

Patofyziologie respiračního systému II

Výměna plynů v plicích

Transport plynů krví a „kyslíková kaskáda“

Hypoxemie – klasifikace možných příčin

(1) hypoventilace / (2) porucha difuze / (3) zkrat / (4) V_A/Q nepoměr

Ventilačně – perfuzní nepoměr jako nejběžnější příčina

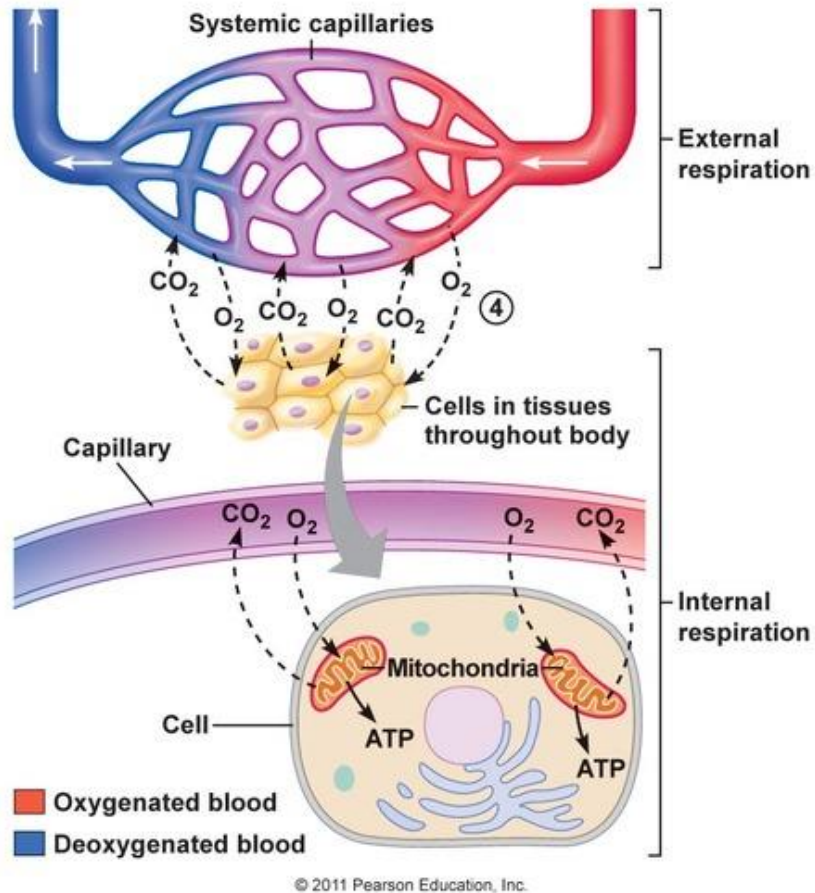
Kontrola ventilace

Respirační insuficience

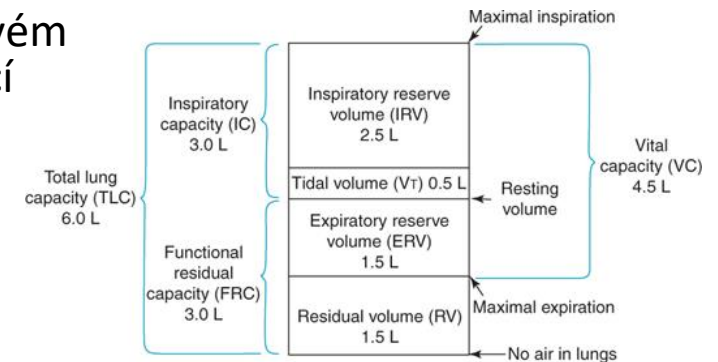
Příklady restričních nemocí limitujících výměnu plynů



Výměna plynů v plicích



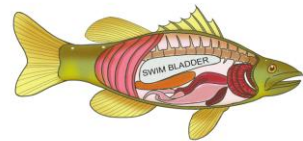
- hlavní funkce dýchacího systému - **výměna plynů mezi krví a vnějším prostředím** – se řídí časově se měnícími požadavky organismu na O₂
 - udržovány v optimálním rozsahu regulací intenzity ventilace (viz kontrola ventilace dále)
- požadavky definovanými především spotřebou **ATP** a jeho doplněním **mitochondriemi** oxidační fosforylací
- a ostatními O₂ náročnými procesy
- hnací silou pro výměnu O₂ (a recipročně pro CO₂) je postupné snižování jeho parciálního tlaku, tj. **koncentrační gradient** mezi vdechovaným vzduchem, krví a tkáněmi
 - parciální tlak = tlak, který by měl plyn, kdyby sám zabíral stejný objem při stejné teplotě
- rozpustnost plynu je důležitý parametr
 - pro CO₂ velmi vysoké = v těle neexistují žádné biologické bariéry, které by blokovaly difuzi CO₂
- dechový objem při každém dechovém cyklu „přidá“ pouze 0.5l ke stávající FRC, což znamená, že složení alveolárního vzduchu je víceméně konstantní



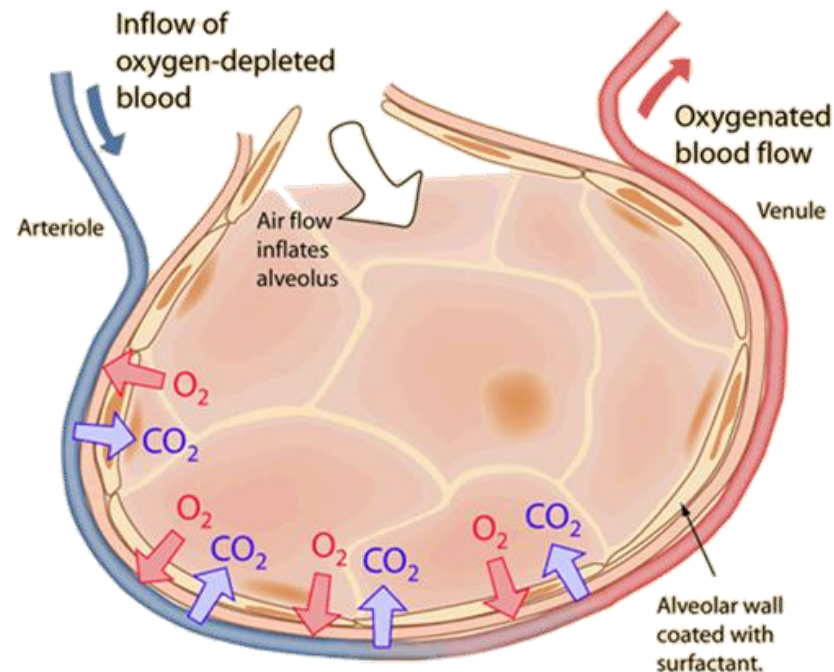
Source: Levitzky MG: Pulmonary Physiology, Eighth Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Výměna plynů v plicích

- alveolo-kapilární výměna plynu probíhá mezi alveolem a krví **prostou difúzí** přes alveolární membránu (epitelová vrstva), plicní intersticiium a kapilární stěnu (endotelová vrstva)
- v minulosti se někteří fyziologové domnívali, že se jedná o aktivní transport – analogií s plynovým měchýřem ryb

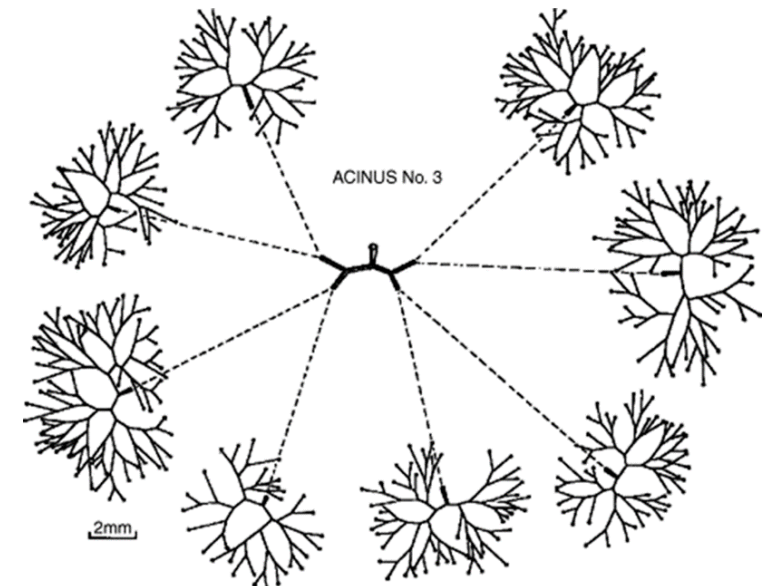
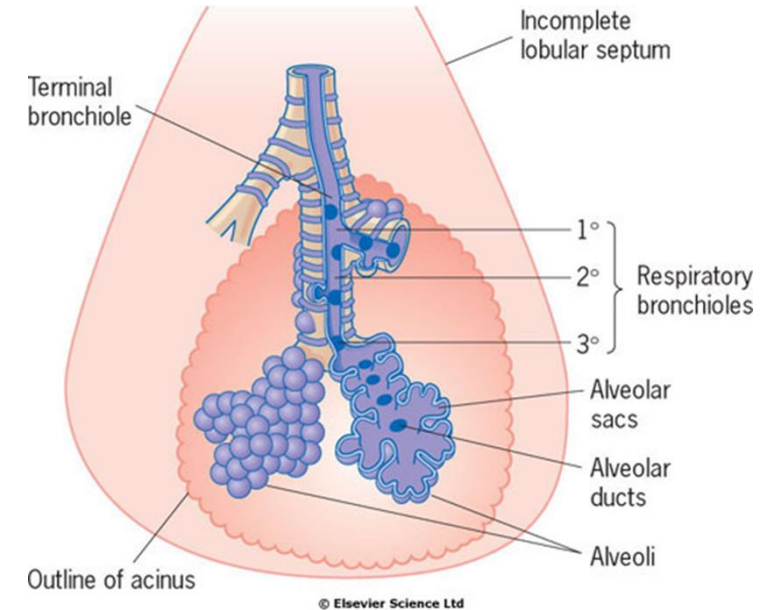


	Name	Division	Diameter (mm)	How many?	Cross-sectional area (cm)
Conducting system	Trachea	0	15-22	1	2.5
	Primary bronchi	1	10-15	2	↓
	Smaller bronchi	2	1-10	4	
		3			
		4			
		5			
6-11	1×10^4				
Exchange surface	Bronchioles	12-23	0.5-1	2×10^4	100
	Alveoli	24	0.3	$3-6 \times 10^8$	5×10^3
					$>1 \times 10^6$

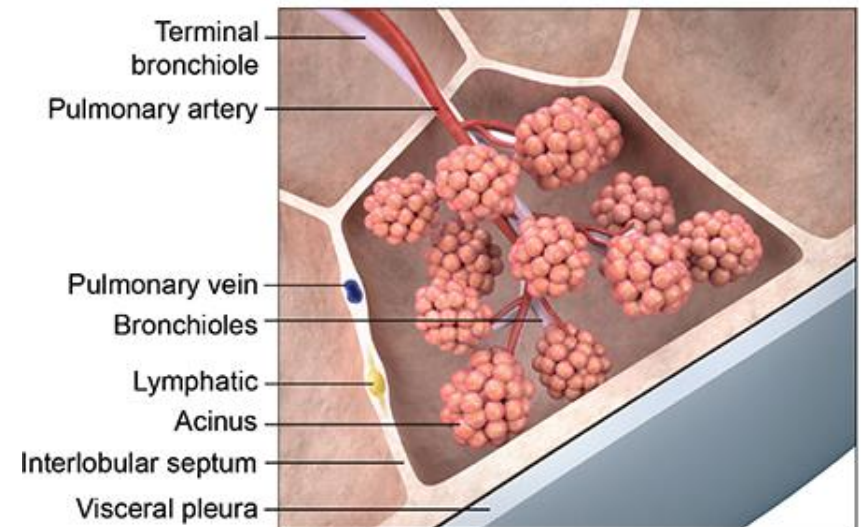
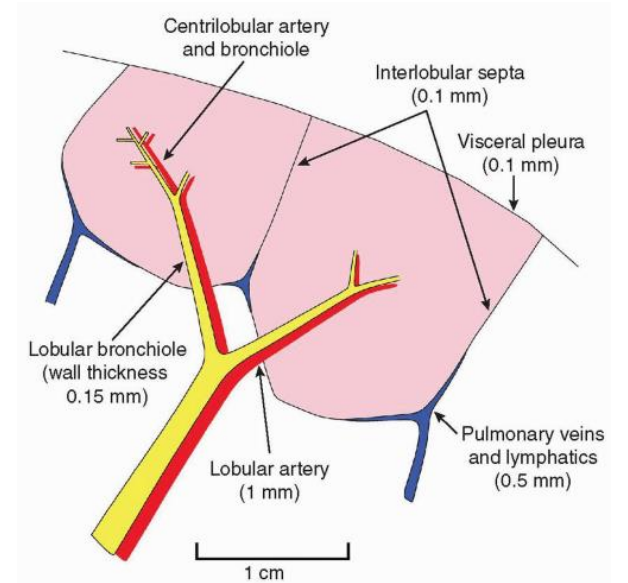
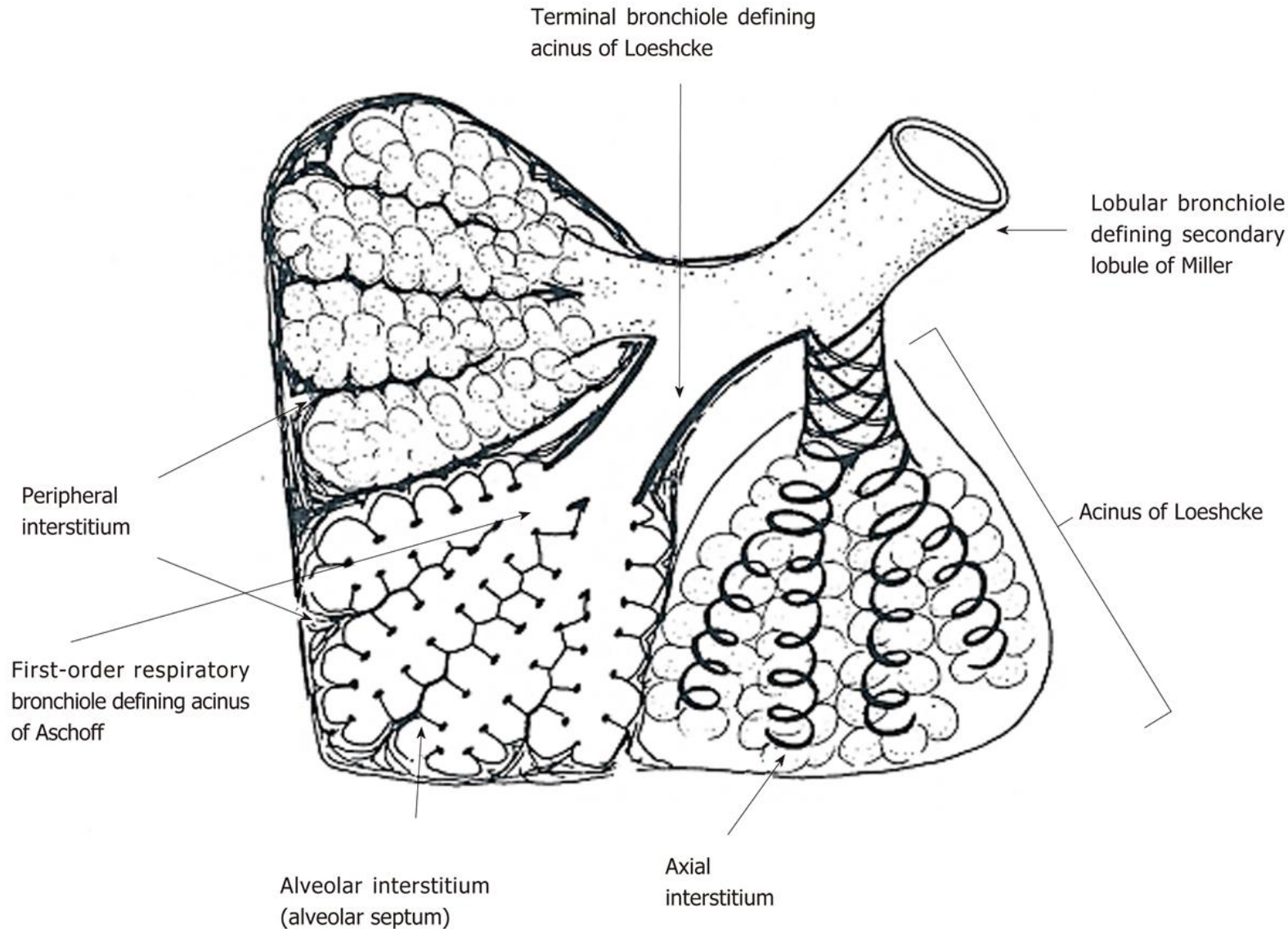


Funkční klasifikace dýchacích cest

- Kondukční pásmo (= **anatomický mrtvý prostor**)
 - nos (ústní dutina)
 - larynx
 - trachea
 - hlavní bronchy & bronchioly
 - vedení vzduchu, zvlhčení & ohřátí, eliminace znečišťujících částic a ochrana
- Respirační (acinární) pásmo (= **výměna plynů**)
 - respirační bronchioly
 - alveolární dukty & saky
 - alveoly
 - alveolární ventilace
- koncepce plicního acinu
 - funkční 3-D jednotka – část parenchymu kde jsou veškeré dýchací cesty větvením každého jednotl. terminálního bronchiolu (a jsou rovněž všechny „alveolizované“, tudíž participují na výměně plynů)
 - 3 generace větvení respiračních bronchiolů a násl. cca 8 generací větvení alveolárních ductů
 - každý plicní lalůček (= anatomická jednotka) obsahuje 10 – 30 acinů

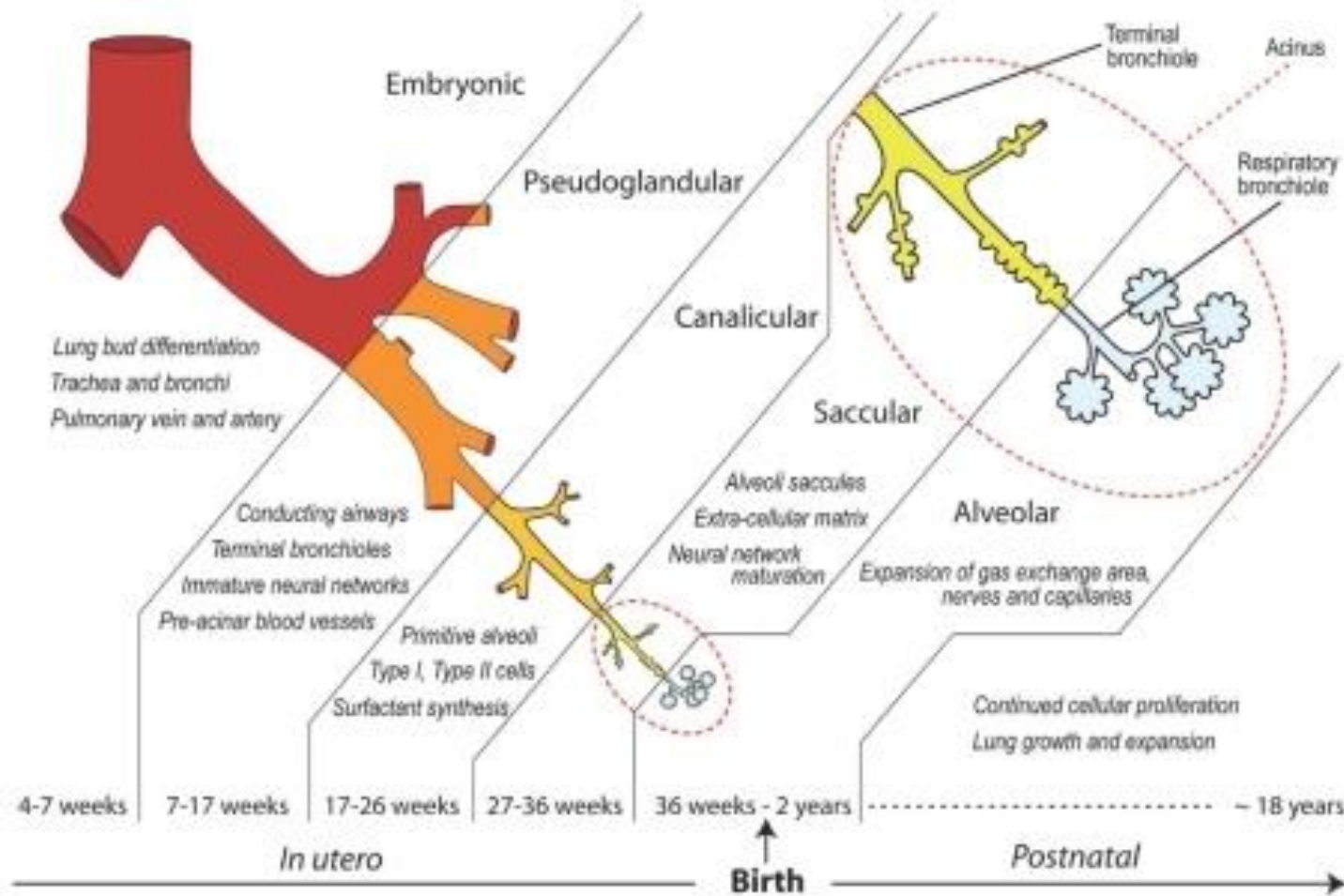


Lalůček (= morfologická jednotka, 3 – 5 acinů) vs. acinus (= funkční jednotka)



Vývoj plic u člověka (od prenatálního období do dospělosti)

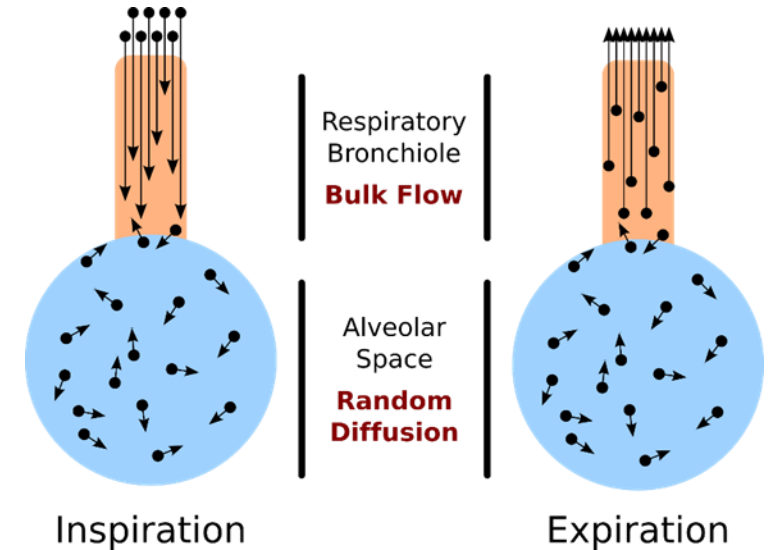
~20-tinásobné zvýšení plochy pro výměnu plynů



Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

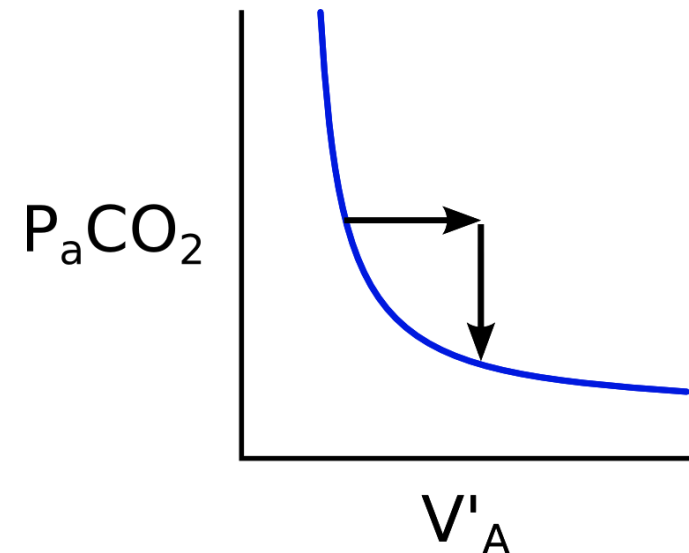
- **Alveolární ventilace ($V_A = V_T - V_D$)**

- v klidu je rovnováha mezi konstantní rychlostí tvorby oxidu uhličitého v těle a rychlost difúze v plicích
 - zatímco **vzduch proudí** v kondukčním pásmu dýchacích cest (horní i dolní dýchací cesty tvoří **mrtvý prostor**) a typ toku se liší mezi turbulentním / přechodným / laminárním (v závislosti na Reynoldsově číslu - viz jinde), **v alveolech se plyn pohybuje výhradně difúzí**
 - produkce CO_2 může být sice snížena ochlazením těla
 - a naopak zvýšena CO_2 cvičením nebo patologií
- nicméně PaCO_2 je víceméně konstantní (nebo kolísá velmi málo)
- všechny CO_2 v alveolu pochází z oblastí plic podílejících se na výměně a protože CO_2 podléhá prakticky kompletní difúzi (nezastaví jej žádná biologická bariéra), je PaCO_2 ekvivalentní PaCO_2



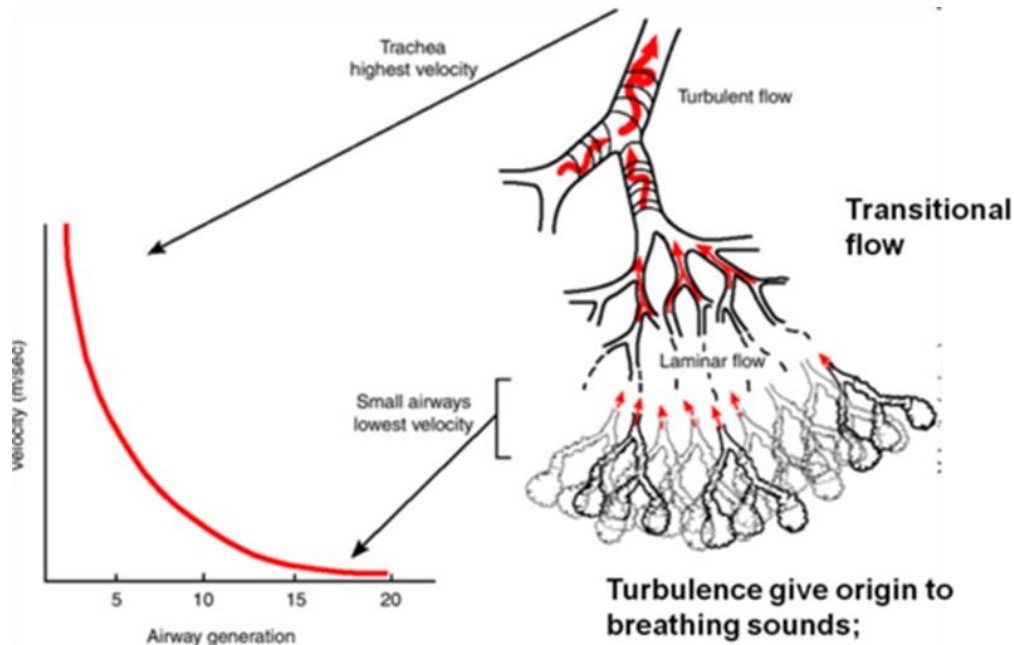
- **(1) Rovnice alveolární ventilace**

- popisuje efektivitu ventilace („mechaniky“), protože CO_2 se vždy dostane až do alveolu, ale odsud musí být vydýchán
- **dává odpověď na otázku je alveolární ventilace dostatečná?** k udržení fyziologických hodnot krevních plynů
- umožňuje vypočítat alveolární ventilační rychlost
 - **$V'A = (V'_{\text{CO}_2} / \text{PaCO}_2) * K = \sim 4,2 \text{ L/min}$**
 - takže alveolární ventilace je přímo úměrná rychlosti s jakou je CO_2 vydýcháván (V'_{CO_2}) a nepřímo úměrná koncentraci v krvi (PaCO_2)
 - velmi instruktivní pro pochopení vlivu změn alveolární ventilace na parciální tlak CO_2
 - např. jestliže se V'_A zdvojnásobí (např. volní hyperventilací), pak se PaCO_2 sníží na polovinu
 - naopak, jestliže se alveolární ventilace (V'_A) sníží na polovinu (např. hypoventilací), pak se PaCO_2 zdvojnásobí

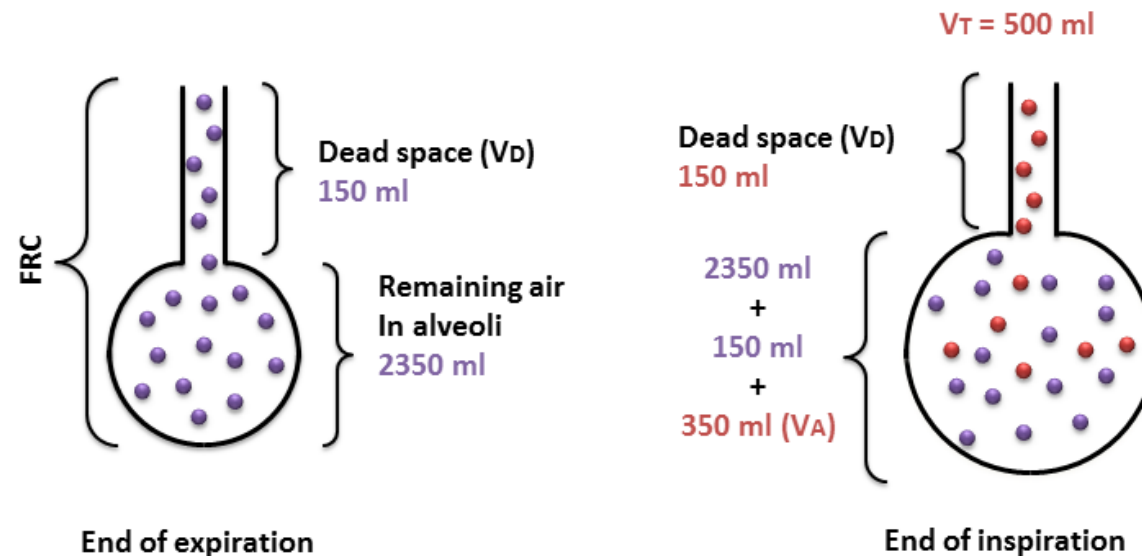




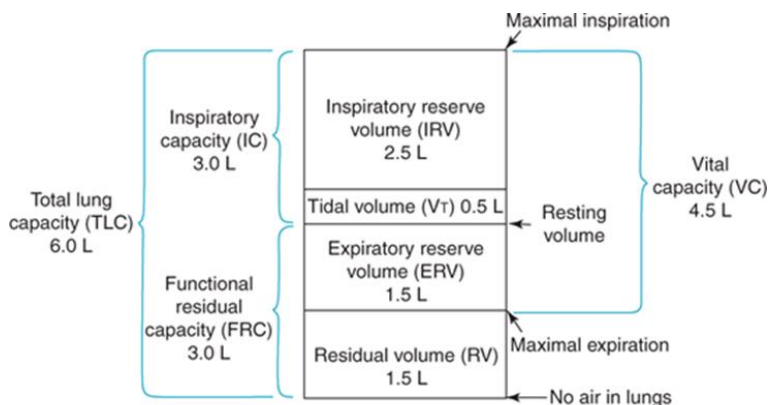
V alveolech se plyn pohybuje výhradně difuzí



Turbulence give origin to breathing sounds;

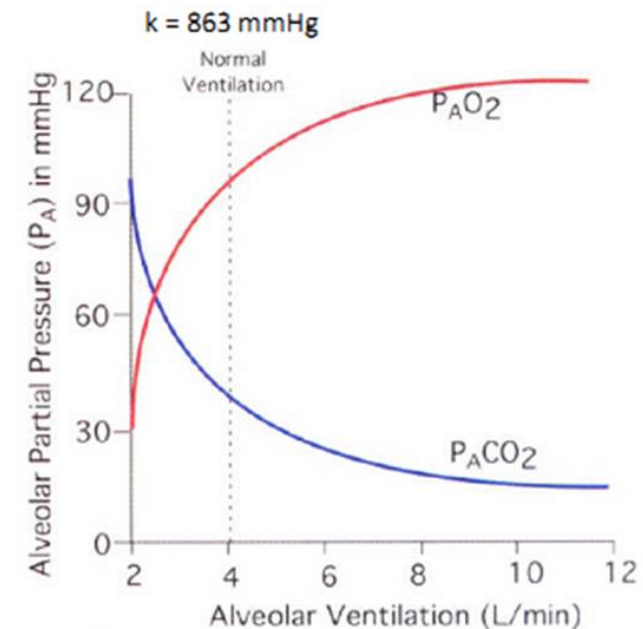
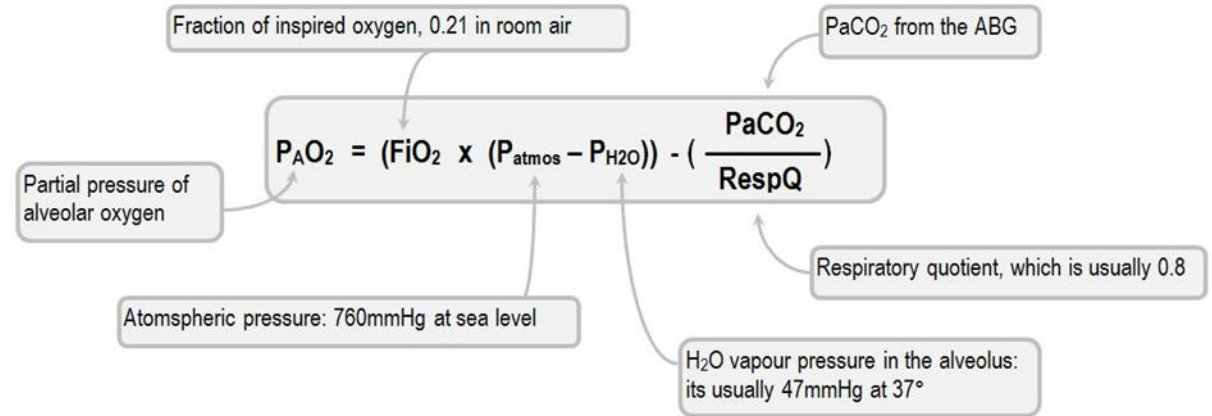


- mezi inspiriem a expiriem existují minimální změny
 - během dýchání (dovnitř a ven) se zcela nevyměňuje „zatuchlý“ vzduch v plicích
 - ve skutečnosti většina objemu vzduchu zůstává v plicích a každý dech pouze „ředí“ čerstvým vzduchem stávající (FRC)
- v klidu, s typickým klidovým objemem (V_T) kolem 500 ml se 150 ml ztrácí/setrvá v mrtvém prostoru (V_D) a zbývajících 350 ml se smíchá do mnohem většího objemu ~3000 ml stávajícího FRC ($V_A = V_T - V_D$)
 - takže to není cyklická proces vdech - výměna plynů - a výdech ale kontinuální děj „ředění“ existující směsi plynů v plicích



Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

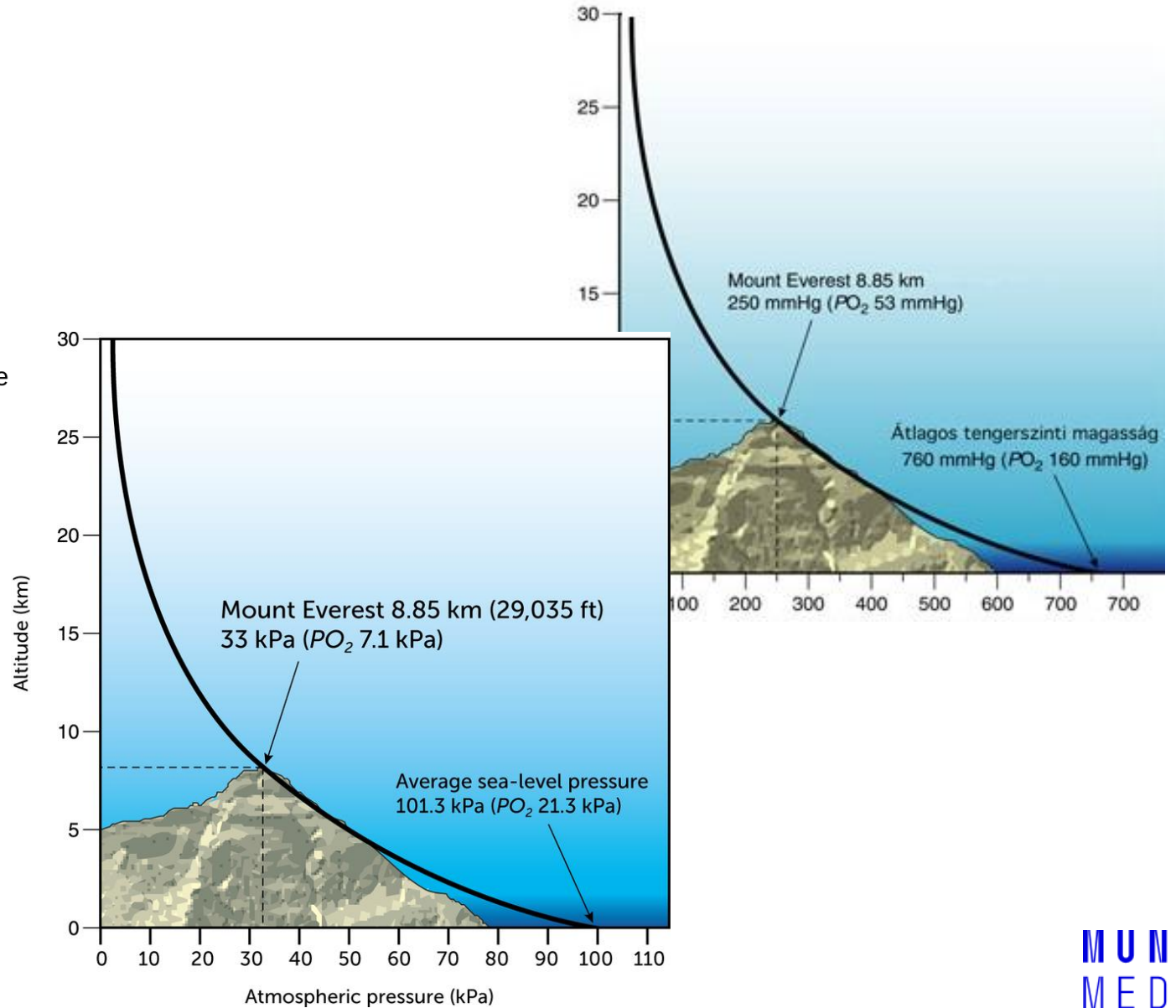
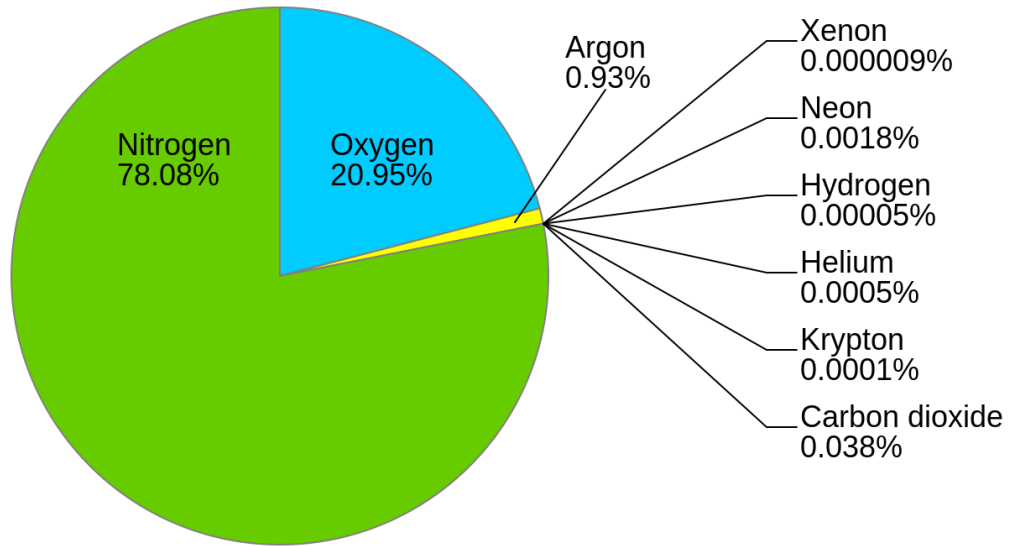
- (2) Rovnice alveolárních plynů
- popisuje vzájemnou závislost alveolárních plynů a odvozuje PAO_2
 - demonstruje, že koncentrace plynů v alveolu a jejich dynamika je vzájemně propojena
 - **$PAO_2 = (0,21 \times (760 - 47)) - (PaCO_2 \times 1,25) = \sim 100 \text{ mmHg}$**
- v podstatě dva plyny soutěží o parciální tlaky
 - pokud se jeden zvyšuje, druhý musí snížit
 - dusík se nemění, není metabolicky aktivní, tudíž se ekvilibruje s prostředím a s výjimkou rychlých změn atm. tlaku (viz potápění a dekomprese) nehraje roli
 - ředí ve směsi kyslík tak, že není dlouhodobě toxický
 - nicméně přispívá k výsledné viskozitě dýchaného vzduchu a někdy je vhodné jej nahradit (např. při inhalační anestezii) jiným plynem umožňujícím lepší proudění a distribuci (např. He)
 - totéž při dýchání za velkých tlaků – přístrojové potápění
- normálně je $PaCO_2$ ve smíšené žilní krvi (tj. v plicní tepně) stejný jako alveolu (cca 45 mmHg)
- pokud $PaCO_2$ zdvojnásobí (např. hypoventilace), pak PAO_2 klesne na polovinu, tj. cca 50 mmHg



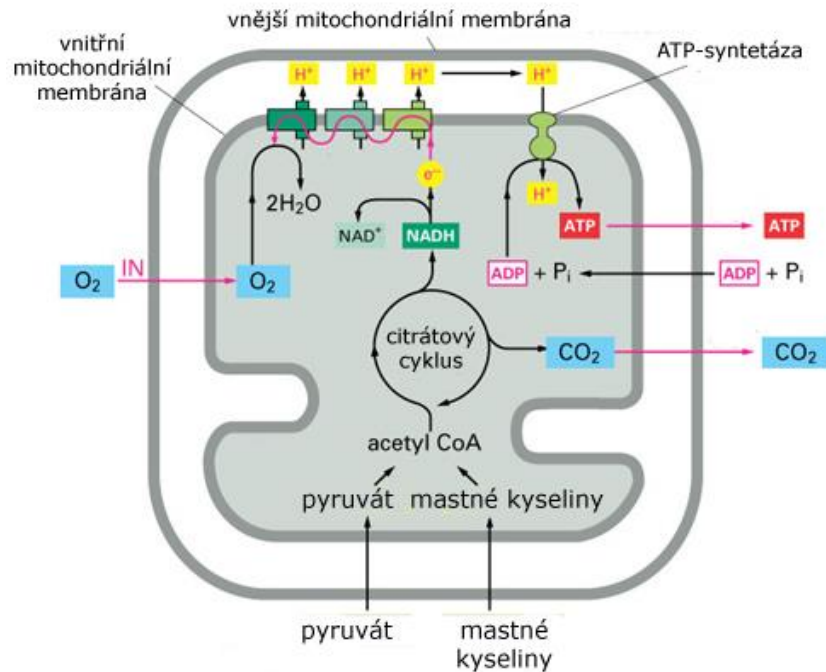


„KYSLÍKOVÁ KASKÁDA“ V ORGANIZMU

Co dýcháme?



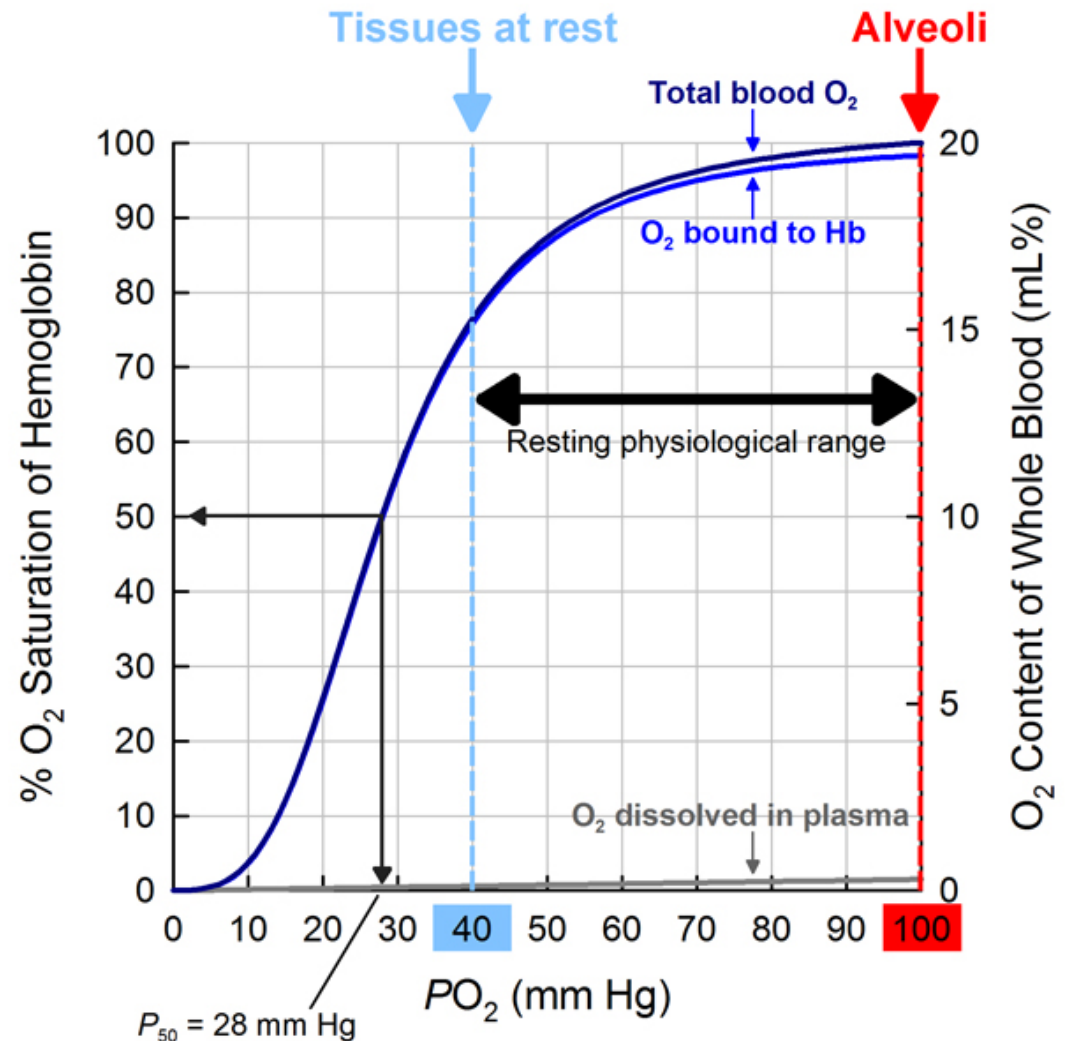
Využití kyslíku v těle



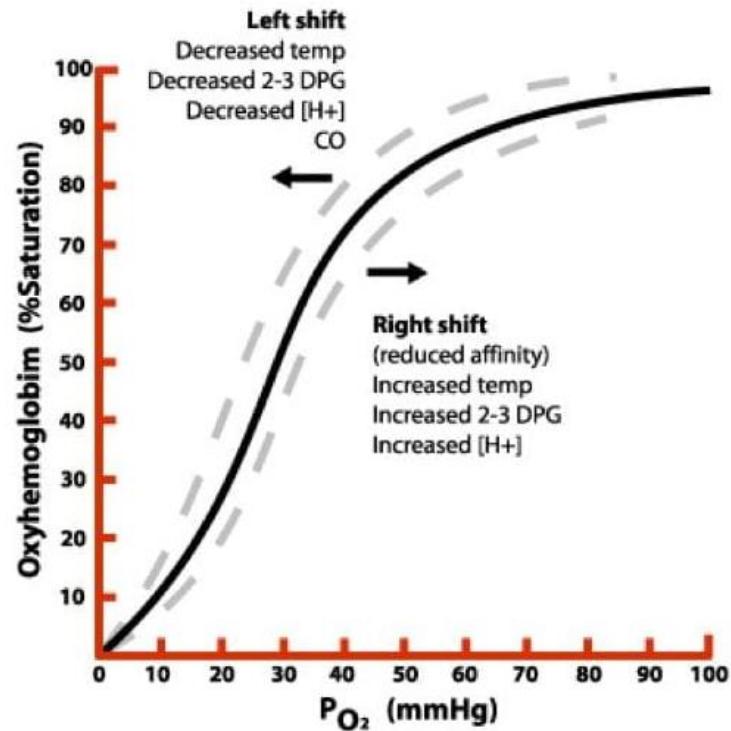
- neexistují žádné významné zásoby O₂ v těle
 - dostupný kyslík vydrží po dobu ~5min
- proto dýchání musí být kontinuální proces
- narušení znamená
 - život ohrožující náhlou situaci (<5min)
 - reversibilní ztráta zraku za ~7s
 - bezvědomí za ~ 10s
 - klinická smrt (~5 – 7min), příp. mozková smrt
 - smrt organismu (>10min)
- 85 – 90% O₂ je použito v aerobním metabolismu za produkci a spotřeby ATP
 - udržení iontových gradientů
 - svalová kontrakce a relaxace
 - chemické syntetické reakce
- zbývající procesy jsou méně citlivé na PaO₂
 - hydroxylace steroidů
 - detoxikace xenobiotik v játrech
 - syntéza NO (vazodilatace)
 - degradace hemu hemoxygenázou

Transport kyslíku krví

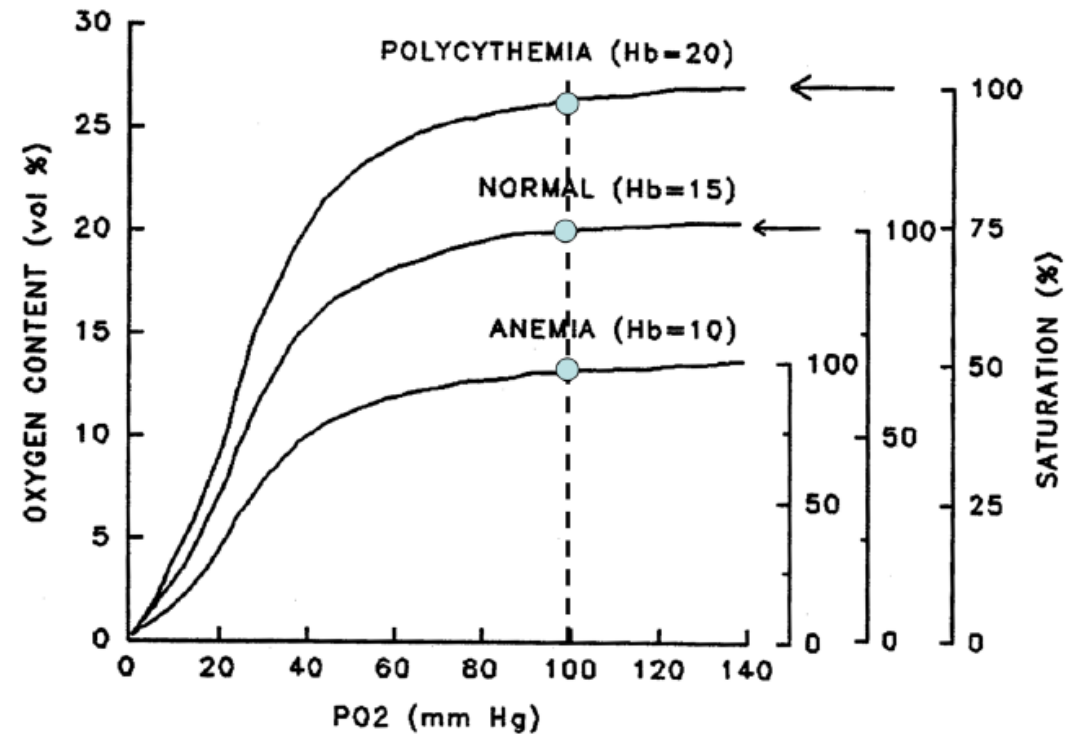
- zatímco CO₂ lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
 - přičemž přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- O₂ je přenášen v chemické kombinaci s hemoglobinem v červených krvinkách a vztah mezi přenášeným objemem a parciálním tlakem (fyzikálně rozpuštěná frakce) není lineární
 - při fyziologickém PaO₂ (90mmHg/12kPa) a normální koncentraci hemoglobinu je téměř 100% nasycení Hb,
 - pokud je PaO₂ alespoň 10kPa/60 mmHg, saturace se výrazně nesnižuje
 - výhoda pro pobyt ve vysoké (ale ne extrémní) nadmořské výšce
 - saturace Hb měřena pulzním oxymetrem
- O₂ difunduje do tkání podle jejich požadavků (spotřeba v mitochondriích pro adekvátní produkci ATP)
 - O₂ v tkáních musí být > 0.13kPa/1mmHg = kritické kyslíkové napětí
- organismus potřebuje hodně kyslíku:
 - ~250 ml/min → 350 L/den v klidu
 - mnohem více (10x) během cvičení
- celkové množství O₂ v krvi
 - **$[O_2] = 1,39 \times [Hb] \times \% \text{ nasycení} / 100 + 0,003 \times PO_2 = 20,5 \text{ ml/dl}$**



Posun disociační křivky Hb a efekt koncentrace [Hb]

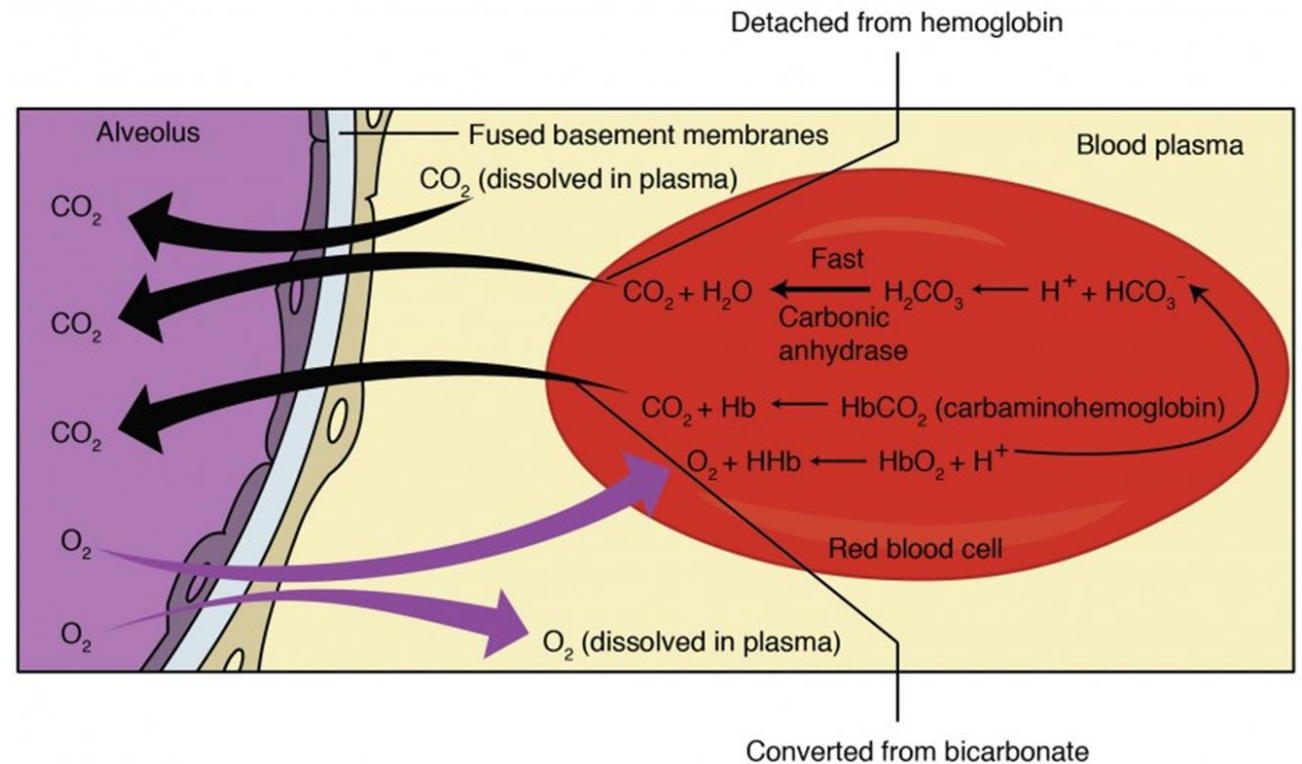
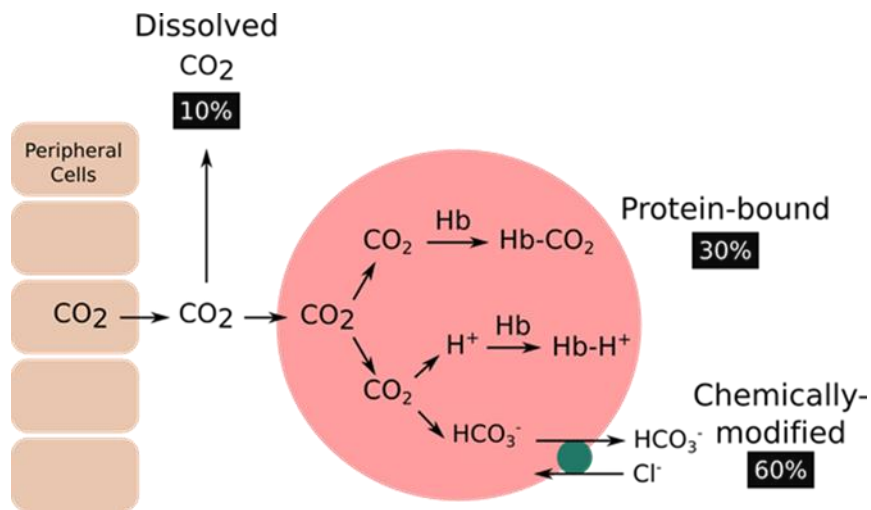


Oxygen Content Varies in Anemia and Polycythemia despite Normal P_aO_2

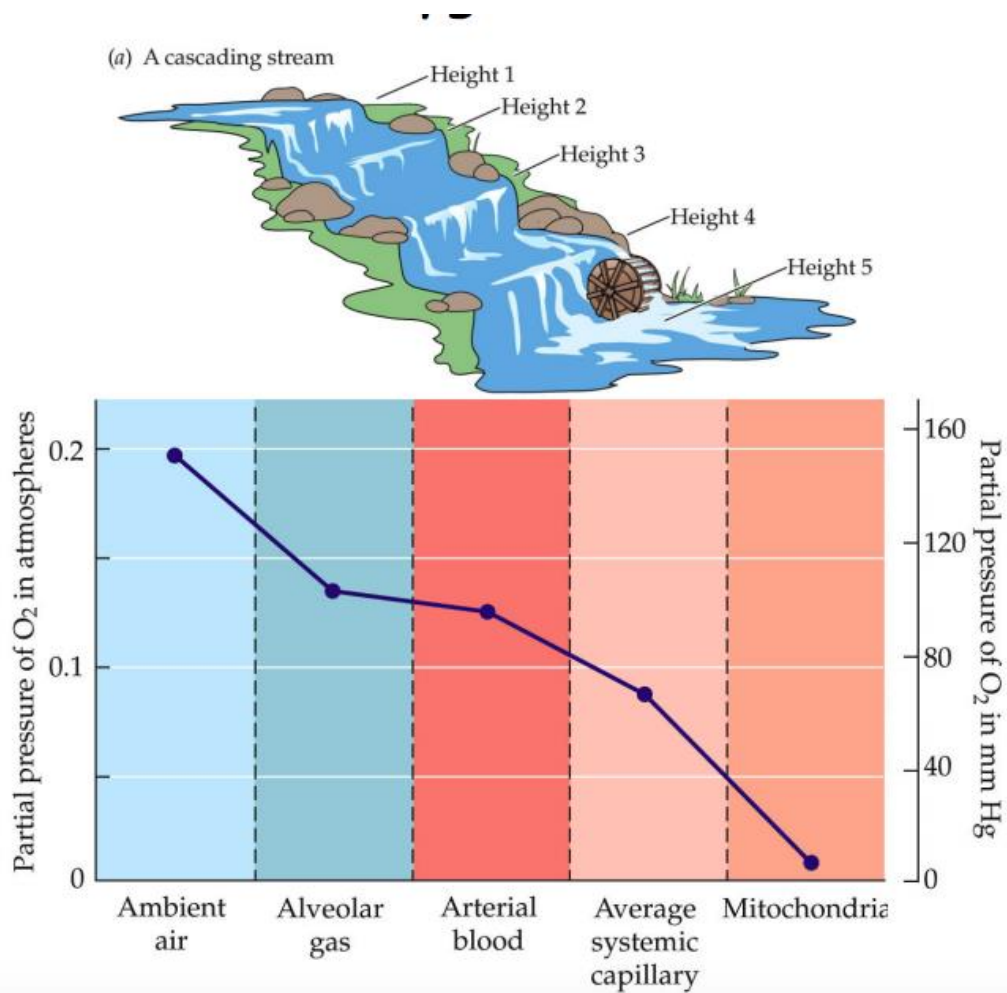


Transport CO₂ krví

- CO₂ lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
 - přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- rozpustnost CO₂ je mnohem vyšší (20×) než v příladě O₂, tudíž fyzikálně rozpuštěný CO₂ jako transportní forma je podstatně významnější než u O₂

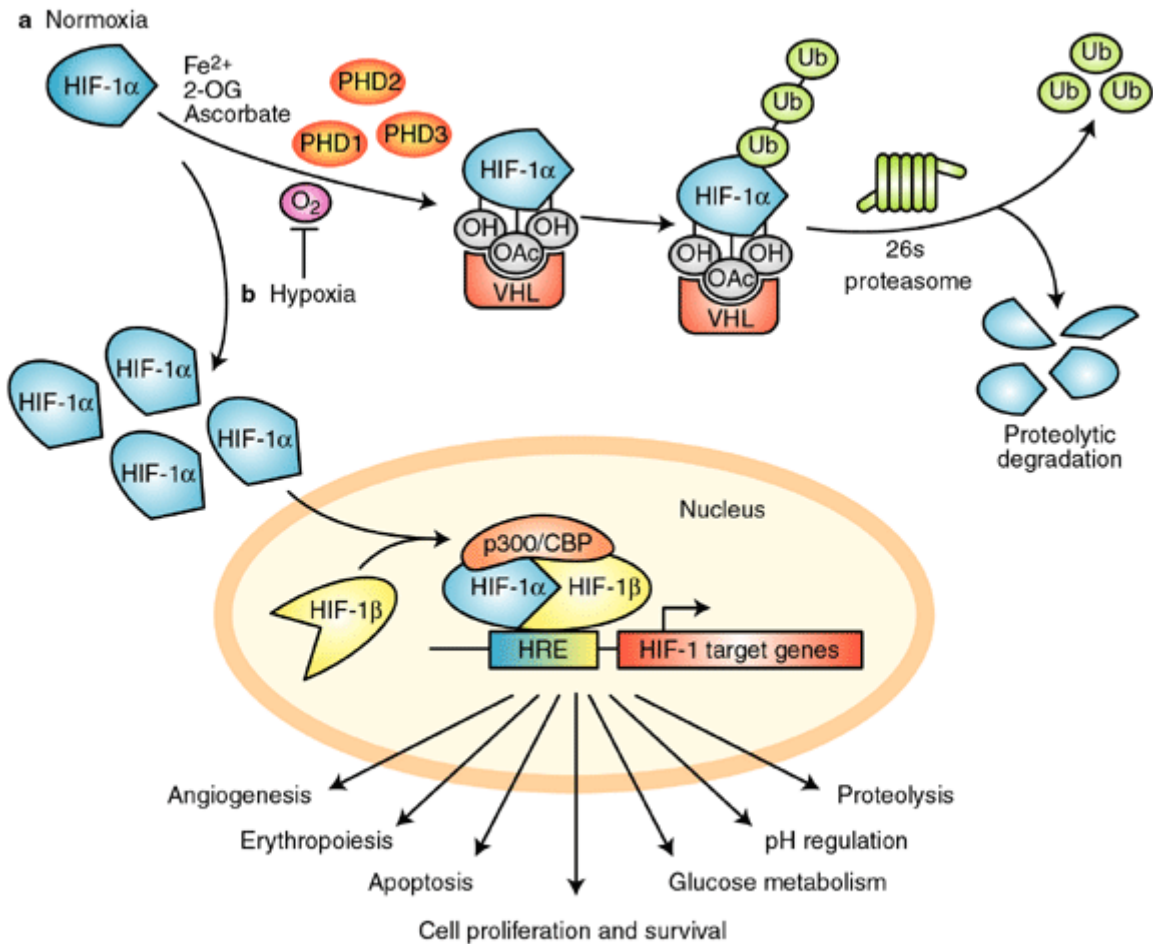


„Kyslíková kaskáda“ – progresivní pokles dostupnosti kyslíku



- důvody pro normální postupné snižování PO₂ mezi vzduchem a krví:
 - "kompetice" s CO₂ v alveolech při daném atmosférickém tlaku
 - viz rovnice alveolárních plynů
 - méně než 100% difúze přes alveolo-kapilární membránu
 - nepravidelnost její tloušťky a změny rychlost plicní perfuze
 - viz dále difuzní & perfuzní omezení
 - nižší rozpustnost O₂ ve srovnání s CO₂
 - fyziologický pravo-levý zkrat
 - míchání okysličené a neokysličené krve
 - viz nutriční kr. zásobení velkých dýchacích cest prostřednictvím aa. bronchiales a jejich částečná drenáž do v. pulmonalis
 - drenáž vv. cordis minimae (Thebesii) do levé síně a dalších dutin
 - fyziologická ventilačně-perfuzní nerovnováha (viz dále)
 - fyziologicky malý zlomek abnormálních Hb
 - Met-Hb
 - COHb
 - variabilní extrakce kyslíku tkáněmi
- patologické zhoršení těchto efektů přispívá k většímu poklesu kyslíkového gradientu a může způsobit hypoxii
 - hypox(em)ická
 - anemická
 - cirkulační
 - histotoxická

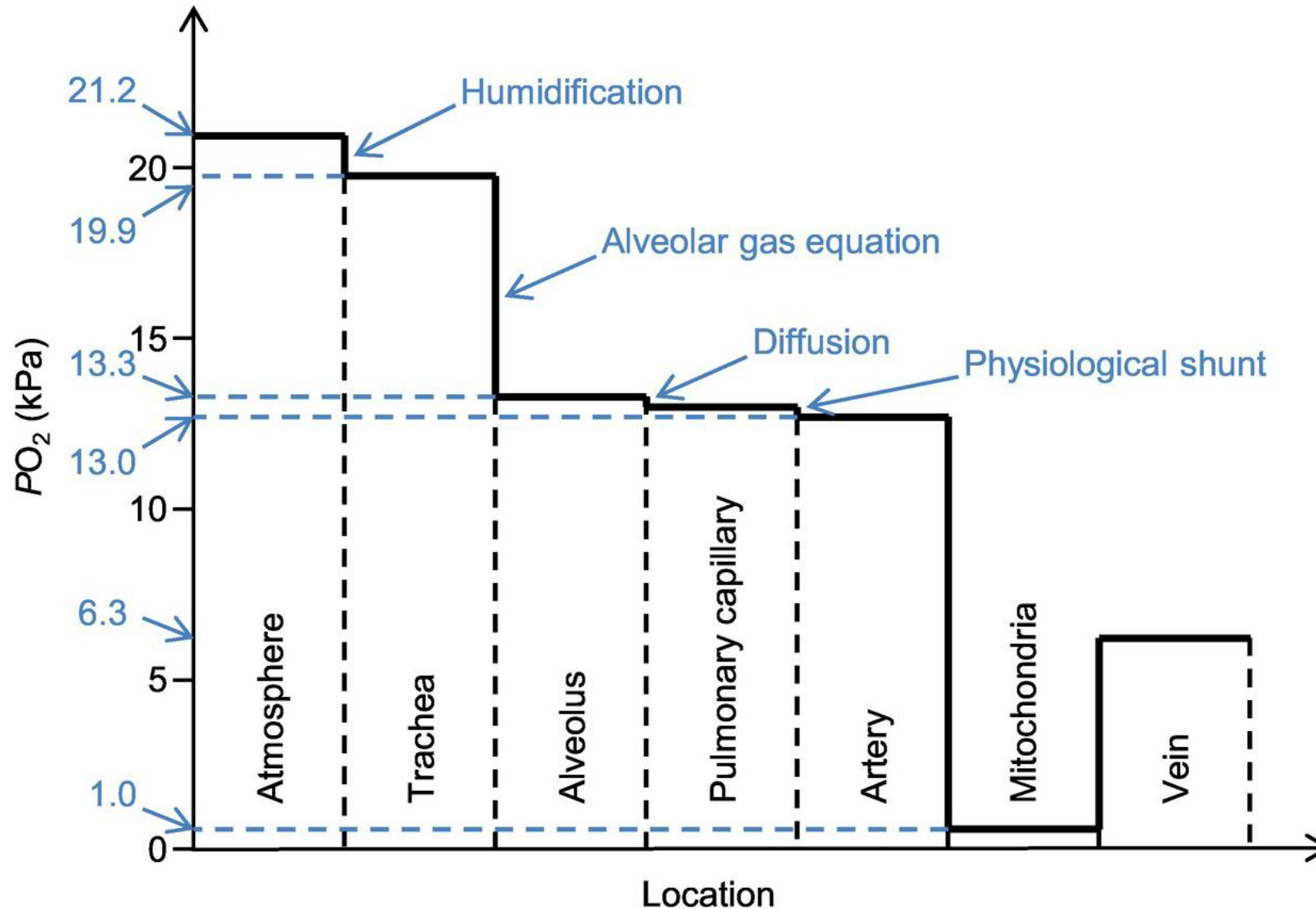
Hypoxie a její efekt na regulaci genové transkripce



HIF-1α regulation by proline hydroxylation

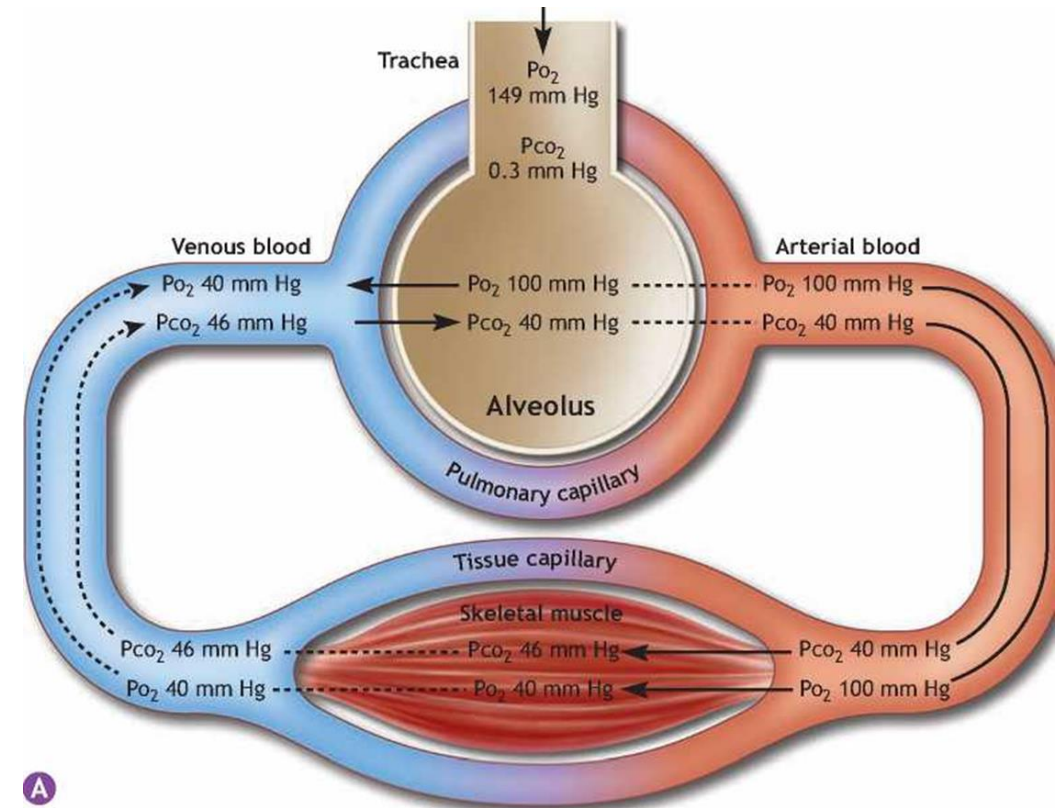
- efekt hypoxie ve smyslu funkční adaptace tkáně je částečně způsobena její schopností vyvolat změny v genové transkripci
- regulace exprese široké škály genů zapojených do hypoxických adaptací je do značné míry způsobena aktivací transkripčního faktoru citlivého na hypoxii
 - hypoxií-indukovatelného faktoru 1 (HIF-1)
 - HIF-1 je heterodimer
 - hladiny HIF-1 alfa a HIF-1 beta v závislosti na dostupnosti kyslíku v dané tkáni/buňce přímo regulují expresi genů s HIF-1 responzivním elementem v promotoru způsobem závislým na dávce

„Kyslíková kaskáda“ - shrnuto



Kvantitativně

- (1) inhalovaný **atmosférický** vzduch
 - 21% O₂, 0.03% CO₂, 78% N₂, vodní páry 0.6% a další minoritní plyny (argon, helium, ..)
 - atm. tlak 760 mmHg (101 kPa)
 - PO₂: 0.21 x 760 = 160 mmHg
 - analogicky PCO₂ = 0.3mmHg
- (2) **alveolární** vzduch (směs inhalovaného vzduchu a organizmem vytvořeného CO₂)
 - P_AO₂ = 100mmHg (13.3kPa), P_ACO₂ = 40 mmHg (5.3kPa), P_{v. páry} = 47 mmHg
 - P_AO₂ v alveolu trochu nižší než v atmosférickém vzduchu kvůli vyšší PACO₂ difundujícím z krve
- (3) **arteriální** krev
 - PaO₂ = 90mmHg (12kPa), PaCO₂ = 45 mmHg
 - difuze kyslíku má limitace (<100%) a rovněž v důsledku P-L fyziol. zkratu
- (4) **venózní** krev
 - PvO₂ = 30 CO₂ - 50mmHg



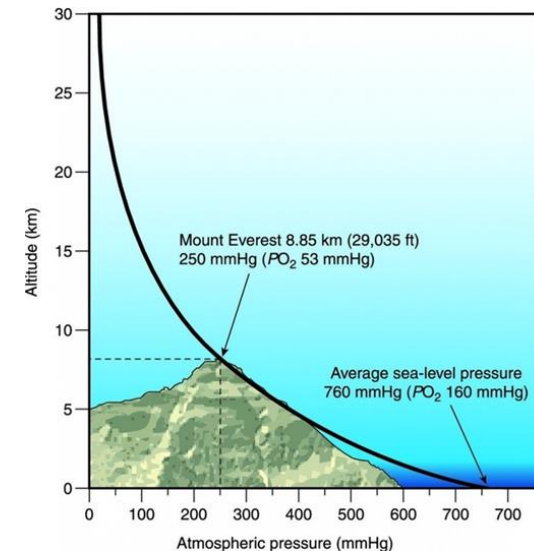
	vzduch (P)	alveolus (P _A)	arterie (Pa)	véna (Pv)
O ₂	21kPa/150mmHg	13.3 kPa/100mmHg	12kPa/90mmHg	5.3kPa/40mmHg
CO ₂	0.03kPa/0.3mmHg	5.3kPa/40mmHg	5.3kPa/40mmHg	6.0kPa/45mmHg



PŘÍČINY HYPOXEMIE (TJ. RESPIRAČNÍ INSUFICIENCE / SELHÁNÍ)

Hypoxemie (\downarrow PaO₂) – klasifikace příčin

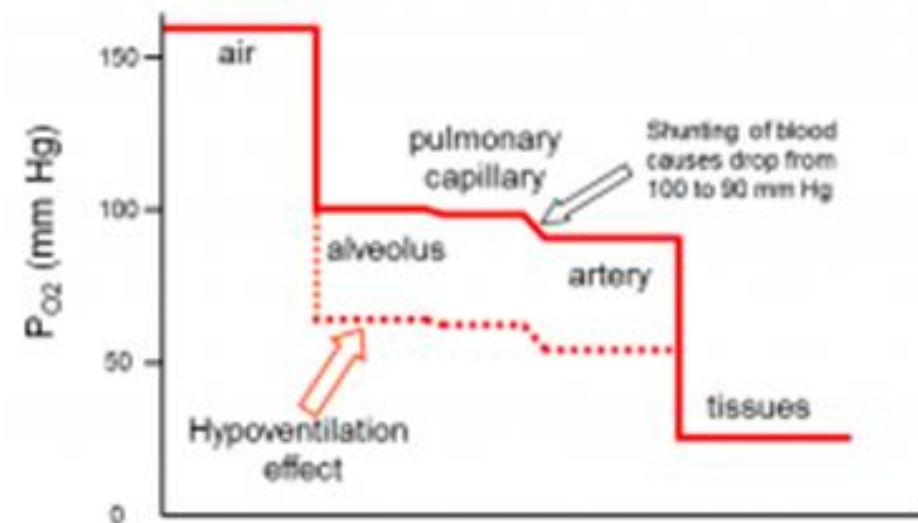
- (1) Hypoventilace (\downarrow V'_A)
 - \downarrow PaO₂ kvůli \downarrow PAO₂ při normálním atmosférickém tlaku a normální FiO₂
- (2) Porucha difuze
 - (a) snížení tlak. gradientu
 - \downarrow atmosférický tlak
 - např. u plicní edém u akutní horské nemoci \longrightarrow
 - » \downarrow PaO₂ kvůli \downarrow PAO₂ kvůli \downarrow atm. P při normálním FiO₂
 - \downarrow FiO₂ ve vdechované směsi plynů
 - uzavřený prostor
 - (b) zkrácení času v kapiláře
 - (c) ztluštění alveolo-kapilární bariéry
 - \downarrow PaO₂ při normálním PAO₂ a atm. P a normálním FiO₂ (= zvýšený P(A-a)O₂)
- (3) pravolevý (R-L) zkrat
 - patol. komunikace mezi srd. dutinami
 - \downarrow PaO₂ při normálním PAO₂ a atm. P a normálním FiO₂ (= zvýšený P(A-a)O₂)
- (4) Ventilačně – perfuzní nerovnováha
 - naprosto nejběžnější příčina (viz dále)
 - \downarrow PaO₂ při variabilním PAO₂ a normálním atm. P a FiO₂



(1) Hypoventilace jako příčina hypoxemie


(vede k \downarrow PaO₂ + hyperkapnii. tj. \uparrow PaCO₂)

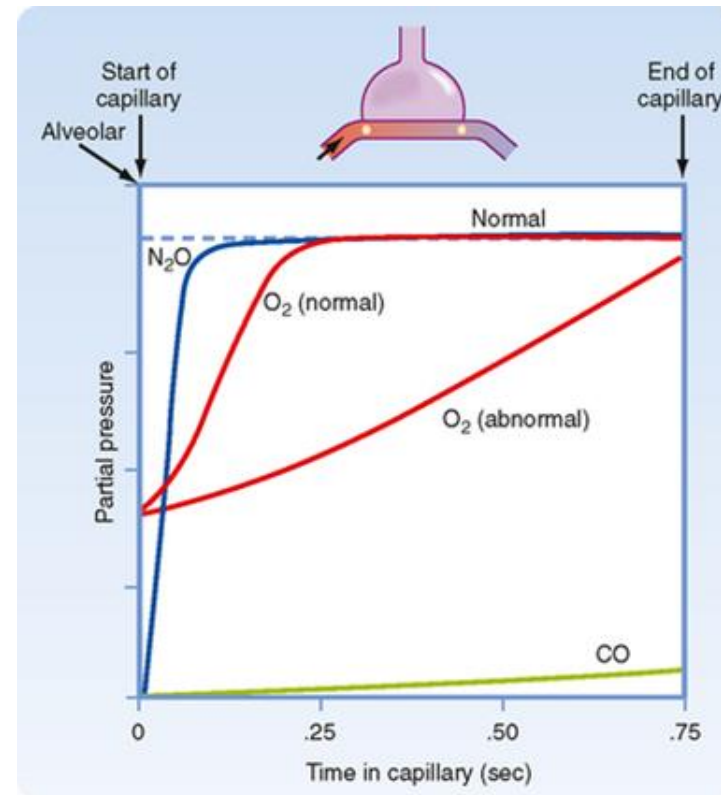
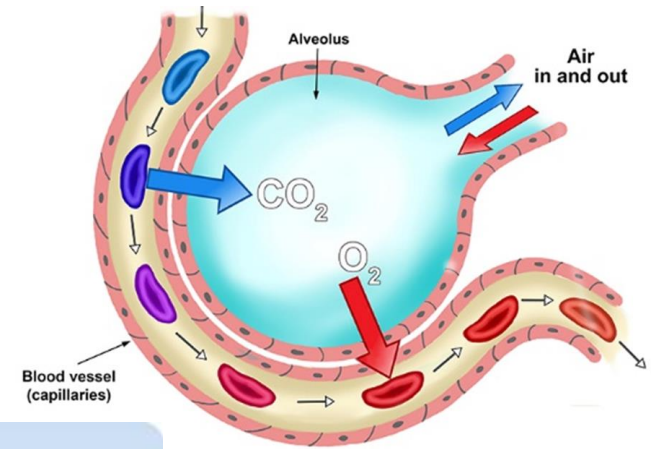
- normálně je PaCO₂ ve smíšené žilní krvi (tj. plicní arterie) ~40 mmHg a téměř stejná hodnota je v alveolu (40 mmHg)
- jestliže se PaCO₂ zvýší (např. zdvojnásobí) v důsledku hypoventilace (tj. \downarrow V_A např. na polovinu – viz rovnice alveolární ventilace) pak PAO₂ klesne (např. na polovinu – viz rovnice alveolárních plynů)
 - fakticky je pokles PaO₂ větší než nárůst PaCO₂ protože RQ = 0.8
- můžeme při hypoventilaci normalizovat PAO₂?
 - s využitím rovnice alveolárních plynů lze vypočítat jaké inspirační frakce kyslíku povede k návratu hodnot PaO₂ k normálu
 - **PAO₂ 100mmHg = (FiO₂ ?? x (760 - 47)) - (PaCO₂ 80mmHg x 1.25) = ~0.28, tj. 28%**
- příklady „čisté“ hypoventilace – **typicky extra-pulmonární**
 - porucha/útlum dechového centra v CNS
 - kongenitální, předávkování tlumivými léky a intoxikace, trauma CNS, metabolická alkalóza, encefalitidy, ...
 - neuromuskulární
 - myasthenia gravis, ALS, svalové dystrofie, cervikální spinální/míšní poškození, ...
 - hrudní stěna
 - deformity, úrazy, obezita, ...



(2) Porucha difuze jako příčina hypoxemie

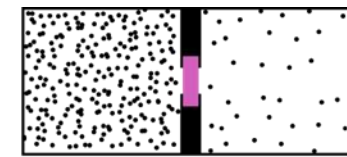
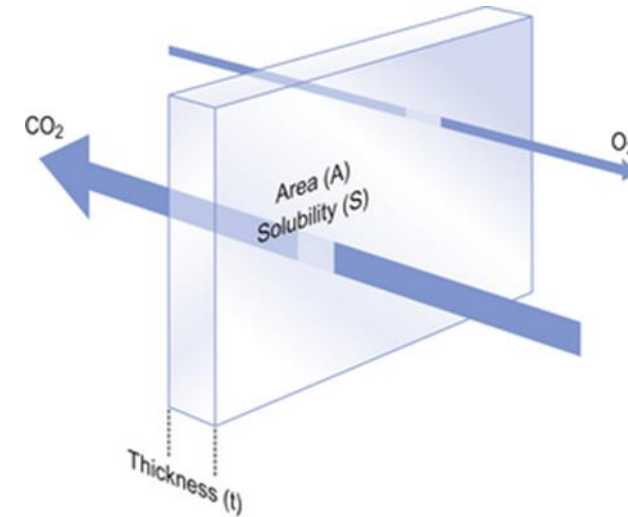
(↓ PaO₂ + normokapnie)

- patologicky připadají v úvahu dvě situace
 - (1) zkrácení času, po kterou krev setrvává v kapiláře (dané délky)
 - kyslík je „perfusion-limited“ 
 - zrychlením průtoku nebo omezením průtoku částí řečiště se zkrátí čas
 - extrémní fyzická námaha
 - blokáda části plicního řečiště (např. plic. embolie)
 - hyperkinetická cirkulace
 - levo-pravý zkrat
 - (2) ztlustění alveolo-kapilární bariéry patologickým procesem
 - akutně nebo chronicky
 - PaO₂ bývá typicky normál v klidu a hypoxemie se objevuje při námaze

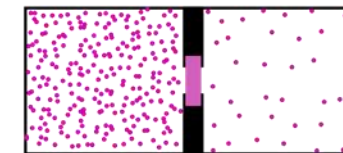
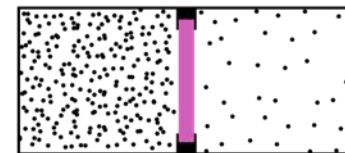


Fickův zákon/princip: $V'_{\text{gas}} = D * A * \Delta P / T$

- V'_{gas} = rychlost difuze plynu přes permeabilní membránu
- D = difuzní koeficient konkrétního plynu pro danou membránu
- A = area/plocha povrchu membrány dostupná k difuzi
- ΔP = rozdíl parciálních tlaků plynu napříč membránou
- T = tloušťka membrány

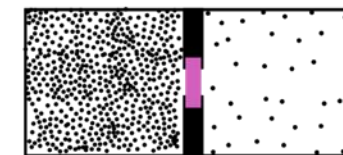
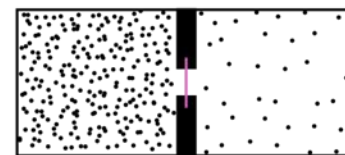


↑ A



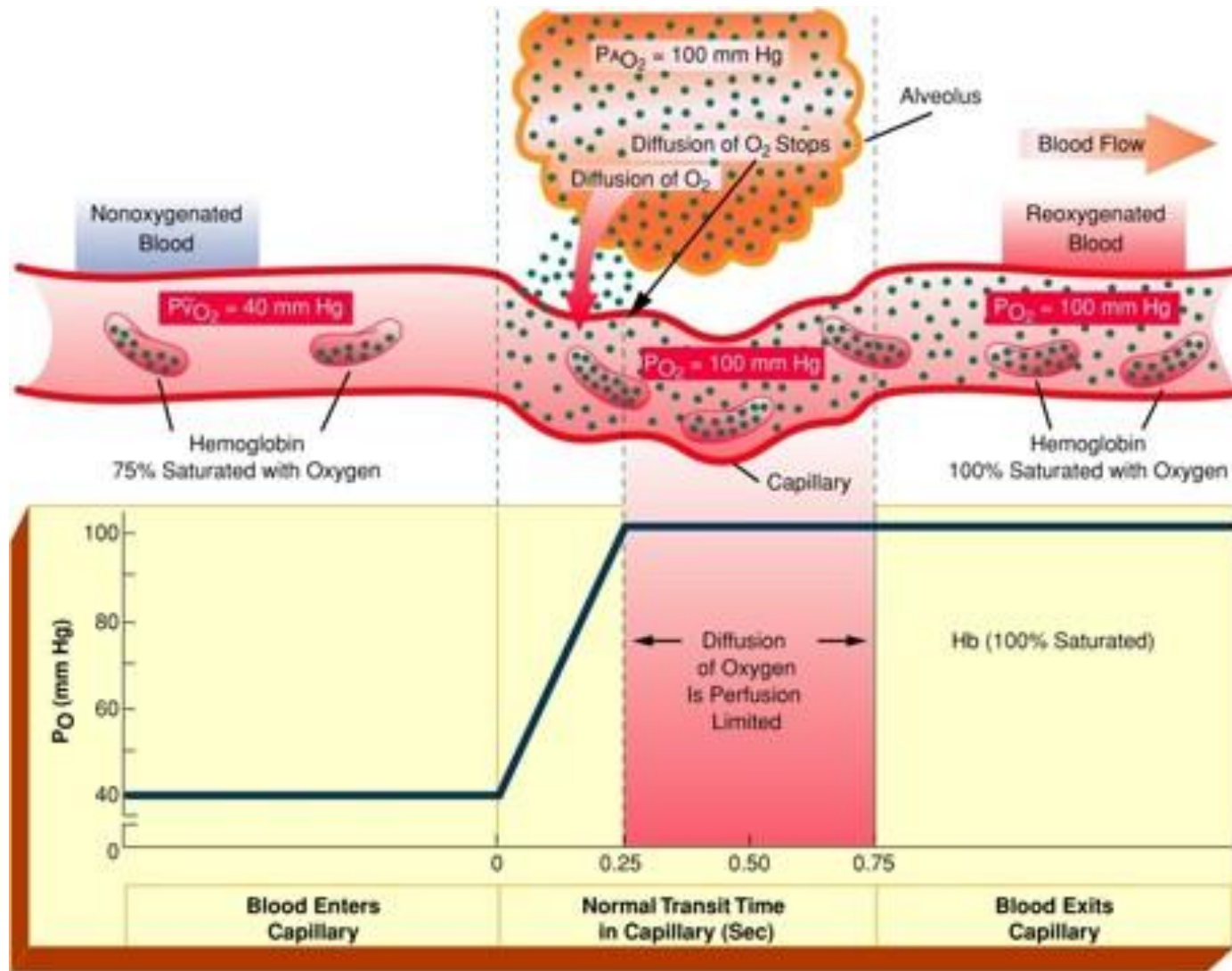
↑ D

↓ T

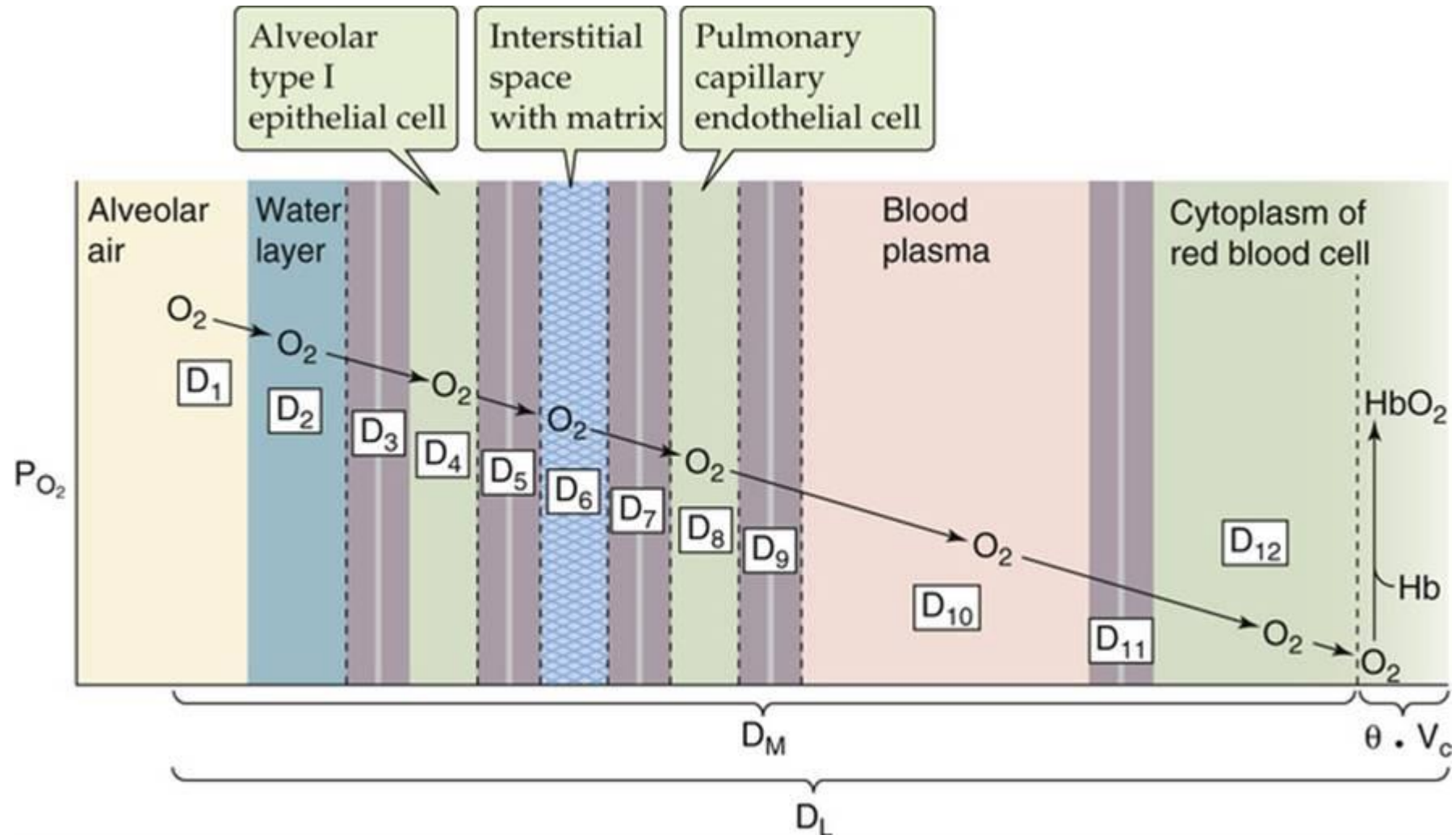


↑ ΔP

Kyslík je za normálních okolností limitován perfuzí

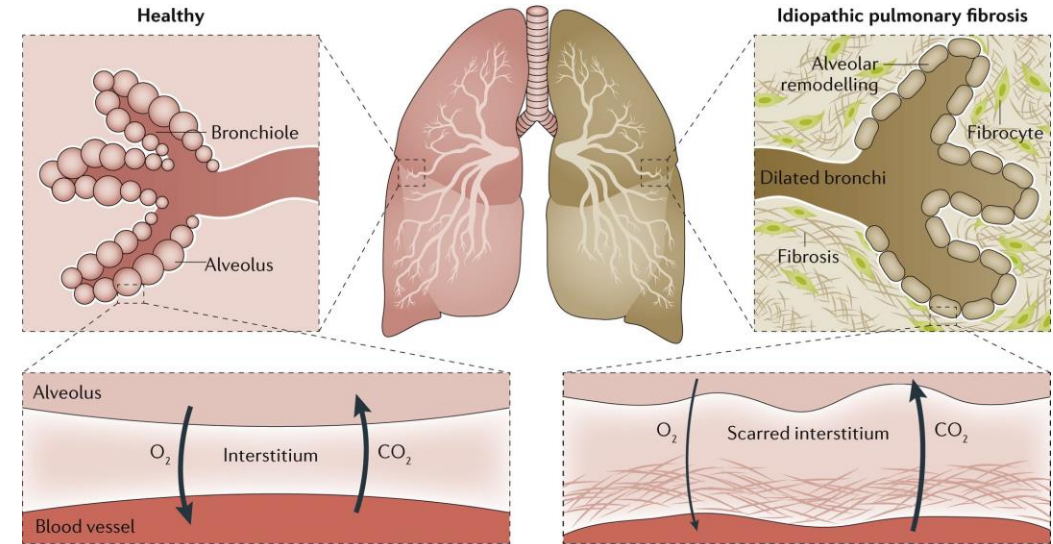


Plyny nedifundují přes homogenní bariéru



Příklady nemocí vedoucích k omezení difuze

- kyslík může být za patologických okolností „diffusion-limited“
 - nejprve při zátěži, teprve ve velmi pokročilých stádiích i při klidovém dýchání
- **difuzní intersticiální plicní nemoci**
 - idiopatická plicní fibróza
 - plicní postižení asociované s autoimunitními nemocemi
 - např. revmatická artritida, sclerodermie, ...
 - sarkoidóza
 - léky indukované
 - hypersenzitivní pneumonitida
 - pneumokoniózy
 - v důsledku inhalace látek/částic pronikajících až k parenchymu a iniciujících fibrotizaci a jizvení, např.
 - silikóza (způsobené prachem s obsahem volného krystalického oxidu křemičitého)
 - azbestóza (způsobené prachem azbestu)
 - „hornické plíce“
- manifestují se typicky námahovou dušností, suchým kašlem a paličkovitými prsty
 - rozšíření koncových článků prstů na ruku nebo na nohu zřejmě v důsledku otevření cévních spojek mezi tepenným a venózním řečištěm na základě dlouhodobé tkáňové hypoxie
 - typicky při chronických plicních nebo kardiovaskulárních nemocech
- difuzní porucha se zpravidla kombinuje VA/Q nepoměrem, protože fibrotizace zasahuje i stěny dých. cest a cév

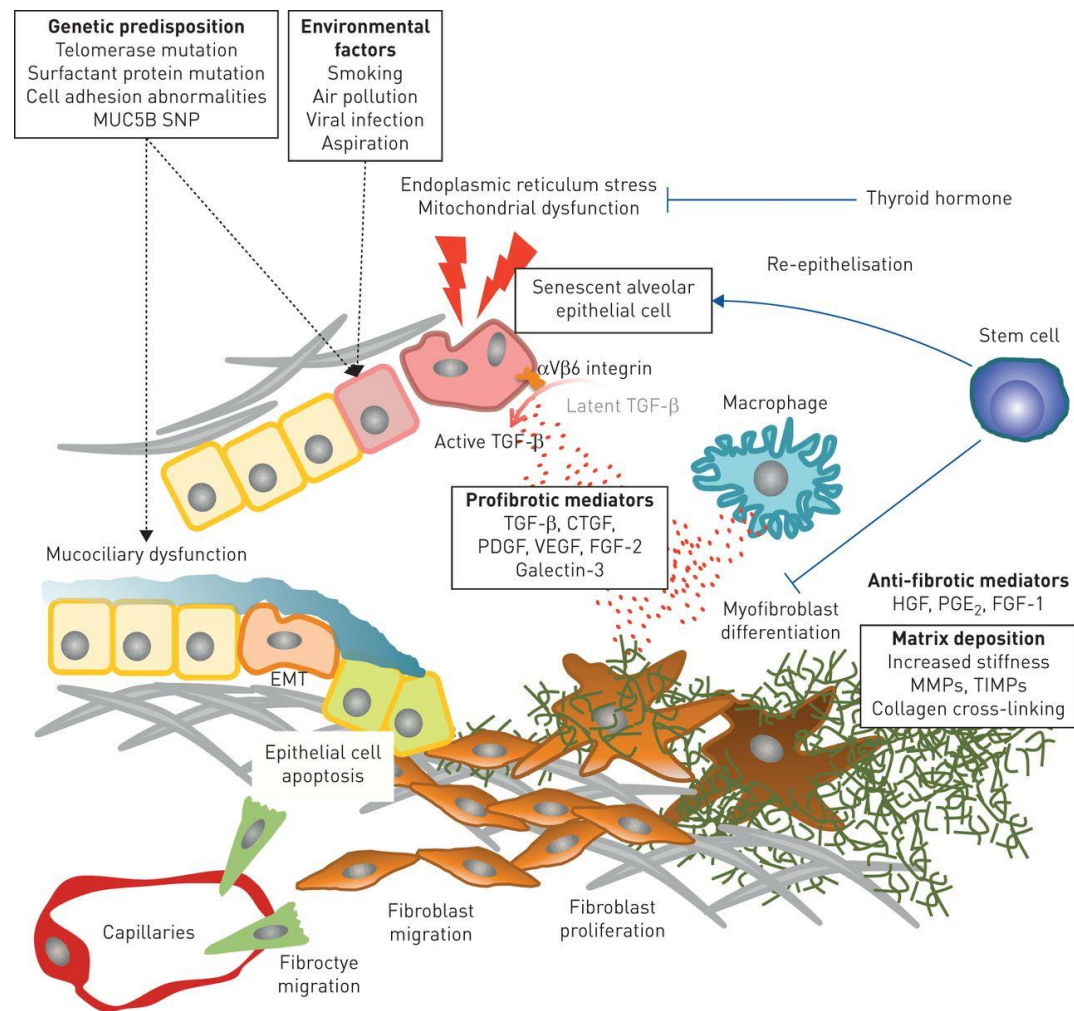


Nature Reviews | Disease Primers



Idiopatická plicní fibróza (IPF)

- onemocnění související s věkem, přičemž převážná většina jedinců je diagnostikována ve věku >60 let
- střední doba přežití 3-5 let po diagnóze
- patogeneze IPF není plně objasněna
 - současná hypotéza je, že subklinické alveolární epiteliální poškození (v kombinaci z věkově podmíněnými změnami) epiteliálních buněk u geneticky citlivých jedinců vede k aberantnímu hojení, sekreci růstových faktorů, cytokinů a chemokinů, akumulaci fibroblastů a jejich diferenciaci do myofibroblastů a ukládání extracelulární matrice (ECM)
 - příklady genů zodpovědných za predispozici
 - surfaktantový protein (SP)-C
 - mucin 5B
 - další geny podílející se na buněčné adhezi, integritě a mechanotransdukcii

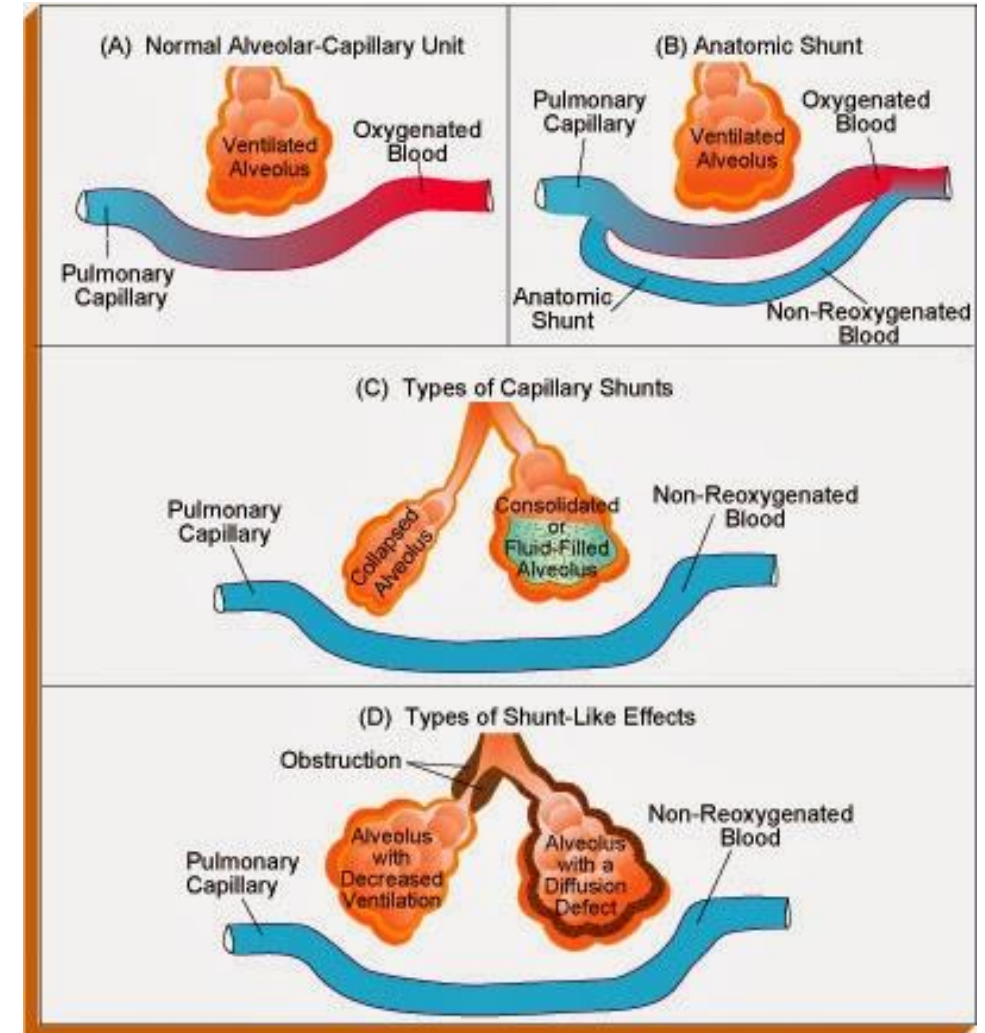


Proposed pathophysiological features of IPF: Recurrent epithelial cell injury in genetically susceptible individuals causes senescence of epithelial cells and epithelial mesenchymal transition (EMT), releasing profibrogenic mediators induces fibrocytes/fibroblasts migration and differentiation into profibrotic macrophages/myofibroblasts, resulting in aberrant matrix deposition with destructing lung architecture. SNP: single nucleotide polymorphism; TGF: transforming growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; PGE₂: prostaglandin E2; FGF-1: fibroblast growth factor-1; FGF-2: fibroblast growth factor-2; CTGF: connective tissue growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; MMP: matrix metalloproteinases; TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases.

(3) Pravolevý zkrat jako příčina hypoxemie

(↓ PaO₂ + normokapnie + velký A-a gradient)

- frakce srdečního výdeje, která obchází normální cirkulaci
 - neokysličená krev z pravostranných srdečních oddílů se dostává do levostranných a obchází respirační pásmo dýchacích cest
 - fyziologicky toto nastává v nutriční bronchiální cirkulaci a v důsledku drenáže vv. cordis minimae (Thebesii) do levé síně a dalších dutin
- **Anatomické příčiny** R-L zkratu
 - intra-pulmonální
 - pulmonální arterio-venózní malformace
 - extra-pulmonální
 - pravolevé nitro- a mimo-srdeční zkraty
 - defekty septa síní či komor (ASD, VSD)
 - otevřený ductus arteriosus (PDA)
- **Patologické „funkční“ příčiny** podporující R-L zkratování
 - neventilované alveoly
 - tekutina v alveolech
- Hypoxemie způsobená R-L zkratem typicky **nereaguje nebo jen minimálně na oxygenoterapii**

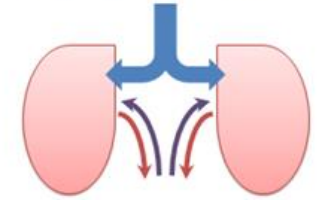


(4) Ventilačně-perfuzní nerovnováha jako příčina hypoxemie

(↓ PaO₂ + hyperkapnie)

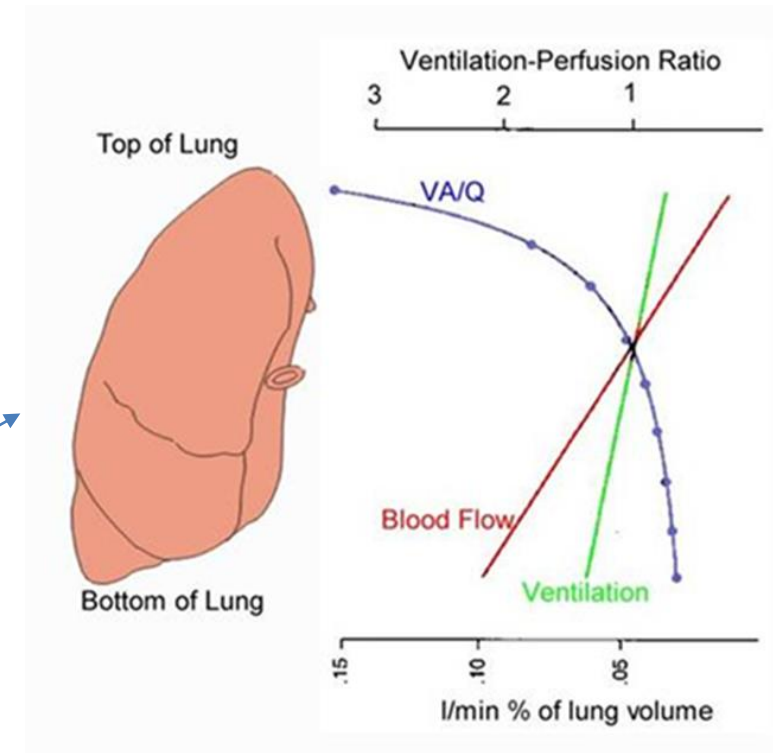
- Alveolární složení vzduchu
 - parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého v dané alveolární jednotce jsou do značné míry určeny relativní rychlostí ventilace a perfuze tohoto alveolu
- Ventilačně-perfuzní nerovnováha je zdaleka **nejčastější příčinou arteriální hypoxemie**
- Pro efektivní výměnu plynu je důležité, aby byl co nejlepší poměr mezi alveolární ventilací (V_A) a jejich perfuzí (Q)
 - v ideálním alveolu V_A/Q ratio = 1, ale ...!
- **V_A/Q' poměr není ani v alveolech zdravých plic uniformní**
 - důsledkem gravitace/hydrostatického tlaku existuje vertikální gradient distribuce krve i vzduchu v plicích
 - jak za vzpřímeného postojení (a sedu) tak vleže
 - ačkoliv platí jako pro distribuci krve tak vzduchu, že je nejnižší v apexech plic a nejvyšší při bázích plic, rozdíl je větší u krve než pro vzduch

≈ 5 l/min alveolar ventilation (V_A)



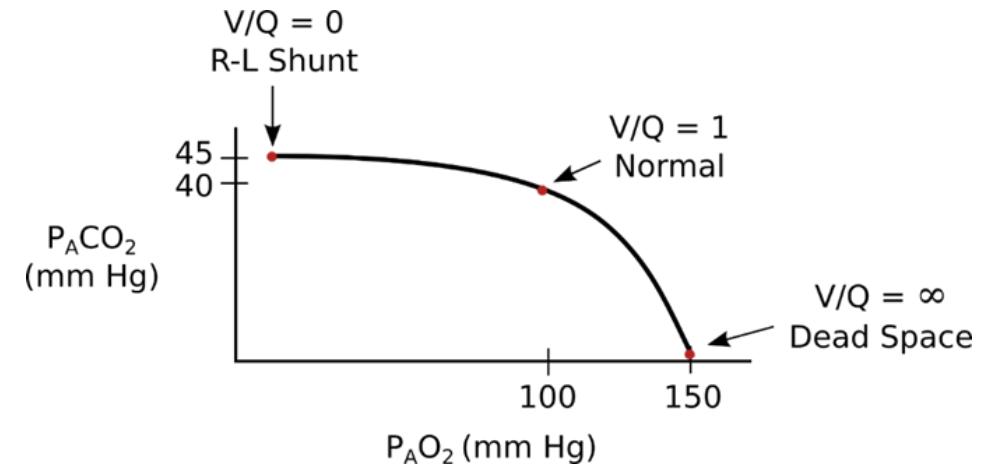
≈ 5 l/min cardiac output
Lung capillary perfusion (Q_c)

When V_A:Q_c ≠ 1 expect dyspnoea

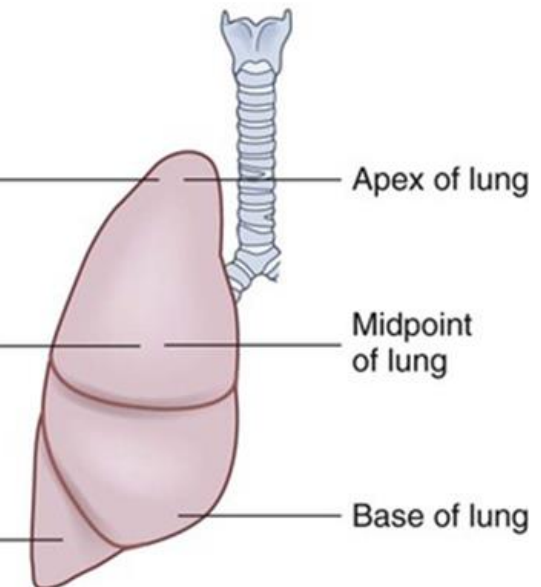


Vztah mezi ventilací a perfuzí ve zdravé plicí

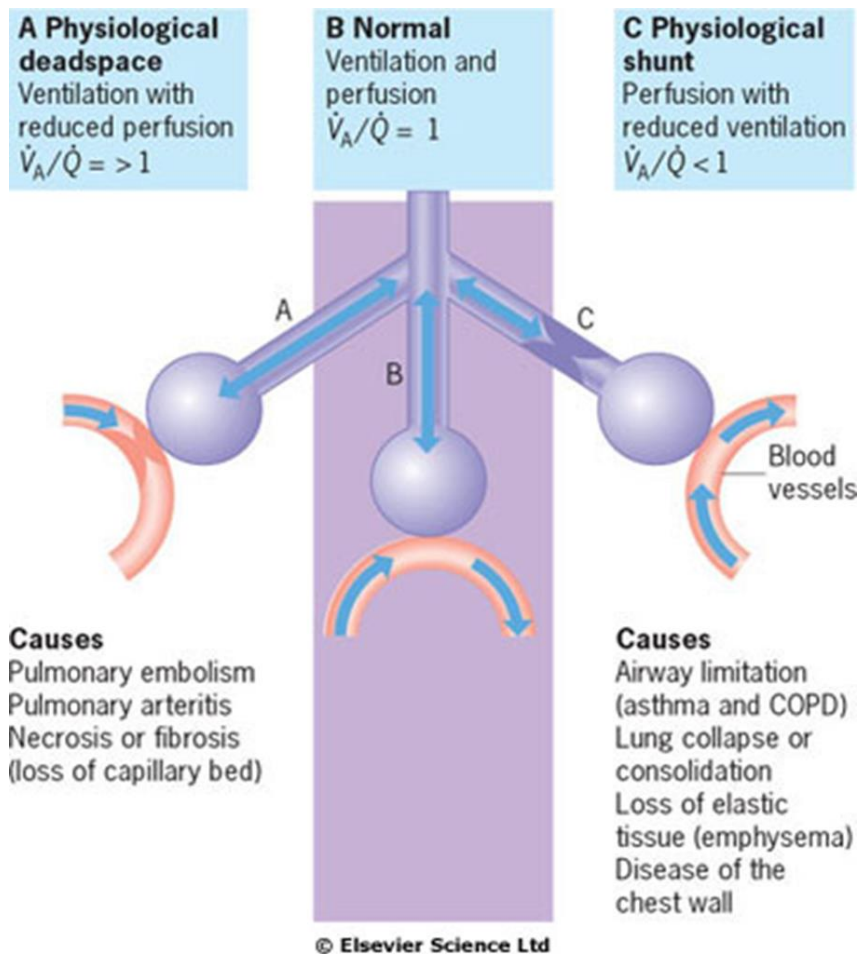
- Variabilita V_A/Q poměru vede k jisté míře nepoměru oběma směry, tj. ku
 - fyziologickému „mrtvému prostoru“ v apexech plic (max. $V_A/Q = 3.3$)
 - fyziologickému „zkratu“ při bázích plic (min. $V_A/Q = 0.7$)
 - \downarrow PAO_2 , \uparrow $PACO_2$ and \downarrow pH
- Krev z různých zón se míchá, nicméně vzhledem k distribuci perfuze směrem k bázím plic je **efekt V_A/Q nepoměru z oblastí blíže bázím plic největší**
 - alveoly s nižším V_A/Q (směrem k plicním bázím s většinou perfuze) ovlivňují arteriální PaO_2 více (**$PaO_2 \sim 97$ mmHg**)
 - ALE protože ventilace se tak významně neliší mezi zónami plic, je PO_2 vydechovaného alveolárního vzduchu ~ 100 mmHg!!!



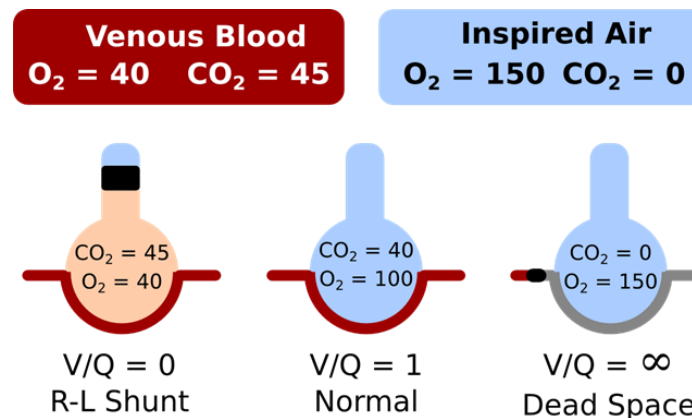
V/Q	PaO ₂	PaCO ₂
3.3	132	28
1.0	108	39
0.63	89	42



Plicní nemoci/stavy vedoucí k V_A/Q nepoměru

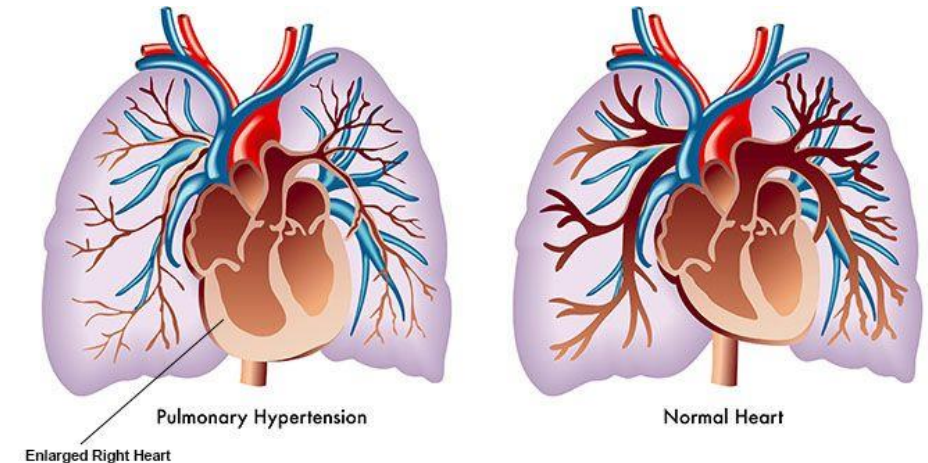
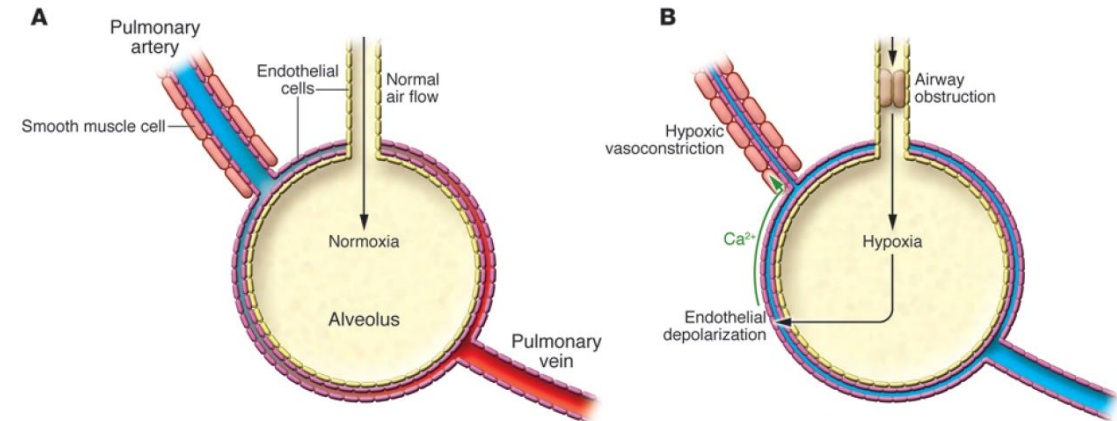


- celá řada nemocí/stavů vede k V_A/Q nepoměru s převahou patologie v jednom či druhém směru
- $\uparrow V_A/Q$ (\uparrow **mrtvý prostor**)
 - např. plicní embolie, onemocnění stěny cév, částečně emfyzém
 - důsledek $\uparrow V_A/Q$ může být většinou alespoň částečně normalizován kompenzatorní hyperventilací normálně perfundovaných alveolů
 - alveolární hyperventilace redukuje alveolární PCO_2 a díky intenzivní difuzi CO_2 se snižuje obsah oxidu uhličitého v krvi (hypokapnie)
- $\downarrow V_A/Q$ (\uparrow **plicní zkrat**)
 - CHOPN s převahou chron. bronchitidy, astma, kolaps plíce nebo atelektáza, částečně emfyzém, ...
 - důsledek $\downarrow V_A/Q$ nemůže být efektivně kompenzován hyperventilací a dochází vzestupu alveolárního a arteriálního PCO_2 (hyperkapnie) samozřejmě společně s hypoxemií
 - nízký alveolární PO_2 vede k **vasokonstričnímu reflexu**



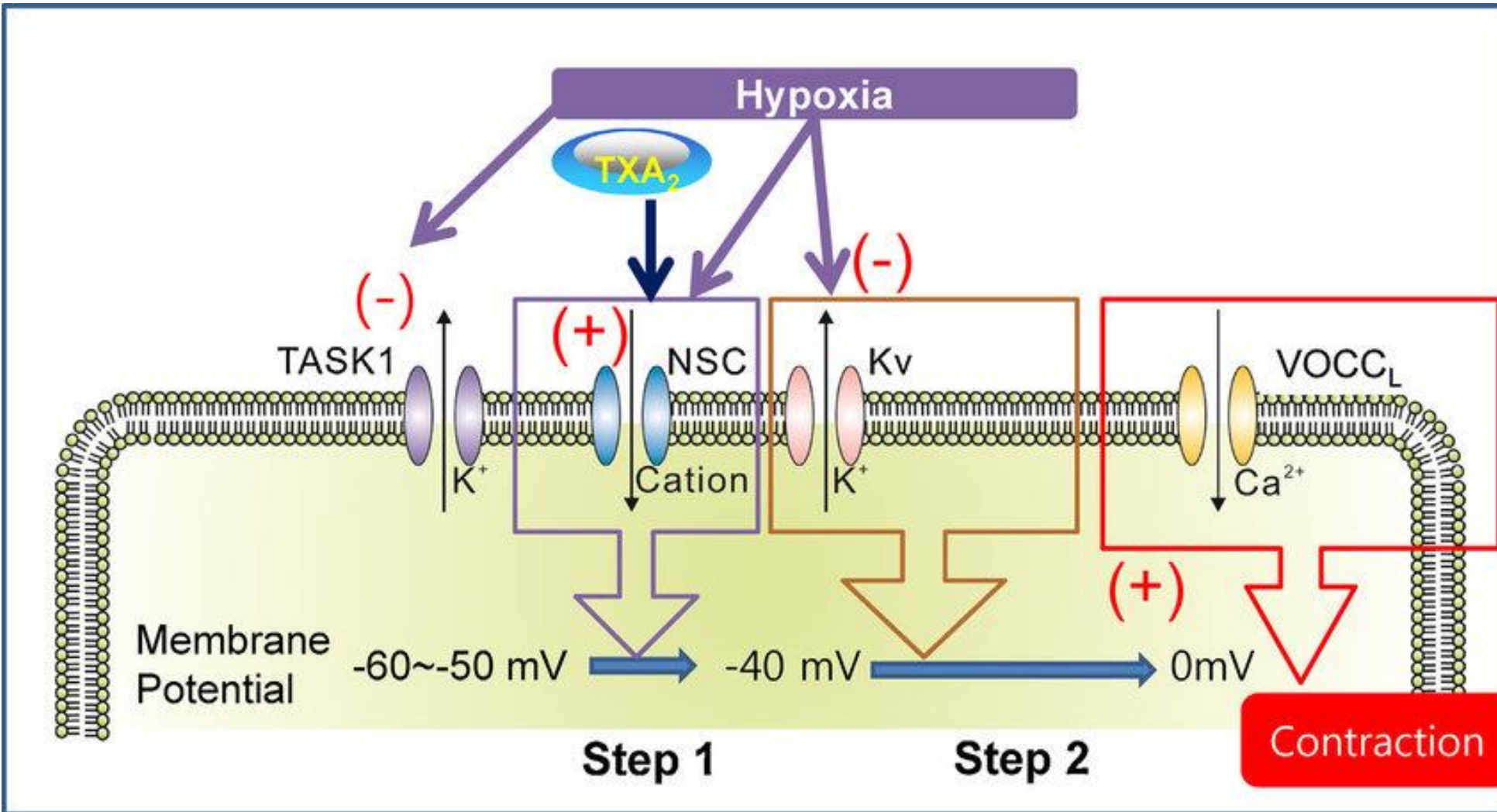
Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV)

- fyziologický fenomén při němž se malé plicní arterie (arterioly) kontrahují vlivem **alveolární hypoxie** (\downarrow PAO₂)
 - což nastává **při „čisté“ hypoventilaci** z mimo plicních příčin a při \downarrow V_A/Q poměru
 - typicky u obstrukčních nemocí typu CHOPN s převahou chron. bronchitidy a astmatu
 - mimoplicní důvody hypoventilace mohou být přechodné a oxygenoterapií či mechanickou podporou ventilace lze rychle stav normalizovat
 - \downarrow VA/Q poměr rezistentní ke kompenzační hyperventilaci – větší ventilace dobře ventilovaných alveolů nemá smysl, krev je už tak plně saturována (viz vazebná/disociační křivka hemoglobinu)
- HPV je jakousi optimalizací \downarrow V_A/Q specifickou pro plicní cirkulaci
 - všude jinde hypoxie vede k dilataci
 - cévy přiléhající hypoventilovaným alveolům se kontrahují a takto se divertuje krev do lépe ventilovaných oblastí plic (pokud takové existují – viz chron. bronchitida) s cílem zvýšit VA/Q poměr a systémovou dodávku kyslíku
- primární smysl HPV je asi ve fetální cirkulaci
 - HPV udržuje perfuzi mimo in utero neventilovanou plíci a směřuje ji do levostranných srd. oddílů a systémové cirkulace
- avšak dlouhodobě vazokonstrikce zvyšuje afterload pro pravé srdce a vyvíjí se **plicní hypertenze a cor pulmonale** (viz poruchy plicní perfuze)
- mechanismus HPV
 - v odpovědi na alveolární hypoxii se v mitochondriích dynamicky mění produkce ROS (reactive oxygen species) a s tím spřažená redoxní aktivace hladkých svalových bb. ve stěně plicních cév
 - dochází k inhibici K⁺ kanálů, depolarizaci hl. sv. bb., aktivaci napětově řízených Ca⁺⁺ kanálů a zvýšení intracel. kalcia, což vede k vazokonstrikci
 - trvalejší hypoxie aktivuje rho kinázu, zesiluje vazokonstrikci a stimulací hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α vede cévní remodelace v plicním řečišti
 - konstrikce prekapilárních sfinkterů arteriol a hypertrofie jejich cévní stěny se projeví **plicní hypertenzí** (prekapilární) a následně remodelace pravého srdce (koncentrická hypertrofie) – **cor pulmonale**

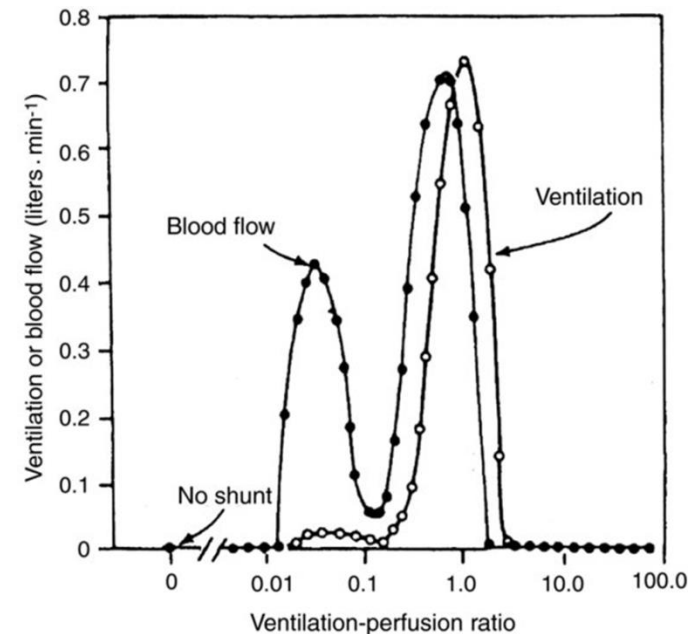
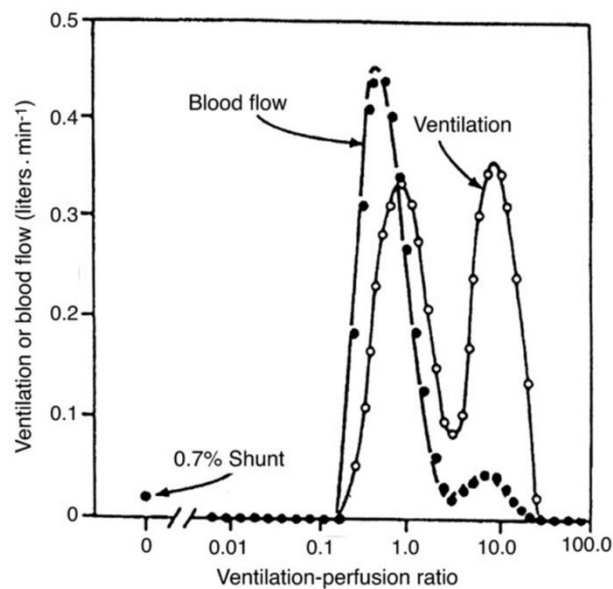
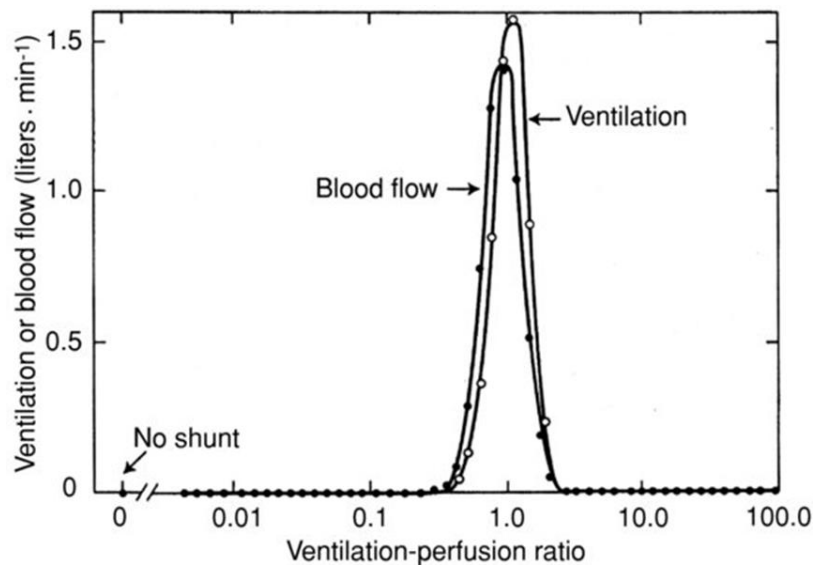


Mechanismus HPV

The current model of the cellular mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a rat pulmonary artery (PA). Relevant ion channels are displayed. Under normoxia, the membrane potential of the smooth muscle of the PA is held at approximately -50 mV because of the TASK-like background current of a K^+ channel. Hypoxic conditions initially decrease TASK activity. When combined with TXA_2 , activation of NSC induces membrane depolarization up to the threshold voltage for activation of K_v channels (Step 1). In addition to the NSC activation, hypoxic inhibition of the K_v current further depolarizes the membrane potential (Step 2). As the membrane potential depolarizes above -40 mV, the activation of $VOCC_L$ eventually allows for Ca^{2+} influx for contraction of smooth muscles. K_v , voltage-gated K^+ channel; NSC, nonselective cation channel; TASK-1, background-type K^+ channel with a two-pore domain (K2P); TXA_2 , thromboxane A₂; $VOCC_L$, voltage-gated L-type Ca^{2+} channels.

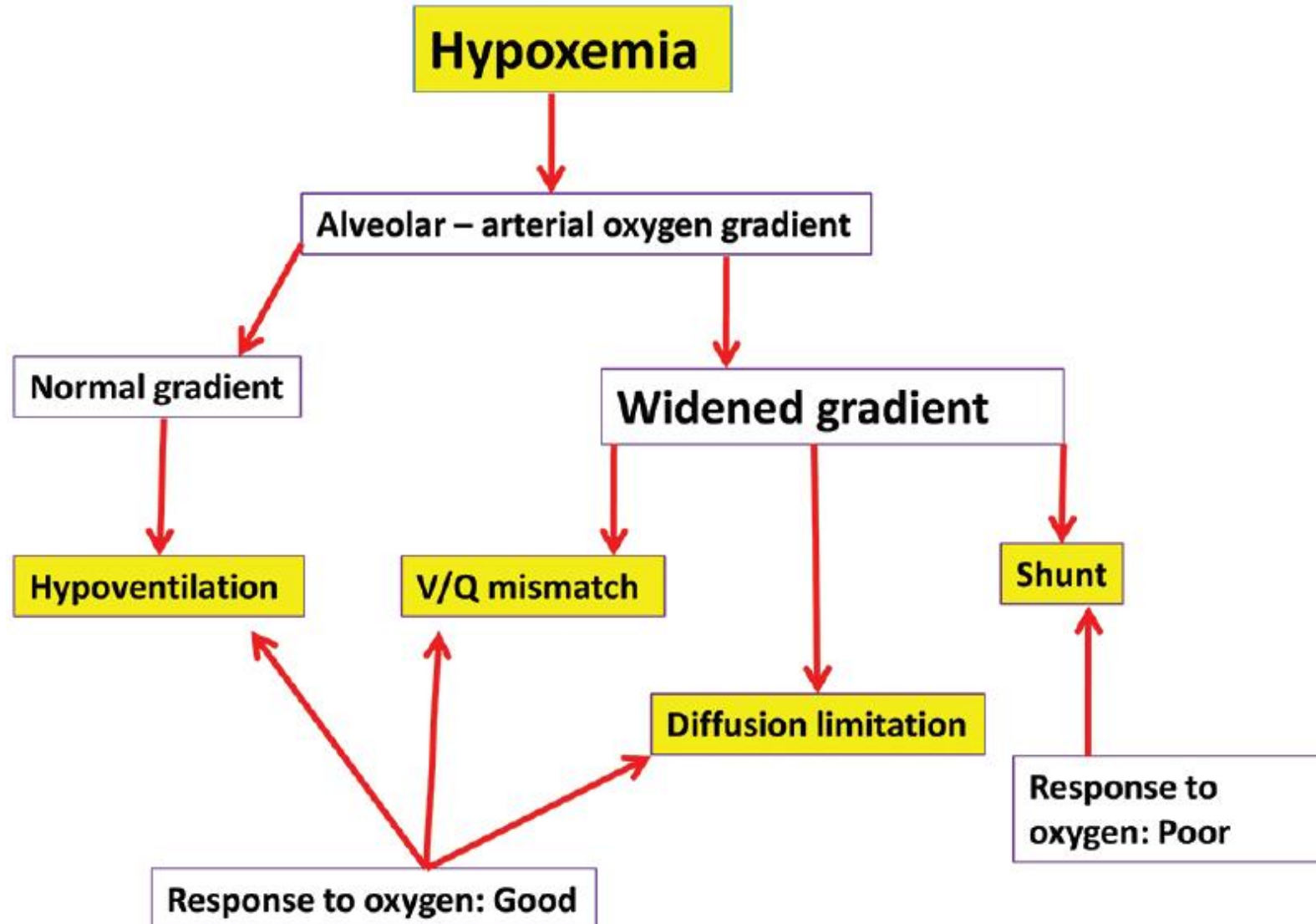


Příklady ventilačně – perfuzních (ne)poměrů

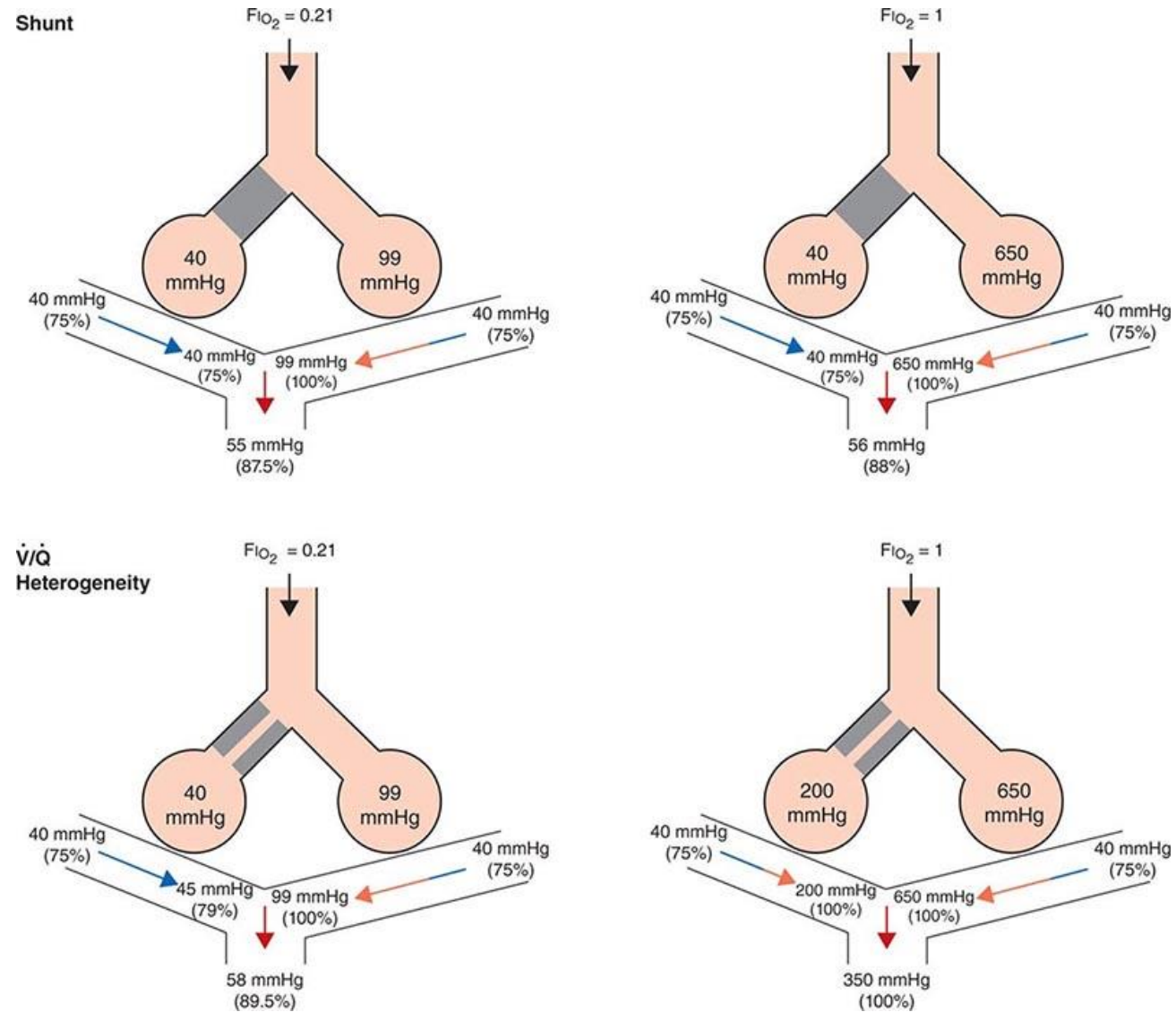


V_A and Q measured with the multiple inert gas infusion technique. [Left] healthy subject, [Middle] COPD type A (i.e. emphysema), [Right] COPD type B (i.e. chronic bronchitis).

Dif. dg. hypoxemie



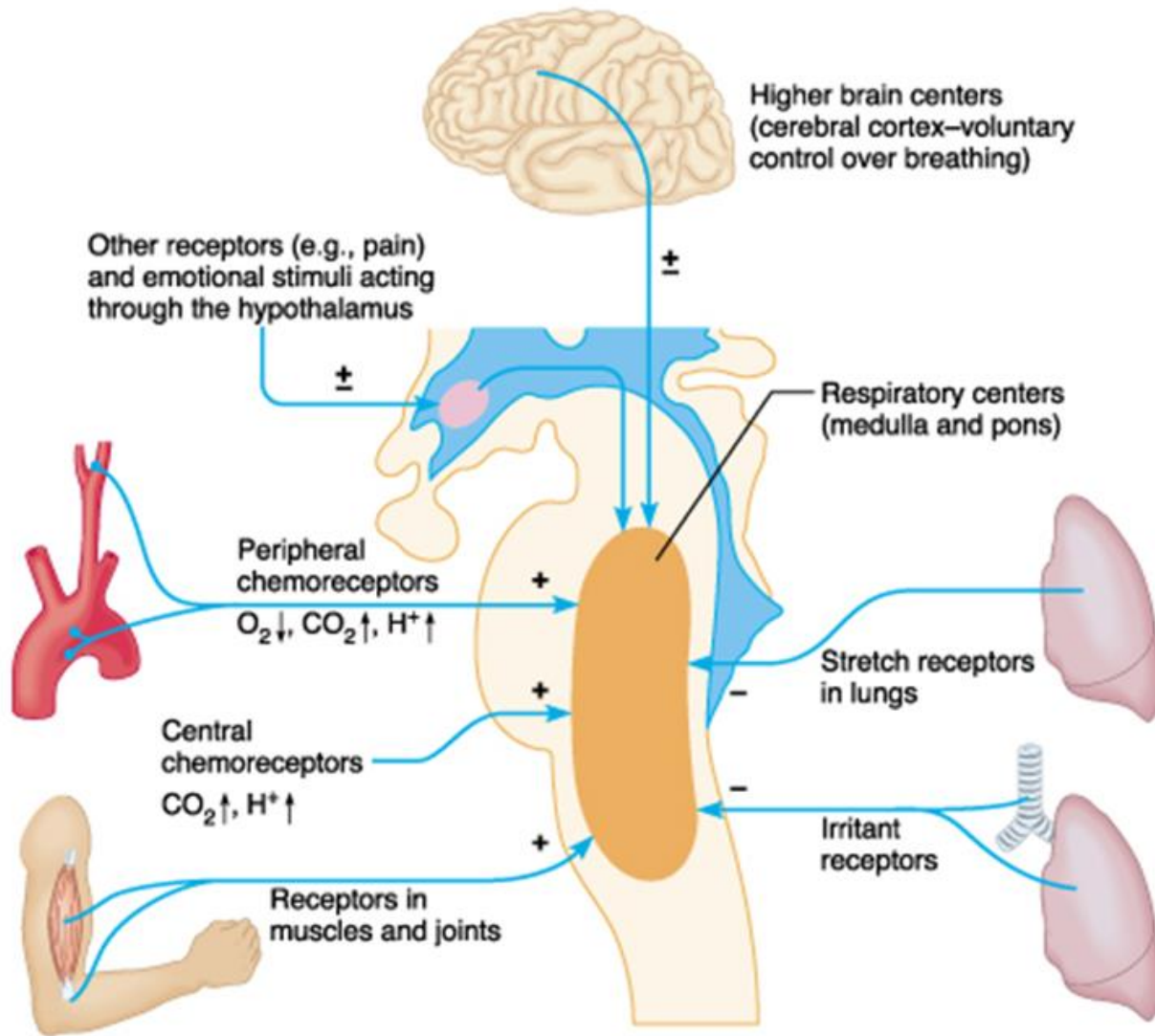
Arteriální hypoxemie refrakterní k zvýšení inspirační frakce O_2



KONTROLA RESPIRACE & JEJÍ PORUCHY

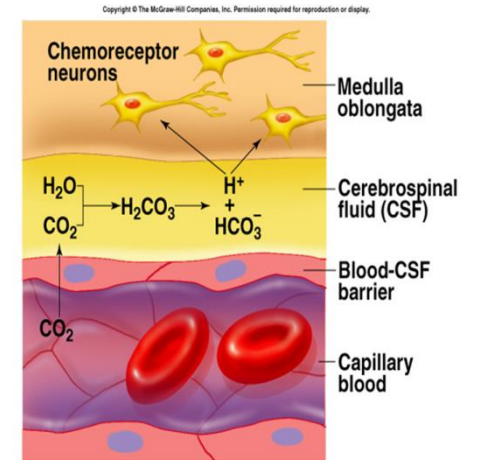


Kontrola respirace



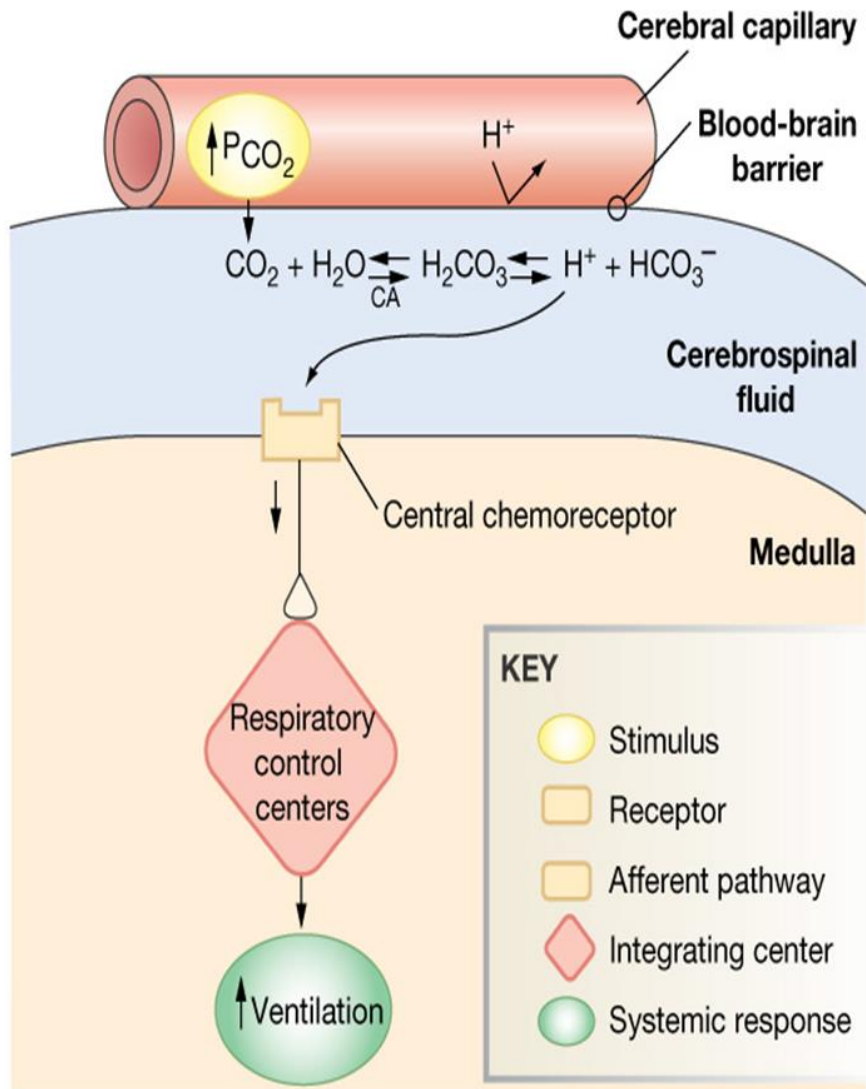
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- centrální chemoreceptory v medulla oblongata



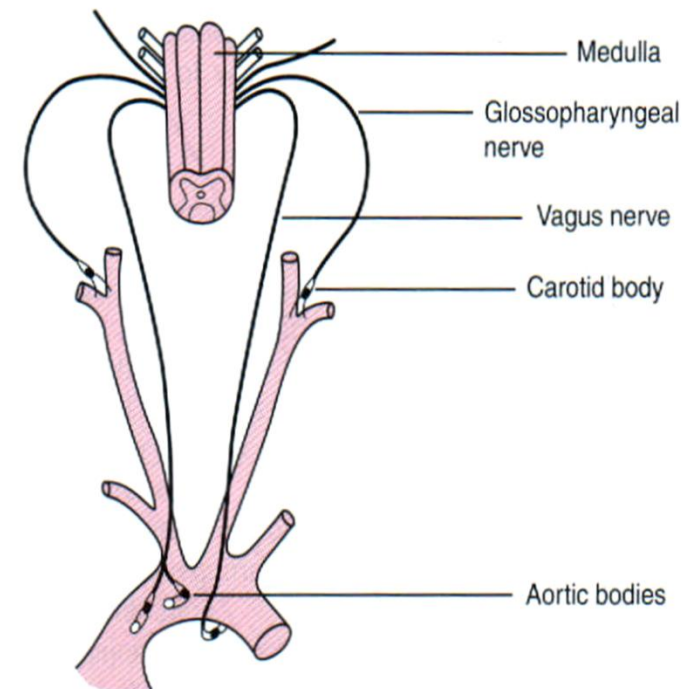
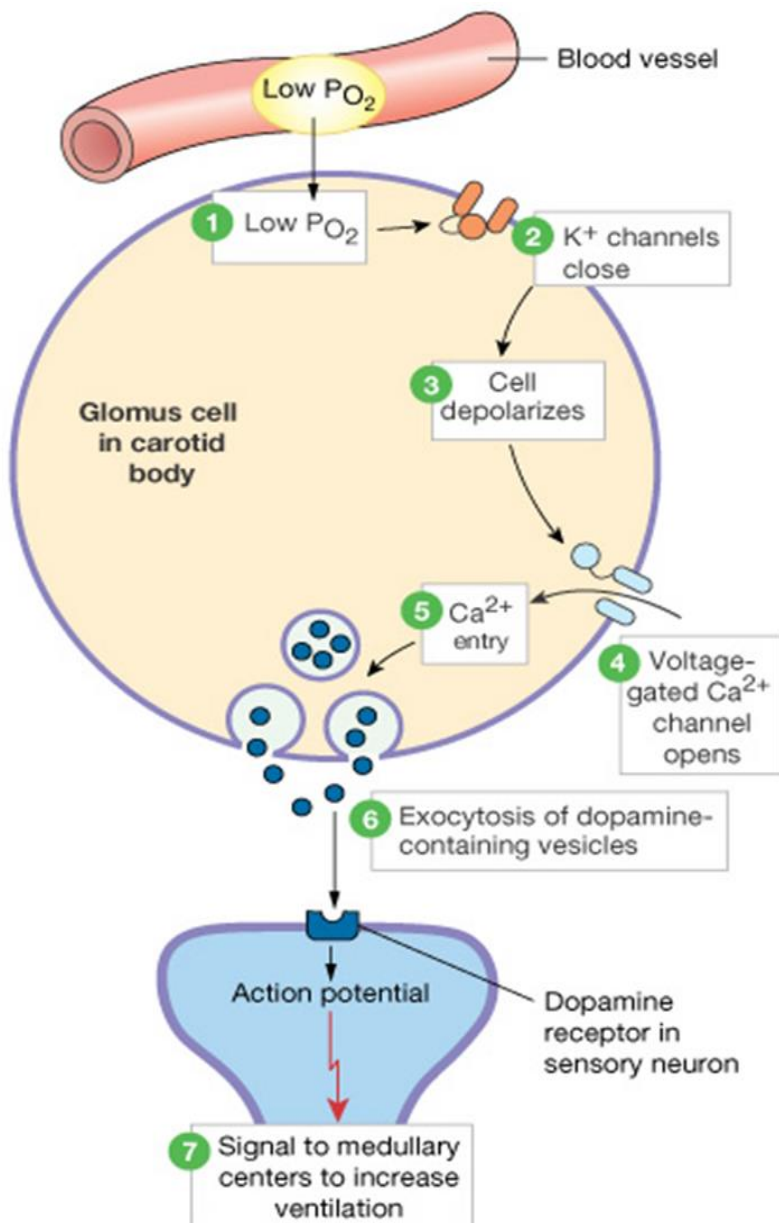
- periferní chemoreceptory v oblouku aorty a glomus caroticum (via n. glossopharyngeus a n. vagus)
 - aktivní při $\downarrow PaO_2$ ($<10kPa$)
 - k jejich aktivaci ale přispívá významně také hyperkapnie
- plicní mechanoreceptory

Centrální chemoreceptory



- sensitivní ke $\uparrow PaCO_2$ (a násl. tvorbě H^+ v cerebrospinálním moku)
- H^+ neprostupuje hematoencefalickou bariérou a tudíž odpověď na primárně metabolickou acidózu je opožděná
 - vzestup $[H^+]$ při metabolické acidóze (např. diabetická ketoacidóza) vede ke zvýšení ventilace (pomalé ale hluboké dýchání Kussmaulovo) a násl. poklesu $PaCO_2$
 - významně se uplatňují také periferní chemoreceptory
- velmi pohotová reakce na akutní nebo intermitentní hyperkapnii
- při chronické hyperkapnii se reakce snižuje, protože dochází ke kompenzatornímu $\uparrow HCO_3^-$ v cerebrospinální tekutině a tedy „pufrování“
 - problém u COPD
 - pacienti s chron. bronchitidou se „adaptují“ na hyperkapnii a hyperventilace ustupuje
 - v této fázi se stává hypoxemie hnací silou respirace
 - a tím pádem musí být velká obezřetnost při oxygenoterapii, protože zvýšení PaO_2 může snížit respirační úsilí a dále zvýšit $PaCO_2$
 - se všemi důsledky pro ABR

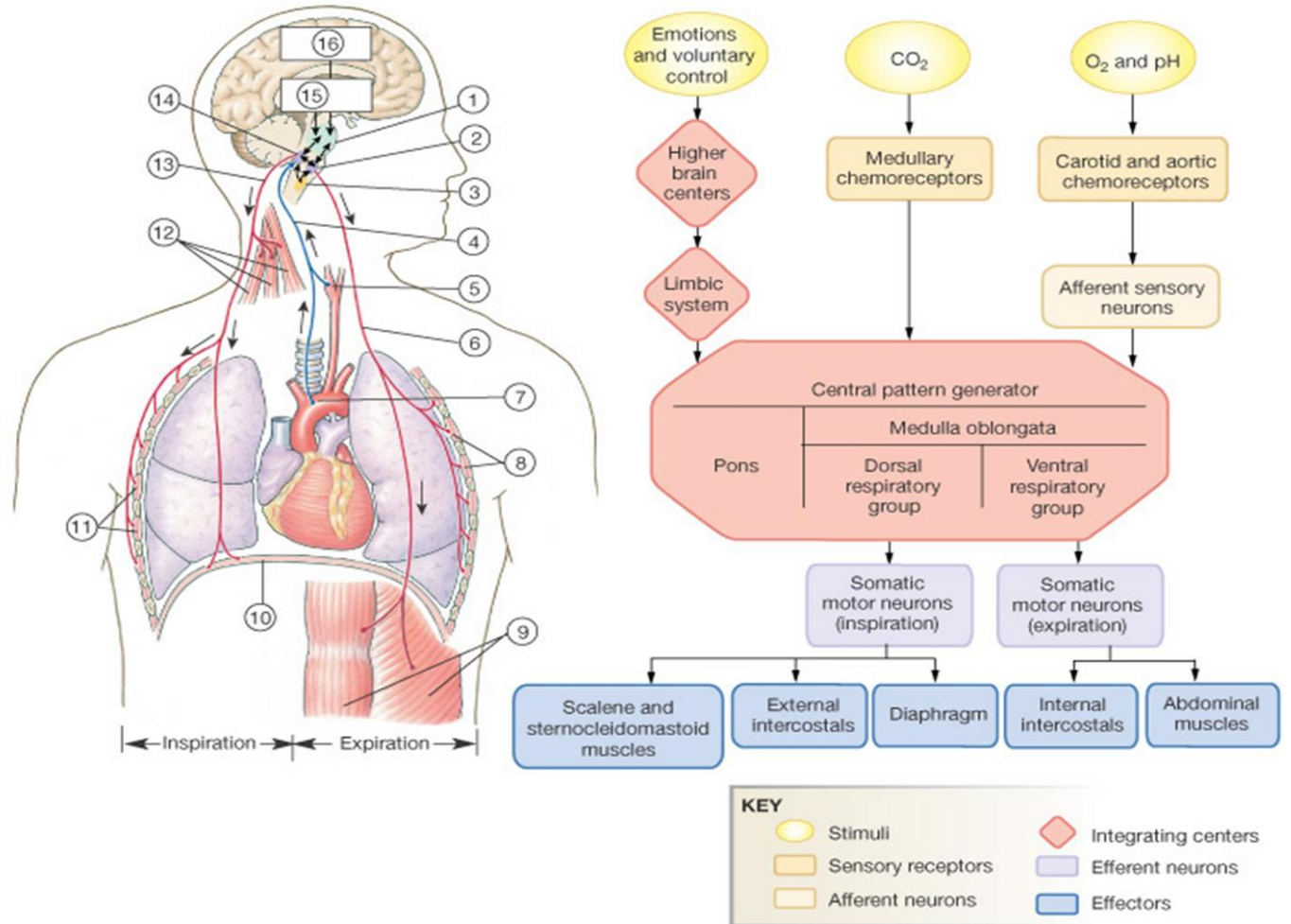
Periferní chemoreceptory – „kyslíkové senzory“

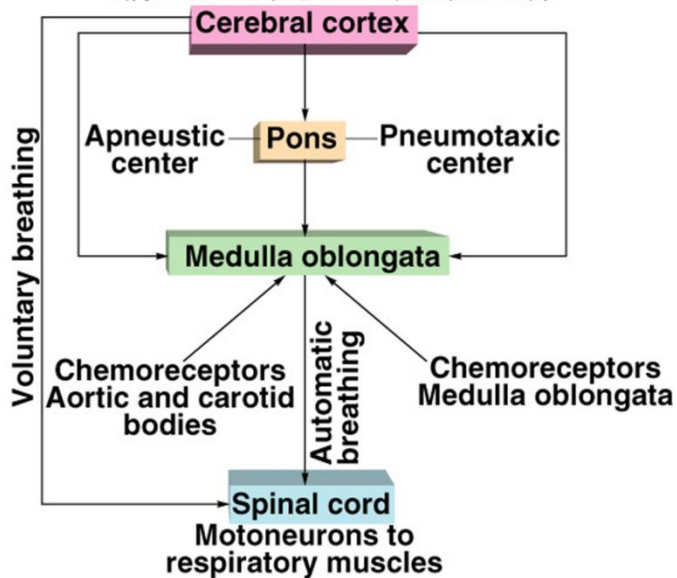


- Glomus caroticus a aortální tělíska jsou senzitivní ke změnám PaO_2 a změnám pH
 - pokles O_2 v těchto buňkách vede k uzavěru K^+ kanálů → depolarizace → ↑ intracelulárního Ca^{2+} → excitace → aktivace respiračního centra
- Pokud není hypoxemie provázena hyperkapnií, aktivace těchto sensorů nastává při $PaO_2 < 7,3$ kPa (55 mmHg)

Respirační stimuly

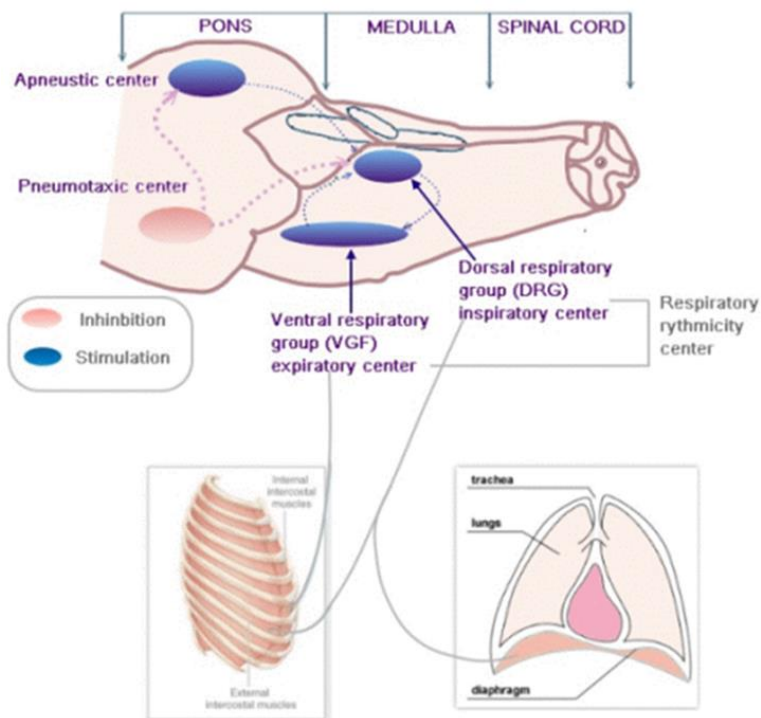
- koordinované periodické respirační pohyby jsou výsledkem rytmické aktivace ve vzájemně propojených neuronech mozku kmene (medulla oblongata) tvořících **respirační centrum**
 - cestou n. frenicus a interkostálních nervů inervujících dýchací svaly (jak hlavní tak pomocné)



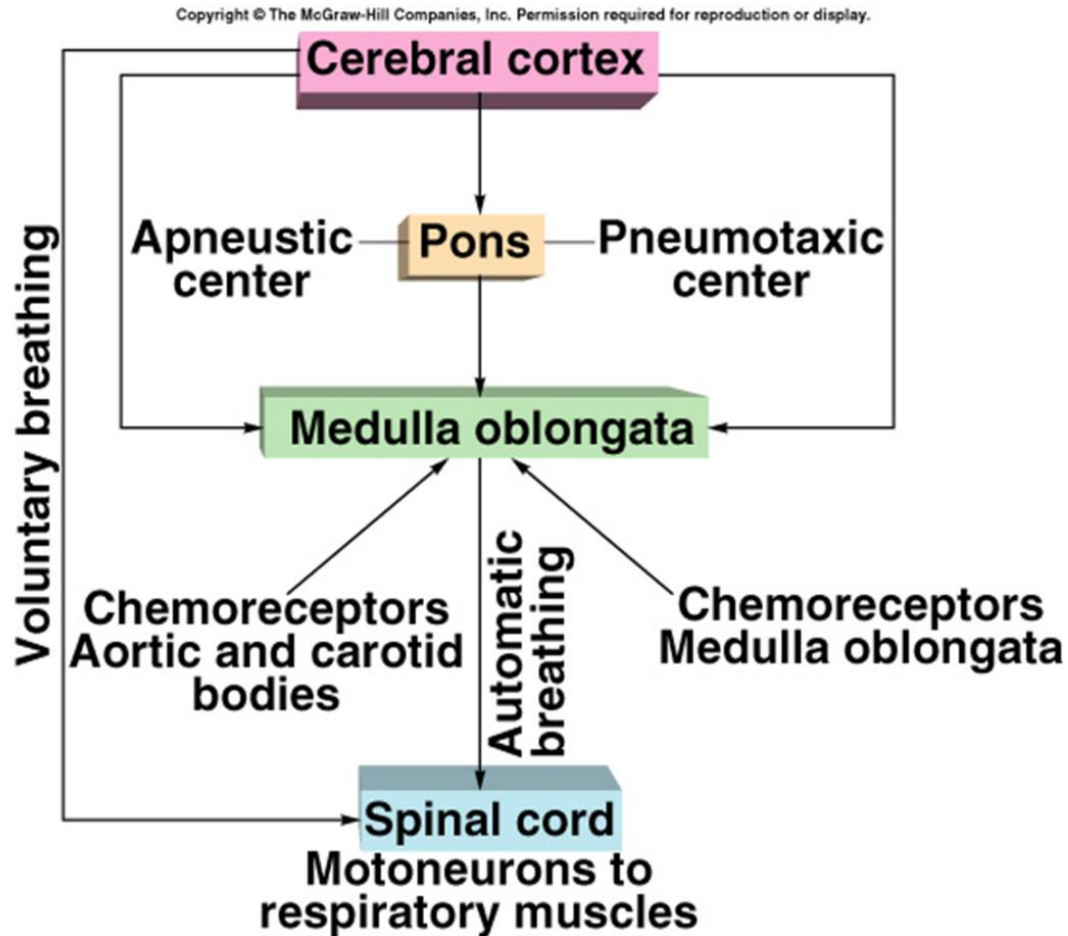


Respirační centra

- (1) Medulla oblongata – řídí klidovou respiraci a rovněž usilovné dýchání
 - respirační centrum je tvořeno několika skupinami neuronů:
 - základní automatický rytmus dýchání je determinován aktivitou Dorzální Respirační skupiny (Group) neuronů (**DRG**)
 - inspirační neurony – eferentní impulsy jdou k bránici interkostálním svalům
 - DRG také získává aferentní podněty z periferních chemoreceptorů a některých plicních receptorů
 - Ventrální skupina (Group) neuronů (**VRG**) obsahuje inspirační i expirační neurony, které jsou neaktivní při normální ventilaci
 - až zvýšená ventilace vede k jejich aktivaci
- (2) Pons – dvě centra (pneumotaktické a apneustické), která mohou modulovat hloubku ventilace a její frekvenci
 - apneustické centrum - podporuje inspiraci aktivitou inspiračních neuronů
 - pneumotaxic centrum – antagonizuje apneustické centrum a inhibuje inspiraci
- (3) Ventilace může být modulována rovněž kortexem, limbickým systémem a hypothalamem (emoce a nemoci)



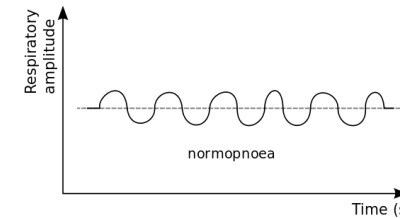
Respirační centra



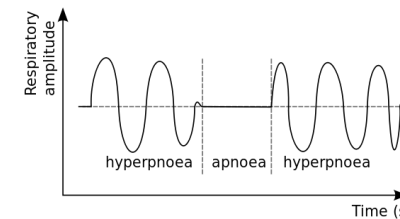
- Respiratory centre is formed by several groups of neurons:
 - The basic automatic rhythm of respiration is due to activity of Dorsal Respiratory Group (DRG) — inspiration neurons – efferent impulses go to diaphragm and inspiration intercostal muscles
 - DRG also obtain afferent stimuli from the peripheral chemoreceptors and several pulmonary receptors
 - Ventral Respiratory Group (VRG) contains both inspiration and expiration neurons
 - inactive during normal ventilation, increased ventilation leads to their activation
- Medulla
 - quiet inspiration
 - —effort inspiration and forced expiration
- Pons - Pneumotaxic and apneustic centres can modulate depth of ventilation and its frequency
 - Apneustic centre:
 - supports inspiration by the activity of inspiration neurons
 - Pneumotaxic centre:
 - antagonises apneustic centre
 - inhibition of inspiration
- Ventilation can be modulated by cortex, limbic system and hypothalamus (emotions and diseases).

Apnoe a periodické dýchání

- apnoe = zástava dýchání na určitou dobu
 - dýchací svaly se nepohybují, vzduch neproudí, plicní objemy zůstávají stabilní
 - nicméně v respiračním pásmu nadále dochází k výměně plynů a rovněž buněčná respirace probíhá
- periodické dýchání = klastry dechů (min. 20s) přerušované intervaly apnoe (min. 3s)
- příčiny/klasifikace
 - volně dosažení u trénovaných osob
 - free diving, až >4 minuty
 - lékově navozená nebo důsledek neurologického onemocnění nebo traumatu
 - Biotovo dýchání
 - při meningitidě, encefalitidě nebo otravě alkaloidy či opiáty
 - spánková apnoe
 - centrální apnoické syndromy resp. periodické dýchání
 - idiopatické
 - Cheyne-Stokesovo dýchání
 - » pacienti se srdečním selháním (zejm. HFrEF)
 - » patofyziologie komplikované (kombinovaný důsledek zvýšeného nitrohrudního tlaku při plicní kongesci a dilataci LA), útlumu dech. centra déledobou hyperkapnií aj.)
 - „high altitude-induced periodic breathing“
 - nezralí novorozenci - častá příčina náhlých úmrtí ve spánku (Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) neboli „cot death“)
 - periferní obstrukční
 - mechanicky navozená – viz dále OSA

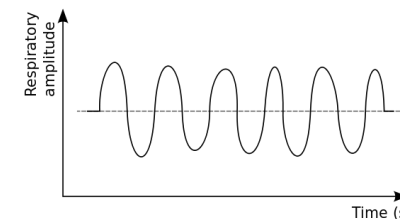


Normal respiration



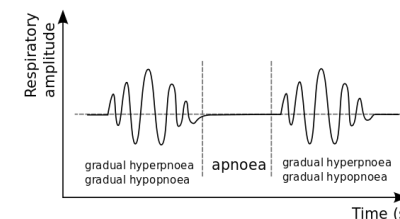
Biot's respiration

- aka ataxic respiration
- Periodic breathing: hyperpnoea (or normopnoea) and apnoea
 - Poor prognosis
 - Neuron damage



Kussmaul breathing

- Metabolic acidosis (Diabetes mellitus)
 - Hyperpnoea
- K = Ketones (Diabetic ketoacidosis)
U = Uremia
S = Sepsis
S = Salicylates
M = Methanol
A = Aldehydes (U)
L = Lactic acid/Lactic acidosis

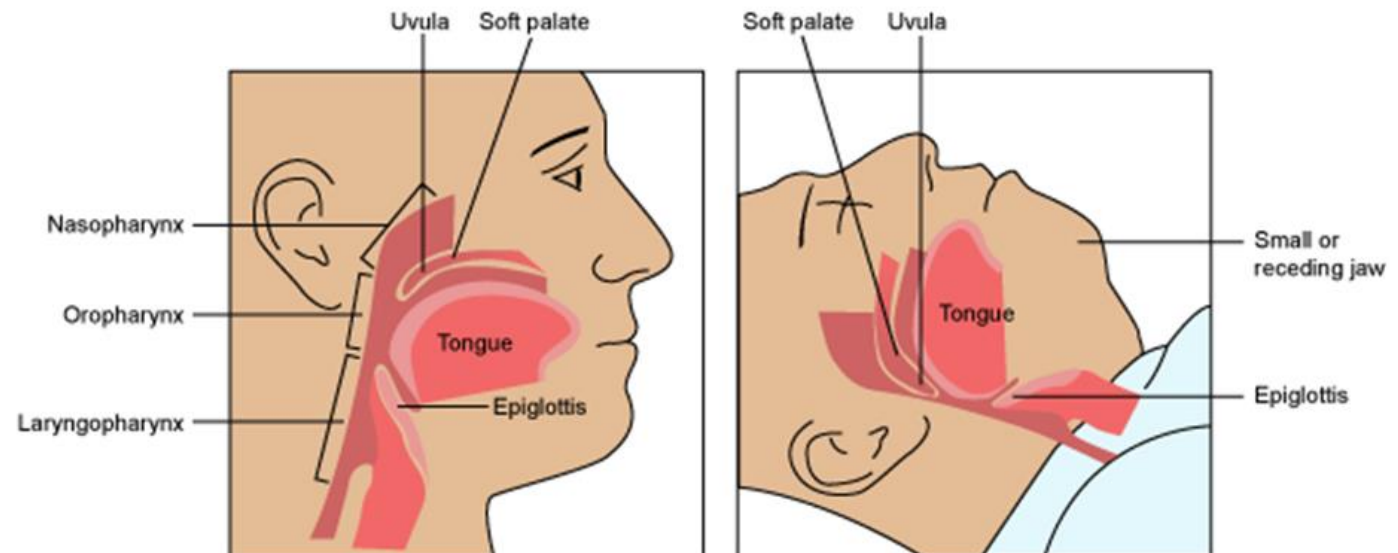


Cheyne-Stokes respiration

- Periodic breathing: Gradual hyperpnoea/hypopnoea and Apnoea
- Sleep/Hypoxemia/Drugs
- Hypoperfusion of the brain (respiratory center)

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

- periodický kolaps a obstrukce dýchacích cest během spánku
 - dýchání se typicky zastavuje na několik sekund (apnea 10 - 60s)
 - s různou periodicitou - může se objevit až 30 – 60-krát za hodinu
 - normální dýchání se obnovuje typicky s hlasitým zalapáním po dechu, které imituje chrápání nebo dušení
 - postihuje cca 4% lidí středního věku
- během apnoe se hluboký spánek mění na lehký
 - objektivní důsledky: denní ospalost, ranní bolesti hlavy, poruchy paměti, změny nálady, hypertenze
- OSA typicky nediodagnostikována, i když dnes již větší povědomí díky „spánkové medicíně“
- dispozice:
 - krátký krk, anatomie ústní dutiny, tvar čelisti, nadváha/obezita!!
- rizika spojená s OSA jako následek intermitentní hypoxie a násl. desaturace Hb (až k 50%)
 - změny neuronů hipokampu a frontálního kortexu
 - hypertenze a příp. CAD
 - diabetes typu 2
 - deprese
 - zvýšená nehodovost



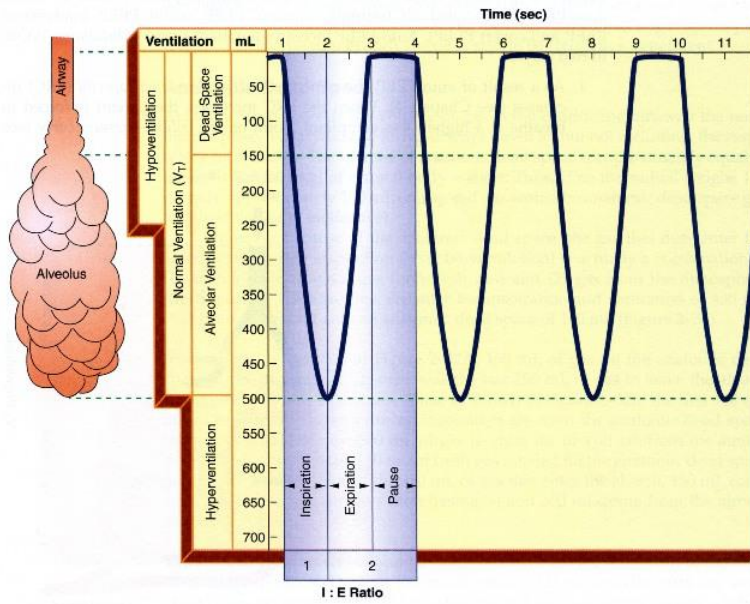


Figure 2-30. Normal, spontaneous breathing (eupnea). The I : E ratio typically is 1 : 2.

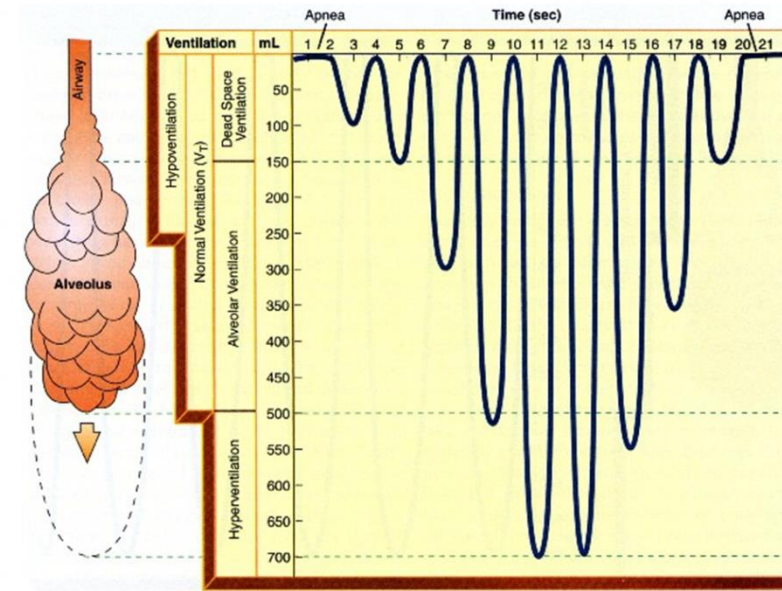


Figure 2-39. Cheyne-Stokes respiration: A gradual increase and decrease in the volume and rate of breathing, followed by 10 to 30 seconds of apnea.

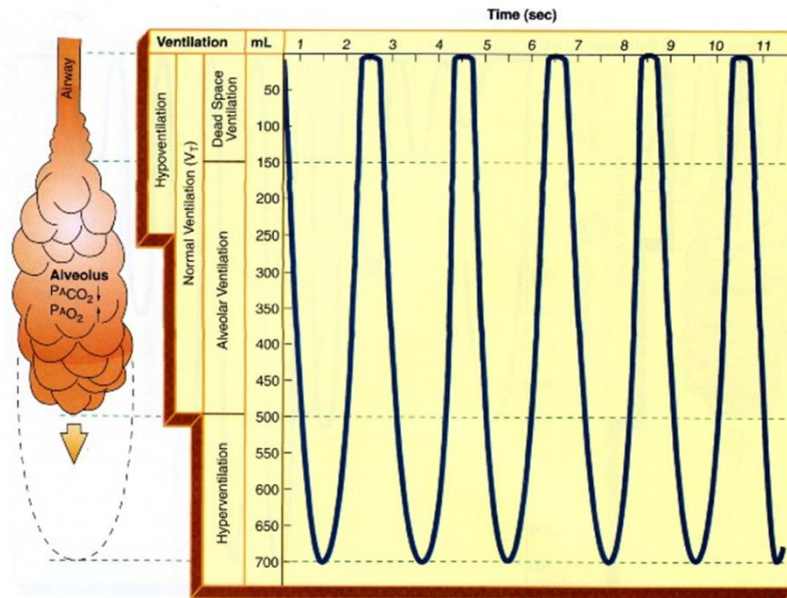


Figure 2-40. Kussmaul's respiration: Increased rate and depth of breathing. This breathing pattern causes the PA_{CO_2} and Pa_{CO_2} to decrease and PA_{O_2} and Pa_{O_2} to increase.

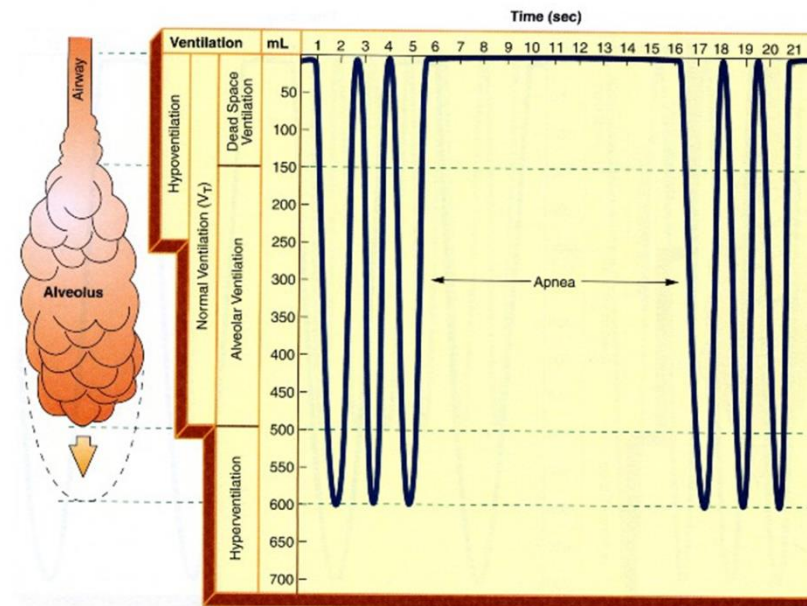


Figure 2-35. Biot's respiration: Short episodes of rapid, uniformly deep inspirations, followed by 10 to 30 seconds of apnea.

