

Fetal blood flow velocity waveforms at various conditions of stress : a Doppler ultrasound study in sheep

Citation for published version (APA):

Muijsers, G. J. J. M. (1990). *Fetal blood flow velocity waveforms at various conditions of stress : a Doppler ultrasound study in sheep*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.19901207gm>

Document status and date:

Published: 01/01/1990

DOI:

[10.26481/dis.19901207gm](https://doi.org/10.26481/dis.19901207gm)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Hypoxia is regarded as an important cause of perinatal mortality and morbidity. Currently, the only method for direct determination of fetal hypoxia is the analysis of a blood sample from the umbilical cord. The blood vessels in the umbilical cord can be visualized and sampled using two-dimensional ultrasound. This procedure however, is hampered by a number of disadvantages. In obstetric practice, diagnostic tests should not be dangerous or uncomfortable for mother and fetus. Furthermore, they should be easily and repetitively applicable in all pregnant women at any time. Cardiotocography, which includes simultaneous registration of fetal heart rate and uterine activity, is an example of such a method. The fetal condition is subsequently assessed on the basis of criteria. However, whether application of cardiotocography indeed results in an improved maternal and fetal outcome is questionable. If such an improved outcome exists, the benefit is probably limited to high-risk pregnancies.

Amongst both clinicians and investigators, there is much interest in a method which application in pregnant women was firstly described in 1977. This method is characterized by registration and analysis of blood flow velocity waveforms in fetal vessels. Blood flow velocity waveforms can be obtained by emission of ultrasound in the direction of a blood flow. The ultrasound is then dispersed and reflected, while a frequency shift occurs, which depends on the direction and velocity of the blood flow. This frequency shift is known as the Doppler effect. After electronic processing, the received signal can be made audible and visible. The blood flow velocity waveform is often defined as the envelope curve around the visible signal. From such a waveform, which occurs in arteries after each cardiac contraction, parameters can be calculated which provide essential information on the blood flow characteristics in the vessel. In the studies described in this thesis, waveform analysis was mainly established using the Pulsatility Index. The Pulsatility Index provides, from the parameters used in obstetrics, the most accurate description of the blood flow velocity waveform. The Pulsatility Index is associated with the impedance to blood flow at the point of measurement. On the basis of this association, it might be possible to get insight in the blood flow distribution within the fetus. This hypothesis was used when the study was designed. Fetal hypoxia results in a

redistribution of blood flow. The blood flow to myocardium, brain and adrenals increases, whereas the blood flow to lungs, kidneys, intestines, bones, muscles and skin decreases. Fetal blood flow to the placenta remains constant or increases slightly. The latter phenomenon suggests that during fetal hypoxia, umbilical vascular resistance does not significantly change. However, it has been demonstrated that the umbilical artery Pulsatility Index might be increased in infants who suffer from perinatal asphyxia or who are small for gestational age. Therefore, it has been hypothesized that the umbilical artery Pulsatility Index can provide information on fetal wellbeing. This hypothesis however, is contradictory with the former assumption that umbilical vascular resistance does not significantly change during fetal hypoxia. This controversion raises questions concerning the relationship between (the Pulsatility Index of) fetal blood flow velocity waveforms on the one hand, and fetal oxygen availability and vascular resistance on the other hand. In this thesis, the relationship between fetal oxygen availability and fetal blood flow velocity waveforms was studied in various ways. The studies were performed in the pregnant sheep, an animal model of human pregnancy. To this end, the ewes and fetal lambs were surgically provided with measuring instruments.

In chapter 3, an experiment is described in which uteroplacental blood flow is gradually but progressively reduced using a vessel occluder around the maternal common internal iliac artery. This resulted in a progressive fetal hypoxemia, which was associated with an increase in fetal mean arterial pressure and with an increase in the Pulsatility Index in the femoral arteries, which predominantly supply the bones, muscles and skin of the lower legs. Fetal heart rate remained relatively stable, probably because of the very gradual decrease in oxygenation. Also the umbilical artery Pulsatility Index did not change, which indicates that fetal hypoxemia can coexist with a normal umbilical artery blood flow velocity waveform. Subsequently, it was examined whether a relationship could be found between the ratio of simultaneous Doppler measurements in fetal vessels on the one hand, and fetal oxygen content on the other hand (chapter 4). In order to prevent fetal acidemia on the basis of hypercarbia, the ewe was provided with a low oxygen gas mixture. The results strongly agreed with those of the former experiment: no significant changes in fetal heart rate and in umbilical artery Pulsatility Index. However, in some fetal lambs, the expected increase in femoral artery Pulsatility Index did not occur, while the expected increase in fetal mean arterial pressure was also absent. A weak correlation was found between the ratio of Doppler measurements in the femoral and umbilical artery on the one hand, and fetal oxygen content on the other hand. It is therefore suggested that the diagnostic value of Doppler measurements for the assessment of fetal hypoxemia might be low. However, a

strong correlation was found between the femoral artery Pulsatility Index and mean arterial pressure in each of the fetal lambs examined. This correlation is explained by the fact that both phenomena probably result from the same mechanism, *i.e.* arteriolar vasoconstriction in the lower legs.

Since acute hypoxemia during several hours did not result in changes in the umbilical artery blood flow velocity waveform, it was decided to examine the effect of prolonged hypoxemia during several days (chapter 5). A model was used which may resemble to the "placental insufficiency syndrome", known from human obstetrics. This model was characterized by embolization of the maternal uteroplacental vessels using microspheres. The embolization procedure was repeated daily, until fetal oxygenation had decreased below a certain level. The average survival period after the first embolization procedure was 3 days. This period was characterized by a progressive hypoxemia and acidemia. Also fetal mean arterial pressure increased gradually. No significant changes were observed in both fetal heart rate and umbilical artery Pulsatility Index. It was concluded that fetal hypoxemia can exist without any functional or structural changes in fetal placental blood vessels that result in an increase in umbilical artery Pulsatility Index. It was thus demonstrated once more that fetal hypoxemia can coexist with normal umbilical artery blood flow velocity waveforms. In the meantime, it had appeared from mathematical models and from anatomical and experimental studies that abnormal fetal placental blood flow velocity waveforms are probably explained by a reduced placental perfusibility. According to most authors, such a reduced perfusibility probably results from increased vascular resistance. Using selective embolization of the fetal placental circulation, it was possible to examine the relationship between umbilical vascular resistance and the umbilical artery Pulsatility Index. In each of the fetal lambs examined, a strong positive correlation was found between both variables. This finding confirms the hypothesis that an increased umbilical artery Pulsatility Index results from a reduced perfusibility of the fetal placental circulation.

It was already suggested by other authors that an abnormal waveform in one of both umbilical arteries does not necessarily implies fetal compromise. By comparison of waveforms obtained in an embolized region, with waveforms obtained in vessels that supply the whole placenta, it was possible to show that an abnormal waveform in one of both umbilical arteries does not necessarily imply a significantly reduced placental blood flow. The Pulsatility Index in the fetal aorta or common umbilical artery varied consistently with total umbilical blood flow, whereas the Pulsatility Index in a cotyledonary artery varied incon-

sistently with total umbilical blood flow. It is suggested that clinical decisions should not be made on the basis of an abnormal waveform in one of both umbilical arteries.

In the assessment of fetal health or the effect of drugs on the fetus, a change in fetal heart rate is often used as the only criterium. From experimental studies however, it appears that stress conditions are often associated with changes in fetal blood pressure. Therefore it might be essential to get insight in fetal blood pressure by means of noninvasive tools. Stress conditions are often characterized by an increase in systemic vascular resistance, which is paralleled by an increase in mean arterial pressure. We examined the relationship between mean arterial pressure and the Pulsatility Index in the fetal aorta using vasoconstrictive drugs. Only a weak positive correlation was found between both variables, probably on the basis of absence of circulatory steady state. To get insight in the relationship between mean arterial pressure and aorta Pulsatility Index, both variables should be examined in chronically instrumented fetuses at stable conditions of stress.

It is concluded that animal experiments can improve the insight into the diagnostic significance of fetal Doppler measurements. The value of Doppler measurements in obstetric decision-making should further be examined in clinical studies.

Samenvatting

Zuurstoftekort wordt beschouwd als een belangrijke oorzaak van sterfte en ziekte bij ongeboren en pasgeboren kinderen. Het direct vaststellen van zuurstoftekort bij ongeborenen is op dit moment alleen mogelijk door onderzoek van een bloedmonster uit de navelstreng. Een bloedvat in de navelstreng kan met behulp van ultrageluid (echoscopie) in beeld gebracht worden en vervolgens worden aangeprikt. Aan deze procedure zijn echter een aantal nadelen verbonden. In de verloskundige praktijk wordt bij voorkeur gebruikt gemaakt van onderzoeksmethoden die niet gevaarlijk of belastend zijn voor moeder en ongeboren kind, bij alle zwangeren op elk gewenst moment kunnen worden toegepast, en bovendien gemakkelijk en bij herhaling toepasbaar zijn. Een voorbeeld van een dergelijke methode is cardiocografie. Hierbij wordt een registratie gemaakt van de foetale hartfrequentie en van de baarmoeder-activiteit. Aan de hand van criteria kan vervolgens een uitspraak gedaan worden omtrent de toestand van het kind. Echter, of toepassing van cardiocografie daadwerkelijk leidt tot verbetering van het resultaat voor zowel moeder als kind is onzeker. Indien er sprake is van een gunstig effect, dan is dit zeer waarschijnlijk alleen het geval voor zwangerschappen met een verhoogd risico.

Bij klinici en onderzoekers bestaat momenteel veel belangstelling voor een methode waarvan de toepassing bij zwangeren voor het eerst werd beschreven in 1977. Deze methode omvat het registreren en analyseren van bloedstroomsnelheidspatronen in foetale (kinderlijke) slagaderen. Bloedstroomsnelheidspatronen worden verkregen door ultrageluid onder een scherpe hoek te zenden in de richting van een bloedstroom. Het ultrageluid wordt hierbij verstrooid en weerkaatst, terwijl er een frequentie-verandering optreedt die samenhangt met de richting en de snelheid van de bloedstroom. Deze frequentie-verandering staat bekend als het Doppler-effect. Het terug-ontvangen signaal kan na elektronische bewerking hoorbaar en zichtbaar gemaakt worden. De golfvorm die het zichtbare signaal omhult wordt veelal gedefiniëerd als de Doppler bloedstroomsnelheids-curve. Uit deze golfvorm, die optreedt in slagaderen in aansluiting aan de lediging van het hart, zijn parameters te berekenen die relevante informatie verschaffen omtrent kenmerken van de bloedstroom in het bloedvat. In het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd voornamelijk gebruik gemaakt van de Pulsatility Index. Deze geeft, van de in de verloskunde toegepaste parameters, de meest

nauwkeurige beschrijving van de bloedstroomsnelheidscurve. De Pulsatility Index wordt geassocieerd met de weerstand die de bloedstroom in het bloedvat ter plaatse van het meetpunt ondervindt. Op basis van deze associatie zou men, indien men de Pulsatility Index zou bepalen in verschillende foetale slagaderen, een indruk kunnen verkrijgen omtrent de verdeling van de bloedstroom binnen de foetus. Van deze veronderstelling is gebruik gemaakt bij de opzet van het onderzoek. Zuurstoftekort bij de foetus leidt tot een herverdeling van de bloedstroom. De bloedstroom naar hart, hersenen en nieren neemt toe, terwijl de bloedstroom naar de longen, nieren, darmen, beenderen, spieren en huid afneemt. De bloedstroom naar de placenta (moederkoek) blijft relatief constant of neemt iets toe. Op basis hiervan lijkt het aannemelijk dat bij zuurstoftekort de vaatweerstand in de navelstreng en placenta niet wezenlijk verandert. Anderzijds is uit onderzoek gebleken dat de Pulsatility Index in de navelstreng vaak verhoogd is bij kinderen bij wie zuurstoftekort optreedt rondom de geboorte en bij wie het geboortegewicht extreem laag is. Dit heeft geleid tot de veronderstelling dat de Pulsatility Index in de navelstrengslagader informatie zou verschaffen omtrent de gezondheidstoestand van de foetus. Deze veronderstelling is echter in tegenpraak met de eerder genoemde aanname dat de vaatweerstand in de navelstreng en placenta tijdens zuurstoftekort niet wezenlijk verandert. Deze controverse doet ondermeer vragen opwerpen met betrekking tot de relatie tussen (de Pulsatility Index van) foetale bloedstroomsnelheidscurven enerzijds, en de foetale zuurstofvoorziening en vaatweerstand (in de navelstrengslagader) anderzijds. In het hier beschreven onderzoek werd op diverse wijzen gekeken naar de relatie tussen de foetale zuurstofvoorziening en foetale bloedstroomsnelheidscurven. Het onderzoek werd verricht in drachtige schapen, die als model fungeerden voor de humane zwangerschap. De schapen en ongeboren lammeren werden hiertoe operatief voorzien van meetinstrumenten.

In hoofdstuk 3 staat een experiment beschreven waarbij de bloedstroom naar de baarmoeder en placenta geleidelijk maar toenemend verminderd wordt door middel van een afsluitmechanisme rondom het toevoerende moederlijke bloedvat. Hierdoor ontwikkelt zich bij de foetus een toenemend zuurstoftekort. Dit zuurstoftekort is geassocieerd met een toename in de foetale bloeddruk en een toename in de Pulsatility Index van de foetale liesslagaderen, die met name de beenderen, spieren en huid van de achterste ledematen van bloed voorzien. De foetale hartfrequentie blijft vrij stabiel, waarschijnlijk doordat het zuurstoftekort zich zeer geleidelijk ontwikkelt. Ook de Pulsatility Index in de navelstrengslagader verandert niet, hetgeen aanduidt dat foetaal zuurstoftekort kan bestaan, terwijl de bloedstroomsnelheidscurve in de navelstrengslagader een normale vorm heeft. Vervolgens werd onderzocht of er een relatie bestaat tussen de ratio van gelijktijdige Doppler-metingen in foetale bloedvaten enerzijds en het foetale zuurstofge-

halte anderzijds (hoofdstuk 4). Ter voorkoming van een verzuring van het foetale bloed door een toename van het koolzuurgehalte, kreeg het moederschaap een zuurstof-arm gasmengsel toegediend. De resultaten kwamen sterk overeen met die van het eerder genoemde experiment: geen wezenlijke veranderingen in de foetale hartfrequentie en in de Pulsatility Index van de navelstrengslagader. Echter de verwachte stijging van de Pulsatility Index in de liesslagader bleef in enkele lammeren achterwege, terwijl in deze lammeren ook de verwachte bloeddrukstijging achterwege bleef. Bij nadere analyse van de resultaten bleek dat er een zwakke relatie was tussen de ratio van Doppler-metingen in de liesslagader en navelstrengslagader enerzijds en het foetale zuurstofgehalte anderzijds. Deze zwakke relatie suggereert dat de diagnostische waarde van Doppler-metingen voor het vaststellen van foetaal zuurstoftekort weleens zou kunnen tegenvallen. Echter, een sterk verband werd gevonden tussen de Pulsatility Index van de liesslagader en de bloeddruk in elk van de onderzochte lammeren. Dit verband wordt verklaard doordat een stijging in beide grootheden kan voortkomen uit een en hetzelfde fenomeen, namelijk een samentrekking van de kleine bloedvaatjes in de achterste ledematen.

Omdat acuut zuurstoftekort gedurende enkele uren geen aanleiding gaf tot veranderingen in het bloedstroomsnelheidspatroon van de navelstrengslagader, werd besloten het effect van een meer langdurig zuurstoftekort gedurende meerdere dagen te onderzoeken (hoofdstuk 5). Hierbij werd gebruik gemaakt van een model dat mogelijk gelijkenis vertoont met het begrip "placenta-insufficiëntie" uit de humane verloskunde. Dit model bestond uit een embolisatie van de moederlijke bloedvaatjes naar baarmoeder en placenta met behulp van zeer kleine deeltjes. De embolisatie-procedure werd dagelijks herhaald totdat het zuurstofgehalte tot een bepaald niveau was gedaald. De gemiddelde overlevingsduur na de eerste embolisatie-procedure was 3 dagen. In deze periode nam het zuurstoftekort toe, terwijl er ook een verzuring van het foetale bloed optrad. Verder was er een toename van de bloeddruk. In de foetale hartfrequentie deden zich geen grote schommelingen voor, terwijl ook de Pulsatility Index van de navelstrengslagader niet wezenlijk veranderde. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er sprake kan zijn van zuurstoftekort bij de foetus, zonder dat dit door functionele of structurele veranderingen in de placentaire bloedvaatjes aanleiding heeft gegeven tot een stijging van de Pulsatility Index in de navelstrengslagader. Dit resultaat bevestigde andermaal de veronderstelling dat ernstig foetaal zuurstoftekort kan samengaan met een normaal bloedstroomsnelheidspatroon in de navelstreng. Uit wiskundige modellen en uit anatomische en experimentele studies was inmiddels gebleken dat de meest voor de hand liggende verklaring voor afwijkende foetoplacentaire bloedstroomsnelheidscurven gelegen was in een verminderde doorstroombaarheid van de placenta. Deze verminderde doorstroombaarheid was

volgens de meeste auteurs te wijten aan een verhoogde vaatweerstand. Door nu selectief en gelokaliseerd de bloedvatjes van de placenta te emboliseren, was het mogelijk de relatie te onderzoeken tussen de vaatweerstand in de foetoplacentaire bloedsomloop en de Pulsatility Index in de navelstrengslagader. Er bleek sprake van een sterk positief verband tussen beide variabelen in alle onderzochte lammeren. Deze bevinding bevestigt de veronderstelling dat een verhoogde Pulsatility Index in de navelstrengslagader een teken is van een verminderde doorstroombaarheid van het foetoplacentaire bloedvatstelsel (hoofdstuk 6).

Dat een afwijkende bloedstroomsnelheidscurve in een van beide navelstrengslagaderen nauwelijks betekenis hoeft te hebben voor de foetale gezondheidstoestand werd reeds gesuggereerd in de bestaande literatuur. Dat een afwijkende bloedstroomsnelheidscurve in een van beide navelstrengslagaderen ook nauwelijks betekenis hoeft te hebben voor de totale foetoplacentaire bloedstroom kon worden aangetoond door de snelheidscurven in de bloedstroom die de gehele placenta voorziet, te vergelijken met de snelheidscurven in de bloedstroom vlak bij een geëmboliseerd gedeelte van de placenta. De Pulsatility Index van de bloedstroom die de gehele placenta voorziet, toonde een consistente samenhang met de totale foetoplacentaire bloedstroom, terwijl de Pulsatility Index van de bloedstroom die slechts een gedeelte van de placenta voorziet, geen consistente samenhang vertoonde met de totale foetoplacentaire bloedstroom. Gesuggereerd wordt dat verloskundige besluitvorming op basis van een afwijkende bloedstroomsnelheidscurve in een van beide navelstrengslagaderen als onjuist beschouwd moet worden (hoofdstuk 7).

Bij de beoordeling van de foetale gezondheidstoestand of het effect van geneesmiddelen op de foetus, wordt een verandering in de foetale hartfrequentie veelal als enige criterium gehanteerd. Uit dierexperimentele studies blijkt echter dat in geval van stress, de foetale bloeddruk ook vaak aan verandering onderhevig is. Derhalve zou het zinvol kunnen zijn op indirecte wijze een indruk te krijgen aangaande de bloeddruk bij de humane foetus. Omdat bij stress-situaties een stijging van de systemische vaatweerstand en een stijging van bloeddruk hand in hand lijken te gaan, werd onderzoek gedaan naar de relatie tussen de Pulsatility Index en de bloeddruk in de grote lichaamsslagader, terwijl vaatvernauwende stoffen werden ingespoten (hoofdstuk 8). Onder deze omstandigheden, waarbij zich een forse bloeddrukverhoging ontwikkelde bij de foetus, was sprake van een zwak positief verband tussen beide variabelen. De zwakte van het verband wordt mogelijk verklaard door de instabiele omstandigheden waaronder de metingen verricht werden. Om op zinvolle wijze de relatie tussen de foetale bloeddruk en Doppler bloedstroomsnelheidscurven te onderzoeken, dient dit te gebeuren onder meer stabiele stress-situaties.

Tenslotte wordt geconcludeerd dat dier-experimenteel onderzoek het inzicht in de diagnostische betekenis van foetale Doppler metingen kan doen toenemen. Wat de waarde is van Doppler metingen voor de verloskundige besluitvorming, kan alleen in klinische studies onderzocht worden.