มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด และการรักษาภาวะสมองขาดออกซิเจน ในทารกแรกเกิดด้วยวิธีลดอุณหภูมิ

Perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

CHAPTER 4

ภาวะสมองขาดออกซิเจน
Hypoxic-ischemic encephalopathy

รัชฎา กิจสมมารถ

รัชฎา กิจสมมารถ
บรรณาธิการ

บทที่ 4

ภาวะสมองขาดออกซิเจน

Hypoxic-ischemic encephalopathy

- คำจำกัดความ
- พยาธิสรีรวิทยาของภาวะสมองขาดออกซิเจน
- การวินิจฉัยภาวะสมองขาดออกซิเจนที่เกิดในระยะปริกำเนิด
- อาการทางคลินิกของโรคสมองทารก
- การตรวจวิเคราะห์ค่าก๊าซจากหลอดเลือดสายสะดือ
- การพยากรณ์ผลลัพธ์ของทารกที่เกิดภาวะสมองขาดออกซิเจน

รัชฎา กิจสมมารถ

บทที่ 4

ภาวะสมองขาดออกซิเจน

Hypoxic-ischemic encephalopathy

รัชฎา กิจสมมารถ

ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด (perinatal asphyxia) เป็นหนึ่งในสาเหตุการตายที่สำคัญของทารกทั่วโลกโดยเฉพาะประเทศที่มีรายได้ปานกลางและประเทศที่มีรายได้ต่ำ สาเหตุการตายอาจเกิดทางตรงจากการขาดออกซิเจนทำให้อวัยวะต่าง ๆ ทำงานล้มเหลว หรือทางอ้อมจากภาวะสมองขาดออกซิเจน (hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE) เกิดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาว และเกิดอาการข้างเคียงทำให้เสียชีวิตภายหลังโดยเฉพาะภาวะติดเชื้อและโรคปอดอักเสบ ทำให้ผู้ดูแลตัดสินใจลดการรักษาลงเนื่องจากภาวะสมองพิการ (cerebral palsy) ดังนั้น การรักษาทารกที่เกิด perinatal asphyxia ในปัจจุบัน จึงมุ่งเน้นการลดภาวะสมองถูกทำลายควบคู่ไปกับการดูแลประคับประคองระบบอื่น ๆ[1]

สมองที่เกิดผลกระทบจากภาวะขาดออกซิเจนมีการทำลายอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ ๆ การวินิจฉัยตั้งแต่เริ่มต้นจึงมีความสำคัญที่สุดอันจะนำไปสู่การตัดสินใจรักษาอย่างเหมาะสมตั้งแต่ในครรภ์ระหว่างการคลอดและหลังเกิด การติดตามทารกในครรภ์ทุกรายที่มีความเสี่ยงเมื่อมารดาเข้าสู่ระยะคลอดและการตัดสินใจให้คลอดอย่างทันท่วงที จะลดความรุนแรงของภาวะขาดออกซิเจนลงได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังมีข้อจำกัดของการใช้เครื่องมือติดตามแบบแผนอัตราการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์ (fetal heart rate; FHR) ที่ยังต้องเลือกใช้ในรายที่มีความเสี่ยงเป็นหลัก อีกทั้งแบบแผนของ FHR ยังไม่สามารถทำนายการเกิดภาวะขาดออกซิเจนของทารกในครรภ์ได้ทั้งหมด ทารกในครรภ์ยังอาจเกิดภาวะขาดออกซิเจนได้โดยไม่ปรากฏความเสี่ยงทั้งจากประวัติและการตรวจติดตามในระยะคลอด และส่วนหนึ่งปรากฏอาการเมื่อแรกเกิดหรือหลังเกิด จากการศึกษาแบบพหุสถาบันโดยผู้นิพนธ์และคณะพบว่า อุบัติการณ์เฉลี่ยของภาวะ HIE ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในแต่ละภูมิภาคอยู่ที่ 0.8 รายต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน[2] จึงเป็นหน้าที่ของผู้ดูแลทารกที่ต้องให้การวินิจฉัยอย่างทันท่วงทีเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมเพื่อลดความรุนแรงของการทำลายสมองอย่างต่อเนื่อง[3,4]

คำจำกัดความ

โรคสมองทารก (neonatal encephalopathy; NE)

เป็นกลุ่มอาการที่แสดงความผิดปกติในการทำงานของสมองในทารกอายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไป ที่มีอาการแสดงตั้งแต่แรกเกิดหรือในช่วงแรกของชีวิต โดยอาจมีอาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอาการร่วมกัน ได้แก่ ระดับการรู้ตัวลดลง หยุดหายใจหรือไม่สามารถหายใจได้เองอย่างมีประสิทธิภาพจนได้รับการช่วยหายใจ กล้ามเนื้ออ่อนแรง ปฏิกิริยาตอบสนอง (reflex) ลดลง หรือชัก[5,6]

สาเหตุของ NE มีหลากหลาย แบ่งตามกลุ่มโรคดังนี้

- ภาวะ HIE เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด[7]
- ผลข้างเคียงจากยาที่มารดาได้รับในระยะคลอด เช่น แมกนีเซียมซัลเฟต[8] ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids
- ภาวะติดเชื้อในครรภ์หรือโรคติดเชื้อในสมอง
- โรคหลอดเลือดสมอง
- โรคทางกล้ามเนื้อและระบบประสาท
- ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะหรือมีการบาดเจ็บจากการคลอด
- สมองพิการแต่กำเนิด
- ความผิดปกติของเมแทบอลิก เช่น น้ำตาลต่ำในเลือด แคลเซียมต่ำในเลือด โรคพันธุกรรมเมแทบอลิก

ภาวะสมองขาดออกซิเจน (hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE)

เป็นการวินิจฉัยภาวะสมองทำงานผิดปกติจากการขาดออกซิเจน ซึ่งอาจเกิดได้ตั้งแต่ระยะก่อนคลอด ระหว่างการคลอดหรือหลังเกิด

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะสมองขาดออกซิเจน

สมองเป็นอวัยวะที่เสียการทำงานในภาวะขาดออกซิเจนได้ง่าย เนื่องจากเป็นอวัยวะที่ใช้ออกซิเจนในการสร้างพลังงานจำนวนมากในขณะที่ไม่มีการสะสมน้ำตาลกลูโคส เมื่อเกิดภาวะขาดออกซิเจนทำให้การสร้างพลังงานในรูป adenosine triphosphate (ATP) โดยพึ่งพาออกซิเจนลดลงทันที นอกจากนี้ เนื้อเยื่อสมองมีไขมันเป็นส่วนประกอบหลัก ในขณะที่มีสารต้านอนุมูลอิสระต่ำจึงถูกทำลายจากสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) กระตุ้นขบวนการ lipid peroxidation ได้ง่าย ทำให้เกิดความเสียหายทั้งต่อโครงสร้างและหน้าที่ของระบบประสาท[9-12] ในระยะแรกเกิดทารกมีเลือดไป

เลี้ยงสมองมากกว่าอวัยวะอื่นในร่างกาย ซึ่งหากเกิดภาวะขาดออกซิเจนจะมีการปรับระบบไหลเวียนเลือดเพื่อคงเลือดไปเลี้ยงสมองให้มากที่สุด แต่หากภาวะขาดออกซิเจนดังกล่าวยังเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องหรือรุนแรง สมองจะมีเลือดไปเลี้ยงลดลงจนเกิดภาวะ HIE เป็นสาเหตุของภาวะสมองตายหรือเกิดความพิการทางสมองตามมา[13-15] การทำลายสมองจากการขาดออกซิเจนมีกลไกต่อเนื่องกันเป็นระยะ ๆ จากพยาธิสรีรวิทยาที่สำคัญ ดังนี้[16-25]

- มีการลดการสร้างพลังงานในรูป ATP ทำให้เซลล์สูญเสียการควบคุมสมดุล
- มีการคั่งของสารกลูตาเมตซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่ทำหน้าที่กระตุ้นสมองมากเกินไปจนเป็นพิษ
- มีแคลเซียมคั่งทั้งในเซลล์ ไมโตคอนเดรีย และในนิวเคลียส
- มีการคั่งของสารอนุมูลอิสระจำนวนมาก
- เกิดภาวะอักเสบในเซลล์อย่างต่อเนื่อง

กลไกการทำลายตามพยาธิสรีรวิทยาดังกล่าวเกิดขึ้นและมีการเชื่อมต่อกัน ทำให้มีการทำลายสมองเป็นระยะ ๆ ดังนี้ **(รูปที่ 4.1)**

1. การทำลายสมองระยะแรก (primary phase) จากภาวะพลังงานล้มเหลวปฐมภูมิ (primary energy failure) เกิดจากการมีเลือดไหลเวียนไปสมองลดลงทำให้ขาดออกซิเจนและน้ำตาลกลูโคสที่ใช้สร้างพลังงาน เกิดความผิดปกติเป็นขั้นตอนตามมา ดังนี้[20]

- สมองเปลี่ยนวิธีการสร้างพลังงานจากภาวะปกติที่ใช้ออกซิเจนจากขบวนการ oxidative phosphorylation เป็นแบบไม่พึ่งพาออกซิเจน (anaerobic metabolism) ซึ่งนอกจากจะได้ ATP น้อยลงแล้วยังเกิดกรดแลกติกคั่งในสมองอีกด้วย
- การลดลงของ ATP ทำให้เซลล์สมองเสียการทำงานของ ATP-dependent Na^+/K^+ pump ที่ผนังเซลล์ จึงมีโซเดียมคั่งในเซลล์และมีคลอไรด์กับน้ำคั่งตามมา ผลที่เกิดขึ้นคือมีเซลล์บวมน้ำทำให้ผนังเซลล์สูญเสียการควบคุมสมดุลต่าง ๆ และตายแบบ necrosis
- การสูญเสียการทำงานของ ATP-dependent Na^+/K^+ pump ทำให้มีโพแทสเซียมนอกเซลล์ไปกระตุ้นการหลั่งของสารกลูตาเมต ร่วมกับมีการดูดกลับของสารกลูตาเมตลดลง จึงมีการคั่งของสารกลูตาเมต ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ที่บริเวณ synaptic cleft ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ประสาท (excitotoxin) โดยจับกับ N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ที่ผนังเซลล์เปิดให้โซเดียมและแคลเซียมไหลเข้าในเซลล์ ร่วมกับการที่ขบวนการขับแคลเซียมออกจากเซลล์ทาง Na^+/Ca^{2+} pump ที่ผนังเซลล์บกพร่องจึงมีแคลเซียมคั่งจำนวนมากในเซลล์ อีกส่วนหนึ่งจับกับ alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) receptors และ kainate receptors เปิดให้โซเดียมไหลเข้าเซลล์มากขึ้น[24] **(รูปที่ 4.2)**

• แคลเซียมที่คั่งจะกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ในสมอง (neuronal nitric oxide synthase; nNOS) ให้มีการสร้าง nitric oxide และทำให้เกิดสารอนุมูลอิสระที่เป็นพิษตามมา คือ peroxynitrite ซึ่งไปกระตุ้น Ca^{2+} ATPase ทำให้ยิ่งมีแคลเซียมคั่งมากขึ้น **(รูปที่ 4.3)**

• ผลจากการคั่งของแคลเซียมในไมโตคอนเดรีย จะกระตุ้นการหลั่งเอนไซม์ proteases, phospholipase, endonucleases ซึ่งออกฤทธิ์ทำลาย DNA และ RNA ในเซลล์ และเกิด lipid peroxidation ทั้งสารอนุมูลอิสระและเอนไซม์เหล่านี้ร่วมกันส่งผลย่อยและทำลายเซลล์จากขบวนการ apoptosis ตามมา[17]

• การแตกของเซลล์สมองแบบ necrosis ทำให้แคลเซียมที่คั่งในเซลล์กระจายไปกระตุ้นขบวนการอักเสบของเซลล์สมองข้างเคียง

ภายหลังการช่วยกู้ชีพทำให้มีเลือดไหลเวียนกลับไปที่สมองอีกครั้งและมีการสร้าง ATP เพิ่มขึ้น และความเป็นกรดลดลง ขบวนการ necrosis ในเซลล์สมองจะลดลงเข้าสู่ระยะพักเรียกว่า **latent phase** ซึ่งทารกจะเริ่มมีสัญญาณชีพที่คงที่ขึ้น มีลักษณะแบบแผนพื้นฐาน (background pattern) ของคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography; EEG) ผิดปกติ ในระยะนี้จะมีการคั่งของสารอนุมูลอิสระมากขึ้นเรื่อย ๆ จากการที่มีเลือดนำออกซิเจนไหลกลับไปสมองอีกครั้งเรียกว่า reperfusion injury ร่วมกับมีการสร้างหลอดเลือดไปยังบริเวณที่มีการบาดเจ็บมากขึ้นจากขบวนการอักเสบ และมีการกระตุ้นสารที่ก่อให้เกิด apoptosis ตามมา ได้แก่ bcl-2 associated x-protein (BAX), cytochrome c, caspase-8 ก่อนที่สมองจะทรุดลงอีกครั้งเข้าสู่ระยะที่สองในระยะเวลา 6-15 ชม. ถัดมา[26-28]

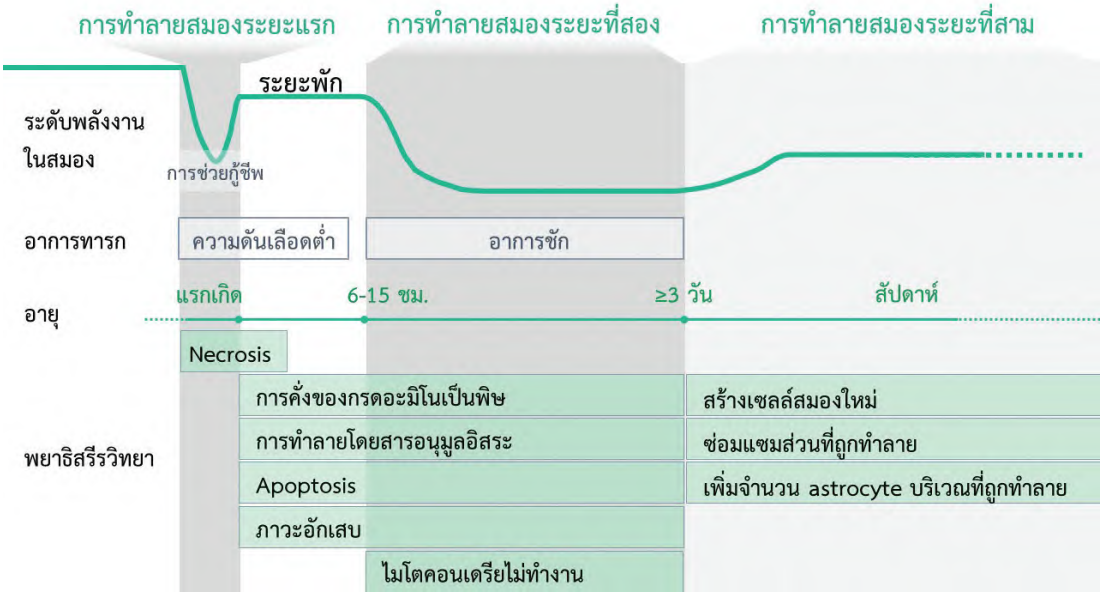
2. การทำลายสมองระยะที่สอง (secondary phase) จากภาวะพลังงานล้มเหลวทุติยภูมิ (secondary energy failure) เกิดจากการมีเลือดไหลเวียนกลับไป (reperfusion) ยังสมองภายหลังมีการขาดเลือดไประยะหนึ่ง ทำให้มีเม็ดเลือดขาวโดยเฉพาะชนิด monocytes ไปยังสมองบริเวณที่เคยขาดเลือดในระยะแรกมาก่อน เกิดการอักเสบและทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์สมองเพิ่มเติม

สิ่งที่เกิดขึ้นคือภายในเซลล์มีระดับ ATP ลดลงอีกครั้งร่วมกับมีการคั่งของสารอนุมูลอิสระ กรดอะมิโนที่เป็นพิษและแคลเซียมในเซลล์สมองต่อเนื่องมาจากระยะแรก การที่มีแคลเซียมคั่งทำให้กระตุ้นเอนไซม์ย่อยโปรตีนโดยเฉพาะ caspases หรือ cysteine proteases ทำให้เยื่อหุ้มนิวเคลียสถูกทำลายและนิวเคลียสแตก เกิดการตายของเซลล์สมองแบบ apoptosis ไปกระตุ้น microglia ให้หลั่งสาร cytokines โดยเฉพาะ tumor necrotic factor-alpha (TNF-alpha) และ interleukin (IL-1) กระตุ้นเม็ดเลือดขาวให้หลั่งอนุมูลอิสระออกมาทำลายเซลล์ข้างเคียงต่อไป ดังนั้น อีกปัจจัยที่ทำให้สมองถูกทำลายตั้งแต่ระยะพักจนถึงระยะที่สองคือการมีออกซิเจนไปยังสมองที่ถูกทำลายมากเกินไป ทารกมักมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทโดยเฉพาะอาการชัก การทำลายเซลล์สมองในระยะที่สองนี้ดำเนินไปอย่างช้า ๆ ทั้งที่ในเซลล์ปกติและทารกมีสัญญาณชีพที่ปกติแล้ว ซึ่งพบว่าการดำเนินโรคอาจต่อเนื่อง

ยาวนานได้หลายสัปดาห์ขึ้นกับความรุนแรงของสาเหตุ ระยะเวลาที่สมองขาดออกซิเจน ภาวะสุขภาพทั่วไปของทารก อุณหภูมิกายทารกและอายุครรภ์ของแต่ละคน[26,29-33]

3. การทำลายสมองระยะที่สาม (tertiary phase) เป็นระยะที่สมองยังคงมีการสร้างและซ่อมแซมทั้งส่วนที่ปกติและส่วนที่ถูกทำลายจากภาวะ HIE และมีการเพิ่มจำนวนของ astrocyte บริเวณที่ถูกทำลาย (astrogliosis) ทำให้มีการอักเสบอย่างต่อเนื่อง การสร้างใหม่ของเซลล์สมองมีความผิดปกติจากการสูญเสียโปรตีนในการทำลายระยะแรกและระยะที่สองซึ่งอาจดำเนินต่อเนื่องเป็นเวลาหลายสัปดาห์ จึงส่งผลให้การพัฒนาสมองในขั้นต่อ ๆ ไป ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มจำนวนเซลล์สมองหรือการเชื่อมต่อภายในสมองและระบบประสาทดำเนินไปอย่างไม่สมบูรณ์ ส่งผลกระทบต่อการพัฒนาของสมองอย่างถาวร[34-36]

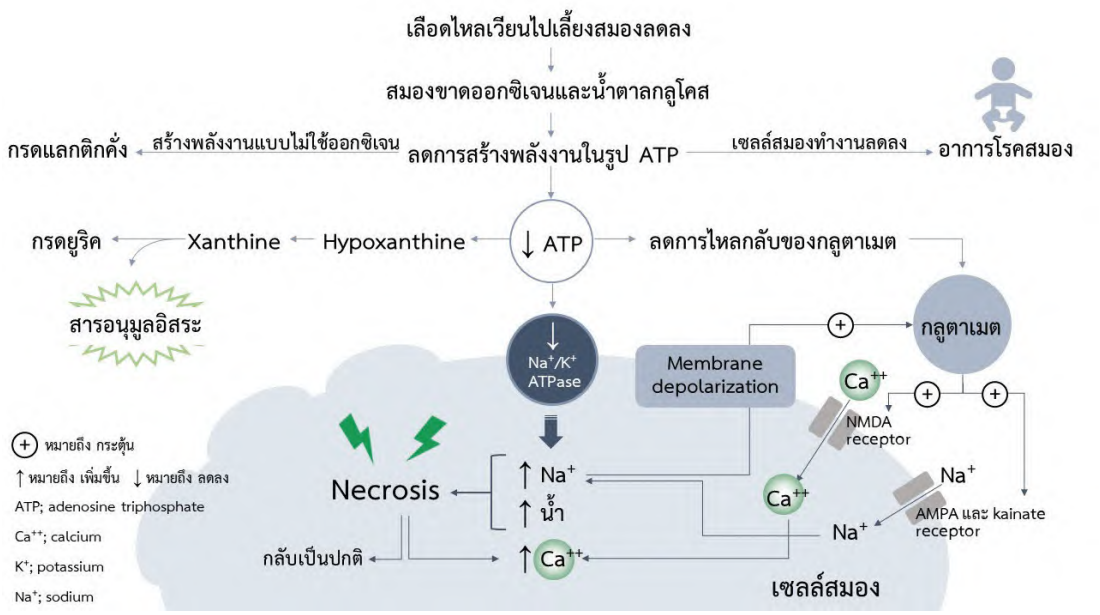
การรักษาเพื่อลดการทำลายสมองเริ่มตั้งแต่ในครรภ์และทำการกู้ชีพแรกเกิดเพื่อหยุดยั้งการสูญเสียพลังงานระยะแรก การรักษาเพิ่มเติมอื่น ๆ เพื่อป้องกันการบาดเจ็บต่อเนื่องของสมอง ต้องเริ่มต้นให้เร็วที่สุดก่อนเข้าสู่ระยะพักซึ่งเป็นระยะที่มีการเริ่มต้นของการทำลายระยะที่สอง โดยในปัจจุบันมีการรักษาด้วยวิธีลดอุณหภูมิ (therapeutic hypothermia; TH) ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิภาพในการลดอัตราตายหรือเกิดความพิการทางสมอง และมีการรักษาด้วยยาชนิดอื่น ๆ เพิ่มเติมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธี TH ให้ดียิ่งขึ้น[37-39]



รูปที่ 4.1 ระยะของการทำลายสมองจากภาวะขาดออกซิเจน

(อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 33, 36 และ 40)

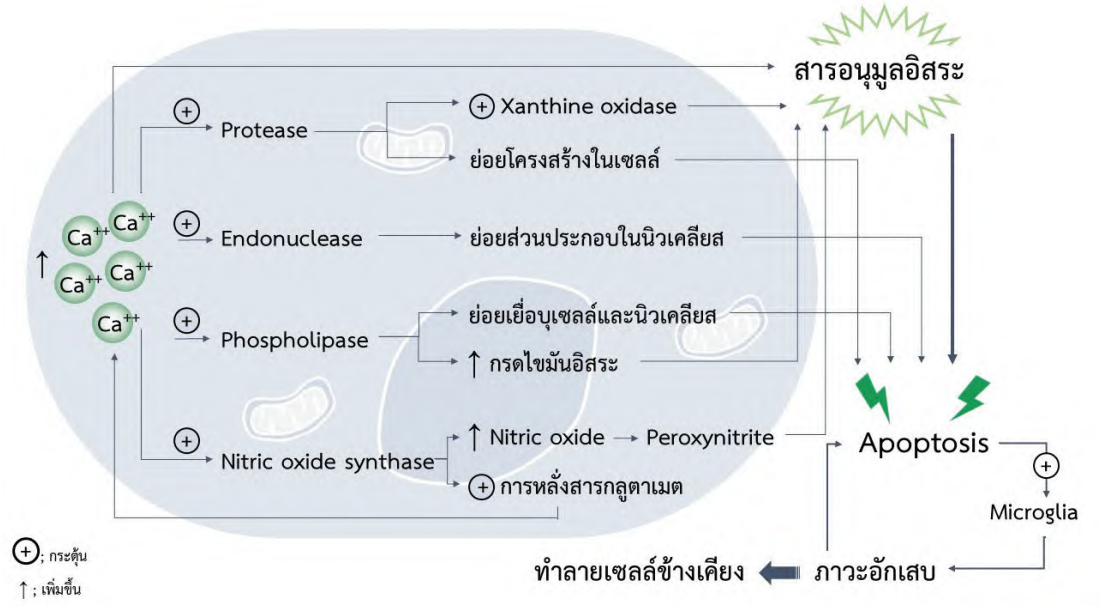
(ภาพโดย รัชฎา กิจสมมารถ)



รูปที่ 4.2 กลไกการทำลายสมองในระยะแรก

(อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 12, 17, 36, 41 และ 42)

(ภาพโดย รัชฎา กิจสมมารถ)



รูปที่ 4.3 กลไกการทำลายสมองจากการมีแคลเซียมคั่ง

(อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 12, 17, 36, 41 และ 42)

(ภาพโดย รัชฎา กิจสมมารถ)

การวินิจฉัยภาวะสมองขาดออกซิเจนที่เกิดในระยะปริกำเนิด

การวินิจฉัยภาวะ HIE ที่เกี่ยวข้องกับการคลอดของมารดาทั้งในระยะก่อนคลอดและระยะคลอด ต้องพิจารณาอาการทางคลินิกร่วมกับหลักฐานการเกิดความผิดปกติในระยะคลอด ซึ่งอาศัยองค์ประกอบต่าง ๆ ทั้งลักษณะการตอบสนองของทารกขณะแรกเกิด การเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรดด่าง (pH) และสารเคมีในเลือด ภาพวินิจฉัยระบบประสาทและอาการร่วมอื่น ๆ ที่เกิดจากภาวะขาดออกซิเจน หากทารกมีลักษณะร่วมกันหลายองค์ประกอบจะทำให้การวินิจฉัยและรักษาภาวะ HIE เป็นไปอย่างถูกต้อง องค์ประกอบในการสนับสนุนการเกิด NE จากการขาดออกซิเจนในระยะคลอดมีดังนี้[6]

1. คะแนนแอพการ์นาทีที่ 5 และนาทีที่ 10 ต่ำกว่า 5

ทารกที่คะแนนแอพการ์ต่ำอย่างต่อเนื่องมีความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการทางสมอง แต่มีข้อจำกัดคือไม่เฉพาะเจาะจงในการวินิจฉัยภาวะ HIE เพราะมีหลายสาเหตุที่ทำให้ทารกแรกเกิดมีคะแนนแอพการ์ต่ำอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด ผลข้างเคียงจากยาที่มารดาได้รับ มีภาวะติดเชื้อในครรภ์ สมองบาดเจ็บจากการคลอด อีกทั้งไม่สามารถใช้คะแนนแอพการ์เพียงอย่างเดียวในการพยากรณ์การเกิดความพิการทางสมอง เนื่องจากทารกส่วนใหญ่ที่มีคะแนนแอพการ์ต่ำก็ยังมีพัฒนาการที่ปกติ ดังนั้น การใช้ค่าคะแนนแอพการ์เพียงอย่างเดียวจึงมีข้อจำกัดทั้งเพื่อการวินิจฉัยและการพยากรณ์ผลลัพธ์ของทารก

2. ภาวะกรดเมแทบอลิกจากการวิเคราะห์ค่าก๊าซในหลอดเลือดแดงสายสะดือ

ระยะคลอดมีการหดรัดตัวของมดลูกเป็นระยะ ๆ ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซบริเวณมดลูกลดลง ทารกจึงมีค่าความดันก๊าซออกซิเจนในเลือด (partial pressure of oxygen; PaO_2) ลดลง ทารกปกติสามารถปรับตัวกับการลดออกซิเจนชั่วคราวได้ แต่หากมีระบบไหลเวียนเลือดลดลงเกินความสามารถในการปรับตัวของทารก จะทำให้มีค่าความดันก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (partial pressure of carbon dioxide; $PaCO_2$) คั่งร่วมกับขาดออกซิเจนจนต้องใช้ขบวนการสร้างพลังงานแบบ anaerobic metabolism และเกิดภาวะกรดเมแทบอลิก (metabolic acidosis) ตามมา พบว่าค่า pH ในเลือดที่ต่ำกว่า 7.2 มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ NE โดยเกณฑ์ที่ยอมรับที่ใช้สนับสนุนภาวะ HIE คือค่า pH ต่ำกว่า 7.0 หรือ base excess (BE) ต่ำกว่าหรือเท่ากับ -12 มิลลิโมล/ลิตร แต่ทารกบางรายที่มีค่า pH ต่ำก็ไม่แสดงอาการผิดปกติทางระบบประสาท ดังนั้น จึงควรใช้ค่าความเป็นกรดในเลือดเป็นส่วนหนึ่งของปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ HIE ประกอบกับหลักฐานอื่น ๆ ในการวินิจฉัยหรือพยากรณ์โรค[43]

3. ภาพวินิจฉัยระบบประสาทที่เข้าได้กับภาวะ HIE

การถ่ายภาพสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (brain magnetic resonance imaging; BMRI) เป็นมาตรฐานดีที่สุดในการวินิจฉัยภาวะ HIE ซึ่งนอกจากจะปลอดรังสีแล้วยังสามารถบอกรูปแบบ