

НЕУРОЛОШКИ АСПЕКТИ ЕКЛАМПСИЈА

Дејана ЈОВАНОВИЋ¹, Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ¹, Марко ЕРЦЕГОВАЦ¹,
Татјана СТОШИЋ-ОПИНЋАЛ²

1. Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за радиологију,
Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Тешки облици прееклампсије и еклампсија су праћени развојем неуролошких симптома. Иако у настанку церебралног вазоспазма доминантну улогу игра пробој механизма церебралне ауторегулације, еклампсија се не сматра обичном хипертензивном енцефалопатијом, јер у њеном настанку учествују и други патогенетски механизми. Главне неуропатолошке промене су постојање мултифокалног вазогеног церебралног едема, периваскуларни мултипли микроинфаркти и петехијалне хеморагије. Клиничке манифестације захваћености мозга су конвулзије, главобоља, визуелне сметње и ређе други дискретни фокални неуролошки симптоми. Еклампсија носи висок ризик за настанак аутентичног хеморагијског или исхемичног можданог удара због чега је у евалуацији најтежих облика праћених неуролошким симптомима неопходна и допунска неуролошка дијагностика. Метода избора је компјутеризована томографија главе која код еклампсија открива мултипле хиподензне зоне у предилекционим окципитопаријеталним регионима које одговарају фокалном вазогеном едему. У циљу диференцијалне дијагнозе могу да се примене и други дијагностички поступци - преглед очног дна, магнетна резонанца главе, ангиографија или лумбална пункција. Терапија еклампсија је комплексна и захтева примену одговарајућих антихипертензива, магнезијум сулфата, антиконвулзивних и антиедематозних препарата. Кључне речи: еклампсија, етиопатогенеза, неуролошки симптоми, компјутеризована томографија главе, мождани удар.

УВОД

Трудноћом изазвана хипертензија (ТН) представља обољење које се у литератури спомиње под више различитих назива међу којима је најшире употребљаван прееклампсија/еклампсија. Прееклампсија означава обољење које се јавља после 24. недеље трудноће, а најкасније 48 часова по порођају у претходно здравих нормотензивних трудница. Карактерише се постојањем повишеног артеријског притиска, протеинуријом и/или патолошким едемима (1,2). Еклампсија је најтежи облик ТН и означава је појава конвулзија или коме, које нису изазване неком коинцидентном неуролошком болешћу, код трудница које испуњавају критеријуме за прееклампсију (3). У развијенијим земљама прееклампсија се јавља у око 6-8% опште популације трудница, а код 1 од 75 трудница са тешком прееклампсијом долази до појаве еклампсије (4,5). Еклампсија се у развијенијим земљама јавља у 1 на 2-4000 трудноћа, док се у нашој средини јавља у 1 на 500-1000 трудноћа (1,4,5).

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА ПРЕЕКЛАМПСИЈА

Етиологија прееклампсије/еклампсије још увек није позната и постоји велики број хипотеза о узроцима и патогенези настанка ове болести. На Табели 1. су приказани могући етиолошки фактори настанка прееклампсије.

О патогенези и току болести постоје мање или више прихватљиве хипотезе, али је основни етиолошки чинилац и покретач ланчаних патолошких реакција не-

познат. Настанак и развој прееклампсије је највероватније мултифакторијалан с тим да су пресудна три патогенетска фактора - појачана осетљивост на циркулушуће вазопресоре, поремећено простагландинско деловање и имунолошки фактори. Дејством ових патолошких механизма долази до појаве вазоконстрикције, фибриноидне имбиције и оштећења ендотела, појачане васкуларне пропустљивости, појачане агрегације тромбоцита и микротробозе. Приликом ових процеса ослобађају се и деградациони производи који даље утичу на оштећење ендотела. Сви ови процеси се одигравају како у утероплацентном крвотоку, тако и у системском васкуларном кориту мајке и доприносе хипоперфузији и хипоксији органа. Хипоперфузија постељице поново покреће све описане механизме и наставља се *circulus vitiosus* (1,3,4,6,7).

ПАТОГЕНЕЗА НЕУРОПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА

Матернални морталитет код еклампсија је у око 72% узрокован цереброваскуларним оштећењима (8). Основне неуропатолошке промене код еклампсије су постојање дифузног или фокалног церебралног едема, субкортикалних или петехијалних хеморагија и микроинфарктних промена у кортексу, корони радијати, базалним ганглијама и можданом стаблу. И петехијалне хеморагије и микроинфарктне промене су превасходно локализоване око артериола, прекапилара и капилара, а ређе се виде мање субаракноидне хеморагије и макроскопски уочљиви перенхимски хематоми. Поред овога, уочавају се и знаци хипоксично-исхемијског

<p>Абнормална плацентација Абнормална трофобластна инвазија Повећана трофобластна маса Абнормална плацентна локација</p> <p>Имунолошка дисфункција Примарна болест примигравида Имунолошки комплекси у плаценти и другим органима Имунолошки комплекси у матерналном серуму Мултисистемска захваћеност</p> <p>Коагулациони поремећаји Абнормалан метаболизам простагландина Дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) Тромбоцитна активација и потрошња Низак антитромбин III (АТ III)</p> <p>Ендошелно оштећење Цитотоксични фактори за ендотелне ћелије Повећана капиларна пермеабилност Оштећен ендотел на електронској микроскопији Повећан ниво фибронектина</p>	<p>Дијететски фактори Проетински и калоријски унос Дефицијенција магнезијума, калцијума и цинка Повећан унос соли Дефицијенција есенцијалних масних киселина</p> <p>Ендокрини поремећаји Активиран систем ренин-ангиотензин-алдостерон Абнормални катехоламини Абнормалан метаболизам прогестерона</p> <p>Генетска предрасположеност Повећана инциденца код ћерки и унука Повећана инциденца код сестара Повећана инциденца код болесница са ранјом прееклампсијом</p> <p>Вазоспазам Сензитивност на вазоактивне супстанце Смањен плазма волумен код тешких облика болести</p>
--	--

Табела 1. Могући етиолошки фактори за настанак прееклампсије [3]

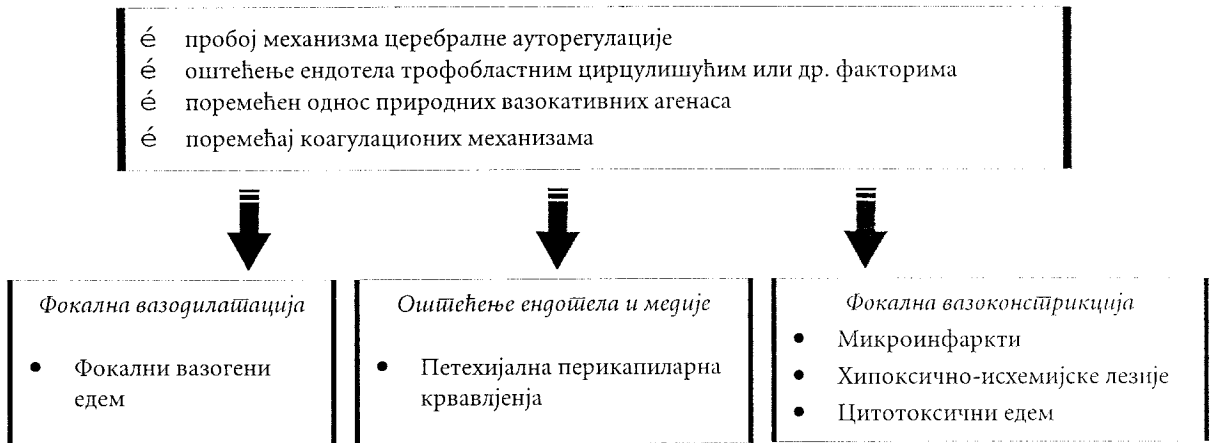
можданог оштећења (4,9,10). У зидовима крвних судова се открива фибриноидна некроза и плазматска имбибиција (9). Патоанатомске промене су најизраженије у „граничним зонама“ васкуларизације великих церебралних артерија и окципиталним регионима, али се јављају и у другим деловима мозга (4).

Мождана циркулација, као и циркулација других виталних органа, поседује механизам ауторегулације. Овај механизам модификује отпор церебралних артериола према артеријском интралуминалном притиску који је условљен величином прилива крви у мозак. У случају повећаног прилива и повећаног системског артеријског притиска (SAP) долази до вазоконстрикције артериола, а када су они снижени јавља се вазодилатација. На тај начин се церебрални перфузиони притисак и церебрални крвни проток одржавају константним и не зависе од SAP (11). Међутим, када постоје изузетно ниске или високе вредности SAP механизам церебралне ауторегулације се губи. Ово се дешава код хипертензивне енцефалопатије чији је један од специфичних облика и еклампсија. Горња граница церебралне ауторегулације је директно зависна од прегестацијских вредности SAP и обрнуто сразмерна вредностима pCO_2 (12). Тако се наводи да код жена које су пре трудноће имале артеријски притисак 120-110/70-80 mmHg горња граница церебралне ауторегулације може бити на 160-180/100-110 mmHg, а код младих жена које су пре трудноће имале крвни притисак од 90/60 mmHg до појаве еклампсије може доћи већ на 140/90 mmHg (10,12). Слично је код жена са хроничном хипертензијом код којих је горња граница ауторегулације на вишим вредностима SAP. Дакле, у случају када SAP превазиђе горњу границу церебралне ауторегулације долази до пасивне фокалне дилатације церебралних крвних судова са фокалним оштећењем хематоенцефалне баријере (НЕВ) и есктравазације серумских протеина и воде, условљавајући појаву фокалног

вазогеног едема (4,13,14). До пробоја церебралне регулације прво долази у окципиталним регионима и „граничним зонама“ васкуларизације, јер је горња граница ауторегулације у овим регионима мозга нешто нижа (12). Ултратруктурне студије су показале да систем унутрашње каротидне артерије има знатно бољу периваскуларну симпатичку инервацију од вертебробазиларног система и да зато код акутне хипертензије стимулацијом периваскуларних симпатичких нерава долази до заштите предње, али не и слабије симпатички инервисане задње циркулације (15).

У објашњењу патогенезе настанка вазогеног едема мозга оперативне су две теорије (13,14,16). Према једној теорији разлог је прогресија нормалног заштитног регулаторног одговора церебралних артерија у церебрални вазоспазам када постоје високе вредности SAP. Настали вазоспазам доводи до локалне исхемије, артериоларне некрозе и оштећења НЕВ што доводи до појаве едема. Друга, данас прихватљивија теорија говори да када дође до пробоја граница церебралне ауторегулације, поред постојећег вазоспазма церебралних крвних судова, развија се и местимична локална вазодилатација где хиперперфузија доводи до пробоја НЕВ и настанка зона фокалног едема (13,14,17). У прилог ове друге теорије говори и налажење магнетног контраста гадолинијума у непосредној околини дилатираних артериола, али не и у околини констрикторних крвних судова (17). СПЕСТ налази такође говоре у прилог хиперперфузије одређених региона мозга код ових болесница (12). Највероватније да су у настанку церебралних патоанатомских промена код еклампсија истовремено оперативне обе теорије.

Истовремено, због оштећења ћелија спојница и медије артериола долази и до дијапедезе еритроцита што условљава појаву перикапиларних и петехијалних хеморагија, а могућ је и настанак већих паренхимских крвављења услед малигне хипертензије и постојања



Слика 1. Патогенеза церебралних оштећења код еклампсија

коагулопатија (9,18). Такође, због одржавања фокалне вазоконстрикције налазе се и микроинфаркти, хипоксично-исхемијске лезије и цитотоксичан едем (4,9,12,19). До наведених промена у мозгу код болесница са еклампсијом не долази само због пробоја механизма церебралне ауторегулације високим SAP већ и због оштећења ендотела које је узроковано специфичним трофобластним циркулишућим фактором, због пормећеног односа природних вазокативних агенаса и коагулационих механизма. Зато се еклампсија и не сматра обичном хипертензивном енцефалопатијом (15).

Патогенеза екламптичних конвулзија није још увек довољно јасна. Појава конвулзија се приписује тромбозитним тромбима који компромитују церебралну микроциркулацију или фокалној вазоконстрикцији која доводи до церебралне хипоксије (10). Међутим, и свака од поменутих патолошких церебралних промена може бити епилептогена и узрок конвулзија или фокалног неуролошког дефицита код еклампсија (3).

ЕКЛАМПСИЈА И МОЖДАНИ УДАР

Код већине болесница са еклампсијом прекидом трудноће долази до опоравка стања свести и повлачења углавном дискретних фокалних неуролошких дефицита. Међутим, познато је да еклампсија носи веома висок ризик за настанак аутентичног možданог удара, како хеморагичних тако и исхемијских облика (20-22). Наиме, уколико настали церебрални вазоспазам услови смањење крвног протока у одређени регион мозга испод критичних вредности или због успорења крвног протока и активације коагулационих механизма дође до развоја тромбозе *in situ*, развиће се артеријски или венски инфаркт možданог ткива са продуженим или трајним неуролошким дефицитом (23,24). С друге стране, ако код болеснице са еклампсијом и малигном хипертензијом од раније постоји васкуларна малформација или су крвни судови дифузно оштећени хроничном хипертензијом, неким дегенеративним или метаболичким процесом, вазоспазам и висок транслуминални притисак могу условити пуцање крвног суда и настанак интрацеребралних или субарахноидних хеморагија (25). Код болесница са еклампсијом,

код којих нема од раније присутних патолошких промена на крвним судовима, присуство малигне хипертензије уз истовремено постојање оштећења хемостатских механизма може да услови, уместо уобичајених петехијалних и периваскуларних микрохеморагија, појаву правих макроскопски видљивих интрацеребралних или субарахноидних хеморагија (9).

НЕУРОЛОШКЕ КЛИНИЧКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ

У тежим облицима прееклампије могу се јавити неуролошки симптоми као знак захваћености CNS. Главобоље се јављају у око 47% случајева, а могу се јавити и различите сметње вида у облику скотома, замагљености вида, губитка вида на једном или оба ока, знаци правог кортикалног слепила и визуелне халуцинације (26-28). Поред тога болеснице могу бити конфузне, дезоријентисане и поспане, а веома ретко се јавља и мањи фокални неуролошки дефицит (10).

Еклампсија је најтежи клинички облик болести који се јавља као крајњи резултат у еволуцији тешке прееклампије те се поред свих манифестација прееклампије одликује и појавом конвулзија (1,3). Нема прецизних предиктора на основу којих се може предвидети да ли ће и када код тешке прееклампије доћи и до појаве конвулзија. У случају настанка конвулзија, поготову у периперијуму, треба разматрати и друге могуће разлоге за њихов настанак (3).

Конвулзије су најчешће типа генерализованог grand mal (ГМ) напада, али се могу јавити и парцијални једноставни или комплексни епилептични напади којима обично следи генерализовани ГМ напад (3). Најчешћа симптоматологија парцијалних напада су визуелне манифестације у виду светлећих трака, тачака или комплексних визуелних халуцинација, а ређе се јављају и други облици парцијалних напада. Разлог за ове визуелне манифестације су доминантна израженост свих патоанатомских промена у окципиталним регионима (29). Код болесница са еклампсијом се могу регистровати епилептични напади из више различитих фокуса (12). Обично се јавља више напада за редом, а могуће је да се развије и епилептични статус у коме не долази до буђења болеснице између напада и тада се говори о ста-

<p>Цереброваскуларни поремећаји Церебрални инфаркт Церебрална хеморагија Субарахноидна хеморагија Церебрална венска тромбоза Церебрални едем и малигна хипертензија</p> <p>Експанзивне лезије Васкуларне малформације Бенигни и малигни тумори Церебрални апсцес</p>	<p>Инфективне болести Вирусне болести Бактеријске болести Паразитне инфестације ХИВ</p> <p>Епилепсија</p> <p>Токсични/метаболички поремећаји Централни стимуланси (кокаин, теофилин, и др.) Хипонатремија Хипокалцемија Хипогликемија, хипергликемија</p>
--	--

Табела 2. Диференцијална дијагноза перипарталних конвулзија [3]

tus eclampticusu. Понекада еклампсија може да се испољи дубоком комом без претходно уочљивих епилептичних напада и тада се назива eclampsia sine eclampsia (1). Rosenbaum и Maltby (1943) налазе 6 пута чешћу појаву конвулзивних поремећаја у породици болесница са еклампсијом него код болесница са прееклампсијом (30).

Поред конвулзија код еклампсија се јављају и друге неуролошке манифестације. У знатном броју случајева постоји главобоља, у око 40% се јављају визуелне сметње у виду замагљености вида, хемианопсије или најчешће кортикалног слепила (10,17,28,31). Ретко се јављају други облици фокалног неуролошког дефицита (17,32). Ове болеснице су између напада често сомнолентне, конфузне и дезоријентисане, а могу да се јаве и дубљи поремећаји стања свести. Код еклампсија сви ови симптоми су пролазног карактера и нема резидуалног неуролошког дефицита, осим ако не дође до развоја аутентичног можданог удара (17,28).

НЕУРОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА

Офталмошкојски преглед

Промене на очном дну код прееклампсија и еклампсија се виђају у око 33-43% случајева (33,34). Ретиналне хеморагије, ексудати и едем папила, који су карактеристични за хипертензивне енцефалопатије, су ретке осим код суперпонираних прееклампсија/еклампсија (15). Најчешће се налазе пигментације ретиналног епитела у перипапиларном и перимакуларном пределу, знаци хороидалне исхемије и ретиналне аблације (15,33). С друге стране, Jaffe i Schatz (1987) не налазе ни код једне од 31 болеснице са прееклампсијом овакве промене (35). У тежим облицима прееклампсија могу се видети и знаци артеријског спазма и фокалних констрикција крвних судова очног дна, а ретко се описују и ретиналне хеморагије са централним бledилом (35,36). Тешке прееклампсије су врло ретко праћене постојањем едема папила и међу свим узроцима едема папила у трудноћи оне чине свега 7,4% (37).

Електроенцефалографија

Електроенцефалографија (ЕЕГ) код еклампсија показује промене у око 75-90%, а код прееклампсија у око 50% случајева (38-40). ЕЕГ налаз најчешће показује

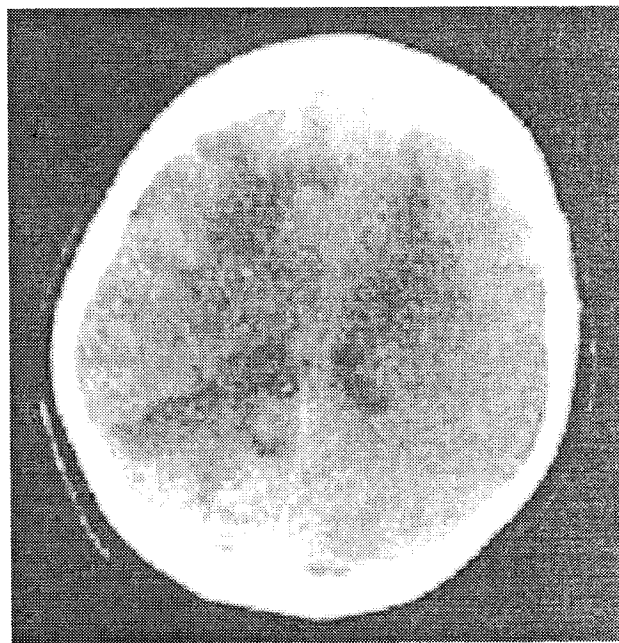
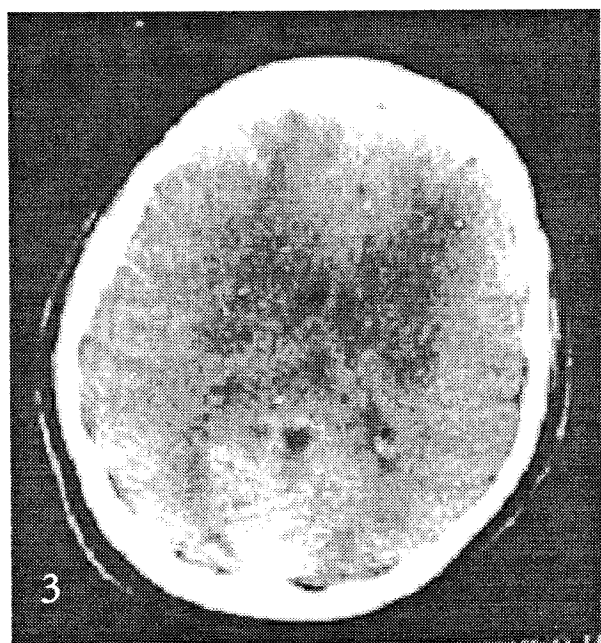
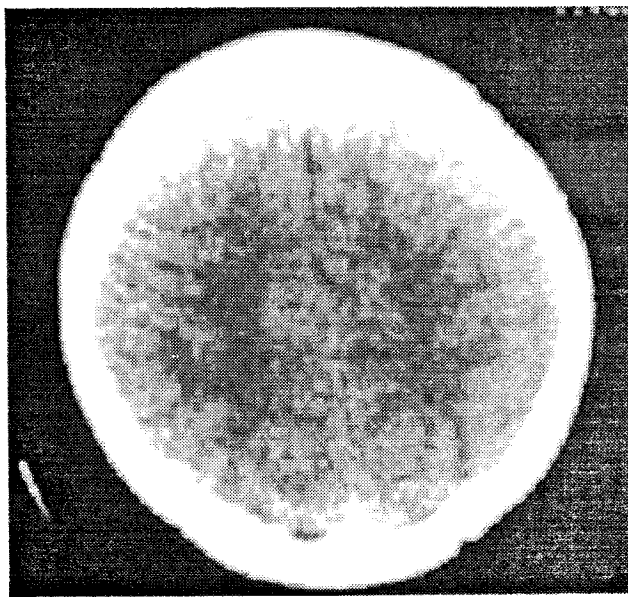
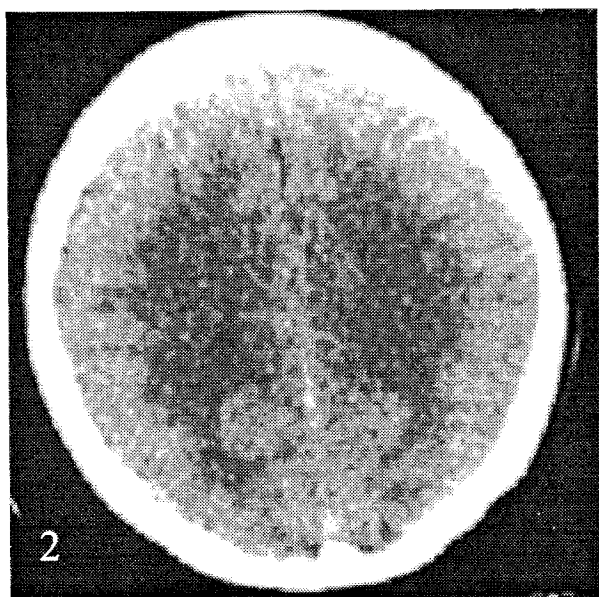
је дифузно и ређе фокално успорење основне активности или/и фокалну или генерализовану специфична активност у виду пароксизама шиљака или оштрих таласа (3,39). Ове промене нису специфичне за еклампсију и могу се видети и у другим стањима. ЕЕГ промене код еклампсија су пролазног карактера и повлаче се у року од 6 недеља, али се интериктална активност може одржавати код појединих болесница и 3-6 месеци (12,39).

Позитивна корелација патолошког ЕЕГ налаза са вредностима крвног притиска није конзистентан налаз, јер су је неки аутори у својим истраживањима потврђивали, а други је нису налазили (38,41). Сибаи и сар. (1984) не налазе да постоји утицај примене MgSO₄ и оптималног серумског нивоа магнезијума на ЕЕГ налаз (38). Интересантан је налаз Вrophy и Вrophy (1991) који уочавају нормализацију ЕЕГ промена у року од 5 мин после давања 100 мг пиридоксин фосфата код болесница са еклампсијом којима је даван магнезијум сулфат (42).

Компјутеризована томографија (СТ) главе

Патолошки налаз СТ главе код еклампсија се открива код 29-83% и код прееклампсија у око 20% случајева (17,34,40,43-45). Најчешће промене које се виде на урађеном КТ главе код еклампсија су транзиторни фокални хиподензитети у окципиталним и окципитопаријеталним регионима, ређе у темпоралним и фронталним регионима, церебралном кортексу или базалним ганглијама (17,34,43,46,47). Окципитопаријетални региони се сматрају предилекционим местима за настанак едема и ово објашњава честу појаву централних визуелних поремећаја код ових болесница (4,12,31). Објашњење за доминантну захваћеност ових региона је различитост симпатичке инервације васкуларних сливова (15). У овим регионима су границе церебралне ауторегулације ниже него у осталим деловима мозга због чега у њима прво долази до пробоја овог протективног механизма (12). Са увођењем нових неуронмицинг технологија постало је извесно да су ови мултифокални хиподензитети у ствари вазогени едем и омогућено је његово разликовање од исхемичних лезија (19,48).

Ове промене виђене СТом или МРом главе су пролазне и на контролним снимањима се више не региструју за разлику од правих инфарктних лезија



Слика 2. КТ налаз билатералног мултифокалног едема код болеснице G.V. са еклампсијом

Слика 3. КТ налаз билатералног мултифокалног едема код болеснице Ђ.Ј. са еклампсијом

(19,43,47,49). Поред знакова едема код еклампсија се могу открити и аутентични унифокални или мултифокални интрацеребрални хематоми, чешће локализовани у окципитално-паријеталним регијама (18,50). Ређе се откривају знаци дифузног едема, церебрални инфаркти или церебралне венске тромбозе (17,51).

MR ГЛАВЕ

MR је још сензитивнија и специфичнија у приказивању промена код еклампсија. Патолошки налаз се открива код 46-100% еклампсија и у око 20-50% прееклампсија (17,52,53). Најчешће се налазе хипоинтензне или изоинтензне промене у T1 секвенци и хиперин-

тензне промене у T2 секвенци локализоване у окципито-паријеталним регионима, церебралном кортексу, базалним ганглијама и дубокој белој маси (17,52). Промене су реверзибилне и повлаче се у року од 10-20 дана (49).

Предност MR над CT главе код еклампсија није само у њеној нешкодљивости по плод већ и због бољег приказивања екстензивности едема, приказу праве природе лезије, већој осетљивости за дијагностику мањих промена и изодензних промена на CT главе, прачком увида у период одржавања ових лезија по клиничком престанку екламптичног напада и дијагностици истих промена код прееклампсија када се оне и не виде CT прегледом (13,17,48,52,53).

