

Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) u plodů s rizikem rozvoje fetální anémie

Lubušký M.^{1,2}, Procházka M.¹, Šantavý J.², Míčková I.²

¹ Gynekologicko-porodnická klinika LF UP a FN v Olomouci,
přednosta prof. MUDr. Milan Kudela, CSc.

² Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP a FN v Olomouci
přednosta prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

MUDr. Marek Lubušký, Ph.D. (č.ú. - 103504818/0300)

MUDr. Martin Procházka, Ph.D.

prof. MUDr. Jiří Šantavý, CSc.

MUDr. Ivana Míčková

tosner@fnhk.cz

redakce@gyne.cz

ÚVOD

Stanovení maximální systolické průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV) pomocí dopplerometrie představuje vysoce sensitivní neinvazivní způsob zjištění stupně fetální anémie. Umožňuje přesnější predikci stupně fetální anémie při erytrocytární aloimunizaci než provedení amniocentézy s následným měřením koncentrace bilirubinoidů v plodové vodě (delta OD450) (3, 27, 30, 31, 32) nebo využití jiných dříve navržených ultrazvukových parametrů (11). Stanovením MCA-PSV lze diagnostikovat anémii i v případech Kell aloimunizace, kde problém nespočívá v hemolýze ale v supresi erytroidních prekurzorů v kostní dřeni (1, 4, 15, 40, 41, 43). MCA-PSV je navíc možno využít i při diagnostice fetální anémie způsobené infekcí plodu parvovirem B19 (6, 7, 18), při managementu non-imunního hydropsu plodu (5, 14), dále při anémii následkem fetomaternální hemoragie (24, 38) a "twin-to-twin transfusion syndromu" (33, 36).

HEMODYNAMICKÉ ZMĚNY VE FETÁLNÍ CIRKULACI PŘI ANÉMII

Anémie vede k poklesu objemového množství kyslíku v krvi, ale neovlivňuje parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého. V krvi plodu zůstávají hodnoty pO_2 , pCO_2 a pH obvykle v mezích normálních hodnot. Nedochozí proto k redistribuci krve s preferenčním zásobením mozku. Výjimku představuje až závažná anémie s hypoxémií a acidózou. Není-li současně přítomna placentární insuficience, nemění se pulzatilita v arteria uterina a v arteria umbilicalis bez ohledu na stupeň anémie plodu. Plod zvyšuje srdeční výdej a krevní průtok ve fetálních cévách v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v hematokritu plodu. Je přítomna hyperdynamická cirkulace (29).

Studie na animálních modelech prokázaly, že ke zvýšení průtokové rychlosti ve fetálních cévách při anémii dochází následkem zvýšení srdečního výdeje a poklesu viskozity krve (13). Před podáním první intrauterinní transfuze se MCA-PSV u plodu zvyšuje v přímé úměře stupni anémie odrážející se zejména v koncentraci hemoglobinu. Ukazuje se, že počáteční mírný pokles koncentrace fetálního hemoglobinu jen nepatrně ovlivňuje srdeční výdej a krevní viskozitu. Při dalším prohlubování fetální anémie je vzájemný vztah mezi těmito parametry již lineární a umožňuje přesnější odhad aktuální hodnoty fetálního hemoglobinu (23). V této fázi i minimální změna koncentrace hemoglobinu signifikantně ovlivní viskozitu krve. Od určitého stupně těžké anémie kdy se začíná rozvíjet hydrops plodu dosahuje srdeční výdej plató. To může vysvětlit proč těžce anemické plody ještě bez hydropsu a již hydropické mohou mít podobné hodnoty maximální průtokové rychlosti.

Výbornou korelaci mezi MCA-PSV a koncentrací fetálního hemoglobinu potvrdilo mnoho dalších studií (2, 3, 8, 11, 26, 28, 35, 37, 39, 40, 42). Při předpovědi rizika rozvoje aloimunní anémie plodu u ohrožených těhotenství nehraje roli jen absolutní hodnota MCA-PSV ale také dynamika nárůstu maximální průtokové rychlosti během gestace. Sklon křivky znázorňující nárůst MCA-PSV je tím strmější čím závažnější je fetální hemolýza v důsledku aloimunizace a odpovídá stupni anémie plodu (9). Po podání intrauterinní transfuze krve ke korekci fetální anémie byl zaznamenán intenzivní pokles maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media zpět k normálním hodnotám (37). Adekvátní normalizace průtokové rychlosti je patrná po podání první i následných krevních transfúzí. Jedná se zřejmě o důsledek vzestupu krevní viskozity a zlepšení oxygenace fetální krve s následným zvýšením srdečního

afterloadu. MCA-PSV lze využít i k načasování podání další intrauterinní transfúze, ale referenční hladina (MCA-PSV cutoff point) pro detekci závažné fetální anémie po podání první transfúze je 1,69 MoM (vs. 1,5 MoM před podáním intrauterinní transfúze) (10). Je to proto, že adultní erytrocyty podané při intrauterinní transfúzi mají ve srovnání s fetálními menší objem, buněčnou rigiditu a větší sklon k agregaci což ovlivňuje viskozitu krve (12, 44). Adultní erytrocyty ve srovnání s fetálními mají navíc nižší transportní kapacitu pro kyslík (44). MCA-PSV detekující koncentraci hemoglobinu odpovídající závažné fetální anémii je proto mírně vyšší. Mari et al. (21) však prokázali lineární korelaci mezi MCA-PSV a koncentrací fetálního hemoglobinu i po podání dvou intrauterinních transfúzí. Před podáním první transfúze představují fetální erytrocyty 100% všech červených krvinek v oběhu plodu, po první transfúzi 3-82% a po druhé transfúzi jen 0-34% (21).

TECHNIKA STANOVENÍ MCA-PSV

Pro správnou reprodukovatelnost výsledků je nutné při stanovení MCA-PSV dodržet následující kroky. Vyšetření se provádí v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu). Mozek je zobrazen v podélném řezu v rovině, kdy je současně patrný talamus a cavum septi pellucidi. Při následném pohybu sondou kaudálním směrem k bázi lebky a pomocí barevné dopplerometrie je vizualizován circulus arteriosus Willisii s odstupující arteria cerebri media. Arteria cerebri media je zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímal více než 50% obrazovky. Oblast měření „sample volume“ (1 mm) se umístí těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů. Úhlová korekce se nepoužívá. Je nutné získat křivku s 15-30 vlnami, které mají stejný tvar a stanoví se MCA-PSV. Výše zmíněný postup se opakuje nejméně třikrát. Rozdíl mezi získanými hodnotami MCA-PSV během měření by neměl být větší než 1-3 cm/s (Obr. 1 a 2).

Stupeň anémie a hodnota MCA-PSV se hodnotí podle normogramů vypracovaných Giancarlo Marim et al. v rámci multicentrické studie publikované v New England Journal of Medicine (25). Při predikci středního a těžkého stupně fetální anémie (koncentrace Hb < 0,65 MoM) byla senzitivita metody 100% a specifita 88%. Dle výsledků této studie umožní zavedení MCA-PSV do managementu těhotenství se zvýšeným rizikem rozvoje anémie plodu snížení počtu prováděných invazivních výkonů o 70%. Po 35. týdnu stoupá počet falešně pozitivních výsledků (45). Příčina je zřejmě v odlišných behaviorálních stavech plodu v tomto období. Při pohybové aktivitě plodu bylo pozorováno zvýšení MCA-PSV ve srovnání s měřením provedeným v klidovém stavu (51,59 vs 46,95 cm/s, Δ 4,64 cm/s, $P < 0,001$). Rozdíl odpovídající asi 10% MCA-PSV je významný i klinicky. Měření byla prováděna v období mezi 30.-32. týdnem těhotenství (34).

Hyperdynamická cirkulace je při anémii přítomna ve všech fetálních cévách ale arteria cerebri media je pro vyšetřování maximální průtokové rychlosti nejsnáze přístupná. Vzhledem k poloze plodu v děloze a anatomii MCA je možno ji snadno zobrazit tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů a nebylo nutno použít úhlovou korekci (23). Nedávná studie navíc prokázala jen velmi malou interindividuální a intraindividuální variabilitu výsledků, pokud je měření prováděno zkušeným vyšetřujícím (22). Průtoková rychlost v arteria cerebri media se v úseku od odstupu z arteria carotis interna až po její rozdělení na terminální větve příliš nemění. Avšak nejspolehlivější reprodukovatelnost výsledků vyšetření byla prokázána při

provedení měř

LITERATURA

1. Babinszki, A., Lapinski, R. H., Berkowitz, R. L. Prognostic factors and management in pregnancies complicated with severe kell alloimmunization: experiences of the last 13 years. *Am. J. Perinatol.*, 1998, 15, p. 695-701.
2. Bartha, J. L., Illanes, S., Abdel-Fattah, S. A. et al. Comparison of different refernce values of fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery for predicting fetal anemia. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2005, 25, p. 335-340.
3. Bullock, R., Martin, W. L., Coomarasamy, A., Kilby, M. D. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 2005, 25, p. 331-334.
4. Caine, M. E., Mueller-Heubach, E. Kell sensitization in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1986, 154, p. 85-90.
5. Cosmi, E., Dessole, S., Uras, L. et al. Middle cerebral artery peak systolic and ductus venosus velocity waveforms in the hydropic fetus. *J. Ultrasound Med.*, 2005, 24, p. 209-213.
6. Cosmi, E., Mari, G., Chiaie, L. D. et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, 187, p. 1290-1293.
7. Delle Chiaie, L., Buck, G., Grab, D., Terinde, R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001, 18, p. 232-236.
8. Deren, O., Onderoglu, L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2002, 101, p. 26-30.
9. Detti, L., Mari, G., Akiyama, M. et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, 187, p. 937-939.
10. Detti, L., Oz, U., Guney, I. et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assesment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2001, 185, p. 1048-1051.
11. Dukler, D., Oepkes, D., Seaward, G. et al. Nonivasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 188, p. 1310-1314.
12. El Bouhmadi, A., Boulot, P., Laffargue, F., Brun, J. F. Rheological properties of fetal red cells with special refernce to aggregability and disaggregability analyzed by light transmission and laser backscattering techniques. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2000, 22, p. 79-90.
13. Fan, F. C., Chen, R. Y. Z., Schuessler, G. B. et al.: Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the the dog. *Am. J. Physiol.*, 1984, 238, p. 545-552.

14. Hernandez-Andrade, E., Scheier, M., Dezerega, V. et al. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2004, 23, p. 442-445.
15. Leggat, H. M., Gibson, J. M., Barron, S. L., Reid, M. M. Anti-Kell in pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 98, p. 162-165.
16. Ľubušký M., Procházka M., Šantavý J. et al. Aktuální management těhotenství s rizikem rozvoje anémie plodu. *Česká gynekologie*, 2006, v tisku.
17. Ľubušký M., Pospíšilová D., Hyjánek J. et al. Prenatální infekce plodu parvovirem B19. *Česká gynekologie*, 2005, 70 (4), s. 306-311.
18. Ľubušký M., Procházka M., Šantavý J. et al. Příklad dopplerovského vyšetření pro těhotenství s rizikem alloimunní anémie plodu. *Česká gynekologie*, 2005, 70 (1), s. 27-29.
19. Ľubušký M., Procházka M., Šantavý J. et al. Dopplerometrie při pozouzení fetální anémie" *Česká gynekologie*, 2004, 69 (4), s. 316-320.
20. Ľubušký M., Machač Š. Prenatální dopplerometrie. *Lékařské listy*, 2003, 41, s. 11-13.
21. Mari, G., Zimmermann, R., Moise, K. J., Deter, R. L. Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 193, p. 1117-1120.
22. Mari, G., Abuhamad, A. Z., Cosmi, E. et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity. Technique and variability. *J. Ultrasound Med.*, 2005, 24, p. 425-430.
23. Mari, G., Detti, L., Oz, U. et al. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, p. 589-593.
24. Mari, G., Detti, L. Doppler ultrasound: application to fetal medicine. In Manning, F. A., Fletcher, A., Romero, R., Jeanty, P. (eds). *The principles of ultrasonography in obstetrics and gynecology*. New York: Appleton & Lange, 2001, p. 247-283.
25. Mari, G., Deter, R. L., Carpenter, R. L. et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342, p. 9-14.
26. Mari, G., Rahman, F., Olofsson, P. et al. Increase of fetal hematocrit decreases the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *J. Matern. Fetal. Med.*, 1997, 6, p. 206-208.
27. Mari, G., Penso, C., Sbracia, M. et al. Delta OD450 and Doppler velocimetry of the middle cerebral artery peak velocity in the evaluation for fetal alloimmune hemolytic disease: Which is best? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, 177 (suppl.), p. 18.
28. McLean, L. K., Hedriana, H. L., Lanouette, J. M., Haesslein, H. C. A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 190, p. 1732-1738.
29. Nicolaides, K. H., Rizzo, G., Hecher, K. Placental and fetal Doppler. *Doppler studies in red blood cell isoimmunization*. Parthenon Publishing Group, 2000, p. 105-119.

30. Nishie, E. N., Brizot, M. L., Liao, A. W. et al. Comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 188, p. 214-219.
31. Oepkes, D., Seaward, G., Vandenbussche, F. et al. Minimally invasive management of Rh Alloimmunization: Can Amniotic fluid delta OD450 be replaced by Doppler studies? A prospective multicenter trial. Diamond Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 191 (Suppl.), p. 2.
32. Pereira, L., Jenkins, T., Berghella, V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, p. 1002-1006.
33. Robyr, R., Lewi, L., Yamamoto, M. et al. Permanent feto-fetal transfusion from the recipient to the donor twin. A complication of laser surgery in twin-twin-transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 191 (Suppl.1), p. 163.
34. Sallout, B. I., Fung, K. F. K., Wen, S. W. et al. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 191, p. 1283-1287.
35. Scheier, M., Hernandez-Andrade, E., Carmo, A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2004, 23, p. 432-436.
36. Senat, M. V., Loizeau, S, Couderc, S. et al. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003, 189, p. 1320-1324.
37. Stefos, T., Cosmi, E., Detti, L., Mari, G. Correction of fetal anemia on the middle cerebral artery peak systolic velocity. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 99, p. 211-215.
38. Sueters, M., Arabin, B., Oepkes, D. Doppler sonography for predicting fetal anemia caused by massive fetomaternal hemorrhage. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003, 22, p. 186-189.
39. Teixeira, J. M. A., Duncan, K., Letsky, E., Fisk, N. M. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15, p. 205-208.
40. Van Dongen, H., Klumper, F. J. C. M., Sikkel, E. et al. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005, 25, p. 341-345.
41. Vaughan, J. I., Warwick, R., Letsky, E. et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 171, p. 247-252.
42. Vignoni, E., Daldoss, C., Soregaroli, M., et al. Monitoring of pregnancy complicated by maternal-fetal isoimmunization: a comparison between 2 clinical procols. *Minerva Ginecol.*, 2003, 55, p. 353-358.
43. Weiner, C. P., Widness, J. A. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 174, p. 547-551.
44. Welch, R., Rampling, M. W., Anwar, A. et al. Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994, 170, p. 726-732.

45. Zimmermann, R., During, P., Carpenter, R. J., Mari, G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 2002, 109, p. 746-752.

Obr. 1 a 2. Technika stanovení maximální průtokové rychlosti v arteria cerebri media (MCA-PSV). Vyšetření se provádí v klidovém stavu plodu (mimo dechovou a pohybovou aktivitu). Willisův okruh je vizualizován pomocí barevné dopplerometrie. Arteria cerebri media je zobrazena v celé délce při takovém zvětšení, aby zaujímala více než 50% obrazovky. Oblast měření „sample volume“ (1 mm) se umístí těsně za odstup arteria cerebri media z arteria carotis interna tak aby se úhel měření co nejvíce blížil 0 stupňů. Úhlová korekce se nepoužívá. Je nutné získat křivku s 15-30 vlnami, které mají stejný tvar a stanoví se MCA-PSV. Výše zmíněný postup se opakuje nejméně třikrát. Rozdíl mezi získanými hodnotami MCA-PSV během měření by neměl být větší než 1-3 cm/s.

