

การประเมินความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมองแบบไม่ผ่าตัดระหว่าง ปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง Estimation Noninvasive Cerebral Perfusion Pressure during Cerebrovascular Reactivity

กรรณกร อินทรขำ¹

Kannakorn Intharakham

บทคัดย่อ

ความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (cerebral perfusion pressure; CPP) และความดันที่ทำให้ไม่มีการไหลของเลือดในหลอดเลือด (zero flow pressure; ZFP) ถือว่ามีบทบาทสำคัญต่อระบบการไหลเวียนเลือดในสมอง ในการประเมินค่าความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (estimated cerebral perfusion pressure; eCPP) และ ZFP แบบไม่ผ่าตัดจำเป็นต้องประยุกต์ใช้การตรวจความเร็วของเลือดในหลอดเลือดสมองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (transcranial Doppler; TCD) มีข้อมูลเพียงเล็กน้อยที่บอกถึงการตอบสนองทางสรีรวิทยาที่มีความสัมพันธ์ต่อการเปลี่ยนแปลงของ CPP และ ZFP ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยการเปลี่ยนแปลงของคาร์บอนไดออกไซด์ (carbon dioxide; CO₂) ในการศึกษาครั้งนี้เพื่อดูผลของการเปลี่ยนแปลง CO₂ ต่อ eCPP และ ZFP ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง 16 ราย หลังจากเก็บข้อมูลในช่วงก่อนการทดลองทั้งค่าเฉลี่ยความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือดสมอง (mean cerebral blood flow velocity; mCBFV) ในหลอดเลือดสมองเส้นกลาง (middle cerebral artery; MCA), ความดันโลหิต (mean arterial blood pressure; mABP), ซีฟรและค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (oxygen saturation; SaO₂) ให้อาสาสมัครกลั้นหายใจเพื่อดูปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular reactivity; CVR) พร้อมทำการบันทึกข้อมูลต่างๆในแต่ละช่วง ทำการคำนวณค่า eCPP และ ZFP ตามสมการที่แสดงไว้ ทำการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย Wilcoxon Rank Signed Test หาค่าความสัมพันธ์ของตัวแปรด้วย Spearman rank correlation coefficient (*r*) โดยพบว่าค่า mCBFV และ eCPP เพิ่มขึ้นจาก 59.81 ± 11.61 เป็น 76.62 ± 12.78 เซนติเมตรต่อวินาที และ 55.73 ± 14.56 เป็น 61.01 ± 19.90 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการลดลงของ ZFP (33.00 ± 13.24 เป็น 18.13 ± 17.57) นอกจากนั้นพบความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดในช่วงการทดลองของค่า eCPP กับ mABP ($r = 0.54, p=0.03$) และค่า eCPP กับ ZFP ($r = -0.94, p=0.000$) ดังนั้นผลที่ได้จากการศึกษานี้ทำให้ทราบถึงพฤติกรรมการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อการเปลี่ยนแปลงของ eCPP และ ZFP ที่สามารถคาดการณ์ได้จากปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมองต่อการกลั้นหายใจที่ไม่มีปัจจัยของโรคทางระบบประสาทและสมองเข้ามาเกี่ยวข้อง

คำสำคัญ: การประเมินค่าความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง, ความดันที่ทำให้ไม่มีการไหลของเลือดในหลอดเลือด, ปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง

¹ นักวิทยาศาสตร์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

Corresponding E-mail: intharakham@hotmail.com

ABSTRACT

Cerebral perfusion pressure (CPP) and zero flow pressure (ZFP) are mostly important in the cerebral circulation system. In the method, noninvasive techniques of estimating CPP and ZFP using transcranial Doppler (TCD) have been described. There are the rare of normal physiological study related to response in estimated CPP (eCPP) and ZFP induced by cerebrovascular reactivity (breath holding). 16 healthy participants were studied to the effects of CO₂ when breath holding 30 seconds on eCPP and ZFP. In the basal phase measurement of middle cerebral artery (MCA) for mean cerebral blood flow velocity (mCBFV), blood pressure, pulse and oxygen saturation, all participants voluntarily breath hold to induced hypercapnia, and then they were recorded at each phase. The eCPP and ZFP were calculated by using established formulas, and the results were analyzed with Wilcoxon rank signed test and Spearman rank correlation coefficient (*r*), mCBFV and eCPP increased from 59.81 ± 11.61 to 76.62 ± 12.78 cm/s and from 55.73 ± 14.56 to 61.01 ± 19.90 50.67 mmHg respectively, with ZFP a corresponding decreasing of ZFP (33.00 ± 13.24 vs 18.13 ± 17.57). These results indicated to behavior of normal physiological response to changing in eCPP and ZFP which can be expected from cerebrovascular reactivity in participants without any neurological disorder. We will apply this protocol and results for eCPP and ZFP in small artery stroke.

Keywords: estimated cerebral perfusion pressure, zero flow pressure, cerebrovascular reactivity

บทนำ

ระบบการไหลเวียนเลือดถือว่ามีบทบาทสำคัญในการนำออกซิเจนและสารอาหารต่างๆไปเลี้ยงส่วนต่างๆของร่างกาย อวัยวะส่วนใหญ่สามารถปรับตัวเพื่อความอยู่รอดได้เมื่อการขนส่งเลือดถูกรบกวนในระยะเวลาสั้นๆ แต่สำหรับสมองนั้นไม่สามารถทนต่อภาวะสมองขาดเลือดได้ (Kety, 1950) สำหรับความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (cerebral perfusion pressure; CPP) คือค่าความดันที่ทำให้สมองได้รับเลือดและออกซิเจนอย่างปกติ พบว่า CPP ต่ำมากจะทำให้สมองตายได้ (brain death) ค่า CPP สามารถคำนวณจากสูตร

CPP = mean Arterial Blood Pressure (mABP) – Intracranial Cerebral Pressure (ICP) ในการวัดค่า ICP ต้องผ่าตัดสอดใส่อุปกรณ์วัดเข้าไปในกะโหลก ซึ่งถือว่าเป็นการเสี่ยงต่อผู้ป่วย จึงพิจารณาใช้ค่าความดันที่ทำให้ไม่มีการไหลของเลือดในหลอดเลือด (zero flow pressure; ZFP) แทนเพื่อบอกถึงการปรับตัวของหลอดเลือดในการปรับเพิ่ม-ลดความดันในหลอดเลือดสมอง (Burton, 1951; Weyland et al., 2000) ในปัจจุบันมีการใช้ค่าประเมินความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมอง (estimate cerebral perfusion pressure; eCPP) แบบไม่ผ่าตัดด้วยการคำนวณที่ให้ผลแม่นยำ โดยใช้ค่าความเร็วการไหลของเลือดในหลอดเลือดสมองกับค่าเฉลี่ยความดันโลหิต ดังนั้นในการชักนำภาวะคาร์บอนไดออกไซด์สูงในกระแสเลือดด้วยการกลั้นหายใจมีผลทำให้เพิ่มความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือดสมองแล้วจะส่งผลต่อค่า CPP อย่างไร โดยจะการใช้การคำนวณค่า eCPP แบบไม่ผ่าตัดจากค่าเฉลี่ยความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือดสมองกับค่าเฉลี่ยความดันโลหิต

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมิน eCPP แบบไม่ผ่าตัดโดยประเมินจากปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular reactivity, CVR) และศึกษาความสัมพันธ์ของการประเมินค่าความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมองกับค่าเฉลี่ยความดันโลหิตและความดันที่ทำให้ไม่มีการไหลของเลือดในหลอดเลือด (zero flow pressure; ZFP) ในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง

วิธีการวิจัย

อาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง เพศชาย หรือหญิง ช่วงอายุ 20 ถึง 35 ปี มีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ระหว่าง 18.5 ถึง 22.9 ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มีโรคทางหลอดเลือดสมองและโรคทางระบบประสาท เพื่อพิจารณาถึงความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมองแบบไม่ผ่าตัดระหว่างปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมองด้วยการกลั้นหายใจ 30 วินาที โดยทำการวัดความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือดสมองเส้นกลาง (middle cerebral artery, MCA) ด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (transcranial Doppler, TCD) พร้อมกับวัดความดันโลหิตและค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดทั้งก่อนการกลั้นหายใจ 5 นาทีและช่วงกลั้นหายใจ 30 วินาที โดยนำค่าเฉลี่ยความเร็วของเลือดในหลอดเลือดสมองมาคำนวณหาค่าดัชนีการกลั้นหายใจ (breath holding index, BHI) และคำนวณหาความชันของปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง (CVR Slope) ดังสมการตามลำดับต่อไปนี้

$$BHI (\%) = \left(\frac{mCBFV \text{ at end} - mCBFV \text{ at rest}}{mCBFV \text{ at rest}} \right) \times \left(\frac{100}{\text{duration (seconds)}} \right)$$

สมการ 1: ค่าดัชนีการกลั้นหายใจ ที่มา (Markus & Harrison, 1992)

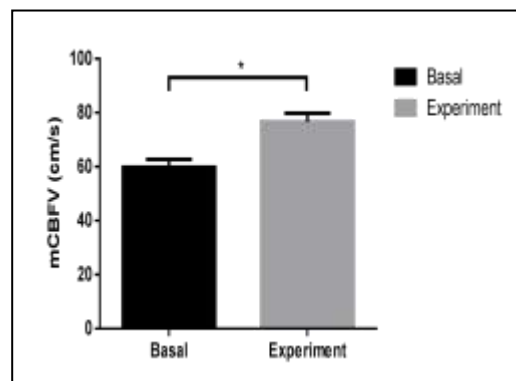
$$\text{CVR Slope} = \Delta y / \Delta x = \tan \theta$$

สมการ 2: สมการคำนวณหาความชันของปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมอง โดยที่ Δy หมายถึงความแตกต่างของความเร็วในการไหลของเลือดตลอดช่วงการกลั่นหายใจ ส่วน Δx หมายถึงระยะเวลาที่กลั่นหายใจ (วินาที) หรือที่เรียกว่าระยะเวลาการตอบสนองใช้การวิเคราะห์ทางสถิติแบบ Wilcoxon Rank Signed Test พร้อมกับการหาความสัมพันธ์ของตัวแปรจะเลือกใช้ Spearman rank correlation coefficient (r) โดยยอมรับค่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อค่า $P < 0.05$

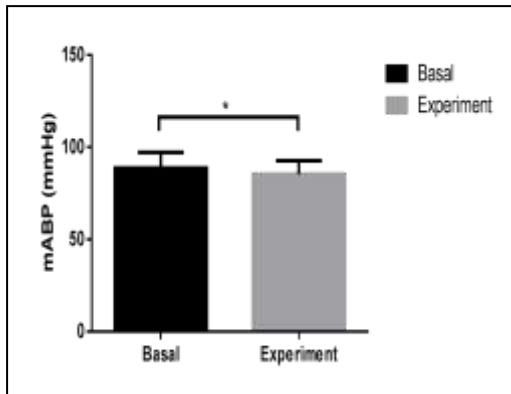
ผลการวิจัย

อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 16 ราย (หญิง 8 ราย) มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในระดับปกติ (body mass index, BMI) เท่ากับ 21.81 ± 0.98 พบว่าการเปลี่ยนแปลงต่อการกลั่นหายใจในช่วงก่อน (basal) และหลัง (experiment) โดยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต (blood pressure) ที่ลดลงทั้งในช่วงความดันโลหิตในช่วงหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, Sys BP) จากช่วง 118.19 ± 3.16 ลดลงเป็น 114.31 ± 2.87 และช่วงความดันโลหิตในช่วงหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure, Dia BP) จากช่วง 74.00 ± 1.95 ลดลงเป็น 70.69 ± 1.70 ซึ่งทำให้ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตลดลงตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญ (88.73 ± 2.15 vs 85.23 ± 1.83) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของชีพจรและค่าความอึดตัวของออกซิเจนในเลือดและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมองทั้งข้างขวาและข้างซ้ายต่อการกลั่นหายใจ ทั้งค่าเฉลี่ยความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือด

เลือดสมอง (mean cerebral blood flow velocity, mCBFV), ค่า BHI และค่าความชันของปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดจากภาพที่ 1 มีการเพิ่มขึ้นของค่า mCBFV อย่างมีนัยสำคัญระหว่างก่อนและหลังการกลั่นหายใจ (59.81 ± 11.61 vs 76.62 ± 12.78) ซึ่งเป็นผลที่บ่งชี้ถึงภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดที่สูงขึ้นจากการกลั่นหายใจ ทำให้มีการตอบสนองของหลอดเลือดสมองแบบคลายตัว (cerebral vasodilation) รวมถึงมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของค่า mABP จาก 88.73 ± 8.66 เป็น 85.23 ± 7.31 (ภาพที่ 2) มากกว่านั้นตามภาพที่ 3 ยังมีผลให้ค่า eCPP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (55.73 ± 14.56 vs 61.01 ± 19.90) และมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของค่า ZFP (33.00 ± 13.24 vs 18.13 ± 17.57) ตามภาพที่ 4

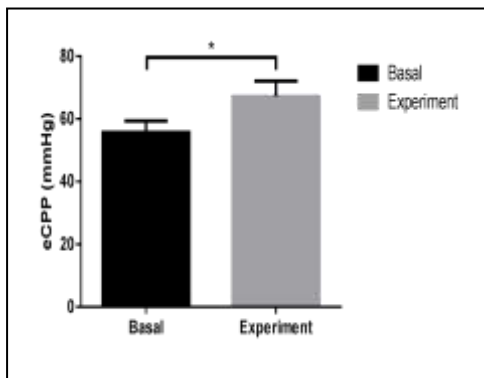


ภาพที่ 1 ค่า mCBFV ที่เพิ่มขึ้นในระหว่างปฏิกิริยาการตอบสนองของหลอดเลือดสมองโดยการกลั่นหายใจ

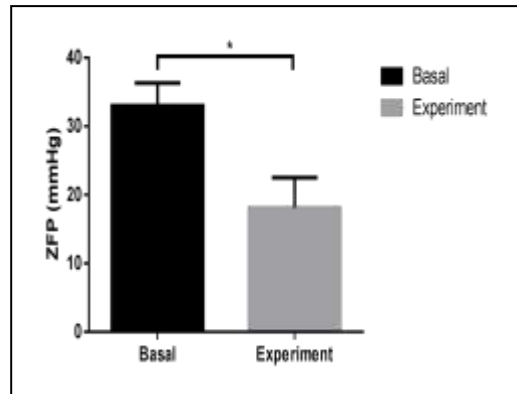


ภาพที่ 2 ค่า mABP ที่ลดลงเล็กน้อยในระหว่างปฏิบัติการตอบสนองของหลอดเลือดสมองโดยการกลั่นหายใจ

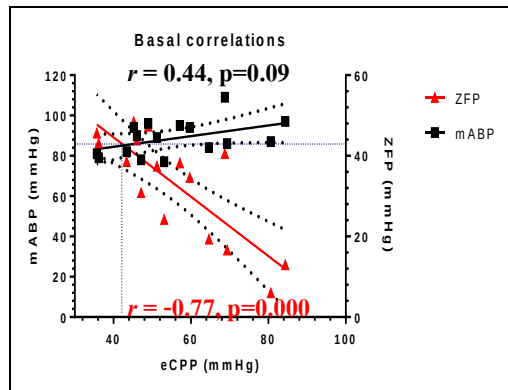
มากกว่านั้นในการศึกษาความสัมพันธ์ในช่วงก่อนและหลังการกลั่นหายใจ 30 วินาทีระหว่างค่า eCPP, mABP และ ZFP พบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวกเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในส่วนค่า eCPP กับค่า mABP ($r = 0.44$, $p=0.09$ vs $r = 0.54$, $p=0.03$) และมีความสัมพันธ์เชิงลบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในส่วนค่า eCPP กับค่า ZFP ($r = -0.77$, $p=0.000$ vs $r = -0.94$, $p=0.000$) ตามภาพที่ 5 และ 6 ตามลำดับ



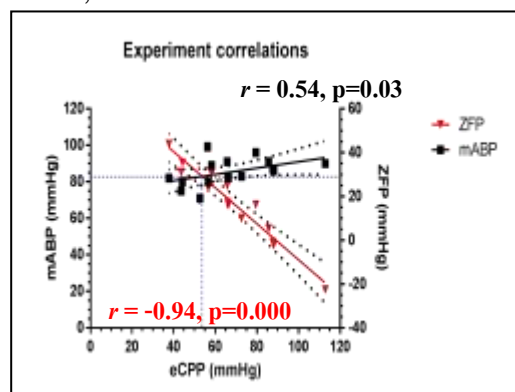
ภาพที่ 3 ค่า eCPP ที่เพิ่มขึ้นในระหว่างปฏิบัติการตอบสนองของหลอดเลือดสมองโดยการกลั่นหายใจ



ภาพที่ 4 ค่า ZFP ที่ลดลงในระหว่างปฏิบัติการตอบสนองของหลอดเลือดสมองโดยการกลั่นหายใจ



ภาพที่ 5 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกันในช่วงที่มีก่อนการทดลองที่มีผลของ mABP, ZFP และ eCPP



ภาพที่ 6 แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกันอย่างมากในช่วงที่มีการตอบสนองของหลอดเลือดสมองแบบคล้ายตัวที่ส่งผลถึงการเปลี่ยนแปลงของทั้ง mABP, ZFP และ eCPP

การอภิปรายและสรุปผล

ในการทดลองนี้เป็นการทดลองโดยตรงกับอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงซึ่งผลที่ได้นั้นสอดคล้องกับผลของการศึกษาก่อนหน้านี้ (Hancock, Mahajan, & Athanassiou, 2003) ที่ทำการทดลองโดยให้อาสาสมัครหายใจด้วยอากาศผสมปริมาตรความเข้มข้นของคาร์บอนไดออกไซด์ที่แตกต่างกันในแต่ละระดับ (hypocapnia – hypercapnia) ที่ชี้ให้เห็นถึงผลดีและไม่อันตรายจากการกลั่นหายใจต่อ CPP และค่า ZFP มากกว่านั้นยังช่วยเพิ่มความดันลบในช่องอกและทำให้เลือดเต็มเข้าหัวใจ การทดลองนี้ถือเป็นการรายงานที่แสดงให้เห็นถึงกลไกการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมองทางสรีรวิทยาที่ทำให้เข้าใจการเพิ่มขึ้นของค่าความดันกำซาบเนื้อเยื่อสมองเมื่อมีการคลายตัวของหลอดเลือดสมองรวมถึงการลดลงของค่าความดันที่ทำให้ไม่มีการไหลของเลือดในหลอดเลือด ดังนั้นจึงเห็นได้ว่าผลของคาร์บอนไดออกไซด์มีผลต่อความตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กยังคงเป็นเหตุผลหลักที่สำคัญที่ใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของค่า CPP และ ZFP สำหรับค่า Sys BP, Dia BP และ mABP ที่ลดลงในช่วงทดลองน่าจะมีผลมาจากการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติกที่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเพียงเล็กน้อย โดยในการทดลองนี้ให้กลั่นหายใจแบบไม่มีการเกร็งของกล้ามเนื้อจึงทำให้ลดปัจจัยกวนจากของระบบประสาทซิมพาเทติกได้ แต่ในทางกลับกันมีรายงานถึงการเพิ่มขึ้นของ mABP โดยการกลั่นหายใจ (Tiecks et al., 1995) ซึ่งเป็นแบบ Valsalva maneuver ทำให้ระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานเพิ่มขึ้น ในภาวะปกติ ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดที่สูงขึ้นทำให้ค่า eCPP เพิ่มขึ้นตามการคลาย

ตัวของหลอดเลือดสมองพร้อมกับการลดลงของค่า ZFP ซึ่งถือเป็นบทบาทที่สำคัญหลักในการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดสมองภายใต้การควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติและทำให้เห็นถึงกลไกการตอบสนองทางสรีรวิทยาของหลอดเลือดสมองต่อการกระตุ้นสำหรับการศึกษาต่อไปจะนำวิธีวิจัยและผลการวิจัยไปประยุกต์กับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงสมองขนาดเล็กตีบหรืออุดตัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ที่สนับสนุนทุนวิจัยของโครงการวิจัยเพื่อพัฒนางานปิงปวงประมาณ 2558

เอกสารอ้างอิง

- Burton, A. C. (1951). On the physical equilibrium of small blood vessels. *The American journal of physiology*, 164(2), 319-329.
- Hancock, S. M., Mahajan, R. P., & Athanassiou, L. (2003). Noninvasive estimation of cerebral perfusion pressure and zero flow pressure in healthy volunteers: the effects of changes in end-tidal carbon dioxide. *Anesthesia & Analgesia*, 96(3), 847-851.
- Kety, S. S. (1950). Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Am J Med*, 8(2), 205-217. doi: 0002-9343(50)90363-9 [pii]

- Markus, H. S., & Harrison, M. J. (1992). Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*, 23(5), 668-673.
- Tiecks, F. P., Lam, A. M., Matta, B. F., Strebel, S., Douville, C., & Newell, D. W. (1995). Effects of the valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults. A transcranial Doppler Study. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 26(8), 1386-1392.
- Weyland, A., Buhre, W., Grund, S., Ludwig, H., Kazmaier, S., Weyland, W., & Sonntag, H. (2000). Cerebrovascular tone rather than intracranial pressure determines the effective downstream pressure of the cerebral circulation in the absence of intracranial hypertension. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 12(3), 210-216.