

## 산과 영역에서의 도플러 초음파의 이용

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

박 용 원

### I. 서 론

1957년 Doppler ultrasound가 의학 분야에 처음 도입된 이래 real-time scanning의 발달과 고주파 probe의 도입으로 인한 image resolution의 향상으로 원하는 부위로부터 Doppler information을 정확히 얻을 수 있고 이것을 기록하고 분석할 수 있으며, 비침습적 방법으로 태아의 혈류와 자궁내부 혈류 상태를 정확히 파악할 수 있어 최근에는 태아의 건강 상태를 평가하는 중요한 tool로서 인지되고 있다. 특히 자궁동맥 및 제대동맥의 도플러 파형 분석은 임신성 고혈압성 질환이나 태아 발육 지연과 같은 자궁 및 태반 순환 장애에 기인한 고위험 임신군의 예측에 있어 임신 예후를 평가함으로써 태아 안녕 평가에 유용한 지표로 이용됨을 증명한 바 있다. 태아 뇌혈류는 자궁 내 발육지연과 같은 병적 상태에서 태반 환류가 감소함에도 불구하고 뇌의 산소 공급을 일정하게 유지하기 위해 뇌로 가는 혈류량은 많아지게 되는 태아 혈액 순환의 재분배를 의미하는 “Brain sparing effect”가 나타나게 되는데 이것은 성장 지연 태아의 뇌로 혈류가 증가하는 것을 표시 하며 이를 이용하여 태아 상태를 예측할 수 있다. 또한 Color 도플러 초음파의 이용으로 산과 뿐 아니라 부인과 영역에서도 도플러 초음파의 용도가 점차 확대되어 가고 있다. 이에 산과 영역에서의 도플러 초음파의 임상적 응용에 대해 살펴보자 한다.

### II. Basic Principles

#### 1. Measurement of fetal blood flow

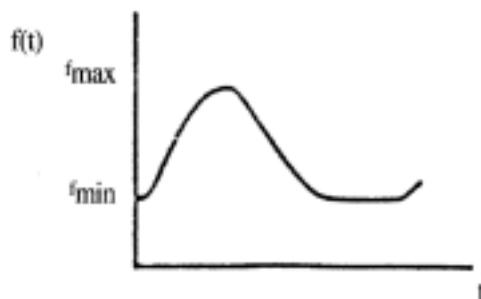
도플러 초음파는 혈관내 적혈구의 운동 속도를 감지하는 장치이다. 즉, 일정한 진동수의 음파(3-5MHz)가 운동 물체(적혈구)의 속도에 따라 진동수의 변화가 일어나는 현상을 이용하여 혈류 속도를 측정한다. Doppler effect란 도플러 초음파 기기로부터 발사된 transmitted ultrasound frequency의 초음파가 moving target으로부터 반사되어 다른 reflected ultrasound frequency의 초음파로 돌아오게 된다. 이 ultrasound frequency 차이를 “Doppler shift”라 하며 이를 이용하여 혈류 속도를 측정할 수 있다. 그러나 Doppler shift frequency, insonation angle, diameter of vessel, low-amplitude signals의 high-pass filtration 등에 의해서 영향을 받는다.

#### 2. Flow velocity waveform analysis

혈류속도 파형 분석은 혈류량 측정과는 달리 angle of insonation, vessel diameter, fetal weight 등의 변수에 비의존적이기 때문에 현재 임상적으로 널리 이용되고 있다. 예를 들어 제대 동맥 혈류속도 파형은 systolic, diastolic waveform으로 구성되며, systolic velocity는 태아 심장의 systolic ejection에 의해, diastolic velocity는 peripheral resistance에 의해 영향을 받는다. 즉 peripheral vascular resistance가 낮을수록 이완기 때 혈류량이 많이 흐름을 말하며 수축기보다 이완기 수치가 상대적으로 증가하기 때문에 S/D라는 낮아짐을 의미한다.

### 3. Properties of indices

Blood flow velocity waveform은 해당된 resistance정도를 알 수 있다. 이때 주로 사용되는 indices는 systolic/diastolic ratio, pulsatility index, resistance index를 주로 사용하는데 각각의 정의와 상호관계는 다음과 같다.



$$\text{Pulsatility index (PI)} = \frac{f_{\max} - f_{\min}}{f_{\text{mean}}}$$

$$\text{Pourcelot ratio (PR)} = \frac{f_{\max} - f_{\min}}{f_{\max}}$$

$$\text{AB ratio (AB)} = \frac{f_{\max}}{f_{\min}}$$

Fig 1. Definition of the pulsatility index, Pourcelot ratio, and AB(or systolic/diastolic) ratio. The curve  $f(t)$  represents any of the velocity waveforms(eg, maximum, mean) that can be obtained from the Doppler signal.

### 4. Technical consideration

- 1) Flow waveform은 태아가 inactive할 때 측정해야 한다.
- 2) 일반적으로 제대 동맥 혈류 파형은 sampling site에 따라 영향을 받을 수 있다. 태아 복벽 아주 가까이에서 측정할 경우 태아의 abdominal aorta의 영향을 받아 aorta와 비슷한 파형이 얻어지는데 이런 경우 “entrance region” flow pattern이라 한다. 따라서 이런 경우를 피하기 위해 multiple site sampling 해야 한다.
- 3) Umbilical cord의 coiling때문에 동맥과 정맥이 같은 방향으로 check되는 경우 두 혈관의 혈류가 겹쳐 제대정맥의 signal이 제대동맥 파형의 이완기 파형에 겹쳐져 end diastolic velocity로 잘못 판정되는 경우가 있다.

4) High-pass filter를 사용하게 되는 경우 waveform의 diastolic component가 매우 낮으면 signal이 check가 안되어 end diastolic velocity가 없는 경우로 잘못 해석되는 경우가 있다. 따라서 이런 것을 방지하기 위해 filter를 switch off하여 사용해야 한다.

5) Beam-blood vessels의 angle이  $90^{\circ}$ 인 경우 waveform amplitude가 매우 낮아 diastolic flow가 안 보이는 경우가 있다. 따라서 일단 end diastolic velocity가 소실된 경우 위의 경우를 피하기 위해 multiple sampling해서 확인해야 한다.

## III. 태아 안녕 평가로서의 임상적 유용성

### 1. Umbilical artery velocimetry

정상 임신에서 제대태반 순환은 low resistance에 의한 high flow가 특징이다. 임신 주수가 증가할수록 placental resistance는 감소되며, 이로 인해 제대동맥 S/D치는 감소되며 임신 말기에는  $2.3 \pm 0.3$  정도이다. 비정상적으로 간주되는 cut-off 기준치는 2 SD이상이거나 혹은 일반적으로 임신 30주 이상에 S/D치가 3이상일 때를 비정상적으로 간주하여 임상적으로 이용하고 있다.

### 1) Pathophysiology of abnormal Doppler studies

제대동맥 혈류속도 파형은 umbilical placental vascular tree의 resistance vessel과 관계가 있다. 소위 resistance vessels은 tertiary villi의 small arteries나 arteriole로서 주로 umbilical placental vascular bed의 arterial pressure를 떨어뜨린다. 정상 제대동맥 혈류속도 파형치를 보인 경우 resistance vessel 수가 7-8 arteries/high power field인 반면에 비정상 파형치를 보인 경우에는 resistance vessel 수가 1-2 arteries/high power field로 매우 감소되어 있다.

### 2) Complicated Pregnancy

제대동맥 도플러검사는 임신 예후에 대한 선별 검사로써, 태아 사망을 감소시켜 perinatal mortality를 감소시킬 수 있다. 태아 건강 상태가 불량할수록

Table 1. Umbilical artery velocimetry and perinatal events

	Umbilical artery S/D ratio		
	< 3.0	≥ 8.0	AEDV *
No. cases	2,392	456	36
Gestational wk.	38.75±2.04	34.39±3.34	30.89±4.31
Birth weight(gm)	3,117.48±548	2,675.86±835	1,136.94±701.9
IUGR	226(9.4%)	83(18.2%)	20(55.6%)
FD ** for C/S	107(4.5%)	40(8.8%)	9(25.0%)
5 min Apgar <7	98(4.1%)	60(13.2%)	25(69.4%)
NICU	117(7.4%)	94(20.6%)	5(13.9%)
Poor perinatal outcome	464(19.4%)	169(37.1%)	32(88.9%)
Perinatal death	21(0.9%)	18(3.9%)	18(50.0%)

(YUMC, 1994)

S/D : systolic diastolic ratio, IUGR : intrauterine growth restriction,

NICU : neonatal intensive care unit, AEDV : absence of end diastolic velocity,

FD : fetal distress, C/S : cesarean section

diastolic flow velocity가 감소되는 것이 특징이다. 특히 end-diastolic velocity가 소실되거나 역전되었을 때 임신 예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있다. 따라서 이런 경우 세심한 관찰과 적극적인 처치가 필요하다.

본 교실에서 임신 28주 이후에 제대동맥 도플러 검사를 실시하였던 2,884예의 임산부의 임신 예후를 보면 S/D가 증가할수록 임신 예후는 불량하였으며 특히 end diastolic velocity 소실군에서의 자궁내胎아발육부전의 빈도는 55.6%였고, 5분에서 낮은 Apgar score의 빈도는 69.4%, 특히 주산기 사망률은 50%로 임신 예후가 매우 불량하였다. 따라서 end diastolic velocity가 소실되거나 역전된 소견을 보일 때 매우 세심한 주의가 필요하다.

## 2. Uterine artery velocimetry

정상 임신의 자궁동맥 패형은 제대동맥 패형과는 달리 low pulsatility with high end diastolic velocity pattern이 특징적이다.

임신이 진행됨에 따라 영양모세포들이 나선동맥(spiral artery)의 혈관벽을 침윤하여 나선동맥 중간 층의 균육탄성 조직의 파괴가 일어나는 형태학적인 변화를 보이게 되고, 그 결과 이완기 혈류가 증가하게 된다. 이러한 변화는 임신 20-22주에 완성되고 24-26주가 되면 대부분 소실되는 것으로 알려져 있다. 그러나 영양모세포들이 불완전하게 침윤하게 되

면 혈류에 대해 high impedance를 보인다. 이런 현상은 임신성 고혈압이나 자궁내胎아발육부전이 있는 경우에 주로 볼 수 있다.

임신 주수별 자궁동맥 velocimetry의 S/D ratio를 살펴보면 임신 초기부터 임신 22주 정도까지 S/D치는 감소하다가 임신 22주 이후부터 임신 말기까지는 2.0±0.4정도로 일정하게 나타난다. 자궁 동맥 S/D치에 따른 fetal outcome을 보면 Table 2와 같다.

Table 2. Fetal outcome in relation to uterine artery S/D ratio

	Utrine artery S/D ratio	
	< 2.6 (n=2,180)	2.6 or more (n=182)
Gestational wk.	38.7±2.1	36.1±8.5
Birth weight(gm)	3,101±571	2,299±884
C/S for fetal distress	4.1%	18.1%
IUGR	9.9%	33.5%
NICU admission	7.5%	37.4%
Perinatal death	1.4%	4.9%
Poor perinatal outcome	19.0%	59%

(YUMC, 1994)

최근 이완기 합요(diastolic notch) 역시 증가된 혈류 저항을 의미하는 것으로 태아 상태를 평가하는 데 중요한 지표로 주목되고 있다. 자궁동맥 패형 분석상 나타나는 이완기 합요는 용모간 관류를 반영하여 자궁태반 혈류의 역류를 의미하며 혈류 저항을 나타내는 지표로, 정상 임신에서는 임신 초기에 정

상적으로 보일 수 있다. 그러나 임신 24-26주 이후에도 지속적으로 나타나는 이완기 함요는 증가된 S/D치와 함께 비정상적인 자궁동맥 도플러 소견으로 평가되고 있다. 특히 이완기 함요는 다른 도플러 파형 검사방법보다 임신성 고혈압, 태아발육 지연, 조산 등의 불량한 주산기 예후를 예측하는데 유용한 결과를 보인다고 한다.

본 교실에서는 자궁동맥 도플러 파형 분석상 임신 28주 이후에 초기 이완기 함요가 관찰된 임산부 315명과 함요가 관찰되지 않은 1325명의 주산기 예후에 대한 상대위험도를 산출하였다. 그 결과 함요 양성군에서 함요가 관찰되지 않은 대조군에 비해 상대위험도가 의미 있게 높게 나타났으며 그 중 태아발육 지연, 조산, 중환자실 입원 및 임신성 고혈압 각각의 상대위험도는 37.00, 7.20, 2.91, 2.58이었다. 또한, 초기 이완기 최저혈류속도(A) 대 이완기 최대 혈류속도(B)를 구하여 이 비를 함요지수(notch index)라 정의하여 함요 양성군에서 함요 지수를 측정하여 주산기 예후에 대한 임계치를 구하고 이를 기준으로 두개의 군으로 나누어서 상대위험도를 산출하였다. 주산기 예후 불량에 대한 함요 지수의 임계치는 0.83이었고 0.83에서 민감도는 63.19%, 특이도는 87.91%였다. 함요 양성군을 0.83을 기준으로 나눈 두 군간의 비교에서도 함요 지수가 낮은 군에서 위험 정도가 의미 있게 높게 나타났다.

또한 임신 중기부터 초기 이완기 함요가 관찰되었던 산모들을 추적 관찰하여 본 결과, 임신 말기까지 초기 이완기 함요가 지속된 군에서는 불량한 주산기 예후를 보여 주고 있다.

따라서 임신 28주 이후에도 계속해서 이완기 함요가 나타날 때, 특히 uterine artery S/D치 또한 비정상일 때에 임신 예후가 불량할 것으로 예측되기 때문에 보다 세밀한 관찰이 요구된다.

최근 자궁태반혈관부전 등의 위험이 있는 산모에서 저용량의 aspirin의 투여가 임신 예후에 영향을 미친다는 여러 보고가 있었다. 이는 저용량의 aspirin이 혈관 수축을 일으키는 Thromboxane A2 생성을 혈소판에서 효과적으로 억제하는 반면, 혈관 확장을 유지시키는 Prostacyclin의 생성은 혈관에서 상대적으로 변치 않기 때문인 것으로 알려졌다. 이에 본 저자들이 만성 고혈압을 갖거나, 임신성 고혈

압성 질환의 과거력이 있는 70명을 대상으로 low dose aspirin(60mg)을 투여하여 결과는 다음 표와 같다.

Table 3. Low dose aspirin and pregnancy outcome

	Treated Group (n=32)	Non-Treated Group (n=38)
Gestational weeks	36.7±2.4	36.0±3.5
Birth wt(gm)	2637.8±768.9	2640.5±827.7
C/S for fetal distress	2(6.3%)	4(10.5%)
Apgar 5 min < 7	2(6.3%)	7(18.4%)
IUGR	5(5.6%)	5(13.2%)
NICU admission	3(9.4%)	6(15.8%)
Perinatal death	1(3.1%)	3(7.9%)
Poor perinatal outcome	8(25.0%)	15(39.5%)

P : NS (YUMC, 1995)

이 70명의 환자 중 자궁동맥과 제대동맥의 S/D치가 정상인 군에서는 치료군과 대조군에서 주산기 예후에 차이가 없었으나 비정상 도플러 초음파 소견을 보였던 군에서는 치료군과 대조군에서 의미있게 차이가 있는 주산기 예후를 보였다. 따라서 저용량의 aspirin 치료군을 선정하는 데에도 도플러 초음파의 중요성을 알 수 있었다.

### 3. The descending thoracic aorta waveform

제대 태반 순환이 태반의 상태를 반영하는 것이라면, 태아 대동맥 혈류는 이론적으로 태아의 상태를 가장 잘 반영한다. 즉, 태아와 태반으로의 forward flow에 대한 information을 얻을 수 있다. Color Doppler를 이용하면 태아 대동맥을 쉽게 확인할 수 있고, insonation할 수 있지만, 이완기 혈류가 적고, 제대 동맥혈류보다 관찰자간의 차이가 크고 reproducibility가 poorer하며 측정이 어려운 단점이 있다. 수축기와 이완기 혈류를 이용한 index의 변화는 약 30% 가량의 혈류의 변화가 일어난 후에 발생하게 되므로 적은 변화를 찾는 데는 mean velocity를 측정하는 것이 도움이 된다. 말기 이완기 혈류가 사라진 경우 불량한 주산기 예후를 보인다는 보고가 많다.

#### 4. Fetal cerebral vessels

뇌혈류의 도플러 초음파를 이용한 접근은 1979년 Bada 등에 의해 처음 보고된 이후, 1987년 Vladimiroff는 저산소증에 대한 태아의 반응으로 처음 “Brain sparing effect”에 대하여 보고하였다. 태아 발육 지연과 같은 병적 상태일 때 태반 환류는 감소하고 뇌로 가는 혈류는 증가한다. 즉 태아가 저산소증에 빠질 때 심장과 뇌로 가는 혈류량은 증가하고 상대적으로 다른 기관(폐, 신장, 근육)으로 가는 혈류는 감소한다는 개념으로 자궁내 발육 지연 시 일반적으로 일어난다고 생각되고 있다. 태아 발육 지연이나 태아 저산소증이 지속되면 brain sparing effect가 나타나며 이러한 현상에 근거하여 최근 많은 연구들이 두개내의 혈관을 이용하여 태아 발육 지연을 진단하고 주산기 예후를 예측하고자 하였다.

뇌혈류의 평가는 일반적으로 Circle of Willis에서 검사하며 이 중 중뇌 동맥(middle cerebral artery)은 가장 크고 두정엽, 측두엽 및 전두엽과 대뇌 기저핵의 혈액을 공급하는 주요 혈관으로, 식별하기 쉽고 brain sparing에 대한 정보를 제공하기 때문에 태아뇌 순환의 평가에 일차적으로 선택되는 혈관이다. 임신 제 1삼분기 초의 뇌 순환은 확장기 말 혈류가 없는 것이 특징이며 제 1삼분기 말에는 태아의 다른 동맥과 비슷하게 확장기 혈류가 분명히 보이게 된다. 임신 후반기 이후에는 도플러 저항 지수치가 유의하게 감소되며 제태 연령이 증가함에 따라 저항 지수치가 감소하는 상관 관계를 보인다. 정상 산모에서 임신 28주 이후 도플러 검사상 뇌혈류 저항의 감소를 뒷받침하는 기전을 보면 뇌의 발달 단계 제 4기(28주 이후)에는 뇌의 용량이 현저히 증가하고 대뇌 피질의 표면적이 증가하여 모세 혈관의 증식 등으로 인한 뇌혈류 저항의 감소가 두드러지기 때문이라고 설명하고 있다. Brain sparing effect의 소실은 태아 사망 임박, 태아 혼란 상태를 알리는 critical time을 제시하므로 delivery time을 결정하는데 유용한 임상적 지표가 된다. 비수축 검사상(NST) non-reactive monitor나 급성 태아 혼란증을 보이는 산모에서 중뇌 동맥의 저항 지수치가 감소하는 것은 뇌혈류를 증가시키기 위한 보상 작용으로 생각된다.

제대동맥 도플러 상 이완기 혈류를 보이지 않던 산모에서 중대뇌 동맥 저항 지수 값이 점차적으로

감소하는 것은 만성 저산소증의 ominous sign이며 태아 혼란증을 보였던 산모에서 positive correlation 을 보였음을 보고하였다. 1997년 Respondek 등은 중대뇌 동맥의 이완기 혈류 역류(reverse end diastolic velocity)는 우심 기능 부전과 관련되어 있으며 대부분 일시적이나, 지속적인 역류를 보이는 경우 삼첨판 부전증과 같은 우심 기능 부전을 생각하여 태아 돌연사의 가능성을 항상 염두에 두어야 한다.

본 교실에서는 임신 24-42주의 정상 산모 4621명에서 시행한 routine Doppler velocimetry 상 재태 연령에 따라 각각 태아 중뇌 동맥의 reference resistance index range를 구하였다. 또한, 태아 발육 지연이나 임신성 고혈압이 동반된 산모 140예를 대상으로 태아 중뇌 동맥의 혈역동학적 변화를 비교하여 보았다. 임신 중반기 이후 시행한 정상 산모 군에 있어 태아 중뇌 동맥 도플러 검사상 나타난 저항 지수는 24주에  $0.77 \pm 0.006$ , 28주에  $0.79 \pm 0.006$ 로 28주 까지는 약간 증가하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며, 40주에는  $0.71 \pm 0.009$ 로 28주 이후에는 도플러 저항 지수가 감소하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 임신 24-34주에는 정상 산모군보다 태아 발육지연이나 임신성 고혈압 산모군에서 저항 지수치가 더 낮은 경향을 보였다.

#### 5. Others

그 밖에 제대 종양이나 난일 제대 동맥의 진단, hypercoiled cord, cord entanglement의 진단, Nuchal cord의 진단, 태반의 이상, 태아 심장 질환의 진단 등에 이용되고 있다.

## IV. 결 론

도플러 초음파는 fetal well-being을 평가하는 선별 검사로 다른 검사의 위양성을 감소시킬 수 있고 stillbirth를 줄일 수 있을 뿐만 아니라 주산기 예후 향상에 도움을 줄 수 있다. 특히 고위험 임산부에 있어서 분만 시기, 분만 방법 등을 결정하고 보존적 요법을 시행하는데 매우 중요한 수단으로 여겨진다.

제대동맥 S/D치가 2 SD 이상이거나 또는 임신 30주 이후에 3 이상일 때를 비정상으로 간주하여 이용하고 있으며, end diastolic velocity가 소실되거나

역전되었을 때 임신 예후는 매우 불량하다.

임신 초기에 자궁동맥 이완기 함요는 정상적으로 관찰되나 임신 24~26주 이후에도 지속적으로 나타나는 이완기 함요는 비정상적 소견으로 생각되고 있으며 불량한 주산기 예후를 예측하는데 유용하다.

Brain sparing effect는 태반 순환이 감소함에도 불구하고 뇌의 산소 분압을 일정하게 유지하기 위해 나타나는데, 발육 지연이 관찰된 태아에서 이 Brain sparing effect가 소실되면 태아 사망이 임박하였음을 알리는 신호로 볼 수 있다는 보고가 있다.

## 참고 문헌

1. 박용원, 김태윤, 박찬구. 제대 동맥 혈류 속도의 말기 이완기 파형 소실에 따른 주산기 예후. 대한 산부회지 1990 ; 33 : 40~6.
2. 김행수, 김경수, 김태윤, 조재성, 박용원, 송찬호. 고위험 임산부에서 저용량 Aspirin의 투여 결정을 위한 도플러 초음파의 임상적 효용성. 대한산부회지 1997 ; 40 : 71~7.
3. 박용원, 조재성, 김태윤, 최형민, 김재욱. 새로운 주산기 예후 지표로서 자궁동맥 도플러 파형 분석상의 함요 지수. 대한산부회지 1997 ; 40 : 989~94.
4. 임영구, 김경수, 최형민, 김태윤, 조재성, 박용원. 자궁태반 기능부전증의 예측에 있어 Doppler 초음파검사의 유용성. 대한산부회지 1997 ; 40 : 995~1001.
5. 최형민, 김경수, 권혜경, 조재성, 박용원, 김재욱. 임신 제 2분기에서의 자궁동맥 도플러 초음파상 이완기 함요의 임상적 의의. 대한산부회지 1998 ; 41 : 702~7.
6. 박용원, 조재성, 권혜경, 김영한, 이창희. 재태 연령에 따른 태아 중뇌 동맥 도플러 지수의 기준치. 대한 산부회지. 인쇄중 2001.
7. Bada HS, Hajjar W, Chua L, Sumner DS. Noninvasive diagnosis neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. J Pediatr 1979 ; 95 : 775~9.
8. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. Obstet Gynecol 1993 ; 82 : 78~83.
9. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin D, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Wilson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983 ; 1 : 675~7.
10. Cohen-Overbeeck T, Pearce M, Campbell S. The antenatal assessment of utero-placental and fetoplacental blood flow using ultrasound. Ultrasound Med Biol 1985 ; 11 : 329~39.
11. Danielian PJ, Allman ACJ, Steer PJ. Is obstetric and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their own growth potential? Br J Obstet Gynecol 1992 ; 99 : 452~4.
12. Fitzgerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound; a new method. Br Med J 1977 ; 2 : 1450~1.
13. Fleischer A, Schulman H, Farmacides G, Bracero L, Grunfield L, Rochelson B, Koennigsberg M. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with women with hypertension. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 154 : 806~13.
14. Fusca T, Soregaroli M, Valcamonica A, Guandalini F, Daniti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. Early human development 1997 ; 48 : 177~85.
15. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathologic correlation. Br J Obstet Gynecol 1985 ; 92 : 31~8.
16. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of fetal circulation. Circulation 1995 ; 91 : 129~38.
17. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental

- abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182-8.
18. Iron O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveform analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 422-9.
  19. Iwata M, Matsuzaki N, Shimizu I, Mitsuda N, Nakayama M, Suehara N. Prenatal detection of ischemic changes in the placenta of the growth-retarded fetus by Doppler flow velocimetry of maternal uterine artery. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 494-9.
  20. Khong TY, Wolf FD, Robertson WB, Brosen I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for gestational age infant. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 93: 1049-59.
  21. Kofinas AD, Penry K, Simon NV, Swain M. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 601-6.
  22. Kurmanavicius J, Florio I, Wisser J, Hebisch G, Muller R et al. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24~42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10: 112-20.
  23. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 760-5.
  24. Locci M, Nazzaro G, Placido GD, Montemagno U. Fetal cerebral haemodynamic adaptation: a progressive mechanism? pulsed and color Doppler evaluation. *J Perinat Med* 1992; 20: 337-43.
  25. North RA, Ferrier C, Long D, Towned 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.
  26. Park YW, Cho JS, Kim HS, Song CH. The clinical implications of early diastolic notch in third trimester Doppler waveform analysis of the uterine artery. *J Ultrasound Med*. 1996; 15: 47-51.
  27. Park YW, Cho JS, Choi HM, Kim TY, Lee SH, Yu JK, Kim JW. Clinical significance of early diastolic notch depth: uterine artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1204-9.
  28. Sagol S, Ozkinay E, Oztekin K, Ozdemir N. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry the histopathology of the placental bed. *Austr NewZeal J Obstet Gynecol* 1999; 39(3): 324-9.
  29. Satoh S, Koyanagi T, Fukuhara M, Hara K, Nakano H. Changes in vascular resistance in the umbilical and middle cerebral arteries in the human intrauterine growth retarded fetus, measured with pulsed doppler ultrasound. *Early Human Dev* 1989; 20: 213-20.
  30. Schulman II. The clinical implications of Doppler ultrasound analysis of uterine and umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 889-93.
  31. Thaler I, Weiner Z, Itschoritz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 277-82.
  32. Wladimiroff JW, Wijngaard JA, Degani S, Noordam MJ, Eyck J et al. Cerebral and umbilical artery blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies: a comparative study. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 705-9.