



Intrauterine Growth Restriction and Doppler Ultrasound

[İntrauterin Gelişme Geriliği ve Doppler Ultrasonografi]

Senem Arda Duz

Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

Abstract

Intrauterine growth restriction is an important perinatal problem giving rise to increased morbidity and mortality in the growth restricted fetus. Today the aim is to prevent the occurrence of intrauterine growth restriction in high risk pregnancies and to deliver the fetuses already afflicted with growth restriction, before they have suffered from the effects of hypoxia. Combination of doppler ultrasound with other conventional tests of fetal well being suggests more helpful information about growth restricted fetuses. When the fetus is subjected to hypoxia, some adaptations occur in fetal circulation, so doppler ultrasound can be helpful for the clinicians about intrauterine growth restriction.

Keywords: Doppler ultrasound, Intrauterine growth restriction, cerebroplacental ratio, umbilical artery

(Rec.Date: Sep 02, 2015

Accept Date: Sep 10, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

E-mail: senem_arda@yahoo.com

Phone: +90533 277 64 01



Intrauterine Growth Restriction and Doppler Ultrasound

[İntrauterin Gelişme Geriliği ve Doppler Ultrasonografi]

Senem Arda Duz

Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya, Türkiye

Özet

İntrauterin gelişme geriliği fetal morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir perinatal problemdir. Günümüzde amaç, yüksek riskli gebeliklerde intrauterin gelişme geriliğini önlemek ve gelişme geriliği olan fetüsleri hipoksiden etkilenmeden doğurtabilmektir. Doppler ultrasonografi, fetal iyilik halini değerlendiren diğer geleneksel yöntemlerin yanında bu konuda fikir verebilen bir testtir. Fetal sirkülasyonun hipoksiye maruz kaldığındaki adaptasyon durumunda doppler ultrasonografi intrauterin gelişme geriliği konusunda klinisyene yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Doppler ultrasonografi, intrauterin gelişme geriliği, serebroplasental oran, umbilikal arter

(Rec.Date: Sept 04, 2015

Accept Date: Sept 15, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

E-mail: senem_arda@yahoo.com **Phone:** +90533 277 64 01

Giriş

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), intrauterin fetal büyümenin inhibisyonu ve fetusun normal büyüme potansiyeline ulaşamamasıdır [1]. Amerikan obstetri ve jinekoloji derneğine göre modern obstetriğin en yaygın ve karmaşık problemi olarak nitelendirilen IUGR henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Yetersiz fetal büyüme gebeliklerin %10'unu komplike etmektedir [2]. Bunların büyük çoğunluğu fizyolojik olarak normal olan small for gestational age (SGA) fetüslerdir ancak IUGR patolojik bir durumdur ve SGA'dan mutlaka ayırt edilmelidir. Tahmini veya doğum fetal ağırlığı normal popülasyona göre 10 percentilin altında olan sağlıklı fetuslar SGA olarak adlandırılır [3,4]. Fetal büyüme değişik gestasyonel haftalardaki standart referanslara göre takip edilir [5]. IUGR fetüslerde ardışık intrauterin takiplerde yetersiz büyüme saptanır ve doğum ağırlığı 10 percentilin altındadır.

Etyoloji

IUGR etyolojisi sıklıkla bilinmez. Bilinen nedenler fetal, maternal ve plasental olmak üzere gruplandırılabilir. Fetal sebepler enfeksiyon, malformasyon ve kromozomal bozukluklardır. Maternal sebepler kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, madde kullanımı ve otoimmün bozukluklar olarak sıralanabilir. Plasental nedenler ise koryoanjion, plasental infarktlar, sirkumvallat plasenta, plasental mozaizm, plasental yatakta obliteratif vaskülopati olarak sıralanabilir [6-10].

Risk faktörleri

IUGR risk faktörleri çok geniş bir aralıktadır ve gebelik takibinde bunların değerlendirilmesine oldukça önem verilmelidir [11,12]. Maternal faktörler, sosyoekonomik durum, çok düşük ya da çok yüksek vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, madde kullanımı, ileri anne yaşı, nulliparite, gestasyonel hipertansiyon öyküsü, ailede IUGR öyküsü veya önceki gebeliklerde IUGR öyküsü, preeklampsi öyküsü, kazanılmış ya da kalıtsal trombofili, anemi, yüksek rakımda yaşama, otoimmün hastalıklar (antifosfolipid antikor sendromu, sistemik lupus eritematozus, vb.), antepartum diabetes mellitus, kronik hastalıklar (kronik akciğer hastalıkları, siyanotik kalp hastalıkları,vb.) olarak sıralanabilir. Fetal faktörler ise konjenital enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, sifiliz, rubella, varisella, toksoplazmozis, tüberküloz, HIV, malarya, vb.), anöploidiler (trizomi 13, 18, 21, triploidi), genetik

sendromlardır. Plasental faktörler arasında ilk akla gelenler uterin malformasyonlar, subkoryonik hematoma, geniş villöz infaktlar, marjinal ya da velamentöz kord yerleşimi ve plasental mozaizmdir [13]. Pozitif aile hikayesi IUGR erken tanısında oldukça uyarıcı bir durumdur [14].

Tanı

IUGR tanısı koymak için önce doğru gebelik yaşı hesaplanmalıdır. Bunun için en iyi yöntem erken gebelikteki crown-lump length (CRL) ölçümüdür. Seri ultrason biyometrilere fetüsün normal büyüme paterni gösterip göstermediğini anlamak için gereklidir. Fetal büyümeyi değerlendirmede klinik palpasyon, fundus-pubis mesafe ölçümü ve ultrasonografik biyometri kullanılabilir. Ultrasonografik biyometri en güvenilir yöntemdir [15]. Geç ikinci ve erken üçüncü trimesterde biyometri için sıklıkla biparyetal çap (BPD), baş çevresi (HC), abdomen çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) kullanılır. Bunlar sayesinde tahmini fetal ağırlık (TFA) hesaplanabilir. TFA’da yanılma payı %7-10 arasındadır [16,17].

Doppler ultrasonografi

IUGR prematüriteden sonra en sık neonatal ölüm nedenidir. Hipoksemi, düşük APGAR skoru ve kord kanı asidemisi gibi olumsuz neonatal sonuçlara yol açabilir [18,19]. Karaciğer perfüzyonu %30'lara kadar azalabilir [20,21]. Düşük doğum ağırlığı kısmen karaciğerdeki protein biyosentezindeki azalma ile ilişkilidir [22]. Hayati organlara (beyin, kalp, adrenal bezler ve dalak) oksijenize kanın büyük kısmı yönlendirilirken daha az önemli organlara (kas dokusu, barsaklar ve böbrek gibi) giden kan akımı azalmıştır [23]. Miyokarda ulaşan oksijen alt sınıra dayanırsa miyokard sertleşir ve santral venöz basınç artar [24]. Hemodinamik değişiklikler maternal uterin, fetal umbilikal (UA) ve orta serebral (MCA) arteri kapsar [25]. Umbilikal arterde direnç artarken MCA’da azalır [26]. Doppler ultrasonografi (USG) incelemesi IUGR monitorizasyonunda oldukça etkilidir [27]. UA ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişki tartışmalıdır [28]. IUGR’de neonatal sonuçları öngörmeye sensitivite ve prediktif değer açısından MCA UA’dan daha iyidir [29].

Kardiyotokografi

Bazı yazarlar kardiyotokografi (CTG) ile doppler USG kombinasyonunun fetal hipoksiyi öngörmeye daha etkili olduğunu öne sürmüşlerdir [30].

Son yıllarda bilgisayarlı CTG'nin özellikle yüksek riskli gebeliklerin yönetiminde oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Fetal kalp hızının elektriksel kaydını oluşturan bu sistem fetal iyilik halini en iyi gösteren noninvaziv bir tekniktir [31].

Fetal kalp hızı paterni ile uzun dönem neonatal sonuçlar arasındaki ilişki konusundaki kısıtlı bilgiler nedeniyle günümüzde rutinde çok kullanılamamaktadır [32].

Hakkında çok fazla çalışma yapılmış olsa da IUGR olgularında doppler USG kullanımı hala tartışmalıdır çünkü henüz teknik konusunda bir standardizasyon yoktur. Klinikte doppler USG başka tekniklerle kombine edilerek IUGR hakkında tam bir değerlendirmeye imkan sağlayabilir.

Baschat ve ark.'a göre doppler USG perinatal sonuçlar hakkında daha önemli ve istatistiksel olarak anlamlı bilgiler vermektedir [33].

Doppler USG teknolojisi gebelikte tekrarlanabilen non invaziv hemodinamik monitorizasyon sağlar. Diğer monitörizasyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında fetal olumsuzlukları daha erken ve daha sensitif olarak tespit eder, en uygun doğum zamanı konusunda fikir verir [34].

Spiral arterlerde trofoblastik invazyon yerince olmadığında plasental yatakta direnç artar ve preeklampsi ve IUGR gelişimi kaçınılmaz olur. Bu durumda uterin arterlerde rezistans indeksi (RI) veya pulsatilete indeksi (PI) 90-95 persentilin üzerine çıkar. Unilateral veya bilateral çentiklenme (notch) RI'nın 0,58'in ve PI'nın 1,45'in üzerinde olduğuna işaret eder [12].

Uterin arter doppler USG'si 18-23. gebelik haftalarında yapılmaya başlanır. Artmış direnç varlığında %15 ihtimalle IUGR gelişebileceğini gösterir. Daha sonra yapılan çalışmalarda 10-14. gebelik haftaları arasında yapılan uterin arter doppler USG'sinin IUGR öngörüsünde daha etkili olduğu tespit edilmiştir [35-37].

UA doppler USG'si IUGR'de diagnostik ve prognostik bilgiler verir. Tek başına ya da MCA ile kombine edildiğinde büyük klinik öneme sahiptir. UA'da diastol sonu akım kaybı ya da ters akım varlığı fetal hasar ya da ölüme işaret eder. UA takibi perinatal sonuçları iyileştirir ve perinatal ölüm oranını %29'a kadar azalttığı gösterilmiştir [38]. Diastol sonu akım kaybı ya da ters akım akut bozulmadan ortalama 1 hafta önce başlar. Fetal asidoz olan fetusların %40'ında bu UA paterni gösterilmiştir [39].

Prematüriteden bağımsız olarak neonatal sonuçları öngörmeye %60 sensitivite ve spesifiteye sahiptir [40].

UA'da diastol sonu akım kaybı ya da ters akım olan fetüslerde 30. gebelik haftasından sonra ölü doğum riski prematüriteye bağlı risklerden daha yüksektir ve doğum kararı mantıklı görünmektedir [41,42].

Serebroplasental oran (CPR), MCA PI'nin, UA PI'ya oranıdır. Plasental dirençteki artışı ve fetal beynin vasküler yapısındaki dirençteki azalışı gösterir. Hipoksiyi ve neonatal kötü sonuçları öngörmeye daha etkili olduğu hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir [43,44].

Duktus venozus ise preterm IUGR fetuslarda perinatal mortalite açısından en güçlü prediktördür [45].

Geç dönem asidemi ile anormal DV dalga formu arasında iyi bir korelasyon vardır [46]. Atrial kontraksiyonlar esnasında velositi kaybı ya da ters a dalgası gestasyonel haftadan bağımsız olarak %40 ila 100 oranında perinatal mortaliteyi öngörür [47]. Bu işaret görüldüğünde gebelik haftasına bakılmaksızın (gerekirse steroid dozlarının tamamlanmasının ardından) doğumun planlanması şiddetle önerilir.

Aortik isthmus doppler USG'si (AoI) fetal mortalite ve nörolojik morbidite hakkında fikir verir [48]. Beyindeki vasküler sistem ile sistemik vasküler direnç arasındaki dengeyi gösterir [49,50]. AoI'de ters akım varlığı UA ve MCA doppler USG'sinden sonra ileri derecede bozulmuş fetal duruma işaret eder. Ancak geç başlangıçlı IUGR'nin bir kısmında anormal olduğu gösterilebilmiştir [51].

Erken başlangıçlı IUGR'de DV'da anormallik saptandıktan sonra AoI'da ters akım varlığı gösterilirse nörolojik hasar olacağı konusunda kuvvetli bilgi verir [42].

Uterin arter ve UA doppler USG'sinin kombinasyonu IUGR gelişimini öngörmeye en iyi prediktördür. Uterin arterde diastolik notch varlığı diğer uterin arter indekslerinden daha iyi fikir verir. UA'da diastol sonu akım kaybı ya da ters akım kötü neonatal sonuçlara işaret eder. Uterin arter ve UA'da normal akıma sahip gebeler IUGR ve olumsuz neonatal sonuçlar açısından düşük risklidirler.

Sonuç olarak hakkında çok fazla çalışma yapılmış olsa da IUGR olgularında doppler USG kullanımı henüz teknik olarak tam bir standardizasyon sağlayamadığından hala tartışmalıdır. Doppler USG teknikleri gebelik takibinde olumsuz sonuçları önceden tahmin edebilmek adına hastanelerde rutin kullanılmalıdır. Gerekirse klinikte doppler USG başka tekniklerle kombine edilerek IUGR hakkında daha iyi bir değerlendirme sağlanabilir. Ancak IUGR ve kötü neonatal sonuç gelişimini öngörmeye daha etkili olarak kullanılabilmesi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M; WAPM. Intrauterine restriction (IUGR). J Perinat Med. 2008;36(4):277-81.
2. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6
3. Thompson JM, Mitchell EA, Borman B. Sex specific birthweight percentiles by gestational age for New Zealand. N Z Med J. 1994;107(970):1-3.
4. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996;87(2):163-8.
5. Marsál K, Persson PH, Larsen T, Lilja, H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. Acta Paediatr. 1996;85(7):843-8.
6. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(2):547-55.
7. Krebs C, Macara LM, Leiser R, Bowman AW, Greer IA, Kingdom JC. Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villous tree. Am J Obstet Gynecol. 1996;175(6):1534-42.
8. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol. 2000;96(6):950-5.
9. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannamé N, Margaglione M, Di Minno G. Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. Haematologica. 2001;86(4):428-31.
10. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR. J Prenat Med. 2009;3(1):6-9.
11. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(6):741-9

12. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):293-308.
13. Cunningham FG LK, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Fetal Growth Disorders. Williams Obstetrics, 22nd edition, Chapter 38, 2001, McGraw Hill, New York, 893-910.
14. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(1):36-40.
15. Perni CS, Chervenak FA, Kalish RB, Margherini-Rothe S, Predanic M, Strelzhoff J, Skupski DW. Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(6):654-8.
16. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
17. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetalweight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142(1):47-54.
18. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, Kaminski M, Gortner L, Van Reempts P, Kollée L, Papiernik E; MOSAIC Research Group. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010;157(5):733-9.e1.
19. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):295-302.
20. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1979;237(6):H724-9.
21. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR, Simensen B. Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(2):109-14.
22. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schröder 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(5):943-9.
23. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129-38.
24. Hofstaetter C, Gudmundsson S, Hansmann M. Venous Doppler velocimetry in the surveillance of severely compromised fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):233-9.
25. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):160-7.

26. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):501-14.
27. Divon MY. Umbilical artery Doppler velocimetry: clinical utility in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(1 Pt 1):10-4.
28. Vergani P, Roncaglia N, Ghidini A, Crippa I, Cameroni I, Orsenigo F, Pezzullo J. Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(2):166-70.
29. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1262-70.
30. Siristatidis C, Kassanos D, Salamalekis G, Creatsa M, Chrelias C, Creatsas G. Cardiotocography alone versus cardiotocography plus Doppler evaluation of the fetal middlecerebral and umbilical artery for intrapartum fetal monitoring: a Greek prospective controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):1183-7.
31. Di Lieto A, Giani U, Campanile M, De Falco M, Scaramellino M, Papa R. Conventional and computerized antepartum telecardiotocography. Experienced and inexperienced observers versus computerized analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55(1):37-40.
32. Rosen MG, Dickinson JC. The paradox of electronic fetal monitoring: more data may not enable us to predict or prevent infant neurologic morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):745-51.
33. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13.
34. Mari G, Picconi J. Doppler vascular changes in intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):182-9.
35. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(11):989-94.
36. North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):378-86.
37. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, del Río M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):802-8.
38. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007529.
39. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Emporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(2):140-6.

40. Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, Saccardi C, Mari G. Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1240-5.
41. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-20.
42. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacós E. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(1-2):116-22.
43. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt 1):750-6.
44. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):124-7.
45. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-61.
46. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):10-5.
47. 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(6):573-9.
48. Fouron JC, Gosselin J, Raboisson MJ, Lamoureux J, 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(2):497-503.
49. Fouron JC, Skoll A, Sonesson SE, Pfizenmaier M, Jaeggi E, Lessard M. Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(5 Pt 1):1102-7.
50. Makikallio K, Jouppila P, Rasanen J: Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(4):351-7.
51. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Changes in myocardial performance index and aortic isthmus and ductus venosus Doppler in term, small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery pulsatility index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):400-5.