

وازموتور راکتیویته مغز (Cerebrovascular Reactivity) در حاملگی نرمال و

پره اکلامپسی

چکیده

زمینه و هدف: پره اکلامپسی، با ابتلا و میرایی قابل توجه مادر و جنین همراه است. داپلر ترانس کرانیال (TCD) به عنوان یک روش غیرتهاجمی در پره اکلامپسی برای ارزیابی همودینامیک شریان مغزی میانی به کار رفته است. دانستن تاثیر حاملگی نرمال و پره اکلامپسی بر همودینامیک مغز برای مدیریت مناسب این افراد در بیهوشی، زایمان و بویژه مصرف داروهای وازواکتیو ضروری است. هدف از انجام این پژوهش، اندازه گیری وازموتور راکتیویته در حاملگی نرمال و پره اکلامپسی و مقایسه آن در این دو گروه بود.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مورد - شاهدهی است. داپلر ترانس کرانیال جهت اندازه گیری سرعت جریان خون در شریان مغزی میانی (MCA) و اندکس های مربوط به آن شامل سرعت میانگین (Mean Velocity (MV)، سرعت حداکثر سیستولیک (Peak Systolic Velocity (PSV) و سرعت انتهایی دیاستولیک (End Diastolic Velocity (EDV) در شریان های MCA ۱۵ زن حامله نرمال و ۱۶ زن با پره اکلامپسی در سه ماهه سوم انجام شد. بررسی CVR (Cerebral Vasomotor reactivity) با استفاده از دی اکسید کربن ۵٪ انجام شد. CVR به صورت درصد تغییر سرعت MCA به ازای هر میلی متر جیوه افزایش CO_2 (mmHg) خون شریانی اندازه گیری شد. داده ها از طریق برنامه نرم افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و از روش Fisher Exact Test و Independent T-Test مورد بررسی آماری قرار گرفته اند.

یافته ها: از نظر آماری، تفاوت قابل توجهی در سن مادر، سن حاملگی و رتبه حاملگی بین دو گروه وجود نداشت. زنان پره اکلامپتیک دارای EDV، PSV و MC بالاتری نسبت به افراد حامله نرمال در حالت پایه (baseline) بودند ($P < 0.001$). همچنین، وازموتور راکتیویته (VMR) در گروه پره اکلامپتیک نسبت به گروه حامله نرمال کاهش قابل توجهی داشت (۴۱/۴٪ در مقابل ۵۹/۸٪ و $P < 0.001$).

نتیجه گیری: در زنان پره اکلامپتیک، شاخص های سرعت در شریان مغزی میانی در حالت پایه افزایش یافته بود و وازموتور راکتیویته (VMR) در پاسخ به تست CO_2 ۵٪ کاهش یافته بود. این یافته ها، مطابق انقباض عروقی (vasoconstriction) در پره اکلامپسی می باشد. ادم مغزی، خونریزی، ایسکمی و تشنج همه از عوارض پره اکلامپسی یا اکلامپسی هستند. اتیولوژی دقیق این عوارض ناشناخته است، ولی احتمالاً به علت آشفتگی عروقی می باشد. تحت شرایط نرمال خودتنظیمی (autoregulation)، جریان خون مغز را در یک گستره وسیع تغییرات فشار خون سیستمیک حفظ می کند. در پره اکلامپسی، به نظر می رسد خودتنظیمی دچار اختلال باشد. پاسخ غیرعادی عروق مغزی به افزایش فشار پرفیوژن مغزی (cerebral perfusion pressure = cpp)، ممکن است در پاتوفیزیولوژی اختلال عملکرد مغز که در پره اکلامپسی دیده می شود، نقش داشته باشد.

کلیدواژه ها: ۱- حاملگی ۲- وازموتور راکتیویته مغز ۳- پره اکلامپسی

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۷، تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۱۴

- I) دستیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- II) استادیار و متخصص نورولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).
- III) استادیار و متخصص نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.
- IV) استادیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

مقدمه

داپلر ترانس کرانیال، یک تکنیک ساده و غیرتهاجمی است که برای ارزیابی همودینامیک و خودتنظیمی مغز به طور وسیع به کار می‌رود. با استفاده از این تکنیک در مطالعات گوناگون نشان داده شده است که فشار شریانی دی‌اکسیدکربن (P_{CO_2}) یک تنظیم کننده (modulator) بالقوه جریان خون مغز است.^(۱، ۲)

افزایش CO_2 خون (hypercapnia)، باعث گشادی عروق مغزی (vaso dilation) و افزایش جریان خون مغز (Cerebral blood flow=CBF) می‌شود. استنشاق کنترل شده CO_2 به شکل یک تست تحریکی CO_2 ، به صورت وسیع برای ارزیابی وازوموتور عروق مغزی (Cerebral vasomotore reserve) بویژه در بیماران با تنگی یک طرفه کاروتید، بکار می‌رود.^(۳، ۴)

با توجه به غیرتهاجمی و ایمن بودن این روش، هدف این مطالعه ارزیابی و مقایسه همودینامیک عروق مغزی و CVR در زنان حامله نرمال و پره‌اکلامپتیک با استفاده از تست تحریک CO_2 بود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد - شاهدهی است. ۱۶ زن حامله پره‌اکلامپتیک از بخش زنان بیمارستان حضرت رسول اکرم در این مطالعه بررسی شدند. پره‌اکلامپسی به صورت فشار خون بالاتر یا مساوی $140/90$ mmHg و پروتئینوری بیشتر یا مساوی $+1$ با dipstick (یا بیشتر از 300 mg در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته) تعریف شد. بیماران با بیماری عروقی یا سایر بیماریهای مزمن که ممکن بود بر جریان خون مغز تاثیر بگذارد حذف شدند. هیچ بیماری در حالت زایمان (Labor) فعال نبود و تحت درمان دارویی بویژه سولفات منیزیم یا داروهای ضد فشارخون قبل از این مطالعه قرار نگرفته بود. زنان حامله نرمال، از درمانگاه مراقبت‌های قبل از زایمان بیمارستان حضرت رسول انتخاب شدند. این افراد در سه ماهه سوم بارداری بوده و از نظر سن حاملگی، سن فرد و رتبه حاملگی با گروه پره‌اکلامپتیک یکسان بودند.

همچنین، افراد با بیماریهای عروقی و دیابت حاملگی از مطالعه حذف شدند. داپلر ترانس کرانیال، با استفاده از یک پروب 2-MHZ برای اندازه‌گیری سرعت شریان مغزی میانی (MCA) استفاده شد. سگمان M1 شریان MCA در دو طرف مورد بررسی قرار گرفت و حداکثر سرعت بدست آمده، محاسبه شد. حداقل ۲۰ wave form برای هر تغییر (PSV، EDV، MV) بررسی و میانگین آن محاسبه شد. پس از محاسبه شاخص‌های فوق در حالت پایه، با استفاده از یک ماسک که بر روی دهان و بینی افراد قرار داده شد، افراد به مدت ۱-۲ دقیقه CO_2 ۵٪ استنشاق کرده و مجدداً متغیرهای سرعت MCA محاسبه شد (شکل شماره ۱).

در بررسی‌های انجام شده، با استفاده از گازهای شریان خون (ABG)، ملاحظه شد که استنشاق CO_2 ۵٪ به مدت ۱-۲ دقیقه 8 mmHg فشار P_{CO_2} شریانی را افزایش داد.

VMR با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد.

$$VMR = 100 \times \frac{FV_{hyper} - FV_{rest}}{FV_{rest}(P_{Co2hyper} - P_{Co2rest})} [\% \text{ mmHg}]$$

که منظور از FV_{hyper} سرعت جریان (flow velocity) بعد از استنشاق CO_2 ۵٪، FV_{rest} یعنی (flow velocity) در حالت استراحت، $P_{Co2hyper}$ یعنی فشار شریانی CO_2 بعد از استنشاق CO_2 ۵٪ و $P_{Co2rest}$ یعنی فشار شریانی CO_2 در حالت استراحت. برای FV ، از PSV قبل و بعد از استنشاق CO_2 ۵٪ و به جای $P_{Co2hyper} - P_{Co2rest}$ ، عدد 8 mmHg قرار داده شد. VMR، بر حسب درصد افزایش به ازای هر mmHg افزایش PCO_2 محاسبه شد.

داده‌ها از طریق برنامه نرم‌افزاری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و از روش Independent T-Test و Fisher Exact Test مورد بررسی آماری قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها

تفاوت آماری قابل توجهی در سن مادر، سن حاملگی و رتبه حاملگی بین دو گروه وجود نداشت (جدول شماره ۱). در افراد حامله پره‌اکلامپتیک، $PSV [113/3]$ سانتی‌متر بر ثانیه (cm/s) در مقایسه با $76/13$ cm/s، $P < 0.001$ ؛

یک توضیح این است که کاهش راکتیویته شریان‌های مغزی (Cerebral arterial reactivity) ممکن است به علت عدم اتساع عروق در پاسخ به افزایش HCO_3 خون شریانی (که تابع CO_2 خون است) باشد.^(۳ و ۴) این یافته از این تئوری حمایت می‌کند که پره اکلامپسی یک حالت انقباض کننده عروقی (Vasoconstriction) کنترل نشده است، که بوسیله مواد وازوکتیو در گردش خون ایجاد می‌شود.^(۳ و ۴)

فرضیه جذاب‌تر این است که خودتنظیمی مغزی در پره اکلامپسی به خوبی حفظ شده و آن طور که باید، عمل می‌کند. در این سناریو انقباض عروقی، اثرات افزایش راکتیویته شریان‌ها بر نسج مغز را محدود کرده و در حقیقت یک نقش محافظتی ایفا می‌کند. این حالت انقباض عروقی فیزیولوژیک، علی‌رغم وجود محرک‌های متسع کننده عروق، نیز باقی می‌ماند و از افزایش جریان خون مغز جلوگیری می‌کند.^(۳ و ۴)

بالفور و همکاران پیشنهاد کردند که خودتنظیمی مغزی در زنان پره اکلامپتیک، ناکارآمد است و مغز را در برابر جریان خون بیش از حد (Overperfusion) حفاظت نمی‌کند. آنها نشان دادند که در زنان با سردرد (پره اکلامپسی شدید) این حالت اتفاق می‌افتد؛ در حالی که زنان بدون سردرد (پره اکلامپسی ضعیف) خودتنظیمی نرمال داشتند. این یافته‌ها، مطالعات قبلی مبنی بر اینکه آستانه باید برای CPP و PI در زنان پره اکلامپتیک تنظیم شود، را تأیید می‌کند.^(۶ و ۷)

در این مطالعه، بین موارد پره اکلامپسی شدید و خفیف فرقی داده نشد و با توجه به اینکه افراد با شرایط نامطلوب از این مطالعه حذف شدند، احتمالاً توانایی در دادن تفسیری درباره موارد شدید پره اکلامپسی وجود نداشت. اکثر مطالعات مشابهی که انجام شده است از نظر نتایج، کم و بیش با نتایج این تحقیق هم‌خوانی دارند. در یک مطالعه دیده شد که ۷۰٪ حاملگی‌های غیرنرمال، یافته‌های غیرطبیعی TCD دارند که بیشتر آن افزایش سرعت جریان خون مغزی (CBFV) است که بین درجه توکسمی با CBFV غیرنرمال به طور قابل توجهی ارتباط آماری وجود داشت. ۹ زن باردار با افزایش CBFV، در بررسی اول در هفته‌های ۳۶-۳۴ حاملگی

EDV ($59/1 \text{ cm/s}$) در مقایسه با $38/4 \text{ cm/s}$ ($P < 0.001$) و MV ($73/8 \text{ cm/s}$) در مقایسه با $46/1 \text{ cm/s}$ ($P < 0.001$) به طور معنی‌داری از افراد حامله نرمال بیشتر بود.

جدول شماره ۱- مشخصات بیماران

Pvalue	زنان حامله	
	زنان حامله پره اکلامپتیک	نرمال
NS	۲۹/۲۵	۳۰/۰۷
NS	۲	۲/۲
NS	۳۵/۵۶	۳۵

بدون اهمیت=NS

Pulsatility index (PI)، در گروه پره اکلامپسی (0.31) در مقایسه با 0.92 ، 0.075 ($P = 0.001$) از گروه حامله نرمال کمتر بود، ولی اختلاف معنی‌دار نبود.

VMR در گره پره اکلامپسی به طور قابل توجهی کمتر از گروه حامله نرمال بود ($4/41$ ٪ در مقایسه با $8/59$ ٪، $P < 0.001$) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- شاخصهای سرعت شریان مغزی میانی و

وازموتور راکتیویته

P value	زنان حامله	
	زنان حامله پره اکلامپتیک	نرمال
< 0.001	۱۱۳/۳۱	۷۶/۱۳
< 0.001	۵۹/۱۳	۳۸/۴
< 0.001	۷۳/۸۸	۴۶/۱۳
0.075	0.763	0.924
< 0.001	$4/41$	$8/59$

بحث

یکی از یافته‌های عمده این مطالعه عدم پاسخ طبیعی زنان با پره اکلامپسی به محرک گشاد کننده عروقی (Vasodilatory) یعنی استنشاق CO_2 ۵٪ بود. این یافته در چند سطح قابل تفسیر است.

روش غیرتهاجمی، برای ارزیابی و تشخیص تنگی عروق مغزی به کار می‌رفت، ولی اخیراً از آن برای بررسی وضعیت عروق مغزی و تغییرات همودینامیک مغز در حاملگیهای نرمال، پره‌اکلامپسی و اکلامپسی استفاده می‌شود.^(۱۱) با توجه به غیرتهاجمی و امن بودن این روش در حاملگی و نقش مهم ارزیابی عملکرد همودینامیک مغز، لزوم انجام چنین مطالعه‌ای کاملاً حس شد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه نشان داده شد که PSV, EDV, MV در حالت پایه در افراد پره‌اکلامپتیک بیشتر از افراد حامله نرمال و PI کمتر است، که مطرح کنند افزایش CPP در زنان پره‌اکلامپتیک است. همچنین، نشان داده شد که VMR در پاسخ به $5\% \text{CO}_2$ در پره‌اکلامپسی، به طور معنی‌داری کاهش یافته است.

فهرست منابع

1- Shlomit R, Belfort MA, George R, Saade H. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. In: Schlomit R, Riskin-Mashiah S, Belfort Ma, George R, Saade H. *Obstetrics a Gynecology*. 3rd ed. New york: Elsevier; 2001. p. 827-832.

2- Sherman RW, Bowie RA, Henfrey MME, Mahajan RP, Bogod D. Cerebral hemodynamics in pregnancy and Preeclampsia as assessed by transcranial Doppler ultrasonography. *British journal of anaesthesia* 2002; 89(5): 687-92.

3- Oehm E, Reinhard M, Kecke E, Speer J, Hetzel A. Impaired dynamic cerebral autoregulation in eclampsia. *Ultrasound obstet Gynecol*. 2003 Oct; 22(4): 394-8.

4- FischertSchneider MP, Schobel HP, Heusser K, Langenfel M, Sohmieler RE. Vascular reactivity in patients with preeclampsia and HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *AM J Obstet Gynecol* 2000 Dec; 183(6): 1489-94.

5- Savvidou MD, Greets L, Nilolaidis KH. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *AM J Obstet Gynecol* 2002 Jan; 186(1): 84-8.

6- Belfort MA, Saade GR, Gruneward C, GA Varner MA, Nisell H. Effects of blood pressure on orbital and middle cerebral artery resistances in healthy pregnant women and

دچار واژواسپاسم شدند که این یافته‌ها بر ارزش TCD به عنوان یک وسیله پیش‌گویی کننده حاملگیهای غیرنرمال تاکید می‌کنند.^(۷) در یک بررسی روی ۲۰ زن حامله پره‌اکلامپتیک و ۴۰ زن حامله نرمال، دیده شد که سرعت جریان خون شریان‌های مغز در سه ماه دوم در دو گروه تفاوتی نداشت، ولی در سه ماهه سوم افزایش قابل توجهی در سرعت جریان خون در گروهی که دچار پره‌اکلامپسی شدند، دیده شد.^(۸)

در یک مطالعه دیگر روی ۲۸ زن حامله پره‌اکلامپتیک با ۴۴ زن حامله نرمال، دیده شد که سرعت میانگین در شریان‌های مغزی در پایان حاملگی در گروه پره‌اکلامپسی، به طور معنی‌داری بالاتر بود در حالیکه PI پایین‌تر بود که این احتمالاً به علت نقص مغز در خودتنظیمی می‌باشد. همچنین، دیده شد که این تغییرات در چند روز اول بعد از زایمان نیز، علی‌رغم پایین آمدن فشارخون، دیده می‌شود که می‌تواند علت علائم نورولوژیک عمده‌ای باشد که در اشکال دیرتر سندرم دیده می‌شود.^(۹) اینکه، این یافته‌ها نشان دهنده خودتنظیمی مغزی غیرنرمال هستند یا فقط نشانه تنظیم آستانه‌های (autoregulatory) خودتنظیمی به علت افزایش فشارش خون (hypertension) مداوم است، هنوز مشخص نمی‌باشد؛ مطالعات بیشتری برای آشکار شدن این موضوع نیاز است. این تغییرات در عروق مغزی، شاید مدت‌ها قبل از شروع پره‌اکلامپسی واضح اتفاق می‌افتد.^(۹ و ۱۰) اگر چنین باشد، TCD ممکن است برای پیش‌بینی بروز پره‌اکلامپسی مفید باشد. علاوه بر این در بیماران با پره‌اکلامپسی، Bed side TCD در بررسی درمان دارویی (ضد فشار خون یا گشاد کننده‌های عروقی) به منظور مطلوب کردن همودینامیک عروق مغزی، مفید است.^(۱۱)

علی‌رغم روشهای آزمایشگاهی ساده جهت ارزیابی عملکرد کبد و کلیه، روش ساده‌ای جهت ارزیابی عملکرد مغزی در پره‌اکلامپسی وجود ندارد. تکنیک‌های رادیولوژیک از جمله CT اسکن مغز و MRI برای ارزیابی عملکرد مغزی در این بیماران به کار رفته است، ولی این روشها علاوه بر اینکه از حساسیت کافی برخوردار نمی‌باشند، امکان دسترسی آسان نیز وجود ندارد. در ابتدا TCD به عنوان یک

women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 601-7.

7- Williams KP, Moutquin JM. Do Maternal cerebral vascular changes assessed by transcranial doppler antedate pre-eclampsia? Ultrasound Obstet Gynecol 2004 Mar; 23(3): 254-6.

8- Comezponce R, Comezponce L, Coviello A, De vito E. Vascular maternal reactivity and neonatal size in normal pregnancy. 2 nd ed. Los Angeles: Black well; 2001. P. 243-56.

9- Figar S, Ddezal A. On changed vasomotor reactivity in pregnancy. Act Nerv Super(praha) 1964; 12: 80-1.

10- Bogousslavsky J, Caplan L. Uncommon causes of stroke. 2 nd ed. New York: Elsevier; 2001. p. 124-132.

11- Riskin-Machiah S, Belfort MA. Cerebrovascular hemodynamics in pregnant women with mild chronic hypertension. A MJ Obstet Gynecol 2004 Feb; 103(2): 294-8.

Cerebral Vasomotor Reactivity in Normal Pregnancy and Preeclampsia

^I
F. Sina, MD ^{II}
***M. Rohani, MD** ^{III}
^{III}
S.M.A. Akbariannia, MD ^{IV}
E. Sariri, MD

Abstract

Background & Aim: Preeclampsia is the major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Transcranial Doppler (TCD) as a noninvasive procedure is used to assess hemodynamic changes in middle cerebral artery (MCA). Knowing the influence of normal pregnancy and preeclampsia on brain hemodynamics is essential for proper management of anesthesia, labor and vasoactive drug usage in these patients. The aim of the present study is to evaluate and compare vasomotor reactivity in normal pregnancy and preeclampsia.

Patients and Method: In this case-control study, transcranial Doppler ultrasound was used to measure peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), mean flow velocity (MV), and pulsatility index (PI) in the middle cerebral artery (MCA) of 16 preeclamptic and 15 normotensive pregnant women in the third trimester. Cerebral vasomotor reactivity (VMR) was measured as percentage of changes in peak flow velocity after inhaling 5% CO₂ for 1-2 minutes. Statistical analysis was done using independent t-test and Fisher Exact test.

Results: There was no significant difference in terms of maternal age, gestational age and gravidity between the two groups. Preeclamptic women had higher baseline peak (113.3 compared with 76.31 cm/s, P<0.001), end diastolic (59.1 compared with 38.4 cm/s, P<0.001) and mean velocity (73.8 compared with 46.1 cm/s, P<0.001). In comparison to normotensive group, preeclamptic women showed a significant decrease in vasomotor reactivity (4.41% compared with 8.51%, P<0.001).

Conclusion: Preeclamptic patients had elevated baseline peak, end-diastolic and mean velocity in the MCAs and decreased VMR in reaction to 5% CO₂ inhalation. These findings are consistent with a state of vasoconstriction in preeclamptic women which is unresponsive to stimuli that under normal circumstances result in vasodilation. Cerebral edema, hemorrhage, ischemia, and convulsion are all considered as complications developing in preeclampsia or eclampsia. The precise etiology of these complications is unknown but they might be seen due to vascular disturbance. Under normal circumstances, autoregulation maintains the blood flow of the brain subject to a wide range of changes in systemic blood pressure. It seems that autoregulation malfunctions in preeclampsia. Abnormal response given to cerebral perfusion pressure by cerebral vessels might have a role in pathophysiology of cerebral dysfunction which is seen in preeclampsia.

Key Words: 1) Pregnancy 2) Cerebral Vasomotor Reactivity 3) Preeclampsia

I) Resident of Neurology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

*II) Assistant Professor of Neurology. Hazrat-e-Rasool Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

III) Assistant Professor of Neurology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Assistant Professor of Gynecology and Obstetrics. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.