

Szegedi Tudományegyetem  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

**A placenta szövettani eltérések, a klinikai jelek és a perinatális  
kimenetel összefüggései preeclampsia és méhen belüli magzati  
növekedési restrikció esetében**

PhD értekezés tézisei

Dr. Dankó István  
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály  
Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Kecskemét

Témavezető:  
Prof. Cserni Gábor, M.D., Ph.D., D.Sc.  
Patológiai Osztály, Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház,  
Kecskemét  
Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet

Szeged  
2024.

## A PH.D. TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. Dankó I, Tankó A, Kelemen E, Cserni G. Placental pathology of preeclampsia from a clinical point of view: Correlation between placental histopathology, clinical signs of preeclampsia and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(6): 1471–80.  
**IF (2023): 1.6** (Scimago journal ranking: Q2)
  
- II. Dankó I, Kelemen E, Tankó A, Cserni G. Correlations of Placental Histopathology, Neonatal Outcome, and Cardiotocogram Baseline Variability and Acceleration Patterns in the Growth Restricted Preterm Population. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2023;26(5): 447-457.  
**IF (2023): 1.9** (Scimago journal ranking: Q2)
  
- III. Dankó I, Kelemen E, Tankó A, Cserni G. Placental Pathology and Its Associations With Clinical Signs in Different Subtypes of Fetal Growth Restriction. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2023;26(5): 437-446.  
**IF (2023): 1.9** (Scimago journal ranking: Q2)

## 1. BEVEZETÉS

A placenta kórszövettani vizsgálatának nagy jelentősége van a perinatológiában, mivel a lepényben észlelhető szövettani eltérések a magzat állapotát meghatározó méhen belüli viszonyokra utalnak, és a lepény kórszövettani vizsgálatából származó információ rendkívül értékes az esetleges méhen belüli magzati károsodások és terhességhez társuló kórállapotok megítélésében.

A preeclampsia (PE) gyakori terhespatológiai kórkép, melyhez jelentős anyai és magzati morbiditás társul. Bár a PE patogenezise még ma sem teljesen tisztázott, számos részletét ismerjük molekuláris és kórszövettani szinten. Több kórszövettani entitás került leírásra a lepényben PE esetén, illetve ismert, hogy az oxidatív stressz, a kóros placentáció és a kóros lepényi angiogenezis fontos szerepet játszanak a kórkép kialakulásában.

A korai (early-onset, EO) illetve kései kezdetű (late-onset, LO) PE két külön entitás, eltérő anyai és magzati prognózissal és más patológiai jellegzetességekkel; a 34. gesztációs hét a határ a kettő között. A méhen belüli magzati növekedésbeli restriktió (FGR) társulása a PE-vel a kedvezőtlen perinatális kimenetel egyik fő oka, különösen ha az FGR már a PE kialakulásakor jelen van.

A várandósság alatt észlelt FGR gyakori kórkép, mely a perinatális halálozás rizikójának jelentős fokozódásával jár, illetve a perinatális morbiditásban is komoly szerepe van. Az FGR definíció szerint a gesztációs korhoz korrigált magzati súly 10-es percentil alatti értéke esetén áll fenn; egy súlyos szülészeti kórkép, melyben a

magzat méhen belüli fejlődése elmarad a genetikai háttér alapján prognosztizálható, potenciálisan elérhető normál fejlődés mértékétől (mely egy adott populációra karakterisztikus).

A kardiotokográfia (CTG) egy non-invazív és széles körben elérhető modalitás a magzat méhen belüli állapotának vizsgálatára; az érett (37. gesztációs hetet betöltött) magzatok CTG vizsgálatával ellentétben azonban a koraszülött magzatok CTG interpretációját nem segítik jól definiált, széles körben elfogadott standard fogalmak és iránymutatások.

FGR esetében is számos kórszövettani eltérés ismert a méhlepényben. Ezek az eltérések krónikus méhen belüli hypoxiához és magzati malnutrícióhoz vezetnek; a placenta metabolikus és nutritív funkciójának érintettsége vezet a magzat növekedésbeli elmaradásához, annak minden következményével együtt.

A preeclamsziához hasonlóan korai (EO) és kései (LO) kezdetű FGR ismert, melyek patogenezise, lepényi szövettani háttere és prognózisa különböző, s ez is arra utal, hogy a korai és kései FGR két eltérő eredetű entitás.

Az FGR az esetek jelentős hányadában visszatér; a későbbi várandósság folyamán visszatérő FGR egy klinikailag jelentős szubtípus, melyet érdemes külön vizsgálni.

Az ultrahang diagnosztika szerepe jelentős az FGR-rel szövődött várandósságok követésében és vizsgálatában; a magzatvíz index (AFI), a magzat biofizikális profilja, a magzati biometria, a magzati combcsont hosszának és haskörfogatának aránya (FL/AC

arány), a magzati arteria umbilicalis (AUM) és a magzati arteria cerebri media (ACM) Doppler indexek rendkívül jelentős segítséget nyújtanak a magzat méhen belüli állapotának objektív megítélésében.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A korai *versus* kései kezdetű PE, illetve a korai *versus* kései kezdetű FGR lepényi kórszövetteni háttérének elemzése, továbbá a magzati növekedésbeli restriktióval szövődött PE, a visszatérő PE és a visszatérő FGR lepényi szövetteni háttérének vizsgálata.

2. A lepényi szövetten és a magzati kimenetel közötti klinikopatológiai összefüggések vizsgálata PE és FGR által érintett várandósságok esetén.

3. Lehetséges összefüggések keresése a placenta villusok kapillarizációja, az ép terminális villusok százalékos aránya és a terhességi kimenetel között.

4. A lepényi kórszövetten és a CTG alapvonal variabilitás és akceleráció mintázatok közötti lehetséges kapcsolatok keresése méhen belüli növekedésbeli restriktió által érintett koraszülött magzatok esetében.

5. A lepényi szövetteni eltérések és az ultrahangos vizsgálatok által mért különféle Doppler indexek közötti kapcsolatok vizsgálata, illetve a lepényi kórszövetten és az ultrahangos vizsgálat által leírt biometriai paraméterek közötti lehetséges összefüggések feltárása.

### 3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1

Retrospektív vizsgálatunkban a 2007 és 2022 közötti időszakban preeclampsziával szövődött várandósságokból szövettani vizsgálatra küldött méhlepények vizsgálatából származó metszeteket kiemeltük a Patológiai Osztály archívumából, majd egységes szempontok alapján elvégeztük ismételt szövettani értékelésüket. A kizárási kritériumok a következők voltak: ikerterhesség, lepényleválás, a magzat genetikai, ill. fejlődési rendellenességei, méhen belüli infekcióval szövődött esetek, gesztációs diabetes.

Valamennyi szövettani metszetet ugyanazon vizsgáló elemezte. A metszetek retrospektív vizsgálata során a klinikai adatok és a neonatális kimenetel nem volt ismert a vizsgáló számára; az egyetlen ismert adat a szülés idején fennálló gesztációs kor volt.

Minden placenta pufferelt formalinban került rögzítésre a szülést követően, majd szövetblokkok kerültek kivágásra három különböző helyről. Valamennyi kemetszésbe bekerült a basalis lemez (basal plate), a villusfa és a chorionlemez is. A formalinban fixált, majd paraffinba ágyazott anyagból 3-4 mikrométer vastagságú metszetek készültek, melyeket hematoxilin-eozin (HE) festést követően vizsgáltunk.

Vizsgáltuk a maternális vaszkuláris malperfúzió (MVM) szövettani jeleit (a vizsgált MVM-asszociált entitások: chorionboholy infarktusz, felgyorsult boholyérés (accelerated villous maturation, AVM), distalis boholyhypoplasia (distal villous

hypoplasia, DVH)), a decíduális arteriopátiákat, a magzati vaszkuláris malperfúzió szövettani jeleit (fetal vascular malperfusion, FVM; a vizsgált FVM-asszociált entitások: chorionlemez (chorionic plate) és/vagy törzsboholy ér (stem vessel) thrombosis, a nagy magzati erek fibrinoid necrosis, avaszkuláris villusok), a megkésett boholyérés jeleit (delayed villous maturation, DVM), az ismeretlen etiológiájú villitist (villitis of unknown etiology, VUE) illetve a chorangiosist. Valamennyi szövettani entitást az amszterdami klasszifikáció (Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement) szövettani definíciói alapján kórisméztünk; a chorangiosist az Altshuler-féle kritériumok alapján vizsgáltuk.

A decíduális arteriopátiák közül az akut atherosclerosis, az érfalak fibrinoid necrosis, a decíduális erek falának media hypertrophiája, a perivasculitis és az artériák thrombosisa külön-külön került vizsgálatra; minden esetben az anyai decíduális erek alapos vizsgálatára került sor.

Az avaszkuláris villusokat három kategóriába soroltuk (kis, közepes és nagy fókuszok). A VUE diagnózisa és a grade megállapítása szintén explicit kritériumok alapján történt. A többi szövettani entitás esetében fokális és diffúz megjelenés került elkülönítésre: fokális volt a lézió, amennyiben csupán egy teljes vastagságú metszeten volt jelen, diffúz pedig abban az esetben, ha két vagy több metszeten is azonosítható volt.

A DVM csak a 36. gesztációs hét után került vizsgálatra. Az AVM diagnózisa csupán a 36. terhességi hét előtti szülés esetén kerülhetett megállapításra.

Az ép terminális villusok százalékos arányát (percentage of intact terminal villi, PITV) saját metodikánk szerint állapítottuk meg: tíz nem átfedő, nagy nagyítású látótérben minden esetben 100 szomszédos terminális villust vizsgáltunk.

Öt különböző, egymással át nem fedő területen megszámoltuk 100 szomszédos villusban az intakt kapillárisok számát: a kapilláris-villus arányszám (capillary-villus ratio, CVR; a saját módszerünk a villusok kapillarizációjának kvantitatív vizsgálatára) kalkulációja a HE-festett metszeteken számolt boholykapillárisok számának meghatározásával történt (CVR = intakt kapillárisok száma 500 villusban, elosztva 500-al).

A kapcsolódó klinikai adatok, illetőleg a szülészeti és a neonatológiai anamnézis a számítógépes adatbázisból és a kórlapokból kerültek kigyűjtésre. Összehasonlítottuk a korai és kései kezdetű PE kórszövettani hátterét, majd az FGR-el szövődött PE hátterét tanulmányoztuk.

Az ultrahangos Doppler vizsgálatokkal az AUM rezisztencia indexét (RI) határoztuk meg, illetve az arteria uterinán észlelhető perzisztáló diasztolés mélyülés meglétét vizsgáltuk.

A 24 óra alatti proteinuria a PE súlyosságának hasznos markere; három csoportba soroltuk a proteinuria mértékét a vizsgált várandósok körében. A preeclampsias várandósok magas



vérnyomásának súlyosságát a vérnyomás kontrollálásához szükséges antihypertenzív hatóanyagok száma alapján kategorizáltuk.

Az összehasonlító statisztikai vizsgálatokra a Pearson-féle  $\chi^2$  négyzet próbát alkalmaztuk; kis elemszám (<10 bármely csoportban) esetén a Fisher-féle exact tesztet használtuk helyette. A PITV és CVR értékek különféle csoportokban meghatározott értékeinek statisztikai összehasonlítása céljából a Mann-Whitney U próbát használtuk. Statisztikailag szignifikáns különbséget  $p < 0,05$  esetén állapítottunk meg.

Valamennyi vizsgálatunk esetében érvényes etikai engedéllyel rendelkezünk (ETT-TUKEB, IV/2992-3/2022/EKU).

### 3.2

Ebben a retrospektív vizsgálatban magzati méhen belüli növekedési restrikcióval szövődött várandósságokból származó koraszüléseket vizsgáltunk. Szülés után valamennyi esetben megtörtént a placenta szövettani vizsgálata, és a magzat folyamatos, megszakítás nélküli CTG észlelésére is sor került a szülés előtt.

A korai és kései kezdetű FGR eseteket külön vizsgáltuk; a klinikai adatokat (5 ill. 10 perces Apgar értékek; köldökzsinór artéria pH szülés után (AUM pH); köldökzsinór artéria laktát szint szülés után (AUM laktát); születési súly percentil) minden esetben az elérhető kórlapokból és a kórházi informatikai rendszerből gyűjtöttük össze. Az AUM pH és AUM laktát értékeket a megszületés utáni első 15 perc időszakából vizsgáltuk.

Valamennyi CTG regisztrátumot ugyanaz a szülésznőgyógyász szakorvos értékelte retrospektív módon (az interobszerver variabilitás kizárása céljából) a FIGO (Fédération Internationale de gynécologie et d'obstétrique / International Federation of Gynecology and Obstetrics) CTG irányelvek útmutatásainak megfelelően, egységes séma alapján. A vizsgáló egyetlen esetben sem ismerte a klinikai adatokat, a gesztációs kort, a neonatális kimenetelt, vagy a lepényi szövettani eltéréseket.

Az alapvonal frekvencia minden esetben 120 és 160 ütés/perc között volt, és egyik CTG regisztrátumon sem volt deceleráció vagy magzati bradycardia. Az akcelerációk jelenlétét minden CTG regisztrátumon vizsgáltuk – ha a CTG észlelés utolsó 60 percében nem volt észlelhető akceleráció (de az azt megelőző szakaszokon 30 percenként minimum egy akceleráció jelen volt), az „akcelerációk hiánya” diagnózist adtuk.

A placenta szövettani metszeteinek patológiai vizsgálata a korábbiakban, a preeclampsia vizsgálatánál ismertetett módszernek megfelelően történt.

A kizárási kritériumok a következők voltak: halvaszülés, ikerterhesség, bizonytalan gesztációs kor, a magzat genetikai vagy fejlődési rendellenessége, méhen belüli infekció jeleinek észlelése szülés előtt vagy közvetlenül azután, gesztációs diabetes, a lepény tapadási ill. beágyazódási rendellenességei, illetve minden olyan esetet kizártunk a vizsgálatból, melyben a szülés előtti 48 órában bármilyen gyógyszert vagy általános anesztetikumot alkalmaztak (a

gyógyszerek CTG regisztrátumra gyakorolt hatásának kizárása céljából; kivéve az anyának adott intravénás antibiotikumokat, az intramuszkulárisan adott dexametazont, a nátrium-klorid tartalmú infúziót és az intradurális analgéziánál alkalmazott gyógyszereket). Az intravénásan alkalmazott oxytocin szintén kizáró tényező volt. Nem vizsgáltunk eseteket köldökzsínór szövődményekkel, a köldökzsínór kompresszió CTG-re gyakorolt hatásának kizárása céljából.

Lehetséges kapcsolatokat kerestünk a neonatális kimenetel és a CTG jelek között a korai és kései kezdetű FGR csoportokban külön, illetve az összesített vizsgálati populációban. A vizsgált lepényi eltérések és a CTG alapvonal variabilitás és akceleráció mintázatok közötti lehetséges kapcsolatokat is vizsgáltuk. Különböző szubcsoportokban tanulmányoztuk a PITV és a CVR értékeit, és statisztikailag elemeztük a lehetséges korrelációkat.

### 3.3

Ebben a retrospektív vizsgálatban FGR-rel szövődött várandósságokból származó méhlepényeket vizsgáltunk a 2007 és 2022 közötti időszakból. A gesztációs kor tisztázása valamennyi esetben megtörtént a koraterhességi ultrahang vizsgálatból származó magzati fejtető-far távolság (CRL) értéke alapján.

Csak egyes terhességeket vizsgáltunk, és kizárólag olyan eseteket, ahol a szüléskori gesztációs idő elérte a 24. hetet. A kizárási kritériumok a következők voltak: ikerterhesség, genetikai vagy fejlődési rendellenesség(ek), halvaszülés, gesztációs diabetes, anyai

thrombofilia, bizonytalan gesztációs idő, lepényleválás, intrauterin infekció jelei.

Vizsgáltuk a kórszövettani különbségeket és jellegzetességeket korai *versus* kései kezdetű FGR, PE-val szövődött *versus* PE nélküli FGR, illetőleg visszatérő *versus* nem visszatérő jellegű FGR vonatkozásában.

Kapcsolatokat kerestünk a méhlepény szövettani eltérései illetőleg a klinikai jelek és neonatális kimenetel között (vizsgáltuk a szövettani eltérések és az AFI, az AUM és ACM Doppler indexek, születési súly, az FGR diagnózisának felállításakor ultrahanggal mért FL/AC arány, anyai testtömeg index (BMI) közötti kapcsolatokat). Az AUM Doppler indexeket hiányzó végdiasztolés flow (diasztolés stop), reverz végdiasztolés áramlás (reverz flow) vagy az AUM RI gesztációs korhoz korigált 95-ös percentil fölötti értéke esetén tekintettük kórosnak. Az MCA Doppler indexeket a RI gesztációs korhoz korigált 5-ös percentil értéke alatt tekintettük patológiásnak.

## **4. EREDMÉNYEK**

### 4.1

A diffúz DVH ( $p=0,01$ ), diffúz AVM ( $p<0,01$ ), az anyai deciduális arteriákban diffúzan előforduló media hypertrophia ( $p<0,01$ ), a diffúzan előforduló perivasculitis ( $p<0,01$ ), és a nagy fókuszokban előforduló avaszkuláris villusok ( $p<0,01$ ) szignifikánsan gyakoribbak voltak EO-PE esetében, míg a LO-PE

hátterében szignifikánsan gyakoribb volt a chorionboholy infarktus ( $p=0,04$ ) és a chorionic plate vagy stem vessel thrombosis ( $p=0,02$ ).

Az EO-PE *versus* LO-PE neonatális kimenetelét összehasonlítva az előbbi esetében a prognózis rosszabb.

Az FGR-rel szövődött, illetve FGR nélküli PE esetek hátterében számos különbséget észleltünk a szövettan tekintetében. Szignifikánsan gyakoribb volt a diffúz DVH ( $p<0,01$ ), diffúz AVM ( $p<0,01$ ), diffúz perivasculitis ( $p=0,02$ ), az anyai decíduális artériák diffúzan előforduló thrombosisa ( $p<0,01$ ), a diffúz chorionic plate vagy stem vessel thrombosis ( $p<0,01$ ), a nagy fókuszokban előforduló avaszkuláris villusok előfordulása ( $p<0,01$ ) és a multifokális high grade VUE ( $p=0,01$ ) a magzat növekedési restrikciójával szövődött PE esetén.

Az anyai decíduális artériák media hypertrophiája és a perivasculitis szignifikánsan gyakoribb volt EO-PE esetén. A perivasculitis szignifikánsan gyakoribb volt a visszatérő PE esetekben ( $p<0,01$ ), azonban nem találtunk szignifikáns különbséget más decíduális vaszkuláris léziók tekintetében.

Összevetve a vizsgált decíduális vaszkuláris léziók prevalenciáját a normál *versus* emelkedett AUM RI csoportokban, statisztikailag szignifikáns kapcsolatot találtunk az anyai decíduális artériák media hypertrophiája ( $p=0,02$ ), az akut atherosclerosis ( $p=0,02$ ) és az emelkedett AUM RI között. Azt is észleltük, hogy statisztikailag szignifikáns összefüggés mutatható ki az anyai decíduális artériák

media hypertrophiája és az arteria uterinán észlelhető perzisztáló diasztolés mélyülés között ( $p=0,01$ ).

A VUE-asszociált avaszkuláris villusokkal rendelkező esetek mindegyike EO-PE várandósságokból származott; 8/10 eset FGR-rel szövődött PE, 7/10 eset visszatérő PE volt. Ennek megfelelően, a VUE-hoz társuló avaszkuláris villusok szoros kapcsolatban állhatnak a korai kezdetű preeclampsiaival ( $p<0,01$ ), az FGR-rel szövődött PE-vel ( $p=0,01$ ) és a visszatérő PE-vel ( $p<0,01$ ).

A vizsgált kórszövettani entitások közül egyedül a nagy fókuszokban előforduló avaszkuláris villusok esetében volt kimutatható szignifikáns összefüggés a nagyfokú proteinúriával ( $p<0,01$ ).

A CVR érték szignifikánsan alacsonyabb volt a három antihypertenzív hatóanyaggal kezelt anyai magas vérnyomás esetében ( $p=0,01$ ), az FGR-rel szövődő PE esetében ( $p=0,03$ ), illetve halvaszülés esetén ( $p=0,02$ ).

## 4.2

A 2010 és 2020 közötti időszakból összesen 50 esetet vizsgáltunk; 24 eset EO-FGR, míg 26 eset LO-FGR volt.

A CTG alapvonal variabilitás és neonatális kimenetel vonatkozásában azt találtuk, hogy a csökkent alapvonal variabilitás a vizsgált populációban szignifikáns összefüggést mutatott a 7 alatti 10 perces Apgar értékkel ( $p=0,03$ ), a 7,01-7,2 közötti AUM pH értékkel ( $p=0,02$ ), a  $<7,01$  AUM pH értékekkel ( $p<0,01$ ), a  $\geq 10$  mmol/L

AUM laktát értékekkel ( $p < 0,01$ ), illetve a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súllyal ( $p < 0,01$ ).

Azt találtuk, hogy az akcelerációk hiánya szignifikáns összefüggést mutatott a 7 alatti 5 perces Apgar értékekkel ( $p < 0,01$ ), a  $< 7,01$  AUM pH értékekkel ( $p = 0,04$ ) és a  $3,75$ - $4,99$  mmol/L közötti AUM laktát szintekkel ( $p = 0,04$ ) az EO-FGR csoportban; szignifikáns összefüggést mutatott a 7 alatti 5 perces Apgar értékekkel ( $p < 0,01$ ) illetve a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súllyal ( $p = 0,02$ ) az LO-FGR csoportban; a teljes vizsgált populációban szignifikáns összefüggést mutatott a 7 alatti 5 perces Apgar értékekkel ( $p < 0,01$ ), a 7 alatti 10 perces Apgar értékekkel ( $p = 0,04$ ), a  $< 7,01$  AUM pH értékekkel ( $p < 0,01$ ), a  $3,75$  és  $4,99$  mmol/L közötti AUM laktát szintekkel ( $p < 0,01$ ), és a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súllyal ( $p < 0,01$ ).

A vizsgált placenta kórszövettani eltérések és a CTG alapvonal variabilitás kapcsolatának tekintetében azt találtuk, hogy a chorionboholy infarktus, DVH, AVM, deciduális arteriális thrombosis, chorionic plate thrombosis, avaszkuláris villusok és a VUE szignifikánsan gyakrabban fordultak elő csökkent alapvonal variabilitás esetében a vizsgált populációban.

Az akcelerációk hiánya szignifikáns összefüggést mutatott a deciduális arteriális thrombosisal, az avaszkuláris villusokkal és a chorangiosis előfordulásával az EO-FGR csoportban; összefüggést mutatott a DVH, avaszkuláris villusok és a chorangiosis előfordulásával az LO-FGR csoportban; a teljes vizsgált

populációban pedig az akcelerációk hiánya szignifikáns összefüggést mutatott a DVH, a VUE és a chorangiosis előfordulásával.

Az átlagos PIVT 65,8% volt a vizsgált mintában; az átlagos CVR pedig 3,65. Nem találtunk szignifikáns különbséget a PIVT és CVR tekintetében az EO-FGR és LO-FGR csoportok között. A placenták kvantitatív vizsgálata alapján az alacsonyabb AUM pH értékek, a magasabb AUM laktát értékek, a 2-es percentil alatti *versus* fölötti születési súly, és a csökkent *versus* normál CTG alapvonal variabilitás esetén a PIVT értéke statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt.

A CVR által jelzett villusfa kapillarizáció esetében szintén szignifikáns eltéréseket észleltünk: csökkent volt az érték a <7,01 AUM pH, a  $\geq 10$  mmol/L AUM laktát, a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súly, az akcelerációk hiánya és a csökkent alapvonal variabilitás esetében. Az akcelerációk hiánya esetén szignifikánsan alacsonyabbak voltak a CVR értékek (de nem voltak szignifikánsan alacsonyabbak a PIVT értékek). Nem találtunk továbbá statisztikailag szignifikáns különbséget a kvantitatív vizsgálatban a normál *versus* fokozott CTG alapvonal variabilitás tekintetében sem.

#### 4.3

Összesen 61 placenta került vizsgálatra magzati méhen belüli növekedési restrikcióval szövődött várandósságokból ebben a tanulmányban.



Az EO-FGR *versus* LO-FGR kórszövettani háttérének összehasonlítását célul kitűző vizsgálat eredményei alapján a diffúz DVH, AVM, a decíduális erek falának fibrinoid necrosis és media hypertrophiája, a nagy fókuszokban előforduló avaszkuláris villusok és a multifokális high grade VUE statisztikailag szignifikánsan gyakoribb volt EO-FGR esetén. A vizsgált entitások egyike sem fordult elő szignifikánsan gyakrabban az LO-FGR csoportban.

A visszatérő jellegű FGR ( $p=0,03$ ) és a PE-vel szövődő FGR ( $p=0,02$ ) gyakoribb volt az EO-FGR esetében az LO-FGR csoporthoz viszonyítva. Nem volt összefüggés az FGR kezdete és az anya dohányzása között a vizsgált populációban.

18 visszatérő FGR esetet vizsgáltunk. A visszatérő esetekben a diffúz high grade VUE szignifikánsan gyakrabban fordult elő ( $p=0,01$ ) a nem visszatérő FGR esetekhez képest.

A 2 cm alatti AFI érték esetén szignifikánsan gyakrabban fordult elő a lepényben decíduális artériás thrombosis ( $p=0,03$ ), chorionboholy infarktus ( $p=0,03$ ), AVM ( $p<0,01$ ), DVH ( $p=0,01$ ) illetve avaszkuláris villusok ( $p=0,01$ ). A gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súly háttérében szignifikánsan gyakoribb volt az AVM ( $p<0,01$ ), a chorionboholy infarktus ( $p<0,01$ ), a chorangiózis ( $p<0,01$ ) és az avaszkuláris villusok előfordulása ( $p=0,02$ ).

Az emelkedett AUM RI értéke esetén a lepényben szignifikánsan gyakoribb szövettani eltérés volt a decíduális erek media hypertrophiája ( $p=0,02$ ), az AVM ( $p<0,01$ ) és a DVH ( $p<0,01$ ).

Ezen szövettani eltéréseken kívül az avaszkuláris villusok ( $p=0,03$ ) fordultak elő statisztikailag szignifikánsan gyakrabban a lényegesen rosszabb prognózissal rendelkező AUM végdiasztolés stop, illetve az AUM reverz végdiasztolés áramlás esetében. A kóros MCA Doppler értékek háttérében ugyanezen szövettani eltérések fordultak elő szignifikánsan gyakrabban.

Az FL/AC arány és a perinatális kimenetel közötti összefüggések klinikopatológiai szemléletű vizsgálatát is elvégeztük; a vizsgált populációt  $<0,25$  és  $\geq 0,25$  FL/AC aránnyal rendelkező csoportokra osztottuk (0,25 fölött tartottuk magasnak az FL/AC arányt, míg 0,26 fölött kifejezetten magasnak). A legmagasabb FL/AC aránnyal rendelkező esetek háttérében, az EO-FGR csoportban, a méhlepény szövettani vizsgálata során szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a chorionboholy infarktus, DVH, és a decíduális artériák thrombosisa, míg az LO-FGR csoportban csupán a chorionboholy infarktus és az avaszkuláris villusok voltak szignifikánsan gyakoribbak a magas FL/AC arány esetében.

A CVR szignifikánsan alacsonyabb volt EO-FGR esetében ( $p=0,01$ ), PE-vel szövődött FGR esetében ( $p=0,02$ ), a szüléskori gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súly esetében ( $p=0,01$ ), illetve azoknál a várandósoknál, akiknél kóros AUM Doppler indexeket észleltek ( $p=0,04$ ).

## **5. MEGBESZÉLÉS**

### 5.1

PE esetén a lepényi vaszkulátúra, a terminális villusok, az intervillosus és perivillosus tér szövettani eltérések általi érintettsége egyértelmű; számos korábbi tanulmány leírta azt, hogy a csökkent lepényi perfúzió megelőzi a PE klinikai jeleit – ez a PE bifázisos modellje.

EO-PE esetében az inkomplett throphoblast invázió illetőleg az anyai spirális artériák inadekvát remodellingje játszik domináns szerepet a kórkép patogenezisében, míg az LO-PE kialakulása a lepényi érés következményének tartható. Ennek megfelelően, EO-PE esetében a placentáció és a placenta vaszkulogenezise *ab ovo* érintett, míg LO-PE esetében a placentáció élettani lefolyású.

A vizsgált populációban számos kórszövettani eltérést észleltünk a preeclampsziás várandósságokból származó lepényekben, de az EO-PE és az LO-PE számos tekintetben eltérő jellegzetességeket mutatott. A DVH és az avaszkuláris villusok – precízen elkülönítve az infarktusz területektől – a kóros placentáció jeleiként értelmezhetőek EO-PE esetén, míg a stem vessel thrombosis az LO-PE hátterében a különféle köldökzsinórt érintő kórképek következményének tartható, illetve egy olyan konszekutív lepényi eltérésnek vélelmezhető, mely magzati szívelégtelenséghez, magzati anemiához vagy magzati hypercoagulabilitáshoz kapcsolódik.

A CVR értéket (az általunk bevezetett villusfa kapillarizációs mutatót) a szüléskori lepényi szöveten megfelelő kvantitatív mutatójának tartjuk. Ugyanakkor a CVR érték csak a szülés idején

fennálló állapotról nyújt tájékoztatást, s ezáltal nem ad felvilágosítást a lepényi eltérések időbeli lefolyásáról és azok dinamikájáról.

A decíduális arteriopátiák tekintetében az érfalak media hypertrophiája és az anyai decíduális erek perivasculitise a korai kezdetű PE esetében tűntek jellegzetes eltéréseknek. Az anyai decíduális erek media hypertrophiája az arteria umbilicalison mérhető emelkedett RI értékével, illetve az arteria uterinán észlelhető perzisztáló diasztolés mélyüléssel is kapcsolatban állt a vizsgálatban, ami arra utal, hogy ezen eltérés befolyásolhatja a lepényi keringés hemodinamikáját. A placentában leírt MVM léziók és a kóros fetoplacentáris Doppler leletek közötti ezen összefüggések egyeznek korábbi vizsgálatok eredményeivel.

Az FGR-rel társuló PE esetek háttérében szignifikáns kórszövettani különbségeket írtunk le az FGR nélküli PE esetek szövettani jellegzetességeivel való összehasonlító vizsgálat során; a kombinált esetek háttérében fellelhető kórszövettani entitások az EO-PE jellegzetes hisztopatológiai eltérései voltak, különösképpen a diffúz DVH és AVM.

Az infekciózus etiológia kizárást követően diagnosztizált multifokális high grade VUE szintén az FGR-rel szövődött PE háttérében volt jelentős eltérés: ezen esetekben a méhlepény szövetének krónikus destruktív gyulladására lehet a magzati malnutrició járulékos kiváltó oka.

Az avaszkuláris villusok és a proteinuria kapcsolata a PE patofiziológiájának érdekes kérdésköre: az avaszkuláris villusokat az

EO-PE jellegzetes placentáris lézióiként írtuk le, és a kóros placentáció bizonyítékának tartjuk, illetőleg - az esetek egy részében - a VUE-hez társuló hisztopatológiai entitásnak. Az avaszkuláris villusok az elhúzódó anyai vaszkuláris malperfúzióhoz társuló lepényi eltérések, mely összefüggést Genest és munkatársai is leírtak.

Amennyiben három hatóanyagra volt szükség a vérnyomás rendezéséhez, a CVR szignifikánsan alacsonyabb volt azokhoz az esetekhez képest, ahol egy vagy két gyógyszert alkalmaztak. Az eredmények ennek megfelelően arra utalnak, hogy a PE patogenezisében nem csupán a kvalitatív kórszövettani eltérések szerepe lényeges, hanem a csökkent boholykapillarizáció is jelentősen befolyásolja a kórkép kimenetelét és a klinikai jeleket.

## 5.2

Az akcelerációk hiánya és a csökkent alapvonal variabilitás a rossz kimenetel megbízható jelei voltak. Amennyiben a csökkent alapvonal variabilitás mellé az akcelerációk hiánya (60 percig nem észlelhető akceleráció) társult, a köldökzsinór artéria pH  $\leq 7,2$  és a köldökzsinór artéria laktát  $\geq 3,75$  mmol/L volt minden esetben, ami megerősíti ezen CTG jelek rossz kimenetellel való kapcsolatát. Eredményeink arra utalnak, hogy az akcelerációk hiánya releváns lehet a magzati acidózis felismerésében; ennek megfelelően, a koraszülöttek CTG értékelésében az alapvonal variabilitás és az akcelerációk hiánya hasznos jelzői a romló intrauterin magzati savbázis paramétereknek, és a magzati állapot vizsgálatában kiválóan alkalmazhatóak.

A placenta kórszövettani eltérései között gyakran előforduló infarktus, DVH, AVM, chorionic plate thrombosis és avaszkuláris villusok jelenléte kiemeli az eltérések által determinált lepényi milió szerepét a kóros CTG jelek (illetőleg maga az FGR) és a rossz neonatális kimenetel hátterében; ennek a jelentősége kézenfekvő, hiszen a placenta a metabolikus interface az anya és a magzat között. A VUE jelentősége a kóros CTG jelek és a kedvezőtlen magzati kimenetel hátterében az immun-mediált gyulladás általi lepényszövet destrukcióban lehet, míg a chorangiosis egy kompenzációs jellegű lepényi hisztológiai eltérésnek tűnik, mely a hosszan fennálló, kifokú lepényi hypoxiára adott válaszreakció lehet.

A neonatális acidosis ( $\leq 7,2$  köldökzsínór artéria pH illetve  $\geq 3,75$  mmol/L köldökzsínór artéria laktát) hátterében észlelt szignifikánsan alacsonyabb PIV és CVR hangsúlyozottan arra hívja fel a figyelmet, hogy a lepényi villusfa csökkent kapillarizációja lehet az összefüggés kulcsa a rossz magzati kimenetel és a tárgyalt placentáris hisztopatológiai entitások között, a peri- és intervillusus tér egyéb kórszövettani eltérései (pl. AVM-hez társuló fibrin depozíció) és a decíduális vaszkulaturát érintő léziók (pl. decíduális artériák thrombosisa) pedig tovább fokozzák a lepényfunkció károsodását, s együttesen lepényi elégtelenséghez és az FGR manifesztációjához vezetnek.

### 5.3

Az EO-FGR és LO-FGR két külön entitásnak tűnik a placenta patológiai jellegzetességeinek tekintetében. A korai kezdetű

esetek háttérben viszonylag gyakran észlelt VUE immunológiai mechanizmusok szerepére utal a patogenezisben, s ez megmagyarázhatja a kórkép visszatérő jellegét is.

Az FGR legsúlyosabb klinikai jeleinek (súlyos oligohydramnion, gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súly, kóros Doppler indexek) háttérben a chorionboholy infarktus, DVH, AVM és avaszkuláris villusok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő. Feltételezzük, hogy ezek a kórszövettani entitások együttesen jelzik, illetve hozzák létre azt a lepényi „háttér”, amely a krónikus placentáris malperfúzióhoz és a magzat malnutriciójához vezet, s krónikus hypoxiát okoz. Ennek megfelelően ezen kórszövettani jellegzetességek a krónikus lepényi elégtelenség mikroszkópos determinánsai.

Eredményeink tovább erősítik azt a megállapítást, hogy FGR esetében a kóros AUM Doppler indexek és a diffúz lepényi MVM léziók között összefüggés észlelhető - a vizsgált populációban a DVH, AVM és diffúz infarktus gyakori előfordulása EO-FGR esetén kétségtávol szemlélteti ezt a szövettani háttér. Leírtuk, hogy a DVH és az AUM patológiás Doppler indexek között kapcsolat áll fenn; ez tovább erősíti az FGR esetén korábban leírt kapcsolatot a villusfa elégtelen fejlődése és a non-branching típusú lepényi angiogenezis között.

Úgy tűnik, hogy a 0,25 fölötti FL/AC arány FGR esetén - a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti becsült magzati súly mellett - a rossz neonatális prognózis hasznos prediktora. EO-FGR

esetén azt találtuk, hogy az infarktus, DVH, és a decíduális artériák thrombosisa gyakrabban észlelhetőek, amennyiben az FL/AC arány magasabb.

A PIVT kvantitatív vizsgálata arra mutatott rá, hogy a terminális villusok csökkent száma kapcsolatban áll a kóros AUM flowmetriás leletekkel. Nem észleltünk szignifikáns különbséget a PIVT és az FGR szubtípus (kezdő vagy visszatérés tekintetében), illetőleg az FGR egyéb klinikai jelei között.

A CVR által karakterizált boholykapillarizáció ugyanakkor szignifikáns eltéréseket mutatott a korai kezdetű FGR, a PE-vel társuló FGR, és a 2-es percentilis alatti születési súly vonatkozásában; ennek megfelelően a CVR a placentáris patológia jobb kvantitatív mutatója lehet mint a PIVT, különösképpen EO-FGR esetében.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

6.1 A korai *versus* kései kezdetű PE a lepényi eltérések szempontjából két különböző entitás: EO-PE esetében a placentáció és a placenta vaszkulogenezise *ab ovo* érintett, és a kóros villusfa fejlődés kulcsszerepet játszik a patogenezisben, míg LO-PE esetében a placentáció élettani lefolyású. A DVH és az avaszkuláris villusok a kóros placentáció jelei EO-PE esetében, míg az LO-PE háttérben olyan lepényi eltérések jellegzetesek, melyek terminusban vagy terminusközelben megváltozott lepényi véráramlási viszonyokat idéznek elő.



6.2 A decíduális arteriopátiák, a media hypertrophia és az anyai decíduális erek perivasculitise EO-PE esetén jellegzetes eltérések. Az anyai decíduális erek media hypertrophiája kapcsolatban áll az arteria umbilicalis emelkedett rezisztencia indexével és az arteria uterina esetében észlelhető perzisztáló diasztolés mélyüléssel, melyek a fenti eltérések lepényi hemodinamikára való hatására utalnak.

6.3 Az FGR-rel társuló EO-PE esetében a VUE-asszociált avaszkuláris villusok szerepe lényeges, és a kórkép visszatérő jellegének karakterisztikus prediktora.

6.4 A PE-vel társuló FGR esetén a CVR (a boholykapillarizáció mutatója) megfelelő kvantitatív lepényi hisztopatológiai marker a szüléskori placentáris patológia vonatkozásában; a CVR érték esetében nincsenek szignifikáns különbségek a placenta súly percentilisek vagy a különböző lepényi súly - magzati születési súly arányok között; ennek megfelelően a CVR a lepényi boholykapillarizáció ideális, lepényi súlytól független mutatója lehet.

6.5 Az FGR által érintett koraszülött magzatok esetében a szignifikánsan alacsonyabb PIV és CVR a csökkent CTG alapvonal variabilitással, az akcelerációk hiányával és neonatális acidózissal társuló esetek hátterében arra utal, hogy a villusfa csökkent kapillarizációja lehet az összefüggés kulcsa a rossz magzati kimenetel és a placentáris hisztopatológiai entitások között, a peri- és intervillusos tér egyéb kórszövettani eltérései (pl. AVM-hez társuló

fibrin depozíció) és a decíduális vaszkulaturát érintő léziók (pl. decíduális artériák thrombosisa) tovább fokozzák a lepényfunkció károsodását, s együttesen lepényi elégtelenséghez és az FGR manifesztációjához vezetnek.

6.6 Az FGR legsúlyosabb klinikai jeleinek (súlyos oligohydramnion, gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti születési súly, kóros Doppler indexek) háttérében a chorionboholó infarktus, DVH, AVM és avaszkuláris villusok szignifikánsan gyakrabban fordultak elő.

6.7 A DVH és az AUM patológiás Doppler indexek között kapcsolat áll fenn; ez tovább erősíti az FGR esetén korábban leírt kapcsolatot a villusfa elégtelen fejlődése és a non-branching típusú lepényi angiogenesis között.

6.8 FGR esetében az FL/AC arány  $\geq 0,25$  és a gesztációs korhoz korrigált 2-es percentil alatti becsült magzati súly a rossz perinatális kimenetel prediktorai. A magas FL/AC arány háttérében EO-FGR esetén a lepényboholó infarktus, DVH, és a decíduális artériák thrombosisa a jellegzetes léziók; LO-FGR esetén a lepényboholó infarktus és az avaszkuláris villusok fordultak elő gyakrabban a magas FL/AC arány esetében.

## **7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS**

Rendkívül hálás vagyok témavezetőmnek, Prof. Dr. Cserni Gábornak azért, hogy lehetővé tette azt, hogy a részlegén végezhessem tudományos munkámat. Felügyelete, útmutatása,

türelme és profizmusa nélkül nem tudtam volna befejezni ezt a munkát; tanácsai és iránymutatása alakították a tudományos szemléletem és egész életre szóló útravalót jelentenek nekem.

Nagyon hálás vagyok munkatársaimnak, Dr. Kelemen Edit és Dr. Tankó András főorvosoknak a kézirataim átnézéséért, tanácsaikért. Ugyan nem szokványos, de hálával gondolok azokra az ismeretlen lektorokra is, akik észrevételeikkel megerősítettek abban, hogy kutatásaim irányvonala megfelelő, és az eredmények hasznosak, ezáltal impulzust adtak nekem munkám folytatására.

Köszönettel tartozom Dr. Bánfalvi Attila és Dr. Fekete Zoltán főorvosoknak támogatásukért; köszönöm nekik, hogy lehetővé tették a tudományos munkám elvégzését a Szülészeti és Nőgyógyászati Osztályon.

1998 óta folyamatosan tanulok; minden, amit ma tudok, egykori tanárain munkájának eredménye a kunszentmártoni általános iskolában, majd a szentesi gimnáziumban, később pedig a Szegedi Tudományegyetemen - mindannyiuknak hálával tartozom. Közülük néhányan már nincsenek közöttünk - emlékükből fakadjon áldás.

Szülésként különösen hálás vagyok azoknak az orvosoknak és szülésznőknek, akik az első években mellettem álltak és segítettek nekem a szakma elsajátításában; kiemelt köszönet illeti Dr. Csabai Lászlót, Dr. Apró Zoltánt, Dr. Szendrei Ferencet, Karkos Zsuzsannát, Fekete Andreát, Baranyi Krisztinát, Majzik Magdolnát, Détárné

Hegedűs Mónikát, Vass Katalin Annát és Szabó Ildikót, akikkel Szentesen dolgoztam együtt az első időszakban.

Végezetül, szeretnék köszönetet mondani a családomnak, akik mindig lehetővé tették, hogy tanuljak, és gyermekkoromban minden kérdésemre válaszoltak; a körülöttem lévő világot az ő válaszaik alapján ismertem meg. Azóta is, újabb és újabb kérdések merülnek fel bennem, melyekre folyamatosan keresem a válaszokat - ez a munka is válasz néhány ilyen kérdésre.