, die auch Hinweis für eine genetische Erkrankung sein kann, auszuschließen.

## 3.3 Dopplersonographie

| Konsensbasierte Empfehlung 3.E7  |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Eine Dopplersonographie soll in der Abklärung einer möglichen IUGR erfolgen. |                     |

Die Durchführung einer Dopplersonographie ist gemäß den Mutterschafts-Richtlinien eine Maßnahme, die bei Verdacht auf eine IUGR im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge durchgeführt wird [43].

Die Dopplersonographie hilft in der Differentialdiagnose, zwischen einem „normal“ kleinen Feten und einer IUGR zu unterscheiden. Zusätzlich können hilfreiche Hinweise auf die Ätiologie einer IUGR gewonnen werden, da erhöhte Gefäßwiderstände in den Aa. uterinae und der A. umbilicalis eine (häufig vorliegende) Plazentainsuffizienz vermuten lassen. Daher soll die Dopplersonographie der A. umbilicalis und der Aa. uterinae in der Differentialdiagnose einer möglichen IUGR durchgeführt werden. Besonders am Geburtstermin kann eine zusätzliche Dopplersonographie der

A. cerebri media – und somit auch die Bestimmung der cerebroplacentaren Ratio (CPR) – hilfreich in der Abklärung einer fraglichen IUGR sein, da die A. umbilicalis oftmals normale Werte aufweist. Die Dopplersonographie der Aa. uterinae kann im ersten und zweiten Trimenon zur Anwendung kommen und hat ihren besonderen Stellenwert im Screening auf eine IUGR (siehe Kapitel 9. Screening).

Wenn eine IUGR diagnostiziert wurde, sollen weitere fetale Gefäße (z. B. A. cerebri media, Ductus venosus) evaluiert werden, die zusätzliche Informationen über den fetalen Zustand liefern.

### 3.4 Kardiotokographie (CTG)

Die Kardiotokographie (CTG) hat eine bekanntermaßen hohe falsch-positive Rate für die Prädiktion eines schlechten Outcomes und kann eher akute hypoxische Zustände als chronische Verläufe detektieren [73]. Daher hilft es in der Abklärung einer möglichen IUGR nur bedingt, sollte aber gemäß den Mutterschafts-Richtlinien im Rahmen der Schwangerenvorsorge bei Verdacht auf eine Plazentainsuffizienz durchgeführt werden [43].

## 4 Differentialdiagnostik bei Vorliegen eines SGA-/IUGR-Fetus

### 4.1 Chromosomale Anomalien

#### Konsensbasierte Empfehlung 4.E8

##### Expertenkonsens

##### Konsensusstärke +++

Eine Karyotypisierung sollte bei Vorliegen eines SGA-/IUGR-Fetus insbesondere bei Verdacht auf eine Anomalie in Erwägung gezogen werden.

Chromosomale oder strukturelle Anomalien sind eine mögliche Ursache eines SGA-Fetus [38,39], weshalb neben einer sonographischen Feindiagnostik, die auch die Suche nach Hinweiszeichen für Chromosomenanomalien beinhalten sollte, eine invasive Pränataldiagnostik zur zytogenetischen, gegebenenfalls auch molekularzytogenetischen Diagnostik in Erwägung gezogen werden sollte; in besonderen Situationen kann auch eine Analyse der zellfreien DNA im maternalen Blut sinnvoll sein.

Je früher ein SGA-Fetus in der Schwangerschaft festgestellt wird, desto häufiger ist dieser mit einer Aneuploidie assoziiert [74]. Bei schwergradigen SGA (VSGA) wurde eine Inzidenz chromosomaler Anomalien von circa 20 % berichtet [69,75]. Häufige chromosomal bedingte Störungen sind hierbei eine Triploidie, eine Trisomie 13 und 18 und plazentare Mosaik [38,69,70,75,76].

Eine Karyotypisierung kann somit helfen, das weitere Management zu planen. Ein sehr frühes Auftreten einer IUGR, normale Fruchtwassermenge oder gar ein Polyhydramnion, strukturelle Auffälligkeiten des Feten, ein unauffälliger Dopplersonographie-Befund, das Fehlen anderer Ursachen und der Wunsch der Schwangeren sind Situationen, in denen eine Abklärung mittels Karyotypisierung hilfreich sein kann.

## 4.2 Infektionen

### Konsensbasierte Empfehlung 4.E9

#### Expertenkonsens

#### Konsensusstärke +++

Eine infektiologische Abklärung sollte bei Vorliegen eines SGA-/IUGR-Fetus in Erwägung gezogen werden.

Infektionen können ebenfalls zu einer IUGR führen, weshalb eine infektiologische Abklärung in Erwägung gezogen werden sollte. Zu den häufigeren Infektionen gehören die Zytomegalievirus-Infektion und die Toxoplasmose; in bestimmten Risikokollektiven sollten auch Infektionen mit Malaria und Syphilis berücksichtigt werden [77].

## 5 Management einer IUGR

Das Management einer IUGR 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. Es gibt jedoch nur wenig Evidenz darüber, welche Methode in der antenatalen Überwachung einer IUGR am besten geeignet ist [78]. Eine einzelne Überwachungsmethode kann das Outcome einer IUGR nicht valide vorhersagen, weshalb eine Kombination verschiedener Verfahren zur Überwachung wachstumsrestringierter Feten empfohlen wird. Insbesondere die Sonographie und vor allem die Dopplersonographie sind in der Überwachung einer IUGR essentiell, um das perinatale Outcome zu verbessern.

### 5.1 Diagnostische Verlaufskontrollen

Diagnostische Verlaufskontrollen helfen bei der Differentialdiagnostik der placentaren Dysfunktion und der damit genaueren prognostischen Einschätzung des perinatalen Risikos. Vor allem die kombinierte Anwendung der Biometrie mit der Dopplersonographie ermöglicht eine Verbesserung der perinatalen Mortalität.

#### 5.1.1 Klinische Untersuchung

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E10  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Auf die Entwicklung einer Präeklampsie sollte insbesondere bei einer IUGR mit uteroplazentarer Ursache geachtet werden. |                     |

Insbesondere bei einer IUGR mit uteroplazentarer Ursache sollte in der mütterlichen Überwachung auf die mögliche Entwicklung einer Präeklampsie geachtet werden, da diese rasch progredient verlaufen und ein weiteres exspektatives Vorgehen unmöglich machen kann.

### 5.1.2 Sonographie (Fetometrie)

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E11   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Serielle sonographische Kontrollen des fetalen Wachstums sollen bei Vorliegen oder Verdacht auf eine IUGR durchgeführt werden. |                     |

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E12  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die Intervalle zwischen den einzelnen sonographischen Kontrollen des fetalen Wachstums sollten mindestens zwei Wochen betragen. |                     |

Serielle sonographische Kontrollen des fetalen Wachstums sind unabdingbar im Management einer IUGR. Die Intervalle zwischen den einzelnen Untersuchungen sollten dabei aufgrund der Limitationen der sonographischen Gewichtsschätzung nicht zu kurz gewählt werden [79]. Das Intervall zwischen sonographischen Gewichtsschätzungen sollte mindestens zwei Wochen, idealerweise drei Wochen betragen.

Gewichtsformeln, die teils speziell für SGA-Feten entwickelt wurden [80,81] oder deren Genauigkeit in diesem Kollektiv untersucht wurden [82,83], können gegebenenfalls die Schätzgenauigkeit erhöhen. Insbesondere bei einer asymmetrischen IUGR unterschätzen Gewichtsformeln, die die Femurlänge inkludieren, das fetale Gewicht [82,83].

### 5.1.3 Sonographie (Fruchtwasser)

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E13  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die sonographische Beurteilung der Fruchtwassermenge soll nur im Kontext mit anderen Methoden der Überwachung interpretiert werden. |                     |

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E14****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Zur Beurteilung der Fruchtwassermenge sollte die SDP-Methode (*single deepest pocket*) verwendet werden.

Durch eine Hypoxie-induzierte Umverteilung des Blutflusses, hin zu vitalen Organen und zu Ungunsten weniger vitaler Organe wie der Niere, kommt es zu einer verminderten Urinproduktion und schließlich zum Oligohydramnion [84]. Somit ist das Vorliegen eines Oligohydramnions eine der Spätfolgen der IUGR. Regelmäßige Kontrollen der Fruchtwassermenge können dabei helfen, die IUGR besser einzuschätzen; die Fruchtwassermenge ist aber ein schwacher Parameter zum Screening auf ein suboptimales Wachstum, da viele wachstumsrestringierte Feten noch kein Oligohydramnion aufweisen. Differentialdiagnostisch sind auch eine renale und postrenale Niereninsuffizienz oder andere fetale Erkrankungen als Ursache eines Oligohydramnions in Erwägung zu ziehen [66-68]. Das Vorliegen eines Oligohydramnions bei einer IUGR in Kombination mit einem Wachstum < 3. Perzentile ist wiederum ein prädiktiver Faktor für ein schlechtes perinatales Outcome [3]. Aus diesem Grund sollte die sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge nicht als alleinige Form der Überwachung einer IUGR-Schwangerschaft erfolgen, sondern im Gesamtkontext bewertet werden.

Eine exakte Bestimmung der Fruchtwassermenge ist nicht möglich, da die Methoden hierfür nicht valide genug sind [85]. Die beiden verbreitetsten Verfahren sind die Messung des Amnionfluidindex (AFI) und des größten Fruchtwasserdepots (SDP, *single deepest pocket*). Keines dieser Verfahren konnte bislang zeigen, dass es besser schlechte perinatale Verläufe verhindern kann [86]. Jedoch wurde bei der Verwendung der AFI-Methode häufiger ein Oligohydramnion diagnostiziert und daraufhin die Geburt eingeleitet – ohne das Outcome zu verbessern. Um unnötige Interventionen zu vermeiden wird daher empfohlen, die Fruchtwassermenge mittels der SDP-Methode zu beurteilen [86-88].

**5.1.4 Dopplersonographie (A. umbilicalis)****Konsensbasierte Empfehlung 5.E15****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Die Dopplersonographie der A. umbilicalis soll im Management der IUGR erfolgen, da sie in Hochrisiko-Schwangerschaften die perinatale Mortalität

verringern konnte.

### Konsensbasiertes Statement 5.S3

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein unauffälliger Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis geht bei einer frühen IUGR mit einem geringen Risiko für ein schlechtes perinatales Outcome einher.

### Konsensbasiertes Statement 5.S4

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Ein diastolischer Nullfluss (*AED-flow*) und insbesondere ein reverser diastolischer Blutfluss (*RED-flow*) in der A. umbilicalis sind häufig bei einer IUGR mit einem schlechten perinatalen Outcome assoziiert

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E16

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Zeitintervalle zwischen den Dopplersonographie-Kontrollen sollten immer an den Schweregrad der IUGR und den vorliegenden Dopplersonographie-Befunden angepasst werden.

### Konsensbasiertes Statement 5.S5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem unauffälligen Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis scheinen Kontrollen bei der frühen IUGR alle zwei Wochen ausreichend zu sein. Bei einer schweren IUGR können auch häufigere Kontrollen sinnvoll sein.



**Konsensbasierte Empfehlung 5.E17****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Es ist unklar, in welchen Intervallen die Dopplersonographie-Kontrollen bei einem pathologischen Befund der A. umbilicalis erfolgen sollen. Bei einer erhöhten Pulsatilität (PI > 95. Perzentile) sollten mindestens wöchentliche Kontrollen, bei einem *ARED-flow* noch häufigere Kontrollen durchgeführt werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E18****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Insbesondere bei einem auffälligen Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis sollte eine dopplersonographische Abklärung weiterer Gefäße (A. cerebri media, Ductus venosus) erfolgen.

Die Bedeutung der Dopplersonographie im Management der IUGR liegt in der Dokumentation der uteroplazentaren Dysfunktion. Eine zunehmende Obliteration fetoplazentarer Blutgefäße führt zu hämodynamischen Veränderungen, die durch die Dopplersonographie der A. umbilicalis evaluiert werden können [89,90].

Es ist evidenzbasiert, dass durch die Verwendung der Dopplersonographie der A. umbilicalis in Hochrisiko-Schwangerschaften eine Reduktion perinataler Todesfälle sowie signifikant weniger Geburtseinleitungen und Kaiserschnitte erreicht werden kann [91,92].

Wachstumsrestringierte Feten haben bei einem normalen Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis eine geringe perinatale Mortalität und ein insgesamt geringes Risiko für ein schlechtes perinatales Outcome [3,93].

In akuten Mikroembolisationsversuchen an fetalen Lämmern zeigte sich, dass es erst nach Verschluss von 30 % der Zottenarterien zu einer Zunahme der Pulsatilität in der A. umbilicalis kam, bei Verschluss von 60 – 70 % zum Auftreten eines sogenannten diastolischen Nullflusses (*absent end-diastolic, AED*) oder eines reversen Blutflusses (*reversed end-diastolic, RED*), einer Blutflussumkehr in der Diastole [89,94].

Der erhöhte Widerstand in der A. umbilicalis (Pulsatility-Index [PI] > 95. Perzentile) ist ein schwacher Prädiktor für ein schlechtes perinatales Outcome [95].

Bei auffälligen Dopplerbefunden der A. umbilicalis mit *absent and reversed enddiastolic (ARED)* Blutflüssen (*ARED-flow*) kann die Prognose schlecht sein [94,96-99]. Dabei sind Dopplerbefunde mit *RED-flow* im Vergleich zum *AED-flow* mit

schlechterem neonatalem Outcome assoziiert; so zeigte sich ein fünffach höheres Risiko für eine perinatale Mortalität mit dem *RED-flow* [100].

Die Veränderungen in der Dopplersonographie der A. umbilicalis geben somit Rückschlüsse auf die plazentare Versorgung des Feten. Die Untersuchungen erfolgen in bestimmten Intervallen. Es ist jedoch insbesondere bei auffälligen Dopplersonographie-Befunden nicht evidenzbasiert, in welchen Zeitintervallen diese Kontrollen durchgeführt werden sollten.

Bei einem normalen Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis scheinen Intervalle von zwei Wochen ausreichend zu sein [101,102]; sie sollten aber an den Schweregrad der IUGR angepasst werden.

Wenn der Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis im Sinne einer erhöhten Pulsatilität (PI > 95. Perzentile) auffällig ist, scheinen mindestens wöchentliche Intervalluntersuchungen – je nach Schweregrad der IUGR noch häufiger – sinnvoll zu sein.

Ein *ARED-flow* der A. umbilicalis ist ein Zeichen einer drohenden fetalen kardiovaskulären und metabolischen Verschlechterung. Wenn keine Indikation zur Entbindung vorliegt, ist es sinnvoll, eine stationäre Aufnahme zur Gabe antenataler Kortikosteroide und für tägliche Kontrollen durchzuführen.

Da eine Verschlechterung des kindlichen Zustandes nicht immer nach einem gleichen Schema abläuft, sollte die Dopplersonographie der A. umbilicalis nicht als alleinige Überwachungsmethode einer IUGR eingesetzt werden. Insbesondere bei einem auffälligen Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis sollte eine dopplersonographische Beurteilung weiterer Gefäße wie der A. cerebri media und des Ductus venosus erfolgen.

### 5.1.5 Dopplersonographie (A. cerebri media)

#### Konsensbasierte Empfehlung 5.E19

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Dopplersonographie der A. cerebri media sollte bei einer IUGR zusätzlich zur A. umbilicalis durchgeführt werden.

#### Konsensbasiertes Statement 5.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke ++

Ein pathologischer Dopplersonographie-Befund der A. cerebri media

(PI < 5. Perzentile) bei späten IUGR am Termin erhöht das Risiko für einen Kaiserschnitt und ein schlechtes perinatales Outcome.

Die Dopplersonographie der A. cerebri media im Management der IUGR liefert ebenfalls Informationen über den hämodynamischen Status des Fetus. In den Hirnarterien des Feten herrscht in normalen Schwangerschaften ein hoher Widerstand mit hoher Pulsatilität des jeweiligen Flussgeschwindigkeitsprofils. Eine zunehmende Hypoxämie führt zu einer kompensatorischen Erweiterung dieser Arterien, um die Abnahme des zur Verfügung stehenden Sauerstoffs zu kompensieren (*brain-sparing effect*).

Dopplersonographisch lässt sich die zerebrale Vasodilatation durch eine Abnahme der Pulsatilität in der A. cerebri media (PI < 5. Perzentile) reproduzieren [103-105]. Eine erniedrigte Pulsatilität in der A. cerebri media ist somit ein frühes Zeichen einer fetalen Hypoxämie bei einer IUGR [106,107].

Die Wertigkeit einer alleinigen Dopplersonographie der A. cerebri media als Methode der Überwachung in IUGR ist jedoch eingeschränkt, da es nur eine limitierte prädiktive Aussagekraft hinsichtlich eines schlechten perinatalen Outcomes und perinatalen Mortalität hat [107-111]. Es gibt aber auch Hinweise, dass es ein Prädiktor für neonatalen Tod und schwere Morbidität sein kann [112].

Insbesondere bei den späten IUGR scheint die Dopplersonographie der A. cerebri media eine nützliche Überwachungsmethode zu sein, vor allem dann, wenn ein normaler Dopplersonographie-Befund der A. umbilicalis vorliegt [113]. So ist eine niedrige Pulsatilität in der A. cerebri media (PI < 5. Perzentile) mit einem erhöhten Risiko für einen Kaiserschnitt, schlechte Nabelschnurblut-pH-Werte und eine Aufnahme des Kindes in die Kinderklinik assoziiert [114-116]. Somit sollte trotz fehlender klarer evidenzbasierter Daten die Dopplersonographie der A. cerebri media zusätzlich zur A. umbilicalis erfolgen, da weitere Informationen gewonnen werden können. Vor allem bei den späten IUGR am Termin kann die Dopplersonographie der A. cerebri media auch bei normalen Befunden der A. umbilicalis eine Hypoxämie und Gefährdung des Feten erkennen und zur Festlegung des Entbindungszeitpunktes hilfreich sein.

### 5.1.6 Dopplersonographie (Cerebroplacentare Ratio, CPR)

#### Konsensbasiertes Statement 5.S7

##### Expertenkonsens

##### Konsensusstärke +++

Die cerebroplacentare Ratio (CPR), der Quotient aus dem PI der A. cerebri media und dem PI der A. umbilicalis, kann in der Überwachung einer IUGR hilfreich sein, da eine erniedrigte CPR ein Prädiktor für ein schlechtes perinatales Outcome ist.

Die cerebroplacentare Ratio (CPR) ist der Quotient aus dem PI (oder *resistance index* [RI]) der A. cerebri media und dem PI (oder RI) der A. umbilicalis. Als pathologisch werden erniedrigte Werte (Wert < 1 oder < 5. Perzentile) angesehen und kennzeichnet eine erhöhte zerebrale Blutumverteilung (*brain-sparing effect*), die als Anpassung auf eine suboptimale intrauterine Umgebung angesehen wird. Eine pathologisch erniedrigte CPR ist somit ein frühes Zeichen einer fetalen Hypoxie einer IUGR [106,107,110].

Die Dopplersonographie der A. cerebri media zusätzlich zur A. umbilicalis und die Berechnung der CPR hilft im Überwachungsmanagement der IUGR, da eine pathologische CPR ein Prädiktor für ein schlechtes perinatales Outcome ist [117,118]. Es ist bei späten IUGR am Termin ein vom kindlichen Gewicht unabhängiger Faktor für ein erhöhtes Risiko für einen Kaiserschnitt wegen fetalen Stresses und eine postnatale Aufnahme auf die neonatale Intensivstation [119,120].

Die CPR hat im PORTO Trial (*Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health*) am besten ein schlechtes perinatales Outcome vorhergesagt, wenn die Pulsatilität in der A. umbilicalis erhöht (PI > 95. Perzentile) war [93,118]. Ein zusätzliches Vorliegen einer pathologischen CPR verbesserte die Vorhersage eines schlechten perinatalen Outcomes auf einen Level wie beim Vorliegen eines *ARED-flow*.

Unklar sind unter anderem noch der genaue Grenzwert der CPR, der am zuverlässigsten ein schlechtes perinatales Outcome vorhersagt, und die Wertigkeit der Normalisierung einer zuvor erniedrigten CPR.

### 5.1.7 Dopplersonographie (Ductus venosus)

| Konsensbasiertes Statement 5.S8  |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Eine fehlende a-Welle oder ein <i>reverse flow</i> der a-Welle in der Dopplersonographie des Ductus venosus ist ein Hinweis für eine drohende oder bereits bestehende Azidämie und die Gefahr des Todes des Feten. |                     |

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E20  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die Dopplersonographie des Ductus venosus soll Teil der Überwachung einer frühen IUGR sein. |                     |

Mit der Dopplersonographie des Ductus venosus erhält man Informationen über den hämodynamischen Status des Fetus und das Ausmaß seiner Beeinträchtigung, da Veränderungen in der venösen Zirkulation einschließlich des reversen Flusses (*reverse flow*, REDF) im Ductus venosus gewöhnlich später als die im arteriellen Gefäßsystem auftreten. Die myokardiale Hypoxämie führt zu einer kardialen Funktionseinschränkung und Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof bzw. des zentralvenösen Drucks. Dies resultiert wiederum in einem abnehmenden diastolischen Blutfluss bzw. einer Zunahme der Pulsatilität im Ductus venosus und in anderen großen Venen [121].

Die Pulsatilität im Ductus venosus erhöht sich bis zum Verlust der positiven a-Welle. Eine fehlende a-Welle (*absent end-diastolic flow*, AEDF) oder ein *reverse flow* (REDF) der a-Welle ist ein Hinweis für eine kardiovaskuläre Instabilität und kann ein Zeichen für eine drohende oder auch bereits bestehende Azidämie sein [121-123]; das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod verdoppelt sich täglich und ein Überleben über eine Woche hinaus ist unwahrscheinlich [123] – und dies scheint unabhängig vom Gestationsalter zu sein [122].

Auch wenn die Dopplersonographie des Ductus venosus bislang keine klaren evidenzbasierten Verbesserungen des Outcomes zeigte [109,121,124,125] wird es immer häufiger im Überwachungsmanagement der IUGR angewendet [126,127].

Somit soll die Dopplersonographie des Ductus venosus zur Überwachung einer frühen IUGR zusätzlich zur Beurteilung verwendet werden, da es ein guter Prädiktor für eine

fetale Azidämie ist [128,129] und neben dem Gestationsalter am besten intaktes Überleben vorhersagen kann [112].

### 5.1.8 Dopplersonographie (Weitere Gefäße)

Der prädiktive Wert der Dopplersonographie der Aa. uterinae im letzten Drittel der Schwangerschaft ist unklar, da keine evidenzbasierten Daten vorliegen. Während eine retrospektive Untersuchung einen Zusammenhang zwischen pathologischen Dopplersonographie-Befunden der Aa. uterinae und dem Auftreten von Notkaiserschnitten fand [114], konnten andere Arbeiten mit größeren Kollektiven keinen prädiktiven Wert feststellen [108,113].

Die Dopplersonographie weiterer arterieller (z. B. Aorta fetalis) und venöser (z. B. Vena umbilicalis, Vena cava inferior) Gefäße wird aktuell aufgrund unzureichender Evidenz nur im Rahmen von Studien empfohlen.

### 5.1.9 Kardiotokographie (CTG)

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E21   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Eine Kardiotokographie (CTG) soll nicht als alleinige Form der Überwachung bei einer IUGR angewendet werden. |                     |

Die Untersuchung mittels CTG ist ein wesentlicher Bestandteil im Management einer IUGR. Die Limitationen dieser Untersuchung mit ihrer hohen falsch-positiven Rate für ein schlechtes Outcome, der hohen Inter- und Intraobservervariabilität und der fehlenden Evidenz, die perinatale Mortalität zu verbessern, sollten berücksichtigt werden [73,130]. Die CTG-Untersuchung kann besser akute hypoxische Zustände als chronische Verlaufsformen detektieren.

Im Gegensatz zur Dopplersonographie der A. umbilicalis konnte die Überwachung von SGA-Feten mittels CTG-Überwachung kein schlechtes perinatales Outcome vorhersagen [131,132]. Daher soll es nicht als einziges Instrument der Überwachung, sondern mit anderen diagnostischen Methoden angewendet werden.

### 5.1.10 Computer-CTG (Oxford-CTG)

| Konsensbasiertes Statement 5.S9   |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die Analyse der Kurzzeitvariabilität mittels Computer-CTG (Oxford-CTG) kann bei einer IUGR sehr hilfreich sein. |                     |

Zur Verbesserung der Sensitivität und Verringerung der falsch-positiven Befunde des konventionellen CTGs wurde die computerbasierte Analyse des CTGs eingeführt. Die „Dawes-Redman-Kriterien“ dienen ausschließlich der antepartualen fetalen Zustandsbeschreibung der fetalen Herzfrequenzvariabilität mit dem Ziel einer objektiven Beurteilung. Die Vorteile rechnergestützter CTG-Analysen liegen in der Objektivität der Beurteilung sowie der Möglichkeit, die Kurzzeitvariabilität (= *short-term variation*, STV) zu analysieren [133,134]. Anhand von Korrelationen mit Outcome-Kriterien konnte gezeigt werden, dass das Erreichen der Dawes-Redman-Kriterien in hohem Maße eine Rückversicherung für einen ungefährdeten Feten darstellt [134]. Die STV steigt mit zunehmendem Gestationsalter an [135]. Ein Abfall der STV bei seriellen Messungen kann ein Anzeichen für eine zunehmende Kompromittierung des Feten sein und korreliert mit einer fetalen metabolischen Azidose bzw. einem intrauterinen Fruchttod [136-141].

Wie in der normalen Schwangerschaft steigt auch bei einer IUGR die STV mit dem Gestationsalter an, es werden jedoch generell niedrigere STV aufgezeichnet [142]. Eine STV von 4,5 ms schließt eine fetale Azidämie aus (NPV 100 %) [138] und ist der nützlichste Prädiktor für fetales Wohlbefinden in SGA-Feten [128,141]. Abnehmende STV-Werte sind mit früherer Entbindung, niedrigerem Geburtsgewicht, niedrigerem pH-Wert der Nabelschnurarterie, schlechterem Säure-Basen-Status und schlechteren neonatalen Outcome assoziiert [141]. Bei einer STV  $\leq 3,0$  ms besteht ein hohes Risiko für eine metabolische Azidämie und einen intrauterinen Fruchttod oder einen frühen neonatalen Todesfall [135-138,141-145].

Durch Messung der STV und die Beobachtung des zeitlichen Verlaufs können ggf. subtile Veränderungen entdeckt werden, welche zum besseren Timing der Entbindung hilfreich sein können [146]. Dennoch muss beachtet werden, dass die CTG-Veränderungen bei IUGR sich erst relativ spät zeigen [5,127,146].



### 5.1.11 Biophysikalisches Profil

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E22  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Das Biophysikalische Profil (Scoring) sollte nicht zur Überwachung einer IUGR verwendet werden. |                     |

Beim sogenannten modifizierten Biophysikalischen Profil (BPP) werden vier verschiedene Faktoren (Atem- und Körperbewegungen, Muskeltonus und die Fruchtwassermenge) mittels Sonographie sowie das CTG beurteilt und mit einem Score bewertet. Dieses Testverfahren ist insbesondere im angloamerikanischen Sprachraum verbreitet und niedrige Werte sind mit einer steigenden perinatalen Mortalität assoziiert [147].

Die Durchführung des BPP ist jedoch zeitaufwendig und liefert insbesondere bei schwergradigen SGA-Feten (VSGA-Feten) in 15 – 20 % unklare Ergebnisse [148]. Zudem war in Hochrisiko-Schwangerschaften die Verwendung des BPP weder als genauer Prädiktor einer fetalen Azidämie geeignet [128,149] noch war es mit einer Reduktion perinataler Todesfälle assoziiert [150]. Das BPP hatte höhere falsch-negative Raten in diesen Fällen [149]. In anderen Untersuchungen wurde sogar eine erhöhte Rate an Kaiserschnitten bei Verwendung des BPP ohne Verbesserung des perinatalen Outcomes festgestellt [150], weshalb das BPP-Scoring nicht zur Überwachung einer IUGR verwendet werden sollte.

## 5.2 Antenatale Kortikosteroide („RDS-Prophylaxe“)

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E23   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Antenatale Kortikosteroide sollten zwischen 24+0 SSW und 34+0 SSW einmalig gegeben werden, wenn die Geburt des Kindes innerhalb der nächsten 7 Tage zu erwarten ist. |                     |

Antenatale Kortikosteroide können unter anderem das Risiko eines Atemnotsyndroms, einer intraventrikulären Blutung, einer nekrotisierenden Enterokolitis und des kindlichen Todes senken, wenn sie vor 34+0 SSW der Mutter intramuskulär gegeben werden und die Geburt des Kindes innerhalb der nächsten 7 Tage erfolgt [151].



Diese Vorteile können auch bei einer IUGR gefunden werden, weshalb die Gabe antenataler Kortikosteroide auch in diesen Fällen wie empfohlen zwischen 24+0 SSW und 34+0 SSW einmalig erfolgen sollte.

Antenatale Kortikosteroide können einen Einfluss auf die fetalen Untersuchungsparameter haben. Unter Betamethason kann es zu einer vorübergehenden Reduktion der Herzfrequenzvariation sowie zu einer Verringerung der Körper- und Atembewegungen kommen [152]; diese Veränderungen normalisieren sich innerhalb von 72 Stunden. Die maternalen und fetalen Dopplersonographie-Parameter werden eher weniger beeinflusst [153,154], jedoch können auch manche wachstumsrestringierte Feten kurzfristige Verbesserungen der Flussgeschwindigkeitsprofile in der A. umbilicalis aufweisen [155-157].

### 5.3 Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E24   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion bei zu erwartender Frühgeburt < 32+0 SSW kann gegeben werden, da Hinweise für einen neuroprotektiven Effekt vorliegen. |                     |

Frühgeborene Kinder haben unter anderem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung neurologischer Schäden wie einer Zerebralparese. Dieses Risiko ist umso höher, je niedriger die Schwangerschaftswoche ist. Es gibt Hinweise, dass die antenatale Gabe von Magnesium einen neuroprotektiven Effekt hat und zur Reduktion des Risikos einer infantilen Zerebralparese bei Frühgeborenen unterhalb der vollendeten 32. SSW führen kann [158-161]. Der Wirkmechanismus ist noch weitgehend unklar. Ebenso unklar sind die exakte Dosierung, der Beginn und die Dauer der Gabe. Dies muss berücksichtigt werden, da insbesondere bei hohen Dosierungen negative Effekte auftreten können [162].

Da eine IUGR mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einhergeht und ein potenzieller Nutzen vorliegt, empfehlen viele internationale Fachgesellschaften die Gabe von Magnesiumsulfat zur Neuroprotektion vor 32+0 SSW – wenn in den folgenden Stunden eine Geburt zu erwarten ist [59-61,163-165].

## 5.4 Entbindung

### 5.4.1 Entbindungsort

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E25  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Bei Vorliegen einer IUGR soll die Entbindung in einem Perinatalzentrum mit neonataler Intensivstation und erfahrenem Team erfolgen, um eine sofortige und kontinuierliche Betreuung zu gewährleisten. |                     |

Die Wahl des Entbindungsorts sollte die möglichen neonatalen Risiken, die mit einer IUGR verbunden sind, berücksichtigen. Zu diesen Risiken gehören neben den mit der Frühgeburtlichkeit assoziierten, teilweisen enorm gehäuften Komplikationen unter anderem eine mögliche perinatale Asphyxie, eine schlechte Thermoregulation, Hypoglykämie und eine erhöhte Sepsisanfälligkeit [166,167]. Viele dieser Kinder benötigen eine umfangreiche neonatologische Betreuung und Überwachung. Daher sollen diese Kinder in einem Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation und erfahrenem Team geboren werden, um eine sofortige und kontinuierliche Betreuung zu gewährleisten.

### 5.4.2 Entbindungszeitpunkt

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E26  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Eine frühe IUGR und eine späte IUGR sollen unterschiedlich beurteilt werden. Eine zunehmende Verschlechterung spiegelt sich bei einer frühen IUGR in Auffälligkeiten venöser Dopplersonographie-Parameter wider, bei einer späten IUGR vor allem in der zerebralen Dopplersonographie |                     |

Es muss zwischen einer frühen und späten IUGR differenziert werden.

Die frühe IUGR ist mit einer frühzeitigen Minderentwicklung und Obliteration von Plazentazotten, einer Plazentainsuffizienz und einer früher auftretenden Wachstumsrestriktion assoziiert, die sich in einer erhöhten Pulsatilität der Flussgeschwindigkeitsprofile in der A. umbilicalis widerspiegelt; eine zunehmende

Hypoxämie führt zur Abnahme der Pulsatilität in der A. cerebri media. In der späten Phase spiegelt sich die zunehmende kardiovaskuläre Verschlechterung in Auffälligkeiten venöser Dopplersonographie-Parameter wider.

Die späte IUGR ist weniger durch plazentare Gefäßanomalien charakterisiert und dadurch auch nicht durch eine zunehmende Verschlechterung venöser Dopplersonographie-Parameter; dahingegen sind bei späten IUGR abnormale zerebrale Dopplersonographie-Parameter das führende kardiovaskuläre Zeichen einer Verschlechterung [94].

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E27

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei der Planung des Zeitpunktes der Entbindung sollen die Risiken der Frühgeburtlichkeit mit denen des intrauterinen Verbleibs abgewogen werden.

Der Zeitpunkt der Entbindung ist entscheidend, da die Risiken der Frühgeburtlichkeit mit denen des weiteren intrauterinen Verbleibs (z. B. Fruchttod, Morbidität durch weiter bestehende ungenügende Versorgung) abgewogen werden müssen [126].

### Konsensbasiertes Statement 5.S10

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Das Gestationsalter ist ein signifikanter Faktor für Überleben ohne Morbidität.

Das Gestationsalter ist ein wesentlicher Punkt im Entscheidungsprozess, da gezeigt wurde, dass es der signifikanteste Faktor für Überleben bis 27 SSW und intaktes Überleben bis 29 SSW ist [5,112]. Im Rahmen der GRIT-Studie (*Growth Restriction Intervention Trial*) wurde eine frühzeitige Entbindung nach Gabe antenataler Kortikosteroide mit einem exspektativen Vorgehen (bis der Geburtshelfer sicher war, dass er entbinden muss) verglichen [168]; hierbei wurden 588 Feten zwischen 24 und 36 SSW untersucht: Es gab keinen Unterschied zwischen der sofortigen Entbindung und dem Zuwarten (Entbindung im Median nach 0,9 versus 4,9 Tagen) hinsichtlich der Mortalität vor Entlassung (10 % versus 9 %, OR 1,1, 95 % CI 0,6-1,8). Auch im Alter von 2 Jahren war die Gesamtrate an Todesfällen oder schwerer Behinderung nicht verschieden (7 % versus 4 %, OR 1,1, 95 % CI 0,7-1,8) [169]. Die fetale Verschlechterung scheint somit bei der frühen IUGR keinen unabhängigen Einfluss auf die neurologische Entwicklung zu haben [170].

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E28****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei CTG-Pathologien, wie rezidivierende, therapieresistente Dezelerationen, soll zu jedem Zeitpunkt eine Entbindung in Erwägung gezogen werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Interpretation der Methoden der diagnostischen Überwachung mit der möglichen Prädikation wichtiger Outcome-Parameter wie Tod, schwere Morbidität und neurologische Störungen. Einige Studien berichteten von einer sequentiellen Abfolge von Veränderungen in der Dopplersonographie und weiterer Parameter (z. B. CTG, Fruchtwassermenge, Kindsbewegungen) im Rahmen einer Verschlechterung der IUGR [103,104,171]. Ein strikter sequentieller Ablauf kann jedoch nicht immer gefunden werden [172].

Unter Berücksichtigung der hohen falsch-positiven Rate soll generell bei als pathologisch einzustufenden CTG-Veränderungen wie rezidivierende, therapieresistente Dezelerationen zu jedem Zeitpunkt eine Entbindung in Erwägung gezogen werden [146].

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E29****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei einer Kurzzeitvariabilität (STV) < 2,6 ms zwischen 26+0 und 28+6 SSW oder einer STV < 3 ms zwischen 29+0 und 32+0 SSW soll eine Entbindung in Erwägung gezogen werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E30****Expertenkonsens****Konsensusstärke ++**

Bei einer erhöhten Pulsatilität in der Dopplersonographie des Ductus venosus (PI > 95. Perzentile) sollte unter Berücksichtigung des Gestationsalters eine Entbindung in Erwägung gezogen werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E31****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei einer fehlenden a-Welle (*AEDF*) oder *reverse flow (REDF)* der a-Welle in der Dopplersonographie des Ductus venosus soll eine Entbindung in Erwägung gezogen werden.

Unabhängig davon scheint es auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten sinnvoll zu sein, die Entbindung zu empfehlen, wenn die Dopplersonographie des Ductus venosus auffällig wird – vorausgesetzt, dass der Fetus lebensfähig ist und antenatale Kortikosteroide appliziert wurden [171,173]. Die perinatale Mortalität steigt von ca. 12 % bei einem *ARED-flow* der A. umbilicalis auf 39 % und 41 %, wenn die Pulsatilität im Ductus erhöht ist bzw. bei fehlender a-Welle (*AEDF*) oder *reverse flow (REDF)* der a-Welle [126]. Unklar war, ob die Entbindung empfohlen werden sollte, wenn die Pulsatilität im Ductus venosus erhöht ist oder erst dann, wenn die a-Welle fehlt oder als reverse flow darstellbar ist.

In der TRUFFLE-Studie (*Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe*, [146]) erfolgte eine Randomisation von 503 Frauen in drei mögliche Arme zur Festlegung des Entbindungszeitpunktes: auffällige STV im Oxford-CTG (definiert als STV < 3,5 ms vor 29+0 SSW oder eine STV < 4,0 ms ab 29+0 SSW), erhöhte Pulsatilität im Ductus venosus (PI > 95. Perzentile) oder fehlende a-Welle (*AEDF*) bzw. *reverse flow (REDF)* der a-Welle im Ductus venosus. Abgesehen davon war als „Sicherheitsnetz“ eine Entbindung unabhängig der Randomisationsgruppe bei einer STV < 2,6 ms zwischen 26+0 und 28+6 SSW, einer STV < 3 ms zwischen 29+0 und 32+0 SSW oder bei rezidivierenden, therapieresistenten Dezelerationen im CTG vorgegeben. Der primäre Zielparameter war das Überleben ohne Einschränkung der neurologischen Entwicklung im Alter von 2 Jahren. Das Gesamtergebnis war erfreulich: 82 % der wachstumsrestringierten Kinder überlebten ohne neurologische Entwicklungseinschränkung im Alter von 2 Jahren. Der Anteil dieser Kinder unterschied sich nicht zwischen den drei Gruppen. Jedoch waren im Randomisationsarm „fehlende a-Welle (*AEDF*) bzw. *reverse flow (REDF)* der a-Welle im Ductus venosus“ im Vergleich zum Randomisationsarm „auffällige STV im Oxford-CTG“ mehr Kinder ohne Einschränkung der neurologischen Entwicklung vorzufinden (133/140 [95 %], 95 % CI 90-98) versus 111/131 [85 %], 95 % CI 78-90) – auf Kosten einer nicht-signifikanten Erhöhung der perinatalen und kindlichen Mortalität.

Diese Ergebnisse der TRUFFLE-Studie unterstützen die Vorstellung, dass Auffälligkeiten in der Dopplersonographie des Ductus venosus einer fetalen Azidämie bei den meisten wachstumsrestringierten Feten in frühen Schwangerschaftswochen vorausgehen. Vor 32+0 SSW scheint somit die Festlegung des Entbindungszeitpunktes anhand von Auffälligkeiten in der Dopplersonographie des

Ductus venosus und eine auffällige STV im Oxford-CTG das Überleben und neurologische Outcome zu verbessern.

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E32

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem *reversed enddiastolic flow* (REDF) in der Dopplersonographie der A. umbilicalis sollte eine Entbindung mit spätestens 32+0 SSW erfolgen.

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E33

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einem *absent enddiastolic flow* (AEDF) in der Dopplersonographie der A. umbilicalis sollte eine Entbindung mit spätestens 34+0 SSW erfolgen.

Bei auffälligen Blutflüssen in der A. umbilicalis mit *absent and reversed enddiastolic flow* (AREDF) kann die Prognose schlecht sein [94,96-99], vor allem bei einem *reversed enddiastolic flow* (REDF) [100]. Die durch die Frühgeburt assoziierte Morbidität und Mortalität ist jedoch vor 32+0 SSW relativ hoch [5,174], zwischen 26 und 29 SSW wird sogar geschätzt, dass jeder Tag in utero das Überleben um 1 – 2 % verbessert [112]. In der zuvor beschriebenen GRIT-Studie lag in 40 % ein AREDF vor, und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der sofortigen Entbindung und dem Zuwarten hinsichtlich der Mortalität und Morbidität nach 2 Jahren [168,169].

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* (AEDF) geringer, jedoch sollte ab 34+0 SSW die Schwangerschaft beendet werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E34

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer erhöhten Pulsatilität in der Dopplersonographie der A. umbilicalis (PI > 95. Perzentile) sollte die Entbindung ab 37+0 SSW angestrebt werden.

Ein erhöhter Widerstand in der Dopplersonographie der A. umbilicalis (PI > 95. Perzentile) ist zwar ein schwacher Prädiktor für einen fetalen Tod, dennoch ist es mit einem erhöhten perinatalen Risiko für Mortalität und Morbidität assoziiert [172]. Daher sollte bei einer IUGR in dieser Situation ab 37+0 SSW die Beendigung der Schwangerschaft angestrebt werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E35

#### Expertenkonsens

#### Konsensusstärke ++

Bei einer erniedrigten Pulsatilität in der Dopplersonographie der A. cerebri media (PI < 5. Perzentile) sollte die Entbindung spätestens ab 37+0 SSW in Erwägung gezogen werden.

Die Dopplersonographie der fetalen A. cerebri media hat in der frühgeburtlichen Situation (< 37+0 SSW) nur einen limitierten Nutzen, eine Azidämie oder ein schlechtes perinatales Outcome vorherzusagen. Daher sollte sie vor 37+0 SSW nicht zur Planung des Entbindungszeitpunktes herangezogen werden. Bei einer auffälligen Dopplersonographie der A. cerebri media (PI < 5. Perzentile) sollte eine Beendigung der Schwangerschaft ab 37+0 SSW in Erwägung gezogen werden.

### Konsensbasierte Empfehlung 5.E36

#### Expertenkonsens

#### Konsensusstärke +++

Bei einer erniedrigten CPR (cerebroplacentaren Ratio) kann ab 37+0 SSW die Entbindung angestrebt werden.

Die Berechnung der CPR (Cerebroplacentaren Ratio), dem Quotient aus dem PI (oder RI) der A. cerebri media und dem PI (oder RI) der A. umbilicalis, hilft bei der Entscheidung, wann eine Schwangerschaft mit IUGR beendet werden sollte. Es gibt jedoch aktuell noch keinen klaren Konsens, was der genaue Grenzwert der CPR, der am zuverlässigsten ein schlechtes perinatales Outcome vorhersagt, ist. Als pathologisch werden häufig Werte < 1 oder < 5. Perzentile angesehen [175]. Eine pathologisch erniedrigte CPR ist ein Prädiktor für ein schlechteres perinatales Outcome [93,117-120], weshalb ab 37+0 SSW die Beendigung der Schwangerschaft angestrebt werden kann.



**Konsensbasierte Empfehlung 5.E37****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei einem isolierten SGA-Fetus (unauffällige Dopplersonographie, keine Zusatzrisiken) kann die Entbindung ab 38+0 SSW in Erwägung gezogen werden.

**Konsensbasierte Empfehlung 5.E38****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Bei einem isolierten SGA-Fetus (unauffällige Dopplersonographie, keine Zusatzrisiken) soll eine Terminüberschreitung vermieden werden.

Ein isolierter SGA-Fetus mit unauffälliger Dopplersonographie und ohne Zusatzrisiken ist mit einem günstigen Outcome assoziiert. In der DIGITAT-Studie (*Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term*) wurde eine Geburtseinleitung mit exspektativen Management bei diagnostizierter oder vermuteter IUGR über 36 SSW verglichen [176]. Nach Geburtseinleitung wurde früher (10 Tage) entbunden, das kindliche Geburtsgewicht war etwas niedriger (130 g) und die Rate an Hyperbilirubinämie höher (10,4 % versus 5,7 %). Jedoch gab es keine weiteren signifikanten Unterschiede, vor allem die Rate an schlechtem perinatalem Outcome (5,3 % versus 6,1 %) und an Kaiserschnitten (jeweils 14 %) war gleich. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich die Entwicklung und das Verhalten im Alter von 2 Jahren nicht unterschieden [177]. In einer Subanalyse der DIGITAT-Studie wurde die neonatale Morbidität untersucht und festgestellt, dass die Rate an Verlegungen in die Kinderklinik nach 38+0 SSW geringer war [178]. Aus diesem Grund könnte eine Prolongation bis 38+0 SSW sinnvoll sein. Es muss jedoch auch berücksichtigt werden, dass sich ab 37 SSW das Risiko für einen intrauterinen Fruchttod erhöht, und eine Beendigung der Schwangerschaft schon ab 37 SSW angezeigt sein kann [179]. Dies trifft insbesondere auf Feten mit einem Schätzwert < 3. Perzentile zu, die im Vergleich zur 5. – 10. Perzentile ein 7-fach erhöhtes Risiko haben [180]. Eine Terminüberschreitung soll vermieden werden.

Generell gilt, dass ein isolierter Wachstumsstillstand (bei unauffälliger Dopplersonographie und STV) kein unabhängiger Faktor für eine sofortige Beendigung der Schwangerschaft ist. In diesen Situationen sollte stets das Gestationsalter berücksichtigt und gegebenenfalls das Messintervall überprüft werden, um den methodischen Schätzfehler zu minimieren.

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 Morbiditäts-Risiko der Frühgeburtlichkeit bei Entbindung gegenüber gestellt werden. Eine enge Zusammenarbeit mit den Neonatologen ist daher erforderlich, um den Eltern ausreichend Informationen zur Verfügung zu stellen.

### 5.4.3 Entbindungsmodus

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E39  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Nicht jede Schwangere mit IUGR muss durch einen Kaiserschnitt entbunden werden. |                     |

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E40   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Bei einer IUGR mit unauffälliger Dopplersonographie oder einer erhöhten Pulsatilität in der A. umbilicalis (> 95. Perzentile) – nicht bei ARED-flow – kann eine Geburtseinleitung durchgeführt und eine Vaginalgeburt angestrebt werden. Jedoch muss das höhere Komplikationsrisiko beachtet werden und intrapartal eine kontinuierliche Überwachung erfolgen. |                     |

IUGR-Feten leiden manchmal unter einer chronischen Hypoxämie und Substratmangel, was sich intrapartal in Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz und Abgang von Mekonium äußern kann. Dennoch ist eine IUGR alleine keine absolute Indikation für einen Kaiserschnitt. Vielmehr müssen zahlreiche Faktoren wie das Vorliegen einer auffälligen Dopplersonographie, das Gestationsalter, die Parität und die Zervixreife berücksichtigt und individuell eine Entscheidung getroffen werden.

In sehr frühen Schwangerschaftswochen muss bei Vorliegen einer Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung – aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer sinnvollen Geburtseinleitung – ein Kaiserschnitt durchgeführt werden. Auch bei pathologischen Dopplersonographie-Befunden der A. umbilicalis mit *absent and reversed enddiastolic* Blutflüssen (AREDF) wird meist ein Kaiserschnitt durchgeführt und empfohlen. In den meisten Studien wurde bei einem AREDF das Outcome nach einem Kaiserschnitt berichtet, weshalb die Datenlage zur Vaginalgeburt/Geburtseinleitung in dieser Situation eingeschränkt ist. Ältere Arbeiten nannten Raten an sekundären Kaiserschnitten wegen eines pathologischen CTGs von 75 – 95 % [181,182].

Ebenso limitiert ist die Datenlage zum Outcome nach einer geplanten Spontangeburt bei vorliegender pathologischer Dopplersonographie der A. umbilicalis im Sinne einer erhöhten Pulsatilität ( $PI > 95.$  Perzentile). So wurde hier ein notfallmäßiger Kaiserschnitt in 17 – 32 % der Fälle erforderlich, während es 6 – 9 % bei einer unauffälligen Dopplersonographie waren [183,184]. Dabei darf man jedoch nicht vergessen, dass allein die Kenntnis der auffälligen Dopplersonographie die Grenze zur Indikation eines Notkaiserschnitts senken kann [185]. Generell gilt jedoch, dass das Risiko für intrapartale Komplikationen insbesondere bei Feten mit einer pathologischen Dopplersonographie vorhanden ist [186]. Bei normalen Werten der Dopplersonographie ist eine Geburt eines Kindes mit metabolischer Azidämie durch eine chronische Hypoxie selten, während bei einer erhöhten Pulsatilität in der Dopplersonographie der A. umbilicalis häufiger niedrigere arterielle Nabelschnur-pH-Werte, pathologische CTGs, postpartale Verlegungen auf die neonatale Intensivstation und Atemstörungen auftraten [187]. Es gibt keine Evidenz, dass in diesen Situationen eine Geburtseinleitung, auch nicht vor 37+0 SSW und bei unreifer Zervix, kontraindiziert ist. Eine Geburtseinleitung und eine Vaginalgeburt sind möglich, jedoch muss intrapartal eine kontinuierliche Überwachung erfolgen [188].

#### 5.4.4 Weitere Empfehlungen

##### Ambulante oder stationäre Betreuung

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E41  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Die Entscheidung für eine ambulante oder stationäre Betreuung einer Schwangeren mit IUGR sollte individuell gefällt werden. |                     |

Patientinnen mit einer IUGR werden gewöhnlich ambulant betreut. Es gibt keine evidenzbasierte Daten, auf deren Grundlage Indikationen für eine stationäre Überwachung festgelegt werden können. Eine stationäre Überwachung kann hilfreich sein, wenn häufige bis tägliche mütterliche und fetale Kontrollen durchgeführt werden [148]. Hierdurch kann einfacher eine engmaschige Überwachung erfolgen und notfalls zügig interveniert werden. Da es jedoch keine Evidenz dafür gibt, dass eine Hospitalisierung fetales Wachstum oder Outcome verbessert [189], sollte die Entscheidung für eine ambulante oder stationäre Betreuung individuell gefällt werden.

### Bettruhe

Zur Hospitalisierung mit Bettruhe bei Verdacht auf fetale Wachstumsrestriktion gibt es nur wenige evidenzbasierte Daten, die keinen Vorteil zeigen konnten [190].

### Ernährung

Eine Umstellung der Ernährung, diätetische Maßnahmen oder eine zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. Kalzium [191]) zeigten keinen Benefit [192] und werden daher nicht empfohlen.

### Nikotinverzicht

| Konsensbasierte Empfehlung 5.E42                             |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Ein Nikotinverzicht soll allen Schwangeren empfohlen werden. |                     |

Ein Nikotinverzicht ist zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft sinnvoll [193] und soll daher empfohlen werden.

### Progesteron

Progesterone zeigten keinen Nutzen zur Reduktion der IUGR [194] und sollten somit hierfür nicht eingesetzt werden.

### Sauerstoffgabe

Zur mütterlichen Sauerstoffgabe gibt es nur unzureichende Studien, die teils methodische Mängel aufweisen. In einer älteren Cochrane-Analyse wurden diese Studien evaluiert und geschlussfolgert, dass keine ausreichende Evidenz vorliegt, die Vorteile und Risiken einer mütterlichen Sauerstoffgabe abzuschätzen [195]; daher sollte diese nicht erfolgen.

### Sonstiges

Es wurden zahlreiche Interventionen in der Schwangerschaft untersucht, die den Blutfluss zur Plazenta verbessern sollen [157]. Doch weder die Erhöhung des Plasmavolumens [196] noch die Gabe von niedrig-dosiertem ASS [197] oder Sildenafil [189,198] hatten einen Benefit und werden daher nicht empfohlen.

Auch eine antihypertensive Therapie verbessert bei Schwangeren mit einer Bluthochdruckerkrankung nicht das fetale Wachstum [199,200] und sollte genauso wenig wie NO-Donatoren oder vasodilatative Substanzen – derzeit noch unzureichend untersucht – hierfür empfohlen werden [201].

## 6 Aufklärung und Beratung

Mit der Schwangeren bzw. mit den werdenden Eltern sollte ein ausführliches Aufklärungs- und Beratungsgespräch über die Schwangerschaftskomplikation „IUGR“, den individuellen Verlauf und weitere Konsequenzen geführt werden. Dabei sollte erklärt werden, dass es sich auch um ein konstitutionell kleines Kind handeln kann, das nicht zwangsläufig mit einer erhöhten perinatalen Morbidität konfrontiert ist. Das Gespräch sollte interdisziplinär durch Pränatalmediziner/Geburtshelfer und Neonatologen geführt werden. Bei entsprechendem fetalem Krankheitsbild sollten zusätzliche pädiatrische oder humangenetische Spezialisten hinzugezogen werden. Neben der Aufklärung über die möglichen Ursachen sollte eine Aufklärung über Kurz- und Langzeitfolgen, das Wiederholungsrisiko und gegebenenfalls über mögliche diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Schwangere ist auf erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen für Mutter [202] und Kind hinzuweisen [203]. Intrauteriner Fruchttod, neonatale Mortalität und Morbidität sowie eine eingeschränkte neurologische Entwicklung sind unter anderem häufiger bei IUGR-Feten – sowohl in der aktuellen Schwangerschaft als auch in Folgeschwangerschaften [204,205].

Das Wiederholungsrisiko für eine erneute IUGR in der Folgeschwangerschaft ist erhöht [21,206,207], insbesondere wenn diese mit einer hypertensiven Komplikation assoziiert war [7,203]. In einer prospektiven Studie war das Risiko für eine IUGR in der zweiten Schwangerschaft bei Frauen mit vorheriger IUGR signifikant höher als bei Frauen ohne vorherige IUGR (23 % versus 3 %) [208].

In einer ausführlichen ärztlichen Beratung sollen die individuellen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen der Schwangeren bzw. der werdenden Eltern im Zusammenhang mit der Diagnose erörtert werden. Die gegebenenfalls anstehenden Entscheidungen sollten auf der Basis eines gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozesses getroffen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Schwangere/die werdenden Eltern sich unter Umständen in einer extremen Belastungssituation befinden und häufig erst nach mehreren Gesprächen alle für sie wichtigen Informationen aufnehmen und bewerten können. Die wichtigsten Ergebnisse der Aufklärungs- und Beratungsgespräche sind transparent zu dokumentieren (vgl. hierzu auch die S2k-Leitlinie „Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit“ (196)).

Eine zusätzliche psychologische oder seelsorgerische Betreuung, im Idealfall bereits pränatal initiiert, kann für die werdenden Eltern ein wichtiger Aspekt sein [209]. Weitere Unterstützung für betroffene Eltern können Elternarbeit und Elterninitiativen sein, weshalb auf Selbsthilfegruppen (z. B. Bundesverband der Frühgeborenen e.V., <http://www.fruehgeborene.de>; *European Foundation for the Care of Newborn Infants*, EFCNI, [www.efcni.org](http://www.efcni.org), [www.enemenemini.eu/de/startseite](http://www.enemenemini.eu/de/startseite)) verwiesen werden sollte. Auch die sogenannten „Bunten Kreise“ ([www.bunter-kreis.de](http://www.bunter-kreis.de)) können hilfreich sein.

## 7 Prophylaxe

Insbesondere nach einer IUGR in einer vorherigen Schwangerschaft möchte man ein erneutes Auftreten verhindern. Hierzu sind in der Vergangenheit zahlreiche Ansätze evaluiert worden, jedoch nur wenige haben einen evidenzbasierten Nutzen.

### Acetylsalicylsäure (ASS)

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E43  |                     |
|---|---------------------|
| Expertenkonsens   | Konsensusstärke +++ |
| Bei erhöhtem Risiko für eine Störung der uteroplazentaren Versorgung mit dem Risiko für eine IUGR sollte $\leq 16$ SSW mit einer niedrig-dosierten Gabe von ASS prophylaktisch begonnen werden. |                     |

Nachdem früher die Datenlage sehr unklar bezüglich einer Empfehlung zur Prophylaxe einer IUGR mit ASS gewesen ist [210], wird heutzutage die niedrig dosierte ASS-Gabe (z. B. 100 mg/d) empfohlen. Aktuelle Metaanalysen zeigen einen präventiven Effekt für die IUGR von 15 – 20 % (unabhängig vom Gestationsalter bei Beginn der Prophylaxe und unabhängig von der Definition einer IUGR) [211,212]. Bei Initiierung der Prophylaxe  $\leq 16$  SSW kann das Auftreten einer IUGR um 53 % (RR 0,47, 95 % CI 0,30-0,74) reduziert werden [211,213]. Keine signifikante Reduktion wurde gefunden, wenn ASS nach 16 SSW gegeben wurde (RR 0,92, 95 % CI 0,78-1,10). Ob analog zur *early onset* Präeklampsie [214] auch bei schwerer früher IUGR ein höherer Effekt erzielt wird, müssen weitere Studien und Analysen zeigen.

### Antihypertensive Therapie

Die antihypertensive Therapie einer milden bis moderaten Hypertonie in der Schwangerschaft scheint nicht das Risiko für einen SGA-Fetus zu erhöhen (RR 1,02, 95 % CI 0,89-1,16) [199]. Die Verwendung eines Betablockers zur antihypertensiven Therapie ist jedoch mit einer Wachstumsrestriktion assoziiert (RR 1,36, 95 % CI 1,02-1,82) [215], weshalb hierauf möglichst verzichtet werden sollte. Abgesehen davon kann hinsichtlich eines optimalen fetalen Wachstums für einen SGA-Fetus keine eindeutige Empfehlung für ein Antihypertensivum oder einen Ziel-Blutdruckwert ausgesprochen werden [216]. Bezüglich der empfohlenen Antihypertensiva wird auf die S1-Leitlinie „Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschafts-erkrankungen“ verwiesen [203].

Bettruhe

Es gibt keine Evidenz, dass eine prophylaktische (ambulante oder stationäre) Bettruhe das Auftreten einer IUGR verhindern kann [190].

Ernährung**Konsensbasierte Empfehlung 7.E44****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Spezielle Ernährungsformen oder Supplementierung der Nahrung haben keinen evidenzbasierten Nutzen und sollten daher nicht zur Prophylaxe einer IUGR empfohlen werden.

Generell sollten adipöse Frauen präkonzeptionell ermutigt werden, einen Body-Mass-Index von  $< 30 \text{ kg/m}^2$  zu erreichen, um das Auftreten von Komplikationen in der Schwangerschaft zu vermindern. Bezüglich spezieller Ernährungsformen (z. B. cholesterinarm [217], proteinreich [218]) oder einer Supplementierung (z. B. Eisen [219], Zink [220], Kalzium [191], Magnesium [221], Vitamin D [222]) gibt es keine ausreichende Evidenz. Sie sollten daher nicht zur Prophylaxe einer IUGR empfohlen werden.

Heparin**Konsensbasiertes Statement 7.S11****Expertenkonsens****Konsensusstärke +++**

Die Gabe von niedermolekularem Heparin scheint vielversprechend zur Prophylaxe einer IUGR zu sein. Jedoch gibt es aktuell keine ausreichende Evidenz, insbesondere hinsichtlich möglicher schwerer Nebenwirkungen, dies zu empfehlen.

Die prophylaktische Gabe eines niedermolekularen Heparins (LMWH, *low molecular weight heparin*) beginnend bereits in der frühen Schwangerschaft scheint möglicherweise erfolgversprechend zu sein. Die Gabe von LMWH bei Frauen mit einem deutlich erhöhten Risiko für einen ungünstigen Ausgang der Schwangerschaft reduziert signifikant perinatale Mortalität, Frühgeburtlichkeit und SGA/IUGR [223];



jedoch gibt es nach wie vor unterschiedliche Aussagen bezüglich der Effektivität von LMWH [224,225].

Duffet et al. [224] kommen in einer kürzlich publizierten Metaanalyse zu folgenden Schlussfolgerungen: In der Gruppe der plazentaassoziierten Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Abruption placentae, SGA/IUGR) wurde zwar der Einsatz von LMWH in zahlreichen randomisierten Studien untersucht, signifikante methodische Probleme limitieren aber deren Interpretation. Insgesamt unterstützen Studien von hoher Qualität nicht den Einsatz von LMWH zur Prävention dieser Komplikationen. Es bleibt ein möglicher Benefit von LMWH für die Prävention von wiederholten schweren Komplikationen (*early onset* Präeklampsie, schwere Abruption placentae, IUGR  $\leq 5$ . Perzentile oder Spätabort  $> 20$  SSW); dieser Effekt ist jedoch inkonsistent und nur durch Studien von geringer methodischer Qualität belegt. Daher sind weitere Studien von hoher Qualität erforderlich.

### Nikotin

| Konsensbasierte Empfehlung 7.E45   |                     |
|--|---------------------|
| Expertenkonsens  | Konsensusstärke +++ |
| Alle rauchende Schwangeren sollen darüber informiert werden, dass eine Abstinenz von Nikotin das Risiko für eine IUGR senken kann. |                     |

Interventionen zur Abstinenz von Nikotin sind sinnvoll und können das Risiko einer IUGR minimieren [226]. So können beispielsweise schwangere Raucherinnen, die bis zur 15. SSW das Rauchen einstellen, das Risiko auf das von Nichtraucherinnen reduzieren [227]. Daher soll allen rauchenden Schwangeren ein Nikotin-Stopp empfohlen werden.

## 8 Screening

Das antenatale Erkennen einer IUGR ist von entscheidender Bedeutung, da hiervon neben dem Schwangerschaftsverlauf auch das neonatale Outcome entscheidend beeinflusst wird [41,228,229]. Der Großteil der IUGR-Fälle wird in Deutschland pränatal nicht oder erst sehr spät erkannt [44].

### Anamnese

Eine ausführliche Anamnese vor allem hinsichtlich möglicher Risikofaktoren für eine IUGR (siehe Kapitel 2. Epidemiologie/Ätiologie) ist essentiell, da bei erhöhtem Risiko für eine IUGR eine engmaschige Überwachung in die Wege geleitet werden kann [19].

Klinische Untersuchung (siehe Kapitel 3.1. Klinische Untersuchung)

### Sonographie

Grundvoraussetzung eines effektiven Screenings ist die akkurate Datierung (Kapitel 3.2.1. Scheitel-Steiß-Länge).

Zusätzlich kann analog zum Präeklampsie-Screening im 1. Trimenon mit der Kombination aus verschiedenen Markern (maternale Anamnese, Dopplersonographie der Aa. uterinae, mittlerer arterieller Blutdruck, PAPP-A, freies  $\beta$ -hCG, PIGF, PP-13, ADAM-12 und NT) ein Screening auf SGA/IUGR versucht werden. Es werden Detektionsraten für eine IUGR mit Entbindung < 37 SSW von 73 % bzw. 46 % (Entbindung > 37 SSW) berichtet [6,230]. Ein genereller Einsatz kann jedoch derzeit noch nicht empfohlen werden.

Ein letztes Sonographie-Screening in der 29. bis 32. SSW gemäß den Mutterschafts-Richtlinien kann jedoch nur frühe IUGR, nicht aber die spät einsetzende IUGR erkennen. Bei erhöhtem Risiko für eine IUGR sollten im weiteren Schwangerschaftsverlauf regelmäßige Wachstumskontrollen und eine Dopplersonographie erfolgen.

### Dopplersonographie

#### Konsensbasierte Empfehlung 8.E46

##### Expertenkonsens

##### Konsensusstärke +++

Ein auffälliger Dopplersonographie-Befund der Aa. uterinae im Sinne einer erhöhten Pulsatilität ( $PI > 95$ . Perzentile) sollte zu regelmäßigen sonographischen Wachstumskontrollen und zur Dopplersonographie der A. umbilicalis führen.

In einem Niedrigrisikokollektiv hat die Durchführung einer Dopplersonographie der Aa. uterinae im zweiten Trimenon nur einen limitierten Nutzen, eine IUGR vorherzusagen [231]. Ebenso wenig konnte die routinemäßige Dopplersonographie der A. umbilicalis einen Benefit zeigen [91]. Bei fehlendem Nutzen für Mutter und Kind wird die Durchführung einer Dopplersonographie der Aa. uterinae oder der A. umbilicalis nicht als routinemäßiges Screening empfohlen [232].

In einem Hochrisikokollektiv hat die Durchführung einer Dopplersonographie der Aa. uterinae zwischen 20 – 24 SSW einen moderaten prädiktiven Nutzen, eine schwere IUGR vorherzusagen [231]. Ein auffälliger Befund im Sinne einer erhöhten Pulsatilität ( $PI > 95.$  Perzentile) und/oder notching sollte zu regelmäßigen sonographischen Wachstumskontrollen und zur Dopplersonographie der A. umbilicalis führen. Auch bei einer Normalisierung der Dopplersonographie-Indizes der Aa. uterinae im Verlauf ist von einem erhöhtem Risiko für eine IUGR auszugehen, weshalb eine Wiederholung der Dopplersonographie der Aa. uterinae von limitiertem Nutzen ist.

Die Durchführung einer Dopplersonographie der Aa. uterinae im dritten Trimenon ist nur eingeschränkt geeignet, ein schlechtes Outcome bei IUGR vorherzusagen [108,113].

## 9 Appendix

Abbildung 2: Algorithmus Diagnose der IUGR

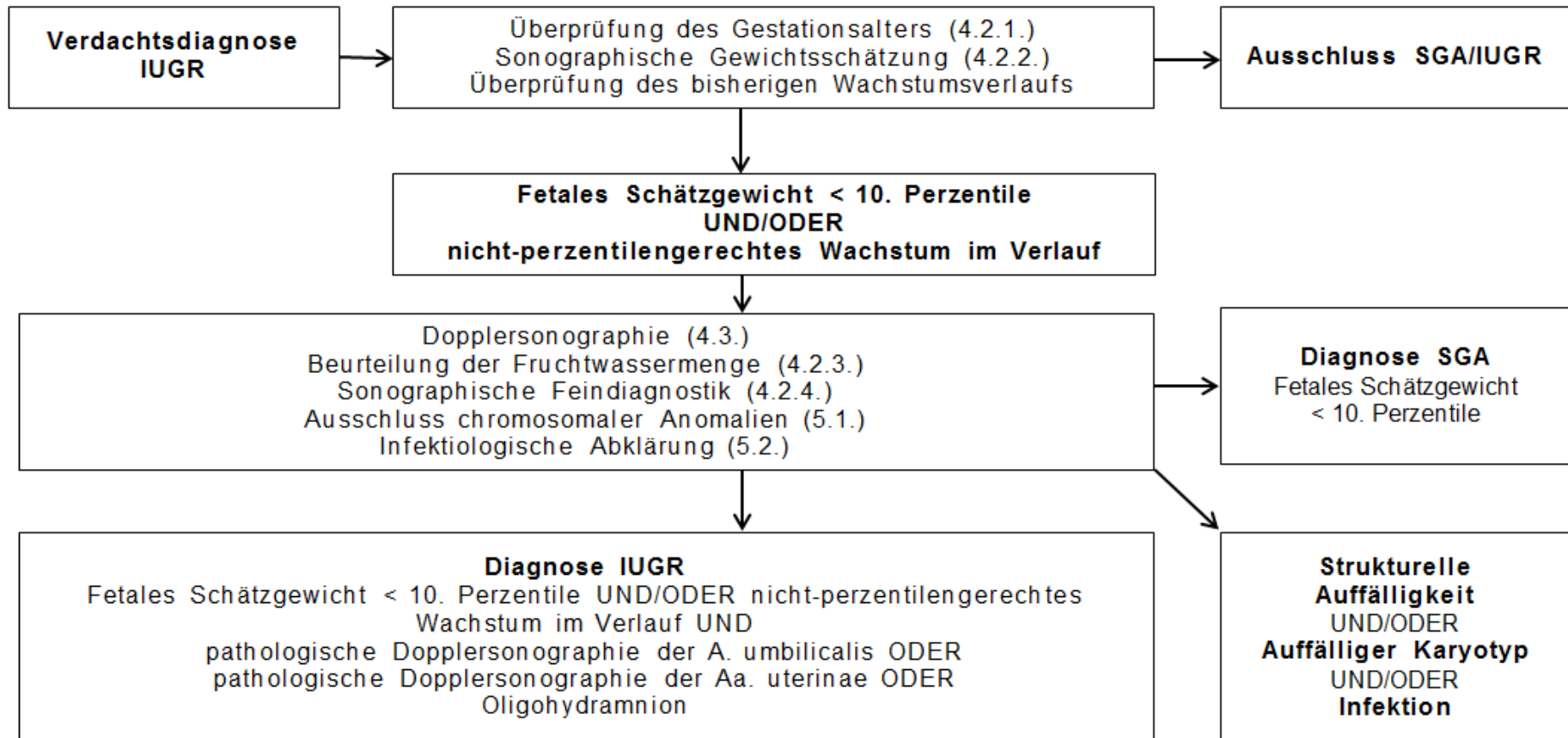
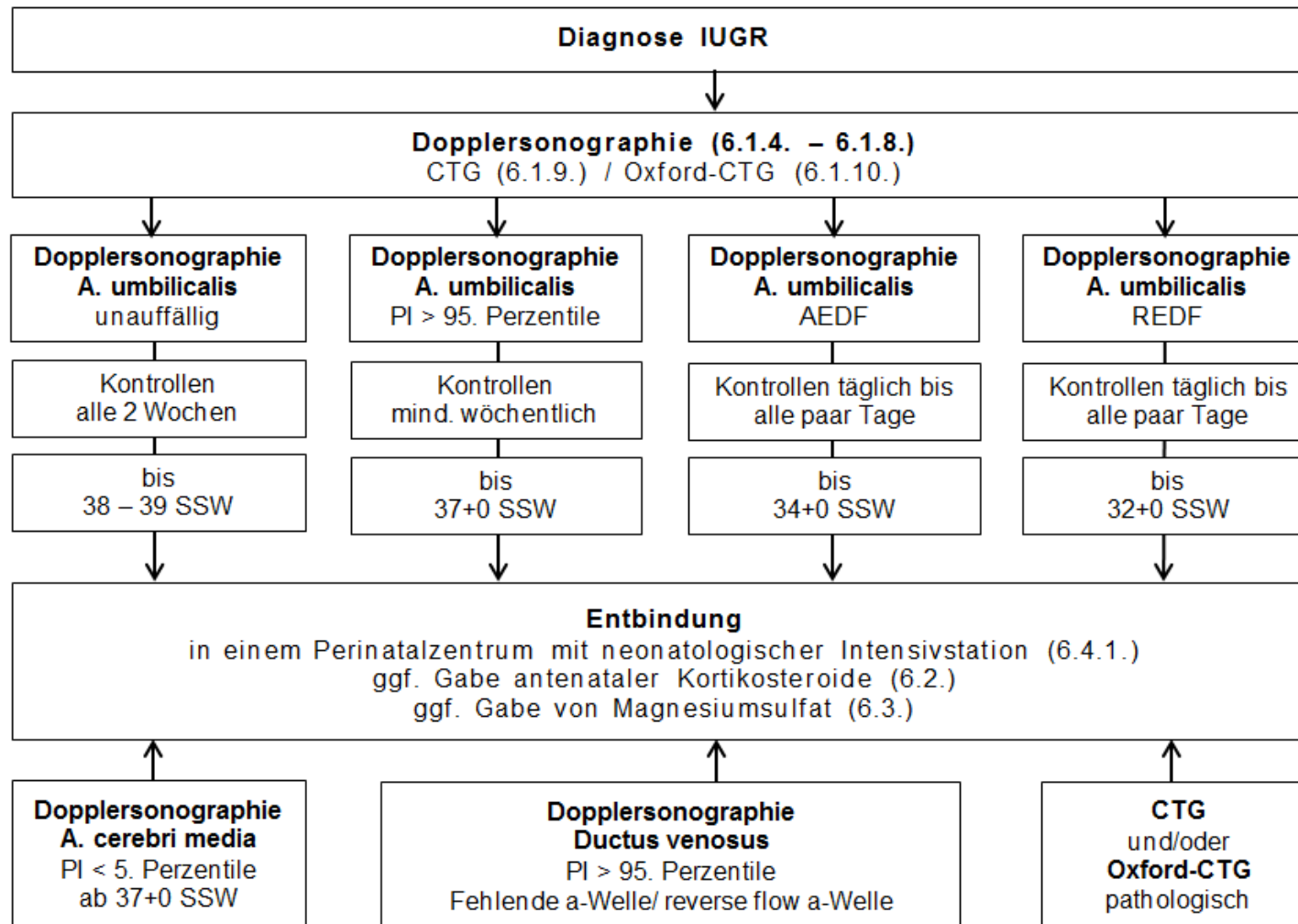


Abbildung 3: Algorithmus Management der IUGR



## V. Abbildungsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <i>Abbildung 1: Grafische Darstellung der DGGG-Leitlinienkommission.....</i> | <i>9</i>  |
| <i>Abbildung 2: Algorithmus Diagnose der IUGR .....</i>                      | <i>68</i> |
| <i>Abbildung 3: Algorithmus Management der IUGR .....</i>                    | <i>69</i> |

## VI. Tabellenverzeichnis

|   |           |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor: .....</i>                  | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe.....</i> | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle 3: beteiligte Leitlinienautoren/innen: .....</i>                                       | <i>8</i>  |
| <i>Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen .....</i>  | <i>14</i> |
| <i>Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig) .....</i>                            | <i>20</i> |
| <i>Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig).....</i>                            | <i>20</i> |
| <i>Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung .....</i>                            | <i>21</i> |
| <i>Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte .....</i>                                 | <i>24</i> |

## VII. Literaturverzeichnis

1. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early human development* 2009; 85: 653-658
2. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014; 174: 41-45
3. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013; 208: 290 e291-296
4. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2007; 92: F62-67
5. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, Group T. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 42: 400-408
6. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of medicine and life* 2014; 7: 165-171
7. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Seminars in perinatology* 2014; 38: 133-138
8. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 41: 136-145
9. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 1234-1238
10. Alkalay AL, Graham JM, Jr., Pomerance JJ. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 1998; 18: 142-151
11. Baschat AA, Harman CR, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2004; 89: F94
12. Baschat AA, Kush M, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Turan OM. Hematologic profile of neonates with growth restriction is associated with rate and degree of prenatal Doppler deterioration. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 41: 66-72
13. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstetrics and gynecology* 2000; 96: 162-166
14. Baschat AA, Gungor S, Kush ML, Berg C, Gembruch U, Harman CR. Nucleated red blood cell counts in the first week of life: a critical appraisal of relationships with perinatal outcome in preterm growth-restricted neonates. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007; 197: 286 e281-288
15. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology* 2006; 49: 257-269
16. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology* 2006; 49: 270-283



17. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2004; 83: 801-807
18. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP, EuroNatal International Audit P, EuroNatal Working G. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003; 110: 97-105
19. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 2013; 42: 895-910
20. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Annals of epidemiology* 2007; 17: 834-840
21. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstetrics and gynecology* 2007; 110: 128-133
22. Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth W, Preterm B. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *American journal of obstetrics and gynecology* 2011; 204: 340 e341-312
23. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999; 103: 599-602
24. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clinical obstetrics and gynecology* 2006; 49: 228-235
25. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *American journal of perinatology* 2006; 23: 325-328
26. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 201: 28 e21-28
27. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2005; 18: 23-30
28. Blumenshine P, Egerter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic Disparities in Adverse Birth Outcomes A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2010; 39: 263-272
29. Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBWPTb. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010; 89: 862-875
30. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC pregnancy and childbirth* 2004; 4: 17
31. Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and infant outcomes among women with renal disease. *Paediatric and perinatal epidemiology* 1998; 12: 277-287
32. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2007; 24: 1229-1234
33. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ, Investigators Z. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49: 2303-2311
34. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1995; 86: 555-559

35. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, Windrim R, Kingdom JC. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008; 29: 1034-1040
36. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1994; 73: 529-534
37. Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995; 173: 1049-1057
38. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, Thepot F, Szpiro-Tapia S, Alliet J, Ramond S, Viel JF, Gautier E, Morichon N, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assessment. *Prenatal diagnosis* 1989; 9: 255-269
39. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988; 82: 83-90
40. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *American journal of obstetrics and gynecology* 1994; 170: 456-461
41. Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, Magann EF, Anderson KR, Abuhamad AZ, Ananth CV. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *American journal of perinatology* 2014; 31: 187-194
42. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *Bmj* 2013; 346: f108
43. [Anonym]. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1080/Mu-RL\\_2015-08-20\\_IK-2015-11-10.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1080/Mu-RL_2015-08-20_IK-2015-11-10.pdf), Stand: 13.12.2015., DOI:
44. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1998; 77: 643-648
45. Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, Esakoff TF, Caughey AB. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2011; 24: 708-712
46. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004; 116: 164-169
47. Neilson JP. Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000, DOI: 10.1002/14651858.CD000944: CD000944
48. Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Screening for fetal growth disorders by clinical exam in the era of obesity. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2013; 33: 352-357
49. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996; 174: 278-281
50. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 7: CD007058
51. Wisser J, Dirschedl P, Krone S. Estimation of gestational age by transvaginal sonographic measurement of greatest embryonic length in dated human embryos. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1994; 4: 457-462
52. [Anonym]. Committee opinion no 611: method for estimating due date. *Obstetrics and gynecology* 2014; 124: 863-866

53. [Anonym]. Standards zur Ultraschalluntersuchung in der Frühschwangerschaft. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (S1-Level, AWMF-Register Nr. 015/032, August 2010). [http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?elD=dam\\_frontend\\_push&docID=2068](http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/?elD=dam_frontend_push&docID=2068) (20.07.2016). DOI:
54. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; 25: 80-89
55. Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstetrics and gynecology* 2000; 95: 856-860
56. Scioscia M, Vimercati A, Ceci O, Vicino M, Selvaggi LE. Estimation of birth weight by two-dimensional ultrasonography: a critical appraisal of its accuracy. *Obstetrics and gynecology* 2008; 111: 57-65
57. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1985; 151: 333-337
58. [Anonym]. RCOG Green-top Guideline No. 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. February 2013., DOI:
59. [Anonym]. ACOG Practice Bulletin No. 134. Fetal Growth Restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists. May 2013. DOI:
60. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2015; 193: 10-18
61. [Anonym]. SOGC Clinical Practice Guideline No. 295. Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. August 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(8):741-748., DOI:
62. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339: 283-287
63. Unterscheider J, Geary MP, Daly S, McAuliffe FM, Kennelly MM, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Francis A, Gardosi J, Malone FD. The customized fetal growth potential: a standard for Ireland. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2013; 166: 14-17
64. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, Gardosi J, Carbonell X. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2007; 92: F277-280
65. Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LM. Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007; 197: 239 e231-235
66. Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2008; 48: 160-164
67. Owen P, Khan KS, Howie P. Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999; 13: 415-419
68. Patterson RM, Prihoda TJ, Pouliot MR. Sonographic amniotic fluid measurement and fetal growth retardation: a reappraisal. *American journal of obstetrics and gynecology* 1987; 157: 1406-1410
69. Niknafs P, Sibbald J. Accuracy of single ultrasound parameters in detection of fetal growth restriction. *American journal of perinatology* 2001; 18: 325-334

70. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. American journal of obstetrics and gynecology 1993; 168: 547-555
71. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, Cahill AG. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet 2012; 25: 662-665
72. Raynor BD, Richards D. Growth retardation in fetuses with gastroschisis. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine 1997; 16: 13-16
73. Evertson LR, Gauthier RJ, Schiffrin BS, Paul RH. Antepartum fetal heart rate testing. I. Evolution of the nonstress test. American journal of obstetrics and gynecology 1979; 133: 29-33
74. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroti R, Copel JA, Mahoney MJ, Williams J, 3rd. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. American journal of obstetrics and gynecology 1997; 176: 976-980
75. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisy G, Po LU, Ratnam SS. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. The journal of obstetrics and gynaecology research 1996; 22: 365-370
76. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. American journal of obstetrics and gynecology 1995; 172: 44-50
77. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Seminars in perinatology 2008; 32: 161-165
78. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2012; 6: CD007113
79. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. Obstetrics and gynecology 1998; 92: 908-912
80. Robson SC, Gallivan S, Walkinshaw SA, Vaughan J, Rodeck CH. Ultrasonic estimation of fetal weight: use of targeted formulas in small for gestational age fetuses. Obstetrics and gynecology 1993; 82: 359-364
81. Kehl S, Korber C, Hart N, Goecke TW, Schild RL, Siemer J. New sonographic method for fetuses with small abdominal circumference improves fetal weight estimation. Ultraschall in der Medizin 2012; 33: 469-473
82. Dammer U, Raabe E, Kehl S, Schmid M, Mayr A, Schild RL, Beckmann MW, Faschingbauer F. Sonographic Weight Estimation in Small-for-Gestational-Age Fetuses. Ultraschall in der Medizin 2014, DOI: 10.1055/s-0034-1366754
83. Proctor LK, Rushworth V, Shah PS, Keunen J, Windrim R, Ryan G, Kingdom J. Incorporation of femur length leads to underestimation of fetal weight in asymmetric preterm growth restriction. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2010; 35: 442-448
84. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. American journal of obstetrics and gynecology 1990; 162: 387-391
85. Magann EF, Isler CM, Chauhan SP, Martin JN, Jr. Amniotic fluid volume estimation and the biophysical profile: a confusion of criteria. Obstetrics and gynecology 2000; 96: 640-642
86. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: a meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2009; 104: 184-188
87. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. The Cochrane database of systematic reviews 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD006593.pub2: CD006593



88. Kehl S, Schelkle A, Thomas A, Puhl A, Meqdad K, Tuschy B, Berlit S, Weiss C, Bayer C, Heimrich J, Dammer U, Raabe E, Winkler M, Faschingbauer F, Beckmann MW, Sutterlin M. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016; 47: 674-679
89. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *American journal of obstetrics and gynecology* 1989; 161: 1055-1060
90. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011; 37: 135-142
91. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 11: CD007529
92. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 206: 300-308
93. O'Dwyer V, Burke G, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Defining the residual risk of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with normal umbilical artery blood flow. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014; 211: 420 e421-425
94. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *Journal of perinatal medicine* 2010; 38: 239-246
95. Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Albright CM, Chauhan SP, Wenstrom KD. Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 2015; 125: 863-869
96. Nicolaides KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of End Diastolic Frequencies in Umbilical Artery - a Sign of Fetal Hypoxia and Acidosis. *Brit Med J* 1988; 297: 1026-1027
97. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1997; 9: 271-286
98. Brodzki J, Morsing E, Malcus P, Thuring A, Ley D, Marsal K. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 34: 288-296
99. Hartung J, Kalache KD, Heyna C, Heling KS, Kuhlig M, Wauer R, Bollmann R, Chaoui R. Outcome of 60 neonates who had ARED flow prenatally compared with a matched control group of appropriate-for-gestational age preterm neonates. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; 25: 566-572
100. Vasconcelos RP, Brazil Frota Aragao JR, Costa Carvalho FH, Salani Mota RM, de Lucena Feitosa FE, Alencar Junior CA. Differences in neonatal outcome in fetuses with absent versus reverse end-diastolic flow in umbilical artery Doppler. *Fetal diagnosis and therapy* 2010; 28: 160-166
101. Nienhuis SJ, Vles JS, Gerver WJ, Hoogland HJ. Doppler ultrasonography in suspected intrauterine growth retardation: a randomized clinical trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1997; 9: 6-13

102. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. 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. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 182: 81-86
103. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001; 18: 571-577
104. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2001; 18: 564-570
105. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology* 1992; 166: 1262-1270
106. Dubiel M, Gudmundsson S, Gunnarsson G, Marsal K. Middle cerebral artery velocimetry as a predictor of hypoxemia in fetuses with increased resistance to blood flow in the umbilical artery. *Early human development* 1997; 47: 177-184
107. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012; 165: 141-155
108. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, Pezzullo J. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 36: 166-170
109. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995; 173: 10-15
110. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flows in predicting pH and blood gases measured in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1995; 102: 963-969
111. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999; 180: 750-756
112. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstetrics and gynecology* 2007; 109: 253-261
113. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011; 37: 191-195
114. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Pilu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002; 19: 225-228
115. HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000; 15: 209-212
116. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstetrics and gynecology* 2011; 117: 618-626

117. Morales-Rosello J, Khalil A. Fetal cerebral redistribution: a marker of compromise regardless of fetal size. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2015; 46: 385-388
118. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014; 211: 288 e281-285
119. Khalil AA, Morales-Rosello J, Elsaddig M, Khan N, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. The association between fetal Doppler and admission to neonatal unit at term. *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 213: 57 e51-57
120. Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorgiou A, Thilaganathan B. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *American journal of obstetrics and gynecology* 2015; 213: 54 e51-10
121. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, Achiron R. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010; 36: 93-111
122. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003; 22: 240-245
123. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2011; 38: 295-302
124. Ghidini A. Doppler of the ductus venosus in severe preterm fetal growth restriction: a test in search of a purpose? *Obstetrics and gynecology* 2007; 109: 250-252
125. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010; 152: 3-12
126. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004; 23: 111-118
127. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004; 23: 119-125
128. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007; 30: 750-756
129. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191: 277-284
130. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 9: CD007863
131. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and

- umbilical artery Doppler studies. British journal of obstetrics and gynaecology 1993; 100: 742-745
132. Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arstrom K, Marsal K. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. Lancet 1992; 340: 936-940
133. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Improvements in computerized fetal heart rate analysis antepartum. Journal of perinatal medicine 1996; 24: 25-36
134. [Anonym]. National German Guideline (S1): Use of CTG During Pregnancy and Labour, AWMF Registry No. 015/036. Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 721-732
135. Serra V, Bellver J, Moulden M, Redman CW. Computerized analysis of normal fetal heart rate pattern throughout gestation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2009; 34: 74-79
136. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. American journal of obstetrics and gynecology 1991; 165: 515-523
137. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. Obstetrics and gynecology 1992; 80: 673-678
138. Anceschi MM, Ruozzi-Berretta A, Piazzze JJ, Cosmi E, Cerekja A, Meloni P, Cosmi EV. Computerized cardiotocography in the management of intrauterine growth restriction associated with Doppler velocimetry alterations. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2004; 86: 365-370
139. Dawes G, Meir YJ, Mandruzzato GP. Computerized evaluation of fetal heart-rate patterns. Journal of perinatal medicine 1994; 22: 491-499
140. Piazzze JJ, Anceschi MM, Ruozzi Berretta A, Vitali S, Maranghi L, Amici F, Cosmi EV. The combination of computerized cardiotocography and amniotic fluid index for the prediction of neonatal acidemia at birth: a modified biophysical profile. The Journal of maternal-fetal medicine 2001; 10: 323-327
141. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2008; 115: 1101-1107
142. Nijhuis IJ, ten Hof J, Mulder EJ, Nijhuis JG, Narayan H, Taylor DJ, Visser GH. Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2000; 89: 27-33
143. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. Obstetrics and gynecology 1996; 87: 969-974
144. Ribbert LS, Snijders RJ, Nicolaides KH, Visser GH. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. British journal of obstetrics and gynaecology 1991; 98: 820-823
145. Visser GH, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. American journal of obstetrics and gynecology 1990; 162: 698-703
146. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, group Ts. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet 2015; 385: 2162-2172
147. Manning FA. Fetal biophysical profile: a critical appraisal. Fetal Mat Med Rev 1997; 9: 103-123
148. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses:



- distribution of test results. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006; 27: 41-47
149. Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008; 199: 264 e261-264
150. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008, DOI: 10.1002/14651858.CD000038.pub2: CD000038
151. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2: CD004454
152. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1995; 102: 40-46
153. Cohlen BJ, Stigter RH, Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1996; 8: 252-255
154. Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004; 23: 584-589
155. Robertson MC, Murila F, Tong S, Baker LS, Yu VY, Wallace EM. Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus. *Obstetrics and gynecology* 2009; 113: 636-640
156. Simchen MJ, Alkazaleh F, Adamson SL, Windrim R, Telford J, Beyene J, Kingdom J. The fetal cardiovascular response to antenatal steroids in severe early-onset intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 190: 296-304
157. Nozaki AM, Francisco RP, Fonseca ES, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2009; 88: 350-354
158. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3: CD004661
159. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, Benichou J, group Pt. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial\*. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007; 114: 310-318
160. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, Iams JD, Wapner RJ, Sorokin Y, Alexander JM, Harper M, Thorp JM, Jr., Ramin SM, Malone FD, Carpenter M, Miodovnik M, Moawad A, O'Sullivan MJ, Peaceman AM, Hankins GD, Langer O, Caritis SN, Roberts JM, Eunice Kennedy Shriver NM-FMUN. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England journal of medicine* 2008; 359: 895-905
161. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative G. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 290: 2669-2676
162. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002; 186: 1111-1118
163. [Anonym]. RCOG Scientific Impact Paper No. 29. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. 2011., DOI:

164. [Anonym]. Australian Research Centre for Health of Women and Babies. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child – National Clinical Practice Guidelines. Adelaide; ARCH:2010., DOI:
165. [Anonym]. Committee Opinion No. 652 Summary: Magnesium Sulfate Use in Obstetrics. Obstetrics and gynecology 2016; 127: 195
166. Liu J, Wang XF, Wang Y, Wang HW, Liu Y. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. Medicine 2014; 93: e210
167. Doctor BA, O’Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. American journal of obstetrics and gynecology 2001; 185: 652-659
168. Group GS. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2003; 110: 27-32
169. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, group Gs. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 513-520
170. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011; 37: 501-514
171. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2002; 19: 140-146
172. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? American journal of obstetrics and gynecology 2013; 209: 539 e531-537
173. Wilkinson AR, Ahluwalia J, Cole A, Crawford D, Fyle J, Gordon A, Moorcraft J, Pollard T, Roberts T. Management of babies born extremely preterm at less than 26 weeks of gestation: a framework for clinical practice at the time of birth. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition 2009; 94: F2-5
174. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK, Network NNR. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. American journal of obstetrics and gynecology 2007; 196: 147 e141-148
175. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. American journal of obstetrics and gynecology 2015; 213: 5-15
176. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA, group Ds. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). BMJ 2010; 341: c7087
177. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderman ME, Becker JH, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA, Group DS. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. American journal of obstetrics and gynecology 2012; 206: 406 e401-407

178. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Rijken M, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA, Group DS. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 206: 344 e341-347
179. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013; 208: 376 e371-377
180. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *American journal of obstetrics and gynecology* 2012; 207: 318 e311-316
181. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664-1668
182. Forouzan I. Absence of end-diastolic flow velocity in the umbilical artery: a review. *Obstetrical & gynecological survey* 1995; 50: 219-227
183. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000; 182: 154-158
184. Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Prospect for vaginal delivery of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery blood flow. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003; 82: 828-833
185. Almstrom H, Axelsson O, Ekman G, Ingemarsson I, Maesel A, Arstrom K, Marsal K. Umbilical artery velocimetry may influence clinical interpretation of intrapartum cardiotocograms. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1995; 74: 526-529
186. Lin CC, Moawad AH, Rosenow PJ, River P. Acid-base characteristics of fetuses with intrauterine growth retardation during labor and delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 1980; 137: 553-559
187. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology* 2002; 99: 490-496
188. Hornbuckle J, Vail A, Abrams KR, Thornton JG. Bayesian interpretation of trials: the example of intrapartum electronic fetal heart rate monitoring. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2000; 107: 3-10
189. Lausman A, Kingdom J, Maternal Fetal Medicine C, Gagnon R, Basso M, Bos H, Crane J, Davies G, Delisle MF, Hudon L, Menticoglou S, Mundle W, Ouellet A, Pressey T, Pylypjuk C, Roggensack A, Sanderson F. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2013; 35: 741-757
190. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2000, DOI: 10.1002/14651858.CD000034: CD000034
191. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. The Cochrane database of systematic reviews 2014; 6: CD001059
192. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2003, DOI: 10.1002/14651858.CD000148: CD000148
193. Figueras F, Meler E, Eixarch E, Francis A, Coll O, Gratacos E, Gardosi J. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008; 138: 171-175
194. Meher S, Duley L. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD006175: CD006175

195. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2003, DOI: 10.1002/14651858.CD000137: CD000137
196. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2000, DOI: 10.1002/14651858.CD000167: CD000167
197. Newnham JP, Godfrey M, Walters BJ, Phillips J, Evans SF. Low dose aspirin for the treatment of fetal growth restriction: a randomized controlled trial. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology 1995; 35: 370-374
198. von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, Carleton BC, Gruslin A, Lee B, Lim KI, Liston RM, Miller SP, Rurak D, Sherlock RL, Skoll MA, Wareing MM, Baker PN, Research into Advanced Fetal D, Therapy G. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology 2011; 118: 624-628
199. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews 2014; 2: CD002252
200. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Betamimetics for suspected impaired fetal growth. The Cochrane database of systematic reviews 2001, DOI: 10.1002/14651858.CD000036: CD000036
201. Schleussner E, Lehmann T, Kahler C, Schneider U, Schlembach D, Groten T. Impact of the nitric oxide-donor pentaerythryl-tetranitrate on perinatal outcome in risk pregnancies: a prospective, randomized, double-blinded trial. Journal of perinatal medicine 2014; 42: 507-514
202. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. Lancet 2001; 357: 2002-2006
203. [Anonym]. Diagnosis and treatment of hypertensive pregnancy disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/018, December 2013). Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 900-914
204. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. The New England journal of medicine 2004; 350: 777-785
205. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Stillbirth risk in a second pregnancy. Obstetrics and gynecology 2012; 119: 509-517
206. Bakkevig LS, Bjerkedal T, Hoffman HJ. Small-for-gestational age births in successive pregnancy outcomes: results from a longitudinal study of births in Norway. Early human development 1986; 14: 187-200
207. Evers AC, van Rijn BB, van Rossum MM, Bruinse HW. Subsequent pregnancy outcome after first pregnancy with normotensive early-onset intrauterine growth restriction at <34 weeks of gestation. Hypertension in pregnancy 2011; 30: 37-44
208. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. American journal of obstetrics and gynecology 2013; 208: 374 e371-376
209. Härtel C, Herting E. Nachsorge von Frühgeborenen. Pädiatrische Praxis 2010; 75: 3-20
210. [Anonym]. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. Lancet 1994; 343: 619-629
211. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguere Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstetrics and gynecology 2010; 116: 402-414
212. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine 2014; 160: 695-703



213. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2013; 41: 491-499
214. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal diagnosis and therapy* 2012; 31: 141-146
215. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003, DOI: 10.1002/14651858.CD002863: CD002863
216. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011, DOI: 10.1002/14651858.CD006907.pub2: CD006907
217. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005; 193: 1292-1301
218. Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012; 9: CD000032
219. Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 7: CD004736
220. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015; 2: CD000230
221. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 4: CD000937
222. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 1: CD008873
223. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; 7: CD006780
224. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *British journal of haematology* 2015; 168: 619-638
225. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, Martinelli I, Perna A, Rey E, de Vries JI, Gris JC, Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study G. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood* 2014; 123: 822-828
226. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD001055.pub3: CD001055
227. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA, consortium S. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *Bmj* 2009; 338: b1081
228. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2005; 25: 258-264
229. Marsal K. Obstetric management of intrauterine growth restriction. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2009; 23: 857-870
230. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal diagnosis and therapy* 2011; 29: 148-154

231. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2008; 178: 701-711
232. Stampalija T, Gyte GM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. The Cochrane database of systematic reviews 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD008363.pub2: CD008363