

Haemorheologiai és haemodynamikai vizsgálatok egészséges és praeclampsziás terhességben



Pécsi Tudományegyetem
Egészségtudományi Doktori Iskola
Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

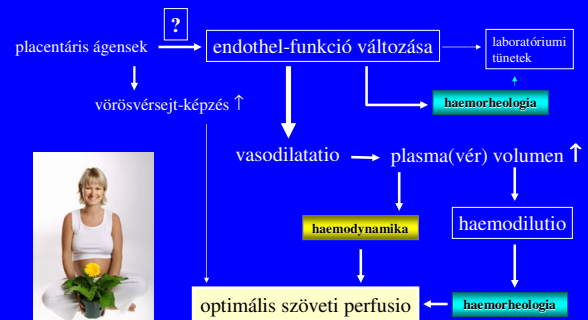
Dr. Tamás Péter

2008. november 3.

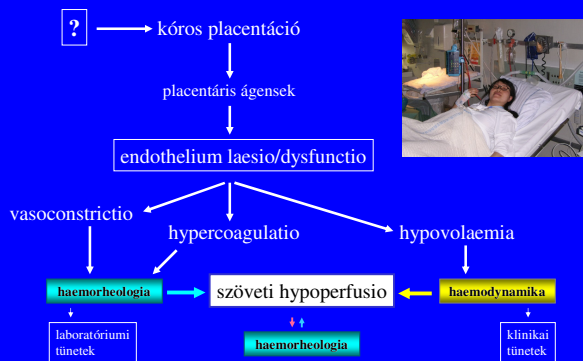
„Az igazi felfedezés nem új területek megtalálását, hanem új látásmód megszerzését jelenti.”

Marcel Proust

Terhesség



Praeclampsia



Haemodynamika – haemorheologia

haemodynamika

$$\text{perfusio (CO)} = \frac{\Delta \text{nyomás}}{\text{ellenállás}}$$

érrendszer

értartalom áramlása

haemorheologia

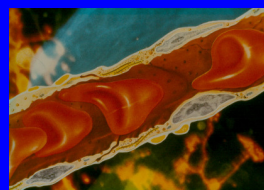
CO: perctérfogat

Praeclampsia és haemorheologia

- A praeclampsia súlyos betegség, - pathomechanizmusa ismeretlen;
- A kapillárisok átmérője 3-4 µm, a vörösvérsejteké 7-8 µm;
- A vörösvérsejtek deformációs képessége praeclampsziában jelentősen csökken (Buchan, 1982);
- Az eclampsziában meghaltak szerveiben microthrombusok észlelhetők (Schmorl, 1893!);

Haemorheologia vizsgálatok egészséges és praeclampsziás terhességben

1983 –

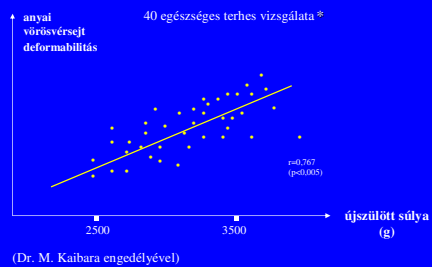


• Haemorheologia és magzati súly

- Vörösvérsejt deformabilitás
- plasma-komponensek hatása
- gyógyszerhatások

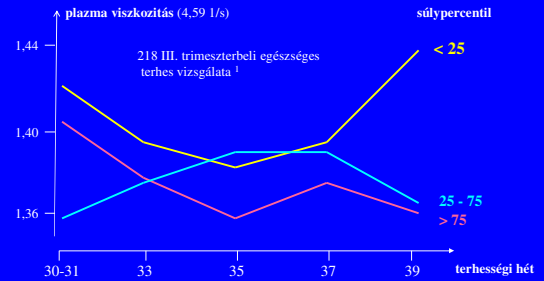
- egészséges terhességben
- terhességi oedémában
- praeclampsziában

A vörösvérsejt deformabilitás és a magzat születési súlya



*Kaibara M, Marumoto Y, Kobayashi T: Erythrocyte filterability and fetal development in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:719-720.

A plazma viszkozitás és a magzat születési súlya



1.Bódis J, Gáspár P, Begler L, Tamás P, Csaba I: Plasma viscosity and fetal growth. in: Covati AV, Di Renzo GC (eds): *Hypertension in Pregnancy*. Mondazzi, Bologna, 1991, pp 395-408.

Vörösvérsejt deformabilitás

Az áramlás gyorsulásakor csökkenti a viszkozitást.

Lehetővé teszi, hogy a vvs-ek az átmérőjükönél kisebb kaliberen átjussanak.

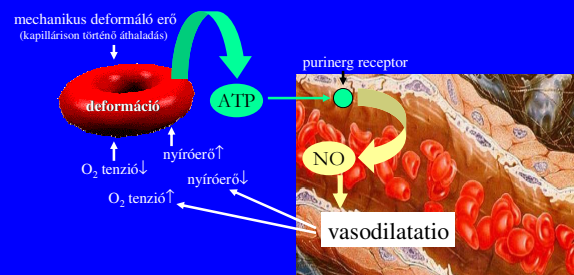
makrokeringés

mikrokeringés

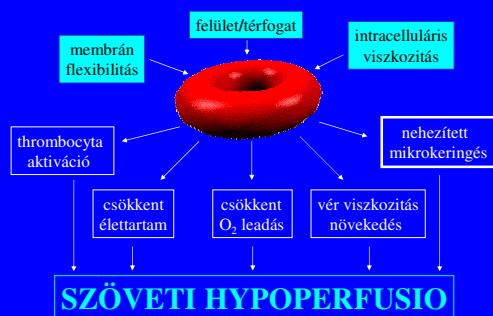
szöveti perfúzió

Trembács K.,
PTE, EM Labor

Vörösvérsejt deformabilitás



A vörösvérsejt deformabilitás meghatározói, a csökkent deformabilitás következményei



A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálata 1a

→ filtrálhatóság vizsgálata

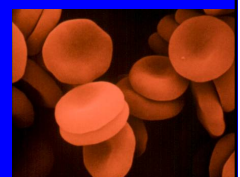
Erythrofilt: félautomata rendszer²

20 ml puffer (filter faktor) és
1, 5 ml, 36 – 40 l/l (erythrocrit) vvs suspensio
filtrálási ideje (sec)
(pórus-átmérő: kb. 5 µm, átvetető nyomás 10 H₂Ocm)

Mért adat: deformabilitás index (DI)

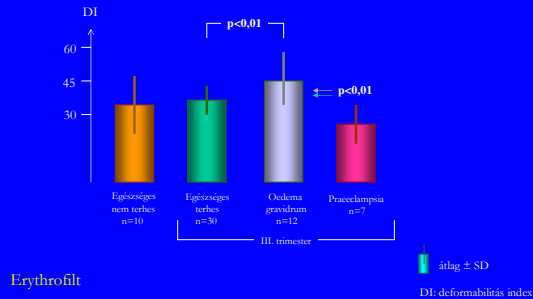
$$DI = \frac{\text{erythrocrit} \times \text{filter faktor}}{\text{minta filtrációs ideje}}$$

2. Tamás P, Farkas Gy, Mészáros L: Erythrofilt - teljes vörösvérsejt deformabilitás meghatározása. *Kiérték-és Orvostechnika* 1987; 25:85-85.



A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok eredményei 1b

Oedema gravidarum (III. trimeszter)

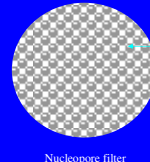


A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálata 2a

→ filtrálhatóság vizsgálata

Filtrometer M 100: nemzetközi standard szerinti filtrációs rendszer

standard: pórusok száma és mérete (Nucleopore filter)
átvezető nyomás (4 H₂Ocm)
a minta erythrocrit értéke (10 %)



pórus mérete: átmérő: 5 µm
hossza: 11,5 µm

mért adatok:

Tc: relatív sejt-tranzit idő:

1 vvs póruson történő relatív áthaladási ideje (sec/sec)

CP: pórus-eldugaszoló részecskék száma:

1 ml szuszpenzió filtrálása esetén eldugaszoló pórusok száma (10⁶/ml)

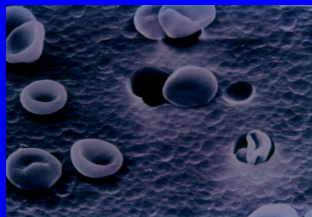
A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálata 2b

Filtrometer M 100

szuszpendáló médium: **puffer** vagy **plazma**

Abszolút deformabilitás:
mosott vörösvérsejtek **pufferban**

Relatív deformabilitás:
vörösvérsejtek saját plazmában



Nucleopore filter
vörösvérsejtekkel
Trombitás K.
PTE, EM Labor

A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok eredményei 2c

• plazma komponensek hatása:

1. az **albumin** javítja a deformabilitást;³
2. a **fibrinogen** csökkenti a deformabilitást;³
3. a **PAF*** nincs hatással a deformabilitásra;³

* PAF: platelet aggregating factor

• gyógyszerhatások:

1. az **indobufen** javítja a deformabilitást;⁴
2. a **terbutalin** javítja a deformabilitást;⁵
3. a **calcium dobesilate** javítja a deformabilitást;⁶

3. Tamás P, Gresle P, Polak D, Nenci GG: Effects of the medium on the filterability of human red blood cells. *Acta Medica Hungarica* 1990; 47:199-205

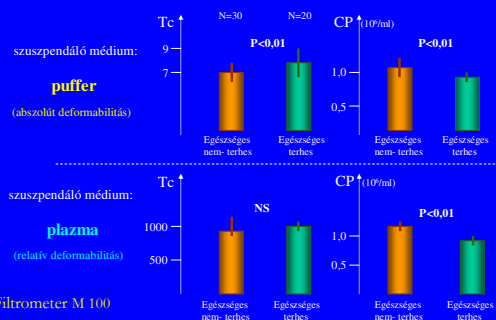
4. Polak D, Tamás P, Jolova V, Nenci GG, Gresle P: Effects of streptomycin of bovine on erythrocyte filterability. *Electrolytes & Protein Metabolism* 1990; 4 (suppl 1):237.

5. Tamás P, Gresle P, Feloh E, Polak D, Nenci GG: A terbutalin (Bricanyl) hatása a vörösvérsejt deformabilitásra. *Laboratóriumi Diagnosztika* 1991; 18:61-64.

6. Tamás P, Csernely T, Ertl T, Szabó I, Pivarsky FT: Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate, mid-term hypertension. *Gynecological and Obstetric Investigation* 1999; 47:210-213.

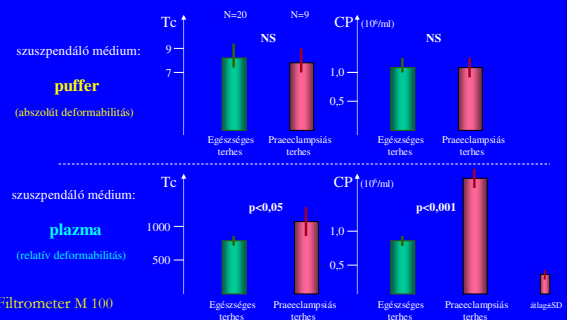
A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok eredményei 2d

Egészséges terhesség (III. trimeszter)



A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálatok eredményei 2e

Praeclampsias terhesség



A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálata 3a

Következtetések 1:

Egészséges terhességben a vörösvérsejt deformabilitás mérsékelten romlik, a kritikusan rossz deformabilitású sejtek száma csökken.⁷

A kissé csökkent vörösvérsejt deformabilitásnak szerepe lehet a thrombosis-készség növekedésében.

Terhességi oedemában a vörösvérsejt deformabilitás nem romlik.⁸

A **terhességi toxæmia** különböző betegségeket foglal magában.

7. Tamás P, Gresle P, Kert A, Nenci GG, Csaba IF: Red cell deformability alterations in normal late pregnancy: Possible role of plasma components. *Gynecological and Obstetric Investigation* 1991; 32:213-216.

8. Tamás P, Bódis J, Csaba I: Vörösvérsejt deformabilitás meghatározása egészséges és toxæmiás terhességben. *Kisebftés Orvostudomány* 1986; 30:536-539.

A vörösvérsejt deformabilitás vizsgálata 3b

Következtetések 2:

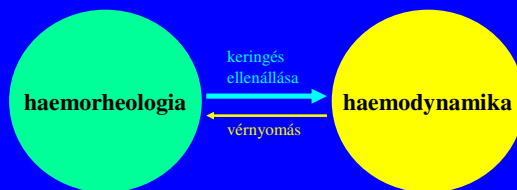
Praeclampsziás terhességben a vörösvérsejt deformabilitás jelentősen romlik, melynek oka a megváltozott vörösvérsejt – plazma kapcsolat lehet.⁹

A kritikusan csökkent vörösvérsejt deformabilitásnak szerepe lehet a szöveti vérellátás csökkenésében.

→ **Doxium program**

9. Tamás P, Gresle P, Bódis J, Polidori D, Nenci GG, Csaba IF: The reduced erythrocyte deformability in preeclampsia is due to altered plasma to red blood cell interaction. *in: Grand AV, Di Renzo GG (eds): Hypertension in Pregnancy. Monographs, Bologna, 1991, pp 399-402.*

Haemorheologia – haemodynamika



Praeclampsia és haemodynamika

...a vérkeringés legfontosabb funkcióját, a vér áramlásban tartását, nem lehet csupán a vérnyomás vizsgálatával, a **cardiac output** ismerete nélkül vizsgálni... (Wallenburg, HCS)

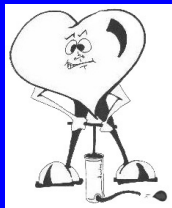
Praeclampsziában

- a keringő térvolumen kevés (Chesley, 1972; Hunyor & Gallery, 1979);
- a keringés ellenállása magas (Zuspan, 1978);
- az uteroplacentáris vérátáramlás csökkent (Lunell, 1982, Bódis 1985);

Szisztematikus haemodynamikai vizsgálatok preeclampsziában:

Gronendijk & Wallenburg: termodilúció (Schwan-Ganz), 1984 –
Nisel: festék-dilúció, 1988 –
Clark: termodilúció (Schwan-Ganz), 1988 –
Belfort: termodilúció (Schwan-Ganz), 1989 –

Haemodynamikai vizsgálatok egészséges és preeclampsziás terhességben

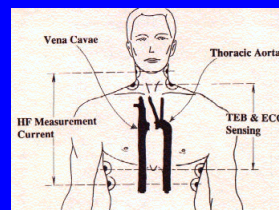


1993 –

- A perctérfogat változása egészséges terhességben
- Az anyai centrális haemodynamika és a magzati súly
- Az anyai centrális haemodynamika és a magzati állapota
- A preeclampsia kettős arca

Haemodynamikai vizsgálatok

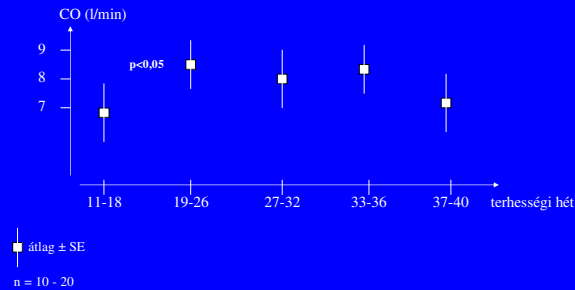
módszer: impedancia cardiographia



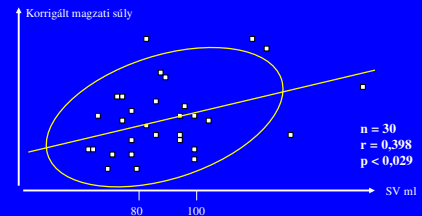
- nem-invazív
- objektív
- gyorsan kivitelezhető
- olcsó

egyéb lehetséges módszerek: festék-dilúció
termodilúció (Schwan-Ganz-katéterezés)
echocardiographia

A perctérfogat változása egészséges terhességben

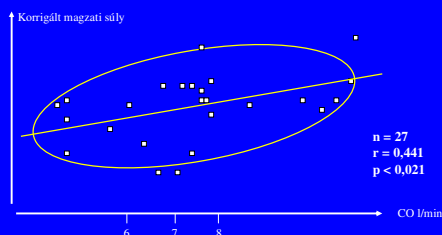


A centrális haemodynamika és a magzati súly 1a



Egészséges terhesek III. trimeszterében mért verőtérfogat (SV) és az újszülöttek korrigált születési súlya közti összefüggés

A centrális haemodynamika és a magzati súly 1b



Hypertóniás terhesek III. trimeszterében mért perctérfogat (CO) és az újszülöttek korrigált születési súlya közti összefüggés

A centrális haemodynamika és a magzati súly 1c

Következtetések:

Az anyai centrális haemodynamika alapvetően kihat a magzati súly alakulására mind egészséges, mind hypertóniás terhességben.¹⁰

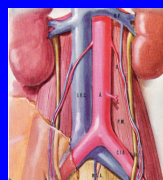
A lépény vérellátása inkább a kilökött vér mennyiségétől, mintsem annak nagy ereiben mért nyomásától függ.

10. Tamás P, Ester E, Jeger S, Szabó I. Terhességi centrális haemodynamika és a magzati születési súly. Magyar Nővérnők Lapja 1996; 39:101-104.

Az anyai centrális haemodynamika és a magzat állapota 2a

magzat állapota:
NST
(Oxford Sonicaid – System 8000)

haemodynamika:
IKG
(ASKIT 401)



106 terhes vizsgálata

terhességi kor: 36 – 40 hét
egészséges, egyes terhesség

hanyatt fekvő helyzet: 10 perces non-stressz teszt → IKG

bal oldalt fekvő helyzet: 10 perces non-stressz teszt → IKG

100 értékelhető eset

Az anyai centrális haemodynamika és a magzat állapota 2b

NST paraméterek

	hanyatt	bal oldalt	p
FHR (min)	139 ± 8	134 ± 16	0,001
Acc(m)	2,4 ± 1,8	3,0 ± 1,9	0,006
STV (msec)	7,6 ± 2,2	9,1 ± 2,9	< 0,001

FHR: magzati szívfrekvencia; Acc.: acceleratio;
STV: rövid idejű variabilitás

IKG paraméterek

	hanyatt	bal oldalt	p
SV (ml)	71,2 ± 16,3	79,7 ± 16,1	< 0,001
PS (mm)	95,5 ± 15,8	86,1 ± 10,3	< 0,001
CO (l/min)	6,7 ± 1,9	6,8 ± 1,3	0,191

SV: verőtérfogat; PS: pulzus szám; CO: perctérfogat

korrelációk: hanyatt: STV – CO (r=0,232; p=0,02)
bal oldalt: Acc – SV (r=0,22; p=0,028)
Acc – CO (r=0,264; p=0,018)

STV változás – SV változás (r=0,036; p=0,051)

Az anyai centrális haemodynamika és a magzat állapota 2c

Következtetések:

Az anyai haemodynamika jelentősen kihat a magzat állapotára;¹¹

A magzati szívfrekvencia az anya hanyatt fekvő helyzetében magasabb, mint bal oldalt fekvő helyzetben (kompenzáció?);¹¹

Az anyai pulzus emelkedése nem képes a verőtérfogat csökkenése miatti vérellátás-csökkenést teljesen kompenzálni;¹¹

11. Tamas P, Szilagyi A, Jansz S, Vinter M, Cooremy T, Bi Zs, Ballat A, Szabo I. Effects of central haemodynamics on fetal heart rate patterns. Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica. 2007; 86:711-714.

A praeeclampsia kettős arca



A praeeclampsia kettős arca 3a

haemodynamika

fokozott keringési ellenállás
alacsony peretérfogat

kis
vér-volumen

?

alacsony keringési ellenállás
nagy peretérfogat

nagy
vér-volumen

Easterling T, 1989, 1990

A praeeclampsia kettős arca 3b

magzati súly

kissúlyú újszülött
(SGA)

csökkent lepényi
vérellátás

nagysúlyú újszülött
(LGA)

fokozott lepényi
vérellátás

Xiong X et al, 2000
Rasmussen S et al, 2003
Vatten, LJ, Skjervén R, 2004

A praeeclampsia kettős arca 3c

haemodynamika: **ellentmondásos**

magzati súly: **ellentmondásos**

[agyi vérátáramlás: **ellentmondásos**

lepényi perfusio: **ellentmondásos**

.....?]

Egységes kórereditű a praeeclampsia?

A praeeclampsia kettős arca 3d

munkahipotézis:

Ha a kóreredit nem egységes, annak tükröződnie kell a terhesség lefolyásában is.



A praeeclampsia kettős arca 3e

37 praeeclampsziás terhes retrospektív vizsgálata



A praeeclampsia kettős arca 3f

Eredmények I: Epidemiológiai adatok

	<i>FBW <átlag</i> <i>n=14</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>FBW ≥átlag</i> <i>n=23</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>p</i>
Anyai életkor (év)	24,6 ± 0,95	28,4 ± 1,31	0,046
Primiparitás	11 (78,6)	13 (56,5)	NS
Hypertonia megjelenése (hét)	31,9 ± 1,12	35,8 ± 0,87	<0,001
Terhességi kor szüléskor (hét)	36,6 ± 2,75	38,3 ± 0,41	0,001

A praeeclampsia kettős arca 3h

Eredmények II: Anyai testsúly mutatók

	<i>FBW <átlag</i> <i>n=14</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>FBW ≥átlag</i> <i>n=23</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>p</i>
Testsúly (kg)	76,3 ± 3,67	94,9 ± 2,62	<0,001
Testtömeg index	29,6 ± 1,37	35,8 ± 1,10	0,001
Súlygyarapodás (kg)	11,0 ± 1,52	14,7 ± 1,52	NS

A praeeclampsia kettős arca 3g

Eredmények III: Centrális haemodynamika*

	<i>FBW <átlag</i> <i>n=14</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>FBW ≥átlag</i> <i>n=23</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>p</i>
CO (l/min)	5,6 ± 0,4	8,5 ± 0,3	<0,001
CI (l/min/m ²)	3,0 ± 0,2	4,5 ± 0,3	<0,001
SVR (dyn.sec.cm ⁻⁵)	1702,1 ± 167,7	1041,1 ± 61,6	0,001

* impedancia cardiographia

A praeeclampsia kettős arca 3i

Eredmények IV: A terhesség lefolyása I

	<i>FBW <átlag</i> <i>n=14</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>FBW ≥átlag</i> <i>n=23</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>p</i>
Maximális MAP (mmHg)	123,5 ± 2,24	117,7 ± 1,82	NS
Maximális proteinuria (g/nap)	2,27 ± 0,581	0,82 ± 0,124	0,015
Maximális hematocrit (l/l)	36,2 ± 0,01	36,9 ± 0,01	NS

A praeeclampsia kettős arca 3j

Eredmények IV: A terhesség lefolyása II

	<i>FBW <átlag</i> <i>n=14</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>FBW ≥átlag</i> <i>n=23</i> <i>átlag ±SEM</i> <i>vagy No (%)</i>	<i>p</i>
Oligohydramnion	10 (71,4)	0 (0)	–
Kóros Doppler flow vagy CTG	7 (50)	0 (0)	–
Szülésindukció	10 (71,5)	6 (26,1)	0,007
Operatív szülés	8 (57,1)	13 (56,5)	NS

A praeclampsia kettős arca 3k

Következtetések:

Az eltérő magzati súlyfejlődés eltérő terhességi mutatókkal jár praeclampszában, vagyis az eredmények támogatják azt a feltételezést, hogy a praeclampsia nem homogén betegség.^{12, 13}

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

13. Tamás P, H Zs, Szilágyi A. Discontinual clinical characteristics suggest different pathogenesis of praeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine* 2007; 35(suppl 2): 278.

Haemorheológiai és haemodinamikai vizsgálatok egészséges és praeclampsziás terhességben

Összegzés:

A haemorheológiai és haemodinamikai vonatkozások fontos szerepet játszanak az egészséges terhesség élettani és a praeclampsziás terhesség kórélettani változásaiban.

Vizsgálatuk hozzájárulhat a változások jobb megértéséhez és esetleg a kóros történések befolyásolásához.

