

Hypoxie a hyperkapnie – jak fungují chemoreceptory?

Astapenko D.^{1,2}, Černý V.¹⁻⁶

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

³Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

⁵Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

⁶Technická univerzita Liberec

Správná tenze kyslíku a oxidu uhličitého jsou jedním ze základních předpokladů udržení homeostázy. V kontextu makroorganismu se vyvinuly mechanismy, které umožňují jak akutní, tak dlouhodobou reakci na vzniklou nerovnováhu dýchacích plynů. Akutní reakce jsou zprostředkovány chemoreceptory (glomus caroticum, receptorové zóny velkých cév a chemorecepční centra v mozku) a ovlivňují primárně dechový vzorec. Chemoreceptory fungují na bázi transdukce chemického signálu na elektrický. Jeho geneze probíhá několika cestami, které vedou k uzavření kaliového kanálu, otevření kalciového kanálu a následně k depolarizaci membrány. Dlouhodobá stimulace hypoxií nebo hyperkapnií vede k odpovědi na buněčné úrovni změnou transkripce a genové exprese. Dosud nejvíce probádaná je tzv. HIF dráha (hypoxia induced factor), jejíž modulace v experimentu vedla ke zmírnění dopadů ischemie-reperfuze.

Klíčová slova: hypoxie, hyperkapnie, chemoreceptory, hypoxia induced factor.

Hypoxia and hypercapnia – how do the chemoreceptors work?

Proper oxygen and carbon dioxide tension is one of the basic prerequisites for maintaining homeostasis. In the context of the macroorganism, mechanisms have been developed that allow both acute and long-term responses to respiratory gas imbalances. Acute reactions are mediated by chemoreceptors (glomus caroticum, large vessel receptor zones, and chemoreceptor centers in the brain) and primarily affect the respiratory pattern. Chemoreceptors work by transducing a chemical signal into an electrical one. Its genesis proceeds in several pathways, which lead to the closure of the potassium channel, the opening of the calcium channel and subsequently to the depolarization of the membrane. Long-term stimulation by hypoxia or hypercapnia leads to a response at the cellular level by altering transcription and gene expression. So far, the most studied is the so-called HIF pathway (hypoxia induced factor), the modulation of which in the experiment led to the mitigation of the effects of ischemia-reperfusion injury.

Key words: hypoxia, hypercapnia, chemoreceptors, hypoxia induced factor.

Buněčná fyziologie dýchacích plynů

Kyslík (O₂) a oxid uhličitý (CO₂) jsou plyny, které sehrály v evoluci zásadní roli při vzniku maximálně efektivního typu buněčného metabolismu – oxidativní fosforylace, umožňující další vývoj mnohobuněčných organismů. Jedním z předpokladů pevného zakotvení reakce v evolučním vývoji bylo mj. i vytvoření účinných detekčních

a obranných mechanismů před hypoxií a hyperkapnií, ohrožující homeostázu organismu.

V kontextu makroorganismu může výrazná změna koncentrací CO₂ a O₂ vést k energetickému selhání nebo oxidativnímu stresu a poruše acidobazické rovnováhy. Koncentrace zmíněných plynů je přitom v buňkách opačná, než je v atmosféře.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, cernyvla1960@gmail.com

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(4): 195–197

Chemoreceptory jsou zodpovědné za udržování relativně konstantní koncentrace kyslíku (pO_2) a oxidu uhličitého (pCO_2) v krvi jak v klidu (např. ve spánku), tak při fyzické zátěži (např. výkonnostní sport). Receptory pro pCO_2 jsou citlivější než pro pO_2 ve smyslu jejich odpovědi ve zvýšení minutové ventilace. Buněčné mechanismy vedou ke změnám v transkripci proteinů odpovědných za buněčnou adaptaci na nerovnováhu vzniklou akutně nebo dlouhodobě působícím mechanismem [1].

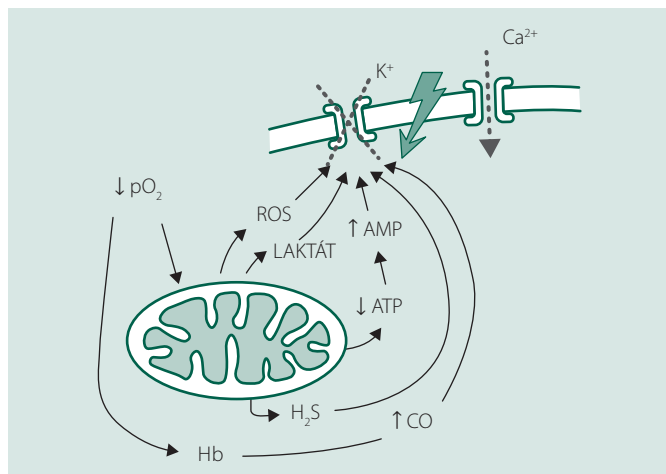
Chemoreceptory představují malé okrsky specializovaných buněk odlišných od svého okolí. Nachází se jak v cévním systému, tak v mozku, kde jsou v kontaktu s mozkomíšním mokem (CSF), jehož fyziologické vlastnosti se výrazně liší v porovnání s plazmou.

Akutní reakce na hypoxii

Akutní hypoxie (resp. nepoměr mezi dodávkou a spotřebou kyslíku na úrovni tkání) může být vyvolána řadou situací: fyzická zátěž, vysokohorská turistika, fetální vývoj (kdy tkáně rostou rychleji než krevní zásobením). Chemoreceptory zodpovědné za akutní zvýšení minutové ventilace jsou především karotická tělíska (*glomus caroticum*), ale podobné okrsky tkáně byly detekovány i v plicní cirkulaci, kůře nadledvin a Botalově dučejí [2]. Karotická tělíska mají charakter malého „orgánu“. Jsou hustě prokrvená (v poměru ke své váze je denzita jejich cévního zásobení nejvyšší ve srovnání s ostatními tkáněmi v lidském těle) a obsahují zcela jiný typ buněk než okolní cévní stěna karotického sinu: buňky připomínající neurony (typ I) a buňky připomínající glie (typ II). Tyto buňky mohou podlehnout nádorové transformaci [3]. Buňky typu I jsou hustě inervovány z IX. hlavového nervu (*n. glossopharyngeus*) a jsou zodpovědné za akutní respirační odpověď na hypoxii. Rychlost tohoto reflexu vylučuje nutnost syntézy nových proteinů, a tudíž bude závislá na jiných mechanismech [4] (obr. 1):

- Membránová chemotransdukce – při hypoxii dojde k uzavěru draslíkových kanálů a depolarizaci membrány. Signál je poté na bázi neurotransmiterů (acetylcholin, dopamin) převeden až na IX.

Obr. 1. Znárodnění mechanismů v karotických tělískách působících aktivaci respirační odpovědi na hypoxii



pO_2 – parciální tlak kyslíku v krvi, Hb – hemoglobin, H_2S – sirovodík, CO – oxid uhelnatý, ROS – kyslíkové radikály produkované v mitochondrii, ATP – adenosin-trifosfát, AMP – adenosinmonofosfát, K^+ – kaliový iontový kanál, Ca^{2+} – kalciový iontový kanál, blesk symbolizuje propagaci depolarizace membrány axonu.

hlavový nerv, někteří autoři ale možnost zmíněné chemotransdukce popírají.

- Metabolický senzor – při hypoxii se snižuje produkce ATP (adenosin-trifosfát) a kumuluje se AMP (adenosinmonofosfát) laktát a draslík. Tyto změny v konečném důsledku vedou k uzavření draslíkových kanálů a depolarizaci membrány.
- Redoxní teorie – při hypoxii dochází ke kumulaci kyslíkových radikálů, které způsobí uzavření draslíkových kanálů a depolarizaci membrány.
- Teorie plyných transmitterů – oxid uhelnatý (CO) je ve zvýšené míře produkován enzymem hemoxygenázou při hypoxii, což vede k uzavěru draslíkových kanálů. Na reakci se podílí ještě další plyn s významnou biologickou signální funkcí – sirovodík (H_2S). Dosud neobjasněnou roli v tomto reflexu hraje i oxid dusnatý (NO).

Akutní reakce na hyperkapnii

Oxid uhličitý v krvi má tendenci reagovat s vodou za vzniku bikarbonátu a vodíkového protonu (H^+). Tuto reakci urychluje erycytární karboanhydráza. Vyšší koncentrace vodíkových protonů poté vede v CSF k acidóze (H^+ v CSF není efektivně pufován pro nízkou koncentraci proteinů a nepřítomnosti erytrocytů). Chemoreceptory v mozgovém kmeni, které jsou v kontaktu s CSF, poté reagují aktivací dýchacích center a zvýšením minutové ventilace pro eliminaci CO_2 . Bazální tonus respiračních center, a tedy bazální dechová aktivita, je na pCO_2 za fyziologických okolností závislá. Centra v mozku a buněčné mechanismy jsou následující:

- *Nucleus amigdalae* – část tohoto centra v limbickém systému je zodpovědná za afektivní zabarvení reakce na hyperkapnii – strach z udušení. Neurony zodpovědné za tento pocit jsou citlivé na změny pH [5].
- Centra v prodloužené míše (*nucleus tractus solitarii*, *nucleus raphae*, *nucleus reticulospinalis*) [6] obsahují neurony, které mění svoji elektrickou aktivitu v závislosti na pH a jsou přímo spojena s respiračními centry.
- Mozeček – u potkanů, kterým byla provedena ablace *nucleus fastigii* nedošlo k ventilační odpovědi na hyperkapnii [7].
- Kalcium-dependentní depolarizace [8] – opakovaná stimulace tohoto mechanismu vede k oslabení odpovědi (viz pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí).
- Periferní chemoreceptory v karotických tělískách [9] – nejsou na změny pH tak citlivé, jelikož v krvi dojde rychleji k jeho normalizaci. S centry v mozku vyvolají synergistickou odpověď.

Dlouhodobý vliv hypoxie a hyperkapnie

Chronická stimulace buněk hypoxií a hyperkapnií vede ke změnám na úrovni genové exprese a transkripcie. Buňky produkují transkripční faktory, které vedou k syntéze proteinů ochraňujících buňky samotné. Mezi tyto transkripční faktory patří: HIF (hypoxia induced factor), HSF (heat shock factor), transkripční faktor NFkB [1].

Buněčná odpověď je uniformní (tzv. HIF dráha) a nezohledňuje stimulaci fyziologickou od patologické: vývoj plodu, nadmořská výška, výkonnostní sport, hojení ran vs. ischemie, růst nádoru, zánět, fibróza.

Klinická implikace v oboru anesteziologie a intenzivní medicína

Modulace transkripce indukované hypoxií, resp. hyperkapnií, jsou potenciálně atraktivní terapeutický cíl, jak omezit negativní dopad některých mechanismů systémové zánětové odpovědi a využívat efekt jejich reparačních procesů.

Pozitivní výsledky modulace HIF dráhy naznačil výzkum na myším modelu ischemie-reperfuze myokardu snížením rozsahu ischemie [10], snížením neoangiogeneze a zachováním funkce myokardu [11]. Na prasečím modelu mozkového iktu byla modulací dráhy HIF docílena vyšší odolnost neuronů vůči kyslíkovým radikálům a zlepšení glukózového metabolismu [12]. Vyšší odolnost vůči oxidačnímu stresu byla též dokumentována na modelu ischemie-reperfuze jater u myší [13].

LITERATURA

1. Cummins EP, Strowitzki MJ, Taylor CT. Mechanisms and consequences of oxygen and carbon dioxide sensing in mammals. *Physiol Rev American Physiological Society* 2020; 100(1): 463–488.
2. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol NIH Public Access* 2012; 2(1): 141–219.
3. Ma D, Liu M, Yang H, Ma X, Zhang Ch. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A report of 18 cases. *J Cardiovasc Dis Res Medknow Publications* 2010; 1(3): 122–124.
4. Prabhakar NR, Semenza GL. Oxygen Sensing and Homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 2015; 30(5): 340–348.
5. Taugher RJ, Lu Y, Wang Y, Creple CJ, Ghobbeh A, Fan R, et al. The bed nucleus of the stria terminalis is critical for anxiety-related behavior evoked by CO₂ and acidosis. *J Neurosci Society for Neuroscience* 2014; 34(31): 10247–10255.
6. Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, et al. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci Nature Publishing Group* 2004; 7(12): 1360–1369.
7. Xu F, Frazier DT. Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. *Cerebellum*. 2002; 1(1): 35–40.
8. Gourine AV, Kasymov V, Marina N, Tang F, Figueiredo MF, Lane S, et al. Astrocytes control breathing through pH-dependent release of ATP. *Science* 2010; 329(5991): 571–575.

Body k zapamatování

- Chemoreceptory tenze kyslíku jsou převážně v karotických těliscích
- Chemoreceptory tenze oxidu uhličitého a pH jsou především v mozku
- Hlavním efektozem akutní reakce na hypoxii, resp. hyperkapnií, je zvýšení minutové ventilace
- Hlavním mechanismem reakce organismu na chronické změny obou dýchacích plynů je změna transkripce z DNA a aktivace buněčné odpovědi (HIF dráha) na stres
- Cílené ovlivnění některých receptorových reakcí (HIF dráha) představuje možný koncept modulace excesivní zánětové reakce

9. Blain GM, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO₂. *J Physiol J Physiol* 2010; 588(13): 2455–2471.
10. Adluri RS, Thirunavukkarasu M, Dunna NR, Zhan J, Oriowo B, Takeda K, et al. Disruption of hypoxia-inducible transcription factor-prolyl hydroxylase domain-1 (PHD-1 -/-) Attenuates ex vivo myocardial ischemia/reperfusion injury through hypoxia-inducible factor-1α transcription factor and its target genes in mice. *Antioxidants Redox Signal Antioxid Redox Signal* 2011; 15(7): 1789–1797.
11. Oriowo B, Thirunavukkarasu M, Selvaraju V, Adluri RS, Zhan L, Takeda K, et al. Targeted Gene Deletion of Prolyl Hydroxylase Domain Protein 3 Triggers Angiogenesis and Preserves Cardiac Function by Stabilizing Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Following Myocardial Infarction. *Curr Pharm Des Bentham Science Publishers Ltd*. 2014; 20(9): 1305–1310.
12. Quaegebeur A, Segura I, Schmieder R, Verdegem D, Decimo I, Bifari F, et al. Deletion or inhibition of the oxygen sensor PHD1 protects against ischemic stroke via reprogramming of neuronal metabolism. *Cell Metab Cell Press* 2016; 23(2): 280–291.
13. Schneider M, Van Geyte K, Fraisl P, Kiss J, Aragones J, Mazzone M, et al. Loss or Silencing of the PHD1 Prolyl Hydroxylase Protects Livers of Mice Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Gastroenterology W.B. Saunders* 2010; 138(3).