

# Η σημασία των φλεβικών Doppler στην αξιολόγηση της ενδομήτριας καθυστέρησης της ανάπτυξης (IUGR) (B' μέρος)

[Το Α' μέρος της εργασίας έχει δημοσιευθεί στον Τόμο 7, Τεύχος 4]

**Απόστολος Καπώνης, Γεωργία Κόλλια, Βασιλική Βερβίτα, Γεώργιος Δεκαβάλας**  
Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Αλληλογραφία: Απόστολος Καπώνης, Λέκτορας Μαιευτικής & Γυναικολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών  
Τηλ. 2610-999503, 6972233270, e-mail: kaponisapostolos@hotmail.com, akaponis@upatras.gr

## Περίληψη

Η αντιμετώπιση των εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης απαιτεί ακριβή διάγνωση ώστε να καθοριστεί η κατάλληλη χρονική στιγμή πρόκλησης του τοκετού. Η Doppler ροομετρία είναι η μόνη μη επεμβατική μέθοδος για την εκτίμηση της εμβryo-πλακουντιακής αιμοδυναμικής κατάστασης. Στην παρούσα μελέτη γίνεται μια σημαντική ανασκόπηση της τρέχουσας γνώσης πάνω στην φλεβική ροή των εμβρύων που παρουσιάζουν ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης τους. Περιγράφεται η προσαρμοστικότητα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας και παρουσιάζονται φυσιολογικές και μη φυσιολογικές φλεβικές Doppler κυματομορφές. Επίσης, τονίζονται οι συσχετίσεις ανώμαλων κυματομορφών με την παρουσία οξέωσης και την περιγεννητική έκβαση. Τέλος, παρουσιάζονται οι περιορισμοί της εξέτασης των φλεβικών Doppler για τον καθορισμό του κατάλληλου χρόνου του τοκετού και την περιγεννητική έκβαση.

*Λέξεις κλειδιά:* εμβρυϊκό φλεβικό σύστημα, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης, περιγεννητικό αποτέλεσμα, φλεβικά doppler, φλεβώδης πόρος

## Φλεβικά Doppler στα έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη οφείλεται κυρίως στην πλακουντιακή ανεπάρκεια και πολλά IUGR έμβρυα μπορεί να παρουσιάζουν υποξία και οξέωση. Η εμβρυϊκή αιμοδυναμική προσρμογή στην υποξία μπορεί να συνοψισθεί σε μείωση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού ρυθμού, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του μεταφορτίου, και ανακατανομή της αιματικής ροής λόγω επιλεκτικής περιφερικής αγγειοσυστολής.<sup>54</sup> Συνεπώς, τα Doppler μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κλινική εκτίμηση της εμβρυϊκής ανταπόκρισης στην ενδομήτρια υποξαιμία. Η Doppler υπερηχογραφία σε IUGR έμβρυα αναδεικνύει τις αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις στην ομφαλική αρτηρία, την αυξανόμενη ροή αίματος προς τα ζωτικά όργανα (μέση εγκεφαλική αρτηρία) και την φορτίο του αίματος που λαμβάνει η καρδιά του εμβρύου (προφορτίο) με την εξέταση των φλεβών που φέρνουν το καλά οξυγονωμένο αίμα στην εμβρυϊκή καρδιά. Επιδείνωση των αρτηριακών Doppler ισοδυναμεί με επιδείνωση της κατάστασης του εμβρύου, αλλά μόνο η προσθήκη των φλεβικών Doppler επέτρεψε μια ολοκληρωμένη εικόνα του καρδιοαγγειακού συστήματος.<sup>62,63</sup>

Με την συσσώρευση δεδομένων και εμπειρίας έχει καταστεί προφανές ότι η φλεβική ροομετρία Doppler θα μπορούσε να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για τον καθορισμό του «καλώς έχουν» του εμβρύου. Οι κυματομορφές σε κεντρικές φλέβες φυσιολογικά αντιστοιχούν στην υπάρχουσα κεντρική φλεβική πίεση.<sup>64</sup> Οι Hecher και συνεργάτες,<sup>4</sup> έδειξαν ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον δείκτη παλμικότητας (PI) των

αρτηριών μεταξύ εμβρύων με φυσιολογικές και μη φυσιολογικές βιοφυσικές παραμέτρους (με εξαίρεση της αορτής και του καρδιακού ρυθμού), ενώ η παλμικότητα των φλεβών ήταν σημαντικά αυξημένη σε IUGR έμβρυα απ' ό,τι στα υγιή. Ωστόσο, στα τέλη του 3ου τριμήνου, τα ευρήματα από το φλεβικά Doppler δεν ήταν τόσο αξιόπιστα, όσο κατά τα τέλη του 2ου και τις αρχές του 3ου τριμήνου.<sup>4</sup>

Οι αλλαγές στην ροή του φλεβικού αίματος έπονται αυτών του αρτηριακού. Σε μια μελέτη από τους Ozcan και συνεργάτες,<sup>13</sup> οι δείκτες των αρτηριών δεν έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις με την δυσμενή περιγεννητική έκβαση. Ένας χαμηλός δείκτης παλμικότητας στην μέση εγκεφαλική αρτηρία (που αντανακλά το brain sparing effect) ήταν πρώιμο σημάδι υποξαιμίας στα IUGR έμβρυα.<sup>7</sup> Οι κυματομορφές των φλεβικών Doppler εμφανίζουν ανωμαλίες κατόπιν του brain-sparing effect και του αυξημένου PI στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και σχετίζονται καλύτερα με την εμφάνιση οξέωσης συγκριτικά με τα Doppler των περιφερικών αρτηριών.<sup>65</sup>

Οι ροομετρικές αλλαγές στο φλεβικό σύστημα αποτελούν ένα χρήσιμο προγνωστικό σημείο για την πρόβλεψη της περιγεννητικής θνησιμότητας και την ανάγκη νεογνικής υποστήριξης.<sup>66</sup> Όσο πιο μακριά από την καρδιά είναι οι επηρεασμένες φλέβες τόσο υψηλότερος είναι ο σχετικός κίνδυνος περιγεννητικής θνησιμότητας. Ο κίνδυνος είναι 5πλάσιος όταν καταγράφονται ανώμαλα Doppler στην κάτω κοίλη φλέβα, 8πλάσιος όταν εμφανίζονται στον φλεβώδη πόρο και 18πλάσιος με την εμφάνισή τους στην ομφαλική φλέβα.<sup>66</sup>

### Ομφαλική φλέβα

Η εμφάνιση παλμικότητας στην ομφαλική φλέβα με μέτριες έως σοβαρές (notches) εγκοπές σύγχρονες με την κολπική συστολή έχει περιγραφεί ως δυσοίωνα σημάδι που σχετίζεται με διάφορες νόσους του εμβρύου, όπως το σύνδρομο εμβryo-εμβρυϊκής μετάγγισης,<sup>67</sup> σοβαρά IUGR έμβρυα με απουσία τελο-διαστολικής ροής στην ομφαλική αρτηρία,<sup>68</sup> μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό<sup>68</sup> και άλλες εμβρυϊκές και πλακουντιακές ανωμαλίες (Πίνακας 1).<sup>71,72</sup> Η παλμική ροή αίματος στην ομφαλική φλέβα θεωρείται ο κύριος παράγοντας που καθορίζει το μεσοδιάστημα μεταξύ της πρώτης εμφάνισης της απουσίας του τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία (όψιμες αλλοιώσεις) και των επιβραδύνσεων του καρδιακού ρυθμού στο καρδιοτοκογράφημα κατά τη διάρκεια του τοκετού.<sup>73</sup>

Η παλμικότητα στην ομφαλική φλέβα έχει θεωρηθεί συνέπεια της αναστροφής ροής του φλεβώδους πόρου.<sup>4,40,41,74</sup> Όμως μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε φυσιολογικά έμβρυα,<sup>72,75</sup> σαν αποτέλεσμα της μετάδοσης των κυμάτων από τις ομφαλικές αρτηρίες.<sup>72</sup> Πάντως, οι παλμοί στην ομφαλική φλέβα μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (έως τότε οφείλεται στην παλινδρομηση αίματος κατά την κολπική συστολή) είναι σποραδικές και διαλείπουσες και μπορεί να σχετίζονται με εμβρυϊκή αρρυθμία.<sup>75</sup>

### Τύποι παλμικότητας στην ομφαλική φλέβα

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι παλμικότητας στην ομφαλική φλέβα που οφείλονται σε μια μονή ή διπλή μείωση στην ταχύτητα ροής του αίματος κατά την διάρκεια ενός καρδιακού κύκλου. Στα περισσότερα IUGR έμβρυα είναι μονοφασικού τύπου (Εικ. 1α). Η μεγάλη ποσότητα αναστροφής ροής προκαλεί παλμούς στην ομφαλική φλέβα που εκδηλώνεται σαν ένα μονό/απλή έπαρμα στην κυματομορφή.<sup>38</sup> Σπανιότερα, μία διφασική ροή με συστολικό και διαστολικό έπαρμα εμφανίζεται με την προοδευτική επιδείνωση της κυκλοφορίας,<sup>4,48</sup> και θεωρείται σημείο που σχετίζεται με αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας.<sup>76</sup> Σχετίζεται με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια με παλινδρομη ροή αίματος στην τριγλώχιν βαλβίδα που προκαλείται από μία σχετικά μακροχρόνια παρουσία υψηλών αντιστάσεων στις ομφαλικές αρτηρίες λόγω πλακουντιακής ανεπάρκειας και υποξίας.<sup>77</sup> Οι Baschat και Gembruch<sup>44</sup> ανέφεραν μία περίπτωση μονήρους κήσεως με σοβαρή ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη όπου η ροή του αίματος στην ομφαλική φλέβα ήταν τριφασική. Το έμβρυο επιβίωσε για 8 ημέρες μετά το εύρημα. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η παρατεταμένη αυτή επιβίωση οφείλεται στην αναδιαμόρφωση (remodelling) της αγγείωσης του μυοκαρδίου λόγω της πρώιμης έναρξης της υποξαιμίας ή/και λόγω αγγειοδιαστολής των στεφανιαίων αγγείων και κατά συνέπεια την αυξημένη αιμάτωση και οξυγόνωση του μυοκαρδίου, που ίσως καθυστέρησαν την καρδιακή ανεπάρκεια και τον θάνατο.<sup>44</sup>

Το σημείο λήψης των Doppler παίζει σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης. Οι Hofstaetter και συνεργάτες<sup>76</sup> πρότειναν ότι η παλμικότητα που καταγράφεται στο ενδοκοιλιακό τμήμα της ομφαλικής φλέβας ίσως είναι πρώιμος δείκτης της εκτίμησης της εμβρυϊκής κατάστασης με καλύτερη πρόγνωση απ' ό,τι αν καταγραφόταν σε ελεύθερο έλικα της ομφαλίδας.

### Ποσοτικοί παράμετροι στην αιματική ροή της ομφαλικής φλέβας

Οι ποσοτικές παράμετροι της ομφαλικής φλέβας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση των IUGR εμβρύων. Η ροή στην ομφαλική φλέβα είναι μειωμένη στα IUGR έμβρυα. Σε μια μελέτη με διαδοχικές καταγραφές Doppler στην ομφαλική φλέβα, οι Di Naro και συνεργάτες,<sup>78</sup> έδειξαν ότι υπάρχει προοδευτική μείωση της ροής στην ομφαλική φλέβα στα IUGR έμβρυα με την πάροδο του χρόνου, ακόμη και με φυσιολογικές Doppler παραμέτρους στην ομφαλική αρτηρία. Τα ευρήματα συμφωνούν με την μελέτη του Ferrazzi και των συνεργατών του,<sup>79</sup> που έδειξαν ότι μειώνεται η ροή ανάλογα με τη μείωση του βάρους. Οι Di Naro και συνεργάτες,<sup>78</sup> υποστήριξαν, ότι επειδή το μέγεθος της ομφαλικής φλέβας δεν αλλάζει σημαντικά η μείωση της αιματικής ροής μπορεί να αποδοθεί από το αυξημένο ιξώδες του αίματος των IUGR εμβρύων στην ομφαλίδα και κατά συνέπεια από την μείωση της ταχύτητας ροής συγκριτικά με έμβρυα που έχουν φυσιολογικό βάρος σύμφωνα με την ηλικία κύησης. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα ευρήματα των Baschat και συνεργάτες,<sup>80</sup> οι οποίοι έδειξαν ότι τα IUGR έμβρυα έχουν αυξημένα ποσοστά εμπύρηνων ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά την γέννηση. Σε αυτό συνηγορεί και το γεγονός ότι στα υγιή έμβρυα η ταχύτητα ροής στην ομφαλική φλέβα αυξάνεται φυσιολογικά με την ηλικία κύησης, ενώ στα IUGR έμβρυα αυτό δεν συμβαίνει.<sup>81</sup> Ωστόσο, η μειωμένη ροή και το χαμηλό κύμα της ομφαλικής φλέβας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο τους σαν αξιόπιστος δείκτης της σοβαρότητας της υπολειπόμενης ανάπτυξης επειδή επικαλύπτονται με τα φυσιολογικά όρια.<sup>82,83</sup>

Οι Rigano και συνεργάτες,<sup>84</sup> παρατήρησαν ότι η ροή του ομφαλικού αίματος ανά μονάδα εμβρυϊκού ιστού ήταν μειωμένη σε IUGR έμβρυα με φυσιολογικές παραμέτρους Doppler στην ομφαλική αρτηρία. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι σε αντίθεση με την παλμικότητα της ομφαλικής φλέβας, η μειωμένη ροή αίματος που προέρχεται από τον πλακούντα προς το έμβρυο ίσως αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο γεγονός στην παθογένεση της υπολειπόμενης ανάπτυξης, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην στέρωση των θρεπτικών ουσιών και του οξυγόνου, που τελικά επηρεάζουν την φυσική ανάπτυξη του εμβρύου. Επιπλέον, όταν η τιμή της αιματικής ροής διορθώνεται με βάση την περίμετρο της κοιλίας του εμβρύου, το εύρημα αυτό αποδείχθηκε ότι είναι καλύτερος δείκτης για τις μεταβολές της ροής της ομφαλικής φλέβας σε σύγκριση με το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου.<sup>84</sup> Η τελευταία μελέτη έδειξε ότι η μείωση της ροής στην ομφαλική φλέβα δεν είναι ένα παροδικό φαινόμενο αλλά συνεχίζεται καθ' όλη την κύηση και θα μπορούσε να διαφοροδιαγνώσει τα IUGR έμβρυα με τα προγεννητικώς καθορισμένα μικρά έμβρυα, στο 2ο τρίμηνο της κύησης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα προτείνουμε ότι οι ανωμαλίες στην κυματομορφή της ομφαλικής φλέβας πρέπει να συνδυάζονται με τα αρτηριακά Doppler για περισσότερο αξιόπιστη αξιολόγηση της σοβαρότητας της υπολειπόμενης ανάπτυξης.

Η εκτίμηση του όγκου του εμβρυϊκού εγκεφάλου και η συσχέτισή του με τον όγκο του ήπατος και τις μετρήσεις του όγκου της ροής της ομφαλικής φλέβας έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση των IUGR εμβρύων.<sup>85</sup> Ένας αισθητά αυξημένος λόγος του όγκου εγκεφάλου/ήπατος βρέθηκε σε IUGR έμβρυα συγκρινόμενα με έμβρυα βάρους σύμφωνα με την ηλικία κύησης. Επιπρόσθετα υπήρξε μια αντιστροφή ανά-

**Πίνακας 1:** Αντιπροσωπευτικές μελέτες που αξιολογούν τις αλλοιώσεις στην ομφαλική φλέβα (UV) και στον εγκάρσιο κόλπο (TS) σε σχέση με το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

IVH	n	Αλλοιώσεις	PNM	Νεογνικός θάνατος	NEC	RDS	IVH
Schwarze et al. (2005)	74	Παλμικότητα		6			6
Cheema et al. (2004)	16	Παλμικότητα	3				
Ozcan et al. (1998)	22	Παλμικότητα		4	4	8	
Cheema et al. (2004)	102	Μη φυσιολογικό TS-PIV; Μη φυσιολογικό TS-PLI					

*IUFD:* ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος; *PNM:* περιγεννητική θνησιμότητα;  
*NEC:* νεκρωτική εντεροκολίτις; *RDS:* σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας;  
*IVH:* ενδοκοιλιακή αιμορραγία; *TS:* Εγκάρσιος κόλπος; *PIV:* δείκτης παλμικότητας; *PLI:* δείκτης προφοριού

λογη συσχέτιση μεταξύ του λόγου αυτού και του εμβρυϊκού βάρους λόγω μειωμένου όγκου ροής στην ομφαλική φλέβα.<sup>84</sup> Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης πρότειναν ότι ο λόγος όγκου εγκεφάλου/ήπατος είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την εκτίμηση της κατάστασης των IUGR εμβρύων. Ωστόσο η κλινική σημασία του παραμένει αμφίβολη.

**Κάτω Κοίλη Φλέβα**

Καθώς η οξυγόνωση του εμβρύου εξαρτάται από την επιστροφή του αίματος από τον πλακούντα μέσω της κάτω κοίλης φλέβας προς την καρδιά του εμβρύου, αλλαγές στη ροή του αίματος που απεικονίζονται στα Doppler της κάτω κοίλης φλέβας έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν την κατάσταση του εμβρύου. Στα IUGR έμβρυα, μια μείωση στην πρόσθια ροή κατά τα S & D κύματα και μία επιτεινόμενη ανάστροφη ροή στο A κύμα θα παρουσιαστούν.<sup>83</sup> Οι Ageias και συνεργάτες ανέλυσαν το μοντέλο ροής της κάτω κοίλης φλέβας σε συνδυασμό με τις ταχύτητες ροής της τριγλώχινιας.<sup>84</sup> Πρότειναν ότι με παρουσία μειωμένης παροχής στη (ΔΕ) κοιλία και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, η αύξηση της πίεσης στη (ΔΕ) κοιλία είναι μεγαλύτερη και ταχύτερη από ότι στο (ΔΕ) κόλπο. Αυτή η αύξηση ελαττώνει τη διάρκεια της αρχικής πρόσθιας ροής αίματος στην τριγλώχινιας. Όταν η κολπική συστολή γίνεται έναντι μιας υψηλής τελοδιαστολικής πίεσης στην (ΔΕ) κοιλία, υπάρχει μία αύξηση στην παλινδρομηση αίματος στο φλεβικό σύστημα.<sup>86</sup> Επιπρόσθετα κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής, το ωοειδές τμήμα είναι κλειστό.<sup>87</sup> Το αποτέλεσμα είναι το μοντέλο μιας παλμικής ροής αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα. Η επιμήκυνση των παλμών στο φλεβώδη πόρο και στην ομφαλική φλέβα συνοδεύεται από επιδείνωση της κατάστασης του εμβρύου.

Οι Mori και συνεργάτες βρήκαν δύο διαφορετικές ανώμαλες κυματομορφές στην κάτω κοίλη φλέβα σε IUGR έμβρυα: η μία με παρουσία υψηλής παλμικότητας στη κυματομορφή και η άλλη με παρουσία χαμηλής παλμικότητας.<sup>88</sup> Και οι 2 ομάδες των εμβρύων παρουσίασαν σημαντικά χειρότερο περιγεννητικό αποτέλεσμα από ότι τα έμβρυα με κανονική ροή αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα. Έμβρυα με χαμηλή παλμικότητα ήταν πιο σοβαρά επηρεασμένα και εμφάνιζαν όψιμες επιβραδύνσεις στο καρδιοτοκογράφημα. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η μειωμένη συσταλτικότητα και κλάσμα εξώθησης της (ΔΕ) κοιλίας με ταυτόχρονα μειωμένη πλήρωση της (ΔΕ) κοιλίας ήταν υπεύθυνα για αυτό το ανώμαλο σχήμα κυματομορφής.<sup>88</sup> Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να είναι αντιπροσωπευτικό μιας

κατάρριψης της δυνατότητας του εμβρύου στην ανακατανομή της ροής του αίματος (brain-sparing effect) συγκρινόμενο με την επιστροφή των κυμάτων χαμηλής αντίστασης σε κύματα υψηλής αντίστασης στη μέση εγκεφαλική αρτηρία.<sup>20</sup>

**Συσχέτιση με τα Doppler κύματα στην ομφαλική αρτηρία**

Σε IUGR έμβρυα με κύματα υψηλής αντίστασης στην ομφαλική αρτηρία, που εκτιμήθηκαν επανειλημμένα, μια προοδευτική μεταβολή στις κυματομορφές στην κάτω κοίλη φλέβα και στο φλεβώδη πόρο προηγούνται από την εμφάνιση όψιμων επιβραδύνσεων, αλλά αυτές οι αλλαγές δε σχετίζονται με ταυτόχρονες αλλοιώσεις στα Doppler των αρτηριών.<sup>89,90</sup> Τα IUGR έμβρυα, με όψιμες αλλοιώσεις στα Doppler της ομφαλικής αρτηρίας παρουσιάζεται ένα μειωμένο ποσοστό αίματος να έχει πρόσθια ροή (από το ΔΕ κόλπο προς τη ΔΕ κοιλία) κατά τη διάρκεια της διαστολής και αυξημένη παλινδρομη ροή στην κάτω κοίλη φλέβα κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής.<sup>38</sup> Η εμβρυϊκή νοσηρότητα φαίνεται να σχετίζεται με μια αύξηση της παλινδρομής ροής στην κάτω κοίλη φλέβα κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής.

Ένας συσχετισμός στα Doppler της κάτω κοίλης φλέβας και της άνω κοίλης φλέβας σε IUGR έμβρυα με όψιμες αλλοιώσεις στα Doppler της ομφαλικής αρτηρίας έγινε από τους Fourgon και συνεργάτες.<sup>91</sup> Έδειξαν ότι μία αμοιβαία μετατροπή εμφανίζεται στις κυματομορφές μεταξύ των δύο αγγείων. Το προφίλ ροής στην κάτω κοίλη φλέβα έμοιαζε με αυτό που παρατηρήθηκε στην άνω κοίλη φλέβα και αντιστρόφως. Σε υγιή έμβρυα, η ταχύτητα ροής στο τέλος της συστολής ήταν πάντα υψηλότερη στην κάτω κοίλη φλέβα, από την άνω κοίλη φλέβα, αλλά σε IUGR έμβρυα, η ταχύτητα στο τέλος της συστολής ήταν πάντα χαμηλότερη και κοντά στο 0 στην κάτω κοίλη φλέβα. Αυτή η πλήρης μεταβολή στο μοντέλο της ροής της κάτω κοίλης φλέβας υποδεικνύει ότι η μείωση της επιστροφής του αίματος στην ομφαλική φλέβα λόγω αυξημένων πλακουντιακών αντιστάσεων με ταυτόχρονη αύξηση στην αντίσταση των αγγείων των κάτω άκρων και τη μεσεντέριο κυκλοφορία λόγω υποξαιμίας συνδυάζεται για να προκαλέσει μείωση του όγκου ροής στη κάτω κοίλη φλέβα. Η διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων συνέπεια της υποξαιμίας αυξάνει τη ροή του αίματος στην άνω κοίλη φλέβα. Αυτές οι αλλαγές είναι αιμοδυναμικές εκδηλώσεις της ανακατανομής της ροής του αίματος προς τον εγκέφαλο κατά την παρουσία πλακουντιακής ανεπάρκειας. Σε αντίθεση, σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Gudmundsson και συνεργάτες, μόνο 1 στα 17 έμβρυα με απού-

**Πίνακας 2.:** Αντιπροσωπευτικές μελέτες που αξιολογούν τις αλλοιώσεις στον φλεβώδη πόρο (DV) σε σχέση με το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Μελέτες	n	Ανώμαλες κυματομορφές	PNM	IUFD	Νεογνικός θάνατος	NEC	RDS	IVH
Figueras et al. (2003)	27	Elevated DV index	7		7			1
Bilardo et al. (2004)	37	Elevated DV index		6				
Figueras et al. (2003)	27	Elevated DV index			7			
Hofstaetter et al. (1996)	22	Elevated DV index						
Hecher et al. (1995)	8	A-RAV			5			
Cosmi et al. (2005)	145	A-RAV			34			
Schwartz et al. (2005)	74	A-RAV		8	6			4
Ozcan et al. (1998)	5	A-RAV	4	1	3		4	
Alves et al. (2008)	20	A-RAV			13	1		10
Baschat et al. (2006)	132	A-RAV		20	18			
Billardo et al. (2004)	17	A-RAV		5				
Muller et al. (2002)	12	A-RAV	3	2	1	1	8	5

*IUFD: ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος; PNM: περιγεννητική θνησιμότητα; NEC: νεκρωτική εντεροκολίτις; RDS: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας; IVH: ενδοκοιλιακή αιμορραγία; A-RAV: απουσία/αναστροφή του κύματος α*

σα ή αναστροφή τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία είχε ανώμαλη ροή αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα.<sup>43</sup> Οι Baschat και συνεργάτες, πρότειναν ότι οι αλλαγές παλμικότητας στην κάτω κοίλη φλέβα δε μπορούν να προσδιοριστούν επακριβώς σε IUGR έμβρυα.<sup>92</sup>

**Φλεβικά Doppler στην κάτω κοίλη φλέβα και αέρια αίματος**

Η χρησιμότητα των δεικτών της αντίστασης στην κάτω κοίλη φλέβα για την πρόβλεψη της οξέωσης και της υποξίας σε IUGR έμβρυα, αξιολογήθηκαν από τους Rizzo και συνεργάτες.<sup>93</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, ο δείκτης προφορτίου της κάτω κοίλης φλέβας ήταν ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης εμβρυϊκής οξέωσης. Πρότειναν ότι υπάρχει μία πιο άμεση συσχέτιση μεταξύ της κυματομορφής στην κάτω κοίλη φλέβα και της σοβαρότητας του IUGR που οφείλεται στην εγγύτητα αυτού του αγγείου προς την καρδιά.<sup>93</sup> Από την άλλη πλευρά, οι Hecher και συνεργάτες δε μπόρεσαν να βρουν καμία συσχέτιση μεταξύ της παλμικότητας της κάτω κοίλη φλέβας και των αποτελεσμάτων της ανάλυσης των αερίων αίματος.<sup>42</sup> Η πιο πιθανή εξήγηση για αυτή την ασυμφωνία είναι η έλλειψη ενός σταθερού σημείου λήψης των Doppler στην κάτω κοίλη φλέβα ούτως ώστε να παίρνουμε ακριβή και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα.<sup>42</sup>

**Περιορισμοί**

Οι Huisman και συνεργάτες, κατέγραψαν τα σήματα της κάτω κοίλης φλέβας κατά την είσοδο της στο (ΔΕ) κόλπο και βρήκαν μία μεγάλη απόκλιση (SD) για διάφορες παραμέτρους της ταχύτητας ροής της κυματομορφής.<sup>56</sup> Οι Rizzo και συνεργάτες, ανέφεραν ότι καλύτερα και αναπαραγώγιμα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν τοποθετώντας την κεφαλή του υπερήχου στην εμβρυϊκή κοιλία ανάμεσα στην είσοδο της νεφρικής φλέβας και του φλεβώδη πόρου.<sup>57</sup> Εντούτοις η περιοχί αυτή είναι σχε-

τικά μεγάλη και η τοποθέτηση της κεφαλής κοντά στο ένα ή στο άλλο αγγείο, θα μπορούσε να επηρεάσει την μέτρηση της παλμικότητας, διότι η απόσταση από την καρδιά έχει επίδραση στις κυματομορφές από την κάτω κοίλη φλέβα (Εικόνα 3).<sup>42</sup> Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα παρατηρούμε ότι υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη διεθνή βιβλιογραφία για την αξιολόγηση των δεικτών της ροής του αίματος στην κάτω κοίλη φλέβα για τη διάγνωση και παρακολούθηση των IUGR εμβρύων. Η επέκταση της παλμικότητας στο φλεβώδη πόρο και στην ομφαλική φλέβα είναι ο καλύτερος δείκτης για την εκτίμηση της σοβαρότητας της κατάστασης αυτών των εμβρύων.

Υπερηχογραφική μέτρηση των κινήσεων των τοιχωμάτων της κάτω κοίλης φλέβας (κύματα παλμικότητας της διαμέτρου) ανοίγουν νέες δυνατότητες για την αξιολόγηση αυτού του αγγείου.<sup>94</sup> Μία μικρή παλμικότητα της διαμέτρου μπορεί να αντανακλά μειωμένη λειτουργία του μυοκαρδίου και υποδεικνύει εμβρυϊκή καρδιακή δυσλειτουργία.<sup>94</sup> Ωστόσο, μεγαλύτερες μελέτες, με επανειλημμένη καταγραφή των Doppler απαιτούνται για να διευκρινιστούν όλες οι εμπλεκόμενες παράμετροι που επηρεάζουν τις κυματομορφές της κάτω κοίλης φλέβας και να καθορίσουν τον τρόπο μεταβολής που παρατηρείται στην χρονικά επιδιδνούμενη εμβρυϊκή καρδιακή δυσλειτουργία.

**Φλεβώδης Πόρος**

Σε αντίθεση με την κάτω κοίλη φλέβα οι μετρήσεις της ταχύτητας στον φλεβώδη πόρο έχουν αποδεκτή αναπαραγωγικότητα. Οι μεταξύ των ασθενών διαφοροποιήσεις κυμαίνονται από 8% έως 10%.<sup>95</sup> Η εισαγωγή της ροομετρίας Doppler στο φλεβώδη πόρο σε ανθρώπινα έμβρυα άνοιξε μία νέα εποχή στην προγεννητική αξιολόγηση του εμβρύου.<sup>54</sup> Η αντίσταση στο φλεβώδη πόρο και η διαφορά πίεσης ανάμεσα στην ομφαλική φλέβα και στην κεντρική φλεβική πίεση που παράγεται στην καρδιά και την κάτω κοίλη φλέβα ρυθμίζουν τη ροή οξυγονωμένου αί-

**Πίνακας 3:** Αντιπροσωπευτικές μελέτες που αξιολογούν συνδυασμό των ανώμαλων κυματομορφών στα φλεβικά Doppler σε σχέση με το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Studies	n	Ανώμαλες κυματομορφές	PNM	IUFD	Νεογνικός θάνατος	NEC	RDS	IVH
Hofstaetter et al. (2002)	28	Abnormal veins	15	12	3			
Baschat et al. (2000)	50	U V pulsation; DV AAV	18	11	7	6	33	6
Schwarte et al. (2005)	74	Abnormal DV and UV	2	3			6	

*IUFD: ενδομήτριος εμβρυϊκός θάνατος ; PNM: περιγεννητική θνησιμότητα; NEC: νεκρωτική εντεροκολίτις; RDS: σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας; IVH: ενδοκοιλιακή αιμορραγία; A-AV: απουσία του κύματος α*

ματος από τον πλακούντα προς το έμβρυο. Η διαφορά πίεσης κατά μήκος του φλεβώδη πόρου εκτιμάται να κυμαίνεται μεταξύ 0 και 3mmHg.<sup>96</sup> Οποιαδήποτε αλλαγή στη διαφορά πίεσης, όπως μπορεί να παρατηρηθεί σε IUGR έμβρυα, μπορεί να μεταβάλλει τη ροή του αίματος στο φλεβώδη πόρο. Οι μεταβολές στην αιμοδυναμική κατάσταση του εμβρύου εκδηλώνονται με αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση μπορεί να έπονται από τις αλλαγές στις ταχύτητες ροής στον φλεβώδη πόρο.<sup>20,51</sup>

**Doppler φλεβώδους πόρου σε έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης**

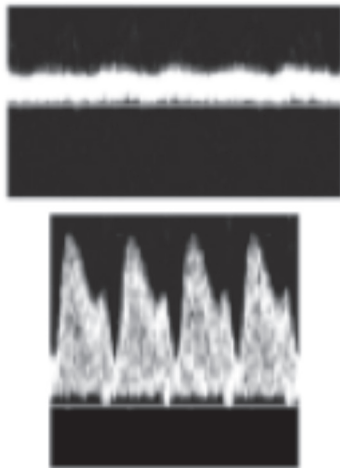
Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε τις κυματομορφές στο φλεβώδη πόρο σε έμβρυα με σοβαρό IUGR πραγματοποιήθηκε από τους Kiserud και συνεργάτες.<sup>34</sup> Για να εξασφαλιστεί η παροχή οξυγόνου στο έμβρυο, η ροή αίματος στο φλεβώδη πόρο διατηρείται εντός των φυσιολογικών ορίων για όσο είναι δυνατόν, παρά τις εμφανείς αλλοιώσεις στα Doppler των ομφαλικών αρτηριών.<sup>54</sup> Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι παρά τις σημαντικές μεταβολές στην ομφαλική κυκλοφορία σε έμβρυα με σοβαρό IUGR, μια κανονική ταχύτητα ροής διατηρείται στο φλεβώδη πόρο.<sup>97-99</sup> Η ροή του αίματος στο φλεβώδη πόρο είναι η προτιμότερη κυκλοφορία του αίματος στο έμβρυο και μπορεί να υποδεικνύει ανακατανομή του αίματος της ομφαλικής φλέβας, διαμέσου του φλεβώδη πόρου εις βάρος της ηπατικής ροής του αίματος. Μία σημαντική αύξηση στη ροή του αίματος που περνά από το φλεβώδη πόρο και που συνοδεύεται με διαστολή του αγγείου έχει παρατηρηθεί σε IUGR έμβρυα συγκρινόμενα με υγιή έμβρυα.<sup>24,99</sup> Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι σε έμβρυα με σοβαρό IUGR, η ροή του αίματος στο φλεβώδη πόρο είναι υψηλότερη ενώ η ροή του αίματος της ομφαλικής προς το ήπαρ είναι χαμηλότερη ιδιαίτερα σε έμβρυα με σοβαρές αλλοιώσεις στα Doppler ομφαλικών αγγείων.<sup>99</sup> Το ισθμικό τμήμα του φλεβώδη πόρου περιέχει λιγότερο λείο μυϊκό ιστό και α-αδρενεργικούς υποδοχείς συγκρινόμενο με τους ενδοηπατικούς κλάδους της πυλαίας φλέβας.<sup>100</sup> Η αύξηση στη ροή του αίματος στο φλεβώδη πόρο είναι ένας γενικός μηχανισμός προσαρμογής της εμβρυϊκής δυσχέρειας και παρατηρείται συχνά σε IUGR έμβρυα.

**Η σημασία των ανώμαλων κυμάτων στον φλεβώδη πόρο**

Ανώμαλη κυματομορφή στο φλεβώδη πόρο μπορεί να εμφανισθεί σε υποξαιμικά και υποβολαιμικά έμβρυα. Απουσία ή

αναστροφή της ροής αίματος κατά τη διάρκεια της κολπικής συστολής (Α κύμα) συνεπάγεται αποτυχία στην ικανότητα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας να προμηθεύσει με καλά οξυγονωμένο αίμα ζωτικά όργανα.<sup>101</sup> Η Doppler ροομετρία στο φλεβώδη πόρο αναγνωρίζει αποτελεσματικά τα IUGR έμβρυα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για άσχημο περιγεννητικό αποτέλεσμα τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν τον τοκετό, ανεξαρτήτως της κυματομορφής της ομφαλικής αρτηρίας.<sup>102</sup> Προοδευτική επιδείνωση των Doppler στο φλεβώδη πόρο συνδέεται με υψηλό ποσοστό νεογνικής θνησιμότητας. Οι Kiserud και συνεργάτες, βρήκαν ότι το 34% των εμβρύων με σοβαρό IUGR έχει μια ελάχιστη ροή στο φλεβώδη πόρο, ενώ παλινδρομήση αίματος κατά τη συστολή των κόλπων βρέθηκε σε 16% των περιπτώσεων.<sup>34</sup> Ανάμεσα στα έμβρυα με ελάχιστη ροής αίματος στον φλεβώδη πόρο κατά τη διάρκεια της συστολής των κόλπων, το 69% συνοδεύονταν με ταυτόχρονη παρουσία παλμικότητας στην ομφαλική φλέβα.<sup>34</sup> Η μείωση της πρόσθιας ροής αίματος αποδίδεται σε αυξημένη τελοδιαστολική πίεση και καρδιακή ανεπάρκεια σε IUGR έμβρυα (Εικόνα 1β). Οι Bellotti και συνεργάτες πρότειναν ότι αυτές οι αλλαγές μπορεί εν μέρει να οφείλονται στην ενεργό διατασημότητα του φλεβώδη πόρου.<sup>31</sup> Η μείωση στην ταχύτητα ροής κατά την κολπική συστολή μπορεί να προκαλείται από τη χαμηλότερη πίεση στην ομφαλική φλέβα σε σχέση με το φλεβώδη πόρο που παρατηρείται κατά την αγγειοδιαστολή του φλεβώδη πόρου.<sup>31</sup>

Απουσία η αναστροφή ροή στο φλεβώδη πόρο δείχνει μία κακή πρόγνωση με υψηλή πιθανότητα περιγεννητικής θνησιμότητας. Οι Hecher και συνεργάτες έδειξαν ότι 5 στα 8 έμβρυα με απουσία ή αναστροφή ροή στο φλεβώδη πόρο την ημέρα του τοκετού απεβίωσαν.<sup>4</sup> Επιπλέον, οι Rizzo και συνεργάτες βρήκαν σημαντικά υψηλότερα επάρματα ροής και υψηλότερη αναλογία στο δείκτη συστολικού/κολπικού επάρματος σε IUGR έμβρυα.<sup>90</sup> Το περιγεννητικό αποτέλεσμα ήταν χειρότερο όταν ο δείκτης συστολικού/κολπικού επάρματος ήταν πάνω από το 95%. Οι Baschat και συνεργάτες πρότειναν ότι η μόνη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των Doppler του φλεβώδους πόρου και του περιγεννητικού αποτελέσματος είναι αυτή μεταξύ της ροής στο φλεβώδη πόρο και του εμβρυϊκού θανάτου.<sup>5</sup> Σε μία μελέτη των Figueras και συνεργατών<sup>103</sup>, η θετική προγνωστική αξία μιας ανώμαλης κυματομορφής του φλεβώδη πόρου, για την εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών, μεγαλύτερης νεογνικής νοσηρότητας, ανάγκης για διασωλήνωση



**Εικόνα 1:** Μη φυσιολογικές κυματομορφές α. στην ομφαλική φλέβα και β. στον φλεβώδη πόρο. Μη φυσιολογική κυματομορφή της ομφαλικής φλέβας (α) που παρουσιάζει μια μονοφασικού τύπου παλμικότητα. Μη φυσιολογική κυματομορφή του φλεβώδους πόρου (β) που παρουσιάζει ελαττωμένη ροή (χαμηλό κύμα α) κατά την κολπική συστολή.

των νεογνών και pH στην ομφαλική αρτηρία μικρότερο από 7,1 ήταν 81,5%, 26%, 48% και 55% αντιστοίχως. Φαίνεται ότι υπάρχει συμφωνία μεταξύ των επιστημόνων ότι η παρουσία της αναστροφής ροής στο φλεβώδη πόρο έχει συνδεθεί με μεγαλύτερη περιγεννητική θνησιμότητα (Πίνακας 2)<sup>4,43,68,74,89</sup>.

Ωστόσο, οι Hofstaetter και συνεργάτες, βρήκαν ότι η ανώμαλη ταχύτητα ροής στο φλεβώδη πόρο που καταγράφηκε σε 26 έμβρυα δε συσχετίστηκε με το περιγεννητικό αποτέλεσμα, εκτός από ένα χαμηλό Apgar score στο πρώτο λεπτό της ζωής.<sup>8</sup> Σε μία διαφορετική μελέτη, η ίδια ομάδα ανέφερε ότι η ευαισθησία της αναστροφής ροής στο φλεβώδη πόρο για την πρόβλεψη της περιγεννητικής θνησιμότητας ήταν πολύ χαμηλή: 53% σε όλες τις περιπτώσεις, 67% σε περιπτώσεις με απύουσα ή αναστροφή ροής στην ομφαλική αρτηρία και 79% όταν η ταχύτητα ροής στο φλεβώδη πόρο κατά την κολπική συστολή ήταν κάτω από την 5η εκατοστιαία θέση.<sup>35</sup> Σύμφωνα με τους συγγραφείς, μία μελέτη με διαδοχικές μετρήσεις του δείκτη παλμικότητας (PI) για τις φλέβες και ο λόγος συστολική/κολπική/συστολική ροής στη δεξιά ηπατική φλέβα και στο φλεβώδη πόρο φαίνονται οι πλέον χρήσιμοι δείκτες καθώς και η παρουσία διπλής παλμικότητας στην ομφαλική φλέβα για να καθορίσουμε το χρόνο όπου η κύηση πρέπει να διακοπεί.

#### Συσχέτιση με τα αέρια αίματος

Σε ανθρώπινα IUGR έμβρυα με πλακουντιακή ανεπάρκεια, μία σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του pH της ομφαλικής φλέβας και του δείκτη παλμικότητας (PI) του φλεβώδη πόρου έχει βρεθεί.<sup>42</sup> Σε αυτή τη cross-sectional μελέτη, σε 23 έμβρυα με σοβαρό IUGR, η μέτρια οξέωση συσχετίστηκε με μεμονωμένες παραμέτρους στους δείκτες Doppler του φλεβώδη πόρου και οι περισσότερες εξ αυτών βρέθηκαν εντός των φυσιολογικών ορίων.<sup>42</sup> Με την αύξηση της σοβαρότητας της υποξαιμίας και της οξέωσης οι δείκτες παλμικότητας στο φλεβώδη πόρο αυξήθηκαν και οι ταχύτητες κατά την κολπική συστολή μειώθηκαν στο 0 ή έγιναν αρνητικές στις πιο σοβα-

ρές περιπτώσεις.<sup>20,42</sup> Οι Rizzo και συνεργάτες βρήκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της οξέωσης και όλων των δεικτών των φλεβικών Doppler, ενώ η υποξαιμία συσχετιζόταν μόνο με τον δείκτη συστολικού/κολπικού επάρματος στο φλεβώδη πόρο και το δείκτη προφορτίου στην κάτω κοίλη φλέβα.<sup>93</sup> Σε ανθρώπινα έμβρυα με IUGR, με αλλοιώσεις στα Doppler των ομφαλικών αρτηριών, έχει δείχθει ότι οι παράμετροι Doppler της κάτω κοίλης φλέβας, του φλεβώδη πόρου, και της ομφαλικής φλέβας ήταν προγνωστικοί για εμφάνιση pH στην ομφαλική αρτηρία μικρότερο από 7,2.<sup>109</sup>

Σε πειραματικό μοντέλο με πρόβατα, η εμβρυϊκή υποξαιμία αύξησε την παλμικότητα της κυματομορφής στο φλεβώδη πόρο. Εντούτοις, στα έμβρυα με αυξημένες πλακουντιακές αντιστάσεις η παλμικότητα του φλεβώδη πόρου δεν αυξήθηκε περαιτέρω με την παρουσία σοβαρής και επιδεινούμενης εμβρυϊκής οξέωσης και επικείμενου εμβρυϊκού θανάτου.<sup>110</sup> Άλλες ομάδες πρότειναν τη μελέτη διαφόρων δεικτών Doppler για την πρόβλεψη οξέωσης κατά τη γέννηση. Ο δείκτης συστολικού/κολπικού επάρματος, ο δείκτης συστολικού με κολπικού/συστολικού επάρματος και το PI στις φλέβες ήταν καλοί προγνωστικοί δείκτες της εμβρυϊκής οξέωσης.<sup>111</sup> Μία άλλη ομάδα πρότεινε ότι συνδυάζοντας τους δείκτες παλμικότητας της ομφαλικής αρτηρίας και αυτού του φλεβώδη πόρου είχαν μεγαλύτερη ακρίβεια στην πρόγνωση IUGR νεογνών με οξέωση.<sup>112</sup> Φαίνεται ότι ο συνδυασμός παρά ή αξιολόγηση ενός αγγείου παρέχει την καλύτερη προγνωστική ακρίβεια για οξέωση σε ένα σημαντικό ποσοστό νεογνών με IUGR.

#### Περιορισμοί

Η αναγκαιότητα επανειλημμένων μετρήσεων των Doppler στο φλεβώδη πόρο ούτως ώστε να επιβεβαιώσουμε ότι πράγματι κάνουμε λήψη της κυματομορφής του συγκεκριμένου αγγείου μειώνει την αξιοπιστία των συλλεγόμενων αποτελεσμάτων από διάφορους ερευνητές και κατά συνέπεια την κλινική σημασία τους.<sup>107</sup> Η ηλικία κύησης επηρεάζει την ποσότητα του αίματος που περνά από τον φλεβώδη πόρο. Σε μία μελέτη, η απόλυτη τιμή του όγκου ροής αυξανόταν με την πρόοδο της ηλικίας κύησης, ενώ ομαλοποιούνταν όταν συσχετίστηκε με το εκτιμώμενο εμβρυϊκό βάρος.<sup>29</sup> Η ακριβής μέτρηση της διαμέτρου του αγγείου με 2-mode υπερηχογραφία θεωρείται ως ένα σημαντικό πρόβλημα. Οι μετρήσεις ροής και υπολογισμός του ποσοστού του αίματος που περνά από τον φλεβώδη πόρο θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, ειδικά όταν καθορίζονται σε IUGR έμβρυα.

#### Ηπατική και Πυλαία Φλέβα

Η ηπατική φλέβα αν και εύκολη στην αναγνώρισή της και στη λήψη Doppler, σπάνια χρησιμοποιείται ως παράμετρος σε μελέτες IUGR εμβρύων.<sup>83</sup> Μείωση της ταχύτητας της πρόσθιας ροής αίματος κατά την κολπική συστολή συνήθως συνυπάρχει με αναστροφή Α κύμα στην κάτω κοίλη φλέβα και στην ηπατική φλέβα υποδεικνύοντας μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ένα βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας. Μόνο σε περιπτώσεις με σοβαρό IUGR και εμβρυϊκό ύδρωπα έχει χρησιμοποιηθεί η ροομετρία της ηπατικής φλέβας για την πρόβλεψη της περιγεννητικής θνησιμότητας.<sup>35,113</sup> Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτής της μελέτης η ηπατική φλέβα ήταν ένας πρώιμος προγνωστικός δείκτης επικείμενης θνησιμότητας καλύτερος απ' ότι ο φλεβώδης πόρος.<sup>35</sup>

Η πυλαία φλέβα μεταφέρει καλά οξυγονωμένο αίμα από τη σπλαγγνική κυκλοφορία στο (ΔΕ) λοβό του ήπατος. Υπό κανονικές συνθήκες, ένα σημαντικό τμήμα του αίματος της ομφαλικής φλέβας ρέει σταθερά προς τα εμπρός μέσω της αριστερής πυλαίας φλέβας. Η πλακουντιακή ανεπάρκεια μειώνει τη φλεβική αιμάτωση του εμβρυϊκού ήπατος και αυξάνει τη συμμετοχή φτωχά οξυγονωμένου αίματος από την πυλαία φλέβα.<sup>114</sup> Σε IUGR έμβρυα, έχει βρεθεί μία συσχέτιση μεταξύ αναστροφής ροής στην αριστερή πυλαία φλέβα και αυξημένης αντίστασης στην ομφαλική αρτηρία.<sup>115</sup> Έμβρυα με απουσία ή αναστροφή τελοδιαστολική ροή στην ομφαλική αρτηρία και κανονική ροή στην ομφαλική φλέβα έχει φυσιολογική ροή στην αριστερή πυλαία φλέβα σε ήπιες περιπτώσεις IUGR, παλμική ροή στην αριστερή πυλαία φλέβα σε περιπτώσεις με αυξημένη αντίσταση ή μηδενική ροή στην ομφαλική αρτηρία και αναστροφή ροή στην αριστερή πυλαία φλέβα σε έμβρυα με αναστροφή ροή στην ομφαλική αρτηρία.<sup>115</sup> Ωστόσο, ο ρόλος της αριστερής πυλαίας φλέβας για την αξιολόγηση της σοβαρότητας του IUGR έχει αμφισβητηθεί από μία μελέτη με διαδοχική καταταγραφή των Doppler της πυλαίας, που πραγματοποιήθηκε σε υγιή έμβρυα κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου της κύησης, δείχνοντας ότι η εμφάνιση παλμικότητας στην (ΑΡ) πυλαία φλέβα είναι φυσιολογικό φαινόμενο, όπως είναι και η αντιστροφή της ροής, αν και σπάνια, και εμφανίζεται μόνο κατά τις τελευταίες ημέρες της εγκυμοσύνης ή κατά την εμβρυϊκή αναπνοή (διαλείμματα στην αναστροφή της ροής).<sup>116</sup>

### **Εγκεφαλικές Φλέβες**

Τα IUGR έμβρυα έχουν αυξητικές ταχύτητες ροής του αίματος στα αγγεία του εγκεφάλου, ένα μειωμένο δείκτη παλμικότητας για τις φλέβες στον εγκάρσιο κόλπο και αυξημένη παλμικότητα στη φλέβα του Γαληνού. Παλμικότητα και αυξημένη ταχύτητα ροής στη φλέβα του Γαληνού σε υψηλού κινδύνου κύσεις παρατηρήθηκαν πιο συχνά από ότι παλμικότητα στην ομφαλική φλέβα και συσχετίστηκαν ισχυρά με δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα περιλαμβάνοντας και την περιγεννητική θνησιμότητα.<sup>70</sup> Ένας μη φυσιολογικός δείκτης παλμικότητας για τις φλέβες στον εγκάρσιο κόλπο και ένας δείκτης προφορτίου και αυξημένη ταχύτητα ροής στον ευθύ κόλπο είναι πολύ σπάνια και συσχετίζονται μόνο με την περιγεννητική θνησιμότητα, γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι όψιμα σημεία σοβαρού IUGR, που εμφανίζονται αργότερα ακόμα και από την παλμικότητα στην ομφαλική φλέβα.<sup>70</sup> Οι Senat και συνεργάτες βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενός αυξημένου δείκτη παλμικότητας για τις φλέβες του εγκάρσιου κόλπου και χαμηλού Apgar score.<sup>117</sup> Αντίθετα, όλες οι υπόλοιπες φλέβες του εγκεφάλου έδειξαν παρόμοιες τιμές δείκτη παλμικότητας μεταξύ IUGR εμβρύων και εμβρύων με φυσιολογική ανάπτυξη για την ηλικία κύησης.<sup>118</sup> Όλες οι εγκεφαλικές φλέβες σε IUGR έμβρυα έχουν σημαντικά αυξημένες τη μέγιστη και τη μέση ταχύτητα ροής. Αυξημένη παλμικότητα στη φλέβα του Γαληνού και στον ευθύ κόλπο παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις IUGR εμβρύων.<sup>118</sup> Φαίνεται ότι απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες με διαδοχικές μετρήσεις για να επαληθευτεί η αξιοπιστία των εγκεφαλικών φλεβών για την αξιολόγηση των IUGR εμβρύων.

### **Έσω σφαγίτιδα φλέβα**

Σε μια μελέτη με διαδοχικές μετρήσεις, οι Weiner και συνεργάτες, βρήκαν χαμηλότερο έπαρμα ταχύτητας ροής και μεγαλύ-

τερο χρόνο για την επίτευξη της ταχύτητας ροής στην έσω σφαγίτιδα φλέβα σε IUGR έμβρυα, με απουσία τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία συγκρινόμενα με υγιή έμβρυα στις 28-32 εβδομάδες της κύησης.<sup>60</sup> Το μοντέλο ροής αίματος της έσω σφαγίτιδας φλέβας σε αυτά τα IUGR έμβρυα έδειξε ισοϋψή κύματα S και D με απουσία αναστροφικού κύματος. Όλα τα έμβρυα είχαν φυσιολογικούς δείκτες Doppler στην κάτω κοίλη φλέβα ενώ παλμοί στην ομφαλική φλέβα και αλλοιώσεις στο φλεβώδη πόρο και στην κάτω κοίλη φλέβα δεν παρατηρήθηκαν.<sup>60</sup> Αυτές οι μεταβολές θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αυξημένη ροή αίματος στην εγκεφαλική αρτηρία (brain-sparing effect) και εμφανίζονται νωρίς σε IUGR έμβρυα. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι ακόμα σαφής.

### **Στεφανιαία ροή αίματος και φλεβική ροή**

Σε αντίθεση, η εκλεκτική ανακατανομή αιματικής ροής προς την καρδιά (heart-sparing effect) σε IUGR έμβρυα εκδηλώνεται με απεικόνιση της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία και είναι ένα σημείο σοβαρού IUGR συσχετιζόμενο με φτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα. Η απεικόνιση της ροής του αίματος στα στεφανιαία, συνεπώς συμπίπτει με αλλοιώσεις στη φλεβική ροή.<sup>45</sup> Ο δείκτης μέγιστης ταχύτητας (PVI) στην κάτω κοίλη φλέβα και στο φλεβώδη πόρο είναι σημαντικά αυξημένος σε έμβρυα με heart-sparing effect.<sup>47,51</sup> Αυτά τα έμβρυα δείχνουν στα Doppler υπερηχογραφικά ευρήματα σχετιζόμενα με οξέωση (παλμικότητα στην ομφαλική φλέβα, επαναφορά στο φυσιολογικό του δείκτη παλμικότητας της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, και ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων) και συνοδεύονται με φτωχό περιγεννητικό αποτέλεσμα.(regurgitant jets).<sup>45</sup>

### **Καρδιαγγειακοί παράμετροι στην εκτίμηση εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης**

Βελτιώσεις στην τεχνολογία των υπερήχων επιτρέπουν την αξιολόγηση των IUGR εμβρύων νωρίτερα από ότι επέτρεπαν οι κλασικές Doppler κυματομορφές. Η ροή του αίματος στην ομφαλική φλέβα και ο δείκτης πλακουντιακού/αριστερά και δεξιά καρδιακά κλάσματα εξώθησης βρέθηκαν μειωμένα στις 20-24 εβδομάδες κύησης.<sup>23</sup> Αυτή η μείωση εμφανίστηκε νωρίτερα από τις μεταβολές στο μέγεθος του εμβρύου και στις αρτηριακές και φλεβικές τιμές του δείκτη παλμικότητας.<sup>23</sup>

Κατά τα τελευταία χρόνια, νέες καρδιαγγειακές παράμετροι έχουν επίσης προταθεί για την αξιολόγηση του εμβρύου. Ένα ανώμαλο μοντέλο ροής στον αορτικό ισθμό έχει συσχετισθεί με δυσμενή περιγεννητικά αποτελέσματα και μια όψιμη καθυστέρηση της νευροαναπτυξιακής ωρίμανσης σε αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες.<sup>119,120</sup> Το πάχος του αορτικού τοιχώματος βρέθηκε να είναι σημαντικά αυξημένο σε IUGR έμβρυα σε σύγκριση με έμβρυα με κατάλληλο βάρος για την ηλικία κύησης.<sup>104</sup> Επιπρόσθετα, οι μετρήσεις του πάχους του αορτικού τοιχώματος σε IUGR έμβρυα ήταν αντιστρόφως ανάλογες με το εκτιμώμενο βάρος του εμβρύου, δείχνοντας ότι ένα χαμηλό βάρος γέννησης και οι αλλοιώσεις στα Doppler μπορεί να συσχετισθούν με μια αλλοιωμένη δομή του αγγειακού τοιχώματος προκαλώντας πιθανή ενδοθηλιακή βλάβη.<sup>104</sup> Ο δείκτης απόδοσης του μυοκαρδίου, ένας συνδυαστικός δείκτης της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας, έχει δείχθει να σχετίζεται με την παρουσία εκλεκτικής ανακατανομής της αιματικής ροής στην καρδιά και στον εγκέφαλο. 121 Ο δείκτης απόδοσης του μυοκαρδίου είναι αυξημένος σε IUGR έμβρυα

και έχει μια γραμμική συσχέτιση με το βαθμό της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης.<sup>121,122</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο δείκτης παλμικότητας του μυοκαρδίου και ο δείκτης παλμικότητας στο φλεβώδη πόρο βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες περιγεννητικής θνησιμότητας σε πρόωρα (24-34 εβδομάδες κύησης) IUGR έμβρυα.<sup>123</sup> Στην ίδια μελέτη, ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο σε IUGR έμβρυα πριν από την 28η εβδομάδα κύησης, με παρούσα αναστροφή ροής στη διάρκεια της κολπικής συστολής στο φλεβώδη πόρο και ένα φυσιολογικό δείκτη απόδοσης του μυοκαρδίου ήταν 18%.<sup>123</sup> Όταν 1 από τις 2 μεταβλητές ήταν ανώμαλες, ο κίνδυνος ήταν 70 με 73% και όταν και οι 2 μεταβλητές ήταν ανώμαλες, ο κίνδυνος εμβρυϊκού θανάτου ήταν 97%.<sup>123</sup> Σε IUGR έμβρυα μετά την 28η εβδομάδα κύησης ο κίνδυνος θανάτου ήταν 0.1%, 6-7%, και 45%, αντιστοίχως.<sup>123</sup> Ο συνδυασμός των Doppler του φλεβώδη πόρου με το δείκτη απόδοσης του μυοκαρδίου μπορεί να αξιολογήσει καλύτερα την εκτιμώμενη πιθανότητα θανάτου σε IUGR έμβρυα. Ωστόσο οφείλουμε να τονίσουμε ότι μεγαλύτερες μελέτες με διαδοχικές μετρήσεις χρειάζονται για την εκτίμηση της κλινικής αξίας αυτών των μεταβλητών Doppler ώστε να αποσαφηνιστεί η σχέση τους και η πιθανή αλληλεπίδραση τους με άλλους κλασσικούς δείκτες Doppler.

#### **Αξιολόγηση των φλεβικών Doppler στον καθορισμό του κατάλληλου χρόνου για τοκετό των εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης**

Η απόφαση για περάτωση της κύησης σε ένα πρόωρο IUGR έμβρυο εξακολουθεί ακόμα να παραμένει μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στη μαιευτική. Τα φλεβικά Doppler είναι ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να μεταβάλλει την αντιμετώπιση των IUGR εμβρύων. Βάσει της τρέχουσας βιβλιογραφίας συμπεραίνουμε ότι οι διαδοχικές μετρήσεις της ροής του αίματος στο φλεβικό δίκτυο σε IUGR έμβρυα, είναι μια λογική προσέγγιση για να εκτιμήσουμε την περάτωση της κύησης με πρόκληση τοκετού ή καισαρική τομή παρά η παρακολούθηση και η αναμονή για αλλαγές του καρδιακού ρυθμού στο καρδιοτοκογράφημα του εμβρύου, το οποίο, εξάλλου σχετίζεται με χειρότερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.<sup>124</sup> Αλλοιώσεις στα φλεβικά Doppler φαίνεται να υποδεικνύουν επιδείνωση του εμβρύου και ένα έμβρυο το οποίο δε θα μπορούσε να επιβιώσει περισσότερο στο ενδομήτριο περιβάλλον. Οι περισσότερες από τις μελέτες με επανειλημμένες καταγραφές που αξιολογήθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση έδειξαν ότι οι αλλοιώσεις στα φλεβικά Doppler προηγούνται των επιβραδύνσεων του καρδιακού ρυθμού και ως εκ τούτου προσφέρουν προειδοποιητικά σημάδια για δράση πριν μια απειλητική κατάσταση για τη ζωή του εμβρύου συμβεί.

Ωστόσο, στην κλινική πρακτική είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η χρονική διάρκεια των αντοχών του εμβρύου. Στα περισσότερα IUGR έμβρυα, η επιδείνωση της μητροπλακουντιακής λειτουργίας εκδηλώνεται με την ακόλουθη αλληλουχία αλλοιώσεων στα Doppler: αυξημένος δείκτης αντίστασης στη ροή του αίματος στην ομφαλική αρτηρία και μείωση στον όγκο ροής στην ομφαλική φλέβα ανά χιλιογράμμο σωματικού βάρους του εμβρύου, αμφότερα προηγούνται της εμφάνισης καθυστερημένης ανάπτυξης.<sup>84,102</sup> Μειωμένος δείκτης αντίστασης στη μέση εγκεφαλική αρτηρία και αύξηση της ταχύτητας ροής φλεβικού αίματος στον εγκέφαλο που βοηθούν στην εμφάνιση της εκλεκτικής ανακατανομής αιματικής ροής στον εγκέφαλο. Αυτές οι

πρώιμες μεταβολές ακολουθούνται φυσιολογικά από όψιμες έναρξης αλλοιώσεις στα Doppler όπως είναι η απουσία ή αναστροφή του τελοδιαστολικού κύματος στην ομφαλική αρτηρία, απώντα/αναστροφή τελοδιαστολικά. Α κύματα στην κάτω κοίλη φλέβα και στο φλεβώδη πόρο και παλμούς στην ομφαλική φλέβα. (Πίνακας 3).<sup>4,5,83,102,117,125</sup> Οι ανωμαλίες στα φλεβικά Doppler μπορεί να διαρκέσουν για ένα ευμετάβλητο χρονικό διάστημα σε πρόωρα IUGR έμβρυα.<sup>97,126,127</sup> Οι επιπτώσεις στο περιγεννητικό αποτέλεσμα καθίστανται σημαντικές με την επίταση των αλλοιώσεων στα φλεβικά Doppler. Αυτοί οι δείκτες Doppler πρέπει να συνεκτιμηθούν με την ηλικία κύησης και το βιοφυσικό προφίλ για να παρθεί η απόφαση για διακοπή της κύησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις (70%), η επιδείνωση στα Doppler ολοκληρώνεται 24 ώρες πριν μειωθεί το score στο βιοφυσικό προφίλ. Σε περιπτώσεις σοβαρής επιδείνωσης στα Doppler, η διατήρηση ενός κανονικού βιοφυσικού προφίλ θα επιτρέψει την κατάλληλη προετοιμασία για τον τοκετό, ενώ όταν υπάρχουν αλλοιώσεις και στα φλεβικά Doppler και στο βιοφυσικό προφίλ, η ανάγκη για άμεση πρόκληση τοκετού είναι βέβαιη.<sup>92</sup> Ο συνδυασμός επανειλημμένων καταγραφών αρτηριών του φλεβικού δικτύου και το score στο βιοφυσικό προφίλ μαζί με την ηλικία κύησης, θα μπορούσαν να παρέχουν μια οριστική ένδειξη για δράση στην αντιμετώπιση εμβρύων με σοβαρό IUGR. Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει η ανάγκη για καλά σχεδιασμένες μελέτες με επανειλημμένες μετρήσεις για να προσεγγιστεί ο καλύτερος τρόπος για την αντιμετώπιση των εμβρύων με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης.

---

#### **The significance of vein Doppler velocimetry for the evaluation of intrauterine growth retardation.**

**Kaponis A., Kollia G., Vervita V., Decavalas G.**

Dept. of Ob/Gyn, Patra University School of Medicine

Correspondence: Apostolos Kaponis MD, Dept. of Pb/Gyn, Patra University School of Medicine, Patra, Greece

#### **Summary**

The management of growth-restricted fetuses requires accurate diagnosis in order to optimize timing of delivery. Doppler velocimetry is the only non-invasive method for assessing fetoplacental hemodynamic status. This review study will give a critical overview of the current knowledge on fetal venous blood flow in pregnancies complicated by IUGR fetuses. Adaptation of the circulation in IUGR fetuses is described. Normal and abnormal vein Doppler waveforms are present. Correlation of abnormal waveforms with the presence of acidemia and the perinatal outcome are emphasized. Limitations of vein Doppler velocimetry to optimize the time for delivery and the perinatal outcome are also present.

**Key words:** Doppler vein velocimetry; ductus venosus; fetal venous system; intrauterine growth retardation; perinatal outcome

---



**Βιβλιογραφία**

62. James DK, Parker MJ, Smoleniec JS. Comprehensive fetal assessment with three ultrasonographic characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1486-1495.
63. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 605-610.
64. Reuss ML, Rudolph AM, Dae MW. Phasic blood flow patterns in the superior and inferior venae cavae and umbilical vein of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 70-78.
65. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. The value of fetal arterial, cardiac and venous flow in predicting pH and blood gases in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 963-969.
66. Gramellini D, Piantelli G, Verrotti C, Fieni S, Delle Chiaie L, Kaihura C. Doppler velocimetry and non-stress test in severe fetal growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 33-39.
67. Tsuzaki T, Miura H, Maeda K. The study on the individual physical condition of the fetuses in multiple pregnancies by pulsed Doppler and nonstress test. *Jpn J Med Ultrasonics* 1990; 17(Suppl.1): 651-652.
68. Indik JK, Chen V, Reed KL. Association of umbilical venous with inferior vena cava blood flow velocities. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 551-557.
69. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Flidner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery: correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:573-579
70. Cheema R, Dubiel M, Breborowicz G, Gudmundsson S. Fetal cerebral venous Doppler velocimetry in normal and high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:147-153
71. Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with non-immune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 33-37.
72. Nakai Y, Miyazaki Y, Matsuoka Y, Matsumoto M, Imanaka M, Ogita S. Pulsatile umbilical venous flow and its clinical significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 977-980.
73. 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.
74. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevic LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet* 1991; 338: 1412-1414.
75. Heyl W, Funk A, Reineke T, Rath W. Pulsation of blood flow in the umbilical vein during the second trimester of pregnancy correlated to fetal malformation and chromosomal aberration. *J Perinat Med* 1998; 26: 278-283.
76. Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S. Two types of umbilical venous pulsations and outcome of high risk pregnancies. *Early Hum Dev* 2001; 61: 111-117.
77. Mitra SC. Umbilical venous Doppler waveform without fetal breathing: its significance. *Am J Perinatol* 1995; 12: 217-219.
78. Di Naro E, Raio L, Ghezzi F, Franchi M, Romano F, d'Addario V. Longitudinal umbilical vein blood flow changes in normal and growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 527-533.
79. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, et al. Umbilical vein blood flow in growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 432-438.
80. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR, Weiner MD. Neonatal nucleated red blood cell counts in growth restricted fetuses: relationship to arterial and venous Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 190-195.
81. Lees C, Albaiges G, Deane C, Parra M, Nicolaides KH. Assessment of umbilical arterial and venous flow using color Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 250-255.
82. Kiserud T. Venous flow in intrauterine growth restriction and cardiac decompensation. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (eds). *Fetal Cardiology*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2009: 547-560.
83. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. Ultrasound evaluation of the fetal venous system, part II: the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 93-111.
84. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 834-838.
85. Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, Fedele L, Wladimiroff JW. Fetal brain/liver volume ratio and umbilical volume flow parameters relative to normal and abnormal human development. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 256-261.
86. Areias JC, Matias A, Montenegro N. Venous return and right ventricular diastolic function in ARED flow fetuses. *J Perinat Med* 1998; 26: 157-167.
87. Van Eyck TC, Stewart PA, Wladimiroff JW. Human fetal foramen ovale flow velocities waveforms related to behavioural states in normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1239-1242.
88. Mori A, Trudinger B, Mori R, Reed V, Takeda Y. The fetal central venous pressure waveform in normal pregnancy and in umbilical placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 51-57.
89. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 39: 15-26.
90. 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: 1271-1280.
91. Fouron JC, Absi F, Skoll A, Proulx F, Gosselin J. Changes in flow velocity patterns of the superior and inferior venae cavae during placenta circulatory insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 53-56.
92. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571-577.
93. Rizzo G, Capponi A, Talone E, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 401-410.
94. Mori A, Uchida N, Inomo A, Ishiguro Y, Atsuko T, Mikio M. Normal and abnormal diameter pulse waveforms in the fetal inferior vena cava. *Prenat Diagn* 2007; 27: 244-250.
95. Huisman TWA, Brezinka C, Stewart PA, Stijnen T, Wladimiroff JW. Ductus venosus flow velocity waveforms in relation to fetal behavioural states. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 220-224.
96. Kiserud T, Hellevic LR, Eik-Nes SH, Anglesen BAJ, Blaas HG. Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 1994; 20: 225-232.
97. Hecher K, Bilardo M, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564-570.
98. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 140-146.
99. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, Rasmussen S. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 143-149.
100. Tchirikov M, Schroeder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 452-461.
101. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 240-245.
102. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 111-118.
103. Figueras F, Martinez JM, Puerto D, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 250-255.
104. Cosmi E, Visentin S, Fanelli T, Mautone AJ, Zanardo V. Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1109-1114.
105. Alves SK, Francisco RP, Miyadahira S, Krebs VL, Vaz FA, Zugaib M. Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141:100-103.
106. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted foetuses: distribution of fetal results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 191:277-284.
107. Bilardo CM, Muller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurements and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 288-294.
108. Müller MA, Pajkrt E, Bleker OP, Bonsel GJ, Bilardo CM. Disappearance of enlarged nuchal translucency before 14 weeks' gestation: relationship with chromosomal abnormalities and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:169-174.
109. Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 277-284.

110. Mäkikallio K, Acharya G, Erkinaro T, et al. Ductus venosus velocimetry in acute fetal acidemia and impending fetal death in a sheep model of increased placental vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 298: H1229–H1234.
111. Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth: which is the best parameter? *Prenat Diagn* 2005; 25: 1212–1216.
112. Hung GH, Fu CY, Hung J. Combination of fetal Doppler velocimetric resistance values predict academic growth-restricted neonates. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 957-962.
113. Hofstaetter C, Gudmundsson S. Venous Doppler in the evaluation of fetal hydrops. *Obstet Gynecol Int*. 2010; 430157.
114. Kessler J, Rasmussen S, Godfrey K, Hanson M, Kiserud T. Fetal growth restriction is associated with prioritization of umbilical blood flow to the left hepatic lobe at the expense of the right lobe. *Pediatr Res* 2009; 66: 113-117.
115. Kilavuz O, Vetter K, Kiserud T, Vetter P. The left portal vein is the watershed of the fetal venous system. *J Perinat Med* 2003; 31: 184-187.
116. Kessler J, Rasmussen S, Kiserud T. The left portal vein as an indicator of watershed in the fetal circulation: development during the second half of pregnancy and a suggested method of evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 757–764.
117. Senat MV, Schwarzler P, Alcais A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 19-24.
118. Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde A, et al. Cerebral venous blood flow in growth restricted fetuses with an abnormal blood flow in the umbilical artery before 32 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 201-205.
119. Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bennasar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacos E. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 41-47.
120. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoure MJ, Tison CA, Fouron C, Hudon L. The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 497-503.
121. Ichizuka K, Matsuoka R, Hasegawa J, Shirato N, Jimbo M, Otsuki K, Sekizawa A, Farina A, Okai T. The Tei index for evaluation of fetal myocardial performance in sick fetuses. *Early Hum Develop* 2005; 81 : 273-279.
122. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM, Plasencia W, Benavides-Serralde JA, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Glatz JF, Nicolaides KH, Gratacos E. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 254, e1-8.
123. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, Acosta-Rojas R, Figueras F, Nicolaides KH, Gratacos E. Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 430-436.
124. Black RS, Campbell S. Cardiotocography versus Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 148-151.
125. Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 742-745.
126. Turan OM, Turan S, Gungor S. Progression of Doppler abnormalities in intra uterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 160-167.
127. Arduini D, Rizzo G. Prediction of fetal outcome in small for gestational age fetuses: comparison of Doppler measurements obtained from different fetal vessels. *J Perinat Med* 1992; 20: 29-38.