

# Bedeutung, Erkennung u. Management der frühen und späten Wachstumsrestriktion (FGR)

Gyn Konkret, Fr. 23.2. 16.30  
KTM Schneider

## Early onset FGR



## Late onset FGR

- Selten
- GA < 34 SSW
- Problem: Management
- Schwere Plazentainsuffizienz

### Folgen:

- Schwere Hypoxie
- Hohe Morbidität / Mortalität

- Häufig
- GA > 34 SSW
- Problem: Erkennen
- Moderate Plazentainsuffizienz

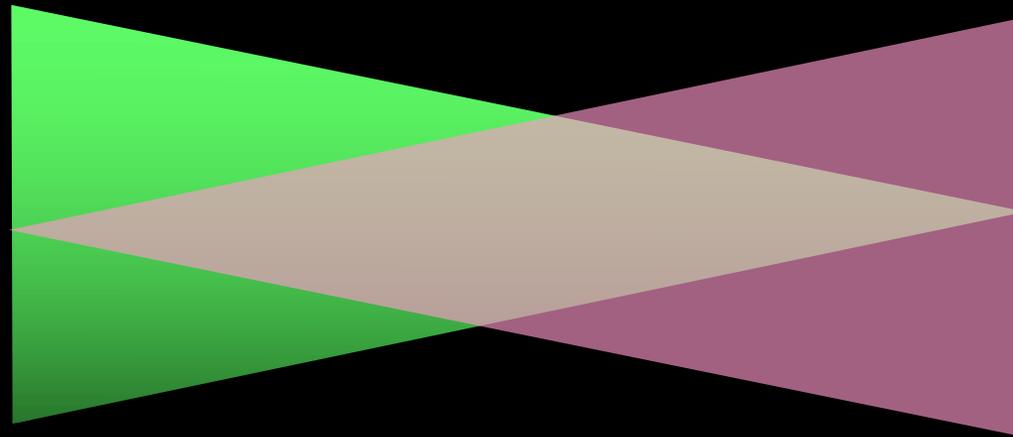
### Folgen:

- Leichte - mäßige Hypoxie
- Niedrige Morbidität / Mortalität
- Aber schlechtes Langzeit outcome

# SGA symmetrisch / asymmetrisch

Zellhyperplasie  
Zellzahl - 16.SSW

Zellhypertrophie  
Zellgröße > 16. SSW



(irreversibel)  
Intelligenzdefekte

**Symmetrische  
SGA (30%)**

**Asymmetrische  
SGA (70%)** (reversibel)

**Hemmung der  
Zellproliferation**



**Chron.  
Zentralisation**



Chromosomale Aberrationen  
Fehlbildung  
virale Infektionen (CMV)  
Drogen, Alkohol

mütterliche Erkrankung – gefäßrelevant  
Path. Plazentaveränderungen  
Praeeklampsie

↑ FW-Menge ↓

# Morbidität und Mortalität des SGA - Feten

## Mortalität

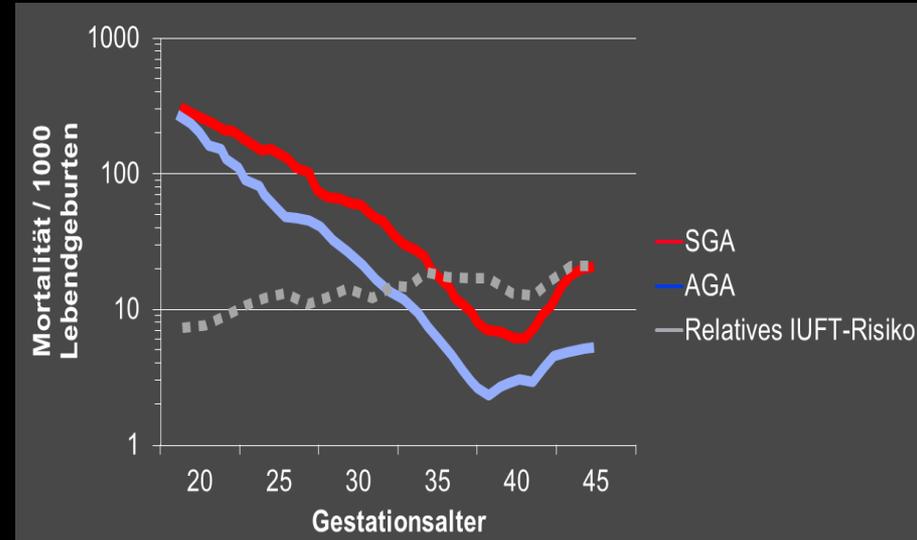
SGA (n=406) vs. AGA (n=2318) < 32 SSW

GA	OR
24 - 25 wks	2,3
26 - 27 wks	3,4
28 - 29 wks	3,9

## Morbidität

SGA (n=1720) vs. AGA (n=18039) 25-30 SSW

Morbidität	OR
Bronchopulmonale Dysplasie	3,42
Retinopathie	2,06
Nekrotisierende Enterocolitis	1,27
RDS	1,19



Westby et al Arch Dis Child 2009

Bernstein et al AJOG 2000



# Intrauterine Retardierung (FGR)

## Kurzzeitmorbidity



Hypoxie / Azidose

Polyglobulie

Hypoglykämie

## Langzeitmorbidity



KHK\*

Art. Hypertonie

Diabetes m. II

Metabol.Syndrom

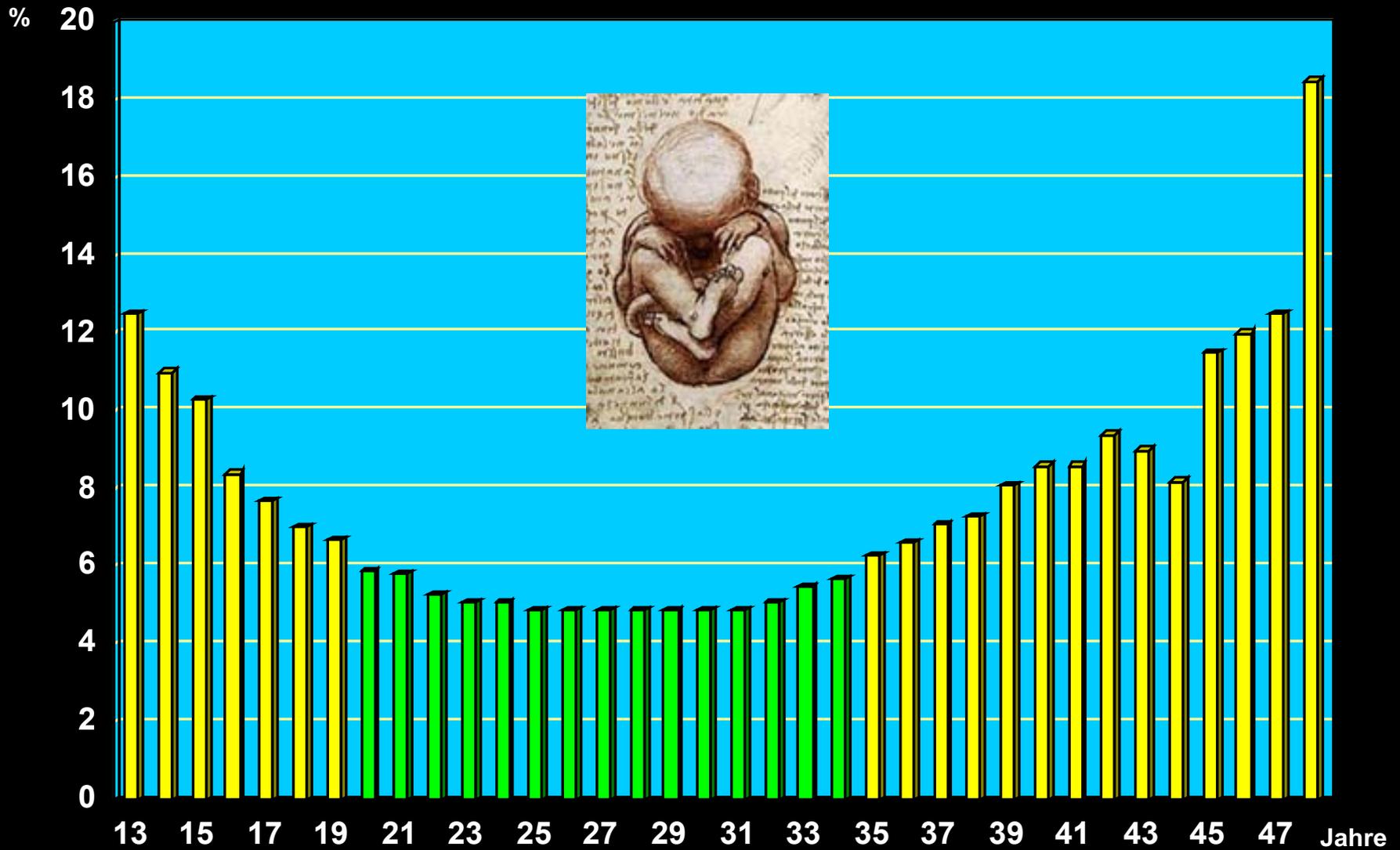
## Letalität



4 - 8 fach

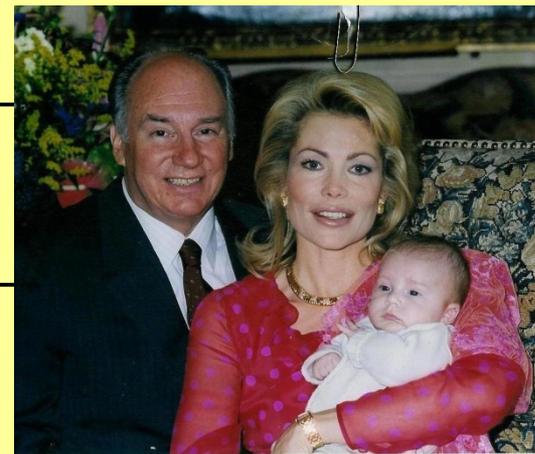
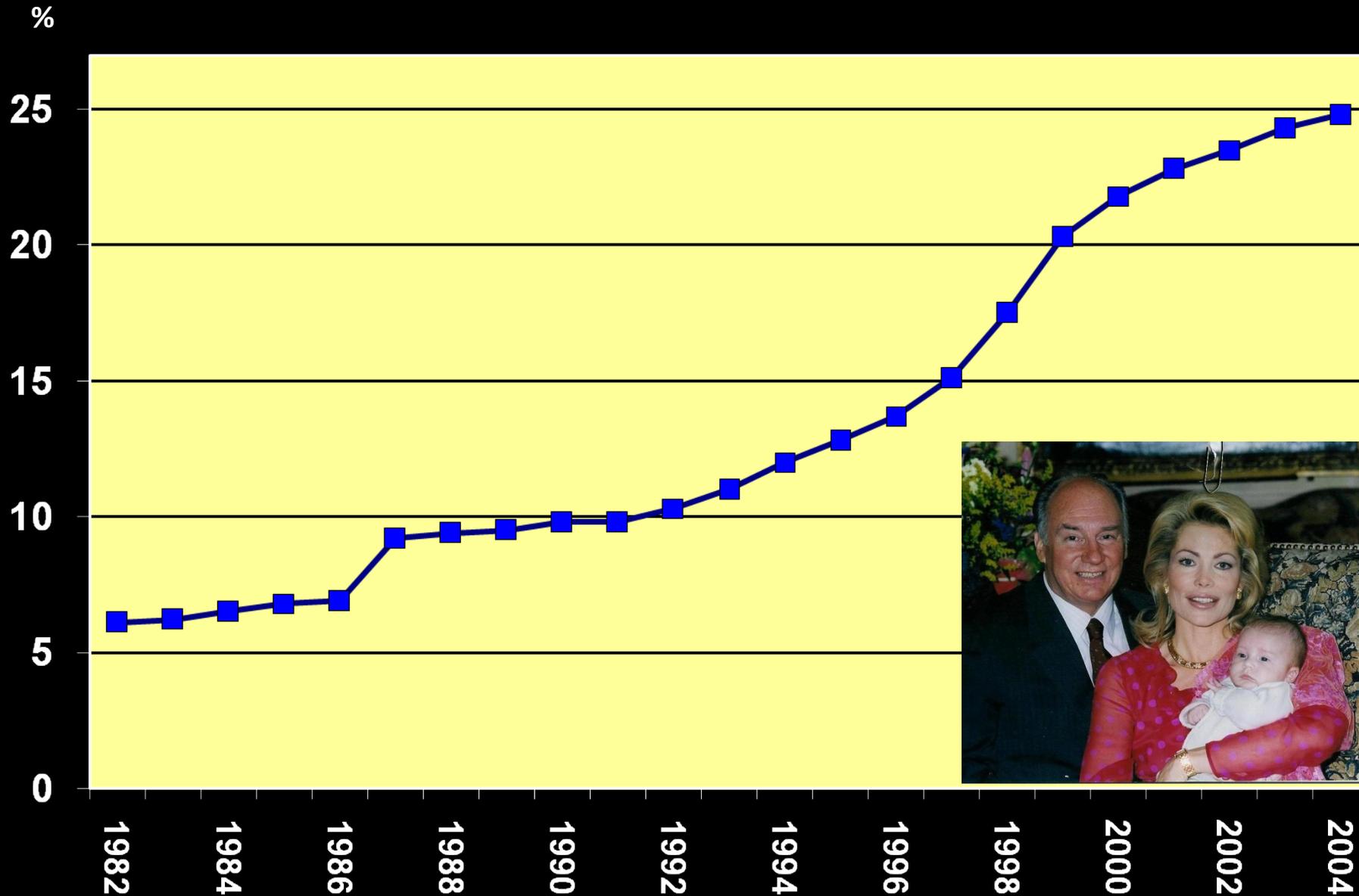
\*Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. Clin Obstet Gynecol 1997; 40:853-63

# Untergewichtigenrate und Mutteralter\*



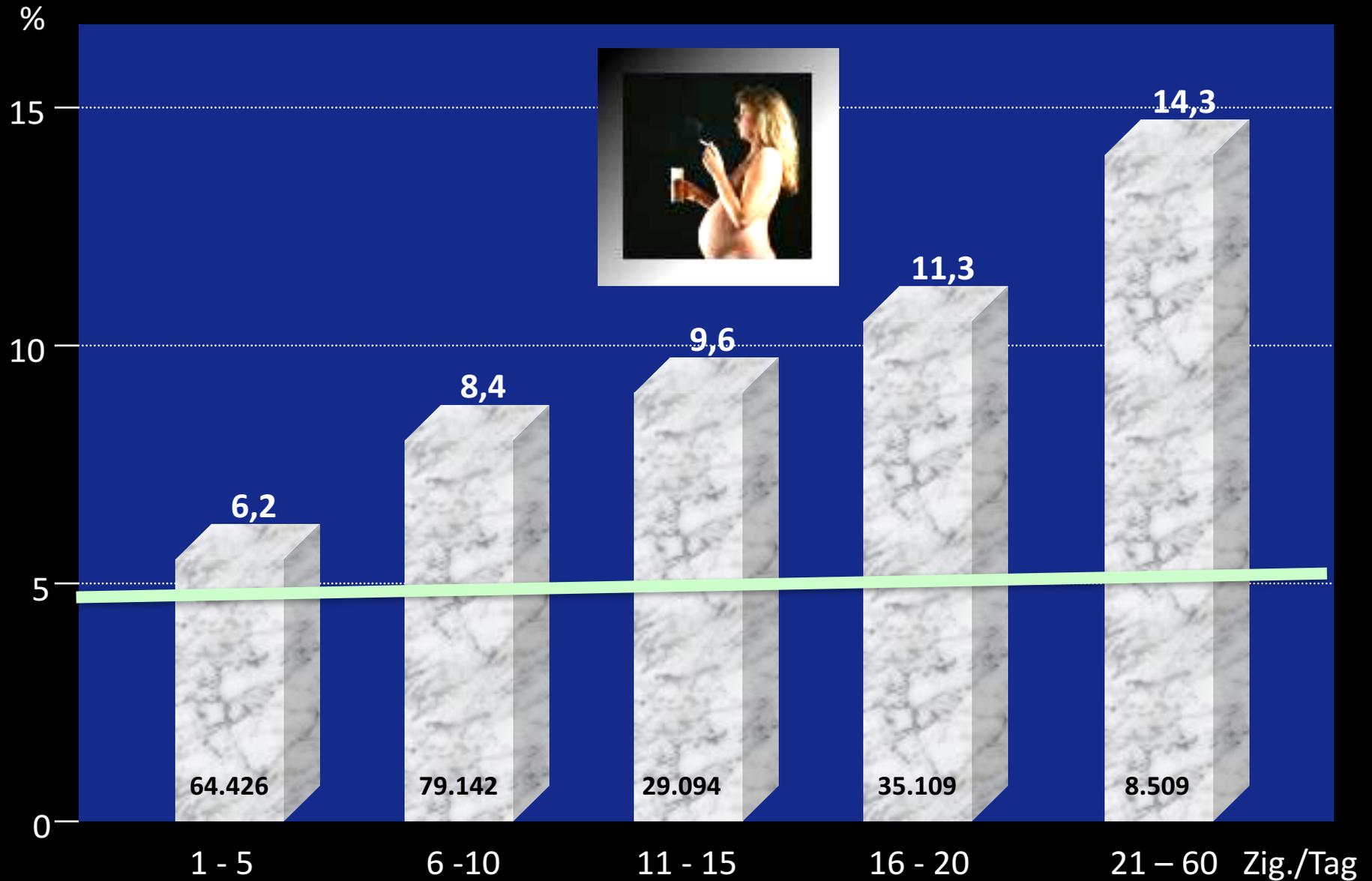
\* Daten der PAG 1995-1997, n= 1.7 Millionen, Voigt und Schneider, 2001, Geburtsgewicht ≤ 2499 g

# Gebäralter $\geq$ 35 Jahre \*



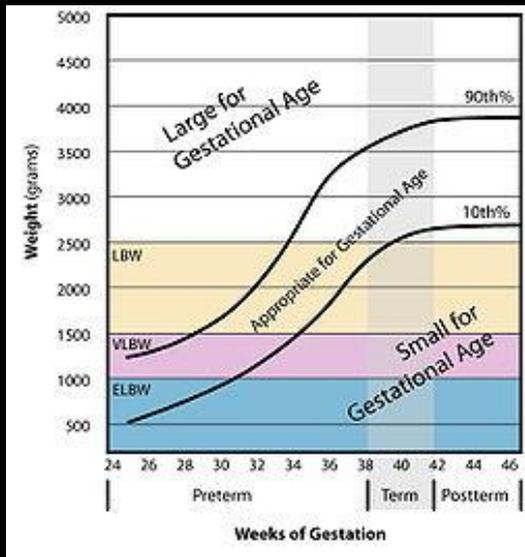
\* Daten der PAG 1981-2005

# Rauchen und Untergewichtigenrate\*



\* Daten der PAG 1995-1997, n= 216.280 Raucherinnen in der Schwangerschaft, Voigt und Schneider, 2000

# Wie erkennt man den SGA-Feten?



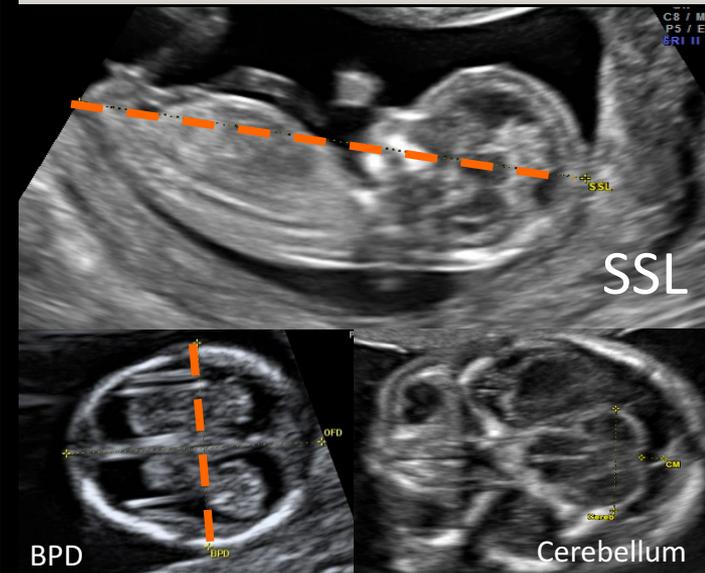
Gestationsalter sonographisch **24** W + **2**

BPD	<b>54,0</b> mm	♦	-----
FOD	<b>68,0</b> mm	♦	-----
KU	<b>191,6</b> mm	♦	-----
CM	mm		-----
TCD	mm		-----
HSVa	mm		-----
HSVp	mm		-----
Hem	mm		-----
AQ	<b>53,0</b> mm		-----
AAP	<b>52,0</b> mm		-----
AU	<b>164,9</b> mm	♦	-----
FL	<b>36,0</b> mm	♦	-----
HSVa/Hem	mm		-----
HSVp/Hem	mm		-----
KU/AU	<b>1,162</b>		-----
BPD/FL	<b>1,500</b>		-----
BPD/FOD	<b>0,794</b>		-----
Gewicht	Hadlock (BPD-KU-AU-FL)		<b>430 g</b>

Biometrie  
fetale Gewichtsschätzung

## Intrauterine Schwangerschaft

Herzaktion	positiv	
Herzfrequenz	<b>160</b> spm	-----
SSL	<b>45,0</b> mm	♦  -----
BPD	<b>16,0</b> mm	♦  -----
FL	<b>6,0</b> mm	♦  -----
Nackentransparenz	mm	-----
<input type="checkbox"/> erweiterte Biometrie...		
<input checked="" type="checkbox"/> <u>US Gestationsalter.. 12W + 2T</u>		



Überprüfung des  
Gestationsalters (I. Trimenon)

# Wie gut erkennen wir den SGA - Feten mit Ultraschall? \*

Ultraschallparameter	Pos. Prädiktionwert
----------------------	---------------------

---

Plazentagrading	16 %
-----------------	------

Femurlänge	19 %
------------	------

Biparietaler Kopfdurchmesser	33 %
------------------------------	------

Fetales Schätzwicht	45 %
---------------------	------

Oligohydramnion	55 %
-----------------	------

Kopf- / Abdomenumfang	62 %
-----------------------	------



# Was ist wirklich ein SGA – Fet ?

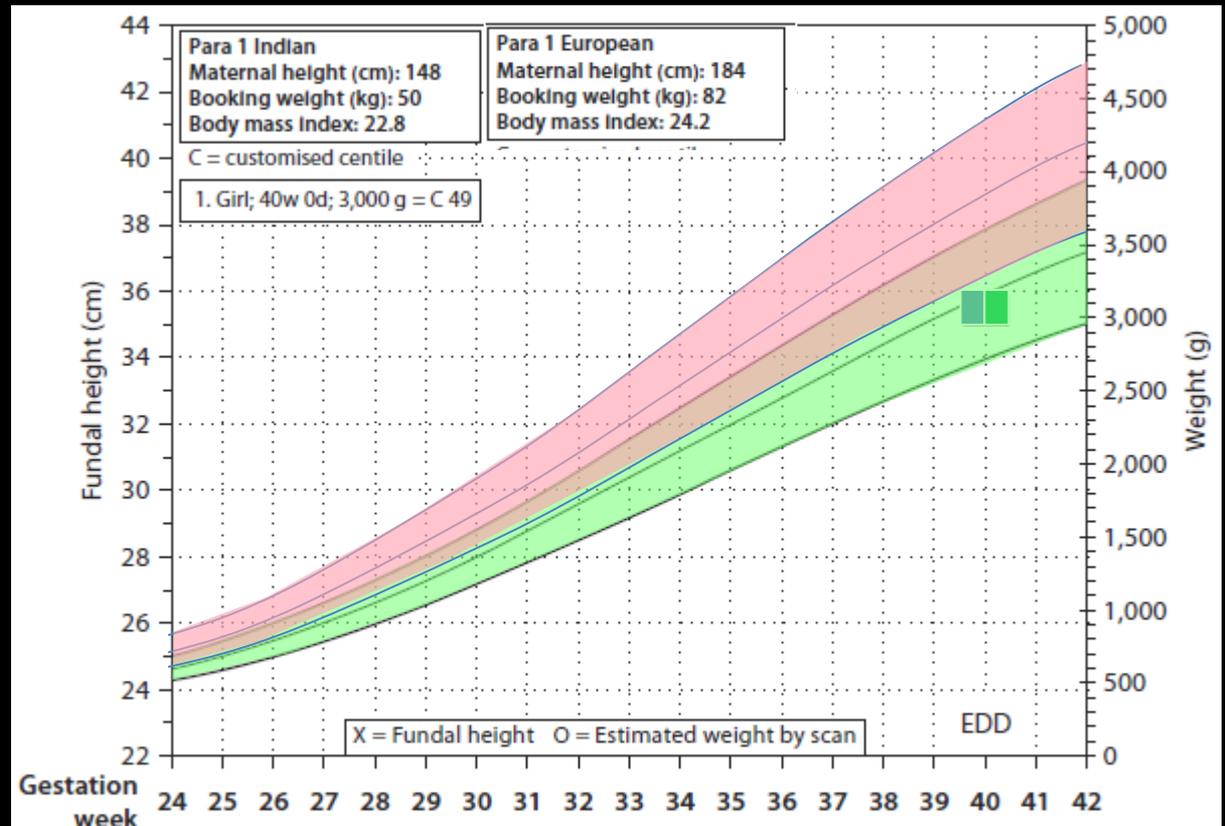
## Konstitutionelle Faktoren mit Einfluss auf das intrauterine Wachstum:

- Ethnische Zugehörigkeit
- Fetales Geschlecht
- Anamnestische Daten
- Befunddaten
  - Körpergröße
  - Ausgangsgewicht
  - Gewichtszunahme

### Should We Customize Fetal Growth Standards?

F. Figueras<sup>a,b</sup> J. Gardosi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Maternal-Fetal Medicine Department, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, and <sup>b</sup>Perinatal Research Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; <sup>c</sup>West Midlands Perinatal Institute, Birmingham, UK



# Perzentilwerte geschlechtsspezifisch

Tab. Fehler! Kein Text mit angegebener Formatvorlage im Dokument..1. Perzentilwerte des Geburtsgewichtes [g] je Tragzeit für Knaben und Mädchen (Deutschland 1995 – 2000, n=2,3 Mio. Einlinge, geglättete Werte mit Hilfe der polynomialen Regression). (Nach Voigt et al. 2006)

SSW	Geburtsgewicht (Perzentilen)									
	5.		10.		50.		90.		95.	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
23+0–23+6	400	420	430	450	580	600	700	720	750	770
24+0–24+6	460	480	490	510	670	690	800	840	860	880
25+0–25+6	520	540	560	600	760	800	930	970	990	1030
26+0–26+6	590	610	640	680	880	940	1060	1120	1140	1180
27+0–27+6	650	690	710	770	1000	1080	1220	1280	1300	1360
28+0–28+6	710	750	800	860	1120	1220	1390	1450	1460	1520
29+0–29+6	790	830	900	960	1250	1350	1570	1630	1650	1710
30+0–30+6	900	940	990	1070	1420	1520	1770	1830	1850	1910
31+0–31+6	1010	1070	1100	1180	1590	1690	1960	2020	2050	2110
32+0–32+6	1140	1200	1260	1340	1790	1890	2180	2260	2280	2360
33+0–33+6	1300	1360	1470	1550	2030	2130	2470	2550	2610	2690
34+0–34+6	1530	1600	1710	1790	2270	2390	2770	2850	2920	3000
35+0–35+6	1790	1870	1980	2060	2550	2640	3060	3140	3230	3320
36+0–36+6	2060	2140	2230	2330	2760	2860	3290	3390	3460	3550
37+0–37+6	2290	2400	2460	2570	2970	3090	3500	3620	3660	3770
38+0–38+6	2500	2620	2660	2780	3160	3300	3690	3840	3850	4000
39+0–39+6	2670	2790	2820	2950	3320	3470	3850	4010	4020	4180
40+0–40+6	2800	2910	2940	3070	3450	3600	4000	4170	4180	4350
41+0–41+6	2890	3010	3050	3160	3540	3700	4100	4290	4300	4470
42+0–42+6	2900	3030	3050	3200	3580	3760	4180	4350	4360	4520
43+0–43+6	2770	2860	2920	3040	3530	3670	4130	4340	4340	4510

# Verbesserte Erkennung des SGA - Feten \*

Individuelle Schätzwerte unter Einbeziehung von:

Mütterl. Länge

Mütterl. Ausgangsgewicht

Fetales Geschlecht

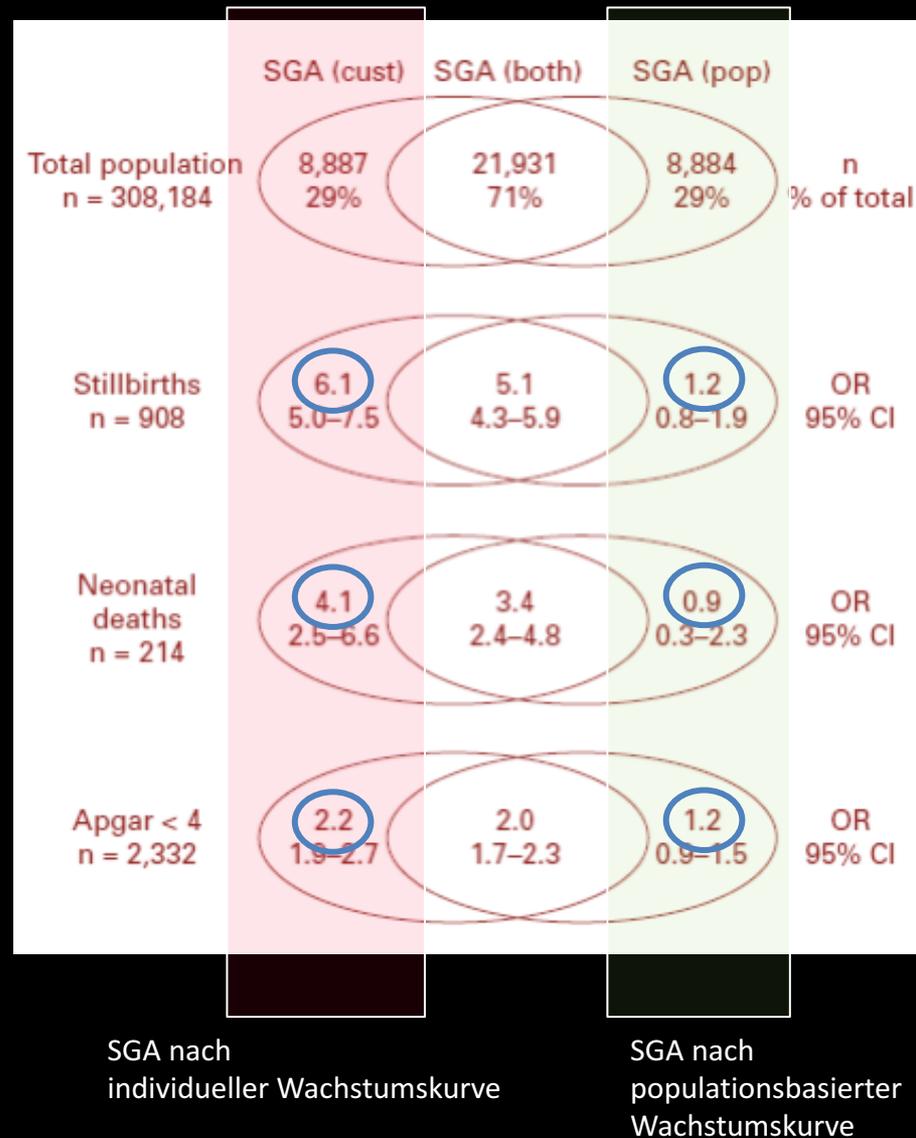
Ethnische Herkunft



FP-Rate → 28%

FN-Rate → 24%

# Was ist das gefährdete „SGA Kind“



# Wie Differenzierung SGA / FGR ?

sonographisch geschätztes fetales Gewicht bzw. Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile des jeweiligen Gestationsalters

## SGA

- Plazenta strukturell unauffällig

normaler Doppler

## FGR

- 20% kleine Plazenta mit normaler Histologie
- 80% Zottenwachstumsstörungen

i.d.R. placentare Perfusionsstörung:  
pathologischer Doppler

# Physiologie der Plazentation

## Trophoblastinvasion

- Auskleidung des Endothels der Spiralarterien mit Trophoblastzellen
- Auflösung des Endothels
- Abbau der Tunica muscularis der Spiralarterien
- Ersatz durch fibröses Gewebe
- Erweiterung der Spiralarterien,

Gefäße maximal dilatiert (2-30fach)

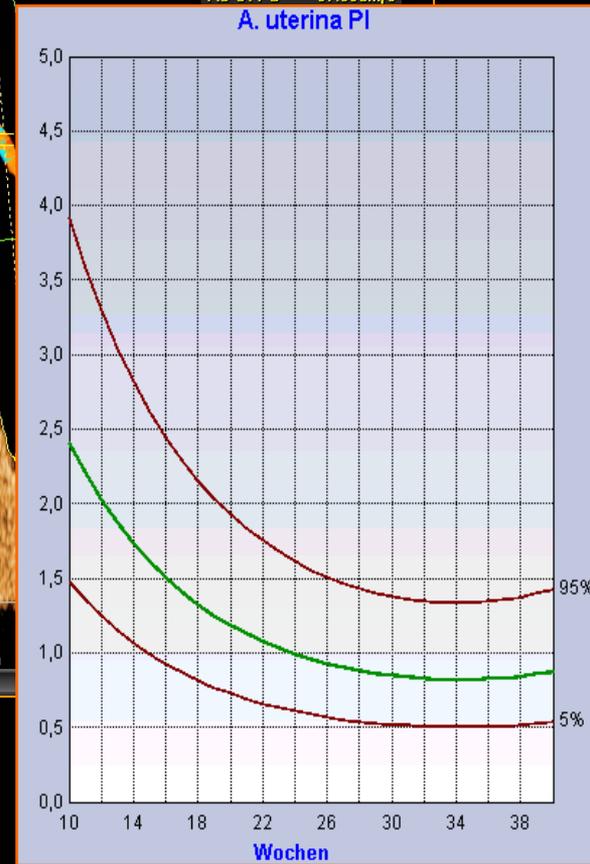
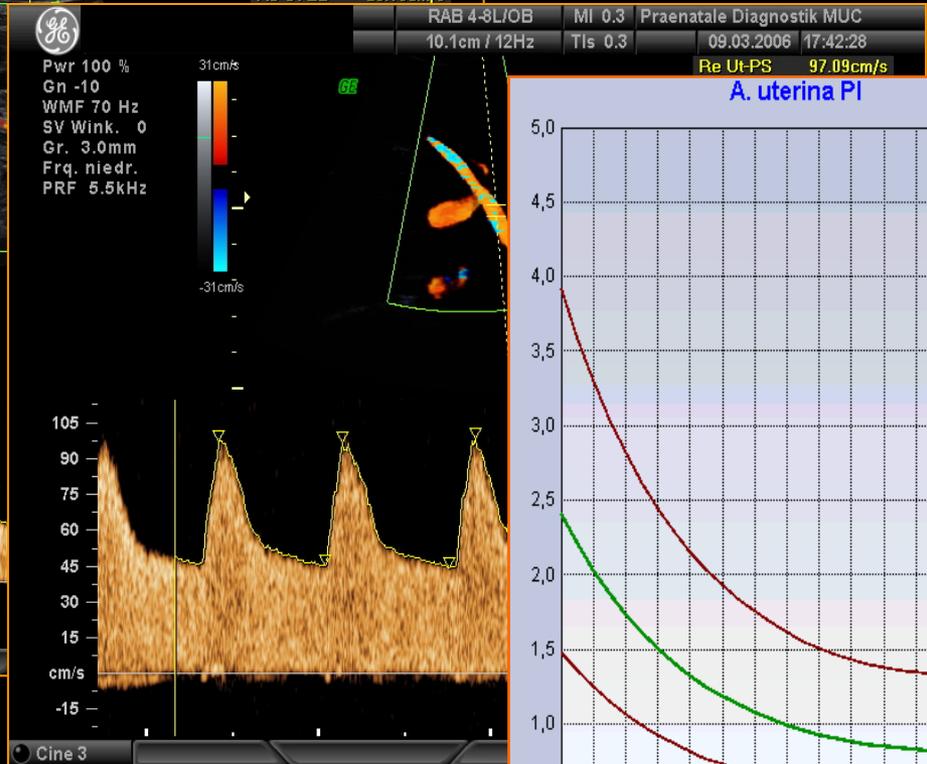
Erhöhung des Blutflusses zugunsten der Plazenta

Verlust der neurovaskulären bzw. über Gefäßmediatoren (Prostaglandine etc.) vermittelten maternalen vasomotorischen Kontrolle



A. uterina (2x) > Aa. arcuatae > Aa. basales > Aa. Spirales (30x)

# Uterines Gefäßgebiet (Gefäßwiderstand sinkt)



Die Aa. uterinae repräsentieren das Geschehen in der Uteruswand bis zur Öffnung der Spiralarterien in den intervillösen Raum

# Frühbehandlung mit low-dose ASS im Risikokollektiv

Low Dose ASS: Risiko-Reduktion - Beginn spätestens 16.SSW vs. (nach)

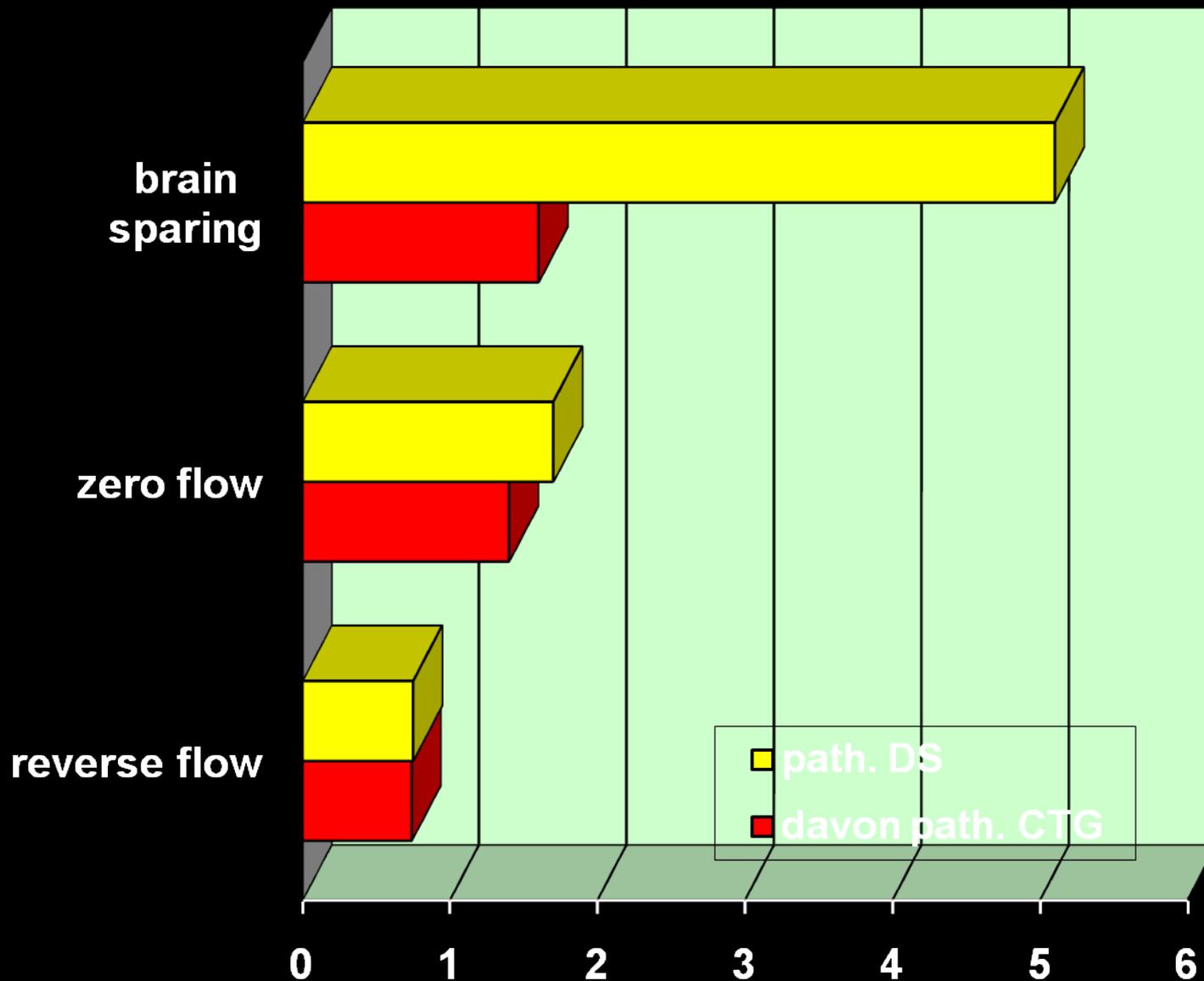
Pat. mit mittlerem bis hohem Risiko für PE

PE	um 53%	(22%)
Schwere PE	um 82%	(n.s.)
FG	um 65%	(10%)
IUGR	um 54%	(n.s.)

# Doppler CRT Art. umb. in high risk Kollektiven (IUGR, SIH; 11 Studien n ≈ 7000)

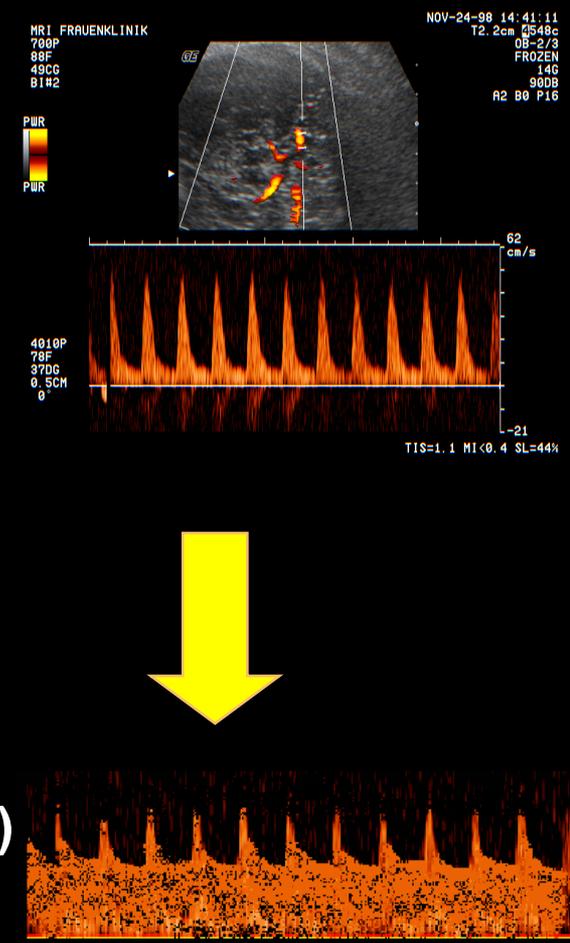
	Odds ratio	95% Conf. Intervall
● PNM	0.71	0.50 - 1.01
● Geburtseinleitung	0.83	0.74 - 0.93
● Fetal distress	0.81	0.59 - 1.13
● Sectioentbindung	0.94	0.82 - 1.06

# Pathologisches DS - Muster Art. umb. und path. CTG\*



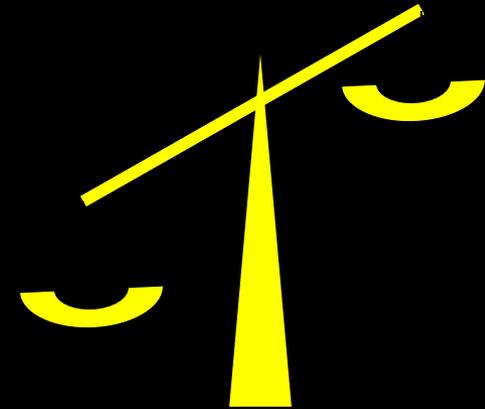
# Klinische Befunde bei Blutumverteilung\*

Parameter	DS o.B (n=136)		DS BS (n=90)
IUGR-Rate	14 (10%)	p < 0.05	19 (21%)
Op. wg. Distress	16 (12%)	p < 0.05	23 (26%)
NICU	3 (2%)	p < 0.01	11 (12%)
Fehlbildungen	2 (1.5%)	p < 0.05	8 (9%)
Neonatale Mortalität	0 (0%)	p < 0.05	3 (3.3%)



# Optimale Geburtsplanung ist entscheidend

Wann profitiert der Fet von der Entbindung ?



**Kompromittierung**

**Frühgeburt**

Welche Überwachungsmethode erkennt die Dekompensation früh genug ?

Früh genug meint ohne Anstieg von Langzeit-Handicaps

# Einschlußkriterien EUROGRIT-Studie

- Gestationsalter zwischen 24. u. 36. SSW
- Wachstumsretardierter, gefährdeter Fet
- Unsicherheit des Geburtshelfers

sofortige Entbindung:



# EUROGRIT - Ergebnisse\*



- randomisiert 548 Mütter (15\*\*)  
588 Kinder (18\*\*)
- sofortige Entbindung 296
- aufgeschobene Entbindung 292
- 2-Jahres-Outcome erhalten 573
- sofortige /verzögerte Entb. Dt 4,7 d 24.-30. SSW  
2,3 d 31.-36. SSW

\* Lancet 2004;364:513-20. The GRIT Study group

\*\* Patienten, Abteilung Perinatalmedizin r. d. Isar; München

# Follow up nach 2 Jahren EUROGRIT Studie\*

	Entbindung	
	sofort (n=290)	aufgeschoben (n=283)
<b>Mortalität</b>	12% (9,1%)	11% (8,3%)
<b>normale Entwicklung</b>	81%	84%
<b>schwere Behinderung</b>	7%	4%
<b>Cerebralparese</b>	5%	1%
<b>Griffith's DQ &lt; 70</b>	5%	4%

# Zu venösen Dopplerflussmustern liegen bis dato nur follow up – Daten bis zum 2. Lebensjahr vor !

Autor (IUGR)	Jahr	n	Muster	Nachbeob.	Ergebnisse
Meher et al. (Review)	2015	1198	ACM red.	2 Jahre	mehr neurol. Probleme
Brodzki et al.	2009	42	ARED	2 Jahre	< 30. SSW; CP 14%
Gerber et al.	2006	69	ARED	5 Jahre	18% neurol. Dysfunktion
Kutschera et al.	2002	16/14	ARED/ACM	3-6 Jahre	identisch schlechtes outcome
Wienerroither et al.	2001	23 /38	ARED	7 Jahre	Sign. schlechtere intellekt. u. neuromot. Entwicklung gg.über Kontrollgruppe
Skrablin et al.	2000	114	path. DS	3 Jahre	16% neurol. Dysfunktion
Montenegro et al.	1998	88	ARED	5 Jahre	14% neur. Handicap
Scherjon et al.	1996	105	ACM, UA	6 Mon	beschleunigte Myelinisierung
Valcomonico et al.	1994	20/40	ARED	18 Mon.	12% bei zero-, 35% bei reverse flow neurol. Handicap

# Doppler-flow Muster bei Hypoxie\*

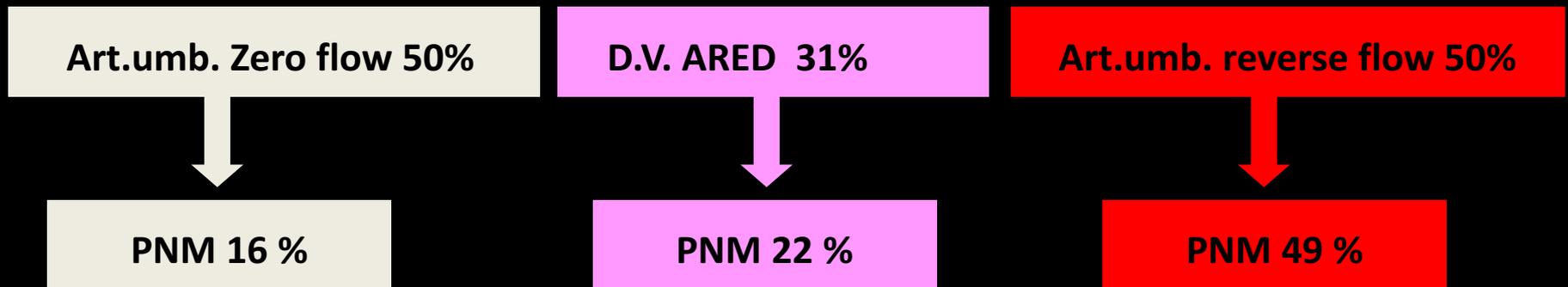
Fetale Gefäße	silent state	early redistrib.	late redistrib.	decompens.
A.c.m. (distal)	↓	↓	↓	↑
A.c.m. (proximal)	→ ↓	↓	↓	↑
Ac.ant.	→ ↓	↓	↓	↑
A.c. post.	→ ↓	↓	↓	↑
Carotis int.	→ ↓	↓	↓	↑
Carotis int. comm.	→ ↓	↓	↓	↑
Aorta	→ ↑	↑	↑ (ADF)	↑ (RDF)
A.umb.	→ ↑	↑	↑ (ADF)	↑ (RDF)
A.renalis	→ ↑	↑	↑	↑
A.iliaca ext.	→ ↑	↑	↑	↑
A. femoralis	→ ↑	↑	↑	↑
Pulmonal valve	→	↑	↑	↑
Aortic valve	→	↓	↓	↑
Mitral valve	→	→	→	↑
Tricuspidal valve	→	→	→	↑
Vena cava inf.	→	→	→	↑
Ductus venosus	→	→	→ ↑	↑ (RDF)
Vena umb.	→	→	→ ↑	↑ (Puls.)

\* Clerici et al. Biol Neonate 2001; 79:246-253

# ARED flow - Begleitpathologie\*

n = 60; 24-34 SSW;  $\Delta$  t Diagnose Entbindung: 6 Tage (0-68) Tage

ACM	97%
IUGR	87%
Art. ut. notch	85%
AFI	80%
Hyperechogener Darm	43%
PE, HELLP	35%
D.V. ARED	31%





# Truffle Gruppe



Turin 2001



München 2002 u. 2012

## Trends im Verhältnis zur Zeit vor Entbindung und zu Referenzbereichen

STV

DV

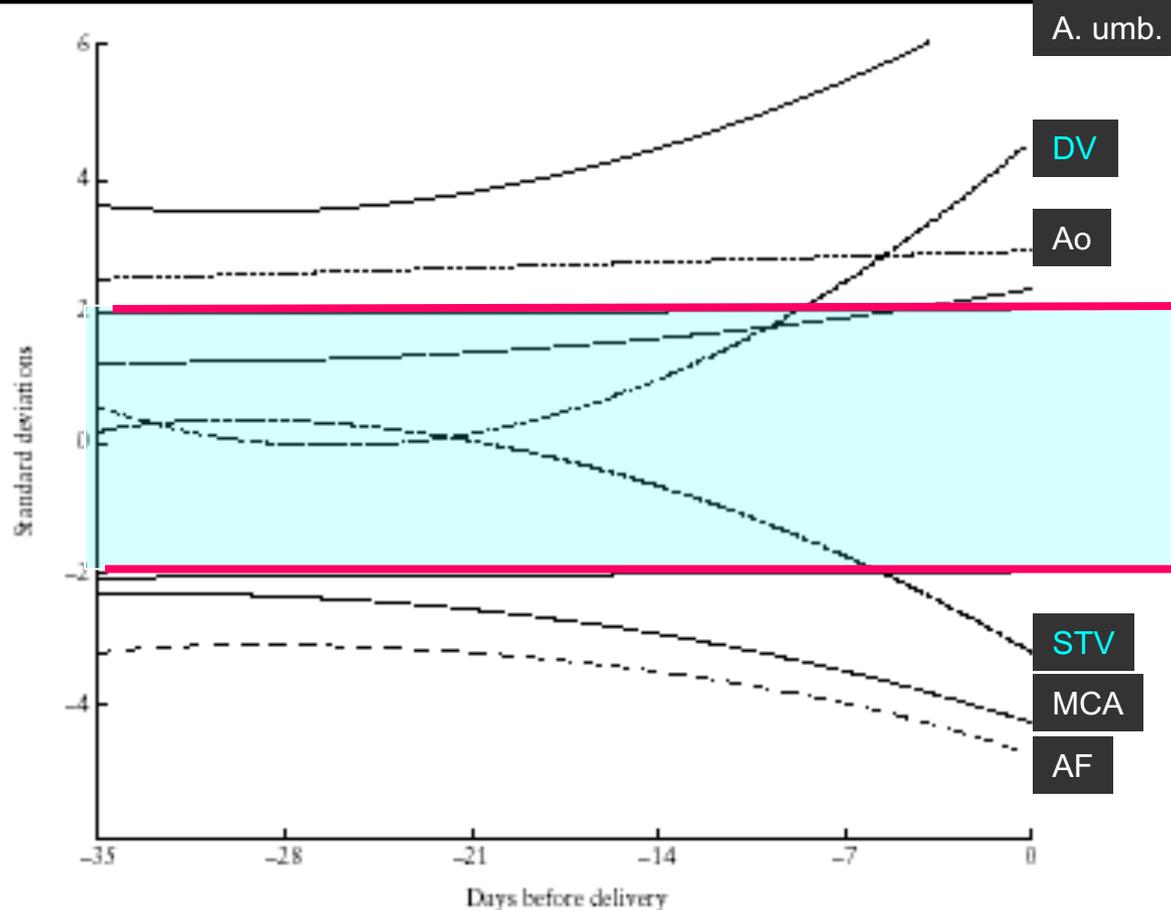
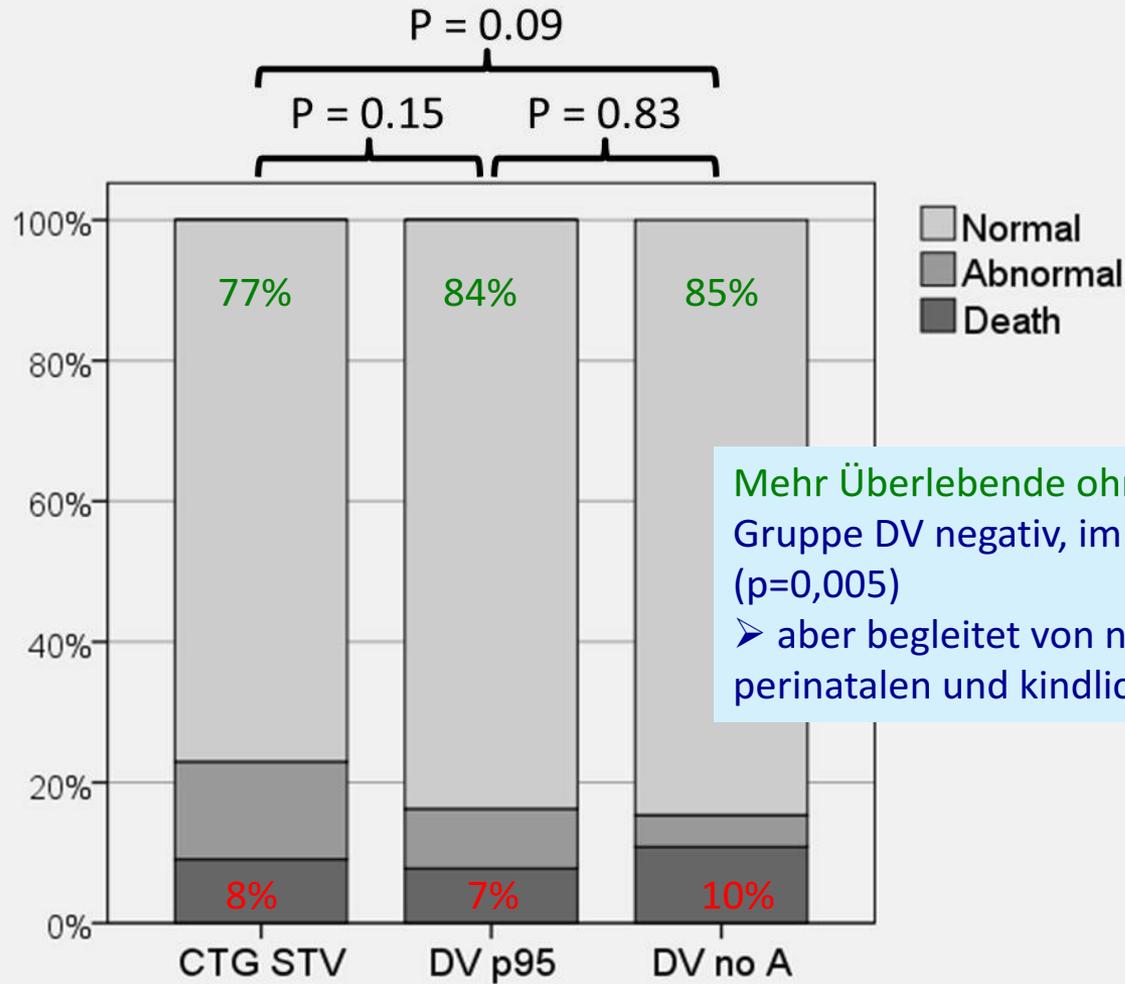


Figure 3 Trends over time of ... or at 32 weeks of gestation).  
—, middle cerebral artery;

Pathologisch relativ kurz vor Dekompensation, etwa gleichzeitig

# 2-Jahres Outcome

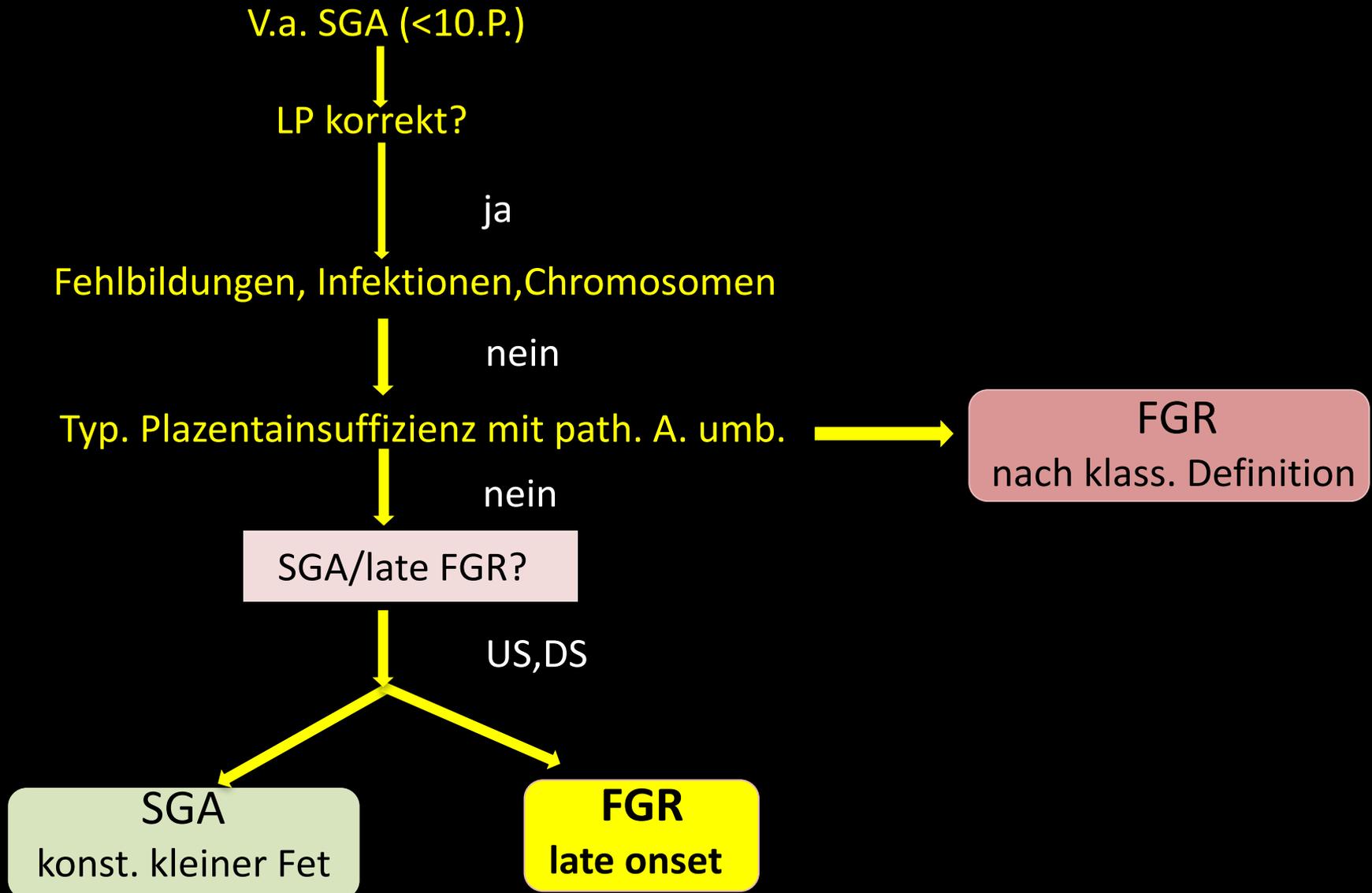


Mehr Überlebende ohne neurologische Schäden in Gruppe DV negativ, im Vergleich zur CTG Gruppe ( $p=0,005$ )  
➤ aber begleitet von nicht signifikantem Anstieg der perinatalen und kindlichen **Mortalität**

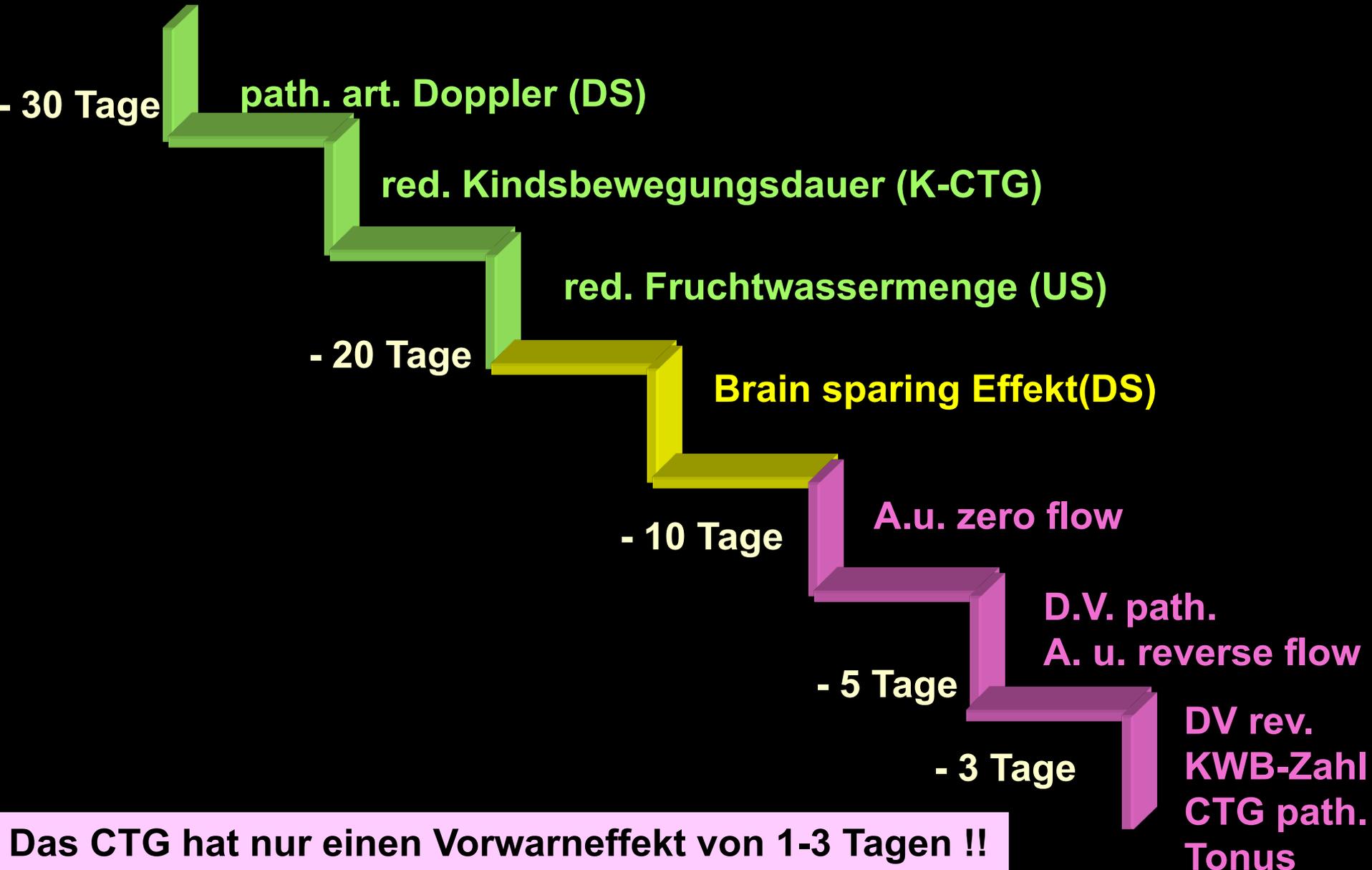
## Major neonatal mortality/morbidity

	GRIT early	GRIT late	TRUFFLE
liveborn	296	291	497
NND	23 (8%)	12 (4%)	29 (6%)
BPD	-	-	49 (10%)
IVH	44 (21%)	33 (18%)	11 (2%)
PVL	17 (8%)	8 (4%)	5 (1%)
NEC	18 (6%)	12 (4%)	14 (3%)

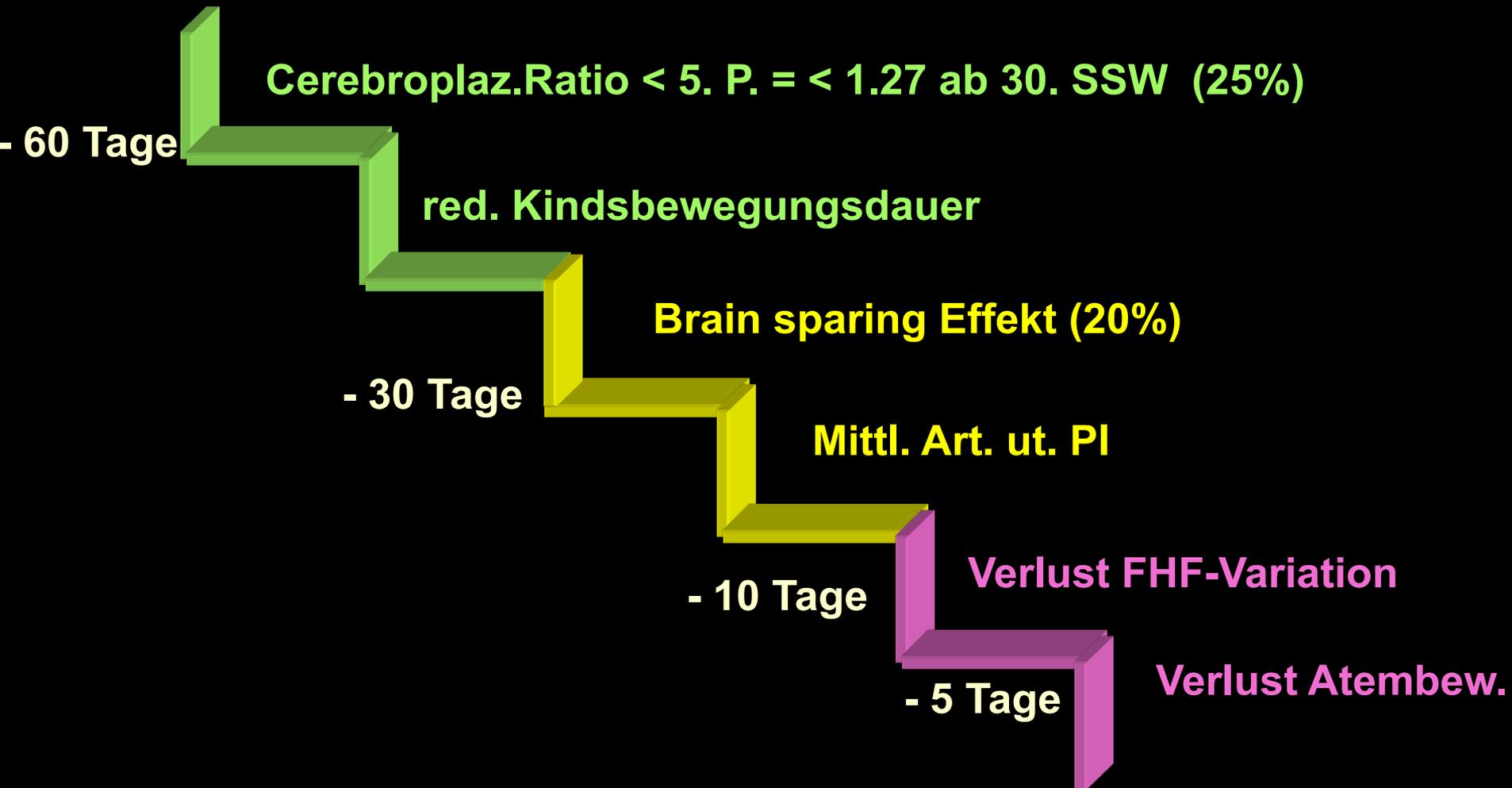
# Frühe und späte FGR



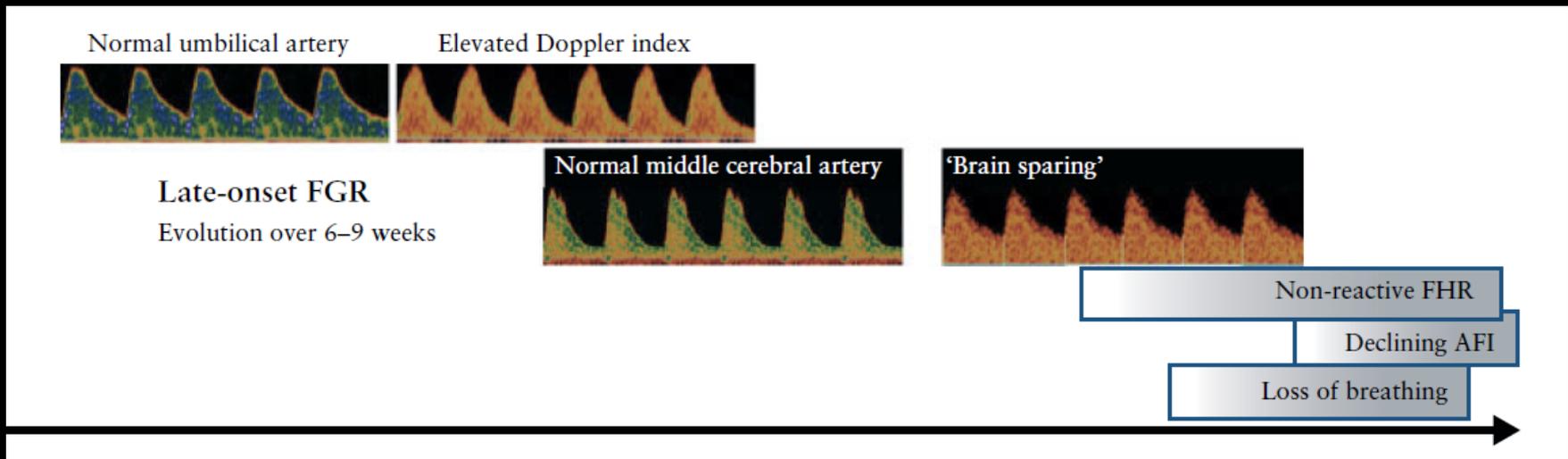
# Zeitsequenz vor der Dekompensation bei früher FGR



# Zeitsequenz vor der Dekompensation bei später FGR\*

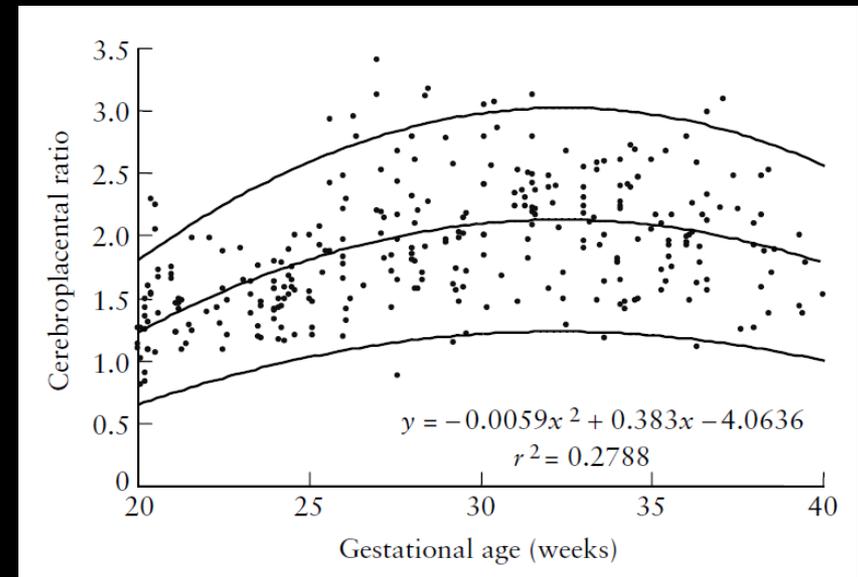


# Zeitsequenz vor der Dekompensation bei später FGR



- Zunächst RI ACM / RI A.umb (UPR) konst.
- RI A. umb. oft lange normal oder leicht erhöht (Plazentare Dysfunktion geringer)
- Brain sparing als fetale Regulation:  
(A.c.m. ggf. auffällig vor A. umbilicalis)
- Blutumverteilung :  
(Frontalhirn ↓ Basalganglien ↑ )
- Keine kardiovaskuläre Adaptation, daher **keine venöse Pathologie**

Nach Baschat 2011



Nach Baschat / Gembruch 2004

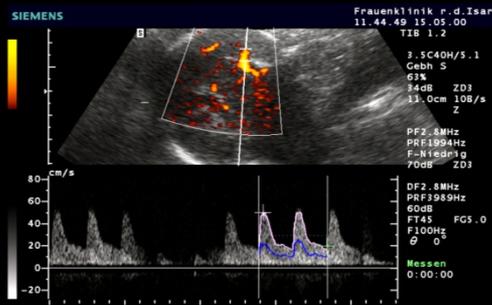
# FGR + Brain sparing

## A. cerebri media

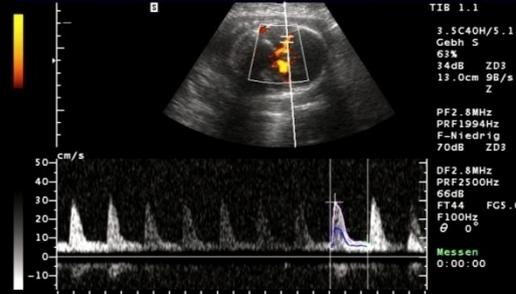
nur **intermittierend** Brainsparing

dann „Normalisierung“ = Dekompensation

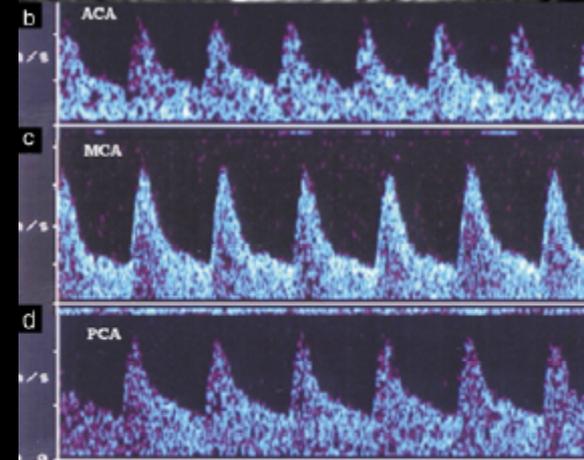
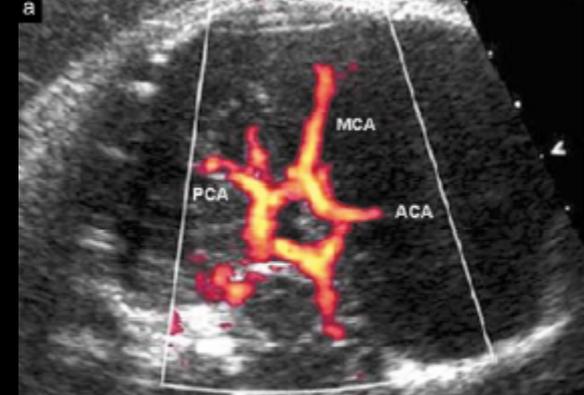
Hinweis auf terminalen Breakdown der Autoregulation



PS= 49.8cm/s ED= 19.7cm/s TAMx= 28.9cm/s TAMn= 14.5cm/s  
PI= 1.04 RI= 0.60 PS/ED= 2.53  
Marker an die Enddiastole setzen und SET drücken.



PS= 28.9cm/s ED= 7.2cm/s TAMx= 13.5cm/s TAMn= 8.4cm/s  
PI= 1.61 RI= 0.75 PS/ED= 4.01  
Marker an die Enddiastole setzen und SET drücken.



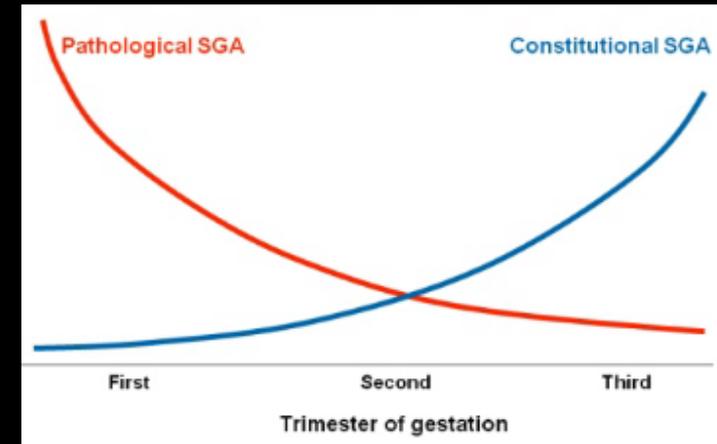
## A. cerebri anterior

Brainsparing **persistierend**

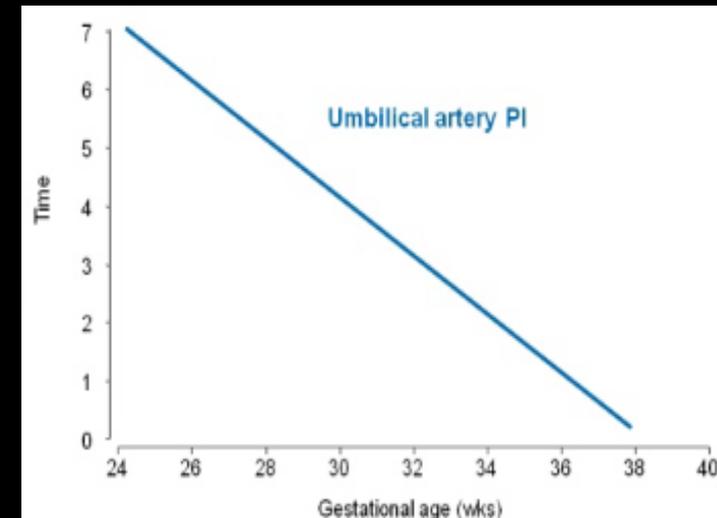
# Überwachung frühe u. späte FGR

	Identifikation	Prävention Mortaliät / Morbidität
Frühe IUGR	einfach	<b>schwierig</b>
Späte IUGR	schwierig	<b>einfach</b>

- Oft geringe Ausprägung (Wachstum, FW)
- Begleitende hypertensive Erkrankung fehlt i.d.R.
- Doppler A. umbilicalis weniger zuverlässig als bei früher FGR
  - Pathologie-Kaskade mit verkürzten Intervallen
  - Pathologischer Widerstand bei Reduktion der plazentaren Kapazität um 30-50%
    - Frühschwangerschaft: fetales Überleben möglich
    - **Spätschwangerschaft: IUFT**
- A.c.m. ggf. mit isolierter Widerstandserniedrigung ohne periphere Pathologie



Intervall  
Dopplerpathologie–CTG-Pathologie



# Prognose späte FGR - Brain sparing

- perinatales outcome identisch wie Gruppe ohne Brain sparing
- 2.L:bensjahr: Zeichen der Frontalhirnbeeinträchtigung
  - Feinmotorik / Grobmotorik vergleichbar,
  - schlechteres Sozialverhalten,
  - schlechteres Kommunikationsverhalten,
  - schlechteres Problemlösungsverhalten

Table 3 Mean Age & Stage Questionnaire (ASQ) centiles of the study groups

ASQ developmental area	Controls (n = 97)	SGA fetuses		P*‡	P†‡
		Non-redistributed (normal MCA-PI) (n = 100)	Redistributed (abnormal MCA-PI) (n = 25)		
Communication	61.3 (25.1)	67.4 (21.6)	53.1 (28.7)	0.01	0.006
Gross motor	55.3 (21.5)	53.3 (22.6)	52.7 (26.7)	0.73	0.4
Fine motor	43.7 (26.6)	44.3 (29.2)	45.1 (30.0)	0.62	0.35
Problem-solving	49.0 (26.8)	47.4 (27.8)	39.7 (26.0)	0.06	0.04
Personal-social	57.0 (26.2)	44.9 (26.2)	42.2 (27.6)	0.002	0.07

Values are mean (SD) centiles. \*Comparison between the three groups. †Comparison between SGA groups. ‡Adjusted for socioeconomic level. MCA-PI, middle cerebral artery pulsatility index; SGA, small-for-gestational age.

# Prognose späte FGR - Cerebralparese

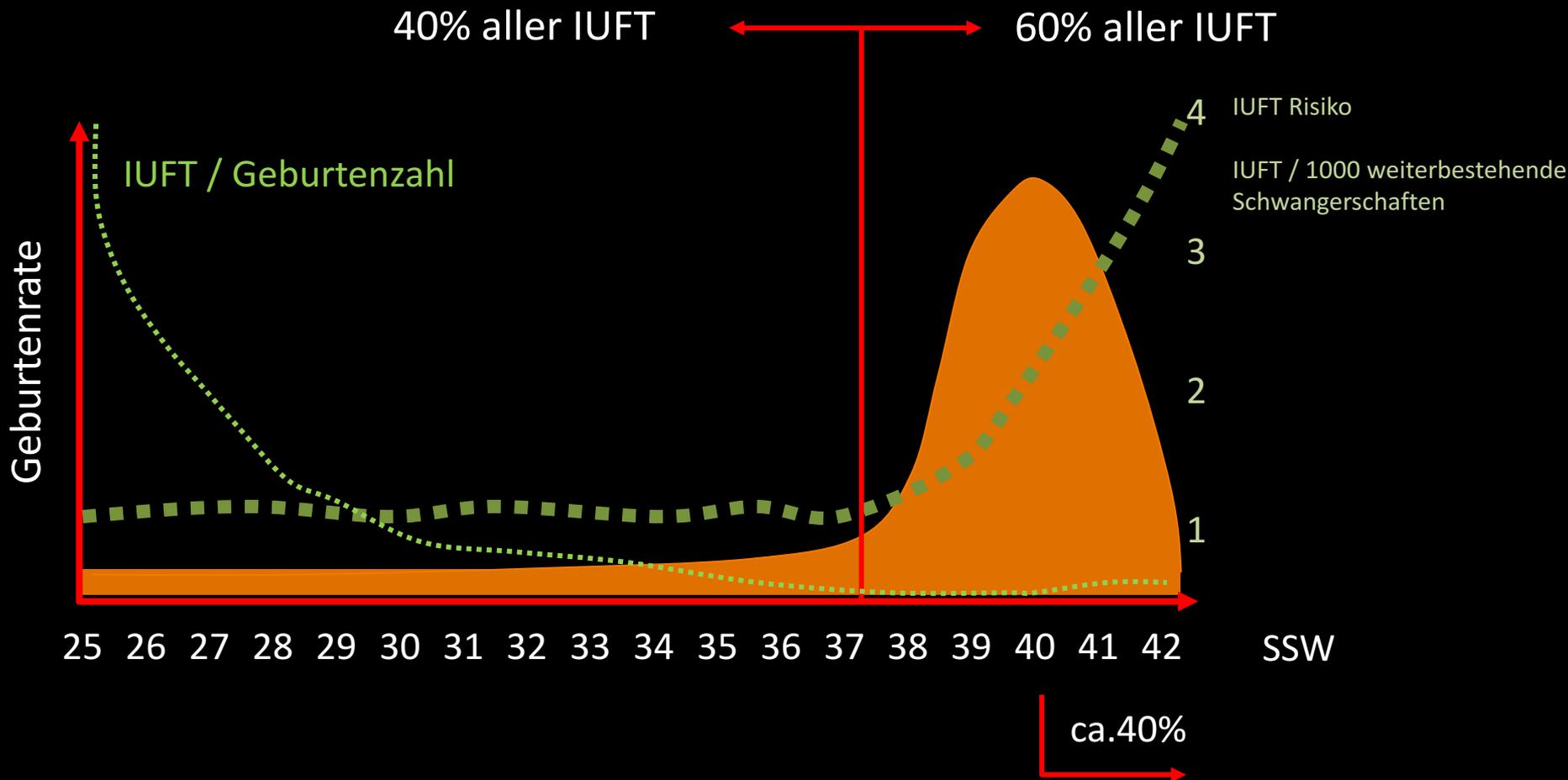
FGR und Cerebralparese nach Gestationsalter bei Geburt  
(n=334 betroffene Kinder)

	OR
Frühgeborene < 34. SSW	0,8 (0,4-1,4)
Frühgeborene 34.-37. SSW	1,1 (0,4-3,4)
> 37. SSW	5,2 (2,7-10,1)

Jakobsson et al, BJOG 2008

- Cerebralparese wird i.d.R. durch schwere Hypoxie verursacht
- Erhöhtes Risiko bei FGR am Termin: **SGA + hypoxisches** Ereignis während Wehentätigkeit

# Prognose späte FGR - intrauteriner Fruchttod I (IUFT)



# Prognose späte FGR - intrauteriner Fruchttod II (IUFT)

RISIKOFAKTOR	Anteil an IUFT
SGA	23%
Vorzeitige Plazentalösung	15%
Primiparität	15%
Maternales Übergewicht (BMI>25)	8-18%
Maternales Alter (>35 Jahre)	7-11%
Rauchen “In disadvantaged populations maternal smoking could contribute to 20% of stillbirths”	4-7%

Major risk factors for stillbirth in high-income countries a systematic review and meta-analysis Flenady et al, Lancet, 2011 Apr 16;377(9774):1331-40

Review von 6963 Studien, 96 Studien ausgewertet

The risk of a term stillbirth in a nulliparous 35 years old woman is greater than the risk of her having a child with a chromosomal abnormality.“ (Fretts 2008)

# Vorgehen bei früher FGR (r.d.Isar)

## Stationäre Aufnahme ab „Brain sparing“

Erweiterte Diagnostik

→ Karyotyp  
→ Infektion  
→ Fehlbildung  
→ Echo

Intensiv-Überwachung

→ 2-3x/d K-CTG/STV  
→ bis 1x/d Doppler  
→ 1x/wo AFI/Biometrie

Lungenreifeung

2x12 mg Celestan falls Geburt < 7d erwartet wird

Symptomatische Maßnahmen

→ Bettruhe  
→ Nikotinverzicht  
→ Antihypertensiva ?  
→ HAES ? Nitro ?  
**Cave: Fenoterol**

< 28 SSW



Entbindung insbes. bei

→ persist. Spätdecelerationen

→ STV < 3,0 ms

→ ARED-Flow Ductus venosus nur additiv

> 28 SSW



Entbindung bei (A)RED-Flow (Art. umbil.)

# Vorgehen bei später FGR (r.d. Isar) I

- Intensivierte Überwachung
- Entbindung ab 34-37. SSW n. Lungereifung
- Bei stark erhöhtem Sectiorisiko: primäre Sectio diskutieren

# Vorgehen späte FGR (r.d.Isar) II

SG 3.-10.P*., DS o.B.	DS alle 2 Wo.	ET-ET+7	EL möglich
SG <3.P., DS o.B.	DS alle 1-2 Wo.	ab 38 SSW	EL möglich
SG <10.P. <u>und</u> CPR<5.P. <u>oder</u> UA PI > 95. P.** <u>oder</u> ACM PI < 5. P.***	DS wöchentlich	ab 37 SSW	EL möglich Sectio ↑
SG < 10. P UND AU AEDF oder STV < 4 ms	DS alle 2-3 Tage Oxford CTG tgl.	ab 34 SSW	Sectio

\* Abstand US-Biometrie mind. 10-14 Tage

\*\* Dopplerpathologien im Abstand von 12 h bestätigen

\*\*\* Im Falle von brain sparing Entbindung ab 34 SSW erwägen!