

Εξέλιξη και Παθοφυσιολογία του Shock

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΟΥΡΑΗΛΟΓΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Από αιμοδυναμικής απόψεως, το shock είναι η αποτυχία του καρδιαγγειακού συστήματος να προσαρμοστεί στη νέα ομοιοστασία του οργανισμού που προκαλείται από το τραύμα, τη λοίμωξη ή άλλη προσβολή, έτσι ώστε να επηρεάζεται δυσμενώς η συστηματική αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή. Η εκδήλωση αυτής της αποτυχίας είναι η ανεπαρκής άρδευση τόσο στα όργανα όσο και στους ιστούς. Αν και η αποτελεσματική άρδευση εξαρτάται κυρίως από ενδοκυττάριους παράγοντες και από τη μικροκυκλοφορία, από αιμοδυναμικής πλευράς, το shock - κατά κάποιο τρόπο - περιγράφεται από τη συμβολή της καρδιακής και αρτηριακής λειτουργικότητας στην αρτηριακή πίεση και στην καρδιακή παροχή.

Λέξεις Κλειδιά: shock, μικροκυκλοφορία, διακίνηση οξυγόνου, αντιρροπιστικοί μηχανισμού του shock

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εξέλιξη του shock μπορεί να είναι ταχεία ή βραδεία και «ύπουλη» αλλά σε κάθε περίπτωση η μετάβαση σε κατάσταση shock διακρίνεται σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο περιγράφεται σαν πρώιμο, αναστρέψιμο ή αντιρροπούμενο shock. Αυτό το στάδιο χαρακτηρίζεται από αντιρροπιστικούς μηχανισμούς που έχουν σαν στόχο να προλάβουν την ιστική βλάβη. Αν σ' αυτό το στάδιο η αιτία του shock διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα, τότε η πιθανότερη τελική έκβαση είναι η πλήρης ίαση με ελάχιστη νοσηρότητα ή θνητότητα.¹ Το δεύτερο στάδιο είναι η αρχή της βλάβης στα επίπεδα της μικροκυκλοφορίας και του κυττάρου. Σ' αυτό το στάδιο η αντιμετώπιση είναι ακόμα εφικτή αλλά είναι εργώδης και μεγάλης διάρκειας ενώ αναμένονται επιπλοκές με ανεπάρκειες οργάνων (αναστρέψιμες ή μη). Το τρίτο στάδιο χαρακτηρίζει το όψιμο, μη αναστρέψιμο, μη αντιρροπούμενο shock. Σ' αυτό το στάδιο η κυτταρική και ιστική βλάβη είναι εκτενής και δεν αναστρέφεται. Η προοδευτική έλευση του θανάτου είναι αναπόφευκτη ανεξάρτητα από την επιθετικότητα της θεραπείας. Η παθοφυσιολογική βάση στα τρία στάδια του shock βασίζεται στη θεωρία του «χρέους οξυγόνου».

Το **χρέος οξυγόνου** είναι η έννοια που περιγράφει το κρίσιμο σημείο στη σχέση προσφοράς και απαιτήσεων οξυγόνου και στην αναντιστοιχία τους (δηλαδή κατάσταση

shock). Το χρέος οξυγόνου συμβαίνει όταν η κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) γίνεται άμεσα εξαρτώμενη από την προσφορά οξυγόνου (DO_2) και προσδιορίζεται τόσο από το μέγεθος της πτώσης της VO_2 όσο και από την διάρκεια που η VO_2 παραμένει κάτω από τη βασική γραμμή. Αυτή η συσχέτιση πρωτοπαρουσιάστηκε στις αρχές της δεκαετίας του '60 όπου ο θάνατος, η επιβίωση με ανεπάρκεια οργάνων και η επιβίωση χωρίς ανεπάρκεια οργάνων, φάνηκε να συσχετίζονται άμεσα με το υφιστάμενο χρέος οξυγόνου (σχήμα 1).^{2,3} Αυτό εξηγείται αν κανείς σκεφτεί σφαιρικά το χρέος οξυγόνου σαν μια κάποιου βαθμού ισχαιμία. Η μεγαλύτερη βαρύτητα και η διάρκεια της ισχαιμίας έχουν σαν αποτέλεσμα βαρύτερη βλάβη με μικρότερη αναστρεψιμότητα σε περισσότερα όργανα. Πάντως είναι αξιοσημείωτο ότι σε απουσία καταστροφικής βλάβης ή βαρείας νόσου δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί η εγκατάσταση ενός θανατηφόρου χρέους οξυγόνου. Σε πειραματικά μοντέλα και κλινικές μελέτες τραύματος και αιμορραγίας, η εγκατάσταση θανατηφόρου χρέους οξυγόνου (μετρούμενη είτε άμεσα είτε έμμεσα με τα γαλακτικά και το έλλειμμα βάσης) δεν μπορεί να προβλεφθεί από τον συνολικό όγκο της αιμορραγίας, από τη διάρκεια της ή από συστηματικές παραμέτρους όπως η αρτηριακή πίεση, ο αιματοκρίτης ή η καρδιακή παροχή πριν από την οριστική αιμόσταση ή μετά την αρχική αναζωογόνηση.^{1,4} Αυτές οι μελέτες επί-

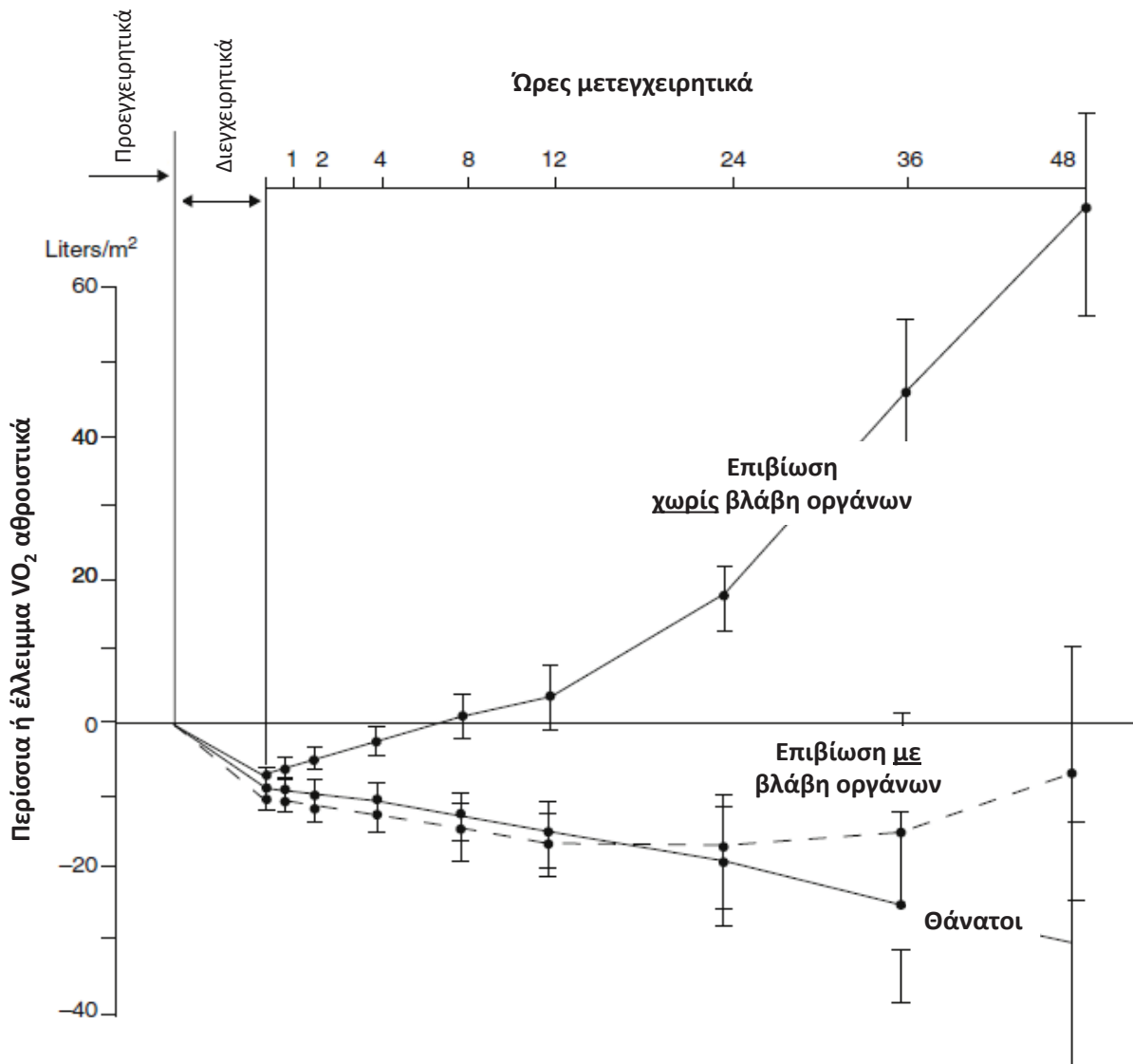
σης δείχνουν ότι η απλή αποκατάσταση του όγκου του αίματος και η επαναφορά των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε φυσιολογικά επίπεδα (πίεσεις πλήρωσης, καρδιακή παροχή και αρτηριακή πίεση) ανεπαρκούν να βελτιώσουν την επιβίωση όταν έχει εγκατασταθεί σοβαρό χρέος οξυγόνου. Στην πράξη το χρέος οξυγόνου μπορεί να συνεχίσει να εγκαθίσταται κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης όταν αυτή είναι ανεπαρκής ή κατά τη διάρκεια της αιμόστασης όταν αυτή δεν είναι αποτελεσματική. Η χρήση των ζωτικών παραμέτρων για την αξιολόγηση της βαρύτητας της προσβολής καθώς και της αποτελεσματικότητας της αντιμετώπισης, είναι επισφαλής λόγω της διακύμανσης της γήρανσης του πληθυσμού, της συν-νοσηρότητας και

της πολυφαρμακίας. Επομένως, είναι επιτακτική η ανάγκη οι στρατηγικές αντιμετώπισης να στοχεύουν στην αποκατάσταση της παροχής οξυγόνου παρά στην ομαλοποίηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων.

ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

Στο **πρώτο στάδιο** του shock εξελίσσεται παράλληλα μια σειρά παθοφυσιολογικών μηχανισμών αντιρρόπησης που περιγράφονται παρακάτω.

Αυτόνομο Νευρικό σύστημα: Στο αγγειοκινητικό κέντρο στον μυελό καταλήγουν ερεθίσματα από διάφορους υποδοχείς στον οργανισμό (τασεούποδοχείς, χημειούποδοχείς και ωσμωτικοί υποδοχείς). Η αντιρρόπηση του shock με



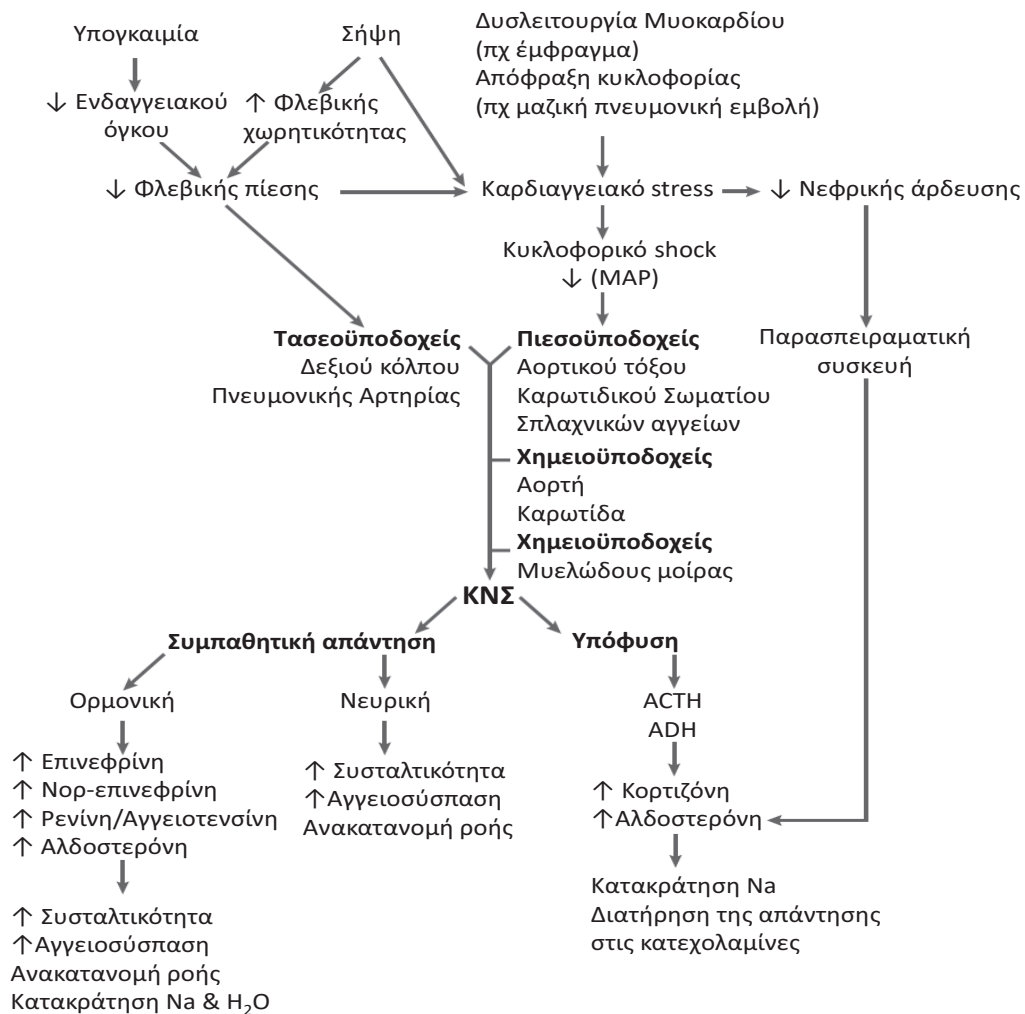
Σχήμα 1. Χρέος Οξυγόνου: Ανώτερη συμπαγής γραμμή: Καθαρό αθροιστικό έλλειμμα O_2 για επιβιώσαντες μετεγχειρητικούς ασθενείς χωρίς ανεπάρκεια οργάνων στην μετεγχειρητική περίοδο. Διακεκομμένη γραμμή: Επιβιώσαντες μετεγχειρητικοί ασθενείς με ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων στην μετεγχειρητική περίοδο. Κατώτερη συμπαγής γραμμή: Θανόντες ασθενείς. Ακόμα από την μελέτη των Shoemaker και συν.⁴ είναι τεκμηριωμένη η γνώση ότι ένα παρατεταμένο και σοβαρό χρέος οξυγόνου σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και ανεπάρκεια οργάνων.

το αυτόνομο νευρικό σύστημα, προκαλεί μια σειρά φυσιολογικών αντιδράσεων που βασίζονται στην υπόταση, στην υποογκαιμία, στην οξέωση και στην υποξία.

Η ενεργοποίηση των πιεσοϋποδοχέων (baroreceptors) που βρίσκονται στον καρωτιδικό κόλπο, στο σπλαχνικό αγγειακό δίκτυο και στο αορτικό τόξο είναι εξαιρετικά ευαίσθητη ακόμα και σε πολύ μικρές πτώσεις της αρτηριακής πίεσης. Επίσης η υποογκαιμία ενεργοποιεί τους τασεοϋποδοχείς (stretch receptors) του δεξιού κόλπου. Η ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων ενισχύει την συμπαθητική εκφόρτιση που με τη σειρά της έχει σαν αποτέλεσμα την αντιρροπιστική απάντηση, δηλαδή: **1)** την ανακατανομή της αιματικής ροής από τους σκελετικούς μύες και τα κοιλιακά σπλάχνα, **2)** την βελτίωση της συλτατικότητας του μυοκαρδίου, **3)** την αύξηση της φλεβικής επαναφοράς με τη σύσπαση των φλεβικού δικτύου μεγάλης χωρητικότητας,

(σπλάχνα), **4)** διέγερση του άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, βαζοπρεσίνης, και **5)** απελευθέρωση ορμονών από τον φλοιό και τον μυελό των επινεφριδίων, συμπεριλαμβανομένης της κορτιζόλης και της επινεφρίνης (σχήμα 2).⁵

Αντιδιουρητική ορμόνη: Η αντιδιουρητική ορμόνη (αργινίνη-βαζοπρεσίνη AVP) είναι ένα πεπτίδιο που εκκρίνεται από την οπίσθια υπόφυση σαν απάντηση είτε στην υποογκαιμία είτε στην υπερωσμωτικότητα που ανιχνεύονται από τους τασεοϋποδοχείς των κόλπων και των καρωτιδικών σωματίων και από τους ωσμωτικούς υποδοχείς του υποθαλάμου. Η AVP από την έκκρισή της έχει πολλαπλές δράσεις ανάλογα με τα όργανα στόχους: **1)** Η AVP ασκεί την αντιδιουρητική της δράση στο αθροιστικό σωληνάριο, αυξάνοντας την διαπερατότητα στο νερό



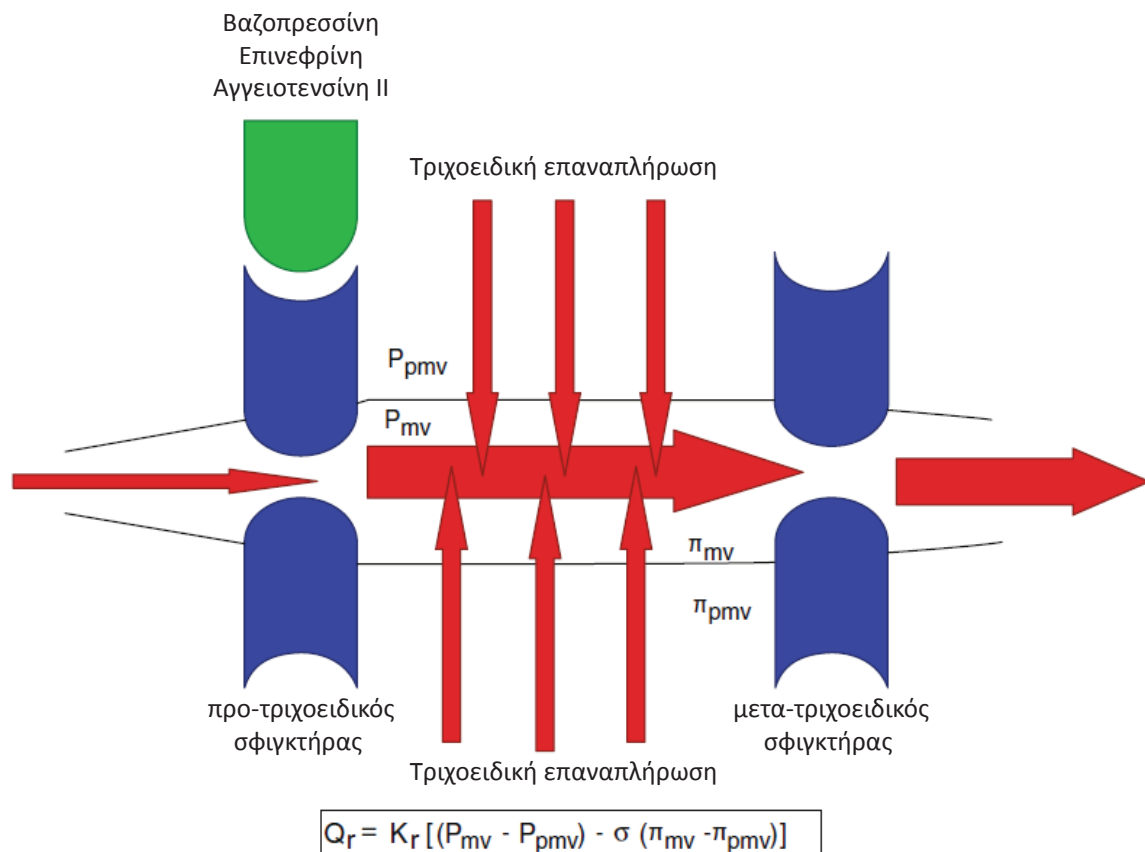
Σχήμα 2. Παθοφυσιολογική απάντηση στο shock: Στην έναρξη του καρδιαγγειακού stress η νευροορμονική απάντηση περιορίζεται στην αύξηση της δραστηριότητας της παρασπειραματικής συσκευής και στη διέγερση των τασεοϋποδοχέων που ανιχνεύουν την πτώση της πίεσης. Με την περαιτέρω υπόταση, διεγείρονται διαδοχικά οι πιεσοϋποδοχείς, οι χημειοϋποδοχείς και οι υποδοχείς που βρίσκονται στη μυελώδη μοίρα του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα την αυξημένη νευροορμονική δραστηριότητα.⁵

προάγοντας την ωσμωτική επαναρρόφησή του. **2)** Η AVP σε φυσιολογικές συνθήκες έχει μια ασθενή αγγειοσυσπαστική δράση. Έτσι ώστε για να επιτευχθεί η αντιδιουρητική δράση της στο αθροιστικό σωληνάριο απαιτούνται συγκεντρώσεις στο πλάσμα της τάξης 1-7 pg/mL, για να επιτευχθεί η αγγειοσυσπαστική της δράση στα αρτηρίδια απαιτούνται συγκεντρώσεις της τάξης των 10-200 pg/mL.⁶ Αν και σε φυσιολογικές συνθήκες Η AVP παίζει μόνο έναν πολύ μικρό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου των αρτηριολίων, σε καταστάσεις stress (σήψη, υπογκαιμία, σοβαρή υπόταση...) τα επίπεδα της στο πλάσμα εκτινάσσονται προκαλώντας σημαντικό βαθμού αγγειοσύσπαση.⁶ **3)** Η AVP επίσης επηρεάζει την κινητικότητα στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού συστήματος και της μήτρας, την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ και την έκκριση της ACTH και της αλδοστερόνης.

Γλυκοκάλυκας: Ο ρυθμός και η κατεύθυνση της κίνησης των υγρών διαμέσου του τριχοειδικού τοιχώματος καθο-

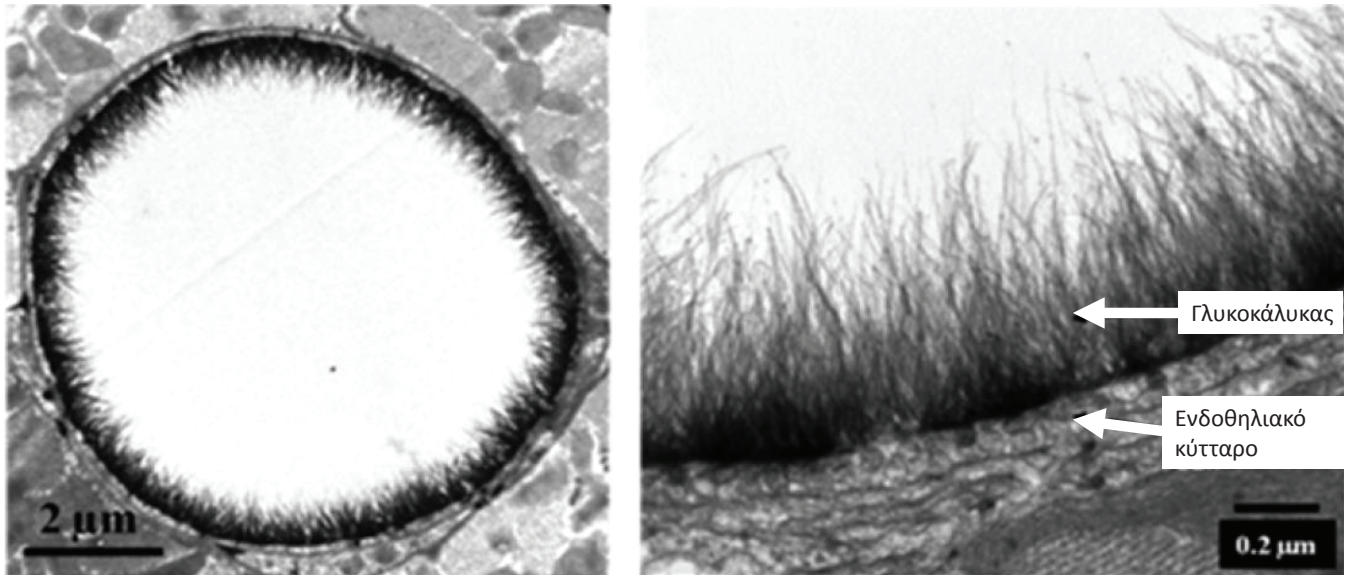
ρίζεται - μεταξύ άλλων παραγόντων - από την κλίση της υδροστατικής πίεσης μεταξύ της μικροκυκλοφορίας και του διάμεσου χώρου (εξίσωση Starling). Στο αντιρροπούμενο shock η προ-τριχοειδική αγγειοσύσπαση ελαττώνει την αιματική πίεση στη μικροκυκλοφορία και συνεπώς υποβοηθά την κίνηση των υγρών από το διάμεσο στο ενδαγγειακό διαμέρισμα (σχήμα 3). Ωστόσο υπάρχουν έγκυρες μελέτες που εστιάζουν στην απόκλιση που υπάρχει μεταξύ της προβλεπόμενης μετατόπισης υγρών (που περιγράφεται από την εξίσωση Starling) με αυτή που ισχύει in vivo.⁷ Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο ενδοθήλιο και στον ρόλο του γλυκοκάλυκα.

Ο γλυκοκάλυκας είναι ζελατινώδης γλυκοπρωτεϊνική στοιβάδα ευθυγραμμισμένη στην ενδοαυλική πλευρά των ενδοθηλιακών κυττάρων του τριχοειδικού τοιχώματος.^{8,9} Αυτό το πλέγμα χρησιμεύει σαν ξενιστής σε συγκεκριμένες πρωτεΐνες του πλάσματος (πχ αλβουμίνη), σε διαλυτές στο πλάσμα πρωτεογλυκάνες, και στο υαλουρονικό οξύ.



Σχήμα 3. Τριχοειδική επαναπλήρωση. Η κίνηση των υγρών διαμέσου του τριχοειδικού τοιχώματος επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες σύμφωνα με την εξίσωση Starling. Στην αντιρροπούμενο shock οι προ-τριχοειδικοί σφικκτήρες συσπώνται περισσότερο σε σχέση με του μετα-τριχοειδικούς προκαλώντας ελάττωση στην P_{mv} . Σαν αποτέλεσμα η P_{pmv} ελαττώνεται προάγοντας έτσι την εισροή υγρού στον ενδαγγειακό χώρο.

Q_f = ροή διαμέσου του τριχοειδικού τοιχώματος (όγκος στη μονάδα του χρόνου), K_f = σταθερά διήθησης, P_{mv} = πίεση στη μικροκυκλοφορία (πχ τριχοειδική υδροστατική), P_{pmv} = υδροστατική πίεση στο διάμεσο ιστό γύρω από το τριχοειδές, σ = σταθερά ωσμωτικότητας, π_{mv} = τριχοειδική κολλοειδής ωσμωτική πίεση, π_{pmv} = περιτριχοειδική (διάμεσος ιστός) κολλοειδής ωσμωτική πίεση.¹⁰



Εικόνα 1. Ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας. Το ζελατινώδες δίκτυο αρνητικού φορτίου στην ενδοαυλική πλευρά των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών, προλαμβάνει την ελεύθερη και ανεξέλεγκτη κίνηση των υγρών και των ηλεκτρολυτών μεταξύ του ενδοαυτικού και του διάμεσου χώρου.¹¹

Με τα στοιχεία αυτά σχηματίζει μια μεμβράνη ανάμεσα στο αίμα και στον ενδοθηλιακό ιστό (εικόνα 1). Οι τεκμηριωμένες γνώσεις για τον ενδοθηλιακό γλυκοκάλυκα είναι πολύ περιορισμένες ακόμα. Πάντως είναι ξεκάθαρο ότι αυτή η στοιβάδα είναι λειτουργικά υπεύθυνη για την ομοιοστασία και τη μετάδοση βιοχημικών και μηχανικών σημάτων μεταξύ του αίματος και του ενδοθελίου.

Σύστημα Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης: Η ρενίνη εκκρίνεται από την παρασπειραματική συσκευή όταν στο νεφρό ανιχνεύεται ελάττωση της αιματικής ροής. Επίσης απελευθερώνεται με την διέγερση του συμπαθητικού και με την ελάττωση των επιπέδων Na στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Το αγγειοτενσινογόνο, το οποίο παράγεται στο ήπαρ, ενώνεται με την ρενίνη και σχηματίζει το αδρανές δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I η οποία μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II (AII) από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE). Η μετατροπή αυτή γίνεται κυρίως στους πνεύμονες και δευτερευόντως στο σημείο της δράσης της AII έτσι ώστε η AII να λειτουργεί και σαν παρακρινικός μεσολαβητής. Επίσης η ACE μετατρέπει την βραδυκινίνη (που έχει αγγειοδιασταλτική δράση) σε ένα αδρανές πεπτίδιο.

Σε κατάσταση shock η AII διεγείρει την απελευθέρωση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων προκαλώντας κατακράτηση Na και νερού. Η AII επίσης δρα ευεργετικά στην αποκατάσταση της αρτηριακής πίεσης με την αύξηση του αγγειοκινητικού τόνου στα αρτηρίδια - κυρίως στο πλέγμα του μεσεντερίου.

Η AII διεγείρει την έκκριση επινεφρίνης από τον μυελό των επινεφριδίων, αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυο-

καρδίου και προάγει την απελευθέρωση της αντιδιουρητικής ορμόνης στην οπίσθια υπόφυση.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΑΙ ΤΡΙΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

Καθώς το shock εξελίσσεται στο **δεύτερο και τρίτο στάδιο** - και εφόσον δεν παρέχεται επαρκής αναζωογόνηση - η κατάσταση εξελίσσεται σε ανθεκτική στη θεραπεία πολυοργανική ανεπάρκεια. Στα προχωρημένα στάδια του shock υπάρχει απώλεια του ελέγχου του περιφερικού αγγειακού τόνου, μιας λειτουργίας απαραίτητης για τη διατήρηση της ομοιοστασίας. Το αποτέλεσμα είναι η ανακατανομή της αιματικής ροής και η σημαντική υποάρδευση των ιστών. **Στο στάδιο της πολυοργανικής ανεπάρκειας από υποάρδευση ο θάνατος θεωρείται αναπόφευκτος.**¹²

Ακόμα και μετά από παρεμβάσεις επιθετικής αναζωογόνησης με επίτευξη φυσιολογικών ζωτικών παραμέτρων, οι υποκείμενοι μη-αντιρροπούμενοι μηχανισμοί του shock παραμένουν και η πολυοργανική ανεπάρκεια μπορεί να εξελίσσεται παρά την εξάλειψη της τυπικής αιμοδυναμικής εικόνας του shock.¹³

Στο δεύτερο και τρίτο στάδιο του shock εξελίσσεται παράλληλα μια σειρά παθοφυσιολογικών μη-αντιρροπούμενων μηχανισμών που περιγράφονται παρακάτω

Αδυναμία αντιρρόπησης αγγειακού τόνου: Στο αιμορραγικό shock η μετάβαση σε μη αναστρέψιμη κατάσταση σηματοδοτείται από την αγγειοδιαστολή των περιτριχοειδικών σφιγκτήρων παρά την συνεχή διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και παρά τα υψηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων ενδογενών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων (AII, AVP). Οι Gomez και συν¹⁴ παρατήρησαν ότι η αγγειοδιαστολή σε καρδιαγγειακή κατάρριψη η

οποία προκαλείται δευτερογενώς μετά αιμορραγικό shock, συμβαίνει ταυτόχρονα (χωρίς καμία χρονική καθυστέρηση) με αύξηση στα γαλακτικά. Γεγονός που πιθανώς σημαίνει ότι η ένδεια ενέργειας άμεσα προκαλεί απώλεια του αγγειακού τόνου.

Παρομοίως στο σηπτικό shock η αγγειοδιαστολή και η αγγειοπληγία (αγγειοπαράλυση) με φτωχή απάντηση στα χορηγούμενα αγγειοσυσπαστικά, σηματοδοτούν την εξέλιξη της κατάστασης σε πολύ προχωρημένο στάδιο.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι γνωστός πάντως η λειτουργικότητα των λείων μυϊκών ινών που αποτελούν τους σφικτήρες της μικροκυκλοφορίας, επηρεάζεται τα μέγιστα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Το ενδοθήλιο και οι μεταβολές της μικροκυκλοφορίας:

Η μικροκυκλοφορία αποτελεί ένα αυτόνομο ζωτικό όργανο που είναι ο τελικός αγωγός O_2 και έχει σαν λειτουργία την άρδευση των ιστών. Η αποτελεσματικότητα του οργάνου αυτού εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες: **1)** την γλοιότητα του αίματος **2)** τη μορφολογία και τη ροή των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων, **3)** τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε O_2 **4)** την κατανάλωση O_2 **5)** το shunt **6)** την αγγειοδιαστολή **7)** την αγγειοσύσπαση **8)** την τριχοειδική στάση (λίμναση) **9)** τη διάχυση των αερίων και των θρεπτικών στοιχείων και **10)** την απόσταση πλησιέστερων κυττάρων προς το τριχοειδές αγγείο.¹⁵ Στη πράξη πλέον όταν κάνουμε λόγο για μικροκυκλοφορία ή για τριχοειδικό τοίχωμα, αυτό στο οποίο αναφερόμαστε είναι το ενδοθήλιο των αγγείων της μικροκυκλοφορίας.

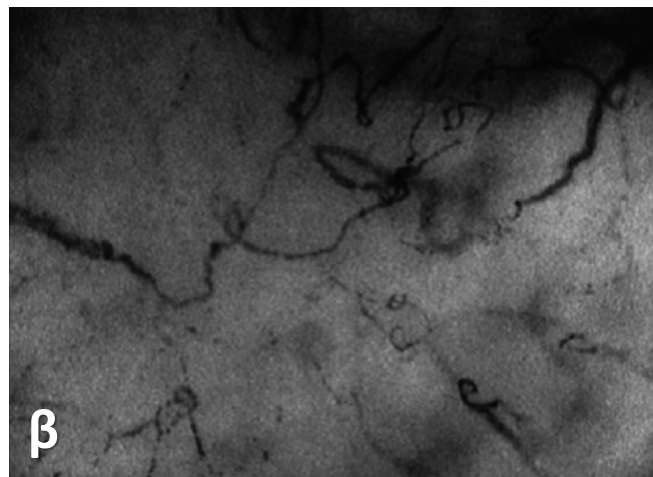
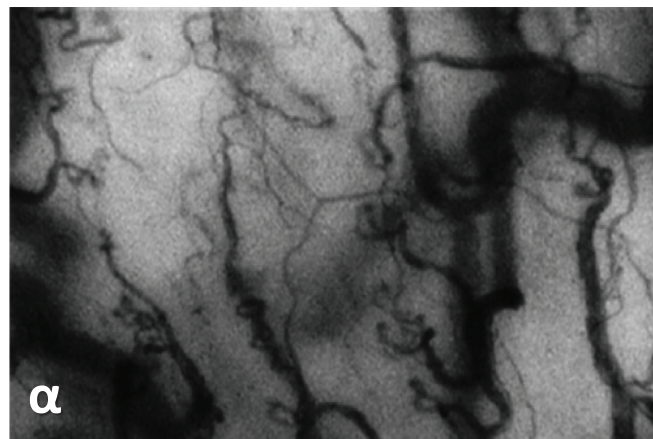
Αν και μέχρι πολύ πρόσφατα το ενδοθήλιο θεωρούνταν σαν ένας απλός φραγμός μεταξύ του τριχοειδικού αυλού και του διάμεσου χώρου, τώρα είναι βέβαιο ότι αποτελεί πολύ-λειτουργικό όργανο με πληθώρα αισθητηριακών και ρυθμιστικών ιδιοτήτων.¹⁶ Το ενδοθήλιο έχει ρόλο κλειδί σε πολυάριθμους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ρυθμίζοντας τον αγγειακό τόνο, τον ηλεκτρικό μηχανισμό, την διακίνηση των έμμορφων στοιχείων του αίματος και διατηρώντας την ισορροπία μεταξύ των μεσολαβητών της φλεγμονής και των αντιφλεγμονωδών παραγόντων. Γι αυτό το λόγο είναι βέβαιο ότι στο μέλλον η έρευνα γύρω από το ενδοθήλιο και τον γλυκοκάλυκα θα διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική προσέγγιση του προχωρημένου shock. Οι Chierago και συν¹⁶ τεκμηρίωσαν ότι τα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα ασθενών με shock, πρώτα παρουσίασαν συρρίκνωση από αφυδάτωση και κατόπιν κυτταρικό θάνατο.

Η άρδευση επιδεινώνεται περεταίρω με την **προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων** στο ενδοθήλιο και τη δημιουργία μικροθρόμβων που παρεμποδίζουν την κυκλοφορία.¹⁷ Η προσκόλληση ενεργοποιημένων πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων στη μικροκυκλοφορία του πνεύμονα, του ήπατος και άλλων οργάνων, ενοχοποιείται για πρόκληση

ή ενίσχυση της φλεγμονής που οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Τέτοια προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων πυροδοτείται μετά από αιμορραγία, σήψη ή αναζωογόνηση.¹⁷

Μέχρι τις αρχές του 1990 οι δυνατότητες απεικόνισης με σκοπό την έρευνα και την τεκμηρίωση στο επίπεδο της κυκλοφορίας ήταν εξαιρετικά περιορισμένες. Με την εισαγωγή της μεθόδου της ορθογώνιας πόλωσης φάσματος¹⁸ η έρευνα επεκτάθηκε σε θαυμάσιες απεικονίσεις της μικροκυκλοφορίας και της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου συνεχίζοντας ακόμα προσφέρει τα μέγιστα στην έρευνα (εικόνα 2).

Δυσμορφία ερυθροκυττάρων: Η διάμετρος των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 7μm ενώ η διάμετρος των τρι-



Εικόνα 2. Απεικόνιση με τη μέθοδο της ορθογώνιας πόλωσης φάσματος: Στην εικόνα «α» απεικονίζεται η υπογλώσσια περιοχή υγιούς εθελοντή ενήλικα. Παρατηρήστε το πυκνό φλεβικό δίκτυο (μεγάλα αγγεία) και το μικρό (σαν δαντέλα) δίκτυο μικροκυκλοφορίας.

Στην εικόνα «β» με την ίδια απεικονιστική τεχνική φαίνεται η υπογλώσσια περιοχή ασθενούς σε shock. Παρατηρήστε την πολύ μικρή πυκνότητα του δικτύου μικροκυκλοφορίας με την σημαντική ελάττωση της ροής.¹⁸

χοειδών είναι περίπου 4-5µm. Αυτό συνεπάγεται ότι για να διέλθει το ερυθροκύτταρο από τον αυλό του τριχοειδούς και να απελευθερώσει O₂ θα πρέπει να μεταβάλει το σχήμα του σε ατρακτοειδές. Με μελέτες που έγιναν με in vivo μικροσκοπία σε ασθενείς με αιμορραγικό shock έδειξαν στη μικροκυκλοφορία πληθώρα από οδοντωτά ερυθροκύτταρα. Επίσης με την ίδια μέθοδο φάνηκε ότι στο αποφρακτικό shock σχεδόν όλα τα ερυθροκύτταρα αποκτούν σφαιρική ακανθωτή μορφή.¹⁹ Η απώλεια της ικανότητας των ερυθροκυττάρων να προσαρμόζουν το σχήμα τους οδηγεί σε περιορισμό ή απόφραξη της ροής με επακόλουθη ισχαιμία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Ο μηχανισμός δεν είναι γνωστός αλλά είναι βέβαιο ότι το φαινόμενο σχετίζεται με τη σύνθεση των προσταγλανδινών και του Νιτρικού Οξειδίου.²⁰

Ενεργειακή απορρύθμιση: Στο αιμορραγικό και σηπτικό shock παρατηρούνται ελαττωμένες (σε σχέση με τις φυσιολογικές) διαφορές δυναμικού εκατέρωθεν των κυτταρικών μεμβρανών. Αυτή η κυτταρική αποπόλωση σχετίζεται με τις διαταραχές ρύθμισης των συγκεντρώσεων των ενδοκυττάρων ιόντων, κάτι που πιθανότατα προδιαθέτει σε κυτταρική και οργανική ανεπάρκεια στο shock. Στην πράξη παρατηρείται αύξηση στο ενδοκυττάριο Na⁺ και Cl⁻ με παράλληλη ελάττωση του ενδοκυττάρου K⁺.

Τα μιτοχόνδρια ελέγχουν συνεχώς τα ιόντα ασβεστίου, τα πρωτόνια, το δραστικό οξυγόνο, την κατάσταση των οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, το pH και το Νιτρικό Οξύδιο, με σκοπό τη ρύθμιση της λειτουργίας της μεταφοράς ηλεκτρονίων. Η κύρια εκδήλωση της μιτοχονδριακής ανεπάρκειας στο shock είναι η αδυναμία των μιτοχονδρίων να αξιοποιήσουν το διαθέσιμο O₂.²¹ Σ' αυτές τις καταστάσεις η περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε O₂ είναι φυ-

σιολογική, αλλά ο ασθενής εξακολουθεί να έχει κλινική εικόνα βαρέως πάσχοντος και να οδεύει προς πολυοργανική ανεπάρκεια.²² Αυτή η κατάσταση περιγράφεται σαν κυτταροπαθητική υποξία.

Σε συνθήκες κυτταρικού stress, η ανεπάρκεια των μιτοχονδρίων είναι υπεύθυνη για πολλές παθολογικές διαδικασίες όπως: **1)** η ελάττωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, **2)** οξειδωτική βλάβη στις πρωτεΐνες και στο DNA, **3)** προφλεγμονώδης αντίδραση, **4)** απόπτωση του κυττάρου και **5)** μειορύθμιση (down-regulation) των Toll-like υποδοχέων.²³ Η μιτοχονδριακή ανεπάρκεια αποτελεί **καθοριστικό παράγοντα για την έκβαση** σε σηπτικό shock.^{24,25}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το shock είναι η τελική κατάληξη μια πληθώρας παθοφυσιολογικών διαδικασιών που στην πλειοψηφία τους ακόμα δεν έχουν διαλευκανθεί και αποτελούν αντικείμενο μελέτης. Το shock είναι «το δάσος που οι κλινικοί γιατροί επί δεκαετίες δεν έβλεπαν γιατί πρόσεχαν το δέντρο». Το shock με καθυστερημένη διάγνωση και αναζωογόνηση, εξελίσσεται με μια παθοφυσιολογία που ακόμα και με νορμαλοποίηση των ζωτικών παραμέτρων οδηγεί σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο.

Το shock ανεξάρτητα από την ταξινόμησή του, είναι η κατάσταση στην οποία υπάρχει μεγάλη και ευρεία ελάττωση της ιστικής άρδευσης και αδυναμία των κυττάρων να δεσμεύσουν ή να αξιοποιήσουν το O₂ που απαιτείται για τις μεταβολικές τους ανάγκες.

Το shock είναι εκείνη η κατάσταση που έκανε τους ερευνητές να ξεφύγουν από τα στενά όρια της περιγραφικής συστηματικής ανατομίας και πλέον στα ζωτικά όργανα να συμπεριλάβουν την μικροκυκλοφορία και το ενδοθήλιο.

ABSTRACT

Evolution and pathophysiology of shock Vasileios Ourailoglou

From a circulatory and a hemodynamic point of view, shock is the failure of cardiovascular adaptation to the new systemic homeostasis order induced by trauma, infection or other insult such that Systemic Blood Pressure and Cardiac Output are compromised. The manifestation of such failure is inadequate perfusion in both organ and tissue. Although drastic perfusion is mostly dependent on microcirculatory and intracellular factors, the hemodynamic aspects of shock can be described, in part, by the contributions of cardiac and arterial vascular function to blood pressure and Cardiac Output.

Key words: shock, microcirculation, oxygen delivery, oxygen debt, shock compensatory mechanisms

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) JM. Glazer, EP. Rivers, KJ. Gunnerson: "Shock" in JM O'Donnell, FE Nácúl (eds.), Surgical Intensive Care Medicine, DOI 10.1007/978-3-319-19668-8_6 Springer 2016
- 2) Crowell JW. Oxygen debt as the common parameter in irreversible hemorrhagic shock. Fed Proc. 1961;20:116.
- 3) Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic

- shock. *Am J Physiol.* 1964;206:313.
- 4) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988;16:1117–20
 - 5) A Kumar, V Tremblay, G Vasquez-Grande: “Shock: Classification, Pathophysiology, and Approach to Management” in Parillo’s and RP Dellinger’s ed : “Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult” Elsevier 2019, pp288-310
 - 6) Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med.* 2001;345:588–95
 - 7) Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87:198–210.
 - 8) Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pfl ugers Arch.* 2007;454:345–59.
 - 9) Fels J, Jeggle P, Liashkovich I, Peters W, Oberleithner H. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res.* 2014;355:727–37
 - Fink M, Gunnerson KJ. Shock and sepsis. In: Sellke F, del Nido P, Swanson S, editors. *Sabiston and Spencer surgery of the chest.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 793–815.
 - 10) Fink M, Gunnerson KJ. Shock and sepsis. In: Sellke F, del Nido P, Swanson S, editors. *Sabiston and Spencer surgery of the chest.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 793–815.
 - 11) Van den Berg BM, Vink H, Spaan J. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res.* 2003;92 (6):592–4
 - 12) Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Int Med.* 1990;113:227–42
 - 13) Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31
 - 14) Gomez H, Mesquida J, Hermus L, Polanco P, Kim HK, Zenker S, et al. Physiologic responses to severe hemorrhagic shock and the genesis of cardiovascular collapse: can irreversibility be anticipated? *J Surg Res.* 2012;178:358–69
 - 15) Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness-classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10:221
 - 16) Chierago M, Verdant C, De Backer D. Microcirculatory alterations in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72:199–205
 - 17) Harlan JM, Winn RK. Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Crit Care Med.* 2002;30:S214–9
 - 18) Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, et al. Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med.* 1999;5:1209–12
 - 19) Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC, Saha DC, Lin R. Microvascular response in patients with cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:1290–4
 - 20) Korbut R, Gryglewski RJ. The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septMayer B, Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis. *News Physiol Sci.* 2003;18:89–94.
 - ic shock in rats. *J Physiol Pharmacol.* 1996;47:591–9
 - 21) Mayer B, Oberbauer R. Mitochondrial regulation of apoptosis. *News Physiol Sci.* 2003;18:89–94.
 - 22) Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2001;17:219–37
 - 23) Hubbard WJ, Bland KI, Chaudry IH. The role of the mitochondrion in trauma and shock. *Shock.* 2004;22:395–402
 - 24) Boulous M, Astiz ME, Barua RS, Osman M. Impaired mitochondrial function induced by serum from septic shock patients is attenuated by inhibition of nitric oxide synthase and poly(ADP-ribose) synthase. *Crit Care Med.* 2003;31:353–8.
 - 25) Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360:219–23