

MATERIAL DIDACTIC

FIZIOPATOLOGIA MORȚII ȘI PRINCIPIILE REANIMĂRII

Gheorghe Ciobanu, dr. hab. în medicină, director al
IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă

Stările terminale și procesul morții

Definiția morții. Moartea este unul dintre marile procese naturale fiind considerată ca o încetare ireversibilă a funcțiilor vitale sistemice: respirație, circulație, digestie, excreție, cu dispariția treptată a metabolismului celular și distrugerea progresivă a unităților sale tisulare și celulare (4).

Moartea organismului constituie o evoluție firească a vieții, din punct de vedere biologic reprezentată sistarea activității integrative a sistemului nervos central cu dezintegrarea consecutivă a organismului, ceea ce duce în final la transformarea materiei vii în materie moartă (2,12).

Procesul morții are următoarele caracteristici:

- Biochimic – trecerea de la organic la anorganic;
- Biofizic – floclarea coloizilor;
- Termodinamic – dezorganizarea și creșterea entropiei;
- Fiziologic – dispariția metabolismului;

Elementul patogen principal al morții este sistarea activității sistemului nervos central și dezintegrarea funcțională și structurală a organismului.

Procesul de murire poate fi inițiat pe două căi:

- Alterarea primară a sistemului nervos central cu instalarea disfuncției reglării nervoase sistemelor vitale și insuficienței funcționale a sistemelor; endocrin, respirator, circulator, hepatic, renal, dishomeostaziei generale și alterării secundare a sistemului nervos central.
- Alterarea primară a sistemelor vitale ale organismului cu instalarea dishomeostaziei și alterarea secundară a sistemului nervos central și care, la rândul ei, accentuează disfuncțiile sistemelor vitale.

În ambele cazuri se includ atât dereglările activității sistemului nervos central, cât și dereglările funcțiilor organelor sistemelor vitale ale organismului, care se autocondiționează reciproc, generând cercuri vicioase cu evoluție spre dezintegrarea organismului (12,13).

Clinic – în apropierea morții apare faciesul hipocratic, frunte încrețită, ochi înfundați în orbite, nas ascuțit și înconjurat de o margine negricioasă, tâmples înfundate și zbârcite, obraji înfundați, buzele lăsate în jos, pielea uscată și lividă. Viața este definită ca timpul scurs de la nașterea și până la moartea unei ființe. Omul este programat genetic să trăiască 170-180 ani, dar numai în jur de 1% ating vârsta de 100 ani. Omul primitiv avea o durată medie de viață de 20-25 ani în Neolitic. Odată cu evoluția societății a crescut exponențial și speranța de viață, ajungând ca omul modern să aibă o speranță de viață de 75-80 ani. Femeile în mod obișnuit trăiesc cu 5 ani mai mult ca bărbații, fără ca la nivel somatic celulele acestora să fie mai rezistente (2).

Din dereglările funcțiilor vitale importanță prioritară are insuficiența sistemului nervos central, circulatorie, respiratorie, endocrină, hepatică, renală, care influențează și modifică echilibrul parametrelor homeostaziei. Cunoașterea parametrilor echilibrului homeostaziei are o importanță deosebită, constituind puncte de reper pentru resuscitare și restabilirea funcțiilor vitale.

Astfel, pentru menținerea funcțiilor organelor vitale limitele de variație ale Ph-ului sanguin compatibile cu viața, sunt între 6.70 și 7.80.

Conceptul contemporan al morții este pragmatic și s-a conturat între anii 1959-1981 prin:

- Prima descriere clasică a morții în Franța (1959) sub denumirea de comă depășită (coma depasse);
- Defnirea criteriilor morții creierului de către o comisie ad-hoc a Școlii Medicale în Harvard în 1968;

STĂRILE TERMINALE ȘI REVERSIBILITATEA LOR

Stări terminale

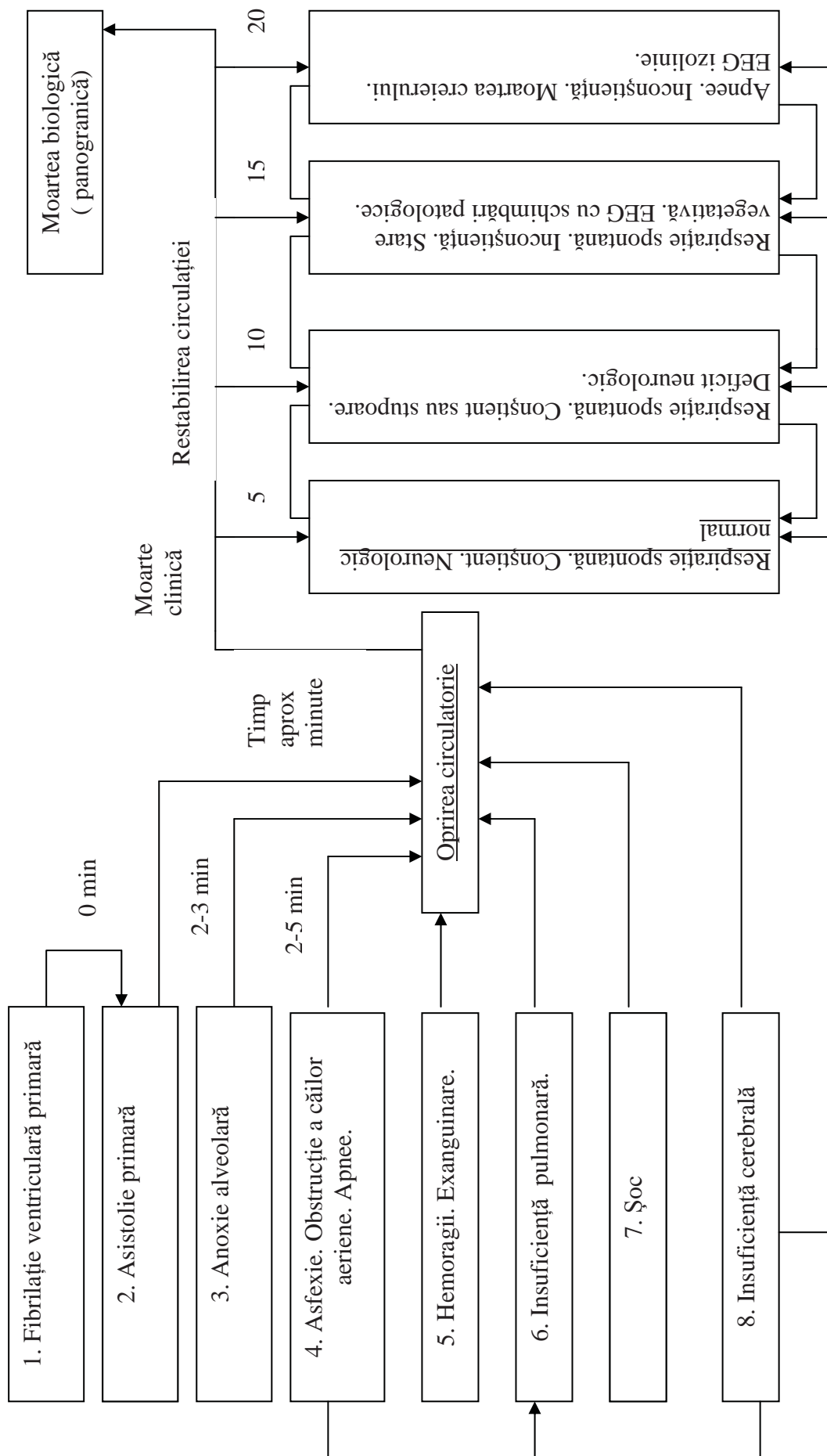


Fig. 1. Stadiile terminale și reversibilitatea lor (P.Safar, N.G. Bircher, 1992) după P. Safar, 1992

- Definirea standardelor medicale și legale corelate cu moartea de către o comisie prezidențială în 1981 în SUA (1,2).

Astfel, viabilitatea creierului definește viața umană. Stadiul de moarte totală a creierului (inclusiv a trunchiului cerebral) este egal cu moartea individului.

S-a stabilit că în funcție de durata hipoxiei, în principal, creierul în evoluția sa de moarte rapidă sau treptată, parcurge mai multe etape sintetizate de P.Safar și Bircher (1988) după cum urmează: moartea clinică, moartea cerebrală, moartea creierului și moartea panorganică (*fig. 1*). O formă aparte o prezintă starea vegetativă persistentă care are semnificația unei „morți sociale”.

În practica clinică este acceptată periodizarea morții conform indicilor clinici și reversibilității proceselor de murire. Stările terminale cuprind: agonia, moartea clinică și moartea biologică.

Stările terminale se caracterizează prin alterarea acută a funcțiilor vitale sistemice, ducând la pierderea consecutivă a presiunii sanguine, a conștiinței, a respirației și circulației (Safar P. și V.A.Negovsky, 1974, 1982).

Agonia se caracterizează prin alterarea funcțiilor vitale sistemice, diminuarea senzoriului (primul dispare văzul și ultimul auzul), scăderea temperaturii. Agonia poate fi de trei tipuri: agonie lucidă (cu păstrarea conștiinței), agonie cu delir și agonie alternantă.

Clinic agonia se caracterizează prin respirații agonice, aritmice și ineficace, printr-o hemodinamică prăbușită (puls filiform la carotide, tensiunea arterială = 0).

Agonia poate lipsi în unele stări terminale. Cu cât este mai de durată, cu atât șansele resuscitării scad prin epuizarea rezervelor organismului.

Agonia se definește ca etapă finală a insuficiențelor organelor și sistemelor, secundară unei agresiuni sau boli.

Instalarea și durata agoniei este în funcție de cazurile care o induce și poate fi neașteptată și rapidă sau previzibilă și lentă. Ischemia și hipoxia duc la pierderea conștiinței, apnee sau respirație agonică și lipsa pulsului periferic. Bolnavul prezintă pusee de apnee temporară, cu tentativă de revenire a respirației gasping.

Moartea clinică începe odată cu oprirea inimii și a respirației, care determină și oprirea circulației sanguine cerebrale. Moartea clinică durează în mediu 3-5 minute și în condițiile instituirii măsurilor de resuscitare până la 4 minute, fenomenele menționate sunt reversibile cu restabilirea funcțiilor, inclusiv neurologice. Partea cea mai sensibilă, în care apar primele leziuni ireversibile este cortexul cerebral. Din aceste considerente scopul principal al RCR și C este oxigenarea imediată a scoarței (Cardiopulmonary, Cerebral Resuscitation, după P.Safar (1981) astăzi noțiune unanim acceptată). Dacă bolnavul a fost până atunci vigیل, se pierde brusc starea de conștiință. Se instalează o paloare, dar mai frecvent o cianoză generalizată. După câteva respirații agonice, se produce stopul respirator. Sunt posibile câteva convulsii hipoxii generalizate. Dispar reflexele oculare (8,9).

Diagnosticul morții clinice:

- Pierderea conștiinței;
- Absența totală a zgomotelor cardiace;
- Pe ECG apare a linie izoelectrică sau fibrilație ventriculară;
- Oprirea respirației în cel mult 20 secunde;
- Tegumentele sunt cianotice sau albe ca varul în hemoragii;

Moartea corticală semnifică distrucția ireversibilă a neocortexului și altor structuri supratentoriale dar nu și a bulbului. Bolnavul este comatos cu un tablou EEG anormal, însă cu funcții vegetative prezente, având respirația spontană și bătăi cardiace (1,2).

Moartea creierului (totală a creierului) se traduce prin necroza tuturor structurilor creierului: emisfere cerebrale, diencefal, mezencefal, punte, bulbi și cerebel. Se dezvoltă după oprirea cardiacă sau devine aparentă după restaurarea circulației prin resuscitare, când poate să apară o ameliorare inițială neurologică, după care redevine aparentă moartea. Lipsesc funcțiile de relație și în lipsa mijloacelor de protezare intensivă, funcțiile homeostazice ale organismului nu mai pot fi menținute. În afara mijloacelor artificiale, oprirea cardiacă secundară apare la 72 ore, iar dacă se păstrează respirația și circulația la câteva zile sau chiar săptămâni. În aceste condiții de menținere în viață prin măsuri de terapie intensivă, pacientul poate deveni donator de organe, după certificarea morții (1,2).

Semnele clinice ale morții creierului includ:

- Prezența cauzelor (traumatisme, boli) care au produs leziuni ireversibile ale creierului;
- Pacientul este în stare de comă profundă (scor Glasgow 3);
- Pupile fixe, dilatate ($d > 4 - 5$ mm) și nu reacționează la lumină (în mediu întunecat);
- Absența reflexului corneean (atingerea corneii cu vată sterilă);
- Reflexele faringian (la atingerea faringelui cu un apăsător de limbă și reflexul uvulei sunt absente); de deglutiție și de tuse (la mișcarea sondei endotraheale sau aspirarea traheii) sunt toate absente;
- Reflexul oculo-cefalic (al ochilor de păpușă, mișcările ochilor la întoarcerea bruscă a capului) este absentă;
- Reflexul oculo-vestibular (irigarea timpanului cu 50 ml apă rece ca gheață timp de 30-40 secunde) este absent;
- Ritmul cardiac nu se modifică după administrarea 1 mg de atropină intravenos;
- Ventilația spontană este absentă la testul apneei reprezentând o probă clinică de siguranță a morții creierului.

În caz de dubii, se practică unele investigații paraclinice pentru confirmarea morții creierului:

- EEG care trebuie să fie izoelectric (plat și să persiste 10 minute la determinări repetate).
- Potențialele evocate acustice, pentru evaluarea viabilității trunchiului cerebral având avantajul față de EEG că semnele nu sunt suprimate de anestezie și barbiturice;
- Perioada de observație trebuie să fie cel puțin 6 ore, cu 2 examinări efectuate de către 2 anesteziști sau 1 anestezișt și un neurolog sau neurochirurg).

Starea vegetativă (sindromul apalic, moartea socială, moartea neocortexului, coma vigیلă) este un sindrom aparte constând dintr-o stare vegetativă persistentă, rareori reversibilă sau „permanentă” ireversibilă. Se caracterizează prin leziuni severe corticale și subcorticale, care nu permit menținerea vieții de relație, bolnavul fiind areactiv, inconștient dar vigیل. Respirația, circulația, anumite reflexe o anumită vreme sunt controlate. Bolnavul prezintă o activitate EEG și poate prezenta cicluri veghe/somn. Spre deosebire de moartea corticală, unde activitatea electrică (EEG) este silențioasă și unde trunchiul cerebral produce comenzi respiratorii spontane. În moartea creierului, unde toate reflexele nervilor cranieni sunt absente, iar funcțiile vegetative insuficiente, sunt menținute numai prin mijloacele artificiale. Sub raport prognostic, se estimează reversibilitatea în 12 luni, continuarea tratamentului fiind hotărâtă de comun acord cu familia. Starea vegetativă trebuie diferențiată de entitatea neurologică locked-in state, unde starea de vigilență este asociată cu incapacitatea de a vorbi.

Moartea biologică reprezintă procesul final autolitic al tuturor țesuturilor, procesele de necroză ale neuronilor survin la o oră după oprirea circulației. Procesele autolitice în inimă, rinichi, plămâni și ficat apar după 2 ore. Pielea se necrozează după ore sau chiar zile.

Moartea biologică se instalează după o perioadă scurtă, a morții clinice și se caracterizează prin leziuni ireversibile în creier și în alte organe, midriază fixă și cornee opacă, apariția petelor cadaverice declive (lividități cadaverice) areflexie și relaxare inițială, apoi rigiditate cadaverică. Stadiul de moarte totală a creierului (inclusiv a trunchiului cerebral) este egal cu moartea individului. Moartea biologică începe odată cu moartea creierului. Pentru un diagnostic sigur este necesară înregistrarea unui traseu ECG izoelectric timp de 6 ore. Aceasta se practică în diagnosticul diferențial al morții reale cu cel al morții aparente, care se întâlnește în hipotermie, electrocutare și intoxicații cu barbiturice. Din aceste considerente este interzis a se face autopsia la mai puțin de 24 ore (2,3).

Moartea clinică este perioada care apare imediat după oprirea respirației și a cordului cu suspendarea activității cerebrale. În condițiile instituirii prompte a măsurilor de resuscitare, fenomenele menționate sunt reversibile, conducând la restabilirea funcțiilor vitale. Durata morții clinice este de 3-5 minute.

Lupta dintre viață și moarte durează puține minute în stopul respirator și câteva secunde în cel cardiac.

Stopul respirator primar fără oprirea inimii, permite pe un interval variabil 3-10 minute, sau chiar 12 minute ca reanimarea respiratorie să aibă succes. Stopul cardiac primar este urmat de stopul respirator în 20-30 secunde. Intervalul util de reanimare se apreciază la 30 secunde – 4 minute (19,20).

Timpul de resuscitare (TR) include intervalul de timp de la instalarea hipoxiei până la apariția leziunilor ireversibile. Durata timpului de resuscitare depinde de :

- Gradul de vascularizație a țesutului;
- Concentrația hemoglobinei în sângele periferic;
- Temperatura – hipotermia protejează celula, hipertermia scurtează timpul de resuscitare.

Timpul de resuscitare include:

- **Intervalul alezional** – timpul de la debutul stopului cardio-respirator până la apariția primelor tulburări și simptome;
- **Intervalul lezional** – timpul de la apariția primelor semne de deficiență funcțională până la dispariția funcției organului respectiv;
- **Faza de paralizie** (de supraviețuire, de deficit funcțional total) - este suma celor două intervale alezional și lezional și definește o perioadă de diminuare a metabolismului aerob.

TR globală – 3-5 minute;

TR cerebrală – 8-10 minute;

TR al măduvei spinării – 20 minute;

TR cardiac – 4-5 minute;

TR renal – 180 minute;

TR al ficatului – 20-30 minute;

TR al retinei – 120 minute.

Mecanismele biochimice din creierul care moare

Scăderea debitului sanguin cerebral (DSC) și a presiunii de perfuzie cerebrală (PPC) secundare stopului cardiac duc la instalarea ischemiei acute cerebrale (1,12).

Metabolismul crescut și lipsa unui substrat producător de energie fac creierul complet dependent de un flux sanguin constant, care să-l aprovizioneze cu oxigen și glucoză. Oprirea circulației creierului duce la pierderea conștiinței în 10 secunde, reprezentând timpul de utilizare completă a oxigenului conținut în creierul normoterm, la un moment dat. Moartea cerebrală urmează unei întreruperi totale a circulației de 3-5 minute. Creierul este cel mai sensibil organ la hipoxie.

În poziția de decubit, creierul unui adult sănătos primește 700-900 ml sânge. Densitatea patului vascular cerebral nu este uniformă, existând mari diferențe regionale de vascularizație. Trunchiul cerebral superior și cortexul cerebral sunt zonele cele mai vascularizate, reprezentând în același timp zone deosebit de sensibile la modificările fluxului cerebral și la prezența drogurilor în circulație.

Debitul sanguin normal este de aproximativ 80-100 ml sânge/100 grame țesut nervos/minut în substanța cenușie și 20-50 ml sânge/100 grame țesut nervos /minut substanță albă. Încetarea fluxului sanguin cerebral are ca rezultat pierderea conștiinței. Volumul sanguin cerebral (VSC) sau capacitatea patului vascular cerebral este la om de aproximativ 100 ml. Această valoare corespunde unei reînnoiri a sângelui cerebral de la 8 până la 11 ori pe minut. În medie, debitul sanguin cerebral constituind 45-55 ml sânge /100 grame țesut nervos/minut.

Din punct de vedere metabolic, creierul este considerat unul din cele mai active organe. Nivelul activității metabolice a creierului se reflectă printr-o rată foarte crescută a captării și consumului de O_2 . Creierul adultului, în condiții fiziologice, preia până la 30-40% din conținutul de O_2 al sângelui arterial cerebral. Adultul de 70 kg consumă 250 ml O_2 /min, din care creierul consumă 20%, deși reprezintă doar 2% din greutatea corpului.

Rata metabolismului cerebral pentru O_2 variază paralel cu fluxul sanguin cerebral, deoarece creierul necesită un aport permanent de substrat energetic, pentru a face față necesităților metabolice crescute.

Scăderea perfuziei cerebrale este urmată de o vasodilatație reacțională indusă prin mecanismele autoreglatorii, care au drept scop să refacă debitul sanguin cerebral (DSC). După ce vasodilatația a devenit maximă, DSC începe să scadă, paralel cu scăderea presiunii de perfuzie. În schimb crește extracția de O_2 la nivelul țesutului cerebral, ceea ce menține consumul tisular de O_2 . Reducerea consumului tisular de O_2 este progresivă după ce extracția de O_2 trece de pragul maximal și devine paralelă scăderii presiunii de perfuzie cerebrală (17).

Pragul de suferință funcțională este situat în jurul valorii de 10-18-20 ml/100 g/min. situație în care există o suspendare reversibilă a funcțiilor cerebrale (11,12).

Pragul de suferință lezională este situat sub 8-10 ml/100 g/min., nivel la care apar leziuni ireversibile cerebrale. În teritoriul ischemiat apare o decuplare a paralelismului dintre consumul tisular de O₂ și consumul total de glucoză, sugerând desfășurarea metabolismului prin glicoliza anaerobă.

Datorită consumului mare de O₂ și absenței de rezerve importante de oxigen întreruperea circulației cerebrale produce pierderea conștiinței în 10 secunde după ce PaO₂ a scăzut sub 30 mm Hg. Manifestările clinice ale instalării hipoxiei includ: modificări de ventilație, tulburări de memorie și evaluare critică. Dacă timp de 3-8 minute fluxul sanguin nu este restabilit, depozitele de ATP sunt epuizate și încep să se producă leziuni celulare ireversibile.

Consumul mediu de oxigen al creierului constituie 3-3,5 ml O₂/100 grame țesut nervos/minut, sau pentru întreg creierul 40-50 ml O₂/min. Substanța cenușie are un consum de O₂ mai ridicat. O₂ este utilizat exclusiv pentru oxidarea glucozei.

Scăderea debitului sanguin cerebral și a presiunii de perfuzie cerebrală cu instalarea ischemiei cerebrale acute constituie mecanismul biochimic al morții în stopul cardiac. La un debit de 10-18 ml/100 g/minut se produce abolirea funcției neuronale, dar se menține structura țesutului cerebral.

Leziunile tisulare ireversibile apar la un debit vascular cerebral sub 10 ml/100 g/min. Creierul este organul cel mai sensibil la hipoxie-anoxie, având activitate foarte intensă, nevoi energetice ridicate și toleranță redusă la hipoxie. Explicațiile rezidă, pe de o parte, din rezervele de O₂ scăzute și în epuizarea rapidă a glucozei care acoperă de una singură nevoile celulei nervoase. Depozitele de oxigen ale creierului aflate în hemoglobina capilară reprezintă 0,26 μg/1g creier, la un consum de 1,5 μg/1g creier pe minut, aceste depozite sunt depleționate în mai puțin de 10 s de la instalarea stopului cardiac.

Glucoza este principalul substrat energetic al creierului. Spre deosebire de alte țesuturi în care glucoza poate urma diferite căi metabolice, în creier aceasta este aproape complet oxidată la CO₂ și apă prin glicoliză, ciclul acizilor tricarboxilici și fosforilare oxidativă, rezultând 38 ATP/moleculă de glucoză.

Cantitatea de glucoză utilizată de creier, în condiții normale la adulți este de 33 μmol/100 g/min, această valoare este cu 5 μmol/100 g/min mai mare decât cea corespunzătoare ratei consumului O₂, egală cu 26 μmol/100 g/min.

Dependența strânsă a creierului de procesele consumatoare de energie este cauzată, în principal de transportul ionic activ, necesar pentru a compensa curenții ionici transmembranari care asigură procesele complexe de semnalizare din creier. Deoarece capacitatea de depozitare a oxigenului de către creier este minimă, orice întrerupere a aportului de oxigen către celulele nervoase va conduce în câteva secunde la modificări de excitabilitate și la dezorganizarea semnalizării neuronale.

S-a stabilit că dispariția activității electrice și înregistrarea liniei izoelectrice pe EEG are loc la un DSC de la 20-23 ml/100 g/min. Reducerea DSC sub 10-12 ml/100 g/min determină infarctul cerebral. Nivelul critic al hipoperfuziei care abolește funcția celulară și conduce la leziuni tisulare este cuprins între 12 și 23 ml/100 g/min (13).

Consecința imediată a întreruperii fluxului sanguin cerebral este depleția energetică urmată de insuficiența pompelor de Na⁺ - K⁺ și Ca²⁺, de ștergerea gradientelor ionice, de depolarizare anoxică și moarte celulară.

Rezervele de glucoză sunt în jur de 1.5 μg/1g substanță cerebrală, care se consumă în circa 4-5 minute de metabolism aerob. Alte organe își acoperă nevoile energetice și din metabolismul proteinelor și grăsimilor, creierul însă în exclusivitate din metabolismul glucozei. În oprirea circulației în creier epuizarea depozitelor de oxigen și inconștiința se instalează la 10 secunde, iar epuizarea de glucoză cerebrală și ATP la 4-5 minute; concentrația acidului lactic atinge un platou la 10-15 minute; producerea de acizi grași continuă peste 15 minute; survine insuficiența imediată a pompei de sodiu/potasiu; acumularea ionilor de calciu intracelular; activarea fosfolipazelor; conversia xantindehidrogenazei endoteliale în xantinoxidază; activarea nucleazelor care pot leza ADN-ul (10).

Oprirea cardiacă subită induce pierderea conștiinței și un EEG izoelectric la scurt timp după ce depozitele de oxigen au fost epuizate și a încetat metabolismul aerob.

Consumul de glucoză al creierului este mare, acesta consumând aproape numai hidrați de carbon, glucoza servind substratul metabolic primar. Consumul de glucoză al creierului este de 5,3-5,6 mg glucoză/100 grame țesut nervos /minut. Consumul total de glucoză este de aproximativ 80 mg/min pentru întreg creierul. Scăderea perfuziei cerebrale sub 40 ml sânge/100 g țesut nervos/minut determină suferința cerebrală simptomatică, iar la o perfuzie de peste 20 ml sânge/100 grame țesut nervos/minut survine deficitul clinic complet pentru zona cerebrală – hipoirigată. Neuronii intră în stare de parabolioză (își pierd temporar funcția până la revenirea fluxului sanguin). Dacă fluxul sanguin scade sub valori de 10 ml sânge/ 100 grame țesut nervos/minut alterările neuronale devin ireversibile (moartea celulară).

Experiența clinică și datele experimentale, în caz de ischemie, au demonstrat că recuperarea funcțională totală a creierului nu mai este posibilă după 5 minute de suferință prin hipoxie, secundară opririi circulației cerebrale. Observațiile ultimilor 15-20 ani ne arată că ischemiile de până la 15-20 minute pot fi urmate de recuperare parțială, sub aspect funcțional. Condiția pentru astfel de reușite este de a se asigura terapeutic reperfuția și combaterea acidozei locale.

Depozitele de glucoză ale creierului, bazate pe consum de glucoză în anaerobioză de aproximativ 1,5 μg/1g creier pe minut, rezistă 4 minute. După consumul ATP și glucozei în creier se acumulează acid lactic, ADP, AMP și fosfor anorganic. După 4-5 minute de moarte clinică încetează glicoliza cerebrală, ATP-ul cerebral scade la 25% din normal, iar fosfocreatinina cerebrală la zero.

Hipoglicemia acută prelungită lezează creierul la fel ca și hipoxia. Hiperglicemia, în mod paradoxal poate agrava leziunea cerebrală hipoxică, accentuând acidoza cerebrală și leziunile neuronale.

Peste 95% din metabolismul creierului se desfășoară în mitocondrii pe seama metabolismului aerob al glucozei din care rezultă 38 μmoli de ATP/1 mol de glucoză, respectiv 690000 de calorii (fig.2).

Glicoza anaerobă	Glicoza aerobă
2 ATP / 1 mol glucoză	38 ATP / 1 mol glucoză
Glicogen → Glucoză → Acid piruvic → Ciclul acidului citric	
$1\text{Glu} + 2\text{ADP} + 2\text{Pi} \rightarrow 2\text{Lact} + 2\text{ATP}$	$1\text{Glu} + 6\text{O}_2 + 38\text{ADP} + 38\text{Pi} \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} + 38\text{ATP}$
Pi = Fosfat anorganic	

Fig. 2. Metabolismul energetic celular pentru glucoză (P.Safar, 1992)

În condiții de hipoxie, metabolismul glucozei se întrerupe, are loc acumularea de acid piruvic și lactic, care în câteva minute cresc substanțial. Acidoza duce la necroza celulelor endoteliale, edem astrocitar, inactivarea unor proteine/enzime, suprimarea NAD^+/NADH și favorizarea apariției de radicali liberi.

Timp de 4-5 minute de încetare a perfuziei cerebrale stocurile de ATP sunt epuizate, o cantitate limitată de ATP se mai produce pe calea adenilat – kinazei, unde 2 mol ATP reacționează pentru formarea 1 mol ATP și a 1 mol AMP. În continuare cresc produșii de degradare ai ATP-ului, cel mai important fiind xantina, care sub acțiunea xantinoxidazei produce radicali liberi de O_2 cu potențial citotoxic. Lipsa ATP conduce la pierderea activității pompelor ionice, fenomen care conduce la perturbări grave hidro-electrolitice. Se instalează: influxul Na^+ care atrage apa în celulă cu dezvoltarea edemului citotoxic, ieșirea K^+ și Mg^+ din celulă care agravează depolarizarea membranelor.

Deschiderea canalelor de calciu duce la influxul masiv al Ca^{+2} în celule, producând decuplarea catenei fosforilare – oxidare în mitocondrii cu accentuarea hipoxiei și concomitent activează cascada acizilor grași membranari cu apariția eicosanoizilor. În așa fel, creșterea fosfolipazei – A_2 produce ruperea membranelor celulare cu apariția de fosfolipide și acizi grași liberi – acidul arahidonic. Pe calea ciclooxigenazei din acidul arahidonic apar: prostaciclina (PGI) și tromboxanul (TX). Devierea raportului celor două eicosanoide în favoarea tromboxanului cauzează vasoconstricție și agregare

plachetară. Calea lipooxigenazei conduce la apariția leucotrienelor care contribuie la apariția radicalilor liberi cu alterarea barierei hemato-encefalice. Radicalii liberi O_2 , apăruți pe diferite căi metabolice au efecte citotoxice, în special la nivelul SNC. În caz de reperfuzie odată cu reoxigenarea și aportul de glucoză, de comun cu persistența altor procese: hipoperfuziei multifocale, edem citotoxic, radicalii liberi de O_2 produși în exces, de data aceasta în principal în cadrul unui proces inflamator acut apare „leziunea de reperfuzie” (20).

Înteruperea fluxului sanguin cerebral determină:

- Pierderea conștiinței după 6-7 secunde, maximal 10 secunde;
- Înteruperea activității electrice normale spontane și provocate în 20 secunde;
- Oprirea respirației în 20-30 secunde;
- Pragul de suferință funcțională este situat la valori 18-20 ml/100 grame de țesut cerebral/minut, care cauzează o suspendare a funcțiilor cerebrale;
- Pragul de suferință lezională este situat sub 8 ml/100 grame țesut cerebral/minut nivel la care apar leziuni ireversibile (necroze cu constituirea unui infarct cerebral).

În anumite circumstanțe ca hipotermie moderată, utilizarea barbituricilor și blocanților canalelor ionilor de calciu care influențează metabolismul celular cerebral pot majora durata morții clinice și putem obține o recuperare neurologică și după 16 minute la maimuțe și după 10-15 minute la câini după fibrilație ventriculară.

Alte studii au demonstrat că suferința cerebrală în O_2 în asfioxii mecanice, anemii severe, intoxicații cu oxid de carbon, stările de șoc micșorează durata morții clinice.

Resuscitarea cardio-respiratorie și cerebrală are ca scop profilaxia evoluției dereglărilor hipoxic-metabolice cauzate de fluxul sanguin neadecvat sau oprirea circulației. În cazurile de resuscitare cardio-respiratorie și cerebrală inițiate până la 4 minute de la stopul cardiac, au fost stabilite cele mai bune reușite ale recuperării funcționale neurologice. În grupul supraviețuitorilor stopului cardio-respirator care au beneficiat de RCR și C în timp de peste 4 minute, s-a constatat un număr înalt de decese până a ajunge la spital, iar 5-20% au rămas cu sechele neurologice permanente.

Epuizarea stocurilor de ATP în 5 minute duc în continuare la pierderea activității pompelor ionice cu influxul de Na^+ care atrage apa în interiorul celulei cu dezvoltarea edemului citotoxic și ieșirea K^+ și Mg^{+2} din celulă care agravează depolarizarea membranei.

Procesul morții rezidă într-o „criză energetică” cu amorsarea în cascadă a acelor verigi metabolice care conduc la citotoxicitatea și necroza tuturor componentelor celulare. Limitele sigure de viabilitate rămân între 5-10 minute, în care măsurile de resuscitare pot asigura restituirea integrală a structurilor creierului.

Oprirea bruscă a circulației în creier duce la următoarele: epuizarea depozitelor de oxigen și inconștiința la 8-10 secunde, epuizarea depozitelor de glucoză cerebrală și de ATP la 5 min; concentrația acidului lactic atinge un platou în 10-15 min; producerea de acizi grași continuă peste 15 min; insuficiența imediată a pompei de sodiu/potasiu, acumularea ionilor de calciu intracelular, activarea fosfolipazelor, conversia xantindehidrogenazei endoteliale la xantinoxidază, activarea nucleazelor care pot leza ADN-ul.

Rolul Calciului

Calciului i se atribuie un rol decisiv în necroza celulară. Elementul important în funcționarea celulelor miocardice și a neuronilor, el realizează un gradient de concentrație de 10000 : 1 între lichidul extra și intracelular. În condițiile anoxiei Ca^{2+} invadează celulele, crescând acest proces mai ales în perioada reperfuziei. În interiorul celulei Ca^{2+} ocupă mitocondriile care, depleționate energetic, nu pot face față acestei invazii (10).

În condiții normale atât Ca^{2+} cât și O_2 sunt necesare funcționării normale a celulelor, dar postischemic pot contribui la moartea celulelor. Paradoxul Ca^{2+} apare când miocardul sau mușchiul neted vascular, după o expunere la valori scăzute ale calciului, este reexpus unor valori normale. Încărcat cu calciu, țesutul invadat intră în contracție susținută și moare. Leziuni similare au fost observate în timpul reexpunerii la oxigen a unui mușchi anterior hipoxic – paradoxul oxigenului.

Mecanismele, prin care calciul poate induce leziuni celulare, sunt:

- Deteriorarea celulară ireversibilă prin încărcarea cu Ca^{2+} a mitocondriilor aflate în criză energetică în ischemie și reperfuzie;
- Propagarea leziunilor ischemice prin spasmul vascular produs de încărcarea excesivă cu Ca^{2+} a mușchiului vascular după instalarea ischemiei;
- Eliberarea tromboxanului și a altor prostoglandine declanșată de Ca^{2+} conducând la spasm vascular și obstrucție microvasculară prin agregarea elementelor figurate.

Blocanții canalelor de calciu: verapamil, nifedipină, nimodipină, lidoflazină, flunarizină, diltiazem și sărurile de magneziu au efecte variabile asupra activității vasospastice a concentrațiilor înalte de ioni de calciu, catecolamine, potasiu, serotonină, prostoglandine, care au importanță în hipoperfuzia postanoxică.

Creșterea continuă în creier a acizilor grași liberi postischemic este atenuată de administrarea preischemică a blocanților de calciu și barbituricelor.

Leziunile membranare severe duc la scurgerea unor enzime citozolice spre lichidul cefalorahidian. Astfel CSF – CPK – BB (creatinfosfochinaza din LCS) atinge un vârf la 48-72 ore postresuscitare, corelându-se cu severitate leziunilor cerebrale permanente.

În timpul procesului morții, modificările metabolice din toate organele sunt rezultatul depleției oxigenului și glucozei și acumulării produșilor de metabolism. Necesarul energetic al creierului trebuie acoperit în întregime de glucoză (ca și al hematiilor) în timp ce inima și alte organe vitale își pot suplini, cel puțin parțial, nevoile energetice, prin utilizarea grăsimilor și a proteinelor. Moartea reprezintă o criză energetică celulară secundară amorșării în cascadă a unor verigi metabolice care conduc la citotoxicitate, necroza tuturor componentelor celulare.

Moartea rapidă

Aspecte fiziopatologice și clinice ale morții rapide secundare exanguinării acute cataclismice și fibrilației ventriculare au fost ilustrate experimental de P.Safar pe câini (16,17).

Câinilor sub sedarea barbiturică și preparatelor opioide le-au fost aplicate canule în artera femurală, pentru modelarea exanguinării masive. De la debutul hemoragiei, timp de 1-2 minute, s-a instalat hiperventilația, hipotensiunea arterială, tahicardia și agitația datorită includerii mecanismelor compensatorii inițiate de către baro și chemoreceptorii arterelor carotide, aortă și sistemul nervos central. Peste 5-8 minute s-a constatat că frecvența cardiacă începe să scadă, iar ECG prezintă semne de ischemie cardiacă și animalele începeau a deveni somnolente. Timp de 8-15 minute animalele respirau regulat, dar cu o frecvență încetinită, frecvența cardiacă continua să scadă (datorită creșterii tonusului nervului vag) și când aproximativ o jumătate din volumul de sânge circulant a fost pierdut tensiunea arterială medie scade la 20-30 mm Hg. Astfel de hemoragii cataclismice duc la scăderea bruscă a hematocritului cauzată de influxul în patul vascular al lichidului interstițial.

În acest moment în arterele retinei au fost constatate fenomene de stază și hemoragii și se instalează semne de insuficiență cerebrală, animalele deveneau comatoase, metabolismul cerebral trece de la metabolismul aerob la cel anaerob. Se instalează dispariția pulsului, activitatea electrică silențioasă și apneea, deși PaO_2 este încă normală, PaCO_2 este scăzută (datorită hiperventilației și fluxului sanguin încetenit). Circulația și hemoragia se opresc când pierderea de sânge constituie 50-75% din volumul de sânge circulant. Începutul dispariției pulsului se asociază cu abolirea fluxului corneal, dilatarea pupilelor și oprirea circulației în capilarele retinei. Complexele electrocardiografice continuă să se înregistreze.

De obicei survine stopul cardiac prin asistolie. La aproximativ 5% din câini fibrilația ventriculară spontană s-a instalat după 4-5 minute de dispariție a pulsului. O incidență mai mare a FV s-a observat mai târziu în timpul RCR și C.

Starea agonală care urmează, de durată diferită, 2 sau mai multe minute, se caracterizează prin respirație agonice gasping, care ne semnaleză că centrii bulbari sunt încă activi. Respirația agonală gasping nu dă posibilități ventilatorii depline plămânilor, deoarece are loc contracția simultană a mușchilor inspiratori, expiratori și auxiliari. La aproximativ 50% din animale a survenit o creștere tranzitorie a presiunii arteriale medii până la 20-50 mm Hg cu o pulsație bună, care se poate asocia cu o ameliorare aparentă a semnelor EEG și conștiinței după care începe moartea clinică. Complexele ECG continuă să se înregistreze pentru câțiva timp și în moartea clinică cu o frecvență scăzută (depre-

sie anoxică), la început cu ritm sinusal și apoi la sfârșitul minutului 5 al morții clinice cu complexe ventriculare haotice bifazice și monofazice.

În procesul de moarte, funcțiile cortexului cerebral sunt abolite primele, iar trunchiul cerebral și măduva spinării (centrii respiratori și vasomotori) continuă să funcționeze deși într-o formă dezorganizată (18,19).

Atunci când valorile presiunii arteriale medii se micșorează până la 30 mm Hg și mai mult, EEG înregistrează unde sinusoidale delta de înaltă amplitudă și concomitent cu progresiunea ischemiei și anoxiei, undele devin scurte, aproape plate, instalându-se o activitate electrică silențioasă.

Fibrilația ventriculară

Fibrilația ventriculară indusă electric la câini sub anestezie generală duce la instalarea imediată a opririi circulatorii, (absența pulsului), respirației agonale gasping timp de 10-30 secunde și apneei.

Stopul cardiac secundar exanguinării este tolerat de sistemul nervos central mai bine (se resuscitează mai ușor) decât stopul cardiac de aceeași durată, secundar fibrilației ventriculare. Prin RCR și C stopul cardiac postasfixe este mai ușor de resuscitat în comparație cu stopul cardiac secundar FV, însă stopul cardiac postasfixie cauzează dereglări neurologice mai pronunțate (datorită acidozei cerebrale severe) în comparație cu stopul cardiac secundar FV de aceeași durată.

Leziunea ischemică a SNC (fig. 3) recunoaște mai multe mecanisme (după Rolfsen ML, Devis WR – Cerebral function and preservation during cardiac arrest, 1989).

Mecanism	Efect
Înainte de stopul cardiac	
Hiperglicemie	Duce la acidoză lactică
Ateroscleroză	Susceptibilitate crescută la ischemie minimă.
În timpul stopului cardiac	
Fluxurile ionice	Na ⁺ ; Cl ⁻ și H ₂ O duc la edem glial, K ⁺ stimulează edemul glial, crește rata metabolică, determină influx de Ca ⁺² determină vasospasm, duce la formarea de radicali liberi, activează fosfolipaza A ²
Acizii grași	Depleționează membrana celulară, crescând astfel permeabilitatea acesteia Sunt metabolizați la compuși vasospastici: prostoglandine, leucotriene, tromboxani Generează radicali liberi ca produși metabolici colaterali.
Radicalii liberi	Lezează diverse structuri celulare
După oprirea cardiacă	
Radicalii liberi	Lezează diverse structuri celulare
Hiperermia	Detrimentală pentru bariera hematoencefalică lezată.
Perfuzia întârziată	Agravează insuficiența metabolică deja instalată

Fig. 3. Patogeneza leziunilor ischemice cerebrale (după ML.Rolfsen, WR Devis).

Leziunea de reperfuzie

Leziunea de reperfuzie este un eveniment care survine, în urma stopului cardiorespirator resuscitat eficient. Prin eficiență înțelegem reluarea activității mecanice a cordului.

Fenomenul de leziune de reperfuzie presupune moartea sau leziunea celulară determinată de reperfuzie care în contrast cu moartea sau leziunea celulară sunt cauzate de episodul ischemic precedent.

Modificările neurohistologice postischemic – anoxice sunt rezultatul insultei inițiale ischemice – anoxice, cărora li se adaugă cele secundare postresuscitatorii. Aceste modificări neurohistologice sunt multifocale, datorită variațiilor regionale ale raportului consum/ofertă de oxigen, producerii aminoacizilor excitatori (glutamat, aspartat), reacției radicalilor liberi și altor mecanisme, care pot sau nu să coreleze cu deficitul neurologic și modificările fiziologice și chimice ale sistemului nervos central. Ele se determină la 5 min. sau mai mult, după un stop cardiac și sunt mai evidente la 2-3 zile după reperfuzie.

Aceste leziuni se manifestă prin edem reversibil și vacuolizarea celulelor neuronale și gliale prin vacuolizarea ireversibilă a mitocondriei, edem citoplasmatic, întunecarea nucleelor, până la pinocitoză ireversibilă a celulelor neuronale.

Cele mai vulnerabile structuri sunt hipocampul și cerebelul, urmate de neocortexul occipital și frontal, în final de trunchiul cerebral și bulb.

După 10-15 min. de stop cardiac model animal (câini), debitul sanguin cerebral răspunde la reperfuzie cu o hiperemie de scurtă durată, apoi cu o scădere a debitului la aproximativ 50% din valorile de control și lipsa de adaptare la nevoile metabolice locale.

Leziunile de reperfuzie – reoxigenare ale creierului înregistrează patru stadii (8,20):

- **Stadiul I**, fenomenul multifocal no-reflow (de nereluare a fluxului) constituie probabil rezultatul activării trombocitelor și leucocitelor care determină modificări reologice și edemul tisular induse de hipoperfuzia tisulară, în special edemația celulelor endoteliale gliale.

- **Stadiul II**, de hiperemie tranzitorie (vasodilatație) cu o durată de 5-10 min, accentuată de hipertensiune, frecvent rezultat al administrării epinefrinei în cursul RCR și C. Constituie în primul rând consecința vasoplegiei indusă de acidoza tisulară.

- **Stadiul III**, de hipoperfuzie cerebrală și generală întârziată, însoțită de hipermetabolism și reprezintă o provocare și un potențial pentru resuscitare. Hipoperfuzia întârziată apare la 30-60 min după începerea reperfuziei datorită spasmului vascular, edemului tisular, agregării secundare a trombocitelor și polimorfonuclearelor, mecanisme mediate endotelial. Factorii declanșatori ar putea fi: acidoza tisulară, prostoglandinele, tromboxanii, FNT (factorul necrozei tumorale), acidul arahidonic, trombina, factorul activator plachetar (FAP) și influxul de Ca^{2+} în celule.

- **Stadiul IV** constituie o evoluție a stadiului III fie spre o ameliorare progresivă sau parțială cu insuficiență ireversibilă microvasculară până la insuficiență multiplă de organe, incluzând moartea creierului în pofida eforturilor terapeutice.

Edemul tisular ca un component al leziunilor de reperfuzie-reoxigenare, este la început intracelular în timpul ischemiei și apoi rezultat al eșecului pompei de sodiu potasiu care nu mai funcționează în criza energetică membranară. Mai târziu edemul celular este însoțit și accentuat de edemul vasogen interstițial.

Reperfuzia declanșează cascade de reacții chimice care duc la necroză celulară. Factorii care provoacă edemul sunt acidoza tisulară și creșterea osmolarității tisulare. Cascadele necrotizante din creier sunt rezultatul coacțiunii acidozei lactice, fluxurilor ionice anormale, crizei energetice și peroxidării lipidelor care duc la acumularea acizilor grași liberi.

Tentativele de combatere a cascadelor necrozante, prin punerea în repaos a creierului (barbiturice) sunt nesemnificative.

Caracteristicile leziunii de reperfuzie miocardică (10)

- Edemul interstițial;
- Creșterea volumului celular;
- Disfuncția mecanică a miocardului perfuzat;
- Aritmii ventriculare

S-a demonstrat că Ca^{2+} și O_2 exercită efecte negative asupra miocardului reperfuzat de unde au și derivat termenii: paradoxul calciului și paradoxul oxigenului. Pentru efectele lor paradoxale Braunwald și Kloner au denumit reperfuzia sabie cu două tăișuri.

Mecanismele care explică leziunile de reperfuzie:

- Efecte mecanice ale restabilirii fluxului;
- Disfuncția endotelială;
- Supraîncărcarea cu calciu;
- Producerea de radicali liberi de oxigen.

Leziunile de reperfuzie miocardică se instalează ca rezultat al efectelor mecanice de restabilire a fluxului, disfuncției endoteliale, supraîncărcării cu Ca^{2+} și producerii de radicali liberi de oxigen anionul superoxid (O_2^-), radicalul hidroxil (OH^-) și peroxidul de hidrogen (H_2O_2).

Radicalii Liberi de Oxigen

În organismele vii reducerea oxigenului până la apă are loc pe două căi:

1. Reducerea tetravalentă prin enzime mitocondriale, cale ce nu generează produși intermediari și pe această cale se reduce 95% din O₂ ajuns la celule.

2. Reducere univalentă în timpul căreia sunt generați produși intermediari, pe această cale se reduce 5% din O₂ ajuns la celule.

Produșii intermediari sunt cunoscuți ca radicali liberi de oxigen din care fac parte:

- Anionul superoxid (O²⁻);
- Radicalul hidroxil (OH⁻);
- Peroxidul de hidrogen (H₂O₂).

Modalitatea prin care radicalii liberi ai oxigenului produc leziuni tisulare s-ar datora afectării matricei extracelulare, prin degradarea acidului hialuronic și colagenului și alterării componentelor celulare fosfolipidice cât și a organelor celulare ca lizozomi, mitocondrii și reticulul endoplasmatic rugos. Detoxificarea intracelulară de radicali liberi ai oxigenului este realizată de superoxid dismutază (SOD), catalaza (CAT) și peroxidază.

Perfuzia postischemică și reoxigenarea pot declanșa, prin intermediul fierului liber eliberat de feritină unele reacții necontrolate ale radicalilor liberi, în absența mecanismelor de autoprotecție tisulară. Moartea secundară a sindromului de reperfuzie este produsă în cele din urmă de radicalii liberi de O₂, apăruți în exces în contextul unui proces inflamator acut, în special prin degranularea neutrofililor aderenți la endoteliul vascular.

Sindromul postresuscitare

Sindromul postresuscitar (boala postresuscitară) – constituit, ca entitate clinico-fiziologică, după primele resuscitări urmate de supraviețuire. Responsabilitatea de instalarea cercului vicios al bolii postresuscitare este hipoperfuzia postischemică.

Hipoperfuzie → Ischemie → Anoxie → Edem → Hipoperfuzie → Deteriorare Consecutivă.

Tulburări de coagulare - în timpul resuscitării există o perioadă precoce de hipocoagulabilitate, care revine la normă peste o oră, urmate de episoade alternative de hipo- și hipercoagulabilitate.

Modificări metabolice – după 5 minute de moarte clinică sunt necesare 2-3 minute de reperfuzie ca depozitele cerebrale de ATP și fosfocreatinina să se refacă.

Revenirea, comutarea metabolismului cerebral la aerobioză necesită 1-2 ore, în timp ce normalizarea completă a metabolismului glucidelor și fosforului are loc în 72 ore.

Modificările metabolice depind de mecanismele procesului morții și de valoarea măsurilor de resuscitare precoce (18, 13). Astfel:

- Asfixierea antrenează hipoxemie, hipercarbie și acidoză lactică datorate hipoventilației și hipoperfuziei care preced stopul cardiac;
- Hemoragiile acute cataclismice, fibrilația ventriculară determină hipocobie, normo sau hiperroxie arterială asociată cu acidoză lactică în sângele venos datorită insuficienței perfuziei;

Nivelul lactaților în sângele arterial crește de 5-10 ori față de normal, pH-ul arterial scade la 7,0 cu reducerea concomitentă a debitului cardiac, scădere care persistă de la câteva ore până la 2-3 zile. Creierul poate tolera o acidoză lactică de până la 20 ori mai mare față de normal. La 24 ore se instalează alcaloza metabolică (pH arterial >7,4 și creșterea excesului de baze)

Funcția respiratorie – postresuscitare apare hipoxemia, care se datorează dezechilibrului ventilație/perfuzie cu accentuarea șuntului pulmonar, datorită edemului pulmonar, contuziei pulmonare și atelectaziei.

Funcțiile hepatică și renală – încetează odată cu oprirea circulației. Ficatul pierde capacitatea de detoxifiere, iar metaboliții acumulați agravează disfuncția cerebrală.

Rinichii încetează să funcționeze la oprirea debitului renal și vor manifesta modificări funcționale lente timp de săptămâni. Un șoc hipovolemic grav, necontrolat, poate duce la anurie peste o oră, dar care este reversibilă terapeutic.

Funcția endocrină – s-a constatat creșterea producției glucocorticoizilor și a hormonului adrenocorticotrop în stările terminale, considerată ca mecanism protector.

Datele experimentale au confirmat că recuperarea după stopul cardio-respirator:

1. La animalele normoterme (câinii) după stop cardiac secundar exanguinării, recuperarea completă neurologică este posibilă, dacă moartea clinică a durat până la 5 minute și numai rezultate unice-ocasionale de restabilire au fost posibile la cei la care stopul cardiac a durat 5-15 minute.

2. Durata maximă de stop cardiac secundar fibrilației ventriculare (FV), urmat de recuperare

ocaziională neurologică completă, după măsuri speciale de terapie intensivă și resuscitare cerebrală, a fost de 10-12 minute.

3. După 7 minute de stop cardiac postasfixic, cu toate măsurile speciale de terapie intensivă și resuscitare cerebrală, leziunile neurologice importante, sunt permanent prezente.

Sindromul postresuscitare se datorează reducerii prelungite și persistente a debitului cardiac, în ciuda unor valori tensionale normale, coexistând cu obstrucția microcirculației și conducând la creșterea rezistenței vasculare sistemice.

Negovsky și Safar au lansat ipoteza că sindromul postresuscitare este expresia auto-intoxicării organismului (8).

Toxinele produse în țesuturile anoxice se eliberează în timpul reperfuziei, care în condițiile unui sistem hepato-renal afectat nu pot fi detoxicate și eliminate.

În 1985 Redding definește oprirea cardiacă sau stopul cardiac ca „încetarea subită și neașteptată a contractilității miocardice pentru o perioadă de cel puțin 60 secunde”. Prin noțiunea de oprire cardiocirculatorie înțelegem oprirea inimii datorită disfuncției cardiace secundară unei obstrucții acute coronariene sau a unei disritmii cardiace apărută în lipsa unui factor precipitant extracardiac (ex. hipoxemie, hipocaliemie, hemoragie).

Oprirea cardiocirculatorie se poate instala inițial cu păstrarea respirației. În lipsa reluării activității cardiace urmează stopul respirator în 20-30 secunde și în stopul respirator primar se instalează stopul cardiovascular, dacă nu este rezolvat.

Timpul de reanimare în stopul cardiac primar este de la 30 secunde la 1 minut și 30 secunde. Stopul respirator primar permite un interval mai îndelungat 3-10-12 minute (3).

Resuscitarea stopului cardiocirculator generează un debit cardiac scăzut incapabil de a menține viața, instalarea hipoxiei, diminuarea fluxului sanguin coronarian cu hipoxie miocardică consecutivă.

În timpul resuscitării, prin compresiuni sternale se pot obține vârfuri de presiuni sistolice până la 100 mm Hg și chiar peste, dar presiunea diastolică are valori scăzute, până la 10 mm Hg (ceva mai ridicate sub epinefrină). Presiunile: sistolică, venoasă centrală, atrială dreaptă, jugulară venoasă și intracraniană sunt crescute ca și cea arterială, ceea ce asigură presiuni de perfuzie minimale. Pentru a susține activitatea SNC și a restabili activitatea contractilă a miocardului sunt necesare presiuni de perfuzie coronariene și cerebrale de cel puțin 30-40 mm Hg.

Resuscitarea standard generează un debit cardiac de 30% din valorile normale sau mai mic.

Dacă timpul de la oprirea cardiacă până la instituirea resuscitării cardiorespiratorii depășește 2-5 minute, debitul sanguin cerebral poate avea valori aproape de zero. Acest fenomen se datorează creșterii vâscozității sanguine secundare vasoplegiei, stazei și presiunii scăzute. Pentru menținerea și/sau revenirea la normal a stării de conștiință este necesar un DSC de cel puțin 50% din normal, iar pentru menținerea viabilității celulare o valoare de minim 20%.

Presiunile de perfuzie coronariană și fluxul coronarian sunt extrem de reduse (aproape de zero) în timpul resuscitării din cauza presiunii înalte din atriu drept.

Creierul și rinichiul sunt organele cele mai sensibile la ischemie. Rinichiul poate fi recuperat în timp, creierul însă nu se supune unei evoluții favorabile în timp, din acest motiv creierul este considerat drept barometru al succesului sau eșecului resuscitării.

Înainte de instalarea stopului cardiac, apare o creștere a catecolaminelor, a consumului de oxigen miocardic, a rezistenței vasculare sistemice (cu excepția cazurilor de șoc anafilactic, crize Addisoniene, stop indus de droguri sau infecții). Starea clinică ce precede stopul cardiac sensibilizează miocardul la catecolamine și poate duce la instalarea fibrilației ventriculare.

Acestui risc de sensibilizare se asociază hipoxia, acidoza metabolică, creșterea PaCO₂ și dezechilibrul potasiului, atât în perioada precedentă stopului cardiac, în cursul resuscitării și imediat postresuscitare pot apărea o varietate de disritmii cardiace, acidoză metabolică sau respiratorie sau alcaloză, precum și o rezistență vasculară variabilă.

Statisticile americane susțin că până la 50% din pacienții resuscitați cu succes, rămân cu suferințe neurologice severe sau fatale. După oprirea inimii, în moartea clinică, timp de aproximativ 20 secunde se menține reflexul fotomotor, după 45-60 secunde se produce midriaza fixă, semn de gravă suferință de oxigen și de obicei de ireversibilitate.

Cauzele stopului cardiac

Cauzele stopului cardiac pot fi divizate în:

Cauze cardiace:

- Cardiopatia ischemică, inclusiv infarctul miocardic acut;
- Disritmii cardiace;
- Endocardita infecțioasă, miocardită, cardiomiopatii;
- Valvulopatii;
- Tamponada cardiacă;
- Tromboembolie pulmonară;
- Angina pectorală;
- Contuzie cardiacă;
- Diselectrolitemii (hipocalcemie și hipercalcemie, hipo și hiper caliemie).

Cauze extracardiace:

- Obstrucția căilor aeriene, asfixia;
- Insuficiența respiratorie acută;
- Embolii cu etiopatogeneză și localizări diferite;
- Pneumotorace sub tensiune sau cu supapă;
- Electrocutare;
- Hipotermia;
- Submersia;
- Stopul cardiac reflector;
- Șocul de etiologii diverse;
- Intoxicațiile medicamentoase și supradozări cu medicamente;
- Traumatismul cardiac;
- Ruptura anevrismului disecant de aortă;
- Acidoza metabolică;
- Intoxicații cu monoxid de carbon;

Stopul cardiac poate fi precedat de semne de alarmă ca paloarea bruscă sau cianoză accentuată, bradicardie până la 20 bătăi/minut, aritmii cardiace (salve de extrasistole) și tahicardie peste 150 bătăi/minut, care anterior nu existau, prăbușirea tensiunii arteriale, insuficiența respiratorie gravă. Stopul cardiac se poate, de asemenea, instala brusc fără semne de alarmă. Se consideră că oprirea cardiacă este primară (absența instabilității hemodinamice) sau secundară când instabilitatea hemodinamică domină aspectul clinic înaintea stopului cardiac.

Sângele arterial transportă aproximativ 200 ml O₂/1litru la un subiect cu un nivel normativ de hemoglobină. La un debit cardiac de repaos normal 5-6 l/minut o cantitate de 1000-1200 ml O₂ este transportată, în timp ce consumul de O₂ în repaus este de aproximativ 250-300 ml/minut. Rezultă că o cantitate de 750-800 ml O₂/minut este neutilizată, ea constituind o rezervă de siguranță, în momentul când apare o necesitate metabolică crescută sau o situație critică.

Cordul normal are o greutate de aproximativ 300 g primind în repaos un debit coronarian de 0,8 ml/min/g, 225-250 ml/min, reprezentând cca 4-5% din debitul cardiac. Circulația coronariană este influențată de presiunea aortică, presiunea ventriculului stâng la sfârșitul diastolei, modificarea frecvenței cardiace, de factori neurali, neurohormonali și echilibrul oxigenului (nevoie și aport) la nivel miocardic. Circulația coronariană normală își autoreglează fluxul sanguin pentru a menține o presiune de perfuzie coronariană cu valori cuprinse între 60-150 mm Hg. Consumul global de O₂ al miocardului în repaos este de 27 ml/minut sau 0,08 – 0,1 O₂/ 1 gram țesut muscular cardiac, constituind 11% din consumul global de oxigen al organismului.

Cordul întrebunțează 3 substraturi energice majore: acizii grași liberi, glucoza și lactatul. În repaos 60% din O₂ este întrebunțat în metabolismul acizilor grași liberi, 28% din O₂ este întrebunțat în metabolismul glucozei și 10% din O₂ este întrebunțat în metabolismul piruvatului.

Metabolismul aerob se realizează prin folosirea oxigenului în procesele de fosforilare oxidativă de la nivel mitocondrial, generatoare de energie sub formă de ATP.

Oprirea cardiacă constituie rezultatul reducerii critice sau lipsei debitului cardiac și scăderii pre-

siunii de perfuzie cerebrală și miocardică. Presiunea de perfuzie a miocardului este diferența dintre presiunea arterială medie și presiunea din miocard. Presiunea coronariană depinde direct de presiunea arterială. În sistolă există un flux coronarian scăzut, iar în diastolă, există o presiune miocardică mai joasă decât presiunea arterială medie, rezultând un flux coronarian maxim.

Presiunea de perfuzie coronariană sub 60 mm Hg atrage după sine scăderea, fluxului sanguin coronarian. Ischemia miocardică se dezvoltă, când fluxul sanguin coronarian devine neadecvat și nu poate asigura cantitatea de O_2 și substanțe nutritive necesare funcționării normale a cordului. Ischemia miocardică se instalează ca o consecință a creșterii lucrului mecanic cardiac în prezența unei stenoze de arteră coronară mare, a reducerii fluxului coronarian cauzate de spasmul unei artere coronare epicardice, arteriolelor coronare intramurale, sau a ocluziei ateromatoase arteriale.

Cauza cea mai obișnuită a ischemiei este stenoza coronariană secundară plăcilor de aterom complicate. Complicațiile constau în fisurare, ulceratie, tromboză, hemoragie subintimală și spasm. Cauze mai rare sunt emboliile coronariene, disecția de aortă ascendentă, sau artera coronară, traumatismele cardiace, anomalii congenitale de artere coronare.

Ischemia miocardică determină trecerea metabolismului miocardic de la aerobioză la anaerobioză, urmată de epuizarea rezervelor de fosfați macroergici, de tulburări ale funcțiilor mecanice și electrice ale cordului și de apariția durerii anginoase. Multe dintre episoadele anginoase sunt lipsite de durere, realizând așa-numita ischemie silențioasă. Secvența evenimentelor produse de către ischemia miocardică acută, de scurtă durată și reversibilă poartă denumirea de „cascadă ischemică”.

Ea începe cu dezechilibrul între necesitățile de O_2 ale miocardului și aportul inadecvat de O_2 . Adenozintrifosfatul este degradat în adenozină cu acțiune vasodilatoare locală și de mediere a durerii anginoase. Acumularea de acizi grași liberi, de acetilcaornitină și de radicali liberi deprimă relaxarea miocardică crescând presiunea telediastolică ventriculară stângă și reduce cu 30% fracția de ejeție, ca urmare a tulburărilor de chinetică, paritală, care se instalează în primele 10 secunde de la instalarea ocluziei coronariene. Modificările ischemice se instalează la 20 secunde, iar angina dacă se produce debutează la 25-30 secunde de la începutul perioadei de ischemie.

Consecințele clinice ale cascadei ischemice:

- Durerea anginoasă;
- Reducerea complianței diastolice a ventriculului stâng, urmată de creșterea presiunii telediastolice ventriculare stângi, cauzatoare de dispnee și de galop atrial;
- Deprimarea funcției sistolice a ventriculului stâng, consecutivă hipokineziei, akineziei sau diskineziei miocardice segmentare sau globale, cauzatoare de insuficiență cardiacă, de galop ventricular și de regurgitare mitrală prin disfuncție de mușchi papilari;
- Modificări electrocardiografice ale repolarizării ventriculare sau/și instabilitate electrică generatoare de tulburări de ritm și conducere;
- Creșterea acidității sângelui venos coronar, în care apar concentrații crescute ale lactatului, potasiului, adenozinei, hipoxantinei și ionilor de H^+ , ca produși de metabolism anaerob.

Aceste manifestări cu caracter pasager, dispar după încetarea spontană sau terapeutică a episodului ischemic. Efecte de lungă durată ale ischemiei miocardice sunt fenomenul de „stunning”, hibernarea miocardului și fenomenul de procondiționare.

- Fenomenul de „stunning” definește o disfuncție sistolică prelungită, însă reversibilă a mușchiului cardiac. În experimente pe animale, apare după ocluzii coronariene cu durată de cel puțin 10 minute. Recuperarea spontană a contractilității poate avea loc după ore, zile sau săptămâni. Fenomenul de „stunning” se întâlnește în angina instabilă cu crize frecvente de repaus, după reperfuzia spontană sau terapeutică a infarctului miocardic și după oprirea cardiacă ischemică din timpul circulației extracorporale.

- Hibernarea constituie starea îndelungată de necontractilitate miocardică, prezentă în condiții de repaus secundară reducerii cronice și severe a perfuziei miocardice, în scopul conservării viabilității miocardului. Miocitele hibernante conțin cantități normale de substanțe energetice și de adeninnucleotizi, metabolizează normal glucoza și nu produc lactat. După revascularizare, funcția contractilă se restabilește într-un interval de la 10 zile la câteva luni.

- Precondiționarea ischemică este un termen care definește efectul protectiv exercitat asupra

miocardului de către episodul de ischemie tranzitorie inițială, în timpul unor episoade ischemice subsecvente. Experimental s-a demonstrat existența unei precondiționări precoce, care se instalează în primele 2 ore de la aplicarea stimulentei ischemice și o precondiționare întârziată, care începe la 24 ore și se extinde până la 48 ore.

Ocluzia coronariană reprezintă suprimarea bruscă, într-un teritoriu miocardic, a circulației terminale. În 92% din cazuri, ocluzia este de natură aterosclerotică. Obstrucția coronariană cu instalarea ischemiei miocardului declanșează o criză energetică intracelulară și un răspuns periferic la ischemia acută (fig. 4).

În afară de criza energetică miocardică, ischemia are și un răsunet periferic, datorită:

- Eliberării de catecolamine, care intensifică lipoliza la nivelul țesutului adipos, cu formarea acizilor grași liberi;

- Creșterii cortizolului plasmatic care împreună cu adrenalina stimulează creșterea glucozei în sânge, în timp ce utilizarea acesteia de către miocard este redusă. Consecința este instalarea hiperglicemiei;

- Reducerii concentrației de insulină, prin suprimarea activității celulelor beta pancreatice, ceea ce duce la un dezechilibru de substrat la nivelul miocardului, care nu poate prelua substratul pus la dispoziție;

Efectele ischemiei asupra performanței ventriculare.

În timp de până la 1 minut:

- Afectarea contractilității;
- Pulsatilitate redusă a peretelui ventricular irigat deficitar cu diskinezie și hipokinezie, respectiv o hipotonie a peretelui ventricular;
- Akinezie – încetarea mișcării de perete, în teritoriu cu irigație deficitară;

Efectele ischemiei asupra instabilității electrice.

Criza energetică intracelulară determinată de ischemie cu scăderea fosfatului macroenergetic are ca urmare afectarea pompelor membranare prin:

- Creșterea concentrației intracelulare a ionilor de Na^+ și în parte a celor de Ca^{2+} ;
- Diminuarea concentrației intracelulare a ionilor de K^+ ;
- Creșterea concentrației intracelulare a ionilor de Ca^{+2} ;
- Creșterea atât intra cât și extracelulară a cantității ionilor de H^+ ;

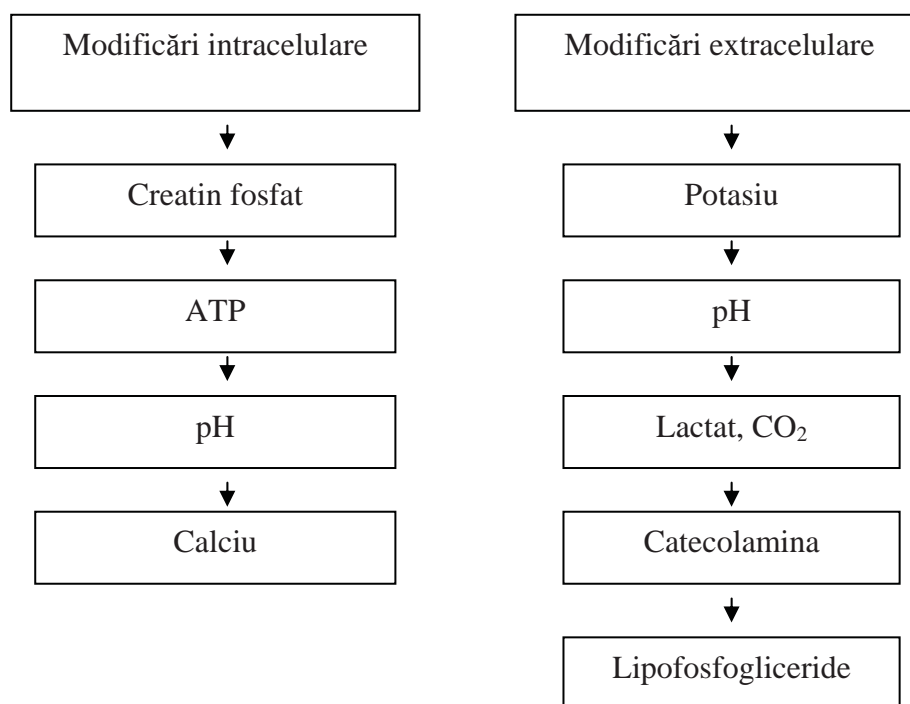


Fig.4. Consecințele ionice și metabolice ale ischemiei miocardice acute

Ischemia miocardică acută se însoțește de anoxie și scăderea consecutivă a stocului energetic celular și acumulării simultane ale produșilor rezultați din metabolismul anaerob în spațiul extracelular.

Suprimarea fluxului sanguin la nivelul miocardului produce:

1. Declanșarea unui metabolism anaerob cu depleția fosfatului energetic (creatinofosfat și ATP);
2. Acumulări de substanțe, prin absența circulației venoase, care împiedică spălarea tisulară de metaboliți, fapt ce duce la acumulări de lactat, fosfat, potasiu, CO₂, adenzină și lipofosfogliceride, produși ai metabolismului anaerob;
3. Eliberarea neurotransmițătorilor simpatici și parasimpatici cu acumularea aminelor simpaticice la nivelul zonelor ischemiate.

Recunoașterea stopului respirator și cardiac cere aplicarea reanimării cardio-respiratorii. Scopul principal al reanimării este irigația cât mai precoce a creierului, profilaxia sindromului de reperfuție și recuperarea fără sechele a funcțiilor organelor vitale, în primul rând a sistemului nervos central.

Bibliografie selectivă

1. Ad Hoc Committee on Brain Death in Children's Hospital Boston Determination of brain death. *J.Pediatr.*, 1987, 110, 15-19.
2. American Academy of Pediatrics Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics*, 1987, 80, 298-300.
3. Chioran M., Copotoiu S.M., Azamfirei L. Managementul bolnavului critic. Ed. University Press-Târgu Mureș. Vol.II. 2006, pp.58-78.
4. Hălălău T., Ardeleanu C. Anatomie patologică. Vol.1, pp.224-229.
5. Moody R. *Life After Life*. New York, Bantam, 1976.
6. Negovsky V.A.: Reanimatology – the science of resuscitation. În *Cardiac Arrest and Resuscitation*. Edited by Stephenson H.L. St.Louis, C.V.Mosby, 1974, pp.3-27.
7. Negovsky V.A. Reanimatology today. Some scientific and philosophic considerations. *Crit Care Med*. 1982, 10, 130-134.
8. Negovsky V.A., Gurvitch A.M., Zolotokrylina E.S.: Postresuscitation disease. Amsterdam, Elsevier, 1983.
9. Negovsky V.A. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988, 16 : 942-946.
10. Oliver M.F. Metabolism of normal and ischemic myocardium In *Develop. of cardio-vasc. Med*. London, 1978.
11. Plum F., Posner J.B. *The diagnosis of stupor and coma* 3rd ed. FA Davis Co, Philadelphia, 1980.
12. Report of the medical consultants on the diagnosis of the death to the President's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. Guidelines for the determination of death. *Crit Care Med.*, 1982, 10, 62-64.
13. Rolfsen ML Devis WR. Cerebral function and preservation during cardiac arrest. *Crit Care Med* 1989; 17:283-292.
14. Safar P. Introduction: on the evolution of brain resuscitation. *Crit Care Med* 1978; 6:199-202.
15. Safar P. *Cardiopulmonary, cerebral resuscitation*. Ed. Asmund Laerdahl, 1981.
16. Safar P. (Ed) *Disaster Resuscitology Parts I, II, III*, Prehosp. Disaster Med. 00 : 000, 1983.
17. Safar P., Bircher N.G. „Cardio-Pulmonary and Cerebral Resuscitation” 3rd ed W.B.Saunders Co. 1988.
18. Safar P., Bircher N.G. „The Pathophysiology of Dying and Reanimation”, in „Principles and Practice of Emergency Medicine”. Editor in chief G.R.Schwartz, Vol.1. 3rd ed Lea – Febiger, 1992.
19. Safar P., Bircher NG, Albin M. Acute central nervous system failure. In: Schwartz GR (ed). *Principles and Practice of Emergency Medicine*. Vol.1. Philadelphia, London: Lea & Febiger. 1992 : 236-261.
20. Safar P.: Resuscitation of the ischemic brain. In: *Textbook of Neuroanesthesia with Neurosurgical and Neuroscience Perspectives* Albin MS (Ed). New-Yorc, Mc Graw-Hill, 1997, pp.557-593.

Rezumat

Cercetările mecanismelor fiziopatologice ale morții din ultimele decenii au asigurat succesul realizărilor în domeniul resuscitării cardio-respiratorii și cerebrale.

Studiul stărilor terminale și reversibilității lor au contribuit la perfecționarea tehnicilor și elaborarea tacticilor terapeutice, vizând tratamentul disfuncțiilor multiple de organe și a sindromului postresuscitare.

Realizările în domeniul studiului fiziopatologiei morții stau la baza principiilor contemporane ale resuscitării cardiorespiratorii și cerebrale.

Summary

The researches of the pathophysiology of dying during the past decades have led to successful achievements in the area of cardio-pulmonary and cerebral resuscitation.

The study of the terminal states and the reversibility of dying has contributed to the improvement of techniques and the development of therapies for the treatment of multiple organ failure and postresuscitation syndrome.

The achievements in the area of pathophysiology of dying lay the foundation for the modern principles of the cardiopulmonary and cerebral resuscitation.

AGRESIUNI CEREBRALE SECUNDARE DE ORIGINE SISTEMICĂ

Gheorghe Ciobanu, d.h.în medicină, director al
IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă

Definiție. Agresiunile cerebrale secundare de origine sistemică (ACSOS) sunt leziuni secundare dereglărilor sistemice având ca mecanism comun – dezechilibrul între aportul și necesitățile creierului în oxigen cauzând leziuni ischemice focale sau difuze (12,14).

Agresiunile cerebrale secundare de origine sistemică au cauze extracraniene și intracraniene (*tabelul 1*). Dezvoltarea leziunilor cerebrale secundare pe fondalul și/sau ca o consecință a leziunilor traumatice primare constituie o caracteristică specifică a traumatismelor craniocerebrale și sunt de obicei descrise cu noțiunea de agresiune cerebrală de origine sistemică (2).

Tabelul 1

Cauzele extracraniene și intracraniene ale ACSOS

Cauze extracraniene sau sistemice	Cauze intracraniene
Hipoxemie	Procese expansive (hematoame, tumori)
Hipotensiune arterială	Hipertensiune intracraniană
Hipercapnie	Vasospasm
Anemie acută	Convulsii
Hipertermie	Infecții
Hipertensiune arterială	
Hiperglicemie	
Hipocapnie	
Variații de osmolaritate ale plasmei	
Hiponatriemie / hipernatriemie	
Bradycardie / tahicardie	

Leziunile cerebrale secundare sunt de origine sistemică posttraumatice consecința proceselor fiziopatologice inițiate în momentul traumatismului sau produse de leziunea traumatică primară. La nivel celular apare un răspuns hipermetabolic, se reduce concentrația de ATP, apar radicali liberi și sunt activate peroxidazele; ulterior se produce disfuncția transportului de Ca^{2+} și a pompei $Na^+ - K^+$ cu apariția leziunilor endoteliale capilare și a leziunilor celulare neuronale și gliale (5).

Se produce: - edem cerebral,
- hipoxie, anoxie,
- hiperemie cerebrală („creier congestiv”) prin vasodilatație paralică,
- complicații infecțioase,
- hematoame intracraniene sau colecții lichidiene secundare,
- colaps cerebro-ventricular etc.

Apariția edemului cerebral celular duce la creșterea presiunii intracraniene, ulterior se produce scăderea presiunii de perfuzie cerebrală cu apariția ischemiei cerebrale și a edemului cerebral extra-