



بنام خداوند بخشنده مهربان

پاتوفیزیولوژی
هیپوکسیک ایسکمیک
انسفالوپاتی

دکتر ناهید جعفری
فوق تخصص نوزادان

مقدمه

- علیرغم پیشرفتهای مهمی که در زمینه مراقبتهای پری ناتال صورت گرفته ولی هنوز هم آسفیکسی مسئله مهمی است که میتواند منجر به مرگ و میر قابل توجهی شود.

- اپیدمیولوژی:

- آمار دقیقی از میزان بروز آن در ایران وجود ندارد.

- میزان بروز آن در کشورهای پیشرفته 3-1 در هر 1000 تولد زنده

- در کشورهای در حال پیشرفت میزان وقوع آن خیلی بیشتر در حد 20-7 مورد در هر 1000 تولد زنده

- **هیپوکسمی**: کاهش مقدار اکسیژن خون

- **ایسکمی**: کاهش خونرسانی به عضو اختصاصا در این زمینه نشاندهنده کاهش جریان خون مغز

- ایسکمی در مغز خطرناکتر از هیپوکسمی است چون در ایسکمی علاوه بر کمبود اکسیژن، کمبود گلوکز نیز در مغز ایجاد میشود.

- **آسفیکسی** به معنای اختلال در تبادلات گازی است که سبب اسیدوز و افزایش دی اکسید کربن میشود و با هیپوکسی همراه است.

- واژه های آسفیکسی، ایسکمی و هیپوکسی اغلب بجای هم بکار می روند، ولی از نظر پاتوفیزیولوژی تفاوت هایی با هم دارند و در بیماران نیز اغلب مخلوطی از اینها با هم وجود دارند.

- انسفالوپاتی نوزادی : تغییر در رفتار نوزاد بدلیل اختلال در عملکرد سیستم نورولوژیک
- یکی از انواع مهم انسفالوپاتی نوزادی، هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی است که بدلیل کاهش اکسیژن رسانی به مغز و ایسکمی بافت مغز ایجاد می شود.
- در آسفیکسی حول وحوش زایمان در مراحل اولیه پس از شروع برادیکاردی جنینی، در ابتدا جریان خون ارگانه‌های حیاتی تر مثل مغز و قلب با کاهش جریان خون سایر ارگانها افزایش می یابد.
- با تداوم هیپوکسمی و افت بیشتر در ضربانات قلب جریان خون مغز نیز کاهش می یابد.
- پس از 10-15 دقیقه آسیب های های دائمی در مغز ایجاد می شود.

فاز اولیه آسیب

- عامل مرگ سلولی تغییرات سیتوتوکسیک بدلیل اختلال در جریان خون عروق مغزو از کار افتادن پمپ سدیم پتاسیم سلولی است که سبب دیلاریزه شدن غشای سلول، رها شدن گلوتامات از سلولها و کاهش ورود مجدد گلوتامات بداخل سلول می شود که با افزایش میزان سدیم و کلسیم داخل سلولها ادم سیتوتوکسیک، پارگی و مرگ آنها اتفاق می افتد.
- در این مرحله تشکیل رادیکالهای آزاد نیز شروع میشود که سبب آسیب بیشتر سلول های مغز میشود.
- مجموع این وقایع اگر متوقف نشوند سبب آسیب نکروتیک و مرگ سلولهای مغز با فاصله کوتاهی پس از شروع آسفیکسی می شود.

فاز پنهان

- 2-8 ساعت پس از آسیب هیپوکسیک ایسکمیک
- شروع مجدد متابولیسم اکسیداتیو علیرغم آسیب هایی که در میتوکندری ها وجود دارد.
- اکسیژن رسانی به مغز برقرار می شود ولی جریان خون مغز و متابولیسم آن هنوز پایین است.
- این مرحله فرصتی است برای درمانهای اختصاصی تر مثل سرما درمانی که از آسیب بیشتر مغز در مراحل بعد جلوگیری شود.

فاز ثانویه آسیب

- شروع از 6-24 ساعت پس از آسیب و ادامه تا چند روز
- فاز ثانویه کمبود انرژی در مغز

(Secondary energy failure) است که **کمبود ATP** در سلولهای مغز معمولاً با برطرف شدن اسیدوز بافتی همراه است.

اتفاقات این مرحله همراه با:

افزایش جریان خون مغز و تشنج سبب تشدید **ادم سیتوتوکسیک سلولی** و آسیب بافت مغز بدلیل افزایش فعالیت نروترانسمیترهای تحریکی و تجمع کلسیم در سلول ها
افزایش فعالیت آنزیمهای پروتئاز، لیپاز و فسفولیپاز، تولید رادیکالهای آزاد که سبب تخریب غشا و DNA سلولها و **آسیب میتوکندریها** می شود.

بدلیل رهاسازی پروتئینهایی مثل سیتوکروم C و کاسپاز 9 (Caspase9) ، **آپاپتوز** Apoptosis که یک مرگ سلولی برنامه ریزی شده است، نیز اتفاق می افتد.

در مرگ سلولی ناشی از آپاپتوز بر خلاف نکروز ، غشای سلول پاره نمیشود و DNA سلولها تخریب شده سلولها چروکیده شده و از بین میروند.

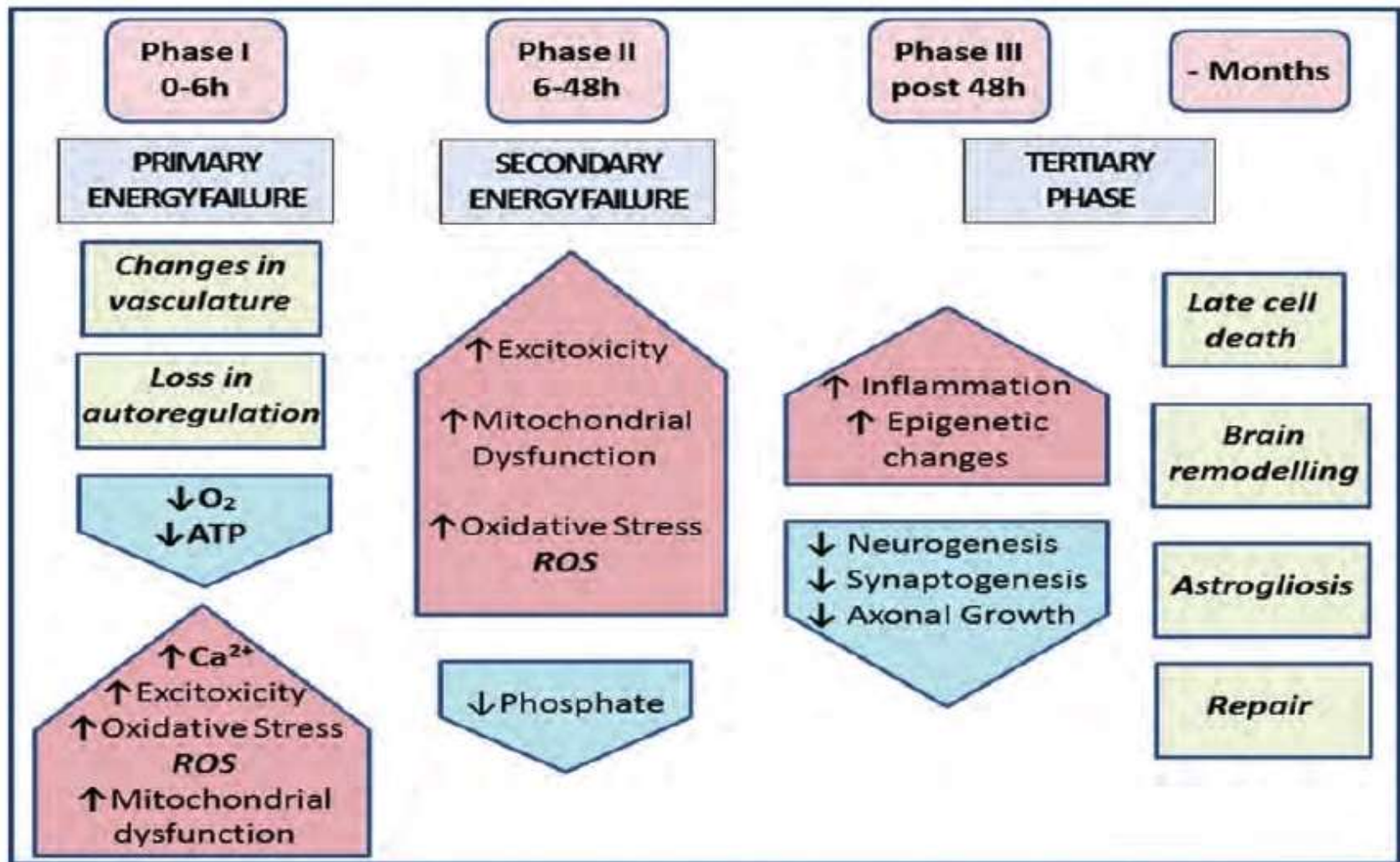
آسیب میتوکندریها عامل اصلی ایجاد آپاپتوز است.

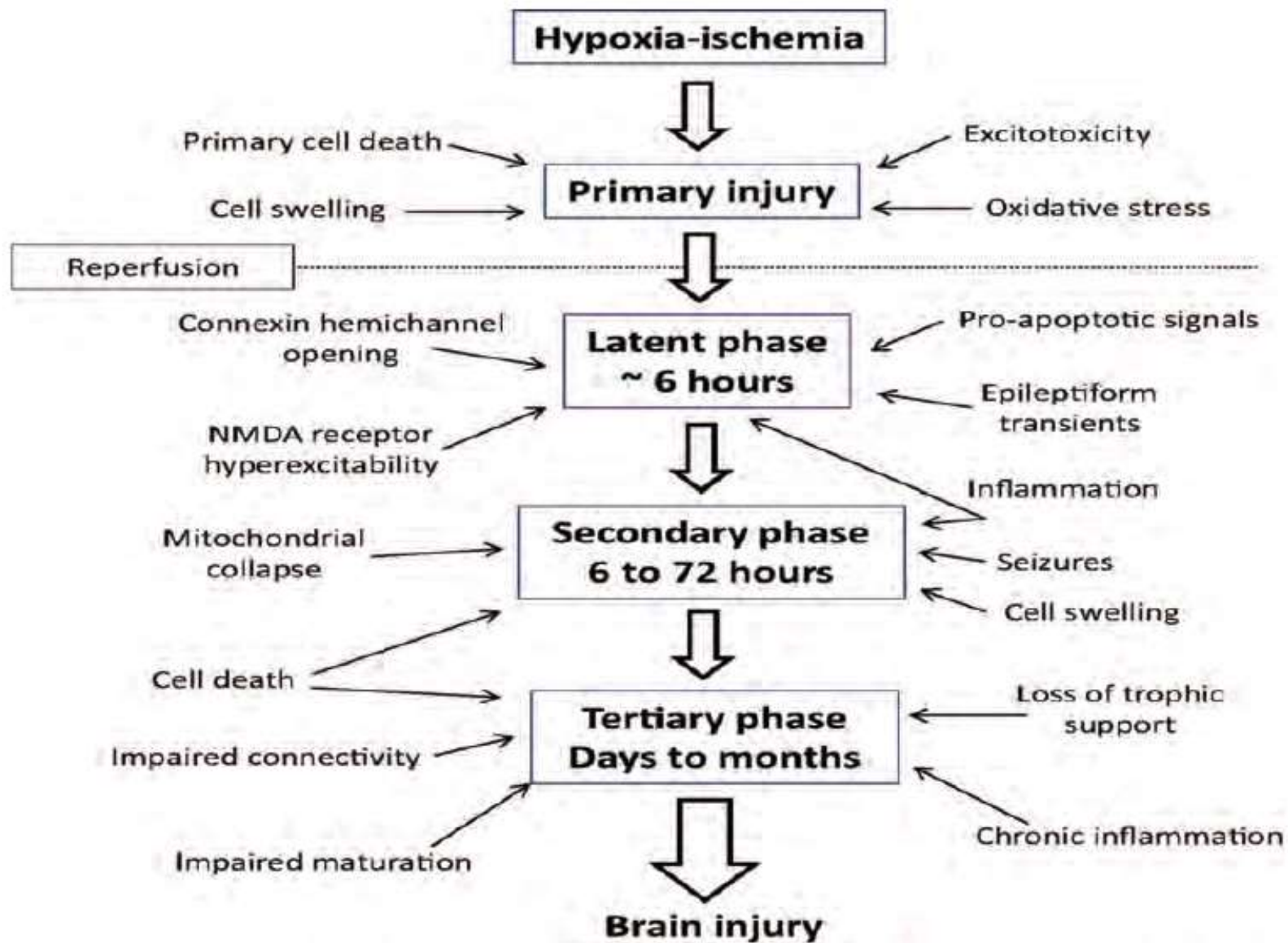
فاز سوم آسیب

- از چند هفته تا چند سال پس از آسیب اولیه ادامه می یابد.

- در این مرحله تغییراتی که در الیگودندروسیته‌ها اتفاق می افتد و اسکارهایی که در بافت گلیال ایجاد می شود سبب

ادامه آسیب با **کاهش میلینه شدن نورونها** و افزایش فعالیت **نوروترانسمیترهای تحریکی** می شود.





عوامل موثر در ایجاد ضایعات مغزی بدنبال حوادث هیپوکسیک ایسکمیک

1- میزان حساسیت سلولهای مختلف مغز در برابر هیپوکسی:

- در نوزادان **ترم** نرونها حساسترین سلولها
- در نوزادان **نارس** نرونها و سلولهای پیش ساز الیگودندروسیت هردو آسیب پذیرترین سلولها

2- سن حاملگی:

- آسیبهای هیپوکسیک ایسکمیک که قبل از هفته بیست حاملگی وارد میشوند برای مثال بر اثر بیماریهای شدید مادر، چون هنوز مهاجرت نرونها کامل نشده است ایجاد مشکلات شدیدی مثل **هتروتوپی نرونها** و **پلی میکروجیریا** میکند.
- آسیبهایی که بین هفته های 26-36 حاملگی به مغز وارد میشود بیشتر ماده سفید اطراف بطنها را درگیر میکند و ممکن است منجر به تخریب آنها و ایجاد **لکومالاسی اطراف بطنی**، افزایش شانس خونریزی داخل بطنی و ایجاد تاثیرات منفی در رشد **لایه های عمقی ماده خاکستری مغز** بشود.
- در نوزادان نارس آسیبهای هیپوکسیک ایسکمیک ممکن است باعث آسیب **بازال گانگلیا و تالاموس** نیز بشود که پیش آگهی بسیار بد دارد.
- در نوزادانی با سن حاملگی 35 هفته یا بیشتر دارند آسیب بیشتر به **ماده خاکستری** موجود در قسمتهای عمقی جیروسهای مغز یا مناطقی که در **انتهای حوزه خونرسانی عروق** قرار دارند ایجاد می شود.

عوامل موثر در ایجاد ضایعات مغزی بدنبال حوادث هیپوکسیک ایسکمیک

■ 3-خونسانی منطقه ای مغز:

- در مناطقی از مغز که خونسانی ضعیفتری دارند، در هنگام وقایع هیپوکسیک ایسکمیک آسیب پذیرترند.
- در انتهای حوزه ی این مناطق یعنی Watershed area با نواحی اتصالات شریانهای مغز بیشترین فاصله را دارند و معمولاً خونسانی شریانها وجود دارند.
- این مناطق در نوزادان ترم و نارس متفاوت هستند.
- در نوزادان ترم کورتکس ناحیه ی پاراساژیتال مغز منطقه ی Watershed میباشد. و در هر منطقه از کورتکس، ماده ی خاکستری واقع شده در عمق سولکوسهای مغز زودتر آسیب می بیند

عوامل موثر در ایجاد ضایعات مغزی بدنبال حوادث هیپوکسیک ایسکمیک

■ 4 - حساسیت منطقه ای مغز:

■ علاوه بر مهم بودن فاکتورهای عروقی و نحوه ی خونرسانی مغز که سبب آسیب پذیری بیشتر بعضی از مناطق مغز می شود برخی از نواحی مغز بدلیل

در برابر هیپوکسی و کاهش

خونرسانی مغز حساس ترند.

■ مثل آسیب پذیری هسته های خلفی و جانبی تالاموس بعد از وقوع آسفیکسی شدید و ناگهانی در نوزادان ترم.

عوامل موثر در ایجاد ضایعات مغزی بدنبال حوادث هیپوکسیک ایسکمیک

- 5- شدت و مدت آسیب هیپوکسیک ایسکمیک:
- در آسفیکسی شدید وحاد :
- مثل ایست قلبی عروقی مادر ویا پرولاپس بند ناف، که هیپوکسی شدید و ناگهانی به فاصله حداکثر 15-30 دقیقه قبل از تولد اتفاق می افتد **تالاموس و ساقه ی مغز** آسیب می بیند و **کورتکس مغز** کمتر درگیر میشود.
- این نوع درگیری **تالاموس و بازال گانگلیا** شایعترین نوع درگیری **مغز** در شیرخورانی که هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی دارند می باشد.
- معمولاً دوطرفه است و تالاموس، پوتامن و کورتکس پری رولاندیک را درگیر می کند. در این نوع آسیب هیپوکامپ، ساقه مغز و ورمیس مخچه نیز ممکن است جزء مناطق درگیر باشند.
- در آسفیکسی تحت حاد:
- شدت کمتر ولی مدت بیشتری بفاصله 5-1 ساعت قبل از تولد وجود داشته است، آسیب در **کورتکس مغز در ناحیه پاراسازیتال در Watershed area** یعنی در انتهای حوزه خورسانی شریانها اتفاق می افتد و در این نوع آسیب ساقه ی مغز، هیپوکامپ، لوب پشت سری و گنجگاهی مغز معمول درگیر نمی شوند. در این مدل درگیری سیر آسفیکسی مزمن تر است. آسیب کورتکس مغز در این نواحی منجر به آتروفی، گلیوز و تغییرات کیستیک در این نواحی میشود.

عوامل موثر در ایجاد ضایعات مغزی بدنبال هیپوکسیک ایسکمیک

6- وجود زمینه های التهاب و عفونت:

وجود علائم کوریوآمینیوت مثل تب بیشتر از 8.37 مادر هنگام زایمان بعنوان یک فاکتور مستقل سبب ایجاد انسفالوپاتی دوره نوزادی می شود و هم سبب افزایش وخامت هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی میشود.

عفونتهای پیش از تولد و حتی پس از تولد می توانند شدت آسیب های مغزی را در این بیماران افزایش دهند.

7- استعداد ژنتیک:

بخاطر تفاوتهای ژنتیک در میزان رسپتورهای سلولی اینترلوکین 6 و نیتریک اکسید سینتاز 3 واسطه های آسیب سلولهای عصبی در هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی هستند. هیپوکسی و ایسکمی با شدت یکسان ممکن است پاسخهای متفاوتی در نوزادان ایجاد کند که این مسئله بخاطر تفاوت ژنتیک در این زمینه است.

8- جنسیت:

آسیب نرونها بدنبال هیپوکسی و ایسکمی در پسرها شدید تر از دخترها در شرایط یکسان است.

الگوهای مختلف درگیری مغز در جریان

هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی

1- Basalganglia thalamuspatter

- عقده های خاکستری مرکزی مغز در ناحیه ی قدامی جانبی تالاموس و خلفی پوتامن، ماده خاکستری قشر مغز در ناحیه پری رولاندیک و شیار بین دو نیمکره معمولاً بصورت دوطرفه درگیر می شوند .
- هیپوکامپ و ساقه ی مغز نیز ممکن است درگیر شود.
- این فرم ضایعات بدنبال **وقایع حاد** مثل پارگی رحم، دکولمان شدید جفت و یا پرولاپس بند ناف اتفاق می افتند. حالاتی که سبب ایجاد آسفیکسی شدید، حاد در قسمت زیادی از بافتهای مغز می شود بسته به شدت ضایعه ایجاد شده در مغز ناتوانی های حرکتی که در آینده ایجاد می کند متفاوت است.
- نشان دادن **درگیری شاخ خلفی کپسول داخلی** با ام آر آی مغزنوزاد مبتلا به هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی ارتباط مستقیمی با **عدم توانایی راه رفتن** در این بیماران در سن دو سالگی دارد.
- میزان درگیری **کرتکس مغز** با **شانس ایجاد صرع و ناتوانیهای شناختی** ارتباط دارد.

- دوسوم نوزادانی که با این نوع درگیری ضایعات با شدت متوسط در ناحیه بازال گانگلیا و تالاموس و درگیری شاخ خلفی کپسول داخلی دارند در آینده ناتوانی های شدید بصورت فلج مغزی متوسط تا شدید از نوع دیس کاینیتیک دارند و 70 % آنها تا دو سالگی قادر به راه رفتن نیستند.

- در نوزادانی که آسیب شدید در ناحیه ی بازال گانگلیا و تالاموس دارند تمام این نواحی بجز هسته ی کودیت درگیر می شود. در این بیماران درگیری ماده سفید همراه با رشد ناکافی مغز و دور سر در شیر خوارگی می شود. در صورت درگیر شدن ساقه ی مغز شانس مرگ بالاتر است و حداقل 50 درصد این بیماران در دوره ی نوزادی یا شیرخوارگی می میرند.

2- Water shed predominant pattern

■ معمولاً بدنبال آسفیکسی شدید و طولانی

- مناطقی که در انتهای حوزه خورسانی شریانهای مغز واقع شده اند و عمدتاً کورتکس مغز با ماده ی سفید آن در منطقه ی پاراساجیتال بصورت یکطرفه یا دو طرفه
- وجود عوارضی مثل عفونت، افت فشارخون و یا هیپو گلیسمی بدنبال آسفیکسی در ایجاد این ضایعات نقش دارد.
- این بیماران هنگام تولد علائم عصبی غیرطبیعی شدیدی ندارند و حتی معیارهای تشخیصی هیپوکسیک ایسکمیک انسفالوپاتی را بصورت کامل ندارند. بتدریج با تاخیر شروع میشود.
- در این بیماران ناتوانی شدید حرکتی قابل انتظار نیست و اغلب در یافته های عصبی غیر طبیعی معمولاً سنین 12-18 ماهگی خوب بنظر می رسند ولی با پیگیری این بیماران تا اوایل کودکی درجاتی از رشد ناکافی دور سر، اختلالات رفتاری و مشکلات تکلم دیده میشود.
- بعضی از این بیماران ممکن است در سنین کودکی دچار صرع با منشا لبهای پاریتو اکسیپیتال مغز شوند که اغلب با کاهش بهره ی هوشی و عملکرد شناختی مغز همراه است.

3-Global pattern

- یک فرم شدید و کشنده مغز در جریان آسفیکسی
- درگیری تمام کورتکس و ماده سفید زیر آن
- فقط ماده سفید اطراف بطنها و ماده خاکستری مرکزی مغز درگیر نیستند و در سکانس image weighted Diffusion آرای کل نیمکره های مغز سفید دیده میشوند ولی **مخچه طبیعی** بنظر میرسد (cerebrum White.) در صورتیکه زنده بمانند دچار:
انسفالومالاسی با کیستهای متعدد مغز می شوند.

