

**Anyai cerebrális hemodinamikai vizsgálatok egészséges és praeclampsias
terhességben**

Írta:

Dr. Zatik János

Témavezető:

Prof. Dr. Tóth Zoltán

TARTALOMJEGYZÉK

I. BEVEZETÉS	3
➤ 1:A terhesség hatása a cerebrális hemodinamikára	4
➤ 2:A cerebrális hemodinamika praeclampsiában	5
➤ 3:A cerebrális hemodinamika eclampsiában	7
➤ 4:A cerebrális hemodinamikai változások élettani és kórélettani háttere szövődménymentes terhességben, praeclampsiában és eclampsiában	8
II. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA, KÉRDÉSFELVETÉSEK	11
III. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK ÉS MÓDSZEREK	12
➤ 1.Vizsgált személyek	12
➤ 2:Transzkraniális Doppler-szonográfia	13
➤ 3:A cerebrális vazoreaktivitás vizsgálatára alkalmazott módszereink	15
➤ 4:Statisztikai módszerek	17
IV. EREDMÉNYEK	18
➤ 1:Nyugalmi áramlási sebességek összehasonlítása nem terhes nőkben, illetve egészséges és praeclampsiás terhességben	18
➤ 2:Nem terhes nők és egészséges terhesek nyugalmi áramlási sebességének, valamint vazoreaktivitásának összehasonlítása	21
➤ 3:A "roll over teszt" során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata	23
➤ 4:A légzés-visszatartásos teszt során létrejövő hemodinamikai változások vizsgálata praeclampsiás és egészséges terhesekben	28
➤ 5:Az akaratlagos hiperventilláció hatása a cerebrális hemodinamikára egészséges és praeclampsiás terhességben	30
V. MEGBESZÉLÉS	33
VI. EREDMÉNYEINK SZINTÉZISE, AZ ÉRTEKEZÉS LEGFONTOSABB MEGÁLLAPÍTÁSAI	43
VII. IRODALOMJEGYZÉK	45
VIII. A TÉZISEKBEN FELHASZNÁLT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	52
IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	54

I. Bevezetés

A praeclampsia és az eclampsia a terhesség egyik legsúlyosabb, az anyai és magzati morbiditást, valamint mortalitást meghatározó szövődménye. A szindróma elnevezése is az idegrendszeri történésekre utal (ek-lampien-kiragyog, kiviláglik, eklampsis –görcsroham, kiviláglás -Gallenus) (1-4). Korábban évszázadokon keresztül szinte semmit nem tudtak a cerebrális történések háttéréről. Az elmúlt 10 évben számos tanulmány foglalkozott a cerebrális vérátáramlás vizsgálatával praeclampsziás és eclampsziás betegeken. A vizsgálatok nem egybehangzó adatai és a különböző vizsgálmódszerekkel kapott eltérő eredmények miatt napjainkban sem tisztázott, milyen cerebrális hemodinamikai változások zajlanak e kórképekben.

Eclampsziában az anyai halálozások döntő többségéért cardio-pulmonalis szövődmények (tüdőödéma, szívelégtelenség), véralvadási zavarok (konzumpciós koagulopátia), veseelégtelenség, májruptura és intracerebrális vérzések tehető felelőssé (5). A neurológiai tünetek közül eclampsziában a rohamok mellett, fejfájás, corticális vakság, isémiás és hemorrhágiás szélütés (fokális neurológiai tünetekkel), súlyosabb esetben kóma alakul ki (6-10). Feltételezik, hogy valamennyi neurológiai szövődményért az agy vérkeringésének megváltozása tehető felelőssé, így különleges jelentősége van a téma tanulmányozásának.

1:A terhesség hatása a cerebrális hemodinamikára

A szövődménymentes terhességben létrejövő cerebrális hemodinamikai változásokra vonatkozóan viszonylag kevés az adat. Williams és Wilson (11) a terhesség 13. hetétől vizsgálta az intrakraniális nagyerek áramlási sebességének változását. Megállapították, hogy a 25-36. terhességi hét között a szisztolés- és az átlagsebesség szignifikánsan csökken és ez a csökkenés független a szisztémás vérnyomás alakulásától. Ugyanakkor koraterhességben végzett SPECT vizsgálatokkal igazolták ebben az időszakban a cerebrális vérátáramlás fokozódását és azt is, hogy ebben a fokozódásban bizonyos intrakraniális regionális különbségeket is kimutathatók (12). Huang és mtsai (13) 315 egészséges terhesben a 20 és 42. hét közötti időszakban vizsgálták az a. carotis interna áramlási sebességét. Megállapításuk szerint a terhességi kor előrehaladtával mind az a. carotis interna áramlási sebessége, mind a pulzációs index (PI) csökkent. Vizsgálataik arra utalnak, hogy a terhesség előrehaladtával a cerebrális nagyerek és az arteriolák is dilatált állapotba kerülnek (előbbire az átlagos áramlási sebesség csökkenése, utóbbira a PI csökkenése utal). Szüléskor, a méhösszehúzódások alatt és a kitolási szakban tovább csökken a cerebrális vérátáramlás sebessége (14, 15). Összefoglalva a szövődménymentes terhességben észlelhető cerebrális hemodinamikai változásokat megállapítható, hogy koraterhességben a cerebrális vérátáramlás nő, ugyanakkor a terhesség második felében az agyi vérátáramlás fokozatos csökkenésével számolhatunk.

2: A cerebrális hemodinamika praeclampsziában

Az extrakraniális erek vizsgálatakor normális (16, 17), vagy kissé fokozott áramlást (18) találtak praeclampsziás terhesekben az egészséges kontroll terhes csoporthoz viszonyítva. Több szerző beszámolt arról, hogy praeclampsziás terhesekben transzkraniális Doppler-vizsgálattal magasabb áramlási sebességek mérhetők, mint egészséges terhesekben (16, 18-21) és az áramlási sebesség fokozódása valamennyi intrakraniális eret érinti (16). A vizsgálatok bizonyos fokú prediktív értékére utalhat, miszerint Demarin és mtsai összefüggést találtak az a. cerebri media áramlási sebesség értékének fokozódása és a praeclampsia súlyosságát jellemző Goecke index, valamint a neurológiai tünetek súlyossága között (16). Hasonló megfigyelést tett Belfort és munkacsoportja is, akik megállapították, hogy a neurológiai tüneteket is mutató praeclampsziás terhesekben a szisztémás vérnyomás változását nem követi az a. cerebri media áramlási sebességének és a rezisztencia indexnek ellentétes irányú változása, amint az egészséges terhesekben és enyhe praeclampsziában egyébként jellemző (19). Ez utóbbi eredmények arra is felhívják a figyelmet, hogy súlyos praeclampsziában a cerebrális autoreguláció kompenzációs mehanizmusai nem működnek megfelelően. Erről más vizsgálok is beszámolnak: Williams és mtsai megállapították, hogy praeclampsziában a testhelyzet megváltoztatását követően elmarad a szisztémás vérnyomás változását kompenzáló (egészséges terhesekben egyébként megfigyelhető) autoregulációs válasz (22, 23). Követésez vizsgálatok azt mutatták, hogy az agyi erek transzkraniális Doppler-vizsgálattal (TCD) regisztrált áramlási sebessége a terhességi kor előrehaladtával fokozatosan emelkedik. (16) Egy héttel a szülést követően még mindig meghaladja az egészséges terhesekben mért értékeket (16, 18, 24), sőt egyes vizsgálok a puerperiumban még a szülést megelőzőhöz képest is magasabb sebesség értékekről számolnak be (24-26). Két hónappal szülés után azonban már normális áramlási sebességek mérhetők az a. cerebri mediában (16). Jóllehet, Morris és mtsai súlyosan praeclampsziás betegekben sem MR angiográfia, sem fázis-kontraszt MRI vizsgálattal nem tudtak spazmust és/vagy vérátáramlás-változást kimutatni az intracerebrális erekben, eredményeik csak

korlátozottan értékelhetők, hiszen valamennyi terhes a vizsgálat időpontjában már magnézium-szulfát kezelés alatt állt.

A praeclampsziában végzett vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapítható, hogy egészséges terhesekhez viszonyítva az agyi erek áramlási sebesség értéke magasabb és ez az emelkedés még egy héttel a szülés után is megmarad. Noha vannak a prediktív értékre vonatkozó irodalmi utalások, a transzkraniális Doppler-vizsgálatoknak jelenleg inkább a kórfolyamat patofiziológiai hátterének tisztázásában lehet létjogosultsága.

3: A cerebrális hemodinamika eclampsiában

Eclampsiában a korábban már említett TCD vizsgálatokon kívül sokféle vizsgálómódszert (koponya CT és MR, MR angiográfia, hagyományos angiográfia, SPECT) alkalmaztak. TCD-vel az intracerebrális erek áramlási sebességének fokozódását figyelte meg több vizsgáló is (6, 28-33). Konvencionális angiográfiával általában diffúz vazospazmust vagy a terminális artériák csökkent telődését mutatták ki (34-36). A későbbiekben, szélesebb körben alkalmazott MR angiográfia segítségével szintén diffúz vagy multisegmentális spazmust igazoltak az eclampsiát követő 24-48 órán belül. Az ismételt vizsgálatok azt mutatták, hogy 13 nappal az eclampsia jelentkezése után a spazmus csökken és e vizsgálómódszerrel a 26-36. napon már nem mutatható ki elváltozás (37, 38). A koponya CT leletek általában diffúz agyödémára, multiplex hipodenz léziók, esetleg subarachnoidális vagy intracerebrális állományvérzés megjelenésére utaltak (29, 35, 36, 39). A koponya MR vizsgálatok eredményei a CT-hez hasonlóan sokrétűek voltak: hátsó parietális, kétoldali parietális, kétoldali temporo-okcipitális, esetleg a cerebri anterior területi hiperintenzív területek ábrázolódtak (9, 34, 37), melyek általában a követési időszak alatt reverzibilisnek bizonyultak (40, 41). Naidu (31) a SPECT, a TCD és a koponya CT vizsgálatok eredményeit összehasonlítva megállapította, hogy a SPECT vizsgálattal valamennyi, eclampsiában szenvedő terhesnél a határterületi zónákban perfúziós deficit mutatható ki. E betegek 75%-ában ezen kívül parieto-okcipitálisan is előfordultak hipoperfúzióra utaló területek. CT vizsgálattal, ezzel szemben csak az esetek közel 60%-ában volt kimutatható (döntően parieto-okcipitális lokalizációjú) hipodenzitás. Ugyanakkor TCD vizsgálattal a betegek 85, 7 %-ában az arteria cerebri mediák és az a. cerebri posteriorok áramlási sebességének fokozódását találták. A vizsgálatok eredményeit összefoglalva az állapítható meg, hogy az eclampsiára jellemző a különböző súlyosságú és kiterjedésű, de hosszú távon reverzibilis vazospazmus megjelenése. A nagyerek spazmusának következtében elsősorban a határterületeken, valamint a parieto-okcipitális régióban- hipoperfúzió, cerebrális ödéma és isémia fejlődhet ki, melyek azonban az esetek döntő többségében szintén reverzibilisnek bizonyulnak.

4: A cerebrális hemodinamikai változások élettani és kórélettani háttere szövődménymentes terhességben, valamint praeclampsziában és eclampsziában.

Élettani vizsgálatok alapján a perifériás érrendszerben a kontrakció és a relaxáció egyensúlyát alapvetően 3 szisztéma működése határozza meg: 1. Az NO (nitrogén oxid) rendszer. Ennek aktiválásában számtalan faktor (pCO₂ emelkedés, acetylcholin, hipoxia, ADP és bradikinin) játszik szerepet és végül az érfal simaizomzatára értágító hatást fejt ki. 2. Az angiotenzin I- angiotenzin convertase-angiotenzin II rendszer, mely a simaizomra kontrakciós hatással van. 3. A pre-pro endothelin-endothelin rendszer, melynek aktiválódásáért egyebek között az érfal feszülése, az O₂-tenzió emelkedése, és thrombin felszabadulás tehető felelőssé. Ez utóbbi rendszer szintén érszűkítő hatású (42).

Ismert élettani megfigyelés szerint a terhességben a perifériás és pulmonális artériák rezisztenciája csökken, azaz a terhesség kiterjedt perifériás vazodilatációval jellemezhető állapot. Ez a vazodilatáció már a terhesség korai fázisában létrejön, még mielőtt a folyadékterek terhességben megfigyelhető expansiója megindulna. Már korábban is feltételezték, hogy az értágulat kiváltásában valamilyen keringő értágító anyag szerepelhet, hiszen nem terhes kísérleti állatok izolált tüdejét terhes állatok vérével átáramoltatva azok érrendszere vazokonstriktív ingerekre kevésbé reagál. A hatás mechanizmusának magyarázatára korábban azt feltételezték, hogy terhességben vazodilatátor hatású prosztaglandinok szaporodnak fel és/vagy csökken az aktív angiotenzin receptorok száma, újabban azonban egyre inkább a nitrogén oxid (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) szerepe kerül előtérbe. Megállapították ugyanis, hogy terhes kísérleti állatok aortagyökében az EDRF fokozott mennyiségben termelődik. A koraterhességben észlelhető vazodilatációban a keringő, értágulatot okozó anyagoknak fontos szerep jut, azonban az is igazolódott, hogy a keringő vértérfogatnak és a szív percürítésének (cardiac output) a terhesség későbbi időszakában megfigyelhető emelkedése miatt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer egyre kifejezettebb aktiválódása is szerepel a vérkeringés egyensúlyának fenntartásában. E rendszer azonban egészségesekben minden bizonnyal "csak" kompenzáló jelentőségű, hiszen a perifériás érellenállás az egészséges terhességek későbbi fázisaiban sem változik (34) jelentősen. Az említettek alapján magyarázhatók az agyi hemodinamika terhességben

észlelt változásai. A korai, értágulási fázisban az agy rezisztencia-erei kitágulnak, a cerebrovaszkuláris rezisztencia csökken, ennek megfelelően az agy vérátáramlása nő (43, 44). A terhesség későbbi időszakában, amikor a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer is fokozottan aktiválódik, a vazodilatációs hatás mellett egy ellentétes irányú, vazokonstriktós hatás is megjelenik, amely a cerebrális vérátáramlás fokozatos csökkenését eredményezi.

Praeclampsiában és eclampsiában a kórélettani folyamat első lépésének a (feltehetően immunológiai és genetikai ok miatt) károsodott trofoblaszt inváziót tekintik, mely a trofoblasztok isémiáját váltja ki és citotoxin-felszabadulást eredményez (45). A keringő citotoxinok a placentában és az anyai keringés egészében több, az endotélium károsodásán keresztül megvalósuló folyamatot indítanak el: 1. Az endotélium sérülése miatt a vazodilatátor hatású prosztaglandinok és az NO szintézise csökken, ugyanakkor a vazokonstriktor hatású endothelin felszabadulása miatt vazospasmus hajlam és a vazopresszorokkal szembeni fokozott érzékenység jön létre. Ez utóbbi az érrendszer összehúzódása révén kompenzatórikus vérnyomás emelkedést vált ki, mely - az érfal feszülése miatt - további vazokonstriktiót eredményez. Végeredményben a vazokonstriktió miatt a perfúzió tovább csökken és egyes szervekben hipoxiás szervkárosodások alakulhatnak ki. 2. Az endothel sérülés a koaguláció zavaraihoz is vezet, mely szintén rontja a szöveti perfúziót, ami a folyamatot tovább súlyosbítja. 3. A károsodott endotélium permeabilitása csökken, mely a szövetközi terekben (agy, máj, retina, tüdő) folyadék felszaporodását és a keringő térfogat csökkenését vonja maga után (46). Valószínűnek látszik, hogy a praeclampsiában és eclampsiában létrejövő cerebrális hemodinamikai változások a felsorolt mechanikai tényezők együttes hatásaként jönnek létre. A praeclampsiában transzkraniális Doppler-vizsgálattal megfigyelt áramlási sebesség fokozódás és az autoregulációs kapacitás megváltozása minden bizonnyal inkább a rezisztencia-arteriolák dilatációja miatt alakul ki, hiszen praeclampsiában egyik vizsgálómódszerrel sem sikerült az agyi nagyerekben vazospazmusra utaló eltérést igazolni. Elképzelhető, hogy a szöveti perfúzió kezdődő csökkenését praeclampsiában a cerebrális arteriolák kompenzatórikus értágulattal próbálják kivédeni (44, 47). Ez a kompenzatórikus vazodilatáció minden bizonnyal eclampsiában is megmarad, de ekkor már az intrakraniális nagyerek

manifeszt spazmusa is hozzájárul az áramlási sebesség fokozódásához. E spazmust a keringő érszűkítő hatású anyagokon kívül minden bizonnyal tovább fokozza a vérnyomás emelkedés okozta érfal feszülés miatt létrejövő vazokonstrikció is. Végeredményben a vazospazmus súlyosbodása odáig vezet, hogy -a CT-vel, koponya MR-rel és SPECT-tel is kimutatható- cerebrális hipoperfúzió, illetve isémia fejlődik ki. A nagyerek spazmusa miatt a rezisztencia-arteriolák egy darabig fokozzák a kompenzatórikus vazodilatációt, hogy a szöveti vérellátást egyenletes szinten tartsák. Egy adott határon túl azonban további kompenzációra nem képesek, és vazoparalízis fejlődik ki (43, 44). Ez, valamint az endothel károsodás miatt létrejövő permeabilitás-fokozódás magyarázza az eclampsiában megfigyelt cerebrális ödémát (34).

II. A témaválasztás indoklása, kérdésfelvetések

A bevezető áttekintés is rávilágít, hogy a praeclampsia és eclampsia során létrejövő anyai hemodinamikai változások kórélettani háttere nem minden részletében tisztázott. Vizsgálataink célja ezért az volt, hogy egy nem invazív vizsgálómódszer, a transzkraniális Doppler segítségével tanulmányozzuk az agyi keringés nyugalomban megfigyelhető és vazoreaktiv ingerek hatására létrejövő változásait nem terhes nőknél, egészséges terheseknél, valamint praeclampsias terheseknél. Az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. Van-e különbség a nyugalmi áramlási sebesség értékekben nem terhes, egészséges terhes, valamint praeclampsias terhes nőkben?
2. Hogyan változik a cerebrális vazoreaktivitás terhességben hasonló életkorú nem terhes páciensekkel összehasonlítva?
3. Különbözik-e a provokációs módszerekkel (roll over teszt, légzés-visszatartásos teszt, akaratlagos hiperventillációs teszt) meghatározott cerebrális vazoreaktivitás egészséges és praeclampsias terhesekben?

III. Vizsgált személyek és módszerek

1. Vizsgált személyek

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinikáján gondozott egészséges gravidákat, valamint a klinikán fekvő, szövődményes terhességük miatt intézeti megfigyelés alatt álló praeclampsiás terheseket vizsgáltunk. A nem terhes kontroll személyek csoportját nővérek, és a vizsgálók hozzátartozói és ismerősei alkották. A munka a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati, Neurológiai Klinikájának, valamint Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszékének együttműködésével készült.

A vizsgált személyekről minden esetben az alábbi adatokat jegyeztük fel: életkor, a megelőző terhességek és szülések száma, a jelentősebb korábbi betegségek (hipertenzió, diabetes mellitus, vesebetegség, cerebrovaszkuláris betegség, görcsrohammal járó állapotok, praeclampsia vagy eclampsia). A nemzetközileg elfogadott szempontok figyelembe vételével a praeclampsiás csoportba azokat a gravidákat soroltuk, akiknek terhességi koruk a 20 hetet meghaladta, magas vérnyomásuk korábban nem volt, az intézeti beutalás előtt, majd azt követően is az ismételt vérnyomásmérésekkel 140/90 Hgmm-t meghaladó értékeket mértek. További kritérium volt a 0,3 g/nap fölötti vizelet fehérjeürítés. A vizsgált személyek megoszlása az egyes vizsgálatok során az alábbi volt:

Nyugalmi áramlási sebességek összehasonlítása nem terhes, egészséges és praeclampsiás terhességben	29 nem terhes 17 egészséges terhes 21 praeclampsiás terhes
Nem terhes nők és egészséges terhesek nyugalmi áramlási sebességének, valamint vazoreaktivitásának összehasonlítása	29 nem terhes 17 egészséges terhes
A "roll over teszt" során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata	22 egészséges terhes 26 praeclampsiás terhes
Akaratlagos hiperventilláció során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata	22 egészséges terhes 26 praeclampsiás terhes
Légzésvisszatartás során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata	25 egészséges terhes 31 praeclampsiás terhes

2: Transzkranialis Doppler szonográfia

A módszert Aaslid vezette be 1982-ben (48). A vizsgálathoz 1 és 2 MHz-es, a pulzációs Doppler elvén működő transducert használnak. Alkalmazása azon az anatómiai megfigyelésen alapul, hogy a koponyacsont az os temporale bizonyos területein elvékonyodott és az ultrahang számára átjárható. Az ún. elülső, középső és hátsó temporális ablakon behatoló és a szondához visszaverődő ultrahang impulzus segítségével különböző szondapozíciókban és különböző mélységekben a Willis-kört alkotó nagyerek mindegyikének sebessége mérhető cm/s- ban. A transzkranialis Doppler lehetővé teszi az intrakranialis erek súlyos sztenózisainak és okklúzióinak diagnosztikáját, valamint a subarachnoidális vérzést követő vazospasmus kimutatását is. A módszer az angiográfiához viszonyítva kielégítő szenzitivitású és specificitású a vizsgált kórfolyamatok felismerésében. Fontos hangsúlyozni, hogy - ugyan a transzkranialis Doppler segítségével nem mérhető a cerebrális vérátáramlás abszolút értéke-, de a különböző vazoreaktiv ingerekre létrejövő véráramlási sebesség változások arányosak a vérátáramlás mértékével (49). Ez lehetővé teszi a módszer alkalmazását az ún. vazoreaktivitás tesztek során. (50-52). A módszer kiválasztását a felsorolt szempontok mellett az is alátámasztotta, hogy nem invazív, nem jár sugárterheléssel, így tetszőleges időpontban és számban alkalmazható a terhesek agyi hemodinamikai viszonyainak tanulmányozására anélkül, hogy a magzat vagy az anya számára veszélyt jelentene. Vizsgálataink során DWL- Multidop T (Überlingen, Németország) típusú transzkranialis Doppler-készüléket használtunk. A műszer 2 MHz-es szondáját az os temporalén azon a ponton rögzítettük, ahol a vizsgálat szempontjából leginkább megfelelő csontablakot találtuk. Az arteria cerebri media áramlási sebesség értékeit 50 mm-es mélységben regisztráltuk.

Valamennyi vizsgálat során a szisztolés, diasztolés és átlagos áramlási sebesség értékeket és a pulzációs indexet rögzítettük, ezekből származtattuk a későbbiekben vizsgált paramétereket:

a.) Cerebrális vazoreaktivitás (CVR): az illető áramlási paraméter a vazoreaktiv inger alkalmazása során létrejövő %-os változását fejezi ki. Számításának módja: $CVR = 100 \times (MCAV_{test} -$

$MCAV_{rest}) / MCAV_{rest}$, ahol $MCAV_{test}$ a vazoreaktiv inger alkalmazása során mért áramlási sebesség,

$MCAV_{rest}$ a nyugalomban mért áramlási sebesség érték.

b.) Becsült cerebrális perfúziós nyomás = $\frac{\text{Átlagsebesség}}{(\text{Átlagsebesség} - \text{Diasztoléssebesség})}$ (Középvérnyomás – Diasztolésvérnyomás)

c.) “Resistance area product” = $\frac{\text{Középvérnyomás}}{\text{Átlagsebesség}}$

d.) Cerebrális véráramlási index (Cerebral blood flow index, CBFI) = $\frac{\text{Becsült cerebrális perfúziós nyomás}}{\text{“Resistance area product”}}$

3: A cerebrális vazoreaktivitás vizsgálatára alkalmazott módszereink

- a) **"Roll over teszt"**: A teszt azon alapszik, hogy baloldalra fordult helyzetből háton fekvő helyzetbe forduláskor a szisztémás vérnyomás emelkedik. Ez a jelenség egészséges és praeclampsias terhességben egyaránt megfigyelhető (53, 54), de praeclampsia esetén a vérnyomás-emelkedés mértéke nagyobb (55). A szisztémás vérnyomás változása miatt a cerebrális autoregulációban alapvető szerepet játszó agyi rezisztencia-arteriolák konstriktója (a szisztémás vérnyomás emelkedése esetén), vagy dilatációja (a szisztémás vérnyomás csökkenése esetén) jön létre. Ez teszi lehetővé azt, hogy a vérnyomás változásai ellenére az agyi vérátáramlás bizonyos határok között állandó marad (44). A szorosabb értelemben vett autoregulációs tesztek során a szisztémás vérnyomás változtatását intravénásan adott vérnyomáscsökkentő szerekkel, vagy az alsó végtagokra helyezett, ott felfújt, majd bizonyos idő után felengedett mandzsettákkal oldják meg (47). E módszerek terhességben részben etikai, részben szakmai megfontolásokból nem alkalmazhatók. Ezzel szemben a "roll over teszt" során létrejövő fiziológiás vérnyomás-változások terhességben is lehetőséget nyújtanak az agyi autoreguláció, illetve az ebben szerepet játszó cerebrális arteriolák funkciójának vizsgálatára. A vizsgálat menete: a vizsgált személyt megkértük, hogy helyezkedjen el kényelmesen baloldalra fordult helyzetben. Öt perc várakozás után a jobb felkaron higanyos vérnyomásmérő segítségével megmértük a szisztolés és diasztolés vérnyomást és a jobb oldali arteria cerebri mediában a szisztolés, diasztolés és átlagos áramlási sebességet, valamint a pulzációs indexet. Ezt követően a beteg hanyatt fekvő helyzetbe fordult. Ugyancsak öt perces stabilizációs periódus után a jobb felkaron megismételtük a vérnyomásmérést és a jobb oldali arteria cerebri mediában újra meghatároztuk az említett véráramlási paramétereket.

b) **A légzés-visszatartásos teszt (breath holding test)** lényege, hogy a vizsgált személy normális belégzést követően nem vesz levegőt. Alapvetően két módszer használatos: az egyik módszer esetén a vizsgált személy az általa még tolerált időtartamig nem vesz levegőt. A másik esetben a légzésvisszatartás időtartamát a vizsgáló határozza meg. Mi az utóbbi módszert választottuk, mivel a vizsgáltak valamennyien fiatal, szív-és tüdőbetegségben nem szenvedő személyek voltak, akikről feltételeztük, hogy képesek 30 másodpercen keresztül visszatartani a lélegzetüket. A módszer élettani alapja az, hogy a légzés visszatartása alatt a keringő vér szén-dioxid tartalma emelkedik. A CO₂ tenzió emelkedése az agyi arteriolák egyik legfontosabb vazodilatatív ingere, hatását valószínűleg az NO szintézisének szabályozásán keresztül fejt ki (42). Amennyiben az agyi arteriolákban a CO₂ tenzió emelkedése miatt értágulat következik be, a perifériás rezisztencia csökkenése miatt az agyi vérátáramlás nő. Ez a megnövekedett vérátáramlás különböző módszerekkel (SPECT, MRA, transzkraniális Doppler) mérhető. A teszt kivitelezése: A vizsgált személyt a mérések megkezdése előtt az alábbiakra kértük: „Vegyen szokványos módon levegőt, majd tartsa vissza mindaddig, amíg nem szólunk, hogy újra lélegezhet.” A légzésvisszatartás során stopperórával követtük az idő múlását. Abban az esetben, ha a vizsgált személy a kívánt 30 másodperces légzésvisszatartás letelte előtt megkezdte a légzést, a műveletet megismételtük, de ebben az esetben 5 másodpercenként tájékoztattuk a beteget az eltelt időről. Ennek célja az volt, hogy a beteg vizsgálat közbeni kooperációja ideálisabb legyen. A légzésvisszatartás agyi keringésre kifejtett hatását úgy vizsgáltuk, hogy nyugalomban és a 30 másodperces légzésszünet végén mértük az arteria cerebri media fentebb felsorolt áramlási paramétereit.

c) **Hiperventillációs teszt:** Akaratlagos hiperventilláció során a vér CO_2 -tenziója csökken, az oxigén-tenzió és a pH-érték nő. Valamennyi felsorolt változás a cerebrális arteriolák vazokonstrikciónak váltja ki (42). A teszttel tehát az agyi kiserek vazokonstrikciónak reaktivitása mérhető. A vizsgálat menete: Az arteria cerebri media nyugalmi áramlási sebesség értékeinek mérését követően a vizsgált személyt felszólítottuk, hogy szapora és mély belégzéseket végezzen 1 percen át. A belégzések frekvenciája átlagosan 25-28/ perc volt. A 60 másodperc letelte után a transzkranialis Dopplerméréseket megismételtük.

4: Statisztikai módszerek

Átlagértékeket és standard deviációt számítottunk. A normális eloszlású minták esetén a megfelelő t-tesztet, a nem normális eloszlású minták esetén a Wilcoxon-tesztet alkalmaztuk. A többszörös összehasonlítások esetén Bonferroni szerinti korrekciót végeztünk. A statisztikai feldolgozáshoz a Statistica for Windows (Statsoft, Tulsa USA) programot használtuk. Az összehasonlítások alkalmával a p értékét 0,05 alatt fogadtuk el szignifikánsnak.

IV.Eredmények

1. Nyugalmi áramlási sebességek összehasonlítása nem terhes nőkben, valamint egészséges és praeclampsiás terhességben

A vizsgálatokat 67 személyen végeztük. Közülük 29 nem terhes, 17 egészséges és 21 praeclampsiás terhes volt. A vizsgálat szempontjából legfontosabb klinikai jellemzőket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Transzkraniális Doppler-mérések:

a.) Az a. cerebri media áramlási sebességeinek összehasonlítása nem terhes nőkben és egészséges terhesekben: a. cerebri media átlagos áramlási sebessége a nem terhes nőkben szignifikánsan magasabb volt (átlag \pm SE: 73.0 \pm 2.12 cm/s), mint egészséges terhesekben (67.0 \pm 1.8 cm/s, p=0.0356).

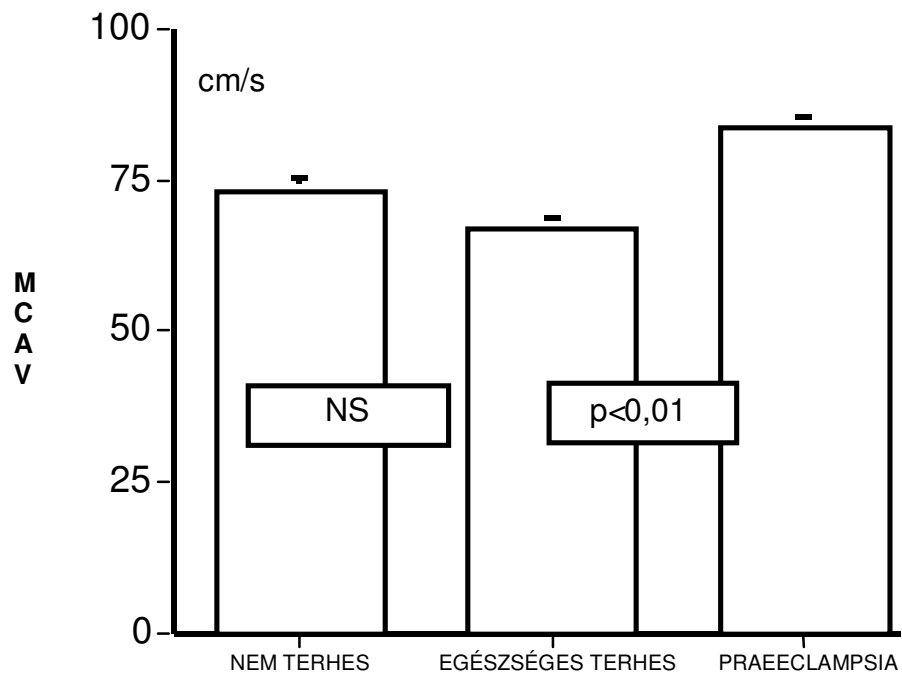
b.) A nem terhes és praeclampsiás személyek átlagos áramlási sebesség értékeinek összehasonlítása: a praeclampsiában szenvedő terhesekben mért átlagos áramlási sebesség értékek szignifikánsan magasabbak voltak (átlag \pm SE: 83.5 \pm 2.1 cm/s), mint nem terhes nőkben (73.0 \pm 2.12 cm/s, p=0.0014).

c.) Az áramlási sebességek összehasonlítása az egészséges és praeclampsiás terhes csoportban: a nem terhes nőkhöz hasonlóan, az egészséges terhesekben mért átlagos áramlási sebesség az arteria cerebri mediában alacsonyabb volt (átlag \pm SE:67.0 \pm 1.8 cm/s,) mint a praeclampsiás terhesek csoportjában (83.5 \pm 2.1 cm/s, p<0.001).

d.) További statisztikai elemzés, a három csoport összehasonlítása: a Bonferroni korrekció alkalmazása után a nem terhes és egészséges terhes csoport közötti különbség eltűnt, de az áramlási sebesség értékek a praeclampsiás csoportban továbbra is statisztikailag szignifikánsan magasabbak voltak. (1. ábra).

	Nem terhes	Egészséges terhes	Praeclampsziás terhes
Életkor (év)	28.3 ± 4.1 (19-32)	27.1±1.3 (19-39)	30.5±1.5 (16-41)
Terhességi kor (hét)	-	37.4±0.8 (27-40)	34.0±0.94 (25-40)
Előző terhességek(n=)	1.12±0.21 (0-4)	1.35±0.35 (0-5)	0.85±0.24 (0-4)
Előző szülések (n=)	0.76±0.14 (0-3)	0.88±0.29 (0-4)	0.47±0.2 (0-3)

1. táblázat: A vizsgált személyek legfontosabb klinikai jellemzői (átlagértékek ± SD, zárójelben a legkisebb és legnagyobb értékek)



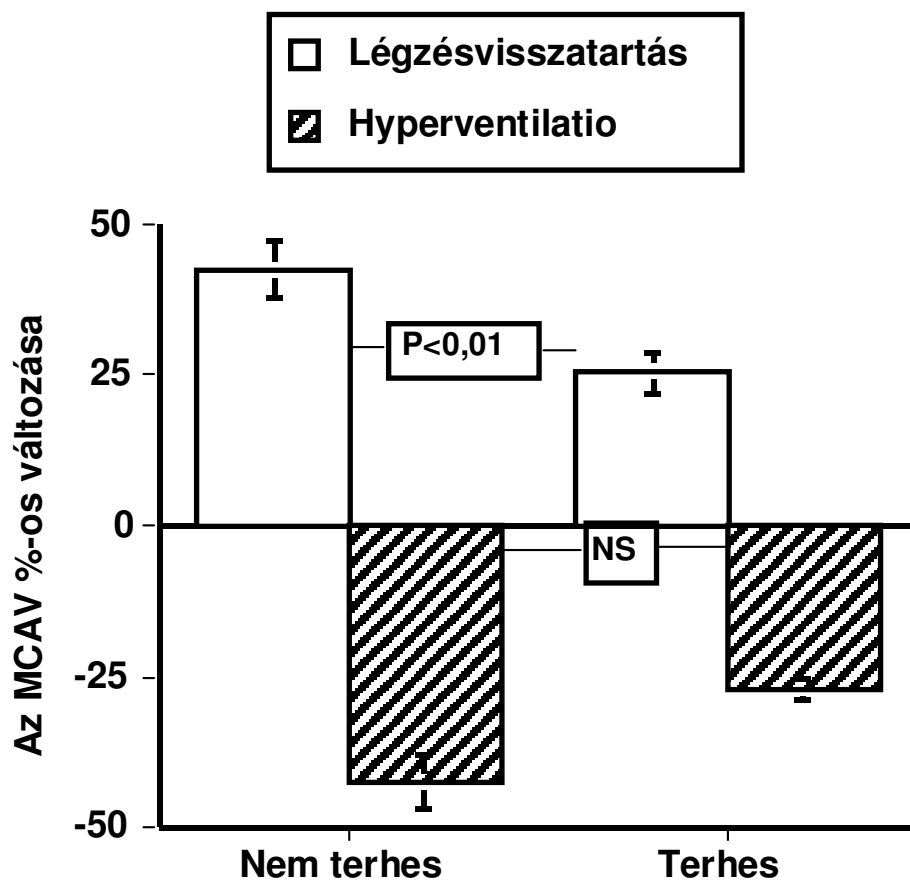
1. ábra: Az arteria cerebri media átlagos áramlási sebesség-értékeinek összehasonlítása nem terhes, egészséges és praeclampsias terhes nőkben.(átlagértékek \pm SD, NS= nem szignifikáns MCAV: A.cerbri media áramlási sebesség)

2. Nem terhes és egészséges terhes nők nyugalmi áramlási sebességének, valamint vazoreaktivitásának összehasonlítása

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti-és Nőgyógyászati Klinikáján gondozott 17 egészséges terhest, valamint 29, hasonló életkorú nem terhes nőt vizsgáltunk. 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.

Transzkraniális Doppler-mérések:

- a.) A nyugalmi áramlási sebesség értékek vonatkozásában 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 $0,03$. Terhességben tehát alacsonyabb nyugalmi áramlási sebességet mértünk, mint nem terhes személyekben.
- b.) Légzésvisszatartás során mindkét esetben emelkedett az áramlási sebesség a nyugalmi értékhez képest. Nem terhes nőkben $101,83 \pm 18,2$ cm/s, terhesekben $84,75 \pm 12,6$ cm/s (átlag \pm SD) volt az áramlási sebesség. Ugyanakkor terhesekben ez az emelkedés szignifikánsan alacsonyabb volt, mint nem terhes nőkben (2. ábra). Tehát a terhes személyekben az áramlási sebesség %-os fokozódása a légzésvisszatartást követően alacsonyabb volt (átlagértékek \pm SD: nem terhes: $39,5 \pm 12,4\%$, terhes: $26,5 \pm 13,6\%$, $p=0,1$ - 2.ábra).
- c.) Hiperventilláció során mindkét csoportban az áramlási sebesség szignifikáns csökkenését tapasztaltuk. Nem terhes nőkben $42,77 \pm 10,2$ cm/s, terhesekben $46,55 \pm 10,6$ cm/s (átlag \pm SD) volt az áramlási sebesség. 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: $30,5 \pm 20,4\%$, $p=0,1$ - 2.ábra).



2. ábra :Az arteria cerebri media áramlási sebességének változása 30 másodperc légzésvisszatartás és 60 másodperc hiperventilláció után nem terhes nőkben és egészséges terhesekben.

(átlagérték \pm SE, MCAV=az a. cerebri media átlagos áramlási sebessége.)

3. A "roll over teszt" során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata.

Huszonkét egészséges és 26 praeclampsziás terhes vett részt a vizsgálatban. Átlagos életkoruk 29.4 ± 7.0 év (praeclampsia) és 26.3 ± 5.6 év (egészséges) volt. A gestációs kor 34.5 ± 4.1 hét (praeclampsia) és 37.0 ± 3.1 hét (egészséges) volt.

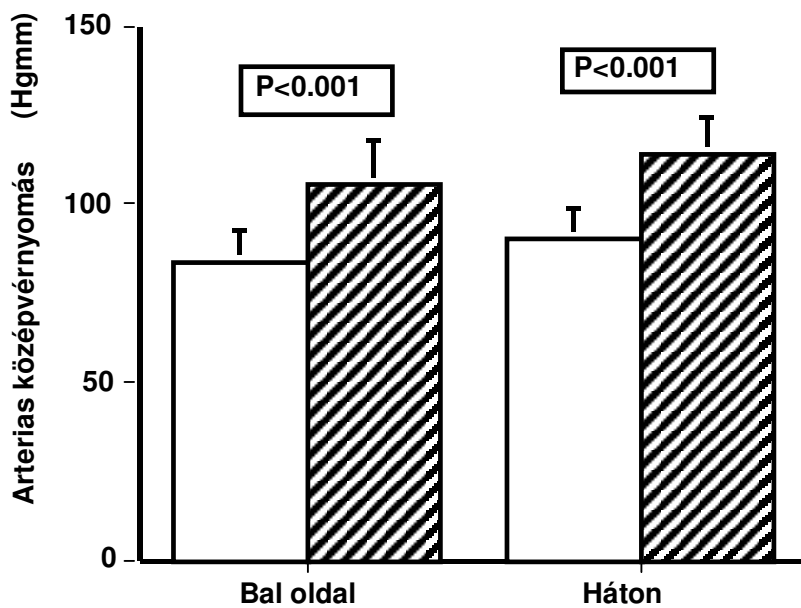
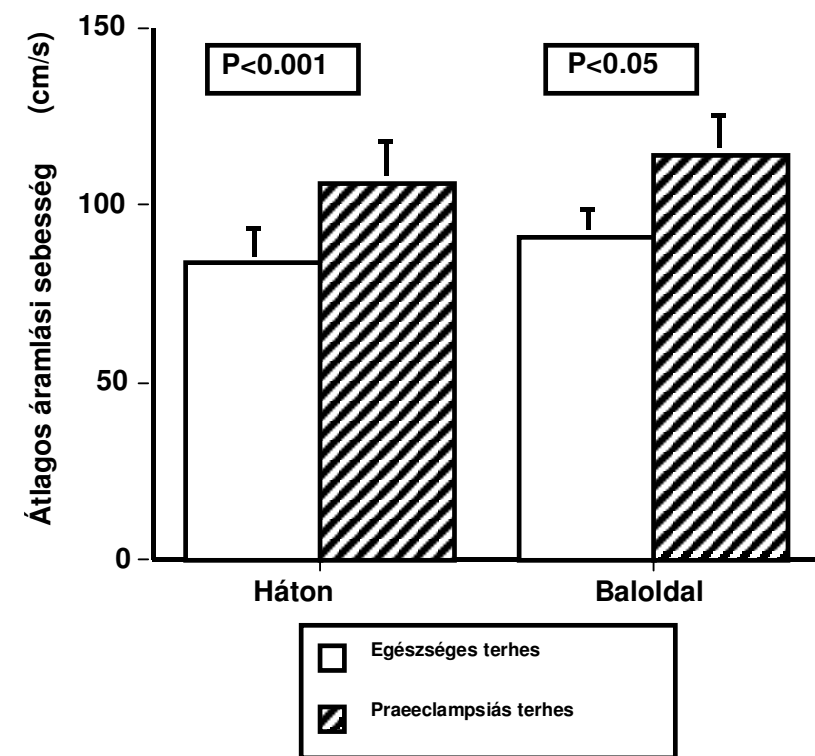
Transzkraniális Doppler-mérések:

- a.) A baloldalon és háton fekvő helyzetben mért átlagos áramlási sebességeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az adatok elemzése során szembeötlő, hogy az artériás középvérnyomás a baloldalra fordult helyzetből történő hanyatt forduláskor mindkét csoportban emelkedik. Ezzel szemben az egészséges terhes csoportban az arteria cerebri media átlagos áramlási sebessége a "roll over" teszt során nem változott, míg praeclampsziás terhesekben az áramlási sebesség szignifikáns csökkenését figyeltük meg. A praeclampsziás terhesekben az arteria cerebri media átlagos áramlási sebessége és az artériás középvérnyomás értékei is magasabbak voltak mindkét helyzetben (3. ábra).
- b.) A bal oldalt fekvő helyzetből a hanyatt fekvő helyzetbe való fordulás során észlelt agyi vérátáramlási index és "resistance area product" értékek változását a 2. táblázatban tüntettük fel. Az agyi vérátáramlási index értéke sem az egészséges terhesekben, sem pedig a praeclampsziás csoportban nem változott a testhelyzet változtatásával. Ezzel szemben a "resistance area product" mindkét esetben emelkedett. A két csoport CBF indexének összehasonlításakor megállapítható volt, hogy praeclampsziás terhesekben az agyi vérátáramlás becsült értéke (CBF index) magasabb volt, mint egészséges terhesekben. Noha a "resistance area product" adatai baloldalra fordult helyzetben a két csoportban statisztikailag nem különböztek, a praeclampsziás betegekben a hanyatt fordulás után a cerebrovaszkuláris rezisztencia jelentősebb csökkenését figyeltük meg (4. ábra).
- c.) A "roll over" teszt" során nem találtunk összefüggést az arteria cerebri media áramlási sebességének abszolút értékei, valamint az artériás középvérnyomás között: egészséges terhesek: $R= 0.03$ $p=0.87$, praeclampsziások: $R: 0.03$ $P= 0.86$.

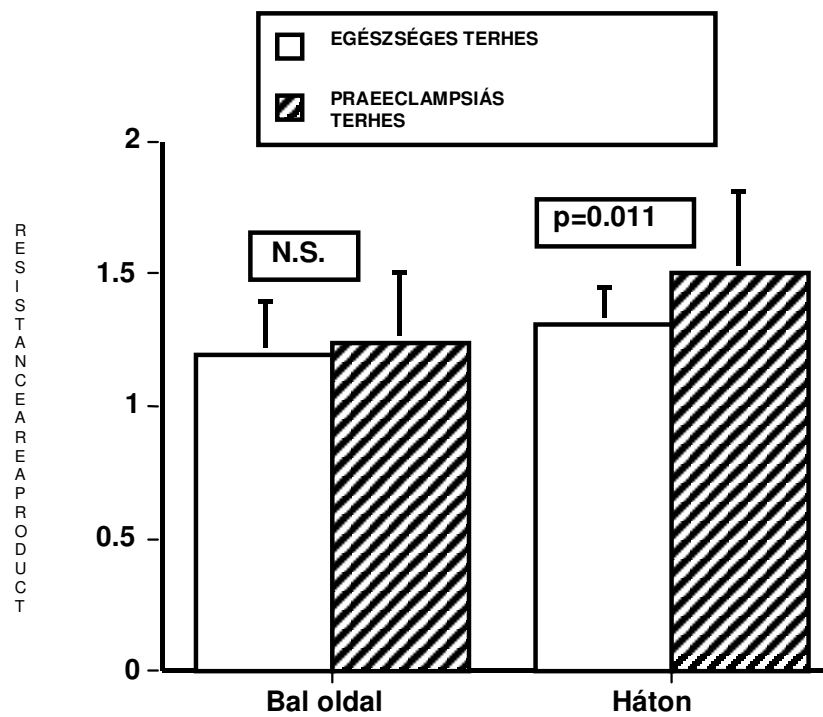
d.) Ugyancsak nem volt statisztikailag igazolható kapcsolat az arteria cerebri media áramlási sebesség értékeinek és az artériás középvérnyomás értékeinek %-os változása között a "roll over" teszt során: egészséges terhesek: $R=0.01$, $p=0.96$, praeclampsziások: $R=0.11$, $p=0.57$.

	Egészséges terhes		Praeclampsziás terhes	
	Bal oldalt	Háton	Bal oldalt	Háton
“A”:				
Átlagos áramlási sebesség (cm/s)	71.6±12.6	69.5±8.8 ^{NS}	87.8±17.8	78.7±16.2 ***
“B”: Artériás középvérnyomás (mmHg)	83.6±9.7	90.5±8.5***	96.1±11.0	105.9±12.2***
“C”:				
CBF index	42.0±9.0	40.3±10.9 ^{NS}	55.8±21.7	52.5±17.9 ^{NS}
“D”:				
"Resistance area product"	1.19±0.2	1.31±0.1**	1.25±0.2	1.5±0.3***

2.táblázat: Az átlagos áramlási sebesség értékek az a.cerebri mediában (cm/s), az artériás középvérnyomás (Hgmm), a cerebrális vérátáramlási index (cerebral blood flow index= CBF index) és a "resistance area product" egészséges és praeclampsziás terhesekben. A baloldalra fordult helyzetben mért adatok és a hanyatt fekvő helyzetben mért adatok összehasonlítása azonos csoporton belül. (NS= nem szignifikáns különbség, ** = p<0.01, *** = p<0.001. Ahol: D=A/B)



3.ábra: Átlagos áramlási sebesség értékek az arteria cerebri mediában és az artériás középvérnyomás értéke egészséges, valamint praeclampsziás terhesekben baloldalra fordult és háton fekvő helyzetben (átlagértékek \pm SD)



4. ábra.:A "resistance area product"= (átlagos áramlási sebesség cm/s):(artériás középvérnyomás mmHg) értéke egészséges és praeclampsziás terhességben a "roll over" teszt során. (átlagértékek \pm SD)

4. A légzés-visszatartásos teszt során létrejövő hemodinamikai változások vizsgálata praeclampsias és egészséges terhesekben.

Huszonegy praeclampsias és 25 egészséges terhest vizsgáltunk. Az egyes csoportokba sorolt betegek hasonló életkorúak voltak (praeclampsia: 29.3 ± 6.8 év, egészséges: 26.5 ± 5.9 év, $p=0.15$). A terhességi kor a szövődménymentes terhességekben valamennyivel magasabb volt (praeclampsias: 34.2 ± 4.4 hét, egészséges: 37.0 ± 3.0 hét, $p=0.02$). A megelőző terhességek száma az egészséges terhes csoportban ugyancsak valamennyivel magasabb volt (praeclampsia középérték: 0.39 szélső értékek: 0-4, egészséges terhes középérték: 2,1, szélső értékek 0-7). Különbséget találtunk az előző szülések vonatkozásában is (praeclampsia: középérték: 0, szélső értékek 0-3, egészséges terhes, középérték: 1, szélső értékek 0-5).

Transzkranialis Doppler-mérések:

a.) A nyugalomban és a 30 másodperces légzésvisszatartást követően mért áramlási sebesség értékeket, valamint a pulzációs indexeket a 3. táblázatban foglaltuk össze. Praeclampsias terhességben a nyugalmi áramlási sebesség értékek magasabbak, a pulzációs index értékei alacsonyabbak voltak, mint egészséges terhesekben. Harminc másodperces légzésvisszatartást követően ez a statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között az átlagsebesség szempontjából továbbra is megmaradt, de a szignifikanciát kifejező p-érték kissé csökkent, ugyanakkor a PI.-értékek közötti különbségeknél a szignifikanciáns statisztikai különbség megszűnt, ami csökkent reagálóképességre utal.

b.) Az arteria cerebri media áramlási sebesség értékeinek %-os változása légzésvisszatartás után: A véráramlási sebességek számított %-os változását a praeclampsias és egészséges terhes csoportban a 4. táblázatban foglaljuk össze. Az adatok elemzése alapján nyilvánvaló, hogy az egyes paraméterek %-os változása a két csoportban nem különbözik a légzés-visszatartásos teszt során, ami arra utal, hogy a vazoreaktivitás a két csoportban hasonló mértékű.

	Nyugalmi		Légzésvisszatartás	
	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes
Szisztolés sebesség	108.8±13.7	117.9±17.0*	123.1±13.8	133.2±26.9*
Átlagsebesség	67.8±10.0	78.8±14.0**	85.2±13.3	96.6±23.8*
Diasztolés sebesség	50.4±8.8	59.7±11.6**	65.3±12.2	75.0±22.1*
Pulzációs index	0.86±0.18	0.75±0.15*	0.65±0.17	0.62±0.16 ^{NS}

3. táblázat Az áramlási sebesség értékei az a. cerebri mediában nyugalomban és 30 másodperc

légzésvisszatartás után. (Átlagértékek cm/s és standard deviációk. ** = p< 0.01, * = p< 0.05, NS = nem szignifikáns különbség.)

	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes
Szisztolés sebesség	14.3±16.8	12.3±12.4 ^{NS}
Átlagsebesség	26.5±13.5	21.8±18.5 ^{NS}
Diasztolés sebesség	30.9±19.3	24.8±21.7 ^{NS}
Pulzációs index	-17.3±24.4	-15.8±19.4 ^{NS}

4. táblázat A szisztolés, átlagos és diasztolés áramlási sebesség értékek %-os változása 30 másodperces légzésvisszatartás után. (NS= nem szignifikáns különbség).

5. Az akaratlagos hiperventilláció hatása a cerebrális hemodinamikára egészséges és praeclampsziás terhességben

Huszonkét egészséges és 26 praeclampsziás terhest vizsgáltunk. A vizsgált személyek legfontosabb klinikai adatait az 5. táblázatban foglaltuk össze. A klinikai jellemzők tekintetében a praeclampsziás és egészséges terhes csoport között nem volt statisztikailag jelentős különbség. Proteinúriát nem praeclampsziás terhesség esetén 22 esetből 2 esetben találtunk, mindkét esetben enyhén emelkedett volt a vizelet fehérjetartalma (0.3-1.0 g/l). Praeclampsziában 10 esetben enyhe, 3 esetben közepes fokú (1- 4.9 g/l) és 2 esetben súlyos (>5 g/l) proteinúriát találtunk.

Transzkraniális Doppler-mérések:

- a) A nyugalmi áramlási sebesség értékek vizsgálata: az arteria cerebri media nyugalomban mért áramlási sebesség értékeit a 6. táblázatban foglaltuk össze. Az adatok elemzésekor feltűnő, hogy a szisztolés sebesség értékek nyugalomban nem különböztek a praeclampsziás és az egészséges terhes csoportban. Ezzel szemben az átlagsebesség és diasztolés sebesség értékek praeclampsziás terhesekben magasabbak voltak, mint egészséges terhességben. Ugyanakkor a pulzációs index praeclampsziában volt alacsonyabb.
- b) b.) Egy perces akaratlagos hiperventilláció hatása az a. cerebri media áramlási sebesség értékeire: Egy perces akaratlagos hiperventilláció után mindkét csoportban az áramlási sebesség értékek szignifikáns csökkenését, valamint a pulzációs index növekedését figyeltük meg (7. táblázat).
- c) Az áramlási paraméterek %-os változása hiperventilláció után: a szisztolés, diasztolés és átlagos áramlási sebesség értékek, valamint a pulzációs index %-os változása hasonló volt a praeclampsziás és az egészséges terhes csoportban (7. táblázat), amely arra utal, hogy a hiperventilláció mindkét csoportban az áramlási sebesség értékek hasonló nagyságrendű csökkenését hozta létre.

	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes
Életkor (év)	26.3±5.6 (16-39)	29.6±7.0 (16-41)
Terhességi kor	37.0±3.1 (27-40)	34.5±4.14 (25-40)
Előző terhességek (n=)	1.68±1.8 (0-7)	0.73±1.04 (0-4)
Előző szülések (n=)	1.04±1.39 (0-5)	0.42±0.85 (0-3)
Hemoglobin (g/l)	125.5±11.4 (105-152)	123.7±7.6 (103-135)
Hematokrit (%)	36.4±3.0 (31-44)	35.5±2.1 (30-39)

5.táblázat A hiperventillációs teszttel vizsgált személyek klinikai adatainak összefoglalása.

(átlagértékek±SD, zárójelben a szélső értékek.)

	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes	Szignifikancia
Szisztolés	114.1±13.7	119.0±20.1	NS
Diasztolés	51.0±7.2	59.6±12.4	p=0.004
Átlag	69.5±8.5	80.3±15.2	p=0.003
PI	0.86±0.19	0.75±0.16	p= 0.03

6.táblázat Nyugalmi áramlási sebesség értékek (cm/s).

(átlagértékek±SD. NS= nem szignifikáns.)

7: Az áramlási paraméterek abszolút értékei

	Egészséges terhes			Praeclampsias terhes		
	HV előtt	HV után	Szignif.	HV előtt	HV után	Szignif.
Szisztolés	114.1±13.7	95.7±10.5	P=0.01	119.0±20.1	106.6±13.9	P= 0.019
Diasztolés	51.0±7.2	36.7±7.1	P< 0.001	59.6±12.4	45.8±9.4	P< 0.001
Átlag	69.5±8.5	52.2±8.9	P< 0.001	80.3±15.2	63.8±11.5	P< 0.001
PI	0.86±0.19	1.12±0.24	P<0.001	0.75±0.16	1.06±0.27	P< 0.001

7. táblázat: az arteria cerebri media áramlási sebesség értékei (cm/s), és a pulzációs index értékek.

(HV:Hiperventilláció, NS:Nem szignifikáns)

8: Az áramlási paraméterek %-os változásai

	Egészséges terhes	Praeclampsias terhes	Szignifikancia
Szisztolés	-15.3±11.5	-9.16±9.8	NS
Diasztolés	-27.7±10.6	-19.5±11.6	NS
Átlag	-24.8±8.2	-22.5±10.1	NS
PI	34.8±29.0	43.8±37.6	NS

8. táblázat: az egyes áramlási paraméterek %-os változása 1 perc akaratlagos hiperventilláció után.

(HV:Hiperventilláció, NS:Nem szignifikáns)

V. Megbeszélés

1. Nyugalmi áramlási sebességek összehasonlítása nem terhes, egészséges és praeclampsiás terhességben

Vizsgálataink első részében megállapítottuk, hogy az arteria cerebri media áramlási sebesség értékei praeclampsiás terhességben magasabbak, mint nem terhes és egészséges terhes nőkben. Noha vizsgálatainkból az is megállapítható, hogy hasonló életkorú terhes és nem terhes nők áramlási sebesség értékeit összehasonlítva, a terhesség az áramlási sebesség csökkenését eredményezi, a mindhárom csoport összehasonlításakor alkalmazott Bonferroni korrekció ezt a statisztikai különbséget "összemosta". Az adatok elemzésekor az is egyértelmű, hogy önmagában a terhesség nem magyarázhatja eredményeinket, hiszen az áramlási sebesség értékek emelkedését csak a praeclampsiás csoportban figyeltük meg, míg egészséges terhességben az áramlási sebesség értékek tendenciájukban inkább csökkentek.

Amint a bevezetőben is említettük, a praeclampsia és az eclampsia patofiziológiai háttere nem minden részletében tisztázott. Az agyszövet cerebrális vazospazmus miatt létrejövő isémiás károsodása és/vagy hipertenzív encefalopátia miatt létrejövő cerebrális hiperperfúzió állhat a neurológiai tünetek hátterében (40, 41). Koponya CT és MR vizsgálatokkal olyan reverzibilis isémiás léziókat mutattak ki az arteria cerebri posterior területén, melyek a szülést követően már nem láthatók (40, 41). Az isémiás patomechanizmus elméletét támogatják azok a megfigyelések is, melyek konvencionális és MR angiográfia segítségével egyes érszegmentumok szűkületét igazolták (35, 36, 38, 56). Az érem másik oldala, hogy egyes szerzők SPECT-tel végzett véráramlás mérések során eclampsiás betegekben az agyszövet emelkedett vérátáramlását igazolták (39). Ez utóbbi vizsgálatok inkább amellet szólnak, hogy eclampsiában a cerebrális autoreguláció mehanizmusai kimerültek és ennek következtében cerebrális ödéma alakul ki. Meg kell jegyezni azonban azt is, hogy Morris és mtsai MR angiográfiával sem egészséges, sem praeclampsiás vagy eclampsiás terhességben sem tudtak emelkedett vérátáramlást kimutatni az arteria cerebri médiákban és posteriorokban (27).

A korábbi, transzkraniális Dopplerrel végzett vizsgálatok a mienkhez hasonló eredményt hoztak: Hansen és mtsai az arteria cerebri media áramlási sebesség értékének fokozódását figyelték meg praeclampsias terhesekben (24). Hasonló megfigyelést más vizsgálok is tettek (16, 19, 57). Az is igazolódott, hogy az áramlási sebesség fokozódása valamennyi intrakraniális eret érinti (16).

Elméleti megfontolásokból következik, hogy a Willis-kört alkotó erek emelkedett áramlási sebesség értékeinek első megközelítésben két oka lehet:

1. Az arteria cerebri media konstrikcója.
2. Az illető érterülethez tartozó cerebrális arteriolák dilatációja.

Az agy hemodinamikai viszonyait vizsgáló korábbi szerzők általában abból indultak ki, hogy a Willis kör ereinek átmérője relatíve állandó (16, 43), ezért megkérdőjelezhető, hogy a nagyerek vazospazmusa magyarázhatja-e a véráramlási sebességek fokozódását.

Az eredmények magyarázatára a másik lehetséges patomechanizmus az arteriolák dilatációja. Ezekről az erekről közismert, hogy a szisztémás vérnyomás változásakor, hipoxiás állapotokban vagy vazóaktív anyagok hatására átmérőjüket megváltoztatják (44). Amennyiben a szisztémás vérnyomás csökken, vagy lokális oxigénhiány alakul ki (az agyszövet metabolikus szabályozása), az arteriolákban értágulat jön létre, melynek hatására a perifériás rezisztencia csökken, az illető terület vérátáramlása növekszik. A vérátáramlás-növekedés transzkraniális Dopplerrel, vagy egyéb, az agyi hemodinamikát vizsgáló módszerekkel (SPECT, MR angiográfia, PET, stb.) egyértelműen kimutatható. Az arteriolák dilatációjának elméletével magyarázható az a korábban már említett megfigyelés is, mely szerint a praeclampsiaiban és eclampsiaiban észlelhető cerebrális hipoperfúzió az agyszövet ödémájához vezet (39).

Továbbra is nyitott marad azonban a kérdés, miért jön létre az arteriolák tágulata praeclampsiaiban. A korábbi vizsgálatokból ismert tény, hogy a kiserek tágulata olyan alapvető része a praeclampsia kórélettani folyamatának, mely számtalan másodlagos kórélettani folyamat kialakulását (fokozódó cardiac output, víz-és nátrium-retenció, a szimpatikus idegrendszer stimulációja, stb.) eredményezi, melyek végeredményben eclampsia kialakulásához vezethetnek (46). Az eddigi vizsgálatok eredményei alapján azonban a perifériás értágulat szerepét a praeclampsia agyi hemodinamikai változásainak hátterében csak feltételezni lehet, bizonyítani nem.

2. Nem terhes és egészséges terhes nők nyugalmi áramlási sebességének, valamint vazoreaktivitásának összehasonlítása.

Megállapítottuk, hogy terhességben az agyi erek nyugalomban mért áramlási sebessége csökken. Ugyanakkor a légzés-visszatartásos teszt során kapott eredményeink arra utalnak, hogy e csökkenés háttérében 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 (12). Ugyanakkor mind Williams és munkatársai, mind Huang és munkatársai azt igazolták, hogy a terhességi kor előrehaladtával az agyi erek áramlási sebessége fokozatosan csökken (11, 13). 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-ereként szereplő arteriolák vazokonstrikciója révén. Nagyon valószínű, hogy az előbbi mechanizmussal magyarázhatók a terhességben észlelhető hemodinamikai változások. Huang és munkatársai ugyanis az a. carotis interna áramlási sebességének csökkenését, ugyanakkor viszont a pulzációs index csökkenését is kimutatták terhességben (13). Előbbi a nagyerek dilatációja, míg utóbbi a perifériás érellenállás csökkenése (tehát az arteriolák dilatációja) mellett szól. Vannak olyan elképzelések is, melyek szerint az arteria cerebri mediában megfigyelt áramlási sebesség fokozódás (6, 16-18, 21, 22, 24, 25, 32) legalábbis részben a praeeclampsia miatt megnövekedő "cardiac output" következménye is lehet (58). A terhességben észlelhető generalizált értágulat háttérében, az utóbbi években a korábban feltételezett vazodilatátor hatású prosztaglandin-felszabadulás, az angiotenzin-receptorok számának csökkenése mellett egyre inkább a nitrogén-oxid (NO, endothelium-derived relaxing factor, EDRF) szerepét hangsúlyozzák (46). Általánosan elfogadott, hogy az EDRF a szervezet egyik leghatásosabb vazodilatátora, mely az erek simaizomzatán fejti ki hatását (42). Igazolódott az is, hogy terhességben az EDRF fokozott mennyiségben termelődik (46). Az agyi arteriolák tágulatát figyelembe véve jól magyarázható, hogy miért mutatható ki csökkent vazoreaktivitás egészséges terhesekben a nem terhes

nőkhöz viszonyítva. Amennyiben az arteriolák –bizonyos inger, pl. az EDRF hatására- már előzetesen kitágultak, újabb vazodilatatív ingerrel (esetünkben a légzésvisszatartás miatti CO₂-tenzió fokozódásával) tovább már csak korlátozott mértékben tágíthatók. A perifériás értágulat elmaradása miatt a transzkraniális Dopplerrel mérhető erekben (pl. a. cerebri media) az áramlási sebességének %-os változása kisebb lesz. Ugyanakkor ellentétes hatású ingerek (a szöveti O₂-tenzió fokozódása hiperventilláció során) normális vazokonstriktós választ eredményezhetnek. Ezt támasztják alá a hiperventillációkor kapott vizsgálati eredményeink is, melyek során a terhesekben a nem terhesekhez hasonló mértékű vazokonstriktós választ találtunk. Noha az agyi arteriolák vazoreaktivitásának csökkenése értelmezhető az NO-rendszer terhességben megfigyelhető fokozott aktiválódásával, eredményeink azonban nem magyarázhatók önmagában ezzel az élettani mechanizmussal. Mint fentebb is említettük, keringés-élettani megfontolásokból a nyugalmi áramlási sebesség csökkenését vagy a nagyerek vazodilatációja, vagy a cerebrális arteriolák vazokonstriktója 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 (13). Fel kell tételezzük továbbá azt is, hogy az anyai keringés terhességben létrejövő redistribúciójának szintén szerepe van a leírt keringés-élettani változások kialakulásában.

3. A "roll over teszt" során észlelhető hemodinamikai változások vizsgálata.

Igazoltuk, hogy az a. cerebri media áramlási sebessége és az ezen érterület becsült agyi vérátáramlása a baloldalra fordult helyzetben és a hanyatt fordult helyzetben is magasabb praeclampsziás terhesekben, mint egészséges gravidákban. A baloldalra fordult helyzetből hanyatt fekvő helyzetbe fordulás az artériás középvérnyomás emelkedését és a cerebrovaszkuláris rezisztencia fokozódását eredményezi. Ugyanakkor a cerebrális vérátáramlás a testhelyzet változtatásakor praeclampsziás és egészséges terhesekben is állandó marad.

Néhány korábbi vizsgálattal praeclampsziában igazolni tudták az agyi erek vazospazmusát, másokban azonban nem (27, 37, 59). Ez utóbbi vizsgálatok eredményei mellett szól az a megfigyelés is, melynek során a transzkraniális Dopplerrel mért áramlási sebesség értékeket és a cerebrális véráramlást vizsgálták olyan, subarachnoidealis vérzésben szenvedő betegekben, akiknek vazospazmusuk is volt (60). A vizsgálók nagyobb része a nyugalomban mérhető áramlási sebesség értékeket a cerebrális arteriolák dilatációjával magyarázza (16, 19, 25, 57, 61). A transzkraniális Doppler-vizsgálatok interpretálásának egyik legfontosabb gátja az, hogy a módszerrel nem mérhető a Willis-kört alkotó erek átmérője, csupán az áramlási sebesség. Így Doppler-vizsgálatokkal nem lehetséges az agyi vérátáramlás pontos meghatározása. Az átlagos áramlási sebesség (az átmérők ismerete nélkül) nem felel meg a vérátáramlásnak, csak az áramlási sebesség értékek változása arányos az illető érterület agyi vérátfolyásával (24).

A "roll over teszt" során kapott legfontosabb eredményeink az alábbiak:

1. Az a. cerebri mediában mért áramlási sebességek praeclampsziás terhesekben magasabbak, mint egészséges gravidákban.
2. Az agyi vérátfolyási index nem változik a testhelyzet változtatásával.
3. A cerebrovaszkuláris rezisztenciát jellemző "resistance area product" mindkét csoportban emelkedik a "roll over teszt" során.

Néhány vizsgáló úgy találta, hogy az arteria cerebri media áramlási sebesség értékei nem függenek a szisztémás vérnyomás változásától (62, 63), mások szerint a vérnyomás emelkedésével az

áramlási sebesség csökken (64). A cerebrális autoreguláció legfontosabb célja az, hogy az agyi vérátáramlás a cerebrális perfúziós nyomás széles határai között állandó maradjon (44). Vizsgálatainkban az artériás középvérnyomás (és ennek megfelelően a cerebrális perfusisos nyomás) szignifikánsan emelkedett a roll over teszt során. Nem változott ugyanakkor a cerebrális vérátáramlás indexe, sem az egészséges terhesek, sem a praeclampsziások csoportjában. Ez azt jelenti, hogy az artériás középvérnyomás emelkedése a cerebrális arteriolák autoregulációs vazokonstrikciónak okozta, ezért csökkentek az áramlási sebesség értékek a roll over teszt során. Noha az autoreguláció mechanizmusai mindkét csoportban kompenzálták a cerebrális perfúziós nyomás csökkenését (azaz a cerebrális vérátáramlás állandó maradt), a praeclampsziás csoportban ehhez a kompenzációhoz az a. cerebri media áramlási sebességének jelentősebb csökkenése (ennél fogva a cerebrovaszkuláris rezisztencia jelentősebb növekedése) volt szükséges. A praeclampsziás csoportban tehát kifejezettebb autoregulációs válaszreakció volt szükséges ahhoz, hogy az agyi vérátáramlás állandó maradjon. Erre utal a cerebrovaszkuláris rezisztenciát jellemző "resistance area product" érték nagyobb emelkedése a praeclampsziás csoportban, mint egészséges terhesekben. Mivel a Willis-kört alkotó erek átmérőit pontosan nem ismerjük, csak feltételezni lehet, hogy ezek az átmérők a "roll over teszt" ideje alatt nem változtak és a hemodinamikai változásokért döntően az agy arterioláinak konstrikciónak felelős. Feltételezésünket megerősíti Newell azon megfigyelése is, mely szerint az autoregulációs tesztek során az a. cerebri media átmérője változatlan marad (60). Amennyiben ez így van, akkor a baloldalra fordult helyzetben a praeclampsziás betegek cerebrális arteriolái jobban ki voltak tágulva, mint az egészséges terhesekben, hiszen a változatlan vérátáramlás fenntartásához praeclampsziásokban jelentősebb vazokonstrikciónak volt szükség. Bár az autoreguláció mechanizmusai praeclampsziás betegekben is megtartott működésűek, a "roll over teszt" során észlelhető jelentősebb vazokonstrikciónak arra utal, hogy ezek az arteriolák előzőleg jobban dilatáltak voltak, mint egészséges terhesekben. Noha praeclampsziában erre vonatkozóan nem áll rendelkezésre irodalmi adat, a subarachnoidealis vérzést követő vazospasmus korai fázisában, amikor transzkraniális Dopplerrel már kimutatható az áramlási sebesség emelkedése, a cerebrális vérátáramlás fokozódását még nem lehet igazolni. Ennek oka az, hogy

az arteriolák dilatációja miatt az agy térfogatának megnövekedése (65, 66) és ennek következtében emelkedik - Dopplerrel kimutatható mértékben - az áramlási sebesség. Williams és Mtsai beszámoltak arról, hogy praeeclampsziás nőkben a testhelyzet változtatásakor (fekvő helyzetből történő felülés) a cerebrális autoreguláció mechanizmusai megfelelően működnek (23). Megjegyezzük azt is, hogy anyagunkban sem az egészséges terhes, sem a praeeclampsziás csoportban nem tudtunk szignifikáns lineáris összefüggést kimutatni az artériás középvérnyomás és az arteria cerebri media áramlási sebesség értékeinek változása között. A korábbi vizsgálatok során az a. cerebri media áramlási sebessége és az artériás középvérnyomás hasonló irányú változását írták le (62, 64, 67), ezzel szemben a "roll over teszt" során a két paraméter ellentétes irányban változik.

4. A légzés-visszatartásos teszt során létrejövő hemodinamikai változások vizsgálata praeclampsias és egészséges terhesekben.

Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy harminc másodperces légzésvisszatartás hatására praeclampsias és egészséges terhesekben a cerebrális vazoreaktivitás nem különbözik.

A légzés-visszatartásos teszt (breath holding test) a cerebrális arteriolák működésének vizsgálatában, széles körben elfogadott módszer. A légzés visszatartása a vér $p\text{CO}_2$ emelkedéséhez vezet, mely a nitrogén oxid patomechanizmuson keresztül az agyi arteriolák dilatációját okozza (42, 44). Mint említettük, a vazoreaktivitás-tesztek során alkalmazott ingerek hatására a Willis-kör artériáinak átmérője nem változik (68), ezért a légzésvisszatartás segítségével az arteriolák működésére vonatkozóan vonhatunk le következtetéseket. Mivel a vazodilatatív inger csak az agy arterioláinak átmérőjét változtatja meg, e teszt segítségével megállapítható, hogy a praeclampsiasban létrejövő hemodinamikai változásokért a nagyerek vazokonstrikciója, vagy az arteriolák kitágulása-e a felelős. Esetünkben a praeclampsias és egészséges terhes csoportban a vazoreaktivitás mértéke nem különbözött egymástól, ami arra utal, hogy az agy arterioláinak működése praeclampsiasban is megtartott. Eredményeink összhangban vannak a korábbi vizsgálók megfigyeléseivel (23, 69, 70), akik autoregulációs és vazoreaktivitás-tesztek során ugyancsak normális arteriola-funkcióról számoltak be.

5. Az akaratlagos hiperventilláció hatása a cerebrális hemodinamikára egészséges és praeclampsiás terhességben

A légzés-visszatartásos teszthez hasonlóan, egy percig tartó akaratlagos hiperventilláció hatására praeclampsiás és egészséges terhes nőkben a cerebrális vazoreaktivitás nem különbözött. Az akaratlagos hiperventilláció is jellegzetesen megváltoztatja a vér kémhatását, valamint a szén-dioxid és oxigén parciális nyomását: korábbi megfigyelések szerint egy perc hiperventilláció után a kapilláris pH jelentősen emelkedik (nyugalmi: $7,38 \pm 0,02$, HV: $7,45 \pm 0,04$, $p < 0,001$), a pO_2 nő (nyugalmi: $83,6 \pm 4,4$ mmHg, HV: $92,4 \pm 9,9$ Hgmm, $p < 0,001$), ezzel szemben a pCO_2 csökken (nyugalmi: $40,5 \pm 2,6$ Hgmm, HV: $33,1 \pm 3,9$ Hgmm, $p < 0,001$) (Settakis és mtsai). Élettani tény, hogy a hiperkapnia vazodilatációt, míg a hipokapnia, a pO_2 és a pH emelkedése vazokonstriktiót okoz (42, 44). Amennyiben alkalózis-hipokapnia-hiperoxia alakul ki, az agy arterioláinak összehúzódása miatt a cerebrovaszkuláris rezisztencia nő, ezért az agyi vérátáramlás csökken, amely az agyi vérátáramlás vizsgálatára alkalmas módszerekkel kimutatható (31, 48). A keringési viszonyok hiperventilláció során végzett folyamatos regisztrációja során az is igazolódott, hogy a vérátáramlás csökkenése kb. 20 másodperccel az akaratlagos szapora légzés megkezdése után nagyjából eléri a maximális szintet és ezt követően érdemben nem változik. A praeclampsiában végzett hiperventillációs tesztheink alapgondolata az volt, hogy amennyiben a cerebrális arteriolák a praeclampsia miatt már előzetesen összehúzódott állapotban vannak, mint ahogyan azt Hansen és munkatársai feltételezték (24), akkor újabb vazokonstriktió hatására (pl. hiperventilláció) már nem, vagy csak csökkent mértékben reagálnak. Azonban már a nyugalmi mérések is ellene szóltak Hansen és munkatársai feltételezésének, hiszen praeclampsiában nyugalomban is magasabb áramlási sebesség értéket és alacsonyabb pulzációs indexet találtunk, ami a cerebrális arteriolák fokozottabb dilatációjára utal. A hiperventillációs teszthez követően az egészséges és a praeclampsiás csoportban is hasonló volt a cerebrovaszkuláris reaktivitás mértéke. Tehát az agyi arteriolák funkciója, hiperventilláció esetén is megtartott, ami a korábbi vizsgálatok eredményeivel is összhangban van (6, 16, 26, 57)

VI. Az eredmények szintézise, az értekezés legfontosabb megállapításai:

1. A szerző Magyarországon elsőként hasonlította össze az egészséges terhes és nem terhes nők agyi keringési paramétereit transzkraniális Dopplerrel (TCD).
2. Hazánkban elsőként tanulmányozta és hasonlította össze az anyai agyi keringési viszonyokat TCD segítségével egészséges és kóros terhességben.
3. Nemzetközi viszonylatban elsőként alkalmazta az egészséges és praeclampsiás terhesek vizsgálata során a „roll over”-, a hiperventillációs- és a légzésvisszatartásos teszteket illetve elsőként vizsgálta TCD-vel a tesztek hatására létrejövő agyi keringési változásokat és vazoreaktivitást.
4. A korábbi külföldi vizsgálókhoz hasonlóan megállapította, hogy a praeclampsiás terhességben az artéria cerebri media áramlási sebessége magasabb, mint az egészséges terhes populációban.
5. A cerebrális autoreguláció vizsgálata során megállapította hogy enyhe és közép súlyos praeclampsiás terhességben sem a szisztémás vérnyomásváltozás („roll over” teszt) hatására, sem a metabolikus regulációs (légzésvisszatartás és hiperventilláció) ingerek hatására nem lehet károsodott autoregulációs vagy metabolikus regulációs választ kimutatni.
6. “Roll over teszt” során a praeclampsiás és egészséges terhes populációt vizsgálva megállapítható, hogy az agyi vérátfolyási index nem változik a testhelyzet változtatásával. A cerebrovaszkuláris rezisztenciát jellemző "resistance area product". mindkét csoportban emelkedik.

7. Az eredmények bizonyítják az agyi arteriolák vazokonstriktív és vazodilatációs funkciójának megtartottságát praeclampsiában. A szerző kóros terhességben egyértelműen kimutatta, hogy az áramlási sebesség érték fokozódik és a pulzációs index csökken, ami bizonyítéka bizonyos fokú arteriola-dilatációnak. Ugyanakkor ez az értágulat praeclampsiában - ellentétben az eclampsiával - még olyan kisfokú, hogy érdemben sem az autoregulációs, sem a metabolikus regulációs választ nem befolyásolja.
8. Az eddigi vizsgálatok alapján nem lehet egyértelműen választ adni arra a kérdésre, vajon praeclampsiában a Willis-kört alkotó nagyerek konstriktív, vagy az agyszövet vaszkuláris rezisztenciájáért felelős arterioláinak dilatációja a meghatározó. Figyelembe véve azt a megfigyelést, hogy egyes szerzőknek praeclampsiás terhesekben a nagyerek vazokonstriktívját sikerült igazolni, valószínűnek látszik, hogy ez a patomechanizmus az elsődleges, és az arteriolák dilatációja csak másodlagosan, a csökkent perfúzió miatti autoregulációs válaszként jön létre. Kétségtelen, hogy vannak olyan irodalmi megfigyelések is, melyek az adott vizsgálómódszerrel nem tudták igazolni a nagyerek vazospazmusát. Elméletünkkel ez jelenség is megfelelően magyarázható: amennyiben a Willis-kört alkotó erek vazospazmusa enyhe fokú, elképzelhető az a lehetőség, hogy konvencionális vagy MR angiográfiával még nem diagnosztizálható. Mivel azonban egy adott érszűkületől disztálisan a cerebrális perfúzió nem a szűkület mértékével, hanem az érátmérő negyedik hatványával arányosan csökken, már önmagában ez elegendő az autoregulációs vazodilatáció létrejöttéhez. Tekintettel arra, hogy a transzkraniális Doppler-vizsgálatokkal nincs lehetőségünk arra, hogy az agyi erek tágasságát megítéljük, ezek a megfontolások mindössze teoretikus jellegűek és igazolásukra további vizsgálatok szükségesek.

VII. Irodalomjegyzék

1. A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium 1998 július 2-i állásfoglalása a terhesség alatti hypertonia ellátásának diagnosztikus és therapiás irányelveiről. Magyar Nőorv. Lapja 1998;61:505-507.
2. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999;180:221-225.
3. Bozkaya H, Mocan H, Usluca H, Beser E, Gumustekin D. A retrospective analysis of adolescent pregnancies. Gynecol Obstet Invest 1996;42:146-150.
4. Perry I, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynecol 1994;101:587-591.
5. Linheimer MD, Katz AI. Pathophysiology of preeclampsia. Annu Rev Med 1981;32:273-289.
6. Quereshi AI, Frankel MR, Ottenlips JR, Stern BJ. Cerebral hemodynamics in preeclampsia and eclampsia. Arch Neurol 1996;53:1226-1230.
7. Royburt M, Seidman DS, Serr DM, Mashiach S. Neurologic involvement in hypertensive disease of pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1991;46:315-335.
8. Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Primipaternities in families: is the incidence of pregnancy-induced hypertensive disorders in multigravidas an anthropological marker of reproduction? Aust NZ J Obstet Gynecol 1998;38:284-287.
9. Thomas SV. Neurological aspects of eclampsia. J Neurol Sci 1998;155:37-43.
10. Wiebers DO. Ischemic cerebrovascular complications of pregnancy. Arch Neurol 1985;42:1106-1113.
11. Williams K, Wilson S. Maternal middle cerebral artery blood flow velocity variation with gestational age. Obstet Gynecol 1994;84:445-448.
12. Ikeda T, Ikonoue T, Mori N, Nagamachi S, Jinnouchi S, Futami S HH, et al. Effect of early pregnancy on maternal cerebral blood flow. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1303-1308.
13. Huang JH, Ng HT, Pang 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.

14. Fendel H, Funk A, Jorn H, Gans A. Cerebral blood flow during labor. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990;194:272-274.
15. Williams KP, Galerneau F, Wilson S. Effect of labor on maternal cerebral blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:59-61.
16. Demarin V, Rundek T, Hodek B. Maternal cerebral circulation in normal and abnormal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:619-624.
17. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kakihara M, Arii Y. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in patients with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:928-932.
18. 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.
19. Belfort MA, Saade GR, Grünewald C, Dildy GA, Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:601-607.
20. 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.
21. Williams KP, Wilson S. Maternal middle cerebral artery velocity changes in HELLP syndrome versus pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:195-198.
22. Williams K, Mac Lean C. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in normal vs hypertensive states. Variations with maternal posture. *J Reprod Med* 1994;39:685-688.
23. Williams KP, MacLean C. Transcranial assessment of maternal cerebral blood flow velocity in normal vs pre-eclamptic women (variation with maternal posture). A preliminary study. *J Perinatal Med* 1994;22:291-294.
24. 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.

25. Williams KP, Galerneau F, Wilson S. Changes in cerebral perfusion pressure in puerperal women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998;92:1016-1019.
26. Williams KP, Mc Lean C. Peripartum changes in maternal cerebral blood flow velocity in normotensive and preeclamptic patients. *Obstet Gynecol* 1993;82:334-337.
27. Morris MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral Blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;89:561-568.
28. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 1986;28:11-16.
29. Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F, Dubius PY. Postpartum cerebral angiopathy. Reversible vasoconstriction assessed by transcranial Doppler ultrasounds. *Eur. Neurol* 1989;29:102-105.
30. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm-a clinical review. *Br J Neurosurg* 1995;9:403-412.
31. Naidu K, Moodley J, Corr P, Hoffmann M. Single photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1165-1172.
32. Williams K, McLean C. Maternal cerebral vasospasm in eclampsia assessed by transcranial Doppler. *Am J Perinatol* 1993;10:243-244.
33. Williams KP, Wilson S. Maternal cerebral blood flow changes associated with eclampsia. *Am J Perinatol* 1995;12:189-191.
34. Raps EC, Galetta SI, Broderick M, Atlas SW. Delayed peripartum vasculopathy: cerebral eclampsia revisited. *Ann Neurol* 1993;33:222-225.
35. Trommer BL, Horner D, Mikhael M. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;9:326-329.
36. Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB. Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987;37:1555-1557.
37. Ito T, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *Am J Neuroradiology* 1995;16:1344-1346.

38. Kanayama N, Nakajima A, Maehara K, Halim A, Kajiwara Y, Isoda H. Magnetic resonance angiography in a case of eclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1993;36:56-58.
39. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging and SPECT imaging in 14 cases. *AJR* 1992;159:379-383.
40. Digre KB, Varner MW, Osborn AG, Crawford S. Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 1993;50:399-406.
41. Dahmus MA, Barton JR, Sibai BM. Cerebral imaging in eclampsia: Magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:935-941.
42. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfuzion* 1996;11:363-370.
43. Ley-Pozo J, Willmes K, Ringelsteint EB. Relationship between pulsatility indices of Doppler flow signals and CO₂ reactivity within the middle cerebral artery in extracranial occlusive disease. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:745-761.
44. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke* 1984;15:413-416.
45. van Beck E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:233-239.
46. 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.
47. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
48. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-774.
49. Kontos H. Validity of cerebral blood flow calculations from velocity measurements. 1989;20:1-3.
50. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi Gy, Csiba L. Cerebral systemic lupus erythematosus (letter). *Lancet* 1994;343:1103.

51. Ficzere A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhasz A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound* 1997;25:383-389.
52. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth Gy, Legemate D, et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1840-1845.
53. Goldkrand JW, Jackson MJ. Blood pressure measurement in pregnant women in the left lateral recumbent position. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:642-643.
54. Kinsella SM, Spencer JAD. Blood pressure measurement in the lateral position. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:110-112.
55. O'Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1990;75:445-452.
56. Lewis LK, Hinshaw DB, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology* 1988;30:59-64.
57. Zunker P, Ley-Pozo J, Louwen F, Schuierer G, Holzgreve W, Ringelstein EB. Cerebral hemodynamics in preeclampsia/eclampsia syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:411-415.
58. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1061-1069.
59. Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayama N, Terao T. Cerebral magnetic resonance angiographic findings in severe preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:249-252.
60. Newell DW, AAslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994;25:793-797.
61. Belfort MA, Moise KJ. Effect on magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:661-666.
62. Serra-Serra V, Kyle PM, Chandran R, Redman CWG. The effect of nifedipine and methyldopa on maternal cerebral circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:532-537.
63. Serra-Serra V, Kyle PM, Chandran R, Redman CWG. Maternal middle cerebral artery velocimetry in normal pregnancy and postpartum. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:904-909.

64. Kyle PM, de Swiet M, Buckley D, Serra-Serra V, Redman CWG. Noninvasive assessment of the maternal cerebral circulation by transcranial Doppler ultrasound during angiotensin II infusion. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:85-91.
65. Davis S, Andrews J, Lichtenstein M, Kaye A, Tress B, Rossiter S, et al. A single-photon emission computed tomography study of hypoperfusion after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990;21:252-259.
66. Lewis DH, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Cohen WA, et al. Brain SPECT and the effect of cerebral angioplasty in delayed ischemia due to vasospasm. *J Nucl Med* 1992;33:1789-1796.
67. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Effect of nitroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial Doppler and SPECT. *Stroke* 1989;20:1733-1736.
68. Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhaupl KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: with MR and transcranial Doppler sonography. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1929-1934.
69. Zatik J, Major T, Aranyosi J, Molnár Cs, Limburg M, Fülesdi B. Assessment of cerebral hemodynamics during roll over test in healthy and preeclamptic pregnant patients. *Br J. Obstet. Gynecol.* 2001;108:353-359.
70. Zatik J, Aranyosi J, Molnár Cs, Páll D, Borsos A, Fülesdi B. The effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in preeclamptic pregnancies. Is there an evidence for an altered cerebral vasoreactivity? *J Neuroimaging* 2001;11:179-184.

VIII. A tézisekben felhasznált saját közlemények jegyzéke:

1. **Zatik J**, Aranyosi J, Fülesdi B: Az agyi hemodinamika változása praeclampsziában és eclampsziában. Orv. Hetil. 2000;141:2123-2126.
2. **Zatik J**, Fülesdi B, Aranyosi J, Siró P: Anyai cerebrális vérátáramlás és autoreguláció szövődménymentes és preeclampsziás terhességben. Magyar Nőorvosok Lapja 2000;63:97-102.
3. **Zatik J**, Aranyosi J, Molnár Cs, Major T, Mihálka L, Fülesdi B: Az anyai cerebrális vérátáramlás és cerebrovascularis reaktivitás vizsgálata nem terhes és egészséges terhes nőkben transcranialis Dopplerrel. Magyar Nőorvosok Lapja 2001; 64: 7-11.
4. **Zatik J**, Major T, Aranyosi J, Molnár Cs, Limburg M, Fülesdi B. Assessment of cerebral hemodynamics during roll over test in healthy and preeclamptic pregnant patients. Br J. Obstet. Gynecol. 2001; 108: 353-359.
5. **Zatik J**, Aranyosi J, Molnár Cs, Páll D, Borsos A, Fülesdi B. The effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in preeclamptic pregnancies. Is there an evidence for an altered cerebral vasoreactivity? J Neuroimaging 2001; 11: 179-184.
6. **Zatik J**, Aranyosi J, Mihálka L, Páll D, Major T, Fülesdi B: Comparison of cerebral blood flow velocity as measured in preeclamptic, healthy pregnant and non-pregnant women by transcranial Doppler sonography- Gynecol.Obstet Invest 2001;51:111-118.
7. Aranyosi J.,**Zatik J.**, Major T., Bettenbuk P., Juhász G.,Tóth Z.: A magzati aorta descendens és arteria cerebri média rezisztencia index hányadosának értékei az élettani terhesség harmadik trimeszterében Magyar Nőorvosok Lapja 2001; 64: 99-102
8. Fülesdi B, **Zatik J**, Aranyosi J, Molnár Cs, Settakis J, Tóth Z: Cerebrális hemodinamikai vizsgálatok egészséges és praeclampsziás terhességben. Clin. Neurosci- Ideggyógy. Szle- in press.
9. **Zatik J**, Aranyosi J, Major T, Tóth Z, Limburg M, Fülesdi B: Breath holding test in preeclampsia: Lack of evidence for altered cerebrovascular reactivity. -közlésre benyújtva

Az értekezés témájához szorosan kapcsolódó saját előadások és idézhető absztraktok:

1. **Zatik J**, Fülesdi B: Anyai cerebrális vérátáramlás és autoreguláció szövődménymentes és preeclampsziás terhességben. Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság V. Nemzeti Kongresszusa Debrecen 1999. 09. 10
2. **Zatik J**, Aranyosi J, Major T, Páll D, Óvári L, Fülesdi B: Comparison of cerebral blood flow velocity in preeclamptic, healthy pregnant and non-pregnant women.
International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000; 70, Spl.N 1: 97-98.
3. **Zatik J**, Major T, Jakab A, Tóth Z., Fülesdi B: The effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in healthy and preeclamptic pregnancies.
International Journal of Gynecology and Obstetrics 2000; 70, Spl.N 1: 147.

IX. Köszönetnyilvánítás

Végezetül ezúton is szeretnék köszönetet mondani Dr Fülesdi Béla tanár úrnak az Anesztezteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék munkatársának, emberi és szakmai támogatásáért és példaként szolgáló odaadó segítségétségéért ami nélkül ez az interdiszciplinális munka nem jöhetett volna létre.

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Prof Dr Tóth Zoltán egyetemi tanárnak és intézetvezetőmnek, Prof Dr Borsos Antal egyetemi tanárnak, akik munkámat kezdetétől fogva önzetlenül végigkísérték, és hasznos tanácsaikkal támogatták, segítették.