

**Νικήτας Μαντάς, Σταύρος Σηφάκης,
Ουρανία Κούκουρα, Ευγένιος Κουμα-
ντάκης**

Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πα-
νεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο

Η εφαρμογή του φαινομένου Doppler στην παρακολούθηση της εγκυμοσύνης

Περίληψη

Η παρουσία μια πολύχρωρης κυστικής βλάβης στην πύελο, που Η Doppler υπερηχογραφία αποτελεί σήμερα μια αξιόπιστη, μη-επεμβατική μέθοδο παρακολούθησης της μητροπλακουντιακής και εμβρυοπλακουντιακής κυκλοφορίας. Η μελέτη των μεταβολών στους δείκτες της Doppler ταχυμετρίας στηρίζεται στην δυναμική ισορροπία μεταξύ των αλλαγών στην κυκλοφορία του αίματος και στην εμβρυική κατάσταση. Η ανεπάρκεια του πλακούντα οδηγεί σε αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία και εφόσον επιδεινώνεται σε μεταβολές στην αιματική ροή. Χαρακτηριστικές αλλαγές στην Doppler κυματομορφή του φλεβώδους πόρου αντανακλούν την επιλεκτική αύξηση της μεταφοράς οξυγονωμένου αίματος στον εγκέφαλο και στην καρδιά. Οι μεταβολές στις Doppler κυματομορφές του φλεβικού συστήματος είναι ενδεικτικές βαριάς δυσπραγίας, προηγούνται των σοβαρών μεταβολών στον εμβρυικό καρδιακό ρυθμό και στο βιοφυσικό προφίλ και συσχετίζονται με υψηλή περιγεννητική νοσηρότητα. Εκτός από την εκτίμηση της εμβρυικής κατάστασης, η μελέτη της Doppler ταχυμετρίας αποτελεί προγνωστικό δείκτη εκδήλωσης προεκλαμψίας (μητριάιες αρτηρίες), ή ανευπλοειδίας και συγγενών ανωμαλιών (φλεβώδης πόρος).

Λέξεις κλειδιά: Doppler ταχυμετρία, προεκλαμψία, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη, μητριάια αρτηρία, ομφαλική αρτηρία, ομφαλική φλέβα, μέση εγκεφαλική αρτηρία, φλεβώδης πόρος

Αλληλογραφία:

Σταύρος Σηφάκης

Ούλαφ Πάλμε 228, 71410 Ηράκλειο Κρήτης

Τηλ.: 2810 392335

Fax: 2810 392759

e-mail:

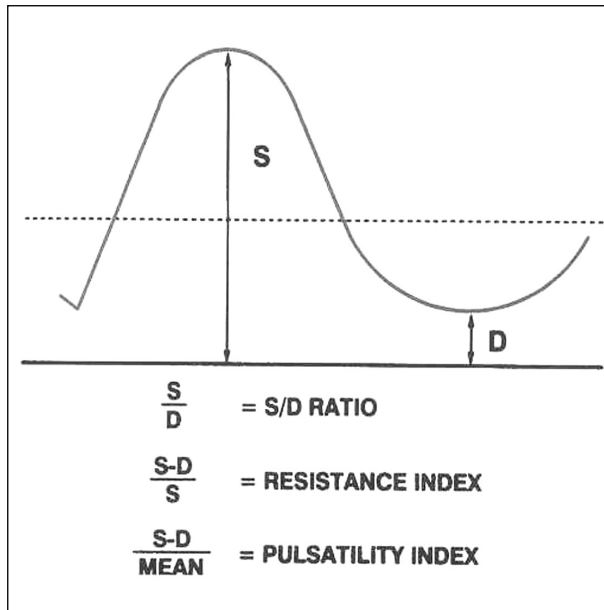
sifakis@excite.com

Κατατέθηκε 23/09/2005

Έγινε δεκτή 4/10/2005

Εισαγωγή

Η εφαρμογή του φαινομένου Doppler στη Μαιευτική έχει οδηγήσει στη δημιουργία ενός μη επεμβατικού τρόπου μελέτης της ροής του αίματος στην εμβρυοπλακουντιακή και μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου κυήσεις. Στην κλινική πράξη η χρήση των Doppler έχει κυρίως καθιερωθεί στην μελέτη της αιματικής ροής σε κυήσεις υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα σε αυτές που υπάρχουν ενδείξεις παθολογικής λειτουργίας του πλακούντα ή/και εμβρυϊκής υποξίας.¹ Κυρίως χρησιμοποιείται η Doppler ταχυμετρία (velocimetry) που εκτιμάει την ταχύτητα ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός του αγγείου (αρτηρίας). Δείκτες ταχυμετρίας αποτελούν οι εξής: 1) S/D (Systolic/Diastolic ratio), 2) RI (Resistance Index), 3) PI (Pulsatility Index) (Εικόνα 1).² Καθένας από αυτούς τους δείκτες μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτοτελώς και ανεξάρτητα από τη χρησιμοποίηση των άλλων δεικτών. Σημειώνεται ότι κάτω από ορισμένες ενδείξεις ένας δείκτης μπορεί να υπερτερεί των άλλων. Έτσι για παράδειγμα, ο δείκτης S/D μπορεί να μετρηθεί σχετικά πιο εύκολα. Η



Εικόνα 1. οι δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ταχύτητας ροής του αίματος. S=συστολή, D=διαστολή. MEAN= η μέση ταχύτητα ροής του αίματος στην διάρκεια της κυματομορφής.²

ερμηνεία των τιμών του δείκτη RI είναι ευχερέστερη, αφού η τιμή του πλησιάζει το 0 όταν η αντίσταση των τοιχωμάτων των υπό εξέταση αγγείων μειώνεται ενώ πλησιάζει το 1 όταν η αντίσταση αυξάνεται [$RI = (S-D)/S$]. Όταν απουσιάζει το τελοδιαστολικό κύμα ο δείκτης PI είναι ο μόνος που μπορεί να μετρηθεί γιατί σε αυτή την κατάσταση ο δείκτης S/D ισούται με το άπειρο ενώ ο RI είναι ίσος με 1. Σημειώνεται όμως ότι η μέτρηση του δείκτη PI είναι σχετικά πολύπλοκη αφού είναι απαραίτητος ο υπολογισμός της μέσης ταχύτητας ροής των ερυθρών αιμοσφαιρίων: $PI = (S-D)/C$ (C: mean velocity, μέση ταχύτητα). Σήμερα οι περισσότερες σύγχρονες συσκευές υπερηχογραφίας διαθέτουν ενσωματωμένη την δυνατότητα αυτόματης μέτρησης της C.^{3,4}

Η μελέτη της καταγραφής των κυμάτων Doppler ταξινομείται ως εξής: α) Doppler συνεχούς κύματος (continuous wave), όπου συνεχώς εκπέμπονται κύματα ενώ λαμβάνονται ταυτόχρονα τα κύματα που επιστρέφουν. β) Doppler παλμικού κύματος (pulsed wave), όπου εκπέμπονται κύματα κατά μικρά χρονικά διαστήματα, και ακολουθούν διαστήματα στα οποία η συσκευή δέχεται τα κύματα που επιστρέφουν. γ) Έγχρωμο Doppler (color Doppler), όπου χρησιμοποιούνται αποχρώσεις του κόκκινου και του μπλε. Το κόκκινο χρώμα δείχνει τη ροή του αίματος προς την κεφαλή των υπερήχων ενώ το μπλε προς την αντίθετη κατεύθυνση. Οι μετρήσεις τόσο στο έγχρωμο Doppler όσο και στο Doppler παλμικού κύματος εξαρτώνται από την γωνία πρόσπτωσης του κύματος στο αγγείο που μελετάται. Το σφάλμα στις μετρήσεις αυξάνει όσο αυξάνει η γωνία πρόσπτωσης του κύματος. Το Power Doppler αποτελεί μια νέα μορφή έγχρωμο Doppler που έχει το πλεονέκτημα ότι οι μετρήσεις δεν εξαρτώνται από την γωνία πρόσπτωσης του κύματος. Χρησιμοποιείται για την μέτρηση αγγείων με χαμηλές ταχύτητες ροής.^{5,6}

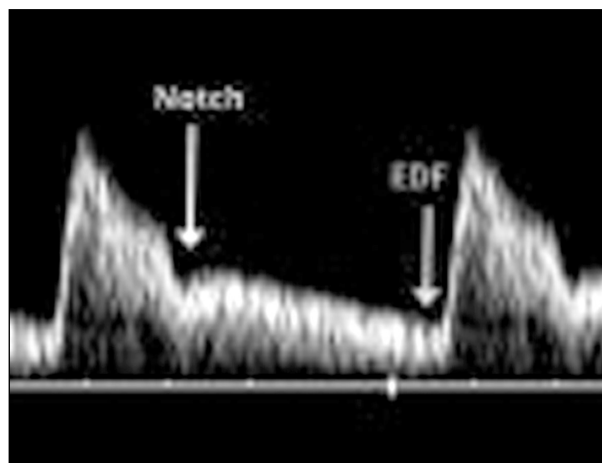
Σε καταστάσεις με μια εξελισσόμενη ανεπάρκεια του πλακούντα το έμβρυο με την ενεργοποίηση αντιρροπιστικών μηχανισμών προσπαθεί να προσαρμοστεί στην νέα κατά-

σταση. Η προσαρμογή αυτή αφορά – ανάμεσα σε άλλα - το αρτηριακό και το φλεβικό σύστημα του εμβρύου, με αλλαγές που συμβαίνουν πριν παρατηρηθεί καταστολή σε βιοφυσικές παραμέτρους (όγκος αμνιακού υγρού, εμβρυϊκός τόνος και κινήσεις, αναπνευστικές κινήσεις, καρδιακή λειτουργία). Το βιοφυσικό προφίλ και η μελέτη των Doppler ορισμένων αγγείων (ομφαλική αρτηρία και φλέβα, μέση εγκεφαλική αρτηρία, φλεβώδης πόρος, κάτω κοίλη φλέβα κ.ά.) αποτελούν μεθόδους παρακολούθησης των εμβρύων με IUGR, συμβάλλουν στην αναγνώριση της εμβρυϊκής δυσπραγίας και κατά συνέπεια στη λήψη της απόφασης για πρόκληση τοκετού.^{7,8}

Doppler μητριάων αρτηριών

Η Doppler-ταχυμετρία των δύο μητριάων αρτηριών έχει καθιερωθεί στις χαμηλού κινδύνου κήσεις σαν ένας σημαντικός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση της υπερτασικής νόσου της κύησης. Στις υψηλού κινδύνου κήσεις επιπλέον αποτελεί προγνωστικό παράγοντα περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.^{9,10} Η μέτρηση γίνεται μεταξύ 20ης –24ης εβδομάδας της κύησης, στη διάρκεια του αναλυτικού ανατομικού υπερηχογραφήματος. Ο οριστικός χαρακτηρισμός των τιμών μέτρησης ως «παθολογικών» (στη δεξιά, την αριστερή ή σε αμφότερες τις μητριάες αρτηρίες) πρέπει να γίνεται μετά τις 24-26 εβδομάδες της κύησης διότι τότε αναμένεται να έχει ολοκληρωθεί η φυσιολογική μείωση των αγγειακών αντιστάσεων στην μητροπλακουντιακή κυκλοφορία.

Από ενωρίς στην κύηση παρατηρείται το φαινόμενο της εισόδου της τροφοβλάστης στα τοιχώματα των σπειροειδών αρτηριδίων που οδηγεί στην καταστροφή της μυϊκής ελαστικής στοιβάδας των αγγείων και στη μείωση των αντιστάσεων τους. Η φυσιολογικά αυτή διαδικασία λαμβάνει χώρα με ταχύτερους ρυθμούς μετά την 20η εβδομάδα της κύησης. Παθολογικές τιμές ή ευρήματα στην Doppler-ταχυμετρία των μητριάων αρτηριών (για αυτή την ηλικία κύησης) αποτελούν τα εξής: $RI > 0.55$, $S/D > 2.60$, κόμβωση στην αρχή του διαστολικού κύματος (Εικόνα 2),¹¹ κόμβωση



Εικόνα 2. κόμβωση (notch) στην αρχή του διαστολικού κύματος της μητριάας αρτηρίας.¹¹

στο συστολικό κύμα και μεγάλη διαφορά των τιμών ανάμεσα στην δεξιά και αριστερή μητριάα αρτηρία. Η κόμβωση – για ορισμένους συγγραφείς - αποτελεί αυτοτελή προγνωστικό παράγοντα προεκλαμψίας.^{9,10} Οι μητριάες αρτηρίες σε μη έγκυες γυναίκες έχουν πάντα αυξημένες αντιστάσεις και παρατηρείται κόμβωση στην αρχή του διαστολικού τους κύματος.¹² Πριν την 24η εβδομάδα κύησης η εμφάνιση κόμβωσης στο διαστολικό κύμα των μητριάων αρτηριών δεν αποτελεί οπωσδήποτε παθολογικό εύρημα. Μετά από αυτή την εβδομάδα όμως οι αυξημένες τιμές S/D, PI, RI καθώς και η εμφάνιση κόμβωσης αποτελούν παθολογικά ευρήματα και συσχετίζονται με πιθανή εμφάνιση προεκλαμψίας.^{13,14} Σε μελέτη των Bower και συν (όπως και σε πολλές άλλες μελέτες) προτείνεται η Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών μεταξύ 18ης –22ης εβδομάδας και εάν υπάρχουν παθολογικά ευρήματα γίνεται επανεξέταση την 24η εβδομάδα της κύησης.¹ Έχει παρατηρηθεί ότι στην επανεξέταση αυτή σε ποσοστό 59% οι παθολογικές τιμές εξαφανίζονται και κατά συνέπεια ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας σχεδόν εξαλείφεται. Αυξημένες αντιστάσεις στις μητριάες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας 24 φορές, ενώ η παραμονή της κόμβωσης αυξάνει την πιθανότητα αυτή κατά 68 φορές.⁹ Έχουν επίσης μελετηθεί οι μητριάες αρτηρίες στις 11-14 εβδομάδες και έχει παρατηρηθεί ότι μπορούν

να προβλεφθούν οι κήσεις που θα εμφανίσουν προεκλαμψία ή και υπολειπόμενη εμβρυϊκή ανάπτυξη λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας.¹⁵ Πάντως, η αξιοποίηση της Doppler ταχυμετρίας των μητριάων αρτηριών στο πρώτο τρίμηνο της κύησης για την πρόβλεψη της εμφάνισης προεκλαμψίας χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση με μεγάλες προοπτικές κλινικές μελέτες.

Ο έλεγχος της Doppler – ταχυμετρίας βοηθά σημαντικά στην διαφορική διάγνωση κήσεων όπου παρατηρείται ενδομήτρια καθυστέρηση της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Είναι γνωστό ότι οι χρωμοσωματικές ανωμαλίες του εμβρύου συνοδεύονται από υπολειπόμενη ανάπτυξη¹⁶, και μάλιστα σε έμβρυα με τρισωμία 18 και 13 αυτή γίνεται εμφανής ήδη από το πρώτο τρίμηνο της κύησης.^{17,18} Κατά συνέπεια η ανεύρεση αυξημένων αγγειακών αντιστάσεων στις μητριάες αρτηρίες οδηγεί έμμεσα στο συμπέρασμα ότι δεν υποκρύπτεται ανευπλοειδία του εμβρύου.¹⁹ Αναφέρεται τέλος συσχέτιση μεταξύ μικρού πάχους του πλακούντα στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και αυξημένων αντιστάσεων στην ροή του αίματος στις μητριάες αρτηρίες την 22η εβδομάδα.²⁰ Σε άλλες όμως μελέτες δεν επιβεβαιώνεται η συσχέτιση μεταξύ πάχους του πλακούντα, PI μητριάων αρτηριών και εμφάνιση επιπλοκών όπως προεκλαμψία και IUGR. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την εξαγωγή τελικών συμπερασμάτων.²¹

Doppler ομφαλικής αρτηρίας

Φυσιολογικά το τελοδοιαστολικό κύμα δεν εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης,²² ενώ στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο η ταχύτητα ροής του αίματος στην ομφαλική αρτηρία αυξάνεται και το διαστολικό κύμα συνεχώς ενισχύεται²³ – σαν αποτέλεσμα της συνεχούς μείωσης στην αντίσταση του τοιχώματος της ίδιας και των μικρότερων αγγείων του πλακούντα. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις που συνοδεύονται με αύξηση των αντιστάσεων στον πλακούντα το διαστολικό κύμα της ομφαλικής αρτηρίας ελαττώνεται ή δεν αυξάνεται - ως αναμένεται με την πρόοδο της κύησης. Η απουσία του διαστολικού κύματος

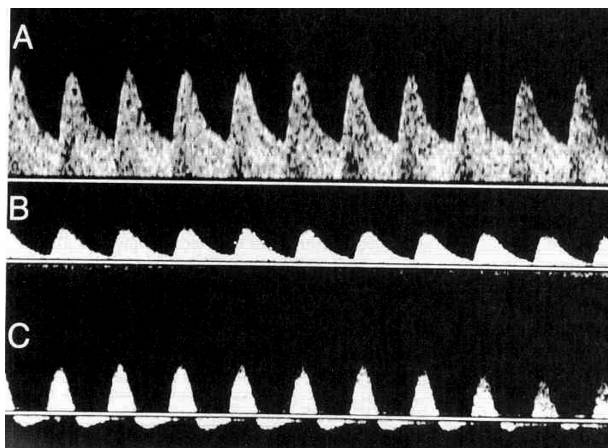
και ιδιαίτερα η αναστροφή του δείχνει ότι το έμβρυο ευρίσκεται σε σοβαρή δυσπραγία και πιθανά επίκειται ενδομήτριος θάνατος. Αυτές οι χαρακτηριστικές και εμφανείς αλλαγές στη μορφή του διαστολικού κύματος της ομφαλικής αρτηρίας οφείλονται στην αγγειοσύσπαση ή σε θρόμβωση των αγγείων του πλακούντα.²⁴

Η παρακολούθηση των μεταβολών του κύματος της ομφαλικής αρτηρίας αποτελεί – για πολλούς ερευνητές - καλύτερο διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη της πορείας του εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο της κύησης συγκριτικά με το καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας και το βιοφυσικό προφίλ.^{25,26} Με μεγαλύτερη αξιοπιστία μπορεί επίσης να ξεχωρίσει τα φυσιολογικά μικρού βάρους έμβρυα από τα παθολογικά έμβρυα υπολειπόμενης ανάπτυξης τα οποία ευρίσκονται σε κατάσταση ενδομήτριας δυσπραγίας.²⁷ Δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το πότε οι αυξημένες τιμές στην Doppler-ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας θα αποτελέσουν ένδειξη για πρόκληση τοκετού.²⁸

Doppler ομφαλικής αρτηρίας και έμβρυα με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη

Τα έμβρυα με υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR) είναι εκείνα στα οποία δεν αυξάνεται το βάρος τους ικανοποιητικά με την πρόοδο της κύησης. Μητρικοί, πλακουντιακοί, εμβρυϊκοί παράγοντες ή συνδυασμοί αυτών ευθύνονται για την παθολογική αυτή κατάσταση. Θα πρέπει αυτά τα έμβρυα να διαχωριστούν από εκείνα που είναι χαμηλού βάρους αλλά είναι υγιή. Πράγματι, δεν είναι όλα τα έμβρυα με βάρος κάτω από την 10η εκατοστιαία θέση παθολογικά αλλά αντίθετα τα περισσότερα είναι υγιή. Στον διαχωρισμό αυτών των εμβρύων σημαντικό ρόλο κατέχει η μελέτη με Doppler ταχυμετρία – και ιδιαίτερα η μελέτη της ομφαλικής αρτηρίας. Σε καταστάσεις πλακουντιακής ανεπάρκειας, οι αγγειακές αντιστάσεις στον πλακούντα είναι αυξημένες με αποτέλεσμα την μείωση του τελοδοιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία (αύξηση του S/D). Η επιδείνωση της πλακουντιακής ανεπάρκειας οδηγεί στην εξαφάνιση

νιση του τελοδιαστολικού κύματος και τελικά στην αναστροφή του (Εικόνα 3).²⁹ Οι παθολογικές τιμές των δεικτών της Doppler ταχυμετρίας στην ομφαλική αρτηρία σε IUGR έμβρυα συσχετίζεται ισχυρά με μια σειρά από επιπλοκές όπως: πρόωρος τοκετός, χαμηλό βάρος γέννησης, ολιγάμνιο, ανάγκη για μεταφορά ή και παρατεταμένη νοσηλεία στην Μονάδα Εντατικής Υποστήριξης Νεογνών.³⁰ Ο πρόωρος τοκετός (αυτόματος ή ιατρογενής) σε IUGR έμβρυα αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Η απώλεια ή η αναστροφή του τελοδιαστολικού κύματος της ομφαλικής αρτηρίας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο αυτό.³¹ Τέλος, σειρά από μελέτες έχουν δείξει αύξηση της συχνότητας νευρολογικών επιπτώσεων σε νεογνά, βρέφη και παιδιά τα οποία παρουσίαζαν στην ενδομήτρια ζωή τους παθολογικούς δείκτες Doppler ταχυμετρίας. Αναφέρεται η μειωμένη ανάπτυξη του κινητικού συστήματος, η επιβάρυνση της διανοητικής κατάστασης, η διαταραγμένη κοινωνική συμπεριφορά κ.α.³² Είναι σαφές ότι απαιτείται στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών αυτών, αλλά δίστανται οι απόψεις σχετικά με το αν είναι το ίδιο απαραίτητη ανάλογη παρακολούθηση των παιδιών εκείνων που γεννήθηκαν μεν λιποβαρή αλλά είχαν φυσιολογικές τιμές στην Doppler ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας.^{33,34}



Εικόνα 3. Ομφαλική αρτηρία: Α: φυσιολογική κυματομορφή, Β: ελάττωση και διαστολικού κύματος, Γ: αναστροφή του διαστολικού κύματος.²⁹

Doppler ομφαλικής αρτηρίας σε άλλες παθολογικές καταστάσεις

Υποστηρίζεται ότι η απουσία του τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία σε καταστάσεις όπου δεν υπάρχουν κλινικά σημεία προεκλαμψίας συσχετίζεται ισχυρά με χρωμοσωματικές ανωμαλίες (τρισωμίες, τριπλοειδία) και συνίσταται να ελεγχθεί ο εμβρυϊκός καρυότυπος.³⁵

Στις δίδυμες κήσεις η μελέτη της Doppler ταχυμετρίας της ομφαλικής αρτηρίας δεν διαφέρει από αυτή στις μονήρες κήσεις.³⁶ Η ανίχνευση παθολογικών τιμών σε έμβρυα δίδυμων κήσεων συνήθως οδηγεί στην ανάγκη διεκπεραίωσης τοκετού.³⁷ Παθολογική τιμή της ομφαλικής αρτηρίας στο ένα ή και στα δύο έμβρυα παρατηρείται πιο συχνά στις μονοχοριονικές από ότι στις διχοριονικές κήσεις.³⁸ Ιδιαίτερο δε ρόλο αποκτά στην παρακολούθηση των περιπτώσεων συνδρόμου μετάγγισης από δίδυμο σε δίδυμο (twin-to-twin transfusion syndrome), όπου διαφορά στις τιμές S/D μεταξύ των δυο ομφαλικών αρτηριών μεγαλύτερη από 15% αποτελεί σημαντικό προγνωστικό και διαγνωστικό παράγοντα. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι το εύρημα αυτό έχει την ίδια βαρύτητα με μια διαφορά στο βάρος των δυο εμβρύων μεγαλύτερη από 15%.³⁹

Θεωρητικά, η μελέτη των δεικτών Doppler ταχυμετρίας στην ομφαλική αρτηρία σε όλες ανεξαρτήτως τις κήσεις θα μπορούσε να ανιχνεύσει έγκαιρα τις περιπτώσεις εκείνες που θα οδηγήσουν σε δυσπραγία του εμβρύου. Όμως σε πολλές μελέτες διατυπώνονται αμφιβολίες σχετικά με την αξία της γενικευμένης χρησιμοποίησης της μεθόδου αυτής ως screening τεστ.⁴⁰⁻⁴² Συμπερασματικά, σε κλινικές ή υπερηχογραφικές ενδείξεις ενδομήτριας υπολειπόμενης ανάπτυξης η μελέτη των Doppler της ομφαλικής αρτηρίας είναι μείζονος σημασίας. Επικουρικά – και εφόσον υπάρχει σχετική δυνατότητα ή εμπειρία – μελετώνται τα υπόλοιπα αγγεία: αρτηρίες όπως η μέση εγκεφαλική αρτηρία και η κατιούσα μοίρα της αορτής ή αγγεία του φλεβικού συστήματος όπως ο φλεβώδης πόρος, η ομφαλι-

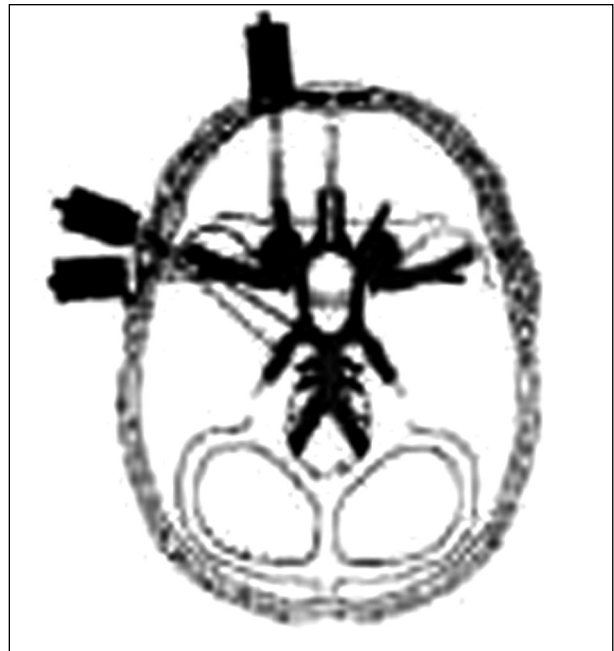
κή φλέβα, και η κάτω κοίλη φλέβα. Ορισμένοι υποστηρίζουν την μελέτη του φλεβικού συστήματος μόνο εάν προηγουμένως έχουν βρεθεί παθολογικές τιμές στις υπό εξέταση αρτηρίες του εμβρύου. Τελευταία πάντως – όπως παρουσιάζεται παρακάτω – έχει ενισχυθεί σημαντικά η άποψη για την εξαιρετική χρησιμότητα της μελέτης του φλεβικού συστήματος του εμβρύου σε καταστάσεις δυσπραγίας ή σοβαρής υπολειπόμενης ανάπτυξης.

Doppler μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας

Η μέση εγκεφαλική αρτηρία (ΜΕΑ) είναι κλάδος της έσω καρωτίδας και αποτελεί τμήμα του κύκλου του Willis (Εικόνα 4). Η μέτρηση της σε κύησεις υψηλού κινδύνου αποτελεί δείκτη της καλής κατάστασης του εγκεφάλου. Τα αγγεία του κύκλου του Willis έχουν διαφορετικές τιμές ταχύτητας ροής του αίματος και είναι απαραίτητη η γνώση του αγγείου που ελέγχεται. Η ΜΕΑ είναι ποιο εύκολο να μετρηθεί λόγω θέσης (Εικόνα 5).^{43,44} Με την πρόοδο της κύησης οι αντιστάσεις στο αγγείο αυτό μειώνονται. Στο πρώτο τρίμηνο το διαστολικό κύμα είναι μικρό ή λείπει.

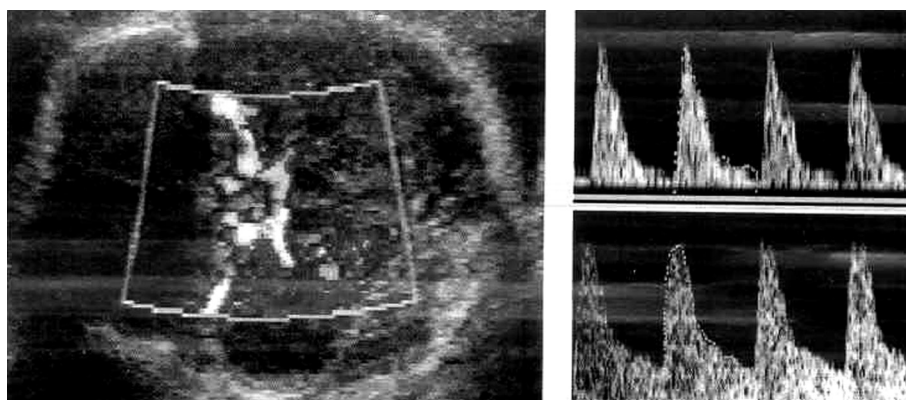
Στην φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου ο εγκεφαλος είναι περιοχή χαμηλών αντιστάσεων και το κλάσμα S/D έχει αυξημένες τιμές. Σε έμβρυα υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης και ιδιαίτερα σε καταστάσεις υποξαιμίας τα αγγεία του εγκεφάλου διαστέλλονται και μειώνονται οι αντιστάσεις στη ροή του αίματος.⁴⁵ Έτσι λόγω της επιχειρούμενης ανακατανομής του αίματος (brain sparing effect) αυξάνεται το τελοδιαστολικό κύμα και μειώνεται το κλάσμα S/D της ΜΕΑ.⁴⁶ Ο παραπάνω φυσιολογικός αντιρροπιστικός μηχανισμός σκοπό έχει την διατήρηση ικανοποιητικής αιμάτωσης στον εγκέφαλο σε καταστάσεις ένδειας οξυγόνου.

Ένα έμβρυο με παθολογικές τιμές στην ομφαλική αρτηρία αλλά με φυσιολογικές τιμές στη ΜΕΑ καθώς και ικανοποιητικό καρδιοτοκογράφημα πρέπει να παρακολουθείται στενά – αλλά ο τοκετός μπορεί να καθυστερήσει, ιδιαίτερα εφόσον πρόκειται για πρόω-



Εικόνα 4. Το εξάγωνο του Willis και η μέση εγκεφαλική αρτηρία.¹¹

ρο τοκετό (ηλικία κύησης μικρότερη από 32-34 εβδομάδες). Στην περίπτωση όμως εκείνη όπου στις παθολογικές τιμές της ομφαλικής αρτηρίας προστεθούν και ανάλογες τιμές από τη ΜΕΑ τότε θα πρέπει να ληφθούν αποφάσεις για τερατισμό της κύησης (τοκετός), καθώς επίκειται σοβαρή εγκεφαλική βλάβη ή θάνατος του εμβρύου.⁴⁷ Παθολογικές τιμές στην Doppler ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας συνδέονται καλύτερα με τη δυσπραγία του εμβρύου σχετικά με παθολογικές τιμές στη ΜΕΑ. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η ανεπάρκεια του πλακούντα (εκδήλωση της οποίας αποτελούν οι αυξημένες αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία) προηγείται της ανακατανομής του αίματος στον εγκέφαλο. Όταν η Doppler-ταχυμετρία στην ομφαλική αρτηρία είναι φυσιολογική, οι όποιες μεταβολές στη ΜΕΑ δεν αποτελούν προγνωστικό παράγοντα υπολειπόμενης εμβρυικής ανάπτυξης ή περιγεννητικής θνησιμότητας. Εάν και τα δυο αγγεία είναι παθολογικά τότε ο κίνδυνος υπολειπόμενης ανάπτυξης και θνησιμότητας είναι σημαντικά αυξημένος.⁴⁸ Έχει βρεθεί ότι όταν μειώνεται η PO₂ ελαττώνεται η τιμή του δείκτη PI της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας. Μέγιστη μείωση της PI συμβαίνει όταν



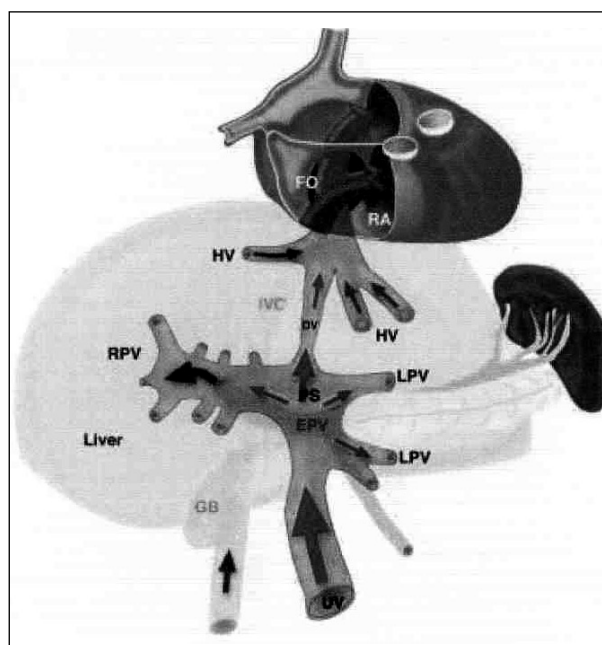
Εικόνα 5. Doppler-ταχυμετρία της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.⁴⁴

η PO2 στο εμβρυϊκό αίμα ελαττώνεται 2-4 φορές συγκριτικά με τις αναμενόμενες φυσιολογικές τιμές στην κύηση. Τα παραπάνω αποτελούν – όπως προαναφέρθηκε – εκδηλώσεις της προσπάθειας του εμβρύου για διατήρηση ικανοποιητικής οξυγόνωσης στον εγκέφαλο. Όταν όμως η μείωση της PO2 γίνεται ακόμη μεγαλύτερη, οι αντιστάσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία αυξάνονται (αύξηση της τιμής του δείκτη PI) και τελικά το διαστολικό κύμα εξαφανίζεται – στοιχεία απόλυτα επιβαρυντικά και ενδεικτικά δημιουργίας εγκεφαλικού οιδήματος.⁴⁹ Αυξημένη κινητικότητα του εμβρύου, αύξηση της ενδομήτριας πίεσης (π.χ λόγω υδραμνίου), και αύξηση της πίεσης που προκαλείται στη κεφαλή κατά την διάρκεια κολπικού υπερηχογραφήματος μπορούν παροδικά να αυξήσουν την ταχύτητα του τελοδιαστολικού κύματος της ΜΕΑ.⁴⁵

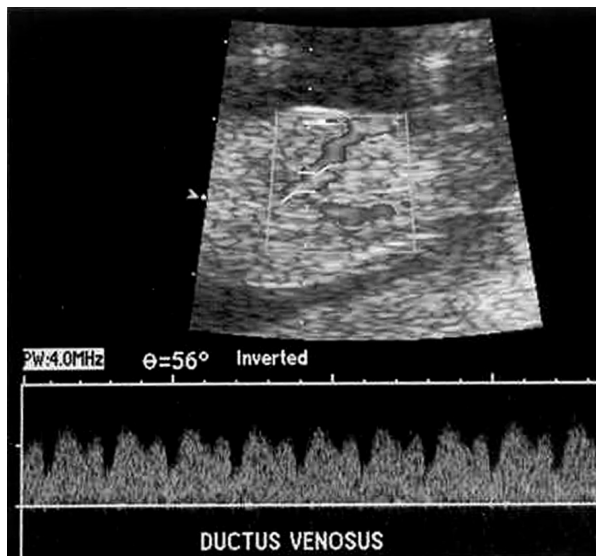
Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αναιμίας του εμβρύου και αλλαγής της τιμής του συστολικού κύματος της ΜΕΑ. Έμβρυα που πάσχουν από αναιμία λόγω ανοσολογικών καταστάσεων παρουσιάζουν αύξηση στο δείκτη αυτό και μάλιστα με τιμή που αυξάνεται ανάλογα με τη μείωση της αιμοσφαιρίνης.^{50,51} Ο προσδιορισμός παραμέτρων Doppler-ταχυμετρίας στη ΜΕΑ σε έμβρυα με αυξημένο κίνδυνο αναιμίας μπορεί να μειώσει την ανάγκη εκτέλεσης διαγνωστικών επεμβάσεων για τον προσδιορισμό της εμβρυϊκής Hb (ομφαλιδοπαρακέντηση) ή τις θεραπευτικές επεμβάσεις (ενδομήτρια μετάγγιση ερυθρών).⁵²

Doppler φλεβώδους πόρου

Ο φλεβώδης πόρος (ΦΠ) συνδέει την αριστερή ηπατική φλέβα με την κάτω κοίλη φλέβα (Εικόνα 6).⁵³ Είναι εύκολο να βρεθεί σε εγκάρσια τομή ακολουθώντας την ομφαλική φλέβα μέχρι το σημείο όπου ο ΦΠ χωρίζεται από την ηπατική φλέβα. Οξυγονωμένο αίμα από τον πλακούντα μέσω της ομφαλικής φλέβας περνάει στο ΦΠ και στην κάτω κοίλη φλέβα. Περίπου το 30% από το αίμα της ομφαλικής φλέβας περνάει στο ΦΠ ενώ το υπό-



Εικόνα 6. Ο φλεβώδης πόρος συνδέει την αριστερή ηπατική φλέβα με την κάτω κοίλη φλέβα και μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα από την ομφαλική φλέβα στην καρδιά.⁵³



Εικόνα 7. Η Doppler κυματομορφή του φλεβώδους πόρου.⁵⁶



Εικόνα 8. Παθολογική κυματοειδής μορφή ροής αίματος στην ομφαλική φλέβα.¹¹

λοιπο περνάει στον αριστερό λοβό του ήπατος του εμβρύου.⁵⁴ Συνεπώς ο ΦΠ μεταφέρει οξυγονωμένο αίμα από την ομφαλική φλέβα στο δεξιό κόλπο και (μέσω του ωοειδούς τρήματος) στην δεξιά κοιλία και τελικά στον εγκέφαλο. Ο ΦΠ ξεκινάει από την πυλαία φλέβα (portal sinus) και δεν υπάρχει ανατομική συνέχεια με την ομφαλική φλέβα.⁵³ Λόγω της ανατομικής γειτνίασης ορισμένες φορές γίνεται εσφαλμένα μέτρηση στην αριστερή ηπατική φλέβα.⁵⁵

Η εκτίμηση της Doppler κυματομορφής του ΦΠ (Εικόνα 7)⁵⁶ χρησιμοποιείται ολοένα και συχνότερα στην εκτίμηση της εμβρυϊκής υποξαιμίας/δυσπραγίας και (τελευταία) ως δείκτης πιθανής ανευπλοειδίας ή συγγενών ανωμαλιών. Αντίθετα με άλλες φλέβες, η αναστροφή του κύματος στο ΦΠ είναι ένα παθολογικό εύρημα - εκτός από το πρώτο τρίμηνο της κύησης όπου θεωρείται μάλλον φυσιολογικό εύρημα εξαιτίας της ανωριμότητας του σφιγκτήρα του. Τελευταία πάντως υποστηρίζεται ότι το παθολογικό κύμα στο ΦΠ μεταξύ της 11ης και της 14ης εβδομάδας της κύησης αποτελεί δείκτη πιθανής παρουσίας χρωμοσωματικών ή συγγενών ανωμαλιών της καρδιάς και συστήνεται περαιτέρω έλεγχος του εμβρύου.⁵⁷ Σε καταστάσεις επιδεινούμενης

εμβρυϊκής υποξαιμίας ο ΦΠ διαστέλλεται και παρατηρείται αναστροφή της ροής του αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα, κατά την συστολή του κόλπου της καρδιάς. Το ποσοστό της ποσότητας του αίματος που περνάει από το ΦΠ αυξάνεται, σε βάρος της ποσότητας του αίματος που περνάει στο ήπαρ (από 40% σε φυσιολογικά έμβρυα σε 60% σε έμβρυα υπολειπόμενης ανάπτυξης). Αναστροφή της ροής στον ΦΠ σε οποιοδήποτε σημείο του καρδιακού κύκλου είναι ενδεικτικό επικείμενου εμβρυϊκού θανάτου, αυξημένης περιγεννητικής νοσηρότητας και συνοδεύει συχνά καταστάσεις μεταβολικής οξέωσης. Το εύρημα αυτό προηγείται της εμφάνισης παθολογικού καρδιοτοκογραφήματος. Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% επίκειται θάνατος του εμβρύου μέσα σε 3 ημέρες και απαιτείται η άμεση πρόκληση τοκετού.⁵⁸⁻⁶⁰ Πρέπει να ληφθεί υπόψιν όμως ότι η μέτρηση της ροής του αίματος στο ΦΠ μεταβάλλεται με την κίνηση του εμβρύου, τις αναπνευστικές κινήσεις καθώς και ανωμαλίες ή αρρυθμίες της εμβρυϊκής καρδιάς.⁶¹ Ο κατάλληλος χρόνος πρόκλησης τοκετού σε IUGR έμβρυα παραμένει ακόμα ένα πρόβλημα και - όπως προαναφέρθηκε - η εκτίμηση της Doppler ταχυμετρίας στην ομφαλική φλέβα, η συνεκτίμηση ευρημάτων από την μέση

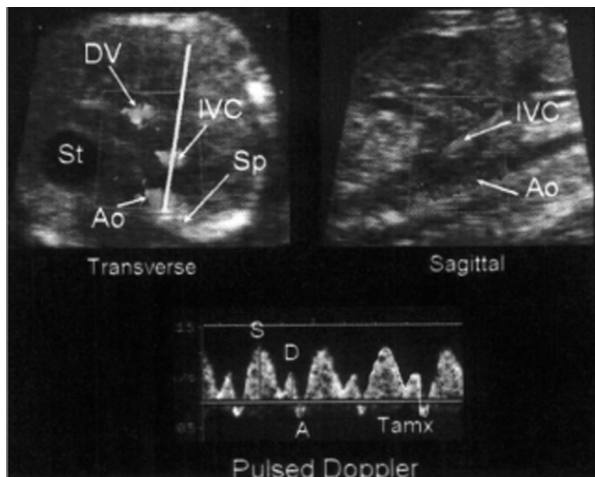
εγκεφαλική αρτηρία η το ΦΠ καθώς και οι αλλαγές στο καρδιοτοκογράφημα αποτελούν σημαντικούς δείκτες για τη λήψη οριστικών αποφάσεων.⁶²

Doppler ομφαλικής φλέβας

Φυσιολογικά η ροή του αίματος στην ομφαλική φλέβα και στην πυλαία κυκλοφορία είναι συνεχής και όχι κυματοειδής. Κινήσεις σώματος ή αναπνευστικές κινήσεις του εμβρύου μπορούν να μεταβάλλουν αυτή την συνεχή ροή. Μη ανοσολογικής αιτιολογίας ύδρωπας, σοβαρή υπολειπόμενη ανάπτυξη καθώς και καρδιακές αρρυθμίες, σχετίζονται με παθολογική κυματοειδή φλεβική ροή (Εικόνα 8).⁶³ Επιπλέον, στα υπολειπόμενης ανάπτυξης έμβρυα η ποσότητα της ροής του αίματος στην ομφαλική φλέβα είναι μικρότερη από το φυσιολογικό.⁶⁴ Έμβρυα με παλμικότητα του κύματος στην ομφαλική φλέβα έχουν μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας, και όταν ακόμα η ομφαλική αρτηρία είναι φυσιολογική.⁶⁵ Το εύρημα αυτό πρέπει να συνεκτιμάται στην αντιμετώπιση των IUGR εμβρύων μαζί με τους άλλους δείκτες δυσπραγίας (Doppler ταχυμετρία, καρδιοτοκογραφία και βιοφυσικό προφίλ).

Doppler κάτω κοίλης φλέβας

Η φυσιολογική ροή του αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα αποτελείται από το συστολικό κύμα, το πρώτο διαστολικό ακολουθούμενο



Εικόνα 9. Η φυσιολογική Doppler κυματομορφή της ροής του αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα.⁶⁶

από την αναστροφή στο τελικό τμήμα του διαστολικού κύματος (Εικόνα 9).^{63, 66} Η αιματική ροή στην κάτω κοίλη φλέβα επηρεάζεται από τις κινήσεις του εμβρύου καθώς και τις αναπνευστικές κινήσεις. Στα IUGR έμβρυα έχουμε αύξηση του αναστροφικού κύματος κατά την συστολή των κόλπων της εμβρυϊκής καρδιάς. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης οφείλεται σε παθολογικά αίτια των κοιλιών ή σε παθολογική τελοδιαστολική πίεση.⁶⁷ Η εκτίμηση με Doppler στην κάτω κοίλη φλέβα διερευνάται στο κατά πόσο μπορεί να συμβάλει στην παρακολούθηση εμβρύων με ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη.

Doppler θωρακικής αορτής

Η ταχύτητα ροής του κύματος της κατιούσας μοίρας της αορτής μετρείται κοντά στο διάφραγμα. Η μέτρηση της είναι διαφορετική από εκείνη στο επίπεδο των νεφρικών αρτηριών (κοιλιακή αορτή).⁶⁸ Η φυσιολογική κατιούσα αορτή έχει αυξημένη παλμικότητα με αυξημένο S/D σε σχέση με εκείνο της ομφαλικής αρτηρίας και μικρό διαστολικό κύμα. Όσο προχωράει η κύηση τόσο το διαστολικό κύμα αυξάνεται γιατί ελαττώνονται οι περιφερικές αντιστάσεις αλλά δεν παρατηρείται σημαντική μείωση της S/D.⁶⁹ Αυξημένη τιμή των δεικτών S/D, RI, PI έχουν δείχνουν επιδείνωση της εμβρυϊκής κατάστασης και σχετίζονται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα.⁷⁰ Επιπλέον, η απώλεια ή η αναστροφή του τελοδιαστολικού κύματος της κατιούσας μοίρας της αορτής αποτελεί ένδειξη ανωμαλιών του καρδιακού ρυθμού. Αναφέρεται ότι τα ευρήματα αυτά σχετίζονται με εμφάνιση παθολογικών μεταβολών στο καρδιακό ρυθμό του εμβρύου εντός 8 ημερών.⁷¹ Το ποσοστό ευαισθησίας και ειδικότητας των παραπάνω στην πρόγνωση της ενδομήτριας υπολειπόμενης εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι 80-85%.⁷² Έχει παρατηρηθεί ότι η διανοητική ανάπτυξη παιδιών που είχαν χαρακτηριστεί ως IUGR στην ενδομήτρια τους ζωή είναι καλύτερη εφόσον είχαν φυσιολογικές τιμές Doppler στην κατιούσα αορτή.⁷³ Πάντως, αν και υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την αξιοποίη-

ση των μετρήσεων Doppler της κατιούσας αορτής στην πρόβλεψη και πρόγνωση της εμβρυϊκής δυσπραγίας (που σχετίζεται κυρίως με πλακουντιακή ανεπάρκεια), χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση των συμπερασμάτων αυτών των μελετών.⁶¹

Παρακολούθηση των κήσεων υψηλού κινδύνου

Το πρώτο παθολογικό εύρημα στην Doppler ταχυμετρία σε έμβρυα με υπολειπόμενη ανάπτυξη είναι η αύξηση των αντιστάσεων στην ροή του αίματος στην ομφαλική αρτηρία. Σε περαιτέρω επιβάρυνση της πλακουντιακής λειτουργίας ακολουθεί ανακατανομή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας (με προσπάθεια διατήρησης ικανοποιητικής ροής αίματος στον εγκέφαλο) και εμφάνιση παθολογικών ευρημάτων στον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό (ΕΚΡ). Υποστηρίζεται ότι το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την εμφάνιση παθολογικών ευρημάτων στην Doppler ταχυμετρία της ομφαλικής αρτηρίας έως την εμφάνιση ανώμαλου ΕΚΡ (μειωμένη διαφοροποίηση, χαμηλή βασική γραμμή, απουσία επιταχύνσεων, επιβραδύνσεις) είναι περίπου 2 εβδομάδες. Το διάστημα αυτό φυσικά ποικίλει ανά περίπτωση αλλά γενικά είναι μικρότερο σε προχωρημένη εγκυμοσύνη και όταν συνυπάρχει προεκλαμψία.⁷⁴ Φυσιολογική ροή του αίματος στο φλεβικό σύστημα του εμβρύου υποδηλώνουν ότι οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί - που ενεργοποιούνται μετά την αύξηση των αντιστάσεων στην ομφαλική αρτηρία - παραμένουν ενεργοί. Αντίθετα οι παθολογικές μεταβολές στην Doppler μελέτη του φλεβικού συστήματος υποδεικνύουν την κατάρρευση των αντιρροπιστικών αυτών μηχανισμών.⁷⁵

Με βάση τα παραπάνω σε μια εγκυμοσύνη με αυξημένη αντίσταση στην ομφαλική αρτηρία θα πρέπει να γίνεται δυο φορές την εβδομάδα υπερηχογράφημα για την εκτίμηση της εμβρυϊκής κατάστασης. Στον υπερηχογραφικό αυτό έλεγχο πρέπει να εξετάζεται η μέση εγκεφαλική αρτηρία και εφόσον οι δείκτες της Doppler ταχυμετρίας είναι φυσιολογικοί συνιστάται συνέχιση της παρακολούθησης.

Εάν αντίθετα τα ευρήματα είναι παθολογικά θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόκλησης τοκετού. Σε καταστάσεις εξεσημασμένης προωρότητας όπου η - έστω και βραχυπρόθεσμη παράταση της κύησης μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τη βιωσιμότητα του νεογνού - είναι απαραίτητη η μελέτη της ροής του αίματος στον φλεβώδη πόρο. Εάν αυτή είναι φυσιολογική τότε μπορεί να συνεχισθεί η στενή παρακολούθηση του εμβρύου με Doppler και καρδιοτοκογράφημα δυο ή τρεις φορές την εβδομάδα. Με παθολογικά όμως ευρήματα επιβάλλεται η διεκπεραίωση του τοκετού - ανεξάρτητα με την ηλικία της κύησης.⁷⁶ Θεωρείται τέλος ότι οι παθολογικές τιμές της ροής του αίματος στο φλεβώδη πόρο προηγούνται της εμφάνισης των πολύ σοβαρών καρδιοτοκογραφικών ευρημάτων ή του φτωχού και δυσοίωνου βιοφυσικού προφίλ.⁷⁵

Current use of Doppler velocimetry in Obstetrics

N. Mantas, S. Sifakis, O. Koukoura, E. Koumantakis

Department of Obstetrics and Gynaecology,
University of Crete, Greece

Correspondence: S. Sifakis, 228 Ulafl Palme str., 71410
Heraklion, Crete, Greece
Tel.: 2810 392335
Fax: 2810 392759
E-mail: sifakis@excite.com

Summary

Doppler ultrasound has been demonstrated to be a reliable, non invasive method of examining uteroplacental perfusion. Doppler surveillance in fetal growth restriction is based on the relationship between circulatory changes and fetal condition. Placental dysfunction results in elevated umbilical artery blood flow resistance and if progressive is associated with changes in fetal blood flow. Preferential distribution of well-oxygenated blood from the ductus venosus to the brain, upper body and

heart is characteristic. The changes in Doppler venous velocity waveforms occur first and that they are followed by the development of fetal heart rate abnormalities and changes in the other components of the biophysical profile. Fetuses who developed an abnormal venous doppler had a higher likelihood of perinatal mortality. Doppler velocimetry of the uterine arteries may also be used as a predictive marker of preeclampsia. Furthermore, characteristic waveforms of ductus venosus are associated with an increased risk of aneuploidy or congenital anomalies.

Key words: Doppler velocimetry, preeclampsia, IUGR, uterine artery, umbilical artery, umbilical vein, middle cerebral artery, ductus venosus

Βιβλιογραφία

1. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: Prediction of pre-eclapsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:989-994.
2. Low JA. The current status of maternal and fetal blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 164:1049, 1991
3. Fogarty P, Beattie B, Harper A et al. Continuous wave Doppler flow velocity waveforms from the umbilical artery in normal pregnancy. *J Perinat Med* 1990;18:51-57.
4. Deutinger J. Physiology of doppler blood flow in maternal blood vessels in pregnancy. *Gynakologe* 1992;25:284-91
5. Harman C. Doppler ultrasound:maternal applications. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. (ed) *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Appleton-Lange publications Stamford 1996:285-310
6. Emerson DS. Colour Doppler sonography in Obstetrics. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. (ed) *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Appleton-Lange publications Stamford 1996:285-310
7. Hecher K, Campbell S, Doyle P et al. Assessment of fetal compromise by doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial intracardiac and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995;91:129-38.
8. Senat MV, Schwarzler P, Alcais A et al. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:19-24
9. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclapsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-93.
10. Chan FY, Pun TC, Lam C et al. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry-Which criterion performs best ? *Obstet Gynecol* 1995;85:596-602.
11. www.centrus.com.br/DiplomaFM.
12. Deutinger J, Rudelstorfer R, Bernaschek G, Vaginosonographic Doppler velocimetry in both uterine arteries:elevated left-right differences and relationship to fetal haemodynamics and outcome. *Early Hum Dev* 1991;25:187-96
13. Campbell S, Pearce JM, Hackett G et al. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies . *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53
14. Trudinger BJ , Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity -time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92 :39-45
15. Martin AM, Binda R, Curcio P et al. Screening for pre-eclapsia and fetal growth restriction by uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation .*Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-86
16. Snijers RJ, Sebire NJ, Cuckle H et al. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:356-67
17. Kuhn P, Brizor M, Pandya P et al. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:32-35
18. Schemmer G, Wapner RJ , Johnson A et al. First trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenatal Diagnosis* 1997;17:155-59
19. Bindra R, Curcio P, Cicero S et al. Uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:587-89
20. Hafner E, Metzenbauer M, Dillinger-Paller B, Hoefinger D, Schuchter K, Sommer-Wagner H, Philipp K. Correlation of first trimester placental volume and second trimester uterine artery Doppler flow. *Placenta* 2001;729-34
21. Schuchter K, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K. Uterine artery doppler and placental volume in the

- first trimester in the prediction of pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:590-592
22. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-77.
 23. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:581-88.
 24. Trudinger BJ, Stevens D, Connely A et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1443-49.
 25. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G et al. Umbilical velocity wave ratios in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:502-506
 26. Devoe LD, Gardner P, Dear C et al. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:684-87.
 27. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S et al. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:742-45
 28. Romero R, Kalache K, Kadar N. Timing the delivery of the preterm severely growth-restricted fetus: venous Doppler, cardiotocography or the biophysical profile? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:118-21
 29. Williams Obstetrics, chapter 40, 21st Edition, pp. 1107
 30. Valcamonica A, Danti L, Frusca T et al. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery :risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:796-801
 31. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM et al. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:334-39
 32. Wienerroither H, Steiner H, Tomaselli J et al. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development. *Obstet Gynecol* 2001;97:449-53
 33. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:154-158.
 34. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG* 2000;107:916-25.
 35. Ertan AK, He JP, Hendrik HJ et al. Perinatal events of cases with severely abnormal Doppler flow measurements. *J Perinat Med* 2003.
 36. Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and twin pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1988;72:894-97
 37. Gaziano EP, Knox H, Ferrera B et al. Is it time to reassess the risk for the growth-retarded fetus with normal Doppler velocimetry of the umbilical artery? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1734-41
 38. Gaziano E, Gaziano C, Brandt D. Doppler velocimetry determined redistribution of fetal blood flow: correlation with growth restriction in diamniotic monochorionic and dizygotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1359-67
 39. Divon MY, Girz BA, Sklar A, et al. Discordant twins –a prospective study of the diagnostic value of real time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:757-60
 40. Sijmons EA, Reuver PJ, van Beek E et al. The validity of screening for small-for-gestational-age and low-weight-for-length infants by doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:557-61.
 41. Beattie RB, Dornan JC. Antenatal screening for intrauterine growth retardation with umbilical artery doppler ultrasonography. *BMJ* 1989;298:631-35.
 42. Goffinet F, Paris-Liado J, Nisand I et al. Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: a review of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:425-30
 43. Mari G, Moise KJ Jr, Deter RL et al. Doppler assessment of the pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:698-703
 44. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Doppler studies in fetal hypoxemic hypoxia. In: *Placental and fetal Doppler*. Parthenon Publishing 2000.
 45. Vyas S, Nikolaides KH, Bowel S et al. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxemia. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:797-803.
 46. Arabin B, Bergmann PL, Saling E. Simultaneous assessment of blood flow velocity waveforms in uteroplacental vessels, the umbilical artery, the fetal aorta and the fetal common carotid artery. *Fetal Therapy* 1987;2:17-26
 47. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age

- fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1262-70.
48. Strigini FA, De Luca G, Lencioni G et al. Middle cerebral artery velocimetry: different clinical relevance depending on umbilical velocimetry. *Obstet Gynecol* 1997;90:953-57
 49. Sepulveda W, Shennan AH, Peek MJ. Reverse end-diastolic flow in the middle cerebral artery: an agonal pattern in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1645-47
 50. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ et al. Diagnosis of fetal anemia with doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:400-405.
 51. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler assessment of the Blood Velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14
 52. Mari G, Detti L, Oz U et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589-93
 53. Mavrides E, Moscoso G, Garvalho JS et al. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:598-604.
 54. Contratti G, Banzi C, Ghi T et al. Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:605-09.
 55. Mari G, Detti L. Doppler ultrasound application to fetal medicine. In: Fleischer A, Manning F, Jeanty P et al (Eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology (Principles and Practice)* 2001; New York USA:Mc Graw Hill.
 56. Ertan K, Tanriverdi A, Schmidt W. Doppler Sonography in Obstetrics. In: Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Eds: Kurjak A, Chervenak F. 2003, The Parthenon Publishing Group, pp 410-2.
 57. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol* 2001;25:32-37
 58. Goncalves LF, Romero R, Silva M et al. Reverse flow in the ductus venosus: An ominous sign. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(1)(abstr 33):266
 59. Ozcan T, Sbracia M, Ancona RL et al. Arterial and venous doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:39-44
 60. Tchirikov M, Rybakowski C, Huneke B, Schroder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:943-9
 61. Divon MY, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:1015-25
 62. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70.
 63. Huisman TW. Doppler assessment of the fetal venous system. *Semin Perinatol* 2001;25:21-31
 64. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M et al. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:432-38
 65. Nakai Y, Miyazaki Y, Matsuoka Y. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1992 ;99 :977-80
 66. www.obgyn.net/.../fm/articles/assessment_devore
 67. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate and small-for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1271-80
 68. Lingman G, Marsal K. Fetal central blood circulation in the third trimester of normal pregnancy-a longitudinal study. I. Aortic and umbilical blood flow. *Early Hum Dev* 1986;13:137-50
 69. Hecher K, Spernal R, Szalay S et al. [Reference values for the pulsatility index and the resistance index of blood flow curves of the umbilical artery and fetal aorta in the third trimester] *J Ultras Med* 1989;10:226-29
 70. Hachett GA, Campbell S, Gamsu H et al. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, hemorrhage, and neonatal morbidity *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:13-16
 71. Arabin B, Siebert M, Jimenez E et al. Obstetrical characteristics of a loss of end-diastolic velocities in the fetal aorta and /or umbilical artery using Doppler ultrasound *Gynecol Obstet Invest* 1988;25:173-180
 72. Bonatz G, Schulz V, Weisner D et al. Fetal heart rate (FHR) pathology in labor related to preceding doppler sonographic results of the umbilical artery and fetal aorta in appropriate and small for gestational age babies. A longitudinal analysis. *J Perinat Med*

- 1997;25:440-46
73. Ley D, Tideman E, Laurin J et al. Abnormal fetal aortic velocity waveform and intellectual function at 7 years of age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:160-65
74. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:43-50.
75. Hecher K, Hacheloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:152-61
76. Malhotra N, Singh K, Malhotra J. Ultrasound in developing countries. In: *Donald School Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Eds: Kurjak A, Chervenak F. 2003, The Parthenon Publishing Group, pp 98.