

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Νευροπαθοφυσιολογικό υπόστρωμα της πρόκλησης νευρογνωσιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

Οι νευρογνωσιακές δυσλειτουργίες επιδρούν σημαντικά στην αυτονομία και στη λειτουργική επάρκεια των ασθενών, γι' αυτό και γίνεται ενδελεχής προσπάθεια αποσαφήνισης των εκλυτικών αιτιών και της παθοφυσιολογικής τους συσχέτισης με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Η εφαρμογή του μηχανικού αερισμού είναι ένα θεραπευτικό εργαλείο μείζονος σημασίας, αλλά δεν στερείται ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κλινική συσχέτιση του μηχανικού διαταραχών καθιστά αναγκαία τη χαρτογράφηση των παθοφυσιολογικών μονοπατιών που τις διασυνδέουν. Ο σχηματισμός του ιππόκαμπου, ο οποίος συνιστά την ανατομική βάση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, αποτελεί το κύριο σημείο πρόκλησης δομικών διαταραχών μέσω του μηχανικού αερισμού. Τρεις διακριτές παθοφυσιολογικές οδοί εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και του μηχανικού αερισμού: (α) η κυψελιδική υπερδιάταση, (β) οι μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PaO_2) και του διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) και (γ) η τροποποίηση της έκφρασης κυτταροκινών και χημειοκινών. Η αποσαφήνιση των εν λόγω παθοφυσιολογικών μηχανισμών, η ανεύρεση θεραπευτικών στρατηγικών για τον περιορισμό αυτών και η κλινική εφαρμογή τους αποτελούν ένα περαιτέρω σημαντικό βήμα στη βελτιστοποίηση της νευρογνωσιακής έκβασης των συγκεκριμένων ασθενών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εφαρμογή του μηχανικού αερισμού συνιστά ένα θεραπευτικό εργαλείο μείζονος σημασίας για την υποστήριξη της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας των βαρέως πασχόντων ασθενών, όταν η έκπτωση αυτής θέτει σε άμεσο κίνδυνο την περαιτέρω επιβίωσή τους. Οι στόχοι του μηχανικού αερισμού, που τον καθιστούν απαραίτητη θεραπευτική επιλογή, είναι η μείωση του έργου της αναπνοής και της αναπνευστικής δυσχέρειας και η βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων στους πνεύμονες.¹ Ωστόσο, η εφαρμογή του μηχανικού αερισμού –ακόμη και αν αυτή είναι βραχείας χρονικής διάρκειας– έχει ενοχοποιηθεί για τη διαταραχή της λειτουργίας ανατομικών δομών του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) που είναι υπεύθυνες για την επιτέλεση των νευρογνωσιακών λειτουργιών, γεγονός το οποίο τεκμηριώνεται ακόμη και σε άτομα χωρίς κάποια υποκείμενη παθολογία.

2. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο σχηματισμός του ιππόκαμπου είναι η κύρια τοπογραφική περιοχή του εγκεφάλου όπου επιτελούνται οι βασικές συνιστώσες των νευρογνωσιακών λειτουργιών, όπως η μνήμη, η προσοχή, η συγκέντρωση και η κατανόηση/επεξεργασία των λαμβανόμενων πληροφοριών.²⁻⁴ Σημαντικός αριθμός βιβλιογραφικών δεδομένων καταδεικνύει την επίδραση του μηχανικού αερισμού στη διαδικασία της φυσιολογικής νευροδιαβίβασης του εγκεφάλου και την πρόκληση δομικών διαταραχών, με την προαγωγή της διαδικασίας απόπτωσης στον σχηματισμό του ιππόκαμπου να συνιστά την αιχμή του δόρατος.^{2,3,5-7} Αν και η δυσλειτουργία των παραπάνω νοητικών λειτουργιών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην ίδια την κριτική νόσο, ολοένα και περισσότερα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο μηχανικός αερισμός συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νευρογνωσι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(6):736-745
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(6):736-745

**Β. Μπίρμπα,
Γ. Τσαούση**

*Κλινική Αναισθησιολογίας και
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική
Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη*

The neuropathophysiological approach to neurocognitive impairment in patients following mechanic ventilation

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ιππόκαμπος
Μηχανικός αερισμός
Νευρογνωσιακές διαταραχές
Νευρογνωσιακή λειτουργία
Ντοπαμινεργική οδός
Προστατευτικός μηχανικός αερισμός

Υποβλήθηκε 9.2.2021
Εγκρίθηκε 20.2.2021

ακών δυσλειτουργιών, καθώς επίσης άνοιας και/ή delirium, προκαλώντας σημαντική απώλεια του εγκεφαλικού ιστού στον σχηματισμό του ιππόκαμπου και εκτεταμένες μεταβολές της λευκής ουσίας.^{2,7,8}

Παρά το γεγονός ότι η ύφεση των νευρογνωσιακών διαταραχών εντός 6–12 μηνών μετά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο θεωρείται αναμενόμενη, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι στο 47% των ασθενών η νευρογνωσιακή δυσλειτουργία ενδέχεται να επιμένει για 2 τουλάχιστον έτη, ενώ στο 25% αυτών μπορεί να παραμένει ακόμη και για 6 έτη μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, γεγονός που επιδρά δυσμενώς στην απώτερη λειτουργική τους αποκατάσταση.⁸

Επίσης, στο 1/3 των βαρέως πασχόντων ασθενών καταγράφεται μικρή έως μέτριας βαρύτητας ανοϊκή συνδρομή μετά την έξοδό τους από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και το νοσοκομείο.^{2,7} Αντίστοιχα, η πιθανότητα εκδήλωσης delirium σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ είναι 1,5–4 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς ασθενών, με την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού να καταγράφεται σε ποσοστό 60–80% αυτών.^{2,7} Η παρατεταμένη εκδήλωση delirium συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αυξημένης θνητότητας, δυσχέρειας κατά την αποδέσμευση από τον μηχανικό αερισμό, παράτασης του χρόνου νοσηλείας στη ΜΕΘ και, κατά συνέπεια, αυξημένου κόστους νοσηλείας.⁷

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί τρεις διακριτές παθοφυσιολογικές οδοί που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση μηχανικού αερισμού-νευρογνωσιακών λειτουργιών: (α) η κυψελιδική υπερδιάταση, (β) οι μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PaO₂) και του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) και (γ) η τροποποίηση της έκφρασης κυτταροκινών και χημειοκινών.⁹

3.1. Κυψελιδική υπερδιάταση

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η νευροδιαβίβαση των ερεθισμάτων από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα προς το ΚΝΣ πυροδοτείται από την ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχέων του πνευμονικού παρεγχύματος, με τους υποδοχείς βραδείας προσαρμογής (slowly adapting stretch receptors, SARs), τους υποδοχείς ταχείας προσαρμογής (rapid adapting stretch receptors, RARs) και τις βρογχοπνευμονικές ίνες C να διαδραματίζουν προεξάρχοντα ρόλο. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς ενεργοποιούνται από τις μεταβολές των στατικών και των δυναμικών ιδιοτήτων

του αναπνευστικού συστήματος εξ αιτίας της εμφύσησης αέρα στους πνεύμονες και την τροποποίηση της διατοιχωματικής πίεσης.¹⁰ Η νευρική διαβίβαση μεσολαβείται από το πνευμονογαστρικό νεύρο και για τους SARs και RARs υποδοχείς επιτυγχάνεται μέσω ταχέων εμμύελων προσαγωγών νευρικών ινών, ενώ για τις ίνες C μέσω βραδέων αμύελων ινών.^{10,11} Η κλινική ανταπόκριση στη διέγερση των μηχανοϋποδοχέων από τα προαναφερθέντα ερεθίσματα συνοψίζεται στον πίνακα 1.¹¹

Οι πνευμονογαστρικές νευρικές ίνες από το πνευμονικό παρέγχυμα φθάνουν στον πυρήνα της μοναχικής οδού (nucleus tract solitarius, NTS) και, συγκεκριμένα, στις μεσαίες και στις οπίσθιες περιοχές αυτού. Εντός του NTS υπάρχουν τουλάχιστον δύο τύποι νευρώνων (P-cell, inspiratory-β cell) που μονοσυναπτικά ενεργοποιούνται από τους SARs μηχανοϋποδοχείς, ενώ δέχονται ερεθίσματα τόσο από τους SARs υποδοχείς, όσο και από το αναπνευστικό κέντρο.^{11,12} Στη συνέχεια, μέσω των νευραξόνων των P-cells του ουραίου τμήματος του NTS διεγείρονται οι παρακείμενοι πυρήνες του στελέχους (παραγίγαντοκυτταρικός και ρετροτραπεζοειδής πυρήνας) και της γέφυρας (σύμπλεγμα πυρήνα Kolliker-Fuse και υπομέλινα τόπου) με σκοπό τη μεταβίβαση του ερεθίσματος στον μεσεγκέφαλο.¹² Από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και τη συμπαγή μοίρα της μέλαινας ουσίας του μεσεγκέφαλου ξεκινούν ντοπαμινεργικές ίνες που καταλήγουν στον ιππόκαμπο.¹² Οι υποδοχείς ντοπαμίνης

Πίνακας 1. Βασικά αντανακλαστικά του αναπνευστικού συστήματος που μεσολαβούνται από την ενεργοποίηση των μηχανοϋποδοχέων SARs, RARs και ινών C.

| Τύπος μηχανοϋποδοχέα | Κλινική ανταπόκριση |
|----------------------|--|
| SAR | Αντανακλαστικό Breuer-Hering Επίταση εισπνευστικής προσπάθειας Βρογχοδιαστολή |
| RAR | Βήχας Βρογχόσπασμος Αύξηση εισπνευστικής προσπάθειας/gasp (ταχεία εμφύσηση πνευμόνων) Διαταραχή χρόνου εισπνοής/εκπνοής με αύξηση εισπνοής και βράχυνση εκπνοής Αύξηση βρογχοκυψελιδικών εκκρίσεων |
| C ίνες | Ταχείες, ρηχές αναπνοές Άπνοια Βρογχόσπασμος Αύξηση βρογχοκυψελιδικών εκκρίσεων |

SAR: Slowly adapting stretch receptor (υποδοχέας βραδείας προσαρμογής), RAR: Rapid adapting stretch receptor (υποδοχέας ταχείας προσαρμογής)

νης εκφράζονται ευρέως στον σχηματισμό του ιππόκαμπου και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση και στην πλαστικότητα των δομών του εγκεφάλου.^{3,4} Με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται μια *ανατομική και λειτουργική σύζευξη του ιππόκαμπου με το πνευμονικό παρέγχυμα*.

Η *ενεργοποίηση της ντοπαμινεργικής οδού* φαίνεται ότι σχετίζεται άμεσα με τις μεταβολές που επέρχονται στο πεδίο των νευρογνωσιακών λειτουργιών.¹³ Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί το νευρικό κύτταρο μέσω των *υποδοχέων της ντοπαμίνης τύπου-1 (dopamine receptor type 1, DRD1)*, ενώ οι *υποδοχείς της ντοπαμίνης τύπου 2 (DRD2)* παραμένουν ανενεργοί. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις αυξημένης απελευθέρωσης ντοπαμίνης επέρχεται ισχυρή σύνδεση των μορίων αυτής με τους υποδοχείς DRD2 που έχουν την ικανότητα να απενεργοποιούν τους υποδοχείς DRD1. Η ενεργοποίηση των DRD2 οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της *αντιαποπτωτικής οδού Akt-GSK3β*. Ως συνέπεια αυτού επέρχεται αυξημένη έκλυση του GSK3β που αποτελεί βασικό συντελεστή στην ενεργοποίηση της αποπτωτικής οδού, καθώς προκαλεί βλάβη των μιτοχονδρίων και ενεργοποίηση του καταρράκτη των κασπασών, με τις κασπάσες 7 και 9 να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Στο τελικό στάδιο του εν λόγω καταρράκτη, η κασπάση 7 θα διασπάσει το μόριο της *poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1)*. Το θραυσμένο πλέον μόριο της PARP-1 αδυνατεί να διατηρήσει τις ιδιότητες επιδιόρθωσης του DNA, με αποτέλεσμα την απόπτωση/κυτταρικό θάνατο.^{2,3} Σημαντικός αριθμός μελετών κατόρθωσε να καταδείξει τη συμβολή του μηχανικού αερισμού στην ενίσχυση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και επομένως στην *προαγωγή της διαδικασίας απόπτωσης των νευρικών κυττάρων στην περιοχή του ιππόκαμπου*.³

Εκτός όμως από την αυξημένη δράση της ντοπαμίνης, ο *μηχανικός αερισμός φαίνεται ότι επιδρά στην αντιαποπτωτική οδό Akt-GSK3β μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων γονιδιακών/μοριακών μηχανισμών*.³ Ως γνωστό, στην ενεργοποίηση του αντιαποπτωτικού μονοπατιού των Akt-GSK3β συμμετέχουν η *dystrobrevin-binding protein 1 (dysbindin-1)* και το μόριο *phosphatase and tensin homolog (PTEN)*, αναστέλλοντας την ανακύκλωση του υποδοχέα DRD2 και τη φωσφορυλίωση του Akt, αντίστοιχα. Η dysbindin-1 είναι πρωτεΐνη που εκφράζεται στον φλοιό του εγκεφάλου και στον ιππόκαμπο, με σκοπό τη διατήρηση της δομής και της ακεραιότητας της νευρωνικής συναπτικής μεμβράνης. Σε συνθήκες μηχανικού αερισμού καταγράφεται αυξημένη έκφραση του γονιδίου της *dysbindin-1* και της *υδροξυλάσης της τυροσίνης (tyrosine hydroxylase, Th)*. Η αυξημένη έκφραση του γονιδίου της *dysbindin-1* στον ιππόκαμπο σχετίζεται άμεσα με τη χρονική διάρκεια εφαρμογής του μηχανικού αερισμού, προάγοντας μια διαδικασία αρνητικής τροφοδό-

τησης έναντι της αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας, ενώ, αντίθετα, η Th συνιστά ένζυμο που συμμετέχει στη σύνθεση της ντοπαμίνης στην περιοχή του ιππόκαμπου και ενεργοποιείται από την έκλυση κατεχολαμινών.²

Σε αντίθεση με τους περισσότερους βιοδείκτες κυτταρικού θανάτου που ανιχνεύονται σε διάστημα >6 ωρών από την επίδραση του εκλυτικού παράγοντα, η προαγωγή της αποπτωτικής οδού η οποία μεσολαβείται από την αυξημένη απελευθέρωση ντοπαμίνης και την ενεργοποίηση του DRD2, τυπικά εμφανίζεται σε ελάχιστο χρονικό διάστημα (περίπου 90 min) από την έναρξη του μηχανικού αερισμού.³ Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η εν λόγω πρώιμη ενεργοποίηση της αποπτωτικής οδού δεν προσομοιάζει με την κλασική οδό απόπτωσης, καθώς σε αυτή απουσιάζει η αυξημένη απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και δεικτών που σχετίζονται με την ανάπτυξη υποξίας/οξειδωτικού stress. Συνεπώς, η αποσαφήνιση της συγκεκριμένης νευρωνικής αποπτωτικής διεργασίας μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στον έλεγχο των δυσμενών επιπτώσεων του μηχανικού αερισμού στις νευρογνωσιακές λειτουργίες.^{2,3}

3.2. Μεταβολές της PaO₂ και του PaCO₂

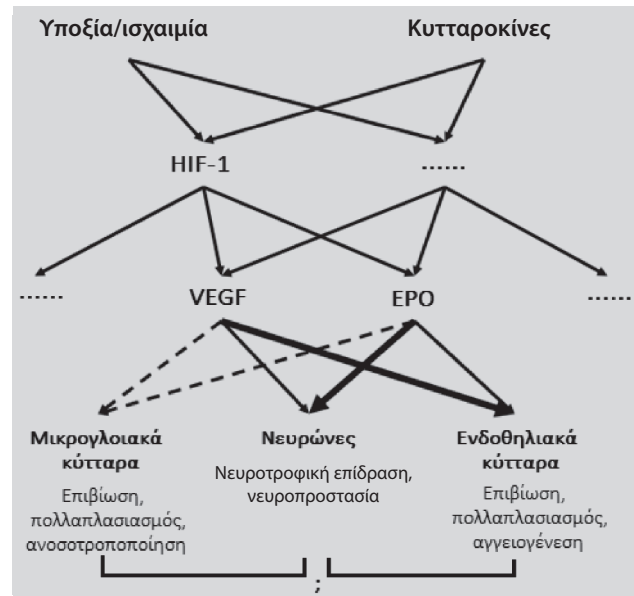
Η διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων αίματος συνιστά ένα από τα πλέον συνήθη αίτια που οδηγούν στην ανάγκη εφαρμογής μηχανικής υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος. Οι εν λόγω διαταραχές είναι ικανές να επιδεινώσουν την εγκεφαλική λειτουργία μέσω της περαιτέρω επαγωγής του οξειδωτικού stress, της επιβάρυνσης της εγκεφαλικής αιματικής ροής και της πυροδότησης του μηχανισμού απόπτωσης των εγκεφαλικών κυττάρων.^{4,5} Η βελτιστοποίηση της σχέσης εγκεφαλικής άρδευσης και παροχής οξυγόνου στον εγκέφαλο αποτελεί σημείο «κλειδί» για την εξασφάλιση της λειτουργικής ακεραιότητας του εγκεφάλου, καθώς η παραγωγή ενέργειας στον εγκέφαλο εξαρτάται κατ' αποκλειστικότητα από τον οξειδωτικό μεταβολισμό.¹⁴

3.2.1. Επίδραση της υποξίας στον εγκέφαλο. Αρκετά κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η παρατεταμένη υποξία κατά τον μηχανικό αερισμό σχετίζεται με τη μακροπρόθεσμη επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών ασθενών που επιβιώνουν από την κατάσταση η οποία προκάλεσε την οξεία έκπτωση των ζωτικών τους λειτουργιών.^{4,5,15} Ο *σχηματισμός του ιππόκαμπου (CA1, CA2 υποπεριοχές) φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα επηρεπής στην υποξική βλάβη*, η οποία, μέσω της επαγωγής της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και της παραγωγής ελεύθερων ριζών στα νευρικά κύτταρα, σε όψιμη φάση ενδέχεται να προκαλέσει ατροφία του σχηματισμού.^{4,14} Επιπρόσθετα, η υποξία φαίνεται ότι προάγει την εγκεφαλική βλάβη και μέσω της *διαταραχής του*

αιματοεγκεφαλικού φραγμού (*blood brain barrier, BBB*). Ως γνωστό, τα αστροκύτταρα συμμετέχουν στη διατήρηση της φυσιολογικής ακεραιότητας και λειτουργίας του BBB, ενώ συμμετέχουν στη διαπερατότητά του μέσω των προσεκβολών τους που εκφράζουν τις ακουαπορίνες (πρωτεϊνικά κανάλια της κυτταρικής μεμβράνης, τα οποία ελέγχουν τη διακίνηση του ύδατος). Ειδικότερα η υποξία αυξάνει την έκφραση της *ακουαπορίνης 4 (AQP-4)* στα αστροκύτταρα, με συνέπεια τη μεταβολή της φυσιολογικής δομής του φραγμού και την τροποποίηση της νευρικής διαβίβασης που μεσολαβείται από τις ακουαπορίνες.^{16,17} Τέλος, η επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών φαίνεται ότι διενεργείται και μέσω της επίδρασης της υποξίας στη δράση της *ερυθροποιητίνης* και του παράγοντα *HIF (hypoxia inducible factor)*.

Η *ερυθροποιητίνη (EPO)*, εκτός από τον τεκμηριωμένο ρόλο της στη διαδικασία της αιμοποίησης, έχει φανεί ότι διαθέτει σημαντικές νευροπροστατευτικές ιδιότητες.^{4,17,18} Η συσχέτιση της δράσης της EPO με τη λειτουργικότητα του ΚΝΣ ξεκινά από την εμβρυϊκή ηλικία, με τους υποδοχείς της *ερυθροποιητίνης (EPOR)* να εκφράζονται στο ΚΝΣ και την ίδια την EPO να διαδραματίζει ρόλο στην εμβρυϊκή νευρογένεση.¹⁹ Στον εγκέφαλο των ενηλίκων, η EPO εμφανίζει αυξημένη έκφραση στον μετωπιαίο λοβό, στον ιππόκαμπο, στον υποθάλαμο και στην αμυγδαλή, ενώ οι EPOR εκφράζονται κυρίως στα αστροκύτταρα.¹⁸ Ο κυρίαρχος ρόλος της EPO είναι η άμεση προστασία των νευρώνων από την ισχαιμική βλάβη, ενώ φαίνεται ότι συμμετέχει και στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, προάγοντας την έκλυση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (*vascular endothelial growth factor, VEGF*) στο ΚΝΣ και επακόλουθα τη διαδικασία της αγγειογένεσης μετά την ισχαιμία.¹⁸

Η ανταπόκριση της EPO στις μεταβολές της εγκεφαλικής οξυγόνωσης μεσολαβείται από τον παράγοντα *HIF (hypoxia inducible factor)* ως σηματοδοτικό μόριο. Ο παράγοντας HIF έχει ως τελικό στόχο γονίδια που ρυθμίζουν την αγγειογένεση, την αγγειοκινητική δραστηριότητα, τον μεταβολισμό και την απόπτωση των κυττάρων, και φυσικά την ερυθροποίηση.¹⁸ Σε συνθήκες υποξίας του εγκεφάλου, ο HIF αρχικά εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα και στη συνέχεια μεταφέρεται στον πυρήνα όπου διμερίζεται σε HIF-1 και HIF-2.¹⁸ Η έκφραση της υπομονάδας 1a του παράγοντα HIF αυξάνεται εκθετικά, ρυθμίζοντας κατ'επέκταση την έκφραση της EPO κατά τη διάρκεια της έκθεσης του εγκεφάλου στην υποξία (εικ. 1).¹⁹ Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα mRNA της EPO αυξάνονται 3–20 φορές (ανάλογα με τη βαρύτητα της υποξίας), δραστηριότητα που εμφανίζεται εντός λεπτών από την έναρξη του ερεθίσματος και μπορεί να παραταθεί για ώρες.¹⁹ Σε πειραματικό μοντέλο σφαιρικής εγκεφαλικής ισχαιμίας, η ενδοκυτταρική έγχυση EPO απέτρεψε την υποξική



Εικόνα 1. Απλουστευμένη απεικόνιση των παραγόντων που συμβάλουν στην προστασία του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά την υποξία¹⁸ (η αρχική εικόνα είναι διαθέσιμη στο: <https://jeb.biologists.org/content/207/18/3233.figures-only>, με τροποποιήσεις). Η ιστική υποξία και η εγκεφαλική ισχαιμία ενεργοποιούν τον HIF, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τη μεταγραφή διαφόρων παραγόντων που ρυθμίζουν την απόκριση των ιστών στην υποξία, όπως η EPO και ο VEGF. Ο κύριος στόχος της EPO είναι οι νευρώνες, ενώ ο VEGF δρώντας στους νευρώνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα προλαμβάνει την απόπτωση και κινητοποιεί τη διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα την αγγειογένεση και την καλύτερη οξυγόνωση των ισχαιμικών ιστών. Επίσης, και οι δύο παράγοντες εκφράζονται στα κύτταρα της μικρογλοίας αλλά οι επιδράσεις αυτές είναι λιγότερο κατανοητές μέχρι στιγμής και εκκρεμεί η αποσαφήνιση του ρόλου τους. EPO: Ερυθροποιητίνη, VEGF: Vascular endothelial growth factor (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας), HIF: Hypoxia inducible factor (παράγοντας που προκαλεί υποξία).

βλάβη των περιοχών του ιππόκαμπου CA1 και κατά συνέπεια περιόρισε σημαντικά την εκδήλωση μαθησιακών διαταραχών σε απώτερο χρόνο. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η EPO μπορεί να αποτελέσει έναν δυναμικά αποτελεσματικό παράγοντα νευροπροστασίας, δημιουργώντας «ανοχή» στην ισχαιμία του εγκεφαλικού παρεγχύματος, έτσι ώστε να περιοριστούν οι γνωσιακές διαταραχές που σχετίζονται με την υποξία κατά τον μηχανικό αερισμό.^{18,19}

3.2.2. Επίδραση της υπεροξίας στον εγκέφαλο. Η υπεροξία διαταράσσει τη φυσιολογική εγκεφαλική αυτορρύθμιση, μειώνει τον μεταβολικό ρυθμό του εγκεφάλου και επιβραδύνει τα προκλητά οπτικά δυναμικά.^{5,14} Όπως προκύπτει από πειραματικά δεδομένα, η αύξηση του κλάσματος εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO₂) προκαλεί δόσοεξαρτώμενη μείωση τόσο της εγκεφαλικής αιματικής ροής, όσο και του μεταβολικού ρυθμού του εγκεφάλου.¹⁴ Αν και θεωρητικά η αύξηση της περιεκτικότητας του αίματος σε οξυγόνο αναμένεται να προάγει την απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς,

αυτό τελικά συμβαίνει σε πιο περιορισμένη αναλογία. Η πιθανή αιτιολογία βασίζεται στο γεγονός ότι ενώ η υπεροξία ενδέχεται να ευνοήσει την απόδοση οξυγόνου στους ισχαιμικούς ιστούς, ταυτόχρονα επιτείνει την πρόκληση οξειδωτικού stress στις υγιείς περιοχές του εγκεφάλου.^{14,20} Είναι γνωστό ότι η υπεροξία αυξάνει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου, οι οποίες περιορίζουν την ενζυμική δραστηριότητα κατά τον αερόβιο μεταβολισμό μέσω αναστολής της δεϋδρογονάσης του πυροσταφυλικού, με τελική συνέπεια τη βλάβη των λιπιδίων και των πρωτεϊνών των νευρικών κυττάρων.¹⁴

Η υπεροξία φαίνεται ότι μπορεί επίσης να μειώσει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη νευρομεταβίβαση. Πιο συγκεκριμένα, συνθήκες υπεροξίας διάρκειας >60 min μπορεί να οδηγήσουν στη νευρωνική απόπτωση μέσω της τροποποίησης της δράσης αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών. Η νευρωνική απόπτωση που προκύπτει οφείλεται στην απελευθέρωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου ως αποτέλεσμα της υπεροξίας και είναι ικανή να καταστείλει τη νευρωνική δραστηριότητα.^{14,20}

3.2.3. Επίδραση της υπερκαπνίας στον εγκέφαλο. Η υπερκαπνία προκαλεί αγγειοδιαστολή των αγγείων του εγκεφάλου και αύξηση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, προάγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης. Ο συνδυασμός της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και της υπερκαπνίας συμβάλλει στην πρόκληση μέτριου βαθμού γνωσιακής δυσλειτουργίας και διαταραχών συμπεριφοράς.^{5,21,22}

Εκτός όμως από την προαναφερθείσα επίδραση της υπερκαπνίας, η υπερκαπνική οξέωση φαίνεται ότι καταστέλλει την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, περιορίζοντας τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων στις εστίες φλεγμονής, τη φαγοκυττάρωση και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο παράγοντας ιστικής νέκρωσης (tumor necrosis factor, TNFα) και οι ιντερλευκίνες 6 και 8 (IL-6, IL-8).²²

Οι ακραίες μεταβολές του διοξειδίου του άνθρακα προς την κατεύθυνση είτε της υπερκαπνίας είτε της υποκαπνίας αποτελούν σύνθητες εύρημα σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό και συχνά αιτιολογούνται από το εφαρμοζόμενο θεραπευτικό πλάνο.²² Για παράδειγμα, η επιτρεπόμενη υπερκαπνία συνιστά μια συνήθη στρατηγική μείωσης της θνητότητας σε ασθενείς με οξεία επιβάρυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (acute respiratory distress syndrome, ARDS) που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Όπως όμως προκύπτει από αρκετά κλινικά δεδομένα, ένα υψηλό ποσοστό των συγκεκριμένων ασθενών που θα έχουν θετική έκβαση εμφανίζουν σημαντική έκπτωση των γνωσιακών

τους λειτουργιών κατά τον χρόνο εξόδου από τη ΜΕΘ.^{23,24} Η υποξαιμία αποτελεί κοινό παρονομαστή και στις δύο αυτές κλινικές καταστάσεις, αλλά η υπερκαπνία *per se* φαίνεται ότι επιτείνει περαιτέρω τη σοβαρότητα του φαινομένου.²⁵ Ενώ η υπερκαπνία προκαλεί άμεση διαταραχή της ακεραιότητας του BBB –όπως η υποξαιμία– φαίνεται ότι η συνύπαρξή τους δυνητικά επιτείνει την ήδη υφιστάμενη διαταραχή του BBB.²⁵ Αυτό καταδεικνύεται από την αυξημένη έκφραση του HIF-1α και της AQP-4 στον πυρήνα των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε πειραματικά μοντέλα συνδυασμού υποξαιμίας-υπερκαπνίας, σε σύγκριση με μοντέλα τα οποία περιλαμβάνουν μόνο την πρόκληση υποξαιμίας.²⁵ Αντίστοιχα, η χορήγηση αναστολέα του HIF-1α οδηγεί σε επούλωση της δομής του BBB και βελτίωση των νευρογνωσιακών λειτουργιών.²⁵

3.2.4. Επίδραση της υποκαπνίας στον εγκέφαλο. Η υποκαπνία, η οποία εφαρμόζεται ως θεραπευτική παρέμβαση για τον έλεγχο της ενδοκράνιας υπέρτασης, προκαλεί *μείωση του όγκου αίματος του εγκεφάλου* μέσω της προκαλούμενης αρτηριακής αγγειοσύσπασης.²² Λόγω της αναπνευστικής αλκάλωσης που συνοδεύει την υποκαπνία, η καμπύλη αποδέσμευσης της αιμοσφαιρίνης μετακινείται προς τα αριστερά, *ελαττώνοντας την προσφορά του οξυγόνου στον εγκέφαλο*. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παροχής και κατανάλωσης οξυγόνου κατά την υποκαπνία αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής ισχαιμίας με ενδεχόμενη σημαντική επιβάρυνση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών.²²

3.3. Τροποποίηση της έκφρασης κυτταροκινών και χημειοκινών

Ο μηχανικός αερισμός, όπως προαναφέρθηκε, εκτός των θετικών επιδράσεων του έχει αρκετές αρνητικές συνιστώσες. Ο μηχανικός αερισμός *per se* σε σχέση με την αυτόματη αναπνοή προκαλεί αύξηση των φλεγμονωδών βιοδεικτών (πνεύμονες, πλάσμα), της πρωτεΐνης cfos (συγκεκριμένες περιοχές εγκεφάλου), της πρωτεΐνης S100B και, τέλος, της έκφρασης του Toll-like 4 (TLR)4 υποδοχέα.^{8,10}

3.3.1. Αύξηση των φλεγμονωδών βιοδεικτών στους πνεύμονες και στο πλάσμα. Η εγκατάσταση του μηχανικού αερισμού συντελεί στη θετική ανατροφοδότηση του μηχανισμού που ενεργοποιείται από τη διάταση των κυψελίδων εξ αιτίας της επίδρασης του μηχανικού ερεθίσματος, με τελική συνέπεια τη συστηματική ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής. Η συγκεκριμένη επίδραση εξασκείται όχι μόνο τοπικά στον πνεύμονα, αλλά και σε απομακρυσμένα οργανικά συστήματα.^{10,26}

Πιο συγκεκριμένα, προσαγωγά ερεθίσματα σχετιζόμενα με τη φλεγμονώδη διαδικασία από την περιφέρεια μέσω του πνευμονογαστρικού οδηγούνται στο ΚΝΣ, και αφού

υποστούν επεξεργασία στη συνέχεια μέσω απαγωγών ινών –επίσης μεσολαβούμενων από το πνευμονογαστρικό– συμβάλλουν στην τροποποίηση της φλεγμονώδους απάντησης στο stress.^{1,9}

Η διέγερση συγκεκριμένων υποδοχέων της επιφάνειας των κυττάρων που ευθύνονται για την παραγωγή κυτταροκινών (TNFR, σύμπλεγμα TLR4-CD14) προάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών (NF-κB) οι οποίοι μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου συμβάλλουν στη δημιουργία των φλεγμονωδών παραγόντων και κατ' επέκταση στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής.²⁷

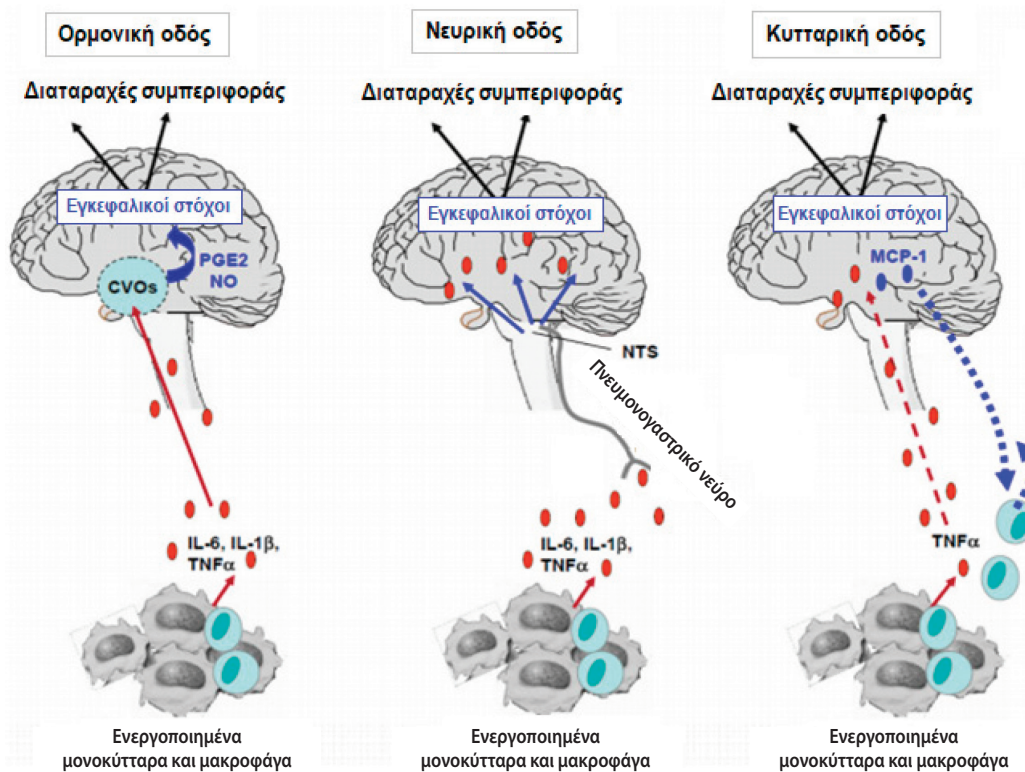
Φυσιολογικά, οι κυκλοφορούσες στην περιφέρεια κυτταροκίνες δεν μπορούν να διέλθουν από τον BBB λόγω της υδρόφιλης σύστασης και του αυξημένου μοριακού βάρους τους.²⁸ Η αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών ή συγκεκριμένων φλεγμονωδών παραγόντων στην αιματική κυκλοφορία γίνεται αντιληπτή από τον εγκέφαλο, ο οποίος διαμορφώνει τη διαπερατότητα του BBB ή τροποποιεί την εγκεφαλική αιματική ροή.^{10,28} Οι κύριοι μηχανισμοί μετακίνησης των κυτταροκινών στον εγκέφαλο περιλαμβάνουν

την ορμονική, τη νευρική και την κυτταρική οδό (εικ. 2).²⁷

3.3.1.1. Ορμονική οδός. Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και μακροφάγα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που εισέρχονται στο ΚΝΣ μέσω των ευένδοτων περιοχών του, όπως τα χοριοειδή πλέγματα. Εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των μεσολαβητών 2ης τάξης, όπως οι προσταγλανδίνες PGE2 και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) που δρουν σε συγκεκριμένους εγκεφαλικούς στόχους.²⁸

3.3.1.2. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που έχουν απελευθερωθεί από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα ενεργοποιούν τις προσαγωγές νευρικές ίνες του πνευμονογαστρικού νεύρου, οι οποίες μεταβιβάζουν την πληροφορία από την περιφέρεια στον εγκέφαλο.²⁸

3.3.1.3. Κυτταρική οδός. Αρκετές προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (κυρίως ο TNFα) μπορούν να κινητοποιήσουν τα κύτταρα της μικρογλοίας προς την ενεργοποίηση της χημειοτακτικής πρωτεΐνης 1 των μονοκυττάρων (monocyte

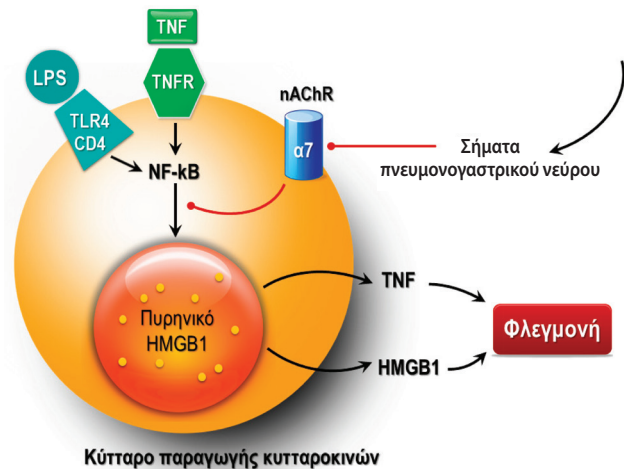


Εικόνα 2. Απλουστευμένη απεικόνιση των τρόπων εισόδου των κυτταροκινών στον εγκέφαλο²⁷ (η αρχική εικόνα είναι διαθέσιμη στο: <https://europepmc.org/articles/PMC4671307/bin/emss-64889-f0002.jpg>, με τροποποιήσεις). Αριστερά, η ορμονική οδός, όπου οι κυτταροκίνες εισέρχονται μέσω ευένδοτων περιοχών του εγκεφάλου, όπως τα χοριοειδή πλέγματα. Στη μέση, η νευρική οδός όπου οι κυτταροκίνες εισέρχονται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Δεξιά, η κυτταρική οδός όπου οι κυτταροκίνες εισέρχονται με τα μονοκύτταρα εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. IL: Ιντερλευκίνη, TNF: Tumor necrosis factor (παράγοντας νέκρωσης όγκου), NTS: Nucleus tract solitarius (πυρήνας της μοναχικής οδού), CVOs: Περιοχές εγκεφαλικού ιστού με αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα (circumventricular organs), PGE: Προσταγλανδίνη, NO: Μονοξείδιο του αζώτου, MCP1: Χημειοτακτική πρωτεΐνη 1 των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein 1).

chemoattractant protein 1, MCP1), η οποία προάγει τη μεταφορά των μονοκυττάρων στον εγκέφαλο.²⁸

Η είσοδος των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον εγκέφαλο –ως συνέπεια της άμεσης απάντησης στο stress– προκαλεί αύξηση της παραγωγής και της συγκέντρωσης νευροτοξικών μεταβολιτών σε περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζουν τις νοητικές λειτουργίες, όπως ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος και ο φλοιός των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Επίσης, η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών ως αποτέλεσμα του χρόνιου stress επηρεάζει την εύρυθμη υποστήριξη των νευρώνων με τους απαραίτητους τροφικούς παράγοντες, διαδικασία η οποία φυσιολογικά παρέχεται μέσω των κυτταροκινών. Στο πλαίσιο της διαταραχής της τροφικής υποστήριξης των νευρώνων επηρεάζεται και η ικανότητα της νευρογένεσης, η οποία διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατήρηση της νευρικής ακεραιότητας. Η μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο συνιστά «σημείο κλειδί» στην πρόκληση νευρογνωσιακών διαταραχών.²⁹

Σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην όλη διαδικασία φαίνεται να διαδραματίζει η *ακετυλοχολίνη (ACh)* ως κύριος διαβιβαστής του πνευμονογαστρικού νεύρου, με τους υποδοχείς αυτής (AChR) να εντοπίζονται επίσης στην επιφάνεια των κυττάρων που εμπλέκονται στην παραγωγή κυτταροκινών. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού αναστέλλει τη δράση των AChR και συγκεκριμένα της $\alpha 7$ υπομονομάδας του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης ($\alpha 7nAChR$), γεγονός το οποίο στη συνέχεια παρεμποδίζει τη μεταφορά του NF- κ B στον πυρήνα, διακόπτοντας στο σημείο αυτό τον καταρράκτη της φλεγμονής (εικ. 3). Η χολινεργική αντιφλεγμονώδης οδός –όπως είναι γνωστός ο παραπάνω μηχανισμός– ανταποκρίνεται στη διέγερση των M1-μυοκαρβινικών υποδοχέων του ΚΝΣ και επαυξάνει τη δραστηριότητά του μέσω μιας σταθερής και στοχευμένης απάντησης.²⁷ Η συγκεκριμένη ρύθμιση στην απάντηση των κυτταροκινών είναι δυνατή ακόμη και όταν η φλεγμονώδης απάντηση έχει ήδη εγκατασταθεί.²⁷ Πειραματικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η πλήρης διατομή του πνευμονογαστρικού νεύρου ή η χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα $\alpha 7nAChR$ οδηγεί σε ανεξέλεγκτη παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση των προαποπτωτικών μεσολαβητών *Fas* (tumor necrosis factor receptor superfamily, member), *Daxx* (death-domain-associated protein), *Bad* (Bcl2-associated agonist of cell death) και *pJNK* (c-Jun NH2-terminal kinase).^{5,27} Η εν λόγω ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης είναι εμφανής και στην επαγόμενη από τον μηχανικό αερισμό πνευμονική βλάβη (ventilator-induced lung injury, VILI). Με τον μηχανισμό που προαναφέρθηκε, η υπέρμετρη απελευθέρωση κυτταροκινών οδηγεί σε καταστροφή των κυψελίδων (μηχανισμοί διάτασης και υπερεμφύσησης κυψελίδων) ως αποτέλεσμα της εφαρμογής του μηχανικού αερισμού. Κατά συνέπεια, η καταστολή της χολινεργικής αντιφλεγμονώδους οδού μέσω της διατομής του πνευμονογαστρικού ή της



Εικόνα 3. Απλουστευμένη απεικόνιση του ρόλου του νικοτινικού υποδοχέα $\alpha 7$ της ακετυλοχολίνης²⁷ (η αρχική εικόνα είναι διαθέσιμη στο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1783813/figure/F3>, με τροποποιήσεις). Φυσιολογικά, το μόριο του NF- κ B, όταν δεχθεί το κατάλληλο ερέθισμα, μεταφέρεται εντός του πυρήνα και προάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF, HMGB1). Με τη διέγερση του πνευμονογαστρικού, ο υποδοχέας $\alpha 7nAChR$ εμποδίζει τη μεταφορά του NF- κ B από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα και επομένως την περαιτέρω ενεργοποίηση του καταρράκτη των κυτταροκινών. LPS: Λιποπολυσακχαρίτες, TLR4-CD14: Σύμπλεγμα υποδοχέων Toll-like receptor 4 και CD14, TNF: Tumor necrosis factor (παράγοντας νέκρωσης όγκου), TNFR: Υποδοχέας του TNF, $\alpha 7nAChR$: $\alpha 7$ νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης, HMGB1: High-mobility group box 1.²⁷

χορήγησης ανταγωνιστών του υποδοχέα $\alpha 7AChR$ οδηγεί σε επιπρόσθετη οξεία πνευμονική βλάβη (acute lung injury, ALI), η οποία είναι ανεξάρτητη από την εφαρμογή ή όχι προστατευτικού μοντέλου μηχανικού αερισμού.⁷

3.3.2. Αύξηση *cfos* πρωτεΐνης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Η πρωτεΐνη *cfos* συνιστά βιοδείκτη της νευρωνικής δραστηριότητας. Φυσιολογικά, η έκφραση της πρωτεΐνης από το αντίστοιχο γονίδιο *IEG* (immediate early gene) είναι περιορισμένη. Έχει όμως τη δυνατότητα να αυξάνεται ταχέως υπό την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, όπως το μεταβολικό stress, η ισχαιμία και η φλεγμονή.³⁰ Οι περιοχές του εγκεφάλου όπου κατά ποσοστιαία αναλογία εκφράζεται η *cfos* είναι ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου, ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, ο υπεροπτικός πυρήνας, ο οπισθοσπληνικός φλοιός και ο θάλαμος.³⁰ Θεωρείται ότι οι αλλαγές στην έκφραση της *cfos* στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου συμβάλλουν στην πρόκληση μακροπρόθεσμων αλλαγών που θα επιδράσουν στην εκδήλωση νευρογνωσιακών διαταραχών. Η αυξημένη έκφραση της *cfos* προάγεται ήδη από την εισαγωγή του ασθενούς σε μηχανικό αερισμό και την εφαρμογή της PEEP, ενώ ανεξάρτητα από τον εφαρμοζόμενο τύπο του μηχανικού αερισμού η *cfos* αυξάνεται στον κεντρικό πυρήνα των αμυγδαλών, στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και στον υπεροπτικό πυρήνα.^{10,30}

3.3.3. Αύξηση πρωτεΐνης S100B. Η S100B ανήκει στην οικογένεια των πρωτεϊνών S100 και αποτελεί έναν ευαίσθητο βιοδείκτη της νευρωνικής λειτουργίας. Εντοπίζεται στα αστρογλοϊκά κύτταρα του ΚΝΣ των σπονδυλωτών και χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό εργαλείο μετά από εστιακή ή σφαιρική τραυματική βλάβη του εγκεφάλου. Τα επίπεδα της S100B αυξάνουν ταχέως μετά από βλάβη του εγκεφαλικού ιστού ή του BBB, με σκοπό την ευόδωση των αποπτωτικών διαδικασιών και την προαγωγή της έκλυσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών.^{31,32}

Σε πειραματική μελέτη αποδείχθηκε ότι ο μηχανικός αερισμός αυξάνει την πρωτεΐνη S100B στις περιοχές CA1, CA2 του ιππόκαμπου, γεγονός ενδεικτικό πρόκλησης τραυματικής βλάβης στον ιππόκαμπο ως συνέπεια της εφαρμογής του μηχανικού αερισμού.^{31,32}

3.3.4. Αύξηση της έκφρασης του Toll like receptor 4 (TLR4). Ο συγκεκριμένος υποδοχέας του ανοσοποιητικού συστήματος διαδραματίζει εξειδικευμένο ρόλο όχι μόνο στην επιβίωση των νευρικών κυττάρων και στη νευροπλαστικότητα, αλλά και στη διατήρηση της ακεραιότητας των νευρογνοσιακών λειτουργιών. Κυρίαρχος ρόλος του TLR4 υποδοχέα είναι η αναγνώριση των μορίων DAMPs (*danger-associated molecular patterns*) και PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) που απελευθερώνονται από κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί βλάβη, όπως τραύμα, ισχαιμία, νευροεκφυλιστική νόσο ή λοίμωξη, με σκοπό τη ρύθμιση της επιβίωσης των κυττάρων αυτών.³³ Η αύξηση του TLR4 οδηγεί σε αύξηση του NF-κΒ, ο οποίος θα προάγει την έκλυση των κυτταροκινών στο πλάσμα και στον ιππόκαμπο (περιοχές CA1, CA2), επηρεάζοντας με αυτόν τον τρόπο τις φυσιολογικές νευρογνοσιακές λειτουργίες.^{5,33}

Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν την αυξημένη έκφραση του TLR4 mRNA τόσο στον πνεύμονα όσο και στον ιππόκαμπο ως συνέπεια της επίδρασης του μηχανικού αερισμού.³³ Επιπρόσθετα, ο μηχανικός αερισμός προάγει τη μικρογλοϊώση και την αστροκυτταρική βλάβη στην περιοχή του ιππόκαμπου, ερεθίσματα τα οποία ενεργοποιούν περαιτέρω την απάντηση μέσω του TLR4 υποδοχέα. Η ανοσοαπάντηση του TLR4 οδηγεί σε αυξημένη έκφραση TNFα, IL1b, IL6 στην περιφέρεια, με τελικό αποτέλεσμα την πρόκληση διαταραχών μνήμης.³³ Οι συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές αντιδράσεις φαίνεται ότι περιορίζονται σημαντικά κατά τη χορήγηση αναστολέα του TLR4 υποδοχέα ή την αφαίρεση του γονιδίου του TLR4.³³

3.4. Κλινικές παράμετροι μηχανικού αερισμού και έκφραση κυτταροκινών/χημειοκινών

Η ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής πραγματοποιείται ακόμη και κατά το χρονικό διάστημα μιας

προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης που απαιτεί την εισαγωγή του ασθενούς σε μηχανικό αερισμό.¹⁰ Η εν λόγω κινητοποίηση των κυτταροκινών σχετίζεται με διαταραχή των νευρογνοσιακών λειτουργιών και βλάβη του BBB, που παρατείνεται ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης.^{10,34} Ο περιορισμός της κινητοποίησης των φλεγμονωδών κυτταροκινών κατά τη χειρουργική επέμβαση και, πιο συγκεκριμένα, της ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) έχει φανεί ότι προλαμβάνει τη μετεγχειρητική έκπτωση των νευρογνοσιακών λειτουργιών.³⁴

Επίσης, η παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών σχετίζεται άμεσα και με τη διάρκεια της εφαρμογής του μηχανικού αερισμού.³⁴ Ο παρατεταμένος μηχανικός αερισμός, όπως αυτός ορίζεται όταν η διάρκειά του είναι >6 ώρες, ενεργοποιεί επιπρόσθετη παραγωγή κυτταροκινών, τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ΚΝΣ.³⁵ Η αυξημένη αυτή έκλυση των κυτταροκινών επιδρά στη νευροδιαβίβαση που μεσολαβείται μέσω του ιππόκαμπου με περαιτέρω ενεργοποίηση των αποπτωτικών μονοπατιών, όπως αναλύθηκε παραπάνω, με κύρια εκδήλωση την πρόκληση διαταραχών μνήμης.³⁴

Όπως προκύπτει από βιβλιογραφικά δεδομένα, η επιλογή της στρατηγικής του μηχανικού αερισμού αλληλεπιδρά άμεσα στη νευροδιαβίβαση του εγκεφάλου.³⁴ Αποτελεί καθιερωμένη πλέον γνώση ότι συγκεκριμένες στρατηγικές μηχανικού αερισμού μπορεί να προκαλέσουν αυτούσια βλάβη του πνεύμονα, γνωστή ως *πνευμονική βλάβη σχετιζόμενη με τον μηχανικό αερισμό (VILI)*.²⁷ Η παθοφυσιολογική οδός που οδηγεί στην πρόκληση VILI είναι πλήρως αποσαφηνισμένη. Πιο συγκεκριμένα, η υπερδιάταση των κυψελίδων σε συνθήκες αερισμού υψηλών πιέσεων, καθώς επίσης η εναλλαγή διάτασης-σύγκλεισης των κυψελίδων, έχουν αναγνωριστεί ως τα βασικά μηχανικά αίτια πρόκλησης της VILI.²⁷ Η μηχανική επίδραση που προκαλεί ο τραυματικός μηχανικός αερισμός στις κυψελίδες οδηγεί στην πρόκληση βιοτραύματος, το οποίο συνίσταται στον συνδυασμό συγκεκριμένης βιολογικής απάντησης και διαταραχής της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του πνεύμονα. Η απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής (TNFα, IL-1b, IL-6, MIP1, MCP2) ως συνέπεια του βιοτραύματος οδηγεί σε περαιτέρω βλάβη όχι μόνο του πνεύμονα, αλλά και των απομακρυσμένων οργάνων.²⁷ Η εφαρμογή ενός μη προστατευτικού για τον πνεύμονα μοντέλου μηχανικού αερισμού που βασίζεται στη χορήγηση μεγάλων όγκων προάγει την έκλυση TNFα στο πλάσμα^{8,10} και κυτταροκινών από την περιοχή του ιππόκαμπου,³⁶ ενεργοποιεί την έκφραση της πρωτεΐνης cfos στον οπισθοσπληνικό φλοιό (*retrosplenic cortex, RSC*), στον θάλαμο και στον υποθάλαμο,^{8,10} ενώ αυξάνει κατά 5 φορές την παραγωγή της πρωτεΐνης S100B.²⁷ Όταν το πνευμονικό παρέγχυμα υποστεί οξεία βλάβη προάγεται η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αντιφλεγμονωδών

κυτταροκινών, που οδηγούν σε *per se* νευρολογική βλάβη κυρίως στους νευρώνες του ιππόκαμπου.³⁴

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναγνωρίζεται μια εντατική και συστηματική προσπάθεια ανεύρεσης θεραπευτικών στρατηγικών προκειμένου να περιοριστούν οι νευρογνωσιακές διαταραχές οι οποίες σχετίζονται με την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού. Αυτές εστιάζονται κυρίως στην τροποποίηση της ανοσοιακής απάντησης στο φλεγμονώδες ερέθισμα, στη διακοπή της σηματοδότησης του νευρικού συστήματος από την ντοπαμίνη και στη στρατηγική εφαρμογής προστατευτικού μηχανικού αερισμού.

Η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να πραγματοποιηθεί κυρίως με τη χορήγηση TLR4-ανταγωνιστών. Η χορήγηση των εν λόγω ανταγωνιστών απέδειξε σε προκλινικές μελέτες ότι μειώνει τη διαμεσολαβούμενη από τον μηχανικό αερισμό νευροφλεγμονή.

Το νευρικό σηματοδοτικό μονοπάτι που μεσολαβείται από την ντοπαμίνη φαίνεται να μειώνει τις αποπτωτικές του διεργασίες στις περιοχές του ιππόκαμπου με τη χορήγηση ανταγωνιστών DRD2 (dopamine receptor type 2), όπως η αλλοπεριδόλη.

Η στρατηγική εφαρμογής προστατευτικού μηχανικού αερισμού με την εφαρμογή μικρού αναπνεόμενου όγκου είναι ευρύτατα γνωστή για τις ευεργετικές ιδιότητες στον πνεύμονα και στο ΚΝΣ. Επί πλέον, η αποκατάσταση των διαταραχών της PaO₂ και του PaCO₂ έχει φανεί ότι σχετίζεται με βελτίωση της νευρολογικής έκβασης των ασθενών που επιβιώνουν και εξέρχονται από τη ΜΕΘ.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σημαντικός αριθμός προκλινικών και κλινικών μελετών υποδεικνύουν την επιβλαβή επίδραση του μηχανικού αερισμού στις νευρογνωσιακές λειτουργίες, αλλά μέχρι σήμερα δεν έχει οριοθετηθεί σαφώς η επίδραση του μηχανικού αερισμού έναντι της βαρύτητας της κλινικής κατάστασης των νοσηλευομένων σε ΜΕΘ ασθενών. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη σημασία της ακεραιότητας των νευρογνωσιακών λειτουργιών στη λειτουργική επάρκεια και στην αυτονομία των ασθενών, η αποσαφήνιση και η κατάλληλη διαχείριση των παραγόντων που μπορεί να προδιαθέσουν στην επιβάρυνση των νευρογνωσιακών λειτουργιών κρίνεται ως προτεραιότητα μείζονος σημασίας για τη βελτιστοποίηση της έκβασης των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε μηχανική υποστήριξη του αναπνευστικού τους συστήματος.

ABSTRACT

The neuropathophysiological approach to neurocognitive impairment in patients following mechanic ventilation

V. BIRBA, G. TSAOUSI

Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Faculty of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(6):736–745

Neurocognitive impairment has a profound impact on the everyday quality of life of patients. A thorough understanding of the mechanisms responsible for such impairment is of paramount importance. Mechanical ventilation (MV) constitutes a vital life support tool for many patients in critical condition, but it incurs a high risk of complications. Patients undergoing MV, even for a short time period, may present neurological deterioration in many cognitive domains, including memory and focusing, and also show deficiency in processing stimuli and executing responses. It is imperative to explore the possible mechanisms and pathways involved in the development of these sequelae. The hippocampal formation is the most common neuropathological site of injury in patients receiving MV. The mechanisms that lead to neurocognitive disturbances related to MV are alveolar overdistension, abnormalities in the partial pressure of oxygen and carbon dioxide, and alterations in the expression of inflammatory mediators, such as cytokines and chemokines. Understanding the pathophysiological pathways will facilitate the development of preventive and therapeutic strategies aimed at improving the neurological outcome of this subset of patients recovering after MV.

Key words: Cognitive disorders, Dopaminergic pathway, Lung-protective mechanic ventilation, Mechanic ventilation, Neurocognitive functions

Βιβλιογραφία

1. TOBIN MJ, LAGHI F, JUBRAN A. Ventilatory failure, ventilator support, and ventilator weaning. *Compr Physiol* 2012, 2:2871–2921
2. GONZÁLEZ-LÓPEZ A, ALBAICETA GM, TALBOT K. Newly identified precipitating factors in mechanical ventilation-induced brain damage. Implications for treating ICU delirium. *Expert Rev Neurother* 2014, 14:583–588
3. GONZÁLEZ-LÓPEZ A, LÓPEZ-ALONSO I, AGUIRRE A, AMADO-RODRIGUEZ L, BATALLA-SOLÍS E, ASTUDILLO A ET AL. Mechanical ventilation triggers hippocampal apoptosis by vagal and dopaminergic pathways. *Am J Respir Crit Care Med* 2013, 188:693–702
4. GONZALVO R, MARTÍ-SISTAC O, BLANCH L, LÓPEZ-AGUILAR J. Benchto-bedside review: Brain-lung interaction in the critically ill – a pending issue revisited. *Crit Care* 2007, 11:216
5. BILOTTA F, GIORDANO G, SERGI PG, PUGLIESE F. Harmful effects of mechanical ventilation on neurocognitive functions. *Crit Care* 2019, 23:273
6. LÓPEZ-AGUILAR J, FERNÁNDEZ-GONZALO MS, TURON M, QUÍLEZ ME, GÓMEZ-SIMÓN V, JÓDAR MM ET AL. Lung-brain interaction in the mechanically ventilated patient. *Med Intensiva* 2013, 37:485–492
7. TURON M, FERNÁNDEZ-GONZALO S, DE HARO C, MAGRANS R, LÓPEZ-AGUILAR J, BLANCH L. Mechanisms involved in brain dysfunction in mechanically ventilated critically ill patients: Implications and therapeutics. *Ann Transl Med* 2018, 6:30
8. PELOSIP, ROCCO PR. The lung and the brain: A dangerous cross-talk. *Crit Care* 2011, 15:168
9. BLANCH L, QUINTEL M. Lung-brain cross-talk in the critically ill. *Intensive Care Med* 2017, 43:557–559
10. QUÍLEZ ME, FUSTER G, VILLAR J, FLORES C, MARTI-SISTAC O, BLANCH L ET AL. Injurious mechanical ventilaton affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care* 2011, 15:R124
11. KUBIN L, ALHEID GF, ZUPERKU EJ, McCRIMMON DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol (1985)* 2006, 101:618–627
12. ZOCCAL DB, FURUYA WI, BASSI M, COLOMBARI DSA, COCLOMBARI E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front Physiol* 2014, 5:238
13. MISHRA A, SINGH S, SHUKLAS. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: Possible implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci* 2018, 12:1179069518779829
14. XU F, LIU P, PASCUAL JM, XIAO G, LU H. Effect of hypoxia and hyperoxia on cerebral blood flow, blood oxygenation, and oxidative metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012, 32:1909–1918
15. HOPKINS RO, WEAVER LK, POPE D, ORME JF, BIGLER ED, LARSON-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160:50–56
16. KAUR C, SIVAKUMAR V, ZHANG Y, LING EA. Hypoxia-induced astrocytic reaction and increased vascular permeability in the rat cerebellum. *Glia* 2006, 54:826–839
17. PAPAPOPOULOS MC, VERKMAN AS. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2013, 14:265–277
18. MARTI HH. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J Exp Biol* 2004, 207:3233–3242
19. CHAVEZ JC, BARANOVA O, LIN J, PICHIULE P. The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes. *J Neurosci* 2006, 26:9471–9481
20. SHENG M, LIU P, MAO D, GE Y, LU H. The impact of hyperoxia on brain activity: A resting-state and task-evoked electroencephalography (EEG) study. *PLoS One* 2017, 12:e0176610
21. WANG D, THOMAS RJ, YEE BJ, GRUNSTEIN RR. Hypercapnia is more important than hypoxia in the neuro-outcomes of sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985)* 2016, 120:1484
22. MARHONG J, FAN E. Carbon dioxide in the critically ill: Too much or too little of a good thing? *Respir Care* 2014, 59:1597–1605
23. XU F, UH J, BRIER MR, HART J Jr, YEZHUVATH US, GU H ET AL. The influence of carbon dioxide on brain activity and metabolism in conscious humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011, 31:58–67
24. SCHOU L, ØSTERGAARD B, RASMUSSEN LS, RYDAHL-HANSEN S, PHANARETH K. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease – a systematic review. *Respir Med* 2012, 106:1071–1081
25. LIU X, DING H, LI X, DENG Y, LIU X, WANG K ET AL. Hypercapnia exacerbates the blood-brain barrier disruption via promoting HIF-1a nuclear translocation in the astrocytes of the hippocampus: Implication in further cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *Neurochem Res* 2020, 45:1674–1689
26. CURLEY GF, LAFFREY JG, ZHANG H, SLUTSKY AS. Biotrauma and ventilator-induced lung injury: Clinical implications. *Chest* 2016, 150:1109–1117
27. TRACEY KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007, 117:289–296
28. CAPURON L, MILLER AH. Immune system to brain signaling: Neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011, 130:226–238
29. WANG R, CHEN J, WU G. Variable lung protective mechanical ventilation decreases incidence of postoperative delirium and cognitive dysfunction during open abdominal surgery. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8:21208–21214
30. QUÍLEZ ME, RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ R, TURON M, FERNÁNDEZ-GONZALO S, VILLAR J, KACMAREK RM ET AL. Moderate PEEP after tracheal lipopolysaccharide instillation prevents inflammation and modifies the pattern of brain neuronal activation. *Shock* 2015, 44:601–608
31. RHIE SJ, JUNG EY, SHIM I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil* 2020, 16:2–9
32. FRIES M, BICKENBACH J, HENZLER D, BECKERS S, DEMBINSKI R, SELLHAUS B ET AL. S-100 protein and neuropathologic changes in a porcine model of acute lung injury. *Anesthesiology* 2005, 102:761–767
33. CHEN T, CHEN C, ZHANG Z, ZOU Y, PENG M, WANG Y. Toll-like receptor 4 knockout ameliorates neuroinflammation due to lung-brain interaction in mechanically ventilated mice. *Brain Behav Immun* 2016, 56:42–55
34. DOS SANTOS CC, SHAN Y, AKRAM A, SLUTSKY AS, HAITSMAN JJ. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:471–482
35. CHEN C, ZHANG Z, CHEN T, PENG M, XU X, WANG Y. Prolonged mechanical ventilation-induced neuroinflammation affects postoperative memory dysfunction in surgical mice. *Crit Care* 2015, 19:159

Corresponding author:

G.G. Tsaousi, 32 Maiandrou street, 562 24 Thessaloniki, Greece
 e-mail: tsaousig@otenet.gr; tsaousig@auth.gr