

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Dr. Tamás Péter

Centrális hemodinamikai vizsgálatok terhességben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Hantosi Eszter

Pécs, 2016.

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK	4.
1. BEVEZETÉS	6.
2. ÉLETTANI TERHESSÉG	7.
2.1. Általános szervrendszeri változások	7.
2.2. Kardiovaszkuláris eltérések	8.
2.2.1. Vérnyomás-változás	8.
2.2.2. Vértérfogat-növekedés	8.
2.2.3. Perctérfogat-változás	8.
2.2.4. Keringési ellenállás változása	9.
2.3. Vérnyomás szabályozása	10.
3. PRAEECLAMPSIA	11.
4. HEMODINAMIKAI ALAPOK	18.
4.1. Hemodinamikai paraméterek	18.
4.2. Hemodinamikai paraméterek mérési lehetőségei	19.
4.2.1. Invazív mérési lehetőségek	20.
4.2.1.1. Transpulmonális termodilúciós technikák	20.
4.2.1.2. NICO	20.
4.2.2. Non-invazív mérési technikák	21.
4.2.2.1. Echocardiográfia	21.
4.2.2.2. Impedancia-kardiográfia	23.
5. IKG ALKALMAZHATÓSÁGA TERHESSÉGBEN	27.
5.1. Élettani terhesség során alkalmazott IKG	27.
5.2. Terhességi hypertonia esetén alkalmazott IKG	28.
5.3. A hemodinamikai mutatók és a magzati állapot közti összefüggések élettani terhességben	30.
5.4. A magzat születési súlya és az anyai perctérfogat közti összefüggések	31.
5.5. A magzat állapota és az anyai hemodinamika közti összefüggések	33.
6. PRAEECLAMPSIA FORMÁI	35.
6.1. A gestatios hypervolaemias hypertonia más, mint a klasszikus prae-eclampsia	35.

6.2. Hemodinamika korai praeclampsiaában	37.
6.3. Hemodinamika késői praeclampsiaában	39.
7. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK PRAECLAMPSIÁBAN	40.
7.1. Korai praeclampsia kezelése	40.
7.2. Késői praeclampsia kezelése	40.
7.3. Furosemid alkalmazása késői praeclampsiaában	41.
8. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	44.
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	45.
10. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK LISTÁJA	46.
10.1. Közlemények	46.
10.2. Előadások	47.
11. IRODALOMJEGYZÉK	48.

RÖVIDÍTÉSEK

BMI	Body mass index - testtömeg-index
CI	Cardiac index - szívindex
CO	Cardiac output - percvolumen
CO ₂	Széndioxid
CTG	Cardio-tocographia
CVP	Centrális vénás nyomás
DOC	11-deoxy-kortikoszteron
EKG	Elektro-kardiográfia
GFR	Glomerularis filtrációs ráta
HR	Szívfrekvencia
IKG	Impedancia-kardiográfia
MAP	Mean artery pressure - középartériás nyomás
PICCO	Pulse Indicator Continuous Cardiac Output
NICO	Non-invasiv CO monitoring - Non-invazív perctérfogat mérés
NST	Non-stressz teszt
PLGF	Thrombocyta növekedési faktor
SV	Stroke volume - pulzustérfogat
SVI	Stroke volume index - verővolumen
SVR	Szisztémás vaszkuláris rezisztencia - perifériás érellenállás
TDa	Transzartériás termodilúciós technika
TDp	Transzpulmonális termodilúciós technika

TGF- β	Transforming growth factor - β
TNF- α	Tumor nekrosis faktor - α
VEGF	Vascularis endothelialis növekedési faktor
vWF	von Willebrand faktor

1. BEVEZETÉS

Terhesség során az egész szervezetben jelentős változások következnek be, melyek a magzat növekedéséhez szükségesek. Ezen adaptációs mechanizmusok elengedhetetlenek a terhesség kiviseléséhez.

A szervezetben észlelhető eltérések közül a kardiovaszkuláris változások jelennek meg elsők között, ezek a lepényhez áramló vér mennyiségének befolyásolásán keresztül hatnak a magzat normális fejlődésére, hiszen a növekvő embrió oxigén- és tápanyagellátását biztosítják.

Korunk terheseinél egyre nagyobb számban észleljük az egyik legsúlyosabb, kezelés nélkül relatíve magas anyai és magzati mortalitással járó állapotként a praeclampsia megjelenését. A betegség kiváltó oka teljesen még ma sem ismert, több elmélet látott már napvilágot az elmúlt évtizedekben, melyeknél közös pont a normálistól eltérő placentáció.

Az utóbbi négy-öt évben ezen túl még a kórkép egységes eredetének elmélete is megdőlni látszik. A két fő csoportra osztható (korai és késői terhességi korban jelentkező) kórkép nevezéktana még szintén nem egységes, a két csoport közti eltérések már hazai és nemzetközi irodalmi közleményekben is megjelentek. A korai és késői praeclampsia során a hemodinamikai paraméterek eltérése nyilvánvaló. A hemodinamikai mérések közül a non-invazív lehetőségek alkalmazhatók szülészeti osztályokon is a két entitás elkülönítésére.

Tekintettel arra, hogy a praeclampsziáról alkotott tudományos nézetek szerint két külön entitásról van szó, azok kezelése során sem csak egyféle gyógymód a célravezető.

A praeclampsia kezelésében alkalmazott gyógyszerek közül eddig a diuretikumok kiszorultak. Dolgozatomban arra a kérdésre adok választ, hogy milyen esetekben merülhet fel mégis a diuretikumok közül a furosemid használata a terhesség prolongálásához, a magzati jóllét biztosításához.

2. ÉLETTANI TERHESSÉG

2.1. Általános szervrendszeri változások

Élettani terhességben a mellkas átmérője és körfogata is nő, emellett a rekeszizom a növekvő magzat miatt a terhesség végére 3-4 cm-rel feljebb kerül. A légzési térfogat valamint a légzésszám folyamatosan nő a terhesség végéig, a vitálkapacitás azonban változatlan marad. Ezek miatt nő a légzési perctérfogat, ami az alveolusokban a CO₂-koncentráció csökkenését, CO₂-leadás növekedését eredményezi, hyperventillatiohoz vezethet, kompenzált respiratoricus alkalosis alakul ki.

A nyelőcső záróizomzatának tónusa, a gyomor és a belek motilitása a terhesség alatt folyamatosan csökken, ez teszi lehetővé a táplálék lassúbb felszívódását is. A vastagbélben növekszik a vízviasszívás, ezáltal a székrekedés a terhesség végére egyre meghatározóbbá válhat.

A májban szerkezeti eltérés nem észlelhető, a májfunkciós értékek, legkifejezettebben az alkalikus foszfátáz szintje azonban emelkedik. A máj által termelt fehérjék - véralvadási faktorok, hormonkötő fehérjék - szintje emelkedik, az albumin- és globulinszint csökken. Az epehólyag fala hypotóniássá válik, emiatt az epe kiürülése lassul, mely miatt az epepangás kőképződéshez vezethet.

A vese mérete minimálisan, vérátáramlása azonban jelentősen (40%) megnövekszik terhesség alatt, emiatt a glomerularis filtráció is nő, a kreatinin-szint csökken. A megnövekedett glomerularis filtráció azonban nem növeli a vizelet mennyiségét, mivel a tubularis reabsorptio is fokozódik. A vese renintermelése a terhesség alatt kismértékben, de folyamatosan emelkedik. Az angiotenzin I és II termelés fokozódik, de a vasoconstictio a várttal ellentétben élettani terhességben elmarad, mivel ilyenkor a szervezet ellenállóvá válik az angiotenzin II presszorhatásával szemben.

A növekvő méh miatt a hasüregben emelkedő nyomás gyakran a vesemedence tágulatával is jár, kifejezettebben a jobb oldalon, a hólyag kapacitása megnő, ürülése tökéletlen, emiatt a terhesség előrehaladtával egyre gyakoribbá válik a vizeleti inger. (Paulin, 2009.)

2.2. Kardiiovaszkuláris eltérések

Mindezen lényeges átalakulások mellett azonban a kardiiovaszkuláris rendszerben fellépő változások a leginkább kifejezettek.

2.2.1. Vérnyomásváltozás

Az első trimeszterben mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomásérték alacsonyabb a terhesség előtti állapothoz képest. A második trimesztertől azonban a vérnyomás a terhesség végéig minimálisan emelkedik, a 40. hétre megközelíti a terhesség előtti értéket. (Papp, 2009.)

2.2.2. Vértérfogat-növekedés

A vér térfogatának növekedése szintén kiemelendő az adaptációs változások közül. A normális 4,5-5,5 liternyi vérmennyiség mintegy 40%-kal nő a terhesség alatt, melynek egy részét a sejtes elemek számának gyarapodása (vörösvérsejtszám 20-30%-kal nő), jelentősebb hányadát azonban a plazmatérfogat növekedése (40-50%) eredményezi. Mindezek következménye az élettani hemodilutio, mely biztosítja a magzat és a növekvő uterus fokozódó vérigényét, felkészíti a szervezetet a szülés során bekövetkező vérvesztés pótlására. (Papp, 2009.)

2.2.3. Percatérfogat-változás

A perctérfogat már a terhesség első harmadában elkezd emelkedni, ez a növekedés a 28-32. terhességi hétig tart, ekkorra a perctérfogat normál értéke eléri a terhesség előtti érték 130-140%-át. Élettani terhességben a 32. gestatios hét után a perctérfogat már alig változik. A perctérfogat kezdeti emelkedése a pulzustérfogat emelkedésének köszönhető, ezt csak később követi a pulzusszám növekedése, hozzájárulva a perctérfogat további emelkedéséhez. (Papp, 2009.)

2.2.4. Keringési ellenállás változása

A várandósság során ugyan a perctérfogat nő, a vérnyomás kezdetben kissé csökken, a szívfrekvencia azonban lényegesen nem változik. Ez úgy lehetséges, hogy a teljes perifériás ellenállás csökken, az erek tágult állapotban vannak. A perifériás érellenállás csökkenése járul hozzá ahhoz, hogy a perctérfogat növekedése nem jár szignifikáns vérnyomás-emelkedéssel. Az arteriolákban a vasodilatatio legkifejezettebben az uteroplacentáris ereken jelentkezik. Normális terhesség esetén az endothelium és a lepény által termelt nitrogén monoxid (NO) és prosztaglandin-származékok között jelentős túlsúlyban vannak azok az ágensek, melyek a vasodilatatiót fokozzák. A vasodilatator anyagok relatív túlsúlya biztosítja az erek tágasságát, ezáltal hozzájárul az uteroplacentaris keringéshez. (Papp, 2009.)

2.3. Vérnyomás szabályozása

A szisztémás artériás középnyomást két tényező, a perctérfogat (cardiac output) és a keringési összellenállás (szisztémás vaszkuláris rezisztencia) szabályozza, melyet a rezisztencia erek aktuális állapota és ez értartalom áramlási tulajdonságai határoznak meg.

A vérnyomás tartós növekedését a CO és a SVR külön-külön vagy együttes emelkedése váltja ki. Ép vérnyomás-szabályozási mechanizmusok mellett a CO emelkedése a SVR arányos csökkenéséhez, a CO csökkenése a SVR emelkedéséhez vezet, így a vérnyomás közel normális marad. Hasonlóképpen a SVR elsődleges csökkenése a CO másodlagos emelkedéséhez vezet. Ez az autoreguláció alapja.

A primer CO- és SVR-változás által kiváltott ellentétes irányú másodlagos SVR- vagy CO-változás sokrétű szabályozó mechanizmus működésének függvénye. A vérnyomáseltérés helyreállítását biztosítja az idegi baroreflex-mechanizmus, melynek az arteria carotisban és az aortában találhatók receptorai. A baroreceptorok ingerületei a nyúltvelői keringésszabályozó központot tónusos gátlás alatt tartják.

Ha a vérnyomásváltozás együtt jár a vesék afferens arterioláinak juxtaglomerularis szakaszán a nyomás azonos irányú változásával, akkor a renin, majd ezt követően az angiotenzin-II és az aldoszteron képződése a nyomásváltozással ellentétes irányban alakul. Ezen folyamat szintén az autoreguláció részeként a normotonia elérésére irányul.

A lelassabban érvényre jutó, de egyben leghatékonyabb hosszabb távú vérnyomás-szabályozó működést a vesék vérnyomásfüggő Na^+ - és vízkiválasztása, a nyomás-diurézis mechanizmus biztosítja. A vesén átáramló vér perfúziós nyomásának fokozódása a kiválasztott víz és Na^+ mennyiségének növekedését okozza. Amennyiben a vesék kiválasztó funkciója bármilyen okból romlik, csak nagyobb vérnyomás-emelkedés mellett fokozódik mérhető mértékben a diuresis, ezáltal a sófelvétel növekedése (magasabb Na^+ -szint) nagyobb mértékű vérnyomás-emelkedéshez vezet. (Fonyó, 1997.)

3. PRAEECLAMPSIA

Terhesség alatt magas vérnyomásnak a 140/90 Hgmm vagy ennél magasabb értéket tekintjük, ha a fenti értéket 6 óránál nagyobb különbséggel, legalább két alkalommal észleljük. (Rigó, 1999.; Paulin et al., 2009.)

A keringési rendszer adaptációjának elmaradása esetén különböző terhespathológiai kórképek alakulnak ki. Ezek közül az egyik legjelentősebbnek minősíthető a praeclampsia, mely időben történő diagnosztika, megkezdett gyógyszeres terápia mellett is az anya és a magzat életét, egészségét egyaránt veszélyezteti. A kórkép és a szövődmények súlyossága előre nem jósolható meg, kifejlődésük, lefolyásuk gyorsasága lényegesen különbözhet. Hypertoniás terhesek esetében súlyos anyai szövődmények (eclampsia, agyvérzés, abruptio placentae, disseminált intravasculáris coagulatio, súlyos májkárosodás, acut veseelégtelenség) kialakulásával kell számolnunk. (Sibai et al., 2005.)

Magyarországon az anyai halálesetek kb. 30%-a a magasvérnyomással van összefüggésben, a magzati perinatalis mortalitás és morbiditás többszöröse a normotoniás anyák újszülöttjeinél tapasztalt értékeknek. A súlyos hypertoniás esetek 16%-ában írtak le intrauterin retardált magzatot, míg az enyhe hypertonia esetén ez az arány csak 11%. (Rigó, 1999.)

Praeclampsziában az egyik legfontosabb tényező az uteroplacentalis keringés beszűkülése, mely a kórkép kialakulása és a magzat kilátásai szempontjából is lényeges eltérés. Ennek következménye a nutritív és az oxidatív lepényi elégtelenség is, mely klinikailag oligohydramnionban, magzati növekedési retardációban, végül, nem csak kezeletlen esetekben a magzat elhalásában nyilvánul meg.

Az élettani terhességben megszokott funkcionális változások praeclampsziában elmaradnak, esetenként éppen a normálissal ellentétes irányban változnak.

A folyamat középpontjában a mikrokeringés zavara áll. A rosszul deformálódó vörösvérsejtek elakadnak a duzzadt intimájú kapillárisokban és lassan generalizált mikrotrombózis alakul ki, mely egyre nagyobb mértékben rontja a szöveti perfúziót. A hemodinamika leegyszerűsített alapegyenlete szerint a perfúzió a nyomás és az ellenállás hányadosa. Ha az ellenállás a mikrokeringés szintjéről ered, a perfúzió fenntartása érdekében a nyomásnak nőnie kell. Praeclampsziában a nyomás csökkentése rontja a szöveti perfúziót, olyannyira, hogy jelentős vérnyomáscsökkentés mellett a magzat el is halhat. Elsődleges elváltozás a spirális arteriolák uteroplacentaris erekké történő átalakulásának elmaradása, mely miatt az erek vérátbocsátó képessége csökken, ellenállásuk emelkedik.

Az effektív pressordózis (infúzióban adott angiotenzin-II azon mennyisége, mely a diastolés vérnyomást 20 Hgmm értékkel emeli) egészséges terhességben nő, az angiotenzin II-vel szembeni relatív érzéketlenség miatt. Praeclampsziás terhességben ez az érték csökken már a terhesség 26-28. hetétől, már több héttel a mérhető paraméterek eltérése előtt. A pressor-hatásokkal szembeni refractaer stádium elvesztése, illetőleg a pressor-hatásokra mutatott fokozott válaszkészség alapján a praeclampsia tulajdonképpen depressor-hiánynak is felfogható.

Az angiotenzin az endothelsejtekre közvetlenül is hat, hiszen azok contractiója miatt az endothelréteg folyamatosságának megszakadásával jár. A basalis membránra emiatt a szérumból alkotóelemek csapódnak ki, a folytonossági hiányokhoz pedig thrombocyták tapadnak le, amelyekből tromboxán- A_2 szabadul fel. Az élettani terhességben észlelt proszttaglandin-származékok között túlsúlyban van a vasodilatatót okozó prosztaciklin és proszttaglandin- E_2 termelése a vasoconstrictor hatású tromboxán- A_2 -vel szemben. Praeclampsziában ez az arány megfordul, ez eredményezi a fokozott reakciót az angiotenzin-II-vel szemben. (Paulin, 2009.)

Élettani terhességben a vasodilatator anyagok relatív túlsúlya biztosítja a tágabb ér lumenet, a perfusio megtartottságát. Praeeklampsziában a vasoaktiv pressor és depressor anyagok egyensúlyának megbomlása eredményezi a vasoconstrictio kialakulását. A prosztaglandin-metabolismus változása vasoconstrictiohoz vezet, mely két ok miatt következhet be:

- arachidonsavból a ciklooxygenáz segítségével tromboxán- A_2 keletkezik, mindeközben a prosztaciklin és a prosztaglandin- E_2 mennyisége csökken;
- a méhlepényben az arachidonsavból lipoxigenáz segítségével 15-hidroxi-eikozatetra-eniosav képződik, mely gátolja a prosztaciklintermelést, ezáltal növekszik az arteriolák simaizomszövetének endogen vasopressorokkal szembeni érzékenysége.

Tekintettel arra, hogy az uteroplacentaris rezisztenciaerekben elmarad a trophoblast-invázió, a simaizomréteg nem pusztul el, a vasoconstrictio ezekben az erekben is létrejön. (Papp, 2009.)

Normális terhességben a plasma renin-, angiotenzin-II- és aldoszteronszintje emelkedett. Praeeklampsia során ezek az értékek viszonylag alacsonyak, közelítenek a nem terhes állapot normálértékeihez. A hypertonia hatására a renin-elválasztás csökken, ennek hatására csökken az angiotenzin-I és az angiotenzin-II szintje, ez viszont az aldoszteron-secretio csökkenését eredményezi.

A plasma 11-deoxi-kortikoszteron szintje is jelentősen megnövekszik az élettani terhesség harmadik trimeszterében. A fokozott termelés nem az anyai mellékvesében zajlik le, hanem progeszteronból való konverzió útján következik be. Praeeklampsziában nem magasabb a DOC szintje, viszont megnövekedett azoknál, akiknél később praeklampsia alakul ki.

Az atrialis natriureticus peptid szintje szintén emelkedik praeklampsziában, volumenterhelés hatására jobban fokozódik az elválasztása, mint élettani terhességben. Ezek következményeként csökken a perifériás ér ellenállás, nő a szív perctérfogata.

A myocardium contractilitasa ritkán károsodik, a kamrai funkció általában a normális és a hyperdynamias tartományban található. A perifériás rezisztencia és az utóterhelés is emelkedik, a perctérfogat csökken, a kamrai előterhelés általában normális vagy enyhe mértékben csökken.

Az élettani terhességben tapasztalható vérvolumen-növekedés elmarad, a hemodilutio (Ht: 35% alatt) helyett hemoconcentratio (Ht: 40% felett) észlelhető. A megnövekedett perifériás ellenállás és permeabilitás következtében az érrendszeren belül kevés, azon kívül pedig sok folyadék van. Az ödémaképződés bekövetkezik annak ellenére is, hogy a serumaldoszteron-szint praeeclampsia esetén alacsony a normális terhességben tapasztalható jelentősen emelkedett értékkel szemben.

Élettani terhességben a vese vérátáramlása és a glomeruláris filtrációs ráta jelentősen megemelkedett a nem terhes állapothoz képest. Praeeclampsiaiban a betegség súlyosságával egyenes arányban ez a két érték csökken. Az élettani terhességben alacsony serum-kreatinin- és húgysavszint praeeclampsiaiban a glomeruláris filtrációs ráta változásának megfelelően normális vagy emelkedett szinten található. A húgysavszint növekedése nagyobb, mint amit a GFR-csökkenés indokolna, súlyosabb esetekben a vesén belül kialakuló intrinsic vasoconstrictio oliguriához és a serumkreatinin-szint emelkedéséhez vezet.

A proteinuria csak a betegség késői szakaszában alakul ki, majd a glomerulopathia következtében nemcsak a kis molekulatömegű fehérjék ürítése, hanem nagyobb molekuláké is (hemoglobin, globulinok, transferrin) számottevővé válik. (Papp, 2009.)

A magasvérnyomás eleinte a perctérfogat növekedése miatt alakul ki, a szisztémás keringési ellenállás emelkedése csak később, a hypertonia krónikus fázisában lesz jellemző.

A perctérfogat emelkedését a centrális vénás vértérfogat emelkedése és a szívfrekvencia fokozódása idézheti elő. A centrális vértérfogat emelkedése az extracelluláris hypervolemia következménye lehet. Az intravascularis vértérfogat emelkedése nagyobb diastolés kamratelődéshez és ezen keresztül nagyobb perctérfogathoz vezet.

A szervezet só- és víztartalmának emelkedése nélkül a keringő vér centralizációja is serkenti a diastolés kamratelődést. Centralizáció az a mechanizmus, mely által a keringő vér a perifériás kapacitásokban tárolt mennyiség rovására a centrális vénákba helyeződik át. Ezen átrendeződést a perifériás vénás rendszer simaizomzatának tónusfokozódása okozhatja. A vénás simaizomsejtek tónusát pedig ugyanazok a mechanizmusok szabályozzák, mint az artériásokét.

Az oxigénfelhasználás is magasabb a korai esszenciális hypertoniás betegek egy részében, ezért lehetséges, hogy esetleg az anyagcsere gyorsulása vezethet a perctérfogat következményes emelkedéséhez.

A praeclampsia ugyan az egyik leggyakoribb terhességben előforduló betegség, de a terhesség befejeztével az esetek nagy százalékában „gyógyul”. Hosszú idővel a betegség klinikai megjelenése előtt immunológiai úton mediált abnormális throphoblast-invázió eredményezi a rendellenes placenta kialakulását, melyben a spirális artériák muscularis fala nem vékonyodik el, ezáltal nem nő a lepény perfúziója. Az erek átalakulása normális esetben a 20-22. hét végére fejeződik be, ezért a patológiás elváltozások megjelenése is erre az időszakra tehető, még mielőtt a kórkép jól ismert klinikai tünetei kialakulnának. A méhen belüli növekedési retardáció a méhlepény ischaemiájának jeleként megelőzheti a praeclampsia manifestációját, az erek elváltozásai is előre jelzik a betegség klinikai megjelenését.

A csökkent placenta-perfúzió vezet praeclampszában a többi anyai szervben létrejövő elváltozáshoz. A von Willebrandt-faktor, az endothelin, a celluláris fibronectin emelkedett koncentrációja, a növekvő thromboxán-prosztaciklin-arány bizonyítja a koagulációs kaszkád beindulását.

A normális terhességben meglévő kardiovaszkuláris változások – megnövekedett plazmavolumen, perctérfogat és csökkent szisztémás vaszkuláris rezisztencia – a praeclampsziás nőkben elmaradnak. A lepény angiogenezisének változása szintén lényeges sajátossága a betegségnek.

Normális terhességben a rendszer megnövekedett aktivitása együtt jár az angiotenzin-receptorok számának csökkenésével. Praeclampsziás nőkben, ahol a rendszer aktivitása csökken, az angiotenzin receptorok száma nem csökken, sőt még szenzitivitásuk is nő az angiotenzin-II vasopresszor hatása iránt.

Ismert, hogy a prosztaciklinok jelentős szerepet játszanak a terhesség során. Az endothelialis sejtek által termelt prosztaciklin nem csak az erek dilatált állapotához járul hozzá, hanem növeli a presszorok iránti rezisztenciát is. Praeclampszában az arány megfordul, a thromboxán-szint növekedése idézi elő a vazokonstriktációt és az aggregáció fokozódását is. Egyes tanulmányok szerint a prosztaciklin termelődésének csökkenése és nem a thromboxán szintjének emelkedése már hónapokkal előre jelezheti a praeclampszia klinikai kezdetét.

Praeclampszában a plazmavolumen és a perctérfogat csökken. A magas vérnyomást elsősorban a már említett megnövekedett szisztémás vaszkuláris rezisztencia okozza, mely a presszorok iránti szenzitivitásnak és a megnőtt thromboxán-prosztaciklin-aránynak köszönhető. Ezek a változások ellentétesek az élettani terhességben bekövetkező adaptációs folyamatokkal, hiszen ott a cél az uteroplacentáris perfúzió növelése ezen mechanizmusok felhasználásával.

A renális perfúzió csökkenésének következményeként a glomeruláris filtrációs ráta jobban csökken, mint a vese vérátáramlása, ezáltal csökkent filtrációs frakciót eredményezve. A húgysav clearancének csökkenése szintén egy fontos jele a praeclampsiónak, mivel gyakran jóval a betegség egyéb tünetei előtt manifesztálódik. A vesekárosodás és a proteinuria egy másik fontos faktor a betegség mielőbbi diagnosztizálásában. A változások általában szülés után gyorsan mérséklődnek, de akár a harmadik-negyedik postpartum hónapig is fennállhatnak.

A bikarbonát-retenció, a kalcium-excrécio növekedése szintén gyakori. A praeclampsias terhesekre a kalcium-excrécio növekedése és a következményes hypokalcia jellemző. Erre figyelmeztethet a D-vitamin csökkent szintje és a parathyreoid hormon emelkedése is.

A vasospasmus és a fibrin-precipitáció kombinációja májelégtelenséghez vezethet. Az elégtelenség a közepesen emelkedett májenzim-értékektől a HELLP-szindrómán keresztül a subcapsularis májvérzésig terjedhet, akár májrupturát is okozhat.

Az agyi vérzéssel járó állapotok a legkomolyabb következményei lehetnek a praeclampsiónak. Enyhébb központi idegrendszeri manifesztációként jelentkezhet a fejfájás, szemkáprázás vagy a kortikális vakság. Ezek elvileg átmeneti elváltozások, melyek a magas vérnyomás csökkentésekor vagy legkésőbb szülés után megszűnnek. (Paulin, 2009.)

4. HEMODINAMIKAI ALAPOK

A szív perctérfogata az a vérmennyiség, amelyet az egyik szívkamra egy perc alatt a csatlakozó nagyérbe juttat. A perctérfogat a fiziológiai standardértékek egyike, amely a testméretektől függ. Az 1 m^2 testfelületre vonatkoztatott perctérfogat értéke a szívindex. Álló testhelyzetben a perctérfogat 25-30%-kal csökken, fizikai erő kifejtésénél 3-4 szeresére nőhet a mozgás intenzitásától függően. A perctérfogat a verőtérfogat és a szívfrekvencia szorzata. Általában a perctérfogatot határozzuk meg, és ebből számítjuk a szívfrekvencia ismeretében a verőtérfogatot. Újabban echokardiográfiás vagy impedancia-kardiográfiás eljárásokkal a verőtérfogat közelítő becslése is lehetséges, ebből számítható a perctérfogat.

4.1. Hemodinamikai paraméterek

Perctérfogat (CO) = verőtérfogat (stroke volume) x pulzusszám

Középartériás nyomás (MAP) = (szisztolés vérnyomás + 2x diasztolés vérnyomás)/3

Szívindex (CI) = CO/testfelszín

Előnye a perctérfogattal szemben, hogy függetleníti a perctérfogat értékét a testmérettől, így az egyes betegek értékei összehasonlíthatók. Egy konkrét esetben sokkal fontosabb a CO vagy CI változásának követése, mint az, hogy önmagában mennyi a pillanatnyi abszolút érték. Normál tartománya: 2,5-3,5 liter/perc/ m^2

Pulzustérfogat (stroke volumen) = CO/szívfrekvencia

Utal a szív működés hatékonyságára. Alacsony értékek esetén a szív üresen ver, de a normál tartomány feletti értékek önmagukban sem jelentik a Frank-Starling mechanizmus optimális kihasználtságát. Normál tartománya 60-90ml

Perifériás érellenállás (szisztémás vaszkuláris rezisztencia) = MAP x 80/CO

Jól tükrözi a nagyvérkör tónusát, fő komponense a bal szívfél afterloadjának. A magas SVR vazokonstrikciót jelez (pl. alacsony perctérfogat, katekolamin hatás esetén) az alacsony SVR vazodilatációt (pl. szepszis, anafilaxia esetén).

4.2. Hemodinamikai paraméterek mérési lehetőségei

Intakt keringési körülmények között a szívizom pumpafunkciójának, a hemodinamikai paramétereknek megítélésére olyan módszerek jöhetnek szóba, amelyek a térfogatváltozásokat vagy a nyomásváltozásokat vagy a kettő összefüggését mérik.

A perctérfogat az egyik legfontosabb keringésélettani standard értékek egyike, meghatározása ezért volt nagy jelentőségű. A modern kardiológia és szívsebészet fejlődésével azonban a meghatározásnak klinikai jelentősége is lett.

Az első használható elvet a perctérfogat meghatározására 1870-ben Adolf Fick dolgozta ki, az ezen elv alapján kifejlesztett eljárásokat ma is széleskörűen használják.

A mérési technikákhoz eredetileg invazív monitorizálás volt szükséges. A méréshez szükséges alapvető kritérium szerint a nagyvérköri és a kisvérköri véráramlás azonos. A kisvérköri áramlás meghatározása ezért megadja a bal kamra perctérfogatát is. Indikátorfelhíguláson (dilution) alapuló eljárások elvét G. N. Stewart javasolta, majd W. F. Hamilton dolgozta ki. A kezdetben alkalmazott festékdilutios eljárást (Ewans-kék, Cardio-green) termodilutios eljárás váltotta fel.

A keringési perctérfogat mérésének jelenleg a klinikumban alkalmazott legelterjedtebb invazív módja a jobbszívfél katéterezés (Swan-Ganz-Katéter) során alkalmazott termodilúciós technika. (Fonyó, 1997.)

4.2.1. Invazív mérési lehetőségek

4.2.1.1. Transzpulmonális termofilúciós technikák (TDA)

A centrális vénába adott hőbolus hatását az arteria femoralisba helyezett artériás kanül hőmérőszála regisztrálja. Míg a TDp a kisvérkör artériás oldalának egy részét tekinti a vérkeringés reprezentatív mintavételi helyének, addig a TDA hosszabb szakaszból, a teljes kisvérkör és a nagyvérkör artériás szakaszának egy részéből következtet az egész keringésre. Az időben és térben kiterjedtebb minta csökkenti a lélegeztetés befolyásoló hatását és más (de ugyanúgy Stewart-Hamilton elven alapuló) algoritmust használ a perctérfogat meghatározására. A bolus-hatás görbe integrálásából számolt perctérfogat és a lefutásából nyert időadatok birtokában a perfúzió a térfogat és az idő hányadosaként jellemezhető, ezen alapösszefüggés alapján különböző, a keringést jellemző térfogatokhoz juthatunk, melyek a nyomásokkal (CVP, artériás nyomás) együtt a vérkeringés pontos megítélését teszik lehetővé.

Ezt és az újabb transzpulmonális termofilúciós technikákat (PICCO, COLD) invazivitásuk korlátozhatja bizonyos helyzetekben, különösen elterjedt alkalmazásuk a gyermek-anaeszteziológiában.

4.2.1.2. NICO: non-invasive CO monitoring

A kilégzett levegő CO_2 koncentrációja alapján, szintén a Fick-elv felhasználásával számítja ki a hemodinamikai paramétereket.

4.2.2. Non-invazív mérési technikák

Egyes betegtípusok esetén nem feltétlenül az invazív méréstechnikák alkalmazása szükséges. Az utóbbi 40-50 évben több olyan megoldást is megismertünk, melyek invazivitás nélkül, viszonylag pontosan határozzák meg a centrális hemodinamikai paramétereket.

4.2.2.1. Echokardiográfia

A Doppler-elv szerint a mozgó tárgyról kibocsátott hang frekvenciája megváltozik. A Doppler-echokardiográfia alapját tehát az ultrahang-frekvencia változása biztosítja. A szívben a vörösvértestek jelentik a mozgó „tárgyat” és a kívülről rájuk bocsátott ultrahang frekvenciájának változását mérhetjük az ultrahang-készülék segítségével. A Doppler-eltolódás mértékéből a vörösvértestnek nem csak sebessége, hanem iránya is meghatározható.

A kétdimenziós, az M-mód és a Doppler-echokardiográfia a klinikai gyakorlatban a leggyakrabban alkalmazott módszerei az echokardiográfiának.

M-mód

Az M-mód görbén mért bal kamrai végsystolés és végdiastolés átmérőből egyszerű képlettel megkapjuk a végsystolés és végdiastolés volument. A kettő különbsége (végdiastolés volumen mínusz végsystolés volumen) a lökettérfogat (stroke volume, SV). A lökettérfogat és a szívfrekvencia szorzata a perctérfogat (cardiac output), amelyet a testfelszínnel osztva kapjuk a szívindexet (cardiac index).

Kétdimenziós echocardiográfiával megítélhető a myocardium kontraktilitása, a szívbillentyűk nyitódása és záródása. Az egyik leggyakrabban használt módszer az M-mód echocardiográfia, mellyel a balkamra végdiastolés és végsystolés átmérője határozható meg. A perctérfogat ezt követően a verőtérfogat és a szívfrekvencia szorzatából számítható.

Doppler-módszer

Pulzatis Doppler-módszer. A módszer alkalmazásakor a vizsgálófej egyik kristályát „kihagyják” a képalkotásból és ez „külön életet élve” ultrahangot bocsát ki, majd a visszavert jelet méri. A visszavert jel esetében elemzi a frekvenciaeltolódás mértékét, a frekvenciaspektrum szélességét. A kibocsátott és visszaverődött pulzushullámok utazási ideje alapján meghatározható a vizsgálófejtől való távolság és így bizonyos mélységben az áramlási sebességet vizsgáljuk. A pulzatis Doppler-módszer a bal kamra diastolés működésének vizsgálatára használható, segítségével a perctérfogat is meghatározható.

Doppler-hemodinamika. A Doppler-technika használatával számos olyan hemodinamikai értékű adatot nyerhetünk, amelyet eddig csak invazív módszerek nyújtottak. A Doppler-hemodinamika körébe tartozik a billentyűszűkületek felett mért nyomásviszonyok meghatározása, a mitralis és aortabillentyű felszínének kiszámítása az elégtelenség mértékének megállapítása is. Meghatározható a visszaáramlás térfogata, illetve ennek aránya a perctérfogathoz, a regurgitációs frakció, a bal kamra végdiastolés nyomása és a bal kamra összehúzódó képessége, és kiszámítható az arteria pulmonalis systolés nyomása is. Amellett, hogy szívkatéterezést ma leggyakrabban koronarográfia céljából végzünk, a nyomásmérések meghatározásához a Doppler-technika bevezetése óta csak ritkán kerül sor.

4.2.2.2. Impedancia-kardiográfia (IKG)

Az 1960-as években kifejlesztett IKG olyan, nem invazív módszer, mely alkalmas ütésről ütésre minden egyes szívakció által kilökött verővolumen mérésére, ezáltal a keringő perctérfogat folyamatos követésére. Az impedancia kardiográfiát először Atzer és Lehmann kísérletei után Kubicek és munkatársai írták le. Secher és munkatársai már 1979-ben alkalmazták a vizsgálómódszert terhességben is. (Kubicek et al., 1966., Secher et al., 1979.)

A módszer nem invazív, alkalmazása nem jelent megterhelést a beteg számára. Pontos verővolumen mérésre a fiziológiás vagy attól kevéssé eltérő mellkasi folyadék összetétel esetén használható, az irodalmi adatok alapján elsősorban a keringési változások követésére alkalmas. Hátránya, hogy egyes folyamatokban nem használható (mellkasi, szívsebészeti beavatkozások), illetve egyes kórállapotokban (szeptikus, politraumatizált betegek) a számolt perctérfogat a szokásos termofilúciós technikákkal nem teljesen korrelál megfelelően. Nem invazív természete miatt még így is ígéretes lehetőség a hemodinamikai monitorizálás invazív eszközeivel szemben. (Czuczor et al., 2008.)

Az IKG a mellkasi szervek és szövetek impedancia változását méri biológiaiilag inert árammal szemben. A mellkasi impedanciát legjobban a mellkasi vérulomen mennyisége, eloszlása és áramlása befolyásolja, így az alap-impedancia regisztrátumon a szívrevolúciókkal szinkron a kilökött vérmennyiséggel arányos amplitúdó moduláció jelenik meg, és lényegében ebből származtatható a pulzustérfogat. Az impedancia időbeni változásának görbéje, illetve annak idő szerinti első deriváltja segítségével kalkulálható a verővolumen. Az impedancia mérés mellett EKG és fonokardioram segítségével jól felismerhetőek a szív ciklus releváns referencia pontjai, így számítható a szívfrekvencia, a szív által egyetlen összehúzóódás alatt kilökött vérmennyiség (SV), ebből pedig a perctérfogat a következő egyenlet segítségével:

$$SV = \rho \times (l^2 \times Z_0^{-2}) \times dZ / dt_{\max}^{-2} \times LVET$$

Ebben az egyenletben a ρ a vér viszkozitására jellemző állandó, a l a mérőelektrodák között mérhető távolság centiméterben, a Z_0 az alapimpedancia, a LVET a bal kamrai ejekciós idő másodpercben, a $dZ/dt_{\max}^{-2}$ az impedanciakardiogram idő szerinti első deriváltjának maximuma.

Az impedancia-kardiogram a mellkasi szervek és szövetek, magas frekvenciájú (100KHz) és kis energiájú (1-4mA) árammal szemben tanúsított impedancia-változásának regisztrálása. Az alapimpedancia (Z_0) mértéke fordítottan arányos a mellkasban lévő folyadékmennyiséggel. A Z_0 változásából adott esetben volumen-túladagolásra vagy tüdőödéma kialakulására lehet következtetni. A mellkasi vértömegnek a szív ciklus során történt elmozdulásával szinkron, az alapgörbén amplitúdómoduláció mutatkozik ($dZ/dt_{\max}$). A modulált görbe értékelése lehetőséget ad a keringési paraméterek meghatározására. A regisztrált görbén, illetőleg annak első deriváltján, a szív ciklus referenciapontjai egyértelműen jól felismerhetők.

A verővolumen a Kubicek-képlet alapján függ tehát az elektrodák távolságától, az alap-impedanciától (Z_0), a kamrai ejekciós időtől (LVET) és az IKG derivált maximumától ($dZ/dt_{\max}$), amely a szisztole során a balkamra-kiáramlás sebességével arányos és ütésenként dinamikusan változhat. A mérések során az l tulajdonképp egy páciensnél konstans, a vizsgálat során a Z_0 állandónak tekinthető, így a verővolumen rövid idejű változásait az LVET határozza meg.

Az IKG-vel mérhető paraméterek közül a relevánsnak számító, elsődleges hemodinamikai paraméterek a szívfrekvencia (HR), szívperctérfogat-index (CI), verővolumen-index (SVI), perifériás ellenállás (SVR).

Az impedancia-kardiográf az egyetlen – szakszemélyzet nélkül is alkalmazható – noninvazív hemodinamikai mérőmódszer, amellyel elvégzett mérések lehetőséget adnak a pulzustérfogat, a perctérfogat, a perifériás ellenállás és a szisztolés időintervallumok, valamint a centrális vér volumen értékeinek meghatározásával az összes fontos és származtatott keringési paraméter változásainak követésére.

A noninvazív módszer lényegéből adódóan a vizsgálat a beteg számára nem megterhelő, jól tolerálható, reprodukálható és későbbi kontrollvizsgálatok során ambulanter is végezhető. A mérés technikai kivitelezéséhez szükség van a végtagi EKG-elvezetésekre, négy pár elektródra az impedancia-változás rögzítésére valamint egy mikrofonra a szívhangok regisztrálására.

A fonokardiogram detektálásához szükséges mikrofon pozicionálásához elengedhetetlen a szívhangok punctum maximumának meghatározása, amely az esetek többségében az Erb-pont. A mikrofont stabilan kell rögzíteni a mellkashoz, hogy pontos, értékelhető adatrögzítés történhessen. Az impedancia-változás rögzítését 4 pár elektródával lehet kivitelezni, melyek közül 2 pár konstans oscillator vagy generátor és 2 pár feszültségmérő elektróda. Az IKG elektródáinak minden mérésnél a meghatározott anatómiai helyekre kell kerülniük: a felső mérőelektróda-pár a nyak oldalvonala és a supraclavicularis régió metszéspontja mögött, illetve felett, az alsó mérőelektróda-pár pedig a processus xyphoideus magasságában a mellkason a középső hónaljvonalban helyezkedik el. A felső generátor elektródapárt a nyak két oldalára a mérőelektródák fölé, azoktól 2-3 cm-re, az alsó generátor elektródapárt pedig a középső hónaljvonalban lévő mérőelektródák alá, azoktól 2-3cm-re rögzítjük. (Kardos et al. 2001.)

A centrális hemodinamika vizsgálmódszerei közül terheseknél a Pécsi Tudományegyetem Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. óta már alkalmazzuk az Impedancia Kardiográfiát. Amellett, hogy noninvazív vizsgálmódszer, korrekt használata könnyen, gyorsan elsajátítható. A nemterhes állapothoz képest terhességben az IKG által mérhető paraméterek normál értékei a terhességi héttől is függnnek, hiszen a terhesség során folyamatosan változik a mellkas ellenállása (annak mérete, és összenyomtatása miatt), a vérnyomás, a perifériás ellenállás.

Az IKG a vizsgálat során a mellkast elektromosan homogénnek feltételezi, terhesség során, ha minimálisan is, de befolyásolja az eredményeket a mellkas alakjának, a szív helyzetének, valamint az extracelluláris folyadéknak változása.

Emiatt az IKG alkalmazása nem feltétlenül a hosszútávú, utánkövetéses vizsgálatok végzésénél, hanem az egyes terhességi korokban a fizikai aktivitás, testhelyzetváltozás miatti eltérések illetve az azonos terhességi korokban összehasonlítható vizsgálatra alkalmazható.

5. IKG ALKALMAZHATÓSÁGA TERHESSÉGBEN

5.1. Élettani terhesség során alkalmazott IKG

Klinikánkon már 1996-ban történt vizsgálatok során 70 egészséges terhesnél mérték a hemodinamikai paramétereket a különböző gestációs korokban, melynek célja a terhesség alatti keringési paraméterek változásának követése volt. A terhességi kor alapján 5 csoportot különítettek el az alábbi táblázat szerint:

1. táblázat – élettani terhességben elkülönített csoportok beosztása

	1	2	3	4	5
Terhességi kor (hét)	11-18	19-26	27-32	33-36	37-41
Elemszám (fő)	13	11	14	14	18

Az első csoporthoz képest a második csoportban a SV, SVI, CO és CI értéke is jelentősen megemelkedett, emellett az SVR csökkenése pedig szignifikáns volt. A 3-5. csoportban a hemodinamikai paraméterek fokozatosan csökkentek, értékük a megközelítette a koraterhességi értékeket, annak ellenére, hogy az irodalmi adatok alapján az SV és CO értéke terhesség alatt folyamatosan nő. E paradoxonnak vélhetően az az oka, hogy az impedancia kardiográfia során a mellkast elektromosan homogénnek tekintjük. Terhesség alatt azonban az anatómiai viszonyok is megváltoznak, ami a mellkasi szervek vérellátását is érinti, emiatt észleltük a mért értékekben a csökkenést a terhesség előrehaladtával. Az egyes csoportokban meghatározásra kerültek az átlagértékek, melyeket ezt követően a hypertonias terheseknél mért értékekkel hasonlítottuk össze.

5.2. Terhességi hypertonia esetén alkalmazott IKG

Az élettani terhesség mellett a Pécsi Tudományegyetem Szülészeti Klinikáján 39, hypertonia miatt observált gravidánál történek impedancia kardiográfiás vizsgálatok. A várandósokat a fentiekhez hasonlóan 5 csoportba osztottuk a terhesség kor alapján. Az itt mért adatokat az egészséges terhesek adataival összehasonlítva kiderült, hogy magasvérnyomás esetén a SV szignifikánsan nem különbözött a normális terhességi adatoktól. A perifériás ellenállás viszont szignifikánsan nőtt a hypertonias gravidáknál.

A méréseket követően ezekből a graviditásokból született újszülöttek súlyát hasonlítottuk össze a két csoportban. A születési súlyt korrigáltuk az ismert képlet szerint:

$$\text{Korrigált születési súly} = (\text{magzati születés súly} + z) / \text{gestatios kor}$$

Ezen képletben a z értéke a terhességi héttől függően csökken a terhesség előrehaladtával, 37-40. gestatios hét között értéke nulla.

Egészséges terheseknél a magasabbnak mért verőtérfogathoz magasabb születési súly társult. A hypertonia miatt kezelt gravidáknál pedig a CO emelkedett értékeivel járt együtt a magasabb születési súly.

A harmadik trimeszterben lévő csoportok adatainak összehasonlítása során az SV, SVI valamint a CO szignifikáns, egyenes arányú, a SVR pedig szintén szignifikáns, de fordított arányú összefüggést mutatott a korrigált magzati születési súllyal.

Az eddigi nemzetközi vizsgálatok eredetileg a kóros terhességekre összpontosítottak. Több szerző írta már le a magzati súly és a mért hemodinamikai paraméterek összefüggéseit hypertonias, praeclampsias esetekben:

- Nisell munkacsoportja enyhe praeclampsias gravidáknál bizonyította, hogy intrauterin retardáció esetén az anyai SV és CO szignifikánsan kisebb, mint ugyanebben a csoportban a normál születési súlyú magzatok édesanyáinál mért értékek (Nisell et al., 1988.),

- Easterling munkacsoportja pedig hypertonias terheseknél írta le, hogy a magzat alacsonyabb születési súlya esetén az anyákban a terhesség során emelkedett SVR mérhető. (Easterling et al., 1990.)

Saját vizsgálataink az egészséges terhesek között szintén bizonyítják, hogy a nem hypertonias esetekben is függ az a magzati súly az anyai hemodinamikától: nagyobb CO, csökkent SVR esetén nagyobb magzati súllyal számolhatunk. Magasvérnyomás esetén emelkedik a SVR, ilyenkor alacsonyabb a magzati születési súly is. Vizsgálatunkból az is kiderült, hogy a magzati születési súly nem kifejezetten az anyai vérnyomás függvénye, hanem alepény perfúziójával van összefüggésben. A magasabb CO mellett a lepényhez egységnyi idő alatt több vér jut, ha ugyanakkor a SVR is alacsony, ez még növeli a placentához jutó vér mennyiségét, mely hozzájárul a magzati jólléthez, ezáltal a magzat növekedéséhez is.

5.3. Hemodinamikai mutatók és a magzati állapot közti összefüggések élettani terhességben

Munkacsoportunk egészséges, 36-39. gestatios hét közti terheseknél mérte a centrális hemodinamikai mutatókat, miközben a magzat állapotát NST-vizsgálat során regisztrálta. Arra kerestünk válaszokat, hogy a centrális hemodinamikai paraméterek milyen mértékben változtatják a magzati oxigén-ellátást a testhelyzet függvényében. (Tamás et al., 2007.)

Ismert tény, hogy az anya bal oldalra fordulása esetén a magzati NST-n lényegesen több acceleratio detektálható, mint hanyattfekvő helyzetben. (Abitbol et al. 1986.; Nathan et al., 2000.; Cito et al., 2005.) Amennyiben a várandós a hátán fekszik, az uterus nyomja a vena iliacat, ezáltal csökken a preload, mely miatt kevesebb vér áramlik át a szíven, kevesebb vér oxigenizálódik a tüdőben, adott szív ciklus alatt a lepényhez jutó vér mennyisége, oxigénszaturációja is csökken. A régóta ismert vena cava inferior szindróma is erre a tényre vezethető vissza.

A Klinikánkon történt kutatás során 100 egészséges, terminusban lévő (36-39. gestatios hét közti), NST-re jelentkező várandóst vizsgáltak. Az adatok feldolgozása Student t-tesztel és korreláció analízissel történt. Hanyatt és bal oldalfekvő helyzetben történtek az NST, majd a hemodinamikai vizsgálatok is, melyek eredményei közül kiemelendő, hogy a bal oldalfekvő helyzetben készült NST-vizsgálatok során az acceleratiók száma 25%-kal nőtt, emellett a verőtérfogat 12%-os növekedését valamint a pulzusszám 10%-os csökkenését észlelték szignifikánsan nem változó CO mellett. Ebből az eltérésből kiindulva írták le a szerzők, hogy a magzat oxigenizációját lényegesen befolyásolja a lepény vérellátása, vélhetően az eltérő hemodinamikai paraméterek függvényében. A vizsgálatból kiderült az is, hogy a verőtérfogat csökkenése esetén emelkedik a szívfrekvencia. (Tamás et al., 1996., Tamás et al., 2007.)

5.4. A magzat születési súlya és az anyai perctérfogat közti összefüggések

Az élettani hemodilutio alapvető fontosságú a terhesség kiviseléséhez, a magzat lepényen keresztüli vérellátása is ezen a tényen alapul. A hemodilutio elmaradása szoros összefüggésben van az intrauterin növekedési retardatio és a praeeclampsia kialakulásával. (Tamás et al., 2003.)

A nemzetközi irodalom kóros terhességekben említi az anyai hemodinamikai értékek és a magzat várható súlya közti összefüggéseket. Enyhe praeeclapsiával együttjáró intrauterin retardatio esetén az anyai stroke volumen és cardiac output is szignifikánsan alacsonyabb, mint az átlagos súlyú magzatok édesanyjánál mért esetekben. Szintén a nemzetközi közleményekben több szerző leírja, hogy a hypertonias terheseknél a magzati súly csökkenése az anyai perifériás ellenállás emelkedése esetén kisebb mértékű. (Tamás et al., 2016.; Lain et al., 2002.)

Klinikánkon kutatásaink során szintén szignifikáns összefüggéseket észleltünk. Ha a szív munkája fokozottabb, növekszik a magzati súly. Hypertonias terheseknél, emelkedett a perifériás érellenállás esetén alacsonyabb magzati súllyal kell számolni. Amennyiben a vérnyomás emelkedése nem társult a perifériás érellenállás növekedésével, a magzati súlyban nem volt eltérés a nem hypertonias terhések magzataihoz képest. (Tamás et al. 2003.)

A praeeclampsia kórereditét még mindig nem ismerjük teljesen. Kialakulásában több tényező játszik szerepet, de a pathomechanizmus kutatása a mai napig tart. Számos szerző cikkében az alacsony percvolumen, növekedett keringési ellenállás, alacsonyabb magzati súly szerepel, ugyanakkor szintén jelentős mennyiségű azon publikációk száma, ahol a praeeclapsiával együtt magas perctérfogatot, alacsony keringési ellenállást, magasabb magzati születési súlyt említene a szerzők. (Callaway et al., 2009.; , Visser et al., 1991., Naeye et al., 1981.)

Klinikánkon 2003-ban történt vizsgálat alapján a magzati születési súly összefüggésben van az anyai hemodinamikai mutatókkal, az anyai testsúllyal, BMI-vel. Az anyai CO növekedése csökkent keringési ellenállás mellett nagyobb anyai és magzati súlyt eredményez, a CO jelentős csökkenése emelkedett keringési ellenállással, lényegesen kisebb magzati születési súllyal jár együtt. (Easterling et al., 1989., Tamás et al., 2007.) Az eltérő centrális hemodinamikai mutatók esetén a terhesnél mért proteinuria is eltért. A terhesség korai szakaszában jelentkező praeclampsia alacsonyabb CO-val, nagy mennyiségű proteinuriával járt együtt. A későbbi terhességi korban (34-35. gestatos hét után) jelentkező esetekben magasabb CO, kisebb mértékű proteinuria volt jellemző. A nemzetközi irodalmi adatokhoz hasonlóan a praeclampsiát klinikánkon sem tekintjük egységes kórképnek, kezelésében szintén eltérő elvek érvényesülnek a hemodinamikai mutatók függvényében. (Tamás et al., 2016.)

5.5. A magzat állapota és az anyai hemodinamika közti összefüggések

Irodalmi adatok szerint praeeclampsia esetén az újszülötteknél az átlagosnál nagyobb, de az átlagosnál kisebb születési súly valószínűsége is nő. Emiatt is felvetődik, hogy a praeeclampsia nem feltétlenül egységes kórkép. Klinikánkon is történt retrospektív vizsgálat, mely során a hypertonia miatt hospitalizált, 32. gestatios héten túli gravidákat vizsgáltuk, akiknél a vérnyomás-emelkedés a 20. terhességi hét után kezdődött, valamint emellett szignifikáns fehérjevizelés is detektálható volt. Az adatokat a magzati születési súlyok alapján két csoportra osztottuk, az egyik csoportban az irodalmi adatok alapján átlagos, vagy annál nagyobb súlyú, míg a másikba az átlagosnál kisebb születési súlyú újszülötteket szülő nők kerültek. A vizsgálat során regisztráltuk az életkort, a magasvérnyomás jelentkezésének idejét, a fehérjevizelés mértékét, a maximális középarteriás nyomást, a centrális hemodinamikai paramétereket, szüléskori anyai testsúlyt, testtömeg-indexet, terhességi kort, várandósság alatti súlygyarapodást, valamint az előforduló pathológiás magzati állapotokat (kóros CTG, flowmetria, oligohydramnion).

Az adatok feldolgozása során kiderült, hogy a nagyobb születési súlyú újszülöttek édesanyáinál szignifikánsan magasabb anyai életkor, percvolumen, szívindex, testsúly, testtömegindex és szüléskori terhességi kor volt regisztrálható. Átlagosnál alacsonyabb születéskori súly esetén pedig a magasvérnyomás hamarabb jelentkezett, magasabb volt a fehérje mennyisége a vizeletben, valamint emelkedettnek mérték a szisztémás vascularis ellenállást is. A kóros umbilicalis flowmetria, kóros CTG illetve az oligohydramnion szintén csak ebben a csoportban jelentkezett. A nagyobb magzati súlyú csoportban a születési súly korrelált a terhességi súlygyarapodással, a kisebb magzati súlyú csoportban pedig fordítottan volt arányos a proteinuria mértékével.

Ezen vizsgálat során tehát megállapítást nyert, hogy a magzati súly praeeclampsia esetén is szoros összefüggésben van az anyai hemodinamikával, a betegség során jelentkező magasvérnyomással, proteinuriával, valamint az anyai testsúllyal. Emellett igazolódott az is, hogy a magzati születési súly alapján alkotott két csoport szignifikánsan eltér a mért paraméterek tekintetében.

Az eredmények alapján is egyre inkább bizonyítottnak látszik, hogy a praeeclampsia nem egységes kórkép. Az egyik forma, mely nagyobb magzati

születési súllyal jár együtt, vélhetően a hyperperfusio eredménye, későbbi terhességi korban jelentkező hypertoniával jár együtt. Ilyenkor a lepényi vérellátás is jobb, emiatt lesz magasabb a magzati súly is. A másik forma, mely alacsonyabb magzati születési súlyt eredményez, hypoperfusio miatt alakul ki. Ilyenkor a már régóta kutatott, praeclampsziában klasszikusan leírt elváltozások voltak megfigyelhetők: lepényi vérellátás romlása, parenchymás szervek hypoperfusioja, emiatt növekvő proteinuria, magzati növekedési retardatio, oligohydramnion. Ebben a csoportban korábbi terhességi korban jelentkezett a magasvérnyomás is, de mértéke nem volt az előző csoporténál magasabb.

A vérnyomás-emelkedés mértéke szerint tehát nem különíthető el a két csoport, azonban az egyéb anyai mutatókban észlelt eltérések figyelmeztethetnek a folyamat alakulására. Tekintettel arra, hogy az anyai testsúly és BMI mellett szignifikánsabb összefüggést találtunk a hemodinamikai mutatók és a magzati születési súly között, ezen módszert javasoltuk a két csoport elkülönítésére.

2. táblázat – A terhességi mutatók összehasonlítása átlagos vagy annál nagyobb és az átlagosnál kisebb magzati születési súly esetén praeclampsziában

	Átlagos vagy annál nagyobb magzati súly (n=23)	Átlagosnál kisebb magzati születési súly (n = 14)	p
Hypertonia megjelenése (hét)	35,8 ± 0,81	31,4 ± 1,12	< 0,001
Maximális MAP (Hgmm)	117,7 ± 1,82	123,5 ± 2,24	NS
Maximális proteinuria (g/nap)	0,82 ± 0,124	2,47 ± 0,581	0,015
CO (l/perc)	8,5 ± 0,28	5,6 ± 0,40	< 0,001
CI (l/perc/m ²)	4,5 ± 0,28	3,0 ± 0,19	< 0,001
SVR (dyn*sec*cm ⁻⁵)	1041,1 ± 61,55	1702,1 ± 167,68	0,002
Anyagi testsúly (kg)	94,9 ± 2,62	76,3 ± 3,67	< 0,001
Anyai BMI (kg/m ²)	35,8 ± 1,10	29,6 ± 1,37	0,001
Oligohydramnion	0	10	-
Kóros flow vagy CTG	0	7	-
Terhességi kor szüléskor (hét)	38,3 ± 0,41	36,6 ± 0,64	0,035
Korrigált születési súly (g/hét)	95,8 ± 2,16	66,3 ± 2,75	< 0,001

6. PRAEECLAMPSIA FORMÁI

6.1 A gestatio hypervolaemias hypertonia más, mint a klasszikus praeclampsia

A praeclampsia ugyan igen súlyos terhesség alatti szövődményekkel járó kórkép, etiológiája azonban még mindig nem teljesen ismert.

A magasvérnyomás megjelenésének ideje szempontjából a betegek alapvetően két csoportra különíthetők el. Krónikus magasvérnyomásról azokban az esetekben beszélünk, amikor a vérnyomás-emelkedés már a terhesség előtt is fennállt vagy a terhesség 20. hetéig már jelentkezik, illetve, amennyiben a szülés után 12 héttel is fennáll. A terhesség során jelentkező (terhesség indukálta) forma esetén a vérnyomás csak a 20. terhességi hét után emelkedik, szülést követően visszaáll a normotensiv állapot. (Sibai et al., 1996.)

Lényeges különbség ezen kívül a két csoportban, hogy a krónikus hypertonias terhesek magzatai között ugyan magasabb az intrauterin növekedési retardatio gyakorisága, de a perinatalis mortalitas ebben az esetben nem tér el a nem hypertonias terhesekhez képest. (Xiong et al., 2000.; Rasmussen et al., 2003.; Vatten et al., 2004)

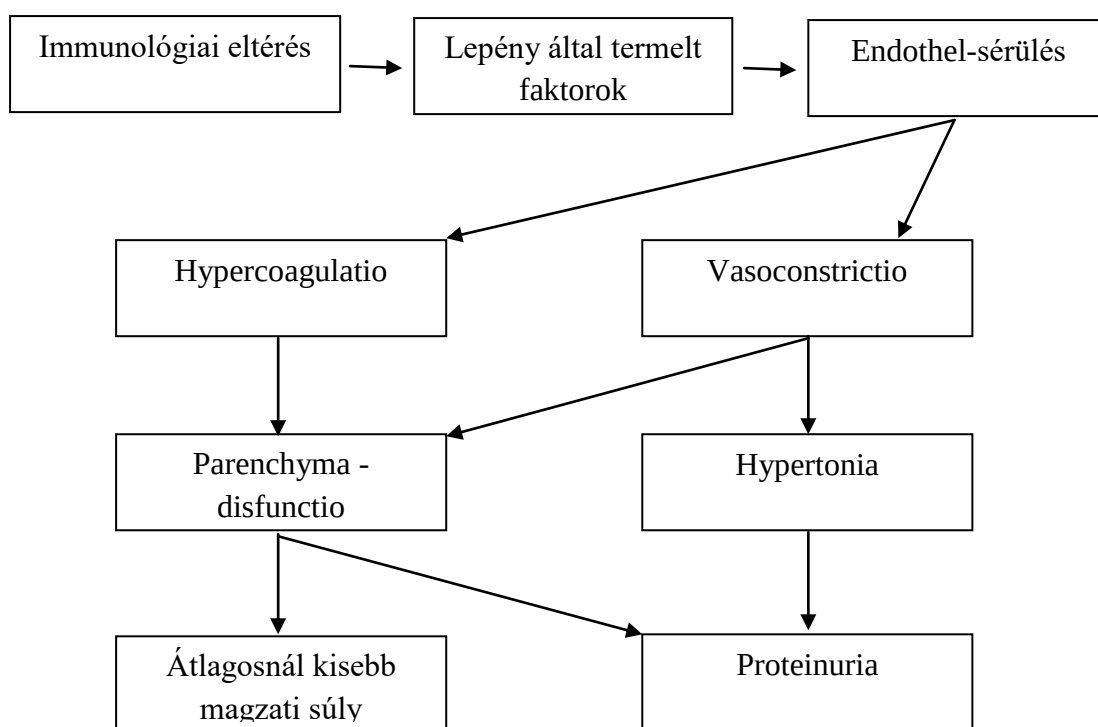
A terhesség alatt jelentkező (terhesség indukálta) hypertonia a terhességek 2-7%-ában jelentkezik. Az utóbbi időben a terhesség indukálta hypertoniát is további két alcsoportra osztják, korán (early-onset gestational hypertension) és későn (late-onset gestational hypertension) jelentkező kórképet különítenek el. A két csoport elnevezése nem tükrözi hűen a csoportok közti eltérést, hiszen ez csak a magasvérnyomás jelentkezésének idejére (terhességi kor) utal, a két csoport közti egyéb különbségek ebből nem derülnek ki világosan. Az a tény már régóta ismert, hogy praeclampsiaiban emelkedett szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, csökkent vérmennyiséget említene az irodalomban. (Gallery et al., 1979.; Wallenburg et al., 1988.; Visser et al., 1991.) A terhesség szempontjából fontos szervi dysfunctio, következményes lepényi elégtelenség, oligohydramnion, intrauterin növekedési retardatio, magzati hypoxia a hypoperfusioból adódik. (Lain et al., 2002.) Más tanulmányok azonban emelkedett CO-t, alacsony SVR-t közöltek le praeclampsia esetén, a terhességekből ezen esetekben a magzati születési súly is magasabb volt,

mely a következményes hyperperfúziós állapotból adódott. (Easterling et al., 1990.; Easterling et al., 1991.) Mivel alacsonyabb CO esetén alacsonyabb születési súlyt mértek, magasabb CO pedig magasabb születési súllyal járt együtt, a praeeclampsia két típusának elkülönítése (hypo- illetve hyperperfúziós) vált szükségessé. (Easterling et al., 1991.; Nisell et al. 1988.; Belfort et al., 1999.)

A hypertonia oka lehet az emelkedett szisztémás vascularis rezisztencia illetve az emelkedett perctérfogat is. Emelkedett SVR esetén a hypoperfúzió vezet a parenchymás szervekben észlelt működészavarhoz. Megnövekedett perctérfogat esetén pedig a hyperperfúzió áll a szervi eltérések hátterében. (Tamás et al., 2010.)

6.2. Hemodinamika korai praeclampszában

Az összegyűlt adatok alapján kimondható, hogy az anyai szervezet terhességhez alkalmazkodása nem megfelelő, mely alapja lehet a hypoperfúziós praeclampsziának. Ez a kórkép tulajdonképpen kétfázisúnak is felfogható. Az első fázisként a normálistól eltérő placentáció az endothel-sérülésen keresztül tehető felelőssé a második fázisként kialakuló szervi elváltozásokért. Az első fázisban anti-angiogén anyagok termelődnek (endoglin, fms-like tirozin-kináz, human interferon-inducible protein), melyek működésképtelenné teszik azokat a növekedési faktorokat (VEGF, PlGF, TGF- β), amik a normál placentációhoz elengedhetetlenek. (Venkatesha et al., 2006.; Maynard et al., 2003.; Gotsch et al., 2007.) Kimutathatóak továbbá az anyai vérben szabadgyökök, cytokinek (TNF- α), a normálistól lényegesen nagyobb számban magzati sejtek is, valamint az endothel sérülést bizonyító fibronectin, thrombomodulin, vWF. (Aly et al., 2004.; Luppi et al., 2006.; Holthe et al., 2004.; Taylor et al., 1991.; Minakami et al., 1993.; Roberts et al., 1989.) Az erek funkciójában, hemodinamikában, hemorrheológiában, hemosztázisban észlelt változások thrombocytákat aktiválnak, melyek a további endothel károsításon keresztül vezetnek a szervi eltérésekhez, következményes hypoperfúzióhoz az alábbi modell alapján.



1. ábra – Szervi eltérés kialakulásának folyamatábrája korai praeclampsia esetén

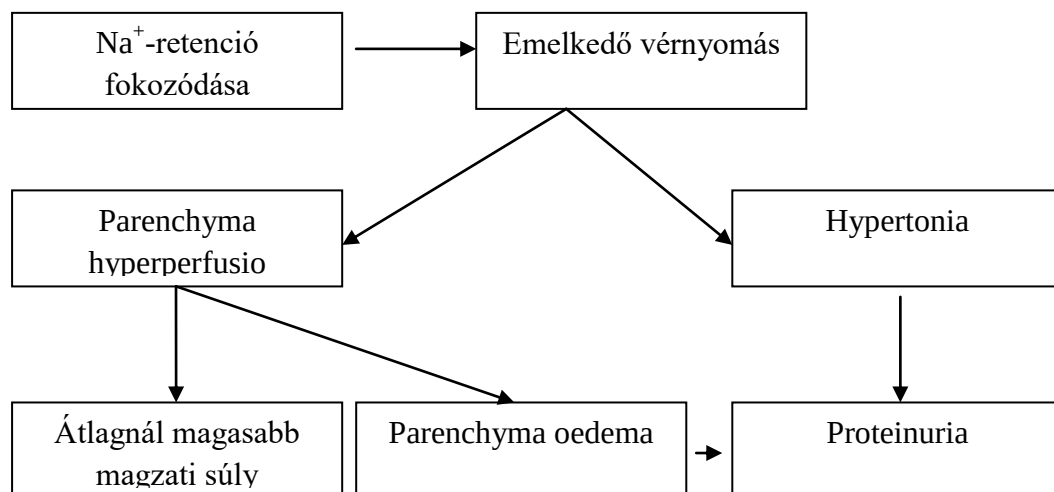
Az intact érendothel által termelt vasodepressorok miatt bekövetkező simaizom-relaxáció élettani terhességben alapvető (Matijevic et al., 1999.), mely hozzájárul a megnövekedett plasmavolumen mellett a következményes perctérfogat-emelkedéshez. (Redman et al., 2003.)

Hypoperfúziós praeclampsia esetén a relaxációs faktorok hiánya mellett a vasoconstrictor anyagok koncentrációjának növekedése okozza a plasmavolumen és a perctérfogat csökkenését, a szisztémás vaszkuláris rezisztencia és vérnyomás emelkedésével együtt. (Duke et al., 1993.) Ezáltal a lepényi keringés csökken, a magzati fejlődése elmarad a normálistól. A születési súly és az anyai perctérfogat közti összefüggést már több tanulmányban leírták normotensios és hypertoniás terhesek esetében is. (Tamás et al., 1996., Secher et al., 1979.)

6.3. Hemodinamika késői praeclampsiaában

A hyperperfúziós praeclampsia modellje a több tanulmányban is említett magas CO-val és SVR-rel járó praeclampsias betegek kapcsán került előtérbe. (Easterling et al., 1991.) A Hagen-Poiseuille egyenletből kiindulva ezekben az esetekben a hypertonia nemcsak az emelkedett SVR, hanem a szintén megnövekedett CO következménye is. A vasodilatatio és az emelkedett perctérfogat mellett a kapillárisok „áteresztővé válnak”, mely miatt generalizált ödéma alakul ki. (Kublickas et al., 1996.) Ennek egyik következménye lehet a tüdő- illetve agyödéma, emellett a vesékben fokozódó perfúzió miatt következményes proteinuria is kialakul, melynek mértéke a kórkép súlyosságával egyenesen arányos. (Gartner et al., 1994.)

A praeclampsia hyperperfúziós formájában a lepényi véráramlás is fokozott, emiatt az újszülöttek átlagos vagy átlagon felüli súllyal születnek. (Naeye et al., 1981.) A vérvolumen növekedése szempontjából kiindulópontnak a vasodilatatiót tartják, de nem tisztázott még, hogy a vasodepresszorok fokozódó termelése vagy a növekvő Na^+ -visszaszívás járul hozzá a következményes hypertoniához a hyperperfúziós formában. (Taufield et al., 1987.; Tamás et al., 1992.) Ebben a csoportban a várandósok jellemzően obeseek, ödémásak, terhesség alatti súlygyarapodás az átlag feletti. (Tamás et al., 2007.; Callaway et al., 2009.; Dunlop et al. 1978.)



2. ábra - Szervi eltérés kialakulásának folyamatábrája késői praeclampsia esetén

7. KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK PRAEECLAMPSIÁBAN

A kétféle praeclampsia tehát a kialakulási mechanizmusok eltérése alapján más kezelést igényel.

7.1. Korai praeclampsia kezelése

A hypoperfúziós formánál az értágítók (hydralazin, nifedipin) alkalmazása tűnik hasznosabbnak. (Heilmann et al., 2001.; Abalos et al., 2001.) A Ca-dobesilat a NO-termelésének növelésén keresztül járul hozzá a vérnyomás csökkentéséhez. (Tamás et al., 1999.) A magnézium-szulfát alkalmazása az eclampsia prevenciójában kap szerepet (Sibai et al., 2004.), a kortikoszteroidok használata pedig még az esetleges koraszülés előtt segíti a magzati tüdő érettségét. (Amorim et al., 1999.)

7.2. Késői praeclampsia kezelése

A hyperperfúziós praeclampsia kezelésében elsősorban nem a vasodilatator hatás fontos, hanem az esetlegesen kardioszelektív β -blokkolók alkalmazásától várható sikeres vérnyomás-kontroll. (Easterling et al., 1989.) A hemokoncentráció nélküli esetekben a diuretikumok használata is megfontolandó. Ebben a betegcsoportban a koraszülés (és annak indukciója) viszonylag ritka, a súlyos szövődmények közül a korai lepényleválás fordul elő minimalisan gyakrabban, mely vélhetően az ilyen esetekben jellemző extrém fokú ödéma következménye. (Tamás et al., 1992.)

7.3. Furosemid alkalmazása késői praeclampszában

A terhesség során kialakuló magasvérnyomás és a következményes proteinuria oka eltér az egyes esetekben. Korai praeclampsia során endothel-dysfuctio, romló mikrokeringés vezet a vese (proteinuria)- és lepényműködés romlásához, melyek következménye az átlagosnál alacsonyabb súlyú újszülött. Késői praeclampsias esetekben a hypertoniát inkább anyai betegségnek tekintjük, ilyenkor a magzati mutatók (köldökszinóiban mért áramlási értékek, magzatvízmennyiség, magzati súly) az egészséges terhességekben mért értékekhez hasonlóak, sőt az esetek jelentős részében a magzati súly magasabb a normális terhességekben mérthez képest. Az anyai centrális hemodinamikai paraméterekben is eltérés figyelhető meg a kétféle praeclampsias csoport között. Korai praeclampsia esetén az alacsony CO mellett vasoconstrictio, késői praeclampsia esetén pedig magas CO mellett vasorelaxatio jellemző.

A Hagen-Poisueille összefüggés alapján a CO a vérnyomás és az érellenállás hányadosaként értelmezhető. A vérnyomás tehát növekszik a CO és az SVR emelkedése esetén is.

Vizsgálatunk során magas CO-val járó praeclampsia esetén a vérnyomás csökkentése volt a cél diuretikumok alkalmazásával.

A nemzetközi irodalomban szintén foglalkoztak már a diuretikumok jótékony hatásával praeclampsias betegeknel. 7000 terhesből álló meta-analitikus vizsgálatot követően írták le, hogy diuretikum alkalmazása esetén csökken a halvaszületések száma és az anyai mortalitás is. Carr és munkatársai szintén vizsgálták a diuretikumok hatását, naponta 20mg furosemid adását követően regisztrálták a hemodinamikai paramétereket (SV, CO) három héten át, de azt is leírták, hogy emellett a dózis mellett a vérnyomás lényegesen nem csökkent. (Carr et al., 2007.) Ascarelli munkacsoportja szintén napi 20mg furosemid hatását vizsgálta, szülést követően 5 napon keresztül mérték a gyógyszer vérnyomás-csökkentő hatását. (Ascarelli et al., 2005.)

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti Klinikájának Terhespathológiai Osztályán történt vizsgálatban 14 terhes vett részt. A praeeclampsia miatt felvételre került gravidák közül azokat vizsgálatuk, akiknél emelkedett CO-t regisztráltunk. A magzati jólétről minden esetben NST és flowmetriás vizsgálatokkal győződünk meg.

Korábbi vizsgálatainkban a normális terhességekben mért CO átlagértéke 6,8 l/min volt a terhesség harmadik trimeszterében. Jelen vizsgálatunkban azok a gravidák kerültek beválasztásra, akiknél a CO értéke minimum 10%-kal az átlagérték felett volt (minimum 7,48 l/min). A vizsgált várandósoknál a CO átlagértéke 8,4 l/min volt, mely lényegesen magasabb a normális terhességekben mért értéknél, vélhetően a nagy vérvolumen következményeként.

A vizsgálati csoportban a gravidák orálisan 40mg kacsdiuretikumot (Furosemid) valamint 1g KCl-t kaptak, majd 60 perc elteltével megismételtük a gyógyszerek bevétele előtt is megtörtént impedancia-kardiográfiás hemodinamikai méréseket, természetesen emellett a magzati állapot kontrollja is megtörtént.

Vizsgálatunkból kiderült, hogy a furosemid szignifikánsan csökkentette a CO-t, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomás-értékeket is, emellett a pulzusszám lényegesen nem változott. CO csökkenése a gyógyszerek hatásmechanizmus alapján a vérvolumen csökkenésének köszönhető.

3. táblázat – hemodinamikai értékek alakulása furosemid adagolás során

	Furosemid előtt	Furosemid után	p
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	150 (140-170)	140 (100-150)	0,002
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	100 (90-120)	85 (60-100)	0,002
Pulzusszám (n/perc)	85 (69-92)	85 (65-95)	0,875
Perctérfogat (l/perc)	8,3 (7,5-9,4)	7,6 (6,9-8,6)	0,002
Keringési ellenállás (dyn x sec x cm ⁻⁵)	1255 (1055-1331)	1278 (840-1388)	0,826

Jelen vizsgálat alapján kiderült, hogy a furosemid alkalmazása nem csökkenti sem a pulzusszámot sem a keringési összellenállást, ezáltal nem növeli tovább a szív munkáját, kardiogén hatása ilyen téren nincs a nemzetközi irodalom alapján elvileg alkalmazható a β -blokkolókkal szemben. Köztudott tény az is, hogy a furosemid átjut a lepényen, a magzati vesében is hatékony dózis esetén növelheti a magzati vizelet, ezáltal a magzatvíz mennyiségét is. Vizsgálatunk során azonban ilyen eltéréseket nem észleltünk, az alkalmazott egyszeri dózis mellett magzati hatással nem kellett számolnunk.

Bár nemzetközi guideline alapján még mindig nem javasolt a diuretikumok használata a praeeclampsia kezelésére, kutatásunk eredményei alapján, megfelelő diagnosztikai kritériumok (késői praeeclampsia) esetén alkalmazása mégis hasznos lehet magas perctérfogatú praeeclampsias várandósok közt. Ezen vizsgálat rávilágított továbbá arra is, hogy a túlzott vízretenció szintén jelentős szerepet játszik a késői kezdetű praeeclampsia kialakulásában, az ödémaképződés csökkentése tehát javítja a várandósok keringési rendszerének állapotát, ezáltal a lepényi perfúziót is.

8. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Eredményeink szerint a magzati súly szoros korrelációt mutat az anyai perctérfogattal. Nagyobb perctérfogat mellett a magzati súly is nagyobb.

A magzat aktuális állapotára jelentős hatással van az anyai perctérfogat; az anya hanyattfekvése esetén csökkenő perctérfogatot a magzat mérsékelt szívfrekvencia-emeléssel kompenzálja.

Praeclampszában ellentétes hemodinamikai változás figyelhető meg.

Korai kezdetű praeclampsia esetén a perctérfogat kicsi, a perifériás ellenállás nagy, míg késői kezdetű praeclampszában az átlagosnál nagyobb perctérfogat mérhető a keringési ellenállás csökkenése mellett. Előbbi esetben intrauterin növekedési retardáció, utóbbi esetben normális vagy átlagnál nagyobb magzati súly várható.

A nagy percvolumennel és ödémával jellemezhető, késői kezdetű praeclampszában a diuretikus kezelés hatékonyan csökkenti a vérnyomást, melynek hátterében a verőtérfogat csökkenését mutattuk ki.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkám elvégzésében jelentős segítséget kaptam intézetünk vezetőjétől, Prof. Dr. Bódis Józseftől, Dr. Betlehem József Professzor Úrtól, valamint témavezetőmtől, Dr. Tamás Péter docens úrtól, akiknek ezúton szeretnék hálás köszönetet mondani.

Hálás vagyok továbbá azon kollégáimnak, akik munkám elvégzésében támogattak, emellett időt biztosítottak dolgozatom írásához.

Külön köszönetet mondok Prémusz Viktóriának, az Egészségtudományi Doktori Iskola munkatársának, aki segített eligazodni a bürokrácia útvesztőjében.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom és barátaim lelki támogatását, nélkülük nem lett volna lehetséges a siker. Munkámat ezúton szeretném nekik ajánlani.

10. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK LISTÁJA

10.1. Közlemények

Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

P. Tamas, **E. Hantosi**, B. Farkas, Zs. Ifi, J. Betlehem, J. Bodis: **Furosemide decreases cardiac output and blood pressure in late-onset preeclampsia. A preliminary study**, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2016. (IF: 1,674)

P. Tamas, **E. Hantosi**, B. Farkas, J. Bodis: **Use of diuretics in the management of late-onset preeclampsia**, *Pregnancy Hypertension* 2015.; 5:224.

E. Hantosi, Zs. Ifi, S. Jeges, J. Bodis, P. Tamas: **Gestational hypervolemic hypertension is clinically different from „classical” preeclampsia**, *Open Access Library Journal* 2014.; 1: 751-755.

P. Tamas, J. Betlehem, **E. Hantosi**, J. Bodis: **Early-onset és late-onset preeclampsia: önálló kórképek?**, *Magyar Nőorvosok Lapja* 2011.; 74:19-23..

P. Tamas, **E. Hantosi**, J. Bodis: **Hypertensive disorders of pregnancy: Theory of hypoperfusion and hyperperfusion types of preeclampsia**, *Gynaecologia et perinatologia* 2010.; 19:255-260.

P. Tamas, **E. Hantosi**, Cs. Menyhart, J. Bodis: **Fetal birth weight correlates to maternal cardiac output**, *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2010.; 23:663-666.

Nem az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

S. Racz, **E. Hantosi**, S. Marton, K. Toth, D. Ruzsa, L. Halvax, J. Bodis, B. Farkas: **Impact of maternal obesity on the fetal electrocardiogram during labor**, *Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine* 2016.; 29:3712-3716. (IF: 1,674)

P. Tamas, J. Bodis, E. Sulyok, G.L. Kovacs, **E. Hantosi**, G. Molnar, J. Martens-Lobenhoffer, S.M. Bode-Böger: **L-arginine metabolism in early-onset and late-onset pre-eclamptic pregnancies**, *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2013.; 73: 436-443 (IF: 2,009)

Cs. Menyhart, K.A. Kovacs, F. Wilhelm, **E. Hantosi**, I. Kriszbacher, M. Vertes, I. Szabo, J. Bodis: **ER alfa/PI3K/Akt jelátvételi út és az endometrium ultrahangvizsgálata posztmenopauzában**, *Magyar Nőorvosok Lapja* 2011.; 74:19-23.

E. Hantosi, P. Tamas, Zs. Verzar, Cs. Menyhart, I. Kriszbacher, J. Bodis: **Terhesség és hepatopathia – összefoglaló egy eset kapcsán**, *Magyar Nőorvosok Lapja* 2010.; 73:167-174.

10.2. Előadások

Az értekezés témakörében elhangzott előadások, posztterek

E. Hantosi, Cs. Menyhart, J. Bodis: **Az anyai centrális hemodinamika hatása a magzat születési súlyára**, *Magyar Perinatológiai Társaság IX. Kongresszusa, Pécs, 2010.*

B. Farkas, **E. Hantosi**, Cs. Menyhart, P. Tamas, J. Bodis: **Anyai haemodinamikai tényezők szerepe az intrauterin retardált magzatok születési súlyának meghatározásában**, *Magyar Perinatológiai Társaság IX. Kongresszusa, Pécs, 2010.*

Nem az értekezés témakörében elhangzott előadások, posztterek

E. Hantosi, P. Tamas, J. Bodis: **The influence of the aerobic pathogens of the cervix on premature birth**, *7th Annual Conference of Recoop HST Association, Budapest, 2012.*

E. Hantosi, J. Bodis, P. Tamas: **A méhnyak aerob flórájának hatása a terhesség kimenetelére fenyegető koraszülés esetén**, *Fiatal Nőorvosok VII. Kongresszusa, Orosháza, 2011.*

E. Hantosi, Cs. Menyhart, I. Kriszbacher, P. Tamas: **Terhesség alatti májbetegségek – Esetbemutató**, *Fiatal Nőorvosok VI. Kongresszusa, Várgesztes, 2010.*

11. IRODALOMJEGYZÉK

Abalos E., Duley L., Steyn dW., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy, Cochrane Database Syst Rev 2001.; 1 CD002252

Abitbol M.M., Monheit A.G., Poje J., Baker M.A. Nonstress test and maternal position, Obstet Gynecol 1986.; 66:310-316.

Aly A.S., Khandelwal M., Zhao J., Mehmet A.H., Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia, Am J Obstet Gynecol 2004.; 190:252-258.

Amorim M.M.R., Santas L.C., Faunders A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe praeclampsia, Am J Obstet Gynecol 1999.; 179: 1200-1203.

Ascarelli M.H., Johnson V., McCreary H., Cushman J., May W.L., Martin J.N. jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: A randomized clinical trial, Obstet Gynecol 2005; 105 (1):22-33

Belfort M.A., Grunewald C., Saade G.R., Varner M., Nisell N. Preeclampsia may cause both hyperperfusion and underperfusion of the brain. A cerebral perfusion based model, Acta Obstet Gynecol Scand 1999.; 78:586-591.

Callaway L. K., O'Callaghan M., McIntyre H.D. Obesity and hypertensive disorders of pregnancy, Hypertens Pergnancy 2009.; 28:473-493.

Carr D.B., Gavrila D.G., Bratend D., Easterling T.R. Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment, Hypertens Pregnancy 2007; 26 (2): 173-8.

Cito G., Luisi S., Mezzesimi A., Cavicchioli C., Calonaci G., Petraglia F. Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns, Acta Obstet Gynecol Scand 2005.; 84:335-338.

Duvekot J.J., Cheriex E.C., Pieters A.A., Menheere P.P.C.A., Peeters L.L.H. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone, Am J Obstet Gynecol 1993.; 169:1382-1392.

Easterling T.R., Benedetti T.J. Preeclampsia: A hyperdynamic disease model, Am J Obstet Gynecol 1990.; 76:1061-1069.

Easterling T.R., Benedetti T.J., Schmucker B.C., Millard S.P. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies. A longitudinal study, *Obstet Gynecol* 1990.; 76:1061-1069.

Fonyó A. Az orvosi élettan tankönyve, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997.

Gallery E.M.D., Hunyor S.N., Győri A.Z. Plasma volume contraction: A significant factor in both pregnancy-induced hypertension (pre-eclampsia) and chronic hypertension in pregnancy, *Q J Med* 1979.; 48:593-602.

Gartner H.V. Nephropathy in pregnancy – an endothelial lesion?, *Zentralbl Gynecol* 1994.; :123-137.

Gotsch F., Romero R., Friel L. et al. CXCL 10/IP10: A missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia? *J Mat Fetal Neonat Med* 2007.; 20:777-792.

Heilmann L., Gerhold S., von Temlhoff G.F., Pollow K. The role of intravenous volume expansion in moderate pre-eclampsia, *Clin Hemorheol Microcirc* 2001.; 25:83-89.

Holthe M.R., Staff A.C., Berge L.N., Lyberg T.L. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia, *Obstet Gynecol* 2004.; 187:450-456.

Kardos A., Vereczkey G., Pirot L., Nyiradi P., Melker R. Use of impedance cardiography to monitor haemodynamic changes during laparoscopy in children, *Paed Anaesth* 2001.; 11: 175-179

Kubicek W.G. et al. Development and evaluation of an impedance cardiac output system, *Aerospace Med* 1966.; 37:1208.

Kublickas M., Lunell N.O., Nisell H., Westren M. Maternal renal artery blood flow velocymetry in normal and hypertensive pregnancies, *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996.; 75:715-719.

Kusanovic J.P., Romer R., Chaiworapongsa T. et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and antiangiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia, *J Mat Fetal Neonatal Med* 2009.; 22:1021-1038.

Lain K.Y., Roberts J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia, *JAMA* 2002.;287:1383-1386.

Luppi P., DeLoia J.A. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol* 2006.; 118:268-275.

Matijevic R., Johnston T. In vivo assessment of failed trophoblastic invasion of the spiral arteries in pre-eclampsia, *Br J Obstet Gynaecol* 1999.; 106:78-82.

Maynard S., Min J., Merchan J. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt 1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia, *J Clin Invest* 2003.; 111:649-658.

Minakami H., Takahashi T., Izumi A., Tamada T. Increased levels of plasma thrombomodulin in pre-eclampsia, *Gynecol Obstet Invest* 1993.; 36:208-210.

Naeye R.L. Maternal blood pressure and fetal growth, *Am J Obstet Gynecol* 1981.; 141:780-787.

Nathan E.B., Haberman S., Burgess T., Minkoff H. The relationship of maternal position to the results of brief nonstress tests: A randomized clinical trial *Am J Obstet Gynecol* 2000.; 182:1070-1072.

Nisell H., Lunell N.O. Maternal hemodynamics and impaired fetal growth in pregnancy-induced hypertension, *Obstet Gynecol* 1988.; 71:163-166.

Papp Z., Paulin F., Pajor A. Késői terhességi toxaemia (preeclampsia) In Papp Z szerk. A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009.

Rasmussen S., Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia, *Obstet Gynecol* 2003.; 101:575-583.

Redman C.W.G., Sargent I.L. Pre-eclampsia, the placenta, and the maternal immune systemic inflammatory response – a review, *Placenta* 2003.; 24:21-27.

Rigó J. A terhességi hypertonia gyakorlati kihívásai: preeclampsia, eclampsia és HELLP szindróma kezelése, *Hypert Nephrol* 1999.; 19:221-231.

Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J., Rodgers G.M., Hubel C.A., McLaughlin M.K. Preeclampsia: an endothelial cell disorder, *Am J Obstet Gynecol* 1989.; 161:1200-1204.

Secher N.J., Arnsbo P., Hestet Andersen L., Thomsen A. Measurements of cardiac stroke volume in various body positions in pregnancy and during caesarean section: A comparison between thermodilution and impedance cardiography, *Scand J Lab Invest* 1979;39:569-576.

Sibai B.M. Magnesium sulfate profilaxis in preeclampsia. Lessons learned from recent trials, *Am J Obstet Gynecol* 2004.; 190: 1520-1526.

Sibai B.M. Treatment of hypertension in pregnant women, *N Eng J Med* 1996.; 335:257-265.

Sibai B.M., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia, *Lancet* 2005.; 365:785-799.

Tamás P., Csermely T., Ertl T., Szabó I., Prievara F.T. Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate mid-trimester hypertension. *Gynecol Obstet Invest* 1999.;47:210-213.

Tamás P., Ezer E., Jeges S., Szabó I. Maternal central hemodynamics and neonatal birth weight, *Magy Nőorv L* 1996.; 59:101-104.

Tamás P., Feledi É., Ertl T., Kett A., Werling J. Maternal plasma fibronectin and neonatal birth weight, *Gynecol Obstet Invest* 1992.; 33:124-125.

Tamás P., Hantosi E., Farkas B., Ifi Zs., Betlehem J., Bódis J. Furosemide decreases cardiac output and blood pressure in late-onset preeclampsia. A preliminary study, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2016.

Tamás P., Hantosi E., Bódis J. Hypertensive disorders of pregnancy: Theory of hypoperfusion and hyperperfusion types of preeclampsia; *Gynaecol. et Perinatol.* 2010.; 73 (4): 164-174

Tamás P., Jeges S., Ifi Zs., Bálint A., Szabó I. Összefüggés a rövid idejű non-stressz teszt eredménye és az anyai centrális hemodinamika között; A testhelyzet hatása, *Magyar Nőorvosok Lapja* 2007.; 70:77-81.

Tamás P., Veszprémi B., Szabó I. Eltérő magzati növekedés és terhességi mutatók preeclampsziában, *Magyar Nőorvosok Lapja*, 2003.; 66:211-215.

Taufield P.A., Ales K.L., Resnik L.M., Druzin M.L., Gartner J.M., Laragh J.H. Hypocalciuria in preeclampsia, *New Engl J Med* 1987.; 316:715-718.

Taylor R.N.m Crombleholme W.R., Friedman S.A., Jones L.A., Casal D.C., Roberts J.M. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of pre-eclampsia but cannot be attributed to hypertension alone, *Am J Obstet Gynecol* 1991.; 165:895-901.

Venkatesha S., Toporsian M., Lam C. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia, *Nat Med* 2006.;12:642-649.

Visser W., Wallenburg H.C.S. Central hemodynamic observations in untreated pre-eclamptic patients, *Hypertension* 1991.; 17:1072-1077.

Wallenburg H.C.S. Hemodynamics in hypertensive pregnancy. In Rubin P.C. (ed.) *Handbook of Hypertension*. Oxford Elsevier Science Publishers 1988.; 66-101

Xiong X., Demianczuk N.N., Buekens P., Saunders L.D. Association of preeclampsia with high birth weight for gestational age, *Am J Obstet Gynecol* 2000.; 183:148-155.

Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

Tárgy: Ph.D fokozatszerzés indítás iránti
kérelem

Prof. Dr. Bódis József az MTA doktora
egyetemi tanár, rektor
az Egészségtudományi Doktori Iskola vezetője

Pécs
Vörösmarty u. 4.
7621

Tisztelt Doktori Iskola Vezető!

Alulírott Dr. HANTOS EDEK a PTE ETK Egészségtudományi Doktori Iskola PR 5 Program
programvezető Prof. Dr. Bódis József alprogram, alprogram vezető:
HEGYEDINAH KAI, VIZIONÁLIS EGYÉBES ÉS KÖRÖS VÁRANCSKÓ téma,
Dr. Tóth Péter témavezető, társtémavezető
hallgatója azzal a kéréssel fordulok Önhöz, hogy a Ph.D fokozatszerzés folyamatát
elindítsam.

Pécs, 2016. 09.27.
.....

Tisztelettel:

Dr. Hantos Ede
.....