

A köldökzsinór érrendellenességei az intrauterin fejlődési visszamaradásban

Jakó Mária dr.¹ ■ Surányi Andrea dr.¹ ■ Kaiser László dr.²
Domokos Dóra³ ■ Gáspár Róbert dr.³ ■ Bártfai György dr.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika,
²Patológiai Intézet, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Biofarmáciai és Gyógyszerhatástani Intézet, Szeged

Bevezetés: Évi 100 ezer szülésre számítva hazánkban 4–5 ezer intrauterin növekedésben visszamaradt újszülöttnel kell számolnunk, akik jelentős perinatalis morbiditást képviselnek. *Célkitűzés:* Kórosan kis súlyú újszülöttek köldökzsinóréreinek és méhlepényének patológiai és gyógyszerhatástani összehasonlítása kontrollterhességekével. *Módszer:* A Szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán vett köldökzsinórmintákat eset- és kontrollcsoportra osztották. A méhlepényeredésnél a köldökzsinórból két darab 10 cm-es mintából egyet 24 órán belül tápoldatban tárolva szervfürdőben dolgoztak fel. A méhlepény és a zsinór további darabjának jellemzőit a Royal College of Pathologists 2011-es protokollja alapján rögzítették. *Eredmények:* Az érgyűrűk standard alaptónusának beállítását követően oxitocin és dezmpresszin hatására, a várttól eltérően, egyik csoportban sem történt érösszehúzódás. A patomorfológiai és ultrahangvizsgálat adatai az eset- és normál kontrollcsoportban szignifikáns eltérést mutattak. *Következtetések:* Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a köldökerek sem oxitocin-, sem vazopresszinreceptort nem tartalmaznak. A kis születési súly hátterében a placenta előregedése, a zsinór csökkent kanyarulatossága és a benne lévő kóros áramlás állhat. Orv. Hetil., 2014, 155(50), 1989–1995.

Kulcsszavak: köldökzsinór, köldökzsinórérek, méhen belüli fejlődési visszamaradás

Pathophysiological changes of umbilical vessels in intrauterine growth restriction

Introduction: The prevalence of intrauterine growth restriction is 4–5000/100,000 births, and they give the majority of perinatal morbidity. *Aim:* The aim of the authors was to compare the pathomorphologic data and vasoreactivity of umbilical vessels and placenta of small for date newborns to that of the normal pregnancies. *Method:* Samples of the umbilical cord and placenta were divided into case and control groups. Two 10 cm long segments were cut of the umbilical cord at placental insertion. Tissue bath experiment was performed on umbilical vessels and pathomorphologic data were collected according to the Royal College of Pathologists' protocol. *Results:* After the development of basal tone, oxytocin and desmopressin did not enhance the vascular contraction, but the pathomorphologic and ultrasonographic data were significantly different in the two groups. *Conclusions:* The results indicate that umbilical vessels might not have oxytocin or vasopressin receptors. The pathomorphologic and flowmetric differences could be the causes of small birth weight.

Keywords: umbilical cord, umbilical vessels, intrauterine growth restriction, vessel tone

Jakó, M., Surányi, A., Kaiser, L., Domokos, D., Gáspár, R., Bártfai, Gy. [Pathophysiological changes of umbilical vessels in intrauterine growth restriction]. Orv. Hetil., 2014, 155(50), 1989–1995.

(Beérkezett: 2014. július 3.; elfogadva: 2014. október 15.)

A közlemény a Regöly-Mérei Alapítvány pályázatán díjazott pályamunka alapján készült.

Rövidítések

AC = (abdominal circumference) haskörfogat; AED = (absent end diastolic flow) hiányzó diasztolés végáramlás; BPD = (biparietal diameter) két falcsont közötti távolság; FI = (flow index) áramlási index; FOD = (frontooccipital diameter) homlok-tarkó távolság; FL = (femur length) combcsont hossz; GABA = (gamma-amino-butyric-acid) gamma-aminovajsav; GDM = (gestational diabetes mellitus) terhességi cukorbetegség; HC = (head circumference) fejkörfogat; IOD = (intraorbital distance) szemüregek közötti belső távolság; IUGR = (intrauterine growth restriction) méhen belüli csökkenő fejlődés; PED = (positive end diastolic velocity) pozitív diasztolés végáramlási sebesség; S/D = (peak systolic velocity/end diastolic) szisztolés csúcs/diasztolés végáramlási sebesség; SGA = (small for gestational age) terhességi korhoz képest kis súlyú; SUA = (single umbilical artery) egy köldökzsinór-arteria; ThAPD = (thoracal anteroposterior diameter) antero-posterior mellkasátmérő; ThTD = (thoracal transversal diameter) transzverzális mellkasátmérő; UCI = (umbilical coiling index) köldökzsinór-kanyarulatossági index; UtBF = (uterine artery blood flow) arteria uterina áramlása; relUtBF = (relative uterine artery blood) arteria uterina áramlása a magzati flow súlyra vonatkoztatva; UtPI = (uterine artery pulsatility index) arteria uterina pulzációs index; VFI = (vascularization flow index) vascularisációs áramlási index; VI = (vascularization index) vascularisációs index; VOCAL = (virtual organ computer-aided analysis) virtuális számítógépes szövetanalízis; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A méhlepény és a köldökzsinór mindig az emberi érdeklődés egyik sarkalatos pontja volt, számtalan babona és hiedelem övezi. Jelképezi a gyermeket az anyjával összekötő eltéphetetlen lelki köteléket, megjelenik a Bibliában is a köldök szépsége, és a hindu felfogás szerint ez az élet kerekének mozdulatlan középpontja.

A WHO szerint intrauterin növekedésben visszamaradt, retardált (small for date, small for gestational age – SGA) az az újszülött, akinek súlya a gestatiós korra számított súly 10-es percentilise alatt van. Az újszülött gestatiós korát az anya utolsó menstruációja és a korai ultrahangvizsgálat során megállapított magzati méretből számított terminus ismeretében határozzuk meg, amelyet a születés után a fizikális és a neurológiai jelek alapján pontosítunk. Az IUGR-újszülöttek vékonyak, subcutan zsírszövetük kevés. Mortalitási rátájuk 3–4-szer nagyobb, mint a hasonló terhességi korból származó eutrófiás újszülötteké. Morbiditási rátájuk ugyancsak magasabb; 4–5%-ban fordul elő enyhébb vagy súlyosabb központi idegrendszeri károsodás, a máj és a szív glikogén- és zsírraktárainak hiánya érzékenyvé teszi őket az intrauterin hypoxiára és a méhen belüli elhalásra, továbbá a postnatalis hypothermiára és hypoglykaemiára, az adaptációs képességeik sokkal rosszabbak postnatalisan. Amikor a tápláltsági zavar a terhesség utolsó időszakában következik be, akkor diszproporcionált (aszimmetrikus) retardáció lép fel, a fejkörfogat és az agyállomány a korának megfelelő a haskörfogattal szemben, ha ez a terhesség korai szakaszában keletkezik, a haskörfogat és a ko-

ponya mérete arányosan kisebb lesz. Ez a proporcionális (szimmetrikus) retardáció. Az újszülöttek 20–30%-a a proporcionális típusú retardáltak csoportjába tartozik [1, 2].

A méhen belüli fejlődési visszamaradottság kialakulásában szerepet játszanak anyai tényezők: életkor, testmagasság, testsúly, testsúlygyarapodás a terhesség alatt, vascularis státus, genetikai adottságok, uterushypoplasia, méhfejlődési rendellenességek, antifoszfolipidszindróma, etnikai tényezők, pszichés stressz, gyógyszer, élvezeti szerek, fertőzés, krónikus hypoxia, kóros vércukorszint, teratogén noxa, megelőző IUGR-terhesség. Eredményezhetik magzati okok: congenitalis anomáliák, kromoszóma-rendellenességek, fertőzések.

Oki tényezők lehetnek placentalis malformációk: abruptio, infarceáció, chorioangioma, kis tömeg, kis felszín, kalcifikáció, ciszta, abscessus, tumor és söntölődés az erek között. Jelen lehetnek ezek mellett köldökzsinór-malformációk is: beszűkült umbilicális keringés, köldökzsinórcsomók, vizenyősség, összenyomatottság, elégtelen kanyarulatosság, patológiás tapadás a placentán, nem megfelelő hossz, a köldökek számbeli rendellenessége, ciszta, teratoma, aneurysma, vizenyősség, haematoma [3].

Célkitűzéseink az alábbiak voltak:

1. Olyan ultrahangos mérési arányokat, aránypárokat kerestünk, amelyek jól korrelálnak a magzat születéskor várható súlyával és az IUGR valószínűségével.

2. Vizsgáltuk, hogy IUGR esetén a köldökzsinór erei a normálistól eltérően reagálnak-e az ér tónusát befolyásoló kémiai anyagokra.

3. A köldökek esetlegesen eltérő gyógyszerhatástani viselkedésének hátterére patológiai, szövettani magyarázatot kerestünk.

Anyag és módszer

A vizsgálatba két úton vettünk fel terheseket 2013. november és 2014. április között. Az esetszámot az SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Terhespatológiai Osztályon IUGR diagnózissal bent fekvő páciensek alkották, a diagnózist az ultrahangos magzati súlybecslés (Hadlock 'B' formula: $\text{Log}_{10} [\text{becsült magzati súly}] = 1,335 - 0,0034[AC \times FL + 0,0316BPD + 0,0457AC + 0,1623FL]$) alapján állítottuk fel [4]. Az esetszámot azok maradtak, akiknek újszülöttjei a 10-es súlypercentil alatti testtömeggel születtek. A normális súlyú újszülötteket automatikusan átsoroltuk a kontrollcsoportba. A kontrollok esetszámát a szüléskorban véletlenszerűen bevont vajúdok bevonásával bővítettük, akik közül a kórlapok utólagos tanulmányozása és az anamnézishez tartozó kérdőív kitöltése után elkülönítettünk egy gestatiós diabeteses (GDM) és egy valódi kontrollcsoportot. A statisztikai adatfeldolgozás időpontjában az esetszámunk úgy alakultak, hogy 4 IUGR-, 11 valódi kontroll- és 5 GDM-placentát és -zsinórt vizsgáltunk meg.

Összehasonlításra kerültek a biparietális átmérő (BPD), frontooccipitalis átmérő (FOD), fejkörfogat (HC), interorbitalis távolság (IOD), a törzs átmérője (ThAPD, ThTD), háskörfogat (AC) és a combcsont hossza (FL). 3D power Doppler-ultrahang ténfogatit kép készült a köldökzsinór lepény felőli tapadásáról. Rögzítettük az áramlási indexet (flow index – FI), a vascularizációs indexet (vascularization index – VI) és a vascularizációs áramlási indexet (vascularization flow index – VFI) [5, 6].

A szülésszobán feljegyzésre került a szülés módja, időtartama és a betöltött terhességi hetek száma. Az újszülöttre vonatkozó információk közül feljegyeztük a testtömegét, testhosszát, amelyekből Rhoher-féle ponderális index számítható 2,2 és 2,9 közötti normálértékkel. Statisztikai szempontok miatt az újszülött neme és Apgar-értéke is az adatok közé került.

A vizsgálatokhoz a köldökzsinórt a Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának szülésszobáján gyűjtöttük be. A köldökzsinór méhlepény felőli végéből két darab 10 cm-es mintát távolítottunk el és azonnal 4 °C-os, pH 7,4-es Krebs–Henseleit-oldatba (NaCl 118 mM; KCl 4,7 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; MgSO₄·7H₂O 1,2 mM; CaCl₂·2H₂O 2,5 mM; NaHCO₃ 25 mM; dextróz 11,7 mM) tettük. A mintavételt úgy standardizáltuk, hogy az érintett terület legtávolabbi pontja a placentától maximum 30 cm-re legyen. A mintákat feldolgozásig az oldatban tároltuk és jéggel bélelt rozsdamentes acélból készült termoszban helyeztük el, az oldatot heti rendszerességgel cseréltük és hűtőszekrényben tároltuk a felhasználásig. A fel nem használt oldatot kiöntöttük.

A distalis szakaszt az SZTE Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézetében dolgoztuk fel, ahol az esetleges morfológiai és szövettani jellemzőket írtuk le. A minta hossza és az erek által megtett fordulatok számából kanyarulatosságát számolunk (umbilical coiling index – UCI). Továbbá két, egymástól 2 cm-es távolságban rögzített szikével 3 szakaszt vágunk a zsinórból, majd végeit tintával átitatott nyomdapárnán megfestve milliméterpapíron lenyomatot készítettünk külön a placenta felőli („A” vég) és külön a magzat felőli („B” vég) felületéről. A lenyomatokat Image J számítógépes szoftver segítségével mértük le és 3×3 darab területének átlagát értékeltük és hasonlítottuk össze. A metszetek készítéséhez és szövettani értékeléséhez a fennmaradó zsinórból vett mintát használtuk. Ezek az adatok alapjában meghatározták a későbbi eredmények kiértékelését.

A másik minta az SZTE Gyógyszerésztudományi Karára, a Biofarmáciai és Gyógyszerhatástani Intézetbe került állandó hőmérsékleten tartva. Az ereket a Wharton-kocsonyából 24 órán belül kiperaráltuk. 3–5 mm-es gyűrűkre vágtuk, 2-2-t az artériákból és 4-et a vénából acélhorogra fűztünk. A gyűrűket Krebs–Henseleit-oldatot tartalmazó szervfürdőbe helyeztük, 37 °C-on, 2 g kezdő húzóerőnek kitéve, karbogénnel (95% O₂, 5% CO₂) buborékolatva. Az oldatot a preparálás megke-

dése előtt minden alkalommal frissen állítottuk elő. A fent említett és további művelet sor már az új tápoldatban zajlott úgy, hogy a preparálás időtartama és a folyadékön kívül töltött idő a lehető legkevesebb legyen. Az izolált szervi laboratóriumban két darab, egyenként 8 csatornás készülékegyüttes található, amelyek öt főrészből állnak; nyolc darab befolyó és elfolyó csappal ellátott szervfürdő kád és puffertartály, a termosztát, az erősítő és a transzducer, a karbogénnel (95% O₂+5% CO₂) tartalmazó gázpalack nyomásszabályozóval és a számítógépes egység. A vizsgálat során 15 percenkénti átmosással 60 perc ekvibrációs idő elteltével hagytuk, hogy az ereken spontán tónusa állandósuljon, majd logaritmikus dóziskoncentrációban oxitocint adtunk a rendszerhez. Az artériákhoz 1-es csatornán 10⁻⁷ M, 2-esen 10⁻⁸ M, 3-ason 10⁻⁹ M és a 4-esen 10⁻¹⁰ M koncentrációban adtuk az ampulla kihígítását követően. A vénák esetében ugyanezt a dózissort követtük az 5–8-as csatornán. A regisztrátumokon 15 perces szakaszon rögzítettük az értónus nem kezelt, majd kezelt tónusgörbét az előre kalibrált ISOSYS S.P.E.L. Advanced számítógépes szoftverrel. Az eredmények ismeretében, mivel az oxitocin 1-es típusú vazopresszinreceptoron fejti ki érhatását, vazopresszinagonistával, dezmozopresszinnel vizsgáltuk a reaktivitást.

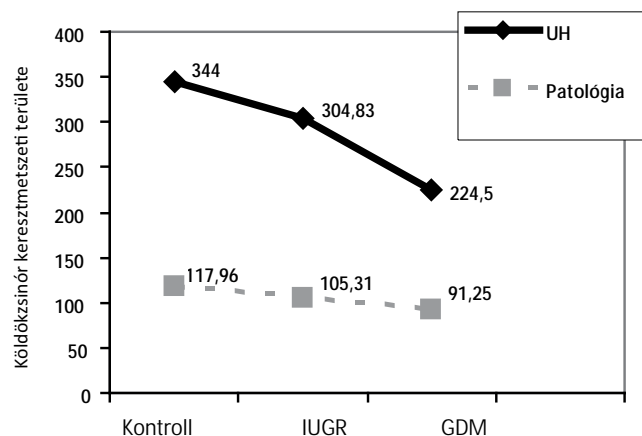
Eredmények

A terhesek életkora a kontrollcsoportban 32,1, az IUGR-csoportban 29,75, a GDM-csoportban 34,2 év volt, köztük szignifikáns eltérés nem volt. A megelőző terhességek száma a normális súlyú magzatok csoportjában 1,45, az alacsony súlyúaknál 1,75, a diabetesesek esetén 2,8 volt átlagosan. Ebből a szülések száma azonos sorrendben 1,09, 0,75 és 1,8 volt egy terhesre és 0,75, 0,43 és 0,64 volt egy terhességre számítva. Ennek oka a két esetcsoportban, de főleg az IUGR-terhességek esetén a spontán és művi abortuszok nagyobb aránya a kontrollcsoportokhoz képest. A diabeteses csoport anamnézisében két IUGR-terhesség szerepelt, a másik két csoportban nem volt ilyen. Terhesség alatt szedett gyógyszerek, gyógyszerkészítmények közül a kontrollcsoportban Elevit, Femibion, Dopegyt, Noacid, vas, Mg-citrát és Augmentin, az IUGR-csoportban Dopegyt, MagneB₆ és Verapamil, a GDM-csoportban pedig Elevit, Femibion, Dopegyt, Cordaflex, Verapamil, Doxium, Maltofer és MagneB₆ fordult elő a szülést megelőző egy hónapban. A szülésszobán a császármetszés:hüvelyi szülés aránya kontrollcsoportban 38,81 átlag gestációs korról 2:9, kis súlyúak esetén 37,67 gestációs héten 4:0, GDM-terheseknél 39,20 átlag terhességi héten 2:3 volt, a nemek aránya közel azonos volt mindhárom esetben. Az újszülöttek méretbeli és szülésszobai adatait az 1. táblázat foglalja össze. Rhoher-féle ponderális index normálértéke 2,2 és 2,9 között van, 2,2 alatt dysmaturitásról, 2,9 fölött macrosomiáról beszélünk.

Patológiai vizsgálat során minden esetben 3 ér volt található a szakaszok teljes hosszában, a 3–7 napos for-

malinfixált minták adatait a 2. táblázatban hasonlítottuk össze. A zsinórok jellemzően az óramutató járásával elentétesen, balra csavarodtak, de előfordult jobbra irányuló is a kontrollok (n = 3) és a GDM-terhességek (n = 1) között is. A csavarulatossági hányadost vagy umbilical coiling indexet (UCI) az 5 cm-es szakaszon megtett teljes fordulatok számával határoztuk meg. A kanyarulatossági mintázatot Ernst által 2013-ban publikált tanulmány alapján különítettük el. Az IUGR-terhességek zsinórai egyöntetűen unduláló mintázatot mutattak, míg a másik két csoportban a kötélszerű kép volt a domináns. A kontrollcsoportban egyszer láttunk perivascularis haematomát és egyszer haemangioma cavernosumot, a diabetesesek között két álcsonót, egy enyhe funisitist és egy oedemás zsinórt figyeltünk meg, az IUGR-minták között hasonló eltérés nem volt. Valódi csomó, rendellenes érozslás, szűkület, összenyomatás helye, meconiumfestezettség, maceratio, thrombosis, ér körüli calcificatio, más eltérés, elszíneződés, kellemetlen szag nem volt tapasztalható. A vágott felszínről képzett lenyomat területét összevetettük az ultrahangos mérésekkel. Az 1. ábrán jól látható, hogy bár a szövetfixálás hatására a felület csökkent, az egyes csoportok arányai döntően nem változtak.

A 3D ultrahangvizsgálattal lementett térfogati fájlok VOCAL-technikával történt elemzésével nyert adatokat összevetve azt találtuk, hogy a flow index (FI mean) 39,4 volt a kontrollcsoportban és 37,9 az IUGR-csoportban, a vascularisációs index (VI mean) 5,9 és 5,3, a vascularisációs flow index (VFI mean) 2,4 és 2,2 volt a kontroll- és kis súlyú csoportban. Az arteria umbilicalisokban az áramlást (S/D) kontrolloknál 2,27, IUGR-esetekben 3,01 és GDM-terhességekben 2,18 (p = 0,0226) átlagértéken mértük. Azonban megfigyelhető volt, hogy a harmadik trimeszter alatt a kontroll- és a GDM-terhességek áramlási értékei a normáltartomány közelében maradtak, IUGR-terhességek esetén a trimeszter első hetében kórosan magas értékek (>4,08) voltak a jellemzőek, amelyek a 36–37. hétre a normálérték alá csökkentek.



1. ábra | A köldökszínör keresztmetszeti arányai ultrahanggal és formalinfixációt követően mérve

1. táblázat | Az újszülöttek klinikai adatai

	Kontroll (N = 11)	IUGR (N = 4)	GDM (N = 5)
Születési súly (g)	3356	2206,67**	3400,91*
Gestációs kor (hét)	38,81	37,67	39,20
Rohner-féle ponderális index	2,67	2,57	2,85
1' Apgar	9,5	9	8,2
5' Apgar	10	10	9
Köldökszínör-pH	7,37	7,33	7,36
Köldökszínör-BE (mmol/l) (±SD)	-4,6 (4,28)	-5,1 (6,36)	-2,82 (3,17)
Szisztolés vérnyomás	123,2	140,0 ^(p = 0,0261)	124,0*
Diasztolés vérnyomás	83	78	86*

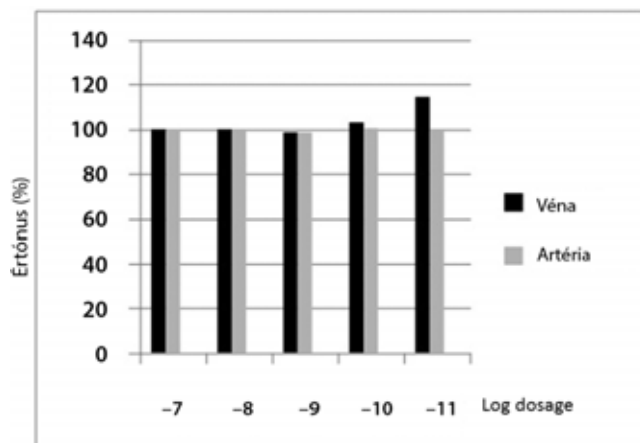
*p<0,007
**p<0,0001

2. táblázat | A patológiai vizsgálatok eredményei (a Royal College of Pathologists 2011-es protokollja alapján)

	Kontroll (N = 11)	IUGR (N = 4)	GDM (N = 5)
Köldökszínörhossz	58,0	62,5	59,6**
UCI	1,433	1	2**
Zsinórkeresztmetszet (mm²)	117,96	105,31*	91,25**
Érkeresztmetszet (mm²)	12,36	11,53	14,39
Wharton kocsonya/ér arány	8,81	8,17	5,78
Placenta súlya	463,82	466	535,4**
Születési súly/placentasúly aránya	7,380	4,705*	6,298*

*p<0,005
**p<0,0001

A szülést követően 24 órán belül kiperaráltuk a köldökszínörereket a Wharton-kocsonyából és szervfürdőbe helyezést követően 2 g-os alaptónusra állítva 60 percig inkubáltuk, miközben karbogénnel buborékolattuk és 15 percnként friss tápoldattal átmostuk őket. Az így kialakult spontán értónust vettük 100%-os értéknek. A logaritmus oxitocindózisra az artériákban és a vénákban sem jött létre szignifikáns érkontrakció. Az artériákban ezek az értékek 10⁻⁷–10⁻¹⁰ M koncentráció felé haladva 102,17%, 100,00%, 100,00% és 98,82%, vénáknál ugyanebben a sorrendben 114,41%, 101,40%, 100,00%, 105,06% mérési eredmények az alaptónus dinamikus egyensúlyát tükrözik. A legnagyobb, 10⁻⁷ M dóziskoncentráció biztosításával összehasonlítottuk a GDM-eseteket a kontrollal. Az esetcsoport artériái 89,27%-os, a vénái pedig 103,89%-os húzóerőt fejtettek ki az acélho-



2. ábra | A köldökerek tónusa logaritmus dezmpresszindózis hatására

rogra a 15. perc végén. Az oxitocin sem az alaptónus-hoz, sem a kontrollhoz képest nem fejtett ki szignifikáns hatást. Miután dezmpresszint adtunk a rendszerhez ugyanilyen dózisokban, amint a 2. ábra mutatja, újból azt tapasztaltuk, hogy nincs vascularis hatás. Az érpapráriumok működőképességét szerotoninnal ellenőriztük, amelynek hatására tónusfokozódást láttunk.

Megbeszélés

Köldökartériák 3D ultrahangos vizsgálatával kimutatták, hogy gestációs korukhoz képest kis súlyú magzatokban is lehet normális a sebességörbe, ám rendellenes megjelenése a méhen belüli retardáció diagnosztikus jelének tekinthető. Normálterhességek esetén a PI csökken a terhesség előrehaladtával, míg IUGR-magzatok esetén tartósan magas marad és értéke korrelál a későbbi szövődeményekkel. Az ultrahangos ábra alapján képezhető vascularis index (VI – az adott szövetrészre jellemző perfúzió, a teljes vérellátás oda jutó százaléka), áramlási index (FI – időegység alatt a vizsgált területen áthaladó vörösvértestek száma) és a kettő kombinációjából származtatott vascularis index (VFI). Ezek értéke normálterhesség során nem változik, az érhalózat fejlődése arányos a placenta növekedésével. AED (hiányzó végdiasztolés áramlás) hullámformát mutató IUGR-terhességek esetén mindhárom paraméter, míg PED-del (pozitív végdiasztolés áramlás) szövődött IUGR-terhességek esetén a VI és a VFI szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult. Ennek hátterében az artériák rugalmatlanságát, elégtelen kapillárisálózatot vélnek változó érfalvastagsággal [4]. Az áramlási értékek a mi méréseink szerint is hasonlóan alakultak. A köldökartéria S/D hányadosa az utolsó trimeszter első heteiben IUGR-terheseknél magas volt, majd a normálérték alá csökkent, míg a másik két csoportba tartozó terheseknél normálérték volt végig. A trimeszterben mért értékek átlaga ezért nem mutat szignifikáns eltérést, a tendencia (meredek csökkenés és konstans normálérték) azonban informatívabbnak

bizonyult. Az áramlási viszonyok tisztázására összehasonlítható az arteria uterina pulzációs indexe (UtPI), az időegység alatt átáramlott vér mennyisége (UtBF) és az UtBF magzati testsúlyra számított aránya (relUtBF) normálterhességben, normális születési súlyú, de abnormalis UtPI-vel rendelkező, illetve IUGR-rel és abnormalis UtPI-vel diagnosztizált terhességekben mért adatokkal is. A vizsgálat alapját 13 ezer alacsony kockázatú terhességben elvégzett tanulmány képezte, amely szoros összefüggést talált az abnormalis UtPI és a korai súlyos praecclampsia és IUGR kialakulása között. Az adatokat kiegészítették a köldökzsinórtartérián elvégzett mérésekkel is. Az elvárásoknak megfelelően azt találták, hogy az IUGR-magzatok esetében szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az UtBF és a relUtBF is. Viszont mindkét abnormalis UtPI-vel rendelkező csoportban jelentősen kisebbnek bizonyult az UtBF a kontroll normális áramlást mutató terhességekkel szemben, ez a különbség terminusközelben elérte az 50%-ot. IUGR-terhességek esetén nem volt szignifikáns eltérés UtBF szempontjából a normális, illetve abnormalis köldökartéria-pulzációs indexet mutatók között. Ezzel szemben a relUtBF magasabb volt az abnormalis köldökartéria-pulzációs indexű IUGR-magzatok esetén. Az arteria uterina átmérője mindkét kóros UtPI-jú csoportban szignifikánsan kisebb volt a kontrollcsoportéhoz képest. Ezek a keringésszerű különbségek már középidős terhességeknél is fennálltak, amikor még az intrauterin retardációnak semmiféle egyéb jele nem volt észlelhető. Az abnormalis UtPI mindig csökkent UtBF-fel és relUtBF-fel járt. Felvetődött a kérdés, vajon mi szabályozza, hogy ezeknek a magzatoknak egy része IUGR-rel születik, másik része viszont adaptálódik a megváltozott keringéshez és normális súlyú lesz. Ennek hátterében egyrészt placentalis faktorokat feltételeznek, másrészt pedig azt a tényt, hogy nem mutattak ki szoros összefüggést sem az arteria uterinán és az arteria umbilicalison időegység alatt átáramló vér mennyiség, sem az arteria és a vena umbilicalison áthaladó véráram között [7].

Romani és munkatársai pedig a nikotinra és egy bomlástermékére mutattak ki különböző választ trophoblast- és köldökartéria-endothelsejtek között, illetve megállapították, hogy 24 órás 4 °C-on történő tárolás nem ront a vazoreaktivitás mértékén [8]. Mivel direkt érhatást vizsgálva sem oxitocinra, sem dezmpresszintre nem kaptunk kontrakciós választ, feltételezzük, hogy a köldökereken nincs 1-es típusú vazopresszinreceptor. Az érgyűrűket szerotoninnal összehúztuk, hogy megbizonyosodjunk a rendszer értékelhetőségéről és az erek épségéről. Placenta-perfúziós modellen, az anyai oldalon vazopresszint alkalmazva (30 pg/ml–60 000 pg/ml), addig növeltük a dózist, míg a magzati oldalon mérve maximális koncentrációként 3110 pg/ml-t kaptak, ami $3,11 \times 10^{-8}$ M, az általunk vizsgált 10^{-7} M-nál kisebb. Amennyiben csökkent receptorszám miatt nem tudtuk összehúzni a köldökereket in vitro, in vivo vazopresszindózzissal sem kontrahál-

ható, mert a kellő hatóanyag-mennyiség nem jut el a köldökerekbe [9].

Holcberg és munkatársai meconiummal festett placenta erein vizsgálták az oxitocin hatását. Míg a normálcsoportban az alaptónusban nem jött létre változás, addig az impregnált lepény erein összehúzódást figyeltek meg. Az anyai oxitocin könnyen átjut a placentán és elér a magzati agyba, lehetővé téve, hogy hiperpolarizálja a GABA-erg neuronokat a szülés ideje alatt. Szelektív antitestek használatával magas koncentrációban mutattak ki oxitocinreceptort a magzati hippocampusban és a neocortexben perinatalisan. Kimutatták az oxitocin által előidézett GABA-mediált excitatio csökkenését. Ez a hatás Atosibannal teljesen megszüntethető volt. A hatást exogén oxitocin szignifikánsan nem növelte, magzati és postnatalis patkányagy neuronjain nem volt megfigyelhető a hiperpolarizáció és az excitátoros GABA-erg neuronok inhibitoros GABA-erg működése. Tehát az anyai oxitocin vajúadás alatti hatásáról lehet szó, de császármetszést megelőzően két órán át oxitocinnal kezelt anyák esetében is megvalósul. Mivel a hypoxiás agykárosodás a magzati elhalálózás vezető oka, fontos következtetés, hogy az oxitocin által inhibitoros irányba tolt corticalis és hippocampalis neuronális aktivitás csökkenti a magzati agy oxigén- és tápanyagszükségletét, ezért az kevésbé lesz érzékeny hypoxiás epizód esetén. A placenta erein nem tapasztalható oxitocin által kiváltott tónusfokozódás normális lepények esetén, viszont meconiummal impregnálódott esetekben szignifikáns növekedés következett be [10].

Feltételezzük tehát, hogy meconiumfestezettség nélküli placenták esetén az oxitocin nem köt be a receptorokhoz és mivel nincs érösszehúzódás, szabadon továbbjut a köldökzsinórba, ahol nincs receptora, így a magzati agyba kerülve nagyobb mennyiségben tudja kifejteni hiperpolarizáló hatását.

A makroszkópos megfigyelések eredményeként látjuk, hogy a formalin hatására a szövetek volumene csökken, de a kontroll- és az esetscsoportok közötti arány megmarad, tehát ezek korrelálnak a klinikai adatokkal. Diabetezes terhességek esetén szignifikáns eltéréseket láttunk a zsinór hosszában és kanyarulatossági indexében (UCI), mindkét esetscsoportban eltérést találtunk a zsinór keresztmetszetében és a születési súly/placentasúly arányában. A kanyarulatosság mintázatának klinikai jelentősége az, hogy egy kevésbé kanyarulatossá, vékony zsinór sokkal jobban ki van téve összenyomatásnak, kevésbé ellenálló vongalódás és más mechanikai behatással szemben. A linked és a segmented mintázatú erekben fordul elő leggyakrabban érelzáródás, thrombus és krónikus magzati érkárosodás [11]. Az alacsony esetszám miatt mi ilyen korrelációt nem figyeltünk meg, a jellegzetes mintákra példaként a 3. ábra szolgál.

Ezek alapján feltételezhető, hogy a köldökzsinórban kanyargó erek sajátos receptorprofilal és molekuláris kapcsolatrendszerrel reagálnak értónust szabályozó anyagokra. Figyelembe véve, hogy a köldökzsinórok



3. ábra | A köldökzsinóron megfigyelt kanyarulatossági mintázatok sematikus képe. A: unduló, B: kötélszerű, C: szegmentált, D: linked típus

tónusa milyen kaliberű regulációs kapacitással bír, milyen kapcsolatban van az anyai keringéssel, és a rajtuk átáramló vérmennyiség és a magzat egészséges fejlődése közötti szoros összefüggést, a biokémiai folyamatok feltérképezése és szelektív hatású készítmények kifejlesztése járható és eredményes út lehet az IUGR-magzatok állapotának javításában.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. M., S. A., K. L., G. R., B. Gy.: A hipotézisek kidolgozása. J. M., S. A.: Betegbevonás. J. M., S. A., K. L.: A vizsgálat lefolytatása. J. M.: Statisztikai elemzések, a kézirat megszövegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Pál, A.: Clinical textbook of obstetrics and gynaecology. [A szülészet-nőgyógyászat egyetemi tankönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012. [Hungarian]
- [2] Hungarian Society of Gynecologists: Intrauterine retardation of the fetus. [Magyar Nőorvos Társaság: A magzat intrauterin retardációja.] www.iranyelvek.hu/iranyelvek/old/all/nogyogyaszat/A%20magzat%20intrauterin%20retardacioja.pdf [Hungarian]
- [3] Papp, Z.: Textbook of obstetrics and gynaecology. [A szülészet-nőgyógyászat tankönyve.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009. [Hungarian]
- [4] Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R., S. et al.: Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements: a prospective study. Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, 151(3), 333–337.
- [5] Tuuli, M. G., Houser, M., Odibo, L., et al.: Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional power Doppler ultrasonography. Placenta, 2010, 31(3), 192–196.
- [6] Tóth, Z., Papp, Z.: Diagnostic ultrasonography in obstetrics and gynaecology. [Szülészet-nőgyógyászati ultrahang-diagnosztika.] White Golden Book Kft., Budapest, 2006. [Hungarian]

- [7] Ferrazzi, E., Rigano, S., Padoan, A., et al.: Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns. *Placenta*, 2011, 32(7), 487–492.
- [8] Romani, F., Lanzone, A., Tropea, A., et al.: Nicotine and cotinine affect the release of vasoactive factors by trophoblast cells and human umbilical vein endothelial cells. *Placenta*, 2010, 32(2), 153–160.
- [9] Ray, J. G., Boskovic, R., Knie, B.: In vitro analysis of human transplacental transport of desmopressin. *Clin. Biochem.*, 2004, 37(1), 10–13.
- [10] Holcberg, G., Sapir, O., Hulcibel, M., et al.: Vasoconstrictive activity of oxytocin in meconium impregnated human placentas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002, 101(2), 139–142.
- [11] Ernst, L. M., Minturn, L., Huang, M. H., et al.: Gross patterns of umbilical cord coiling: Correlations with placental histology and stillbirth. *Placenta*, 2013, 34(7), 583–588.

(Jakó Mária dr.,
 Szeged, Semmelweis u. 1., 6725
 e-mail: jmarica8@gmail.com)

MEGHÍVÓ

A Szent Margit Kórház Intézeti Tudományos és Kutatás Etikai Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére, amelyet a **Mozgásszervi Osztály és a Központi Laboratórium** közösen rendez.

Időpont: **2014. december 18.** (csütörtök) **14,30 óra**

A rendezvény helyszíne: Szent Margit Kórház – Budapest III., Bécsi út 132.
 „A” épület, I. emelet, Konferenciaterem

Üléselnök: *Prof. Dr. Berényi Marianne*
Dr. Plaveczi Julianna
Dr. Szabó Ágnes

Előadások

Dr. Plaveczi Julianna: A Mozgásszervi Rehabilitációs Osztály tevékenysége – egy új ellátási forma kórházunkban

Falussy Éva: Az ergoterápia szerepe a rehabilitáció folyamatában

Dr. Nagy Andrea: A táplálási team kezdeti eredményei a Mozgásszervi Rehabilitációs Osztályon
 „MUST élj, most örülj”

Dr. Szabó Ágnes: A Központi Laboratórium tevékenysége a 2014-ben történt változások tükrében

Dr. Wanderlich Béla: Peroxidációs folyamatok hatása az emberi szervezetre

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!