



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Flujo sanguíneo de la arteria hepática fetal en preeclámpticas severas y embarazadas normotensas sanas

Eduardo Reyna-Villasmil*, Yolimar Navarro-Briceño, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejia-Montilla, Duly Torres-Cepeda, Jhoan Aragón-Charry y Nadia Reyna-Villasmil

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 16 de junio de 2011; aceptado el 9 de julio de 2012
Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;
Doppler;
Flujo sanguíneo;
Arterias hepática
fetales

Resumen

Objetivo: Comparar el flujo sanguíneo de la arteria hepática fetal en preeclámpticas severas y embarazadas normotensas sanas.

Método: La muestra fue de 30 preeclámpticas severas (grupo A) y 60 embarazadas normotensas sanas (grupo B) con embarazos simples de más de 30 semanas. Se midieron los índices de pulsatilidad y resistencia de las arterias uterinas, umbilical, cerebral media fetal y hepática fetal.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y la edad gestacional ($p = ns$). Las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos del índice de pulsatilidad y resistencia de las arterias uterinas y la umbilical, pero presentaron valores más bajos de los índices de pulsatilidad y resistencia de la arteria cerebral media fetal, que las embarazadas del grupo B ($p = 0,0001$). Las preeclámpticas severas presentaron valores del índice de pulsatilidad y resistencia de la arteria hepática fetal significativamente más altos comparados con las pacientes del grupo B ($p = 0,0001$ y $p = 0,0021$ respectivamente). El índice de pulsatilidad de la arteria hepática presentó una correlación significativa con el índice de pulsatilidad de los 3 vasos ($p = 0,0001$). El índice de resistencia de la arteria hepática presentó correlación significativa con el índice de resistencia de la arteria umbilical y de la arteria cerebral media fetal ($p = 0,005$ y $p < 0,0001$ respectivamente).

Conclusión: Las preeclámpticas severas tienen alteraciones del flujo sanguíneo de la arteria hepática fetal al compararlo con las embarazadas normotensas sanas.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Preeclampsia;
Doppler;
Blood flow;
Fetal hepatic artery

Blood flow in the fetal hepatic artery in severely preeclamptic and normotensive healthy pregnant women

Abstract

Objective: To compare blood flow in the hepatic artery in severely preeclamptic and healthy normotensive pregnant women.

Methods: The sample was composed of 30 severely preeclamptic women (group A) and 60 healthy normotensive pregnant women (group B) with single pregnancies of more than 30 weeks' gestation. The pulsatility and resistance indexes of the uterine, umbilical, fetal middle cerebral and fetal hepatic arteries were measured.

Results: No significant differences were found in maternal or gestational age ($P = ns$). Group A showed significantly higher values in the pulsatility and resistance indexes in the uterine and umbilical arteries with significantly lower values of both measurements in the fetal middle cerebral artery compared with group B ($P = 0.0001$). Values of the pulsatility and resistance indexes of the fetal hepatic artery were significantly higher in group A than in group B ($P = 0.0001$ and $P = 0.0021$, respectively). The fetal hepatic artery pulsatility index was significantly correlated with the pulsatility index of the three vessels ($P = 0.0001$). The fetal hepatic artery resistance index was correlated with the resistance index of the umbilical artery and the fetal middle cerebral artery ($P = 0.005$ and $P < 0.0001$, respectively).

Conclusion: Severely preeclamptic women have blood flow alterations in the fetal hepatic artery when compared with healthy normotensive pregnant women.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Las complicaciones maternas de la preeclampsia incluyen coagulopatía, insuficiencia renal y enfermedad cerebrovascular hemorrágica^{1,2}. La disfunción endotelial provoca vasoconstricción generalizada, activación plaquetaria, trombosis y disminución del volumen plasmático, con posterior reducción del flujo sanguíneo a múltiples órganos³. El hallazgo principal fisiopatológico de la preeclampsia es la alteración de la vasodilatación de los vasos maternos, mediado por diferentes compuestos que se producen en el endotelio⁴.

Las mediciones de la velocidad de flujo sanguíneo en las arterias uterina y umbilical pueden revelar de forma exitosa la resistencia vascular de la placenta, la cual es predictiva para las complicaciones del embarazo⁵. En respuesta a la reducción de la perfusión placentaria y la hipoxia crónica, el feto redistribuye su flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, el corazón y las glándulas suprarrenales, un mecanismo para reservar el oxígeno para los órganos importantes⁶. Durante la hipoxia sostenida, se ha observado en modelos animales, que el flujo sanguíneo de riñón, hígado y pulmones se encuentra disminuidos en forma significativa⁷. Hallazgos parecidos se han realizado en fetos humanos, y en ausencia de restricción del crecimiento intrauterino del feto, utilizando la ecografía Doppler⁸⁻¹⁰.

El hígado tiene un papel preponderante en el crecimiento fetal, lo cual ha sido demostrado por estudios experimentales en los cuales se han demostrado el incremento de la perfusión hepática, produciendo una proliferación de los hepatocitos fetales¹¹, mayor expresión de los factores de crecimiento similar a la insulina e incremento del peso fetal¹². Un estudio en fetos humanos al final de embarazo sugiere que la composición corporal materna y la dieta pueden modificar la distribución del flujo sanguíneo al hígado fetal¹³.

Aunque la arteria hepática tiene una modesta contribución al flujo sanguíneo hepático, esta juega un importante papel para mantener la perfusión hepática posnatal¹⁴. La contribución de flujo sanguíneo de la arteria hepática a la circulación del hígado, según estudios animales, es menor del 10%¹⁵. Una reducción en la perfusión hepática portal produciría un incremento en las concentraciones de adenosina, lo cual produce una reducción instantánea de la impedancia arterial, aún durante la vasoconstricción esplácnica generalizada posterior a la hipovolemia¹⁶. No se conoce si este mecanismo opera durante la etapa prenatal, pero las mediciones Doppler en fetos con restricción del crecimiento intrauterino sugieren que puede existir una respuesta similar¹⁷. Sin embargo, existe poca información sobre las mediciones de la arteria hepática fetal en preeclámpticas.

El objetivo de la investigación fue comparar el flujo sanguíneo de la arteria hepática fetal en preeclámpticas severas y embarazadas normotensas sanas.

Pacientes y métodos

La muestra fue de 30 preeclámpticas severas y 60 embarazadas normotensas sanas, todas nulíparas, y con embarazos simples de más de 30 semanas, que acudieron a la emergencia obstétrica. Los controles fueron seleccionados pareados con las preeclámpticas por edad materna y edad gestacional. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las embarazadas. Se excluyeron las embarazadas con hipertensión crónica, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (definido como circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur por debajo del percentil 10 de referencia con confirmación postnatal de un peso menor del percentil 10 de referencia), diabetes mellitus pre-gestacional o gestacional

y enfermedades sistémicas crónicas. La preeclampsia severa se definió siempre que la presión arterial diastólica estuviera por encima de 110 mmHg o una presión arterial sistólica de 160 mmHg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 ml/24 h), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Todas las preeclámpticas severas fueron hospitalizadas y se realizó la ecografía antes del uso de cualquier tratamiento. Se analizaron el flujo sanguíneo de las arterias uterinas, umbilical, cerebral media y hepática fetal. Se midieron los índices de pulsatilidad y resistencia de cada arteria. Las mediciones Doppler se realizaron utilizando el Ecógrafo Doppler Color General Electric Logiq® Pro 3 en tiempo real con un transductor abdominal de 3,5 MHz en el siguiente orden: arteria uterina, umbilical, cerebral media fetal y hepática fetal. Todas las mediciones fueron realizadas con el feto en apnea y en ausencia de movimientos fetales. La evaluación de cada paciente se realizó por un mínimo de 20 min dependiendo de la posición y los movimientos fetales y fueron realizadas por un solo investigador.

Las arterias uterinas fueron identificadas en una visualización longitudinal de las caras laterales del útero con la paciente reclinada. En esa posición demostró la bifurcación de la arteria ilíaca común. La medición se realizó en el punto donde la arteria uterina y la ilíaca externa parecen cruzarse. En ese punto se midieron los índices de pulsatilidad y resistencia de ambas arterias uterinas y se calculó el promedio de los 2 vasos.

Las mediciones Doppler de la arteria umbilical se calcularon con el promedio de 3 mediciones obtenidas de la porción libre flotante del cordón umbilical, teniendo en cuenta que la porción estudiada no se encontrara demasiado cerca del feto o la placenta. Para las mediciones de la arteria cerebral media fetal, se realizó una visión axial de la cabeza fetal al nivel de los pedúnculos cerebelosos y se visualizó el polígono de Willis realizándose las mediciones a 1 cm del origen de la arteria cerebral media fetal. El ángulo entre la emisión de ondas ecográficas y la dirección del flujo sanguíneo fue siempre menor de 30°.

Para realizar las mediciones Doppler de la arteria hepática fetal se obtuvo una imagen axial del abdomen fetal, identificándose la arteria hepática común fetal desde su nacimiento en el eje celíaco. La ventana Doppler fue colocada

en la rama izquierda de la arteria hepática cerca del ducto venoso. Se intentó tener un ángulo de insonación menor al 30° en todas las mediciones. Se utilizaron un mínimo de 3 mediciones consecutivas para calcular cada índice.

Los datos se muestran como promedio \pm desviación estándar. Se comparó al grupo de las preeclámpticas severas con el grupo de las embarazadas normotensas sanas en cada una de las mediciones Doppler, en las cuales se utilizó la prueba *t* de Student para las muestras no relacionadas. Los coeficientes de correlación entre las determinaciones Doppler hepática fetal y el resto de las determinaciones en las otras arterias en las preeclámpticas severas se evaluaron usando la prueba de correlación de Pearson. Se consideró un $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las características generales en ambos grupos de embarazadas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y la edad gestacional ($p = ns$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y proteinuria entre el grupo de preeclámpticas y los controles normotensos sanos ($p = 0,0001$), como era de esperar. Con respecto al peso de los recién nacidos al nacer, no se observaron diferencias entre los 2 grupos (3.035 ± 545 g para el grupo A comparado con 3.253 ± 489 g para el grupo B; $p = ns$). La edad gestacional al momento de realizar el diagnóstico en las pacientes del grupo A fue de $32,12 \pm 0,96$ semanas de gestación.

En la [tabla 2](#) se muestran los valores de las mediciones Doppler de las arterias evaluadas. Se observó que las pacientes del grupo A presentaron valores significativamente más altos del índice de pulsatilidad y resistencia de las arterias uterinas ($p = 0,0009$ y $0,0001$ respectivamente) y la umbilical ($p = 0,0001$ y $0,0003$ respectivamente) que las pacientes del grupo B. Con respecto a la arteria cerebral media fetal, las preeclámpticas presentaron valores significativamente más bajos de los índices de pulsatilidad y resistencia de la arteria cerebral media fetal que las embarazadas del grupo B ($p = 0,0001$).

Con respecto a la arteria hepática fetal ([tabla 2](#)), las pacientes del grupo A presentaron valores del índice de pulsatilidad significativamente más altos comparado con las embarazadas del grupo B ($2,27 \pm 0,41$ para las pacientes del grupo A comparado con $1,78 \pm 0,27$ para las embarazadas del grupo B; $p = 0,0001$). Igualmente las preeclámpticas presentaron valores del índice de resistencia

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Preeclámpticas graves (n = 30)	Grupo B Controles (n = 60)	Valor de p
Edad materna, años	21,60 \pm 3,06	22,73 \pm 2,84	ns
Edad gestacional, semanas	34,26 \pm 1,80	34,51 \pm 1,72	ns
Presión arterial sistólica, mmHg	147,5 \pm 11,2	103,75 \pm 7,52	0,0001
Presión arterial diastólica, mmHg	110,28 \pm 8,19	72,31 \pm 7,18	0,0001
Peso del recién nacido al nacer, g	3.035 \pm 545	3.253 \pm 489	ns

Tabla 2 Mediciones de ecografía Doppler de cada arteria

	Grupo A Preeclámpticas severas (n = 30)	Grupo B Controles (n = 60)	Valor de p
<i>Arteria uterina</i>			
Índice de pulsatilidad	1,10 ± 0,22	0,88 ± 0,36	0,0027
Índice de resistencia	0,62 ± 0,05	0,48 ± 0,05	0,0001
<i>Arteria umbilical</i>			
Índice de pulsatilidad	1,32 ± 0,21	1,01 ± 0,18	0,0001
Índice de resistencia	0,69 ± 0,05	0,63 ± 0,06	0,0001
<i>Arteria cerebral media fetal</i>			
Índice de pulsatilidad	1,18 ± 0,12	1,82 ± 0,18	0,0001
Índice de resistencia	0,69 ± 0,06	0,75 ± 0,06	0,0001
<i>Arteria hepática fetal</i>			
Índice de pulsatilidad	2,27 ± 0,42	1,78 ± 0,27	0,0001
Índice de resistencia	0,86 ± 0,14	0,77 ± 0,14	0,0105

significativamente más altos ($0,85 \pm 0,13$) comparado con las embarazadas controles sanas ($0,77 \pm 0,14$; $p = 0,0105$).

El índice de pulsatilidad de la arteria hepática presentó una correlación positiva, moderada y significativa con el índice de pulsatilidad de la arteria uterina ($r = 0,562$; $p = 0,0001$) y con el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical ($r = 0,503$; $p = 0,0001$) y negativa, moderada y significativa con el índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal ($r = -0,540$; $p = 0,0001$). El índice de resistencia de la arteria hepática presentó una correlación positiva, leve y significativa con el índice de resistencia de la arteria umbilical ($r = 0,280$; $p = 0,005$) y negativa, leve y significativa con el índice de resistencia de la arteria cerebral media fetal ($r = -0,282$; $p < 0,0001$).

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que las preeclámpticas severas presentan alteración del flujo sanguíneo de la arteria hepática, demostrado por un aumento significativo del índice de pulsatilidad y resistencia, relacionado con las alteraciones de los índices de las arterias uterinas, umbilical y cerebral media.

La circulación hepática es compleja. El hígado es perfundido por la arteria hepática y una combinación de circulación portal-umbilical. Se estima que la contribución de la arteria hepática al flujo sanguíneo total es menos de 10% en las ovejas, después del nacimiento esta contribución llega hasta el 30%^{15,18}. El hígado fetal se diferencia durante la gestación de ser un órgano esencialmente hematopoyético en el primer trimestre, incrementa su actividad durante el segundo trimestre¹⁹. Entre las 25 semanas de gestación y el nacimiento existen pocos cambios en la arquitectura vascular del hígado²⁰. La velocidad sistólica pico tiene una cercana relación con el volumen sanguíneo de otras porciones del sistema arterial fetal²¹. Se considera que el incremento de la velocidad sanguínea arterial a partir de las 22 semanas puede reflejar una situación similar en el hígado.

Es conocido que la reducción del flujo de oxígeno abre el ducto venoso y desvía la sangre oxigenada que se dirigirá hacia el hígado al corazón. La apertura del ducto venoso

podría afectar la resistencia vascular de la arteria hepática¹⁷. Además, la regulación neurológica y endocrina del lecho vascular hepático tiene un papel importante²². La vasculatura portal muestra una respuesta constrictora más pronunciada a la estimulación adrenérgica comparada con el ducto venoso²³. Todo esto combinado hace que el sistema de distribución sea extremadamente sensible a la regulación activa y pasiva²⁴.

La preeclampsia y en un menor grado la hipertensión durante el embarazo, es una enfermedad vascular que afecta tanto a la circulación materna como a la fetal. Del lado materno, una de las características más tempranas de la enfermedad es la infiltración deficiente de las arterias espirales por el trofoblasto²⁵. Posteriormente, no se produce el incremento de 10 a 12 veces de la perfusión uterina, como se observa en el embarazo normal. Esto afecta el flujo de las arterias uterinas²⁶. Del lado fetal, existe una pobre vascularización y hemorragias del estroma de las vellosidades terminales y endovasculitis hemorrágica^{10,27}.

Las modificaciones observadas en la presente investigación en el índice de pulsatilidad y resistencia en la arteria hepática fetal de las preeclámpticas, y en ausencia de restricción de crecimiento intrauterino del feto, puede reflejar un mecanismo compensatorio para compensar la reducción de flujo sanguíneo hacia el hígado y para mantener la sangre dentro del órgano, como una medida de protección contra los cambios pasivos de la presión arterial central²⁸. En experimentos animales, el sistema vascular fetal responde a la disminución del flujo útero-placentario con una vasoconstricción generalizada con excepción de los vasos cerebrales, coronarios y hepáticos²⁹. Esta investigación demostró que los índices de pulsatilidad y de resistencia de la arteria hepática fetal tienen una correlación en algunos casos moderada con las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal, sugiriendo que puede existir cierto grado de regulación dependiente a las alteraciones del flujo sanguíneo observadas en la preeclampsia.

Kilavuz et al.³⁰ encontraron que la resistencia vascular de la arteria hepática fetal era menor en los fetos con restricción del crecimiento intrauterino que en los fetos normales. Esto podría ser explicado por qué el hígado es un órgano preferencial para el flujo sanguíneo arterial en el

feto hipóxico. Los datos de la presente investigación en preeclámpticas contradicen los hallazgos de esa investigación. Al igual que lo reportado por Dubiel et al.¹⁷, los resultados de la presente investigación sugieren que, al observarse alteraciones de las arterias uterinas y umbilical, la resistencia vascular hepática tiende a aumentar, lo cual no apoya la hipótesis de protección hepática en todos los embarazos de alto riesgo, y en especial en la preeclampsia.

Los hallazgos de esta investigación, al igual que lo reportado por Dubiel et al.¹⁷, demostraron relacionarse en forma significativa con los elevados índices de resistencia en las arterias uterinas y umbilical. Pero a diferencia de esa investigación, los hallazgos de este estudio demostraron ser significativamente más altos que en las embarazadas normotensas. Se ha sugerido, que quizá la protección hepática está presente en las primeras etapas del compromiso fetal. Si el feto es afectado en forma más severa, se produce la apertura del ducto venoso y se puede observar un incremento de la resistencia de la arteria hepática^{9,12,17}.

Se concluye, que las preeclámpticas severas tienen alteraciones del flujo sanguíneo de la arteria hepática fetal al compararlo con las embarazadas normotensas sanas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Serrano N. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clin Dev Immunol.* 2006;13:197–201.
- Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. *Br Med Bull.* 2009;92:7–32.
- Papageorgiou A, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19:103–9.
- Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:266–73.
- Ghosh G, Breborowicz A, Brazert M, Maczkiewicz M, Kobelski M, Dubiel M, et al. Evaluation of third trimester uterine artery flow velocity indices in relationship to perinatal complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006;19:551–5.
- Dubiel M, Breborowicz G, Marsal K, Gudmundsson S. Fetal adrenal and middle cerebral artery Doppler velocimetry in high-risk pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:414–8.
- Thakor A, Giussani D. Effects of acute acidemia on the fetal cardiovascular defense to acute hypoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296:R90–9.
- Romero Gutiérrez G, Aguilar Barajas I, Chávez Curiel A, Ponce Ponce de León A. Predicción del bienestar fetal mediante el perfil flujométrico Doppler en embarazadas con hipertensión. *Ginecol Obstet Mex.* 2001;69:480–6.
- Ritter S, Jörn H, Weiss C, Rath W. Importance of ductus venosus Doppler assessment for fetal outcome in cases of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:348–55.
- Arauz J, León J, Velásquez P, Jiménez G, Pérez C. Velocimetría Doppler de la arteria umbilical y resultado perinatal adverso en preeclampsia severa. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76:440–9.
- Tchirikov M, Kertschanska S, Stürenberg H, Schröder H. Liver blood perfusion as a possible instrument for fetal growth regulation. *Placenta.* 2002;23 Suppl. A:S153–8.
- Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder H. Obstruction of ductus venosus stimulates cell proliferation in organs of fetal sheep. *Placenta.* 2001;22:24–31.
- Haugen G, Hanson M, Kiserud T, Crozier S, Inskip H, Godfrey K. Fetal liver-sparing cardiovascular adaptations linked to mother's slimness and diet. *Circ Res.* 2005;96:12–4.
- Yokoyama Y, Wawrzyniak A, Sarmadi A, Baveja R, Gruber H, Clemens M, et al. Hepatic arterial flow becomes the primary supply of sinusoids following partial portal vein ligation in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:1567–74.
- Pennati G, Corno C, Costantino M, Bellotti M. Umbilical flow distribution to the liver and the ductus venosus in human fetuses during gestation: an anatomy-based mathematical modeling. *Med Eng Phys.* 2003;25:229–38.
- Richter S, Vollmar B, Mücke I, Post S, Menger M. Hepatic arteriolo-portal venular shunting guarantees maintenance of nutritional microvascular supply in hepatic arterial buffer response of rat livers. *J Physiol.* 2001;531:193–201.
- Dubiel M, Korszun P, Breborowicz G, Gudmundsson S. Fetal hepatic artery blood flow velocimetry in normal and high risk pregnancies. *Prenat Neonat Med.* 2001;6:151–6.
- Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:599–605.
- Rao M, Khan A, Parveen N, Habeeb M, Habibullah C, Pande G. Characterization of hepatic progenitors from human fetal liver during second trimester. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5730–7.
- Gouysse G, Couvelard A, Frachon S, Bouvier R, Nejjari M, Dauge M, et al. Relationship between vascular development and vascular differentiation during liver organogenesis in humans. *J Hepatol.* 2002;37:730–40.
- Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen G, Maltau J, Kiserud T. Doppler-derived umbilical artery absolute velocities and their relationship to fetoplacental volume blood flow: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:444–53.
- Paulick R, Meyers R, Rudolph C, Rudolph A. Umbilical and hepatic venous responses to circulating vasoconstrictive hormones in fetal lamb. *Am J Physiol.* 1991;260:H1205–13.
- Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder H. Differential effects of catecholamines on vascular rings from ductus venosus and intrahepatic veins of fetal sheep. *J Physiol.* 2003;548:519–26.
- Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:140–6.
- Whitley G, Cartwright J. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J Anat.* 2009;215:21–6.
- Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:807–12.
- Harman C, Baschat A. Comprehensive assessment of fetal well-being: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:147–57.
- McCuskey R. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver.* 2000;20:3–7.
- Fouron J, Skoll A, Sonesson S, 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;181:1102–7.
- Kilavuz O, Vetter K. Is the liver of the fetus the 4th preferential organ for arterial blood supply besides brain, heart, and adrenal glands? *J Perinat Med.* 1999;27:103–6.