

NEUROLOŠKI POREMEĆAJI U TRUDNOĆI

GORDANA BROZOVIĆ, IVAN ŠKLEBAR, BRANKA MAZUL SUNKO i VLADIMIR BLAGAIĆ¹

Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i ¹Klinika za ginekologiju i porodništvo, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

Preeklampsija u trudnica je bolest koja uz povišeni arterijski tlak, periferne edeme i proteinuriju često uključuje i neurološke poremećaje. Neurološke manifestacije teške preeklampsije ili eklampsije identične su simptomima hipertenzivne encefalopatije. Najčešći neurološki simptomi su glavobolja, povraćanje, mentalni poremećaji, poremećaji vida, gubitak osjeta i motorike te konvulzije. Endotelna disfunkcija krvnih žila osnovni je uzrok multiorganskog zatajenja. Važno je rano uočiti simptome i započeti adekvatnu terapiju. Arterijski tlak treba održavati u granicama koje će spriječiti gubitak moždane autoregulacije. Razina serumskog magnezija značajno je niža u trudnica s izraženim edemom mozga. Magnezij se pokazao učinkovit u smanjivanju eklamp-tičkih napada jer direktno smanjuje neuralnu podražljivost, štiti endotel od slobodnih radikala i smanjuje tlak cerebralne perfuzije.

Ključne riječi: neurološki poremećaji, preeklampsija, trudnoća

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Gordana Brozović, prim., dr. med
Gorjanska 46
10000 Zagreb, Hrvatska
Mob: 091 3713 412; e-pošta: gbrozovic@kbsd.hr

UVOD

Preeklampsija, poremećaj karakteriziran povišenim arterijskim tlakom, perifernim edemima i proteinurijom, javlja se u 4-5% trudnica. U velikom broju slučajeva preeklampsije klinička slika uključuje i neurološke poremećaje: glavobolju, poremećaje vida, poremećaje svijesti i konvulzije. Neurološke manifestacije u bolesnice s teškom preeklampsijom ili eklampsijom identične su simptomima hipertenzivne encefalopatije, ali za razliku od drugih bolesnika s izraženom hipertenzivnom encefalopatijom kod preeklampsije arterijski krvni tlak dostiže niže vrijednosti. Simptomi hipertenzivne encefalopatije u trudnica najčešće nestaju s normalizacijom krvnog tlaka i porodom (1).

Ijezi endotelne disfunkcije koji su također prisutni u trudnica s preeklampsijom su fibronektin, tkivni plazminogen aktivator, trombomodulin, endotelin 1 i von Willebrandov faktor. Rezultati nekih drugih istraživanja ukazuju na to da endotelna oštećenja u preeklampsiji nisu uzrokovana hipertenzijom nego prethode povišenju krvnog tlaka. Čini se da je endotelna disfunkcija povezana s cirkulirajućim endotelnim toksinima ili antitijelima usmjerenim na endotelne stanice (2,3). Razina serumskog magnezija je značajno niža u trudnica koje imaju izražen edem mozga. Magnezij se pokazao učinkovit u smanjivanju eklamp-tičkih napada jer direktno smanjuje neuralnu podražljivost, štiti endotel od slobodnih radikala i smanjuje tlak cerebralne perfuzije (4).

ETIOLOGIJA

U radu Schwartza i sur. dokazano je da je u tih trudnica promijenjena morfologija eritrocita i povišena laktat dehidrogenaza (LDH), što upućuje na mikroangiopatsku hemolizu kao posljedicu endotelnih oštećenja krvnih žila. Endotelna disfunkcija osnovni je uzrok multiorganskog zatajenja kod preeklampsije. Morfologija eritrocita i određivanje LDH jednostavan je način na koji dokazujemo disfunkciju endotela. Specifičniji bi-

PATOFIZIOLOGIJA I KLINIČKA SLIKA

Sindrom preeklampsije, eklampsije i HELLP-a (hemoliza, povišeni jetreni enzimi, nizak broj trombocita) najčešći su uzroci ishemičnog i hemoragijskog inzulta u trudnoći. Preeklampsija je uzrok oko 60 000 maternalnih smrti godišnje u svijetu. Akutne cerebralne komplikacije, intrakranijalna krvarenja i edem mozga čine oko 78% smrtnih slučajeva, a kod preeklampsije nastaje oko 50% reverzibilnih moždanih udara u trudnoći.

Eklampsija je pojava toničko-kloničkih grčeva u trudnoći ili roditelja s preeklampsijom. Konvulzije se češće prisutne kada je izražen edem mozga te se čini da prisutnost tekućine djeluje iritativno na supkortikalno i kortikalno tkivo. Druge rjeđe neurološke manifestacije su sljepoća, promijenjeno stanje svijesti i koma. Obdukcijom je ustanovljeno u 60% slučajeva eklampsije veliko intracerebralno krvarenje, a u ostalih kortikalno petehijalno krvarenje u obliku traka dugih 2-4 cm koje se šire radialno u korteksu, uglavnom u okcipitalnom režnju. Često su prisutne i makroskopske lezije u obliku supkortikalnog edema, multiplih nehemoragijskih omekšanja u mozgu, hemoragijskih područja u bijeloj tvari, krvarenja u bazalnim ganglijima i ponsu često s prodorom u ventrikule. Ponekad se opisuju i brojne male kortikalne infarkcije koje konfluiraju (5).

Glavnu ulogu u patogenezi preeklampsije ima disfunkcija endotelne stanice. Po jednoj teoriji dolazi do vazospazma cerebralne vaskulature kao odgovor na ozbiljnu akutnu hipertenziju. Vazospazam i poremećeni moždani protok krvi izaziva citotoksični edem, ishemiju i infarkt tkiva. Po drugoj teoriji iznenadni porast krvnog tlaka izaziva poremećaj cerebrovaskularne autoregulacije. Povišeni hidrostatski tlak, hiperperfuzija, ekstravazacija plazme i eritrocita kroz promijenjene endotelne stanice dovode do vazogenog edema. Tom se fenomenu obraća osobita pozornost u posljednjoj dekadi te se opisuje kao PRES (Posterior Reversible leucoEncephalopathy Syndrome). PRES je prvi opisao 1996. Hinchey sa sur. Glavna obilježja su glavobolja, povraćanje, konfuzija, vizualni poremećaji, promjene u motorici te konvulzije. Bilateralne promjene u bijeloj supstanciji mozga mogu se dokazati kompjutoriziranom tomografijom ili magnetskom rezonancijom u stražnjoj parijeto-okcipitalnoj regiji moždanih hemisfera. Točan uzrok PRES-a nije u potpunosti razjašnjen. Čini se da nastaje kada porast arterijskog krvnog tlaka prevlada autoregulatorni kapacitet cerebralnog krvnog protoka. Tada dolazi do brzih promjena u dinamici krvnog protoka i sadržaju vode u mozgu. Poremećena cerebralna autoregulacija je glavni čimbenik u razvoju eklamptičke encefalopatije (6,7).

PRES je akutna cerebralna bolest te se može ispoljiti u obliku glavobolje, povraćanja, promijenjene mentalne funkcije, poremećaja vida, gubitka osjeta i epileptičkih napada. Najvažnije je što prije uočiti i prepoznati PRES zbog toga što se neurološke komplikacije u najvećem broju slučajeva mogu spriječiti snižavanjem arterijskog tlaka i liječenjem drugih popratnih simptoma koji pridonose endotelnoj disfunkciji.

Unazad tridesetak godina jedino su se EEG-om mogle dokazati cerebralne promjene u preeklampsiji; EEG pokazuje difuzno ili fokalno usporenje delta

i beta valova. Ove promjene u EEG-u oporavljaju se 6-8 tjedana postpartalno. Posljednjih desetak godina novije neuroradiološke tehnike znatno su unaprijedile razumijevanje povezanosti neuroloških simptoma i cerebrovaskularnih hemodinamskih promjena u preeklampsiji. Transkranijски doplerski ultrazvuk najčešće je korištena neinvazivna metoda za dokazivanje promjena u cerebralnoj cirkulaciji, dok se u novije vrijeme koristi magnetna rezonancija (MRI). Novija istraživanja pokazuju da žene s ozbiljnom preeklampsijom imaju značajno povećanje cerebralnog protoka u usporedbi s normotenzivnim trudnicama u trećem trimestru trudnoće. Ostaje otvoreno pitanje u kojoj mjeri povećani cerebralni protok utječe na promjene u rezistenciji arteriola, na povećanje udarnog volumena, povećanje srednjeg arterijskog tlaka i drugih faktora cerebralne autoregulacije (5).

U bolesnica s preeklampsijom iznenadna smrt često nastaje u vrijeme eklamptičkih napada ili kratko nakon napada kao rezultat masivnog cerebralnog krvarenja. Cerebralna krvarenja učestalija su u starijih trudnica koje imaju kroničnu hipertenziju, a najčešća su u području strijatuma, talamusa i cerebeluma.

Problemi s vidom u smislu pojave skotoma, amauroze, zamagljenog vida, diplopija ili nekih drugih poremećaja vida javljaju se u oko 40% žena s preeklampsijom. Sljepoća se obično pripisuje promjenama na retini koje uključuju: edem i vaskularne promjene, npr. vazospazam retinalnih arteriola. Novijim neuroradiološkim metodama (MRI) dokazan je fokalni cerebralni edem, naročito bilateralni edem lateralnih genikulatnih jezgara. Zbog toga je uveden pojam "kortikalna sljepoća". Prolazna kortikalna sljepoća javlja se u 1-15% žena s eklampsijom. U najvećem broju slučajeva vid se postupno oporavlja unutar 2 sata do 21 dana, ali su opisani i slučajevi trajne sljepoće (8).

Trudnoća je povezana s promjenama u moždanoj cirkulaciji te čini moždanu cirkulaciju izuzetno osjetljivom na dilataciju i hiperperfuziju za vrijeme akutne hipertenzije. Posljedično tome, promjene u moždanom krvotoku kod pre-/eklampsije javljaju se unatoč minimalnom povišenju krvnog tlaka te blagoj kliničkoj slici. Iako se čini da je rizik za nastanak konvulzija veći kod razvijenije kliničke slike preeklampsije, stupanj hipertenzije ima ograničenu vrijednost te veće značenje ima brzina razvoja simptoma. Istraživanje Sibai i sur. dokazalo je da je 50% ispitivanih žena s preeklampsijom imalo najveći sistolički arterijski tlak <140 mm Hg prije konvulzija, a 23% žena najveći arterijski tlak <120 mm Hg. Međutim, značajno je to da se radilo o mladim prvotkama u kojih je krvni tlak naglo porastao od nižih vrijednosti (9).

KLINIČKI NADZOR

Dijagnozu treba postaviti što ranije te primijeniti adekvatno liječenje da bi se spriječile ozbiljne komplikacije. U liječenju je najvažnije kontrolirati hipertenziju. Općenito govoreći, krvni tlak treba smanjiti da bi se izbjegao gubitak cerebralne autoregulacije. Međutim, samo sniženje arterijskog tlaka ne može uvijek prevenirati razvoj PRES-a ili inzulta. Parenteralna primjena magnezijeva sulfata za sprječavanje i liječenje konvulzija ima prednost pred klasičnim antikonvulzivima. Većina eklamptičkih napada javlja se u intrapartalnom ili postpartalnom razdoblju. Simptomi se mogu javiti prije konvulzija i uključuju okcipitalnu ili frontalnu glavobolju, poremećaje vida, fotofobije, epigastrične bolove te izmjenjeni mentalni status. Bolesnice imaju u 60-75% slučajeva barem jedan od tih simptoma. Neuroradiološke pretrage općenito se rade samo kod bolesnica koje imaju izražene i neke druge neurološke poremećaje, atipične ili ponavljane konvulzije, produžen oporavak nakon poroda ili su u komi.

Donedavno se smatralo da konvulzije povezane s preeklampsijom nemaju dugotrajne posljedice za zdravlje žene. Međutim, danas se to ne može sa sigurnošću tvrditi. Gotovo četvrtina žena s eklampsijom ima lezije bijele tvari mozga sve do 6-8 tjedana postpartalno, najvjerojatnije nastale za vrijeme eklamptičkih konvulzija. Dokazana je visoka incidencija trajnih finih malih lezija mozga u žena koje su nekada imale eklamptičke napade što mijenja paradigmu po kojoj se kod ovih žena može očekivati puni klinički oporavak i naglašava potrebu preveniranja eklamptičkih konvulzija. Često se u posljednje vrijeme upućuje na povezanost migrene i preeklampsije. Etiološki u ta oba stanja postoji abnormalna vaskularna reaktivnost kao i poremećaj agregacije trombocita. Kod nekih žena koje u anamnezi imaju preeklampsiju opisuje se kronična epilepsija. Dodatno zabrinjava činjenica da te žene imaju 3-5 puta veći rizik smrti od cerebrovaskularnog inzulta u odnosu na ostalu populaciju (10).

ZAKLJUČAK

Cilj u liječenju preeklampsije i eklampsije je stabilizacija kliničkog stanja majke; prevencija konvulzija te liječenje hipertenzije da bi se smanjio ili prevenirao edem mozga i krvarenje.

Magnezijev sulfat je lijek izbora u prevenciji eklampsičkih konvulzija. Infuzije trombocita indicirane su u HELLP sindromu ako postoji ozbiljno krvarenje ili je broj trombocita ispod 20 000/ μ l. Porod treba inducirati i izvesti u regionalnoj anesteziji da bi se izbjegle fluktuacije arterijskog tlaka te posljedično moždanog protoka.

LITERATURA

1. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF i sur. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radio-logy* 2000; 217: 371-6.
2. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159: 908-14.
3. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 138-46.
4. Roberts JM. Magnesium for preeclampsia and eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333: 250-1.
5. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 166-72.
6. Paulson OB. Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 495-501.
7. Hinchey JA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: what have we learned in the last 10 years? *Arch Neurol* 2008; 65: 175-6.
8. Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1291-8.
9. Sibai BM. Caring for women with hypertension in pregnancy. *JAMA* 2007; 298: 1566-8.
10. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ i sur. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326: 845.

S U M M A R Y

NEUROLOGICAL DISORDERS IN PREGNANCY

G. BROZOVIĆ, I. ŠKLEBAR, B. MAZUL-SUNKO and V. BLAGAIĆ¹

University Department of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care Medicine and ¹University Department of Obstetrics and Gynecology, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

Preeclampsia is characterized by hypertension, peripheral edema and proteinuria, but very often also includes neurologic complications. Neurologic complications of severe preeclampsia are identical to those of hypertensive encephalopathy. The most common neurologic symptoms are headache, vomiting, mental disorders, visual disturbances, sensorimotor deficits and seizures. Endothelial cell dysfunction is the main cause of multiorgan failure. It is of utmost importance to recognize these symptoms and initiate appropriate therapy. Systemic blood pressure must not exceed the cerebrovascular autoregulatory capacity. Serum magnesium level is significantly decreased in pregnant women with severe preeclampsia and cerebral edema. Magnesium has been shown to be effective in reducing the occurrence of seizures in preeclampsia by decreasing neuronal excitability, protecting the endothelium against free radicals and reducing cerebral perfusion.

Key words: neurologic disorders, pregnancy, preeclampsia