

Bevezetés

Az ultrahang-diagnosztika fejlődése

A képalkotó eljárások közül az utóbbi másfél évtizedben az ultrahang-diagnosztika rohamos fejlődésének lehettünk tanúi. A nagyfelbontású ultrahangtechnika számos előnye lehetővé tette a méhen belül fejlődő embrió, később a magzat pontos anatómiai és funkcionális állapotának vizsgálatát, megnövelte ismereteinket a normális embrionális és magzati fejlődésről, ezzel javította a jelentős számban előforduló komplex malformációk prenatalis diagnózisát. Az ultrahang-diagnosztika által nyújtott információk átalakították a szülészeti ellátásban folytatott gyakorlatunkat, napjainkban e technika a szüléset nélkülözhetetlen eszközévé vált.

Hazánkban a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzésének feltételei részletesen meghatározottak és kidolgozottak: a napjaink gyakorlatát megalapozó MSZNT rendtartás pontosan definiálja a szülészeti ultrahangvizsgálatok végzéséhez szükséges személyi jártasságot, tárgyi feltételeket, intézményi szintet, továbbá meghatározza a szűrővizsgálatok célját, megadja a vizsgálandó képleteket és mérendő mutatókat, megszabja az összefoglaló értékelés (lelet) formai és tartalmi követelményeit. Az ultrahangvizsgálatot végző személy e tevékenységéért szakmai, erkölcsi, etikai és jogi vonatkozásban egyaránt felelős.

A terhesség alatti szűrővizsgálatok (panasz és tünetmentes terhesek meghatározott elvek szerinti, válogatás nélküli ultrahangvizsgálata) elsődleges célja a terhességi kornak megfelelő normális, vagy ettől eltérő kóros állapotok szűrése, vagyis a méhen belül fejlődő embrió, majd magzat normális és kóros morfológiai, valamint funkcionális viszonyait ábrázolja. A terhesség alatt javasolt szűrővizsgálatok számában jelentős különbségek mutatkoznak az egyes országok között, Magyarországon a 12., 18-20., 30-32. és a 36. terhességi héten javasolt ultrahang szűrővizsgálatot végezni.

A magzati fejlődési rendellenességek 1960-as években történt első ultrahang-leírása óta számos, egyre tökéletesebb diagnózis született két-dimenziós (2D) ultrahangvizsgálattal. Ahogy a képi minőség javulása fejlesztette a kifinomult diagnosztikai lehetőségeket, a 2D ultrahang korlátai egyre világosabbá váltak. Ilyen a képi információ, mely függ a beállítás szögétől, a megjelenítés pedig az ultrahangvizsgálatot végző gyakorlatától. A 2D ultrahangvizsgálat csupán metszeti síkok ábrázolására képes, a vizsgált terület síkjainak száma behatárolt, „foto-realisztikus felületi, illetve áttetsző” képek megjelenítése nem lehetséges, a térfogatmérés pontatlan, továbbá nehéz a reprodukálhatóság, a dysmorphologiai értékelés korlátozott.

A humán magzat első három-dimenziós (3D) ultrahangképét 1974-ben készítették el 15 db, 1-cm-es közönként készített ultrahang-tomogram felhasználásával, később rekonstruálták a

magzat geometriai modelljét. A 3D ultrahang forradalmasította a képalkotást, mivel ábrázoló kapacitása korlátlan síkban képes a vizsgált területet megjeleníteni. A magzati anatómia 3D ultrahangvizsgálatának legújabb eredménye a „szoborszerű” kép.

A képi megjelenítés számos módszerének összegzésével a 3D ultrahang potenciálisan előlépett a diagnosztikus képalkotó eljárások első helyére a szülészetben. A felületi rekonstrukciós üzemmód hasznos a magzat felszíni struktúráinak körvonalazására. A fej-nyaki képletek, valamint a végtagok minor alaki rendellenességeinek 3D megjelenítése segíthet a kromoszóma rendellenességek és szindrómák felismerésében. A magzati csontváz transzparens maximum üzemmódban plasztikusan ábrázolható.

A 3D vizsgáló módszer a diagnosztikus pontosság és gyorsaság jelentős javulását eredményezte. A térhatású kép segítségével az embrió és a magzat anatómiai viszonyai pontosabban elemezhetők, számos fejlődési rendellenesség korábban kerül felismerésre. A 3D ultrahang adta lehetőségek már a terhesség kezdeti heteiben jelentősek. A magzati szervvolumetria kiegészítve a 3D áramlásvizsgálatokkal normális és kóros szervműködés vizsgálatát teszi lehetővé. Új ismeretekkel gazdagodhatunk a magzati fiziológia területén. A terhesség második és harmadik trimeszterében mód nyílt a rizikóterhesek egy részének kiemelésére. A pontos és korai diagnózis előfeltétele a helyes terápia bevezetésének nem-invazív gyógyszeres és invazív méhen belüli kezelések esetén egyaránt. Ezen eljárások a koraszülöttek, ezen belül is az igen alacsony súlyú magzatok életkilátásait és életminőségét számottevően növelhetik.

A technika fejlődésével megvalósult a 3D digitális képalkotás és archiválás, mely lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül tovább vizsgálódjunk. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai, vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

A XXI. század küszöbén forradalmi áttörést hozott a mozgóképet adó négy-dimenziós (4D), más néven „real-time 3D”, vagy „live-3D” technika klinikai gyakorlatba való bevezetése. Megfelelő számú volumenkép-sorozat adott képfeldolgozási sebességgel történő leképezése és megjelenítése révén filmszerű élményként látható a 3D vizsgálattal „szoborszerű”, stacioner embrió és magzat mozgása. A folyamatos valós idejű térbeli ábrázolás révén a magzat méhen belüli fejlődése, viselkedése, személyiségének és egyediségének kialakulása tanulmányozható. Ez egyúttal a szülők és a magzat közötti kötődést jelentősen erősíti. Azonban számos etikai kihívást is jelent.

A nőgyógyászati diagnosztikában a petefészkek és a méh normális és kóros állapotainak vizsgálatánál a szervvolumetria kiegészíthető egyedi háromdimenziós, térbeli

áramlásvizsgálatokkal: color histogram-analízis alkalmazásával kvantitatív szövet- és szervperfúziós vizsgálatok végezhetők.

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. október 12. óta végzünk az országban elsőként három- és négydimenziós (3D/4D) ultrahangvizsgálatokat.

A respiratórikus distressz szindróma megelőzésének új lehetősége

A koraszülés frekvenciája a különböző országokban mintegy 5-10%, és a perinatális mortalitás 70-85%-áért tehető felelőssé. A koraszülések húsz százaléka a 32. terhességi hét előtt következik be, és csaknem egytizede a 28. hét előtt zajlik le. A koraszülöttek halálkozásában jelentős szerepet játszó respiratórikus distressz szindróma (RDS) gyakorisága a 25-28. terhességi héten 70-80%, a 29-32. héten közel 30-60%. Az RDS megelőzésére az utóbbi évtizedekben számos új terápiás lehetőség nyílt. Ezek közül a klinikai gyakorlatban az *anyai antenatális corticosteroid* (ANCS) kezelés terjedt el széles körben.

Az ANCS terápiával foglalkozó randomizált tanulmányok meta-analízise igazolta, hogy a steroid profilaxis akkor a leghatékonyabb, ha az anyai kezelés és a magzat megszületése között 24-168 óra telik el (30). Az RDS gyakoriságának 50%-os csökkenését figyelték meg, ha a kezelés és a megszületés közötti időintervallum legalább 48-72 óra.

Humán koraszülöttekben ismételt ANCS terápia eredményeképpen intrauterin növekedési retardációt (IUGR) figyeltek meg. Az utóbbi évek irodalmi adatai arra utalnak, hogy preeclampsziával (PE) és IUGR-val szövődött terhességekben az RDS incidenciája nem csökkent, sőt az ANCS terápia hatékonysága is megkérdőjelezhető. *Visser és mtsai* a glucocorticoidok potenciális anyai és magzati mellékhatásairól számoltak be.

Egyszeri, direkt intramuscularisan adott magzati steroid injekció önmagában, vagy pajzsmirigyhormonnal kombinálva számottevően javította a respiratórikus és cardiovascularis funkciót, valamint kedvezően befolyásolta a postnatális metabolikus adaptációt koraszülött bányókban. Állatkísérletes tanulmányok igazolták továbbá, hogy ismételt ANCS terápia IUGR-t okoz, míg a magzatnak direkt adott steroid injekció fokozza a fetales tüdő érettségét a növekedésre gyakorolt kedvezőtlen hatás nélkül.

Perinatális munkacsoportunk humán vonatkozásban világelsőként új, *ultrahang-vezérelt egydózisú direkt fetales intramuscularis corticosteroid* (DFCS) kezelési módszert dolgozott ki az RDS prevenciójára olyan magas rizikójú terhességekben, ahol a spontán vagy művi koraszülés lezajlása 24-48 órán belül volt várható.

A Doppler-ultrahangtechnika perinatális medicinában való hozzáférhetősége lehetővé tette a humán magzati keringés non-invazív vizsgálatát és tanulmányozását. A power Doppler -

color power angiográfia (CPA) új perspektívákat nyitott a humán fetus szöveti és szervperfúziós vizsgálataiban. A feto-placentaris egység keringését reprezentáló Doppler-flow görbék ANCS terápia okozta változásaival foglalkozó tanulmányok eredményei egymásnak ellentmondó adatokkal szolgáltak. ANCS kezelést követően a magzati tüdőperfúzió fokozódását figyelték meg 2D-CPA alkalmazásával.

A koraszülöttek RDS-profilaxisára bevezetett új DFCS terápia feto-placentaris keringésre gyakorolt hatását még nem vizsgálták szövődményes humán terhességekben.

Polycystás ovarium szindróma új megfigyelések tükrében

A polycystás ovarium szindróma (PCOS) a reprodukív korban lévő nők heterogén endocrinopathiája, mely egyben az anovulációs meddőség egyik leggyakoribb oka. A szindrómát a petefészkek polycystás morfológiája, a hyperandrogenismus klinikai és biokémiai jelei, valamint krónikus anovuláció jellemzi. A PCOS patofiziológiája valószínűleg multifaktoriális és polygénus.

A PCOS klinikai, biokémiai, és szonográfiai szempontból jól körülírt tünetegyüttes: típusos jellegzetességei közé soroljuk a menstruációs ciklus zavarát, a hirsutismust, obesitast, és meddőséget, továbbá a hyperandrogen anovuláció biokémiai bizonyítékait. Az American Society of Reproductive Medicine és a European Society of Human Reproduction and Embryology közelmúltban tartott konszenzus találkozóján a PCOS pontos szonográfiai definíciójában egyeztek meg: vagy több, mint tizenkettő, egyenként 2-9 mm átmérőjű follikulus jelenléte, vagy 10 ccm-nél nagyobb mért petefészkek volumen az ovariumok nyugalmi periódusában. A diagnózis felállításához elegendő az egyoldali elváltozás megléte, azonban a tüszők eloszlása és a petefészkek-stroma echogenitásának jellemzése nem követelmény. Ezzel szemben, nem tekinthető PCOS-nak az a nő, akinél bár a petefészkek polycystás külleműek, de anovuláció vagy hyperandrogenismus nem társul a szonográfiai elváltozáshoz.

A PCOS kezelési stratégiájában nincs hatékony monoterápia. A PCOS-hoz társult meddőség kezelésére a legegyszerűbbnek tűnő módszer a clomiphen citráttal és/vagy inzulin érzékenységet fokozó ágensekkel történő ovuláció indukció. Amennyiben a clomiphen citrát kezelés sikertelen, a következő lépés a petefészkek exogén gonadotropinokkal történő stimulációja lehet a szokásos ún. „step-up regimen” szerint, vagy az ovariumok sebészi manipulációja. A különböző laparoszko-pos sebészi kezelési stratégiák (unipolar elektrokauterizáció, lézeres photodiathermia, vagy „lézer-drilling”) hatékonyak bizonyultak az ovuláció ≥ 6 hónapos időtartamra való visszaállításában, sőt a monopoláris áram jótékony hatása akár több évig is tarthat. A petefészkek sebészi kezelésére adott válaszreakcióként a

gonadotropin szekrécióban bekövetkező jelentős változások eredményeképpen helyreáll a menstruációs ciklus és az ovuláció.

Findlay húsz éve tett posztulátuma szerint a reproduktív szövetek angiogenesisének vascularis és áramlási jellegzetességei tisztán reprezentálják ezen szövetek szerkezetét és működését. Ílymódon, az ovarialis vascularitás és perfúzió változásai korrelálhatnak a tüszőfejlődés és hormontermeléssel kapcsolatos egymást követő ciklikus eseményekkel. Az endovaginalis power Doppler - color power angiográfia (CPA) hozzáférhetősége lehetővé tette a kismencedei szervek perfúziójának vizsgálatát és tanulmányozását.

A közelmúlt irodalmi adataiban utalást találhatunk a polycystás ovariumok 3D ultrahangvizsgálattal történt szonográfiai jellemzésére (volumen, stroma-vascularitas és áramlás), köztük a laparoszkópos petefészek „drilling” ovarialis volumenre gyakorolt hatásának tanulmányozására is. A laparoszkópos sebészi kezelés ovarialis volumenre és ezzel egyidejűleg a petefészek véráramlására gyakorolt hatásának 3D-CPA-s elemzését még nem végezték, bár az endoszkópos petefészek diathermia serum és vizelet hormonprofilra, menstruációs ciklusra, és terhességi rátára gyakorolt hatását már behatóan tanulmányozták.

Célkitűzések

Vizsgálataim megkezdésekor három fő kérdéscsoport elemzését, illetve megválaszolását tűztem ki célul:

1. A normális és kóros embrionális/magzati fejlődés komplex 3D/4D ultrahangvizsgálata:

- felületi defektusok vizsgálata,
- a belszervek volumetriás vizsgálata,
- a csontvázrendszer transzparens megjelenítése,
- a véráramlás térbeli ábrázolása.

Elemeztem továbbá azt, hogy:

- a 3D/4D ultrahangvizsgálat mennyiben erősíti meg, vagy zárja ki a feltételezett, hagyományos 2D ultrahangvizsgálattal nyert klinikai diagnózist?
- milyen találati biztonság jellemzi a 3D/4D ultrahangvizsgálatot a fejlődési rendellenességek tekintetében az embrio/feto-patológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálatok tükrében a 2D ultrahanggal összehasonlítva?

2. A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásainak 2D/3D ultrahangvizsgálata a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően:

Az extrém alacsony súlyú koraszülöttek postnatalis cardio-pulmonalis adaptációját javító, humán vonatkozásban klinikánkon a világon elsőként bevezetett ultrahang-vezérelt egydózisú direkt fetalis intramuscularis corticosteroid (DFCS) terápia:

- köldökartéria és a. cerebri media keringésre gyakorolt hatásának 2D- áramlásvizsgálata, továbbá
- a fetalis tüdőperfúzió kvantitatív 3D térbeli áramlásvizsgálata color histogram-analízis alkalmazásával.

3. Polycystás ovarium szindrómás meddő nőbetegek petefészkeinek transvaginalis 3D ultrahangvizsgálata:

Az ovariumok 3D volumen meghatározása az ún. „VOCAL” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) software felhasználásával:

- laparoskopos elektrokauterizáció előtt és után,
- gonadotropin-releasing hormon (GnRH) agonista analóg kezelés előtt és után,
- metformin kezelés előtt és után.

Az ovarialis véráramlás térbeli vizsgálata 3D-CPA-val és color histogram-analízis segítségével:

- laparoskopos elektrokauterizáció előtt és után,
- GnRH agonista analóg kezelés előtt és után,
- metformin kezelés előtt és után.

Serum gonadotropin és androgén szintek, valamint gázkromatográfiás vizelet steroid profil és specifikus steroid-ürítési hányadosok meghatározása műtéti vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés előtt és után.

A laparoskopos műtéti és gyógyszeres kezelés (GnRH analóg, metformin) hormonális hatásainak (serum és vizelet steroidok) összevetése az ovariumok 3D volumetriás és szervperfúziós ultrahangleleteivel.

Betegek és módszerek

A normális és kóros embrionális/magzati fejlődés komplex 3D/4D ultrahangvizsgálata

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. október 12-től – 2003. december 31-ig terjedő időszakban 36841 hasi és 9253 hüvelyi 2D ultrahangvizsgálatot végeztünk terheseken. Ezek a vizsgálatok magukban foglalták a rutin terhességi

szűrővizsgálatokat, a diagnosztikus és utánkövetéses vizsgálatokat, valamint az ultrahangvezérelt invazív prenatális diagnosztikai vizsgálatokat egyaránt.

A 2D ultrahangvizsgálatok *Hitachi EUB 555 (Hitachi Med. Co., Tokyo, Japán)* és *Sonoace 6000 C (Medison Co., Seoul, Dél Korea)* típusú „real-time scannerrel” történtek. A hasi transzducerek 3,5 MHz (Hitachi) ill. 3-7 MHz (Sonoace) frekvencia-tartományban, míg a vaginális transzducerek 5-6,5 MHz (Hitachi) ill. 4-9 MHz (Sonoace) ultrahang-frekvenciával működtek. Klinikánkon a terhesség alatti szűrővizsgálatokat a 12., 20., 32. és a 36. gestatios héten végeztük.

A vizsgálati periódusban összesen 6080 komplex áttekintő 3D/4D ultrahangvizsgálat történt. A 3D/4D ultrahangvizsgálatok *Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria)* és *Sonoace 8000 Live (Medison Co., Seoul, Dél Korea)* típusú „real-time 3D scannerrel” történtek. Az egymással kompatibilis hasi volumen-transzducerek 4-8 MHz frekvencia-tartományban, míg a vaginális volumen-transzducerek 3-7 MHz (Kretz Voluson) ill. 5-8 MHz (Sonoace) ultrahang-frekvenciával működtek. A 3D/4D ultrahangvizsgálatokat a 12., 20., és a 28-32. gestatios héten végeztük szinguláris terhesség esetén. Iker-, és többes-ikerterhességekben a 3D/4D-szűrés a 22-24. héten történt.

A 12. héten végzett komplex áttekintő 3D/4D ultrahangvizsgálat magában foglalta az embrionális arc, profil, szemüregek, az orr, a felső és alsó állcsontok, az agy részletes felületi rekonstrukciós, volumetriás és transzparens, valamint 3D-CPA-s áramlásvizsgálatát, melyet az embrionális mellkas, has, gerinc, és végtagok részletes analízise követett. Különös figyelmet szenteltünk a központi idegrendszer, a velőcső, és az uropoetikus szervrendszer fejlődésének nyomonkövetésére. Az ébrényi tarkóredő mérésére a multiplanáris 3D ultrahangvizsgálat során az embrio-volumenből pontosan kiválasztható medián sagittalis metszetet használtuk, ügyelve a gyakori mérési hibát okozó nuchalis régió és az amnion membrán együttes leképezésének kiküszöbölésére.

A 20-hetes 3D/4D ultrahangszűrés integrálta a fej, az arc és a profil teljes képét, a szemüregek, szemek, szemhéjak, az orr, filtrum, az alsó és felső ajkak, az áll, és az orcák vizsgálatát, melyet a fülek azonosítása követett. Analizáltuk az arc speciális mozgását, mimikáját. Részletesen kiértékeljük az intracranialis anatómiai viszonyokat (multiplanáris megjelenítés, volumetria). A mellkast felületi rekonstrukciós és transzparens maximum üzemmódban, a magzati szív mozgását „live-3D” ultrahang-vizsgálattal tanulmányoztuk. A magzati tüdő 3D ultrahangvizsgálata volumetriás és transzparens minimum üzemmódban történt. A 3D color histogram analízis alkalmazásával kvantitatív tüdőperfúziós vizsgálatokat végeztünk. A has vizsgálata kiterjedt a hasfal, esophagus, gyomor, duodenum, máj, a vesék, az ureterek, a húgyhólyag, és ezek csomópontjainak felületi rekonstrukciós, volumetriás, és transzparens

minimum üzemmódban történő 3D-elemzésére, esetenként multiplanáris megjelenítésére és perfúziós vizsgálatokra. A végtagok, kezek, lábak, ujjak, továbbá a magzati csontváz ("babygram") plasztikus megjelenítésére a 3D-készülékek transzparens maximum és röntgen üzemmódját használtuk. A külső genitáliákat felületi rekonstrukciós üzemmódban ábráztuk. A 28-32. gestatios héten a korábbi 3D/4D ultrahangszűrési protokollját a feto-placentaris keringés CPA-s szervperfúziós vizsgálataival egészítettük ki. Az ultrahangvizsgálatokat MSZNUT „B” és „C” jártassági vizsgával rendelkező szülész-nőgyógyász szakorvosok végezték.

A feto-placentaris keringés hemodinamikai változásainak 2D/3D ultrahangvizsgálata a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 1996. május 1-től 2002. december 31-ig terjedő időszakban retrospektíve analizáltuk hatvan, a 24-32. gestatios héten befejeződött, súlyos PE és/vagy IUGR-val szövődött szinguláris terhesség perinatális kimenetelét. Valamennyi magzat DFCS terápiában részesült az RDS megelőzése céljából, mivel a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekből elkerülhetetlen volt, és a vizsgálatok a magzati tüdő éretlenségét igazolták. Az invazív méhen belüli intervenció protokollját egyetemünk Regionális Kutatás-etikai Bizottsága jóváhagyta, az anyák kellő orvosi felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a beavatkozás elvégzéséhez.

Magzati steroid injekció és feto-placentaris Doppler vizsgálatok

Részletes hasi ultrahangvizsgálatot követően, stabil perifériás vénakanül bevezetése után, 0,25 mg subcutan terbutalin tocolysis védelmében, steril körülmények között amniocentesist végeztünk 20G-s spinál tüvel ultrahang-ellenőrzés mellett. Magzatvíz mintákat vettünk azonnali tüdőérettségi vizsgálatok és későbbi lecithin/sphingomyelin (L/S) arány meghatározás céljából, majd a punkciós tű folyamatos ultrahang-kontroll melletti manipulációjával 0,5 mg/becsült magzati testtömegkg dózisban betamethasone-t (Celestone, Schering-Plough, Belgium) adtunk direkt intramuscularisan a magzati comb vagy farizomba. Tizenöt magzat az anyák felvilágosítását és beleegyezését követően a fetalis betamethasone injekció előtt 1 ml fiziológias sóoldatot kapott direkt intramuscularisan.

A Doppler-flowmetriás vizsgálatokat *Hitachi EUB 555 (Hitachi Med. Co., Tokyo, Japán)* „real-time” ultrahangkészülékkel, pulzus és color Doppler opcióval felszerelt 3,5 MHz-es, convex hasi transzducerrel végeztük. A pulzus Doppler-mérések a magzat nyugalmi periódusai alatt történtek. Az ultrahang-nyaláb beesési szöge <math><60^\circ</math> volt, az érfali mozgások szűrése 100 Hz-re volt beszabályozva. A köldökartéria flowmetriát az ér lepényi insertiojánál végeztük, az

artéria cerebri media (ACM) Doppler-görbáját a circulus arteriosus Willisii-ből való eredésétől kb. 1 cm-re laterálisan regisztráltuk. Huszonöt terhességben állt rendelkezésre köldökartéria, és húsz esetben ACM pulzus Doppler-flowmetriás vizsgálati eredmény a DFCS terápiát megelőzően 1 nappal, közvetlenül a szteroid injekció után, és 1 nappal a beavatkozást követően.

A magzati állapotdiagnosztika kiegészítéseként DFCS terápiát követően minden esetben azonnal, majd naponta biofizikális profil és cardiotocographiás (non-stressz teszt) vizsgálatokat végeztünk, melynek során a rövid-idejű variabilitás meghatározása történt az Oxford Sonicaid SystemTM 8000 felhasználásával.

Statisztikai analízisre a Student t-tesztet használtuk. Az adatok átlag \pm SD értékeket reprezentálnak. Statisztikailag a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

A magzati tüdőperfúzió térbeli áramlásvizsgálata

A magzati tüdőperfúzió 3D-áramlásvizsgálatai Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria) „real-time 3D scannerrel”, 4-8 MHz-es hasi volumen-transzducerrel történtek. Minden vizsgált magzatnál az ultrahangkészülék identikus, előretárolt beállításait alkalmaztuk. A magzati szív és tüdők keresztmetszeti 2D B-képen való megjelenítését követően az angio üzemmódra kapcsolva annak mobilis szektorát úgy mozgattuk, hogy fedje a magzati tüdő jobb felső lebenyének egy önkényesen standardizált vizsgálati régióját („region of interest”), melynek határai a szív jobbkamra fala, a kulcscsont és az első borda voltak. Ezután a 3D volumen üzemmódot aktiváltuk: a volumen szektor szögét 60°-ra állítottuk és a gyors volumen-leképezési beállítást választottuk a mozgási műtermékek kiküszöbölése érdekében. A leképezés során nyert 3D tüdőszövet-volumen azonnal archiváltuk az ultrahangkészülék memóriájába. Valamennyi tárolt tüdővolumen később személyesen analizáltam a Voluson 730D ultrahangkészülék „software-be” integrált „VOCALTM imaging program” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) felhasználásával. A „VOCAL program” kontúr üzemmódját kézi vezérlésre állítottuk. Referencia metszeti képnek a longitudinális nézetet használtuk, és a rotációs lépéseket 30°-onként választottuk meg, melynek eredményeképpen minden tüdőszövet-volumen esetében 6 metszeti kontúr került megrajzolásra. Amint valamennyi metszeti síkban megrajzoltuk a kontúrokat, a standardizált magzati tüdőszövetrészt volumene térbeli kép formájában automatikusan megjelent a képernyőn.

A térbeli kontúr meghatározását követően a „VOCAL imaging program” color histogram analízis révén automatikusan kiszámolja a szürke („gray-scale”) és színes („color-scale”) voxelek (legkisebb volumen egység) értékeit, majd ezen mutatók alapján meghatározza az ún. *vascularisatio flow indexet (VFI)*, mely a „color voxelek” átlagos értékének és az összes („gray

+ color”) voxelnek a hányadosa az adott 3D-tüdőszövet kontúrban, és ily módon a szöveti erezettséget és véráramlást egyaránt reprezentálja.

A magzati tüdőperfúzió 3D-CPA-s vizsgálatát 15 terhességben végeztük el közvetlenül a magzati NaCl illetve corticosteroid injekció előtt, a beavatkozást követő tíz percben kétpercenként, majd utána óránként, 26 órán át.

Polycystás ovarium szindrómás nőbetegek petefészkeinek transvaginalis 3D ultrahangvizsgálata

Betegek

A tanulmányt egyetemünk Regionális Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, a betegek orvosi felvilágosítást követően írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatok elvégzéséhez. A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának endokrin ambulanciájáról 24 PCOS-s beteget vontunk be a tanulmányba (életkor: 18-36 év). A PCOS diagnózisa a 2003-s Rotterdam-konszenzus irányelvei alapján a petefészkek szonográfiai megjelenésén, a krónikus hyperandrogenismus klinikai (oligo-amenorrhoea, hirsutismus, és meddőség) és karakterisztikus endokrinológiai jelein alapult. Valamennyi betegnél sikertelennek bizonyult a 3 hónapos clomiphen citrát kezeléssel (100mg/nap, 5nap/hét) végzett ovuláció indukció, ezért tíz meddő páciensnek (életkor: 18-34 év), akik teherbe szerettek volna esni, felajánlottuk a laparoszkópos petefészkek elektrokauterizációt.

A laparoszkópos elektrokauterizációt 40W monopoláris árammal mindkét ovariumon elvégeztük, melynek során 15-20 db, egyenként 5-7 mm-es mélységű kauterizációs pontot ejtettünk. Egy másik betegcsoportban a PCOS-hoz társuló hirsutismus kezelésére nyolc páciens (életkor: 21-36 év) 3 hónapos GnRH analóg (Decapeptyl Depot[®], Ferring, Germany) kezelésben részesült havonta adott intramuszkuláris injekciók formájában. A hirsutismus mértékének megítélése a Ferriman-Gallwey pontszám alapján történt. A harmadik betegcsoportban a PCOS-hoz társuló hirsutismus és cikluszavar (oligo-amenorrhoea) kezelésére hat beteg (életkor: 19-28 év) tizenkét hónapon át napi 2x850mg metformin-t (Merckformin 850mg-Merck, Germany; vagy Meforal 850mg-Laboratori Guidotti, Italy) kapott, mivel a ciproteron-acetát + etinil-estradiol tartalmú orális antikoncpciens terápia a betegek thrombophyliája (protein C és S defficiencia, MTHFR-mutáció) miatt ellenjavallt volt.

A serum luteinizáló hormon (LH), follikulus stimuláló hormon (FSH), testosteron (T), és estradiol (E2) szintek meghatározása a kereskedelmi forgalomban hozzáférhető szokványos „kitek-ke” történt a sebészi beavatkozás vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés előtt és után. A bőr és a máj 5 α -reduktáz enzim aktivitásának megítélésére 24-órás gyűjtött

vizelethől *Shackleton* és *Homoki és mtsai* által leírt gázkromatográfiás módszerrel steroid profil és specifikus steroid ürítési hányadosok – androsteron/etiocholanolon (An-Et), és 5 α -tetrahydrocortisol/tetrahydrocortisol (aTHF-THF) – meghatározását végeztük a laparoszkópos elektrokauterizáció vagy gyógyszeres (GnRH analóg) kezelés előtt és után. Az androgén metabolitok cortisol metabolitokhoz viszonyított arányának (AM-CM) laparoszkópia vagy gyógyszeres (GnRH analóg) kezelés előtti és utáni változásait ugyancsak kiértékeltek (a mért AM-k a következők voltak: An, Et, 11-keto An, 11-hydroxy-An, 11-hydroxy-Et, DHEA, 16 α -hydroxy-DHEA, 16 β -hydroxy DHEA, androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol, és pregnenriol-3 β -hydroxy-5-en; a mért CM-k: tetrahydrocortison, THF, és aTHF).

Az intraovariális keringés három-dimenziós áramlásvizsgálata

Az intraovariális keringés 3D-CPA-s áramlásvizsgálata és color histogram analízise Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Ausztria) „real-time 3D scannerrel”, 3-7 MHz-es, 100°-os látószögű transvaginalis volumen-transzducerrel történt. Valamennyi betegnél az ultrahangkészülék identikus, előretárolt beállításait alkalmaztuk. A petefészek 2D B-képen való megjelenítését követően az angio üzemmódra kapcsolva annak mobilis szektorát úgy mozgattuk, hogy fedje a vizsgálati régiót („region of interest”). Ezután a 3D volumen üzemmódot aktiváltuk: a volumen szektor szögét 90°-ra állítottuk és a gyors volumen-leképezési beállítást választottuk a mozgási műtermékek kiküszöbölése érdekében. A leképezés során nyert 3D ovarium-volument azonnal archiváltuk az ultrahangkészülék memóriájába. Valamennyi tárolt ovarium-volument később személyesen analizáltam a Voluson 730D ultrahangkészülék „software-be” integrált „VOCALTM imaging program” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) felhasználásával. A „VOCAL program” kontúr üzemmódját kézi vezérlésre állítottuk. Referencia metszeti képnek a longitudinális nézetet használtuk, és a rotációs lépéseket 30°-onként választottuk meg, melynek eredményeképpen minden ovarium-volumen esetében 6 metszeti kontúr került megrajzolásra. Amint valamennyi metszeti síkban megrajzoltuk a kontúrokat, a petefészek volumene térbeli kép formájában automatikusan megjelent a képernyőn.

A térbeli kontúr meghatározását követően a „VOCAL imaging program” color histogram analízis révén automatikusan kiszámolja a szürke („gray-scale”) és színes („color-scale”) voxelek értékeit, majd ezen mutatók alapján négy indexet határoz meg: az ún. *vascularisatio indexet (VI)*, *flow indexet (FI)*, *vascularisatio flow indexet (VFI)*, és „*mean grayness-t*” (*MG*). A VI a vizsgált regio szövetében lévő erek jelenlétére utal, és értékét százalékban fejezzük ki. Az FI (skála: 0-100) a color voxelek átlagos értéke, mely az erekben lévő áramlás átlagos intenzitását fejezi ki. A VFI a color voxelek átlagos értékének és az összes („gray + color”)

voxelnek a hányadosa az adott 3D-szövet kontúrban, és ily módon a szöveti erezettséget és véráramlást egyaránt reprezentálja. Az MG (skála: 0-100) a vizsgált szövet „gray-scale” világosságát vagy echogenitását mutatja.

Az intraovariális keringés 3D-CPA-s áramlásvizsgálatát és color histogram analízisét minden betegnél elvégeztük az endoszkópos elektrokauterizáció vagy gyógyszeres (GnRH analóg, metformin) kezelés előtt, továbbá a laparoscopia után 1 héttel, 1 és 4 hónappal, GnRH kezelés után 1, 2, és 3 hónappal, valamint metformin terápia után havonta, 1 évig (amennyiben a menstruációs ciklus helyreállt, a ciklus 3. napján). Valamennyi kvantitatív mérést személyesen végeztem. A vizsgálatok alatt a Doppler-beállításokat nem változtattuk. A vizsgálati régió („region of interest”) a teljes ovariumot lefedte. A petefészkeket bilaterálisan vizsgáltuk, és mindkét oldalról nyert értékek átlagát használtuk fel szinguláris paraméterként a kiértékelésben.

Statisztikai módszerek

Az ovarialis volumen- és flow-paraméterek statisztikai elemzésére a Student t-tesztet használtuk, az adatokat átlag \pm SD értékben fejeztük ki. A serum és vizelet hormonparaméterek átlag \pm SEM értékeket reprezentálnak. Mivel az adatok normál eloszlása nem volt várható, a páros minták analíziséhez a nonparametrikus Wilcoxon, a páratlanokéhoz a Mann-Whitney U-tesztet alkalmaztuk. Statisztikailag a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak. A klinikai kimenetelt ugyancsak értékeltük, mégpedig a menstruációs ciklus normalizálódásának, a bizonyított ovuláció, és a teherbejutás figyelembevételével egy éves utánkövetési periódusban.

Vizsgálati eredmények

A fejlődési rendellenességek szűrésének hatékonysága két-és három-dimenziós ultrahangvizsgálattal

A Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2000. október 12-től – 2003. december 31-ig terjedő időszakban 340 esetben merült fel rutin 2D ultrahangvizsgálattal magzati fejlődési rendellenesség. Ezek közül 242 esetben erősítette meg a feltételezett diagnózist a 3D ultrahangvizsgálat, míg a fetopatológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálat 246 esetben igazolt congenitalis malformatiót (I. táblázat). A 2D ultrahangvizsgálat 94 esetben fals pozitívnak bizonyult (27,6%) szemben a 3D ultrahangvizsgálat 98,3%-os találati biztonságával.

A 2D ultrahangvizsgálattal gyanított anomáliák 100%-ban igazolódtak anencephalia, és a két leggyakoribb hasfalzáródási defektus -a gastroschisis és omphalokele- esetén, és

meghaladták a 90%-s szenzitivitást cystikus hygroma (94,5%) és az uropoetikus szervrendszer anomáliái (93,5%) esetén. Ugyancsak hatékony 2D szűrésre utalt a hydrocephalia/ventriculomegalia (87,9%) és a skeletalis anomáliák (83,4%) jó felismerési aránya. A 2D ultrahangszűrés legrosszabb hatásfokkal az intestinális dilatatív elváltozások és a velőcső defektusok esetén működött.

A 3D ultrahangvizsgálattal felismert anomáliák 100%-ban igazolódtak anencephalia, ventriculomegalia, holoprosencephalia, ajakhasadék, cystikus hygroma, rekeszsérv, gastroschisis és omphalokele, a húgyutak anomáliái, petefészkek cysta, és skeletalis rendellenességek esetén. Kiemelendő a 3D szűrés kitűnő hatékonysága velőcső defektusok esetén (96%), szemben a 2D szűrés 43,4%-os kifejezetten rossz szenzitivitásával, melynek az ad jelentőséget, hogy az egyéb központi idegrendszeri rendellenességekkel együtt a malformatiok ezen csoportja volt a vizsgálati periódusban a leggyakoribb congenitalis elváltozás.

Megjegyezzük, hogy a 3D ultrahangvizsgálat költségigényessége, és a kellő hazai gyakorlati tapasztalat hiánya miatt a rutin terhességi szűrővizsgálatokat mindig jó felbontóképességű, 2D ultrahangkészülékekkel kezdtük végezni, és a 2D-technikával kiszűrt, gyanított rendellenességek esetén már tulajdonképpen célzott, diagnosztikus vizsgálat történt 3D/4D ultrahanggal, mely tény nyilvánvalóan javította a módszer hatékonyságát.

I. táblázat

Feltételezett és igazolódott diagnózisok száma 2D és 3D ultrahangvizsgálatot összehasonlítva a klinikai vizsgálat eredményével (PTE, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, 2000-2003)

Gyanított anomáliák	2D felismerés	3D felismerés	Eredmény
Acrania/anencephalia	10	10	10
Hydrocephalus/ Ventriculomegalia	74	65	65
Holoprosencephalia	4	3	3
Velőcső defektusok	115	48	50
Ajak és szápadhasadékok	7	5	5
Cysticus hygroma	18	17	17
Diaphragmaticus hernia	8	6	6
Gastroschisis	5	5	5
Omphalokele	6	6	6

Húgyutak anomáliái	62	58	58
Dilatált belek	4	0	0
Ovariális cysták	0	1	1
Dongaláb	15	8	10
Skeletalis anomáliák	12	10	10
Összesen	340	242	246

A fetoplacentalis keringés hemodinamikai változásai a magzat méhen belüli corticosteroid kezelését követően

A magzatvíz egy esetet kivéve (*E. Coli*) sterilnek bizonyult. Az L/S arány valamennyi vizsgált esetben a magzati tüdő éretlenségére utalt ($<2/1$). A számítógépes cardiotocographiás analízis a beavatkozást követő 24 órán belül normális placentaris rezerv kapacitást mutatott, a rövid-idejű variabilitás értéke 4,0-10,8 msec volt. Amennyiben az intenzív monitorizálás során romló paramétereket észleltünk, kombinált anyai/magzati érdekből koraszülésindukciót végeztünk, majd a szülést császármetszéssel fejeztük be.

A DFCS kezelésben részesült magzatok átlagos születési súlya és gestatio kora szüléskor 1125 ± 302 gramm, illetve $29,7 \pm 2,2$ hét volt. Az 1-, és 5-perces Apgar pontszámok értékei $7,5 \pm 1,4$ és $9,0 \pm 1,0$ voltak. Az invazív beavatkozás és a szülés között átlagosan 2,1 nap (range: 0,1-27 nap) telt el. Az RDS és intraventricularis hemorrhagia incidenciáját 35,0% (n=21), illetve 20,0%-nak (n=12) találtuk. Harminc újszülött (50,0%) szorult lélegeztetésre átlagosan 7,1 napig (range 0,7-31 nap). Bronchopulmonaris dysplasia 3 koraszülöttben alakult ki (5,0%). A postnatalis szemészeti szakvizsgálat 6 esetben igazolt „retinopathy of prematurity-t” (10,0%). Nyolc extrém-alacsony súlyú újszülöttet veszítettünk el (átlagos gestatio kor $25,6 \pm 1,7$ hét, születési súly 755 ± 230 g), így a 28-napos túlélési arány 86,7% volt.

Huszonöt terhességben a köldökarteria PI szignifikánsan nőtt közvetlenül a magzati betamethasone injekció után ($1,00 \pm 0,08$ -ról $1,30 \pm 0,12$ -re; $p < 0,01$) majd a beavatkozást követően 1 nappal a kiindulási értékre csökkent vissza. Húsz terhességben a magzati cerebrális keringés szemikvantitatív áramlásvizsgálata az S/D, RI, és PI értékek szignifikáns csökkenését mutatta az ACM-ban a DFCS kezelést követő napon (S/D: $3,90 \pm 0,62$ -ről $3,35 \pm 0,70$ -re; $p < 0,05$; RI: $0,71 \pm 0,03$ ról $0,62 \pm 0,05$ -re; $p < 0,01$; PI: $1,49 \pm 0,22$ -ről $1,20 \pm 0,20$ -re; $p < 0,01$).

A standardizált magzati tüdőszövet-volumen értéke $54,0 \pm 3,1 \text{ cm}^3$ volt (átlag \pm SD). Ugyanazon fetusban végzett konszekutív volumenmérések a kiindulási érték autokontrolljául is szolgáltak annak megítélésében, hogy mennyire pontos és reprodukálható a 3D-tüdőszövet-kontúr manuális mérése.

A 3D-CPA-val a fetális betamethasone kezelést követően nyolc perccel 3,13-szoros tüdőszöveti-áramlásnövekedés volt megfigyelhető az átlagos vascularizációs flow index (VFI) értékében, összehasonlítva az átlagos kezdő értékkel, ami 26 órával az invazív beavatkozást követően is jól mérhető volt (átlag \pm SD kiindulási, 8-perces, és 26-órás-VFI értékek: $1,529 \pm 0,142$; $4,793 \pm 0,783$; $4,260 \pm 0,820$; $p < 0,05$).

A hormonparaméterek és az intraovariális keringés változásai polycystás ovarium szindrómában

A laparoszkópos elektrokauterizáció hatásai

A PCOS betegek átlagos (\pm SD) testtömeg-indexe $27,0 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ volt. Valamennyi betegnél normál serum prolaktin, pajzsmirigy, és mellékvesekéreg hormonszinteket észleltünk. A serum LH és T szintek szignifikánsan csökkentek a laparoszkópia után 1 héttel ($9,9 \pm 2,1 \text{ IU/L}$ -ről $7,9 \pm 1,8 \text{ IU/L}$ -re, és $3,4 \pm 0,7 \text{ nmol/L}$ -ről $2,8 \pm 0,6 \text{ nmol/L}$ -re; $p < 0,05$). A serum LH és T koncentrációk egyaránt alacsonyak maradtak a petefészek műtét után 1 és 4 hónappal.

Az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok szignifikánsan csökkentek az ovarialis „drilling”-et követően 1 héttel (An-Et range, $1,7 \pm 0,7$ -ről $1,4 \pm 0,6$ -ra; aTHF-THF range, $0,8 \pm 0,2$ -ről $0,6 \pm 0,1$ -re; $p < 0,05$), és hasonlóan csökkent a PCOS-ra karakterisztikus emelkedett AM-CM arány is (AM-CM range, $1,0 \pm 0,3$ -ről $0,8 \pm 0,2$ -re; $p < 0,05$). Megjegyezzük, hogy az An-Et és AM-CM arányok még így is egészséges nők arány-értékeihez képest számottevően magasabbak maradtak. A serum FSH szint szignifikánsan emelkedett a laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció után 7 nappal ($4,7 \pm 1,5 \text{ IU/L}$ -ről $12,9 \pm 2,7 \text{ IU/L}$ -re; $p < 0,05$), és a sebészi kezelést követően 1 és 4 hónappal is magas maradt. A laparoszkópos petefészek műtétet követő 4 hónapon belül 10 nő közül hétnél (70%) igazoltunk biokémiaileg ovulációt (serum progesteron, $>20 \text{ nmol/L}$ a 21. ciklusnapon) és klinikailag normál menstruációjuk zajlott le. Az ovarialis diathermiát követő 1 éven belül 5 terhesség fogant spontán.

Az átlagos petefészek volumen szignifikánsan csökkent már 1 héttel a műtétet követően ($13,436 \pm 2,874 \text{ cm}^3$ -ről $10,164 \pm 2,013 \text{ cm}^3$ -re; $p < 0,05$). A laparoszkópia utáni 4-hónapos utánkövetési periódus során a VI folyamatos enyhe emelkedését detektáltuk, de ez nem érte el a

szignifikancia határát (VI-átlag \pm SD értékek a műtét előtt és azt követően 4 hónappal: $0,412\% \pm 0,226\%$ és $0,787\% \pm 0,398\%$; $p > 0,05$). Az FI és VFI értékek szignifikánsan emelkedtek a sebészi beavatkozást követően 7 nappal (FI-átlag \pm SD értékek az elektrokauterizáció előtt és azt követően 1 héttel: $14,249 \pm 2,357$ és $18,248 \pm 2,811$; $p < 0,05$; VFI-átlag \pm SD értékek az elektrokauterizáció előtt és azt követően 1 héttel: $0,114 \pm 0,046$ és $0,207 \pm 0,048$; $p < 0,05$). Az FI és VFI kiindulási és 4-hónapos átlagértékei közötti különbség még kifejezettebb volt.

A laparoszkopos elektrokauterizációt követően a serum LH és T koncentrációk, valamint az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok az ovarialis volumennel párhuzamosan csökkentek, az FI és VFI értékekkel összehasonlítva pedig ellentétesen változtak. A serum FSH szintek és a menstruációs ciklicitás 4 hónapon belüli rendeződésének esélye viszont párhuzamosan változott az ovarialis FI és VFI értékekkel a műtétet követően. Laparoszkipia után a serum FSH koncentráció és a petefészek volumen között inverz korrelációt észleltünk.

A gyógyszeres kezelés hatásai

GnRH analóg

A GnRH analóg kezelésben részesült PCOS-s betegek átlagos életkora 29 év (range: 21-36 év), átlagos (\pm SD) testtömeg-indexe $28,0 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$ volt. Valamennyi betegnél normál serum prolaktin, pajzsmirigy, és mellékvesekéreg hormonszinteket észleltünk. A vizsgálat kezdetén mért serum LH és T szintek szignifikánsan csökkentek 3-hónapos GnRH analóg kezelés után ($12,0 \pm 2,5 \text{ IU/L}$ -ről $0,5 \pm 0,1 \text{ IU/L}$ -re; $p < 0,01$; és $3,7 \pm 0,8 \text{ nmol/L}$ -ről $2,6 \pm 0,5 \text{ nmol/L}$ -re; $p < 0,05$). A serum LH és T koncentrációk csökkenését már 1 és 2 hónappal a GnRH analóg terápia bevezetése után észleltük.

Az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus vizelet steroid ürítési hányadosok szignifikánsan csökkentek 3-hónapos GnRH analóg kezelést követően (An-Et range, $2,10 \pm 0,25$ -ről $1,6 \pm 0,2$ -re; aTHF-THF range, $1,1 \pm 0,1$ -ről $0,8 \pm 0,1$ -re; $p < 0,05$), és normál értékre csökkent a PCOS-ra karakterisztikus emelkedett AM-CM arány is (AM-CM range, $0,8 \pm 0,2$ -ről $0,5 \pm 0,1$ -re; $p < 0,05$). Megjegyezzük, hogy az An-Et és aTHF-THF arányok még így is egészséges nők arány-értékeihez (1,0 illetve 0,6) képest számottevően magasabbak maradtak.

A negyedéves GnRH analóg kúra során a serum FSH szint folyamatos enyhe emelkedését észleltük, de ez nem érte el a szignifikancia határát (FSH-átlag \pm SEM értékek a GnRH kezelés előtt és 3-havi injekciós kúra után: $5,5 \pm 1,2 \text{ IU/L}$ és $6,2 \pm 1,4 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$). A

serum E₂ szint az első GnRH analóg injekciót követően posztmenopauzális értékre csökkent (50-150 pmol/L) és változatlanul alacsony maradt a 3-hónapos kezelés idején.

A PCOS-hoz társult hirsutismus valamennyi páciensnél nem szignifikáns mértékben mérséklődött a GnRH analóg terápia után 3 hónappal (Ferriman-Gallwey pontszám a kúra elején és végén: $22,6 \pm 4,5$ és $19,4 \pm 3,9$). A negyedéves kezelés végén klinikailag mind a nyolc betegnél szekunder amenorrhoea alakult ki. A nyolc beteg közül hatnál enyhe hõhullámokat észleltünk, a terápia során egyéb mellékhatást nem regisztráltunk. A csontdenzitás (BMD) csökkenése egyetlen esetben sem érte el a patológiás osteopénia mértékét; a kiindulási BMD-t arbitrálisan 100%-nak tekintve a combnyakban mért átlagos denzitás csökkenés 4%-os, az ágyéki gerincben mért pedig 6,5%-os volt.

Az átlagos petefészkek volumen szignifikánsan csökkent 3 hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően ($9,771 \pm 2,089 \text{ cm}^3$ -ről $6,912 \pm 1,368 \text{ cm}^3$ -re; $p < 0,05$). A negyedéves GnRH analóg kúra során egy iniciális „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkentek az intraovariális vascularisatiót és keringést reprezentáló VI és FI értékek, legszembetűnőbb a VFI változása volt (VFI-átlag \pm SD értékek GnRH analóg kezelés előtt és 3-havi injekciós kúra után: $0,153 \pm 0,061$ és $0,015 \pm 0,006$; $p < 0,05$).

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5 α -metabolitok és AM az ovarialis volumennel és VFI értékekkel párhuzamosan csökkentek, míg a serum FSH szint ezekkel inverz korrelációt mutatva enyhén emelkedett.

Metformin

Tizenkét-hónapos metformin kezelést követően a kiindulási serum LH és T szintek változatlanul magasak maradtak ($10,7 \pm 2,2 \text{ IU/L}$, illetve $10,5 \pm 2,2 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$; és $3,6 \pm 0,8 \text{ nmol/L}$, illetve $3,4 \pm 0,7 \text{ nmol/L}$; $p > 0,05$). Az egyéves metformin kúra nem befolyásolta a serum FSH szintet (FSH-átlag \pm SEM értékek a metformin kezelés előtt és 1-éves gyógyszeres terápiát követően: $4,1 \pm 1,3 \text{ IU/L}$ és $4,2 \pm 1,4 \text{ IU/L}$; $p > 0,05$). A 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E₂ szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, de ez nem érte el a szignifikancia határát (E₂-átlag \pm SEM értékek metformin kezelés előtt és egyéves gyógyszeres terápiát követően: $174 \pm 7,8 \text{ pmol/L}$ és $248 \pm 10,4 \text{ pmol/L}$; $p > 0,05$).

A PCOS-hoz társult hirsutismus nem mérséklődött a metformin kezelés megkezdését követő 6 hónapon belül, és mindössze 1 páciensnél csökkent a Ferriman-Gallwey pontszám a kúra második félévében. A hat szekunder amenorrhoeás beteg közül kettőnél (33%) az egyéves kezelés végéig klinikailag oligomenorrhoea alakult ki, és egy betegnél (17%) a metformin

terápia 4. hónapjától normalizálódott a menstruációs ciklus. Mindhármuknál biokémiaailag is igazoltuk az ovulációt (serum progesteron, >20 nmol/L a 21. ciklusnapon).

Az átlagos petefészek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kisfokban nőtt 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően ($12,205 \pm 2,610 \text{ cm}^3$ -ről $16,0 \pm 3,422 \text{ cm}^3$ -re; $p > 0,05$). Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az intraovariális vascularisatiót reprezentáló VI mutatók (VI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $0,178\% \pm 0,097\%$; $0,184\% \pm 0,100\%$; és $1,663\% \pm 0,912\%$; $p < 0,01$). Az intraovariális keringési viszonyokat tükröző FI és VFI értékek szignifikánsan emelkedtek metformin kezelés mellett (FI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $21,171 \pm 3,261$; $34,595 \pm 5,329$; és $29,8 \pm 4,590$; $p < 0,05$); (VFI-átlag \pm SD értékek metformin terápia előtt, valamint 3-, és 12-hónapos gyógyszeres kezelést követően: $0,047 \pm 0,018$; $0,069 \pm 0,027$; és $0,505 \pm 0,203$; $p < 0,01$).

A 12-hónapos metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat. A serum E2 szint és a petefészek volumen kismértékben nőtt, ezzel párhuzamosan az intraovariális érzettség (VI) és keringési (FI, VFI) paraméterek szignifikáns mértékben fokozódtak.

Megbeszélés

A három-dimenziós ultrahang szerepe a veleszületett rendellenességek diagnosztikájában

A 3D ultrahangtechnika közelmúltban végbement ugrásszerű fejlődése forradalmasította a képalkotást, melynek révén a módszer potenciálisan előlépett a diagnosztikus képalkotó eljárások első helyére a szülészetben. A felületi defektusok vizsgálata, a csontvázrendszer plasztikus transzparens megjelenítése, a belszervek térfogat mérése, a véráramlás térbeli ábrázolása és számszerűsítése a perinatalis medicinában az embrió és a magzat anatómiai és élettani viszonyainak komplex elemzését tették lehetővé. Ebből következően számos fejlődési rendellenesség korábban és pontosabban diagnosztizálható.

A hagyományos 2D ultrahangvizsgálat a magzati anatómia tomografikus megjelenítését teszi lehetővé. A 3D ultrahangvizsgálat volumen képeket ábrázol a 2D ultrahang metszeti képeivel szemben. A volumenben belül minden struktúra vizsgálható nemcsak felületi nézetből,

hanem szimultán megjelenített áttetsző (ún. transzparens) üzemmódban is. A jó minőségű 3D felületi ábrázolás nélkülözhetetlen feltétele a három ortogonális sík és alapmetszet megjelenítése, valamint a vizsgálni kívánt felület és az ultrahangvizsgáló fej (transzducer) közötti megfelelő nagyságú magzatvízablak jelenléte. A térfogat-leképezés a magzat „szoborszerű” panoráma képét eredményezi felületi rekonstrukciós üzemmód alkalmazásával. A portrészerű 3D rekonstrukciók hasznosak a magzat felszíni struktúráinak körvonalazására és hozzájárulnak a pozitív feto-maternalis és feto-paternalis kapcsolatok kialakulásához. A fej-nyaki képletek, valamint a végtagok minor alaki rendellenességeinek 3D megjelenítése segíthet a kromoszóma rendellenességek és szindrómák felismerésében. Sajnos, klinikailag használható és reprezentatív képek minden betegnél nem készíthetők. Kevés magzatvíz, vagy a magzatvíz hiánya, súlyos elhízás és/vagy intenzív magzatmozgások a 3D megjelenítést nehezítik, vagy megtevesztővé tehetik. A magzati csontváz ún. transzparens maximum üzemmódban ábrázolható, a pontos analízis döntő jelentőségű a topografikus rendellenességek felderítésében.

A 3D vizsgáló módszer a diagnosztikus pontosság és gyorsaság jelentős javulását eredményezte. A térhatású képi megjelenítés számos módszerének összegzésével az embrió szono-anatómiai viszonyai részleteiben elemezhető, már a terhesség 12. hetétől. A magzati szerv-volumetria kiegészítve a 3D áramlásvizsgálatokkal normális és kóros szervműködés vizsgálatát teszi lehetővé. Új ismeretekkel gazdagodhatunk a magzati fiziológia területén. A terhesség második és harmadik trimeszterében mód nyíllhat a rizikóterhesek egy részének kiemelésére. A technika fejlődésével megvalósult a 3D digitális képalkotás és archiválás, mely lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül („off-line”) továbbvizsgálódjunk. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai, vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

A magzati keringés hemodinamikai változásai fetalis betamethasone adását követően

Állatkísérletes adatok meggyőzően igazolták a DFCS terápia hatékonyságát az RDS gyakoriságának csökkentésében. Terhes bárányokban a fetusnak intramuszkulárisan adott, egyszeri betamethasone terápia 8-15 órával a beavatkozást követően a postnatalis tüdőfunkció jelentős javulását eredményezte. Fetalis bárány-modellen DFCS terápiát követően megszületés után a cardiovascularis funkciók szignifikáns javulását igazolták. A corticosteroid-indukálta hemodinamikai stabilitás és normotenzio eredményeként az agyvérzés, a nem záródó Botallo-vezeték, és a periventrikuláris leukomalácia gyakorisága csökkent, ugyanakkor megfigyelték,

hogyan a plazma glukóz-, és szabadzsírsavszint enyhe emelkedése kedvezően befolyásolta a postnatalis metabolikus adaptációt is. A magzati betamethasone kezelés szignifikánsan növelte a köldökvér trijód-tironin szintjét. Egyszeri magzati betamethasone injekciót követően átmenetileg mérsékelt magzati mellékvesekéreg szuppressziót figyeltek meg, mellyel 24 órán túl már nem kell számolni. A DFCS terápia kedvezőtlen mellékhatásaként pulmonális interstitialis emphysema kialakulását észlelték abban az esetben, ha a dózist 2mg/ttkg-ban állapították meg. Háttérben a tüdőstruktúrában bekövetkező rapid változások állhatnak. Alacsonyabb dózisok alkalmazása esetén ez nem fordult elő. Állatkísérletes vizsgálatok során intrauterin retardáció kialakulását is leírták.

Humán vonatkozásban DFCS terápiáról még nem állnak rendelkezésünkre adatok, ilyen irányú beavatkozást eddig még nem végeztek. A glucocorticoidok ilyen formában adva gyorsabban fejtik ki kedvező hatásukat a tüdő funkcionális érési folyamatára, a terápia hatásossága nem függ a lepényi transzfertől, és a dozírozás is pontosabban kalkulálható. Perinatális munkacsoportunk adatai szerint a 24-32. terhességi héten alkalmazott DFCS kezelés új, biztató módszer az RDS profilaxisában olyan magas rizikójú terhességekben, ahol a koraszülés lezajlása 24-48 órán belül várható, az ANCS terápia kontraindikált (diabetes mellitus), illetve, ha a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekből (súlyos PE és/vagy IUGR) elkerülhetetlen, és a magzatvíz-vizsgálat eredménye a fetális tüdő éretlenségét igazolja.

A pulzatis és szinkódolt Doppler-ultrahangtechnika segítségével lehetővé vált a feto-placentaris keringés tanulmányozása. A CPA és a közelmúltban a 3D-CPA perinatológiába való bevezetésével lehetőség nyílt a humán magzat alacsony véráramlású szerveinek perfúziós vizsgálataira. Anyai betamethasone kezelést követően különböző szerzők eltérő változásokat észleltek az a. uterina, a köldökartéria, az ACM véráramlási görbéinek jellegzetességeiben, a placentaris vascularis rezisztencia hemodinamikai változásaiban. A corticosteroidok erős, direkt vasodilatátor hatást fejtenek ki in vitro humán, terminusban izolált köldökartériából kimetszett gyűrűk rezisztenciájára, ezáltal magyarázattal szolgálva az ANCS terápia korábban nem értelmezett vascularis hatásaira.

A jelen tanulmányban a DFCS kezelés a placentaris vascularis rezisztencia azonnali, átmeneti növekedését okozta, amit a köldökartéria PI-értékeinek átmeneti növekedése jelzett. Ez ellentétben áll a korábban említett tanulmányok eredményeivel, azonban a gyógyszer adásának módja (anyai versus direkt magzati) különbözik. Amennyiben a betamethasone-t közvetlenül a magzatnak adjuk, a gyógyszer farmakokinetikája, metabolizmusa, és kiürülése alapvetően eltérhet az anyai glucocorticoid terápiáétól, és magyarázhatja az eredményekben észlelt

különbségeket. *Moss és mtsai* szerint a magzati tüdő érését fokozó, de IUGR-t nem okozó dózisban adott direkt fetalis betamethasone injekció eredményeképpen kialakult nagyon magas magzati keringő betamethasone koncentráció gyorsan kiürül a fetalis keringésből. Ezzel szemben anyai betamethasone injekció hatására tartósan alacsony magzati betamethasone koncentráció alakul ki, mely úgy tűnik elégséges ahhoz, hogy IUGR-t okozzon.

A DFCS injekciót követően rövid idővel mért magasabb köldökartéria PI-érték az invazív beavatkozás után közvetlenül észlelt csökkent magzati szívfrekvencia következménye lehet. A direkt magzati betamethasone injekciót követően egy nappal már nem volt kimutatható semmilyen szignifikáns hemodinamikai változás a köldökartéria vascularis rezisztenciájában, mely arra enged következtetni, hogy a betamethasone gyorsan eliminálódott a magzati keringésből. A magzati cerebrális keringés nem változott közvetlenül a DFCS injekciót követően, azonban megnövekedett agyi véráramlás volt megfigyelhető az ACM-ban az invazív beavatkozást követően 1 nappal. Az ACM áramlási impedanciájában megfigyelt csökkenés (PI↓) értelmezhető a hypoxaemia miatt kialakuló centralizáció (ún. "brain-sparing" effektus) jeleként a magzati állapotromlás folyamatában, de a steroid receptorhoz való kötődés következményeként fennálló magasabb agytörzsi aktivitás is eredményezhet hasonló változásokat.

A 2D-CPA-val nyert ultrahangjelek számítógépes elemzése révén *Dubiel és mtsai* kimutatták, hogy a magzati tüdő véráramlása fokozódik 4 nappal az ANCS kezelést követően. A jelen tanulmány során a magzati tüdőkeringésben megfigyelt jelentős áramlás-fokozódás részben magyarázható a direkt magzati intramuszkuláris betamethasone pulmonális artéria-, és vénatónusra kifejtett hatásával. Állatkísérletes tanulmányokban bizonyították, hogy a magzatnak egyszeri dózisban adott betamethasone kezelés potenciózza ezen erekben az isoproterenol és prosztaglandin E₂, valamint NO-mediálta relaxációt.

A DFCS terápia 1996-ban történt bevezetése óta a kezelésben részesült koraszülöttek utánkövetéses vizsgálata ezidáig semmilyen káros hatást nem mutatott ki a postnatalis fejlődésben. A DFCS kezelés az ANCS terápia alternatívája és teoretikusan a gyógyszer ideális adagolási módja, hiszen a „célszerv” tulajdonképpen a méhen belüli magzat. A gyógyszer direkt magzati adása mellett szól az is, ha az anyai kezelés kontraindikált. A jelen tanulmány adatai azt igazolják, hogy a DFCS terápia hatására fokozódik a magzati cerebrális és pulmonális véráramlás, a köldökartéria véráramlásában azonban nem észlelhető permanens hemodinamikai változás. Ezen új terápiás módszer az ANCS kezelés alternatívája lehet az RDS profilaxisában PE és/vagy IUGR-val szövődött magas-rizikójú terhességekben.

A polycystás ovariumok három-dimenziós ultrahang-jellegzetességei sebészi és gyógyszeres kezelést követően

A laparoszkópiát követően tett megfigyelések

A laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció serum gonadotropin és androgén, illetve vizelet steroid hormon-koncentrációkra, valamint a 3D-CPA-val elemzett ovarialis véráramlásra és vascularitásra gyakorolt hatásait és összefüggéseit PCOS-s betegekben még nem vizsgálták.

Clomiphen citrát-rezisztens meddő PCOS-s betegek laparoszkópos sebészi kezelése hatékony a fertilitás helyreállításában. Az ovarialis elektrokauterizációt követően a gonadotropinokkal történő stimulációra adott folliculáris válasz sokkal effektívebb a diathermia előttivel összehasonlítva. A petefészek sebészi manipulációja azonban nem hatásos a hirsutizmus csökkentésében.

A 3D-CPA klinikai gyakorlatba történő bevezetésével a vizsgálandó szövet-régió totál vascularitása és véráramlása interaktíve tanulmányozható 3D-multiplanáris megjelenítésben, míg a rekonstruált szöveti „3D-image” az angiográfiás ábrázolásra emlékeztető képet nyújt. A közelmúltban megjelent közlemények eredménye egybehangzóan azt mutatta, hogy PCOS-ban az ovariumok volumene nagyobb. A PCO stroma a normál petefészek stromához képest vascularizáltabb. Hypophysis „down-reguláció” kapcsán a domináns és non-domináns petefészek között megfigyelt különbségek eltűnnek, azonban PCO-k esetében sem a stromális echogenitás, sem pedig a stroma vascularitas nem változik rövid-idejű GnRH agonista terápia hatására. *Pan és mtsai* kimutatták, hogy a petefészek-stroma áramlási intenzitása az öregedési folyamattal párhuzamosan csökken. *Nardo és mtsai* PCOS-s nőbetegeknél azt észlelték, hogy csak a totál petefészek volumen, a folliculáris volumen, és a preantralis folliculus szám mutat pozitív korrelációt a serum FSH és LH koncentrációkkal, a T szintekkel azonban nem, és nincs összefüggés az ovarialis stroma-volumen és a serum FSH, LH, és T szintek között. *Tulandi és mtsai* clomiphen citrát-rezisztens PCOS-s betegekben a petefészek volumen szignifikáns csökkenését figyelték meg a sebészi kezelést követően 1 héttel.

A jelen tanulmányban PCOS-s betegekben megmértük az ovarialis volument, 3D-CPA és histogram analízis segítségével elemeztük és számszerűsítettük az ovarialis véráramlást laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció előtt és után, és egyidejűleg összehasonlítottuk a laparoszkópos elektrokauterizáció serum és vizelet hormonokra kifejtett hatásait a 3D-szonográfiai leletekkel. Egyetértünk *Pan és mtsai* azon megfigyelésével, hogy a Doppler-szignálok teljes ovariumban történő számszerűsítése 3D-CPA és histogram analízis segítségével pontosabb módszer, mint a konvencionális 2D-Doppler-technikával történő mérés. A véráramlás

(FI) és vascularisatio (VI), valamint a két paraméter együttese (VFI) csak 3D-CPA-val tanulmányozható.

Tanulmányunkban a PCO volumen szignifikánsan csökkent, és a 3D-CPA fokozott intraovariális áramlási intenzitást igazolt laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció után. A laparoszkópos sebészi beavatkozást követő serum és vizelet hormonális változások összhangban állnak a 3D-szonográfiai jellemzők változásaival. A non-invazív 3D-CPA és histogram analízis segítségével számszerűsített petefészek véráramlási paraméterek valószínűleg az ovarialis működést és nyugalmi állapotot legpontosabban tükröző változók. A csökkent ovarialis volumen a csökkent androgén termeléssel áll összhangban, míg a fokozott petefészek véráramlás (FI↑, VFI↑) és a fejlődő folliculusok körüli részleges neovascularisatio (VI↑) az ovarialis szövetet hozzáférhetővé teszi a magas keringő FSH serumszintek számára. Ennek eredményeképpen beindul a folliculáris fejlődés, helyreáll a menstruációs ciklicitás, és a fertilitási esély nő.

Tanulmányunkban a vizsgálati csoport alacsony esetszáma miatt nem vonható korreláció a klinikai eredmények (ovulációs ráta, terhességi arány) és a véráramlás, illetve neovascularisatio változásai között. Ehhez nyilvánvalóan nagyobb esetszám és további vizsgálatok szükségesek. Tanulmányunkban 4 fő eredményességi mutatót (serum gonadotropin és androgén hormon koncentrációk, valamint petefészek volumen és 3D-CPA-s áramlás) hasonlítottunk össze 4 különböző időpontban (sebészi beavatkozás előtt, továbbá 1 héttel, 1 és 4 hónappal a műtétet követően). Ezen több-paraméteres összehasonlítás statisztikai problematikájának megoldására megbízhatóbb lett volna az alfa-szint Bonferroni féle korrekciója, de tanulmányunk célja ezen kis esetszámmal az volt, hogy a klinikai szempontból fontos esetleges tendenciákra rávilágítsunk. Számunkra az eredményességi mutatók többszörös összehasonlítása önmagában is lényegesnek tűnt.

A jelen adatokból egyértelműen kitűnik, hogy az ovarialis volumen és véráramlási paraméterek laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követő változásai hozzájárulnak, és részben megmagyarázzák a bekövetkező hormonális eltéréseket és következményes klinikai eredményeket. A hüvelyi 3D ultrahangtechnika színekódolt Doppler-angiográfián alapuló, számítógép-vezérelt histogram analízissel kombinálva hasznos, kiegészítő, non-invazív módszer lehet a klinikai paraméterek és a véráramlási változások összehasonlításában PCOS-s betegeknel.

A gyógyszeres kezelést követő jellegzetességek

GnRH analóg

A hosszú-hatású GnRH agonista kezelés PCOS-ban hatékonyan csökkenti a serum LH, E₂, és androgén szinteket, melyet saját eredményeink és korábbi közlemények egyaránt

igazoltak. A vizelet steroid-profil gázkromatográfiás meghatározása érzékeny módszer a rövid-hatású GnRH kezelés melletti steroid hormontermelés változásainak monitorizálására. Tanulmányunkban a vizelet steroid profil gázkromatográfiás elemzését a GnRH agonista kezelés melletti steroid ürítés monitorizálásán túl a PCOS diagnózisához is felhasználtuk. A PCOS-ban karakterisztikus az emelkedett 5α -reduktáz enzimaktivitás. Az enzim a testosteront biológiailag aktív 5α -dihydrotestosteronná konvertálja az androgén-dependens célszervekben, és fokozott aktivitása hirsutismust okoz. A fokozott 5α -reduktáz enzimaktivitás nemcsak az 5α -androgén metabolitok termelését növeli, hanem a hepaticus cortisol metabolismust is indukálja, melyet a fokozott aTHF termelés is tükröz. Ily módon az 5α - és 5β -steroidok aránya (An-Et és aTHF-THF), valamint az AM-CM arány jellegzetesen emelkedett PCOS-ban. Ezek a vizsgálati leletek segítenek a PCOS diagnózisának megerősítésében: a tanulmányunkban résztvett PCOS-s betegeknel is emelkedett arány-értékeket észleltünk GnRH agonista terápia előtt. A hosszú-időtartamú GnRH agonista kezelés hatására az androgén termelés csökkenése és a steroid metabolizmus normalizálódása (csökkenő 5α -reduktáz enzimaktivitás) volt megfigyelhető gázkromatográfiával PCOS-s betegekben, bár az 5α -reduktáz enzimaktivitás egészséges nők értékeihez képest még mindig számottevően magasabb maradt negyedéves GnRH agonista kezelés után is.

A serum gonadotropin és steroid hormon-, valamint a gázkromatográfiás vizelet steroid ürítési profil-meghatározások egyaránt alátámasztják, hogy a hosszú-hatású GnRH analóg kezelés hatékony a PCOS-ra jellemző hyperandrogenismus csökkentésében.

A klinikai eredményeket illetően negyedéves GnRH analóg kezelés hatására a hirsutismus mértéke csökkent, de szignifikáns javulás eléréséhez valószínűleg hosszabb időtartamú, vagy kombinált kezelésre van szükség. A GnRH agonista kezelés contraceptivumokkal való kombinálásával csökkenthető a PCOS-s betegek hyperandrogenismusa és a kezelést követően nagyobb eséllyel áll helyre a menstruációs ciklus. Emellett, a kombinált terápia hatékony lehet a hosszú-időtartamú GnRH agonista kezelés során fellépő, legtöbb betegben nem szignifikáns, reverzibilis csontritkulás csökkentésében. Tanulmányunkban a csontritkulás nem volt patológiás mértékű negyedéves kezelés után. A DEXA vizsgálat hasznos azon PCOS-s betegek kiválasztásában, akiknek orális contraceptivumokkal kombinált terápiára lehet szüksége GnRH agonista kezelés alatt, mivel az iniciális BMD-értékük prepatológiás.

A hosszú-hatású GnRH agonista kezelés hatékonyan szuppresszálja PCOS-s betegekben az ovarialis androgén túltermelést, és ez érzékenyen monitorizálható a vizelet steroid-ürítési

profil gázkromatográfiás vizsgálatával és az 5α -reduktáz enzimaktivitást reprezentáló specifikus steroid-ürítési hányadosok meghatározásával.

Tanulmányunkban 3 hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően szignifikánsan csökkent az endovaginális 3D-ultrahanggal mért petefészek volumen, és a negyedéves kúra végére egy kezdeti „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkent az intraovariális vascularisatio és keringés.

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5α - és AM az ovarialis volumennel és intraovariális keringési paraméterekkel párhuzamosan csökkentek, azaz, a serum és vizelet hormonális változások tükröződtek a PCO-k mérhető, 3D-szonográfiai volumen, és flowmetriás adat-változásaiban. A csökkent ovarialis volumen az androgén túltermelés csökkenésével áll összefüggésben, míg a csökkent petefészek vascularisatio és véráramlás ($VI\downarrow$, $FI\downarrow$, $VFI\downarrow$) a GnRH agonista terápia melletti szuppresszált ovarialis működést és a következményes tüszőérés gátlást ($E_2\downarrow$, szekunder amenorrhoea) jelzi.

Az intraovariális véráramlási paraméterek számszerűsítésével a non-invazív 3D-CPA és histogram analízis alkalmas a petefészek működési és nyugalmi állapotainak eldifferenciálására.

Metformin

Inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben az inzulin érzékenység fokozódását figyelték meg már 4-hetes metformin kezelést követően. Ezzel egyidejűleg a menstruációs cikluszavarok javulnak. Három-hónapos metformin terápia eredményeképpen spontán ovuláció és normál menstruációs ciklicitás érhető el. Az ovulációs ráta növekedése független a testsúly csökkenésétől. Napi 1×850 mg dózis hatására szignifikánsan emelkedik a serum E_2 szint már 1 héttel a terápia megkezdését követően. Ezzel szemben a keringő inhibin-B és T koncentrációk változatlanok maradnak, mely azt sugallja, hogy a javuló tüszőérés ellenére nem következik be változás az egyéb ovarialis metabolizmusban. Vizsgálati eredményeink összhangban állnak ezen irodalmi adatokkal: a 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E_2 szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, ugyanakkor a kiindulási serum T szintek változatlanul magasak maradtak. A serum E_2 koncentráció emelkedésével párhuzamosan, 4 hónappal a metformin kezelés bevezetés után biokémiaiilag is igazoltuk az ovulációt.

A reproduktív-, és cikluszavarok metformin terápiát követő látványos javulása független a testsúly és BMI változásaitól, és nem mutat korrelációt a serum LH és androgén hormon paraméterekkel. Ezen adatokkal egybehangzóan tanulmányunkban az egyéves metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat, és klinikailag nem mérséklődött a PCOS-hoz társult hirsutismus sem.

Más szerzők az inzulin metabolizmus, a sexhormon-kötő globulin, és az androgén szintek javulását észlelték, és igazolták a metformin theca sejtekre gyakorolt, androgén termelést csökkentő direkt hatását. A különböző tanulmányok eredményei közötti eltéréseket részben az magyarázhatja, hogy a súlyos hyperandrogenismus nem volt a tanulmányba kerülés előfeltétele.

Eisenhardt és mtsai szerint a metformin terápia sikeressége PCOS-s betegekben az inzulin-rezisztencia mértékétől függ. Teoretikusan, metformin terápiával a legjobb ovulációs eredményeket meddő, és súlyosan inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben érhetünk el. Tanulmányunkban az inzulin-rezisztenciát nem vizsgáltuk, ezért a 6 metformin-kezelt beteg feltehetően heterogén csoportot alkotott az inzulin-rezisztencia tekintetében.

Az irodalmi adatokat áttekintve nem találtunk részletes utalást a petefészkek volumenének és az intraovariális keringési viszonyok transvaginalis 3D ultrahangtechnikával történő tanulmányozásáról hosszantartó (>3 hónap) metformin kezelésben részesült PCOS-s betegekben. Vizsgálati eredményeink szerint az átlagos petefészkek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kisfokban nőtt 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően. Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az intraovariális vascularisatiót reprezentáló VI mutatók és az intraovariális keringési viszonyokat tükröző FI és VFI értékek. Ennek oka feltehetően a javuló folliculáris fejlődésben keresendő, mely összhangban áll a serum E2 szint emelkedésével.

Következtetések. Az eredmények gyakorlati hasznosítása

A „Célkitűzések” fejezetben feltett kérdésekre az általam végzett vizsgálatok eredményei alapján az alábbi válaszokat adom, és a következő megállapításokat teszem:

A három-dimenziós ultrahang jelentősége a magzati diagnosztikában

A nagyfelbontású ultrahang előnyei megnövelték ismereteinket a normális embrionális és magzati fejlődésről, ezzel javították a jelentős számban előforduló komplex anomáliák prenatalis diagnosztizálását. A veleszületett rendellenességek kialakulását egyre nagyobb számban tudtuk megérteni ultrahangvizsgálattal történő sorozatos nyomonkövetéssel. A korszerű 2D ultrahang bár nagyon pontos, mégis korlátozott értékű azáltal, hogy a vizsgált terület síkjainak száma behatárolt. A 3D ultrahang forradalmasította az ultrahang-képalkotást, mivel ábrázoló kapacitása korlátlan síkban képes a vizsgált területet vizualizálni. A képi megjelenítés számos módszerének összegzésével a 3D ultrahang potenciálisan előlépett a diagnosztikus képalkotó eljárások első helyére a szülészetben.

A 3D ultrahangtechnika elmúlt években tapasztalt rohamos fejlődése főleg annak volt köszönhető, hogy rendelkezésre álltak fejlett, számítógépes processzor-egységek. Az 1980-as évek elején a 3D ultrahangtechnika első-generációs készülékei ún. „pseudo-3D” képet alkottak a három ortogonális sík szimultán megjelenítésével. A modern rendszerek képesek felszíni és transzparens nézetek akár együttes ábrázolására is. A felszíni struktúrákból és a transzparensen megjelenített magzati képletekből rekonstrukciós eljárással ábrázolhatók a térbeli anatómiai viszonyok.

A 3D ultrahangtechnika legfőbb előnyei a diagnosztikus pontosság, gyorsaság, reprodukálhatóság, a coronális síkban való ábrázolás, néhány milliméteres képletek in vivo térbeli ábrázolása, és a fotorealisztikus képi megjelenítés. A 3D volumetriás és power Doppler-vizsgálatok, a color histogram analízis szövetek és szervek szerkezetének és áramlási viszonyainak kvantitatív vizsgálatát teszik lehetővé. A felületi defektusok vizsgálata, a csontvázrendszer plasztikus transzparens megjelenítése, a belszervek térfogat mérése, a véráramlás térbeli ábrázolása és számszerűsítése a perinatalis medicinában az embrió és a magzat anatómiai és élettani viszonyainak komplex elemzését eredményezik. Ebből következően számos fejlődési rendellenesség korábban és pontosabban diagnosztizálható.

A vizsgálandó terület pontos megítéléséhez fontos a megfelelő ábrázolási mód kiválasztása. Az ún. „surface” üzemmód a felszíni struktúrák demonstrálására alkalmas (pl. magzati arc). A transzparens maximum üzemmódot az erősen reflektív képletek (skeleton) megjelenítésére használjuk. Az ún. „minimum üzemmód” a non-reflektív területeknél használatos (folyadék tartalmú, echoszegény képletek). A röntgen üzemmód a testszerkezetről ad röntgenképszerű benyomást. Az egyes üzemmódokat különböző arányban kombinálhatjuk, így a lehetséges legtöbb információt hordozó képet állíthatjuk elő a vizsgálandó területről.

A második és harmadik trimeszterben a 3D ultrahangvizsgálat lehetővé teszi magzat teljesen újszerű, vizuális észlelését. A leglátványosabb benyomást keltő képeket a felületi rekonstrukciós technika által nyújtott szoborszerű megjelenítés adja. A magzat felszíni rendellenességei szelektíven ábrázolhatók, és a defektus kiterjedése meghatározható bármely térbeli síkban.

A különböző ábrázolási módok a vizsgált struktúrák kihangsúlyozásával fejlesztik a diagnózis pontosságát, elősegítik a különböző területek közti összefüggések megértését. Ez a módszer lényeges segítség az összetett, több szervrendszert érintő rendellenességek megértésében. Az izolált vagy kromoszóma rendellenességre jellemző ún. „minor anomáliák” a felületi rekonstrukciós technika révén könnyebben ismerhetők fel 3D-ben a portrészzerű volumenképek forgatásával, illetve 4D-ben valós-idejű mozgásban.

A terhesség harmadik trimeszterében rizikóterhesek korai kiemelésére nyílik lehetőség. A pontos és korai diagnózis előfeltétele a helyes terápia bevezetésének nem-invazív gyógyszeres és invazív méhen belüli kezelések esetén egyaránt. Ezen eljárások a koraszülöttek, ezen belül is az igen alacsony súlyú magzatok életkilátásait és életminőségét számottevően növelhetik.

A 3D ultrahangvizsgálatnál tetszőleges síkok megjelenítése révén a tomogramok beállításainak gyakorlatilag nincsenek korlátai. Ez jelentősen csökkenti a vizsgálófej mozgásának, vagy a magzati struktúrák kedvezőtlen pozíciójának akadályait, mellyel gyakran találkozunk a 2D ultrahangvizsgálat során.

A digitális képalkotás és archiválás lehetővé teszi, hogy a beteg jelenléte nélkül tovább vizsgálódjunk. Az archiválás csökkenti a vizsgálati időt, és a terhesre rótt felesleges ultrahang-expozíciót, ugyanakkor lehetőséget ad retrospektív „off-line” analízisre anélkül, hogy bármilyen fontos adat elveszne. A rögzített képanyag ismételt vizsgálatával pontosíthatjuk a már felismert rendellenességeket, korábban fel nem ismert elváltozásokat szűrhetünk ki, az elektromos radír („electric scalpel”) segítségével a felesleges struktúrák és műtermékek eltávolíthatók, és az ún. telemedicina révén szakmai és interdiszciplináris hazai vagy akár nemzetközi konzultációs lehetőséget vehetünk igénybe.

A 3D ultrahangnak természetesen van hátránya és korlátja a magzati diagnosztikában, amelynek legtöbbször a technika további rohamos fejlődésével valószínűleg megoldódik. A rapid magzatmozgások „live 3D” üzemmódban is mozgási műtermékeket produkálnak, ami sok esetben lehetetlenné teszi a vizsgálatot és az értékelést. A vizsgált volumen részletes analízise még mindig rendkívül időigényes. Oligohydramnion számottevően megnehezíti a 3D/4D-ábrázolást és pontatlanságot eredményez. A 3D ultrahangtechnika a szakterületen belül magasan képzett vizsgálószemélyzetet és nagyteljesítményű hardvert igényel.

A rutin 2D ultrahang-, és célzott 3D ultrahangvizsgálattal feltételezett prenatalis diagnózist a fetó-patológiai illetve postnatalis klinikai vizsgálattal összehasonlítva a 2D ultrahangvizsgálat szenzitivitása 72,4% volt, szemben a 3D ultrahangvizsgálat 98,3%-os találati biztonságával az összes észlelt fejlődési rendellenességet figyelembe véve. A 2D ultrahangvizsgálattal történt szűrés hatékonysága meghaladta a 90%-ot anencephalia, hasfalzáródási defektus, nyaki hygroma, és uropoetikus malformatio esetén, és jobb, mint 80% volt ventriculomegalia és skeletális anomália esetén. A 2D ultrahangvizsgálat rossz hatásfokkal szűrte a velőcső záródási defektusokat.

A célzott diagnosztikus 3D ultrahangvizsgálat szenzitivitása 100%-os volt anencephalia, ventriculomegalia, holoprosencephalia, ajakhasadék, cystikus hygroma, rekeszsérv, gastroschisis és omphalokele, a húgyutak anomáliái, petefészek cysta, és skeletális rendellenességek esetén. A

3D vizsgálat kitűnő hatékonyságúnak bizonyult velőcső defektusok esetén is (96%-os szenzitivitás).

Amennyiben a rutin terhességi szűrővizsgálatokat prenatalis diagnosztikai központokban, magasan képzett, „B” és „C” jártassági vizsgával rendelkező orvosok végzik nagyfelbontóképességű 2D ultrahangkészülékekkel, a szűrés hatékonysága velőcső defektusokat kivéve meghaladhatja a 80%-ot. A 2D-technikával kiszűrt, gyanított rendellenességek végső diagnózisa tovább pontosítható célzott, diagnosztikus 3D/4D ultrahangvizsgálattal.

A 3D/4D ultrahangtechnika plasztikus képalkotásának szülőkre gyakorolt érzelmi és lélektani hatását kihasználva, nyereségorientált üzleti vállalkozás (ún.: „entertainment ultrasound”) bontakozott ki világszerte. Számos tudományos társaság deklarálta, hogy a modern 4D vizsgálóberendezések emlékultrahang-felvételek készítésére történő alkalmazása nem támogatható a magzatra rótt, ellenőrizhetetlen mértékű ultrahang-expozíció, másrészt a tevékenység által keltett hamis szülői biztonságérzet miatt. A nem orvosi 4D ultrahangvizsgálat során történő, véleményezést nélkülöző magzatábrázolás („baba mozizás/fényképezés”) nem egyeztethető össze az orvosi gyógyító-megelőző tevékenységgel még akkor sem, ha az egészséges terhes populáció részéről nem elhanyagolhatóan jelentős az igény ilyenfajta ultrahangvizsgálatokra. A látványos, hatásvadász „babamozi-felvétel” esetleg abban a téves hitben ringathatja a szülőket, hogy minden normális, és a szakember által végzett további részletes áttekintés szükségtelen. Ugyancsak alapvető hiba, hogy nem hangzik el felvilágosítás az ultrahangvizsgálat diagnosztikai hatékonyságáról sem. A „babamozi” szolgáltatás legnagyobb veszélye, hogy alááshatja az egyébként páratlan potenciált magában rejtő 3D/4D ultrahangvizsgáló módszer hitelét és a vizsgálókba vetett bizalmat egyaránt. Szerencsére, legalábbis Magyarországon, az emlékultrahang készítésével foglalkozó „babamozi” vállalkozások többsége kinyilatkoztatja, akár írásos formában is, hogy nem egészségügyi tevékenységet végez, és nem helyettesíti a terhességi ultrahang szűrővizsgálatokat.

A 3D/4D ultrahangtechnika értékes helyet nyert a prenatalis magzati diagnosztikában, és számos, napjainkban még kiaknázatlan lehetőséggel bír. Jelenléte kívánatos lenne minden modern perinatalis centrumban. Le kell szögezni azonban, hogy mind költségigényessége, mind a kellő hazai gyakorlati tapasztalat hiánya miatt rutin szülészeti szűrővizsgálatra való használata nem javasolt. Ezirányú vizsgálatokat akkreditált szülészeti intézetekben, érvényes ultrahang-jártassági vizsgával rendelkező személyek 2D ultrahangkészülékekkel kell végezzék. Fontosnak tartom a 3D/4D ultrahangtechnikával kapcsolatos szülészeti ismeretanyag folyamatos további bővítését, melyre hazai és nemzetközi fórumokon a lehetőség biztosított.

A két-dimenziós és a térbeli ultrahang jelentősége direkt magzati corticosteroid kezelés hemodinamikai hatásainak elemzésében

Az ANCS profilaxis széleskörű alkalmazása továbbra is elsődleges fegyver a koraszülöttek RDS-jának csökkentésére.

Perinatális munkacsoportunk adatai szerint a 24-32. terhességi héten alkalmazott DFCS kezelés új, biztató módszer az RDS profilaxisában olyan magas rizikójú terhességekben, ahol:

1. A koraszülés lezajlása 24-48 órán belül várható,
2. az ANCS terápia kontraindikált (diabetes mellitus),
3. művi koraszülés esetén, ha a terhesség terminálása kombinált anyai/magzati érdekből (súlyos PE és/vagy IUGR) elkerülhetetlen, és a magzatvíz-vizsgálat eredménye a fetális tüdő éretlenségét igazolja.

A PTE Szülészeti Klinikáján humán vonatkozásban elsőként bevezetett DFCS terápia alkalmazására csak jól felszerelt intézetben – ahol az invazív beavatkozás és az intenzív neonatológiai ellátás személyi és tárgyi feltételei adottak – körültekintő mérlegelés után, válogatott esetekben kerülhet sor. A DFCS terápia 1996-ban történt bevezetése óta a kezelésben részesült koraszülöttek utánkövetéses vizsgálata ezidáig semmilyen káros hatást nem mutatott ki a postnatalis fejlődésben. A DFCS kezelés az ANCS terápia alternatívája és teoretikusan a gyógyszer ideális adagolási módja, hiszen a „célszerv” tulajdonképpen a méhen belüli magzat. A gyógyszer direkt magzati adása mellett szól az is, ha az anyai kezelés kontraindikált.

A DFCS kezelés a placentaris vascularis rezisztencia 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal mért azonnali, átmeneti növekedését okozta, mely az invazív beavatkozás után közvetlenül észlelt csökkent magzati szívfrekvencia következménye lehet. A direkt magzati betamethasone injekciót követően egy nappal azonban már semmilyen szignifikáns hemodinamikai változás nem volt kimutatható 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal a köldökartéria vascularis rezisztenciájában.

A magzati cerebrális keringés nem változott közvetlenül a DFCS injekciót követően, azonban megnövekedett agyi véráramlás volt megfigyelhető az ACM-ban az invazív beavatkozást követően 1 nappal. Az ACM áramlási impedanciájában 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal megfigyelt csökkenés (PI↓) értelmezhető a hypoxaemia miatt kialakuló centralizáció (ún. "brain-sparing" effektus) jeleként a magzati állapotromlás folyamatában, de a steroid receptorhoz való kötődés következményeként fennálló magasabb agytörzsi aktivitás is eredményezhet hasonló változásokat.

DFCS kezelés eredményeképpen fokozódik a magzati tüdő 3D-CPA-val mért véráramlása. A magzati tüdőkeringésben 3D-CPA-val megfigyelt jelentős áramlás-növekedés részben magyarázható a direkt magzati intramuszkuláris betamethasone injekció pulmonális artéria-, és véna-tónusra kifejtett hatásával. Állatkísérletben a magzatnak egyszeri dózisban adott betamethasone kezelés potenciózza ezen erekben az isoproterenol és prosztaglandin E₂, valamint NO-mediálta relaxációt.

DFCS terápia hatására fokozódik a magzati cerebrális és pulmonális véráramlás, a köldökartéria véráramlásában azonban nem észlelhető permanens hemodinamikai változás 2D pulzus Doppler-ultrahangvizsgálattal és 3D-CPA-val.

A DFCS kezelés, mint új terápiás módszer, az ANCS kezelés racionális alternatívája lehet az RDS profilaxisában PE és/vagy IUGR-val szövődött magas-rizikójú terhességekben.

Három-dimenziós ultrahanggal tett megfigyelések polycystás ovarium szindrómában sebészi és gyógyszeres kezelést követően

Laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció után a PCO volumen szignifikánsan csökkent, és a 3D-CPA fokozott intraovariális áramlási intenzitást igazolt.

A laparoszkópos sebészi beavatkozást követő serum és vizelet hormonális változások összhangban állnak a 3D-szonográfiai jellemzők változásaival, más szóval korrelálhatnak a PCO-k mérhető 3D-volumen, és vascularis áramlási adatainak változásaival.

A non-invazív 3D-CPA és histogram analízis segítségével számszerűsített petefészek véráramlási paraméterek valószínűleg az ovarialis működést és nyugalmi állapotot legpontosabban tükröző változók. A csökkent ovarialis volumen a csökkent androgén termeléssel áll összhangban, míg a fokozott petefészek véráramlás (FI↑, VFI↑) és a fejlődő folliculusok körüli részleges neovascularisatio (VI↑) az ovarialis szövetet hozzáférhetővé teszi a magas keringő FSH serumszintek számára. Ennek eredményeképpen megindul a folliculáris fejlődés, helyreáll a menstruációs ciklicitás, és a fertilitási esély nő.

Az ovarialis volumen és véráramlási paraméterek laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követő változásai részben megmagyarázzák a bekövetkező hormonális eltéréseket és következményes klinikai eredményeket PCOS-ban.

A hüvelyi 3D ultrahangtechnika szinkódolt Doppler-angiográfián alapuló, számítógép-vezérelt histogram analízissel kombinálva hasznos, kiegészítő, non-invazív módszer lehet a klinikai paraméterek és a véráramlási változások összehasonlításában PCOS-s betegeknel laparoszkópos petefészek elektrokauterizációt követően.

Negyedéves GnRH analóg kezelés hatására PCOS-s betegeknél a hirsutismus mértéke csökkent, de szignifikáns javulás eléréséhez valószínűleg hosszabb időtartamú, vagy kombinált kezelésre van szükség.

Három hónappal a megkezdett GnRH analóg kezelést követően szignifikánsan csökkent az endovaginális 3D-ultrahanggal mért petefészek volumen, és a negyedéves kúra végére egy kezdeti „flare-up”-effektust követően fokozatosan csökkent az intraovariális vascularisatio és keringés PCOS-s betegeknél.

A GnRH analóg terápia hatására a serum LH és T koncentrációk, valamint a vizelet 5α - és AM az ovarialis volumennel és intraovariális keringési paraméterekkel párhuzamosan csökkentek, azaz, a serum és vizelet hormonális változások tükröződtek a PCO-k mérhető, 3D-szonográfiai volumen, és flowmetriás adat-változásaiban. A csökkent ovarialis volumen az androgén túltermelés csökkenésével áll összefüggésben, míg a csökkent petefészek vascularisatio és véráramlás ($VI\downarrow$, $FI\downarrow$, $VFI\downarrow$) a GnRH agonista terápia melletti szuppresszált ovarialis működést és a következményes tüszőérés gátlást ($E_2\downarrow$, szekunder amenorrhoea) jelzi.

Az intraovariális véráramlási paraméterek számszerűsítésével a non-invazív 3D-CPA és histogram analízis alkalmas a petefészek működési és nyugalmi állapotainak eldifferenciálására.

PCOS-s betegeknél 12-hónapos metformin terápia hatására a serum E2 szint folyamatos enyhe emelkedését figyeltük meg, ugyanakkor a kiindulási serum T szintek változatlanul magasak maradtak. A serum E2 koncentráció emelkedésével párhuzamosan, 4 hónappal a metformin kezelés bevezetés után biokémiailag is igazoltuk az ovulációt.

Az egyéves metformin kezelés nem befolyásolta a serum LH, T, és FSH koncentrációkat, és klinikailag nem mérséklődött a PCOS-hoz társult hirsutismus sem.

Teoretikusan, metformin terápiával a legjobb ovulációs eredményeket meddő, és súlyosan inzulin-rezisztens PCOS-s betegekben érhetünk el.

PCOS-s betegekben az átlagos petefészek volumen nem változott szignifikáns mértékben az egyéves metformin terápia alatt, bár kiindulási értéke kismértékben nőtt 12 hónappal a megkezdett metformin kezelést követően. Az egyéves metformin kúra során szignifikánsan növekedtek az intraovariális erezettséget (vascularisatiót) reprezentáló VI mutatók és az intraovariális keringési viszonyokat tükröző FI és VFI értékek. Ennek oka a javuló folliculáris fejlődésben keresendő, mely összhangban áll a serum E2 szint emelkedésével.

Publikációs jegyzék

Témakörben megjelent közlemények és idézhető absztraktok jegyzéke

Magyar nyelven

1. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: Új eljárások a respiratoricus distress szindróma megelőzésére. *Magyar Nőorv L*, 60: 189-194, 1997
2. Arany A, **Vizer M**, Wilhelm F, Szabó I: A háromdimenziós ultrahangtechnika alkalmazása a szülészetben. *Magyar Nőorv L*, 68: 87-94, 2005

Angol nyelven

1. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: *In utero* fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 76 (Suppl 167:3): 12, 1997 **IF: 1,166**
2. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**: Changes in fetal heart-rate variation after *in-utero* betamethasone treatment (abstract). *Proceedings of the 3rd International Symposium on Diabetes and Pregnancy, Rome. Diab Nutr Metab*, 10 (Suppl 6): 26, 1997 **IF: 0,647**
3. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Novel method to prevent respiratory distress syndrome (abstract). *Prenatal and Neonatal Medicine*, 3 (Suppl 1): 32, 1998
4. Tamás P, Csermely T, Ertl T, **Vizer M**, Szabó I, Prievara FT: Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate midtrimester hypertension. A pilot study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 47: 210-213, 1999 **IF: 0,812**
5. Kaiser L, **Vizer M**, Arany A, Veszprémi B: Correlation of prenatal clinical findings with those observed in fetal autopsies: pathological approach. *Prenat Diagn*, 20: 970-975, 2000 **IF: 1,475**
6. Szabó I, **Vizer M**, Halvax L: Amnioinfusion to prevent pulmonary hypoplasia after premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184: 1583-1584, 2001 **IF: 2,518**
7. Ertl T, Mónos M, **Vizer M**, Hadzsiev K, Sárkány I, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Pulmonary adaptation of preterm infants after in utero direct fetal steroid administration to prevent respiratory distress syndrome (abstract). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 11 (Suppl 1): 29, 2002
8. Szilágyi A, **Vizer M**, Feledi É, Szabó I: Significance of intrauterine fetal surveillance in improving perinatal mortality and morbidity in diabetes complicated pregnancy. *Diabetologia Hungarica*, 10 (Suppl 2): 67-71, 2002

9. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Effects of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian volume, blood flow and vascularisation assessed by 3D ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) (abstract).

Gynecological Endocrinology, 16 (Suppl 1): 61, 2002 **IF: 0,870**

10. Sárkány I, Ertl T, **Vizer M**, Vida G, Funke S, Arany A, Szabó I: Perinatal effects of fetal betamethasone treatment in preeclampsia and intrauterine growth restriction (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 216, 2003 **IF: 0,790**

11. Szabó I, **Vizer M**, Arany A, Sárkány I, Vida G, Funke S, Ertl T: Direct fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in very low birth weight (VLBW) human infants (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 307, 2003 **IF: 0,790**

12. **Vizer M**, Szabó I, Arany A, Sárkány I, Ertl T: Hemodynamic changes in fetal circulation following fetal betamethasone administration (abstract).

Journal of Perinatal Medicine, 31 (Suppl 1): 308, 2003 **IF: 0,790**

13. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Fetal betamethasone treatment and neonatal outcome in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189: 1812-1813, 2003 **IF: 2,518**

14. **Vizer M**, Halvax L, Csermely T, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amniotic fluid replacement for the expectant management of preterm premature rupture of membranes before the 32nd week of pregnancy (abstract). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 16 (Suppl 1): 47, 2004

15. Szabó I, **Vizer M**: Sonography in the management of diabetic pregnant women (abstract). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 16 (Suppl 1): 97, 2004

16. Szilágyi A, **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Three-dimensional (3D) ultrasound in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Effects of metformin treatment on ovarian volume and blood flow (abstract). *Gynecological Endocrinology*, 22 (Suppl 1): 162, 2006 **IF: 0,870**

17. **Vizer M**, Kiesel L, Szabó I, Arany A, Tamás P, Szilágyi A: Assessment of three-dimensional sonographic features of polycystic ovaries after laparoscopic ovarian electrocautery.

Fertility Sterility, June 8, 2007 (EPub, ahead of publication) **IF: 3,115**

Német nyelven

1. Sárkány I, Funke S, **Vizer M**, Mónos M, Vida G, Hadzsiev K, Arany A, Szabó I, Ertl T: Die Auswirkung der intrauterinen direkten fötalen Steroidgabe auf die Lungenreifung Frühgeborener (abstract). *Kinderärztliche Praxis Sociale Pädiatrie und Jugendmedizin*, 73 (Suppl): 33, 2002 (ISSN 1438-0137)

Könyv, könyvfejezet, könyvrészlet

Angol nyelven:

1. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: New therapeutic approaches for the antenatal prevention of respiratory distress syndrome. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome, Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 522-525, 1997*
2. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: *In utero* fetal steroid or surfactant treatment and perinatal outcome. In: *Ottosen B, Tabor A (eds): New Insights in Gynecology and Obstetrics, Research and Practice. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, Chapter 16, 116-121, 1998*
3. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: The effect of direct fetal steroid treatment on fetal heart-rate variation. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 1st International Symposium "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology", Folgaria (Trento) – Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 185-188, 1998*
4. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Gács E: Direct injection of betamethasone to the fetus in utero: preliminary experience. In: *Voto LS, Margulies M, Cosmi EV (eds): 4th World Congress of Perinatal Medicine, Buenos Aires, Argentina. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 267-271, 1999*
5. Szabó I, Ertl T, **Vizer M**, Arany A, Gács E: Maternal or fetal steroid treatment to prevent RDS: indications and dilemma. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd International Congress on "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology". SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 209-214, 1999*
6. Szabó I, **Vizer M**, Ertl T: Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome. In: *Carrera JM, Cabero L, Baraibar R (eds): The prenatal medicine of the new millenium. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 657-662, 2001*
7. Szabó I, **Vizer M**: Sonography in the management of diabetic pregnant women. In: *Antsaklis A (ed): The Proceedings of the XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. SpA Bologna, Italy: Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 2004*
8. Szabó I, **Vizer M**, Arany A, Szilágyi A: Direct administration of corticosteroids to the fetus for the prevention of respiratory distress syndrome. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 8th Congress of the International Society for New Technologies (ISONET) and of the 4th Congress of the Mediterranean Society of Reproduction and Neonatology, Rome, Italy. Bologna, Italy: Medimond International Proceedings, Monduzzi Editore, International Proceedings Division, 55-61, 2005*

Témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Magyar nyelven

1. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A, Gács E: Új eljárások a respiratoricus distress szindróma megelőzésére. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXI. Országos Kongresszusa, Salgótarján. Absztrakt könyv: p15, 1997*
2. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: Az in-utero betamethason kezelés hatása a magzati szívfrekvencia variabilitásra. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXII. Országos Kongresszusa, Balatonszéplak. Absztrakt könyv: p56, 1998*
3. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: A direkt fetalis steroid kezelés hatása a magzati szívfrekvencia variabilitásra. *Magyar Nőorvos Társaság 26. Nagygyűlése, Pécs. Absztrakt könyv: e118, 1998*
4. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Kiss T, Arany A, Gács E: A feto-placentáris keringés változásai magzati betamethasone kezelést követően. *A Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatalis Szekciójának XXIII. Országos Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p62, 1999*
5. **Vizer M**, Veszprémi B, Arany A, Szabó I: Genetikai szűrés. *A Magyar Nőorvos Társaság Dél-Nyugat Dunántúli Szekciója III. Tudományos Konferenciája, Szekszárd. 2001. március 30-31*
6. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A méhen belüli magzati szteroidkezeléssel szerzett tapasztalataink. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VI. Nemzeti Kongresszusa, Szeged. Absztrakt könyv: p38, 2001. szeptember 6-8*
7. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: 3D ultrahang technikával szerzett tapasztalataink. *16. Soproni Ultrahang Napok, Sopron. 2001. október 11-13*
8. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A normális magzat 3D-ultrahang anatómiája. *I Magyar 3D Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2001. október 17*
9. **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Szabó I: Az IRDS profilaxis új irányvonalai. *EAGO Magyarországi Szekciójának XII. Kongresszusa, Pécs. Absztrakt könyv: p60, 2002. június 13-15*

10. **Vizer M**, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amnioinfúzió alkalmazása idő előtti burokrepedéssel szövődött terhességekben. *A Magyar Perinatológus Társaság I. Kongresszusa, Lakitelek. Absztrakt könyv: E14, 2002. szeptember 27-28*
11. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: A 3D ultrahang technikával szerzett 2 éves tapasztalataink a nőgyógyászati diagnosztikában. *2. Magyar Háromdimenziós Ultrahang Kongresszus, Budapest. 2002. október 18*
12. **Vizer M**, Arany A, Szabó I: Magzati congenitalis anomáliák 3D UH diagnosztikája. *A Magyar Perinatológus Társaság II. Kongresszusa, Balatonfüred. 2003. szeptember 12-13*
13. **Vizer M**, Arany A, Szilágyi A, Wilhelm F, Szabó I: A laparoszkópos petefészek elektrokauterizáció ovarialis volumenre és véráramlásra gyakorolt hatásának elemzése 3D ultrahangtechnikával polycystás ovarium szindrómás (PCOS) betegekben. *Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság VII. Nemzeti Kongresszusa, Eger. Absztrakt könyv: E30, p51, 2003. szeptember 18-20*
14. **Vizer M**, Arany A, Wilhelm F, Szabó I: A 3D ultrahang technika napjaink szülészetében. *A Magyar Nőorvos Társaság Dél-nyugat Magyarországi Szekciójának V. Kongresszusa, Nagykanizsa-Zalakaros. Absztrakt könyv: p29, 2003. szeptember 26-27*
15. **Vizer M**, Arany A: 3D UH a szülészet-nőgyógyászatban. *18. Soproni Ultrahang Napok, 3D kurzus, Sopron. 2003. október 9*
16. **Vizer M**, Arany A: Genetikai szűrés és 3D UH kapcsolata a szülészeti diagnosztikában II. trimeszteri esetek kapcsán. *19. Soproni Ultrahang Napok, 3D kurzus, Sopron. 2004. október 7*
17. **Vizer M**, Arany A, Wilhelm F, Szabó I: Congenitalis malformatiok 3D-UH diagnosztikája. *A Magyar Perinatológus Társaság III. Országos Kongresszusa, Nyíregyháza. 2004. szeptember 2-4*
18. **Vizer M**: 3D ultrahang kurzus (gyakorlati tréning vezető). *20. Soproni Ultrahang Napok, Sopron. 2005. október 6*
19. **Vizer M**: A 3D-4D ultrahang-diagnosztika a nőgyógyászatban (felkért referátum). *Magyar Nőorvos Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja, akkreditált továbbképző szakreferátum, Debrecen. 2005 december 2*
20. **Vizer M**: Modern szülészeti-nőgyógyászati 3D/4D képalkotó diagnosztika (felkért referátum). *SON-ART program – tudományos szimpózium, Budapest. 2006. február 17*
21. **Vizer M**: A 3 és 4 dimenziós ultrahang-technika szerepe a szülészeti-nőgyógyászati diagnosztikában (felkért referátum). *Belgyógyászati Osztály, Nyílt Referáló Ülés – Keszthely Városi Kórház, Keszthely. 2006. március 8*

22. **Vizer M:** Embrionális és magzati 3D/4D ultrahang-diagnosztika (felkért referátum). *IV. Grastyán Országos Interdiszciplináris Konferencia, Pécs. 2006. április 26*

Angol nyelven

1. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T: The effect of direct fetal steroid treatment on fetal heart-rate variation. *1st International Symposium "New Technologies in Reproductive Medicine, Neonatology and Gynecology", Folgaria (Trento) – Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): R52, 1998*
2. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T: Fetal glucocorticoid therapy for the antenatal prevention of respiratory distress syndrome. *IV. International Symposium on the pregnant uterus. Basic science aspects with clinical implications, Debrecen. April 2, 1998*
3. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T: Evaluation of the fetoplacental circulation after *in-utero* steroid therapy. *Women's health in the 2000 from reproduction to menopause, Rome, Italy. Abstract Book: Cosmi EV (ed): R75, 1998*
4. **Vizer M,** Szabó I, Csermely T: Evaluation of the utero-placental and fetal circulation. *9th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Buenos Aires, Argentina. November 14-18, 1999*
5. **Vizer M,** Szabó I, Csermely T: Nonimmune hydrops fetalis. *9th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Buenos Aires, Argentina. November 14-18, 1999*
6. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T, Arany A: Direct fetal corticosteroid therapy-preliminary results. *IVth World Conference on Early Pregnancy: Continuum between Implantation and Perinatal Events, Pécs. June 1-3, 2000*
7. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T, Halvax L: Management of preterm prelabor rupture of membranes. *1st World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries, Tuzla, Bosnia and Herzegovina. September 9-12, 2000*
8. **Vizer M,** Szabó I, Ertl T, Csermely T: Indicated preterm deliveries. *1st World Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries, Tuzla, Bosnia and Herzegovina. September 9-12, 2000*
9. **Vizer M,** Arany A: Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. *VISUS Course, Wien. November 5-10, 2001*
10. **Vizer M,** Szabó I, Halvax L, Szilágyi A: Amniotic fluid replacement in preterm premature rupture of membranes. *9th National Congress of the Slovakian Society of Obstetrics and Gynecology, Martin, Slovakia. May 30-June 1, 2002*

11. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T: Direct fetal betamethasone treatment for the prevention of respiratory distress syndrome. *9th National Congress of the Slovakian Society of Obstetrics and Gynecology, Martin, Slovakia. May 30-June 1, 2002*
12. **Vizer M**, Szabó I, Ertl T, Arany A: Single direct fetal steroid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in preeclampsia. *34th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, Balatonfüred. June 27-30, 2002*
13. **Vizer M**, Szabó I, Arany A, Sárkány I, Ertl T: Hemodynamic changes in fetal circulation following fetal betamethasone administration. *6th World Congress of Perinatal Medicine, Osaka, Japan. September 13-16, 2003*
14. **Vizer M**, Szabó I: Sonography in the management of diabetic pregnant women. *XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. October 13-16, 2004*
15. **Vizer M**, Halvax L, Csermely T, Ertl T, Arany A, Szabó I: Amniotic fluid replacement for the expectant management of preterm premature rupture of membranes before the 32nd week of pregnancy. *XIXth European Congress of Perinatal Medicine, Athens, Greece. October 13-16, 2004*

Nem a témakörben megjelent közlemények és idézhető absztraktok jegyzéke

Magyar nyelven

1. Than G, Krommer K, Arany A, Schunk E, **Vizer M**: Intra- és posztoperatív szövődmények méhnyakrákos betegeknél végzett radikális Wertheim illetve Schauta műtételnél. *Magyar Onkol*, 38: 129-131, 1994
2. Hadzsiev K, Veszprémi B, **Vizer M**: Egy ritka koponyacsont-fejlődési rendellenesség perifériás csontanomáliákkal. *Gyermekgyógyászat*, 48: 674-676, 1997
3. Kaiser L, Sükösd F, Veszprémi B, Arany A, **Vizer M**, Szabó I, Kisfaludy N, Magyar E, Pajor L: Parvovírus B19-infekció foetalis hydropsban. *Orvosi Hetilap*, 141: 1661-1665, 2000

Angol nyelven

1. Than GN, Arany A, Schunk E, **Vizer M**, Krommer KF: Closure or non-closure of visceral peritoneums after abdominal hysterectomies and Wertheim-Meigs radical abdominal hysterectomies. *Acta Chirurgica Hungarica*, 34: 79-86, 1994
2. Kaiser L, Pajor L, Arany A, Veszprémi B, Hadzsiev K, **Vizer M**: Fetus as a patient - pathological approach. *Cesko-Slovenska Pediatrie*, 7: 469-470, 1997

3. Hadzsiev K, Veszprémi B, Arany A, **Vizer M**, Farkas A, Vereczkei G, Szabó I: Congenital malformations diagnosed during pregnancy and operated after birth. Review of five-year experience: success and pitfalls. *Cesko-Slovenska Pediatrie*, 7: 474-475, 1997
4. Tamás P, Sulyok E, Szabó I, **Vizer M**, Ertl T, Rascher W, Blum WF: Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 46: 169-171, 1998 **IF: 0,812**
5. Halvax L, Szabó I, **Vizer M**, Csermely T, Ertl T: Simultaneous use of intrapartum fetal pulse oximetry and amnioinfusion in meconium stained amniotic fluid. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 104: 105-108, 2002. **IF: 1,002**
6. Halvax L, **Vizer M**, Werling J, Várnagy Á, Szabó I: Fetal pulse oximetry in our clinical practice (abstract). *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 16 (Suppl 1): p37, 2004
7. Szilágyi A, Nagy Á, Tamás P, **Vizer M**, Szabó I, Losonczy H: Two successful pregnancies following eight miscarriages in a patient with antithrombin deficiency. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 61: 111-114, 2006 **IF: 0,812**
8. Csermely T, Halvax L, **Vizer M**, Drozgyik I, Tamás P, Gőcze P, Szabó I, Jeges S, Szilágyi A: Relationship between adolescent amenorrhea and climacteric osteoporosis. *Maturitas*, 56: 368-374, 2007 **IF: 2,068**
9. Drozgyik I, **Vizer M**, Szabó I: Proper place of laparoscopy in the management of IBS patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195: 1189, 2006 **IF: 2,518**
10. Drozgyik I, **Vizer M**, Szabó I: Significance of laparoscopy in the management of chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 133: 223-226, 2007 **IF: 1,002**
11. Tamás P, Szilágyi A, Jeges S, **Vizer M**, Csermely T, Ifi Z, Bálint A, Szabó I: Effects of maternal central hemodynamics on fetal heart rate patterns. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86: 711-714, 2007 **IF: 1,549**
12. Csermely T, Halvax L, **Vizer M**, Tamás P, Kovács K, Gőcze P, Szabó I, Szilágyi A: The application of “endovaginal” sonography during a laparoscopy assisted Vecchietti operation. *Acta Obstet Gynecol Scand*, July, 2007 (in press) **IF: 1,549**

Könyv, könyvfejezet, könyvrészlet

Angol nyelven:

1. Veszprémi B, **Vizer M**, Drozgyik I, Tamás P, Szabó I: Seventeen-year experience with lumbar epidural anesthesia. In: *Cosmi EV (ed): The Proceedings of the 2nd World Congress on Labor and Delivery, Rome, Italy. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 537-540, 1997*

Nem a témakörben megjelent közlemények összesített impakt faktora:	11,312
A jelölt közleményeinek összesített impakt faktora:	27,673

Nem a témakörben elhangzott előadások jegyzéke

Magyar nyelven

1. **Vizer M**, Gács E, Halvax L, Szabó I: A rövid-idejű variabilitás klinikai jelentősége az "Oxford Sonicaid System 8000" rendszerrel végzett vizsgálatok alapján (poszter). *Magyar Nőorvos Társaság 25. Nagygyűlése, Debrecen. Absztrakt könyv: p156, 1994*
2. **Vizer M**, Arany A, Kaiser L, Szabó I: A 23. terhességi héten diagnosztizált TRAP-sequentia kliniko-pathologiai értékelése. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság IV. Nemzeti Kongresszusa, Székesfehérvár. Absztrakt könyv: p32, 1997*
3. **Vizer M**, Arany A, Kaiser L, Veszprémi B, Szabó I: A 30. gesztációs héten felismert infantilis típusú polycystas vese és occipitalis encephalomyelokele. *A Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság V. Nemzeti Kongresszusa, Debrecen. Absztrakt könyv: p43, 1999. szeptember 9-11*

Introduction

Development of ultrasonography

Recent achievements in high-resolution ultrasound technology over the past two decades enabled the study of the sono-anatomy and function of the embryo and fetus, greatly improved our knowledge of normal embryonic and fetal development, thus refined the prenatal diagnosis of complex congenital malformations. Ultrasonography has become an integrated part of current obstetric care.

The guidelines of the Hungarian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (MSZNUT) clearly define the requirements for obstetric screening examinations. The prime objective of ultrasound screening during pregnancy is the detection of abnormal embryonic/fetal morphology and function. In Hungary pregnant patients are scheduled for screening at the 12th, between the 18 to 20th, 30 to 32nd, and at the 36th weeks of gestation.

Two-dimensional (2D) ultrasound is visualizing tomographic images, the number of planes is restricted, photo-realistic surface or transparent delineation of structures is not feasible, volume measurements are inaccurate, reproduction of images is difficult, dysmorphic evaluation is limited.

Three-dimensional (3D) ultrasound has revolutionized imaging, because the visualizing capacity of this technique is practically unlimited. The most spectacular result of 3D fetal imaging is the „sculpture-like” picture. Surface rendering is helpful in outlining fetal surface structures. Fetal skeleton can be studied with the application of transparent maximum mode. The introduction of 3D ultrasound technique resulted in significant improvement of diagnostic accuracy with shorter exam period. With spatial presentation the anatomy of the embryo and fetus can be studied in detail, thus several congenital malformations may be diagnosed earlier. Fetal volume measurements in combination with 3D perfusion studies allow us to examine physiologic organ-function and pathologic conditions of the developing fetus. With the application of power Doppler-based color histogram analysis quantitative organ and tissue perfusion studies can be done. We can update our knowledge in fetal physiology. In the second and third trimesters we can better predict high-risk pregnancies. Digital 3D imaging and data storage (archivation) enables further „off-line” assessment without the presence of the patient: re-evaluation of already diagnosed malformations, detection of new subtle defects. We can take advantages of interdisciplinary domestic or international consiliary consultation via telemedicine.

At the beginning of the XXIst century „real-time 3D”, also known as „live-3D” or 4D ultrasound technique has been introduced into clinical practice. With the advent of continuous „real-time” spatial presentation we can study the intrauterine development, behaviour, personality, and individualism of the embryo and fetus.

With the implementation of endovaginal 3D sonography in gynecologic diagnosis volumetry of the ovaries and uterus under normal or pathologic conditions may be completed with individual 3D spatial flow-studies, color histogram analysis and with quantitative tissue-/organ-perfusion measurements.

At the Department of Obstetrics and Gynecology of University of Pécs we perform 3D/4D ultrasound examinations as of the year 2000.

New approaches for the prevention of respiratory distress syndrome

Respiratory distress syndrome (RDS) is one of the most common causes of neonatal morbidity and mortality in premature infants. Antenatal maternal corticosteroid (ANCS) treatment is indicated for the prevention of RDS in expectation of preterm birth. ANCS therapy is only effective if delivery occurs at least 24-48 hours after the first dose was given. In human preterm infants, repeated ANCS therapy resulted in intrauterine growth restriction (IUGR). Recent data suggest that in pregnancies complicated with preeclampsia (PE) and/or IUGR the incidence of RDS and the effectiveness of ANCS is a controversial issue. Potential maternal and fetal side effects of glucocorticoids have also been reported.

A single direct fetal injection of betamethasone has been shown to improve ventilatory and cardiovascular functions and augment postnatal metabolic adaptive responses in prematurely delivered animals. Animal studies demonstrated, that direct fetal intramuscular corticosteroid (DFCS) administration induced lung maturation without apparent effect on fetal growth. Ultrasonography-guided DFCS injection for the prophylaxis of RDS was first applied by our perinatal group in high-risk human pregnancies, when preterm delivery was expected to occur within 24 to 48 hours.

The introduction of colored power angiography (CPA) has opened new perspectives for the analysis of tissue blood perfusion in the human fetus. By means of 2D-CPA it was shown that there is an increase in fetal lung perfusion after ANCS administration. The impact of DFCS therapy for the prophylaxis of RDS on fetoplacental circulation in high-risk human pregnancies has not yet been investigated.

New observations in polycystic ovary syndrome

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous endocrinopathy affecting women of reproductive age. The syndrome is characterized by polycystic ovarian morphology, clinical and biochemical features of hyperandrogenism and chronic anovulation. Key features include menstrual cycle disturbance, hirsutism, obesity, infertility and biochemical evidence of hyperandrogenemic anovulation. At a recent ASRM/ESHRE consensus meeting, refined ultrasonographic definition of PCOS was agreed.

For the treatment of infertility associated with PCOS ovulation induction with clomiphene citrate and/or insulin sensitizers seems to be the simplest method. In the event of „clomiphene failures”, the next step may be stimulation of the ovaries by exogenous gonadotropins or surgical manipulation of the ovaries. Laparoscopic unipolar electrocautery was found to be effective in restoring ovulation for at least 6 months. As a consequence of profound changes in gonadotropin secretion in response to ovarian surgery, resumption of normal menstrual cyclicity with subsequent ovulation has been observed.

Vascular and flow-patterns of angiogenesis in reproductive tissues clearly represent morphology and function. Thus alterations in ovarian vascularity and perfusion may correlate with changes of consecutive cyclic events involving follicular growth and hormone production. The availability of endovaginal CPA has made the study of pelvic organ perfusion possible. Three-dimensional sonographic characterization of polycystic ovaries have been performed recently. The impact of laparoscopic treatment on both ovarian volume and vascular flow-patterns assessed by 3D-CPA, however, have not yet been elucidated.

Objectives

There were three main objectives of this thesis:

1. Complex 3D/4D ultrasound examination of normal and abnormal embryonic and fetal development:

- investigation of surface defects,
- volume measurement of internal organs,
- transparent delineation of the fetal skeleton,
- spatial presentation of blood flow.

A detailed analysis of testing:

- the capability of 3D/4D ultrasound examination to confirm or rule out suspected clinical diagnosis achieved by the conventional 2D ultrasound scan,

- the sensitivity and specificity of 3D/4D ultrasound in detection of congenital malformations in the light of embryo/feto-pathologic or postnatal clinical examinations as compared with 2D ultrasound.

2. Two-D/3D ultrasound examination of the hemodynamic changes of feto-placental circulation after DFCS treatment:

Investigation of the impact of ultrasonography-guided DFCS therapy for the improvement of postnatal cardio-pulmonary adaptation of extremely-low birth weight premature infants:

- on umbilical and middle-cerebral artery circulation by 2D Doppler-flow-velocimetry,
- on fetal lung perfusion by quantitative 3D Doppler-flow studies and with the application of color histogram analysis.

3. Transvaginal 3D ultrasound examination of the ovaries of infertile patients with polycystic ovary syndrome:

Three-dimensional ultrasound assessment of ovarian volume using „VOCAL” (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) software before and after:

- laparoscopic electrocautery,
- gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist analogue treatment,
- metformin therapy.

Evaluation of the ovarian vascular flow-patterns using 3D-CPA and histogram analysis before and after:

- laparoscopic electrocautery,
- GnRH agonist analogue treatment,
- metformin therapy.

Determination of serum gonadotropin and androgen levels as well as urinary steroids before and after surgery or medical (GnRH analogue, metformin) treatment.

Comparison of the hormonal (serum and urinary) and clinical effects of laparoscopic surgical or medical (GnRH analogue, metformin) treatment with 3D sonographic findings.

Patients and Methods

Complex 3D/4D ultrasound examination of normal and abnormal embryonic/fetal development

At the Department of Obstetrics and Gynecology of University of Pécs between October, 12, 2000 and December 31, 2003 we performed 36841 transabdominal and 9253 transvaginal 2D

ultrasound examinations in pregnant women. These included routine screenings, diagnostic and follow-up scans, as well as ultrasonography-guided invasive prenatal diagnostic procedures. Two-D scans were done using *Hitachi EUB 555* (*Hitachi Med. Co., Tokyo, Japan*) and *Sonoace 6000 C* (*Medison Co., Seoul, South Korea*) „real-time scanners” equipped with 3.5 MHz (Hitachi) and 3-7 MHz (Sonoace) convex abdominal and with 5-6.5 MHz (Hitachi) and 4-9 MHz (Sonoace) endovaginal transducers, respectively.

During the investigation period 6080 complex 3D/4D ultrasound examinations were performed using *Kretz Voluson 730D* (*Kretztechnik, Zipf, Austria*) and *Sonoace 8000 Live* (*Medison Co., Seoul, South Korea*) „real-time 3D scanners” equipped with compatible 4-8 MHz abdominal volume-, and 3-7 MHz (Kretz Voluson) and 5-8 MHz (Sonoace) vaginal volume-transducers, respectively. Three-D/4D scans were done at the 12th, 20th, and 28-32nd weeks of singleton pregnancies and between the 22nd and 24th weeks of multiple pregnancies.

The 3D/4D scan at the 12th week of gestation included surface reconstruction, volumetric, transparent, and 3D-CPA-based flow-examinations of the embryonic face, profile, orbits, nose, maxilla, mandibula, and of brain, followed by detailed analysis of the embryonic thorax, abdomen, spine, and extremities. We drew special attention to follow the development of central nervous system, neural tube, and uropoetic system. For the measurement of embryonic nuchal fold thickness the median sagittal plane of the multiplanar 3D image was selected.

The 3D/4D scan at the 20th week of gestation integrated assessment of the fetal face, profile, orbits and eyes, the nose, nostrils, philtrum, upper and lower lips, the chin, cheeks, and ears. We analysed specific movement and mimic of the fetal face and evaluated intracranial anatomy in detail (multiplanar imaging, volumetry). Fetal thorax was studied with surface and transparent maximum modes, fetal heart was observed with „live-3D”. Three-D sonography of the fetal lungs was done with volumetry and transparent minimum mode. With the application of 3D color histogram analysis quantitative measurements of the pulmonary blood perfusion were accomplished. Examination of the fetal abdomen included assessment of the abdominal wall, esophagus, stomach, duodenum, liver, kidneys, ureters, and urinary bladder using volumetry and transparent minimum mode, occasionally multiplanar imaging and perfusion studies. For visualization of the fetal extremities, hands and feet, fingers and skeleton (babygram) 3D transparent maximum and X-ray modes were applied. External genitals were depicted using 3D surface reconstruction. The 3D/4D scan between the 28th and 32nd weeks of gestation included the protocol of the previous screening and was supplemented with CPA-based organ-perfusion studies of the fetoplacental circulation.

Ultrasound examinations were carried out by OB&GYN specialists licensed with level „B” and „C” sonography certificate issued by the MSZNUT.

Two/three-dimensional ultrasound examination of the hemodynamic changes of fetoplacental circulation after DFCS therapy

We analyzed the perinatal data of 60 neonates born to mothers with severe PE and/or IUGR between the 24th and 32nd weeks of gestation from May 1, 1996, to December 31, 2002, at our perinatal unit. All fetuses were treated with DFCS for the prophylaxis of RDS, because termination of pregnancy for combined maternal/fetal interest was inevitable and fetal lung maturity tests showed immature index values.

Fetal steroid injection and Doppler examinations

Written consent was obtained from every patient. After 2D transabdominal ultrasound examination Doppler-flow-velocimetry of the umbilical and middle-cerebral arteries (UA, MCA) and 3D-CPA of fetal lung perfusion was carried out. Patients underwent amniocentesis and amniotic fluid samples were assayed immediately for fetal lung maturity tests. The needle was then moved to the fetal thigh and a single shot of intramuscular betamethasone was given to the fetus under continuous ultrasound-guidance in a dose of 0.5 mg/kg estimated fetal weight. After maternal consent fifteen fetuses were given 1 ml of isotonic NaCl-solution prior to the fetal intramuscular betamethasone shot.

Doppler-flow examinations were performed using *Hitachi EUB 555 (Hitachi Med. Co., Tokyo, Japan)* „real-time” scanner equipped with convex transabdominal 3.5 MHz transducer and with pulsed and color Doppler-options. Measurements were made during fetal quiescence. UA waveform was measured at placental insertion site, MCA waveform was recorded at a point approximately 1 cm from its origin at the circle of Willis. In 25 pregnancies Doppler flow examinations of the UA and in 20 pregnancies Doppler measurements of the MCA were available one day before, immediately, and one day after DFCS administration.

For statistical analysis Student's t-test was applied. Data are represented as mean \pm SD. P values of < 0.05 were considered to be statistically significant.

Spatial presentation of fetal lung perfusion

Examinations were performed using Kretz Voluson 730D (Kretztechnik, Zipf, Austria) „real-time” 3D-scanner, equipped with transabdominal 4-8 MHz volume transducer. In all patients identical preinstalled instrument settings were used. After visualizing the fetal heart and

lungs at cross section in 2D B-mode the mobile sector for angio mode was switched on and set up to cover an (arbitrarily) standardized region of interest (ROI) in the right upper lobe of the fetal lung (margins: wall of the right ventricle of the heart, clavícula, and the first rib), then the 3D volume mode was engaged. The volume sector angle was preset to 60° and the fast volume acquisition setting was selected to avoid motion artifacts. The acquired 3D lung volumes were stored immediately in the machine. All stored volumes were analysed later by myself using the VOCAL™ imaging program (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), which is integrated into Voluson 730D ultrasound system. The contour mode in the VOCAL program was set to manual. The longitudinal view was used as a reference image and the rotation step was selected as 30°, resulting in the definition of six contours for each lung. Once a contour was defined in all image planes, the volume of the standardized fetal lung tissue portion was obtained. After definition of the contour the VOCAL program automatically calculates index values for gray-scale and color-scale voxels (smallest unit of volume). According to these values *vascularisation flow index (VFI)* was calculated, which measures the ratio of the mean value of color voxels and all the voxels in the defined lung-portion contour, and is a feature of both vascularization and flow. Three-dimensional-CPA of fetal lung perfusion was carried out in 15 pregnancies before NaCl and DFCS injection and in every two minutes for 10 minutes after procedure, then in every hour thereafter up to 26 hours.

Transvaginal 3D ultrasound examination of the ovaries of patients with PCOS

Subjects

Twenty four patients (age: 18-36 years) with PCOS were recruited from infertility clinic of University of Pécs. The diagnosis of PCOS was based on the “Rotterdam consensus statement”. All patients had failed to ovulate in response to clomiphene citrate administered for 3 months. Ten infertile patients, who desired to conceive were counseled to proceed to laparoscopic ovarian unipolar electrocautery. In another group of eight patients with PCOS and hirsutism women were treated with monthly intramuscular injections of GnRH analogue (Decapeptyl Depot®, Ferring, Germany) for 3 months. In the third group of six patients with PCOS and associated hirsutism and oligo-amenorrhoea women received twelve-month metformin therapy in a dose of 2x850 mg/day (Merckformin 850mg-Merck, Germany), because the combined OAC therapy with ciproterone-acetate was contraindicated for thrombophilia (protein C and S deficiency, MTHFR-mutation).

Serum gonadotropin (FSH, LH), androgen (T), and estradiol (E2) levels were determined before and after surgery or medical (GnRH analogue, metformin) treatment. To evaluate 5 α -

reductase enzyme activity in the skin and liver, specific ratios of steroids (An/Et, and aTHF/THF) were calculated from 24-hour urine samples by column gas chromatography before and after surgery or medical (GnRH analogue) treatment. Changes in the ratio of androgen metabolites to cortisol metabolites (AM/CM) before and after surgery or medical (GnRH analogue) treatment were also evaluated.

Three-dimensional-CPA and histogram analysis of intraovarian circulation

Examinations were performed using Kretz Voluson 730D ultrasound scanner equipped with transvaginal 3-7 MHz volume transducer (100° field of view). In all patients identical preinstalled instrument settings were used. After visualizing the ovary in 2D B-mode, the mobile sector for angio mode was switched on and set up to cover the ROI, then the 3D volume mode was engaged. The volume sector angle was preset to 90° and the fast volume acquisition setting was selected to avoid motion artifacts. The acquired 3D volumes were stored immediately in the ultrasound machine. All stored volumes were analysed later by myself using the VOCAL™ imaging program which is integrated into Voluson 730D ultrasound system. The contour mode in the VOCAL program was set to manual. The longitudinal view was used as a reference image and the rotation step was selected as 30°, resulting in the definition of six contours for each ovary. Once a contour was defined in all image planes, the volume of the ovary was obtained. After definition of the contour the VOCAL program automatically calculates index values for gray-scale and color-scale voxels. According to these values four indices are calculated: *vascularisation index (VI)*, *flow index (FI)*, *VFI*, and *mean grayness (MG)*. VI is thought to represent the presence of blood vessels in the tissue-ROI (vascularization) and is expressed as a percentage value. FI (scale 0..100), the mean value of the color voxels, is thought to express the average intensity of flow in the vessels. VFI is a feature of both vascularisation and flow. MG (scale 0..100) expresses the gray-scale brightness or echogenicity of the tissue. Three-dimensional-CPA and histogram analysis of intraovarian circulation was carried out in all patients before laparoscopic electrocautery or medical (GnRH analogue, metformin) treatment, plus one week, and one and 4 months after laparoscopic electrocautery, as well as one, two, and three months after GnRH analogue treatment, and monthly after metformin therapy for one year (if menstrual cycle resumed, on cycle-day 3). All quantitative measurements were done by myself. Doppler settings were not changed during examination. The ROI covered the whole ovary. Ovaries were examined bilaterally, and the average value from both sides was used as a single parameter.

For statistical analysis of the ovarian volume and flow parameters Student's t-test was applied and data were expressed as mean \pm SD. Serum and urinary hormone values are represented as mean \pm SEM. Since normal distribution of the data could not be assumed, the non-parametric tests for paired (Wilcoxon test) and unpaired (Mann-Whitney U-test) samples were employed. P values of < 0.05 were considered to be statistically significant. Clinical outcome was also evaluated concerning resumption of menstrual cyclicality, ovulation and pregnancy rates during a one-year follow up.

Results

The efficacy of ultrasound screening for fetal malformations with the application of 2D and 3D sonography

At the Department of Obstetrics and Gynecology of University of Pécs between October, 12, 2000 and December 31, 2003 we detected 340 cases of fetal malformations with routine 2D ultrasound exam. Of them suspected diagnosis by 2D ultrasound was confirmed with 3D sonography in 242 cases. Feto-pathologic evaluation or postnatal clinical assessment proved congenital malformations in 246 cases. Two-D ultrasound examination was false positive in 94 cases (27.6%) compared with 98.3% sensitivity of 3D sonography.

Suspected anomalies by 2D sonography were confirmed in 100% of cases of anencephaly, gastroschisis, and omphalocele, in more than 90% of cases of cystic hygroma (94.5%), and of anomalies of the uropoetic system (93.5%). An acceptable detection rate of cases of hydrocephaly/ventriculomegaly (87.9%) and skeletal anomalies (83.4%) was achieved by 2D ultrasound screening. The efficacy of 2D screening was poor in the detection of fetuses with intestinal dilatative lesions and with neural tube defects (NTD).

Congenital anomalies diagnosed by 3D sonography were fully confirmed in cases of anencephaly, ventriculomegaly, holoprosencephaly, cleft lip, cystic hygroma, diaphragmatic hernia, gastroschisis, omphalocele, and of anomalies of the uropoetic system, of ovarian cysts, and skeletal malformations. We emphasize the excellent sensitivity of 3D sonography in the detection of fetuses with NTD (96%) and compare it with the poor pick-up rate of 2D screening (43.4%). This fact is of value and concern, because NTD-s together with other CNS malformations account for the most frequent congenital birth defects during the investigation period. Given the high expences of 3D ultrasound instrumentation and examination, and the lack of sufficient domestic experience with this technique routine ultrasound screenings during pregnancy were always done first with high-resolution 2D machines, then we proceeded to

3D/4D sonography in the event of a suspected anomaly. In another words 3D/4D sonography was already performed for diagnostic purposes, and this could considerably contribute to better efficacy of 3D technology.

Hemodynamic changes of fetoplacental circulation after DFCS therapy

Mean gestational age at birth and birth weight were 29.7 weeks and 1125 g, respectively. The mean time interval between fetal intervention and delivery was 2.1 days. The incidences of RDS and intraventricular hemorrhage were 35.0% and 20.0%, respectively. Thirty newborn infants (50.0%) required ventilatory support for an average of 7.1 days. Bronchopulmonary dysplasia developed in 3 neonates (5.0%). Ophthalmologic examination revealed 6 cases of retinopathy of prematurity (10.0%). Eight extremely-low-birth weight infants were lost (mean gestational age 25.6 weeks, birth weight 755 g), giving a 28-day survival rate of 86.7%.

In 25 pregnancies pulsatility index (PI) significantly increased in the UA immediately after DFCS injection (1.00 ± 0.08 to 1.30 ± 0.12 , $p < 0.01$) and returned to the initial value one day after intervention.

In 20 pregnancies semiquantitative measurements of fetal cerebral blood flow in the MCA showed significant decrease in both peak systolic/end-diastolic velocity ratio (S/D), resistance index (RI), and PI values one day after treatment (from 3.90 ± 0.62 to 3.35 ± 0.70 , $p < 0.05$; from 0.71 ± 0.03 to 0.62 ± 0.05 , $p < 0.01$; from 1.49 ± 0.22 to 1.20 ± 0.20 , $p < 0.01$, respectively).

The mean \pm SD volume of the standardized fetal lung tissue portion was $54.0 \pm 3.1 \text{ cm}^3$. Consecutive volume measurements in the same fetus served as autocontrols to estimate accuracy and reproducibility of the 3D contour examination. With 3D-CPA within eight minutes after DFCS injection a 3.13-fold increase of the mean initial VFI value was observed, that sustained for 26 hours (mean \pm SD initial, 8-minute-, and 26-hour-VFI values: 1.529 ± 0.142 , 4.793 ± 0.783 , 4.260 ± 0.820 , respectively, $p < 0.05$).

Changes of hormone levels and intraovarian circulation in PCOS

The effect of laparoscopic electrocautery

Serum LH and T levels decreased significantly one week after laparoscopy (from 9.9 ± 2.1 to $7.9 \pm 1.8 \text{ IU/L}$, and from 3.4 ± 0.7 to $2.8 \pm 0.6 \text{ nmol/L}$, respectively, $p < 0.05$). Both serum LH and T concentrations remained low one and 4 months after ovarian surgery. Specific ratios of urinary steroids reflecting 5α -reductase enzyme activity significantly decreased one week after

ovarian drilling (An/Et: from 1.7 ± 0.7 to 1.4 ± 0.6 ; aTHF/THF: from 0.8 ± 0.2 to 0.6 ± 0.1 ; $p < 0.05$), as did the PCOS-characteristic elevated ratio of androgen metabolites to cortisol metabolites (AM/CM: from 1.0 ± 0.3 to 0.8 ± 0.2 , $p < 0.05$). Serum FSH levels increased significantly 7 days after laparoscopic ovarian electrocautery (from 4.7 ± 1.5 to 12.9 ± 2.7 IU/L, $p < 0.05$ and remained high one and 4 months after surgical treatment.

Seven out of 10 (70%) women had documented biochemical evidence of ovulation with clinical resumption of menstruation within the next 4 months following laparoscopic surgery. Five pregnancies conceived within 1 year following ovarian diathermy.

Mean \pm SD ovarian volume significantly decreased one week after surgery (from 13.436 ± 2.874 to 10.164 ± 2.013 cm³, $p < 0.05$). We detected a mild, but continuous increase of VI throughout the 4-month follow-up period after laparoscopy, but it did not reach statistical significance. Both FI and VFI increased significantly 7 days after surgical intervention (mean \pm SD of FI before and 1 week after electrocautery: 14.249 ± 2.357 and 18.248 ± 2.811 , respectively, $p < 0.05$; mean \pm SD of VFI before and 1 week after electrocautery: 0.114 ± 0.046 and 0.207 ± 0.048 , respectively, $p < 0.05$). The difference between the mean initial and 4-month FI and VFI values was even more pronounced.

Serum LH, T concentrations and specific ratios of urinary steroids, reflecting 5 α -reductase enzyme activity, have changed parallel with ovarian volume, and inversely with FI and VFI values following laparoscopic electrocautery. In contrast, serum FSH levels and the subsequent chance for resumption of menstrual cyclicity within 4 months have changed parallel with ovarian FI and VFI values after surgery. An inverse correlation was found between serum FSH levels and ovarian volume after laparoscopy.

The effect of medical treatment

GnRH analogue

Serum LH and T levels decreased significantly after 3-month GnRH analogue treatment (from 12.0 ± 2.5 to 0.5 ± 0.1 IU/L, $p < 0.01$; and from 3.7 ± 0.8 to 2.6 ± 0.5 nmol/L, $p < 0.05$, respectively). Specific ratios of urinary steroids reflecting 5 α -reductase enzyme activity significantly decreased after 3-month GnRH analogue treatment (An/Et: from 2.10 ± 0.25 to 1.6 ± 0.2 ; aTHF/THF: from 1.1 ± 0.1 to 0.8 ± 0.1 ; $p < 0.05$), as did the PCOS-characteristic elevated ratio of androgen metabolites to cortisol metabolites (AM/CM: from 1.0 ± 0.3 to 0.5 ± 0.1 , $p < 0.05$). We detected a mild, but continuous increase of serum FSH levels throughout the 3-month GnRH analogue treatment, but it did not reach statistical significance. Serum E2 concentrations

decreased to postmenopausal values shortly after the first GnRH analogue injection was given, and remained at low levels throughout the 3-month therapy. PCOS-associated hirsutism has improved moderately in each patient in response to 3-month GnRH analogue treatment.

Mean \pm SD ovarian volume significantly decreased after 3-month GnRH analogue treatment (from 9.771 ± 2.089 to 6.912 ± 1.368 cm³, $p < 0.05$). After an initial „flare-up” effect both VI, FI, and VFI values, representing intraovarian vascularisation and circulation decreased gradually throughout the 3-month GnRH analogue treatment (mean \pm SD of VFI before and 3 months after GnRH analogue treatment: 0.153 ± 0.061 and 0.015 ± 0.006 , respectively, $p < 0.05$). In response to GnRH analogue treatment serum LH, T concentrations, and specific ratios of urinary steroids, reflecting 5 α -reductase enzyme activity, as well as AM have decreased parallel with ovarian volume and VFI values. Inversely, serum FSH levels mildly increased.

Metformin

Serum LH and T initial levels remained high after 12-month metformin therapy (10.7 ± 2.2 vs 10.5 ± 2.2 IU/L, $p > 0.05$; and 3.6 ± 0.8 vs 3.4 ± 0.7 nmol/L, $p > 0.05$, respectively).

Serum FSH levels have not changed as a result of one-year metformin therapy (mean \pm SEM FSH values before and after twelve-month metformin therapy: 4.1 ± 1.3 and 4.2 ± 1.4 IU/L, respectively; $p > 0.05$). We observed a mild, but continuous increase of E2 levels throughout the 12-month metformin therapy, but it did not reach statistical significance. (mean \pm SEM E2 values before and after one-year metformin therapy: 174 ± 7.8 and 248 ± 10.4 pmol/L, respectively; $p > 0.05$).

PCOS-associated hirsutism has not improved within 12 months after continuous metformin treatment. Two out of six (33%) patients with secondary amenorrhoea developed oligomenorrhoea by the end of one-year treatment, and in one patient (17%) menstrual cycle resumed as of the fourth month of metformin therapy. All of these three women had documented biochemical evidence of ovulation.

Mean \pm SD ovarian volume has not changed significantly during one-year metformin therapy, although its initial value slightly increased 12 months after continuous metformin treatment (from 12.205 ± 2.610 to 16.0 ± 3.422 cm³; $p > 0.05$). VI values, representing intraovarian vascularisation significantly increased in response to 12-month metformin therapy (mean \pm SD of VI values before, three, and 12 months after continuous metformin treatment: $0.178 \pm 0.097\%$, $0.184 \pm 0.100\%$, and $1.663 \pm 0.912\%$, respectively; $p < 0.01$). FI and VFI values, representing intraovarian circulation significantly increased as a result of metformin

therapy (mean \pm SD of FI values before, three, and 12 months after continuous metformin treatment: 21.171 ± 3.261 , 34.595 ± 5.329 , and 29.8 ± 4.590 , respectively; $p < 0.05$); (mean \pm SD of VFI values before, three, and 12 months after continuous metformin treatment: 0.047 ± 0.018 , 0.069 ± 0.027 , and 0.505 ± 0.203 , respectively; $p < 0.01$).

Twelve-month metformin treatment has not influenced serum LH, T, and FSH concentrations. Serum E2 levels and ovarian volume slightly increased, subsequently, parameters reflecting intraovarian vascularisation (VI) and circulation (FI, VFI) significantly increased.

Conclusions

The significance of 3D/4D ultrasonography in prenatal diagnosis

Three-D ultrasound technology revolutionized sonographic imaging, because the visualizing capacity of this technique is practically unlimited. New 3D/4D ultrasound systems are capable to show multiplanar views or reconstruct surface and transparent volume-images.

The most significant advantages of 3D/4D ultrasound technology are diagnostic accuracy, fast scanning, coronal views, spatial presentation and photo-realistic „sculpture-like” imaging of small structures, excellent reproducibility. Fetal volume measurements in combination with power Doppler-based color histogram analysis enable the study and quantitative assessment of both morphology and fetal blood perfusion. Demonstration of fetal surface defects (surface mode), transparent delineation of the fetal skeleton (maximum mode), outlining of hypoechoic non-reflective structures (minimum mode), 3D-volumetry of internal organs, spatial presentation and quantitative evaluation of fetal blood flow result in complex analysis of the embryonic/fetal anatomy and physiology, thus several congenital malformations may be diagnosed earlier and with better accuracy. Isolated „minor anomalies” suspicious for chromosomal abnormality may be detected easier with rotation of 3D portrait-like volume-images or with „live-3D” in real-time motion. In the third trimester we can better predict high-risk pregnancies.

Digital 3D imaging and data storage enables further „off-line” assessment without the presence of the patient: re-evaluation of already diagnosed malformations and detection of new subtle defects is feasible. At the same time archivation decreases scanning time and unnecessary ultrasound exposure to the embryo/fetus. With „electric scalpel” artifacts or redundant structures may be removed from the rendered volume. We can take advantages of interdisciplinary domestic or international consiliary consultation via telemedicine.

Disadvantages and limits of 3D/4D ultrasound technology include oligohydramnios, rapid fetal movements, qualified personnel, high-capacity and expensive hardware. Detailed analysis of the volume is still time consuming.

Suspected prenatal diagnosis of all detected congenital malformations by the routine screening 2D-, versus targeted 3D-scan compared with the fetopathologic evaluation or postnatal clinical assessment revealed 72.4% sensitivity of 2D, and 98.3% sensitivity of 3D ultrasound, respectively. Definite diagnosis of fetal anomalies by the 2D ultrasound may be further refined by the „second-opinion” 3D/4D ultrasound scan.

Three-D ultrasonography has great potential to become the first choice of diagnostic imaging in future obstetric care and prenatal diagnosis. It should be available at every perinatal center. For the time being, however, screening ultrasound examinations of pregnant women should be done at perinatal units with high-resolution 2D machines by obstetricians licensed with level „B” and „C” sonography certificate issued by the MSZNUT. Further capacity building of the accumulated knowledge in obstetric 3D/4D ultrasonography is warranted, that is available at domestic and international courses.

The significance of 2D/3D ultrasound examinations in the evaluation of hemodynamic changes caused by DFCS therapy

ANCS therapy has been proven to be the gold-standard for the prevention of RDS in preterm infants.

The data of our perinatal group suggest, that DFCS treatment between the 24th and 32nd weeks of gestation is a promising novel method for the prophylaxis of RDS in high-risk pregnancies, if:

1. preterm delivery is expected to occur within 24 to 48 hours,
2. ANCS therapy is contraindicated (diabetes mellitus),
3. termination of pregnancy for combined maternal/fetal interest (severe PE and/or IUGR) is inevitable, but fetal lung maturity tests show immature index values.

Since the introduction of DFCS treatment in 1996, follow-up examinations of preterm newborns failed to show any major adverse effect in the postnatal development. DFCS treatment represents an alternative to maternal administration of corticosteroids and theoretically should be the ideal mode of delivery of the drug since the fetus represents the main therapeutic target. Fetal route of drug administration may be the choice, if maternal treatment is contraindicated.

DFCS treatment caused immediate, but transient increase of placental vascular resistance, as measured by 2D Doppler-flow-velocimetry, that may be related to decreased fetal heart-rate observed immediately after the invasive procedure. One day after DFCS injection, however, we could not show any significant hemodynamic change in UA vascular resistance.

Fetal cerebral circulation was not influenced shortly after DFCS therapy, however, an increased blood flow was observed in the MCA one day after treatment. This possible reduction in the MCA 2D Doppler-PI value may be interpreted as a sign of ongoing centralization („brain-sparing”) due to hypoxaemia during the process of deterioration, but a higher brain stem activity due to corticosteroid binding may also result in similar changes.

As a result of DFCS therapy blood flow in the fetal lung, as measured by 3D-CPA, is significantly increased. The observed pronounced increase in the fetal lung perfusion may partly be explained by the effect of DFCS on the vascular tone of pulmonary veins and arteries. In animal studies DFCS treatment potentiates isoproterenol and prostaglandin E₂, as well as nitric oxide-mediated relaxation of these vessels.

DFCS treatment may increase fetal cerebral and pulmonary perfusion but has no permanent influence on umbilical blood flow as measured by 2D Doppler and 3D-CPA.

This novel modality may be an alternative to ANCS administration for the prevention of RDS in high-risk pregnancies complicated with PE and/or IUGR.

New observations with the application of 3D ultrasound in PCOS after surgical or medical treatment

Polycystic ovarian volume decreased significantly and 3D-CPA showed increased intraovarian flow intensity following laparoscopic ovarian electrocautery.

Hormonal changes (serum and urinary) after laparoscopic surgery are in accordance with changes of 3D sonographic features, in another words they may correlate with alterations of measurable 3D volume and vascular flow data of the polycystic ovaries. Decreased ovarian volume is in accordance with the decreased androgen production, whereas increased ovarian blood flow (FI↑, VFI↑) and partly neovascularisation (VI↑) around the developing follicles make ovarian tissue accessible to higher circulating levels of FSH. Subsequently, follicular development is triggered and resumption of menstrual cyclicity and fertility may be achieved.

Changes in ovarian volume and blood flow parameters following laparoscopic ovarian electrocauterization contribute to and partly explain hormonal alterations and the consequent clinical results.

PCOS-associated hirsutism decreased in response to 3-month GnRH analogue treatment, however, for significant improvement long-term or combined treatment is required.

Ovarian volume, as measured by endovaginal 3D sonography decreased significantly after 3-month GnRH analogue treatment. After an initial „flare-up” effect both intraovarian vascularisation and circulation decreased gradually throughout the 3-month GnRH analogue treatment in patients with PCOS.

In response to GnRH analogue treatment serum LH, T concentrations, and specific ratios of urinary steroids, reflecting 5α -reductase enzyme activity, as well as AM have decreased parallel with ovarian volume and blood flow parameters, thus hormonal changes (serum and urinary) may be reflected in alterations of measurable 3D volume and vascular flow data of the polycystic ovaries. Decreased ovarian volume is in accordance with the decreased androgen production, whereas decreased ovarian vascularisation and blood flow ($VI\downarrow$, $FI\downarrow$, $VFI\downarrow$) represents suppressed ovarian function and subsequent inhibition of follicular development ($E_2\downarrow$, secondary amenorrhoea) in response to GnRH agonist therapy.

Ovarian blood flow parameters, quantified by the non-invasive 3D-CPA histogram analysis are probably one of the most accurate variables reflecting ovarian function or quiescence.

Continuous increase of E_2 levels was observed throughout the 12-month metformin therapy in patients with PCOS, however initial T levels remained high. Parallel with changes of E_2 concentrations as of the fourth month of the implementation of metformin therapy biochemical evidence of ovulation was documented. Theoretically, best ovulation results may be achieved with metformin therapy in severely insulin-resistant infertile patients with PCOS.

Twelve-month metformin treatment has not influenced serum LH, T, and FSH concentrations, neither has PCOS-associated hirsutism improved.

Mean ovarian volume has not changed significantly during one-year metformin therapy, although its initial value slightly increased 12 months after continuous metformin treatment.

VI values, representing intraovarian vascularisation significantly increased in response to 12-month metformin therapy as did FI and VFI values, reflecting intraovarian circulation. This may be explained by improved follicular development, that is in accordance with elevated E_2 concentrations.

Transvaginal 3D ultrasonography, equipped with color Doppler angiography-based, computer aided histogram analysis option, may be a useful adjunct and non-invasive method for correlating clinical parameters with the blood flow alterations in PCOS patients.