

Az anyai cerebrális vérátáramlás és cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata nem terhes és egészséges terhes nőkben transcranialis Dopplerrel

ZATIK JÁNOS DR.¹, ARANYOSI JÁNOS DR.¹,
MOLNÁR CSILLA DR.², MAJOR TAMÁS DR.¹,
MIHÁLKA LÁSZLÓ DR.³, FÜLESDI BÉLA DR.⁴

Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika¹ (Igazgató: Borsos Antal dr.), Idegsebészeti Klinika² (Igazgató: Csécsi György dr.), Neurológiai Klinika³ (Igazgató: Csiba László dr.), Aneszteziológiai és Intenzív Therápiás Tanszék⁴ (Igazgató: Uray Éva dr.), ML. a DOTE Neurológiai Klinika kutatási ösztöndíjasa közleménye.

Összefoglalás: A terhesség során létrejövő anyai cerebrális vérátáramlás-változásokról rendkívül szegényes irodalmi adatok állnak rendelkezésre. A munka célja az volt, hogy összehasonlítsuk egészséges, nem terhes és egészséges terhes nők cerebrális vérátáramlási viszonyait. 30 nem terhes és 17 egészséges terhes nőt vizsgáltunk transcranialis Dopplerrel. Az a. cerebri media áramlási sebességét regisztráltuk nyugalomban, valamint 30 másodperc légzésvisszatartás és 60 másodperc hyperventilláció után. Ez utóbbi két esetben az áramlási sebességnek a nyugalmi értékhez viszonyított %-os változását vettük figyelembe. Az adatokat az egyes csoportok között t-tesztel hasonlítottuk össze. Megállapíthattuk, hogy a nyugalmi áramlási sebesség egészséges terhességben alacsonyabb volt, mint nem terhességben ($p=0,03$). Légzésvisszatartásos teszt esetén a vazoreaktivitás egészséges terhességben szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0,004$). Ezzel szemben hyperventillációt követően az átlagsebességek %-os változása a két csoportban hasonlóan bizonyult ($p=0,1$). Eredményeink arra utalnak, hogy a cerebrális vérátáramlás terhességben alacsonyabb, mint nem terhes nőkben. A vazokonstriktív rezerv kapacitás nem különbözik nem terhes és egészséges terhes személyekben. Mindezekből következik, hogy a terhesség késői szakaszában a cerebrális arteriolák vazodilatációja alakul ki.

A terhesség során a szervezetben létrejövő élettani változásokat az elmúlt évtizedekben igen részletesen tanulmányozták, a vizsgálatok során nyert adatokat tankönyvek és kézikönyvek foglalják össze. Ezzel szemben viszonylag kevés adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogyan változik az anya agyi vérátáramlása terhesség alatt. Vé-

leményünk szerint ennek az élettani folyamatnak a tanulmányozása klinikai szempontból azért jelentős, mert összehasonlítási alapul szolgálhat a terhességi hypertonia, a praeeclampsia és az eclampsia során létrejövő cerebrális haemodynamikai vizsgálatokban.

Az agyi vérátáramlás vizsgálatára terhességben

csak olyan, nem invazív vizsgáló módszerek alkalmazásak, melyek nem jelentenek sugárterhelést a magzat számára, tetszés szerint ismételhetők és így a folyamat követésére is alkalmasak. Ez az oka annak, hogy az *Aaslid* által kifejlesztett transcranialis Doppler technika [1, 2] egyre inkább elterjed az agy véráramlásának tanulmányozásában. Bebizonyosodott, hogy e módszer érzékenyen jelzi a terhességi hipertenzióban, praeclampsiában és eclampsiában létrejövő haemodinamikai változásokat is [17, 19].

Az egészséges terhesek körében eddig viszonylag kevés cerebrális haemodinamikai vizsgálat látott napvilágot [8, 9, 18]. Ezek eredményei arra utalnak, hogy kora terhességben a vérátáramlás átmenetileg fokozódik, majd a terhesség második felében csökken. Nem tisztázott azonban, milyen élettani folyamatok állnak a megfigyelt változások hátterében.

Keringélettani tanulmányokból ismert, hogy az agyi keringés egyensúlyát – normális körülmények között – a cerebrális arteriolák vazodilatációja és vazokonstrikciója szabályozza. Az arteriolák funkciójának vizsgálatára számtalan módszer lehetséges (CO_2 inhaláció, intravénásan adott acetazolamid, hyperventilláció, légzésvisszatartás, a szisztémás vérnyomás változtatása stb). Ezek közül terhességben kizárólag a légzésvisszatartás és a hyperventilláció hatása vizsgálható. Légzésvisszatartás alkalmával a pH csökken, a pCO_2 enyhén emelkedik, mely a cerebrális arteriolák dilatációjához, a hyperventillációkor az oxigén-tenzio emelkedése az arteriolák konstrikciójához vezet. Amennyiben e felsorolt ingerek alkalmazása közben vizsgáljuk az a. cerebri media áramlási sebességét, akkor légzésvisszatartás esetén az arteriola-dilatáció és a perifériás érellenállás következményes csökkenése miatt a vérátáramlás fokozódását észleljük. Hyperventilláció esetén a helyzet fordított: a perifériás érellenállás nő, ezért az a. cerebri mediában csökkent áramlási sebesség regisztrálható [5, 11]. Amennyiben az agy kiserei valamilyen kórfolyamat (pl. diabetes, hypertensio) miatt már előzetesen dilatált vagy kontrahált állapotban vannak, akkor a felsorolt ingereket követően transcranialis Dopplerrel az egészségesektől eltérő reakció mutatható ki [4, 6].

Vizsgálataink hypothesis az volt, hogy a terhességben olyan vazoaktív anyagok szabadulnak fel, melyek a cerebrális arteriolák tónusát megváltoztatják, és ezáltal hozzák létre a vérátáramlás megváltozását. Azt kívántuk tisztázni, hogy terhességben igazolható-e nem terhes személyekhez viszonyítva a cerebrális arteriolák funkciójának

megváltozása, vagyis, hogy az arteriolák tónusának megváltozása tehető-e felelőssé az agy véráramlási viszonyainak megváltozásáért.

Vizsgált személyek és módszerek

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján gondozott 17 egészséges terhest, valamint 30, életkor szempontjából hasonló korú nem terhes nőt vizsgáltunk. Az a. cerebri media áramlási sebességét mértük 50 mm-es mélységben DWL 7L (Überlingen, Németország) típusú transcranialis Dopplerrel. Először a nyugalmi áramlási sebességet regisztráltuk cm/s-ban. Ezt követően a vizsgált személyt megkértük, hogy normális légvételt követően tartsa vissza a levegőt 30 másodpercre. A légzésvisszatartás idejének leteltekor a vizsgáltat felszólítottuk, hogy normálisan lélegezzon és egyidejűleg megmértük az áramlási sebesség értékeit. A hyperventillációs teszt során a vizsgált személyt arra kértük, hogy egy percen át szaporán vegye a levegőt, mely általában percenkénti 23–28 légvételt jelentett. Az egy perc letelte után a beteg normálisan lélegezhetett tovább, miközben újabb áramlási sebességmérés történt. A transcranialis Doppler készülék az alábbi paraméterek mérését tette lehetővé: systolés, diastolés és átlagsebesség, valamint pulzációs index. Mivel az irodalmi adatok alapján a cerebrális vérátáramlás változása az átlagsebesség változásával arányos, a későbbi feldolgozás alkalmával csak ezt vettük figyelembe.

A légzésvisszatartásos teszt, valamint a hyperventillációs teszt során mért áramlási sebességértékeket a nyugalmi értékhez viszonyítva, annak százalékában fejeztük ki, az alábbi képlet szerint:

$$\text{Cerebrális vazoreaktivitás} = \frac{\text{MCAV}_{\text{test}} - \text{MCAV}_{\text{nyug}} \times 100}{\text{MCAV}_{\text{nyug}}}$$

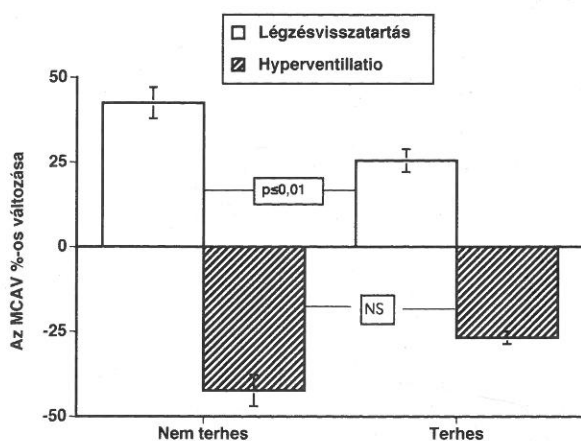
ahol $\text{MCAV}_{\text{test}}$ = légzésvisszatartás, illetve hyperventilláció során mért átlagos áramlási sebesség, $\text{MCAV}_{\text{nyug}}$ = nyugalmi átlagos áramlási sebesség. Ily módon légzésvisszatartás esetén pozitív, hyperventilláció után negatív előjelű %-os véráramlási sebesség-változásokat kaptunk. A nyugalmi áramlási sebesség értékeit és a számított vazoreaktivitás értékeit t-teszt segítségével hasonlítottuk össze. A különbséget $p \leq 0,05$ esetén fogadtuk el szignifikánsnak.

Eredmények

A vizsgált személyek átlagéletkora nem különbözött egymástól szignifikánsan a két csoportban (átlagértékek $\pm$ standard deviáció nem terhes: $26,3 \pm 5,6$ év, terhes: $27,1 \pm 5,5$ év). Az egészséges terhes csoportban az átlagos terhességi kor 37,4 (27–40 hét között), az előző szülések átlaga 0,88 (0–4 között) volt.

1. A nyugalmi áramlási sebességek között a két csoport között szignifikáns különbség volt kimutatható: nem terhes nőkben $73 \pm 14,2$ cm/s, terhesekben $67,0 \pm 10,6$ cm/s (átlag $\pm$ SD) volt az áramlási sebesség. Ennek alapján a p-értéke 0,03. Vagyis terhességben alacsonyabb nyugalmi áramlási sebességet mértünk, mint nem terhes személyekben.

2. Légzésvisszatartás során mindkét esetben emelkedett az áramlási sebesség a nyugalmi értékhez képest. Ugyanakkor terhesekben ez az emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt, mint nem terhes nőkben (1. ábra). Vagyis a terhes személyekben az áramlási sebesség %-os fokozódása a légzésvisszatartást követően alacsonyabb volt.



1. ábra: Az arteria cerebri media áramlási sebességének változása 30 másodperc légzésvisszatartás és 60 másodperc hyperventilláció után nem terhes és terhes személyekben. Az értékeket átlagérték $\pm$ SE-ban tüntettük fel. MCAV = az a. cerebri media átlagos áramlási sebessége.

3. Hyperventilláció során mindkét csoportban az áramlási sebesség szignifikáns csökkenését tapasztaltuk. Ugyanakkor a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget az áramlási sebesség %-os változásának összehasonlítása során (átlagértékek $\pm$ SD: nem terhes: $42,4 \pm 24,7\%$, terhes: $30,5 \pm 20,4\%$, $p=0,1$) (1. ábra).

Megbeszélés

Megállapítottuk, hogy terhességben az agyi erek nyugalomban mért áramlási sebessége csökken. Ugyanakkor a légzésvisszatartásos teszt során kapott eredményeink arra utalnak, hogy a csökkenés hátterében a cerebrális arteriolák vazodilatatív ingerekkel szembeni reakciójának megváltozása állhat.

Eredményeink összhangban vannak a korábbi,

nyugalmi agyi vérátáramlást vizsgáló szerzőkével. A terhesség korai szakaszában végzett SPECT vizsgálatokkal Ikeda és munkatársai azt találták, hogy a cerebrális vérátáramlás ebben az időszakban a nem terhes populációhoz viszonyítva emelkedik [9]. Ugyanakkor mind Williams és munkatársai, mind Huang és munkatársai azt igazolták, hogy a terhességi kor előrehaladtával az agyi erek áramlási sebessége fokozatosan csökken [8, 18]. Ez a csökkenés különösen a terhesség 25. hete után válik jelentőssé. A nyugalmi áramlási sebesség csökkenése az arteria cerebri mediában két módon képzelhető el: az agy nagyobb ereinek vazodilatációja vagy a rezisztencia-erekként szereplő arteriolák vazokonstrikciója révén. Nagyon valószínű, hogy az előbbi mechanizmussal magyarázhatók a terhességben észlelhető haemodynamikai változások. Huang és munkatársai ugyanis az a. carotis interna áramlási sebességének csökkenését, ugyanakkor viszont a pulzációs index csökkenését is kimutatták terhességben [8]. Előbbi a nagyerek dilatációja, míg utóbbi a perifériás érellenállás csökkenése (azaz az arteriolák dilatációja) mellett szól.

A terhességben észlelhető generalizált értágulat hátterében az utóbbi években a korábban feltételezett vazodilatátor hatású prosztaglandin-felszabadulás, az angiotenzin-receptorok számának csökkenése mellett egyre inkább az NO (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) szerepét hangsúlyozzák [14]. Általánosan elfogadott, hogy az EDRF a szervezet egyik leghatásosabb vazodilatátora, mely az erek simaizomzatán fejti ki hatását [11]. Az is beigazolódott, hogy terhességben az EDRF fokozott mennyiségben termelődik [14]. Az agyi arteriolák tágulatát figyelembe véve jól magyarázható, hogy miért mutatható ki csökkent vazoreaktivitás egészséges terhesekben a nem terhes személyekhez viszonyítva. Amennyiben ugyanis az arteriolák – bizonyos inger, pl. az EDRF hatására – már előzetesen kitágultak, újabb vazodilatatív ingerrel (esetünkben a légzésvisszatartás miatti CO_2 -tensio fokozódásával) tovább már csak korlátozott mértékben tágíthatók. A perifériás értágulat elmaradása miatt a transcranialis Dopplerrel mérhető erekben (pl. a. cerebri media) az áramlási sebességének %-os változása kisebb lesz. Ugyanakkor ellentétes hatású ingerek (a szöveti O_2 -tensio fokozódása hyperventilláció során) normális vazokonstrikciós választ eredményezhetnek. Ezt támasztják alá a hyperventillációkor kapott vizsgálati eredményeink is, melyek során a terhesekben a nem terhesekhez hasonló mértékű vazokonstrikciós választ találtunk. Noha az agyi

arteriolák vazoreaktivitásának csökkenése megfelelően magyarázható az NO-rendszer terhességben megfigyelhető fokozott aktiválódásával, eredményeink nem magyarázhatók önmagában ezzel az élettani mechanizmussal. Mint fentebb is említettük, keringésélettani megfontolásokból adódóan a nyugalmi áramlási sebesség csökkenését vagy a nagyerek vazodilatációja, vagy a cerebrális arteriolák vazokonstriktációja magyarázhatja. A Willis-kör nagyereinek terhességben létrejövő dilatációjára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ugyanakkor a Huang és mtsai által terhességben végzett ultrahangvizsgálatok e mechanizmus mellett szólnak [8]. Fel kell tételezzük továbbá azt is, hogy az anyai keringés terhességben létrejövő redistribúciójának szintén szerepe van a leírt keringésélettani változások kialakulásában.

Összefoglalva: Az irodalmi adatokkal is összevetve vizsgálataink amellet szólnak, hogy terhességben az agy rezisztencia-ei, valamint a nagyobb kaliberű artériák is dilatált állapotban vannak. Véleményünk szerint eredményeink – azon túl, hogy a terhességben észlelhető anyai cerebrális vérátáramlás élettani viszonyairól felvilágosítást nyújtanak – felhasználhatók a praeeclampsziában és eclampsziában létrejövő cerebrális haemodinamikai vizsgálatok [3, 7, 10, 12–16] eredményeinek értékelésében is.

Irodalom

- [1] Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 1986; 28:11–16.
- [2] Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769–774.
- [3] Demarin V, Rundek T, Hodek B. Maternal cerebral circulation in normal and abnormal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:619–624.
- [4] Ficzer A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients. *J. Clinical Ultrasound* 1997; 25:383–389.
- [5] Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Newirth Gy, Legemate D, Valikovics A, Csiba L. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997; 46:1840–1845.
- [6] Fülesdi B, Limburg M, Valikovics A, Csiba L. Az acetazolamid szerepe a cerebrális hemodinamika vizsgálatában. *Clin. Neurosci./Ideggyógyászati Szemle* 1995; 48:148–155.
- [7] Hansen WF, Burnham SJ, Svendsen TO, Katz VL, Thorp JM, Hansen AR. Transcranial Doppler findings of cerebral vasospasm in preeclampsia. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:194–200.
- [8] Huang JH, Ng HT, Pamg YP, Yang MJ, Shu LP. Color Doppler ultrasound velocimetry of internal carotid arteries in normal pregnancies. *Chung Hua Hsueh Tsa Chih Taipei* 1988; 61:657–666.
- [9] Ikeda T, Ikonoue T, Mori N, Nagamachi S, Jinnouchi S, Futami S, Hoshi H, Watanabe K. Effect of early pregnancy on maternal cerebral blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1303–1308.
- [10] Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kikihara M, Arii Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:928–932.
- [11] Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patients. *Perfusion* 1996; 11:363–370.
- [12] Quereshi Al, Frankel MR, Ottenlips JR, Stern BJ. Cerebral hemodynamics in preeclampsia and eclampsia. *Arch Neurol* 1996; 53:1226–123.
- [13] Ramanathan J, Angel JJ, Bush AJ, Lawson P, Sibai B. Changes in maternal middle cerebral blood flow velocity associated with general anesthesia in severe preeclampsia. *Anesth-Analg* 1999; 88:357–361.
- [14] Schrier RW, Briner VA. Peripheral arteriolar vasodilation hypothesis of sodium and water retention in pregnancy: implications for pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1991; 77:632–639.
- [15] Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984; 15:413–416.
- [16] Vliegen JH, Muskens E, Keunen RW, Smith SH, Godfried WH, Gerretsen G. Abnormal cerebral hemodynamics in pregnancy-related hypertensive encephalopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49:198–200.
- [17] Williams K, McLean C. Maternal cerebral vasospasm in eclampsia assessed by transcranial Doppler. *Am J Perinatol* 1993; 10:243–244.
- [18] Williams K, Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. *Obstet Gynecol* 1994; 84:445–448.
- [19] Williams KP, Wilson S. Maternal cerebral blood flow changes associated with eclampsia. *Am J Perinatol* 1995; 12:189–191.

Zatik J, Aranyosi J, Molnár Cs, Major T, Mihálka L, Fülesdi B: *Study of maternal cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in non-pregnant and healthy pregnant women using transcranial Doppler flow velocity waveforms*

There are only few data available in the literature regarding cerebral hemodynamic changes during normal pregnancy. The aim of this work was to compare the cerebral hemodynamic state measured in non-pregnant and healthy pregnant women. Subjects and methods: 30 non-pregnant and 17 healthy pregnant women were enrolled for transcranial Doppler sonography. Blood flow velocities of the middle cerebral artery were recorded at resting state as well as after 30 seconds of breath holding and after 60 seconds of deep hyperventilation. In the latter case the percentage increase of the cerebral blood flow velocity was calculated. For statistical evaluation t-test was used. Resting cerebral blood flow velocities were lower in healthy pregnant women as compared to

non-pregnants ($p=0,03$). After breath-holding, cerebral vasoreactivity was significantly reduced in the pregnant group ($p=0,004$). However after hyperventilation no significant difference has been found between cerebral vasoreactivities of the two groups ($p=0,1$).

Resting cerebral blood flow velocity is reduced in healthy pregnant as compared to non-pregnant wo-

men. Vasoconstrictory reserve capacity is similar in non-pregnant and healthy pregnant women. The results of our study refer to a cerebral arteriolar vasodilatation in late pregnancy.

Key words: maternal cerebral flow, reactivity, cerebral haemodynamics, Doppler flow

Magyarország első injekciós fogamzásgátlója!

*„Évente csak négyszer kell gondolni fogamzásgátlásra?
Ez fantasztikus!”*



Ahány évszak, annyi injekció!



Pharmacia & Upjohn

1126 Budapest, Istenehegyi út 18.
Telefon: 488-0986 Fax: 214-1754

DEPO-PROVERA 150[®]

fogamzásgátló injekció

(steril medroxiprogesteron-acetát szuszpenzió)