

VYBRANÉ KAPITOLY Z KLINICKÉ FYZIOLOGIE

Evoluční adaptační mechanismy (nejenom na hypoxii) a jejich význam pro klinickou medicínu

Astapenko D.^{1,2}, Černý V.¹⁻⁴¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice Hradec Králové²Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové³Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně a Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem⁴Department of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Kanada*Anest intenziv Med. 2018;29:243–245*

Kritický inzult nebo rozsáhlý chirurgický výkon představují enormní stres, který může být ekvivalentem extrémních podmínek prostředí. Pacienti v kritickém stavu a osoby žijící v nepříznivých přírodních podmínkách mají jedno společné – přežívají jen ti, u nichž došlo v průběhu evolučního vývoje k adaptaci na dané prostředí.

Hypoxie patří k nejčastějším inzultům v medicíně kritických stavů a schopnost adaptace organismu na nedostatek kyslíku se zásadní mírou podílí na klinickém výsledku. Hledání účinných postupů zvyšující toleranci orgánů/tkání vůči hypoxii je předmětem dlouholetého výzkumu, který se zaměřuje i na identifikaci „zvýhodněného“ fenotypu a detailní poznání mechanismů, které za zvýšením tolerance vůči hypoxii stojí. Potenciál transferu poznatků do podoby dostupných klinických léčebných či preventivních intervencí je považován za vysoký, zejména v kontextu kritických stavů [1], příkladem může být již v klinické praxi zavedená cílená modulace tělesné teploty.

Schopnost lidského organismu vyrovnat se s akutní hypoxií byla extenzivně studována při vysokohorské turistice. Zdraví jedinci jsou schopni adaptovat se na sníženou tenzi kyslíku již po několika dnech (tenze kyslíku na vrcholu Mount Everest je jedna třetina tenze kyslíku na úrovni moře). Akutně zvýšením srdečního výdeje a minutové ventilace, po několika dnech i zvýšením koncentrace hemoglobinu přes zvýšenou syntézu erythropoetinu [2]. Na buněčné úrovni dochází k řadě dějů [3–6], jejichž detaily nejsou doposud jasně prozkoumány, ale které mají řadu atributů společných s kritickými stavy:

- snížení proteosyntézy,
- útlum procesů autofágie,
- atrofie kosterního svalstva,
- útlum mitochondriální biogeneze,
- snížení poměru kreatinfosfátu k adenozintrifosfátu,
- inzulinová rezistence.

Kde všude lze nalézt evolučně zafixované amplifikované adaptační mechanismy k hypoxii? Ve výškách a pod vodou. Tibetané doznali za desítky generací žijících ve 4 500 m. n. m. řadu změn ve svém genotypu [7]. Přes logické očekávání ale jejich koncentrace hemoglobinu není zvýšená [8], vyšší koncentrace hemoglobinu by totiž zhoršovala reologické vlastnosti krve. Klíčové místo jejich adaptace je v mikrocirkulaci a na straně „šetření“ s kyslíkem. Obyvatelé vysokohorských oblastí mají vyšší kapilární denzitu (zvyšuje difuzi kyslíku do buněk prostřednictvím kratší difuzní vzdálenosti) a vyšší syntézu oxidu dusnatého (zvyšuje průtok krve za časovou jednotku v dané oblasti mikrocirkulace) [9]. Dále byla prokázána lepší utilizace kyslíku v mitochondriích – vyšší maximální spotřeba kyslíku v poměru k jejich objemu a jejich celkově nižší denzita [10]. Změny jsou i v oblasti energetických substrátů – dochází k využívání substrátů vyžadujících méně kyslíku k metabolismu [11]. Mezi další prokázané mechanismy patří – vyšší intracelulární ochrana před kyslíkovými radikály, na které se podílí pravděpodobně nižší koncentrace lipofuscinu ve vláknech kosterního svalu [12], zvýšená exprese genu pro hypoxii inducibilní faktor (HIF), který mj. odpovídá za produkci erythropoetinu. HIF je stabilizován hypoxií, indukuje transkripci např. vaskulárního růstového

faktoru (VEGF), dále HIF redukuje expresi PPAR (peroxisome proliferator activated receptor), což vede ke snížení beta-oxidace mastných kyselin [13–14].

Dalším národem s rozvinutými adaptačními mechanismy jsou indonéští potápěči z kmene Bajauů (tzv. mořští nomádi), kteří tráví až 60 % dne pod vodou, v hloubkách i několik desítek metrů, po několik minut v apnoické pauze. Díky genetické variaci v genu *PDE10A* mají Bajauové velkou slezinu, což představuje zásobárnu okysličené krve pro dobu apnoe. Vyšší výskyt polymorfismů ve zmíněném genu je dále asociován s funkcí štítné žlázy, která ovlivňuje hematopoézu brzy po narození. Výsledkem je větší objem červených krvinek a větší prostor k jejich uskladnění [15]. Potápěčí reflex je spuštěn volní zástavou dechu a ochlazením pokožky obličej. Reflex je charakterizován bradykardií (sníží se spotřeba kyslíku) [16] a periferní vazokonstrikcí vedoucí mj. k redistribuci krve k orgánům senzitivních na hypoxii (mozek, srdce) [17]. Významnou roli má i bradykinin na receptorech B2 (gen *BDKRB2*) [18]. Kontrakce sleziny a následná „autotransfuze“ okysličené krve je zprostředkována katecholaminy přes receptory α_2 . Dochází při ní k nárůstu cirkulujícího objemu u dospělého člověka až o cca 160 ml (rovná se zvýšení celkového obsahu kyslíku v krvi asi o 10 % a zvýšení hematokritu až o 30 % [19]). Pro zajímavost – u koní a tuleňů [20] dojde v těchto situacích k navýšení cirkulujícího objemu až o 50 % (provázáno zvýšením viskozity krve). Slezina u člověka zaujala fylogeneticky spíše lymfoidní funkci, zmenšila se její kapsula a ubylo kontraktilních proteinů v červené pulvě. Pro potápěče Bajauů však představuje slezina klíčový orgán adaptace umožňující dosahovat (u jiných národů nevídané) schopnosti výdrže pod vodou bez externího přívodu kyslíku. Slezina je u kritických stavů nadále nedostatečně popsána, přestože její role může být významná a nejenom z pohledu imunity [21–22].

Zevním prostředím vyvolané evoluční adaptační děje jsou mimořádně cenným zdrojem poznání pro medicínu kritických stavů. Detailní znalost mechanismů zvyšujících toleranci orgánů/tkání vůči hypoxii může být zdrojem nejenom nových hypotéz a konceptů, ale fascinujícím tématem pro výzkum v našem oboru.

BODY K ZAPAMATOVÁNÍ

- Organismus je schopen vyvinout efektivní adaptační mechanismy na zevní prostředí.
- Slezina je z pohledu kritické medicíny mimořádně zajímavý, ale málo studovaný orgán.
- Cílené a rychlé „nastartování“ selektivních procesů zvyšujících toleranci k hypoxii představuje jeden z dalších možných konceptů ochrany organismu před důsledky hypoxie.

LITERATURA

1. McKenna H, Martin D. Surviving physiological stress: Can insights into human adaptation to austere environments be applied to the critical care unit? *Trends Anaesth Crit Care*. 2016;11:6–13.
2. Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. *Postgrad Med J*. 2008;84:622–627.
3. Levett DZH, Viganò A, Capitanio D, et al. Changes in muscle proteomics in the course of the Caudwell Research Expedition to Mt. Everest. *Proteomics*. 2015;15:160–171.
4. Edwards LM, Murray AJ, Tyler DJ, et al. The effect of high-altitude on human skeletal muscle energetics: P-MRS results from the Caudwell Xtreme Everest expedition. *PLoS One*. 2010;5:e10681.
5. Levett DZ, Radford EJ, Menassa DA, et al. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. *FASEB J*. 2012;26:1431–1441.
6. Siervo M, Riley HL, Fernandez BO, et al. Effects of Prolonged Exposure to Hypobaric Hypoxia on Oxidative Stress, Inflammation and Gluco-Insular Regulation: The Not-So-Sweet Price for Good Regulation. *Johannsen D, editor. PLoS One*. 2014;9:e94915.
7. Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, Prchal JT. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum Genet*. 2012;131:527–533.
8. Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol*. 1984;63:301–306.
9. Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:17593–17598.
10. Kayser B, Hoppeler H, Claassen H, Cerretelli P. Muscle structure and performance capacity of Himalayan Sherpas. *J Appl Physiol*. 1991;70:1938–1942.
11. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol*. 2001;204:3133–3139.
12. Gelfi C, De Palma S, Ripamonti M, et al. New aspects of altitude adaptation in Tibetans: a proteomic approach. *FASEB J*. 2004;18:612–614.
13. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2001;2:257–279.
14. Narravula S, Colgan SP. Hypoxia-inducible factor 1-mediated inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor alpha expression during hypoxia. *J Immunol*. 2001;166:7543–7548.
15. Ilardo MA, Moltke I, Korneliussen TS, et al. Physiological and Genetic Adaptations to Diving in Sea Nomads. *Cell*. 2018;173:569–580.e15.
16. Sterba JA, Lundgren CE. Breath-hold duration in man and the diving response induced by face immersion. *Undersea Biomed Res*. 1988;15:361–375.
17. Lin YC, Shida KK, Hong SK. Effects of hypercapnia, hypoxia, and rebreathing on circulatory response to apnea. *J Appl Physiol*. 1983;54:172–177.
18. Baranova TI, Berlov DN, Glotov OS, et al. Genetic determination of the vascular reactions in humans in response to the diving reflex. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2017;312:H622–31.

19. Stewart IB, McKenzie DC. The human spleen during physiological stress. Sports Med. 2002;32:361–369.
20. Hurford WE, Hochachka PW, Schneider RC, et al. Splenic contraction, catecholamine release, and blood volume redistribution during diving in the Weddell seal. J Appl Physiol. 1996;80:298–306.
21. Gigliotti JC, Okusa MD. The spleen: the forgotten organ in acute kidney injury of critical illness. Nephron Clin Pract. 2014;127:153–157.
22. O'Neal HR, Niven AS, Karam GH. Critical Illness in Patients With Asplenia. Chest. 2016;150:1394–1402.

Práce je původní, nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Oba autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Do redakce došlo dne 27. 5. 2018.

Do tisku přijato dne 7. 7. 2018.

Adresa pro korespondenci:

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

EKG V KLINICKÉ PRAXI

Vážení čtenáři,

po delší době obnovujeme rubriku zaměřenou na diagnostiku EKG. Rubrika pod novým vedením MUDr. Ondřeje Šmída bude přinášet krátké edukační lekce zaměřené na vyhodnocování EKG křivky, zejména v kontextu intenzivní péče a perioperační medicíny. Pojetí rubriky by mělo srozumitelnou formou přispívat k tomu, abychom si osvojili jednoduchý strukturovaný přístup k analýze EKG v klinické praxi. Z anotace obnovené rubriky připravené jejím autorem vyjímáme: „Cílem rubriky je zábavnou formou oživit znalosti o EKG, získat řád a jistotu v jeho popisu a využít potenciál, který se v této tradiční a lehce dostupné metodice stále skrývá. Nechceme vás ‚obtěžovat‘ nudnou teorií o normách a pravidlech EKG, kterou najdete v každé učebnici. Jednotlivá témata a problémy budou prezentovány formou reálných kazuistik, které se skutečně staly a jsou běžnou součástí naší denní praxe. Jak podle EKG odlišit STEMI, perikarditidu nebo časnou repolarizaci? Jak nepřehlédnout IM zadní stěny nebo kompletní AV blokádu? Jak poznat flutter síní, preexcitaci nebo komorovou tachykardii – to všechno jsou témata, kterým se budeme cíleně věnovat. Díky kvízovým otázkám si budete moci sami vyzkoušet své znalosti interpretace EKG a následně je porovnat s podrobným rozбором křivky i samotného příběhu. Vysvětlení bude doplněno o navazující teorii a diferenciální diagnostiku, která by vám při setkání s podobnou křivkou měla proběhnout hlavou.“ (MUDr. Ondřej Šmíd, 3. 7. 2018)

prof. MUDr. Milan Adamus, Ph.D., MBA
vedoucí redaktor

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM
zástupce vedoucího redaktora

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
zástupce vedoucího redaktora