

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΞΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΠΝΟΙΑ ΜΙΑ ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.

Πέτρου Α MD, PhD, Χριστοφορίδης Σ[#] PhD*

ABSTRACT

Pathophysiology of hypoxia during apnoea. A short review

Petrou A, Christoforidis S

The tremendous impact of hypoxia on any critical organ, namely the brain and the heart, are well known, at least because of their obvious result. The question asked by many: "For how long can the patient tolerate apnoea?" cannot be answered with certainty for any given patient. The long list of possible problems that may arise during the transport of O₂ from the anesthetic circuit to the very last cell of the human organism precludes any possibility of precise calculation. Hypoxia of critical tissues (the brain and the heart) has deleterious pathophysiologic effects on them. The abrupt and intense rise in systemic and pulmonary blood pressure combined with tachycardia, adds an excessive work load (and so an extra ATP deficit) to the myocardium. Thus it can increase morbidity from myocardial ischemia, rupture of aneurysms in the systemic and cerebral circulation, acute heart failure, pulmonary hypertension and failure of the right heart. The severity of these consequences may be augmented by the cellular effects of hypoxia like disruption of cell structure and sensitization to arrhythmias. The Central Nervous System accepts an excessive work load too. It has to fulfill auto regulation requirements: regulation of the perfusion pressure to the brain while systemic blood pressure presents with at least biphasic fluctuation during hypoxia and apnoea, manage the responses of reflex mechanisms, conservation of electrical activity in order to continue its central role as command center and sympathetic and parasympathetic outflow to the heart and other organs in gravely hypoxic conditions, over viewing hormonal and catecholamine discharge etc. All these responsibilities should have to be concluded in a milieu of strenuous efforts to conserve or replace ATP and get rid of the products of anaerobic metabolism. This is obviously a titanic work.

It could be more devastating, if all these procedures should be completed in subjects who may already suffer from serious derangements of their physiology like systemic hypertension, coronary artery disease, carotid artery disease,

*Αναισθησιολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Βιοχημικός, Λέκτορας Βιολογικής Χημείας,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

chronic pulmonary disease, diabetes mellitus, intracranial hypertension and cerebral oedema. And it becomes worse, when hypoxia and apnoea ensues in patients, who are trying to conserve homeostasis while

suffering from multiple trauma, sepsis or acute respiratory insufficiency. Finally, possibly under the systemic effects of anesthetic agents, cells of critical organs respond to protracted hypoxia with programmed cell death after stressful combat to retain structural and operational integrity.

Some anesthetic agents are considered to have protective effects to the brain and the heart against ischemic - reperfusion injury. Unfortunately, we are lacking almost any data on their possible positive or negative effect on hypoxemic hypoxia during apnoea.

A few agents have been discovered that could offer in time protection against hypoxia. Even less would be applicable in every day clinical practice, as the cases of difficult airway come up unexpectedly. So what should be done?

Apparently we should be able to understand and learn any critical information that has been discovered about the systemic effects of hypoxia and apnoea. And most important, we should make any effort to continuously apply structured and well organized procedures of administering anesthesia in order to minimize the rate of hypoxic accidents and their effect on human tissues that are obviously completely dependant on oxygen.

Συχνότητα και επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την υποξία κατά την άπνοια

Σε συνθήκες δύσκολου αεραγωγού ή μη οργανωμένης διαδικασίας εισαγωγής στην αναισθησία ή ταχείας εισαγωγής στην αναισθησία λόγω ειδικών συνθηκών, δεν είναι σπάνιο να παρατηρούνται σημαντικά επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης, άλλοτε άλλης διάρκειας. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η αδυναμία εξασφάλισης του αεραγωγού και κατά συνέπεια η αδυναμία αερισμού και οξυγόνωσης του ασθενή, αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου ή μόνιμης νευρολογικής βλάβης που σχετίζονται με την αναισθησία.

Σε μια μελέτη σε 2377 ασθενείς σε μεγάλο νοσοκομείο [1], οι 2136 ασθενείς που διασωληνώθηκαν επειγόντως αλλά και επιτυχώς (χωρίς να περιλαμβάνονται περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής και ανάνηψης) παρουσίασαν σε ποσοστό 13,1% σημαντική υποξία ($SpO_2 < 90\%$) και σε ποσοστό 4,4% βαρύτατη υποξία ($SpO_2 < 70\%$). Σε ποσοστό 1,5% εμφάνισαν σημαντική βραδυκαρδία ($KΣ < 40$ ή πτώση μεγαλύτερη από 20% σε σχέση με την τιμή ελέγχου) ενώ το 0,7% οδηγήθηκε τελικά σε καρδιακή ανακοπή. Στους ασθενείς που στη διαδικασία της διασωλήνωσης έγινε από λάθος οισοφάγεια διασωλήνωση (241 ασθε-

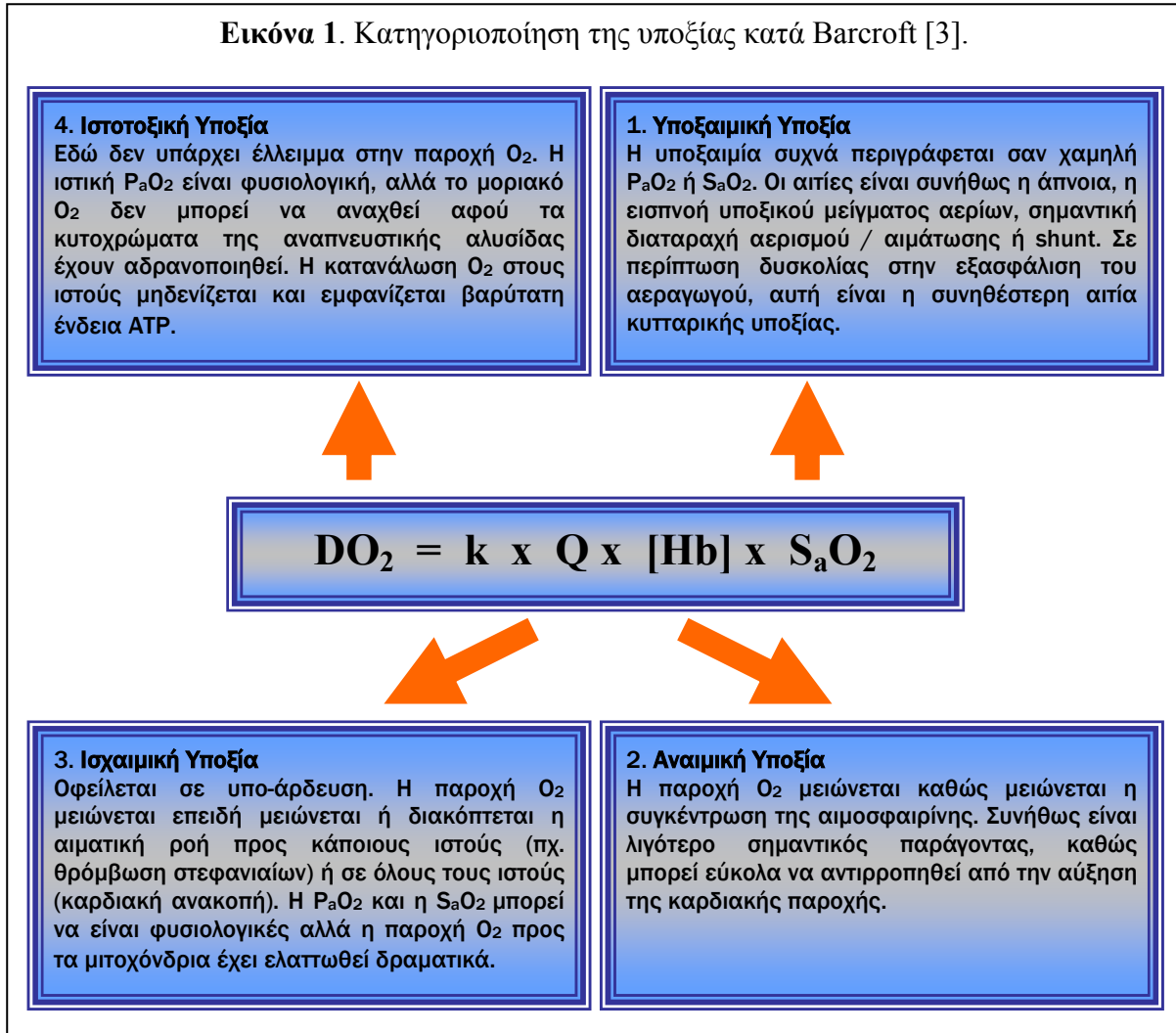
νείς, 10,2% του συνόλου), η σημαντική υποξία εμφανίστηκε σε 64,7%, η βαρύτατη υποξία σε 25%, η σημαντική βραδυκαρδία σε 21,3% και η καρδιακή ανακοπή σε 10,2% των ασθενών. Όταν οι οισοφάγειες διασωληνώσεις στον ίδιο ασθενή υπερέβαιναν την μία η συχνότητα των επιπλοκών αύξανε κατακόρυφα. Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης δεν χρησιμοποιήθηκαν ανιχνευτές CO_2 (ειδικά φίλτρα που μεταβάλλουν το χρώμα τους σε παρουσία CO_2 ή καπνογράφοι, φορητοί και μη) για την επιβεβαίωση της διασωλήνωσης της τραχείας, αλλά οι κλασσικές μέθοδοι της παρατήρησης της κίνησης του θώρακα και της ακρόασης των πνευμόνων. Όπως ακριβώς δηλαδή συμβαίνει σχεδόν παντού στις επείγουσες διασωληνώσεις εκτός χειρουργικών αιθουσών. Στο 20% αυτών των ασθενών χρησιμοποιήθηκε κάποιος ανταγωνιστής της νευρομυϊκής αγωγιμότητας (σουκινυλοχολίνη ή μη αποπλωτικός παράγοντας). Αυτό προφανώς υποδηλώνει μία προσήλωση των γιατρών στο δόγμα της διατήρησης της αυτόματης αναπνοής σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση εκτός χειρουργικής αίθουσας ή Μονάδας Εντατικής Θεραπείας αλλά αντιβαίνει σαφώς στη γνώση ότι η χρήση ανταγωνιστών της νευρομυϊκής αγωγιμότητας βελτιώνει σημα-

ντικά τις συνθήκες ενδοτραχειακής διασωλήνωσης που πραγματοποιείται επείγοντως.

Μια άλλη μελέτη σε 54 ασθενείς που δέχθηκαν ταχεία διασωλήνωση σε προνοσοκομειακό επίπεδο [2], διαπίστωσε αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης ($SpO_2 < 90\%$) σε ποσοστό

Στο σύντομη αυτή ανασκόπηση γίνεται μια προσπάθεια να προσεγγιστεί το θέμα και να αξιολογηθούν οι επιπτώσεις της υποξίας και της άπνοιας στα ζωτικά λειτουργικά συστήματα του οργανισμού αλλά και στην κυτταρική λειτουργία των νευρώνων.

Εικόνα 1. Κατηγοριοποίηση της υποξίας κατά Barcroft [3].



57% (31 ασθενείς) των περιπτώσεων με ενδιάμεση (median) διάρκεια 160 δευτερολέπτων. Στο 19% αυτών των ασθενών εμφανίστηκε σημαντική βραδυκαρδία ($KΣ < 50$) κατά τη διάρκεια του αποκορεσμού. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι το 84% αυτών των διασωληνώσεων χαρακτηρίστηκε «εύκολη διασωλήνωση».

Η φαινομενικά τόσο απλή ερώτηση «Πόσο χρόνο μπορεί να επιβιώσει ένας ασθενής σε άπνοια;» είναι πολύ δύσκολο να απαντηθεί, καθώς η οποιαδήποτε σχετική μελέτη θα προσέκρουε σε ηθικά απαράδεκτα δίλημματα.

Κατηγοριοποίηση της υποξίας.

Ο όρος υποξία αναφέρεται στην κλινική κατάσταση κατά την οποία η παροχή O_2 δεν μπορεί να ικανοποιήσει τις ενεργειακές ανάγκες των ιστών. Ο όρος υποξαιμία αναφέρεται στην μειωμένη μερική πίεση του O_2 στο αρτηριακό αίμα (P_{aO_2}). Η φυσιολογικά αναμενόμενη τιμή εξαρτάται από την ηλικία και υπολογίζεται κατά προσέγγιση από τον τύπο:

$$P_{aO_2}(\text{mmHg}) = 102 - [0,33 \times (\text{Ηλικία σε έτη})]$$

Σύμφωνα με την κατάταξη κατά Barcroft (Εικόνα 1) οι περιπτώσεις κυτταρικής υποξίας μπορούν να χωριστούν σε 4 κατηγορίες. Οι τρεις από αυτές αφορούν την παροχή O_2 προς τους ιστούς και η τέταρτη την χρησιμοποίηση του μέσα στο κύτταρο. Και οι τέσσερις αντιστοιχούν σε έναν από τους παράγοντες της εξίσωσης της Εικόνας 1 (εξαιρουμένου του παράγοντα k που μπορεί εδώ να αγνοηθεί). Η διαταραχή καθενός από τους παράγοντες στη δεξιά πλευρά της εξίσωσης μπορεί αυτόνομα να οδηγήσει σε ιστική υποξία άλλοτε άλλης βαρύτητας. Στην τέταρτη περίπτωση, της ιστοτοξικής υποξίας δεν υπάρχει ή τουλάχιστον δεν χρειάζεται να υπάρχει διαταραχή ή έλλειμμα στην παροχή O_2 . Η κυτταρική και μιτοχονδριακή PO_2 μπορεί να είναι περισσότερο από αρκετή αλλά το πρόβλημα προκύπτει από την αδυναμία μεταφοράς ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα και άρα κατάρρευσης της συζυγούς αντίδρασης παραγωγής ATP. Παράδειγμα τέτοιας βλάβης είναι η θανατηφόρος δηλητηρίαση από CO (μονοξείδιο του άνθρακα).

Το CO έχει μεγάλη χημική συγγένεια με την αίμη της αιμοσφαιρίνης (καρβοξυαιμοσφαιρίνη) αλλά και με την φλαβοπρωτεΐνη της αίμης στα κυτοχρώματα της αναπνευστικής αλυσίδας. Όταν αυτή η σύνδεση επισυμβεί, διακόπτεται η αναπνευστική αλυσίδα, τερματίζεται η αναγωγή του μοριακού O_2 και καταργείται η συζυγής παραγωγή ATP με αποτέλεσμα την ενεργειακή κατάρρευση του κυττάρου. Έτσι στη δηλητηρίαση από CO η καρβοξυαιμοσφαιρίνη βοηθά μόνο σαν δείκτης της βαρύτητας της έκθεσης σε CO και δεν αποτελεί τμήμα του μηχανισμού που επιφέρει το θάνατο.

Διαφορετικές επιπτώσεις των παραμέτρων της παροχής O_2 .

Η εξίσωση του Barcroft δίνει την εντύπωση ότι αφού η παροχή O_2 εξαρτάται από το γινόμενο των παραμέτρων, τότε προφανώς η κυτταρική υποξία που προκύπτει θα έχει την ίδια βαρύτητα ανεξάρτητα από τον παράγοντα που την προκάλεσε. Με άλλα λόγια αν η παροχή O_2 μειώθηκε κατά 50%, η επίπτωση

στην κυτταρική υποξία θα είναι ταυτόσημη, ανεξάρτητα αν προέκυψε από αναιμία, υποξαιμία ή χαμηλή καρδιακή παροχή. Παρακάτω θα δούμε ότι η υποξία που προκύπτει από αναιμία ή υπο-άρδευση (ισχαιμική υποξία) έχει την ίδια επίπτωση, εκείνη όμως που προκύπτει από υποξαιμία είναι πολύ διαφορετική και εξαιρετικά σημαντική [3].

Διαταραχή της παροχής O_2 από αναιμία και υπο-άρδευση.

Πειραματικά και θεωρητικά μοντέλα δείχνουν ότι οι παράμετροι "συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης" και "καρδιακή παροχή" δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Στην ουσία είναι το γινόμενο τους που καθορίζει την επίπτωση στην παροχή O_2 και την κυτταρική οξυγόνωση. Για παράδειγμα αν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειωθεί κατά το ήμισυ και η καρδιακή παροχή διπλασιαστεί, τότε η παροχή O_2 και η κυτταρική οξυγόνωση δεν μεταβάλλονται. Έτσι ανεξάρτητα αν η ιστική υποξία προκλήθηκε από μείωση της αιμοσφαιρίνης ή από μείωση της καρδιακής παροχής κατά το ίδιο ποσοστό ο βαθμός διαταραχής της ιστικής οξυγόνωσης είναι ταυτόσημος [4]. Αυτό γίνεται γιατί και οι δύο παράγοντες απλά καθορίζουν την ροή του O_2 προς τους ιστούς χωρίς περαιτέρω επιπτώσεις.

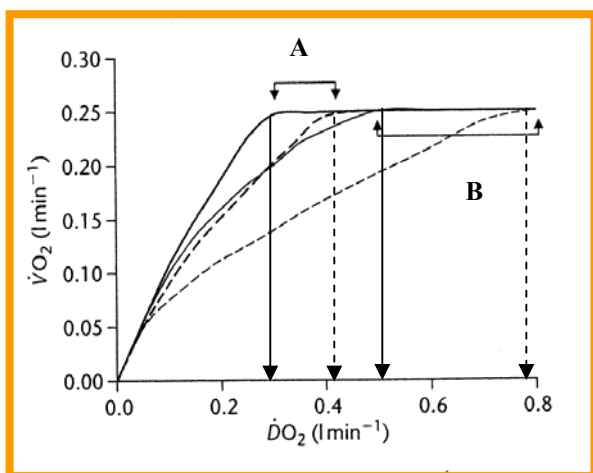
Οι επιπτώσεις της υποξαιμικής υποξίας.

Αν η παροχή O_2 προς τους ιστούς μειωθεί εξ' αιτίας σοβαρής υποξαιμίας, οι επιπτώσεις (υπό ορισμένες συνθήκες) είναι κατά πολύ μεγαλύτερες σε σχέση με την περίπτωση της αναμικτικής ή της ισχαιμικής υποξίας [4]. Κάτι τέτοιο δείχνει παράδοξο, αλλά οφείλεται στο ότι η εξίσωση του Barcroft εστιάζεται στο πρόβλημα της παροχής και μεταφοράς του O_2 στα τριχοειδή των ιστών και όχι στο τι συμβαίνει μετά από αυτό το σημείο: δηλαδή στην μεταφορά του O_2 από τα τριχοειδή στο κύτταρο και τα μιτοχόνδριά του.

Είναι αλήθεια ότι ο όρος "κορεσμός της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος σε O_2 " (S_aO_2) προσδιορίζει την μεταφορά O_2 με τον ίδιο τρόπο όπως και η "καρδιακή παροχή" ή η

"συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης". Όμως η οδηγός πίεση για τη διάχυση του O_2 από τα τριχοειδή προς τους ιστούς είναι η P_aO_2 . Έτσι γίνεται φανερό ότι η επίπτωση της υποξαιμίας είναι διπλή: δεν μειώνει μόνο την παροχή O_2 προς τα τριχοειδή μέσω του S_aO_2 , αλλά διαταράσσει και την διάχυσή του μέσω των κυτταρικών μεμβρανών μέσω της χαμηλής P_aO_2 .

Εικόνα 2. Σχέση παροχής και κατανάλωσης O_2 σε φυσιολογικούς και σε οιδηματώδεις ιστούς. [4]



Η P_aO_2 στο κυτταρόπλασμα είναι περίπου 3-10 mmHg, ενώ μέσα στο μιτοχόνδριο είναι 1 mmHg. Στα τριχοειδή είναι περίπου 40 mmHg και αυτή η διαφορά πίεσης ($40 - 10 = 30$ mmHg) οδηγεί το O_2 από τα τριχοειδή στα κύτταρα σύμφωνα με τον νόμο του Fick. Η Εικόνα 2 δείχνει την επίπτωση της μείωσης της παροχής O_2 στην δυνατότητα του κυττάρου να προσλαμβάνει και να καταναλώνει O_2 (VO_2) και την διαφορά που υφίσταται όταν η μειωμένη παροχή O_2 είναι αποτέλεσμα της αναιμίας, της ισχαιμίας (υπο-άρδευσης) ή της υποξαιμίας. Φαίνεται καθαρά ότι καθώς πέφτει η παροχή O_2 , η κατανάλωση O_2 παραμένει σταθερή μέχρι ένα κρίσιμο σημείο (DO_{2crit}) κάτω από το οποίο η πρόσληψη και η χρησιμοποίηση του O_2 από τα κύτταρα μειώνεται αισθητά. Άρα η τιμή της DO_{2crit} αντιστοιχεί στο σημείο έναρξης της κυτταρικής υποξίας. Στους φυσιολογικούς ιστούς (συνεχείς γραμμές, Εικόνα 2), όταν η μειωμένη παροχή O_2 οφείλεται σε υποξαιμία,

η κυτταρική υποξία αρχίζει όταν η παροχή O_2 μειωθεί κάτω από 0,5 L/min (συνεχές βέλος B, Εικόνα 2). Αντίθετα τα κύτταρα μπορούν να ανεχθούν σημαντικά χαμηλότερες τιμές παροχής O_2 (0,3 L/min) όταν η αιτία είναι η αναιμία ή η υπο-άρδευση (συνεχές βέλος A, Εικόνα 2). Με άλλα λόγια τα κύτταρα είναι πιο ευπαθή στην υποξαιμική υποξία.

Μια άλλη σημαντική παράμετρος της εξίσωσης του Fick (νόμοι της διάχυσης των αερίων) είναι ότι η διάχυση του O_2 δεν εξαρτάται αποκλειστικά μόνο από την βαθμίδωση της μερικής του πίεσης εκατέρωθεν της μεμβράνης αλλά και από την απόσταση που έχει να διανύσει (από το τριχοειδές μέχρι το κύτταρο). Οι οιδηματώδεις ιστοί (όπου ο διάμεσος ιστός καταλαμβάνει πλέον μεγαλύτερο όγκο, απομακρύνοντας τα κύτταρα από το τριχοειδές) αλλά και η «αποστράτευση» των τριχοειδών στη διάρκεια του shock (derecruitment, καθώς μετά τη διακοπή της κυκλοφορίας σε ένα τριχοειδές, το αμέσως επόμενο κοντινότερο και βατό τριχοειδές απέχει ήδη περισσότερο από το συνηθισμένο) αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα αύξησης της απόστασης μεταξύ του κυττάρου και του τροφοφόρου τριχοειδούς. Αυτό εξηγεί ίσως και τη μεγέθυνση της διαφοράς (διακεκομμένες γραμμές, Εικόνα 2) μεταξύ αναιμικής/ισχαιμικής και υποξαιμικής υποξίας σε συνθήκες εκτεταμένου ιστικού οιδήματος (διακεκομμένα βέλη A και B, Εικόνα 2).

Ο ρυθμός του αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια άπνοιας.

Έχει γίνει αντιληπτό ότι η υποξαιμική υποξία είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική σαν αιτία κυτταρικής υποξίας. Είναι επίσης γνωστό ότι σε περιπτώσεις δύσκολου αεραγωγού η συνηθέστερη αιτία υποξαιμίας είναι η απόφραξη του αεραγωγού. Άρα είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε τους μηχανισμούς με τους οποίους αναπτύσσεται η υποξαιμία και τους παράγοντες που καθορίζουν το ρυθμό ανάπτυξής της.

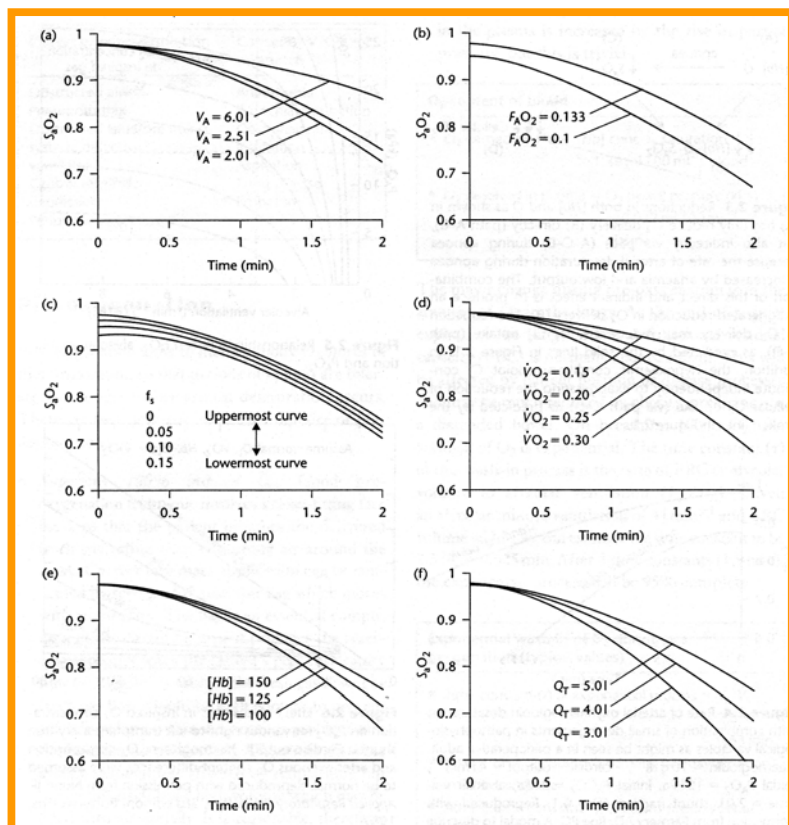
Μόλις εγκατασταθεί η άπνοια (μετά από πλήρη απόφραξη του αεραγωγού, ή μετά την εισαγωγή στην αναισθησία με βαρβιτουρικά, οπιοειδή και αποκλειστές της νευρομυϊκής

αγωγιμότητας, χωρίς δυνατότητα επιτυχούς αερισμού και οξυγόνωσης) αρχίζει να μειώνεται η μερική πίεση του O_2 στη κυψελίδα και στα πνευμονικά τριχοειδή. Κατά τη διάρκεια της άπνοιας η ανταλλαγή των αερίων (διάχυση του CO_2 και του O_2 κατά αντίθετη φορά σύμφωνα με την βαθμίδωση των μερικών

του αρτηριακού αίματος κατά τη διάρκεια αποφρακτικής άπνοιας [5].

Στο σχήμα 3a φαίνεται ότι ο αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης επιταχύνεται όταν οι όγκοι του πνεύμονα (V_A) είναι μικροί, όπως συνήθως συμβαίνει κατά την αναισθησία και μάλιστα σε ύπτια θέση. Στο 3b παρουσιάζεται η

Εικόνα 3. Η επίπτωση διαφόρων παραγόντων στο S_aO_2 . [5]



σημασία της τιμής της $P_{A}O_2$ κατά την έναρξη της άπνοιας. Εξ' αιτίας της μη γραμμικής σχέσης, όσο μικρότερη είναι η αρχική τιμή της $P_{A}O_2$ τόσο πιο γρήγορα εξελίσσεται η διαδικασία του αποκορεσμού. Αυτή η διαπίστωση είναι πολύ σημαντική αφού συχνά προηγούνται πολλαπλά επεισόδια ατελούς απόφραξης του αεραγωγού που μειώνουν σημαντικά την $P_{A}O_2$. Στο 3c παρουσιάζεται η σχεδόν ασήμαντη επίπτωση του shunt στον ρυθμό αποκορεσμού. Ο αυξημένος μεταβολικός ρυθμός (πχ σήψη ή σημαντικές από άποψη έργου προσπάθειες του ασθενή να εισπνεύσει μέσα από τον αποφραγμένο αεραγωγό) καταναλώνει περισσότερο O_2 και επιταχύνει τον αποκορεσμό (3d). Στα 3e και 3f αναπαρίστανται οι επιπτώσεις της καρδιακής παροχής και της αναιμίας που συνίστανται σε αυξημένο ρυθμό

πίεσεών τους) μεταξύ της κυψελίδας και των πνευμονικών τριχοειδών δεν είναι γραμμική. Επιπλέον, η αύξηση της μερικής πίεσης του CO_2 (P_aCO_2) και η συνακόλουθη πτώση του pH (λόγω της συσσώρευσης του CO_2) επιφέρουν μετακίνηση της καμπύλης αποδέσμευσης του O_2 από την αιμοσφαιρίνη, διαταράσσοντας ακόμη περισσότερο την γραμμικότητα.

Επιπρόσθετα παρατηρείται χρονική υστέρηση (όχι σταθερής και προβλέψιμης διάρκειας) μεταξύ της μείωσης της PO_2 στο αρτηριακό αίμα και της αντίστοιχης μείωσης της PO_2 στο φλεβικό αίμα. Η Εικόνα 3 αναπαριστά την επίπτωση που έχουν έξι διαφορετικές φυσιολογικές διαταραχές στον ρυθμό αποκορεσμού

αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης όσο μειώνεται η καρδιακή παροχή και η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης. Αυτό συμβαίνει γιατί η αιμοσφαιρίνη δρα σαν δεξαμενή O_2 . Έτσι λοιπόν κατά της διάρκεια σημαντικής άπνοιας δεν είναι μόνο η υποξαιμική υποξία που επιταχύνει τον αποκορεσμό αλλά και η πιθανή συνύπαρξη αναιμίας και χαμηλής καρδιακής παροχής μεγεθύνουν πολύ επικίνδυνα το αποτέλεσμα στον ρυθμό αποκορεσμού.

Επιπλέον, από τα προηγούμενα προκύπτει ότι ακόμη και μικρές μεταβολές περισσότερων του ενός από τους παραπάνω παράγοντες έχουν τελικά υπερβολική επίπτωση στο ρυθμό αποκορεσμού.

Υποξαιμία κατά την διάρκεια της αναι-

σθησίας.

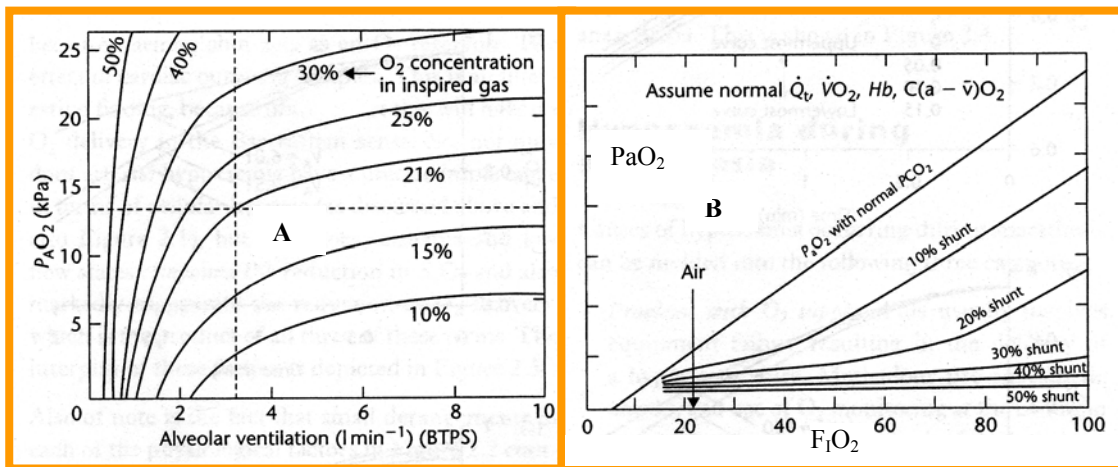
Οι περιπτώσεις υποξαιμίας κατά την αναισθησία μπορούν να χωριστούν σε 3 μεγάλες κατηγορίες [3]:

1. Προβλήματα στην χορήγηση O_2 : Συνήθως πρόκειται για αστοχία του αναισθησιολογικού μηχανήματος που οδηγεί σε χορήγηση υποξικού μείγματος. Ο προσεκτικός προεγχειρητικός έλεγχος του μηχανήματος και η χρήση αναλυτή O_2 στο εισπνευστικό σκέλος του κυκλώματος μπορεί να προλάβει αυτό το σύμβαμα. Μπορεί βέβαια να εισπνέει ο ασθενής υποξικό μείγμα, αν η χορήγηση αναισθησίας γίνεται σε μεγάλο υψόμετρο (για παράδειγμα σε αερομεταφορά με μη συμπιεζόμενο

του φρενικού, του πνευμονογαστρικού και των μεσοπλεύριων νεύρων «οδηγείται» η ρυθμική κίνηση του διαφράγματος και των μεσοπλεύριων μυών. Στον προμήκη οι χημειούποδοχοίς του αναπνευστικού κέντρου συλλαμβάνουν ακόμη και απειροελάχιστες μεταβολές της μερικής πίεσης του CO_2 (P_aCO_2) που είναι ο κύριος δείκτης της επάρκειας του αερισμού.

Ο υποαερισμός οδηγεί σε ταχεία κατανάλωση του αποθηκευμένου στην FRC O_2 και έτσι σε μικρό χρονικό διάστημα μέλλεται να εμφανιστεί και υποξαιμία. Ταυτόχρονα η αύξηση της μερικής πίεσης του CO_2 προκαλεί πτώση της μερικής πίεσης του O_2 αφού σε κάθε

Εικόνα 4. Α: Σχέση $F_I O_2$, κατά λεπτόν αερισμού και $P_A O_2$. **Β:** Επίπτωση του $F_I O_2$ στην $P_A O_2$ στα διάφορα επίπεδα shunt [6].



θάλαμο επιβατών) με χορήγηση «ατμοσφαιρικού αέρα». Είναι γνωστό ότι η μερική πίεση του O_2 εξαρτάται άμεσα από τη βαρομετρική πίεση της ατμόσφαιρας με αποτέλεσμα σε ύψος 30.000 ποδών (με βαρομετρική πίεση 226 mmHg) η $P_I O_2$ να είναι 40 mmHg και η $P_A O_2$ να είναι 21 mmHg.

2. Προβλήματα στη μεταφορά του O_2 από τα χείλη στους πνεύμονες: Οι αιτίες υποαερισμού είναι πάμπολλες αλλά οι συνηθέστερες είναι η καταστολή του ΚΝΣ, η απόφραξη του αεραγωγού και η απόφραξη του αναπνευστικού κυκλώματος.

Η αναπνευστική λειτουργία ρυθμίζεται από πολύπλοκους μηχανισμούς του ΚΝΣ. Μέσω

χρονική στιγμή οι μερικές πιέσεις όλων των αερίων της κυψελίδας (O_2 , CO_2 , N_2 και υδρατμοί) πρέπει να έχουν άθροισμα ίσο με την βαρομετρική πίεση. Οι χημειούποδοχοίς του καρωτιδικού σωματίου ελέγχουν την $P_a O_2$ και διεγείρουν το αναπνευστικό κέντρο ειδικά όταν η $P_a O_2$ πέσει κάτω από 60 mmHg.

Εκείνο που πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα είναι ότι αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη O_2 σε υψηλή συγκέντρωση, τότε η εμφάνιση υποξαιμίας είναι μια πολύ όσιμη (για την ακρίβεια καταστροφικά καθυστερημένη) κλινική ένδειξη υποαερισμού. Η Εικόνα 4Α δείχνει πως η μερική πίεση του O_2 στην κυψελίδα διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι ο

κατά λεπτό αερισμός να μειωθεί σε εξαιρετικά χαμηλές τιμές, όταν ο ασθενής εισπνέει πυκνότητας O_2 μεγαλύτερη από 30%. Για άλλη μία φορά τονίζεται ότι η σφυγμική οξυγονομετρία δεν μπορεί σε καμία περίπτωση να αποτελεί monitor επαρκούς αερισμού του ασθενούς.

3. Προβλήματα στη μεταφορά του O_2 από τους πνεύμονες στους ιστούς: Κατά την διάρκεια της αναισθησίας αυξάνονται σημαντικά οι διαταραχές αερισμού / αιμάτωσης (V/Q). Αν και δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι οι σχετικοί μηχανισμοί θεωρείται ότι υπάρχει αναστολή του αντανεκλαστικού της υποξικής αγγειοσύσπασης της πνευμονικής κυκλοφορίας από τα πτητικά αναισθητικά. Η μεταβολή της θέσης, η μετακίνηση του διαφράγματος και η αύξηση του όγκου αίματος του θωρακικού κλωβού είναι κάποιοι επιπλέον μηχανισμοί που πιθανά συμβάλλουν στη αύξηση του λόγου V/Q. Η διαταραχή της σχέσης V/Q προκαλεί υποξαιμία η οποία αναστρέφεται επί το πλείστον με την χορήγηση αυξημένου ποσοστού O_2 . Αυτό το γεγονός διαφοροποιεί τις διαταραχές του V/Q από το shunt. Ο όρος shunt περιγράφει περιοχές του πνεύμονα που αιματώνονται αλλά δεν αερίζονται (δηλαδή η τιμή του V/Q=0), όπως για παράδειγμα συμβαίνει στο ARDS ή τη λοβώδη πνευμονία. Όταν το ποσοστό του shunt είναι μεγαλύτερο από 30%, η χορήγηση O_2 δεν μπορεί να εξασφαλίσει ικανοποιητική P_aO_2 (Εικόνα 4B).

Σε τέτοιες περιπτώσεις η αύξηση της καρδιακής παροχής μπορεί να επιφέρει βελτίωση της οξυγόνωσης με δύο μηχανισμούς: α) η αύξηση της κατά λεπτό αιματικής ροής μεταφέρει περισσότερο O_2 και άρα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του περιεχόμενου O_2 στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας που αναμιγνύεται με το αρτηριακό αίμα, β) άρδευση περιοχών που προηγουμένως δεν αιματώνονταν.

Τέλος η προσθήκη PEEP η CPAP μπορεί να αυξήσει το ποσοστό των «στρατευμένων» κυψελίδων και να μειώσει το ποσοστό του shunt.

Η επίπτωση της προ-οξυγόνωσης.

Η προ-οξυγόνωση έχει σκοπό να αυξήσει τα αποθέματα O_2 στο λειτουργικό υπολειπόμενο όγκο του πνεύμονα ώστε ο οργανισμός να μπορεί να ανεχθεί μεγαλύτερες περιόδους άπνοιας πριν εμφανιστεί βαρύς αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης [7]. Δύο σημεία είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην διαδικασία της προ-οξυγόνωσης:

- Χορήγηση 100% O_2 : Πρώτα από όλα απαιτείται καλή εφαρμογή της μάσκας προσώπου ώστε να αποφεύγεται η είσοδος αέρα από το περιβάλλον. Μια τέτοια ανάμειξη μειώνει σημαντικά το ποσοστό του O_2 στο τελικώς εισπνεόμενο μείγμα. Η καλή εφαρμογή επιβεβαιώνεται από την καλή και επαναλαμβανόμενη πλήρωση και κένωση του ασκού. Ας θυμόμαστε ότι ο ασκός είναι απαραίτητος στο αναισθητικό κύκλωμα γιατί συμπληρώνει τον εισπνεόμενο όγκο του ασθενή δεδομένου ότι η εισπνευστική του ροή (περίπου 30 l/min) ξεπερνά την ροή των φρέσκων αερίων (FGF). Ταυτόχρονα η FGF πρέπει να είναι αρκετά υψηλή ώστε να αποτρέπει την επανεισπνοή όπως συχνά συμβαίνει με το ανοικτό κύκλωμα τύπου Bain. Υπενθυμίζεται επίσης ότι το αναισθητικό κύκλωμα έχει ένα σημαντικό περιεχόμενο όγκο από μόνο του ο οποίος πρέπει να γεμίζει με O_2 κατά την έναρξη της διαδικασίας προ-οξυγόνωσης. Άρα η FGF είναι προτιμότερο να είναι τουλάχιστον στα 10 L/min. Αν τελικά το εισπνεόμενο μείγμα περιέχει λιγότερο από 100% O_2 , ο χρόνος μέχρι τον κρίσιμο αποκορεσμό θα είναι μειωμένος.

- Χρόνος για πλήρη απαζώτωση με μείγμα 100% O_2 : Είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι η εισπνοή 100% O_2 δεν αυξάνει σημαντικά το μεταφερόμενο O_2 . Αυτό συμβαίνει γιατί στον ατμοσφαιρικό αέρα ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι περίπου 98% και σε εισπνοή 100% O_2 θα γίνει 100%. Άρα η αύξηση του δεσμευμένου στην αιμοσφαιρίνη O_2 είναι μόνο 2% ($O_{2\text{ cont}} \% = 1,39 \times [\text{Hb}] \times S_aO_2 + 0,03 \times P_aO_2$). Αντίστοιχα μικρή είναι και η αύξηση του διαλυμένου στο πλάσμα O_2 που εξαρτάται από την P_aO_2 . Η σημαντική μεταβολή που επιφέρει η προ-οξυγόνωση είναι η αύξηση του αποθηκευμένου O_2 στους πνεύμονες. Η λειτουργική υπολειπόμενη χω-

ρητικότητα (FRC) είναι περίπου 2500 ml στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής. Ο όγκος αυτός επηρεάζεται από την θέση του ασθενή ή νόσους του πνεύμονα και μειώνεται επίσης σημαντικά σε παχυσαρκία, εγκυμοσύνη και διάταση του εντέρου. Η είσοδος του O₂ στην FRC παρουσιάζει εκθετική πρόοδο. Η σταθερά χρόνου αυτής της διαδικασίας ορίζεται σαν το πηλίκο της FRC με τον κατά λεπτό αερισμό. Αν κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, θεωρήσουμε τον κατά λεπτό αερισμό ενός ελαφρά κατασταλαμένου ασθενή στα 4 L/min και την FRC στα 2,5 L προκύπτει μια τιμή για την σταθερά χρόνου στο 0,625 min. Τότε σε διάρκεια μίας σταθεράς χρόνου το 37% της FRC θα έχει πληρωθεί με O₂. Σε διάστημα 2 σταθερών χρόνου (1,25 min) θα πληρωθεί το 68% και σε διάρκεια τριών σταθερών χρόνου (1,9 min) το 95%, δηλαδή θα έχει σχεδόν ολοκληρωθεί η διαδικασία. Άρα είναι λογικό η προ-οξυγόνωση να διαρκεί τουλάχιστον 3 σταθερές χρόνου ώστε να εξασφαλίζεται το μέγιστο αποτέλεσμα. Αν κάποιος ασθενής έχει μικρότερη FRC η διαδικασία θα ολοκληρωθεί συντομότερα, το ποσό όμως του αποθηκευμένου O₂ θα είναι μικρότερο. Η αύξηση του κατά λεπτό αερισμού (αν ζητηθεί από τον ασθενή να πάρει 4 – 8 βαθιές αναπνοές του επιπέδου της ζωτικής χωρητικότητας) επιτυγχάνει ταχύτερα το μέγιστο αποτέλεσμα και είναι χρήσιμη όταν ο διαθέσιμος για προ-οξυγόνωση χρόνος είναι περιορισμένος. Όπως είναι αναμενόμενο, η χορήγηση οπιοειδών πριν την προ-οξυγόνωση επιμηκύνει τον χρόνο που απαιτείται για πλήρη «φόρτιση» της FRC με O₂, αφού καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο και μειώνουν τον κατά λεπτό αερισμό [3].

Σε κάθε ασθενή βέβαια δεν είναι γνωστή η τιμή της FRC την δεδομένη στιγμή ούτε και η πραγματική τιμή του κατά λεπτό αερισμού του. Άρα είναι χρήσιμο να παρακολουθούμε τη διαδικασία της απαζώτωσης με μέτρηση του ποσοστού του O₂ στο τελοεκπνευστικό τμήμα του αναπνεόμενου αέρα. Μια τιμή F_EO₂ της τάξης του 90 – 91% αντιστοιχεί σε πλήρη απαζώτωση και σε περισσότερο από 2000 ml αποθηκευμένου O₂. Για να είναι σωστή μια τέτοια μέτρηση πρέπει να είναι

καλή η εφαρμογή της μάσκας στο πρόσωπο του ασθενή (ώστε να μην εισέρχεται ατμοσφαιρικός αέρας) και η ροή του αέρα στο σημείο της δειγματοληψίας να μην είναι αμφίδρομη, να χρησιμοποιείται δηλαδή κυκλικό σύστημα με βαλβίδες εισπνοής και εκπνοής και όχι ανοικτό σύστημα τύπου Bain. Έτσι το τελικό ποσό του αποθηκευμένου O₂ ανέρχεται (από 1200 ml στον ατμοσφαιρικό αέρα) σε 3500 ml με εισπνοή 100% O₂.

Ο αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης μετά από χορήγηση σουκινυλοχολίνης.

Στον αλγόριθμο αντιμετώπισης του δύσκολου αεραγωγού τόσο η Αμερικανική Αναισθησιολογική Εταιρεία όσο και άλλες προτείνουν όταν αντιμετωπίζουμε κατάσταση όπου δεν μπορούμε να αερίσουμε τον ασθενή ούτε να τον διασωληνώσουμε (cannot ventilate cannot intubate, CVCI) να προσπαθήσουμε να τον αφυπνίσουμε ώστε να ανακτήσει αυτόματη αναπνοή και έλεγχο της βατότητας του αεραγωγού. Αυτό βέβαια συνεπάγεται αυτόματη αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού και άρση της καταστολής που προκαλούν τα οπιοειδή και οι υπνωτικοί παράγοντες που έχουν χορηγηθεί κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

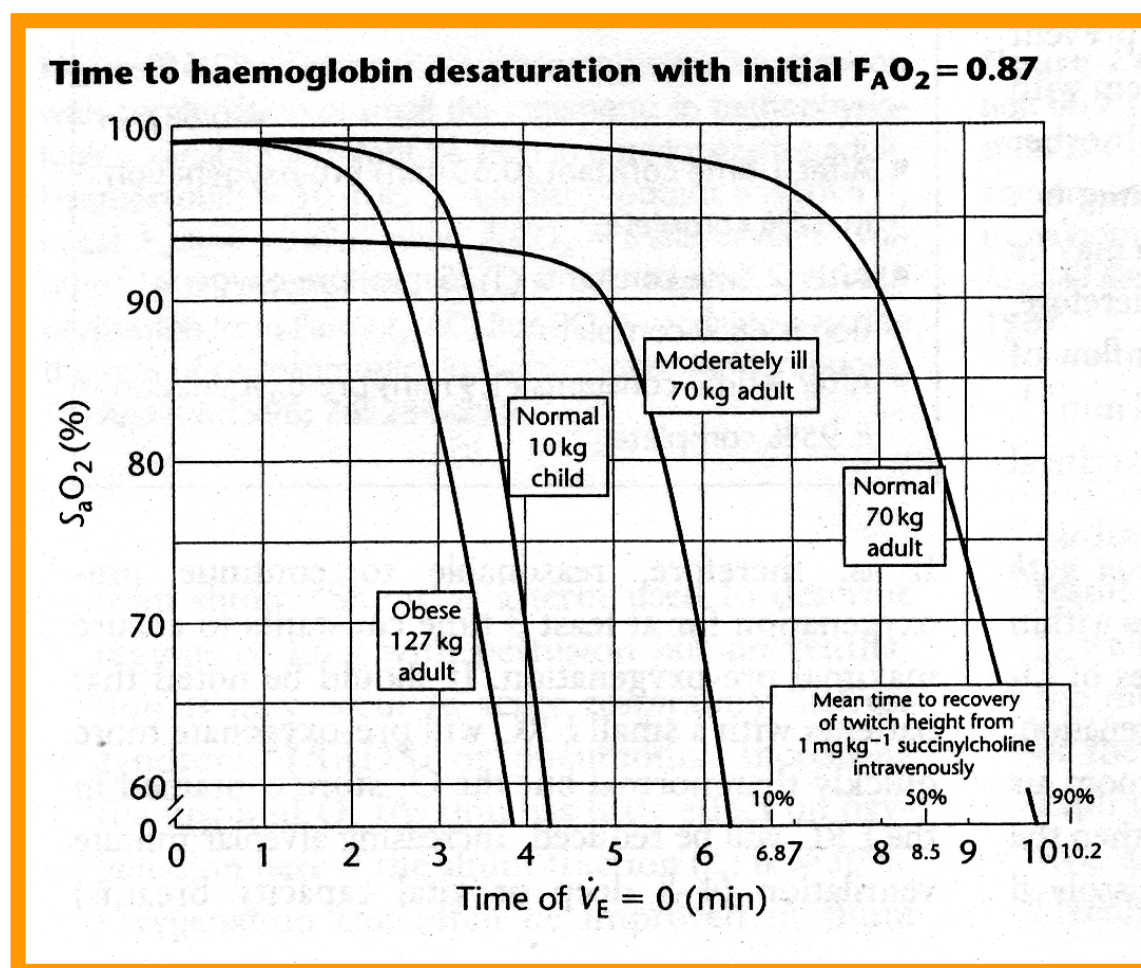
Δυστυχώς κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι στον χρόνο που απαιτείται για την ανάνηψη της νευρομυϊκής αγωγιμότητας μετά από 1 mg/kg σουκινυλοχολίνη θα έχει επέλθει βαρύτερος αποκορεσμός της αιμοσφαιρίνης ακόμη και σε έναν μη παχύσαρκο, υγιή, ενήλικα οργανισμό. Υπολογίστηκε (Εικόνα 5) λοιπόν ότι χρειάζονται κατά μέσο όρο 10,2 min μέχρι να έχουμε ανάνηψη του T₁ στο 90% (όριο ασφάλειας όταν συνοδεύεται και από 75% ανάνηψη του TOF). Μέχρι τότε όμως ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης (με την προϋπόθεση ότι έχει προηγηθεί επαρκής προ-οξυγόνωση ώστε να επιτευχθεί S_aO₂ 100%) θα είναι κάτω από 60%, δηλαδή η P_aO₂ κάτω από 30 mmHg [8].

Το καρδιαγγειακό σύστημα στην υποξία κατά την άπνοια.

Στη γενικότερη διαταραχή της φυσιολογίας που παρατηρείται κατά την διάρκεια της άπνοιας συμμετέχει βέβαια και το καρδιαγγειακό σύστημα. Σε ιστικό επίπεδο, η υποξία προκαλεί αγγειοδιαστολή στη συστηματική κυκλοφορία και αγγειοσύσπαση στη πνευμονική κυκλοφορία [9]. Είναι όμως γνωστό ότι σε ανθρώπους και πειραματόζωα, η αιφνίδια υποξαιμία ακολουθείται από σύντομη μεν αλλά σημαντική συστηματική και πνευμονική

παράταση της υποξίας, μειώθηκε σε σχέση με τα επίπεδα πριν τη δοκιμασία και συνέχισε να παραμένει σχετικά μειωμένη κατά τη διαδικασία επανέναρξης του αερισμού και της οξυγόνωσης των πειραματόζωων. Παράλληλα εμφανίστηκε μέτρια βραδυκαρδία κατά την άπνοια και υποξία. Η υπέρταση της πρώιμης υποξικής φάσης μπορούσε να αναστραφεί με χορήγηση προπρανολόλης, να επιταθεί με χορήγηση φεντολαμίνης και να μην επι-

Εικόνα 5. Οι καμπύλες μείωσης του S_aO_2 σε άπνοια από σουκινυλοχολίνη. [8]



υπέρταση [9]. Η συστηματική υπέρταση οφείλεται μάλλον σε πρόσκαιρη ινότροπη δράση και σε ορισμένες περιπτώσεις σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση του μεταφορτίου της αριστεράς κοιλίας. Σε πειραματικό μοντέλο προσομοίωσης της αιφνίδιας υποξίας 20 μόνο δευτερολέπτων (με όσους περιορισμούς συνεπάγεται μια εργαστηριακή μελέτη) παρατηρήθηκε διφασική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης [10]. Η συστηματική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε αρχικά αλλά στην συνέχεια, με τη

ρεαστεί καθόλου από τη χορήγηση ατροπίνης. Αυτό υποδηλώνει ότι η υπέρταση οφείλεται σε διέγερση των β αδρενεργικών υποδοχέων. Η ανάλυση κατά Fourier της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης επιβεβαίωσε τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος κατά τη φάση της υπέρτασης. Η φεντολαμίνη επίσης μπορούσε να αναστείλει τη υπόταση της όψιμης απνοϊκής φάσης και της φάσης επανέναρξης του αερισμού. Έτσι συμπεραίνεται ότι η υποτασική αντίδραση οφείλεται είτε σε απο-

τυχία των αδρενεργικών υποδοχέων να απαντήσουν στη συμπαθητική διέγερση είτε σε εκλεκτική ή επικρατούσα διέγερση των α_2 αδρενεργικών υποδοχέων του Κ.Ν.Σ.

Πρέπει βέβαια να λάβει κανείς υπ' όψη ότι η αντανακλαστική ρύθμιση του παρασυμπαθητικού τόνου από τους χημειούποδοχείς του καρωτιδικού βολβού όπως και η επίπτωση της κίνησης του θωρακικού τοιχώματος και του βρογχικού δένδρου κατά την φυσιολογική αναπνοή στον συμπαθητικό τόνο πιθανότατα έχουν σημαντικότερη επίπτωση στις υπό μελέτη μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος.

Κατά τη φυσιολογική αναπνοή παρατηρείται μηχανική αύξηση του προφορτίου της καρδιάς αφού η αρνητική ενδοπνευμονική πίεση αναρροφά κάποια ποσότητα αίματος από τις κοίλες φλέβες και αυξάνει τη φλεβική επιστροφή προς τη δεξιά καρδιά. Κατά τη εκπνοή επικρατούν πιο θετικές πιέσεις που εξουδετερώνουν την προαναφερθείσα αύξηση της φλεβικής επιστροφής. Αυτή η παροδική αύξηση του όγκου του δεξιού κόλπου κινητοποιεί το αντανακλαστικό του Bainbridge και οδηγεί σε πρόσκαιρη αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, πιθανώς με σκοπό να αποφευχθεί η συμφόρηση της πνευμονικής κυκλοφορίας. Το κύκλωμα λειτουργεί με προσαγωγές ίνες προς τον προμήκη από τον δεξιό κόλπο και την πνευμονική αρτηρία μέσα από το πνευμονογαστρικό νεύρο και επιστροφή του σήματος από τον προμήκη μέσω του πνευμονογαστρικού αλλά και των συμπαθητικών γαγγλίων του νωτιαίου μυελού (κυρίως του καρδιοεπιταχυντικού πυρήνα Θ_{1-4}). Είναι πάντως γνωστό ότι οι υποδοχείς χαμηλής πίεσης του δεξιού κόλπου και της πνευμονικής αρτηρίας έχουν σκοπό να περιορίζουν την αύξηση της αρτηριακής πίεσης όταν αυξάνεται περιοδικά ο όγκος αίματος στην δεξιά κυκλοφορία, όπως συμβαίνει κατά τη φυσιολογική αναπνοή.

Σε παρατεταμένη υποξία, όταν πια τα κύτταρα των αγγειοκινητικών κέντρων του προμήκη υφίστανται τις μεταβολικές συνέπειες της έλλειψης O_2 , παρατηρείται κατάρρευση του αυτορρυθμιστικού μηχανισμού της αρτηρια-

κής πίεσης και εμφανίζεται βαρύτερη υπόταση οφειλόμενη πλέον σε αγγειοκινητική κατάρρευση κεντρικής αιτιολογίας [11].

Προφανώς ή όλη διαδικασία της ρύθμισης του αναπνευστικού κύκλου μέσω των αναπνευστικών κέντρων της κοιλιακής ή και της ραχιαίας μούρας του προμήκη δεν έχουν καμία συμβολή στις περιπτώσεις άπνοιας που εξετάζουμε, αφού στον ασθενή υπό αναισθησία και μυοχάλαση δεν παρατηρείται καμία δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών [12].

Οι χημειούποδοχείς έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συμπαθητικής διέγερσης [13]. Οι περιφερικοί χημειούποδοχείς εδράζονται στα καρωτιδικά σωματίδια και απαντούν κυρίως στην υποξαιμία. Οι κεντρικοί βρίσκονται στο στέλεχος και απαντούν στην υπερκαπνία. Η διέγερση και των δύο προκαλεί υπέρπνοια και συμπαθητική διέγερση. Κατά την άπνοια, όταν δεν υπάρχει η επίπτωση των μηχανοϋποδοχέων του θωρακικού κλωβού, επιτείνεται η συμπαθητική διέγερση από την υποξία και την υπερκαπνία και μάλιστα κατά μείζονα λόγο η διέγερση που προκαλείται από τους περιφερικούς χημειούποδοχείς της υποξαιμίας.

Οι τασεούποδοχείς που ρυθμίζουν την αρτηριακή πίεση επιδρούν κατασταλτικά στην διεγερσιμότητα κυρίως των περιφερικών χημειούποδοχέων [13]. Σε υπερτασικούς ασθενείς η συμπαθητική απάντηση κατά την άπνοια και την υποξία είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τους νορμοτασικούς ανθρώπους. Αυτή η απάντηση αποδίδεται μάλλον στη διαταραγμένη λειτουργικότητα των τασεούποδοχέων στους υπερτασικούς ασθενείς και αναστρέφεται με χορήγηση O_2 . Παρατηρείται επίσης σε ασθενείς με υπνική άπνοια. Αντίθετα σε εκείνους με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρείται υπερβολική απάντηση των κεντρικών χημειούποδοχέων (του CO_2). Έτσι σε αυτούς τους ασθενείς η χορήγηση O_2 δεν μειώνει την συμπαθητική δραστηριότητα.

Η κινητοποίηση του παρασυμπαθητικού συστήματος από αντανακλαστικά τόξα που εμπλέκουν τους χημειούποδοχείς έχει μελετηθεί αρκετά [14]. Σε αιφνίδια υποξία παρα-

τηρείται λοιπόν αύξηση του κατά λεπτό αερισμού, εκλεκτική αγγειοσύσπαση μέσω του συμπαθητικού συστήματος και βραδυκαρδία που εκδηλώνεται μέσω δράσης του παρασυμπαθητικού συστήματος. Στον άνθρωπο που δεν έχει υποστεί κάποια φαρμακευτική παρέμβαση, η υποξία τελικά εκδηλώνεται με υπέρπνοια και ταχυκαρδία. Παράλληλα παρατηρείται εκλεκτική αγγειοδιαστολή στα στεφανιαία αγγεία (με χολινεργική δράση) και στα αγγεία του δέρματος (μη χολινεργική δράση) και μη νευρογενούς αιτιολογίας αγγειοδιαστολή στα εγκεφαλικά αγγεία [15,16]. Ταυτόχρονα, για να τροφοδοτήσει την προαναφερθείσα αγγειοδιαστολή, εξοικονομείται ποσοστό της αιματικής ροής με αγγειοσύσπαση στη σπλαχνική κυκλοφορία, στους νεφρούς και το μυϊκό ιστό. Το αναμενόμενο θα ήταν συστηματική αγγειοδιαστολή λόγω της υποξίας των ιστών σε όλα τα αγγειακά δίκτυα αλλά υπερισχύει η εκλεκτική συμπαθητική δράση.

Η αναμενόμενη, παρασυμπαθητικής προέλευσης, βραδυκαρδία δεν εκδηλώνεται παρά μόνον όταν η υποξία συνοδεύεται και από άπνοια [17]. Αυτή η διαφορά στην χρονότροπη συμπαθητική απάντηση προκύπτει από αναστολή του ραχιαίου κινητικού πυρήνα του παρασυμπαθητικού από εισερχόμενες ώσεις από το εισπνευστικό κέντρο του προμήκη και τους υποδοχείς διάτασης (stretch receptors) του θωρακικού κλωβού [18]. Επιπλέον η άπνοια επιτείνει και την προαναφερθείσα εκλεκτική αγγειοδιαστολή στη στεφανιαία και εγκεφαλική κυκλοφορία και την αντιρροπτική αγγειοσύσπαση του υπόλοιπου αγγειακού δένδρου [19, 20].

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές που προχώρησαν σε ηθελημένη άπνοια (κράτημα αναπνοής) σε περιβάλλον φυσιολογικού FiO_2 , υποξίας και υπεροξίας έδωσε σημαντικά αποτελέσματα [21]. Η άπνοια συνεπάγεται αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και της αρτηριακής πίεσης. Αυτές οι μεταβολές συνοδεύονται από σημαντική αύξηση του συμπαθητικού τόνου προς το αγγειακό δένδρο των σκελετικών μυών. Η συνύπαρξη υποξίας (με τιμές SpO_2 έως και 65% για διάρκεια κατά μέσο όρο 16 δευτερολέπτων) επιτείνει δραμα-

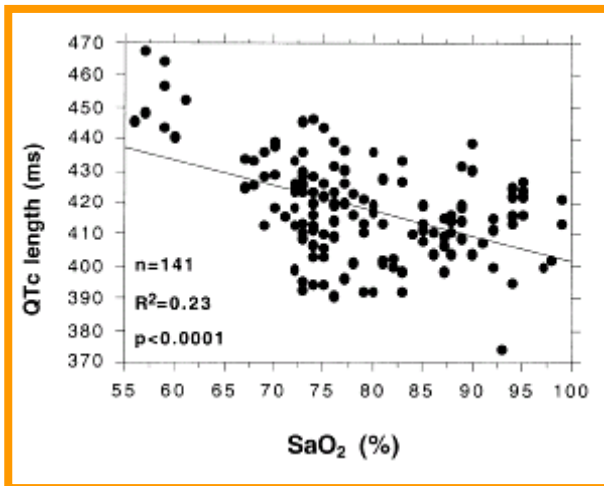
τικά τις παραπάνω μεταβολές και επιπροσθέτει την εμφάνιση βραδυκαρδίας. Όταν χορηγήθηκε O_2 και οι εθελοντές πέρασαν σε υπεροξία (είτε ήταν σε άπνοια είτε όχι), η συμπαθητική διέγερση υποχώρησε άμεσα και η καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε σε όλες τις δοκιμασίες. Πιθανότατα λόγω υστέρησης στην αγγειοσυσπαστική δράση, η μέγιστη υπέρταση εμφανίστηκε αμέσως μετά την άρση της άπνοιας και της υποξίας. Η παρούσα μελέτη έδωσε την ευκαιρία να μελετηθούν οι επιπτώσεις της υποξίας χωρίς να παρεμβάλλονται οι παράγοντες των περιοδικών μεταβολών της ενδοθωρακικής πίεσης και της διαδικασίας της αφύπνισης (όπως συμβαίνει σε μελέτες σε ασθενείς με υπνική άπνοια). Επιπλέον επειδή η διάρκεια της άπνοιας δεν ήταν μεγάλη, πιθανότατα απαλείφθηκαν οι επιπτώσεις της αύξησης του CO_2 στο αρτηριακό αίμα. Πιθανότατα η επίταση των μεταβολών στο συμπαθητικό τόνο και τις καρδιαγγειακές απαντήσεις στην υποξία, οφείλεται στη διέγερση των χημειούποδοχών από την υποξαιμία. Βέβαια δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμμετοχή τοπικών παραγόντων (μυογενής απάντηση – myogenic response) στην τροποποίηση της συμπαθητικής απάντησης.

Πολλαπλοί άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την παραπάνω συμπεριφορά του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η συνοδός υπερκαπνία και η οξέωση, όταν ενσκήψουν επιτείνουν την υπέρπνοια και την συμπαθητική διέγερση κατά την υποξία και πιθανά την υπερτασική απάντηση κατά την άπνοια [19,22]. Είναι επίσης πιθανόν ότι επιτείνουν και την βαγοτονική βραδυκαρδία στην άπνοια.

Στους ανθρώπους η ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχών που ρυθμίζουν αντανακλαστικά την συστηματική αρτηριακή πίεση, αναστρέφει την συμπαθητική απάντηση στην υποξία όχι όμως και στην υπερκαπνία. Ταυτόχρονα υπάρχουν ενδείξεις ότι απαλείφει και τη βαγοτονική βραδυκαρδία της άπνοιας [23]. Πιθανότατα λοιπόν τα αντανακλαστικά τόξα ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης αναστέλλουν τόσο την συμπαθητική όσο και την παρασυμπαθητική απάντηση στην υποξία. Σε μελέτες σε πειραματόζωα (σκύλους και πιθήκους) αποδεικνύεται ότι η ταυτόχρονη διέγερση των

χημειούποδοχέων από την υποξία και του άνω λαρυγγικού νεύρου από τους χειρισμούς στην τραχεία προκαλούν εντονότατη περιφερική αγγειοσύσπαση και βραδυκαρδία [24, 25].

Εικόνα 6. Συσχέτιση του διαστήματος RR του ΗΚΓ και του διορθωμένου για την καρδιακή συχνότητα QTc με την υποξία[26]



Σε άλλη μελέτη σε υγιείς ανθρώπους, μετρήθηκε στατιστικά σημαντική βράχυνση του διαστήματος QT του ΗΚΓ και παράταση του διορθωμένου για την καρδιακή συχνότητα QTc κατά την έκθεση στην υποξία [26]. Συνολικά διαπιστώθηκε αύξηση του λόγου QT/RR κατά την υποξία και σημαντική βύθισή του κατά την ανάνηψη. Η διφασική ανάλυση της καρδιακής συχνότητας (spectral analysis) έδειξε σημαντική αύξηση του συμπαθητικού τόνου κατά την διάρκεια της υποξίας και της συνοδού ταχυκαρδίας και υποχώρηση του παρασυμπαθητικού τόνου. Η παράταση αυτή του QTc υποδηλώνει σημαντική επιμήκυνση του χρόνου επαναπόλωσης των κοιλιών και είναι γνωστό ότι προδιαθέτει στη γένεση απειλητικών για τη ζωή αρρυθμιών. Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι η παράταση του QTc συσχετίζονταν σημαντικά με τον βαθμό της υποξίας (Εικόνα 6). Πιθανώς τέτοιες μεταβολές να αποτελούν πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου ιδιαίτερα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια και COPD που είναι γνωστό ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου από αρρυθμίες.

Τέλος, παραμένει εν πολλοίς άγνωστη η επίπτωση των διάφορων αναισθητικών (ενδοφλέβιων και εισπνεόμενων), των οπιοειδών και των ανταγωνιστών των νικοτινικών και των μουσκαρινικών υποδοχέων (μη αποπολωτικών και αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών παραγόντων) στις παραπάνω διεργασίες.

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα στην υποξία κατά την άπνοια.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί κατά την υποξία παρατηρείται αγγειοδιαστολή στην εγκεφαλική κυκλοφορία και αύξηση της αιματικής ροής. Αυτό προφανώς ανταποκρίνεται στην ανάγκη για αύξηση της παροχής O₂ στον υποξικό εγκεφαλικό ιστό. Σε υγιείς εθελοντές μετρήθηκε ότι σε υποξία που αντιστοιχεί σε SpO₂ = 80% η αιματική ροή στον εγκέφαλο αυξήθηκε σε ποσοστό 15% σε σχέση με εκείνη κατά τη φυσιολογική οξυγόνωση και οι αγγειακές αντιστάσεις της εγκεφαλικής κυκλοφορίας μειώθηκαν κατά 17% [27]. Η αγγειοδιαστολή αυτή φαίνεται να εξαρτάται από NO καθώς απαλείφεται πλήρως με τη χορήγηση αναστολέων της συνθάσης του NO (L-NMMA) (Εικόνα 7). Σε άλλη μελέτη μάλιστα διαπιστώνεται γραμμική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη τιμή του CBF και του SaO₂ [28].

Υπάρχουν αναφορές ότι η αύξηση του CBF σαν απάντηση στην υποξία εξαφανίζεται ή και αναστρέφεται (μείωση του CBF σε σχέση με την τιμή ελέγχου) στη διάρκεια του φυσικού ύπνου σε φάση 3/4NREM [29]. Στη φάση αυτή είναι γνωστό ότι η CBF έχει την χαμηλότερη τιμή σε σχέση με όλα τα στάδια του φυσικού ύπνου. Στη μελέτη αυτή το τελοεκπνευστικό CO₂ διατηρήθηκε σταθερό παρά τον υπεραερισμό που εκδηλώθηκε με την υποξία. Κατ' αρχήν η αντίδραση αυτή αποδόθηκε στο μειωμένα επίπεδα NO τόσο στο ενδοθήλιο των αγγείων όσο και στους νευρώνες, όπως μετρήθηκαν σε άλλες μελέτες κατά τη φάση του ύπνου [30].

Κατά την εγρήγορση η υπέρπνοια που προκαλείται από την υποξία, μειώνει την υπεζωκοτική και άρα και την ενδοπνευμονική πίεση σημαντικά ώστε να μειώνεται η κεντρική φλεβική πίεση που μεταδίδεται προς τις

σφαγίτιδες φλέβες. Έτσι αυξάνεται η βαθμύδωση πύσεων και άρα η πίεση διήθησης στον εγκεφαλικό ιστό και άρα και η CBF. Αντίθετα στον ύπνο η αντίδραση υπεραερισμού με την υποξία είναι μικρότερη και άρα δεν επιτυγχάνεται η περιγραφείσα ευεργετική επίπτωση στη CBF. Η διαφορά όμως στη απάντηση υπεραερισμού μεταξύ εγρήγορης και ύπνου, δεν είναι τόσο μεγάλη ώστε να προσδίδει πρωτεύοντα ρόλο σε αυτόν τον μηχανισμό.

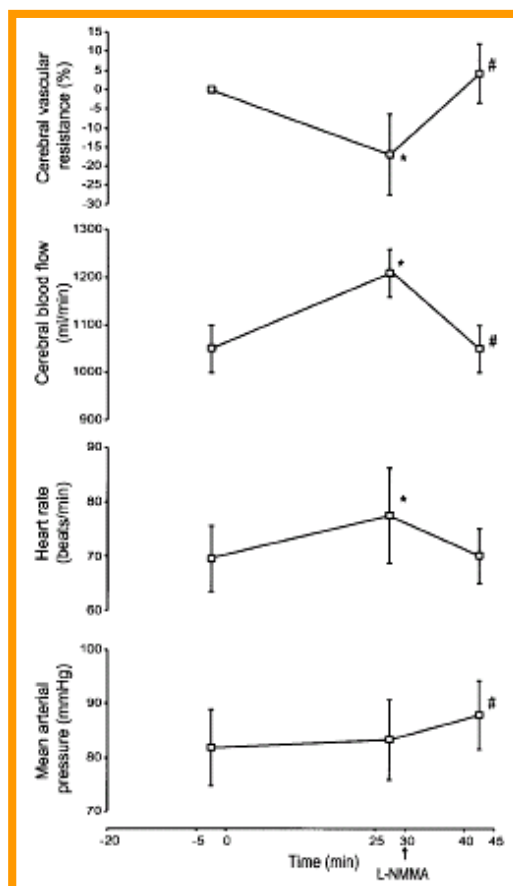
Φαίνεται να είναι πιο ισχυρή η εξής εξήγηση: η υποξία προκαλεί σημαντική αύξηση των πύσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας. Αυτή η μεταβολή επιφέρει σημαντική επιβάρυνση της δεξιάς κοιλίας με αποτέλεσμα την μετάδοση αξιόλογης αύξησης των πύσεων προς τις σφαγίτιδες φλέβες. Αυτό περιορίζει σημαντικά την πίεση διήθησης στην εγκεφαλική κυκλοφορία και σε συνδυασμό με την έλλειψη NO κατά τον φυσικό ύπνο πιθανώς εξηγεί την μείωση της CBF κατά την εμφάνιση της υποξίας [29].

Τραυματική βλάβη του εγκεφάλου και κυτταρική ισχαιμία / υποξία

Μια συνηθισμένη περίπτωση δύσκολου αεραγωγού είναι ο ασθενής με γναθοπροσωπικές κακώσεις που σχεδόν πάντα συνοδεύεται από άλλοτε άλλης βαρύτητας κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Αυτή μπορεί να είναι είτε αιμάτωμα (υποσκληρίδιο, επισκληρίδιο ή και συνδυασμός των δύο, μονήρη ή πολλαπλά) ή αξονική βλάβη. Μελέτες σε τέτοιους ασθενείς έδειξαν ότι σημαντικό ποσοστό της διαταραχής της αιμάτωσης του εγκεφάλου πιθανότατα να οφείλεται σε απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και περιτριχοειδικό οίδημα. Η πρώτη βλάβη επιπροσθέτει την διαδικασία της ισχαιμικής υποξίας ενώ η δεύτερη αυξάνει τα εμπόδια στη διάχυση του O₂ από τα τριχοειδή προς τα κύτταρα επιδεινώνοντας δραματικά την ταχύτητα της ενεργειακής κατάρρευσης του κυττάρου. Διαπιστώθηκε ότι οι ήδη τραυματισμένες περιοχές του εγκεφάλου αδυνατούν να αυξήσουν το ποσοστό απόσπασσης του O₂ (OEF, Oxygen Extraction Fraction) τόσο σε νορμοκαπνία όσο και σε υποκαπνία και άρα η οξυγόνωση των εγκεφαλικών κυττάρων μπορεί να βρεθεί σε

ασυμβίβαστα με την επιβίωσή τους επίπεδα, όταν επιχειρείται μείωση της ενδοκράνιας πίεσης με εφαρμογή υποκαπνίας [31].

Εικόνα 7. Εκατοστιαία μεταβολή των εγκεφαλικών αγγειακών αντιστάσεων, της εγκεφαλικής αιματικής ροής, της καρδιακής συχνότητας και της μέσης αρτηριακής πίεσης κατά την υποξία σε υγιείς εθελοντές. [27]



Οι τελικοί μηχανισμοί της κυτταρικής υποξίας: Κατάργηση του διαμεμβρανικού δυναμικού και κυτταρικός θάνατος.

Η μερική πίεση του O₂ στο φλεβικό αίμα αντιστοιχεί καλύτερα στην τιμή της μερικής πίεσης στα τριχοειδή και στους ιστούς του σώματος από ότι η μερική του πίεση στο αρτηριακό αίμα. Ο όρος «φλεβικό αίμα» μπορεί να αναφέρεται είτε στο μικτό φλεβικό αίμα είτε ειδικότερα στην φλεβική απορροή κάποιου συγκεκριμένου οργάνου (πχ την έσω σφαγίτιδα φλέβα για την παρακολούθηση της οξυγόνωσης ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου).

Κλινικά και πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι επέρχεται απώλεια της συνείδησης όταν η μερική πίεση του O₂ στο αίμα της σφαγίτιδας φλέβας (άρα και στον εγκεφαλικό ιστό) μειωθεί κάτω από 20 mmHg. Με δεδομένο ότι η μερική πίεση του O₂ στα τριχοειδή είναι φυσιολογικά 40 mmHg και μέσα στο κυτταρόπλασμα 3 – 10 mmHg (1 mmHg μέσα στα μιτοχόνδρια) είναι επόμενο σε αυτό το επίπεδο ιστικής υποξίας να επέλθει ενεργειακή κατάρρευση του μιτοχονδρίου και κατά συνέπεια και των κυτταρικών μεμβρανών.

Τα ζώντα κύτταρα γενικά χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να διατηρούν το διαμεμβρανικό δυναμικό τους (δυναμικό ηρεμίας) ενώ στα νεκρά κύτταρα δεν παρατηρείται τέτοιο δυναμικό ηρεμίας. Η επίπτωση της ανοξίας στο διαμεμβρανικό δυναμικό εξαρτάται από το είδος της ανοξικής προσβολής. Στην ισχαιμική προσβολή (διακοπή της κυκλοφορίας σε κάποιο αγγείο από θρόμβωση ή εμβολή) ο αιματούμενος ιστός στερείται αιφνίδια τόσο του O₂ όσο και της αιματικής ροής. Αντίθετα στην απόφραξη του αεραγωγού οι ιστοί στερούνται O₂ όχι όμως και την καρδιακή παροχή. Έτσι συνεχίζεται η παροχή γλυκόζης στους ανοξικούς ιστούς και αυτό έχει πολύ πιο δυσμενή επίπτωση.

Η διαδικασία της κυτταρικής αναπνοής διεκπεραιώνεται στα μιτοχόνδρια όπου με την βοήθεια των ενζύμων της αναπνευστικής αλυσίδας, μεταφέρονται ηλεκτρόνια από το NADH και εμπλουτίζουν το μοριακό οξυγόνο (O₂).

Αυτά τα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας, καθώς διέρχονται από την αναπνευστική αλυσίδα (διάταξη με γραμμικά μειούμενη ενεργειακή κατάσταση) αποδίδουν υδρογονοκατιόντα στο διαμεμβρανικό διάστημα (μεταξύ της εξωτερικής και της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων) και δημιουργούν διαφορά δυναμικού (ροή ηλεκτρονίων με την μορφή υδρογονοκατιόντων). Τα εισερχόμενα (με τη βοήθεια της συνθήκης του ATP) ηλεκτρόνια «εμπλουτίζουν» το ADP, που βρίσκεται ήδη μέσα στο υπόστρωμα σαν προϊόν του μεταβολισμού και επιτρέπουν την σύνδεση άλλης

μιας φωσφορικής ρίζας και την δημιουργία ενός μορίου ATP.

Το ATP αποτελεί την καθολική πηγή ενέργειας σε όλες τις βιολογικές διαδικασίες. Αν οι παραπάνω διαδικασίες δεν μπορούν να ολοκληρωθούν, τότε κυριολεκτικά καταρρέει όλη η ενδοκυττάρια διαδικασία ανταλλαγής ενέργειας και εμφανίζεται η κυτταρική υποξία.

Η ανθεκτικότητα των ιστών στην υποξία είναι διαφορετική. Οι νευρώνες του εγκεφαλικού φλοιού είναι οι πλέον ευαίσθητοι και μαζί με τα κύτταρα του μυοκαρδίου οι πιο σημαντικοί. Οι ανάγκες του μυοκαρδίου για συνεχή παροχή ATP είναι ιδιαίτερα έντονες σε σχέση με άλλα όργανα λόγω της συνεχούς μηχανικής του λειτουργίας. Για το λόγο αυτό τα καρδιομυοκύτταρα έχουν πολύ μεγαλύτερο αριθμό μιτοχονδρίων. Το ιδιαίτερο αυτό χαρακτηριστικό καθιστά τον καρδιακό ιστό πολύ απαιτητικό σε συνεχή παροχή O₂ και ιδιαίτερα ευάλωτο στις επιπτώσεις της υποξίας, καθώς αδυνατεί να ολοκληρώσει την βηματοδοτική – ηλεκτρική και μηχανική του δραστηριότητα. Η υποξία αρχικά διακόπτει την ειδική κυτταρική λειτουργία και στην προκείμενη περίπτωση (καρδιομυοκύτταρα και νευρώνες) την ηλεκτρική τους δραστηριότητα. Για κάποιο χρονικό διάστημα η ακεραιότητα του κυττάρου διατηρείται όπως επίσης και η βιωσιμότητά του. Αν αναστραφεί η υποξία, ή λειτουργία του κυττάρου επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα. Αν όμως η υποξία παραταθεί τότε καταστρέφεται ποικιλότητα η κυτταρική υποδομή και επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος μέσα από πολύπλοκους και ανατροφοδοτούμενους μηχανισμούς. Η χρονική διάρκεια αυτών των διαδικασιών ποικίλει και εξαρτάται από τον ιστό, τον μεταβολικό ρυθμό, την αιμάτωσή του και πολλούς άλλους παράγοντες. Για ορισμένους νευρώνες μπορεί να ολοκληρωθεί και μέσα σε 4 min. Το χρονικό διάστημα επιβίωσης είναι μικρότερο (1 - 4 min) για τους νευρώνες που υφίστανται ισχαιμική υποξία (υπο-άρδευση) και μάλιστα υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας και αυξημένης θερμοκρασίας. Σε συνθήκες υποξαιμικής υποξίας με διατήρηση της αιματικής ροής και ευγλυκαιμίας η διαδικασία μπορεί να κρατήσει από 4 - 15 min και εξαρτάται από την

ένταση και την αιφνίδια ή όχι εισβολή της διαταραχής.

Η ισχαιμική και υποξαιμική υποξία σε κυτταρικό επίπεδο [32]

Η ισχαιμία συνεπάγεται πάντα και κυτταρική υποξία. Στην αντίθετη όμως περίπτωση, η κυτταρική υποξία δεν οφείλεται οπωσδήποτε σε ισχαιμική διαταραχή. Όπως σε περιπτώσεις σημαντικής καθυστέρησης στον αερισμό και την οξυγόνωση του ασθενή εξαιτίας δύσκολου αεραγωγού, όπου σταδιακά μειώνεται η P_aO_2 στο αίμα αλλά δεν μειώνεται (αντίθετα, μάλλον αυξάνει λόγω συμπαθητικού ερεθισμού) η αιμάτωση των ζωτικών οργάνων του σώματος. Σε αυτή την περίπτωση ο κυτταρικός μεταβολισμός στερείται O_2 και έτσι αδυνατεί να συντηρήσει το αερόβιο σκέλος του. Δεν στερείται όμως των άλλων θρεπτικών υποστρωμάτων του (γλυκόζη, λιπαρά οξέα) και έτσι εκτρέπεται εύκολα στην αναερόβια (γλυκολυτική) οδό. Στην ισχαιμική βλάβη, όταν πρόκειται για πλήρη διακοπή της κυκλοφορίας, διακόπτονται ταυτόχρονα η παροχή O_2 και άλλων υποστρωμάτων. Όταν πρόκειται για σημαντική μείωση της καρδιακής παροχής, τότε παρατηρείται αναλογικά σύμμετρη μείωση της παροχής O_2 και άλλων υποστρωμάτων. Αυτή η διαφορά είναι σημαντικότερη καθώς η αναερόβια οδός είναι πολύ λιγότερο αποδοτική σε ATP (σε σχέση με την αερόβια οδό) και επιπλέον προσθέτει σημαντικό φορτίο οξέων. Η μείωση του ATP σε επίπεδα 50 – 10% του φυσιολογικού έχει τα ακόλουθα αποτελέσματα:

Η αντλία Na^+/K^+ μειώνει την ένταση της ανταλλαγής ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να συσσωρεύεται ενδοκυττάρια το Na^+ και το K^+ να παραμένει σε μεγάλες ποσότητες εξωκυττάρια. Έτσι παρατηρείται ισο-οσμωτική είσοδος του ύδατος στον ενδοκυττάρια χώρο επιφέροντας την οίδηματώδη διόγκωσή του και την διάταση του ενδοπλασματικού δικτύου.

Ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός εκτρέπεται προς την αναερόβια γλυκόλυση χρησιμοποιώντας τα αποθέματα γλυκογόνου, τα οποία στη συνέχεια μειώνονται δραματικά. Τα προϊόντα αυτού του τύπου μεταβολισμού είναι το

γαλακτικό οξύ και ανόργανες φωσφορικές ρίζες από την αποδόμηση των φωσφορικών εστέρων. Η επακόλουθη μείωση του ενδοκυττάριαου pH συνεπάγεται δραστική μείωση του μεταβολικού ρυθμού πάμπολλων κυτταρικών ενζύμων.

Η μείωση ή/και αναστολή της λειτουργίας της αντλίας ιόντων συνεπάγεται αθρόα είσοδο των ιόντων Ca^{++} ενδοκυττάρια με δραματικές επιπτώσεις στην συνολική κυτταρική λειτουργία. Η ομοιοστασία αυτού του ιόντος είναι εξαιρετικά σημαντική. Η συνήθης συγκέντρωση στο κυτταρόπλασμα είναι <0,1 μmol , ενώ η εξωκυττάρια συγκέντρωση είναι 1,3 mmol . Το ενδοκυττάρια ασβέστιο «φυλάσσεται» στα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Οι βαθμιδώσεις αυτών των συγκεντρώσεων εξασφαλίζονται με την αντλία Ca^{++} / Mg^{++} . Στα αρχικά στάδια της κυτταρικής βλάβης η αύξηση της συγκέντρωσής του στο κυτταρόπλασμα οφείλεται στη απελευθέρωσή του από τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο. Αργότερα, η παρατεταμένα υψηλή συγκέντρωσή του οφείλεται σε αθρόα είσοδό του διαμέσου των υπερδιαπερατών πλέον μεμβρανών. Η υψηλή συγκέντρωση Ca^{++} ενεργοποιεί ATPάσες (και άρα μειώνει τα αποθέματα του ATP), φωσφολιπάσες (που προκαλούν κατάστροφη της δομής των μεμβρανών), πρωτεάσες (που αποδομούν πρωτεΐνες της μεμβράνης αλλά και του κυτταροσκελετού) και ενδοουκλεάσες (που διασπών το DNA και την χρωματίνη). Επίσης αυξάνει την διαπερατότητα των μεμβρανών του μιτοχονδρίου και κινητοποιεί την διαδικασία της απόπτωσης μέσω απελευθέρωσης κυτοχρώματος C και ενεργοποίησης του μηχανισμού των καψασών. Παρά τις τόσο σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του Ca^{++} , αυτή η διαδικασία δεν αποτελεί παθολογικό σημείο μη αναστρέψιμης βλάβης του κυττάρου.

Η παρατεταμένη πλέον έλλειψη ATP επιφέρει αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης που εκδηλώνεται με απόσπαση των ριβοσωματίων από το τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και διάσπαση των πολυσωμάτων σε μονοσώματα. Αυτές οι μεταβολές οδηγούν σε αδυναμία συντήρησης της δομής των μεμβρανών τόσο

των μιτοχονδρίων και των λυσοσωμάτων όσο και της ίδιας της κυτταρικής μεμβράνης με τελικό αποτέλεσμα τον θάνατο του κυττάρου.

Σε έλλειψη O_2 ή γλυκόζης, οι ήδη υπάρχουσες πρωτεΐνες αδυνατούν να διατηρήσουν τη στερεοχημική δομή τους και υφίστανται στρεβλώσεις που μεταφράζονται σε βαρύτατη κυτταρική βλάβη και θάνατο.

Σε επίπεδο μιτοχονδρίων οι βλάβες οδηγούν σε «τροποποίηση υψηλής διαπερατότητας» της εσωτερικής μεμβράνης (mitochondrial permeability transition) που αντιστοιχεί πλέον στην ύπαρξη μη ειδικού, υπερδιαβατού πόρου. Η άμεση συνέπεια είναι η κατάρρευση των ηλεκτρικών δυναμικών των μεμβρανών και διαρροή του κυτοχρώματος C και άρα η αδυναμία συντήρησης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

Κατά τη διαδικασία της αναγωγής και οξείδωσης παράγονται ελεύθερες ρίζες O_2 . Πρόκειται για μόρια που διαθέτουν στην εξωτερική τους στοιβάδα ένα μονήρες ηλεκτρόνιο. Αυτή η διαμόρφωση είναι βέβαια ασταθής και εκλύει ενέργεια όταν οι ρίζες O_2 αντιδρούν με παρακείμενα μόρια κυρίως πρωτεΐνες ή λιπίδια των μεμβρανών και νουκλεϊνικά οξέα. Τα μόρια που δέχονται πρόσκαιρα το πλεονάζον, αλλά πάντα ασταθές ηλεκτρόνιο μετατρέπονται και αυτά σε ελεύθερες ρίζες, ανατροφοδοτώντας έτσι την αντίδραση. Τα κυριότερα μόρια είναι το υπεροξειδίο του O_2 (O_2^-), το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και οι ρίζες υδροξυλίου (OH^-). Στον φυσιολογικό μεταβολικό ρυθμό η συγέντρωση των ελευθέρων ριζών ελέγχεται πολύ αποδοτικά από συστήματα αδρανισμού, τα O_2 scavenging systems. Αυτά περιλαμβάνουν τις βιταμίνες E και A, το ασκορβικό οξύ και τη γλουταθιόνη, τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν το σίδηρο (τρανσφερίνη, φεριτίνη, λακτοφερίνη) και το χαλκό (σερουλοπλασμίνη), την καταλάση (αποσυνθέτει το H_2O_2), την δισμουτάση του υπεροξειδίου (μετατρέπει το υπεροξειδίο του O_2 σε υπεροξειδίο του H_2) και την περοξειδάση της γλουταθιόνης (αδρανοποιεί το H_2O_2 και το OH^-). Μάλιστα η ενδοκυττάρια σχέση της οξειδωμένης προς την αναχθείσα γλουταθιόνη εκφράζει την ισχύ του οξειδωτικού stress σε κάθε περίπτωση.

Όταν η ισορροπία ελευθέρων ριζών – scavenging systems καταρρεύσει, οι ελεύθερες ρίζες O_2 κινητοποιούν αυτοκαταλυτικές αντιδράσεις που συνοψίζονται σε:

- Οξείδωση των λιπιδίων των μεμβρανών: δέχονται «επίθεση» οι διπλοί δεσμοί των ακόρεστων λιπαρών οξέων κυρίως από τα OH^- . Έτσι τα λιπαρά οξέα μετατρέπονται σε ασταθή υπεροξειδία τα οποία πολλαπλασιάζουν την διαβρωτική ισχύ των ελευθέρων ριζών και επιφέρουν εκτεταμένη καταστροφή των μεμβρανών των οργανυλίων του κυττάρου και της κυτταρικής μεμβράνης. Μόνο αν το ελεύθερο ηλεκτρόνιο συλληφθεί από κάποιον ανδρανοποιητή, πχ την βιταμίνη E, εγκλωβίζεται και τερματίζεται επιτυχώς η καταστροφική του δράση.

- Οξείδωση του δομικού σκελετού των πρωτεϊνικών μορίων: οι ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν τις πλάγιες αλυσούς των αμινοξέων, ευοδώνουν δισουλφιδικούς δεσμούς μεταξύ πρωτεϊνών και τελικά προκαλούν κατάτμηση των πρωτεϊνικών μορίων.

- Καταστροφή του DNA: η αντίδραση με τη θυμίνη του πυρηνικού και μιτοχονδριακού DNA προκαλεί ρωγμές του DNA. Αντίστοιχες βλάβες παρατηρούνται στη διαδικασία της φυσιολογικής γήρανσης και της κακοήθους εξαλλαγής.

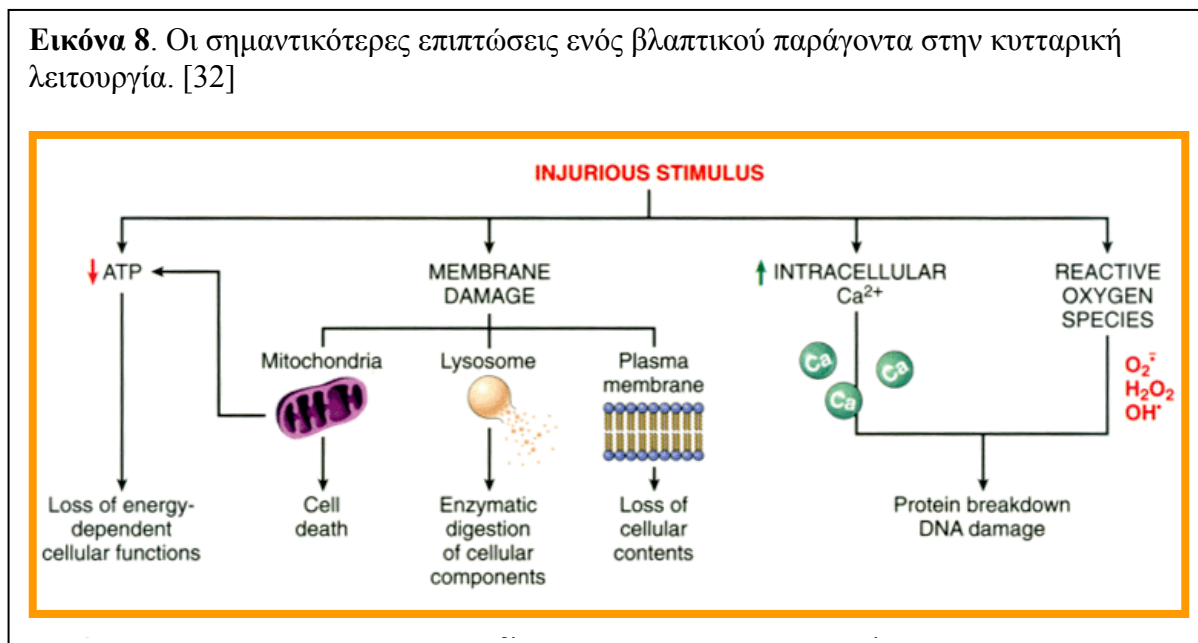
Αναστρέψιμη και μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη

Οι σημαντικότερες επιπτώσεις μιας κυτταρικής βλάβης (Εικόνα 8), ανεξαρτήτως αιτιολογίας, είναι η μείωση της παραγωγής ενέργειας (ATP), διακοπή της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης, διαταραχές της πρωτεϊνικής σύνθεσης, καταστροφή του κυτταρικού σκελετού και άμεση ή έμμεση βλάβη στο DNA. Μέσα σε ορισμένα όρια τα κύτταρα μπορούν να αντεπεξέλθουν σε αυτές τις προσβολές και να αποκαταστήσουν από μόνα τους την εσωτερική τους ισορροπία και λειτουργικότητα. Η παρατεταμένη όμως ή η υπερβολική επίπτωση από τον βλαπτικό παράγοντα οδηγεί στην υπέρβαση των ορίων και την εγκατάσταση ανεπανόρθωτης κυτταρικής βλάβης. Παρατηρείται τότε εκτεταμένη βλάβη όλων των κυτταρικών μεμβρανών, διόγκωση

των λυσοσωματίων και παρουσία φυσαλίδων στα μιτοχόνδρια τα οποία πλέον υπολειπόμενα. Στη συνέχεια το κύτταρο κατακλύζεται από Ca^{++} τόσο ενδοκυττάριας όσο και εξωκυττάριας προέλευσης. Η ανεξέλεγκτη παρουσία του προκαλεί την ενεργοποίηση ενζύμων που διασπούν πρωτεΐνες, ATP και νουκλεϊνικά οξέα. Άρα συνεχίζεται η απώλεια πρωτεϊνών, συνενζύμων και ριβονουκλεϊνικών ενζύμων δια μέσου της υπερδιαπερατής πλέον κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την αδυναμία ανακατασκευής του ATP μειώνοντας ακόμη περισσότερο τα

φαίνεται να είναι η εμφάνιση δύο σημαντικών φαινομένων: η αδυναμία διατήρησης της μιτοχονδριακής παραγωγής ενέργειας (απουσία οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και παραγωγής ATP) και η παρουσία εκτενών διαταραχών της λειτουργικότητας των μεμβρανών (έξοδος λυτικών ενζύμων από τα κυτταρικά οργανύλια, παρουσία υπερβολικών ποσοτήτων Ca^{++} ενδοκυττάρια και καταστροφή του κυττοπλάσματος – κυτταρική νέκρωση). Παράλληλα παρατηρείται και καταστροφή γειτονικών κυτταρικών συνόλων και αντίστοιχη ανοσολογική απάντηση.

Εικόνα 8. Οι σημαντικότερες επιπτώσεις ενός βλαπτικού παράγοντα στην κυτταρική λειτουργία. [32]



αποθέματα φωσφορικών ενώσεων υψηλής ενέργειας. Οι μηχανισμοί αυτοί οδηγούν το κύτταρο σε «προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο» ή αλλιώς απόπτωση, με αποτέλεσμα την προσωρινή ή και μόνιμη αδυναμία του ιστού να αντεπεξέλθει σε λειτουργικές ανάγκες, ζωτικής πολλές φορές σημασίας για τον οργανισμό.

Οι τελικοί μηχανισμοί του κυτταρικού θανάτου δεν είναι επαρκώς διευκρινισμένοι. Διαφέρουν πιθανότατα ανάλογα με τον βλαπτικό παράγοντα που προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο. Αλλά και το σημείο πέραν του οποίου δεν υπάρχει περίπτωση διάσωσης του κυττάρου δεν έχει καταστεί δυνατόν να καταδειχθεί. Άλλωστε αυτό σχετίζεται με τον ορισμό του κυτταρικού θανάτου. Πότε άραγε ένα κύτταρο πεθαίνει; Μια ικανοποιητική προσέγγιση

Η διαρροή πρωτεϊνών ή τμημάτων τους διαμέσου της διερρηγμένης κυτταρικής μεμβράνης προσφέρει σχετικά έγκαιρα τη δυνατότητα βιοχημικής ανίχνευσης του συμβάντος. Μάλιστα δεδομένου ότι παρέρχεται αρκετό χρονικό διάστημα μέχρι να εμφανιστούν οι μικροσκοπικές ενδείξεις της κυτταρικής βλάβης, είναι σημαντικότατο να ανιχνεύονται οι κατά το δυνατόν πρωϊμότεροι βιοχημικοί δείκτες της κυτταρικής δυσλειτουργίας ή και της οριστικής παύσης της λειτουργίας τους.

Η επίπτωση των αγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα κατά την υποξία

Υπάρχουν σημαντικές εργαστηριακές ενδείξεις ότι η φορμοτερόλη, ένας β_2 αγωνιστής, μειώνει σημαντικά και δοσοεξαρτώμενα το ποσοστό θανάτου των ενδοθηλιακών κυττάρων.

ρων αλλά και την παραγωγή των ελευθέρων ριζών O₂ (ROS) κατά την διαδικασία της υποξίας και επανοξυγόνωσης [33]. Ο πιθανότερος μηχανισμός ευοδώνεται μέσω του συστήματος της NOS (Nitric Oxide Synthase) αλλά δεν αποκλείεται να συμμετέχουν και άλλοι όπως η αδρανοποίηση των ROS, η ρύθμιση της κυτταρικής αναπνοής κατά την υποξία ή η σταθεροποίηση των δυναμικών των μιτοχονδριακών μεμβρανών. Στη συγκεκριμένη μελέτη η διαδικασία της υποξίας – επανοξυγόνωσης έγινε σε συνθήκες χαμηλής παροχής. Αυτό το μοντέλο διαφέρει από το κλασικό της ισχαιμίας – επαναιμάτωσης. Έχει όμως δείχθει ότι και οι δύο περιπτώσεις επιφέρουν απόλυτα συγκρίσιμες βλάβες στα ηπατοκύτταρα και προκαλούν την παραγωγή και απελευθέρωση αντίστοιχης ποσότητας ζανθινοξειδάσης στην κυκλοφορία.

Αυτή η προστατευτική δράση πιθανώς δεν έχει σχέση με την απόλυτη χημική δομή των παραγόντων (η φορμοτερόλη δεν έχει τον κατεχολαμινικό δακτύλιο των κλινικά χρησιμοποιούμενων αδρενεργικών αγωνιστών (επινεφρίνη, ισοπροτερενόλη). Από τα πειραματικά δεδομένα όμως προκύπτει ότι αυτή σχετίζεται με την β₂ ειδικότητα [34].

Είναι αρκετές οι περιπτώσεις όπου η προστατευτική δράση έχει σχέση με την ειδικότητα των αγωνιστών: για παράδειγμα, οι β₁ αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν τον ρυθμό απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων ενώ οι β₂ αγωνιστές την αναστέλλουν [35]. Σε άλλη περίπτωση, η σαλβουταμόλη, ένας β₂ αδρενεργικός αγωνιστής, αποτρέπει την δυσλειτουργία των κυττάρων του αορτικού ενδοθηλίου που προκαλείται από την υπεργλυκαιμία [36]. Σε πολλές περιπτώσεις κλινικής υποξίας χρησιμοποιούνται ήδη αγωνιστές των β υποδοχέων είτε μη εκλεκτικοί (πχ shock με χρήση επινεφρίνης, ντομπιουταμίνης) είτε εκλεκτικοί (ασθματική προσβολή με χρήση σαλβουταμόλης). Μένει να διερευνηθεί αν επιβεβαιώνεται και κλινικά η συμβολή τους στην προστασία των κυττάρων των ζωτικών οργάνων από την υποξία.

Ανακεφαλαίωση.

Είναι γνωστή, τουλάχιστον εκ του αποτελέσματος, η βαρύτερη επίπτωση της υποξίας σε όλα τα κρίσιμα και ζωτικά όργανα. Το αρχικό ερώτημα «πόσο χρόνο μπορεί να αντέξει ένας ασθενής σε άπνοια;» έγινε προφανές ότι δεν μπορεί να απαντηθεί με βεβαιότητα για κανέναν ασθενή. Η ατελείωτη σειρά προβλημάτων που μπορεί να εμφανιστούν κατά την μεταφορά του O₂ από το κύκλωμα αναισθησίας μέχρι το τελευταίο κύτταρο του οργανισμού, αποκλείει την δυνατότητα υπολογισμών. Η υποξία των κρίσιμων για την επιβίωση ιστών (ΚΝΣ, μυοκάρδιο) οδηγεί σε βαρύτερες παθοφυσιολογικές διαταραχές. Από όσα αναφέρθηκαν ήδη προκύπτει ότι η σημαντική υπέρταση με αύξηση των αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας προσθέτει ένα τεράστιο φορτίο έργου (και άρα αναγκών σε ATP) στο μυοκάρδιο και νοσηρότητα που σχετίζεται με ισχαιμία του μυοκαρδίου, ρήξη ανευρυσμάτων της συστηματικής ή και της εγκεφαλικής κυκλοφορίας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση και οξεία ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Αυτή η επιβάρυνση προστίθεται στις συνέπειες της υποξίας που υφίστανται ήδη τα κύτταρά του (καταστροφή της δομής, ευαισθητοποίηση σε αρρυθμογένεση). Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα δέχεται τεράστιο φόρτο εργασίας. Του ζητείται να διεκπεραιώσει πάμπολλες διεργασίες αυτορρύθμισης: ρύθμιση πίεσης αρδευσης εν μέσω τουλάχιστον διαφασικών μεταβολών της αρτηριακής πίεσης, ολοκλήρωση απαντήσεων των αντανεκλαστικών τόξων, διατήρηση ηλεκτρικής δραστηριότητας για την τροφοδότηση των ώσεων προς το μυοκάρδιο, το περιφερικό αγγειακό δίκτυο, τα εσωτερικά κυκλώματα ορμονικής ρύθμισης, της ρύθμισης της έκκρισης των κατεχολαμινών και πάμπολλες άλλες. Όλα αυτά σε περιβάλλον αγωνιώδους μάχης επιβίωσης των νευρώνων για την εξασφάλιση ATP αλλά και την απαλλαγή από τα προϊόντα του αναερόβιου μεταβολισμού. Τιτάνιο προφανώς το έργο.

Πολύ περισσότερο, όταν αναφερόμαστε σε οργανισμούς με εγκατεστημένες σημαντικές διαταραχές της ομοιοστασίας όπως η συστηματική υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η αθηρωματική νόσος των εγκεφαλικών αγγείων, η

χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ενδοκράνια υπέρταση και το εγκεφαλικό οίδημα. Ακόμη δυσκολότερα όταν ο συγκεκριμένος οργανισμός μάχεται ήδη για τη διατήρηση της άρδευσης των ιστών (πολλαπλό τραύμα, σήψη, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια). Ίσως ανυπέβλητα δύσκολο, αν αναλογιστούμε ότι όλη αυτή η διαδικασία πρέπει να γίνει υπό την επήρεια αναισθητικών παραγόντων. Κάποιοι από αυτούς φαίνεται να ασκούν κάποια προστασία στο μυοκάρδιο και τον εγκεφαλικό ιστό από τις επιπτώσεις της ισχαιμικής υποξίας. Δεν γνωρίζουμε σχεδόν τίποτε για πιθανή θετική ή αρνητική δράση τους στην περίπτωση της υποξαιμικής υποξίας σε άπνοια.

Ελάχιστα πράγματα έχουν ανακαλυφθεί σχετικά με τη δυνατότητα έγκαιρης φαρμακευτικής παρέμβασης για να μειωθούν οι επιπτώσεις της υποξίας. Ακόμη πιο λίγα είναι δυνατόν να γίνουν σε καθημερινό κλινικό επίπεδο, καθώς συχνά οι περιπτώσεις αδυναμίας εξασφάλισης του αεραγωγού εμφανίζονται εν αιθρία. Τι απομένει λοιπόν ;

Προφανώς η πλήρης κατανόηση των όσων καταφέραμε μέχρι σήμερα να γνωρίζουμε σχετικά με τις επιπτώσεις της υποξίας. Αλλά και η αδιάλειπτα συστηματική οργάνωση της διαδικασίας χορήγησης αναισθησίας ώστε να εξασφαλίζεται η ελαχιστοποίηση των συμβαμάτων που σχετίζονται με την υποξία αλλά και των επιπτώσεών της στους απόλυτα εξαρτημένους από το οξυγόνο ιστούς μας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.

1. D K Menon, J P Coles, A K Gupta, T D Fryer, P Smielewski et al: Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 2004; 32:1384-90
2. J Pottecher, G Cheisson, O Huet, C Laplace, E Vicaut et al: b2-adrenergic agonist protects endothelial cells from hypoxia/reperfusion injury in vitro. *Crit Care Med* 2006; 34:165-72
3. C Communal, K Singh, DB Sawyer et al: Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte

apoptosis: Role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 1999; 100: 2210-2

4. A Kabat, K Ponick, A Salameh et al: Effect of a beta 2-adrenoceptor stimulation on hyperglycemia – induced endothelial dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308:564-73
5. SM Jacinto, MS Chintala, MF Lokhandwala et al: Efficacy and mechanisms of dopexamine in the prevention of ischemia-reperfusion induced organ damage: Role of oxygen radicals. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 181-90
6. TC Mort: Esophageal intubation with indirect clinical tests during emergency tracheal intubation: a report on patient morbidity. *J Clin Anesth* 2005; 17:256-62
7. JV Dunford, DP Davis, M Ochs, M Doney, DB Hoyt: Incidence of transient hypoxia and pulse rate reactivity during paramedic rapid sequence intubation. *Ann Emerg Med* 2003; 42:721-8
8. Schneider H, Schaub CD, Chen CA et al: Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* 2000; 88:1093-102
9. TB Sun, CC H Yang, CJ Lai, T B J Kuo: Time course of cardiovascular neural regulation during programmed 20-sec apnea in rats. *Crit Care Med* 2006; 34:765–70
10. Nervous regulation of the circulation and rapid control of arterial pressure. In: A Guyton: *Textbook of Medical Physiology*, Eighth Ed, 1991; ch18: p194-204
11. Regulation of respiration. In: A Guyton: *Textbook of Medical Physiology*, Eighth Ed, 1991; ch 41: p444-53
12. VK Somers, FM Abboud: Chemoreflex control of cardiac vagal activity. In: MN Levy, PJ Schwartz: *Vagal control of the heart; Experimental basis and clinical implications*. Futura Publishing Company, NY, 1994; ch 25: p403-16

13. V K Somers, A L Mark, DC Zavala et al: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2101-6
14. V K Somers, A L Mark, F M Abboud: Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia – implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens* 1988; A10: 413-22
15. V K Somers, M E Dyken, A L Mark, F M Abboud: Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res* 1992; 2:171-6
16. J E Angell-James, M de B Daly: Some aspects of upper respiratory tract reflexes. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1975; 79:242-52
17. M de B Daly, P I Korner, J E Angell-James et al: Cardiovascular-respiratory reflex interactions between carotid bodies and upper airway receptors in the monkey. *Am J Physiol* 1978; 234: H293-9
18. M de B Daly, M J Scott: An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 1962; 162: 555-73
19. V K Somers, D C Zavala, A L Mark et al: Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100
20. K M Spyer: Neural organisation and control of the baroreceptor reflex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 88:24-124
21. J G Hackett, F M Abboud, A L Mark et al: Coronary vascular responses to stimulation of chemoreceptors and baroreceptors. Evidence for reflex activation of vagal cholinergic innervation. *Circ Res* 1972; 31: 8-17
22. M G Calvelo, F M Abboud, D R Ballard, W Abdel-Sayed: Reflex vascular responses to stimulation of chemoreceptors with nicotine and cyanide. *Circ Res* 1970; 27: 259-76
23. F Roche, C Reynaud, V Pichot, D Duverney, F Costes et al: Effects of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2003; 91:916-9
24. Harper AM and Jennett S. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Manchester, UK: Manchester University Press, 1990.
25. G E Meadows, D M O'Driscoll, A K Simonds, M J Morrell, D R Corfield: Cerebral blood flow response to isocapnic hypoxia during slow-wave sleep and wakefulness *J Appl Physiol* 2004; 97: 1343-8
26. Elherik K, Khan F, McLaren M, Kennedy G, and Belch JJ. Circadian variation in vascular tone and endothelial cell function in normal males. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102:547–52.
27. U A Leuenberger, J C Hardy, M D Herr, K S Gray, L I Sinoway: Hypoxia augments apnea-induced peripheral vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 2001; 90:1516–22
28. T Kara, K Narkiewicz, V K. Somers: Chemoreflexes – physiology and clinical implications *Acta Physiol Scand* 2003; 177:377-84
29. A D Farmery: Physiology of apnoea and hypoxia. In: I Calder, A Pearce: *Core Topics in Airway Management*. Cambridge University Press, 2005: ch 2: p9-20
30. A D Farmerey, J P Whiteley: A mathematical model of electron transfer within the mitochondrial respiratory cytochromes. *J Theor Biol* 2001; 213:197-207
31. A D Farmery, P G Roe: a model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea. *Br J Anaesth* 1996; 76:284-91

32. Oxygen. In: A B Lumb, J F Nunn: Applied respiratory physiology. Butterworths 2005, 6th edition: p249-305
33. J L Benumof, R Dagg, R Benumof: Critical haemoglobin desaturation will occur before return to an uparalyzed state following 1mg/kg intravenous succinylcholine. Anesthesiology 1997; 87:979-82
34. J L Benumof: Preoxygenation. Anesthesiology 1999; 91:603-5
35. A H M van Mil, A Spilt, M A van Buchem, E L E Bollen, L Teppema et al: Nitric oxide mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans. J Appl Physiol 2002; 92:962-6
36. Cellular adaptations, cell injury and cell death. In: V Kumar, A K Abbas, N Fausto: Robbins & Cotran: Pathologic Basis of Disease, 7th edition, 2005; ch 1: p3-47

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Πέτρου Αναστάσιος: Αναισθησιολόγος, Κλινική Αναισθησιολογίας και Μετεγχειρητικής Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
Διεύθυνση: Σπύρου Λούη 4, 452 21, ΑΝΑΤΟΛΗ, Ιωάννινα
τηλ. +302651047970
e-mail: apetrou3@yahoo.gr

Λέξεις κλειδιά: Δύσκολος αεραγωγός, υποξία, υποξαιμία, άπνοια, μυοκάρδιο, εγκέφαλος