

羊水塞栓症の概念と 妊産婦死亡例における診断 妊産婦死亡

金山尚裕

金原出版株式会社

羊水塞栓症の概念と 妊産婦死亡例における診断 妊産婦死亡

金山尚裕*

羊水塞栓症には、心肺虚脱、意識消失などを主症状とするタイプと、DIC・弛緩出血、胎児機能不全などを主症状とするタイプがある。前者は心配虚脱型の羊水塞栓症であり、後者はDIC先行型（子宮型羊水塞栓症）である。組織学的診断においては、肺と子宮が重要である。血管内の羊水成分の検出およびアナフィラクトイド反応の検出がポイントである。血清による補助診断としてZn-CP1, STN, C3, C4, IL-8がある。Zn-CP1, STNが陽性ならば肺動脈に塞栓が存在し、C3, C4が低値ではアナフィラクトイド反応が示唆される。

はじめに

羊水塞栓症の発症頻度は以前、約2~8万分娩に対し1例程度と考えられていたが、最近ではニアミス例が多いこと、DIC・弛緩出血を主体とする疾患に羊水塞栓症が含まれる例があることより、実際の頻度はもっと高いことが指摘されている。本邦で1989年から2004年までの間に193例が妊産婦死亡で剖検されたが、そのなかで羊水塞栓症が24.3%と第1位であった¹⁾。羊水中の胎児成分（胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど）と液性成分（胎便中のプロテアーゼ、組織因子など）が母体循環に流入することにより発症すると考えられている。しかし最近では羊水の母体循環系への流入のみならず、羊水と子宮の局所的接触あるいは子宮の血管系への少量の流入でもDIC・弛緩出血が発生することも指摘されている。羊水が母体と適合せずアナフィラクトイド反応を生じる症例が多いことから「羊水母体適合不全」という概念が

多くの羊水塞栓症症例の本態であると考えられる。

1. 羊水塞栓症の分類

臨床症状から羊水塞栓症は大きく分けて2つに分かれる。心肺虚脱、意識消失などを主症状とするタイプと、DIC・弛緩出血、胎児機能不全など主症状とするタイプである。前者は心肺虚脱型の羊水塞栓症であり、後者はDIC先行型（子宮型羊水塞栓症）と言える。病理学的解析では塞栓タイプとアナフィラクトイド対応の2つの組織像がある。心肺虚脱型の羊水塞栓症では肺動脈に塞栓がみられるもの、アナフィラクトイド反応がみられるもの、そして両者がみられるものの3つがある。一方、子宮型羊水塞栓症は子宮間質や血管内皮のアナフィラキシー様反応が特徴的である。

羊水塞栓症の発症機序として羊水の流入量が多く塞栓によるものも一定数は存在するが、羊水に対する母体のアナフィラクトイド反応のほうが多いといえよう。すなわち羊水塞栓症の発

* Naohiro Kaneyama 浜松医科大学産婦人科（教授）

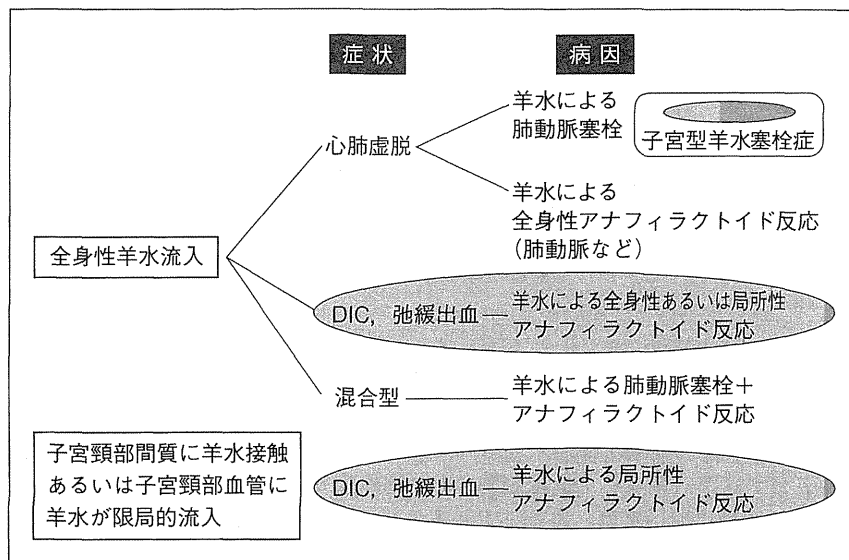


図1 症機序からみた羊水塞栓症の分類づけ

症において羊水の母体循環系への流入は必要条件ではあるが十分条件ではない。発症には羊水中の固形成分の大量流入かあるいは流入した羊水に対する母体のアナフィラキシー様反応のどちらかが必要になろう。後者の発症機序が多いと考えられる。図1に羊水塞栓症の病態，病因についてまとめた。

2. アナフィラクトイド反応と羊水塞栓症

従来，このタイプの羊水塞栓症は羊水成分が肺動脈に塞栓することにより発症すると考えられていたが，最近の研究によると塞栓によるものよりは肺動脈を主体とした血管攣縮によるものが多いとされている。心肺虚脱症状を主体とするものは突然胸内苦悶を訴え，不穏状態を呈し，チアノーゼ，呼吸困難，咳，痙攣発作を起こす。このような患者は羊水塞栓症の10～15%の患者にあり，いったん発症すると短時間で生命危機に瀕する重篤な疾患となる。このタイプの検査所見としては肺毛細管楔状圧の上昇に伴い，左心室の機能不全を呈する。また，左心室の作業指数が低下し，体循環血管抵抗は低下する。この際，肺において，著明な水泡音を伴う肺水腫が急速に進展する。肺のX線写真は，発症直後には特徴的な所見に乏しく，次第に肺中

心部より両側に均等な浮腫性浸潤を呈することが多い。全身型の代表的な肺組織像を図2に示した。図2aは多くの肺動脈に上皮細胞やデブリスによる塞栓がみられる。塞栓タイプの羊水塞栓症である。図2bはアルシヤンプルー染色であるが，アルシヤンプルー陽性像の周囲に多数の炎症性細胞の集積がみられることから，羊水によるアナフィラクトイド反応が発生しているケースである。アナフィラクトイド反応による肺動脈の攣縮がおこっていたことが示唆される。

子宮型羊水塞栓症の特徴として，原因不明の下腹痛を伴う胎児機能不全あるいは分娩後に「凝固しないさらさらした血液」から始まりその後，弛緩出血→大量出血→ショックになるパターンである。剖検例をよく調べてみると子宮にアナフィラクトイド反応が発生していることが非常に多い。図3に子宮型羊水塞栓症の子宮におけるアナフィラトキシン産生をみるC5a受容体染色を示した。

3. 妊産婦死亡時の剖検について

司法解剖や行政解剖は結果がフィードバックされないので病理解剖を強く勧める（命をかけるぐらいの気持ちで）。病理解剖を行うときは

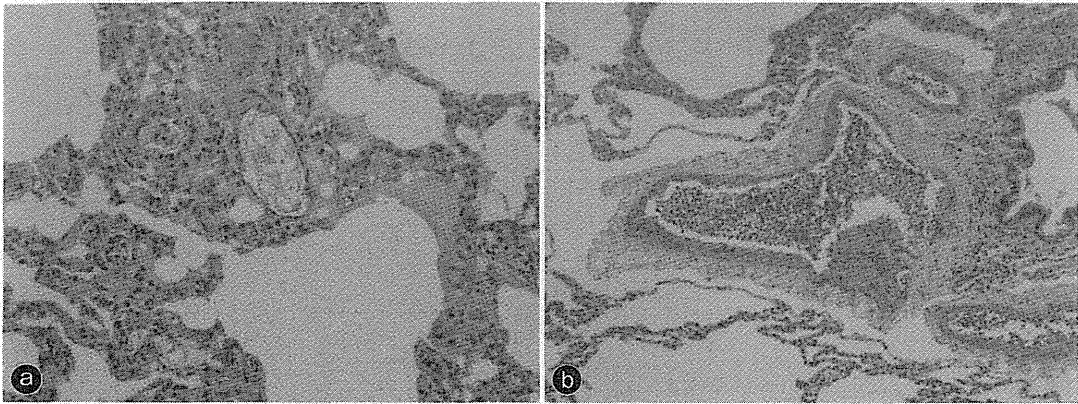


図2 羊水塞栓症の肺病理所見

a: 羊水の物理的成分による羊水塞栓症, b: アナフィラクトイド反応によると思われる羊水塞栓症。

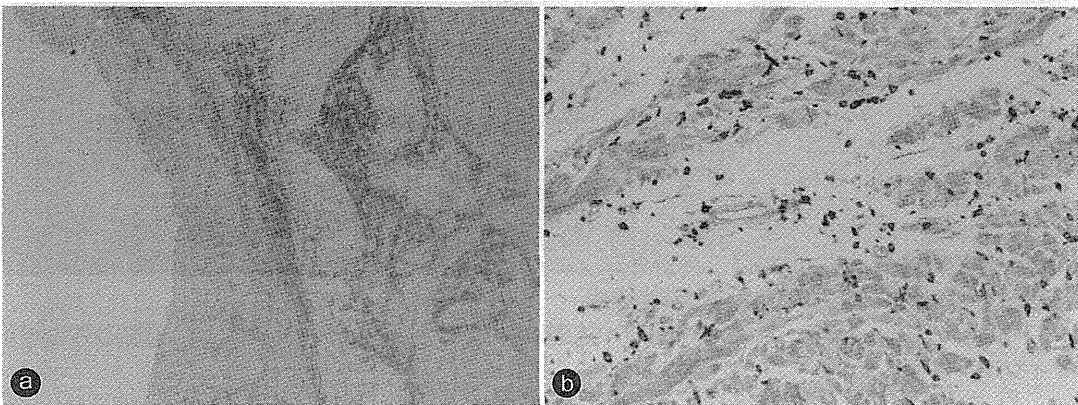


図3 子宮型羊水塞栓症における C5a(アナフィラトキシン)受容体染色

a: ×10 倍, b: ×100 倍。子宮の間質の細胞(主に遊走細胞)に染色像が見られる。

全国の病理学教室, 病理部に配布してある『妊産婦死亡剖検マニュアル』を参考に行う(図4)。

4. 羊水塞栓症の剖検のポイント

1 肉眼所見

産道に外傷がないか詳細に検索する(ホルマリン固定後に行うのが望ましい)。特に子宮頸部に見られる裂傷は小さなものでも記載する。子宮体部, 底部の浮腫状変化の有無を観察する。肺は浮腫状で出血を伴い, 右室が拡大し, 肝臓はうっ血を示すことがあるが, 特徴的な所見ではない。ときに肺動脈内に胎便, 胎脂, 毳毛がみられることがある。血清を採取し浜松医大産婦人科での解析に供する。血清は遮光しておく。

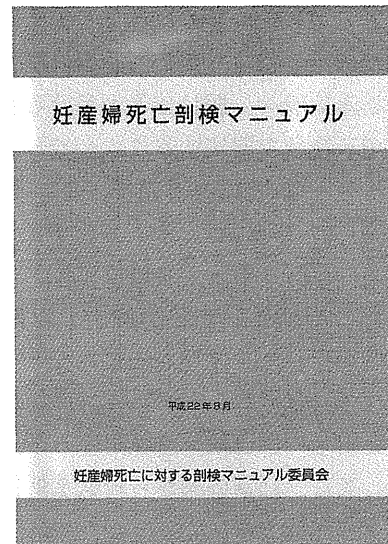


図4 『妊産婦死亡剖検マニュアル』の表紙
羊水塞栓症の剖検のポイント。

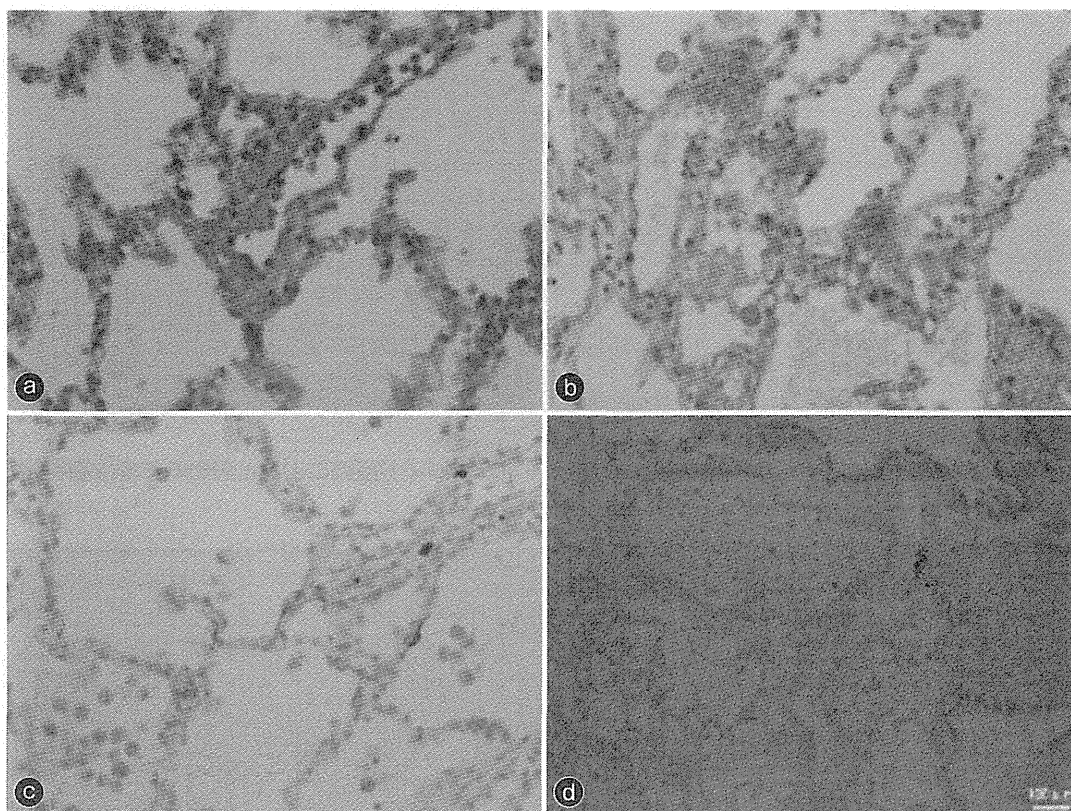


図5 各種染色による羊水塞栓症の肺組織像
 a: アルシアンブルー染色, b: シアリル Tn 抗原染色, c: サイトケラチン染色, d: 亜鉛コプロポルフィン-1 染色。

2 肺の組織所見

肺血管内に羊水成分を見いだすことが診断に重要である(図5)。羊水成分として胎児皮膚由来の上皮成分、毳毛、胎脂、胎児の腸管や胎便に由来するムチン、胆汁色素が挙げられる。これらはHE染色で同定することができるが、見落としやすい傾向にあるので、アルシアンブルー染色(メルク社製)やサイトケラチン染色、シアリル Tn 抗原染色、亜鉛コプロポルフィン-1の免疫組織化学染色を併用したほうがよい。凍結切片(ホルマリン固定後でも可、ただしパラフィン包埋はしない)でズダンⅢ染色を行い胎脂由来の脂肪成分を検出することも有用である。また、両側各葉から最低1個ずつの肺組織標本を採取する。

アルシアンブルーは酸性ムチンを特異的に染色する。羊水は酸性ムチンが多く存在しているので羊水成分を検出する染色法として用いられ

ている。われわれの検討では、メルク社製のアルシアンブルーで染色することによって精度のよい結果を得られることが明らかとなった。他社のアルシアンブルーでは特異性が低くまた感度が悪いこともあり注意を要する。羊水塞栓症の病理診断基準であるが、厚生労働省研究班の見解では肺動脈にアルシアンブルー染色が少しでも観察されたら羊水塞栓症と判断してもよいとしている。正常妊娠・分娩でも少数のトロホプラストが母体血中に存在する可能性が指摘されている。母体血液は恒常的にトロホプラストと接触しているので正常例でもトロホプラストが母体血中で少量検出される。しかし羊水は母体血液とは直に接してはいないので羊水成分が肺動脈で検出されれば異常所見と考えられる。

肺にアナフィラクトイド反応がどの程度発生しているかを検討することも重要である。C5a受容体は骨髄系の細胞のみならず、血管内皮、

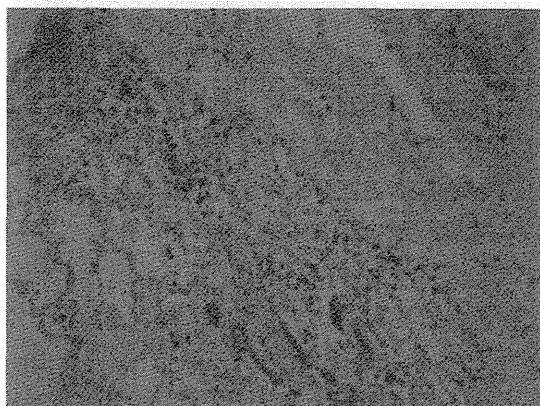


図6 羊水塞栓症の肺のC5a受容体染色
肺動脈内や肺の間質に陽性細胞が見られる子宮の
肉眼、組織所見。

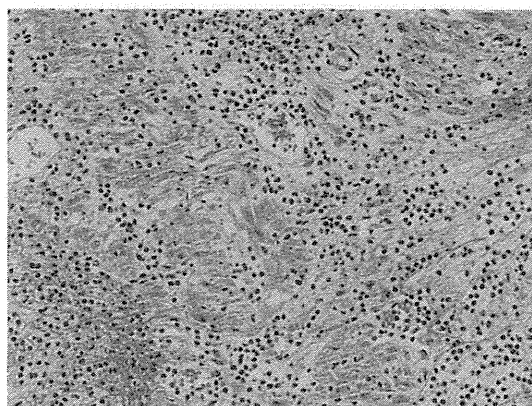


図7 羊水塞栓症の子宮体部組織 (HE 染色)
好中球を主体とする炎症細胞が子宮筋層に浸潤し
ている。

間質細胞のアナフィラクトイド反応も検出できることからC5a受容体の免疫染色はアナフィラクトイド反応の発生を判断するのに優れている²⁾³⁾。羊水塞栓症のアナフィラクトイド反応を発生した肺所見を図6に示した。

3 子宮の肉眼、組織所見

子宮頸部、峡部は羊水の流入路になることが多いのでよく観察する。特に内腔側の裂傷や擦過傷の有無をチェックする。子宮は頸部、体部、底部の最低左右6カ所はブロックにし、肺と同様の検索を行う。DICを示す羊水塞栓症には子宮組織内の静脈に羊水成分が検出されることがある。また子宮体部、底部間質に広範な好中球浸潤を示すことがある。

浜松医科大学には全国から血清のみならず、子宮、肺組織も送られている。剖検所見から羊水塞栓症と診断された症例の子宮を解析すると、DICを主体とした羊水塞栓症の特徴的な子宮所見は以下のものである。子宮の静脈にアルシンプルー陽性像が存在し、子宮体部間質では浮腫状変化が発生し、その間質に好中球の浸潤を著しく認めることである(図7)。

症例によっては漿膜側まで好中球の遊走、浸潤が認められる例もある。正常妊婦の分娩時に子宮頸部の組織が浮腫状になり、間質に好中球が遊走することはよく知られている。すなわち頸管熟化反応である。羊水塞栓症では好中球浸

潤が頸部を超えて子宮体部にまで発生していることがわかった。特にDICが先行する羊水塞栓症でその傾向が強いことも認められている。妊娠後期のプロゲステロンの消退や胎児先進部などの伸展刺激により子宮頸部にIL-8などの炎症性サイトカインが発生し、その結果子宮頸部に好中球が遊走し頸管熟化がおこる。それゆえ、頸管熟化は生理的炎症反応とも言われる。DIC先行の羊水塞栓症では子宮体部まで熟化様反応がおこっていることが多い。

C5a受容体染色を行うと上述図3のように、子宮内の血管内皮、間質の細胞、間質に浸潤した炎症性細胞に陽性像が認められる。羊水によりアナフィラトキシシン(C3aやC5a)が産生され肥満細胞などをからブラジキニンなどの炎症性メディエーターが産生されていることが示唆される。

妊産婦死亡例で剖検されなかったが、子宮が摘出されている場合や、救命例で子宮が摘出されている場合は上記のような子宮組織を解析することにより羊水塞栓症の発生を診断できることがある。

5. 血清マーカーによる羊水塞栓症の補助診断

救命された症例や、妊産婦死亡例で病理解剖が得られないときに血清による羊水塞栓症の補助診断を行うことが勧められる。血清マーカーと

して亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP1)・シアリル Tn(STN)・C3・C4・インターロイキン8(IL-8)を測定している。Zn-CP1はHPLC (high performance liquid chromatography) 法, STNはRIA法, C3・C4はTIA法, IL-8はEIA法にてそれぞれ測定している。Zn-CP1やSTNは羊水および胎便中に多く含まれるもので, これらが母体血中に検出されれば胎児成分が母体血中に流入したと考えられる。C3・C4は免疫反応やアナフィラキシー様反応で変化する。IL-8は炎症性サイトカインの1つであり, DICやSIRS, ARDSなどでも高値となる。羊水マーカーである亜鉛コプロポルフィリン-1とSTNについてマーカーの特性を検討してみたところ, 剖検症例24例において肺動脈に羊水成分が検出されるか否かで検討すると, 亜鉛コプロポルフィリン-1は感度:73%, 特異度:100%, PPV:100%, NPV:69%であり, STNは感度:33%, 特異度:100%, PPV:100%, NPV:47%であり, どちらのマーカーも検出されれば肺動脈に羊水成分が存在することになる。剖検で確定した羊水塞栓症でも, 大量輸液, 大量輸血後の検体であった場合, 遮光が十分されていない検体であった場合, あるいは胎脂などの脂肪成分が主に肺動脈に塞栓している場合は, 亜

鉛コプロポルフィリン-1やSTNは検出されないことも考えられる。羊水マーカーの羊水塞栓症に対する感度が100%ではないことはそのようなことを反映しているのであろう。一方, DICが先行する子宮型羊水塞栓症では羊水マーカーの検出率は低く, C3, C4の著明低下, IL-8の高値が特徴である。これは子宮型羊水塞栓症では母体循環系に流入する羊水は少ないが, 羊水と子宮の接触により子宮にアナフィラキシー様反応が発生し, 凝固線溶系が活性化し, DICが発生したことを示唆するものである。

文 献

- 1) Kanayama N et al : Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 37 : 58-63, 2011
- 2) Haviland DL et al : Cellular expression of the C5a anaphylatoxin receptor (C5aR) : demonstration of C5aR on nonmyeloid cells of the liver and lung. J Immunol 154 : 1861-1869, 1995
- 3) Zwirner J et al : Expression of the anaphylatoxin C5a receptor in non-myeloid cells. Mol immunol 36 : 877-884, 1999

産科と婦人科 別刷

Vol. 79 No. 5 (2012年5月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

特集

分娩3期, 4期の取り扱い

7. 弛緩出血

がやま なほ ひろ
金山尚裕

浜松医科大学産婦人科

要旨

弛緩出血の原因に胎盤遺残, 子宮平滑筋弛緩, 血管平滑筋弛緩, 峡部裂傷などがある。治療は病因により異なる面があるのでその原因を検索することが肝要である。胎盤遺残は内診・画像, 子宮平滑筋弛緩は臨床経過, 血管平滑筋弛緩は血液検査, 峡部裂傷は内診・画像で診断する。治療として胎盤遺残は胎盤除去, 子宮平滑筋弛緩は子宮収縮薬, 血管平滑筋弛緩は新鮮凍結血漿やアンチトロンビン, 峡部裂傷はメトロリンテルなどによる圧迫止血, 子宮動脈の塞栓術, 外科的処置などを行う。

KeyWords 胎盤遺残, 子宮平滑筋弛緩, 血管平滑筋弛緩, DIC型後産期出血, 峡部裂傷

弛緩出血の種類

弛緩出血は子宮弛緩症により発生する。子宮弛緩症は様々な病因により発生するので弛緩出血は症候群ともいえる。子宮弛緩症を起こす要因として, ①胎盤遺残, ②子宮平滑筋弛緩(myoatony, 平滑筋自体の収縮力低下), ③血管平滑筋弛緩(coagulo-vasculoatony, 線溶亢進による血栓溶解とそれに付随する血管弛緩状態), ④峡部裂傷の4つが代表的な原因と考えると理解しやすい。下記にそれぞれの病態と管理について述べる。

胎盤遺残

胎盤が遺残することにより遺残部位で子宮収

縮が傷害され, その結果生物学的結紮が起こらず子宮出血が起こるものである。癒着胎盤などが存在すると遺残胎盤が発生しやすい。診断は分娩直後に子宮腔内を丹念に診察すること, 疑わしい場合超音波断層法を行うことによりほとんどの症例で可能である。それでも判断が難しい場合はMRIを併用すると診断はより確実になる(図1)。分娩後胎盤母体面をしっかりと観察すること, 子宮腔内を探ることにより診断が迅速になる。対応は出血が増量してくるときは胎盤の排出を行うが, その際癒着胎盤の有無に留意する。癒着胎盤が否定的の場合は超音波下に胎盤鉗子を用いて胎盤の除去を行い, 除去後は子宮収縮薬を投与する。画像診断等で癒着胎盤が疑われる場合は大出血の可能性があるため, その場合は子宮動脈塞栓術や子宮全摘も視野に入れて対応する。子宮動脈塞栓術を行いその後



図1 遺残胎盤のMRI(T1強調画像)

胎盤除去を行う、あるいはメトトレキサート(MTX)などで胎盤を壊死状態にして2期的に娩出することが考慮される。

出血が多くなければ子宮収縮薬を投与しながら自然排出を期待し、経過観察することも可能な症例はある。

子宮平滑筋弛緩

子宮平滑筋弛緩(myoatony)は子宮筋の疲労から発生するものであり弛緩出血の中では最も多いタイプである。羊水過多、多胎妊娠による子宮筋の過伸展、子宮収縮薬による遷延分娩、子宮筋腫・腺筋症合併妊娠などで発生しやすい。子宮平滑筋細胞の収縮機序が阻害されているので、対応は物理的に子宮底マッサージ、子宮冷罨法、薬物療法として麦角剤、オキシトシン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の投与がある。子宮平滑筋弛緩では血液の凝固・線溶系が正常ならば上記治療で改善する例がほとんどである。もし改善しない場合は後述の血管平滑筋弛緩や

峡部裂傷などが合併している可能性が高い。

血管平滑筋弛緩

胎盤娩出後正常の経過では子宮内の血管は生物学的結紮により血栓が形成され止血される。しかし過剰の凝固を促進する因子や過剰に線溶を促進する因子が母体血管内に存在すると、全身の血管で凝固因子が消費され子宮の血管内に血栓が産生されない状態となるか、あるいはいったん形成された血栓が溶解してしまうことになる。結果として子宮が収縮しても血管内に血栓が存在しないため出血が持続することになる。真木は凝固異常に伴う血管平滑筋弛緩を coagulo-vasculatony と命名した¹⁾。血管平滑筋弛緩は臨床所見としては播種性血管内凝固(DIC)型の後産期出血といえる。胎盤娩出後、裂傷もないのにサラサラした出血があり、その後急速にDIC、弛緩出血に進行するパターンが多い。子宮平滑筋弛緩(myoatony)と血管平滑筋弛緩(coagulo-vasculatony)の差異を図2に示した。血管平滑筋弛緩では凍結新鮮血漿(FFP)を投与すると子宮の収縮が改善することを経験するが、これはFFP投与で凝固線溶の異常が改善され子宮の収縮が促進されたと考えられる。

われわれの関連施設で行った弛緩出血120例の検討では出血量が2,000~3,000 mLの弛緩出血でもDICが10%程度に発生していた(図3)。産科DICは必ずしも大出血による希釈性の凝固因子低下だけでないことを示唆している。すなわちDIC→子宮弛緩症→弛緩出血という経過の症例があり、このような例では早期のDIC対策が重症化の防止に重要である。

DICが大量出血よりも先行する原因は凝固因子、線溶因子を活性化する生理活性物質が母体血液に流入することが考えられる。それを惹起する最も可能性のある生理活性物質は羊水と胎盤組織であろう。

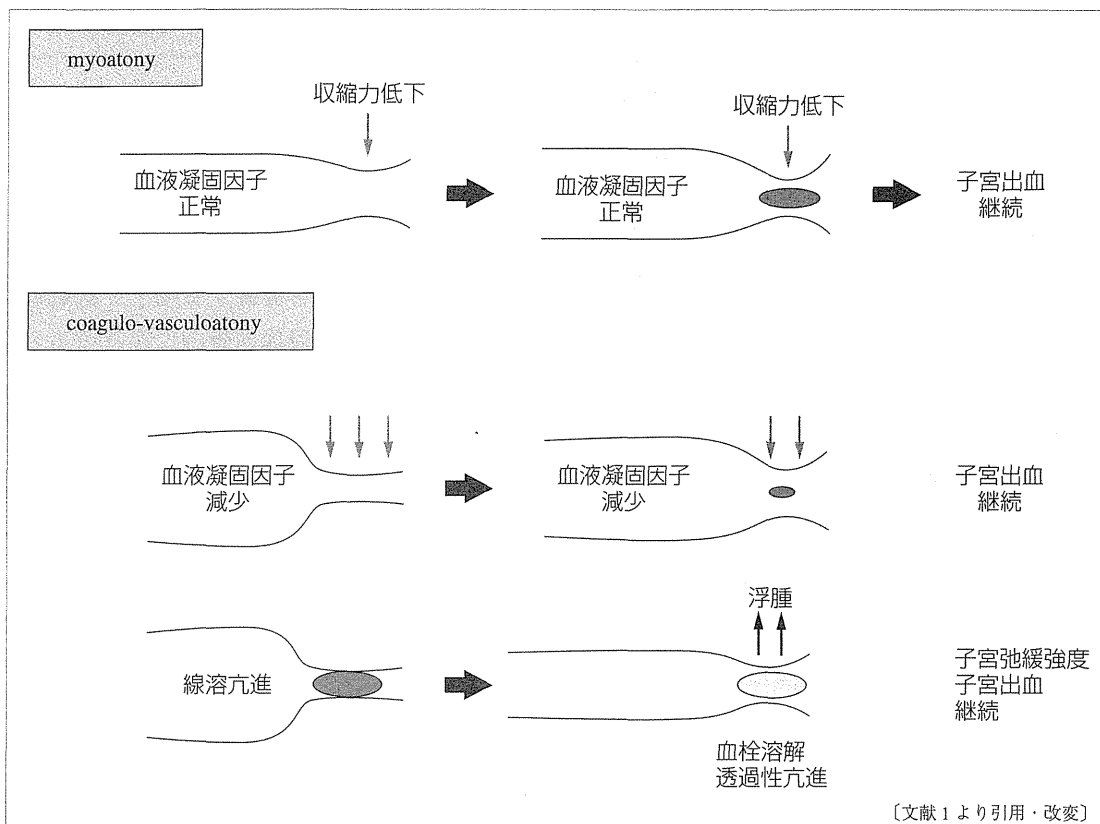


図2 子宮平滑筋弛緩による弛緩出血と血管平滑筋弛緩による弛緩出血の差異

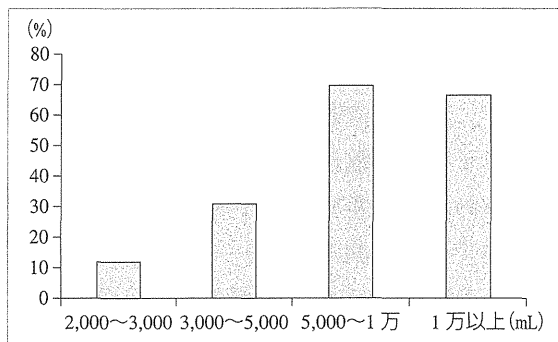


図3 分娩時出血量とDICの発生率

羊水によるDICの発生機序は以下のように想定されている。頸管からの母体血中あるいは組織への羊水流れにより子宮にアナフィラクトイド反応が発生し、凝固線溶因子が活性化する。これが全身性に発生すれば通常の羊水塞栓症となる。このアナフィラクトイド反応が子宮中心に発生すると子宮内の血管内の線溶が亢進

し血管平滑筋弛緩となり子宮腔内へ大量の出血をきたし弛緩出血の状態となる²⁾。血管平滑筋弛緩(DIC型後産期出血)で子宮を摘出した症例の子宮組織を解析すると以下のようなことが判明している。子宮静脈に羊水成分の塞栓がみられ、子宮間質に広く好中球の浸潤がみられる³⁾。さらに補体C5a受容体染色(アナフィラクトイド反応の指標となる)を行うと子宮の間質細胞や遊走細胞、血管内皮にC5a受容体が陽性となる(投稿中)。血管平滑筋弛緩による弛緩出血には羊水によるアナフィラクトイド反応が原因となるものがあり、それは子宮を中心とした羊水塞栓症ではないかと推察できる。このような病態をわれわれは子宮型羊水塞栓症とよぶことを提唱している。羊水流入あるいは接触後の母体異常反応について図4に示した。

胎盤成分の流入による弛緩出血の発生は常位

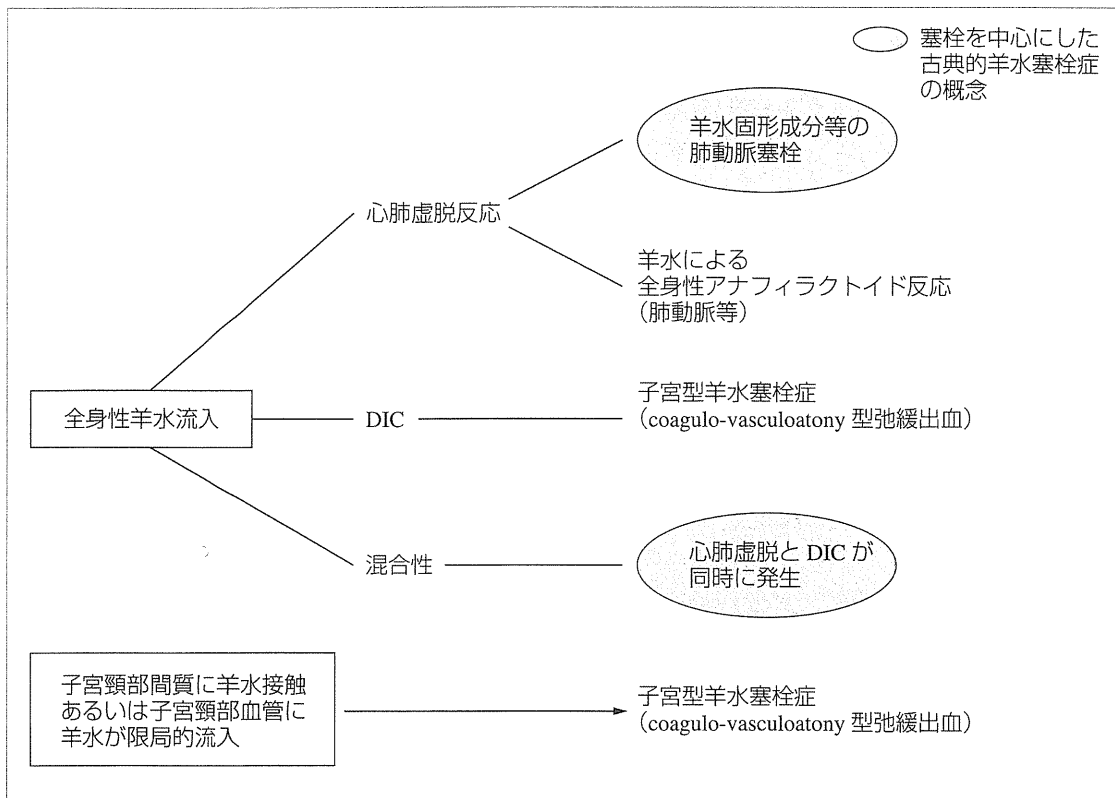


図4 羊水流入あるいは接触後の母体異常反応

胎盤早期剥離でみられる。胎盤の早期剥離により胎盤由来の組織因子が子宮の血管に流入し子宮血管内で凝固・線溶が亢進しDICが発生し血管平滑筋弛緩となる。常位胎盤早期剥離の初期に子宮は血栓形成で硬くなるが、時間の経過とともに線溶が亢進し子宮弛緩状態となり弛緩出血が発生する。

峡部裂傷(深部頸管裂傷)による弛緩出血

峡部の裂傷により持続性の子宮出血が起こり、初期は峡部に血腫が形成されるため、だるま型の子宮となる(図5)。

発生当初は子宮体部の収縮は維持されていることが多いが、その後弛緩状態に移行し弛緩出血となる。この機序は不明であるが、子宮峡部は頸部と体部を繋ぐコントロールタワーであり自律神経が密集している。峡部の裂傷によりが

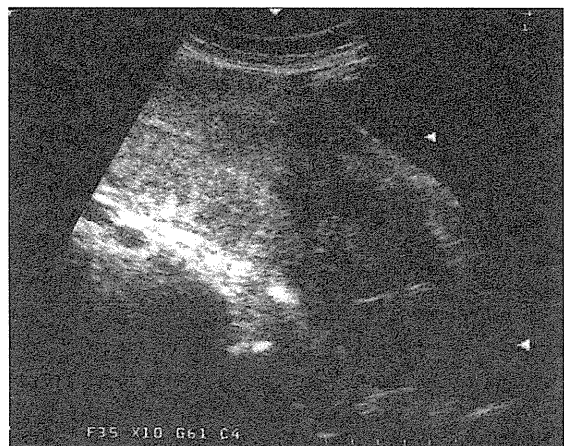


図5 峡部裂傷によるだるま型子宮

体部へ通じる神経経路が傷害され子宮を弛緩状態に導くことが考えられる。また峡部の裂傷は羊水が子宮組織内に流入しやすいことから子宮型羊水塞栓症が発生する可能性もある。いずれにしても峡部の裂傷の診断は難渋することが多く治療が後手に回ることが多い。また子宮弛緩

症やDICも起こりやすいので、分娩後に頸管裂傷がなく子宮内腔から鮮血性の出血があり、エコーでだるま型の血腫をみたら峡部の裂傷と判断する。対応としてはメトロリントルを子宮腔内に挿入し圧迫し1次止血を試みる。ガーゼによる圧迫よりも奏功することが多い。DICが発生しやすいのでフィブリノーゲン値、FDP、D-dimer、血小板は必ず測定する。異常値があればアンチトロンビンやFFPを早めに投与する。メトロリントル挿入とDIC対策で止血が得られることが多いが、これらの処置でも出血する場合は子宮動脈塞栓術や開腹術を行う。

謝辞

MRI、超音波画像を提供していただいた徳永

直樹氏に深謝する。

●文 献

- 1) 真木正博・他：妊産婦の凝血能と弛緩出血。日本産科婦人科学会東北地方部会誌 1961；9：51-54.
- 2) Kanayama N, et al：Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years：significance of amniotic fluid embolism.. J Obstet Gynaecol Res 2011；37：58-63.
- 3) 金山尚裕：DIC型後産期出血は子宮型羊水塞栓症か？産科と婦人科 2011；83：1253-1259.

● 著者連絡先

〒431-3192

静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学医学部産婦人科

金山尚裕



わかりやすい予防接種 (改訂第4版)

帝京大学附属溝口病院小児科教授 渡辺 博 著

●A5判・170頁・定価2,100円(本体2,000円)税5% ISBN978-4-7878-1833-1

●好評書籍の改訂第4版。予防接種に関する基礎知識や具体的な指導・注射方法に加え、Hib、ヒトパピローマ、結合型肺炎球菌ワクチンなど新しいワクチン情報、また予防接種スケジュール表を新たに追加した。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail:eigyobu@shindan.co.jp

(11.04)

Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in pregnant women during caesarean section – a promising new method of maternal monitoring

Kaori Yamazaki^{1†}, Kazunao Suzuki^{1†}, Hiroaki Itoh¹, Keiko Muramatsu¹, Kotomi Nagahashi¹, Naoaki Tamura¹, Toshiyuki Uchida¹, Kazuhiro Sugihara¹, Hideki Maeda² and Naohiro Kanayama¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, and ²Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan

Summary

Correspondence

Hiroaki Itoh, Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Higashi-ku, Hamamatsu 341-3192, Japan

E-mail: hitou-endo@umin.ac.jp

[†]First two authors equally contributed to the study.

Accepted for publication

Received 07 March 2012;

accepted 20 August 2012

Key words

brain; caesarean section; near-infrared spectroscopy; oxygenation; pregnancy

Time-resolved spectroscopy (TRS-20) measures tissue oxygen saturation (%) by evaluating the absolute concentrations of oxygenated, deoxygenated and total haemoglobin based on measurement of the transit time of individual photons through a tissue of interest. We measured tissue oxygen saturation in the prefrontal lobes of the brain by TRS-20 in eighteen pregnant women during caesarean section. In a case of placenta previa, massive bleeding immediately decreased cerebral oxygen saturation from 67.2% to 54.2%, but did not alter peripheral tissue oxygenation as measured by pulse oximetry. Four cases of pre-eclampsia revealed chronic changes in elevated base levels of cerebral oxygen saturation, though peripheral oxygen saturation was similar to that in normotensive pregnant women. Average cerebral oxygen saturation in the cases of pre-eclampsia before the introduction of anaesthesia was 73.6 ± 4.4 (SD)% ($n = 4$), significantly higher than in normotensive pregnant women, $67.2 \pm 4.3\%$ ($n = 13$, $P < 0.05$). Z-scores of cerebral oxygen saturation prior to anaesthesia positively correlated with those of systolic or diastolic blood pressure. TRS-20 could detect acute as well as chronic changes in brain oxygen saturation in response to pregnancy-associated complications.

Introduction

Caesarean section is the most frequently performed laparotomy in modern medicine. However, during the procedure, pregnancy-specific complications can suddenly affect maternal brain circulation, such as hypertensive encephalopathy associated with eclampsia (Marik, 2009), intracerebral haemorrhage (Marik, 2009), cardiopulmonary shock caused by amniotic fluid embolism (Lee et al., 2010), disseminated intravascular coagulation, massive blood loss as a result of uterine atonic bleeding or operative procedure of placenta previa or accreta (Nisar & Sohoo, 2009), etc., in addition to complications from the anaesthesia, such as hypotension, desaturation, anaphylaxis, etc. (Chau-in et al., 2010; Chow et al., 2011). These complications can occur suddenly even in low-risk pregnancies. Indeed, maternal brain damage during caesarean section has been reported (Roopnarinesingh et al., 1991). Moreover, it is recommended that a perimortem caesarean delivery be performed within 4 min of maternal cardiac arrest, which could improve maternal as well as neonatal outcomes (Katz

et al., 1986, 2005). Therefore, appropriate monitoring of the oxygenation of organs critical to maternal mortality and motility, that is, the brain, is needed to prepare for any sudden deterioration in maternal cerebral circulation.

The monitoring of brain oxygenation in perioperative care has undergone radical change in recent years owing to the introduction of non-invasive measurement techniques, particularly near-infrared spectroscopy (NIRS) (Jobsis, 1977) and its subsequent application to the assessment of tissue oxygenation during anaesthesia (Lovell et al., 1997a,b; (Madsen & Secher, 1999). In NIRS, the different absorptive properties of oxygenated and deoxygenated haemoglobin are used to evaluate oxygen metabolism. NIRS has been utilized in various clinical fields all over the world (Mathieu & Mani, 2007; Vardi & Nini, 2008). A number of approaches to measuring tissue oxygenation using several types of NIRS have been proposed; that is, continuous wave near-infrared spectroscopy (Miura et al., 2000) by which only relative values of tissue oxygenation can be measured; phase-modulated spectroscopy (Franceschini et al., 2002) by which amplitude signals for

phase, intensity and depth of modulation after passage can be measured; and tissue oxygen index, by which we successfully assessed the relative oxygenation of the human and porcine placenta in normal and pathological states, such as foetal growth restriction (Kawamura et al., 2007; Kakogawa et al., 2010a), placental chorangiosis (Suzuki et al., 2009), acute foetal hypoxia (Suzuki et al., 2012) and pregnancy-induced hypertension (Kakogawa et al., 2010b). With these methods, for converting the absorption of light to absolute concentrations of total haemoglobin and oxyhaemoglobin, it is necessary to measure the path length of light from the source to detector, because path length has been shown to be affected by factors such as skin and subcutaneous fat (McCully & Hamaoka, 2000). Therefore, the absolute concentration of oxygenated and deoxygenated haemoglobin cannot be accurately determined and the relative status of tissue oxygenation assessed, because path length cannot be measured.

By contrast, TRS-20, a new near-infrared time-resolved spectroscopic system, has high data acquisition and can calculate tissue oxygen saturation by evaluating the absolute concentrations of oxygenated, deoxygenated and total haemoglobin through measuring the transit time of photons through a tissue of interest (Oda et al., 1999, 2000; Hamaoka et al., 2000; Ijichi et al., 2005a,b; Yamada et al., 2008).

In this study, it was hypothesized that measurements of tissue oxygen saturation by TRS-20 in the prefrontal lobes of pregnant women undergoing a caesarean section are promising for the conventional assessment of changes in brain oxygenation in response to acute and/or chronic pregnancy-associated complications. To test the hypothesis, we measured tissue oxygen saturation in the brains of eighteen pregnant women during caesarean deliveries.

Materials and methods

Subjects

Eighteen pregnant women 23–42 years old (mean age 33.4 ± 5.7 years) who underwent a caesarean section at Hamamatsu University Hospital from May 2010 to January 2011 were enrolled (Table 1). Fourteen of the women were normotensive and underwent a caesarean delivery because of a previous caesarean section (nine cases), foetal growth restriction (two cases), twins (one case) and placenta previa (two cases). One case of placenta previa, in which the patient suffered massive bleeding (3750 ml), was assessed independently of the other thirteen normotensive cases (no more than 1760 ml blood loss) (Table 1). Four pregnancies were complicated with pre-eclampsia diagnosed according to the Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (High Blood Pressure Education Program Working Group, 2000) (Table 1). Informed consent was obtained after full explanation of the study.

Table 1 Clinical features of the subjects.

Group	<i>n</i>	Age	Weeks of gestation	Total bleeding (ml)
Normotensive	13	31.5 ± 11.5	36.4 ± 8.4	668.9 ± 721.1 (280–1760)
Normotensive with massive bleeding	1	35	36	3750
Pre-eclampsia	4	33.8 ± 8.8	36.6 ± 5.5	711.3 ± 221.3 (490–850)

Fluid loading (ml kg^{-1}) was illustrated in the middle panel of each Figure. After initial use of 500 ml SALINHES fluid solution 6%® (Furesenius Kabi Japan, Tokyo, Japan; Table 2A), BICARBON® (AJINOMOTO Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo Japan; Table 2B) was used through the operation (Figs 1 and 3). Saviozol Injection® (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan, Table 2C) was used in cases of massive bleeding (Fig. 2). The procedures of anaesthesia and operation and/or administration of phenylephrine were described in the lower panel of each Figure.

Measurements

Regional cerebral blood flow was estimated by measuring oxygenated haemoglobin, deoxygenated haemoglobin and total haemoglobin concentrations in the prefrontal lobes using TRS-20 (Hamamatsu Photonics K.K., Japan) (Oda et al., 1999, 2000). Two fibre optic bundles (optodes), emitting and collecting near-infrared pulsed laser light, were fixed on both sides of the forehead of pregnant women with an interoptode distance of 4 cm. TRS-20 was used to evaluate the oxygenation of the prefrontal lobes, because hair could affect the transit time of each photon. Brain tissue oxygenation was calculated and expressed as a percentage by evaluating absolute

Table 2 Fluids used during the operation.

Ingredient	In 500 ml (g)
(A) SALINHES fluid solution 6%® (Furesenius Kabi Japan)	
Hydroxyethylated Starch 70000	30.00
Sodium chloride	4.5
(B) BICARBON® (AJINOMOTO Pharmaceutical Co., Ltd)	
Sodium chloride	3.07
Potassium chloride	0.15
Calcium chloride hydrate	0.11
Magnesium chloride	0.051
Sodium hydrogen carbonate	1.05
Sodium citrate hydrate	0.245
(C) Saviozol Injection® (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd)	
Dextran40	15.00
Calcium chloride hydrate	0.10
Potassium chloride	0.15
Sodium chloride	3.00
L-Lactate ⁻	1.55

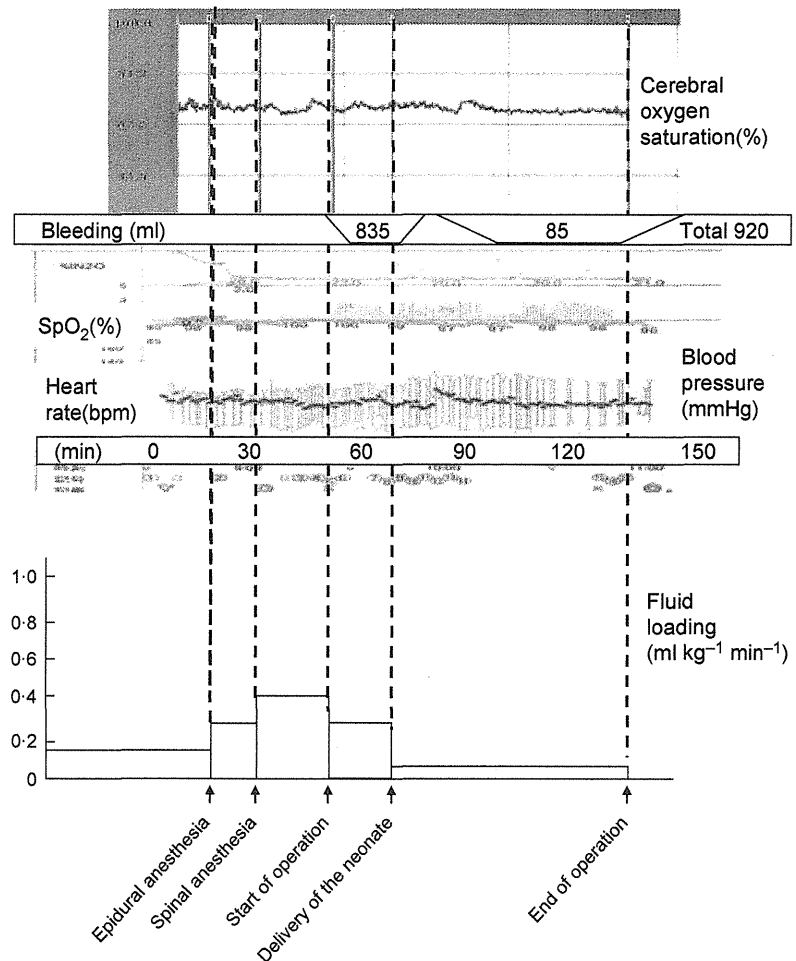


Figure 1 Changes in cerebral tissue oxygen saturation during a caesarean section in a normotensive pregnant woman with ordinary bleeding.

concentrations of oxygenated haemoglobin, deoxygenated haemoglobin and total haemoglobin. In brief, the light source is a graded index type single fibre with a numerical aperture (NA) of 0.25 and a core 200 μm in diameter, and the light detector is a bundle of fibre with a diameter of 3 mm and NA of 0.21. Finally, a set of histograms of photon flight time, known as a re-emission profile, was recorded. One temporal re-emission profile includes 1024 time channels spanning about 10 ns in steps of about 10 ps. In this study, the emerging light was collected over a period of 2 s to exceed at least one thousand counts of photons at the peak channel of the re-emission profiles. The instrumental response was measured with an input fibre placed opposite the receiving fibre through a neutral density filter. The instrumental response of the TRS-20 system was around 150 ps FWHM at each wavelength. The mean optical path length was calculated from the difference between the centre of gravity of the measured re-emission profile and that of the instrumental response. Changes in oxygenated haemoglobin, deoxygenated haemoglobin, total haemoglobin and the sum of oxygenated haemoglobin and deoxygenated haemoglobin were calculated using photon intensity and mean path length.

© 2012 The Authors

Clinical Physiology and Functional Imaging © 2012 Scandinavian Society of Clinical Physiology and Nuclear Medicine 33, 2, 109–116

The oxygenation of maternal peripheral haemoglobin was measured by pulse oximetry at the fingertips (IntelliVue X2; PHILIPS Electronics Japan, Tokyo, Japan). A cuff was placed around the upper arm and blood pressure was measured intermittently (IntelliVue X2; PHILIPS Electronics Japan). The measurements started before the introduction of anaesthesia and continued until the end of the caesarean section.

Approval

The Ethics Committee of the Hamamatsu University School of Medicine approved the use of an optimal density of near-infrared rays up to 200 mW cm^{-2} for assessing foetuses by the transabdominal approach. We used TRS-20 in this study, because the optimal density of TRS-20 is $<25 \text{ mW cm}^{-2}$, much lower than 200 mW cm^{-2} .

Statistical analysis

Data are expressed as means \pm SDs, and the statistical significance of differences between two mean values was assessed using the Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test, as

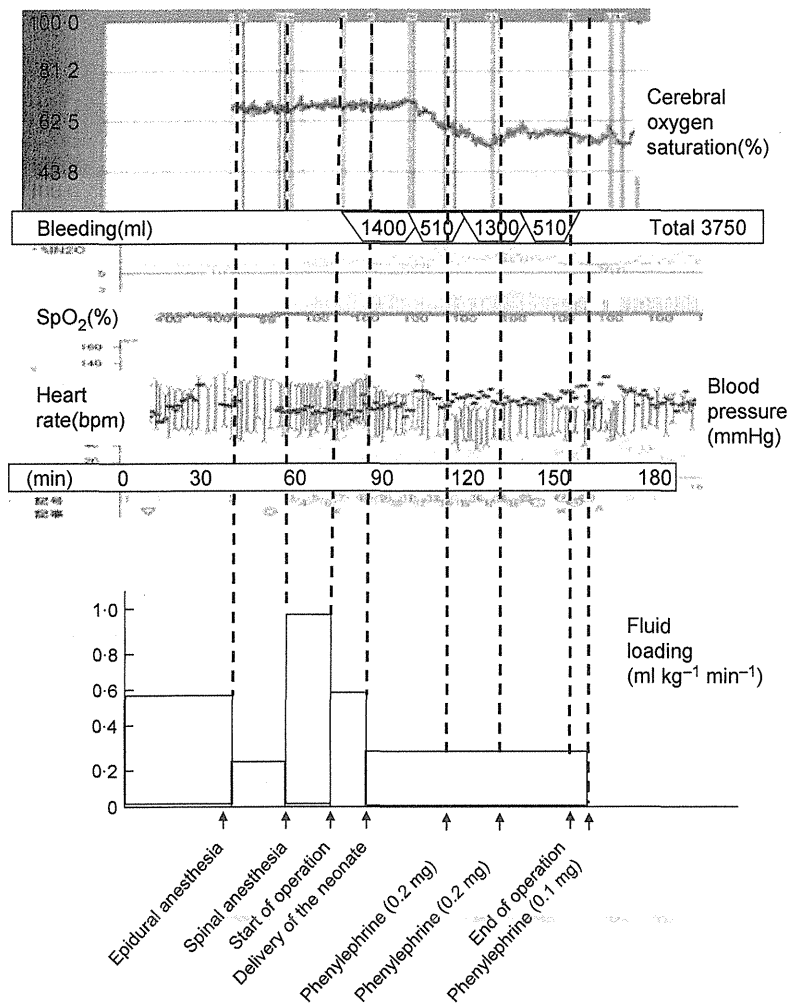


Figure 2 Changes in cerebral tissue oxygen saturation during a caesarean section in a normotensive pregnant woman with massive (3750 ml) bleeding. The blood transfusion was carried out after the operation.

appropriate. Z-scores were calculated using the formula $[(\text{data} - \text{mean of the population}) / (\text{standard deviation of the population})]$ (Larsen, 2000). Spearman's rank correlation coefficient was calculated between z-scores of two different parameters. A P value of <0.05 was regarded as statistically significant.

Results

Cerebral oxygen saturation in normotensive women with ordinary bleeding during a caesarean section

Figure 1 shows representative changes of tissue oxygen saturation in the prefrontal lobes of normotensive pregnant women. Average cerebral tissue oxygenation was 67.2 ± 4.3 (SD)% ($n = 13$) before the anaesthesia and $66.3 \pm 4.2\%$ ($n = 13$) after the operation. This decrease was not significant. A baseline ripple was observed in cerebral tissue oxygen saturation throughout, with no remarkable changes observed during the operative procedures (Fig. 1). By contrast, a rather stable baseline was observed in peripheral tissue oxygen saturation by pulse oximetry (97–100%) (Fig. 1).

Change of cerebral oxygen saturation in a normotensive pregnant woman with massive bleeding during a caesarean section

Figure 2 shows changes of tissue oxygen saturation in the prefrontal lobes of a pregnant woman with placenta previa who suffered massive atonic bleeding after closing the uterine suture. In accordance with the rapid increase in atonic bleeding, cerebral tissue oxygen saturation began to decrease from 67.2% to 54.2% and remained low until the end of the operation (Fig. 2). Interestingly, the increased bleeding did not affect peripheral tissue oxygen saturation determined by pulse oximetry (99–100%) (Fig. 2).

Cerebral oxygen saturation in women with pre-eclampsia during a caesarean section

Figure 3 shows representative changes of tissue oxygen saturation in the prefrontal lobes of pregnant women with pre-eclampsia. Average cerebral oxygen saturation before the anaesthesia was 73.6 ± 4.4 (SD)% ($n = 4$), significantly

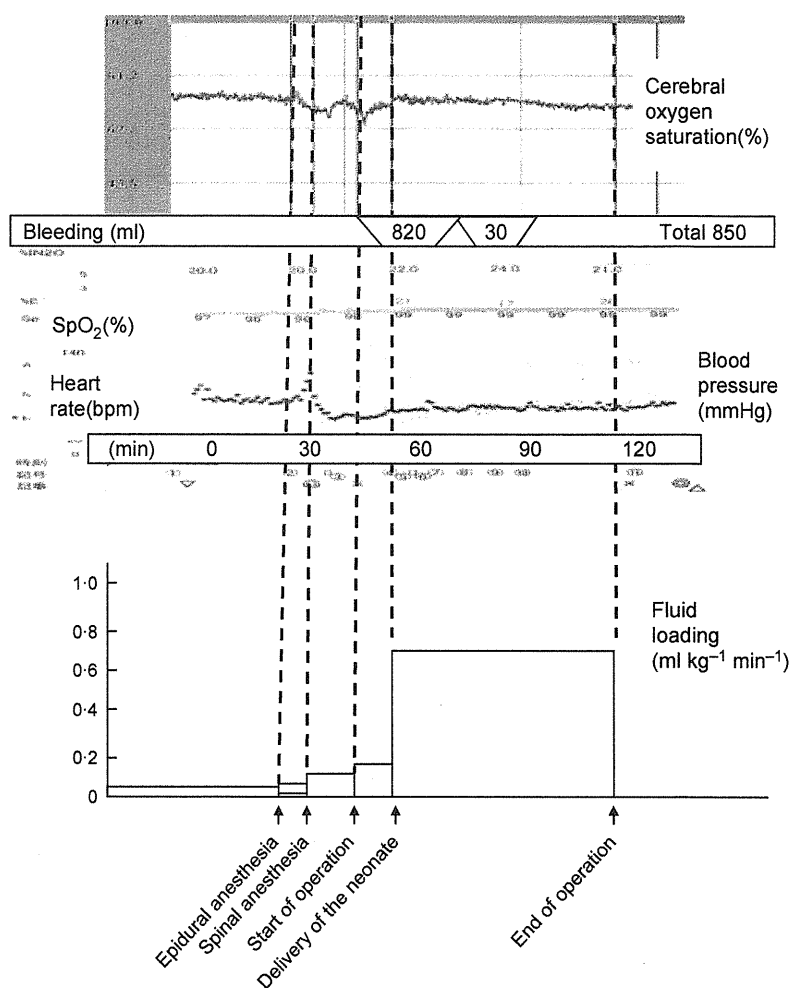


Figure 3 Changes in cerebral tissue oxygen saturation during caesarean section in a pregnant woman complicated with pre-eclampsia.

higher than in normotensive pregnant women, $67.2 \pm 4.3\%$ ($n = 13$, $P < 0.05$). Average cerebral oxygen saturation decreased slightly from the introduction of anaesthesia, $73.6 \pm 4.4\%$ ($n = 4$), to the end of the operation, $72.7 \pm 5.1\%$ ($n = 4$), but not significantly. Transient decreases were observed in the cerebral tissue oxygen saturation approximately in accordance with the transient decrease in blood pressure (Fig. 2). By contrast, a rather stable baseline (98–100%) was observed in peripheral tissue oxygen saturation by pulse oximetry (Fig. 3).

Correlation between z-scores of cerebral tissue oxygen saturation and of systolic or diastolic blood pressure in all the pregnant women enrolled

Z-scores of systolic blood pressure positively correlated with those of cerebral tissue oxygenation ($P < 0.05$; Fig. 4a). Z-scores of diastolic blood pressure positively correlated with those of cerebral tissue oxygenation ($P < 0.05$; Fig. 4b). There was no significant correlation between z-scores of systolic or

diastolic pressure and those of peripheral tissue oxygenation by pulse oximetry (data not shown).

Discussion

In the present study, we successfully measured tissue oxygen saturation in the prefrontal lobes of pregnant women using TRS-20 during the perioperative period of caesarean deliveries. Both acute and chronic changes in maternal circulatory status affected cerebral oxygenation. Acute massive bleeding rapidly decreased cerebral oxygen saturation (Fig. 2) and chronic pre-eclampsia significantly elevated the baseline of oxygenation in parallel with an increase in blood pressure (Figs 3 and 4a,b). Cerebral oxygen saturation decreased soon after the progress of massive bleeding, while it was not associated with the changes of fluid loading, administration of phenylephrine, nor procedures of anaesthesia and operation (Fig. 2). Nevertheless, these critical changes did not affect maternal peripheral oxygen saturation measured by pulse oximetry (Figs 1–3), frequently used by anaesthesiologists to

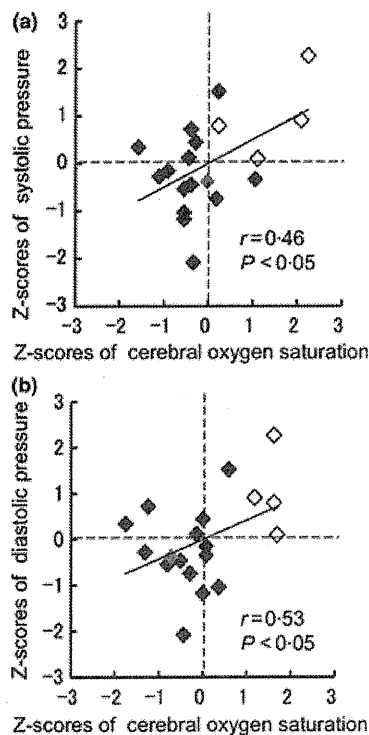


Figure 4 Correlation between z-scores of cerebral tissue oxygen saturation and those of systolic (a) and diastolic (b) blood pressure before introduction of anaesthesia in all the pregnant women enrolled. Black lozenges indicate normotensive pregnant women with ordinary bleeding. The grey lozenge indicates a normotensive pregnant woman with massive bleeding (3750 ml). White lozenges indicate pregnant women with pre-eclampsia.

obtain information on maternal circulation (Pedersen et al., 2009) in addition to the cardiovascular information from continuous electrocardiography and intermittent/continuous measurements of blood pressure. Indeed, a systemic review of the literature shows that pulse oximetry can detect hypoxaemia and related events but cannot improve the outcome of patients in surgery (Bardenheuer & Brack, 1996). One reason for this could be that information on the peripheral oxygenation of maternal haemoglobin dose not always represent the tissue oxygenation of critical and sensitive organs, such as the brain and splanchnic organs (Wilson & Shapiro, 2001). As TRS-20 could detect a rapid decrease in cerebral tissue oxygenation in response to massive bleeding during a caesarean section even though peripheral oxygenation did not change, it would provide the timely as well as appropriate information for the clinical intervention to prevent brain damage even in cases of unexpected sudden maternal deterioration. A large-scale cohort study is necessary to clarify the sensitivity and specificity of TRS-20 in response to the amount of bleeding during caesarean section. It was reported that TRS-20 could be a promising sensor in the assessment of vasospasm in subarachnoid haemorrhage (Yokose et al., 2010) and the effect of treatment for cerebral arteriovenous fistula (Hoshino et al., 2010).

It is reasonable that the acute decrease in circulating blood caused by massive blood loss decreased cerebral tissue oxygenation (Fig. 2); however, it was a paradox that pre-eclampsia elevated the baseline of cerebral tissue oxygen saturation (Fig. 3). NIRS revealed that cerebral oxygenation decreases with brain ischaemia (Pennekamp et al., 2009) but could increase in cerebral hyperperfusion syndrome (Ogasawara et al., 2003; Komoribayashi et al., 2006; Pennekamp et al., 2009). Interestingly, increasing evidence has revealed the possible involvement of cerebral hyperperfusion in pre-eclampsia/eclampsia, especially when complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (Takeuchi et al., 2005; Bartynski, 2008a,b). Recently, it was hypothesized that maternal hypertension leads to failed vascular autoregulation, and subsequent hyperperfusion, with endothelial injury/vasogenic oedema in PRES (Bartynski, 2008b). Currently, this hypothesis is more popular than the classical one that vasoconstriction and hypoperfusion lead to brain ischaemia and subsequent vasogenic oedema in PRES (Bartynski, 2008b). As there were few clinical symptoms of eclampsia or encephalopathy associated with PRES in the present four cases of pre-eclampsia, we did not carry out brain MRI and so no information is available regarding the presence or absence of brain oedema. Nevertheless, the high baseline of cerebral tissue oxygen saturation suggests that a tendency for cerebral hyperperfusion might exist in the greater part of pre-eclampsia even without apparent clinical symptoms of encephalopathy. As the increase in cerebral tissue oxygen saturation paralleled the rise in blood pressure (Fig. 4a,b), there might be a dose-dependent causative association between elevated blood pressure and possible cerebral hyperperfusion in women. A larger cohort is necessary to test this speculation.

The present results should be interpreted with caution, because two fibre optic bundles (optodes) were fixed on the forehead of pregnant women to evaluate oxygenation saturation in the prefrontal lobes considering that hair could affect the transit time of each photon and that it would be convenient for routine monitoring in caesarean section. However, the oedema usually predominates in the parietal and occipital regions of the brain in PRES (Bartynski, 2008a). Therefore, a different study design is preferable to clarify further the possible association between elevated cerebral tissue oxygenation and PRES or its preceding changes.

In conclusion, we applied TRS-20 to eighteen pregnant women during caesarean deliveries and successfully measured oxygenation saturation in the prefrontal lobes of the brain. Massive bleeding immediately and markedly decreased cerebral oxygen saturation, while peripheral oxygen saturation remained stable. Four cases of pre-eclampsia revealed chronic changes in the baseline of cerebral oxygen saturation, while peripheral oxygen saturation was similar to that in normotensive pregnant women. As TRS-20 can detect both acute and chronic changes of brain oxygen saturation in response to pregnancy-associated complications, it is a promising new tool for maternal monitoring in caesarean deliveries.

Acknowledgments

The authors thank Mrs Nahoko Hakamada, Mrs Yumiko Yamamoto, Mrs Naoko Kondo, Mrs Miuta Sawai, Mrs Kazuko Sugiyama and Mrs Yoriko Morishima for secretarial or technical assistance. This study was supported in part by Grants-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports, Japan (No. 22591820, No. 21390322 and No. 23659534) and grants from the Kanzawa

Medical Research Foundation, Society for Women's Health Science Research, The Food Science Institute Foundation, and Hamamatsu Foundation for Science and Technology Promotion.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Bardenheuer HJ, Brack A. Problems and limits in noninvasive oxygen monitoring. *Anaesthetist* (1996); **45**: 614–625.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* (2008a); **29**: 1036–1042.
- Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* (2008b); **29**: 1043–1049.
- Chau-in W, Hintong T, Rodanant O, Lekprasert V, Punjasawadwong Y, Charuluxananan S, Tanudsintum S. Anesthesia-related complications of caesarean delivery in Thailand: 16,697 cases from the Thai Anaesthesia Incidents Study. *J Med Assoc Thai* (2010); **93**: 1274–1283.
- Chow L, Farber MK, Camann WR. Anesthesia in the pregnant patient with hematologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* (2011); **25**: 425–443.
- Franceschini MA, Boas DA, Zourabian A, Diamond SG, Nadgir S, Lin DW, Moore JB, Fantini S. Near-infrared spirometry: non-invasive measurements of venous saturation in piglets and human subjects. *J Appl Physiol* (2002); **92**: 372–384.
- Hamaoka T, Katsumura T, Murase N, Nishio S, Osada T, Sako T, Higuchi H, Kurosawa Y, Shimomitsu T, Miwa M, Chance B. Quantification of ischemic muscle deoxygenation by near infrared time-resolved spectroscopy. *J Biomed Opt* (2000); **5**: 102–105.
- High Blood Pressure Education Program Working Group. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (2000); **183**: S1–S22.
- Hoshino T, Sakatani K, Yokose N, Awano T, Nakamura S, Murata Y, Kano T, Katayama Y. Changes in cerebral blood oxygenation and hemodynamics after endovascular treatment of vascular malformation measured by time-resolved spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* (2010); **662**: 491–496.
- Ijichi S, Kusaka T, Isobe K, Islam F, Okubo K, Okada H, Namba M, Kawada K, Imai T, Itoh S. Quantification of cerebral hemoglobin as a function of oxygenation using near-infrared time-resolved spectroscopy in a piglet model of hypoxia. *J Biomed Opt* (2005a); **10**: 024026.
- Ijichi S, Kusaka T, Isobe K, Okubo K, Kawada K, Namba M, Okada H, Nishida T, Imai T, Itoh S. Developmental changes of optical properties in neonates determined by near-infrared time-resolved spectroscopy. *Pediatr Res* (2005b); **58**: 568–573.
- Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* (1977); **198**: 1264–1267.
- Kakogawa J, Sumimoto K, Kawamura T, Minoura S, Kanayama N. Noninvasive monitoring of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol* (2010a); **27**: 463–468.
- Kakogawa J, Sumimoto K, Kawamura T, Minoura S, Kanayama N. Transabdominal measurement of placental oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol* (2010b); **27**: 25–29.
- Katz VL, Dotters DJ, Droegemueller W. Perimortem cesarean delivery. *Obstet Gynecol* (1986); **68**: 571–576.
- Katz V, Balderston K, DeFreest M. Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol* (2005); **192**: 1916–1920, discussion 1920–1921.
- Kawamura T, Kakogawa J, Takeuchi Y, Takani S, Kimura S, Nishiguchi T, Sugimura M, Sumimoto K, Kanayama N. Measurement of placental oxygenation by transabdominal near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol* (2007); **24**: 161–166.
- Komoriyayashi N, Ogasawara K, Kobayashi M, Saitoh H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* (2006); **26**: 878–884.
- Larsen RJ, Marx ML. *An Introduction to Mathematical Statistics and Its Applications*, 3rd edn. (2000). Prentice Hall, Upper Saddle River.
- Lee JH, Yang HJ, Kim JH, Lee SY, Gill HJ, Kim BK, Kim MG. Amniotic fluid embolism that took place during an emergent Cesarean section - A case report. *Korean J Anesthesiol* (2010); **59**(Suppl): S158–S162.
- Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Continuous measurement of cerebral oxygenation by NIRS during induction of anaesthesia. *Adv Exp Med Biol* (1997a); **428**: 213–218.
- Lovell AT, Owen-Reece H, Elwell CE, Smith M, Goldstone JC. Predicting oscillation in arterial saturation from cardiorespiratory variables. Implications for the measurement of cerebral blood flow with NIRS during anaesthesia. *Adv Exp Med Biol* (1997b); **428**: 629–638.
- Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol* (1999); **58**: 541–560.
- Marik PE. Hypertensive disorders of pregnancy. *Postgrad Med* (2009); **121**: 69–76.
- Mathieu D, Mani R. A review of the clinical significance of tissue hypoxia measurements in lower extremity wound management. *Int J Low Extrem Wounds* (2007); **6**: 273–283.
- McCully KK, Hamaoka T. Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle? *Exerc Sport Sci Rev* (2000); **28**: 123–127.
- Miura H, Araki H, Matoba H, Kitagawa K. Relationship among oxygenation, myoelectric activity, and lactic acid accumulation in vastus lateralis muscle during exercise with constant work rate. *Int J Sports Med* (2000); **21**: 180–184.
- Nisar N, Sohoo NA. Emergency peripartum hysterectomy: frequency, indications and maternal outcome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* (2009); **21**: 48–51.
- Oda M, Yamashita Y, Nakano T, Suzuki A, Shimizu K, Hirano I, Shimomura F, Ohmae E, Suzuki T, Tsuchiya Y. Near infrared time-resolved spectroscopy system for tissue oxygenation monitor oxygenation monitor. *SPIE* (1999); **3597**: 611–617.
- Oda M, Yamashita Y, Nakano T, Suzuki A, Shimizu K, Hirano I, Shimomura F, Ohmae E, Suzuki T, Tsuchiya Y. Near infrared time-resolved spectroscopy system for tissue oxy-