

Dopplersonografie in der Schwangerschaft – Qualitätsanforderungen der DEGUM und klinischer Einsatz (Teil 2)

Doppler ultrasound in pregnancy – quality requirements of DEGUM and clinical application (part 2)

Autoren

Renaldo Faber¹, Kai-Sven Heling², Horst Steiner³, Ulrich Gembruch⁴

Institute

- 1 Leipzig, Center of Prenatal Medicine, Leipzig, Germany
- 2 Praxis, prenatal diagnosis and human genetics, Berlin, Germany
- 3 Praxis für Pränatalmedizin, Salzburg, Austria
- 4 Obstetrics and Prenatal Medicine, University Hospital, Bonn, Germany

Key words

dopplersonography, fetal surveillance, guideline, clinical application

eingereicht 27.02.2021

akzeptiert 16.03.2021

published online 27.04.2021

Bibliografie

Ultraschall in Med 2021; 42: 541–550

DOI 10.1055/a-1452-9898

ISSN 0172-4614

© 2021, Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Prof. Renaldo Faber

Leipzig, Center of Prenatal Medicine, Johannisplatz 1,

04103 Leipzig, Germany

Tel.: +49/3 41/2 17 80 75

Fax: +49/3 41/9 93 95 07

faber@praenatalmedizin-leipzig.de

ABSTRACT

This second part on Doppler sonography in prenatal medicine and obstetrics reviews its clinical applications. While this has not become the initially anticipated screening tool, it is used for the diagnosis and surveillance of a variety of fetal pathologies. For example, the sonography-based determination of uterine artery blood flow indices is an important parameter for the first trimester multimodal preeclampsia risk assessment, increasing accuracy and providing indication for the prophylactic treatment with aspirin. It also has significant implications for the diagnosis and surveillance of growth-restricted fetuses in the second and third trimesters through Doppler-sonographic analysis of umbilical artery, middle cerebral artery and ductus veno-

sus. Here, especially the hemodynamics of the ductus venosus provides a critical criterium for birth management of severe, early-onset FGR before 34 + 0 weeks of gestation. Further, determination of maximum blood flow velocity of the middle cerebral artery is a central parameter in fetal diagnosis of anemia which has been significantly improved by this analysis. However, it is important to note that the mentioned improvements can only be achieved through highest methodological quality. Importantly, all these analyses are also applied to twins and higher order multiples. Here, for the differential diagnosis of specific complications such as TTTS, TAPS and TRAP, the application of Doppler sonography has become indispensable. To conclude, the successful application of Doppler sonography requires both exact methodology and precise pathophysiological interpretation of the data.

ZUSAMMENFASSUNG

Im 2. Teil zum Einsatz der Methode der Dopplersonografie in der Pränatal- und Geburtsmedizin geht es um den klinischen Einsatz. Die Erwartungen einer breiten Anwendung der Methode als Screeningverfahren haben sich nicht bestätigt. Allerdings spielen die Widerstandsindizes der Aa. uterinae im Rahmen eines multimodalen Ansatzes für die Vorhersage der Präeklampsie im 1. Trimester eine wichtige Rolle, verbessern die Genauigkeit und schaffen die Grundlage für eine effektive Prophylaxe mit Aspirin. Für die Zustandsdiagnostik und Überwachung wachstumsretardierter Föten im 2. und 3. Trimester hat die Dopplersonografie der A. umbilicalis, A. cerebri media und des Ductus venosus eine herausragende Bedeutung. Insbesondere die Hämodynamik des Ductus venosus ist ein entscheidendes Kriterium für das Geburtsmanagement der frühen, schweren IUGR vor 34 SSW. Die maximale Geschwindigkeit in der A. cerebri media ist der zentrale Parameter in der fetalen Anämiediagnostik und hat deren Qualität grundlegend verändert und verbessert. Allerdings sind diese Verbesserungen an eine hohe methodische Qualität der Messung gekoppelt. Dies alles trifft natürlich auch für Zwillinge und höhergradige Mehrlinge zu. Die differenzierte Diagnostik spezifischer Komplikationen von monochorialen Mehrlingen wie TTTS, TAPS und TRAP ist ohne den Einsatz der Dopplersonografie nicht mehr zu denken. Der Erfolg des vielfältigen Einsatzes der Dopplersonografie ist verknüpft mit exakter methodischer Anwendung und präziser pathophysiologischer Interpretation.

Indikationen

Die technischen Grundlagen und Qualitätskriterien zur Durchführung der Dopplersonografie in der Schwangerschaft wurden aktuell beschrieben [1].

Wesentliche Indikationen für die Anwendung der Dopplersonografie sind in den Mutterschafts-Richtlinien aufgeführt (► **Tab. 1**). Darüber hinaus existieren mittlerweile weitere Indikationen, die in den vorliegenden Empfehlungen aufgeführt sind (► **Tab. 2**).

Screening

Zahlreiche Untersuchungen im 2. und 3. Trimester konnten belegen, dass erhöhte Indizes der uterinen Arterien (► **Abb. 1a, b**) mit häufigerem Auftreten von Präeklampsie, fetaler Wachstumsrestriktion (fetal growth restriction, FGR), vorzeitiger Plazentalösung, Totgeburt usw. einhergehen [2–4]. Bei Messungen der Aa. uterinae in „low-risk“-Kollektiven zwischen 18⁺⁰ und 24⁺⁰ SSW ergaben sich Sensitivitäten von 40–60 % bei einer Falsch-positiv-Rate um 10 %. Allerdings waren die positiven Vorhersagewerte von 25 % für die Vorhersage von FGR und/oder Präeklampsie sehr gering [5]. Dennoch eignet sich die Methode aufgrund des negativen Vorhersagewertes von 97–99 % zur Ausschlussdiagnostik. Bei unauffälligem Doppler der Aa. uterinae ist das Risiko des Auftretens einer schweren Präeklampsie sehr gering und die weitere Betreuung der Schwangerschaft kann entsprechend modifiziert werden [6].

In „high-risk“-Kollektiven waren die Ergebnisse besser (Sensitivität 70–80 %, PPV 50 %) [7]. Allerdings ließ sich kein Einfluss auf den perinatalen Ausgang nachweisen [8].

Zum Zeitpunkt des Ersttrimester-Screenings (11⁺⁰–14⁺⁰ SSW) ist die Genauigkeit der Vorhersage einer Präeklampsie durch alleinige Dopplersonografie der Aa. uterinae gering; die Detektion liegt bei 30–40 % bei einer FPR von 10 %. Bei Anwendung eines multimodalen Algorithmus (Fetal Medicine Foundation London), bei dem weitere anamnestiche, biophysikalische (z. B. maternaler BMI und Blutdruck) und biochemische (z. B. PIGF, PAPP-A) Parameter einbezogen werden, verbessert sich die Genauigkeit der Vorhersage der frühen Präeklampsie (< 34⁺⁰ SSW) enorm (Detektionsrate 90–95 %, FPR 10 %) [9–12]. Diese Form des PE-Screenings im ETS ist klinisch relevant, da durch die prophylaktische Gabe von ASS vor 16⁺⁰ SSW das Auftreten und die Ausprägung einer frühen Präeklampsie signifikant verringert werden können [13]. Abhängig von der Aspirin-Dosis kann das Auftreten einer schweren PE auf ein Viertel, die Gesamtanzahl der PE im Mittel auf die Hälfte gesenkt werden [14, 15]. Die empfohlene Dosis ist 150 mg ASS pro Tag abends [15].

Die Technik der Messung der Aa. uterinae im 1. Trimester (► **Abb. 2a, b**) unterscheidet sich im Vergleich zum 2. und 3. Trimester und sollte bestimmte Qualitätskriterien erfüllen [16]. Insbesondere muss die Messung streng Zervix-nah im Hauptstamm der A. uterina erfolgen. Die Pulsatilität ist zu diesem Zeitpunkt deutlich höher als im 2. Trimester und in der Mehrzahl der Schwangerschaften ist ein Notching noch nachweisbar, sodass diesem allein keine pathologische Bedeutung zukommt [17].

► **Tab. 1** Indikationen für die Anwendung der Dopplersonografie nach den Mutterschafts-Richtlinien.

VD auf fetale Wachstumsrestriktion (FGR), schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie
Z. n. FGR oder IUFT
Z. n. Präeklampsie/Eklampsie
Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz (CTG)
V. a. auf Fehlbildung/fetale Erkrankung
Mehrlingsschwangerschaft mit diskordantem Wachstum
V. a. auf Herzfehler oder fetale Rhythmusstörung.

► **Tab. 2** Zusätzliche Indikationen für die Anwendung der Dopplersonografie nach den Empfehlungen der DEGUM.

präexistente gefäßrelevante maternale Gefäßerkrankungen (Hypertonie, Nephropathie, D. mellitus, Autoimmunerkrankungen)
Diagnostik und Überwachung der fetalen Wachstumsrestriktion (FGR)
V. a. auf fetale Anämie
V. a. auf fetale Infektion
fetaler Hydrops
Überwachung monochorialer Mehrlingsschwangerschaften (FFTS (TOPS, TAPS), TRAP, sFGR)
Diagnostik pathologischer Nabelschnurinsertionen und Vasa praevia
Diagnostik von Plazentationsstörungen (z. B. Plazenta increta).

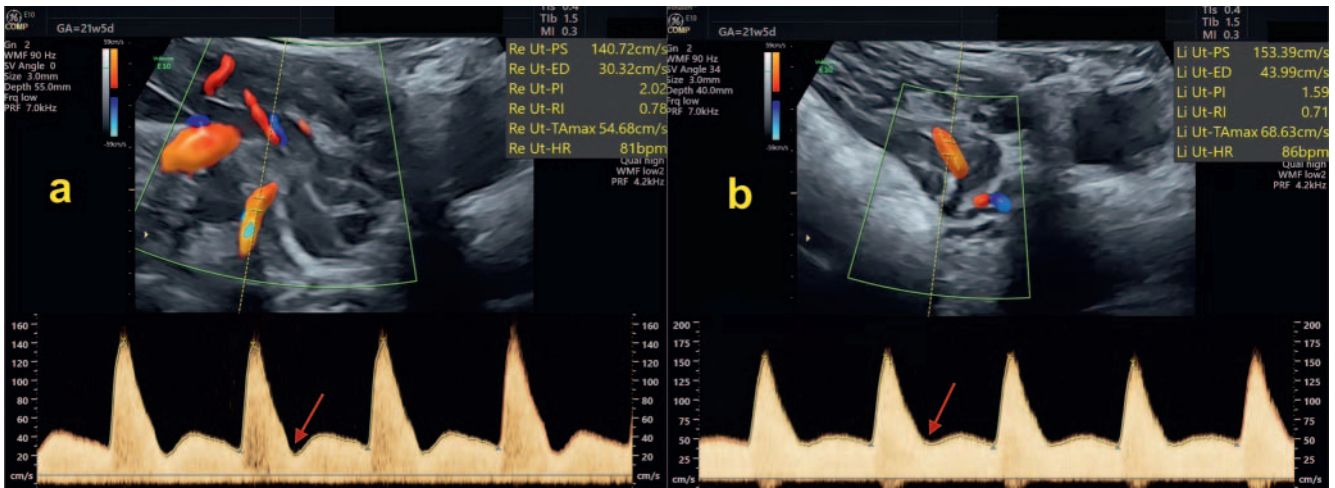
Bei Übertragung des multimodalen Screening-Konzepts auf das 2. und 3. Trimester wird ebenfalls eine hohe Detektionsrate von 85 % bei einer Falsch-positiv-Rate von 10 % für die frühe Präeklampsie erreicht [18]. Allerdings ist festzuhalten, dass damit der präventive Effekt einer ASS-Behandlung deutlich geringer ist und der Screening-Vorteil in der Adaptierung der Kontrollintervalle und des Entbindungszeitpunktes besteht.

Die A. umbilicalis (► **Abb. 3**) ist für ein Screening auf FGR, Präeklampsie und andere Pathologien nicht geeignet [19].

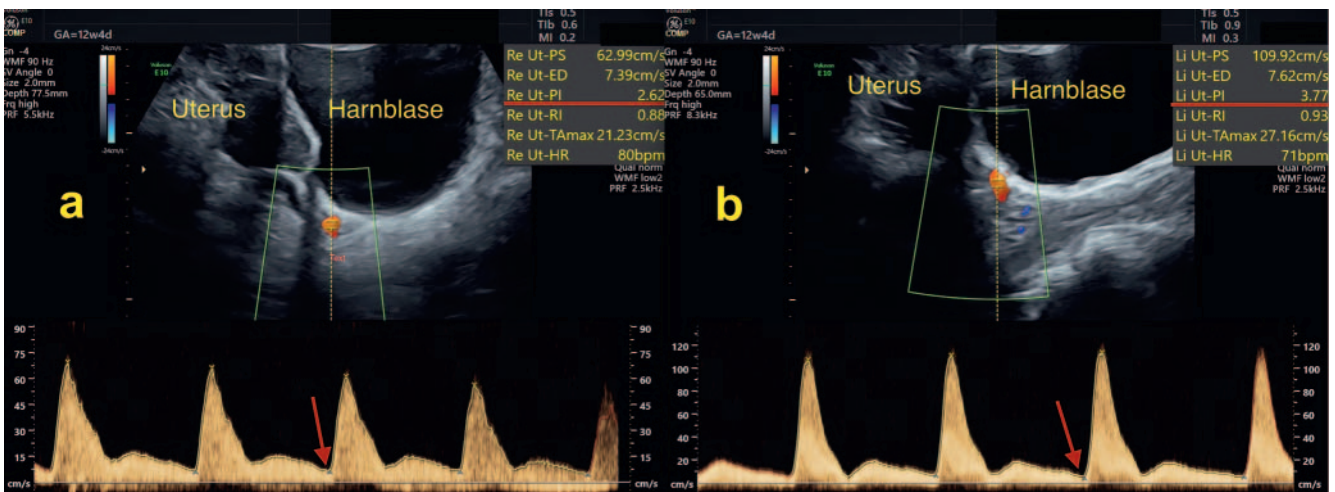
Überwachung von Risikoschwangerschaften

Die Bedeutung des Einsatzes der Dopplersonografie in der Geburtsmedizin muss sich letztendlich an der Vermeidung von Komplikationen und der Verringerung perinataler bzw. neonataler Morbidität und Mortalität messen lassen.

Es muss prinzipiell unterschieden werden zwischen Schwangerschaften mit pathologischen Dopplerwerten ohne vs. mit klinischer fetaler (FGR) und/oder maternaler Symptomatik (Präeklampsie). Dabei werden pathologische uterine Dopplerbefunde (► **Abb. 1, 2**) fast immer lange vor der Ausprägung klinischer Symptome messbar (Vorwarnereffekt), pathologische fetale Dopplerbefunde (► **Abb. 3**) praktisch immer erst kurz vor oder mit Auftreten von Komplikationen (z. B. FGR) nachweisbar.



► **Abb. 1** Spektraldoppler der A. uterina rechts **a** und links **b** in der 21 + 5 SSW mit geringem enddiastolischem Fluss und Notching (Pfeil). Der mittlere Pulsatilitätsindex aus beiden Aa. uterinae ist > 1,40 und liegt über der 90. Perzentile.



► **Abb. 2** Spektraldoppler der A. uterina rechts **a** und links **b** in der 12 + 4 SSW, gemessen von abdominal und seitlich der Zervix, mit sehr geringem enddiastolischem Fluss (Pfeil) und einem mittleren Pulsatilitätsindex aus beiden Aa. uterinae > 2,40, über der 90. Perzentile.

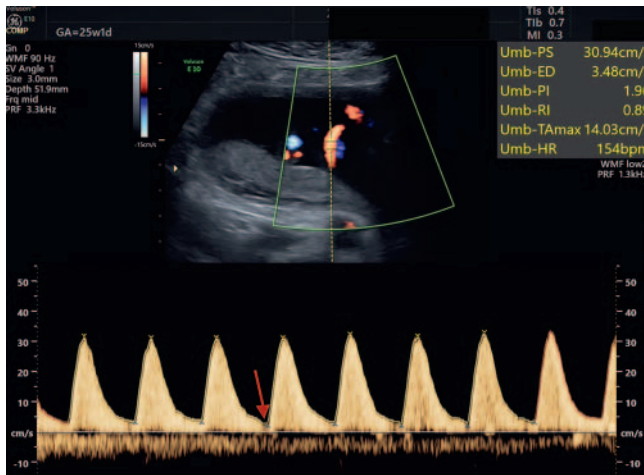
Geht man heute schon davon aus, dass die Messung der Aa. uterinae vor allem im Rahmen des ETS zur Risikoeinschätzung verschiedener Komplikationen zunehmende Bedeutung erlangt, stellt sich die Frage, ob Kontrollen pathologischer Befunde im weiteren Verlauf der Schwangerschaft sinnvoll sind. Es gibt eindeutige Belege dafür, dass die Anpassung der uterinen Perfusion an den Bedarf der Schwangerschaft weit über die 1. Hälfte der Schwangerschaft hinausgeht [17, 20], d. h. pathologische Befunde im ETS (► **Abb. 2**) können sich normalisieren und ehemals normale Befunde im ETS können pathologisch werden. Da dies für die individuelle Schwangerschaft prognostische Bedeutung hat [17], empfehlen wir eine Kontrolle der uterinen Perfusion zwischen 20⁺⁰ und 24⁺⁰ SSW.

Bei Persistenz pathologischer uteriner Dopplerbefunde entsprechend einem „Uterine Artery Score“ (UAS; PI beider Aa. uterinae > 1,4 oder 1,2 oder notch) [21] ist eine Kontrolle zwischen 26⁺⁰ und 28⁺⁰ SSW (Biometrie, Doppler, Plazenta) empfehlens-

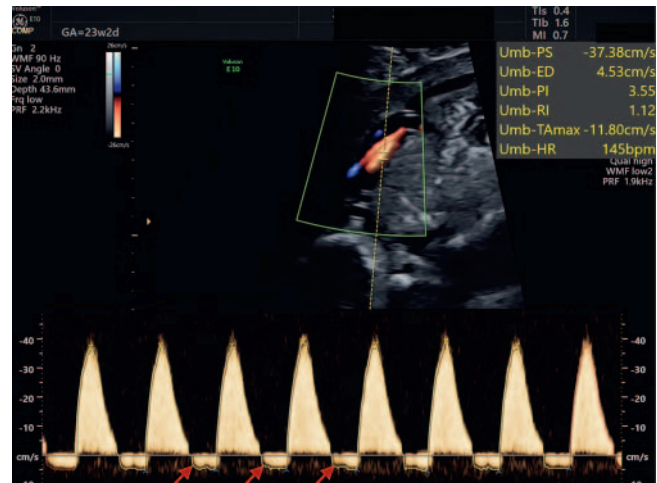
wert, um eine früh einsetzende Verschlechterung der fetalen Häodynamik rechtzeitig zu erkennen [21, 22]. Wenn in der Summe aus beiden Seiten mehr als 2 der genannten Parameter (Uterine Artery Score, UAS) pathologisch sind, steigt das perinatale Risikoprofil signifikant [23]. Bei einem UAS von 4 sind wöchentliche klinische und dopplersonografische Kontrollen empfohlen. Hier wird auch ein ergänzendes Serumscreening mittels sFlt-1/PlGF-Ratio diskutiert, allgemein akzeptierte Managementprotokolle stehen hier aber noch aus [24].

Der Einsatz der fetalen Dopplersonografie beginnt in der Regel mit dem Auftreten von Komplikationen zur Einschätzung des fetalen Zustandes. Das kann schon im 1. Trimester sein (z. B. Ductus venosus bei FFTS bei Mehrlingen), wird aber meistens erst nach 20⁺⁰ SSW notwendig (FGR, PE, Anomalie, Anämie).

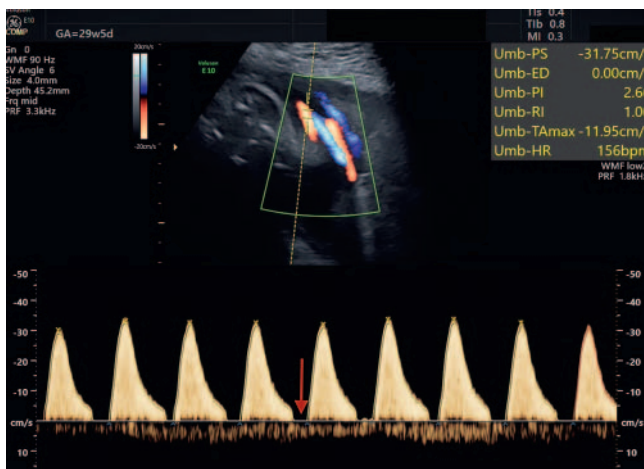
Das wichtigste Gefäß ist die A. umbilicalis (AU), für deren Anwendung eindeutige Beweise hinsichtlich des Nutzens für den perinatalen Ausgang vorliegen [25]. Es ist das 1. Gefäß in der zeitli-



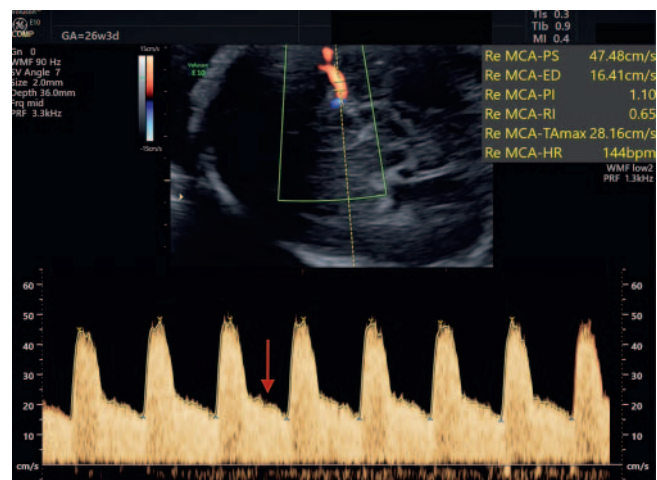
► **Abb. 3** Spektraldoppler der A. umbilicalis in der 25 + 1 SSW bei Schwangerschaft mit FGR, mit geringem enddiastolischem Fluss (Pfeil) und einem Pulsatilitätsindex (PI) über der 90. Perzentile.



► **Abb. 5** Spektraldoppler der A. umbilicalis mit Umkehrfluss (revers-flow) (Pfeile) in der 23 + 2 SSW bei Schwangerschaft mit schwerer, früher FGR.



► **Abb. 4** Spektraldoppler der A. umbilicalis mit enddiastolischem Flussverlust (EDFV) (Pfeil) in der 29 + 5 SSW bei Schwangerschaft mit FGR.



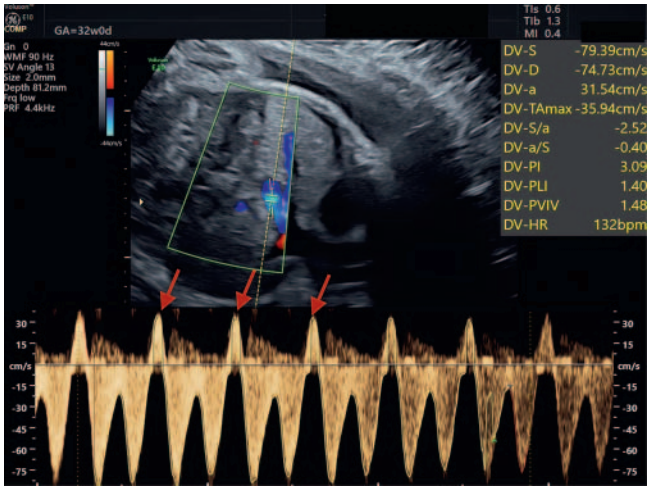
► **Abb. 6** Spektraldoppler der A. cerebri media rechts in der 26 + 3 SSW mit hohem diastolischem Fluss (brain-sparing) (Pfeil) bei Schwangerschaft mit FGR und pathologischer umbilikalischer Perfusion.

chen Kaskade zur Einschätzung des fetalen Zustandes [26], die durch die Messung der A. cerebri media (ACM) und des Ductus venosus (DV) ergänzt wird, wenn die AU pathologisch wird (► **Abb. 3**).

In den letzten Jahren ist klar geworden, dass sich die frühen schweren FGR von den späten FGR in der Kaskade der dopplersonografischen Veränderungen unterscheiden [26–28]. Bei der frühen Form werden bei Zunahme der Pathologie zunächst die Dopplerindizes in der A. umbilicalis (► **Abb. 3–5**), später in der ACM (► **Abb. 6**) und kurz vor fetaler Dekompensation die des Ductus venosus (► **Abb. 7**) auffällig. Als Entscheidungskriterium für die Entbindung vor 34⁺⁰ SSW wird nach der TRUFFLE-Studie das Negativ- oder Reversewerden der a-Welle im Ductus venosus (► **Abb. 7**) neben der STV im cCTG (short-time-variability im computergestützten CTG) angesehen [29]. Nach Auftreten pathologischer Dopplerindizes in der AU (► **Abb. 3**) beginnt eine individualisierte Überwachung, die jetzt deutlich kürzer nach 1–2 Wochen

und durch einen Spezialisten erfolgen sollte. Dabei spielen viele verschiedene fetale (Biometrie, Fruchtwassermenge, ACM, DV, cCTG, biophysikalisches Profil, SSW) und mütterliche (Anamnese, Symptome) Parameter eine modifizierende Rolle, insbesondere aber die Entwicklung der einzelnen Dopplerparameter im Verlauf (keine, langsame oder rasche Verschlechterung) [26], die auch über die Notwendigkeit einer stationären Überwachung und die Gabe von antenatalen Steroiden zur Lungenreife-Prophylaxe entscheiden [30]. Der Einsatz der zerebroplazentaren Ratio (CPR) könnte die Vorhersage von Störungen des perinatalen Ausgangs noch weiter verbessern [31].

Bei der häufigeren späten fetalen Wachstumsdiskrepanz im dritten Trimester muss zwischen SGA (small-for-gestational-age) und echter FGR (fetal growth restriction) unterschieden werden. Das ist nur mit multimodalen Modellen möglich, bei denen die Dopplerbefunde eine wichtige Rolle spielen [31, 32].

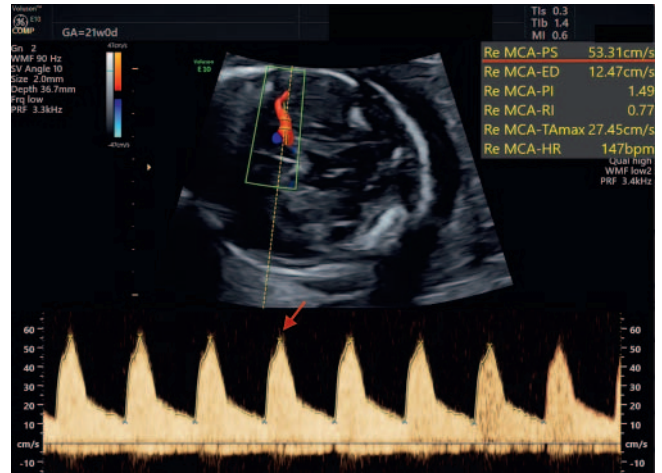


► **Abb. 7** Spektraldoppler des Ductus venosus mit negativer a-Welle (revers-flow) (Pfeile) in der 32 + 0 SSW bei Schwangerschaft mit schwerer FGR, EDFV in der AU, brain-sparing in der ACM, unmittelbar vor der elektiven Sectio.

In dieser späten Periode ist das Ende der Adaptionsmechanismen mit der fetalen Kreislaufzentralisierung in der ACM erreicht, die am besten durch die zerebroplazentare Ratio (CPR) dokumentiert werden kann [31, 33, 34]. Die Vorhersage von Störungen des perinatalen Ausgangs durch die CPR ist bei FGR für einzelne Parameter gut [31], bei SGA-Föten vielleicht multimodal erfolgreich [31, 35] und bei unselektierten Schwangerschaften nicht ausreichend möglich [36, 37]. Das könnte vielleicht auch mit methodischen Problemen und bislang fehlenden Qualitätskriterien für die Messung der CPR zusammenhängen [38]. Auch die A. umbilicalis und der Ductus venosus können erhöhte Indizes zeigen, sind aber in der Regel nicht hochpathologisch (z. B. Nullfluss, Umkehrfluss) [30, 34].

Dopplersonografie bei fetaler Anämie

Die direkte und definitive Diagnose einer fetalen Anämie erfolgt über eine Cordozentese, ein invasiver Eingriff, der abhängig vom Gestationsalter in 1 % der Fälle eingriffsbedingt zum Verlust des Fötus führt. Die derzeit beste Methode, nichtinvasiv eine fetale Anämie zu diagnostizieren und bei entsprechendem Risiko den Fötus seriell zu überwachen, ist der dopplersonografische Nachweis erhöhter systolischer Spitzengeschwindigkeiten (peak systolic velocity, PSV) in der A. cerebri media (► **Abb. 8**) [39]. Bei einer Anämie kommt es in allen fetalen Gefäßen – Arterien und Venen – zu einer Zunahme der Blutflussgeschwindigkeiten infolge des gesteigerten Herz-Minuten-Volumens und der Abnahme der Blutviskosität. Vor allem aus technischen Gründen sind die systolischen Blutflussgeschwindigkeiten (peak systolic velocity, PSV) in der ACM am besten geeignet, Vorliegen und Ausmaß der Anämie zu erkennen, unabhängig von ihrer Ätiologie. Hämoglobinabfall und pCO_2 korrelieren mit der ACM-PSV, nicht aber der pO_2 [40]; es handelt sich bei einer fetalen Anämie nicht um eine Hypoxämie-



► **Abb. 8** Spektraldoppler der A. cerebri media in der 21 + 0 SSW mit sehr hoher systolischer Maximalgeschwindigkeit (Pfeil) bei Schwangerschaft mit nachgewiesener PV-B19-Infektion und fetaler Anämie.

getriggerte Blutumverteilung, denn pO_2 , pCO_2 und pH sind normal, ebenso die Dopplerindizes (PI, RI) bzw. das Dopplerspektrum in den arteriellen und venösen Gefäßen.

An dieser Stelle sei differenzialdiagnostisch erwähnt, dass auch bei schwerer und früh einsetzender fetaler Wachstumsrestriktion nicht nur die Pulsatilität in der ACM erniedrigt, sondern auch die PSV erhöht sein kann [41]. In der Spätschwangerschaft kann es im Rahmen einer fortschreitenden plazentaren Insuffizienz mit Verlängerung der villösen Diffusionsstrecke zu einer fetalen Hyperkapnie kommen, die ebenfalls zu einer Flussbeschleunigung in der ACM führen kann [40]. Daher ist der diagnostische Wert hier eingeschränkt.

Andere, bei weitem nicht so sensitive Hinweiszeichen auf eine fetale Anämie können sein: Kardiomegalie mit biventrikulärer Dilatation, Hepatomegalie, Splenomegalie, erhöhte Echogenität des Darms, Polyhydramnie, Plazentomegalie und Hydrops fetalis [42, 43].

Eine fetale Anämie liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration und/oder der Hämatokrit unterhalb der 2-fachen Standardabweichung des Gestationsalter-bezogenen Referenzbereichs liegen. Da beide mit zunehmendem Gestationsalter ansteigen (die mittlere fetale Hämoglobinkonzentration liegt mit 18⁺⁰ SSW bei 10,6 g/dl, mit 24⁺⁰ SSW bei 12,0 g/dl, mit 30⁺⁰ SSW bei 12,8 g/dl und mit 40⁺⁰ SSW bei 13,8 g/dl) [39], wird die Hämoglobinkonzentration als Multiple of Median (MoM) bezogen auf das Gestationsalter berechnet, sodass das Ausmaß einer Anämie unabhängig vom Gestationsalter angegeben werden kann (leichte Anämie: MoM 0,83–0,65; moderate Anämie: MoM: 0,64–0,55; schwere Anämie: MoM < 0,55) [39].

Da die ACM-PSV im Laufe der Schwangerschaft von 20–30 cm/s am Ende des ersten Trimesters auf 50–70 cm/s im dritten Trimester zunimmt, wird auch die ACM-PSV (cm/s) in MoM umgerechnet, um so das Ausmaß der Abweichung der ACM-PSV vom Mittelwert unabhängig vom Schwangerschaftsalter auszudrücken [39].

Um das diagnostische Potenzial der Dopplersonografie der ACM-PSV auszuschöpfen, muss die Messung durch einen darin erfahrenen Untersucher extrem sorgfältig und exakt erfolgen, wie im Abschnitt über die Methode detailliert beschrieben [1].

Immunologisch bedingte fetale Anämie

In einer prospektiven Studie an 111 Schwangerschaften mit Rhesus-Inkompatibilität betrug die Sensitivität bezüglich einer moderaten und schweren fetalen Anämie 100 % und die falsch positive Rate 12 %, wenn die ACM-PSV die Grenzlinie von 1,5MoM überschreitet [39], wobei rund 70 % der ansonsten erforderlichen invasiven Eingriffe (serielle Amniozentesen) eingespart werden können. Die Wahl der Intervalle zwischen den Messungen ist bei Blutgruppen-Inkompatibilität von den jeweils gemessenen Geschwindigkeiten abhängig [39]. Nach 35⁺⁰ SSW nimmt der Anteil falsch positiver Ergebnisse zu. Andere Studien wiesen leicht schlechtere Ergebnisse auf [44, 45].

Bei einer Blutgruppen-Inkompatibilität, gesichert durch den Nachweis maternaler Alloimmunantikörper (kritischer Titer meist $\geq 1:16$, bei Kell-Inkompatibilität $\geq 1:8$), wird zunächst die paternale Zygotität bestimmt; ggf. erfolgt anschließend die direkte Genotypisierung des Fötus aus dem Fruchtwasser oder aus der freien fetalen DNA im maternalen Blut [46] bzw. aus dem Fruchtwasser. Weist der Fötus das entsprechende Antigen auf, startet die fetale Überwachung durch serielle Messungen der ACM-PSV mit 16⁺⁰–20⁺⁰ SSW und erfolgt dann alle 1–2 Wochen, bei grenzwertigen Befunden und/oder anderen Hinweiszeichen auch in kürzeren Abständen [47, 48].

Zur Festsetzung des Zeitpunkts der Wiederholung einer intrauterinen Bluttransfusion eignet sich die Geschwindigkeitsmessung in der ACM ebenfalls, jedoch eingeschränkt. Aufgrund der geringeren Größe und Viskosität der zuvor transfundierten adulten Erythrozyten liegt die ACM-PSV bei gleicher Hämoglobinkonzentration höher als bei noch nicht transfundierten Föten; die optimale Grenzlinie lag nach einer Transfusion bei 1,69MoM, nicht bei 1,5MoM [49]. Aufgrund der Mischung fetaler und adulter Erythrozyten sind Geschwindigkeitsmessungen in der ACM allein nicht geeignet, das Ausmaß der Anämie vollständig abzuschätzen, sodass zum Timing weiterer Transfusionen von einem täglichen Hämoglobinabfall von 0,3 g/dl auszugehen ist [49–51].

Die entscheidenden Vorteile der Messung der ACM-PSV sind das nichtinvasive serielle Monitoring und das Vermeiden von Amniozentesen oder Cordozentesen. Weiterhin verhindert die frühe Erkennung der fetalen Anämie mit nachfolgender Therapie das Auftreten eines Hydrops fetalis. Die Anzahl der notwendigen Transfusionen kann nicht verringert werden [51, 52].

Nichtimmunologisch bedingte fetale Anämien

Auch bei fetalen Anämien anderer Ursache (► **Tab. 3**) ist die Messung der ACM-PSV einsetzbar, und zwar bei fast allen hämolytischen und nichthämolytischen Anämien, wie Parvovirus B19, Kasabach-Merritt-Sequenz, fetomaternale Transfusion und TAPS. Eine Ausnahme bezüglich der streng inversen Korrelation zwischen ACM-PSV und fetalem Hb bildet die fetale α -Thalassämie

► **Tab. 3** Ursachen fetaler Anämien.

aplastische Anämien
▪ Blackfan-Diamond, Fanconi
▪ Parvovirus B19
▪ transitorische myeloproliferative Disorder (TMD)
hämolytische Anämien
▪ Alloimmunisoimmunisation (Rhesus-, Kell-Inkompatibilität etc.)
▪ α -Thalassämie
▪ Erythrozytenmembrandefekte
▪ G6PD-Mangel
▪ Kasabach-Merritt-Sequenz
▪ Zytomegalie
▪ Syphilis
Blutungsanämien
▪ fetomaternale Transfusion (FMT)
▪ Blutungen (Steißbeinteratom, Darmperforation, IVH)
▪ Verletzung fetaler Gefäße
▪ Blutung nach Tod des monochorialen Co-Zwillings
▪ Blutverschiebung im Rahmen eines TAPS

[53, 54]. Hier ist die Methode der Wahl die Messung der Herz-Thorax-Ratio (CTR). Bereits im ersten Trimester ist eine CTR > 0,5 der beste diagnostische Parameter (Sensitivität 97 % bei einer Falschpositiv-Rate von 9 %) [54].

Bei sonografischem Nachweis eines nichtimmunologisch bedingten Hydrops fetalis erlaubt die Messung der ACM-PSV einfach, schnell und zuverlässig den Nachweis oder Ausschluss einer Anämie, bei deren Vorliegen eine intrauterine Bluttransfusion den Zustand dieser meist schwer anämischen Föten sofort bessern kann.

Parvovirus-B19-Infektion

Die kritische Periode einer fetalen Parvovirus-B19-Infektion scheint das 1. und frühe 2. Trimester zu sein. Bei einer transplantaren Transmission des Virus auf den Fötus kommt es zur konsekutiven Apoptose der erythroiden Progenitorzellen und zur transienten aplastischen Anämie. Bei generalisierter Infektion können sich Plazentitis, Hepatitis und Myokarditis entwickeln [55, 56]. Die Myokarditis scheint dafür verantwortlich zu sein, dass sich im Gegensatz zu Föten mit Blutgruppen-Inkompatibilität häufiger Zeichen einer kardialen Dysfunktion finden.

Fast ausschließlich Föten des 1. und frühen 2. Trimesters entwickeln eine schwere Anämie, die rund 2–6 Wochen nach Infektion bei ungefähr 5–10 % zum Hydrops fetalis und bei ungefähr 3–5 % zum Tod des Fötus führen kann; bei Infektionen nach 16⁺⁰ SSW kommt es seltener zu einer schweren fetalen Anämie [55, 56].

Bei Nachweis einer maternalen PV-B19-Infektion werden regelmäßige dopplersonografische Messungen der ACM-PSV bis zu 12 Wochen nach dem Zeitpunkt der maternalen Infektion empfohlen [56, 57].

Bei PV-B19-induzierten fetalen Anämien im 1. und frühen 2. Trimester finden sich stark erhöhte ACM-PSV (► **Abb. 8**). Sie können verbunden sein mit einer verdickten Nackentransparenz, Kardiomegalie, Hautödem („space suit“-Phänomen), Polyhydramnie, Plazentomegalie und hyperreflektorischem Darm [43]. Da intrauterine Transfusionen vor 20⁺⁰ SSW schwierig sind und eine höhere Rate an Komplikationen aufweisen, erscheint es sinnvoll, nicht bereits bei erhöhter ACM-PSV, sondern erst bei diskreten Zeichen eines Hydrops eine intrauterine Transfusion durchzuführen [42, 43].

Fetomaternal Transfusion

Die Mehrzahl fetomaternaler Transfusionen mit nachfolgender fetaler Anämie findet im dritten Trimester statt, führt nur selten zum Hydrops, kann aber als IUFT enden. Verminderte Kindsbewegungen und pathologische fetale Herzfrequenzkurven im CTG weisen darauf hin. Als Ursachen können Plazentationsstörungen in Kombination mit fetaler Wachstumsrestriktion und Präeklampsie angesehen werden sowie maternale Bauchtraumata oder auch eine äußere Wendung. Die durch eine fetomaternal Transfusion bedingte Anämie ist in all diesen Konstellationen durch eine Dopplersonografie der ACM rasch nachzuweisen bzw. auszuschließen [58, 59].

Andere fetale Anämien

Andere seltene fetale Anämien führen ebenfalls zu erhöhten Flussgeschwindigkeiten in der ACM (► **Tab. 3**). Äußerst selten bereits in der Fetalzeit transfusionsbedürftige aplastische und hämolytische Anämien treten bei Blackfan-Diamond-Syndrom, Erythrozytenmembrandefekten, einem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel, eine Mukopolysaccharidose Typ VII oder einer kongenitalen dyserythropoetischen Anämie (CDA I und II) auf. Nicht ganz so selten sind Anämien im Rahmen einer Kasabach-Merritt-Sequenz bei Chorangiomen, Leberhämangiomen oder einer diffusen Hämangiomatose sowie bei Steißbeinteratomen. Auch eine fetale Zytomegalieinfektion oder Syphilis gehen nicht selten mit einer Anämie und Thrombozytopenie des Fötus einher, wobei die Anämie eher leicht oder moderat ist, auch wenn ein Hydrops fetalis vorliegt. Beschränkt auf Föten mit einer Trisomie 21 kann eine vorübergehend gestörte Myelopoese (transient myeloproliferative disorder, TMD) für eine fetale Anämie verantwortlich sein [60]. Schließlich wird bei einigen wenigen Fällen *in utero* transfusionspflichtiger Anämien weder antenatal noch postnatal die Ursache gefunden [58].

Für eine exakte Diagnose der seltenen fetalen Anämie ist es entscheidend, dass bei der ersten Fetalblutentnahme umfangreiche Blutuntersuchungen erfolgen, um die Ursache der Anämie eingrenzen zu können. Bei schon transfundierten Föten ist das kaum noch möglich; gleiches gilt auch für den Nachweis fetaler HbF-Zellen im maternalen Blut bei fetomaternaler Transfusion [58].

Dopplersonografie bei Mehrlingsschwangerschaften

Die Dopplersonografie der fetalen Gefäße ist in der Betreuung von Mehrlingsschwangerschaften eine zentrale Überwachungsmethode. Das Staging und Management werden wesentlich von den Dopplerbefunden bestimmt. Essenziell ist die Bestimmung der Chorionizität im ersten Trimester. Darauf basieren die Beratung und die differenzierte weitere Betreuung [61]. Die Dopplersonografie der uterinen Arterien hat bei Mehrlingen eine untergeordnete Bedeutung [62].

Bei dichorialen Schwangerschaften wird die Dopplersonografie im Wesentlichen in Analogie zu Einlingsschwangerschaften angewandt. Hier ist die häufigere Inzidenz der zu überwachenden Komplikationen wie FGR und PE zu beachten sowie die Anwendung bei Anomalien.

Die Besonderheiten bestehen bei den Komplikationen der monochorialen Mehrlingsschwangerschaften. Das klassische Zwillingsstranfusionssyndrom (fetofetales Transfusionssyndrom, FETS) wird verursacht durch Gefäßanastomosen zwischen den Plazentaanteilen der Mehrlinge [63]. Sonografisch findet man beim Spender (Donor)-Zwilling ein Oligohydramnion bis hin zum „stuck-twin“ und eine gering gefüllte bis leere Blase, während der Empfänger (Rezipient)-Zwilling ein Polyhydramnion und eine volle Harnblase aufweist. Das weitere Staging beinhaltet Dopplerkriterien, die die hämodynamischen Veränderungen im Fötus widerspiegeln [64]. Der Donor zeigt typischerweise eine Erhöhung der Pulsatilität in der Nabelarterie, während der Rezipient eine kardiale Belastung durch die Volumenerhöhung in Form der Erhöhung der Pulsatilität im Ductus venosus bis negativer oder reverser a-Welle und Pulsationen in der Nabelvene aufweist. Der Goldstandard der Behandlung des FETS ist die Laserkoagulation der Anastomosen an der Plazentaoberfläche [65]. Auch nach solchen Eingriffen sind regelmäßige sonografische bzw. dopplersonografische Kontrollen der AU, DV und ACM erforderlich, um das Wachstum bzw. die kardiale Funktion der Föten überwachen zu können.

Eine weitere Komplikation monochorialer Mehrlingsschwangerschaften stellt die twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) dar. Hierbei kommt es über kleinste (< 1 mm) arteriovenöse Anastomosen zu größeren Hb-Differenzen zwischen beiden Föten mit Anämie des Donors und Polyzythämie des Rezipienten [66]. Bemerkenswert ist dabei, dass fast nie weitere Symptome des klassischen FETS nachweisbar sind. Eine TAPS scheint bei 3–5 % der monochorialen Zwillinge spontan aufzutreten, zumeist in der zweiten Schwangerschaftshälfte, allerdings in 12–16 % bei Zwillingen mit TOPS (twin oligohydramnion-polyhydramnion sequence) nach Laserkoagulation, aber reduziert durch die Solomon-Technik mit Dichorialisation der Plazenten [67, 68]. Die Diagnose TAPS lässt sich durch die dopplersonografische Messung der ACM-PSV gut stellen: PSV > 1,5MoM für die Anämie des Donor (Sensitivität 94 %, Spezifität 74 %); PSV < 1,0MoM für die Polyzythämie des Rezipienten (Sensitivität 97 %, Spezifität 96 %) [69]; ein delta-ACM-PSV > 0,5MoM [70] bzw. > 0,373 [71] zwischen den beider Föten ist ebenfalls indikativ, kann auch bei normaler ACM-PSV Hinweis auf ein TAPS sein und korreliert mit der Hämoglobindifferenz.

Die seltene TRAP-Sequenz (twin reversed-arterial perfusion) wird neben den morphologischen Veränderungen eines Mehrlings (Akardius, Akranus) dopplersonografisch anhand der typischen Flussumkehr in der Nabelarterie diagnostiziert. Hierbei kommt es frühzeitig in der Schwangerschaft über eine arterioarterielle Anastomose zu einer Flussumkehr und letztendlich zum kardialen Arrest beim transfundierten Zwilling [72]. Die Herzbelastung des pumpenden Zwillings ist durch die Dopplersonografie im venösen Kompartiment zu überwachen.

Entsprechend der deutschen Leitlinie für die Überwachung und Betreuung von Zwillingen [73] liegt eine selektive fetale Wachstumsrestriktion (sFGR) unabhängig von der Chorionizität vor, wenn ein Mehrling ein Schätzwert < 3 . Perzentile zeigt.

Für dichoriale Mehrlinge müssen für eine sFGR mindestens 2 der 3 folgenden Parameter erfüllt sein: Schätzwert eines Mehrlings < 10 . Perzentile, Gewichtsdiﬀerenz beider Mehrlinge $> 25\%$ bzw. A.-umbilicalis-PI des kleineren Mehrlings > 95 . Perzentile.

Für monochoriale Mehrlinge müssen mindestens 2 von 4 Parametern erfüllt sein: Schätzwert eines Mehrlings < 10 . Perzentile, Abdomenumfang < 10 . Perzentile, Gewichtsdiﬀerenz beider Mehrlinge $> 25\%$ bzw. A.-umbilicalis-PI des kleineren Mehrlings > 95 . Perzentile [73]. Im Gegensatz zu dichorialen Mehrlingen wird bei monochorialen Schwangerschaften die sFGR in 3 Typen eingeteilt, wobei die Dopplerbefunde entscheidend sind [74].

Der Typ 1 mit durchweg positivem enddiastolischem Fluss in der A. umbilicalis hat die günstigste Prognose. Der Typ 2 mit durchweg enddiastolischem Nullfluss oder negativem Fluss (AREDF) in der A. umbilicalis ist erwartungsgemäß mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko assoziiert. Am schwierigsten sind die Überwachung und das Management des Typ 3 mit intermittierend zyklischem AREDF in der A. umbilicalis, wechselnd mit normalem Flussmuster bedingt durch arterioarterielle Anastomosen. Hier muss die Durchlaufgeschwindigkeit im umbilicalen Dopplersonogramm langsam gestellt werden, um ausreichend Zyklen aufzuzeichnen, die das Flussmuster über einen längeren Zeitraum kontrollieren können. Bei diesem Typ 3 besteht das hohe Risiko eines plötzlichen IUFT bzw. neurologischer Schädigungen.

Anämie des überlebenden Zwillings

Nach dem Tod eines monochorialen Zwillings, spontan oder nach selektivem Fetozid, tritt in wenigen Stunden bis Tagen nicht selten eine relevante Anämie des überlebenden Fötus auf. Dieser Effekt wird bedingt durch einen mehr oder weniger raschen und großen Blutverlust in das plazentare Gefäßbett hinein, selten auch in den anderen Zwilling [75]. Diese Komplikation lässt sich durch eine engmaschige, unmittelbar nach dem Eingriff zunächst stündliche Beurteilung der ACM-PSV und der kardialen Kontraktilität und Füllung erkennen, sodass notfallmäßig eine intrauterine Bluttransfusion erfolgen kann.

Zusammenfassung

Die Dopplersonografie der mütterlichen, uterinen und fetalen Gefäße ist eine Methode, die heute in der Pränatal- und Geburtsmedi-

zin breit angewendet wird. Der große Vorteil liegt in der Tatsache, dass die Methode nichtinvasiv ist und bei richtiger Anwendung wiederholt eingesetzt werden kann.

Die Dopplersonografie der uterinen und fetalen Gefäße allein eignet sich nicht für ein Screening. Allerdings eingebunden in multimodale Algorithmen sind Dopplerbefunde der uterinen Arterien eine wichtige Säule der Genauigkeit der Vorhersage. Insbesondere das Screening auf die frühe PE im ersten Trimester hat eine hohe Treffsicherheit. Das ist umso bedeutender, weil mit ASS eine wirksame Prophylaxe der PE zur Verfügung steht.

In der Zustandsdiagnostik und Überwachung von Risikoschwangerschaften spielen die Dopplerbefunde der fetalen Arterien eine große Rolle. Für die Überwachung der frühen FGR sind die Veränderungen der Dopplerbefunde in der AU, ACM und des DV in ihrer zeitlichen Reihenfolge wichtig. Der DV kann für die Optimierung des Geburtsmanagements der Föten mit FGR genutzt werden. Für die Vorhersage und Überwachung der späten FGR scheint die zerebroplazentare Ratio (CPR) am besten geeignet. Eine abschließende Beurteilung steht aber noch aus.

Herausragende Bedeutung hat die Messung der systolischen Maximalgeschwindigkeit in der A. cerebri media für die fetale Anämiediagnostik. Damit konnte die ehemals invasive Diagnostik mit hoher Komplikationsrate durch eine nichtinvasive Methode ersetzt werden. Sowohl die Indikationsstellung als auch die Überwachung von Föten, die Transfusionen erhalten müssen, gelingt sehr gut.

Die Vorteile des Einsatzes der Dopplersonografie scheinen auf der Hand zu liegen. In einer Vielzahl von Studien konnte das für verschiedene Aspekte des kindlichen Ausgangs nach kompliziertem Verlauf belegt werden. Letztlich entscheidend bleibt aber die Frage, ob die perinatale, neonatale oder frühkindliche Morbidität bzw. Mortalität verbessert werden kann. Das konnte bislang nur für den Einsatz der A. umbilicalis bei Risikoschwangerschaften bestätigt werden.

Die klinische Aussagekraft der dopplersonografischen Befunde hängt entscheidend von der Qualität der Untersuchung ab. Deshalb ist es unabdingbar, dass bei jeder Untersuchung die vorgegebenen Qualitätskriterien eingehalten werden. Die exakte methodische Anwendung gepaart mit richtiger physiologischer bzw. pathophysiologischer Interpretation gewährleisten den Erfolg des Einsatzes der Dopplersonografie. Dafür sollen die Teile 1 und 2 dieser „Best Practise Guideline für Dopplersonografie“ die Grundlage bieten.

Interessenkonflikt

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

Literatur

- [1] Faber R, Heling KS, Steiner H et al. Dopplersonografie in der Schwangerschaft – Qualitätsanforderungen der DEGUM und klinischer Einsatz (Teil 1). *Ultraschall in Med* 2019; 40: 319–325
- [2] Harrington K, Cooper D, Lees C et al. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182–188

- [3] Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 559–564
- [4] Garcia B, Lurba E, Valle L et al. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 680–689
- [5] Papageorgiou A, Yu C, Bindra R et al. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 441–449
- [6] Pedrosa AC, Matias A. Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *J Perinat Med* 2011; 39: 619–635
- [7] Singh T, Leslie K, Bhide A et al. Role of second-trimester uterine artery Doppler in assessing stillbirth risk. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 256–261
- [8] Stampalija T, Gyte GLM, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010: CD008363
- [9] Bahado-Singh RO, Jodicke C. Uterine Artery Doppler in First-trimester Pregnancy Screening. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 879–887
- [10] Akolekar R, Syngelaki A, Poon L et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8–15
- [11] Poon LC, Nicolaides K. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int* 2014; 2014: 297–307
- [12] Sotiriadis A, Hernandez-Andrade E, da Silva Costa F et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 53: 7–22
- [13] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 402–414
- [14] Roberge S, Villa P, Nicolaides K et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31: 141–146
- [15] Rolnik DL, Wright D, Poon LC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377: 613–622
- [16] Khalil A, Nicolaides K. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 478–479
- [17] Gomez O, Figueras F, Martinez J et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 802–808
- [18] Gallo DM, Wright D, Casanova C et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 619–627
- [19] Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD001450
- [20] Prefumo F, Guven M, Ganapathy R et al. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 764–768
- [21] Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N et al. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 541–547
- [22] Bakalis S, Stoilov B, Akolekar R et al. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by uterine artery Doppler and mean arterial pressure at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 707–714
- [23] Li N, Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23–24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 1276–1281
- [24] Zeisler H, Lurba E, Chantraine F et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374: 13–22
- [25] Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte G. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD007529
- [26] Turan OM, Turan S, Gungor S et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160–167
- [27] Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 501–514
- [28] Figueras F, Gratacos E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014; 34: 655–659
- [29] Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2162–2172
- [30] Kehl S, Dötsch J, Hecher K et al. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017; 77: 1157–1173
- [31] Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy H et al. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 430–441
- [32] Miranda J, Rodriguez-Lopez M, Triunfo S et al. Prediction of fetal growth restriction using estimated fetal weight vs a combined screening model in the third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 603–611
- [33] Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 124–127
- [34] Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 191–195
- [35] Figueras F, Savchev S, Triunfo S et al. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 279–285
- [36] Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM et al. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 409–420
- [37] Akolekar R, Syngelaki A, Gallo DM et al. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 82–92
- [38] Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 454–464
- [39] Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal redcell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9–14
- [40] Picklesimer AH, Oepkes D, Moise A et al. Determinants of the middle cerebral artery peak systolic velocity in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 526.e1–526.e4
- [41] Mari G, Hanif F, Kruger M et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 310–316
- [42] Kempe A, Rösing B, Berg C et al. First-trimester treatment of fetal anemia secondary to parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 226–228

- [43] Hellmund A, Berg C, Geipel A et al. Early intrauterine transfusion in fetuses with severe anemia caused by parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 129–137
- [44] Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP et al. DIAMOND Study Group: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 156–164
- [45] Pretlove SJ, Fox CE, Khan KS et al. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2009; 116: 1558–1567
- [46] Scheffer PG, van der Schoot CE, Page-Christiaens GC et al. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. *BJOG* 2011; 118: 1340–1348
- [47] Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1132–1139
- [48] Mari G, Norton ME, Stone J et al. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 697–710
- [49] Detti L, Oz U, Guney I et al. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses: Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1048–1051
- [50] Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB et al. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1550–1556
- [51] Dodd JM, Andersen C, Dickinson JE et al. MCA Doppler Study Group. Fetal middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 306–312
- [52] Garabedian C, Vaast P, Behal H et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 27–30
- [53] Lam YH, Tang MH. Middle cerebral artery Doppler study in fetuses with homozygous alpha-thalassaemia-1 at 12–13 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 56–58
- [54] Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2012; 26: 37–51
- [55] Lamont RF, Sobel JD, Vaisbuch E et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG* 2011; 118: 175–186
- [56] de Jong EP, Lindenburg IT, van Klink JM et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 204.e1–205
- [57] Cosmi E, Mari G, Delle Chiaie L et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1290–1293
- [58] Amann C, Geipel A, Müller A et al. Fetal anemia of unknown cause – a diagnostic challenge. *Ultraschall in Med* 2011; 32 (Suppl. 2): E115–E121
- [59] Wylie BJ, D'Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1039–1051
- [60] Tambllyn JA, Norton A, Spurgeon L et al. Prenatal therapy in transient abnormal myelopoiesis: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F67–F71
- [61] Khalil A, Rodgers M, Baschat A et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 247–263
- [62] Geipel A, Berg C, Germer U et al. Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 541–545
- [63] Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan M. The basic and clinical science of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2009; 30: 379–390
- [64] Quintero RA, Morales WJ, Allen MH et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550–555
- [65] Senat MV, Deprest J, Boulvain M et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136–144
- [66] Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181–190
- [67] Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 285.e1–e7
- [68] van Winden KR, Quintero RA, Kontopoulos EV et al. Pre-operative twin anemia/polycythemia in the setting of twin-twin transfusion syndrome (TTTS). *Fetal Diagn Ther* 2015; 37: 274–280
- [69] Slaghekke F, Pasman S, Veujoz M et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 432–436
- [70] Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM et al. Improved antenatal prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: a new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 788–793
- [71] Tavares de Sousa M, Fonseca A, Hecher K. Role of fetal intertwin difference in middle cerebral artery peak systolic velocity in predicting neonatal twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 794–797
- [72] Lewi L, Valencia C, Gonzales E et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213.e1–4
- [73] von Kaisenberg CS, Klaritsch P, Ochsenbein-Köible N et al. AWMF LL 015-087 S24. Überwachung und Betreuung von Zwillingsschwangerschaften.
- [74] Gratacos E, Lewi L, Munoz B et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28–34
- [75] Mackie FL, Rigby A, Morris RK et al. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126: 569–578