

Bibliografie

1. Samuel C. Siu, Jack M. Colman et al. Adverse Neonatal and Cardiac Outcomes Are More Common in Pregnant Women With Cardiac Disease. *Circulation*. 2002;105:2179-2184; originally published online April 15, 2002;
2. McFaul P, Dornan J, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95: 861–867.
3. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 2001;104: 515–521.
4. Moutquin JM, Gagnon R, Rainville C, et al. Maternal and neonatal outcome in pregnancies with no risk factors. *CMAJ*. 1987;137:728–732.
5. Wasim T., Amer W., Majrroh A., Siddiq S.. Foetomaternal outcome of pregnancy with cardiac disease. *J Pak Med Assoc*. 2008; 58: 175-8.
6. Scirica BM, O’Gara PT. Valvular heart disease in pregnancy. *Curr Cardiol Rep*. 2006; 8:83-9.
7. Roeder H.A., Kuller J.A., Barker P.C. et al. Maternal valvular heart disease in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv*. 2011, vol. 66, no. 9, p. 561-571.
8. McFaul P, Dornan J, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988; 95: 861–867.
9. James, Steer, Weiner, Goink, Crowther, Robson. High risk pregnancy management option. 4th ed. Cardiac disease in pregnancy: 2012; 627-656.
10. Sawhney H, Aggarwal N, Suri V, Vasishta K, Sharma Y, Grover A. Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *Int. J. Gynaecol Obstet* 2003; 80: 9-14.
11. Siversides C., Colman J., Sermer M. et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am. J. Cardiol.*, 2003, vol. 91, no. 11, p. 1382-1385.
12. Paladi G., Cernețchi O., Iliadi-Tulbure C. et al. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului: Aspecte de diagnostic și conduită. Chișinău: Tipografia Sirius, 2012, 160 p.

© Gheorghe Iliev

Gheorghe Iliev

APORTUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN URMARIREA SARCINII CU RESTRICTIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ IDIOPATICĂ PRECOCE.

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Cuza Vodă" Iași, România Centrul Medical Dr. Gh. Iliev Iași, România

SUMMARY

DOPPLER ECHOGRAPHY CONTRIBUTIONS IN EARLY IDIOPATHIC INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION FOLLOW-UP PREGNANCY

Key words: *IUGR, Doppler umbilical artery, Doppler middle cerebral artery, Doppler ductus venosus.*

This article starts with definition of intrauterine growth restriction – IUGR and idiopathic IUGR. Next, we describe the echographic technique of diagnosing IUGR, maternal and fetal Doppler investigations recommended in IUGR. According to fetal Doppler signs we present IUGR classification and fetal Doppler criterias are established in order to indicate best timing for delivery and obstetrical management. In cases with early IUGR we detail new Doppler fetal indices used in specific obstetrical decisions.

REZUMAT

APORTUL ECOGRAFIEI DOPPLER ÎN URMARIREA SARCINII CU RESTRICTIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ IDIOPATICĂ PRECOCE

Cuvinte cheie: *RCIU, Doppler artera ombilicală, Doppler artera cerebrală medie, Doppler duct venos.*

Sunt definite noțiunile de restricție de creștere intrauterină (RCIU) și RCIU idiopatică. Este descris modul ecografic de diagnostic al RCIU. Sunt descrise investigațiile Doppler, materne și fetale, indicate în RCIU. Este prezentată clasificarea RCIU în funcție de modificările Doppler fetale. Sunt fundamentate criteriile Doppler fetale pentru stabilirea conduitei obstetricale și precizarea momentului extragerii fetale. Sunt descriși indici Doppler noi, folosiți la nuanțarea conduitei obstetricale în cazurile cu RCIU precoce.

Introducere: Restricția de creștere intrauterină (RCIU, în engleză - intrauterine growth restriction - IUGR) este o complicație obstetricală definită ca greutate fetală estimativă inferioară percentilei 10 la momentul ecografiei, raportată la vârsta gestațională, în care fătul, din cauza unor procese patologice, nu și atinge potențialul de creștere determinat biologic.¹ Deși corect din punct de vedere științific, în practică este foarte greu de stabilit care este potențialul de creștere determinat biologic. Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie a ales pentru a defini RCIU, fetusul cu o greutatea estimativă mai mică decât percentila 10 pentru vârsta gestațională.² Studiile au arătat că în cazurile cu greutatea la naștere sub acest nivel ponderal cresc mortalitatea și morbiditatea perinatală.³ În funcție de factorii etiologici, RCIU poate fi din cauze materne (40%), fetale (25%) sau placentare (5%). În 30% din cazuri, RCIU nu are nici un factor etiologic decelabil și este definită drept RCIU idiopatică.

Diagnosticul prenatal al RCIU. Stabilirea clinică a greutății fetale estimative pe baza măsurării înălțimii fundului uterin prezintă o sensibilitate și specificitate scăzute și nu este recomandată ca metodă de diagnostic prenatal al RCIU.¹ Drept urmare, diagnosticul prenatal al RCIU se face prin examenul ecografic și se bazează pe biometria fetală, practică de regulă în cadrul morfologiilor fetale de la 21-23 SA (săptămâni de amenoree) și 32-34 SA. Se măsoară patru dimensiuni fetale (DBP – diametrul biparietal, PC – perimetrul cranian, CA – circumferința abdominală, LF – lungimea femurului) și se calculează greutatea fetală estimativă (GFE). Pentru calcularea GFE se recomandă folosirea unei formule de calcul cu acuratețe cât mai bună, aceasta fiind formula Hadlock2, în care se utilizează PC, CA și LF. Toate valorile dimensiunilor obținute vor fi raportate la diagramele standard. Un făt cu o GFE < percentila 10 poate fi fie un făt cu RCIU, fie un făt mic constituțional. Un diagnostic eficient al RCIU se poate face doar dacă există o ecografie de datare a sarcinii din primul trimestru sau de la începutul trimestrului doi. În cazul unui făt cu GFE < percentila 10 examenul ecografic va fi aprofundat prin efectuarea ecografiei Doppler pe arterele uterine (materne), artera ombilicală (AO) și artera cerebrală medie fetală (ACM). În cazurile cu redistribuire circulatorie cerebrală, examenul este completat cu ecografia Doppler pe duct venos (DV). Cazurile cu RCIU vor fi urmărite prin ecografii fetale seriate, în care se reevaluiască GFE și fluxurile sanguine la nivelul AO, ACM și DV. Frecvența ecografiilor fetale precum și numărul situațiilor vasculare fetale examinate Doppler sunt determinată de gravitatea restricției fetale.

Supravegherea Doppler a sarcinii cu RCIU idiopatică

Examen Doppler artere uterine. Ecografia Doppler pe arterele uterine examinează circulația utero-

placentară și este folosită doar pentru precizarea sau infirma etiologia vasculară a RCIU și nu are o valoare prognostică pentru evoluția patologiei fetale. Un indice de pulsilitate (IP) > percentila 95 confirmă formă vasculară a RCIU.

Demonstrate de studii anterioare, în sarcina cu RCIU există o serie de modificări adaptative succesive ale circulației fetale, care pot fi puse în evidență prin examenul Doppler al AO, ACM și DV.⁴

Examen Doppler AO. Pentru evaluarea prognosticului din RCIU se face examenul Doppler pe AO. Fluxul ombilical reflectă rezistența vasculară placentară, astfel că, cu cât crește rezistența vasculară cu atât scade fluxul diastolic, care poate deveni nul (flux diastolic zero – FDZ-AO) sau negativ (flux diastolic negativ – FDN-AO).

Prognosticul fetușilor cu un FDZ-AO sau un FDN-AO este extrem de rezervat: mai mult de 90% din feți sunt cu greutate mică, circa 80% din feți sunt născuți prin cezariană. Mortalitatea perinatală variază între 26-60% și 96-100% la nou-născuții admiși în terapie intensivă neonatală. Aceasta justifică transferul pacientelor în centre perinatale de nivelul III, atâta timp cât vârsta medie la care se rezolvă cazurile este de 32 SA.⁵⁻⁶

În aceste serii anomaliile cromozomiale reprezintă 8-10% din cazuri.⁷ Rata de complicație este de asemenea extrem de ridicată: enterocolita ulcero-necrotică în 53%⁸⁻⁹, în 46% trombocitopenie precum și hipoglicemie, anemie, hemoragii cerebrale¹⁰, sechele neurologice în 35% (comparativ cu 12% având vârstă gestațională și greutate echivalente dar fără FDZ-AO sau FDN-AO).¹¹ Prognosticul în cazurile cu FDN-AO este mult mai rezervat decât în cele cu FDZ-AO, dar prognosticul este și mai rău atunci când în timpul supravegherii se constată transformarea FDZ în FDN deoarece vârsta gestațională la care se identifică transformările este mai mică (27 SA vs 30 SA pentru FDZ și 31 SA pentru FDN), nașterea este mult mai precoce (30 SA vs 32 SA pentru FDZ și pentru FDN) și de greutate la naștere este în mod clar mai mică (880 g vs 1000g pentru FDN și 1400g pentru FDZ). Soarta acestor copii este extrem de peiorativă: din 14 fetuși cu FDZ-AO și apoi cu FDN-AO, a supraviețuit și nu a prezentat sechele un singur copil.¹² În cazul FDN-AO, cu cât fluxul negativ este mai important cu atât prognosticul este mai rezervat.¹³

Examen Doppler ACM. Supravegherea circulației cerebrale fetale este fundamentală în urmărirea RCIU. În caz de hipoxie, acidoză și/sau hipercapnie se produce o vasodilatație cerebrală care se traduce prin creșterea fluxului diastolic. Aceste modificări reprezintă un mecanism de protecție al creierului (brain sparing effect) și pot fi identificate prin examenul Doppler al ACM. Un IP < percentila 10 indică prezența vasodilatației cerebrale. În evoluția unei RCIU cu agravarea/degradarea stării fetale se poate

produce normalizarea indicilor Doppler, drept urmare a vasoconstricției cerebrale. Această "normalizare" a circulației cerebrale poate fi fie din cauza unui colaps vascular însoțit de hipotensiune arterială, fie din cauza unui edem cerebral și/sau din cauza eliberării locale a agenților vasoconstrictori din grupul prostoglandinelor.¹⁴

Viteza sistolică a arterei cerebrale medii (VS-ACM) este corelată cu hemoglobina fetală în cazul fătului cu anemie și nu cu pO₂, pCO₂ sau pH-ului. În cazul RCIU, VS-ACM este corelată cu pO₂, pCO₂, și pH-ul și nu cu hemoglobina fetală. În evoluția RCIU, această creștere a VS-ACM apare mai târziu decât fenomenul « brain sparing effect ».¹⁵

Examen Doppler DV. O valoare prognostică aparte reprezintă examenul Doppler al sistemului venos fetal. În mod curent se examinează fluxul la nivelul DV.

Hecher et al., într-un studiu multicentric pe nouăzeci și trei de feteși cu RCIU, cu sau fără HTA maternă, au efectuat examenul Doppler și cardiocografie fetală (CTG) la un interval mai mic de 24 de ore înainte de extragerea sau moartea fetală și au constatat o mortalitate perinatală de 69%, dacă valorile Doppler pe DV și modificările CTG erau patologice, comparativ cu 7% mortalitate perinatală, dacă doar Doppler-ul pe DV sau numai CTG erau patologice, sau dacă ambii parametri erau normali.¹⁶

Ferazzi et al. au examina 26 de feteși cu VG mai mică decât 32 SA și cu Doppler patologic pe AO. Autorii au identificat 2 tipuri de modificări velocimetrice: a) Modificări "precoce", în care au fost asociate FDZ-AO și Doppler-ul patologic cerebral. Aceste modificări au fost identificate cu 15-16 zile înaintea apariției unui ritm cardiac fetal areactiv; b) Modificări "tardive", care au apărut cu 4-5 zile înainte ca ritmul cardiac fetal să devină areactiv. Aceste modificări au fost Doppler patologic la nivelul DV, FDN ombilical, viteză sistolică pulmonară și viteză sistolică aortică patologice. Diferența de prognostic dintre aceste două grupuri s-a dovedit a fi foarte clară. În grupul cu modificări "precoce" rata supraviețuirii a fost de 90%, iar în grupul cu modificări "tardive" 70% din cazuri s-au finalizat cu făt mort *in utero* sau deces neonatal. Nici unul dintre nou-născuții supraviețuitori și fără sechele nu au prezentat FDN la nivelul DV și nici diminuarea viteză sistolică la nivelul arterelor pulmonare și aortei descendente. Mortalitatea perinatală a fost semnificativ asociată cu trei variabile independente: VG, greutatea la naștere și modificările Doppler "tardive".¹⁷

Mari et al. au propus o clasificare a RCIU în funcție de modificările Doppler la nivelul a 4 vase și a unei valve: AO, ACM, DV, VO (vena ombilicală) și valva tricuspida. În RCIU stadiul I sunt prezente anomalii Doppler la nivelul AO și/sau ACM. În RCIU stadiul II sunt reunite FDN-AO și/sau creșterea viteză sistolică la nivelul ACM (VS-ACM) și/sau creștere IP-

DV și/sau flux pulsatil VO. În RCIU stadiul III sunt prezente FDN-DV și/sau inversarea raportului E/A tricuspidian și/sau regurgitația tricuspidiană. Greutatea la naștere și mortalitatea perinatală au variat în funcție de stadiul restricției de creștere. În stadiul I greutatea nou-născuților a fost în medie de 1000g, în stadiul II – 600 g și în stadiul III – între 500 și 600 g. În stadiul I nu au existat cazuri cu făt mort *in utero* (FMIU) sau deces neonatal, în timp ce rata de mortalitate perinatală în stadiul II a fost în jur de 30%, iar în stadiul III acest indice a fost în jur de 70%.¹⁸

Turan et al. au propus 3 modele ale modificărilor evolutive Doppler din RCIU idiopatică: 1 - Insuficiența placentară "lejeră", limitată la Doppler-ul patologic pe AO și ACM (34 de cazuri). În acest grup, anomalii Doppler ombilicale au fost detectate la o VG medie de 31,5 SA. IP-AO nu a fost niciodată mai mare decât 3 DS (deviații standard). Intervalul de timp în care au apărut și modificările Doppler pe ACM a fost în medie de 33 de zile, iar cazurile au fost rezolvate la o VG medie de 35 SA. În acest grup nu au apărut niciodată modificări Doppler la nivelul sistemului venos fetal și nu s-a înregistrat niciun caz de FMIU. Acest grup a avut cea mai lungă perioadă de supraveghere, în medie 46 de zile (7 – 97 zile).

2 - Insuficiența placentară "progresivă" (49 de cazuri): Doppler-ul pe AO, în acest grup, a fost patologic începând cu 29 SA, IP-AO a crescut treptat și a depășit 3 DS. Au urmat modificări progresive care au pus în evidență anomalia Doppler pe ACM (micșorarea indicelui cerebro-placentar – ICP, apoi fenomenul "brain-sparing effect"), urmate de FDZ-AO, FDN-AO, creșterea IP pe DV, FDN-DV și flux pulsatil la nivelul VO. În acest grup perioada de supraveghere a fost în medie de 38 de zile (7 – 90 zile). Durata medie a modificărilor progresive între Doppler-ul patologic pe AO și Doppler-ul patologic pe ACM a fost de 19 zile (2 – 75 de zile). VG medie la naștere a fost de 33,4 SA. În acest grup s-au înregistrat 2 cazuri cu FMIU, 7 cazuri (14,3%) cu preeclampsie și 29 de cazuri (59,2%) cu extragere pentru indicații fetale.

3 - Insuficiența placentară „severă cu debut precoce” (21 de cazuri): Acest model evolutiv a fost caracterizat prin tulburări cardiovasculare velocimetrice apărute precoce în timpul sarcinii, care au progresat rapid. Modelul evolutiv a fost tipic: Doppler patologic pe AO, scăderea ICP, FDZ-AO, FDN-AO, fenomenul "brain-sparing effect", anomalii Doppler venos, DV cu FDN și flux pulsatil la nivelul VO. Doppler-ul ombilical patologic a fost decelat la 27 SA medie. Evoluția modificărilor patologice a fost foarte rapidă, 7 zile în medie, iar cazurile au fost rezolvate la o VG medie de 30.6 SA. În acest grup au fost 2 cazuri de pre-eclampsie (9,5%), 17 extracții (81%) pentru indicații fetale, dar niciun caz cu FMIU.¹⁹

Mari et al. au făcut o evaluare retrospectivă și prospectivă a vitezei sitolice (VS-ACM) și indicelui de

pilsatilitate de la nivelul ACM (IP-ACM) la 30 de fețuși cu RCIU, care au avut la înrolare în studiu o VG cuprinsă între 20⁻⁶ și 26⁺⁴ SA. În 10 cazuri s-a făcut evaluarea prospectivă a IP-ACM și a VS-ACM din momentul stabilirii diagnosticului și până la naștere. VS-ACM a crescut inițial ca apoi să descrească înainte de MFIU sau înainte ca scorul biofizic sau cardiocograma să devină patologice. Un IP-ACM patologic a precedat apariția unei VS-ACM patologice. A existat o corelație mai bună între VS-ACM patologică și moartea perinatală. Totodată, în cazurile cu IP-ACM patologic dar cu VS-ACM normală gravitatea RCIU a fost mai mică decât în cazurile în care ambii indici au fost patologici. Datele studiului sugerează de asemenea că, atunci când o valoare IP- MCA este în creștere sau o valoare VS-MCA este în scădere, începe decompensarea mecanismelor fetale de protecție. Moartea perinatală a fost strâns corelată cu VG. Nici un făt născut înainte de 25 SA nu a supraviețuit. În schimb, toți feții născuți după 29 SA au supraviețuit. Supraviețuirea a fost incertă în grupul de vârstă cuprinsă între 25 și 29 SA. Totodată s-a constatat că în acest grup nu a fost nici un caz de deces dacă IP-ACM a fost normal.²⁰

În RCIU precoce, manifestă la o VG cuprinsă între 25 și 29 SA, au fost identificați doi factori predictivi pentru mortalitatea perinatală: VG și asocierea dintre VS-ACM patologică și FDN-DV. Totodată s-a constatat că pentru fiecare săptămână petrecută *in utero* mortalitatea perinatală scade cu 48%.²¹

Pecconi et al. au examinat caracteristicile Doppler ale fluxului pe DV la 49 de fețuși cu RCIU severă, având o VG cuprinsă între 18,6 și 32,5 SA la momentul înrolării în studiu, și au propus un indice Doppler nou pentru supravegherea fețușilor din acest grup. Indicii a fost numit SIA Index (S-wave/isovolumetric A-wave (SIA) index). Un indice SIA-Index mai mic decât valoarea -1,25 este strâns corelat cu moartea fetală, iar o valoare a indecilor mai mare decât -1,25 este corelată cu supraviețuirea fetală. Totodată, în cazurile cu nou-născuți vii, un indice SIA-Index mai mic decât 2,07 este corelat cu supraviețuirea neonatală, iar un indice mai mare decât 2,07 este corelat cu moartea neonatală.²²

Doppler-ul pe AO reprezintă un test pentru evaluarea funcției placentare, dar în sarcină cu RCIU nu reprezintă o investigație reușită fiindcă nu reflectă foarte precis rapunsurile fetale la insuficiența placentară și, în consecință, nu este util în anticiparea rezultatelor perinatale. Doppler-ul pe DV identifică în mod eficient și independent de fluxul pe AO, cu cel puțin o săptămână înainte de rezolvarea cazurilor, fețușii prematuri cu RCIU cu risc crescut pentru evoluția perinatală nefavorabilă. Deteriorarea progresivă a indicilor Doppler pe DV (creșterea IP-DV și apariția FDN-DV) este asociată cu o rată crescută a unui copil mort la naștere. Incidența și gravitatea modificărilor Doppler, precum și evoluția perinatală nefavorabilă sunt strâns legate,

și în parte determinate, de VG (mică). Aceste modificări au fost propuse drept indicație pentru rezolvarea cazurilor cu RCIU, inclusiv forma precoce.^{4,23-24}

Studiile recente au arătat că, RCIU precoce (25-29 SA) asociată cu FDN-DV sau FDN-DV nu necesită întotdeauna o rezolvare imediată. Evoluția fetală poate fi nuanțată folosind indicii SIA-Index¹⁸. Fețușii cu RCIU stadiul I și II, care includ cazurile cu Doppler patologic pe AO sau ACM (VS-ACM)¹⁸, dar cu flux diastolic normal pe DV, pot fi urmăriți prin ecografia seriate calculându-se SIA-Index pe CA²². Decizia pentru extragerea fetală se ia în situația când SIA-Index se apropie de valoarea 2 (crește riscul de deces neonatal) sau de valoarea -1,25 (crește riscul pentru deces fetal). În cazurile cu RCIU stadiul III (FDZ-DV, FDN-DV)¹⁸, SIA-Index poate fi folosit pentru a diferenția fețușii care vor supraieții după naștere (SIA-Index < 2) de fețușii pentru care aditudoinea agresivă nu are nici un beneficiu (cazuri compromise). De asemenea, SIA-Index poate fi foarte util în consilierea cazurilor cu VG mai mică decât 25 SA sau GFE < 500g.²²

Concluzii: Feții cu RCIU nu formează un grup etiologic omogen. În cazurile cu RCIU idiopatică, modificările Doppler fetale pot fi anticipate de la o zi la alta. În cazurile cu RCIU asociată cu patologia maternă (hipertensiunea arterială, preeclampsie), evoluția modificărilor Doppler sunt imprevizibile. Dacă modificările Doppler apar la o VG precoce, de regulă, ele progesează rapid, în timp ce, modificările apărute mai târziu în sarcină, au o evoluție mai lentă¹⁹. Protocolul de supraveghere Doppler în RCIU va fi determinat de stadiul restricției de creștere. Dar totodată, nu se examinează parametrii Doppler pentru un stadiu de RCIU mai avansat dacă indicii Doppler din stadiul de RCIU anterior sunt normali.¹⁸ Protocoloalele existente stabilesc momentul nașterii în funcție de apariția modificărilor Doppler pe DV (FDZ-DV și/sau FDN-DV). În RCIU precoce (25-29 SA), în care pentru făt contează fiecare săptămână petrecută *in utero*, conduita obstetricală poate fi nuanțată folosind un parametru Doppler nou, SIA-Index, care permite o predicție mai precisă a evoluției fetale²², comparativ cu folosirea exclusivă a FDZ-DV și/sau FDN-DV²²⁻²³.

Bibliografie

1. Retard de croissance intra-utérin : Dépistage, diagnostic et prise en charge. Directive clinique de la SOGC. J Obstet Gynaecol Can 2013;35(8):749-757.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Intrauterine Growth Restriction. Number 12. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2000.
3. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:481-487.

4. 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.
5. Battaglia C, Artini P, Galli P, D'ambrogio G, Droghini F, Genazzani A. Absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery and severe intrauterine growth retardation. An ominous association. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 ; 72 :167-171.
6. Karsdorp V, Van Vugt J, Van Geijn H, Kostense P, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994 ;344 :1664-8.
7. Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Arduini D, Romanini C. Chromosomal abnormalities in fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery : analysis of risk factors for an abnormal Karyotype . *Am J Obstet Gynecol* 1994 ;171 :827-31.
8. Kirsten G, Van Zyl N, Smith M, Odendaal H. Necrotizing enterocolitis in infants born to women with severe early preeclampsia and absent end-diastolic umbilical artery doppler flow velocity waveforms. *Am J Perinatol* 1999 ; 16 :309-14.
9. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, Moyano D, Bower S, Nicolaides KH, Galan HL, Müller T, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR, Baschat AA. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):638-5.
10. Baschat A, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner C, Harman C. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses : a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000 ;96 :162-6
11. Valcamonica A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery : Risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 :786-801
12. Montenegro N, Santos F, Tavares E, Matias A, Barros H, Leite L. Outcome of 88 pregnancies with absent or reversed end-diastolic blood flow (ARED flow) in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ;79 :43-46.
13. Brodzki J, Hernandez-Andrade E, Gudmundsson S, Dubiel M, Mandruzzato GP, Laurini R, Marsal K. Can the degree of retrograde diastolic flow in abnormal umbilical artery flow velocity waveforms predict pregnancy outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(3):229-34.
14. Fouron JC. Vélocimétrie-Doppler et oxygénation cérébrale foetale au cours d'une insuffisance circulatoire placentaire. *La revue du praticien gynécologie et obstétrique*. 1998 ; 23 :34-40.
15. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):613
16. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloeer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(6):564-70.
17. Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, Battaglia FC, Galan HL. Temporal 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.
18. Mari G, Hanif F, Kruger M. Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2008 ;28(5):377-83.
19. 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.
20. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:310–316.
21. J.L. Picconi, Michael Kruger, Giancarlo Mari . Ductus Venosus S-Wave/Isovolumetric A-Wave (SIA) Index and A-Wave Reversed Flow in Severely Premature Growth-Restricted Fetuses. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1283–1289.
22. J.L. Picconi, Michael Kruger, Giancarlo Mari . Ductus Venosus S-Wave/Isovolumetric A-Wave (SIA) Index and A-Wave Reversed Flow in Severely Premature Growth-Restricted Fetuses. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1283–1289.
23. Baschat A. A. 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.
24. Lees C, Baumgartner H. The TRUFFLE study—a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 105–107.