ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ ΤΟΜ.5, ΤΕΥΧ.1, ΣΕΛ. 55-63, 2008

Μ. Ελευθεριάδης, Δ. Μπότσης
Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής και Υπερήχων
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Έλεγχος της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας και περιγεννητικό αποτέλεσμα

Περίληψη
Η καταγραφή της μεταβολής της αντίστασης στη ροή του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες κατά την κύηση αντανακλά το φαινόμενο της πλακουντοποίησης, το οποίο αποτελεί προοδευτική και δυναμική διαδικασία. Χαρακτηρίζεται από τη διείσδυση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες και από τη μετατροπή τους από αγγεία μικρής διαμέτρου και αυξημένων αντιστάσεων σε αγγεία με ευρύ αυλό και μειωμένες αντιστάσεις. Με τον τρόπο αυτό διασφαλίζεται η αύξηση της παροχής αίματος στο μεσολάχνιο χώρο προκειμένου να καλυφθούν οι μεταβολικές απαιτήσεις της κύησης. Η παραμονή αυξημένων αντιστάσεων στη μητροπλακουντική κυκλοφορία έχει συσχετιστεί με εμφάνιση προεκλαμψίας, καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης (Fetal Growth Restriction - FGR), πρόωρο τοκετό, αποκόλληση του πλακούντα ή και ενδομήτριο θάνατο. Η Doppler υπερηχογραφία των μητριαίων αρτηριών αποτελεί μία χρήσιμη και μη επεμβατική μέθοδο με την οποία μπορεί να ελεγχθεί η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία από τα πρώτα στάδια της κύησης και να ανιχνευθούν οι περιπτώσεις εκείνες οι οποίες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κακού περιγεννητικού αποτελέσματος.

Λέξεις - κλειδιά: Doppler υπερηχογραφία, μητριαίες αρτηρίες, προεκλαμψία, FGR.

Αλληλογραφία:
Μ. Ελευθεριάδης, Λεωφ. Αλεξάνδρας 194
11522 Αθήνα
Τηλ.: 210 6450364, Fax: 210 6421592

e-mail:
makarios@hotmail.co.uk

Κατατέθηκε 11/2/08
Έγινε δεκτή 15/2/08

Εισαγωγή

Η αιμάτωση της μήτρας γίνεται μέσω των μητριαίων και ωοθηκικών αρτηριών. Αμέσως μετά την είσοδό τους στο μυομήτριο οι μητριαίες αρτηρίες διακλαδίζονται στις τοξοειδείς αρτηρίες, στη συνέχεια στις ακτινοειδείς και τελικά στις βασικές αρτηρίες οι οποίες τροφοδοτούν τη βάση του ενδομητρίου. Περεταίρω διαίρεση των βασικών αρτηριών δίνει τις σπειροειδείς αρτηρίες οι οποίες συνεχίζουν την πορεία τους έως την επιφάνεια του ενδομητρίου τροφοδοτώντας με αίμα την ανώτερη λειτουργική στοιβάδα του.

Ακολουθώντας την εμφύτευση της βλαστοκύστης, η διείσδυση της τροφοβλάστης στις σπειροειδείς αρτηρίες έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του τοιχώματός τους και την αντικατάσταση του ενδοθηλίου και του μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος από τροφοβλαστικά κύτταρα. Η μετατροπή αυτή των σπειροειδών αρτηριών σε αγγεία χαμηλών αντιστάσεων προκαλεί σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές στην μητριαία κυκλοφορία με συνεπακόλουθη αύξηση της ροής του αίματος στον μεσολάχνιο χώρο. Έχει παρατηρηθεί πως όσο νωρίτερα συμβεί η μετατροπή αυτή και μειωθεί η αντίσταση στη ροή του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες τόσο αποτελεσματικότερη η διαδικασία της πλακουντοποίησης γεγονός που έχει συσχετιστεί με υψηλότερου βάρους γέννησης νεογνά.[1,2]

Επιπλοκές κατά τη διάρκεια της κύησης όπως ανάπτυξη προεκλαμψίας, FGR, αποκόλλησης του πλακούντα ή ενδομήτριου θανάτου σχετίζονται με μη φυσιολογική τροφοβλαστική διείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες. Στις παραπάνω παθολογικές καταστάσεις οι αυξημένες μητροπλακουντιακές αντιστάσεις χαρακτηρίζονται από παράλληλη γενικευμένη ενδαγγειακή φλεγμονώδη αντίδραση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.[3,4]

Η ροή του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες μπορεί να καταγραφεί και οι αντιστάσεις να μετρηθούν μη επεμβατικά με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας.[5]

Η μέτρηση με Doppler των αντιστάσεων στις μητριαίες αρτηρίες έδειξε πως σε φυσιολογικές κυήσεις οι αντιστάσεις στα παραπάνω αγγεία μειώνονται με την πρόοδο της εγκυμοσύνης και πως η καθυστερημένη μείωση των αντιστάσεων μπορεί να σχετίζεται με αποκόλληση πλακούντα, χαμηλά Apgar scores και αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα.[6]

Η ικανότητα της μέτρησης των αντιστάσεων στις μητριαίες αρτηρίες με Doppler να ανιχνεύει επιπλοκές που προκύπτουν από την παθολογική πλακουντοποίηση έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία 20 έτη. Παρά το γεγονός πως οι περισσότερες μελέτες αφορούν στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, το ερευνητικό ενδιαφέρον για το πρώτο τρίμηνο αυξάνεται συνεχώς. Ο έλεγχος των αντιστάσεων στις μητριαίες αρτηρίες στο πρώτο τρίμηνο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη μελέτη της διαδικασίας της φυσιολογικής πλακουντοποίησης καθώς και στην πρώιμη ανίχνευση επιπλοκών της κύησης. Η δυνατότητα ανίχνευσης της προεκλαμψίας από το πρώτο τρίμηνο παρέχει το πλεονέκτημα της πιθανής επιτυχούς φαρμακευτικής παρέμβασης εάν αυτή εφαρμοστεί νωρίς στην εγκυμοσύνη. Επίσης σε περίπτωση πρώιμης ανίχνευσης κύησης υψηλού κινδύνου η εντατικότερη παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερο περιγεννητικό αποτέλεσμα.[7,8]

Με βάση τις παραπάνω μελέτες, αυξημένες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες στο πρώτο τρίμηνο μπορεί να ανιχνεύσουν περίπου 40 % των γυναικών που θα αναπτύξει προεκλαμψία πριν τις 36 εβδομάδες ενώ έως και 60% εκείνων πριν τις 32 εβδομάδες για ένα ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 5%.[9]

Όσον αφορά στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, αυξημένες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες σχετίζονται με εμφάνιση προεκλαμψίας πριν τις 34 εβδομάδες σε ποσοστό έως 80-90% για ένα ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων μεταξύ 5-7%.[10,11]

Φαίνεται λοιπόν μέχρι στιγμής πως στο σύνολό τους τα ποσοστά ανίχνευσης του πρώτου τριμήνου είναι χαμηλότερα από εκείνα του δευτέρου και πως η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη για τις βαρύτερες μορφές νόσου παρά για τις ήπιες, είτε πρόκειται για προεκλαμψία είτε για FGR. Επιπλέον ο έλεγχος προεκλαμ-

ψίας και FGR χρησιμοποιώντας τη Doppler υπερηχογραφία των μητριαίων αρτηριών εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης και χαμηλότερα ψευδώς θετικά ποσοστά αποτελεσμάτων σε σχέση με το ιστορικό της μητέρας (φυλή, κάπνισμα, μαιευτικό ιστορικό) καθιστώντας τον έλεγχο των μητριαίων αρτηριών ανώτερη δοκιμασία ελέγχου.[12]

Έως τώρα καμία μέθοδος δεν έχει υιοθετηθεί ευρέως στην κλινική πράξη ως δοκιμασία ελέγχου για την ανίχνευση της προεκλαμψίας και FGR. Ωστόσο, ο έλεγχος με Doppler των μητριαίων αρτηριών αποτελεί ίσως την περισσότερο μελετημένη μέθοδο η οποία στερείται ιδιαίτερου κόστους, έχει χαμηλά ψευδώς θετικά ποσοστά και ανιχνεύει κυήσεις υψηλού κινδύνου οι οποίες είναι δυνατό να επωφεληθούν από την περαιτέρω στενή παρακολούθηση.[13]

Στην προσπάθεια να βελτιωθούν τα ποσοστά ανίχνευσης όσον αφορά στην προεκλαμψία και FGR και να μειωθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα της δοκιμασίας ελέγχου με Doppler στις μητριαίες αρτηρίες, έχει μελετηθεί ο συνδυασμός τους με άλλες παραμέτρους είτε υπερηχογραφικές (όγκος και μορφολογία πλακούντα) είτε βιοχημικές.

Υπερηχογραφικός έλεγχος με Doppler των μητριαίων αρτηριών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης - συσχέτιση με κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Η προεκλαμψία εμφανίζεται περίπου στο 5% των κυήσεων και αποτελεί σημαντική αιτία τόσο μητρικής όσο και εμβρυικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Όπως έχει αναφερθεί, μη φυσιολογική τροφοβλαστική δυείσδυση στις σπειροειδείς αρτηρίες και παραμονή αυξημένων μητροπλακουντιακών αντιστάσεων σχετίζεται με κυήσεις οι οποίες πρόκειται να αναπτύξουν προεκλαμψία. Επιπλέον, ο ενδομήτριος θάνατος αποτελεί την πιο συχνή αιτία περιγεννητικού θανάτου με περισσότερα από τα μισά έμβρυα που καταλήγουν ενδομητρίως να εμφανίζουν FGR. Το γεγονός αυτό κάνει εξαιρετικά σημαντική την δυνατότητα ανίχνευσης των παραπάνω κυήσεων και την τακτική παρακολούθησή τους αφού έτσι θα μπορούσε να βελτιωθεί το περιγεννητικό αποτέλεσμα.[14]

Όσον αφορά στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, οι Duggof και συν. μελέτησαν τον κίνδυνο εμφάνισης FGR ελέγχοντας με Doppler τις μητριαίες αρτηρίες μεταξύ 10 και 14 εβδομάδων σε 1067 κυήσεις. Διαστολική κόμβωση, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη εμφανίστηκε στο 34,2% των κυήσεων. Οι κυήσεις με αυξημένες αντιστάσεις πάνω από την 75η εκατοστιαία θέση εμφάνισαν 5/πλάσιο κίνδυνο FGR, ενώ αντίθετα η παρουσία κόμβωσης δεν σχετίστηκε με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.[15]

Παρομοίως οι Gomez και συν. σε προοπτική μελέτη στην οποία συμπεριέλαβαν τελικά 999 κυήσεις παρατήρησαν πως τόσο η μέση PI στις μητριαίες αρτηρίες όσο και η εμφάνιση διαστολικής κόμβωσης αμφοτερόπλευρα παρουσιάζει σημαντική προοδευτική μείωση μεταξύ 11ης και 14ης εβδομάδας. Προεκλαμψία εμφανίστηκε στο 2,2% των κυήσεων ενώ FGR στο3,7%. Συγκριτικά με τις φυσιολογικές κυήσεις, εκείνες οι οποίες εμφάνισαν επιπλοκές όπως προεκλαμψία, υπερτασική νόσο της κύησης, FGR, αποκόλληση του πλακούντα και ενδομήτριο θάνατο, παρουσίασαν σημαντική αύξηση της μέσης τιμής PI στις μητριαίες αρτηρίες και μεγαλύτερη επίπτωση διαστολικής κόμβωσης. Τελικά, 30,8 % των σοβαρά επιπεπλεγμένων κυήσεων εμφάνισαν μέση τιμή PI πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση.[16]

Η συσχέτιση μεταξύ αντιστάσεων στις μητριαίες αρτηρίες στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης και εμφάνισης προεκλαμψίας και FGR αποτέλεσε αντικείμενο πολυκεντρικής μελέτης η οποία συμπεριέλαβε τελικά 7851 μονήρεις κυήσεις. Η μέση ηλικία κύησης ήταν οι 23 εβδομάδες, η διάμεση τιμή του δείκτη παλμικότητας στις μητριαίες αρτηρίες ήταν 1,04 και η 95η εκατοστιαία θέση 1.63. Αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη διαστολική κόμβωση παρατηρήθηκε στο 9,3% και 11,1% των κυήσεων αντίστοιχα. Συνδυασμός προεκλαμψίας και FGR εμφανίστηκε στο 0,5% των κυήσεων ενώ προεκλαμψία χωρίς FGR και FGR χωρίς προεκλαμψία στο 0.9% και 8,9 % αντί-

στοιχα. Η ευαισθησία για όλες τις περιπτώσεις συνδυασμού προεκλαμψίας και FGR, προεκλαμψίας χωρίς FGR και FGR χωρίς προεκλαμψία, πριν τις 32 εβδομάδες ήταν 93%, 80% και 56% αντίστοιχα, καθιστώντας τον έλεγχο των αντιστάσεων των μητριαίων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο ως δοκιμασία η οποία θα μπορούσε να ανιχνεύσει τις περισσότερες περιπτώσεις βαρειάς μορφής των παραπάνω επιπλοκών.[17]

Μελέτη των Smith και συν. η οποία συμπεριέλαβε 30519 κυήσεις στις οποίες έγινε έλεγχος των μητριαίων αρτηριών με Doppler στο δεύτερο επίσης τρίμηνο, κατέδειξε 109 ενδομητρίους θανάτους οι οποίοι ταξινομήθηκαν σε πλακουντιακής αιτιολογίας (αποκόλληση, προεκλαμψία, FGR) ή ανεξήγητους. Ο κίνδυνος εμφάνισης ενδομητρίου θανάτου πλακουντιακής αιτιολογίας ήταν αυξημένος σε κυήσεις με μέσο δείκτη παλμικότητας πάνω από την 90η εκατοστιαία θέση και σε εκείνες με κόμβωση αμφοτερόπλευρα. Δεδομένου ότι οι ενδομήτριοι θάνατοι πλακουντιακής αιτιολογίας συμβαίνουν νωρίτερα στην εγκυμοσύνη (μέση ηλικία κύησης 30 εβδομάδες) σε σχέση με τους ανεξήγητους (μέση ηλικία κύησης 38 εβδομάδες), ο έλεγχος των μητριαίων αρτηριών με Doppler αποδείχθηκε καλός προγνωστικός δείκτης ενδομητρίου θανάτου ανεξαρτήτου αιτιολογίας έως τις 32 εβδομάδες (58% ευαισθησία για 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα). Αντίθετα, η ανίχνευση του ενδομητρίου θανάτου σε πιο προχωρημένα στάδια κύησης ήταν φτωχή (7% ευαισθησία για 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα).[18]

Ο έλεγχος των αντιστάσεων των μητριαίων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης χρησιμοποιήθηκε επίσης προκειμένου να ανιχνευθεί ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες. Ο δείκτης παλμικότητας (PI) των μητριαίων αρτηριών προσδιορίστηκε διακολπικά σε 33.629 κυήσεις. Αυξημένη τιμή PI πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση καταγράφηκε στο 8% των τοκετών πριν τις 33 εβδομάδες και στο 4,8% των τοκετών μετά τις 33 εβδομάδες. Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης κατέδειξε ως σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες τοκετού πριν τις 33 εβδομάδες εκτός από τη μέση τιμή PI στις μητριαίες αρτηρίες την εθνικότητα, το κάπνισμα και το ιστορικό πρόωρου τοκετού. Και ενώ η μέση τιμή PI φάνηκε υψηλότερη στις κυήσεις στις οποίες ο τοκετός έλαβε χώρα πρόωρα πριν τις 33 εβδομάδες, η χρήση των αντιστάσεων στις μητριαίες αρτηρίες δε φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά την ανίχνευση του πρόωρου τοκετού σε σχέση με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας και το ιστορικό πρόωρου τοκετού.[19]

Συνδυάζοντας το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης, οι Gomez και συν μελέτησαν τις αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες στις 11-14 εβδομάδες και στη συνέχεια στις 19-22 εβδομάδες σε 870 κυήσεις. Αναγνωρίστηκαν 24 κυήσεις με προεκλαμψία (2,75%) και 37 κυήσεις με FGR (4,25%). Στις εγκυμοσύνες που εμφάνισαν τις παραπάνω επιπλοκές παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση κόμβωσης αμφοτερόπλευρα καθώς και υψηλότερες αντιστάσεις σε καθένα από τα δύο τρίμηνα ενώ οι κυήσεις με σταθερά παθολογικές αντιστάσεις τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο τρίμηνο εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό κακού περιγεννητικού αποτελέσματος.[20]

Όσον αφορά στον έλεγχο των αντιστάσεων των μητριαίων αρτηριών στο τρίτο τρίμηνο και στη συσχέτισή τους με την εμφάνιση προεκλαμψίας, οι σχετικές μελέτες είναι περιορισμένες και ο ρόλος τους όχι τόσο ξεκάθαρος. Οι Li και συν. μελέτησαν αναδρομικά 570 κυήσεις οι οποίες εμφάνισαν προεκλαμψία, με Doppler τόσο στις μητριαίες αρτηρίες όσο και στην ομφαλική αρτηρία του εμβρύου και τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τη βαρύτητα της προεκλαμψίας, την προωρότητα, την εμφάνιση FGR, τα ποσοστά καισαρικής τομής και τις εισαγωγές σε μονάδα νεογνών. Αυξημένες μητροπλακουντιακές αντιστάσεις εμφανίστηκαν συχνότερα σε βαριά μορφή προεκλαμψίας από ότι σε ήπιες μορφές (57.4% και 31.4% αντίστοιχα) καθώς και σε πρόωρους παρά σε τελειόμηνους τοκετούς (70.9% και 28.4% αντίστοιχα). Επίσης, αυξημένες αντιστάσεις παρατηρήθηκαν συχνότερα στις μητριαίες αρτηρίες παρά στην ομφαλική και

η παρουσία τους σχετίστηκε με κακό περιγεννητικό αποτέλεσμα.[21]

Συνδυασμός Doppler μητριαίων αρτηριών και βιοχημικών δεικτών στο αίμα της μητέρας

Η βελτίωση του ποσοστού ανίχνευσης των κυήσεων που θα εμφανίσουν προεκλαμψία ή FGR με χρήση συνδυασμού Doppler δεικτών στις μητριαίες αρτηρίες και βιοχημικών δεικτών στο αίμα της μητέρας βασίζεται στο γεγονός ότι οι δείκτες που συνδυάζονται είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους.

Σύμφωνα με τους Prefumo και συν. οι Doppler δείκτες των μητριαίων αρτηριών στο πρώτο τρίμηνο δεν εμφανίζουν συσχέτιση με τους βιοχημικούς δείκτες στο αίμα της μητέρας όπως PAPP-A και free β-hCG, επιτρέποντας έτσι το συνδυασμό τους ως δοκιμασία ελέγχου για ανίχνευση επιπλοκών της κύησης όπως η προεκλαμψία.[22]

Μελέτη των Spencer και συν. συνδύασε τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων PAPP-A και free β-hCG στο πρώτο τρίμηνο και της μέσης τιμής του δείκτη παλμικότητας στις μητριαίες αρητρίες στο δεύτερο τρίμηνο. Στις κυήσεις που εμφάνισαν προεκλαμψία και FGR παρατηρήθηκαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις PAPP-A και υψηλότερες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες συγκριτικά με τις μη επιπεπλεγμένες κυήσεις. Έτσι το ποσοστό ανίχνευσης προεκλαμψίας με το συνδυασμό PAPP-A και PI στις μητριαίες αρτηρίες φτάνει στο 62% (5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα).[23]

Προοπτική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 878 κυήσεις στις οποίες προσδιορίστηκαν στο πρώτο τρίμηνο οι συγκεντρώσεις PAPP-A και η μέση τιμή του δείκτη παλμικότητας των μητριαίων αρτηριών, έδειξε πως ο συνδυασμός ιστορικού, παθολογικών Doppler στις μητριαίες αρτηρίες και χαμηλών συγκεντρώσεων PAPP-A επιτυγχάνει καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης όσον αφορά στην προεκλαμψία και στο χαμηλό βάρος γέννησης από ότι κάθε ένας από τους παραπάνω δείκτες χωριστά.[24]

Οι Hershkovich και συν. μελέτησαν 88 υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία κυήσεις (ιστορικό χρόνιας υπέρτασης, προεκλαμψίας και θρομβοφιλίας). Πραγματοποιήθηκε προσδιορισμός των συγκεντρώσεων στον ορό του αίματος της μητέρας της a-fetoprotein (AFP) και της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στις 15-16 εβδομάδες και των Doppler των μητριαίων αρτηριών στις 23-24 εβδομάδες. Ως παθολογικές τιμές ορίστηκαν συγκεντρώσεις υψηλότερες από 3 MoM για την hCG και πάνω από 2 MoM για την AFP ενώ για το Doppler των μητριαίων αρτηριών παρουσία διαστολικής κόμβωσης και δείκτης παλμικότητας πάνω από την 95η εκατοστιαία θέση. Αυξημένες συγκεντρώσεις hCG βρέθηκε να σχετίζονται με προεκλαμψία, FGR και πρόωρο τοκετό ενώ δεν παρατηρήθηκε ανάλογη συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις της AFP. Αυξημένες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες βρέθηκε να σχετίζονται με χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά, πρόωρο τοκετό, υψηλότερα ποσοστά καισαρικής τομής, προεκλαμψίας και FGR εμφανίζοντας μάλιστα καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης από αυτά της hCG.[25]

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την Πλακουντιακή Πρωτείνη 13 (Placental Protein 13, PP-13) σαν ένα νέο σημαντικό βιοχημικό δείκτη για την ανίχνευση της προεκλαμψίας. Σύγκριση 44 κυήσεων οι οποίες ανέπτυξαν προεκλαμψία και στις οποίες χρειάστηκε να προκληθεί τοκετός πριν τις 35 εβδομάδες με 44 προεκλαμπτικές τελειόμηνες κυήσεις καθώς και με 446 φυσιολογικές τελειόμηνες κυήσεις έδειξε πως οι συγκεντρώσεις της PP-13 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της προεκλαμψίας και πως ο συνδυασμός τους με τις Doppler μελέτες των μητριαίων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο μπορεί να αυξήσει το ποσοστό ανίχνευσης.[26]

Οι Spencer και συν. μελέτησαν τον συνδυασμό βιοχημικών δεικτών στο αίμα της μητέρας (PAPP-A, free β-hCG, activin A και inhibin A) και των Doppler δεικτών των μητριαίων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Στις κυήσεις στις οποίες εμφανίστηκε προεκλαμψία παρατηρήθηκαν τόσο αυξημένες συγκεντρώσεις και στους τέσσερις βιο-

χημικούς δείκτες όσο και αυξημένες αντιστάσεις στις μητριαίες αρτηρίες. Έτσι ο συνδυασμός ελέγχου των αντιστάσεων της ροής του αίματος στις μητριαίες αρτηρίες και των συγκεντρώσεων της activin A και inhibin A στον ορό της μητέρας, φάνηκε ότι μπορεί να ανιχνεύσει το 75% των κυήσεων που θα αναπτύξουν προεκλαμψία (ψευδώς θετικό αποτέλεσμα 5%).[27]

Ο συνδυασμός βιοχημικών και υπερηχογραφικών δεικτών μελετήθηκε επίσης προοπτικά σε 3348 κυήσεις στις οποίες προσδιορίστηκαν οι συγκεντρώσεις του πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα (placental growth factor-PlGF) στο αίμα της μητέρας και η μέση τιμή PI των μητριαίων αρτηριών μεταξύ 22 και 26 εβδομάδων.

Η επίπτωση της προεκλαμψίας, της βαρειάς μορφής προεκλαμψίας καθώς και της πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν 3,4%, 1% και 0.85 αντίστοιχα. Παθολογικά Doppler στις μητριαίες αρτηρίες και συγκεντρώσεις πλάσματος PlGF <280 pg/mL ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας, βαρειάς μορφής προεκλαμψίας, πρώιμης έναρξης προεκλαμψίας και γέννησης χαμηλού βάρους νεογνών χωρίς προεκλαμψία. Τελικά ο παραπάνω συνδυασμός φαίνεται πως ανιχνεύει μεγάλο αριθμό κυήσεων που θα εμφανίσουν προεκλαμψία νωρίς στην κύηση [Odds Ratio (OR): 43.8 (95% CI, 18.48-103.89)], καθώς και βαρειάς μορφής προεκλαμψία [OR of 37.4 (95% CI, 17.64-79.07)].[28]

Συνδυασμός Doppler υπερηχογραφίας μητριαίων αρτηριών και Τρισδιάστατης Υπερηχογραφίας

Εκτός από τους βιοχημικούς δείκτες στο αίμα της μητέρας και άλλοι υπερηχογραφικοί παράμετροι όπως ο όγκος του πλακούντα έχουν συνδυαστεί με τις Doppler μελέτες των μητριαίων αρτηριών προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία ανίχνευσης προεκλαμψίας και FGR.

Χρησιμοποιώντας την τρισδιάστατη υπερηχογραφία οι Hafner και συν. μελέτησαν προοπτικά 1199 μονήρεις κυήσεις προσδιορίζοντας τον όγκο του πλακούντα στις 12, 16 και 22 εβδομάδες συσχετίζοντας τα ευρήματα με το βάρος γέννησης και την εμφάνιση προεκλαμψίας ή/και FGR. Με βάση τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης, σε προεκλαμψία, οι πλακούντες εμφανιζονται ελαφρώς μεγαλύτεροι στις 12 εβδομάδες, αναπτύσσονται ταχύτατα μέχρι τις 16 εβδομάδες και τελικά παρατηρείται επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξής τους μεταξύ 16 και 22 εβδομάδων. Σε FGR κυήσεις οι πλακούντες απεικονίζονται μικρότεροι ήδη από τις 12 εβδομάδες και στη συνέχεια αναπτύσσονται με τον ίδιο ρυθμό όπως και οι φυσιολογικοί, ενώ σε προεκλαμπτικές κυήσεις με FGR τόσο ο όγκος του πλακούντα όσο και η ανάπτυξή τους παρουσιάζουν σημαντική μείωση.[29]

Συγκρίνοντας τις τιμές του όγκου του πλακούντα με τρισδιάστατη υπερηχογραφική εξέταση στο πρώτο τρίμηνο με τις Doppler μελέτες των μητριαίων αρτηριών στις 22 εβδομάδες φάνηκε πως οι δύο μέθοδοι εμφανίζουν παρόμοια ευαισθησία όσον αφορά στην ανίχνευση προεκλαμψίας και FGR. Ωστόσο η εξέταση των μητριαίων αρτηριών με Doppler στις 22 εβδομάδες για ανίχνευση προεκλαμψίας εμφανίζει οριακά καλύτερη ευαισθησία.[30]

Σε προοπτική μελέτη 348 μονήρων κυήσεων, ο συνδυασμός παθολογικών Doppler στις μητριαίες αρτηρίες και ελαττωμένου όγκου πλακούντα στις 11-14 εβδομάδες φάνηκε να εμφανίζει καλύτερα ποσοστά ανίχνευσης προεκλαμψίας από ότι η κάθε μία προαναφερόμενη μέθοδος χωριστά. Προεκλαμψία ανέπτυξε το 4,1% των γυναικών που μελετήθηκαν, ενώ στο 1,7% χρειάστηκε να διεκπεραιωθεί ο τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες. Ο όγκος του πλακούντα ήταν σημαντικά μειωμένος στις προεκλαμπτικές κυήσεις και περισσότερο ακόμη σε εκείνες στις οποίες πραγματοποιήθηκε τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ όγκου πλακούντα και μέσης τιμής PI στις μητριαίες αρτηρίες ενώ η ευαισθησία των δύο μεθόδων ήταν παρόμοια όσον αφορά στην ανίχνευση της προεκλαμψίας καθώς και των περιπτώσεων προεκλαμψίας με πρόωρο τοκετό (ευαισθησία προεκλαμψίας: Doppler μητριαίων

50%, όγκος πλακούντα 56%, συνδυασμός 68,7%, ευαισθησία προεκλαμψίας με τοκετό πριν τις 32 εβδομάδες: 66,7 %, 66,7 % και 83,3% αντίστοιχα).[31]

Συμπεράσματα

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των μητριαίων αρτηριών με Doppler κατά τη διάρκεια της κύησης παρέχει τη δυνατότητα της παρακολούθησης της διαδικασίας της πλακουντοποίησης και της μείωσης με την πρόοδο της εγκυμοσύνης των μητροπλακουντιακών αντιστάσεων. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να καταγραφούν οι διαφορετικές μεταβολές στις αντιστάσεις των μητριαίων αρτηριών μεταξύ των φυσιολογικών κυήσεων και εκείνων που μπορεί να αναπτύξουν προεκλαμψία ή/και FGR. Η παρουσία διαστολικής κόμβωσης αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα αγγείων με υψηλές αντιστάσεις και η σταδιακή εξάλειψή της αντανακλά την μετατροπή των σπειροειδών αρτηριών σε αγγεία αυξημένης ροής και μειωμένων αντιστάσεων. Η μελέτη των μεταβολών των αντιστάσεων της ροής αίματος στις μητριαίες αρτηρίες κατά τη διάρκεια τόσο του πρώτου όσο και του δευτέρου τριμήνου μπορεί να καταδείξει τις κυήσεις εκείνες στις οποίες η διαδικασία της πλακουντοποίησης παρεκκλίνει του φυσιολογικού. Έτσι η Doppler υπερηχογραφία των μητριαίων αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο κλινικά εργαλείο με το οποίο με μη επεμβατικό τρόπο και σχετικά χαμηλό κόστος μπορεί να ανιχνευθεί ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας και FGR. Κατά συνέπεια μπορεί να τροποποιηθεί η διαχείριση των περιστατικών και να εντατικοποιηθεί η παρακολούθησή τους βελτιώνοντας το περιγεννητικό αποτέλεσμα.

Assessment of uteroplacental circulation and perinatal outcome

M. Eleftheriades, D. Botsis

2nd Department of Obstetrics and Gynaecology
University of Athens, Aretaieio Hospital
Correspondence: M. Eleutheriadis
194 Alexandras Av., 11522 Athens
Tel.: +30 210 6450364, fax: +30 210 6421592
e-mail: makarios@hotmail.co.uk

Summary

Changes in impedance to blood flow in the uterine arteries during pregnancy reflect the placentation phenomenon which is a progressive and dynamic process. It is characterised by trophoblastic invasion of the spiral arteries and their subsequent remodelling from small diameter, high resistance vessels into greater diameter low resistance ones. Remodelling of the spiral arteries ensures increased blood supply to the intervillous space in order to cover pregnancy metabolic demands. Increased uteroplacental circulation impedance is associated with development of preeclampsia, FGR, preterm labour, placental abruption and stillbirth. Uterine artery Doppler screening is a useful, low cost, noninvasive method that allows assessment of the uteroplacental circulation from early stages, identifying high risk pregnancies for adverse perinatal outcome.

Key words: Doppler ultrasound, uterine arteries, preeclampsia, FGR.

Βιβλιογραφία

1. Prefumo F, Güven M, Ganapathy R, Thilaganathan B. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. Obstet Gynecol. 2004;103(4):764-8.
2. Campbell S, Black RS, Lees CC, Armstrong V, Peacock JL. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and

relation to birthweight and pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(8):631-4.
3. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
4. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy--a review. Placenta. 2005 Apr;26 Suppl A:S31-6.
5. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. Lancet 1983; 26:675-677.
6. Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normalization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Nov 10;117(1):20-3.
7. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. BJOG 2002; 109:161-167.
8. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(5):530-4.
9. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:583-586.
10. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, et al. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. Obstet Gynecol 2000; 96:559-564.
11 Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for preeclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:441-449.
12. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, et al. Assessment of risk for the development of preeclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. BJOG 2005; 112:703-709.
13. Campbell S. First-trimester screening for preeclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26:487-489.
14. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, et al. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. BMJ 2005; 331:1113-1117.
15. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, D'Alton ME; FASTER Trial Research Consortium. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2005 Sep;193(3 Pt 2):1208-12.
16. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del R_o M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 Oct;26(5):490-4.
17. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation.Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Nov;18(5):441-9.
18. Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, et al. Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. Obstet Gynecol 2007; 109:144-151.
19. Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Mar;27(3):301-5.
20. Gomez O, Figueras F, Mart_nez JM, del R_o M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Nov;28(6):802-8.
21. Li H, Gudnason H, Olofsson P, Dubiel M, Gudmundsson S. Increased uterine artery vascular impedance is related to adverse outcome of pregnancy but is present in only one-third of late third-trimester preeclamptic women. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005 May;25(5):459-63.
22. Prefumo F, Canini S, Casagrande V, et al. Correlation between first-trimester uterine artery Doppler indices and maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Fertil Steril 2006; 86:977-980.
23. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, et al. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal

serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn 2005; 25:949-953.

24. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):135-40.
25. Hershkovitz R, de Swiet M, Kingdom J. Mid-trimester placentation assessment in high-risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler. Hypertens Pregnancy 2005; 24:273-280.
26. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):128-34.
27. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, et al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27:658-663.
28. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol. 2007 Apr;196(4):326.e1-13.
29. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Munkel M, Gassner R, Schuchter K, Dillinger-Paller B, Philipp K. Placental growth from the first to the second trimester of pregnancy in SGA-foetuses and pre-eclamptic pregnancies compared to normal foetuses. Placenta. 2003 Apr;24(4):336-42.
30. Hafner E, Metzenbauer M, Höfinger D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Jun;27(6):652-7.
31. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 Oct 2