

Centrális hemodinamikai vizsgálatok terhességben

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Hantosi Eszter

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Dr. Tamás Péter

Pécs, 2016.

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 praeclampiáról 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.

KARDIOVASZKULÁRIS VÁLTOZÁSOK TERHESSÉGBEN

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.

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 hemodilúció, mely biztosítja a magzat és a növekvő uterus fokozódó vérigényét, felkészíti a szervezetet a szülés során bekövetkező vérvesztés pótlására.

A perctérfogat már a terhesség első harmadában elkezdi 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. gestációs 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.

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 vasodilatáció 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 vasodilatációt fokozzák. A vasodilatátor anyagok relatív túlsúlya biztosítja az erek tágasságát, ezáltal hozzájárul az uteroplacentaris keringéshez.

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 található 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.

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.

A keringési rendszer adaptációjának elmaradása esetén különböző terhespatológiai 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.

Magyarországon az anyai halálesetek kb. 30%-a a magasvérnyomással van összefüggésben, a magzati perinatalis mortalitás és morbiditás többszöröse a normotoniás anyák újszülöttjeinél tapasztalt értékeknek. Praeclampszában az egyik legfontosabb tényező az uteroplacentaris 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 praeclampszában elmaradnak, esetenként éppen a normálissal ellentétes irányban változnak.

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 testméretekétől függ. Az 1 m² testfelületre vonatkoztatott perctérfogat értéke a szívindex. 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.

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/m²

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 vazokonstriktiót jelez (pl. alacsony perctérfogat, katekolamin hatás esetén) az alacsony SVR vazodilatációt (pl. szepszis, anafilaxia esetén).

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 mérési technikákhoz eredetileg invazív monitorizálás volt szükséges. A keringési perctérfogat mérésének jelenleg a klinikumban alkalmazott legelterjedtebb invazív módja a jobbszívfél katéterezés (Swan-Ganz-Katéter) során alkalmazott termofilúciós technika.

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

Echokardiográfia

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

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. Már 1979-ben alkalmazták a vizsgálmódszert terhességben is.

A módszer 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. Nem invazív természete miatt ígéretes lehetőség a hemodinamikai monitorizálás invazív eszközeivel szemben.

Az IKG a mellkasi szervek és szövetek impedancia változását méri biológiailag inert árammal szemben. A mellkasi impedanciát legjobban a mellkasi vérulomen mennyisége, eloszlása és áramlása befolyásolja. Az impedancia mérés mellett EKG és fonokardioram segítségével jól felismerhetőek a szív ciklus releváns referencia pontjai, így számítható a szívfrekvencia, a szív által egyetlen összehúzódnál kilökött vérmennyiség, 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.

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 vérulomen értékeinek meghatározásával az összes fontos és származtatott keringési paraméter változásainak követésére.

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 az utánkövetéses vizsgálatok végzésénél, hanem az azonos terhességi korokban összehasonlító vizsgálatra alkalmazható.

IKG ALKALMAZÁSA TERHESSÉGBEN

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 terhességi korok szerint.

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 hypertónias terheseknél mért értékekkel hasonlítottuk össze.

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 hypertónias gravidáknál.

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

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

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

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

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 születesi súly is. Vizsgálatunkból az is kiderült, hogy a magzati születesi súly nem kifejezetten az anyai vérnyomás függvénye, hanem a lepény 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.

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.

Ismert tény, hogy az anya bal oldalra fordulása esetén a magzati NST-n lényegesen több acceleratio detektálható, mint hanyattfekvő helyzetben. 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 szívciklus 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. gestatio hét közti), NST-re jelentkező várandóst vizsgáltak. Az adatok feldolgozása Student t-teszttel 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 eltéréstől 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.

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 praeclampsia kialakulásával.

A nemzetközi irodalom kóros terhességekben említi az anyai hemodinamikai értékek és a magzat várható súlya közti összefüggéseket. Enyhe praeclampsiaival 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.

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 terhesek magzataihoz képest.

A praeclampsia 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 praeclampsiaival együtt magas perctérfogatot, alacsony keringési ellenállást, magasabb magzati születési súlyt említenek a szerzők.

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. 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. gestatio hét után) jelentkező esetekben magasabb CO, kisebb mértékű proteinuria volt jellemző. A nemzetközi irodalmi adatokhoz hasonlóan a praeclampsia klinikánkon sem tekintjük egységes kórképnek, kezelésében szintén eltérő elvek érvényesülnek a hemodinamikai mutatók függvényében.

A magzat állapota és az anyai hemodinamika közti összefüggések

Irodalmi adatok szerint praeclampsia esetén az újszülötteknél az átlagosnál nagyobb, de az átlagosnál kisebb születési súly valószínűsége is nő. Emiatt is felvetődik, hogy a praeclampsia nem feltétlenül egységes kórkép. Klinikánkon is történt retrospektív vizsgálat, mely során a hypertonia miatt hospitalizált, 32. gestatio 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 praeclampia 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 praeclampsia nem egységes kórkép. Az egyik forma, mely nagyobb magzati születési súllyal jár együtt, vélhetően a hyperperfusio eredménye, későbbi terhességi korban jelentkező hypertóniával 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, praeclampsiában 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 csoportnál 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.

1. 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

PRAEECLAMPSIA FORMÁI

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.

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.

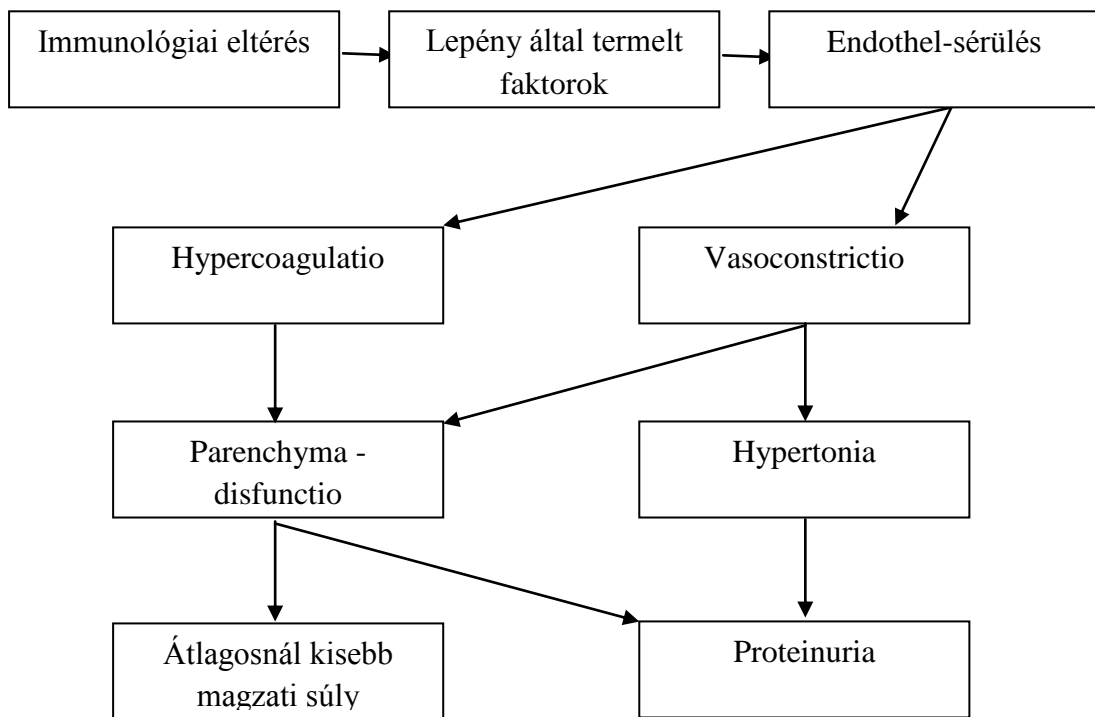
A terhesség alatt jelentkező (terhesség indukálta) hypertonia a terhességek 2-7%-ában jelentkezik. Az utóbbi időben a terhesség indukálta hypertoniát is további két alcsoportra osztják, korán (early-onset gestational hypertonia) és későn (late-onset gestational hypertonia) jelentkező kórképet különítenek 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 praeclampsziában emelkedett szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, csökkent vérmennyiséget említene az irodalomban. A terhesség szempontjából fontos szervi dysfunctio, következményes lepényi elégtelenség, oligohydramnion, intrauterin növekedési retardatio, magzati hypoxia a hypoperfusioból adódik. 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. Mivel alacsonyabb CO esetén alacsonyabb születési súlyt mértek, magasabb CO pedig magasabb születési súllyal járt együtt, a praeclampsia két típusának elkülönítése (hypo- illetve hyperperfúziós) vált szükségessé.

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.

Hemodinamika korai praeclampsziában

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. 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. 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

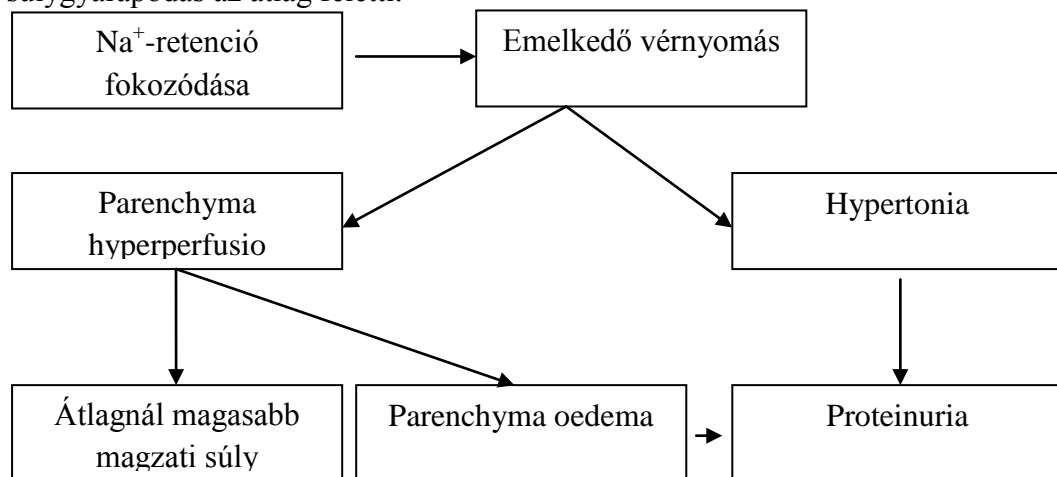
Az intact érendothel által termelt vasodepressorok miatt bekövetkező simaizom-relaxáció élettani terhességben alapvető, mely hozzájárul a megnövekedett plasmavolumen mellett a következményes perctérfogat-emelkedéshez.

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. 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.

Hemodinamika késői praeclampszában

A hyperperfúziós praeclampsia modellje a több tanulmányban is említett magas CO-val és SVR-rel járó praeclampsziás betegek kapcsán került előtérbe. A Hagen-Poiseuille egyenletből kiindulva ezekben az esetekben a hipertonia 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. 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.

A praeclampsia hyperperfúziós formájában a lepényi véráramlás is fokozott, emiatt az újszülöttek átlagos vagy átlagon felüli súllyal születnek. 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 hipertoniához a hyperperfúziós formában. Ebben a csoportban a várandósok jellemzően obesek, ödémásak, terhesség alatti súlygyarapodás az átlag feletti.



2. ábra - Szervi eltérés kialakulásának folyamatábrája késői praeclampsia esetén

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK PRAEECLAMPSIÁBAN

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

Korai praeclampsia kezelése

A hypoperfúziós formánál az értágítók (hydralazin, nifedipin) alkalmazása tűnik hasznosabbnak. A Ca-dobesilat a NO-termelésének növelésén keresztül járul hozzá a vérnyomás csökkentéséhez. A magnézium-szulfát alkalmazása az eclampsia prevenciójában kap szerepet, a kortikoszteroidok használata pedig még az esetleges koraszülés előtt segíti a magzati tüdő érettségét.

Késői praeclampsia kezelése

A hyperperfúziós praeclampsia kezelésében elsősorban nem a vasodilatator hatás fontos, hanem az esetlegesen kardioszelektív β -blokkolók alkalmazásától várható sikeres vérnyomás-kontroll. 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.

Furosemid alkalmazása késői praeclampsziában

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 praeclampsziás esetekben a hypertoniát inkább anyai betegségnek tekintjük, ilyenkor a magzati mutatók (köldökzsinórban 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 praeclampiás 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 érelenállás 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 paramétereiket (SV, CO) három héten át, de azt is leírták, hogy emellett a dózis mellett a vérnyomás lényegesen nem csökkent. Ascarelli munkacsoportja szintén napi 20mg furosemid hatását vizsgálta, szülést követően 5 napon keresztül mérték a gyógyszer vérnyomás-csökkentő hatását.

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti Klinikájának Terhespathológiai Osztályán történt vizsgálatban 14 terhes vett részt. A praeclampsia 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.

2. 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 praeclampsia kezelésére, kutatásunk eredményei alapján, megfelelő diagnosztikai kritériumok (késői praeclampsia) esetén alkalmazása mégis hasznos lehet magas perctérfogatú praeclampsias várandósok közt. Ezen vizsgálat rávilágított továbbá arra is, hogy a túlzott vízretenció szintén jelentős szerepet játszik a késői kezdetű praeclampsia kialakulásában, az ödémaképződés csökkentése tehát javítja a várandósok keringési rendszerének állapotát, ezáltal a lepényi perfúziót is.

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.

Praeclampsiában ellentétes hemodinamikai változások figyelhetők meg.

Korai kezdetű praeclampsia esetén a perctérfogat kicsi, a perifériás ellenállás nagy, míg késői kezdetű praeclampsiában 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 praeclampsiában a diuretikus kezelés hatékonyan csökkenti a vérnyomást, melynek hátterében a verőtérfogat csökkenését mutattuk ki.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkám elvégzésében jelentős segítséget kaptam intézetünk vezetőjétől, Prof. Dr. Bódis Józseftől, Dr. Betlehem József Professor 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.

PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

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.

Az értekezés témakörében elhangzott előadások, poszterek

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 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.

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 – Esetbemutatás**, *Fiatal Nőorvosok VI. Kongresszusa, Várgesztes, 2010.*