

Klinika za ženske bolesti i porode Medicinskog fakulteta
i Kliničkog bolničkog centra u Zagrebu, Zavod za perinatalnu medicinu

POVEZANOST ELEKTROMIOGRAFSKE AKTIVNOSTI MATERNICE I PROTOKA KRVI U ARTERIJAMA DJETETA, PUPKOVINE I MIOMETRIJA

THE CORRELATION OF UTERINE MUSCLE ELECTROMYOGRAPHIC (EMG) ACTIVITY AND FETOPLACENTAL, FETAL AND UTERINE ARTERIAL BLOOD FLOW

Snježana Škrablin, Ivan Kuvačić, Vladimir Banović

Izvorni rad

Ključne riječi: električna aktivnost maternice, protok kroz uterine i fetalne krvne žile, elektromiografija, prerani porod

SAŽETAK. *Cilj rada.* Istražiti može li patološka maternična elektromiografska aktivnost (EMG aktivnost) tijekom razdoblja placencije poremetiti taj proces, kako se povišena EMG aktivnost odražava na pupčani, fetalni i maternični protok, te istražiti dostignutu težinu djeteta i kakve se promjene javljaju uz tokolizu ritodrinom ovisno o uspjehu ili neuspjehu liječenja. *Metode.* 114 trudnica s kliničkom dijagnozom prijetjećeg preranog poroda podijeljeno je u 4 skupine (A, B, C, D) ovisno o elektromiografskom zapisu nakon 20. tjedna trudnoće i započetom liječenju ritodrinom. U skupini A (N=41) bile su trudnice s EMG mirnim miometrijem, u skupini B (N=17) trudnice s patološkom EMG aktivnošću koje nisu liječene, u skupini C (N=34) trudnice s patološkom EMG aktivnošću unatoč liječenju i u skupini D (N=22) trudnice u kojih je patološka EMG aktivnost uspješno prekinuta tokolizom ritodrinom. Protoci u fetalnoj, placentalnoj i materničnoj cirkulaciji mjereni su od 28. tjedna trudnoće do poroda i iskazani indeksom otpora (RI) i brzinama protoka krvi (najvišom u sistoli, najnižom u dijastoli i srednjom). *Rezultati.* Trudnice s patološkom električkom aktivnošću miometrija prije 24. tjedna koje nisu liječene ritodrinom (skupina B) imale su značajno više indekse otpora u arteriji arkuati i pupčanoj arteriji od trudnica bez patološke uterine aktivnosti (skupina A), trudnica koje su uspješno liječene (skupina D) i trudnica u kojih postoji električna aktivnost, ali primaju ritordin (C). Udio pothranjene djece u istoj skupini B bio je 70%, značajno više nego u skupinama A (7,3%) i D (9,1%). Indeks otpora u fetalnoj aorti skupine B značajno je viši nego u trudnica skupina A, C, D. Indeks otpora srednje moždane arterije do 32. tjedna jednak je za sve četiri skupine nakon čega je pad u skupini B značajno veći nego u skupinama A, C i D. U skupini B značajno je snižena sistolička, dijastolička i srednja brzina protoka krvi u pupčanoj arteriji i aorti u odnosu na ostale skupine, a značajno je i povećanje brzine u srednjoj moždanoj arteriji u odnosu na skupinu A. *Zaključak.* Patološka maternična elektromiografska aktivnost tijekom prve polovine trudnoće, remeteći placenciju, uzrokuje poremetnje protoka kroz uteroplacentarne i fetalne krvne žile i, sekundarno, rast djeteta. Uspješna tokoliza ritodrinom normalizira parametre protoka i rast djeteta. Tokoliza ritodrinom samo je jedna od mogućnosti prekidanja patološke EMG aktivnosti maternice te je njen uspjeh vidljiv, ali nije idealan. Promjene parametara fetalnog aortalnog protoka i protoka kroz središnju moždanu arteriju djeteta tijekom tokolize ritodrinom vjerojatno nisu posljedica izravnog učinka lijeka, već njegova uspješnog ili neuspješnog djelovanja na miometrijsku EMG aktivnost i uterini protok.

Original paper

Key words: electrical uterine activity, fetal and uterine blood flow, electromyography, preterm labor

SUMMARY. Negative factors can influence the development of the placenta during the midterm of the second trimester having negative effects on the fetal growth and development. *The aim* of this study was to determine possible negative influences of pathologic electromyographic uterine activity (EMG activity) during the second trimester on the process of placental development, the effects of pathologic EMG activity on the fetoplacental, fetal and uterine blood flow, fetal birthweight and the changes depending on the success or failure of ritodrine therapy. *Methods.* 114 pregnant women were divided in four groups (A, B, C, D) according to the electromyographic findings after the 20th week of pregnancy and the ritodrine treatment. Group A were pregnancies (N=41) with electrically quiet myometrium, group B (N=17) pregnancies with pathologic EMG activity unopposed by the therapy, group C (N=34) were pregnancies with persistent pathologic EMG activity in spite of the therapy, while group D (N=22) were pregnancies with electrically quiet myometrium during the ritodrine therapy. Fetal aortal and fetal middle cerebral artery, umbilical and arcuate artery resistance indexes (RI) and blood flow velocities, were measured from the 28th week of pregnancy until the delivery. *Results.* Pregnant women with pathologic uterine EMG activity before the 24th week who received no treatment (B) had significantly higher values of resistance indexes in the arcuate and umbilical arteries compared to pregnant women without uterine electrical activity (group A), pregnant women who were successfully treated (group D) and those with EMG uterine activity during the ritodrine therapy (group C). In total, 70% of children born in group B were growth retarded, compared to 7% in group A and 9% in group D. Resistance indexes in the fetal aorta in group B were significantly higher than in the groups A, C, and D. Group B had a significantly lower systolic, diastolic and middle blood flow velocity in aorta and umbilical artery than

in the other groups, with significant velocity increment in the middle cerebral artery, compared to the group A. **Conclusion.** Pathologic uterine EMG activity predicts placental hemodynamic disorder, which, by causing abnormal placentation, leads to consequential abnormalities in fetal and fetoplacental blood flow and growth retardation. Tocolitic ritordine therapy is just one possibility for stopping pathological EMG uterine activity but still, it is far from perfect. It appears, however, that blood flow divergences during the therapy are not the consequences of the pharmacologic effect of the drug itself, but of the drugs tocolytic success or failure.

Uvod

Električki mir do nekoliko dana uoči termina poroda, isprekidan rijetkim epizodama segmentalnih kontrakcija pokrenutih elektromiografskom aktivnošću (EMG aktivnošću) tipa kontraktura,^{1–4} fiziologija je normalnih, neporemećenih trudnoća⁵ i garantira minimalnu motoriku miometrija nužnu za normalno odvijanje trudnoće i normalan razvoj djeteta.^{6,7} Povišena EMG aktivnost najavljuje početak koordinirane mehaničke aktivnosti,^{5,8} trudova, u ročnom i spontanom preranom porodu (SPP). U nezreljih trudnoća, međutim, porod ne mora započeti ni nakon više tjedana povišene i patološke EMG aktivnosti.^{9,10} S obzirom da neka istraživanja pokazuju kako povišena i nenormalna motorička aktivnost miometrija uoči poroda remeti krvotok miometrija i ponašanje djeteta,^{11,12} dugotrajna EMG i pripadajuća tonička kontraktilna aktivnost koja započne tijekom prve polovine trudnoće mogla bi utjecati na njen ishod.^{13,14} O utjecaju prijevremeno pokrenute EMG aktivnosti na trajanje trudnoće i mogućnosti liječenja izvijestili smo ranije.¹⁵ U ovom radu pokušat ćemo ustanoviti može li povišena uterina EMG aktivnost tijekom razdoblja placentacije poremetiti taj proces, kako se povišena EMG aktivnost odražava na parametre pupčanog, fetalnog i materničnog protoka, na konačno dosegnutu tjelesnu težinu djeteta i kakve se promjene javljaju uz tokolizom ritodrinom, ovisno o uspjehu ili neuspjehu liječenja.

Trudnoće i način rada

U ukupno 114 trudnoća zdravih trudnica s prema anamnestičkim podacima povišenim rizikom za prerano rađanje ili s kliničkim nalazima koji su upućivali na simptome preranog poroda, redovito nadziranih u Klinici za ženske bolesti i porode i praćenih elektromiografski od 20. tjedna trudnoće, ocijenjena je fetalna, placentarna i cirkulacija u arteriji arkuati počevši od 28. tjedna trudnoće do poroda. Ukupno je 37 trudnoća (32,4%) završenih prije vremena, u 28 (24,5%) dijete je rođeno hipotrofično i u 29 (25,4%) asfikično.

Trudnoće su podijeljene u 4 skupine:

Skupina A: 41 trudnoća. Trudnoće s elektromiografski mirnim miometrijem od 20. tjedna do poroda (4 mjerenja od 28.–32. tjedna, 27 mjerenja od >32.–37. tjedna i 35 mjerenja nakon 37. tjedna trudnoće); *Skupina B:* 17 trudnoća. Neliječene trudnoće s EMG aktivnošću prije 24. tjedna trudnoće koja je ponovljeno registrirana na narednim pregledima (15 mjerenja od 28.–32. tjedna, 25 mjerenja od >32.–37. tjedna i 5 mjerenja nakon 37. tjedna); *Skupina C:* 34 trudnoće. Trudnoće liječene kontinuiranom intravenskom tokolizom ritodrinom uz koje perzistira EMG aktivnost zamijećena prije 24. tjedna trudno-

će (21 mjerenje od 28.–32. tjedna, 35 mjerenja od >32.–37. tjedna i 5 mjerenja nakon 37. tjedna); *Skupina D:* 22 trudnoće. Trudnoće liječene kontinuiranom intravenskom tokolizom ritodrinom. Prije 24. tjedna zabilježene električke aktivnosti, tijekom liječenja uterus je električki miran do najranije 30. tjedna (7 mjerenja od 28.–32. tjedna, 19 mjerenja od >32.–37. tjedna, 3 mjerenja nakon 37. tjedna trudnoće).

Indeks pulzatilnosti (PI), indeks otpora (RI), najviša (Vmax), najniža (Vmin) i srednja (Vsr) brzina protoka u arteriji arkuati, pupčanoj arteriji, aorti i srednjoj moždanoj arteriji (SMA) djeteta određena je u spomenutim skupinama po razdobljima trudnoće, a rezultati su uspoređivani s ishodom trudnoće i uhranjenošću djeteta. EMG zapis, kao ni nalazi ocjene fetoplacentarnog protoka ili cirkulacije djeteta nisu imali nikakvog utjecaja na izbor postupka i trajanje liječenja.

Trajanje trudnoće ocijenjeno je prema amenoreji, ultrazvučnoj biometriji (bar 3 mjerenja, od kojih jedno u prvom trimestru), a uvijek korigirani neonatološkom procjenom zrelosti novorođenčeta. Ukoliko je trudnoća završena prije navršanih 37 tjedana trudnoće, završena je prijevremeno. Perinatalna asfiksija definirana je ranije prihvaćenim kriterijima.¹⁶ Uhranjenost djeteta ocijenjena je prema Dražančiću i sur.,¹⁷ za našu populaciju, prema rodnosti majke i spolu djeteta. Dijete porodne težine ispod desete percentile za gestacijsku dob smatrano je hipotrofičnim.

Registracija električke aktivnosti miometrija

Za registraciju električke aktivnosti miometrija korištene su transkutane AgCl elektrode dodatno impregnirane zlatom (bolja provodljivost impulsa i preciznija registracija). Aktivnost je praćena na osciloskopu EMG uređaja Medelec MS-6, Medilog, England, uz filtere namještene na frekvencijsko područje od 0,03–8 Hz. Protok zrake na osciloskopu bio je brzine 750 m/sek po okomitom razmaku, a amplitudni razmak 500 μ V. Nastojali smo sve zapise raditi u razdoblju od 9–11 sati ujutro, kada je uterina aktivnost normalno minimalna. Nijedno snimanje nije učinjeno između 14 sati i 8 sati ujutro. Elektrode su, nakon što je koža temeljito očišćena benzinom, polagane na 4 tipična mjesta: dvije aktivne elektrode na uterotubarne uglove, a dvije okomito ispod gornjih na udaljenosti od 10 cm. Kontakt je olakšan elektroprovodljivim gelom. Nakon mirovanja trudnice u ležećem položaju od najmanje 10 minuta, registracija je obavljena u trajanju od 30 minuta, a rezultat iskazan kao 10-minutni prosjek. Sva mjerenja obavila su dvojica istraživača. Bilježeni su: broj pojedinačnih impulsa, serije izbijanja (kontinuirana izbijanja trajanja 10–30 sekundi), bifazički i polifa-

Tablica 1. Ishod trudnoće po skupinama
Table 1. Pregnancy outcome in the groups

	A N=41	B N=17	C N=34	D N=22
SPP (%)	0	6 (35,3)	26 (76,4)	5 (22,7)
<10. percentile (%)	3 ^b (7,3)	12 (70,6)	11 (32,3)	2 (9,1)
Težina – Weight (MV±SD)	3181 (444)	2448 ^c (306)	2680 ^d (362)	2982 ^e (471)
Asfiksija (%)	1 (2,4)	2 (11,7)	13 (38,2)	6 (27,3)
Perinatalni gubitak (%)	0	2 (12,1)	4 (11,7)	2 (9,1)

Skupina A: EMG miran miometriji, bez liječenja. – Group A: EMG quiet myometrium, no therapy.

Skupina B: Patološka EMG aktivnost, neliječene trudnoće. – Group B: Pathologic EMG activity, unopposed.

Skupina C: Trajna patološka EMG aktivnost uz liječenje. – Group C: Persistent pathologic EMG activity.

Skupina D: Trudnoće u kojih je patološka EMG aktivnost prekinuta tijekom liječenja. – Group D: Pregnancies with during treatment stopped pathologic EMG activity.

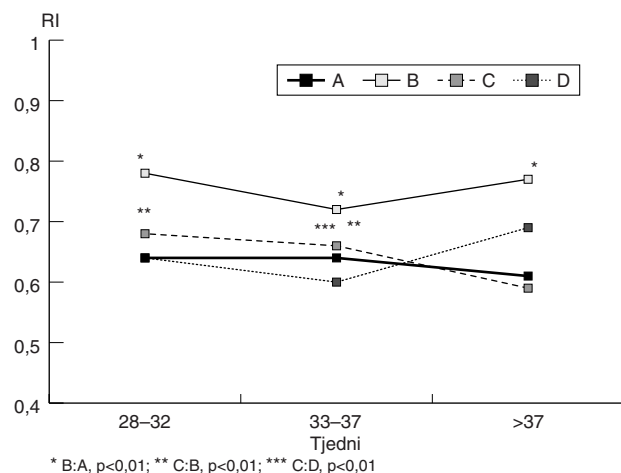
^a samo ročni – only term; ^b A:B; $\chi^2=21,9$; $p<0,00001$; A:C; $\chi^2=6,11$; $p<0,01$; ^c $t=6,12$; $p<0,01$; A; ^d $t=3,86$; $p<0,01$; A; ^e $t=3,36$; $p<0,0$; B

Tablica 2. RI pupčane arterije u ovisnosti o električnoj aktivnosti i liječenju
Table 2. RI in the umbilical artery depending on electrical activity and treatment

Tjedni Weeks	A x (sd)	B x (sd)	C x (sd)	D x (sd)
28–32	0,64 (0,07)	0,78 (0,09)	0,68 (0,11)	0,64 (0,06)
>32–37	0,64 (0,07)	0,72 (0,10)	0,66 (0,08)	0,60 (0,08)
>37	0,61 (0,06)	0,77 (0,06)	0,59 (0,08)	0,69 (0,09)

B:A i D, $p<0,01$

C:B, $p<0,05$



* B:A, $p<0,01$; ** C:B, $p<0,01$; *** C:D, $p<0,01$

Slika 1. Indeks otpora pupčane arterije
Figure 1. Resistance index of the umbilical artery

zički potencijali i amplituda izbijanja. Registrirane su samo amplitude od 250 μ V i iznad toga, jer zbog tehnološke osobitosti ekrana niže voltaže nisu dovoljno jasno prikazane.¹⁵

Mjerenje protoka

Sva mjerenja protoka krvi učinjena su na pulzirajućem kolor-dopler uređaju Aloca Collor Doppler SSD-680, Aloca Color company, Tokyo, Japan, sondom od 5 MHz na dubini pretraživanja od 6 cm. Svaka krvna žila najprije je vizualizirana, a potom jasan, karakterističan val digitaliziran i analiziran spektralnom analizom distribu-

cije brzina. Izmjereni su PI i RI, te je zabilježena najviša brzina u sistoli (Vmax), najniža brzina u diastoli (Vmin) i srednja brzina protoka (Vsr). Registracija je provedena u razdobljima fetalnog mirovanja i odsutnog disanja, a nakon što je ranije istoga dana učinjen uterini EMG. Protok u pupčanoj arteriji mjerjen je u području slobodne pupkotine, otprilike na jednakoj udaljenosti od pupka i posteljice. Protok u arteriji arkuati mjerjen je uz proksimalni rub posteljice na vidljivoj granici miometrija i decidue. Protok u aorti djeteta mjerjen je neposredno ispod ošita, a u srednjoj moždanoj arteriji djeteta na karakte-

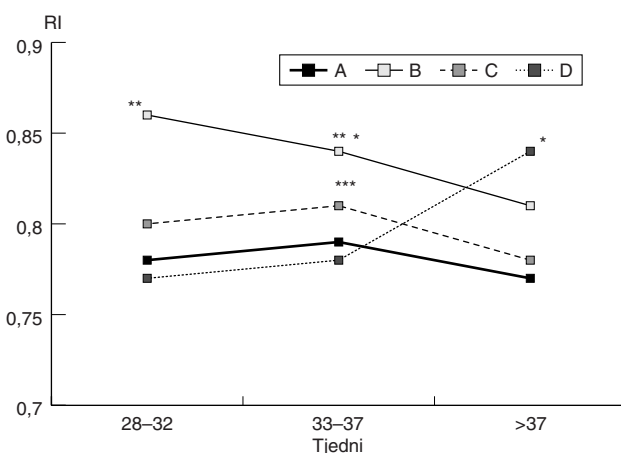
Tablica 3. RI aorte u ovisnosti o električnoj aktivnosti miometrija i liječenju
Table 3. RI in the aorta depending on myometrial electrical activity and treatment

Tjedni Weeks	A x (sd)	B x (sd)	C x (sd)	D x (sd)
28–32	0,78 (0,03)	0,86 (0,04)	0,80 (0,09)	0,77 (0,05)
>32–37	0,79 (0,05)	0,84 (0,05)	0,81 (0,04)	0,78 (0,05)
>37	0,77 (0,05)	0,81 (0,03)	0,78 (0,04)	0,84 (0,05)

B:A i C, $p<0,01$

B:D, $p<0,01$

C:D, $p<0,05$ nakon 32 tj.



* B:A, $p<0,01$; B:D, $p<0,01$; ** B:C, $p<0,05$; *** C:D, $p<0,05$

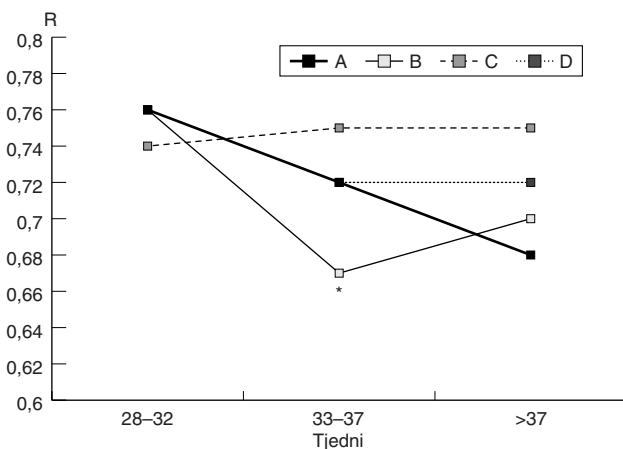
Slika 2. Indeks otpora u aorti djeteta
Figure 2. Resistance index of the fetal aorta

Tablica 4. RI fetalne SMA u ovisnosti o električnoj aktivnosti miometrija i liječenju

Table 4. RI in the MCA depending on myometrial electrical activity and treatment

Tjedni Weeks	A x (sd)	B x (sd)	C x (sd)	D x (sd)
28–32	0,76 (0,04)	0,76 (0,11)	0,74 (0,11)	0,76 (0,06)
>32–37	0,72 (0,08)	0,76 (0,07)	0,75 (0,07)	0,72 (0,07)
>37	0,68 (0,07)	0,70 (0,04)	0,75 (0,06)	0,72 (0,09)

B:A, C i D, $p < 0,01$ od >32–37 tj.



Slika 3. Indeks otpora u srednjoj moždanoj arteriji
Figure 3. Resistance index in the middle cerebral artery

rističnom mjestu uz cerebralne pedunkule, oko 0,5 cm lateralno od medijane linije falksa cerebri.

Za svaku krvnu žilu učinjena su dva mjerenja, a iskazan je prosječan rezultat. Svi rezultati analizirani su χ^2 testom uz Fisherovu korekciju za male uzorke i parnim-dvosmjernim t-testom. Značajnost razlika iskazana je kao $p < 0,05$.

Rezultati

Među trudnicama promatranih skupina nije bilo značajnih razlika po dobi, paritetu, tjelesnoj težini uoči trudnoća, dobitku na tjelesnoj težini tijekom trudnoće i učestalosti pušenja. Sve su bile anamnestički zdrave trudnice, a tijekom njihovih trudnoća, osim simptoma prijetećeg preranog poroda ili preranog prsnuća vodenjaka, nismo zabilježili težih komplikacija.

U tablici 1. prikazan je uzorak i ishod trudnoće u skupinama. U skupinama A i D malo je hipotrofičnih plodova (7,3% i 9,1%), dok ih je u obje skupine s kontinuiranom EMG aktivnošću (skupine B i D) značajno više (36,2% u skupini C i čak 70,6% u skupini B). Razlika u usporedbi sa skupinom A je značajna: za skupinu B ($\chi^2 = 21,9$, $p < 0,00001$), a za skupinu C ($\chi^2 = 6,12$, $p < 0,01$). Prosječna težina ročne novorođenčadi ne razlikuje se između skupina A i D (3181 g, odnosno 2982 g). Značajno je niža u obje skupine trudnoća s kontinuiranom EMG aktivnošću (2448 g u skupini B i 2680 g u skupini C). U usporedbi sa skupinom A, u skupinama B i C značajno

je više spontanijih preranih poroda (SPP), ali zamjetan je broj SPP i u skupini D. Perinatalni gubitak ne razlikuje se značajno između skupina B, C i D.

Indeksi otpora (RI) tijekom trudnoće u placentalnim i djetetovim krvnim žilama i u arteriji arkuati za skupine A, B, C i D prikazani su u tablicama 2., 3., 4. i 5. i slikama 1., 2., 3. i 4.

Indeks otpora pupčane arterije značajno je viši u skupini B nego u skupinama A, C i D tijekom cijelog razdoblja praćenja. Indeks otpora u skupini C neprekidno je viši nego u skupinama A i D, ali razlika nije značajna (tablica 2., slika 1.).

Indeks otpora u aorti djeteta značajno je viši u skupini B nego u skupinama A, C i D tijekom cijele trudnoće (tablica 3., slika 2.).

Indeks otpora srednje moždane arterije jednak je u skupinama do 32. tjedna, a pad u skupini B značajno je veći nego u skupinama A, C i D (tablica 4., slika 3.).

Indeks otpora arterija arkuata značajno je viši u skupinama B i C, u usporedbi sa skupinama A i D, do termina (tablica 5., slika 4.).

Najviše, najniže i srednje brzine protoka krvi u pučanoj arteriji i aorti djeteta do 37. tjedna, srednjoj moždanoj arteriji djeteta od 32.–37. tjedna i arteriji arkuati do 37. tjedna prikazane su u tablici 6. i slikama 5., 6., 7. i 8. U skupini B snižena je najviša, najniža i srednja brzina pro-

Tablica 5. RI arterije arkuate u ovisnosti o električnoj aktivnosti i liječenju
Table 5. RI of the arcuate artery depending on electrical activity and treatment

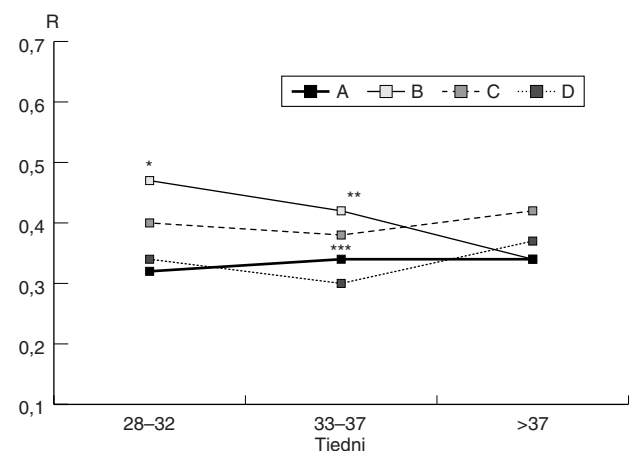
Tjedni Weeks	A x (sd)	B x (sd)	C x (sd)	D x (sd)
28–32	0,32 (0,01)	0,47 (0,08)	0,40 (0,08)	0,34 (0,06)
>32–37	0,34 (0,06)	0,42 (0,09)	0,38 (0,09)	0,30 (0,06)
>37	0,34 (0,06)	0,34 (0,06)	0,42 (0,12)	0,37 (0,08)

B:A, $p < 0,01$ do 37 tj., B:C, $p < 0,01$ do 32 tj.

B:D, $p < 0,01$

C:A, $p < 0,01$

D:A, $p < 0,05$ od >32–37 tj.



Slika 4. Indeks otpora arterije arkuate
Figure 4. Resistance index of the arcuate artery

Tablica 6. Najveća, najniža i srednja brzina protoka krvi u arteriji arkuati, pupčanoj arteriji, aorti i srednjoj moždanoj arteriji (SMA) djeteta u ovisnosti o električnoj aktivnosti miometrija i liječenju.

Table 6. The highest, the lowest and the middle speed of the blood flow in the arcuate artery, fetal aorta, umbilical and middle cerebral artery

Brzine Speeds	Skupina – Group			
	A (N=41)	B (N=17)	C (N=34)	D (N=22)
A. umbilicalis <37 hbd.				
V _{Max} x (sd)	38,1 ^a (8,7)	32,3 ^a (9,6)	35,9 (7,4)	37,9 ^a (7,8)
V _{Min} x (sd)	13,6 ^b (5,1)	7,8 ^b (4,6)	12,4 ^b (4,5)	14,1 ^b (4,1)
V _{SR} x (sd)	25,7 ^c (8,1)	18,6 ^c (5,5)	22,6 ^c (6,0)	26,2 ^c (6,2)
Aorta <37. hbd				
V _{Max} x (sd)	36,8 (8,5)	35,2 (7,7)	37,9 (8,1)	40,4 (7,4)
V _{Min} x (sd)	8,1 ^d (3,8)	5,5 ^d (3,5)	7,3 (3,1)	8,7 ^d (2,3)
V _{SR} x (sd)	19,5 (4,8)	15,9 ^e (3,8)	18,1 (4,8)	20,5 ^e (4,7)
SMA od 32.–37. tjedna				
V _{Max} x (sd)	34,2 (8,5)	44,5 (13,2)	38,9 (10,6)	36,2 (9,8)
V _{Min} x (sd)	10,3 (4,8)	12,9 (5,2)	9,5 (2,7)	10,6 (3,6)
V _{SR} x (sd)	20,4 (5,6)	24,7 (7,4)	20,7 (5,3)	20,4 (5,6)
A. arcuata <37 hbd.				
V _{Max} x (sd)	40,8 (10,1)	36,9 (12,8)	37,1 (7,2)	35,6 (12,8)
V _{Min} x (sd)	26,3 (12,5)	21,1 (7,2)	23,4 (6,4)	24,1 (10,0)
V _{SR} x (sd)	33,6 (15,2)	27,6 (8,6)	29,4 (6,9)	28,9 (10,5)

V_{Max}: najveća brzina/the highest speed

V_{Min}: najniža brzina/the lowest speed

V_{SR}: srednja brzina/the middle speed

^a B:A, t=2,08, p<0,05, B:D, t=2,06, p<0,05

^b B:A, t=3,93, p<0,01, B:C, t=3,90, p<0,01, B:D, t=4,87, p<0,01

^c B:A, t=3,46, p<0,01, B:C, t=2,65, p<0,05, B:D, t=4,18, p<0,01

^d B:A, t=2,33, p<0,05, B:D, t=3,52, p<0,01

^e B:D, t=3,41, p<0,01

toka krvi u pupčanoj arteriji u usporedbi sa skupinama A, C i D. Podjednako sniženje sva tri parametra (5,7 cm/sek) značajno je u usporedbi sa skupinom A (Vmax: t=2,1, p<0,05, Vmin: t=3,9, p<0,01, VSR: t=3,5, p<0,01). U usporedbi sa skupinom A, brzine u skupini C su niže, ali ne i značajno, a jače je snižena najviša brzina u sistoli (prosječno 2,1 cm/sek), nego najniža brzina u dijastoli (prosječno 1,2 cm/sek). Brzine protoka podjednake su u skupinama A i D (slika 5.).

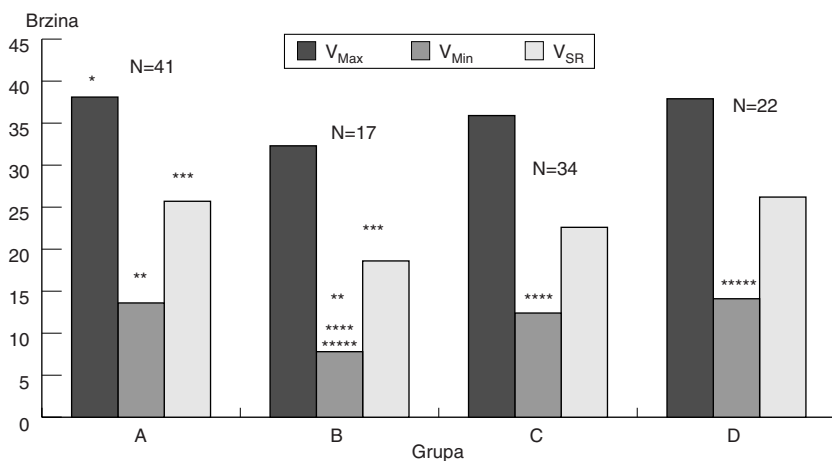
Dijastolička i srednja brzina cirkulacije u aorti djeteta značajno je snižena u skupini B u usporedbi sa skupinom A (Vmin: t=2,3, p<0,05, VSR: t=2,7, p<0,01). Dijastolička brzina je blago snižena u skupinama C i D (slika 6.).

Sistolička brzina povišena je u SMA u skupinama B (izrazito), C i D, a dijastolička brzina povišena je samo u skupini B, u kojoj postoji i odstupanje u vrijednostima prosječne brzine (slika 7.).

U skupini B i C, u usporedbi sa skupinom A, smanjen je i sistolički i dijastolički protok u arteriji arkuati. Sniženje sistoličkog protoka podjednako je u obje skupine (3,9 cm/sek u B, odnosno 3,7 cm/sek u C), a u skupini B sniženje dijastoličkog protoka je izrazitije (5,2 cm/sek, naspram 2,9). Zanimljivo je da su sve tri brzine, a dijastolička tek neznatno, snižene i u skupini D (slika 8.).

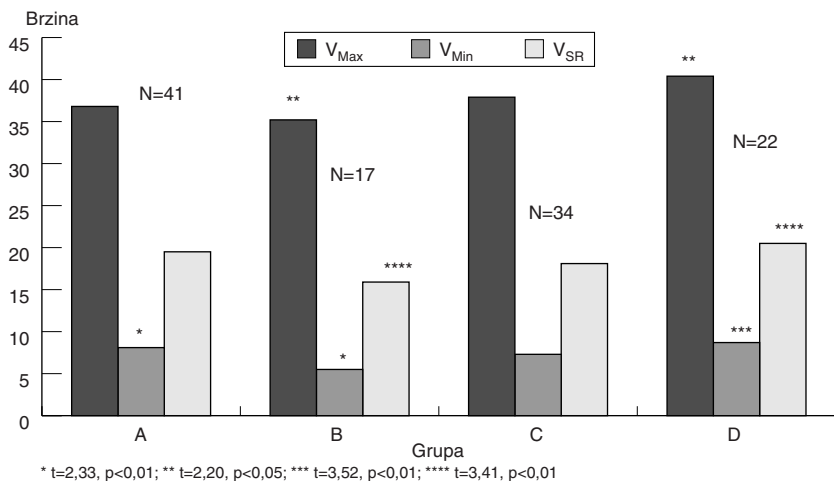
Rasprava

Osim u genetskom potencijalu ploda, tijek i ishod svake trudnoće prvenstveno ovisi o potpunosti dvaju ranih procesa: implantacije i stvaranja posteljice. Za sada, međutim, tek u uznapredovaloj trudnoći, odnosno njenim završetkom, prosuđujući rast, oksigenaciju i zdravlje djeteta možemo procijeniti je li posteljica bila sposobna zadovoljavati potrebe djeteta do termina i jesu li oba procesa bila normalna.^{18,19} Uz optimalan genetski potencijal zdrava bi žena, uz uvjet prethodno neporemećene placentacije, trebala roditi zdravo i primjereno uhranjeno ročno novorođenče. Nema sumnje kako je normalna djeļotvornost posteljice pokazatelj normalna razvoja interviloznog i fetalnog krvotoka u prvoj polovini trudnoće, što rutinski dokazujemo urednim cirkulacijskim indeksima promatranih odjeljaka majčinog ili djetetovog krvotoka.^{20–22} Nerijetko, međutim, djeca optimalna genetskog potencijala zdravih žena rađaju se pothranjena ili prije termina.^{23,24} U tim trudnoćama sve se češće patološko-histološkim pregledima posteljica dokazuju morfološke posljedice poremećene placentacije,^{18,19} praćene poznatim promjenama u njihovim analiziranih cirkulacijskih parametara materničnog, fetoposteljičnog ili fetalnog krvotoka.^{25–27} Pothranjena se djeca nerijetko rađaju prerano, no ipak nije poznat razlog zbog kojega su pothranjivanje i spontano prerano rađanje često povezani.^{23,24,28,29}

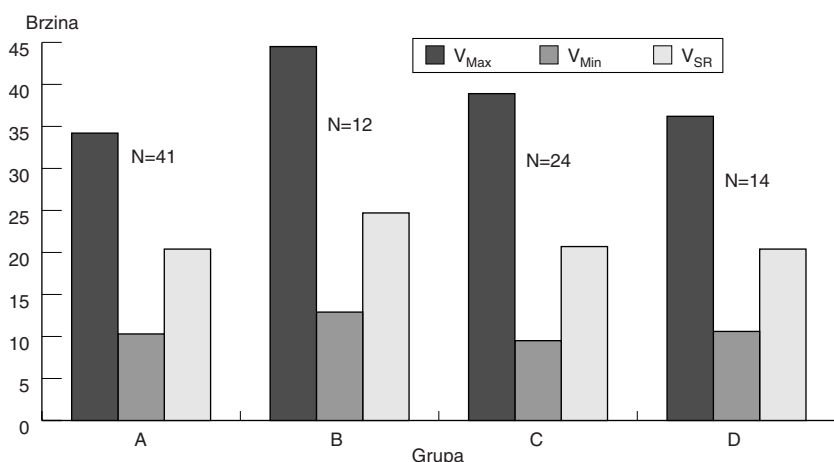


Slika 5. Brzine protoka krvi u pupčanoj arteriji
Figure 5. Blood flow speed in the umbilical artery

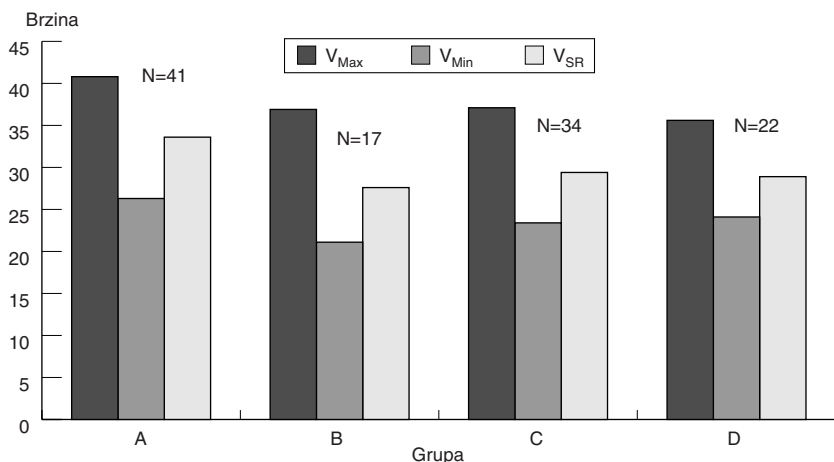
* t=2,08, p<0,05; ** t=3,93, p<0,01; *** t=3,46, p<0,01; **** t=3,90, p<0,01; ***** t=4,87, p<0,01



Slika 6. Brzina protoka krvi u aorti djeteta
Figure 6. Blood flow speed in the fetal aorta



Slika 7. Brzina protoka krvi u SMA djeteta od 32–37 tjedana
Figure 7. Blood flow speed in the fetal MCA from 32–37 weeks



Slika 8. Brzina protoka krvi u arteriji arkuati
Figure 8. Blood flow speed in the arcuate artery

Kao i mnogi drugi istraživači posljednjih godina^{1–5,10} i mi smo istraživanjima na uzorku od 100 visokorizičnih humanih trudnoća,⁹ dokazali da se električna aktivnost maternice trudnice može registrirati kutanim AgCl elektrodama posebne izrade, pojačati, prikazati na osciloskopu (ili zabilježiti na fotopapiru), analizirati i dobiveni zapis vrednovati indeksom aktivnosti te da ishod trudnoće u određenoj mjeri korelira s visinom indeksa aktivnosti u drugom tromjesečju.¹⁵ Uterini EMG danas se pravo

smatra mjerom dosegnute aktivacije miometrija³⁰ i, uz optičke metode kojima je cilj procjena sadržaja kolagena u vratu maternice, najboljim pokazateljem opasnosti spontanog preranog rađanja.³¹ Mi smo željeli ustanoviti može li, uz procjenu rizika preranog poroda, uterini EMG, sudeći prema praćenim krvotocnim indeksima, pretkazati rizik poremetnji placentacije i pothranjenosti djeteta.

Na protok krvi u uteroplacentarnom bazenu mogu utjecati brojni čimbenici: majčin i fetalni krvni tlak, brzina

bila majke i ploda, rast ploda i maternice, rast i gestacijske promjene u posteljici, brojni utjecaji na stijenke krvnih žila i kontraktilnost miometrija. Postoje tablice referentnih vrijednosti uteroplacentarne cirkulacije u normalnoj humanoj trudnoći, kao i tablice referentnih vrijednosti indeksa otpora (RI) u pupčanoj arteriji, aorti, moždanim krvnim žilama i u brojnim drugim odjeljcima arterijalnog krvotoka zdravih fetusa.³² Indeksi u krvnim žilama majčine strane posteljice smanjuju se do 26. tjedna trudnoće i ostaju nepromijenjeni do termina. Protok u dijastoli visok je, pa su tu indeksi otpora niski. Indeksi otpora u fetalnoj aorti ne mijenjaju se značajno tijekom druge polovine trudnoće, a u pupčanoj arteriji se smanjuju. U srednjoj moždanoj arteriji (SMA) nema protoka u dijastoli ili je on minimalan do 32. tjedna, a potom se indeksi otpora prema terminu blago smanjuju.

Poznato je da nenormalni valovi distribucije brzina i patološki indeksi otpora u uteroplacentarnom bazenu mogu predvidjeti nastanak hipertenzije u trudnoći, zastoje u rastu djeteta, poremetnje fetalne acidobazne homeostaze i distresa. Danas više nema ni dvojbe kakve su morfološke promjene na posteljicama, neovisno radi li se o interviloznom prostoru ili fetalnoj posteljici, prepoznatljive poremetnjama krvotočnih indeksa.^{18–20} Premda još nema jedinstvenog mišljenja o jasno normalnim i jasno patološkim vrijednostima, procjena prognoze i donošenje važnih odluka o vođenju trudnoća sve češće ovisi upravo o vrijednostima doplerskih zapisa.¹⁶ Mjesto implantacije mijenja EMG aktivnost i kontraktilnost pripadajućeg odsjeka materničnog mišića,³³ trudovi preranog i ročnog poroda uvijek remete uteroplacentarnu cirkulaciju,^{34–37} ali učinak recidivirajućih trudova u srednjem trimestru upoznat je samo djelomično;³⁵ gotovo se ništa ne zna o mogućem djelovanju trajno povišene EMG aktivnosti i dugotrajnog davanja tokolitika na tijek krvi u posteljici, pupčanoj arteriji i fetalnim krvnim žilama.^{13,14}

Beta mimetici lagano prolaze hemokorijalnu membranu i ulaze u cirkulaciju djeteta, pa se uvijek strahovalo kako bi davanje kroz dulje vremensko razdoblje moglo imati nepovoljno djelovanje na plod. Mogući kardiocirkulacijski učinci opisani su ranijih godina,³⁸ kasnije se raspravljalo o mogućem djelovanju na hemostazu i cerebralnu cirkulaciju djeteta.³⁹ Nagađalo se da bi povišeni minutni volumen srca izazvan betamimeticima mogao biti uzrokom povišenom intrakranijalnom protoku krvi, a ovaj krvarenju u osjetljivi germinativni matriks nezrelog mozga.⁴⁰ Stoga su u nekim zemljama betamimetici napušteni i zamijenjeni drugim preparatima. Medikacija koja je nerijetko trajala tjednima, danas se svodi na 48–72-satno davanje lijeka i zadržavanje na dozama održavanja najčešće peroralnim putem, ili na potpuni prekid tokolize. Sve je naravno jednostavno u koliko se radi o trudnoći starijoj od 32 tjedna. Međutim, pouzdan i dovoljno dugotrajan učinak prekidanja trudova u nezreljim trudnoćama i dalje nam je neizmjerljivo vrijedan. Problem dakle, davati tokolitike ili ne, i koje, morali bismo pokušati riješiti ne prekidom medikacije zbog straha od neposrednog neželjenog popratnog učinka, već upoznavanjem posrednog djelovanja lijeka, ovisno o učinku na EMG aktivnost, na djelotvornost u prekidanju kontrakcija i na

sprječavanje nedovoljno upoznatih posljedica patološke EMG aktivnosti i prije vremena pokrenutih kontrakcija.

Premda naše istraživanje primarno nema cilj povratiti povjerenje u ritodrin, razmišljanje se nameće samo po sebi. Ako naime kontrakcije mogu remetiti cirkulaciju u zreloj posteljici i tako uzrokovati poteškoće u izmjeni plinova, njihovo bi prekidanje u ranijoj trudnoći uz povoljni učinak na prehranu i oksigenaciju djeteta možda moglo polučiti neke druge povoljne posljedice. Porodne kontrakcije primjerice intenziteta višeg od 35 mm Hg, postepeno potpuno prekidaju dijastolički krvotok u uteroplacentnoj cirkulaciji.³⁶ Klobučar³⁵ je uočio nepovoljan učinak trudova na protok u umbilikalnoj veni i na rast ploda. Oosterhof i suradnici¹¹ su opazili poremetnje krvotoka u uterinoj arteriji i u vrijeme fizioloških, tzv. Braxton-Hicksovih kontrakcija. Kyank i suradnici¹² posumnjali su da je uterina EMG aktivnost, koja se nije mogla objektivizirati tokografijom, uzrok patološki visokim otporima uteroplacentarne cirkulacije u nekih trudnoća sa znacima prijetućega spontanog preranoga poroda. Dakle na pitanje je li i koliko uopće korisno, a koliko opasno davanje tokolitika, osobito betamimetika kod prijetećeg preranoga poroda, koje se postavlja godinama,³³ bit će moguće odgovoriti tek kad budemo mogli objektivizirati materničnu aktivnost u trudnoći, kad se upozna učinak maternične aktivnosti na rast i razvoj djeteta i nedvosmisleno procijeni posljedica njenog prekidanja. Naše istraživanje nedvojbeno pokazuje kako je postojanje neprekinute EMG aktivnosti miometrija tijekom srednjeg tromjesečja potencijalno pogubno, a njeno uspješno prekidanje povezano s povoljnim ishodom.

Najdramatičnije promjene u interviloznom prostoru zbivaju se naime tijekom drugog tromjesečja trudnoće, kada naglo rastući uterus razmotava ogranke uterine arterije, a trofoblast invadira stijenke spiralnih arterija, da bi u intervilozni prostor bio omogućen utok maksimalnih količina krvi i nagli rast ploda. Istodobno, razvijaju se i male arteriole tercijarnih resica fetalne strane posteljice. Poremećena invazija trofoblasta u miometriju i izostanak metamorfoze spiralnih arterija onemogućuje pravilan razvoj posteljice, normalno povećanje volumena krvi u interviloznom prostoru i graviditetnu maturaciju uterine arterije i njenih ogranaka što se, uz nepravilan razvoj fetalnih krvnih žila, dovodi u svezu s patogeneozom zastoja u rastu djeteta.^{41,42} Za normalnu cirkulaciju u uterinim krvnim žilama i u pupčanoj arteriji tipične su, naime, visoke brzine protoka u dijastoli. Reduciran dijastolički protok pokazuje poremetnje »nizvodno« tj. u placentarnom krvožilnom ležištu, točnije u ograncima arterije uterine i malim arteriolama tercijarnih resica koje se smatraju »žilama otpora« (resistance vessels). Campbell i suradnici⁴³ bili su prvi koji su posumnjali da nepovoljan podražaj na području razvoja posteljice u polovini srednjeg tromjesečja ili i ranije, može imati nepovoljan učinak na placentaciju i tako na rast djeteta. Motoričku ili električku aktivnost miometrija u tom razdoblju trudnoće nisu istodobno pratili, ali su uočili da sve kasnije poremetnje, primjerice majčina gestacijska hipertenzija ili usporeni fetalni rast, nastupaju tek nakon uočenih odstupanja u cirkulacijskim indeksima.

U dijelu naših trudnica patološka električka aktivnost miometrija bila je prisutna prije 24. tjedna trudnoće i u nekih trajala do poroda. To nam je omogućilo praćenje učinaka abnormalne uterine aktivnosti na uteroplacentalnu cirkulaciju u razdoblju placencije, koje se smatra posebno vulnerabilnim. Pokazali smo da u trudnica s električkom aktivnošću miometrija, započetom prije 24. tjedna trudnoće i neoponiranoj liječenjem (skupina B), postoje značajno viši indeksi otpora u arteriji arkuati i u pupčanoj arteriji nego u trudnoćama bez povišene uterine aktivnosti (skupina A), u uspješno liječenim trudnoćama (skupina D), pa i u trudnoćama u kojih električka aktivnost postoji, ali primaju ritodrin (skupina C); u toj skupini zapanjujući udjel pothranjene djece, čak 70 posto. Točnije, indeksi otpora u normalnim trudnoćama slijedili su donju standardnu devijaciju u literaturi objavljenih normalnih vrijednosti, a indeksi otpora u trudnoćama skupine B gornju standardnu devijaciju ili bili nešto iznad nje.^{21,22,42,44,45} Jednako tako, samo u skupini B brzine i u sistoli i u dijastoli su niže nego u svim ostalim skupinama trudnoća. Naši rezultati pokazuju da je povišen tonus miometrija, signaliziran povišenom EMG aktivnošću, u kritičnom razdoblju srednjeg trimestra⁴¹ uzrokovao trajni poremećaj cirkulacije, koja se nepovoljno odrazila na rast ploda. Naime, u djece skupine B nije nađena ni jedna poremetnja u trudnoći, osim perzistentno prisutne, neliječene patološke EMG aktivnosti.

Odstupanje od normale RI te smanjena brzina protoka u arteriji arkuati i pupčanoj arteriji primijećena je i u djece majki s kontinuirano prisutnom EMG aktivnošću liječenih tokoliticima. U toj skupini poremetnje su blaže, a rast rjeđe teže poremećen. Valja se podsjetiti da ritodrin, za razliku od npr. magnezija,⁴⁶ može prekinuti motoričku aktivnost miometrija i onda kada ne mijenja električka zbivanja na staničnoj membrani.⁴⁷ U djece majki s mirnim miometrijem liječenih ritodrinom, indeksi otpora nisu značajnije odstupali od normalnih, a učestalost hipotrofije bila je jednaka kao i u normalnih trudnoća. Pretpostavljamo da je povišena aktivnost miometrija uzrokovala poremetnje protoka ne samo u ograncima uterine arterije već i u fetalnoj placenti; može ju se djelomično onemogućiti tokolizom, odnosno uspostaviti normalne anatomske odnose prekidanjem električkih izbivanja u vulnerabilnom razdoblju trudnoće. Zanimljivo je da je povišena uterina aktivnost počevši od prije 24. tjedna trudnoće uzrokovala daleko izraženiju poremetnju fetalne nego uterine cirkulacije. Učinak, naime, možda nije samo mehanički. Nerazvijanje i obliteraciju žila fetalne placente, što se kasnije registrira kao poremećaj protoka, mogu uzrokovati razne vazoaktivne supstance kao tromboksan, endotelin itd.,⁴² koje su istodobno i maternični stimulatori.^{48–50} Uterina aktivnost mogla je biti pogubna i neizravno zbog lizosomalne aktivacije te stvaranja i oslobađanja vazoaktivnih prostaglandina.⁵¹ Uterina cirkulacija je zbog volumena i prilagodbi maksimalnim protocima rezistentna prema vazoaktivnim supstancama,⁴¹ a rezistencija fetalne placente očito je slabija. Nije sporno da kontrakcije remete uteroplacentalnu cirkulaciju, no možda su samo znak poremetnje tijekom koje se stvaraju oksitocičke tvari. »Okidač« cijelog procesa mogla bi biti nedostatna maj-

čina maternična prokrvljenost, jer se cirkulacija uz prekid električke aktivnosti normalizira u svim promatranim žilama, osim u arteriji arkuati. Brzine protoka u arteriji arkuati u idealno liječenoj skupini D ostaju, naime, tek nešto više od onih u skupinama B i C (slika 8.).

Protok u aorti djeteta reguliran je otporima u pupkovini i fetalnoj periferiji. U uznapredovaloj trudnoći relativno je smanjen protok kroz pupčane arterije, a povećan prema periferiji, pa su indeksi otpora u fetalnoj aorti normalno konstantni.⁴⁷ Poremećaj cirkulacije u posteljici ili fetalnoj periferiji odrazit će se poremećenim cirkulacijskim indeksima u aorti. U uvjetima poremećenog protoka u pupkovini fetus je sposoban podmiriti svoje metaboličke potrebe za kisikom pojačanom ekstrakcijom iz dostupnih količina krvi. Mehanizmom periferne vazokonstrukcije i redistribucijom krvotoka zadržava se dovoljno volumena krvi za opskrbu kisikom srca i centralnog živčanog sustava. Kronična redistribucija cirkulacije, koja počinje rano u srednjem trimestru, mogla bi biti uzrokom trajno poremećene periferne cirkulacije i postepenom zastoju u rastu periferije, tj. poznatom asimetričnom zastoju rasta koji se, kao idiopatski,^{27–29} susreće u prerano završenim trudnoćama. Poremećena placencija uzrokovana preranom električkom aktivnošću ili olakšana njome, očituje se naime poput posljedica pokusne embolizacije fetalnih posteljičnih krvnih žila mikrosferama,⁴⁵ poremećenim protokom u aorti ploda i čestom fetalnom pothranjenošću, što je uočeno i u naše djece iz skupine B. Uz tokolizu i uspješan prekid aktivnosti otpori u aorti su manje ili više normalizirani. Poboļšani protok poboljšava oksigenaciju, a bolja oksigenacija prekida perifernu vazokonstrukciju i normalizira rast.

Maksimalna brzina protoka u aorti djeteta mjera je kontraktilne snage miokarda. U obje skupine djece majki koje su primale tokolizu, postojao je povišen sistolički i dijastolički protok u aorti. Robel i suradnici⁵² smatraju povišenje protoka u aorti nedonoščeta povoljnim kompenzacijskim mehanizmom, kojim se fetus opire kardio-depresivnom djelovanju ritodrina.³⁸ Naše istraživanje pokazuje da je i u aorti protok prvenstveno reguliran otporima u posteljici i vjerojatno fetalnoj periferiji, a s obzirom da nije bilo razlike u frekvenciji bila djece između skupina C i D, mnogo manje je ovisan o brzini bila djeteta na tokolizi no što se ranije mislilo.⁵³ Važno je da trajno davanje ritodrina nema nepovoljna učinka na kontraktilnost miokarda, pa je tvrdnja o pozitivnom inotropnom djelovanju ritodrina na srce zdravog fetusa vjerojatna.⁵⁴

Porast protoka u intrakranijalnim krvnim žilama je u hipotrofične novorođenčadi i tumači se cerebralnom vazodilatacijom.^{37,55} Fetalna intrakranijalna vazodilatacija, uz liječenje betamimeticima, pripisuje se djelovanju samog lijeka.³⁹ U djece skupine B našeg istraživanja, dijastolički protok u SMA bio je povišen, a indeksi otpora i pulzatilnosti značajno niži nego u normalne novorođenčadi i novorođenčadi iz obje skupine liječenih trudnoća. Normalizacija intrakranijalnog protoka je pripisana učinku tokolize magnezijem,⁵⁶ ali ne i ritodrinom.^{54,55} Različita izvješća očita su posljedica nemogućnosti prave objektivizacije uterine aktivnosti, jer se primjerice i pri analizi

cirkulacije u pupkovini uz betamimetike, a uz tokografski odsutne kontrakcije,⁵² nalaze najrazličitiji rezultati: od nikakva učinka⁵⁴ do smanjenja indeksa otpora.⁵⁷ Naši rezultati u skupini B, C i D upućuju da intrakranijalna cirkulacija odgovora na zbivanja u posteljicnoj, pupčanoj i perifernoj cirkulaciji i zrcalna joj je slika. Uz poboljšanje cirkulacije u pupčanoj arteriji i aorti u djece uspješno liječenih majki, sistolički i dijastolički protok u SMA tek je neznatno viši nego u djece iz urednih trudnoća, a puno niži od vrijednosti u djece iz trudnoća s kontinuiranom električkom aktivnošću. Iz ovih rezultata se vidi kako uspješna tokoliza regulira intrakranijalnu cirkulaciju i prekida vazodilataciju. Sve sumnje u izravno nepovoljno djelovanje lijeka potjecale su od nemogućnosti objektivizacije uterine aktivnosti i lažnog dojma o odsutnosti uterine aktivnosti kod nepostojanja tokografijom dokazivih materničnih kontrakcija, uz cerebralnu vazodilataciju u prethodnim istraživanjima.^{13,52,54,58}

Brar i suradnici su 1988. godine¹⁴ našli povećan sistoličko dijastolički omjer pupčane arterije u 18 posto trudnoća s prijetecim preranim porodom i slabiji perinatalni ishod djece iz tih trudnoća; 1989. godine⁵⁹ su našli značajno manje izgleda za uspjeh tokolitičkog liječenja uz poremećene indekse otpora u fetalnoj cirkulaciji, nego u trudnoća s urednim protokom. Jednake rezultate imaju i Robel i suradnici⁵² koji su pratili uteroplacentarnu cirkulaciju u trudnoćama sa znacima spontanog preranoga poroda (SPP) u 25. tjednu trudnoće tijekom parenteralne tokolize i tokografski mirnih uterusa. Što je poremetnja cirkulacije bila veća, to je uspjeh liječenja tokolizom bio slabiji i kraći, SPP češći i fetalna uhranjenost manja. U nas je najmanje SPP i najmanje hipotrofičnih plodova bilo u skupini uspješno liječenih trudnoća, a najviše u neliječenih, ili nedovoljno uspješno liječenih. Danas možemo reći da EMG u srednjem trimestru objašnjava rezultate Brara i suradnika^{14,59} i Robela i suradnika.⁵² Jasno je da je ishod bio slabiji i SPP češći u skupini djece s poremećenim protocima kada je u njih kontinuirana uterina aktivnost bila uzrokom (ili popratnim simptomom koji i sam može uzrokovati poremećaj) i poremetnji protoka i ranijem nastupu kontrakcija.

Vjeruje se da je prerani porod sindrom najrazličitije, multifaktorijalne geneze. Brojne okolnosti, od anamnestičkih do zbivanja tijekom trudnoće, mogu se nepovoljno odraziti na njen ishod. Fetoplacentarna hemodinamika može biti poremećena istim uzrocima koji pokreću prerani porod.^{24,31,60} Štoviše, iako mnogo studija naglašava povezanost poremećene uteroplacentarne i fetoplacentarne cirkulacije s poremećenim rastom djeteta, rijetka su razmišljanja o poremećenoj cirkulaciji kao primarnom pokretaču SPP, a još rjeđa o patološkoj uterinoj aktivnosti koja primarno remeti cirkulaciju, potom rast djeteta i konačno pokreće SPP. Mnogo hipotrofične djece rađa se elektivno prijevremeno zbog potpuna prestanka rasta, drugi dio rađa se prijevremeno nakon spontano započetih trudova, ali i smetnje rasta i trudove može istodobno pokrenuti bilo koja vazoaktivna, oksitocička supstanca: PG, medijatori upale, fetalni oksitocin, vazopresin, citokini, razne proteaze. Abnormalna uterina aktivnost pretkazuje poremećenu hemodinamiku u posteljici, vjerojatno ne-

pravilnu placentaciju, poremećeni protok kroz uteroplacentarne i fetalne krvne žile i trajne posljedice. Povišena električka aktivnost je onaj signal koji treba tražiti i prekidati. Tokoliza ritodrinom samo je jedna od mogućnosti i njen uspjeh je vidljiv, ali to je daleko od idealnog. Danas se već razmišlja o prekidanju kontrakcija na razini decidue blokadom stvaranja supstanci koje tamo mogu biti pokretači trudova i stvaranja vazoaktivnih tvari.⁶⁰ Tek rezultati takvog liječenja odgovorit će na pitanje što je inicijalni nepovoljni agens: promjene stvaranja malih molekula decidue koje pokreću kontrakcije ili kontrakcije koje pokreću promjene u stvaranju i oslobađanju malih molekula decidue. Već je Hipokrat mislio da se dijete rađa kada je gladno. Ova misao, izrečena prije mnogo stoljeća, sada dobiva svoj puni smisao, a na nama je prepoznati što uzrokuje fetalnu pothranjenost i naučiti kako je spriječiti.

Literatura

- Harding R, Poore ER, Bailey A, Thornburn GD, Jansen CAM, Nathanielsz PW. Electromyographic activity of the non-pregnant and pregnant sheep uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:448–57.
- Nathanielsz PW, Bailey A, Poore ER, Thornburn GD, Harding R. The relationship between myometrial activity and sleep state and breathing in the fetal sheep through the last third of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;38:653–9.
- Taylor NF, Martin MC, Nathanielsz PW, Seron-Ferre M. The fetus determines circadian oscillation of myometrial activity in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:557–67.
- Demianczuk N, Towell MB, Garfield RE. Myometrial electrophysiologic activity and gap junctions in the pregnant rabbit. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:485–91.
- Khalil M, Duchene J. Uterine EMG analysis: a dynamic approach for change detection and classification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2000;47:748–56.
- Nathanielsz PW. Fetal endocrinology – An experimental approach. U: Nathanielsz PW (ed): *Monographs in fetal physiology*. Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1976; Vol 1.
- Jansen CAM, Krane EJ, Thomas AL, Beck NFG, Lowe KC, Joyce P, Parr M, Nathanielsz PW. Continuous variability of fetal pO₂ in the chronically catheterized fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134:766–83.
- Hayashi RH, Mozurkewich EL. How to diagnose preterm labor: a clinical dilemma. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:768–77.
- Škrablin S, Kuvačić I, Čanić T. Abdominal surface recordings of uterine muscle electromyographic activity in normal human pregnancy and in idiopathic spontaneous preterm labor. *Gynecol Perinatol* 1997;6:25–9.
- Verdenik I, Pajntar M, Leskosek B. Uterine electrical activity as predictor of preterm birth in women with preterm contractions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:149–53.
- Oosterhof H, Dijkstra K, Kivijarvi A. Uteroplacental Doppler velocity during Braxton Hicks contractions. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:155–8.
- Kyank H, Kruse H, Adomssent S, Plesse R. Standardteste für Geburtsgewichte und Geburtslangen von Neugeborenen in der DDR. *Zentralbl Gynäkol* 1977;99:461–5.
- Mari G, Kirshon B, Moise KJ jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during Nifed-

- ipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1514–8.
14. Brar HS, Medearis AL, DeVore GR, Platt LD. Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: effect of tocolytics. *Obstet Gynecol* 1988;72:209–14.
 15. Škrablin S. Električka aktivnost maternice u normalnim i poremećenim trudnoćama. Disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1994.
 16. Škrablin S, Kuvacic I, Jukic P, Kalafatic D, Peter B. Hospitalization vs. outpatient care in the management of triplet gestations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:223–9.
 17. Dražančić A, Stupar R, Kern J. Rast fetusa u trudnoći. *Jugoslav Ginekolog Perinatol* 1988;28:21–7.
 18. Hirano H, Imai Y, Ito H. Spiral artery of placenta: development and pathology-immunohistochemical, microscopical, and electron-microscopic study. *Kobe J Med Sci* 2002;48(1–2):13–23.
 19. Sheppard BL, Bonnar J. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:443–6.
 20. Sagol S, Ozkinay E, Oztekin K, Ozdemir N. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:324–9.
 21. Kurjak A, Kupesic S, Zudenigo D. Doppler ultrasound in all three trimesters of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:472–8.
 22. Župić T. Kardiotokografija i obojeni dopler u nadzoru djeteta u poremećenim trudnoćama. Magistarski rad. Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2000.
 23. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:463–7.
 24. Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(1):208–15.
 25. Biagiotti R, Sgambati E, Brizzi E. Placental morphometry in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation with absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery. *Ital J Anat Embryol* 1999;104:201–7.
 26. Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Ghidini A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389–99.
 27. Onen A, Ark HC. Fetal thoracic aorta Doppler in cases with intrauterine growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:168–70.
 28. Baschat AA, Gembruch U, Viscardi RM, Gortner L, Harman CR. Antenatal prediction of intraventricular hemorrhage in fetal growth restriction: what is the role of Doppler? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:334–9.
 29. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, Schiff E. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol* 2000;17:187–92.
 30. Buhimschi C, Boyle MB, Garfield RE. Electrical activity of the human uterus during pregnancy as recorded from the abdominal surface. *Obstet Gynecol* 1997;90:102–11.
 31. Garfield RE, Chwalisz K, Shi L, Olson G, Saade GR. Instrumentation for the diagnosis of term and preterm labour. *J Perinat Med* 1998;26:413–36.
 32. Maulik D. Doppler for clinical management: what is its place. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:853–74.
 33. Kavsek G, Pajntar M, Leskosek B. Electromyographic activity of the uterus above the placental implantation site. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:81–4.
 34. Brar HS, Platt LD, DeVore GR, Horenstein J, Medearis AL. Quantitative assessment of maternal uterine and fetal umbilical arterial blood flow and resistance in laboring patients by Doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:952–6.
 35. Klobučar A. Odnos između aktivnosti miometrija i protoka krvi kroz pupčanu venu ploda. Disertacija, Beograd, 1985.
 36. Fleicher A, Anyaegbunam AA, Schulman H, Farmakides G, Randolph G. Uterine and umbilical artery velocimetry during normal labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:40–3.
 37. McCowan LM, Erskine LA, Ritchie K. Umbilical artery Doppler blood flow studies in the preterm, small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:655–9.
 38. Katz VL, Seeds JW. Fetal and neonatal cardiovascular complications from beta-sympathomimetic therapy for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1–4.
 39. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Cooper RL. The marche of dimes multicenter study group: neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:783–9.
 40. Ruckhaberle KE, Vogtmann CH, Forberg J, Viehweg B, Chaikha S. Fetale systolische Zeitintervalle bei drohender Frühgeburt und deren Abhängigkeit von therapeutische Bemühungen. *Z Geburtsh Perinatol* 1989;193:129–33.
 41. Schulman H. Uteroplacental flow velocity. U: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (eds). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Boston, Toronto, London: Little Brown and Co. 1993;569–77.
 42. Trudinger B. Umbilical artery blood flow. U: Cherevenak FA, Isaacson GC, Campbell S (eds). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Boston, Toronto, London: Little Brown and Co. 1993;597–604.
 43. Campbell S, Pearce MF, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649–53.
 44. Low JA. The current status of maternal and fetal blood flow velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1049–63.
 45. Wladimiroff JW. Normal fetal blood flow: extracardiac. U: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (eds). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Boston, Toronto, London: Little Brown and Co. 1993;605–12.
 46. Akoury HA, White SE, Homan JH, Cheung VY, Richardson BS, Bocking AD. Failure of magnesium sulfate infusion to inhibit uterine activity in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:185–9.
 47. Sanborn B, Anwer K. Hormonal regulation of myometrial intracellular calcium. U: Garfield RE (ed). *Uterine Contractility, Mechanisms of Control*. Serono Symposia. Massachusetts, USA: Norwell, 1990;69–82.
 48. Anwer K, Sanborn BM. Changes in intracellular free calcium in isolated myometrial cells: role of extracellular and intracellular calcium and possible involvement of guanine nucleotide-sensitive proteins. *Endocrinology* 1989;124:17–23.
 49. Smith DD, Marshall JM. Forskolin effects on longitudinal myometrial strips from the pregnant rat: relationship with membrane potential and cyclic. AMP. *Eur J Pharmacol* 1986;122:29–35.

50. Mironneau J. Ion channels and excitation-contraction coupling in myometrium. U: Garfield R. Uterine Contractility, Mechanisms and Control. Serono Symposia. Massachusetts, USA: Norwell, 1990;9–20.

51. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of term and preterm labor. U: Fuchs AR, Fuchs F, Stubblefield PG (eds). Preterm Labor. New York: McGraw-Hill Inc. 77–82.

52. Robel R, Ruckhaberle KE, Faber R, Viehweg B. Doppler sonographic examinations of uteroplacental, fetoplacental and fetal hemodynamics and their prognostic value in preterm labor. J Perinat Med 1991;19:341–50.

53. Mires G, Dempster J, Patel NB, Crawford JW. The effect of fetal heart rate on umbilical artery flow velocity waveforms. Br J Obstet Gynecol 1987;94:665–9.

54. Faber R, Ruckhaberle KE, Robel R. Vergleich Dopplersonographisch gemessener utero-plazentofetaler Perfusion zwischen normalen Schwangerschaften und solchen mit drohender Frühgeburt. Zentralbl Gynäkol 1993;115:27–32.

55. Vyas S, Campbell S. Fetal Doppler studies in the hypoxic fetus. U: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (eds). Ultra-

sound in Obstetrics and Gynecology. Boston, Toronto, London: Little Brown and Co. 1993;619–24.

56. Keeley MM, Wade RV, Laurent SL, Hamann V. Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulphate tocolysis. Obstet Gynecol 1993;81:191–4.

57. Cosmi EV, Luzi G, Fusaro P, Caserta G, DiRenzo GC. Short-term effects of ritodrine, aminophylline and atropine on umbilical artery blood flow velocity waveform. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992;46:7–10.

58. Fujimoto S, Tanaka T, Akahane M. Levels of ritodrine hydrochloride in fetal blood and amniotic fluid following long-term continuous administration in late pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;38:15–8.

59. Brar HS, Medearis A, DeVore GR, Platt LD. Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: relationship to outcome. Am J Obstet Gynecol 1989;161:1519–22.

60. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventive therapies. Curr Opin Obstet Gynecol 1994;6:7–18.

Članak primljen: 18. 04. 2003.; prihvaćen: 14. 06. 2003.

Adresa autora: Prof. dr. Snježana Škrablin, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb

VIJESTI NEWS

XX. PERINATALNI DANI »ANTE DRAŽANČIĆ«

Hotel »Opera«, Zagreb, 11–14. studenoga 2003.

1. tema. Prenatalna dijagnostika i terapija. Uvodno predavanje: *Asim Kurjak*. *Koreferati:* Prenatalna dijagnostika nasljednih metaboličkih poremećaja (*Ana Stavlenić*), Uloga molekularne genetike u otkrivanju nasljednih poremećaja (*Krešimir Pavelić*), Preimplantacijska genetska dijagnostika (*Koraljka Husnjak*), Citogenetska dijagnostika (*Ingeborg Barišić*), Fetalna ehokardiografija (*Ivan Marinović*).

Okrugli stol: Multidisciplinarni pristup terapiji prirođenih poremećaja. Sudionici: Ratko Matijević, Stipe Batinić, Andrej Kogler, Milan Kos.

2. tema. Metode probira u perinatalnoj medicini. Uvodno predavanje: *Marina Ivanišević* i *Koraljka Đurić*. *Koreferati:* Ultrazvučni probir kromosopatija u I. tromjesečju (*Asim Kurjak*), Probir trostrukim biokemijskim testom (*Gorana Brajenović-Milić*), Probir dvostrukim biokemijskim testom (*Dubravka Tišljarić*), Probir u neonatologiji (*Vesna Benjak* i *Vladimir Saravka*).

3. tema. Intrauterina infekcija. Učinak na fetus i novorođenče. Uvodno predavanje: *Snježana Škrablin*. *Koreferati:* Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta (*Emilija Juretić*), Perinatalne virusne i parazitarne infekcije (*Dragomir Božinović*), RVP – poroditi ili ne (*Vesna Košec*), Uloga perinatalne patologije u dijagnostici infekcije ploda i posteljice (*Marina Kos*).

Specijalna predavanja. Regionalizacija perinatalne zaštite (*Ante Dražančić* i *Boris Filipović-Grčić*), N₂O u neonatologiji (*Ruža Grizelj-Šovagović*), Porod u novorođenčeta izrazito niske porodne težine (*Ivan Kuvačić*), Trombofilija (*Josip Đelmiš*), Surfaktant (*Branimir Peter*), Ovisnost i trudnoća (*Ivo Banović*), Tehnološke novosti u perinatalnoj medicini (*Milan Kos*).

4. tema. Slobodna priopćenja i poster.

Gosti predavači: Most efficient screening for prematurity prevention (*E. Saling, Njemačka*), Perinatal stress (*Gian Carlo di Renzo, Italija*), Screening for aneuploidies (*M. Carrera, Španjolska*), Screening methods in perinatal medicine (*Gian Paolo Mandruzzato, Italija*), From the classic genetic counseling to the predictive genetic testing (*Zoltan Papp, Mađarska*).

Pretkongresni tečaj stalnog usavršavanja liječnika I. kategorije: Suvremeno vođenje poroda (voditelj *Radoslav Herman*); **Odabrana poglavlja iz ultrazvučne dijagnostike** (voditeljica *Sanja Kupešić*).

Informacije. *Kotizacija:* 1000 Kn; za članove Hrvatskog društva za perinatalnu medicinu: 800 Kn; za specijalizante i umirovljenike 500 Kn. (uključena svečana večera). *Zbornik radova* će biti tiskan prije skupa. Zadnji rok za predaju rukopisa je 15. kolovoza 2002. *Tajništvo skupa:* Klinika za ginekologiju i porodništvo OB »Sv. Duha« u Zagrebu, Sv. Duha 64, 10000 Zagreb. Tel.: 01/37 12 317, faks: 01/37 45 534, e-mail: asim.kurjak@public.srce.hr.