

Narušená difuze kyslíku do mozku – možný budoucí terapeutický cíl u pacientů po srdeční zástavě?

Richter J.¹, Sklienka P.^{1,2}, Romanová T.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

Úvod

Hypoxicko-ischemické poškození mozku (hypoxic-ischemic brain injury – HIBI) je hlavní příčinou mortality, respektivě dlouhodobého neurologického postižení pacientů po srdeční zástavě, kteří úspěšně přežili úvodní kardiopulmonální resuscitaci a byli přijati do nemocnice. Výsledný rozsah HIBI je součtem primárního a sekundárního poškození [1]. Primární – ischemické poškození (primární HIBI) začíná ihned po přerušení průtoku krve mozkem v důsledku srdeční zástavy. Po obnovení spontánní cirkulace (return of spontaneous circulation – ROSC) se přidává poškození sekundární (sekundární HIBI). To je podmíněno především mechanismy reperfuze poškození, nicméně část tohoto poškození je spojena s přetrvávající hypoxií mozkové tkáně [2].

Patofyziologie HIBI

Patofyziologie poškození mozku pacientů po srdeční zástavě zahrnuje primární (ischemické) a sekundární (reperfuze) mechanismy poškození, ke kterým dochází postupně během srdeční zástavy, resuscitace, a v akutní postresuscitační fázi. Je důležité zdůraznit, že mnohé z těchto mechanismů na sebe navazují, respektive působí současně, a způsobují mozkovou dysfunkci ovlivněním více typů buněk současně, a ne izolovaně, jak by mohlo vyplývat z následujícího textu.

Postižení na úrovni endotelových buněk:

Endotelové buňky tvoří základní vrstvu hematoencefalické bariéry (BBB). Jsou vzájemně úzce propojeny těsnými spoji, které omezují volný tok vody a iontů. Během ischemie

- dochází k narušení těsných spojení mezi endotelovými buňkami, BBB se stává propustnou, a po obnovení perfuze dochází k rozvoji perivaskulárního edému;
- dochází k uvolnění P-selektinu a von Willebrandova faktoru z Weibel-Paladiho tělísek obsažených v endotelových buňkách. Po obnovení perfuze podporuje Von Willebrandův faktor adhezi a agregaci trombocytů s následným rozvojem mikrotrombotizace. P-selektin

podporuje adhezi a migraci aktivovaných periferních imunitních buněk (neutrofilů) z mozkové mikrocirkulace do mozkové tkáně;

- dochází k narušení tvorby signální molekuly NO – hlavního fyziologického vasodilátoru, což po obnovení perfuze vede k vazokonstrikci v mozkové mikrocirkulaci.

Postižení na úrovni neuronů:

Během ischemie, vzniklé po přerušení kontinuální dodávky kyslíku do mozku v důsledku srdeční zástavy, dochází v neuronech k přerušení tvorby makroergní fosfátové sloučeniny adenosintrifosfátu (ATP), primárního donoru energie pro prakticky všechny aktivní metabolické procesy v buňkách. Rychlé vyčerpání ATP zásob má za následek dysfunkci energeticky závislé sodíko-draslíkové (Na/K) výměnné pumpy. Bez funkční Na/K pumpy není možné udržet iontovou rovnováhu. Dochází k rozsáhlé anoxické depolarizaci neuronů s masivním influxem sodíku Na⁺, chloridu Cl⁻ a vápníku Ca²⁺ a s efluxem kalia K⁺. Suprafyziologická intracelulární koncentrace Ca iontů pak může spustit řadu destruktivních nitrobuněčných mechanismů. Dochází a) k aktivaci Ca dependentních lytických enzymů (proteázy, fosfolipázy), způsobujících poškození struktury mozkových buněk, b) k uvolnění excitačního neurotransmiteru glutamátu, resultující v neurotoxické poškození neuronů, c) ke vstupu Ca iontů do mitochondrií – význam viz níže.

Různé mozkové buňky jsou schopny tolerovat ischemii různě dlouho. Pokud však dojde k obnovení perfuze a oxygenace až po období ischemické tolerance, aktivují se přidatné, sekundární mechanismy, které vedou k reperfuze poškození. Příkladem může být narušení elektronového transportního řetězce a následná nadměrná produkce kyslíkových radikálů, v důsledku nadměrného množství Ca iontů v mitochondriích neuronů. Výsledkem nadprodukce kyslíkových radikálů je zhoršení nitrobuněčného poškození a energetické selhání. To vše navozuje začarovaný kruh vedoucí k poškození a smrti buněk [3].

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jaromír Richter, Ph.D., jaromir.richter@seznam.cz

Článek přijat redakcí: 15. 8. 2023; Přijato k tisku: 5. 3. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(1):50-53

Mozková hypoxie po ROSC

Výsledky observačních studií prokázaly souvislost mezi sníženou dodávkou kyslíku do mozku (CDO_2) v důsledku hypokapnie [4], arteriální hypotenze [5], respektive anémie [6], a mezi nepříznivým neurologickým výsledkem.

Abychom zabránili nízké CDO_2 , doporučují současné evropské resuscitační guidelines zajistit normokapnii, vyvarovat se hypotenzi (střední arteriální tlak MAP < 65 mmHg), a dosáhnout takové hodnoty MAP, která zajistí adekvátní výdej moči (> 0,5 ml/kg/h) a normální nebo klesající hodnoty laktátu [7]. Navíc se v posledních letech zaměřuje pozornost v rámci postresuscitační péče na zvýšení CDO_2 jako na strategii vedoucí ke zmírnění HIBI a k lepším klinickým výsledkům.

V recentně publikované multicentrické studii se pokusil Eastwood [8] zmírnit rozsah neurologického postižení pomocí zvýšené CDO_2 , zprostředkované mírnou hyperkapnií (vazodilatace mozkových cév vedoucí ke zvýšenému průtoku krve mozem). 1 700 pacientů po srdeční zástavě bylo rozděleno v poměru 1 : 1 do skupin, které byly ventilovány po dobu 24 hodin buď v pásmu mírné hyperkapnie (paCO_2 50–55 mmHg) nebo v pásmu normokapnie (paCO_2 35–45 mmHg). Studie neprokázala, že by mírná hyperkapnie vedla k lepším neurologickým výsledkům ve srovnání s normokapnií.

V další recentní multicentrické studii se pokusil Kjaergaard [9] zmírnit rozsah neurologického postižení pomocí zvýšené CDO_2 , zprostředkované vyšší hodnotou středního arteriálního tlaku (MAP), (vyšší hodnota MAP by měla zvýšit průtok krve mozem u pacientů s narušenou autoregulací). 800 pacientů po srdeční zástavě bylo rozděleno do dvou skupin, buď s cílovou hodnotou MAP 77 mmHg nebo 63 mmHg. Studie opět neprokázala, že by vyšší hodnota MAP vedla k lepším neurologickým výsledkům nebo k nižším hodnotám neuron specifické enolázy (NSE), biomarkeru mozkového poškození. Tento výsledek byl konzistentní s výsledky dřívějších studií NEUROPROTECT [10] a COMACARE [11], které taktéž neprokázaly klinický nebo biologický benefit zvýšené hodnoty MAP u pacientů po srdeční zástavě.

Co je tedy důvodem neúspěchu klinických intervencí ve výše uvedené literatuře? Podle recentních invazivních neuromonitorovacích studií by jednou z příčin mohla být narušená difuze kyslíku z mozkové mikrocirkulace do mozkové tkáně [12, 13, 14].

Difuze kyslíku v rámci kyslíkové kaskády

Transport kyslíku z atmosféry až do cílové mozkové tkáně lze rozdělit do tří hlavních kroků:

1. difuze kyslíku z plic do plicních kapilár
2. konvektivní dodávka kyslíku cévním řečištěm z plicních kapilár do mozkové mikrocirkulace
3. difuze kyslíku z krve v mozkové mikrocirkulaci do mozkové tkáně

Současné chápání prevence hypoxie mozkové tkáně v rámci postresuscitační péče je zaměřené na optimalizaci dodávky kyslíku do mozkové mikrocirkulace (2. krok výše uvedené kyslíkové kaskády). Vychází se přitom z předpokladu normálně fungující difuze kyslíku z mozkové mikrocirkulace do mozkové tkáně (3. krok kyslíkové kaskády). Recentní invazivní neuromonitorovací studie však naznačují, že nedílnou součástí

patofyziologie HIBI je také narušená difuze kyslíku v mozku [12, 13, 14]. V tom případě by klinické intervence, cílené na udržení nebo navýšení konvektivní dodávky kyslíku (mírná hyperkapnie nebo zvýšená hodnota MAP), skutečně neměly potenciál zabránit sekundární mozkové hypoxii, a dosáhnout lepších klinických výsledků.

Ve studii prováděné na našem pracovišti [15] byla u pacientů po srdeční zástavě monitorována hodnota saturace kyslíku v krvi odtékající z mozku přes jugulární bulbus (jugular venous oxygen saturation – SjvO_2). Pacienti, kteří měli vysoké průměrné hodnoty SjvO_2 (75 % a více), měli oproti pacientům s normálními hodnotami SjvO_2 (55–74 %), významně častěji nepříznivý klinický outcome (74 % oproti 23 %, $p < 0,01$). Zároveň měli tito pacienti signifikantně vyšší hodnoty NSE, a to 48 a 72 hodin po srdeční zástavě – 10 (IQR, 9–16) vs. 32 ng/ml (IQR, 13–54, $p < 0,01$), respektive 9 (IQR, 7–13) vs. 46 ng/ml (IQR, 14–65, $p < 0,01$). Vzhledem k tomu, že odhadovaný biologický poločas NSE je přibližně 24 hodin, lze stoupající hodnoty u pacientů s nepříznivým outcome interpretovat jako pokračující hypoxické poškození mozku.

Asociaci mezi vysokými hodnotami SjvO_2 a špatným klinickým outcome je možné vysvětlit různě – může se jednat o nízkou extrakci kyslíku z krve v důsledku ireverzibilního poškození neuronů nebo také o výše zmiňovanou narušenou difuzi kyslíku do mozkové tkáně. Pro potvrzení mechanismu narušené difuze jako příčiny vysokých hodnot SjvO_2 je proto potřeba monitorovat nejen oxygenaci krve v mozkové cirkulaci, ale současně i oxygenaci mozkové tkáně.

V současnosti dostupná zařízení k monitoraci oxygenace mozkové tkáně využívají polarografickou nebo luminiscenční technologii [16]. Jedná se však o invazivní metody, jejichž nevyhnutelnou součástí je zavedení mikrokatétu do mozkového parenchymu po vyvrtání otvoru v lebce. Na rozdíl od pacientů s traumatickým poraněním mozku (kde je možno využít návrt k zavedení čidla na monitorování nitrolebního tlaku), se u pacientů po srdeční zástavě tyto techniky používají jen zřídka. Důvodem je, kromě invazivity, také použití antikoagulační nebo dokonce trombolytické léčby v rámci postresuscitačního managementu, což významně zvyšuje riziko nitrolebního krvácení.

Přes tato rizika monitoroval Sekhon [13] mozkovou oxygenaci současně v cévním řečišti pomocí jugulární oxymetrie (SjvO_2) a v mozkové tkáni pomocí monitorace parciálního tlaku kyslíku (brain tissue oxygen tension – PbtO_2). Zatímco podle jugulární oxymetrie k výskytu mozkové hypoxie, definované jako $\text{SjvO}_2 < 50$ % [17], vůbec nedošlo, podle současně prováděné monitorace PbtO_2 trvala doba mozkové hypoxie, definovaná jako $\text{PbtO}_2 < 20$ mmHg [18], průměrně 38 % monitorovaného času (6–100 %). Jako příčina hypoxie mozkové tkáně je uváděna difuzní limitace v důsledku perivaskulárního edému.

V další studii [14] byly monitorovány hodnoty parciálního tlaku kyslíku v krvi z jugulárního bulbu (jugular venous oxygen tension – PjvO_2), a v mozkové tkáni (PbtO_2). Pacienti s hodnotou $\text{PbtO}_2 < 20$ mmHg měli vyšší hodnoty PjvO_2 než pacienti s $\text{PbtO}_2 \geq 20$ mmHg. Přitom v případě nenarušené difuze kyslíku by měl být výsledek opačný – nízké hodnoty PbtO_2 by měly vést ke zvýšené difuzi kyslíku z krve do mozkové tkáně, a tím i k nižším hodnotám PjvO_2 .

Přestože se zdá být abnormální difuze kyslíku nedílnou součástí patofyziologie HIBI, vzhledem k heterogenitě postižených pacientů a scénářů, za kterých k zástavě oběhu a obnovení cirkulace dochází, je jasné, že ne všichni pacienti budou postiženi stejně. Jak bylo demonstrováno [19], na jedné straně spektra existují pacienti, kteří vykazují fungující, nenarušenou fyziologickou vazbu mezi CDO_2 a oxygenací mozkové tkáně, a kteří by z klinických intervencí vedoucích ke zvýšení CDO_2 , mohli profitovat. Na druhé straně však existují pacienti, kteří vykazují rozpojení této fyziologické vazby (Obr. 1).

Možnosti léčebného ovlivnění

Nicméně i rozpojení této fyziologické vazby by mohlo mít řešení. Ve studii Hoilanda [2] vedlo použití hyperosmolární terapie u pacientů se sekundární hypoxií mozku ($\text{PbtO}_2 < 20 \text{ mmHg}$) ke snížení gradientu mezi PjvO_2 a PbtO_2 (39,6 [34,1–51,1] vs. 32,0 [24,5–39,2] mmHg; $p < 0,01$), a ke zvýšení oxygenace mozkové tkáně PbtO_2 (17,0 [9,1–19,7] vs. 20,2 [11,9–22,7] mmHg; $p = 0,039$). To naznačuje zlepšení transportu kyslíku mezi mozkovou cirkulací a mozkovou tkání zmenšením perivaskulárního edému, a dává nám určitou naději, že by narušená difuze mohla být potenciálně ovlivnitelná.

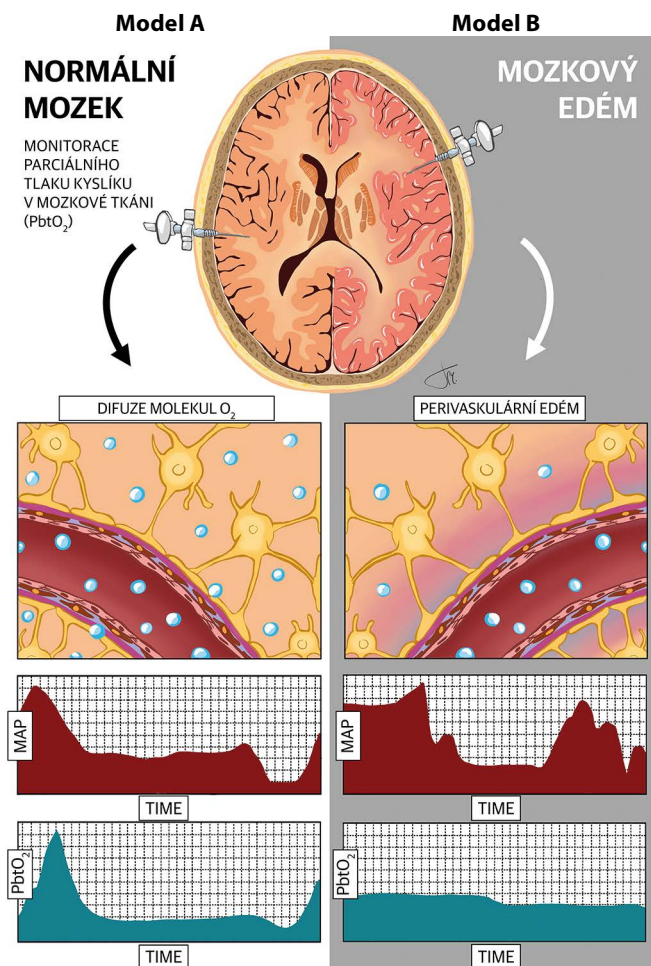
Závěr

Zajištění adekvátní CDO_2 je dnes považováno za neodmyslitelnou součást terapeutického managementu pacientů s HIBI. V posledních letech však přibývají důkazy, že klinické intervence, zaměřené pouze na tento jeden krok kyslíkové kaskády, pravděpodobně nepřinesou klinický benefit.

V současné době bohužel není k dispozici žádná široce použitelná technika, která by nám umožnila posoudit v reálném čase fungování jednotlivých stupňů kyslíkové kaskády, tedy včetně posouzení difuze kyslíku z krve do mozkové tkáně. Vývoj nejlépe neinvazivních technik, využitelných ke stanovení patofyziologie specifické pro jednotlivé pacienty, se zdá být nezbytným předpokladem pro budoucí „personalizovanou“ postresuscitační péči.

Stejně tak bude v budoucnu potřeba lépe porozumět faktorům, které vedou k dysfunkci jednotlivých fází kyslíkové kaskády, a hledat léčebné strategie k jejich ovlivnění.

Obr. 1. Dva modely vztahu mezi hodnotou MAP , reprezentující CDO_2 , a hodnotou PbtO_2 , reprezentující oxygenaci mozkové tkáně: A) model ukazuje fungující, nenarušenou fyziologickou vazbu mezi MAP a PbtO_2 ; B) model ukazuje rozpojenou fyziologickou vazbu mezi MAP a PbtO_2 , kdy změny MAP nevedou ke změnám PbtO_2 hodnot, pravděpodobně v důsledku omezení difuze kyslíku perivaskulárním mozkovým edémem. Zpracováno podle [19]



PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** JR – tvorba manuskriptu, PS – korekce manuskriptu, TR – korekce manuskriptu, tvorba obrázku. Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. **Financování:** Žádné.

LITERATURA

- Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a „two-hit“ model. Crit Care. 2017 Apr 13;21(1):90. doi: 10.1186/s13054-017-1670-9
- Hoiland RL, Ainslie PN, Wellington CL, et al. Brain Hypoxia Is Associated With Neuroglial Injury in Humans Post-Cardiac Arrest. Circ Res. 2021 Aug 20;129(5):583-597. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.319157.
- Daniele SG, Trummer G, Hossmann KA, et al. Brain vulnerability and viability after ischaemia. Nat Rev Neurosci. 2021 Sep;22(9):553-572. doi: 10.1038/s41583-021-00488-y.
- Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. Resuscitation 84:927–934. doi.org/10. 1016/j.resuscitation.2013.02.014
- Bhate TD, McDonald B, Sekhon MS, et al. Association between blood pressure and outcomes in patients after cardiac arrest: A systematic review. Resuscitation. 2015 Dec;97:1-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.08.023. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26410569.
- Ameloot K, Genbrugge C, Meex I, et al. Low hemoglobin levels are associated with lower cerebral saturations and poor outcome after cardiac arrest. Resuscitation. 2015 Nov;96:280-6. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.08.015. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26325099.
- Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. Resuscitation. 2021 Apr;161:220-269. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.012.
- Eastwood G, Nichol AD, Hodgson C, et al. TAME Study Investigators. Mild Hypercapnia or Normocapnia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2023 Jul 6;389(1):45-57. doi: 10.1056/NEJMoa2214552.
- Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-Pressure Targets in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. N Engl J Med. 2022 Oct 20;387(16):1456-1466. doi: 10.1056/NEJMoa2208687.

10. Ameloot K, De Deyne C, Eertmans W, et al. Early goal-directed haemodynamic optimization of cerebral oxygenation in comatose survivors after cardiac arrest: the Neuroprotect post-cardiac arrest trial. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1804-1814. doi: 10.1093/eurheartj/ehz120.
11. Jakkula P, Pettila V, Skrifvars MB, et al. Targeting low-normal or high-normal mean arterial pressure after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive Care Med*. 2018 Dec;44(12):2091-2101. doi: 10.1007/s00134-018-5446-8.
12. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, et al. Clinical targeting of the cerebral oxygen cascade to improve brain oxygenation in patients with hypoxic-ischaemic brain injury after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2023 Jul 28. doi: 10.1007/s00134-023-07165-x.
13. Sekhon MS, Gooderham P, Menon DK, et al. The Burden of Brain Hypoxia and Optimal Mean Arterial Pressure in Patients With Hypoxic Ischemic Brain Injury After Cardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2019 Jul;47(7):960-969. doi: 10.1097/CCM.0000000000003745.
14. Sekhon MS, Ainslie PN, Menon DK, et al. Brain Hypoxia Secondary to Diffusion Limitation in Hypoxic Ischemic Brain Injury Postcardiac Arrest. *Crit Care Med*. 2020 Mar;48(3):378-384. doi: 10.1097/CCM.0000000000004138.
15. Richter J, Sklienka P, Chatterjee N, et al. Elevated jugular venous oxygen saturation after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021 Dec;169:214-219. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.10.011.
16. Richter R, Maca J, Chatterjee N, et al. Cerebral oxygenation monitoring in patients during and after cardiac arrest – a narrative review of current methods and evidence. *Signa Vitae*. 2021;17(6):18-24.
17. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017 Jan 1;80(1):6-15. doi: 10.1227/NEU.0000000000001432.
18. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21 Suppl 2:S1-26. doi: 10.1007/s12028-014-0041-5.
19. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, et al. Differential pathophysiologic phenotypes of hypoxic ischemic brain injury: considerations for post-cardiac arrest trials. *Intensive Care Med*. 2020 Oct;46(10):1969-1971. doi: 10.1007/s00134-020-06200-5.