

# Patofyziologie respiračního systému II – Výměna plynů v plicích

Transport plynů krví a „kyslíková kaskáda“

Rovnice alveolární ventilace a rovnice alveolárních plynů

Syndromy respirační insuficience

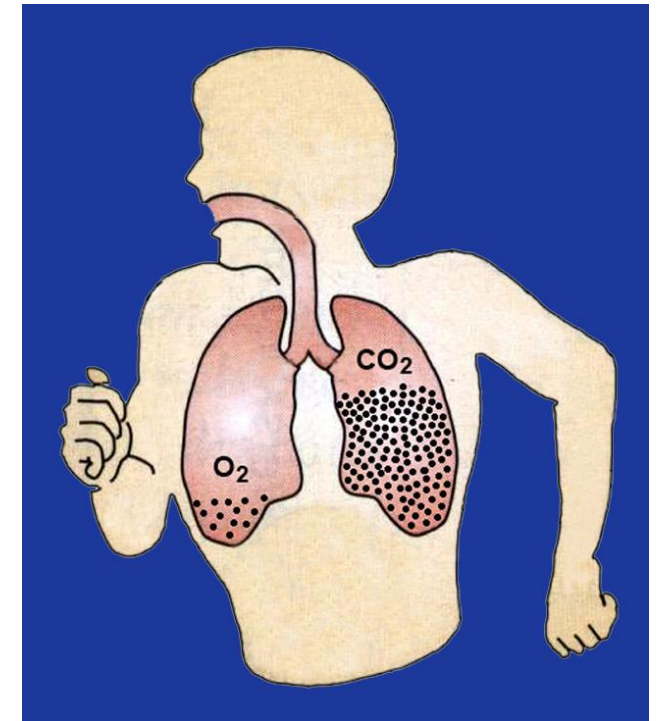
Hypoxemie – klasifikace možných příčin

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

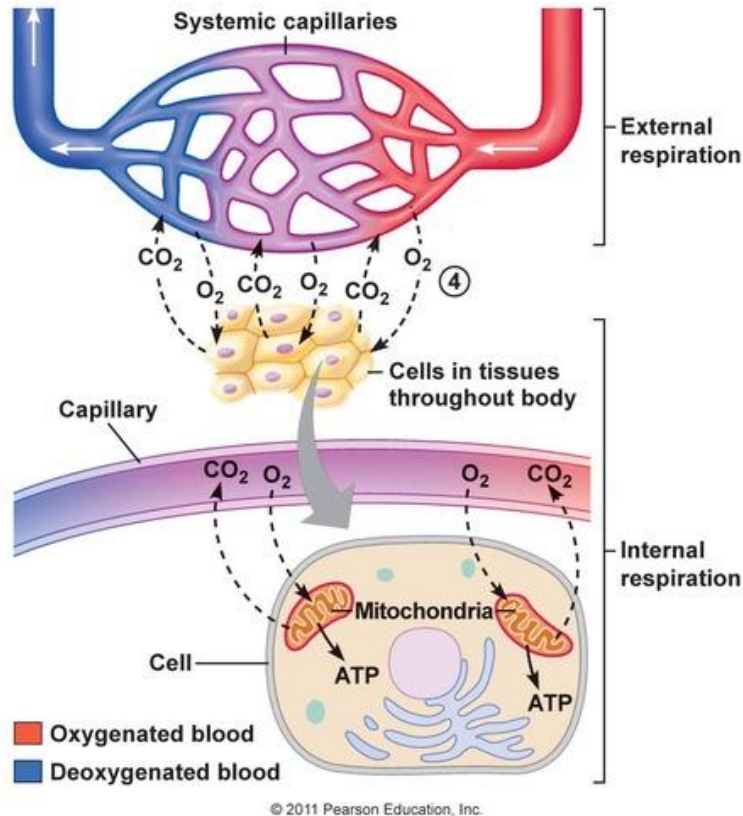
Ventilačně – perfuzní nepoměr jako nejběžnější příčina

Kontrola ventilace

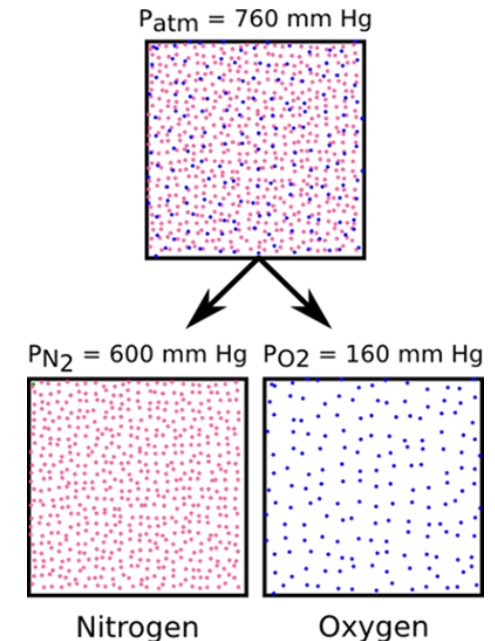
Příklady restriktivních nemocí limitujících výměnu plynů



# Výměna plynů v plicích

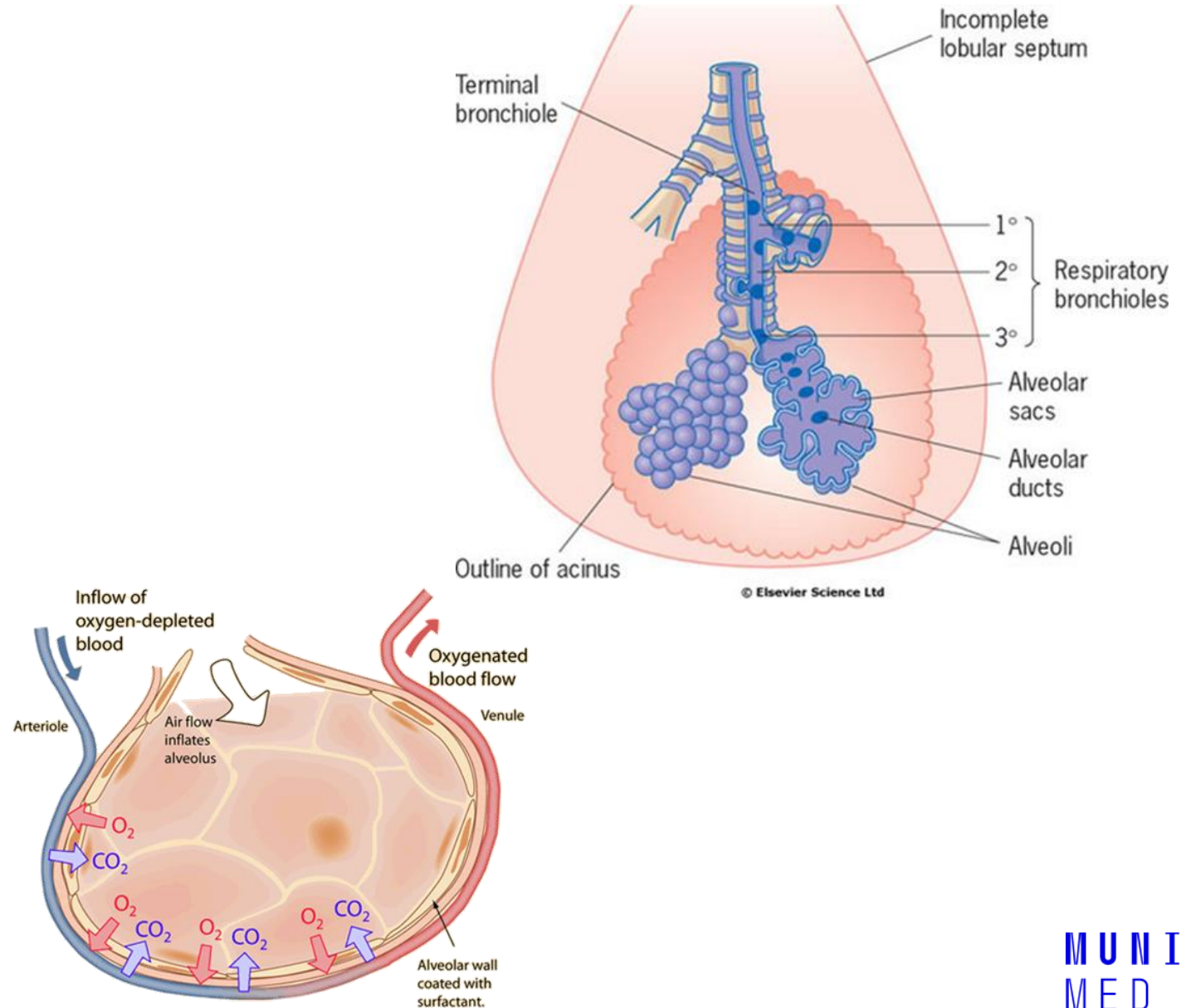
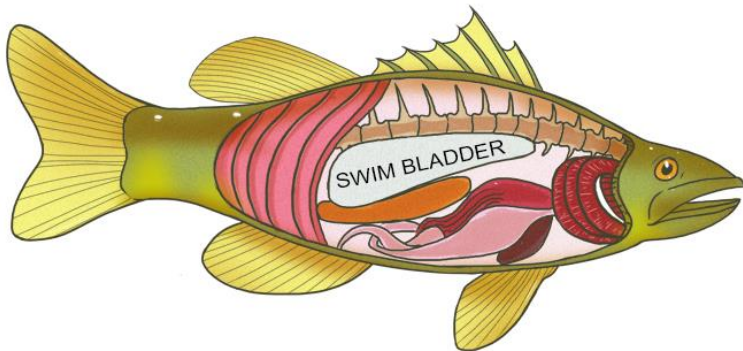


- hlavní funkce dýchacího systému - **výměna plynů mezi krví a vnějším prostředím** – se řídí časově se měnícími požadavky organismu na O<sub>2</sub>
  - udržovány v optimálním rozsahu regulací intenzity ventilace (viz kontrola ventilace dále)
- požadavky definovanými především spotřebou **ATP** a jeho doplněním **mitochondriemi** oxidační fosforylací a ostatními O<sub>2</sub> náročnými procesy
- hnací silou pro výměnu O<sub>2</sub> (a recipročně pro CO<sub>2</sub>) 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  $V$  při stejné  $t$
- rozpustnost plynu je důležitý parametr
  - pro CO<sub>2</sub> velmi vysoké = v těle neexistují žádné biologické bariéry, které by blokovaly difuzi CO<sub>2</sub>
- dechový objem při každém dechovém cyklu „přidá“ pouze 0.5l ke stávající FRC, což znamená, že složení alveolárního vzduchu je víceméně konstantní



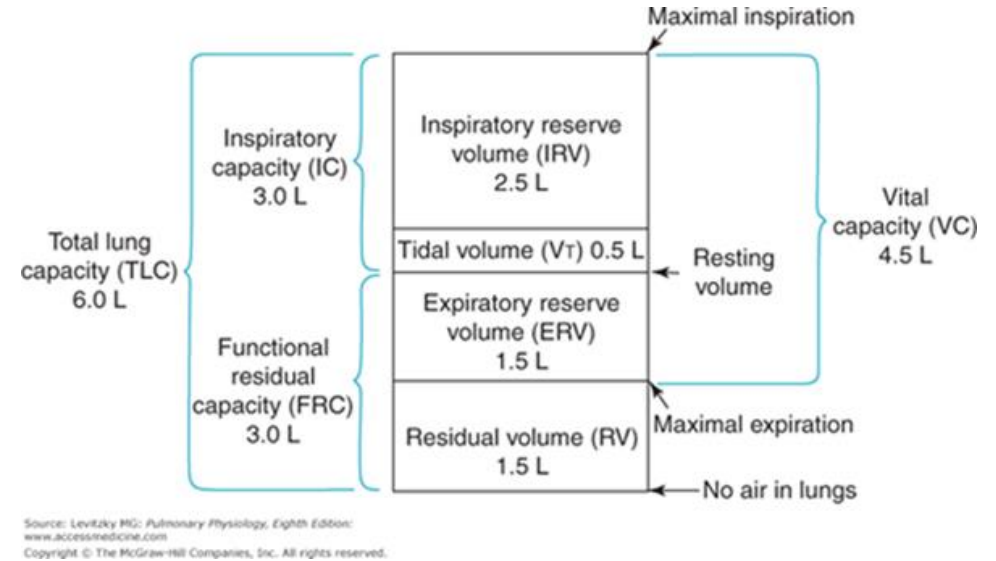
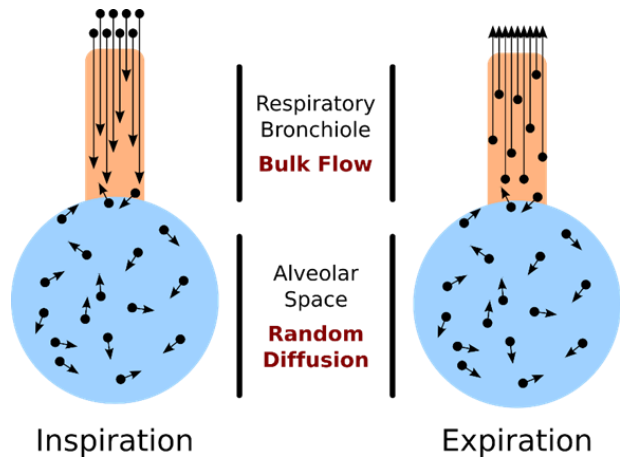
# Výměna plynů v plicích

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

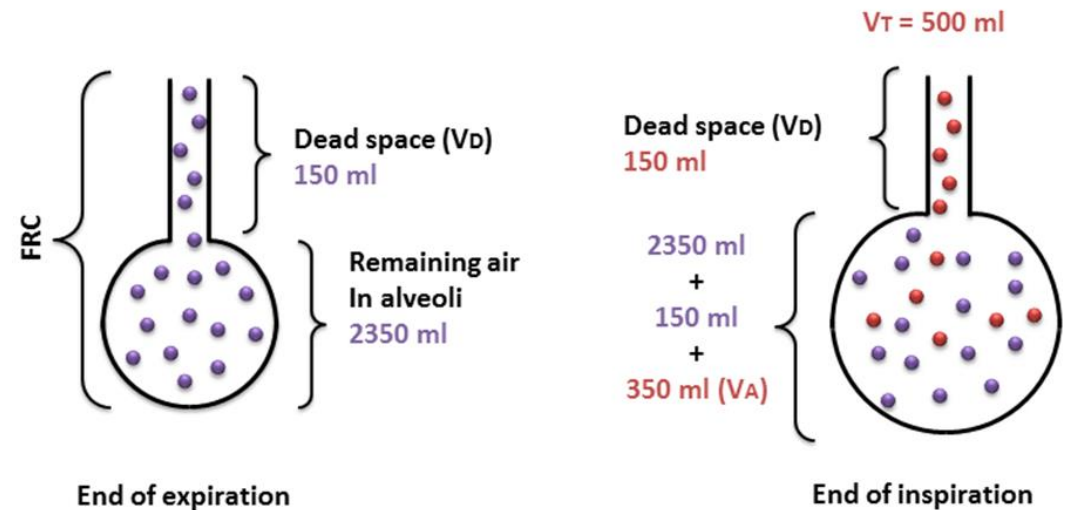


# Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

- zatímco u **vzduchu proudící** v kondukčním pásmu dýchacích cest (horní i dolní dýchací cesty tvořící **mrtvý prostor**) se typ toku liší mezi turbulentním / přechodným / laminárním (v závislosti na Reynoldsově čísle - viz jinde), **v alveolech se plyn pohybuje výhradně difuzí**

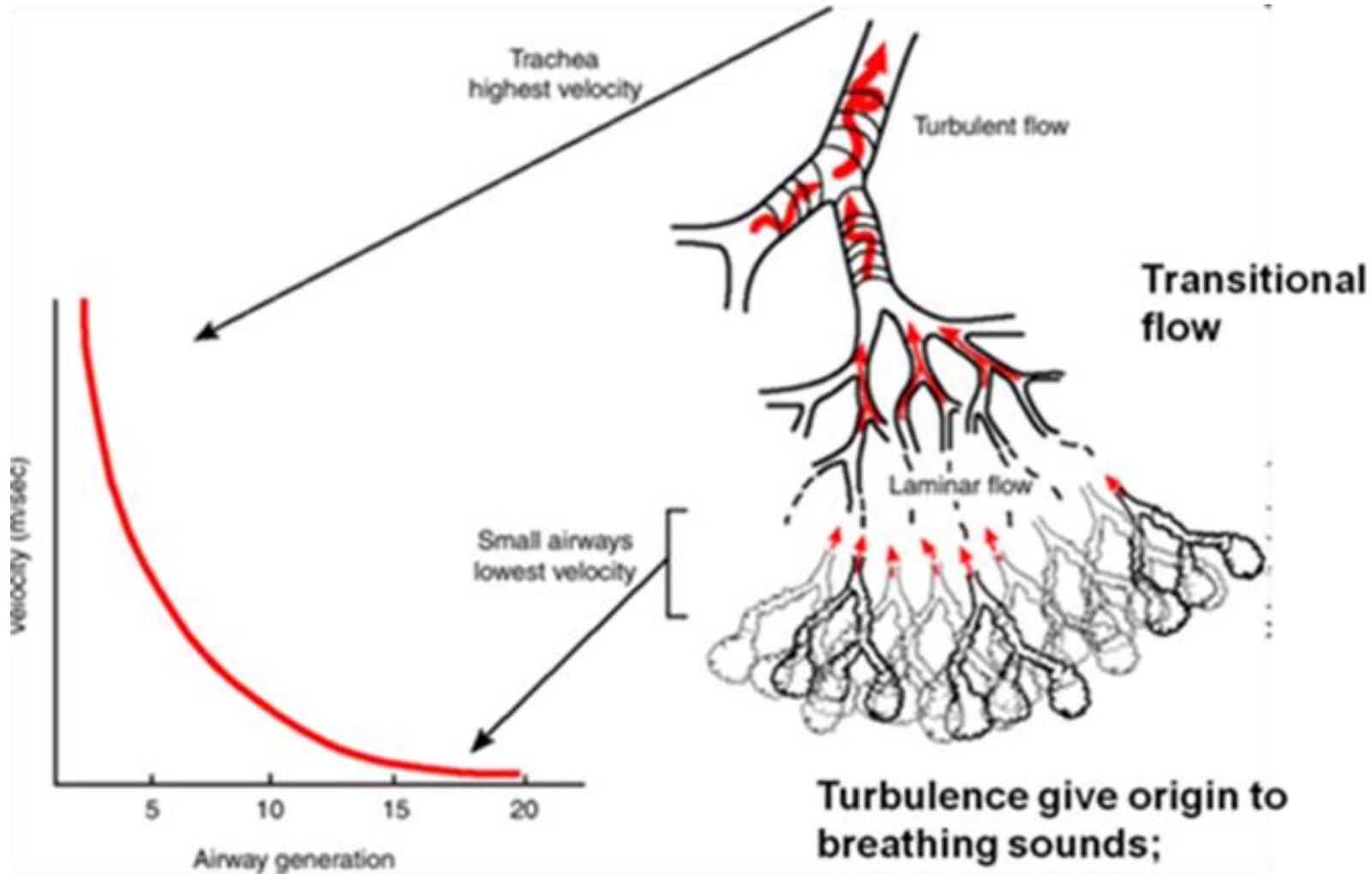


- mezi inspirem a expirom existují minimální změny
  - během dýchání (dovnitř a ven) se zcela nevyměňuje „starý“ vzduch v plicích
  - ve skutečnosti většina objemu vzduchu zůstává v plicích a každý dech pouze „ředí“ čerstvým vzduchem ten stávající (tj. FRC)
- Alveolární ventilace ( $V_A = V_T - V_D$ )**
  - v klidu, s typickým klidovým objemem ( $V_T$ ) kolem 500 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 cyklický proces vdech - výměna plynů - a výdech, ale kontinuální děj spočívající v „ředění“ existující směsi plynů v plicích





# ☀ V alveolech se plyn pohybuje výhradně difuzí



# Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

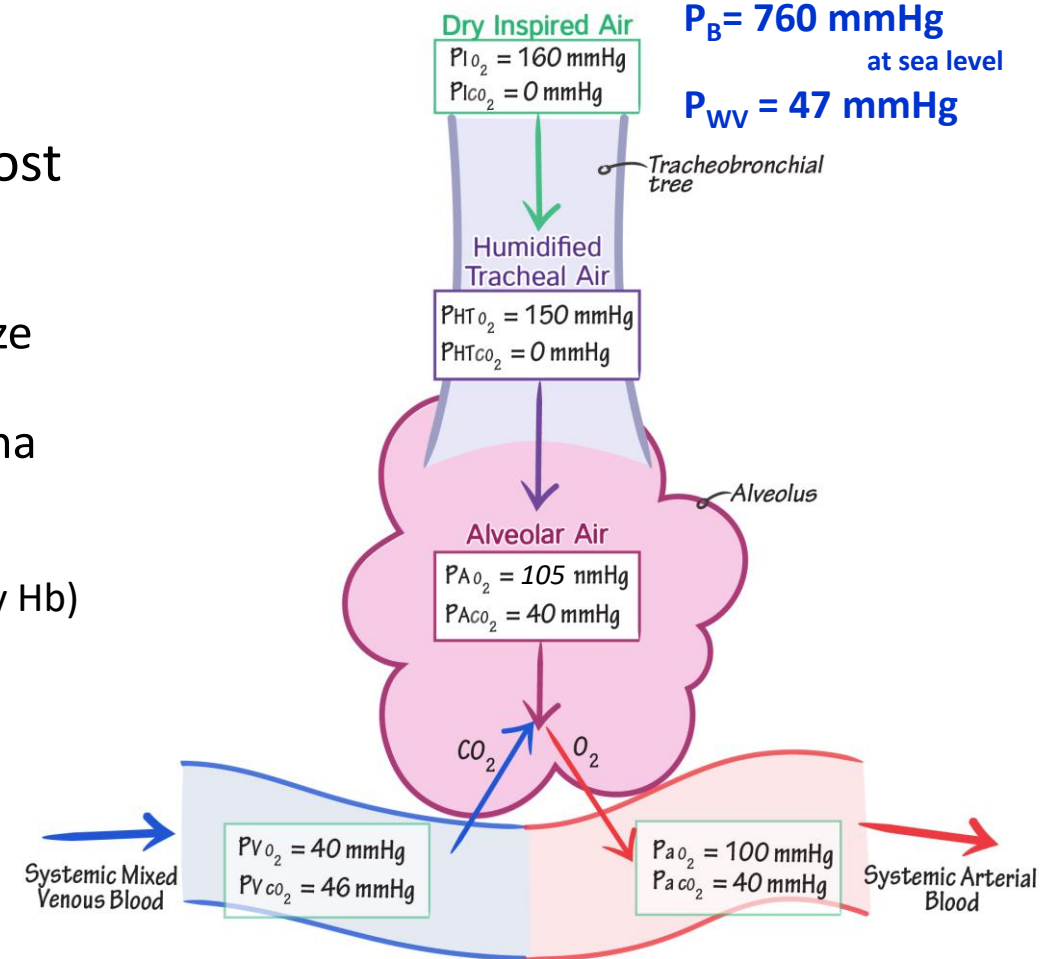
- základní fakta

- v klidu je **rychlost tvorby CO<sub>2</sub> v těle konstantní** a rychlost jeho difúze v plicích je s ní v rovnováze

- CO<sub>2</sub> je produkován při oxidativním metabolismu (respirační kvocient, RQ) a uvolňován na základě tlakového gradientu ze tkání do krve
- v krvi je transportován jako fyzikálně rozpuštěný, ve vazbě na bílkoviny, nebo jako molekula bikarbonátu
  - 12 % fyzikálně rozpuštěno
  - 11 % je karbaminohemoglobin (reverzibilní vazba na NH<sub>2</sub> skupiny Hb)
  - 27 % je bikarbonát v erytrocytech
  - 50 % je plazmatický bikarbonát
- produkce CO<sub>2</sub> může být **snížena** ochlazením těla
- a naopak **CO<sub>2</sub> zvýšena** cvičením nebo patologií
  - např. sepse, horečka, hyperkatabolismus, ...

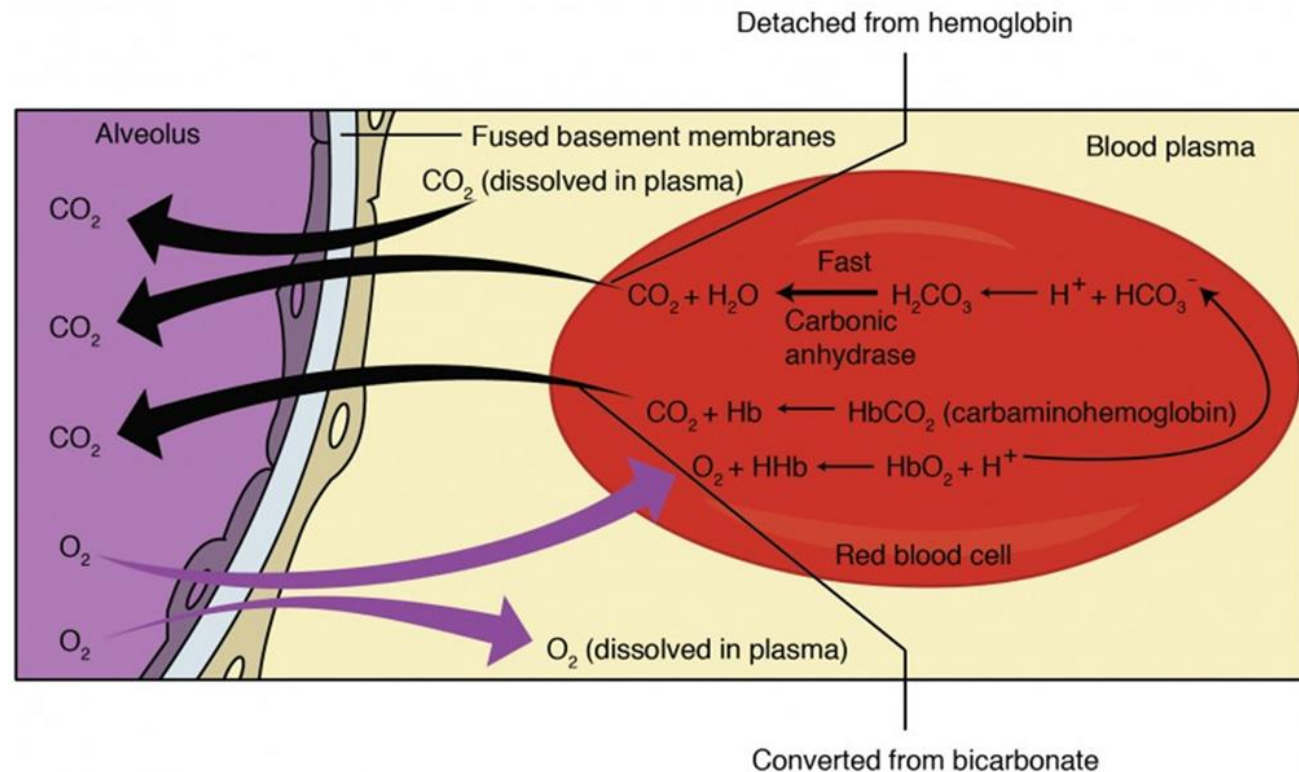
- P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> je tedy víceméně konstantní (nebo kolísá velmi málo)

- **všechno CO<sub>2</sub> v alveolu** pochází z **oblastí plic podílejících se na výměně plynů** a protože CO<sub>2</sub> podléhá prakticky kompletní difúzi (nezastaví jej žádná biologická bariéra), je P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> proporční PaCO<sub>2</sub>



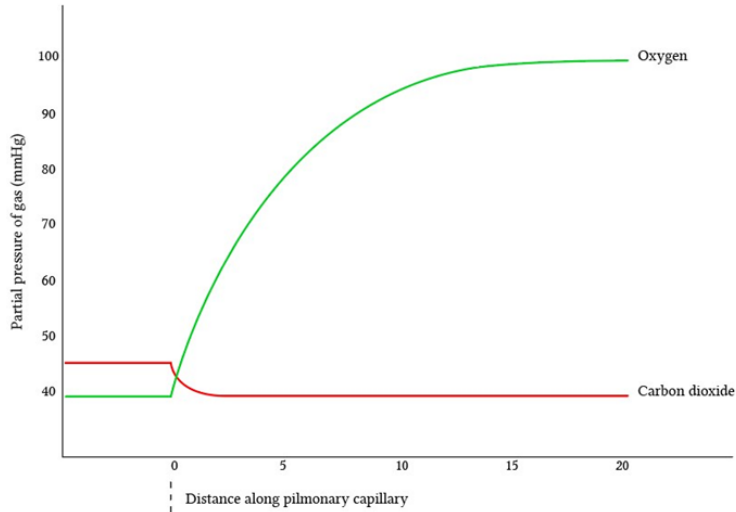
# Transport CO<sub>2</sub> krví

- CO<sub>2</sub> lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
  - přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- rozpustnost CO<sub>2</sub> je mnohem vyšší (20×) než v případě O<sub>2</sub>, tudíž fyzikálně rozpuštěný CO<sub>2</sub> jako transportní forma je podstatně významnější než u O<sub>2</sub>

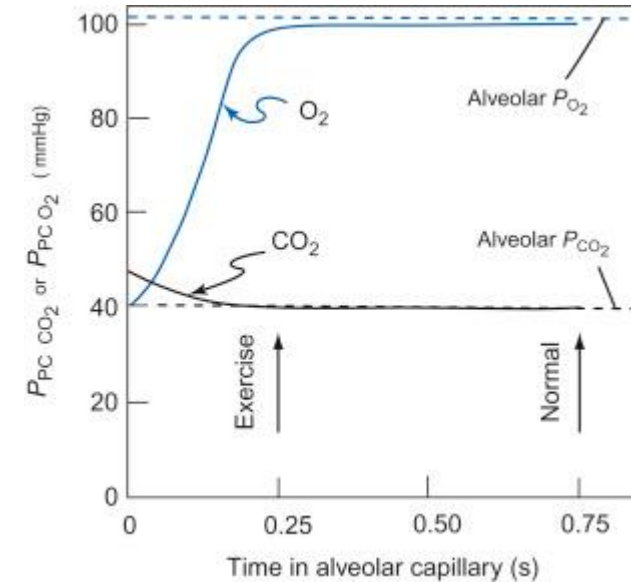




# Krev je v plicích méně než sekundu—ale je to dost dlouhý čas na kompletní ekvibraci plynů (v normální plíci!)



the total length of pulmonary capillary

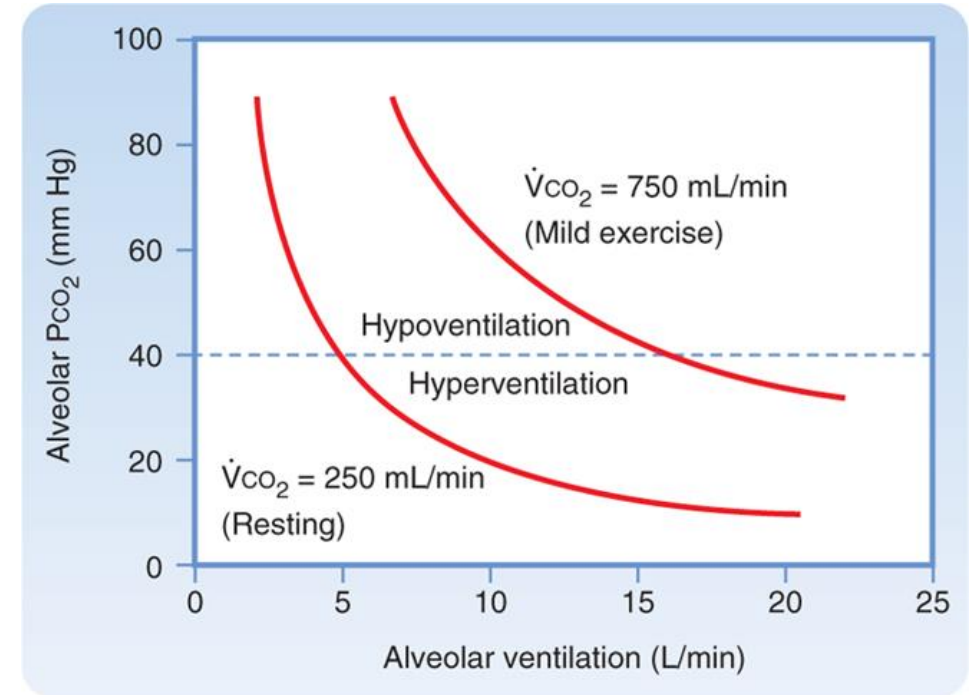


- Srdeční výdej (CO) pravé komory (RV) se rovná LV
  - tj.  $CO \sim 5L/min$  [ $CO = SV (\sim 70mL) \times f (\sim 72\ bpm)$ ]
  - celkové množství krve v plicích kapilárách je normálně cca 70 mL (= jeden tepový objem)
  - při frekvenci 72 bpm setrvá tato krev v plicích  $60\ s / 72\ bpm = 0.83\ s$
  - v literatuře často udávána hodnota 0.75s
- během této krátké doby se venózní krev ekvilibruje s alveolárním vzduchem, takže krev opouštějící plíci má téměř stejné složení ( $PaCO_2$  a  $PaO_2$ ) jako alveolární vzduch
  - toto proběhne rychleji než je „tranziční“ čas, což naznačuje značnou rezervu pro difuzi tak, aby byl zvládnut zvýšený srdeční výdej (při námaze) a výměna plynů proběhla kompletně i za těchto podmínek

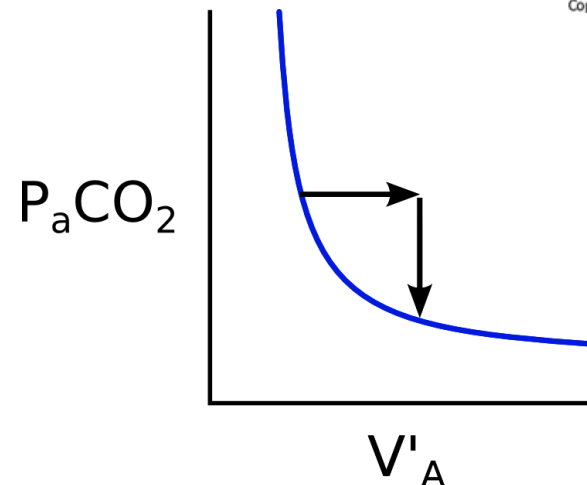


# Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

- **(1) Rovnice alveolární ventilace**
- popisuje efektivitu ventilace („mechaniky“), protože CO<sub>2</sub> se vždy dostane až do alveolu, ale odsud musí být mechanicky vydýchán
- **dává odpověď na otázku je alveolární ventilace dostatečná** k udržení fyziologických hodnot krevních plynů?
- umožňuje vypočítat alveolární ventilační rychlost
  - **$V'_A = (V'_{CO_2} / Pa_{CO_2}) * K = \sim 5 \text{ L/min}$**
  - takže alveolární ventilace je přímo úměrná rychlosti s jakou je CO<sub>2</sub> vydýcháván ( $V'_{CO_2}$ ) a nepřímo úměrná koncentraci v krvi ( $Pa_{CO_2}$ )
    - velmi instruktivní pro pochopení vlivu změn alveolární ventilace na parciální tlak CO<sub>2</sub>
      - např. jestliže se  **$V'_A$  zdvojnásobí** (např. volní hyperventilací), pak se  **$Pa_{CO_2}$  sníží na polovinu**
      - naopak, jestliže se  **$V'_A$  sníží na polovinu** (např. hypoventilací), pak se  **$Pa_{CO_2}$  zdvojnásobí**



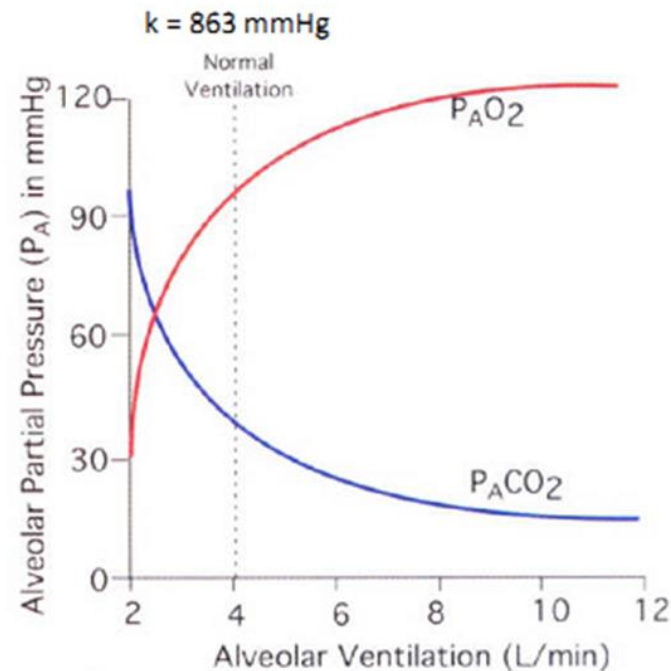
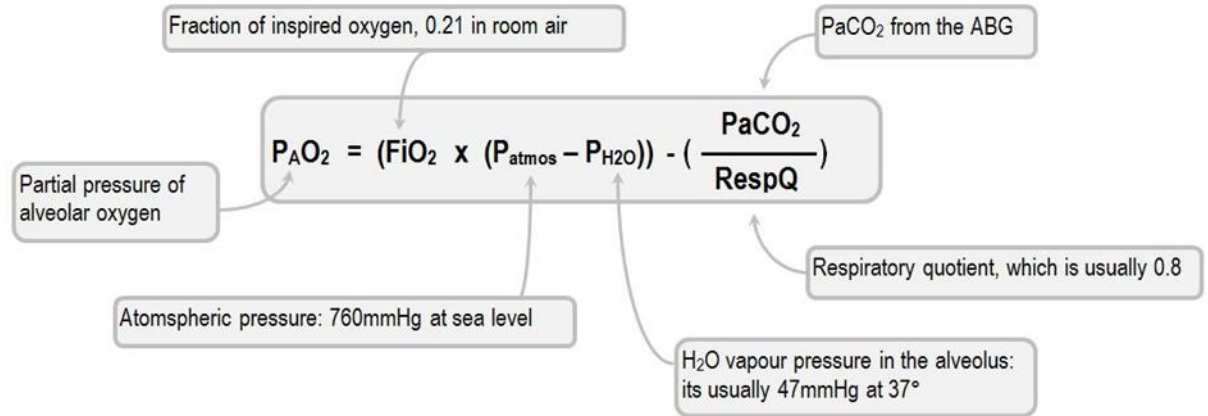
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.  
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



# Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

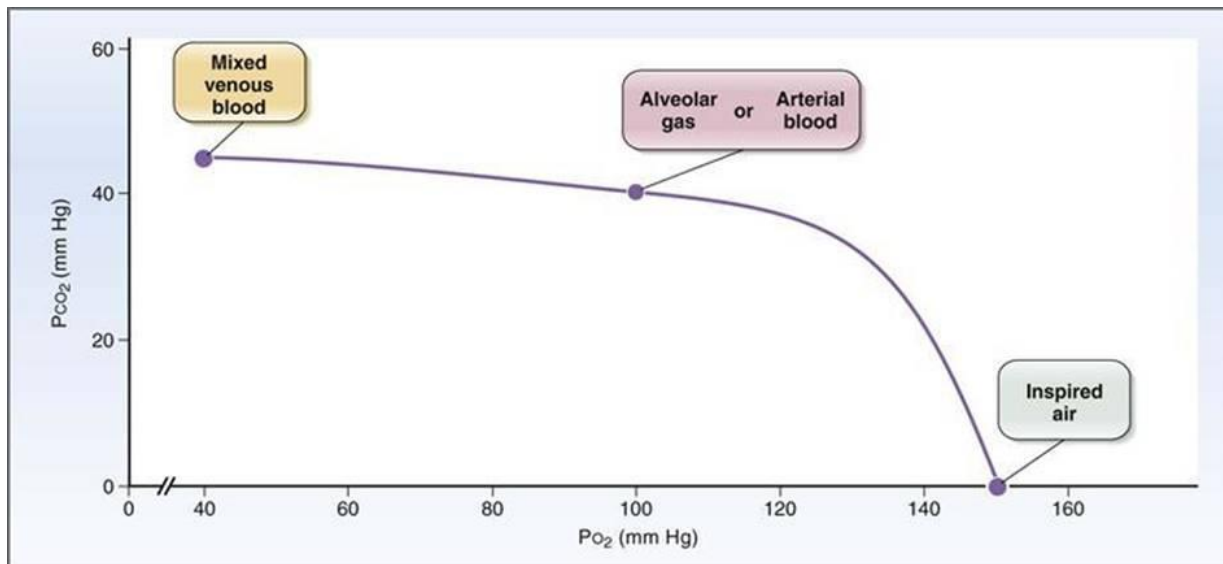
## • (2) Rovnice alveolárních plynů

- popisuje vzájemnou závislost alveolárních plynů a odvozuje  $P_{A}O_2$ 
  - demonstruje, že koncentrace plynů v alveolu a jejich dynamika je vzájemně propojena
  - **$PAO_2 = (0,21 \times (760 - 47)) - (PaCO_2 \times 1,25) = \sim 100-105 \text{ mmHg}$**
- odpovídá na otázku: je alveolární tenze kyslíku ( $P_{A}O_2$ ) dostatečná k udržení normální arteriální tenze ( $PaO_2$ ) a kolik je třeba přidat k jeho udržení
  - umožňuje vypočítat „**A-a diferenci**“ jako parametr efektivity difuze
- v podstatě dva plyny ( $O_2$  a  $CO_2$ ) soutěží o parciální tlaky
  - pokud se jeden zvyšuje, druhý se 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 45-47 mmHg)
- pokud  $PaCO_2$  zdvojnásobí (např. hypoventilace), pak  $P_{A}O_2$  klesne na polovinu, tj. cca 50 mmHg



# Příklad: proč potřebuji znát ty dvě rovnice?

- alveolární plyny (technicky) nejdou měřit přímo, experimentálně snad, klinicky naprosto vyloučeno
- naopak stanovení v arteriální krvi je rutinní (ABG), tj.  $\text{PaO}_2$  a  $\text{PaCO}_2$  plus saturace Hb
- **(1) Je alveolární ventilace dostatečná k výměně plynů? → rovnice alveolární ventilace**
  - NE jestliže má pacient vyšší  $\text{PaCO}_2$  (např. 80 mmHg) → pak hypoventiluje ( $V_A$  je v inverzním vztahu, je tedy poloviční)
- **(2) Je alveolární kyslík dostatečný k výměně/gradientu? → rovnice alveolárních plynů**
  - NE – když hypoventiluje nemůže být, protože plyny jsou navzájem závislé
  - normálně  $\text{P}_{\text{A}}\text{O}_2 = \text{P}_{\text{i}}\text{O}_2 (= 0.21 \times (760 - 47) = 150) - \text{P}_{\text{A}}\text{CO}_2 (= \text{PaCO}_2 \text{ 40 mmHg} / \text{RQ } 0.8 = 45 \text{ mmHg}) = 105 \text{ mmHg}$
  - při hypoventilaci  $\text{P}_{\text{A}}\text{O}_2 = \text{P}_{\text{i}}\text{O}_2 (= 0.21 \times (760 - 47) = 150) - \text{P}_{\text{A}}\text{CO}_2 (= \text{PaCO}_2 \text{ 80mmHg} / \text{RQ } 0.8 = 100 \text{ mmHg}) = 50 \text{ mmHg}$
- jak je nutno zvýšit inspirační frakci kyslíku k dosažení normální  $\text{P}_{\text{A}}\text{O}_2$  a tedy arteriálního kyslíku
  - k udržení  $\text{P}_{\text{A}}\text{O}_2$  v normě (tj. **105 mmHg**) při  **$\text{PaCO}_2$  80mmHg** musíme změnit frakční koncentraci  $\text{O}_2$  ve vdechovaném vzduchu
    - $\text{P}_{\text{i}}\text{O}_2 (= 0.21 \times (760 - 47) \text{ musí být } \sim 200 \text{ mmHg (tj. } \text{S}_{\text{i}}\text{O}_2 = 200/(760-47)) = 28\%)$
  - **$\text{P}_{\text{i}}\text{O}_2 (= 0.28 \times (760 - 47) = 200) - \text{P}_{\text{A}}\text{CO}_2 (= \text{PaCO}_2 \text{ 80mmHg} / \text{RQ } 0.8 = 45 \text{ mmHg}) = 100 \text{ mmHg}$**

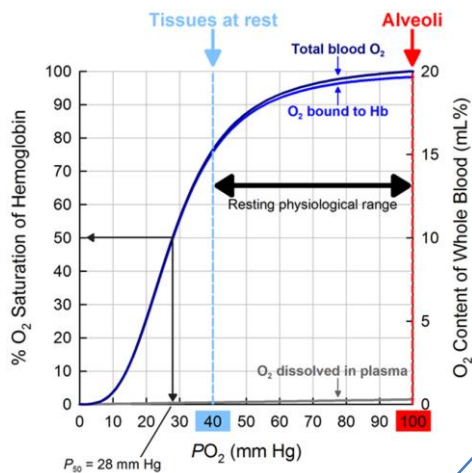


# Respirační insuficience/selhání (= jako syndrom reflektující abnormalitu výměny plynů v plicích jako základní fce dýchacího systému)

**hypoxemie** =  $\text{PaO}_2$  (mírná/střední/závažná <80/60/40 mmHg/8.0 kPa)

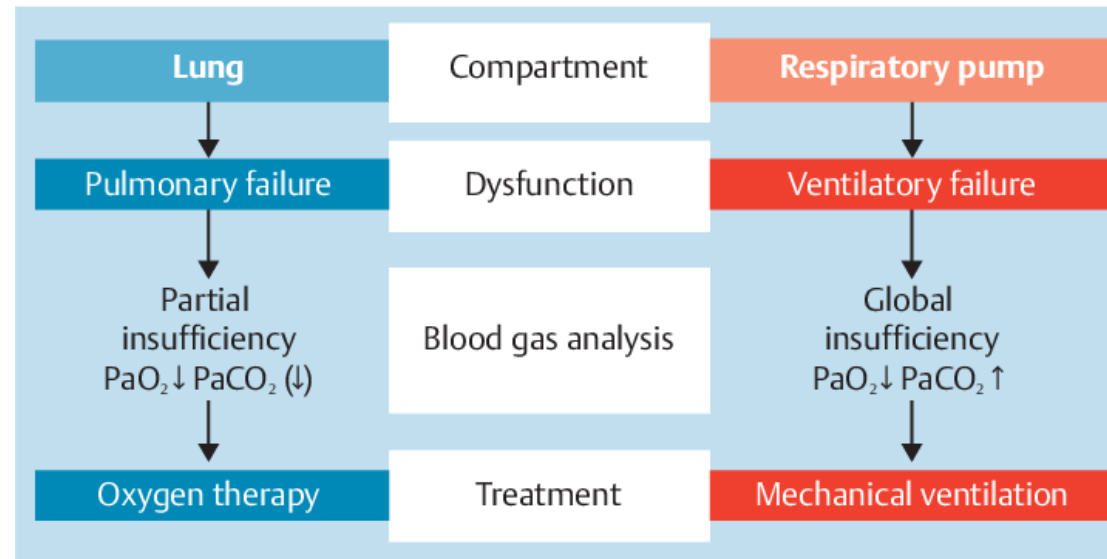
**normokapnie** =  $\text{PaCO}_2$  normální nebo nízké (<50 mmHg/6.7 kPa)

$\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$  zvýšena



Příčiny:

- (1) závažná alveolární hypoventilace
- (2) ventilačně-perfuzní nepoměr vedoucí k patol. funkčnímu zkratu (části plic jsou perfundovány ale nedostatečně ventilovány – obstrukční nemoci)



Příčiny:

- (1) nízká tenze vdechovaného kyslíku (např. vysoká nadm. výška)
- (2) mírná alveolární hypoventilace
- (3) difuzní problém
- (4) R-L zkrat
- (5) ventilačně-perfuzní nepoměr vedoucí k patol. mrtvému prostoru (části plic jsou ventilovány ale nedostatečně perfundovány)

**hypoxemie** =  $\text{PaO}_2$  (mírná/střední/závažná <80/60/40 mmHg/8.0 kPa)

**hyperkapnie** =  $\text{PaCO}_2 >50$  mmHg/6.7 kPa

$\text{P}_{\text{A-a}}\text{O}_2$  normální

$\text{pH} < 7.35$

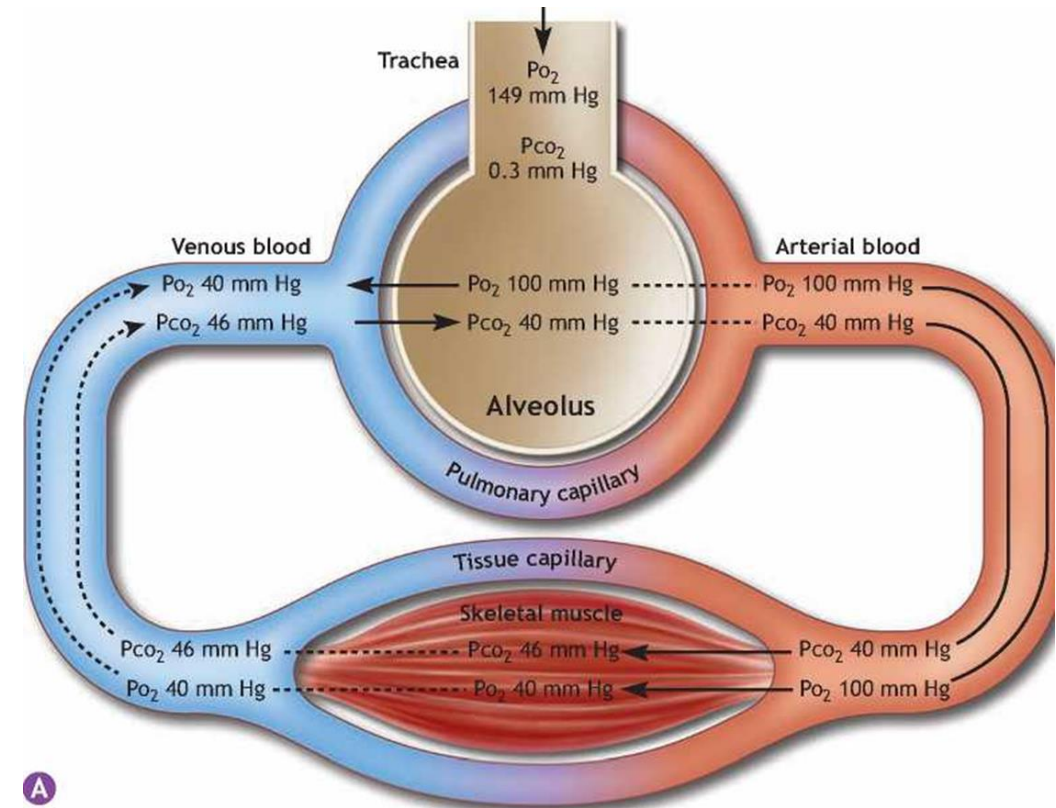




## **ČTYŘI (4) PŘÍČINY HYPOXEMIE (TJ. ABNORMALITY DEFINUJÍCÍ RESPIRAČNÍ INSUFICIENCI / SELHÁNÍ)**

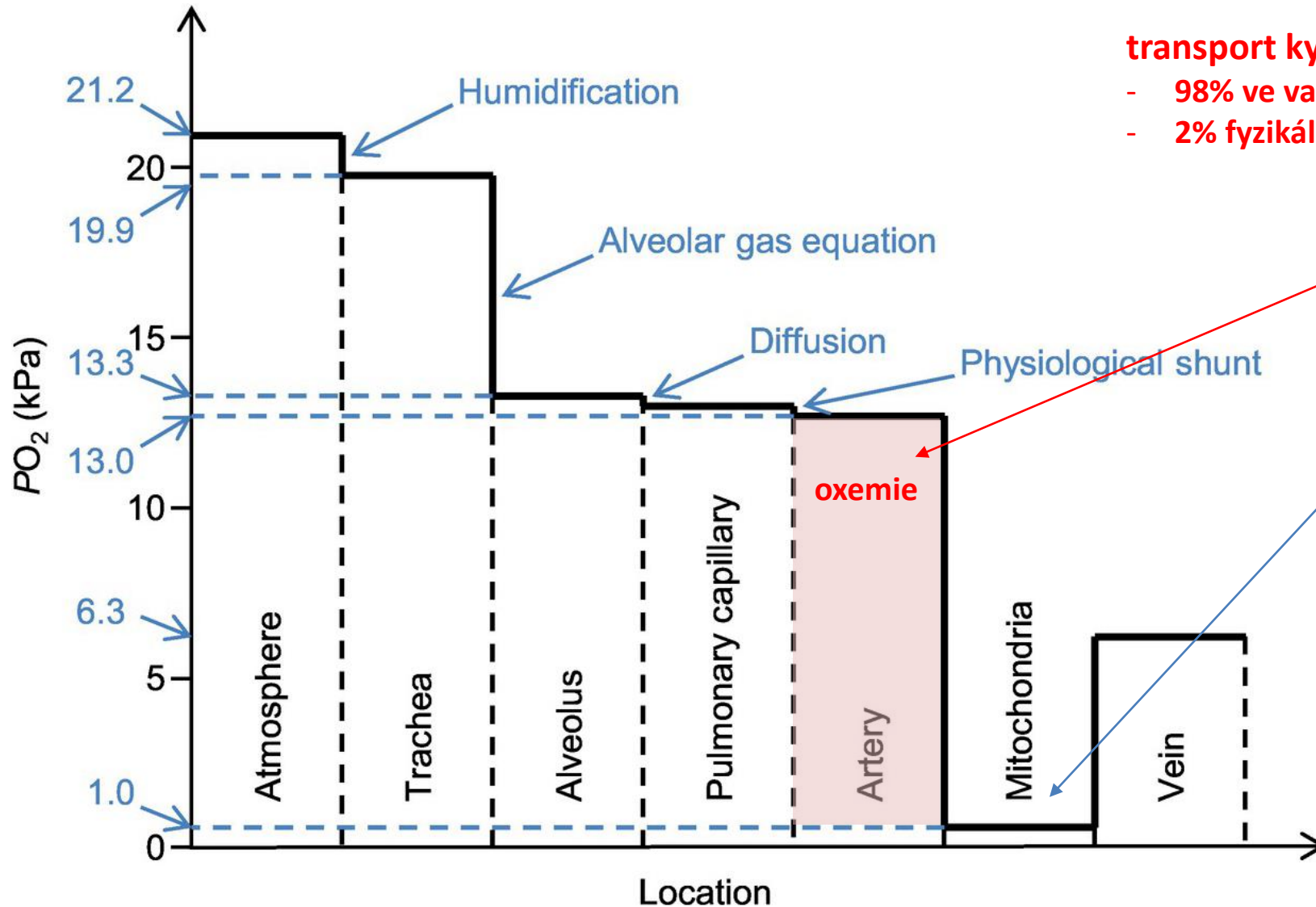
# Kvantitativně

- (1) inhalovaný **atmosférický** vzduch
  - 21% O<sub>2</sub>, 0.03% CO<sub>2</sub>, 78% N<sub>2</sub>, vodní páry 0.6% a další minoritní plyny (argon, helium, ..)
    - atm. tlak 760 mmHg (101 kPa)
    - PO<sub>2</sub>: 0.21 x 760 = 160 mmHg
    - analogicky PCO<sub>2</sub> = 0.3mmHg
- (2) **alveolární** vzduch (směs inhalovaného vzduchu a organizmem vytvořeného CO<sub>2</sub>)
  - P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> = 100mmHg (13.3kPa), P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> = 40 mmHg (5.3kPa), P<sub>v. páry</sub> = 47 mmHg
    - P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> v alveolu trochu nižší než v atmosférickém vzduchu kvůli vyšší PACO<sub>2</sub> difundujícím z krve
- (3) **arteriální** krev
  - PaO<sub>2</sub> = 90mmHg (12kPa), PaCO<sub>2</sub> = 45 mmHg
    - difuze kyslíku má limitace (<100%) a rovněž v důsledku P-L fyziol. zkratu
- (4) **venózní** krev
  - PvO<sub>2</sub> = 30 CO<sub>2</sub> - 50mmHg



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

# „Kyslíková kaskáda“



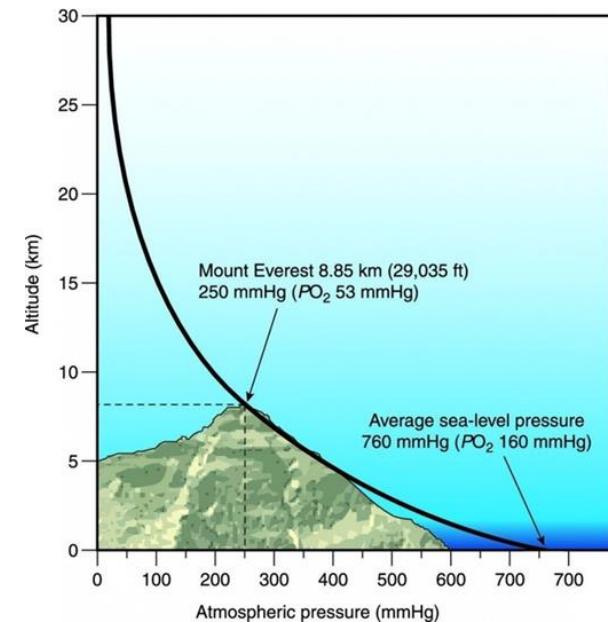
## transport kyslíku krví:

- 98% ve vazbě na Hb = měřeno jako saturace Hb
- 2% fyzikálně rozpuštěný = měřeno jako  $PaO_2$

jakákoliv (patologická) interference v této fyziologické kaskádě (pokles  $P_AO_2/PaO_2$ ) bude resultovat v tkáňovou hypoxii

# Hypoxemie ( $\downarrow$ PaO<sub>2</sub>) – klasifikace příčin

- **(1) Hypoventilace** ( $\downarrow$  V'<sub>A</sub>)
  - $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> kvůli  $\downarrow$  PAO<sub>2</sub> při normálním atmosférickém tlaku a normální FiO<sub>2</sub>
- **(2) Porucha difuze**
  - (a) snížení tlak. gradientu
    - $\downarrow$  atmosférický tlak
      - např. u plicní edém u akutní horské nemoci  $\longrightarrow$
      - »  $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> kvůli  $\downarrow$  PAO<sub>2</sub> kvůli  $\downarrow$  atm. P při normálním FiO<sub>2</sub>
    - $\downarrow$  FiO<sub>2</sub> ve vdechované směsi plynů
      - uzavřený prostor
  - (b) zrychlení průtoku plicním řečištěm  $\rightarrow$  zkrácení času v kapiláře
  - (c) ztluštění alveolo-kapilární bariéry
    - $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> při normálním PAO<sub>2</sub> a atm. P a normálním FiO<sub>2</sub> (= zvýšený P(A-a)O<sub>2</sub>)
- **(3) Pravolevý (R-L) zkrat**
  - patol. komunikace mezi srd. dutinami
    - $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> při normálním PAO<sub>2</sub> a atm. P a normálním FiO<sub>2</sub> (= zvýšený P(A-a)O<sub>2</sub>)
- **(4) Ventilačně – perfuzní nerovnováha**
  - naprosto nejběžnější příčina (viz dále)
    - $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> při variabilním P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> a normálním atm. P a FiO<sub>2</sub>

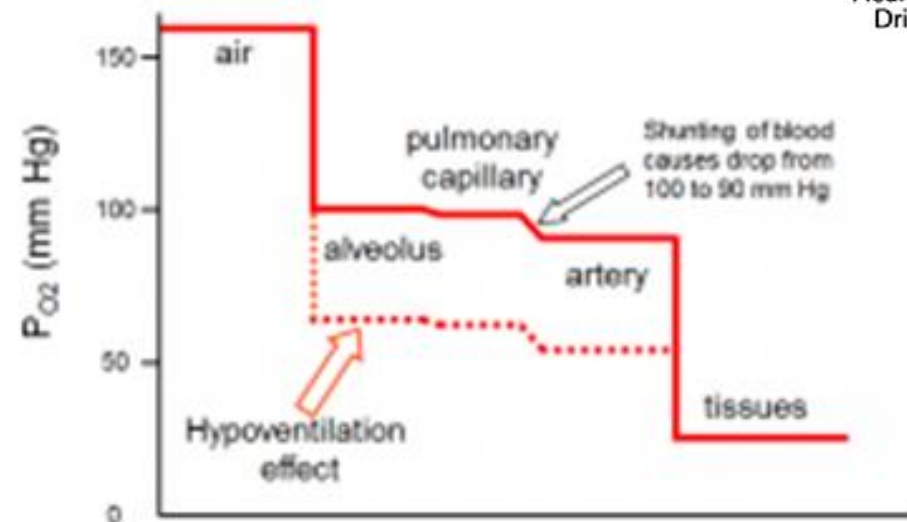
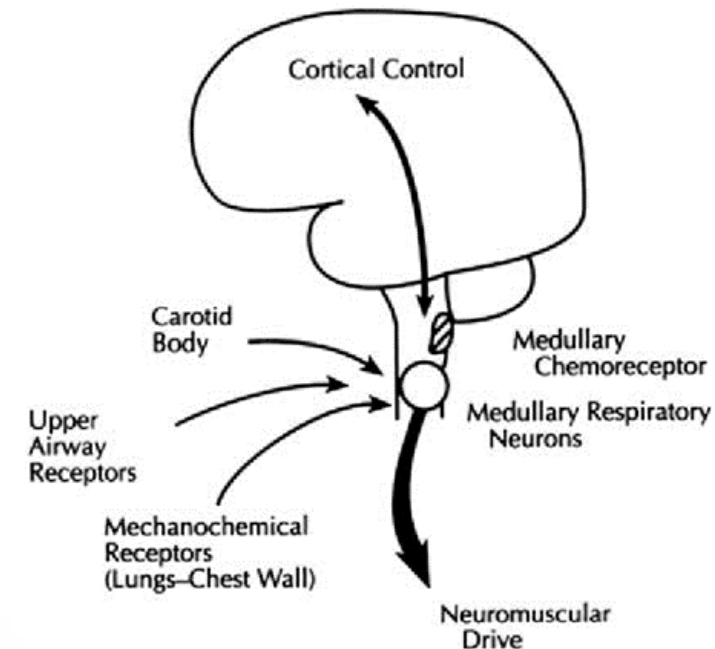




# (1) Hypoventilace jako příčina hypoxemie


(vede k  $\downarrow$  PaO<sub>2</sub> + hyperkapnii. tj.  $\uparrow$  PaCO<sub>2</sub> + normální A-a difference)

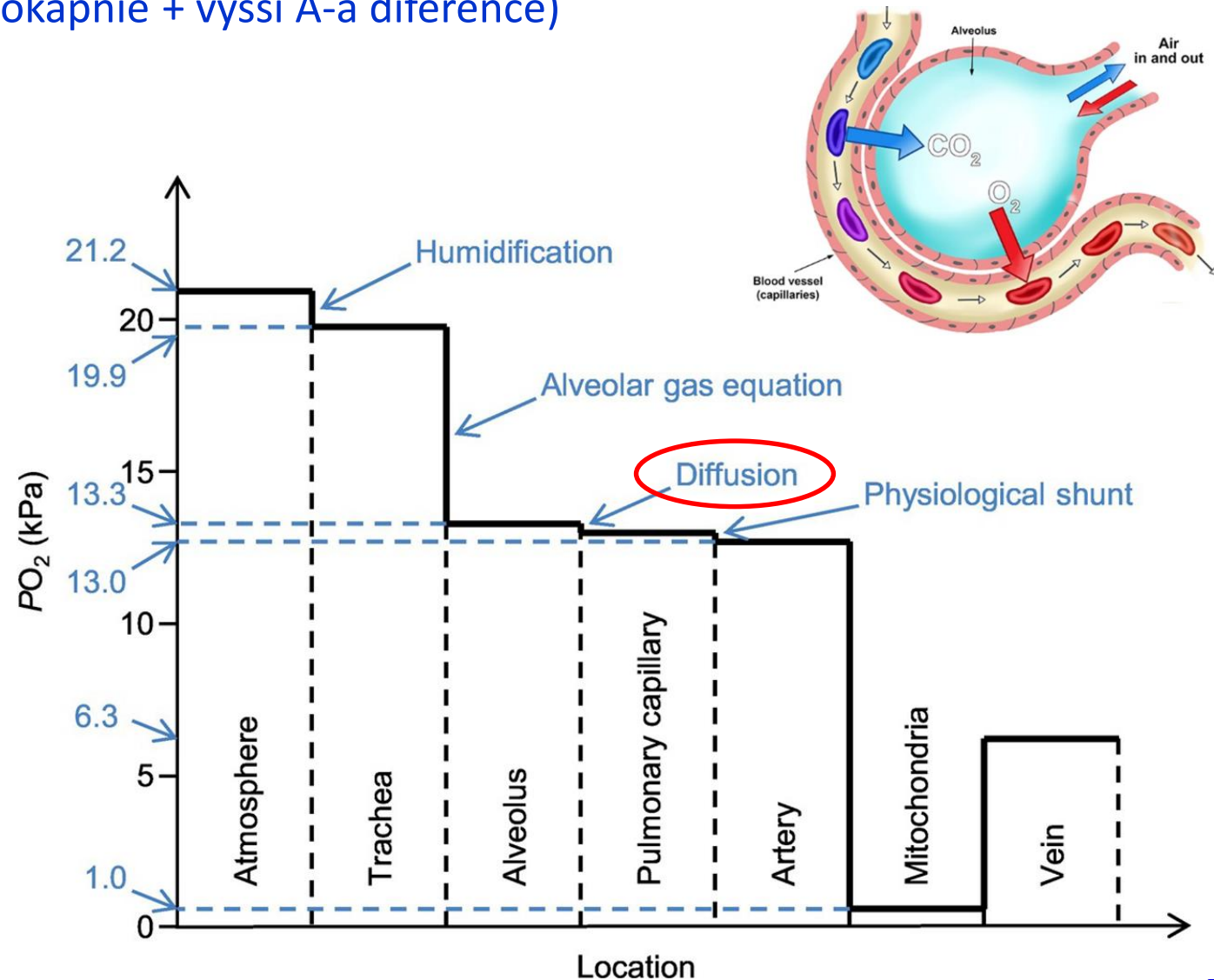
- normálně je PaCO<sub>2</sub> ve smíšené žilní krvi (tj. plicní arterie) ~45 mmHg, v alveolu cca 40 mmHg (ale fakticky více) kvůli difuzi CO<sub>2</sub> z buněk respiračního pásma) a stejná je hodnota je v arteriální krvi (40 mmHg)
- jestliže se v důsledku hypoventilace PaCO<sub>2</sub> zvýší ( ) (např.  $\downarrow$ V<sub>A</sub> např. na polovinu a PaCO<sub>2</sub> zdvojnásobí – viz rovnice alveolární ventilace) pak P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> klesne (např. na polovinu – viz rovnice alveolárních plynů)
  - fakticky je pokles PaO<sub>2</sub> větší než nárůst PaCO<sub>2</sub> protože RQ = 0.8
- můžeme při hypoventilaci normalizovat P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>?
  - s využitím rovnice alveolárních plynů lze vypočítat jaké inspirační frakce kyslíku povede k návratu hodnot PaO<sub>2</sub> k normálu
    - **PAO<sub>2</sub> 100mmHg = (FiO<sub>2</sub> ?? x (760 - 47)) - (PaCO<sub>2</sub> 80mmHg x 1.25) = ~0.28, tj. 28%**
- příklady „čisté“ hypoventilace – **typicky extra-pulmonární (tj. plíce jako taková je v pořádku)**
  - porucha/útlum dechového centra v CNS
    - kongenitální apnoické syndromy, předávkování tlumivými léky (barbituráty, narkotika) a intoxikace/drogy, trauma CNS, metabolická alkalóza, encefalitidy, poruchy mozkového kmene, ...
  - neuromuskulární
    - myasthenia gravis, ALS, Guillain-Barre, svalové dystrofie, cervikální spinální/míšní poškození (n. phrenicus), botulismus, polio, ...
  - hrudní stěna
    - deformity, úrazy – např. nestabilní hrudník (angl. flail chest, fraktury více žeber), obezita, ...
  - obstrukce horních dýchacích cest
    - aspirace, útlak, záškrt/laryngotracheitida, epiglotitida, OSA,



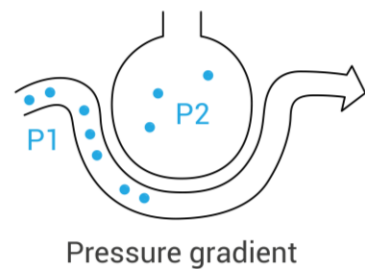
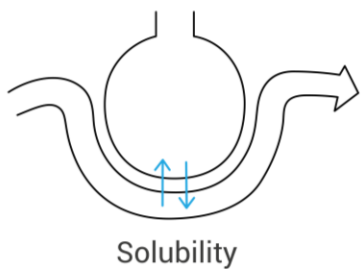
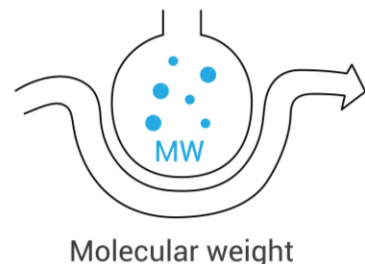
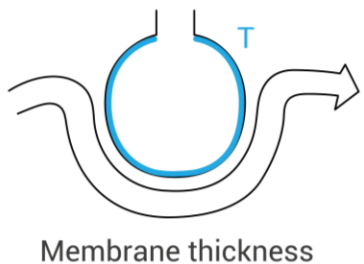
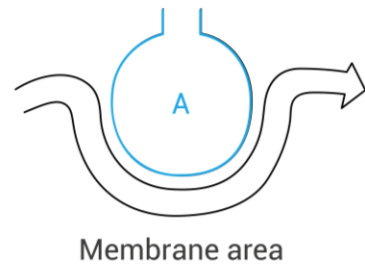
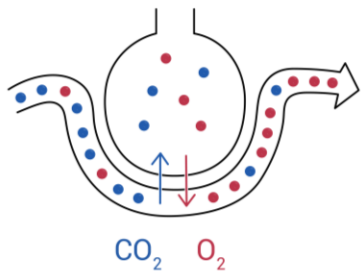
## (2) Porucha difuze jako příčina hypoxemie

(↓ PaO<sub>2</sub> + normokapnie + vyšší A-a difference)

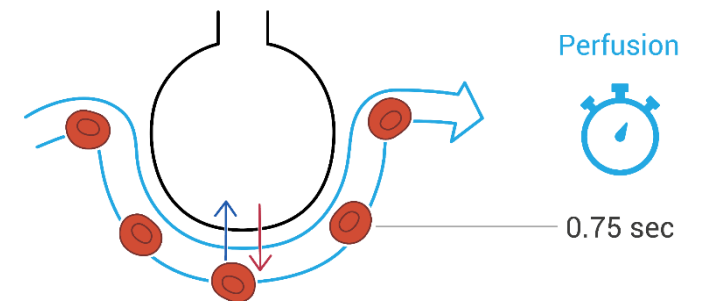
- patologicky připadají v úvahu dvě situace
  - (1) zkrácení času, po kterou krev setrvává v kapiláře (dané délky)
    - kyslík je „perfusion-limited“ 
    - takto se chová rovněž oxid dusný (rajský plyn)
  - zrychlením průtoku nebo omezením průtoku částí řečiště se zkrátí čas jeho setrvání v kapiláře
    - 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
      - kyslík se stane i „diffusion-limited“
      - takto se chová rovněž oxid uhelnatý
    - PaO<sub>2</sub> bývá typicky normál v klidu a hypoxemie se objevuje při námaze
    - nicméně na výsledném stavu se významně podepisuje změna compliance plic a tedy restriktivní ventilační porucha (↓FVC)



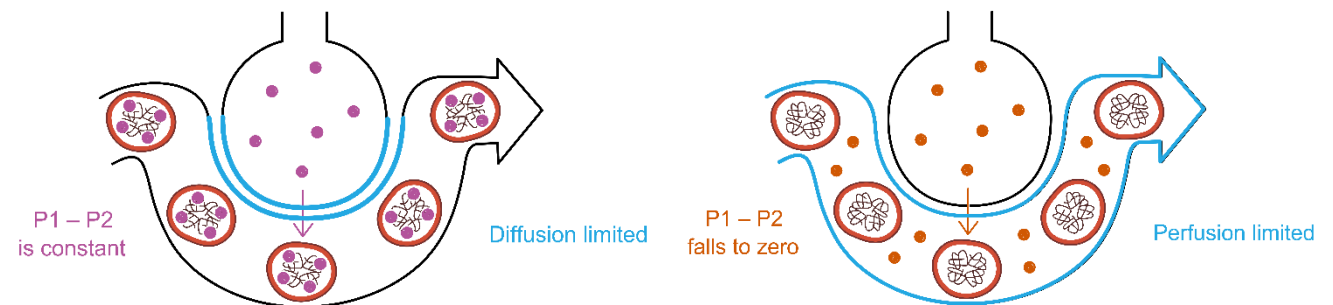
# Fyzikální determinanty difuze



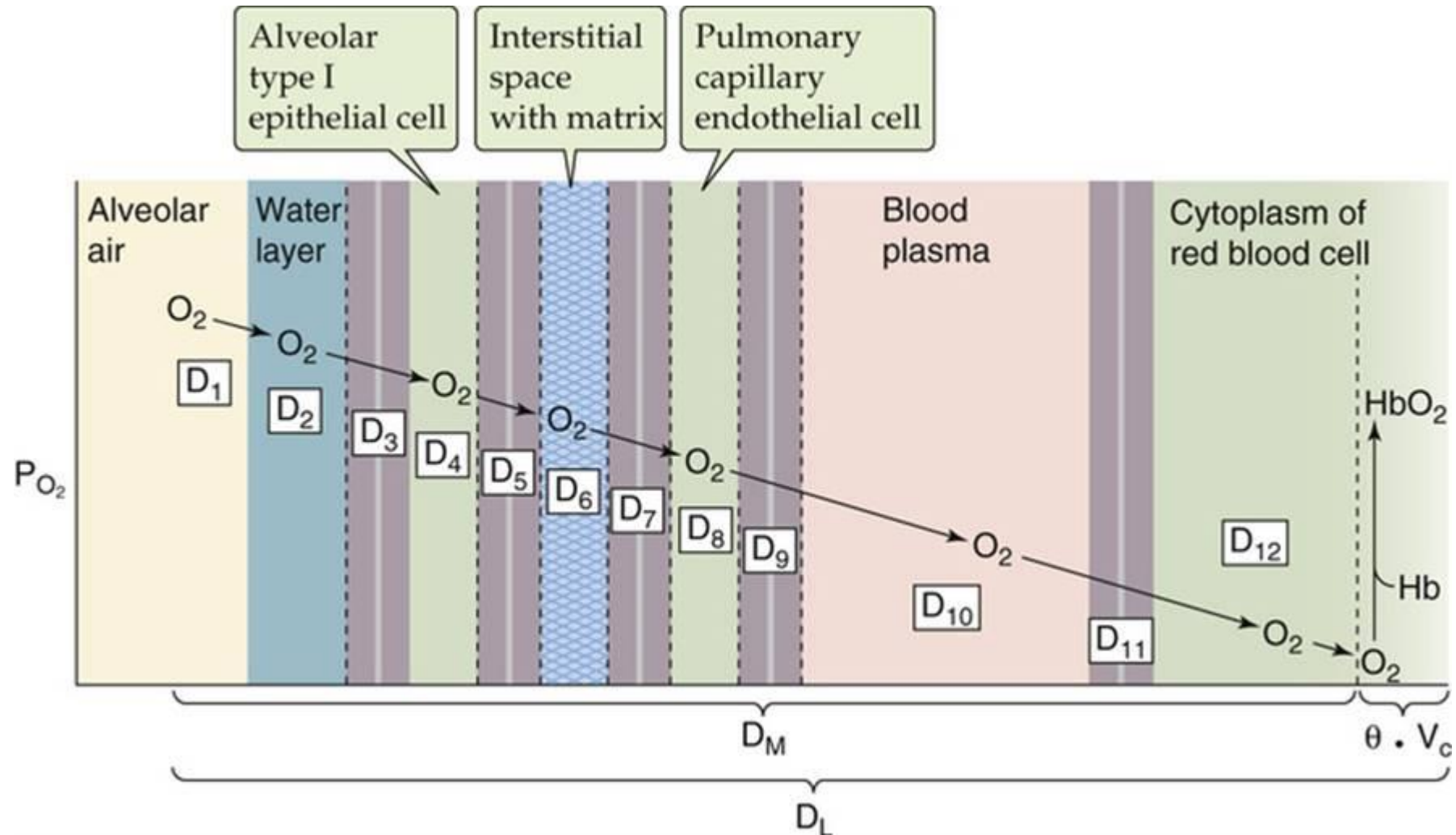
- Fickův zákon/princip:  $V'_{\text{gas}} = D * A * \Delta P / T$ 
  - $V'_{\text{gas}}$  = rychlost difuze plynu přes permeabilní membránu
  - $D$  = difuzní koeficient konkrétního plynu pro danou membránu
    - solubilita a molekulární hmotnost
  - $A$  = area/plocha povrchu membrány dostupná k difuzi
  - $\Delta P$  ( $P_1$  vs.  $P_2$ ) = rozdíl parciálních tlaků plynu napříč membránou
  - $T$  = tloušťka membrány
- ale v plicích je také důležitá rychlost průtoku, protože tekutina (krev) tam nezůstává po neomezenou dobu



- příklady saturace krve jinými plyny:  $\text{CO} \times \text{N}_2\text{O}$  (oxid dusný)



# Plyny nedifundují přes homogenní bariéru

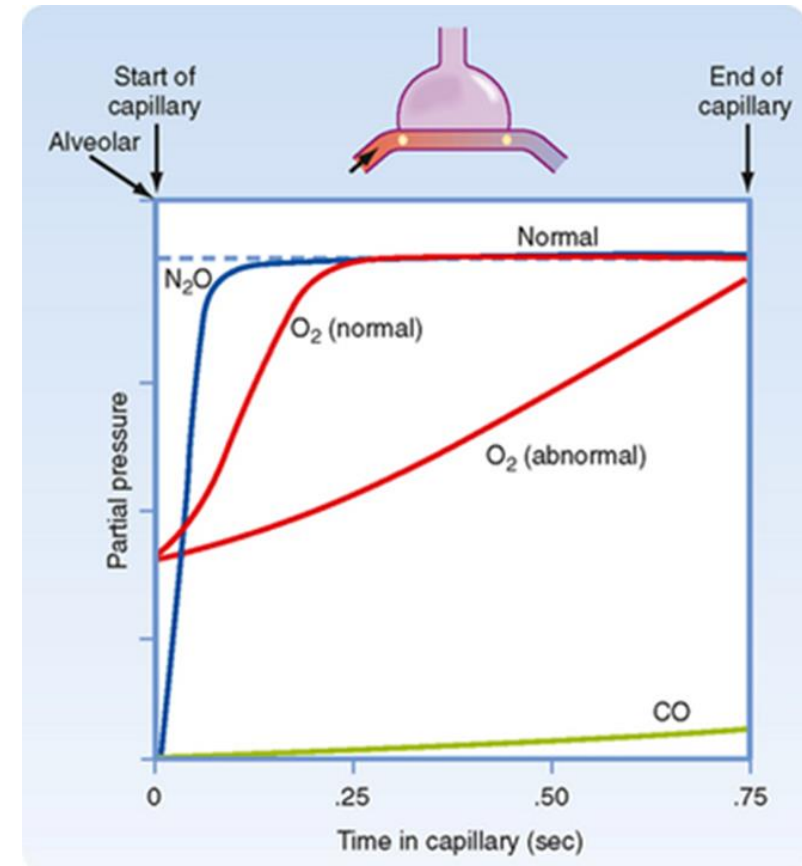
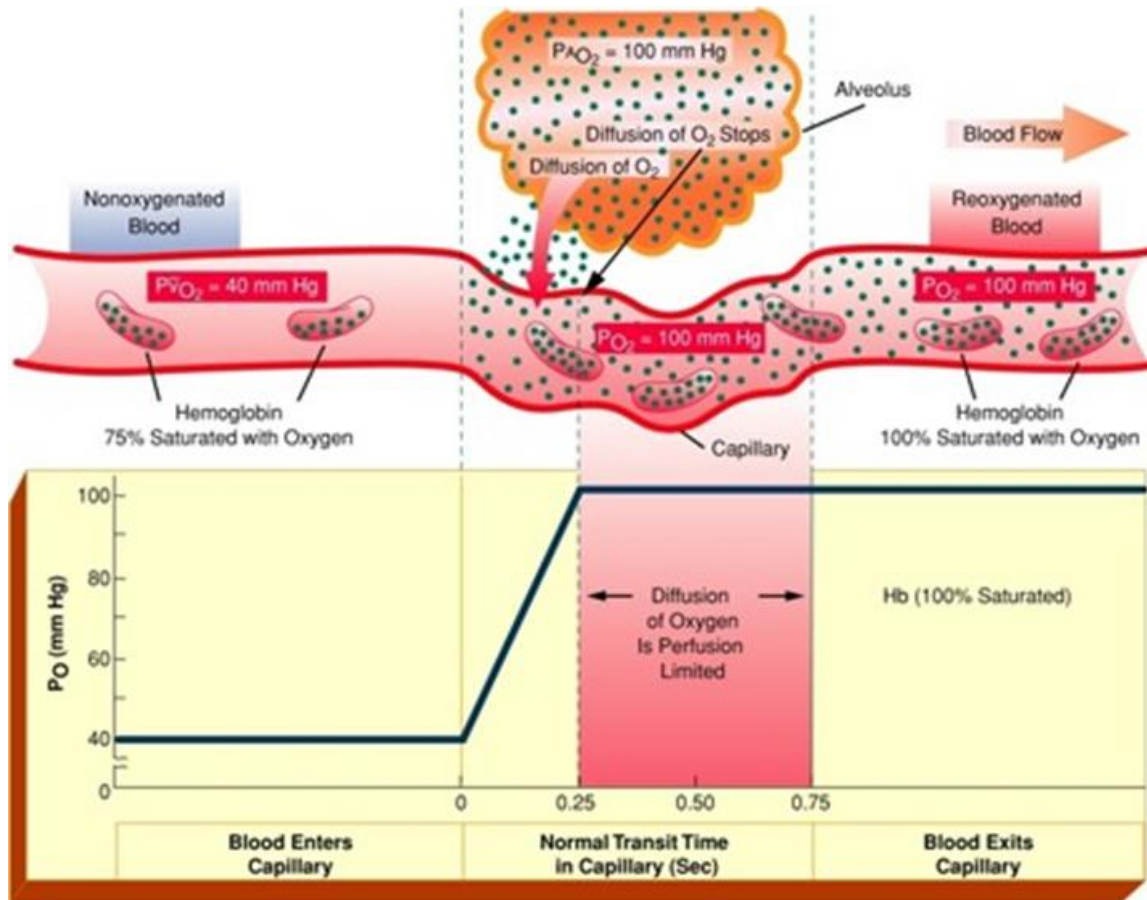






# Kyslík je za normálních okolností limitován perfuzí

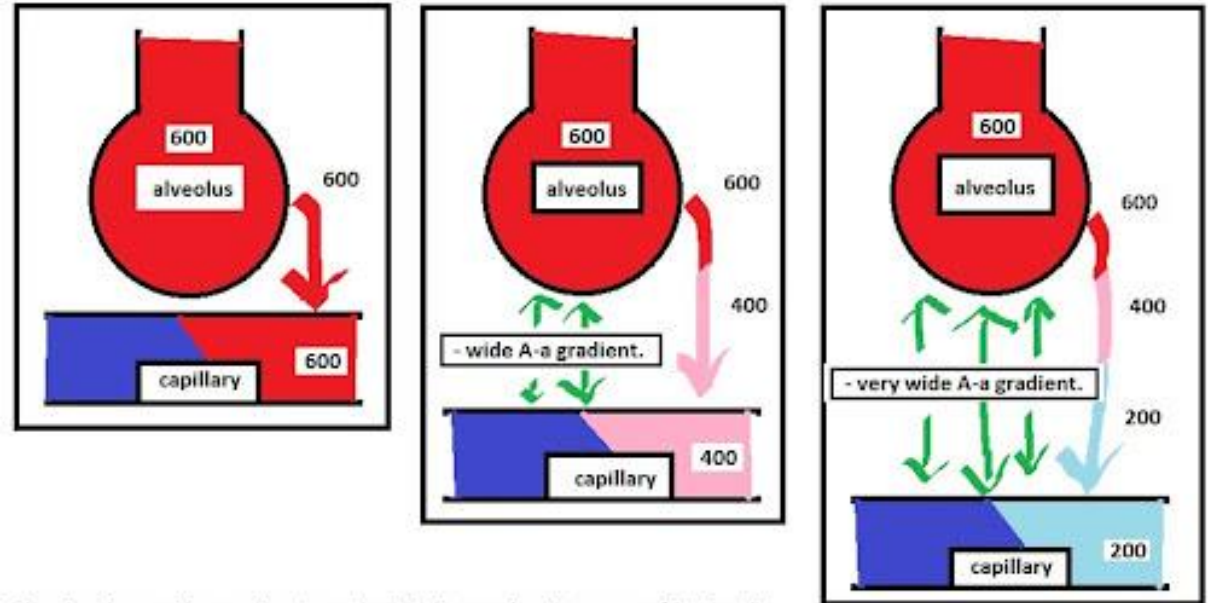
- krev vstupující do plicní kapiláry má spoustu času se ekvilibrovat s alveolem
  - setrvává po méně než sekundu—ale i tak je to dostatečný čas na výměnu plynů (v normální plicí!) a velká rezerva pro zvýšení průtoku (zvýšení srdečního výdeje při námaze)



# O<sub>2</sub> se může patologicky stát „diffusion limited“ – odtud tedy

důležitost A-a difference

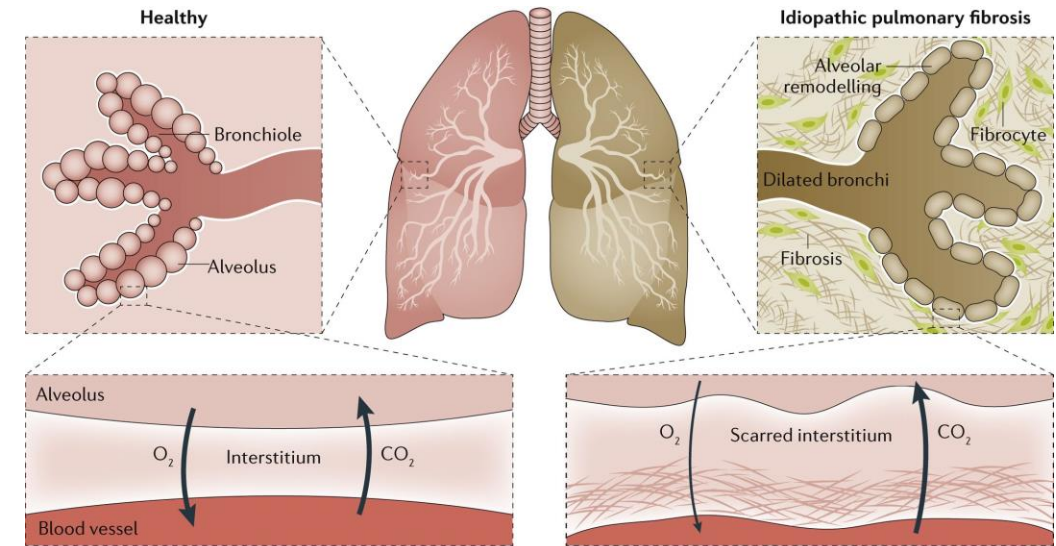
- A-a gradient ( $P_AO_2 - P_aO_2$ ) normálně 5-15 mmHg
  - ale problém se stanovením normality - zvyšuje se s věkem
    - A-a dif  $\leq$  věk/4 + 4, tj. u 100-letého člověka/4 + 4  $\sim$  30  $\rightarrow$  věkově způsobená hypoxemie
- praktické stanovení A-a gradientu/diference
  - P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> – vypočtena z rovnice alveolárních plynů
    - P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> = parciální tlak ve vdechovaném vzduchu (= 0.21 x (760 - 47)) – parc. tlak okupovaný alveolárním CO<sub>2</sub> (= PaCO<sub>2</sub> / RQ (0.8)) =  $\sim$  105 mmHg
  - PaO<sub>2</sub> – změřený z ABG
  - normální A-a gradient u alveolární hypoventilace
  - zvýšený A-a gradient u
    - difuzních nemocí
      - které jsou často současně intrinsické restriktivní nemoci (umožňuje jejich odlišení od extrinsických)
      - spirometrie stejná:  $\downarrow$  FVC,  $\downarrow$  FEV<sub>1</sub>,  $\uparrow$  FEV<sub>1</sub>/FVC
      - ABG:  $\downarrow$  PaO<sub>2</sub>,  $\downarrow$  SaO<sub>2</sub> Hb
      - ale A-a difference – **vysoká u intrinsických!!!**
    - R-L zkratu
    - V/Q nepoměru



The alveolar-capillary unit portrayed as the A-a gradient increases / "widens". Widening of the A-a gradient causes difficulty in establishing a good PaO<sub>2</sub> gradient.

# 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  $V_A/Q$  nepoměrem**, protože fibrotizace zasahuje i stěny dých. cest a cév a zejm. vede k restriktivní ventilační poruše



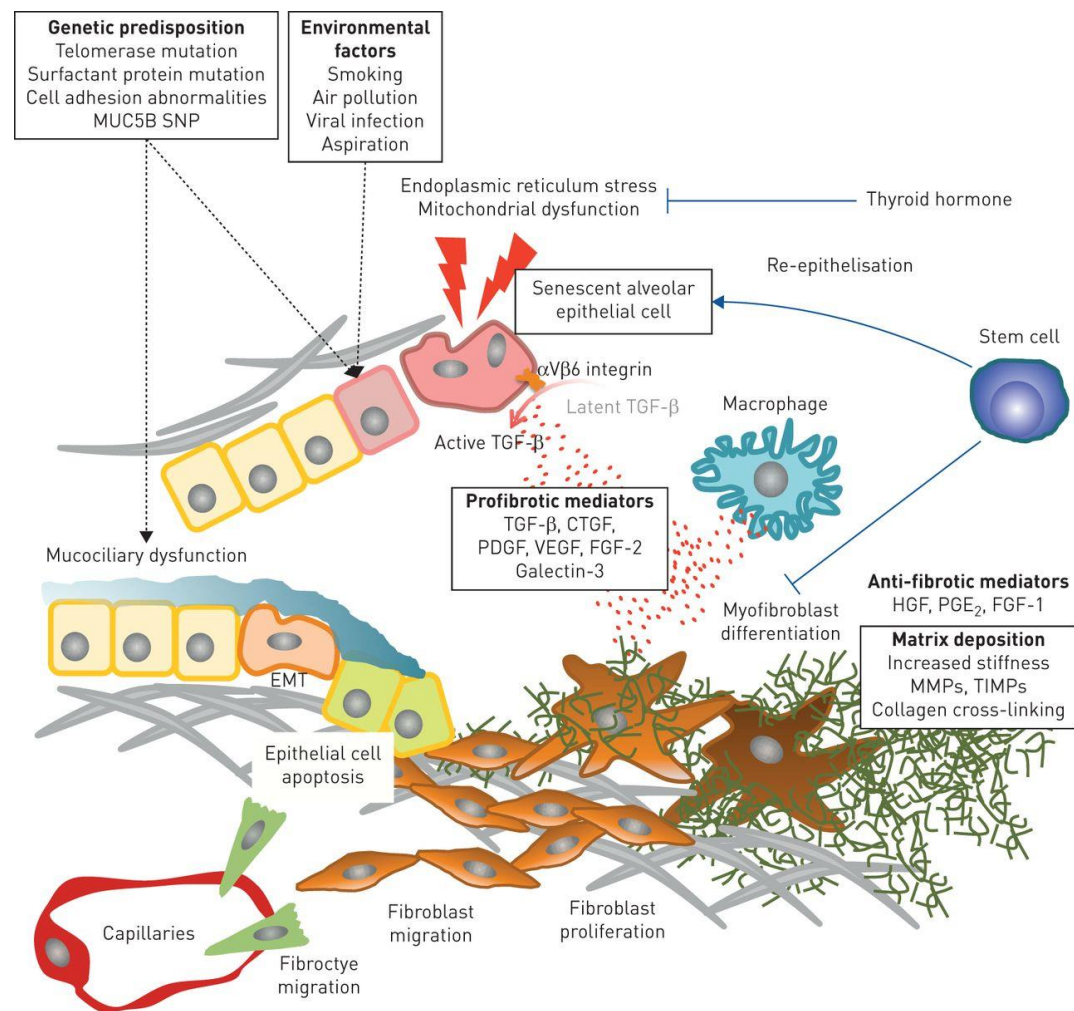
Nature Reviews | Disease Primers





# 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; PGE<sub>2</sub>: prostaglandin E<sub>2</sub>; 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

(↓ PaO<sub>2</sub> + 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
- **fyziologické zkraty**
  - (1) bronchiální cirkulace
    - kapilární síť a. bronchialis vyživující kondukční pásmo dýchacích cest (anatomický mrtvý prostor) zčásti drénuje postkapilárně do pulmonálních vén
  - (2) v důsledku drenáže vv. cordis minimae (Thebesii) do levé síně a dalších dutin
    - většina koronárních kapilár a žil drénuje do koronárního sinu, velké žíly vracející výrazně deoxygenovanou krev ze srdečního svalu do pravé síně, takže se dostává do pulmonální cirkulace k oxygenaci

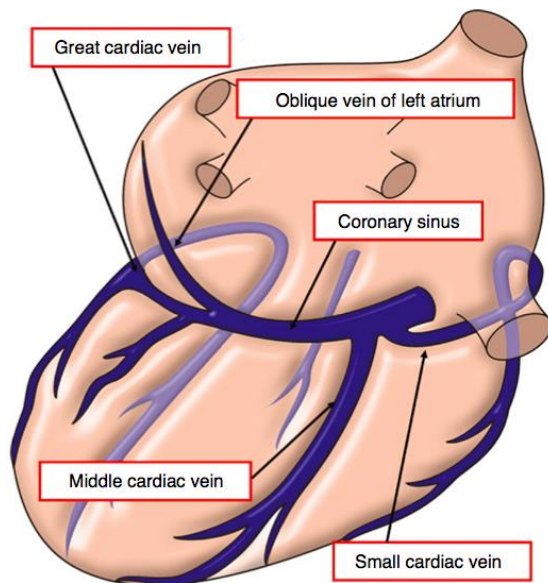
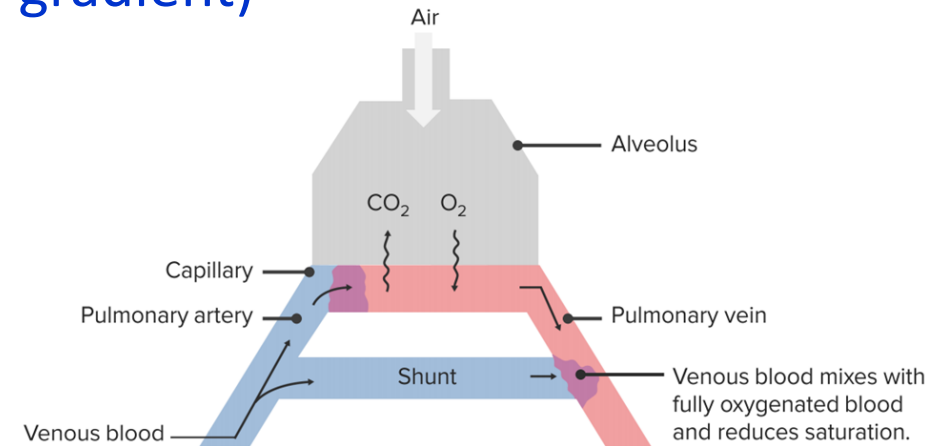
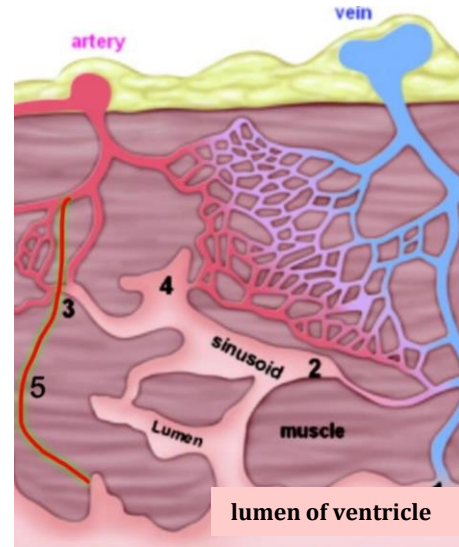
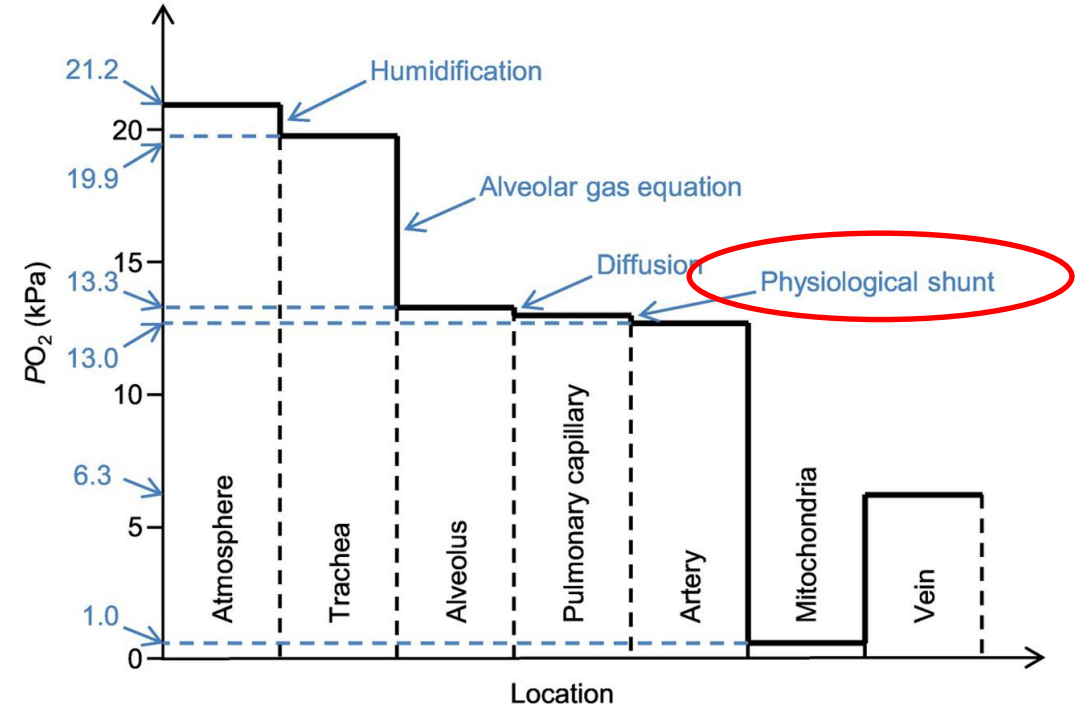


Figure 2-51 The cartoon, showing the heart viewed from behind, illustrates the arrangement of the coronary veins.



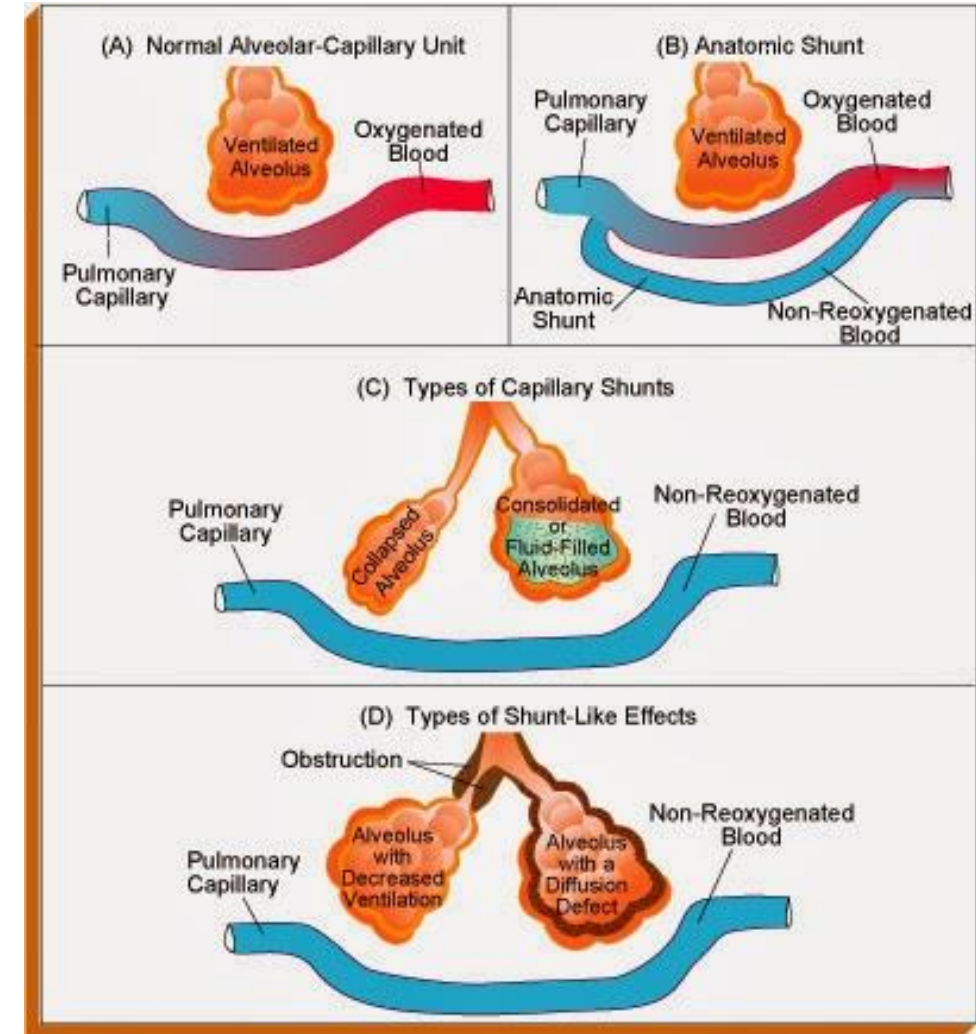
(1) Thebesian vein; (2) Venule entering Sinusoid; (3) Arteriosinusoidal vessel entering Sinusoid; (4) Capillary entering Sinusoid; (5) Arterioluminal vessel



# (3) Pravolevý zkrat jako příčina hypoxemie

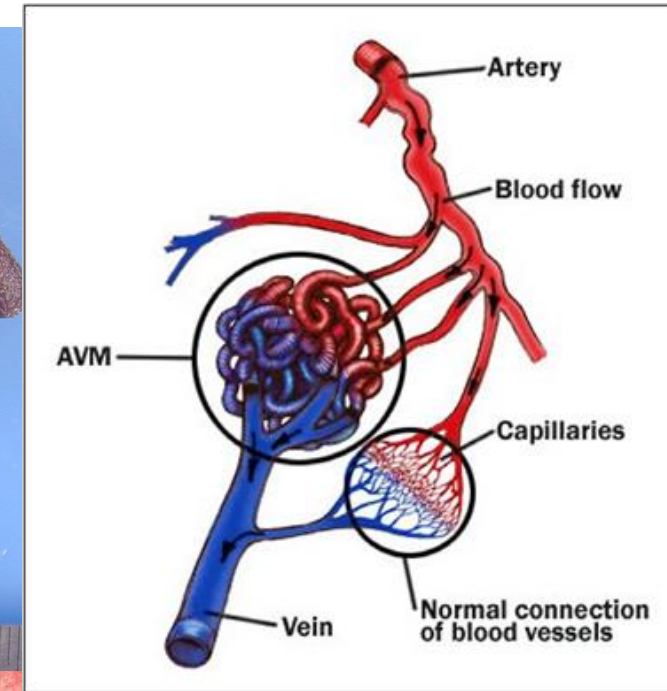
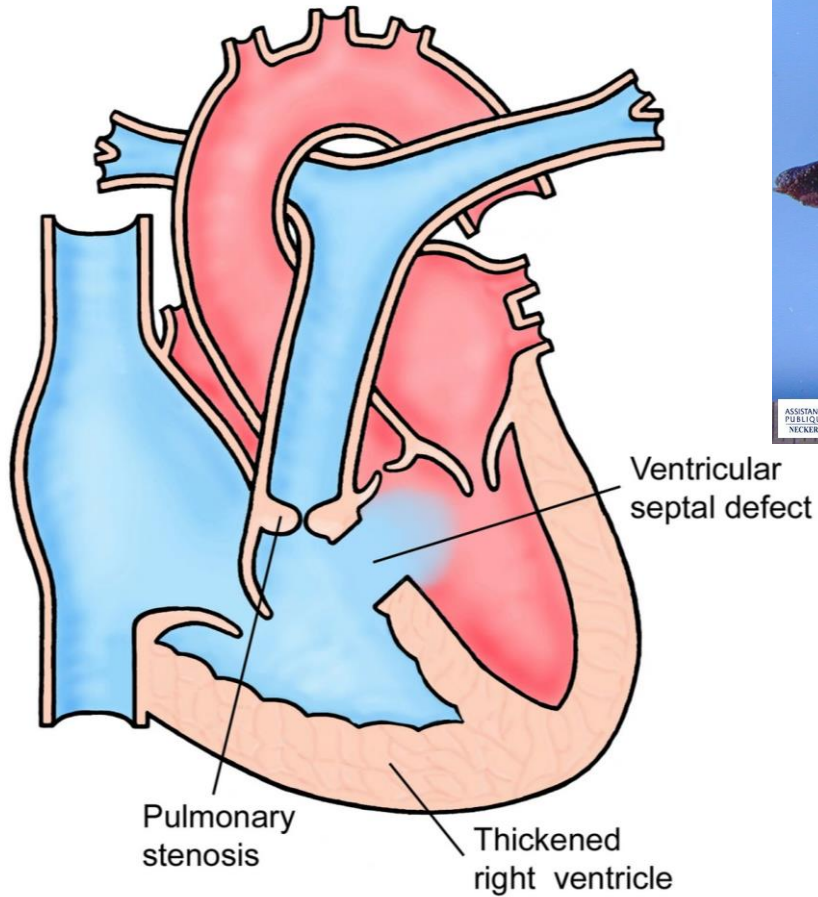
(↓ PaO<sub>2</sub> + normokapnie + velký A-a gradient)

- **(A) patologické anatomické příčiny R-L zkratu**
  - intra-pulmonální: pulmonální arterio-venózní malformace
    - typicky kongenitální přímá komunikace mezi plicní arterií a vénou by-pasující kapilární síť
      - mohou být jednotlivé nebo mnohočetné, jedno- nebo bilaterální, jednoduché nebo komplexní
      - klinické důsledky
        - » hypoxemie
        - » zvýšené riziko paradoxní embolizace (vzduchové bubliny, bakterie nebo sraženiny ze venózní cirkulace do systémové arteriální cirkulace) vedoucí k mozkové mrtvici nebo abscesu
        - » zvýšené riziko ruptury (manifestující se jako hemoptýza nebo hemothorax)
  - extra-pulmonální: pravolevé nitro- a mimo-srdeční zkraty
    - tlakový gradient (a tedy zkrat) je typicky levo-pravý, ale pokud se komunikace kombinuje s dalšími abnormalitami zvyšujícími pravostrannou rezistenci (jako např. při Fallotově tetralogii) pak je zkrat pravo-levý
      - defekty septa síní či komor (ASD, VSD)
      - otevřený ductus arteriosus (PDA)
- **(B) patologické „funkční“ příčiny podporující R-L zkratování**
  - neventilované/kolabované alveoly (atelektáza)
  - tekutina v alveolech
- **(C) shunt-like V/Q nepoměr**
  - slabě ventilované alveoli (při obstrukci) – ale tyto jsou částečně reaktivní ke kyslíku, proto řadímě mezi hypoxemie z V/Q nepoměru
- Hypoxemie způsobená R-L zkratem typicky **nereaguje nebo jen minimálně na oxygenoterapii**





# Příklady patologických anatomických zkratů



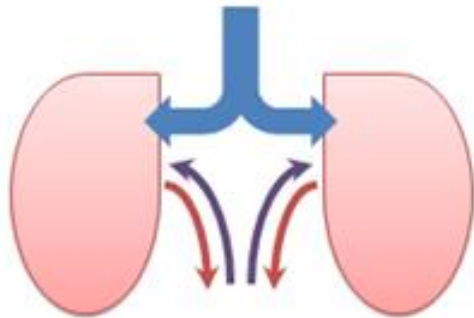
# (4) Ventilačně-perfuzní nerovnováha jako příčina hypoxemie

(↓ PaO<sub>2</sub> + normo-/ hyperkapnie + variabilně vyšší A-a gradient)

$$(V_T - V_D) \times f = V_A$$

(500mL - 150mL) × 15 = 5L

5 l/min alveolar ventilation ( $\dot{V}_A$ )

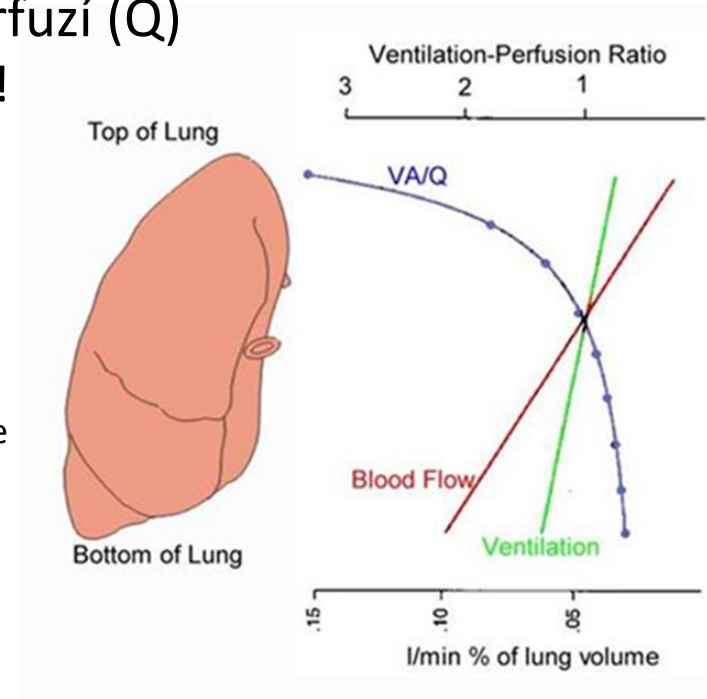


≈ 5 l/min cardiac output  
Lung capillary perfusion ( $\dot{Q}_c$ )

$$SV \times f = CO$$

70mL × 75 bpm = 5L

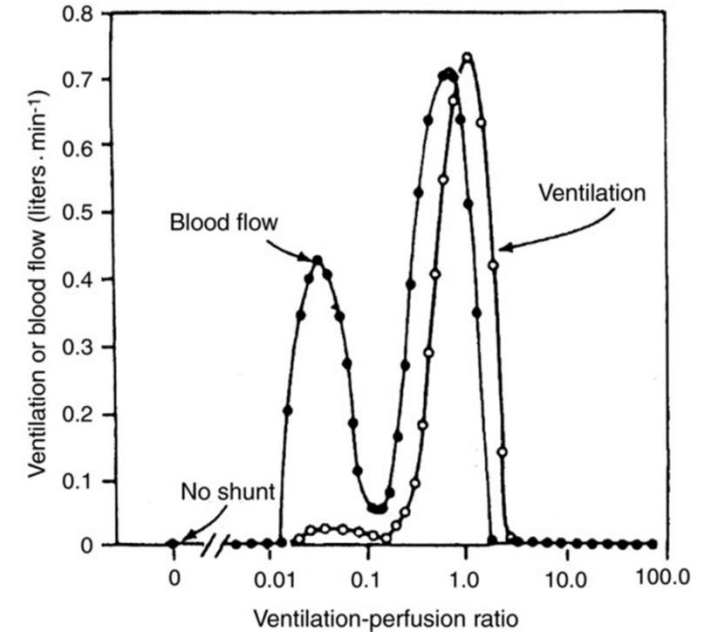
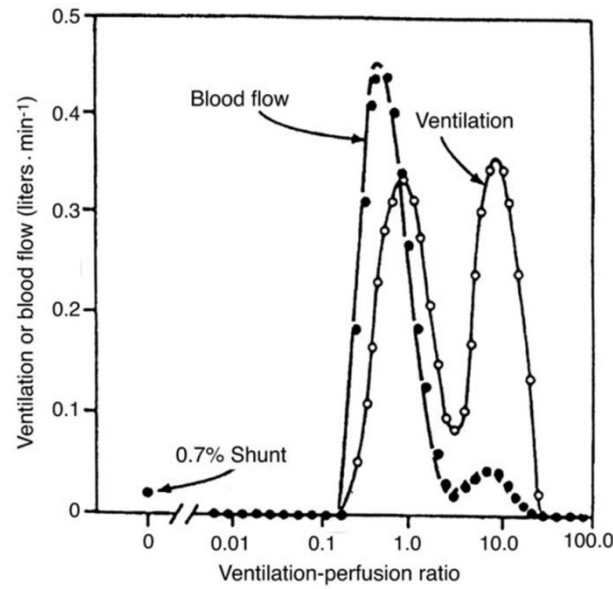
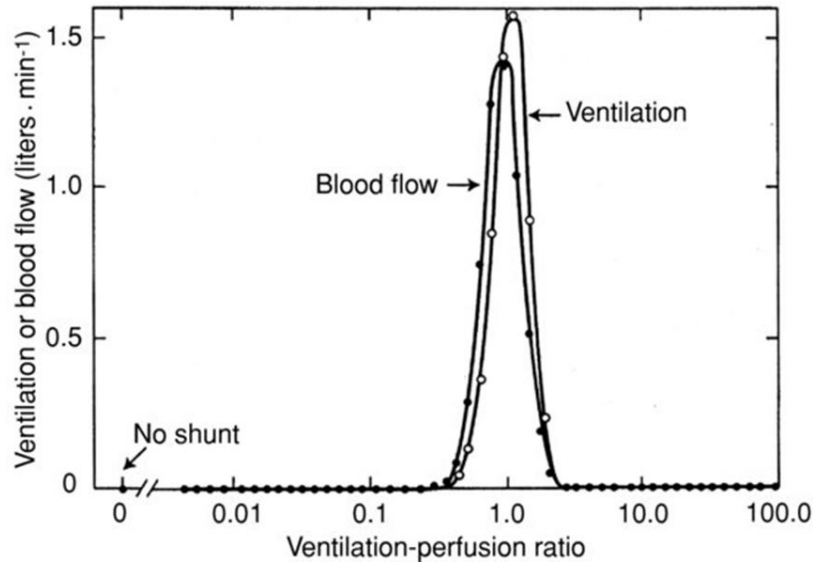
- Alveolární složení vzduchu
  - parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého v dané alveolární jednotce jsou do značné míry určeny relativní rychlostí ventilace a perfuze tohoto alveolu
- Pro efektivní výměnu plynu je důležité, aby byl co nejlepší poměr mezi alveolární ventilací ( $V_A$ ) a jejich perfuzí (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 nejvyšší v apexech plic a nejvyšší při bázích plic, rozdíl je větší u krve než pro vzduch



- Ventilačně-perfuzní nerovnováha je zdaleka **nejčastější příčinou arteriální hypoxemie**



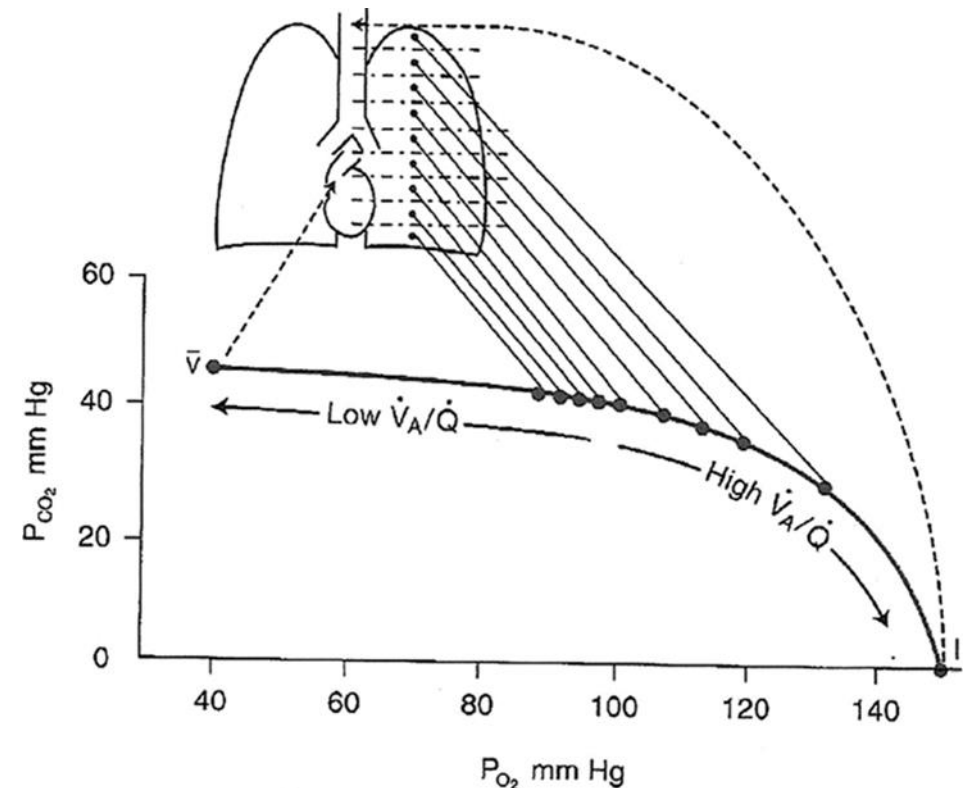
# Exaktní měření ventilačně – perfuzních (ne)poměrů je technicky velmi složité



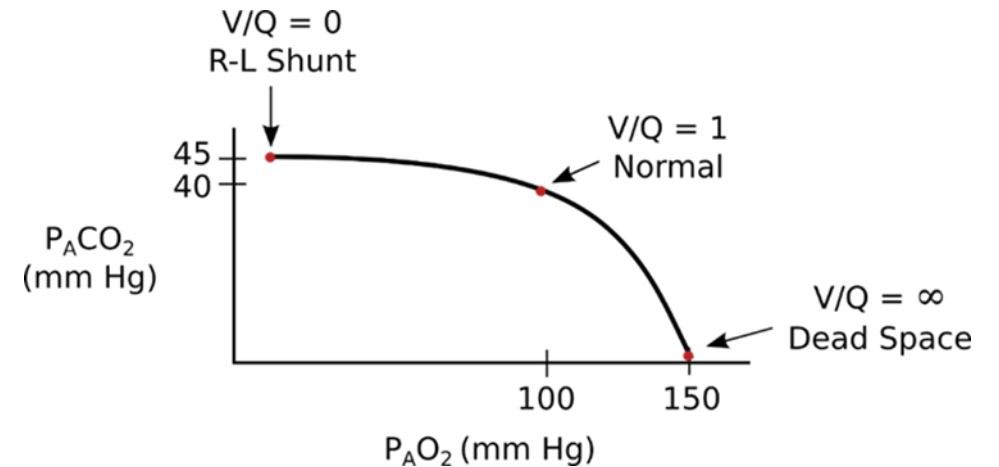
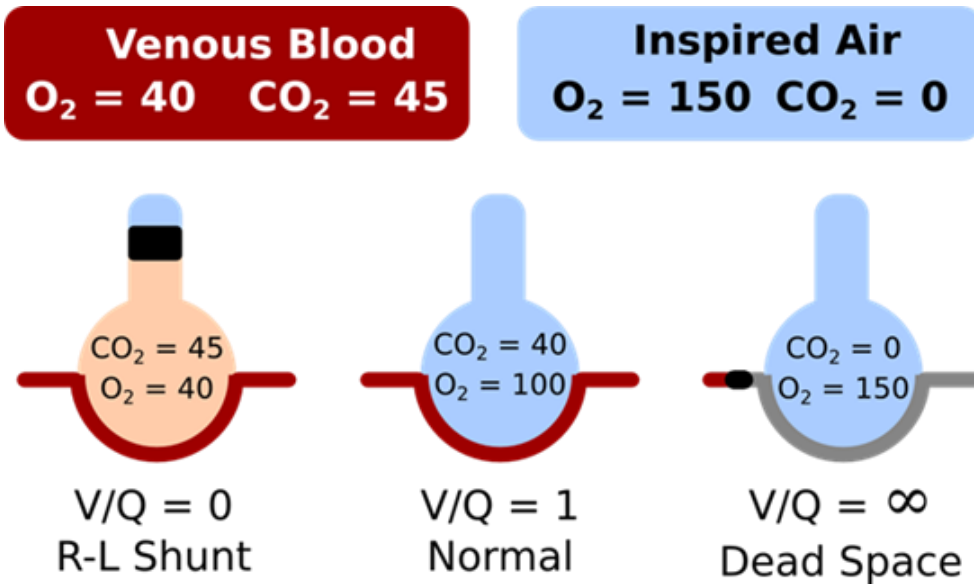
$V_A$  and  $Q$  measured with the multiple inert gas infusion technique. [Left] healthy subject, [Middle] COPD type A (i.e. emphysema), [Right] COPD type B (i.e. chronic bronchitis).

# Vztah mezi ventilací a perfuzí ve zdravé plíci

- Variabilita  $V_A/Q$  poměru vede k jisté míře nepoměru oběma směry, tj. ku
  - fyziologickému „mrtvému prostoru“ v apexech plíce (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  $\sim 100$  mmHg!!!

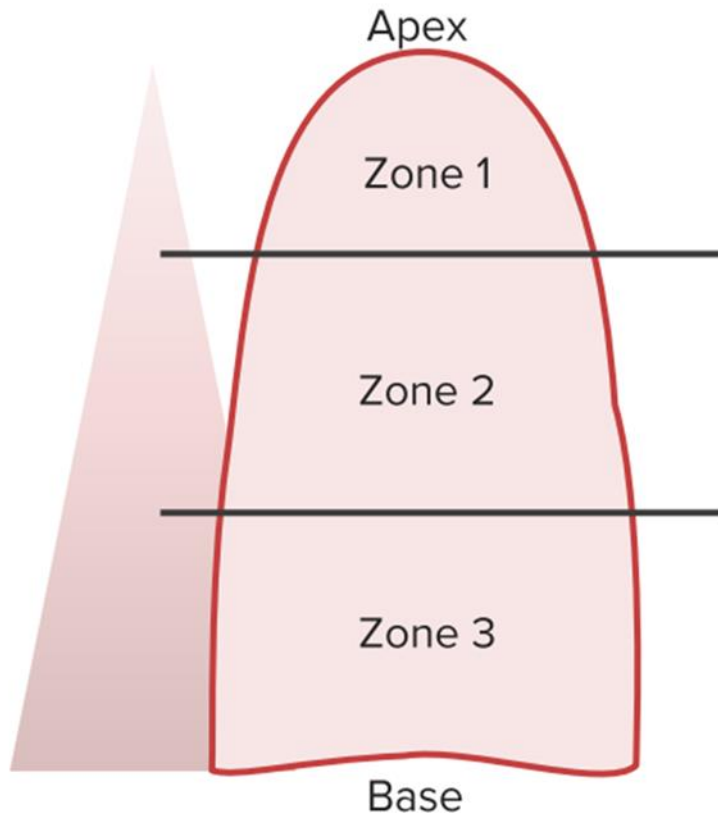


# Pastofyziologické mechanismy vedoucí k $V_A/Q$ nepoměru

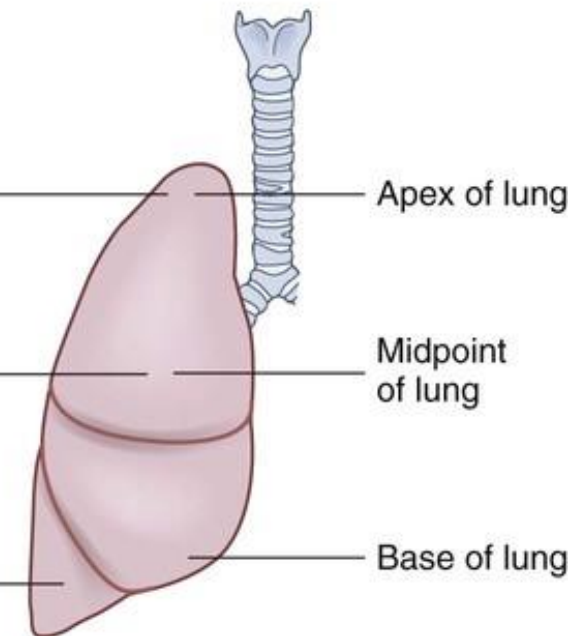


# Distribuce $V_A/Q$ nepoměru největší měrou přispívá k A-a gradientu

- Krev ze všech oblastí plic se míchá s tím, že **největší příspěvek mají oblasti plicních bází**
  - alveoly s nízkým  $V_A/Q$  (z bází, kde převažuje perfuze) ovlivňují dominantně arteriální  $PaO_2$  ( **$PaO_2 \sim 97 \text{ mmHg}$** )
  - naopak ventilované ale méně perfundované alveoly apexů „nepřispějí“ k saturaci kyslíkem tolik a v alveolárním vzduchu ho zůstane více
    - **ve výsledku je  $PO_2$  expirovaného alveolárního vzduchu ( $\sim 100 \text{ mmHg}$ ) větší než arteriální!!!**

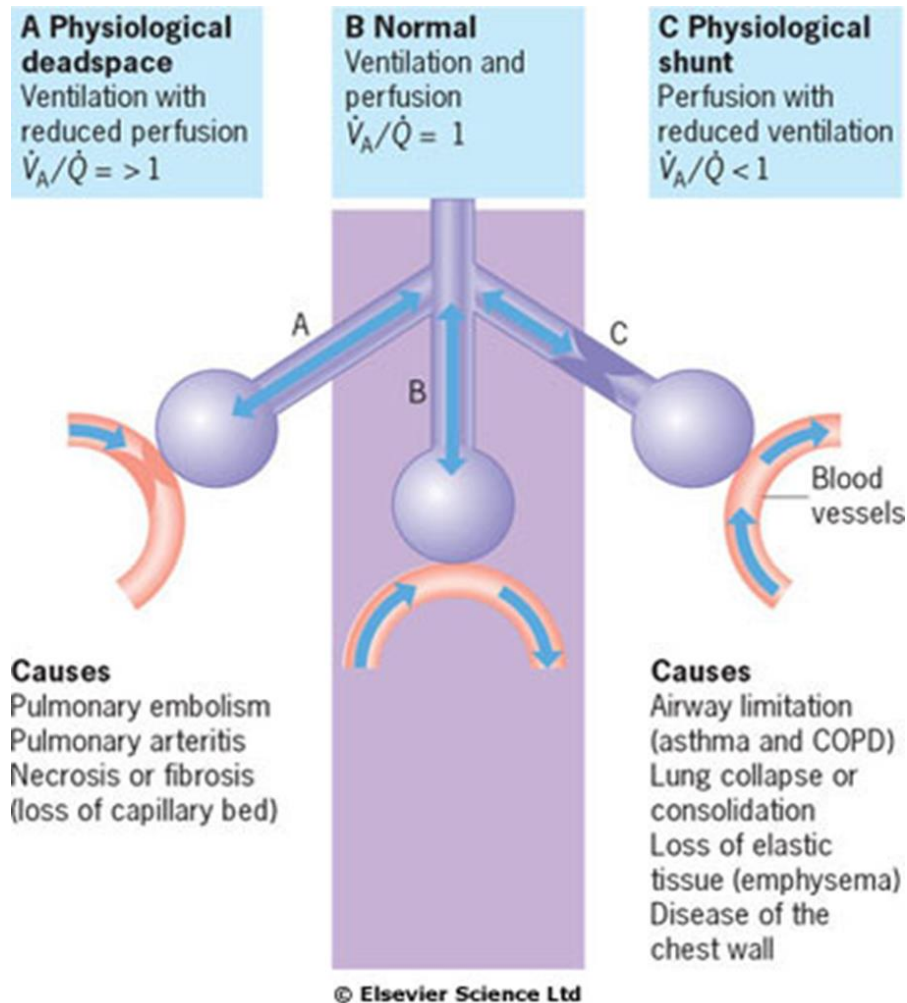


$V/Q$	$PaO_2$	$PaCO_2$
3.3	132	28
1.0	108	39
0.63	89	42





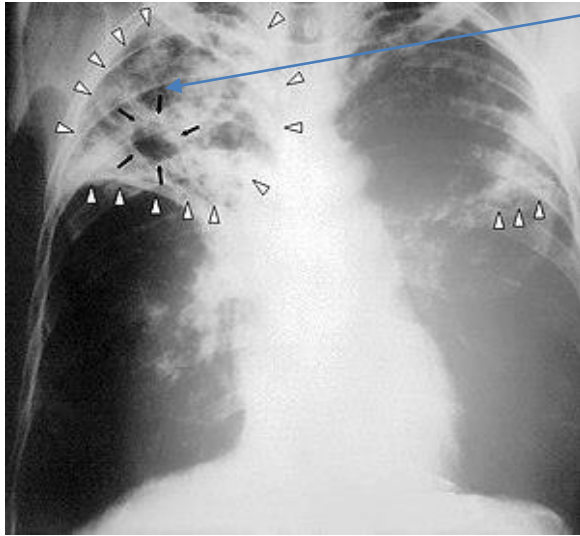
# Plicní nemoci/stavy vedoucí k $V_A/Q$ nepoměru



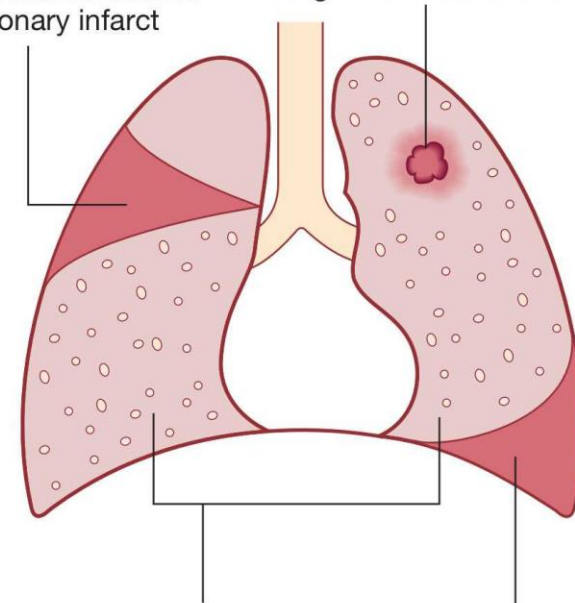
- celá řada nemocí/stavů vede k  $V_A/Q$  nepoměru s převahou patologie v jednom či druhém směru
- $\uparrow V_A/Q$  ( $\uparrow$  funkční **mrtvý prostor**)
  - např. plicní embolie, onemocnění stěny cév, částečně emfyzém
  - důsledek  $\uparrow V_A/Q$  může být většinou alespoň částečně normalizován 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)
- $\downarrow V_A/Q$  ( $\uparrow$  funkční **plicní zkrat**)
  - CHOPN s převahou chron. bronchitidy, astma, kolaps plice 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**

# $V_A/Q$ nepoměr ovlivňuje lokalizaci některých plicních nemocí

(např. TBC vs. plicní infarkt)



- Cavitation**  
Differential diagnosis
- Pneumonia/lung abscess
  - Lung cancer
- Consolidation/collapse**  
Differential diagnosis
- Pneumonia
  - Bronchial carcinoma
  - Pulmonary infarct
  - Pulmonary infarct
  - Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)
  - Progressive massive fibrosis



**'Miliary' diffuse shadowing**

Differential diagnosis

- Sarcoidosis
- Malignancy
- Pneumoconiosis
- Infection (e.g. histoplasmosis infection)

**Pleural effusion/empyema**

Differential diagnosis

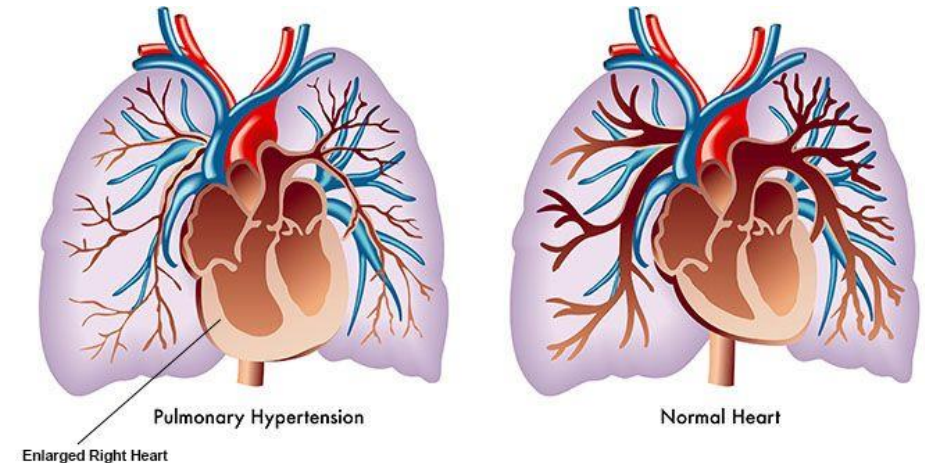
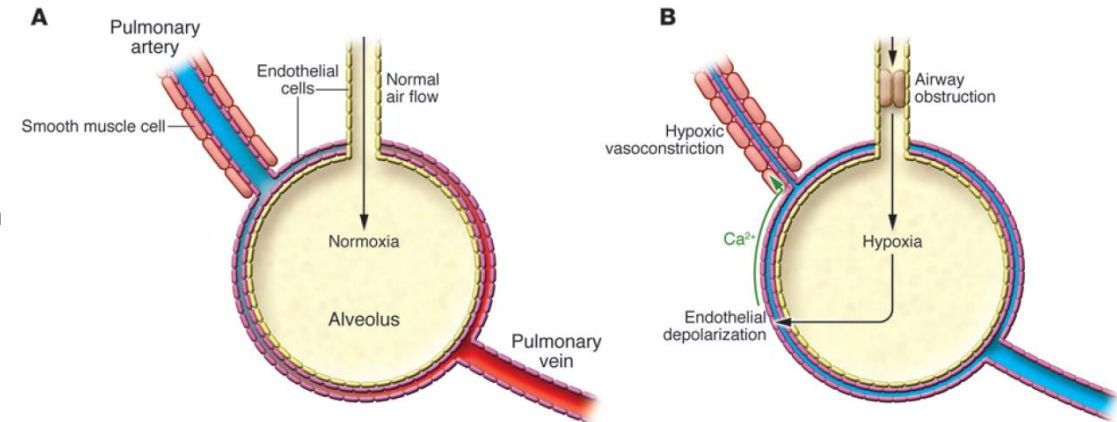
- Bacterial pneumonia
- Pulmonary infarction
- Carcinoma
- Connective tissue disorder

muhadharaty.com



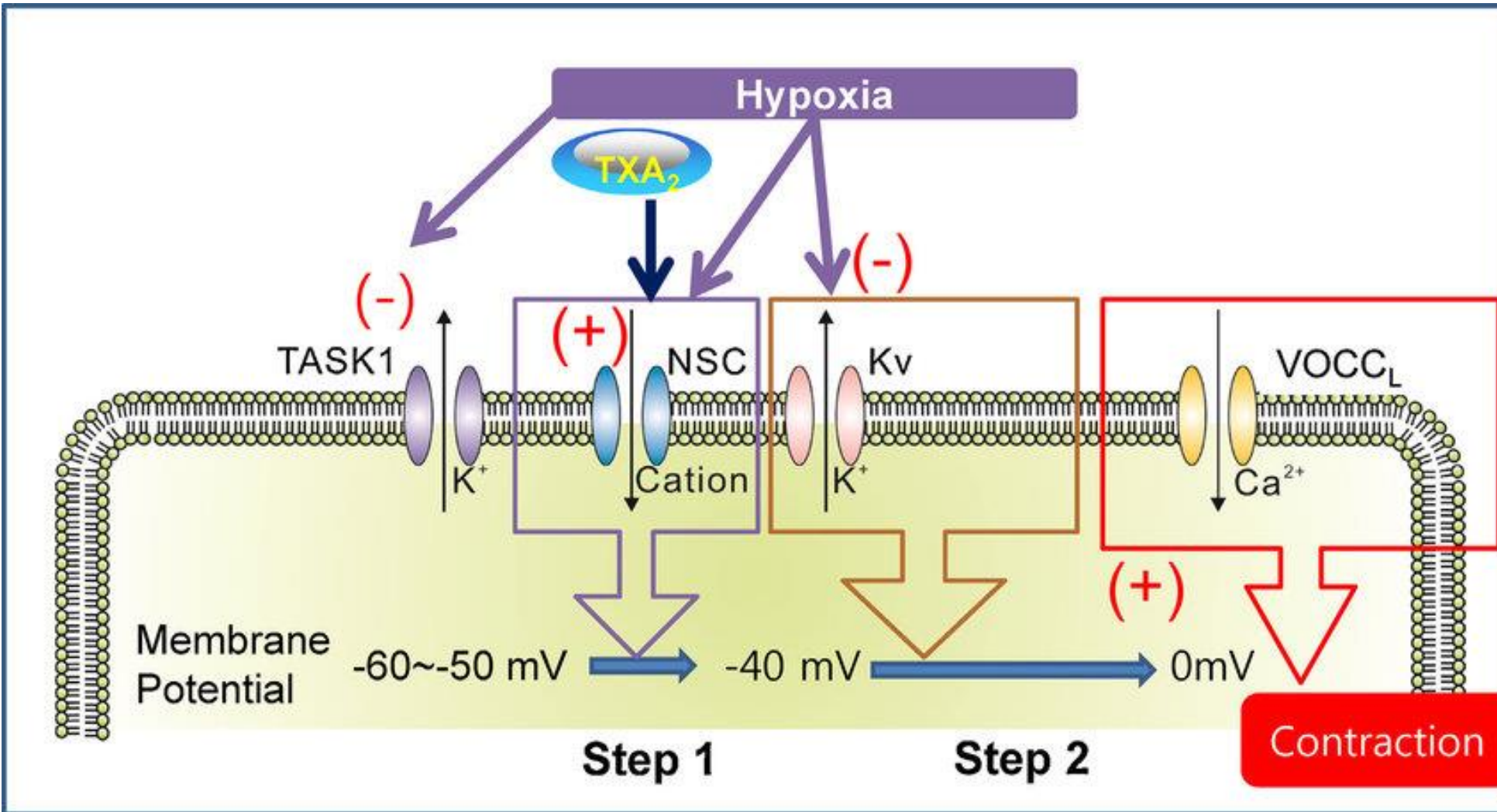
# Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV)

- paradox!!! všude v těle vede hypoxie k vazodilataci (kompenzační mechanismus směřující k dodávce většího množství kyslíku, ale v plicí k vazokonstrikci (redistribuce perfúze směrem k ventilovaným alveolům)
- fyziologický fenomén při němž se malé plicní arterie (arterioly) kontrahují vlivem **alveolární hypoxie** ( $\downarrow$  PAO<sub>2</sub>)
  - což nastává při „čisté“ **hypoventilaci** z mimo plicních příčin a při  $\downarrow$  V<sub>A</sub>/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<sub>A</sub>/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<sup>+</sup> kanálů, depolarizaci hl. sv. bb., aktivaci napětově řízených Ca<sup>++</sup> kanálů a zvýšení intracel. kalcia, což vede k vazokonstrikci
  - trvalejší hypoxie aktivuje rho kinázu, zesiluje vazokonstrikci a stimulaci hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  vede cévní remodelaci 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**



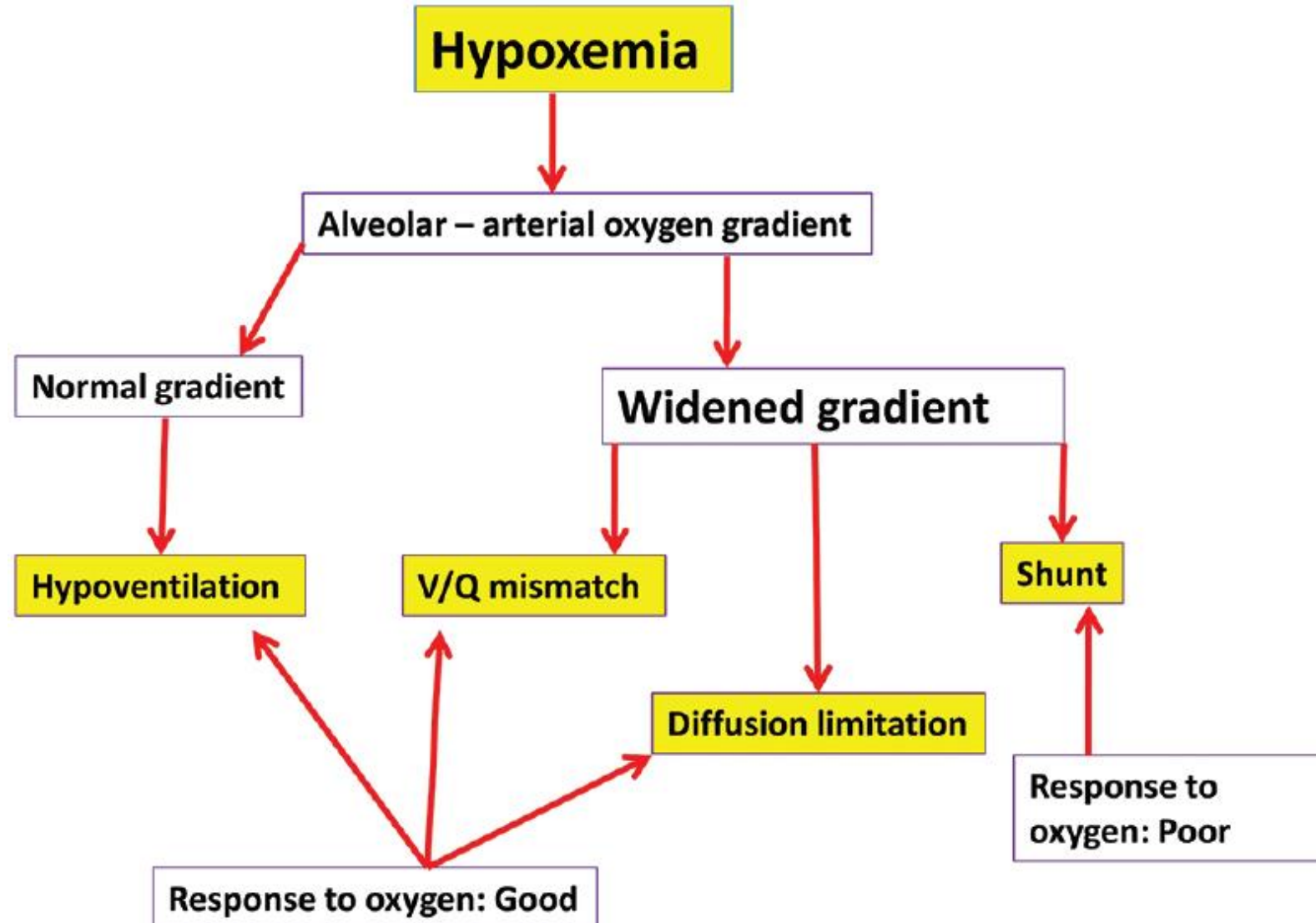
# Mechanismus HPV

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 A<sub>2</sub>;  $VOCC_L$ , voltage-gated L-type  $Ca^{2+}$  channels.

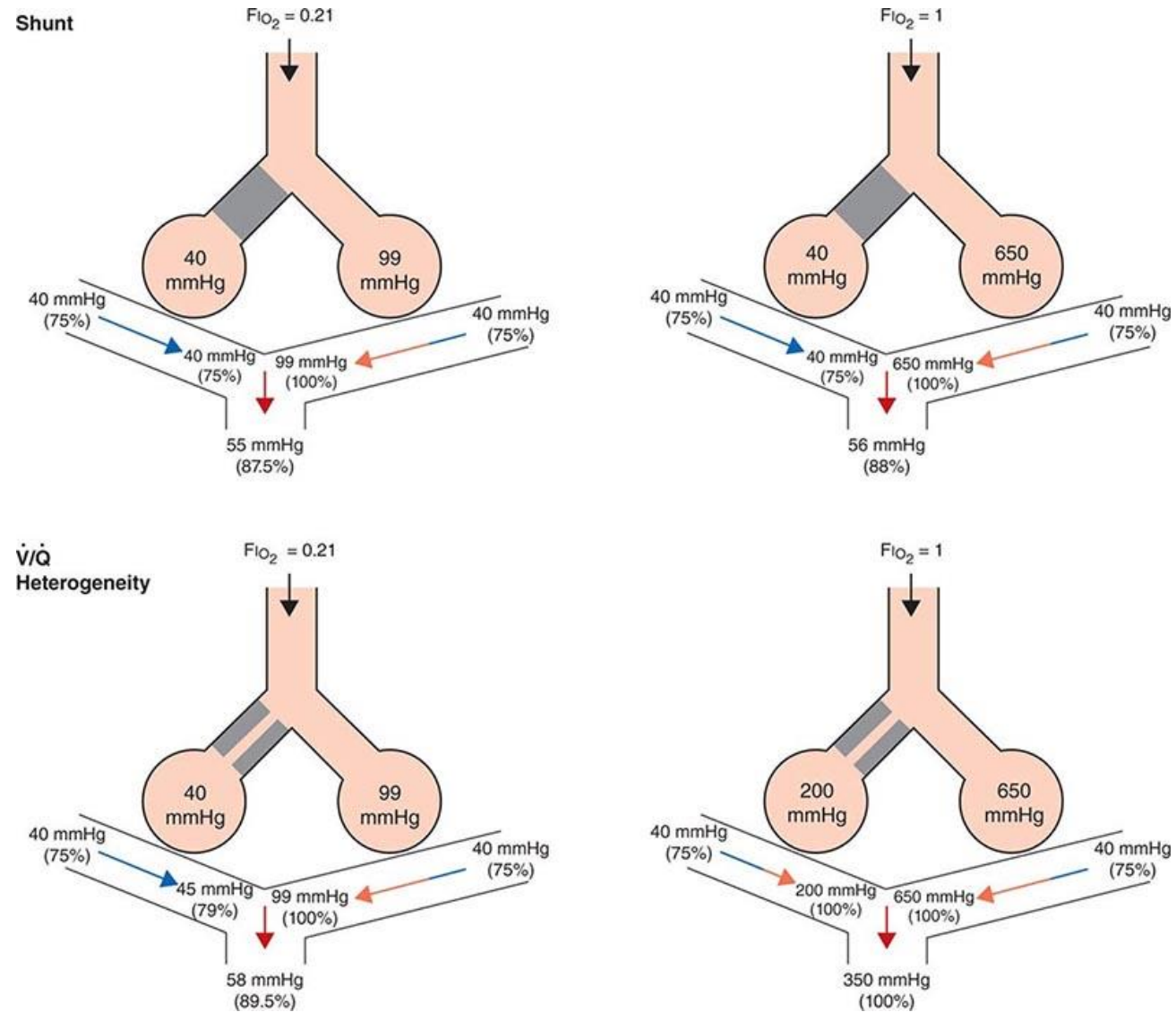




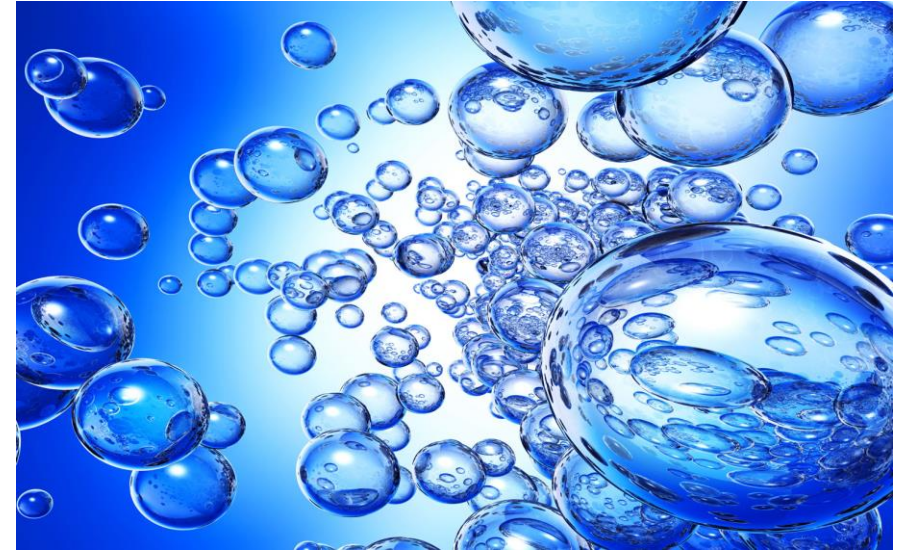
# Dif. dg. hypoxemie



# Arteriální hypoxemie refrakterní k zvýšení inspirační frakce $O_2$



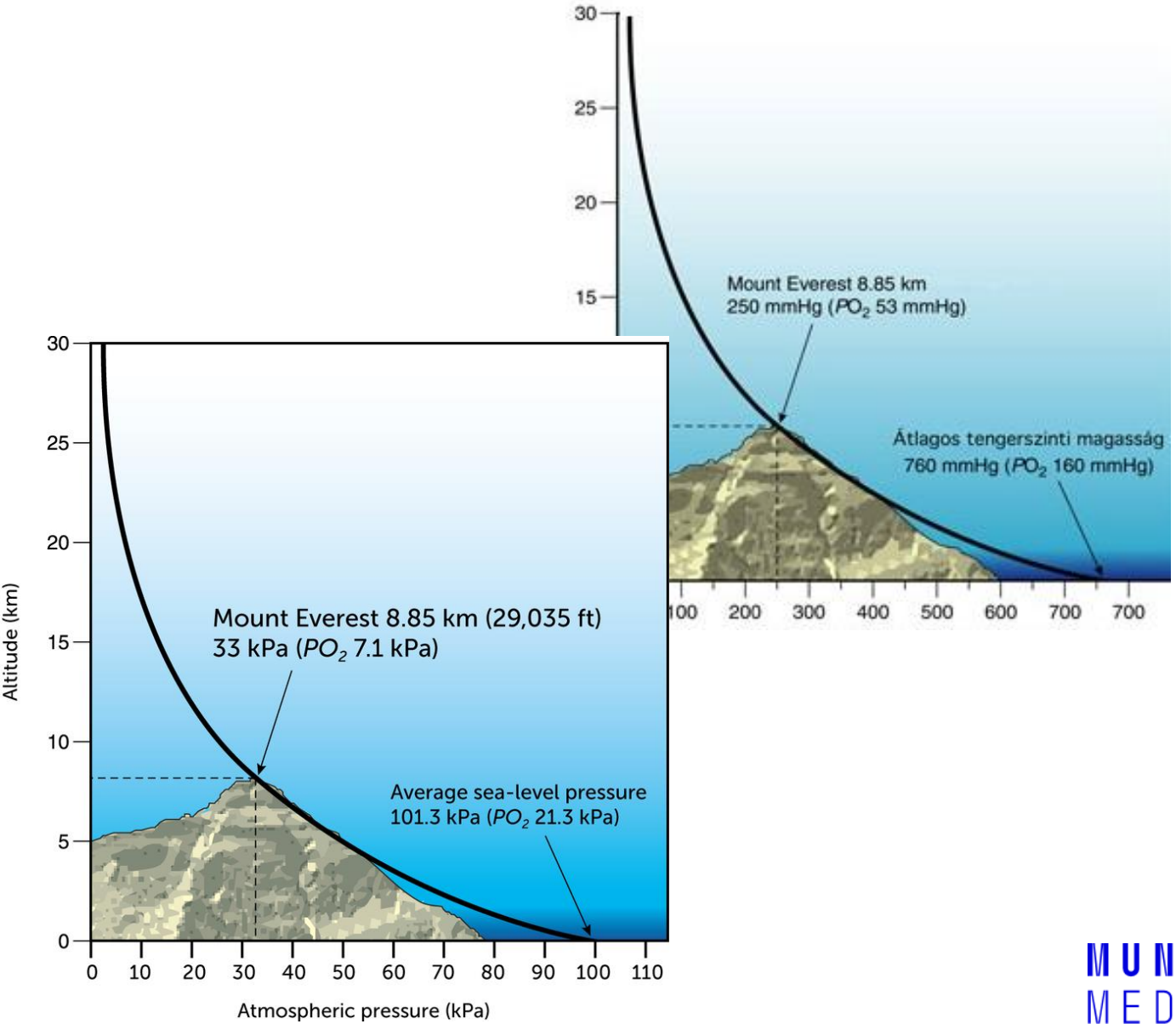
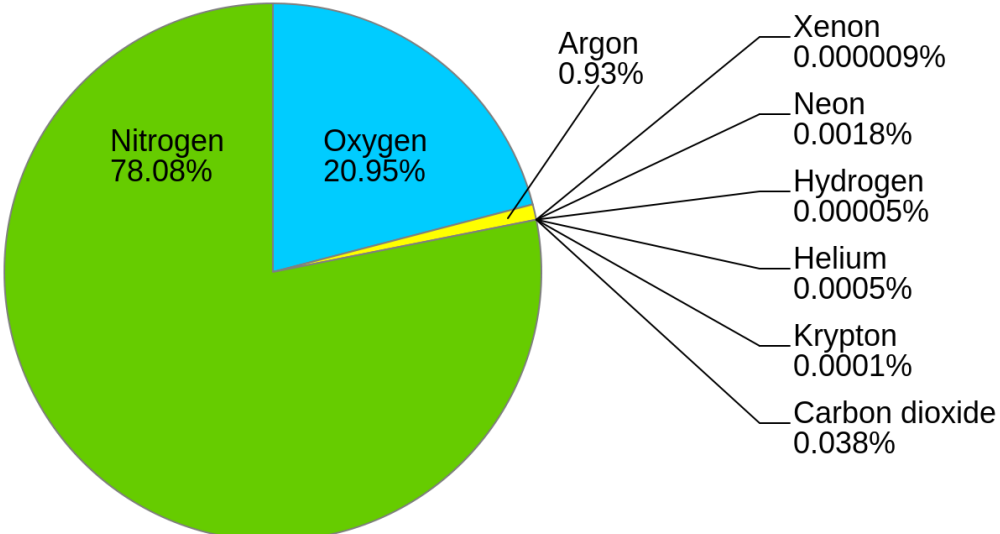




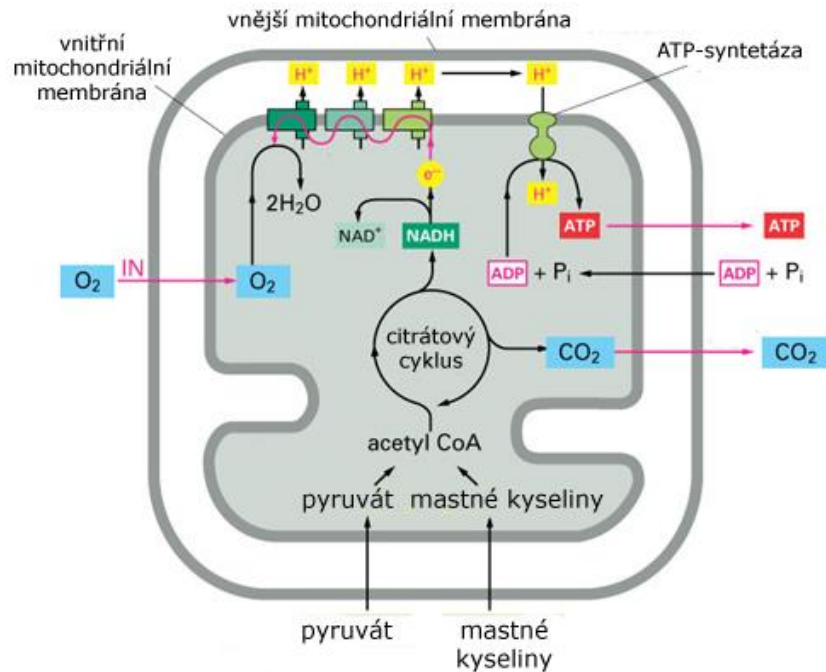
# „KYSLÍKOVÁ KASKÁDA“ V ORGANIZMU



# Co dýcháme?



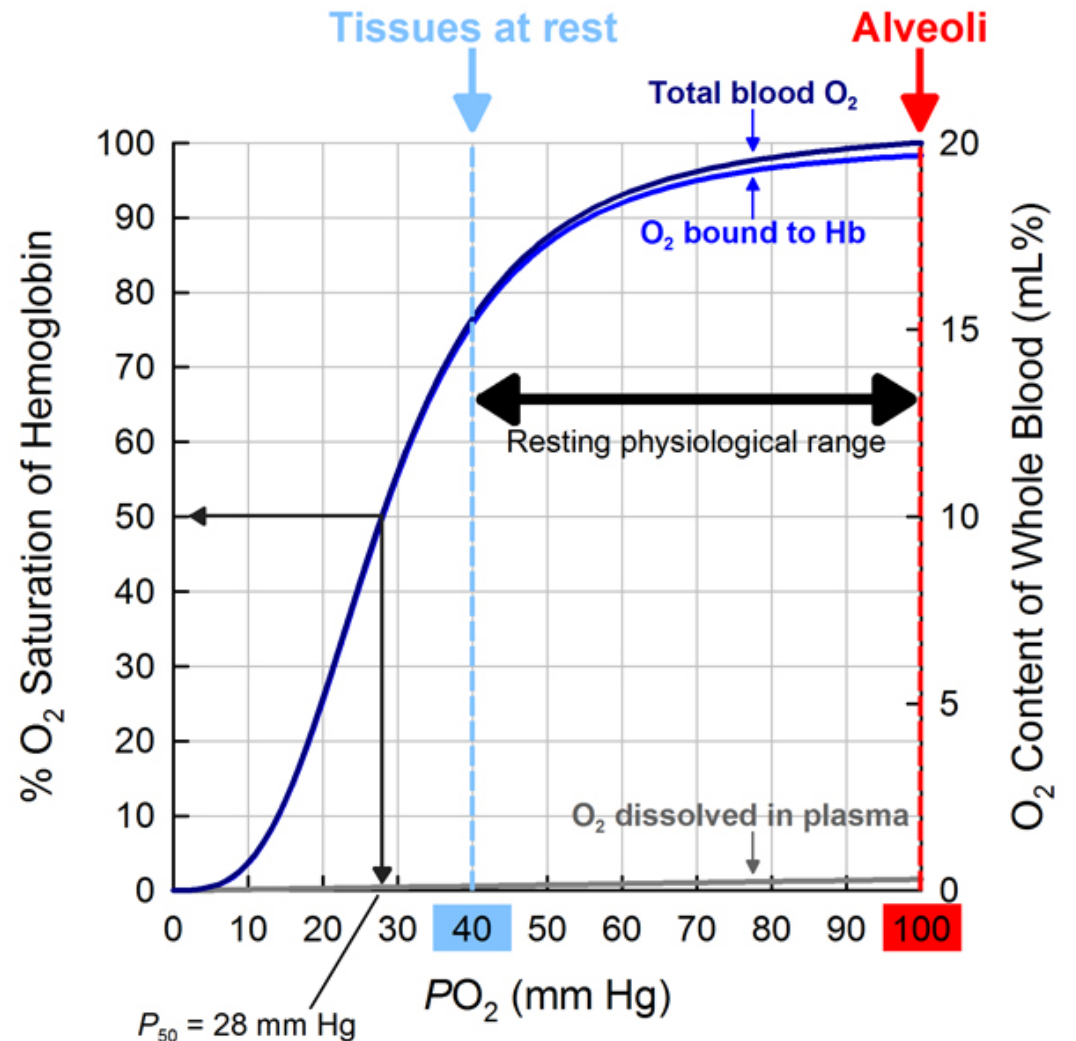
# Využití kyslíku v těle



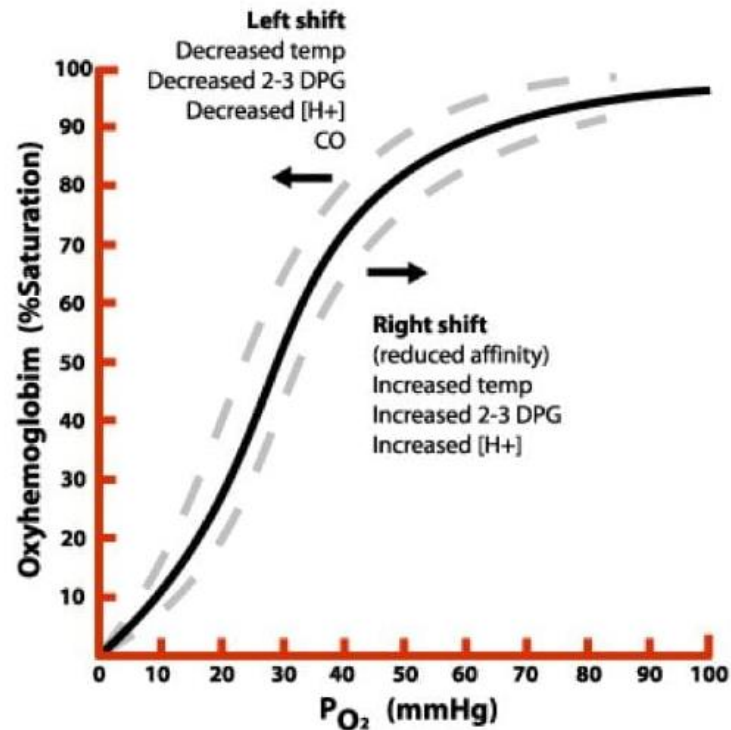
- neexistují žádné významné zásoby O<sub>2</sub> v těle
  - dostupný kyslík vydrží po dobu ~5min
- proto dýchání musí být kontinuální proces
- narušení znamená
  - život ohrožující náhlou situaci (<5min)
    - reversibilní ztráta zraku za ~7s
    - bezvědomí za ~ 10s
  - klinická smrt (~5 – 7min), příp. mozková smrt
  - smrt organismu (>10min)
- 85 – 90% O<sub>2</sub> 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 PaO<sub>2</sub>
  - hydroxylace steroidů
  - detoxikace xenobiotik v játrech
  - syntéza NO (vazodilatace)
  - degradace hemu hemoxygenázou

# Transport kyslíku krví

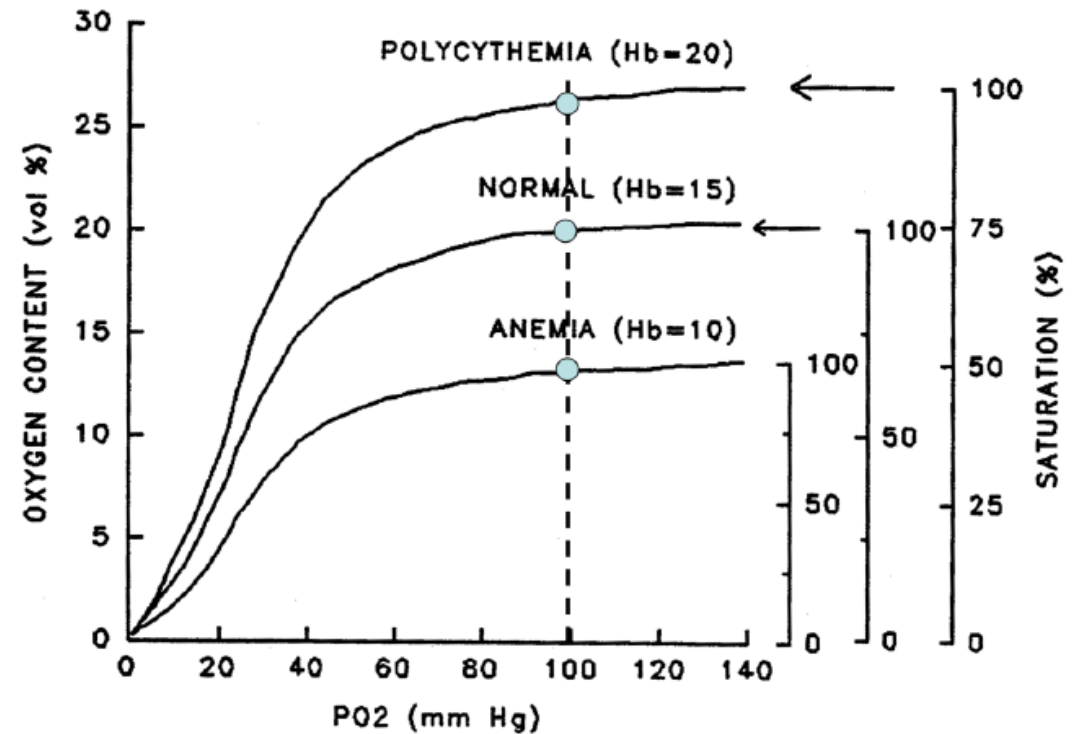
- zatímco CO<sub>2</sub> lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
  - přičemž přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- O<sub>2</sub> je přenášen v chemické kombinaci s hemoglobinem v červených krvinkách a vztah mezi přenášeným objemem a parciálním tlakem (fyzikálně rozpuštěná frakce) není lineární
  - při fyziologickém PaO<sub>2</sub> (90mmHg/12kPa) a normální koncentraci hemoglobinu je téměř 100% nasycení Hb,
  - pokud je PaO<sub>2</sub> alespoň 10kPa/60 mmHg, saturace se výrazně snižuje
    - výhoda pro pobyt ve vysoké (ale ne extrémní) nadmořské výšce
  - saturace Hb měřena pulzním oxymetrem
    - nepřesné u lidí s oběhovou nestabilitou (hypoperfuze), hypotermií, dyshemoglobinemií a tmavší barvou pleti
- O<sub>2</sub> difunduje do tkání podle jejich požadavků (spotřeba v mitochondriích pro adekvátní produkci ATP)
  - O<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> 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]

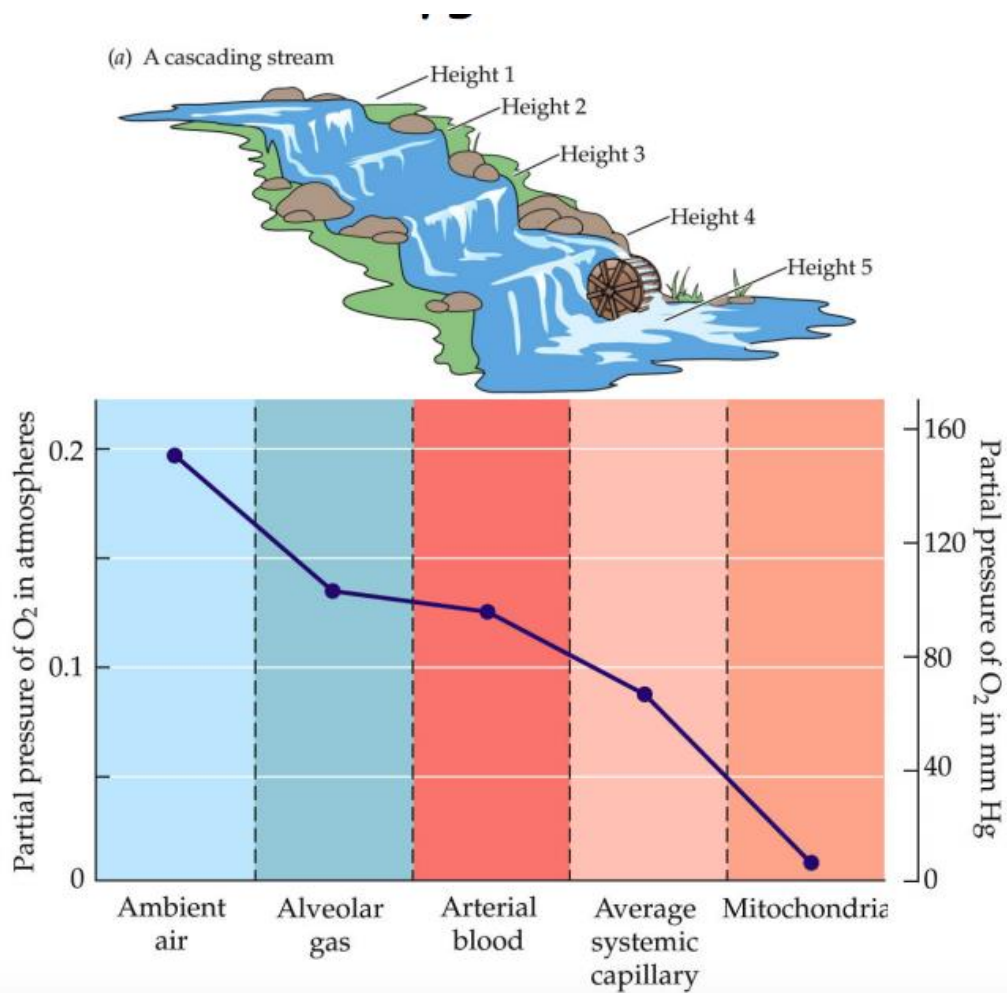


## Oxygen Content Varies in Anemia and Polycythemia despite Normal $P_aO_2$

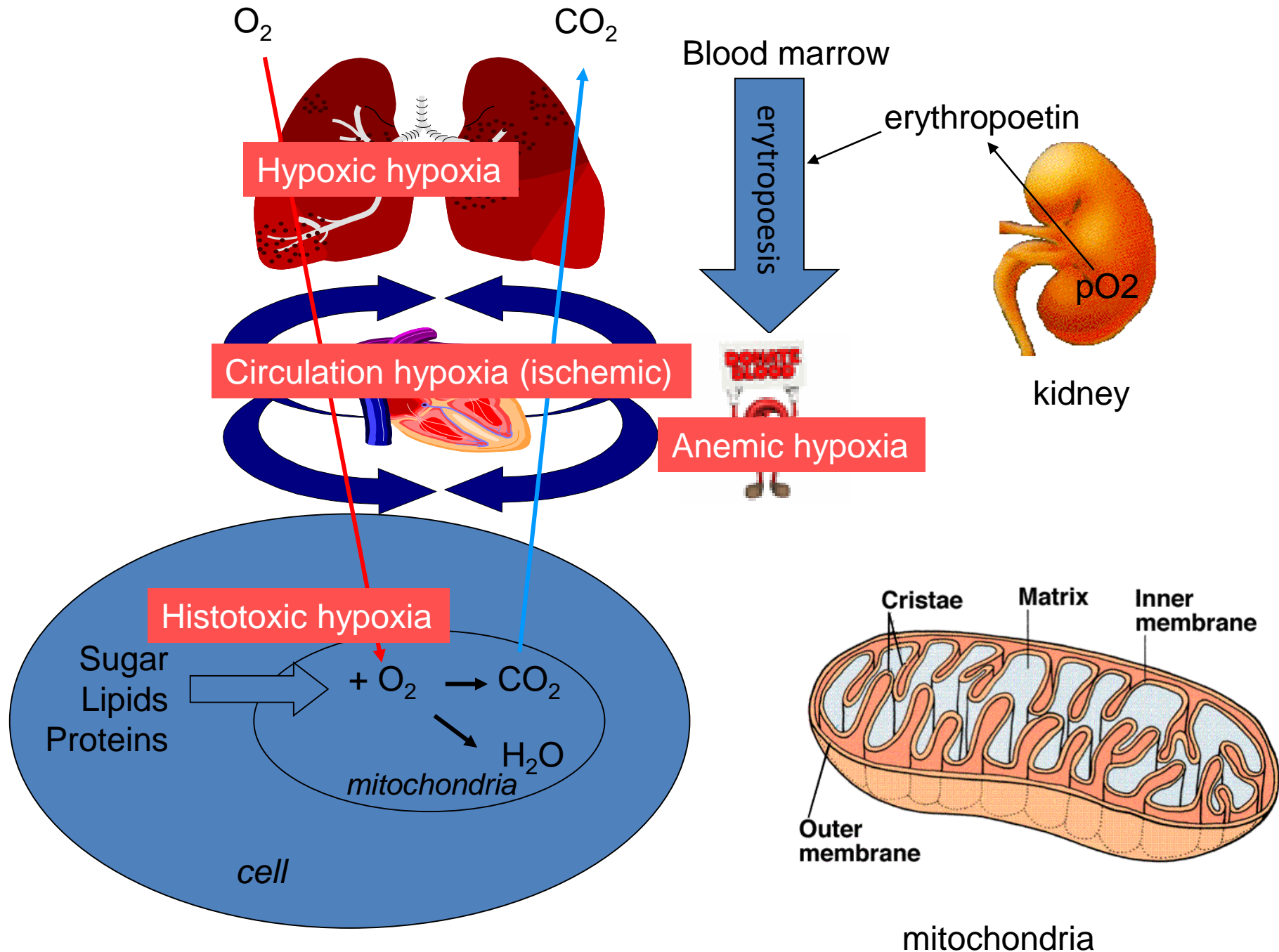




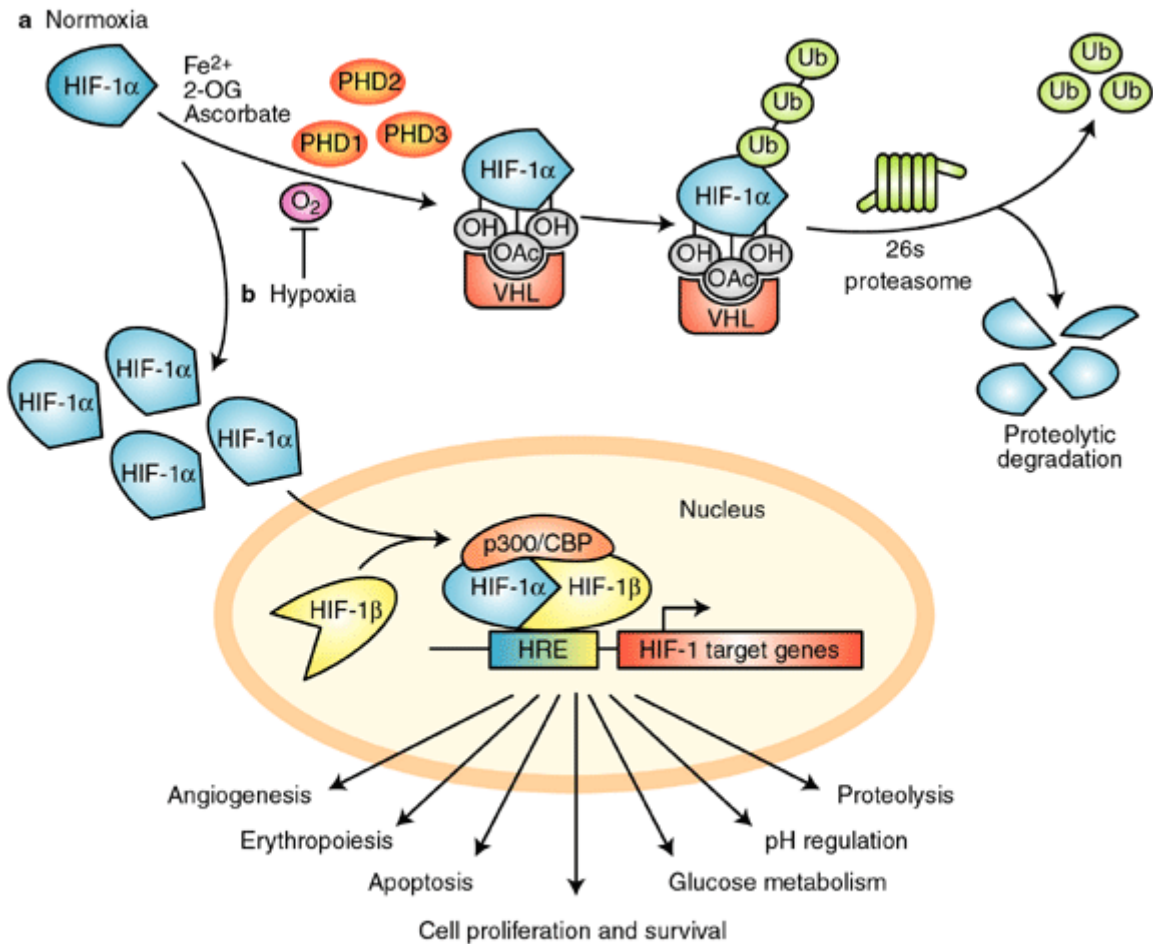
# „Kyslíková kaskáda“ – progresivní pokles dostupnosti kyslíku



- důvody pro normální postupné snižování PO<sub>2</sub> mezi vzduchem a krví:
  - "kompetice" s CO<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub> ve srovnání s CO<sub>2</sub>
  - fyziologický pravo-levý zkrat
    - míchání okysličené a neokysličené krve
      - viz nutriční kr. zásobením 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

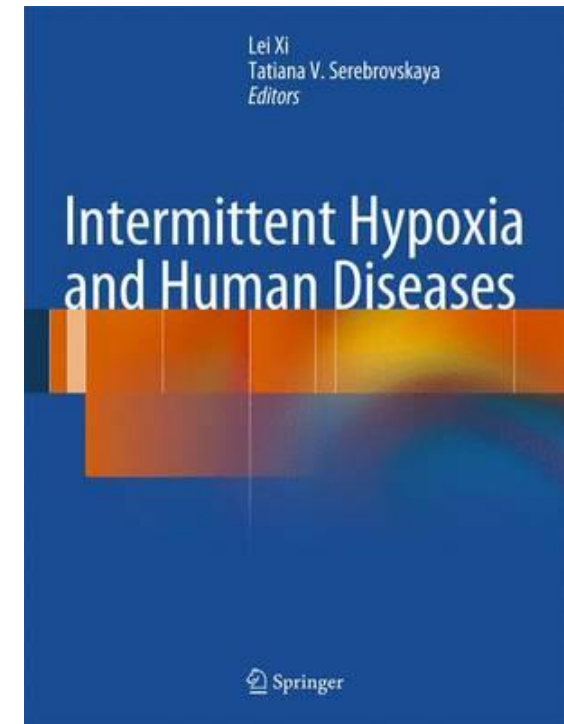


HIF-1α regulation by proline hydroxylation

- 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

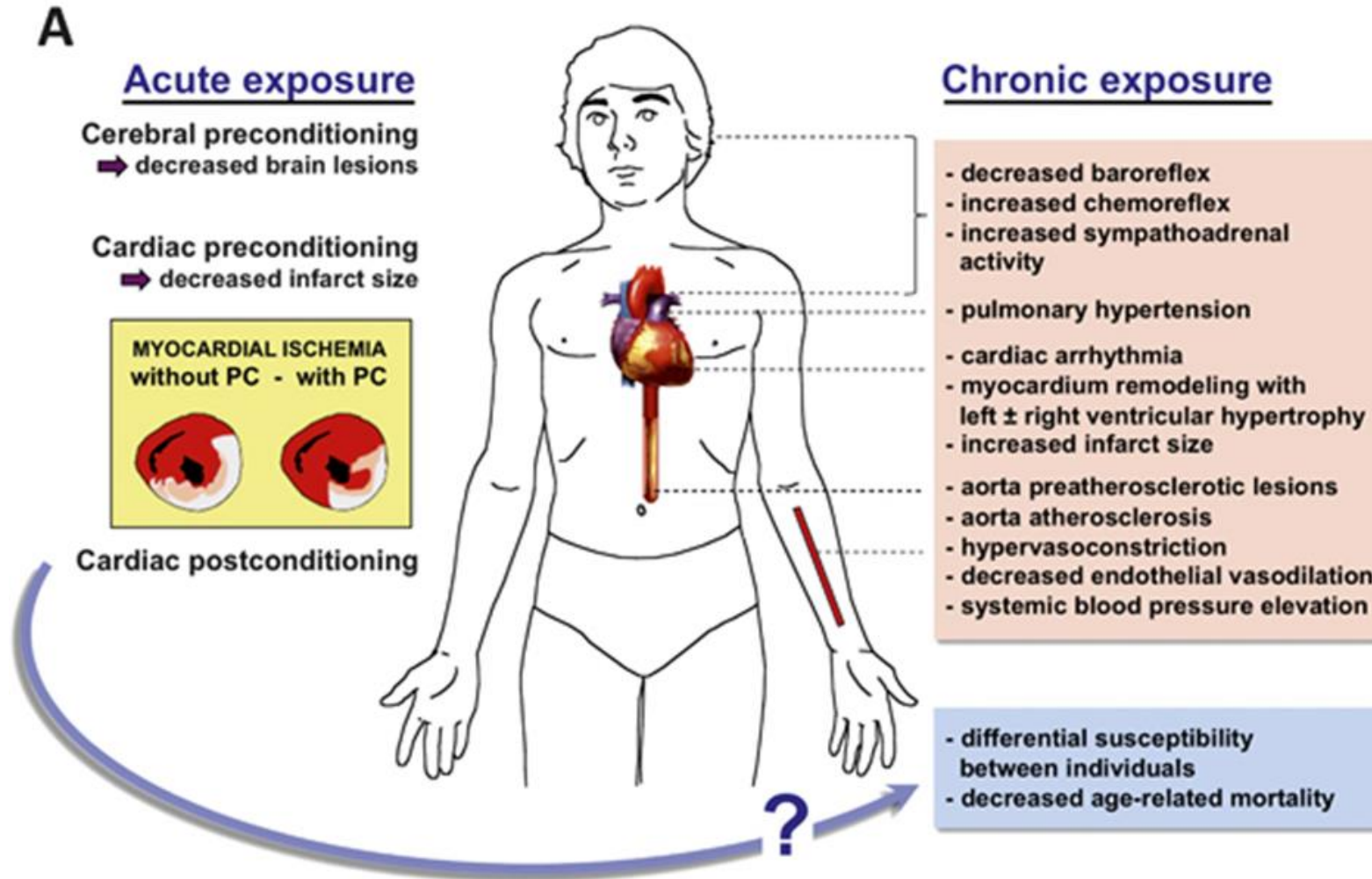
# Intermittent, chronic intermittent and chronic hypoxia

- **Intermittent** hypoxia
  - an effective stimulus for evoking the respiratory, cardiovascular, and metabolic to some extent beneficial
    - they may provide protection against disease as well as improve exercise performance in athletes
- Long-term consequences of **chronic intermittent** hypoxia (such as OSA) may have detrimental effects
  - hypertension, cerebral and coronary vascular problems
  - ↑ right ventricular heart mass, pulmonary vascular remodeling and pulmonary hypertension
  - developmental and neurocognitive deficits and neurodegeneration
- **Chronic** hypoxia induces proliferation of the vasculature due to angiogenesis (up-regulation of VEGF) but can also change the integrity of vessels, leading to changes in vascular permeability (e.g. contribution to acute mountain sickness)





## DUAL EFFECTS OF INTERMITTENT HYPOXIA

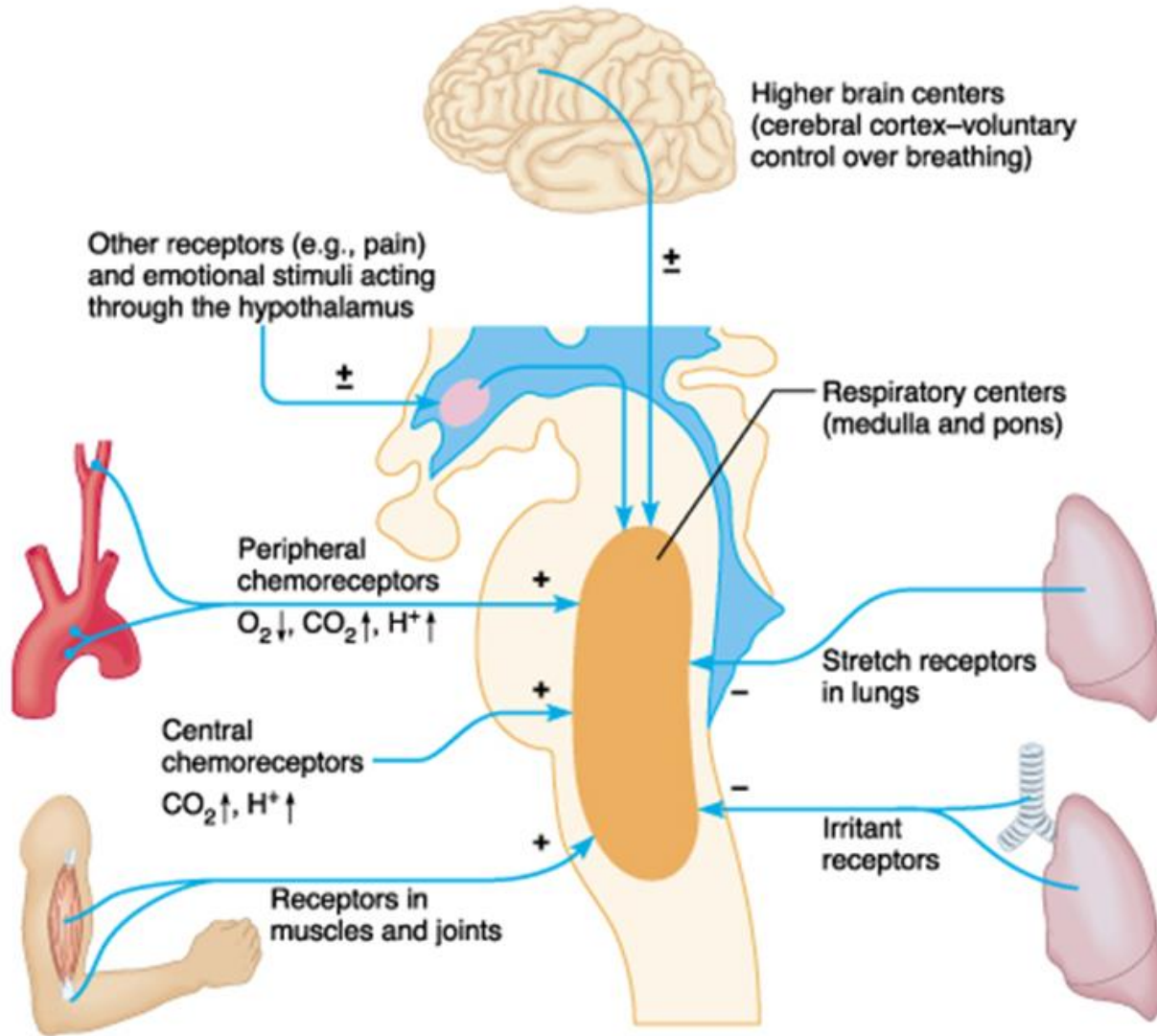


According to the severity and duration of exposure, intermittent hypoxia (IH) may have either beneficial effects, involving pre- and postconditioning, or detrimental effects as in sleep apnea. It is not clear whether pre-/postconditioning-like phenomena occur during chronic exposure and contribute to the differential susceptibility between patients for IH-related consequences and/or to the age-related decline in mortality observed in sleep apnea patients

# KONTROLA RESPIRACE & JEJÍ PORUCHY

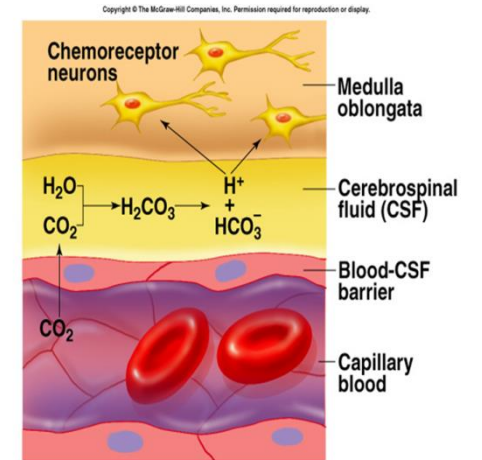


# Kontrola respirace



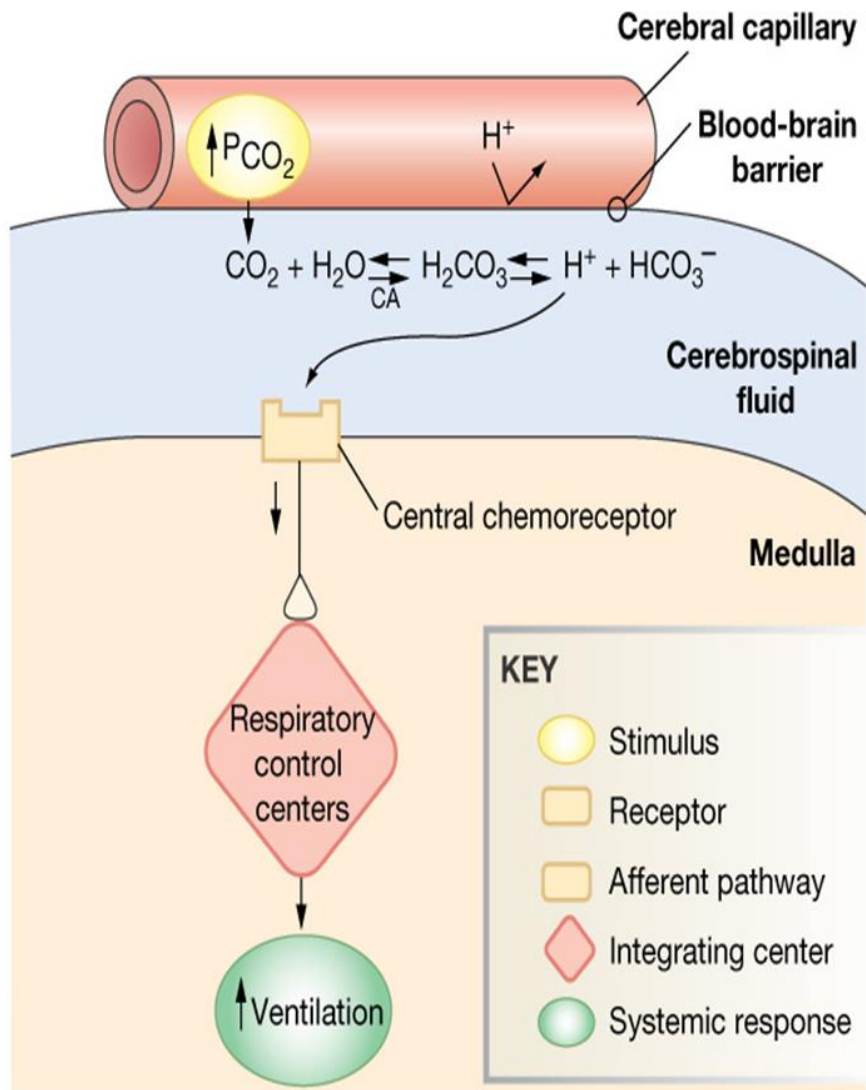
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- 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

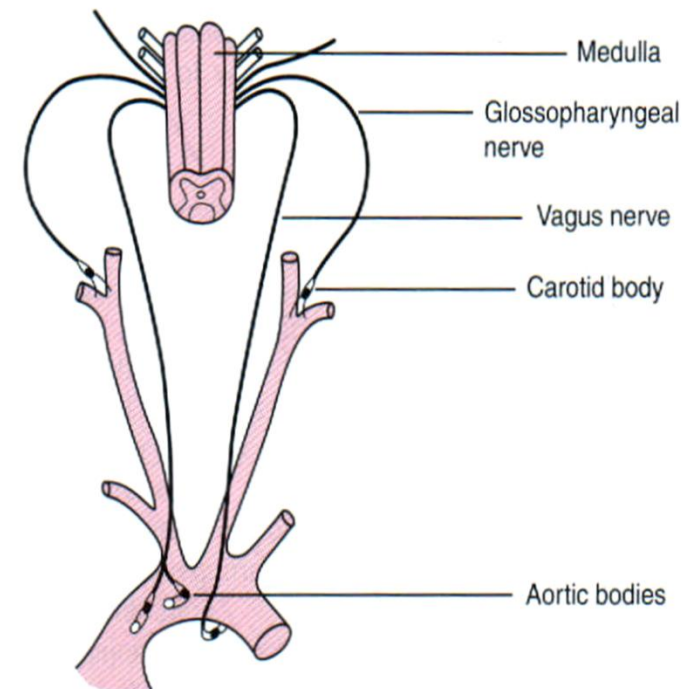
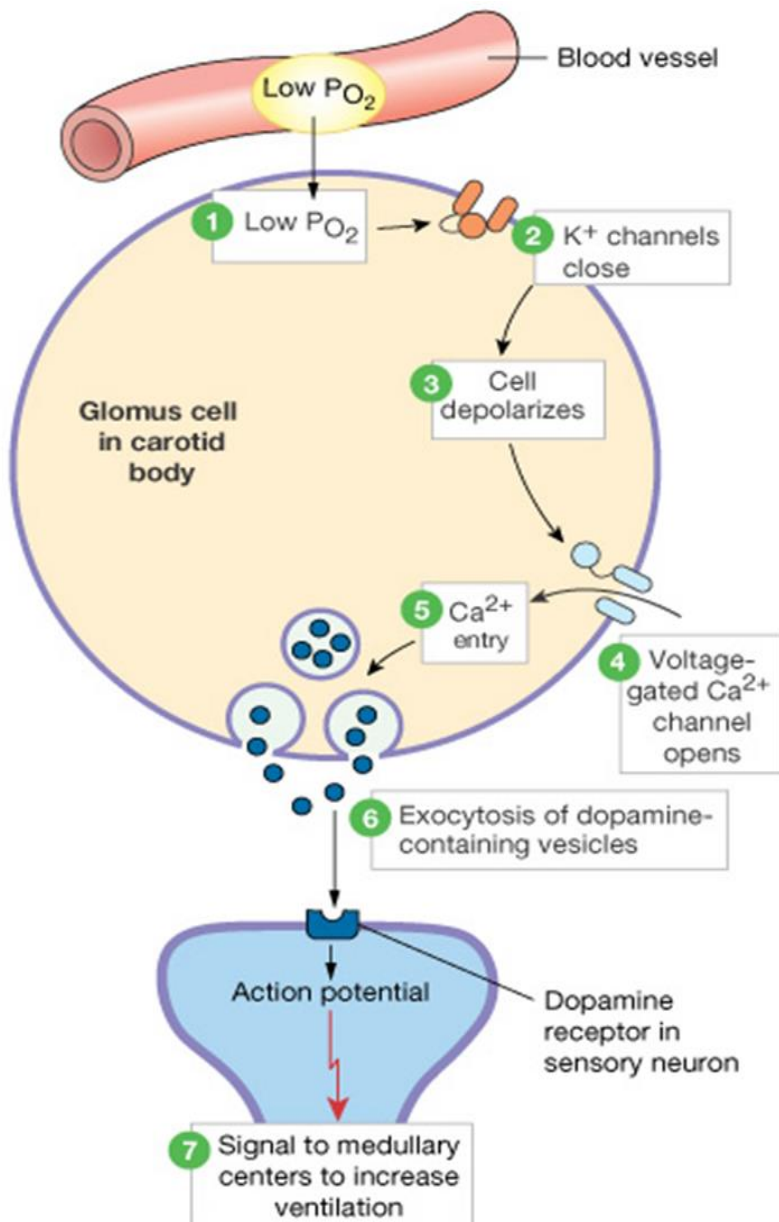
# Centrální chemoreceptory



- 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



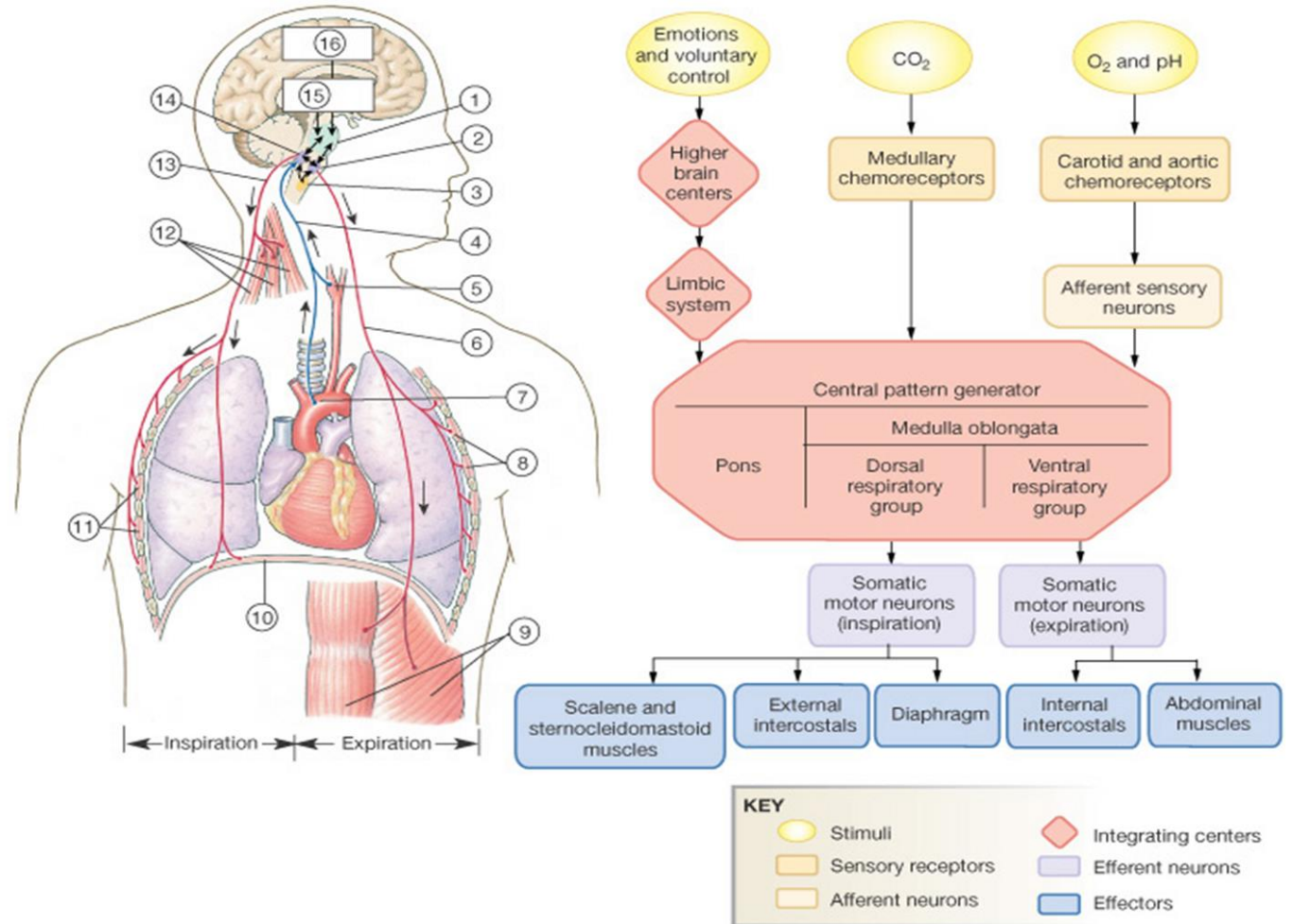
# Periferní chemoreceptory – „kyslíkové senzory“

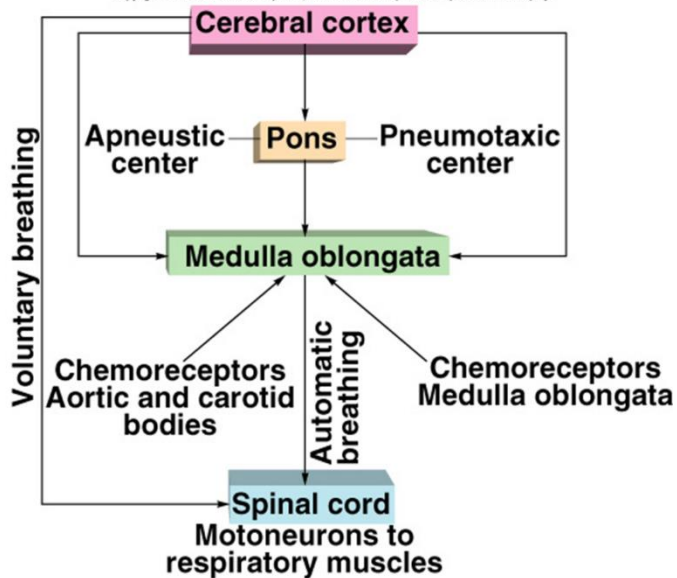


- Glomus caroticus a aortální tělíska jsou senzitivní ke změnám  $PaO_2$  a změnám pH
  - pokles  $O_2$  v těchto buňkách vede k uzavěru  $K^+$  kanálů → depolarizace → ↑ intracelulárního  $Ca^{2+}$  → excitace → aktivace respiračního centra
- Pokud není hypoxemie provázena hyperkapnií, aktivace těchto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

# Respirační stimuly

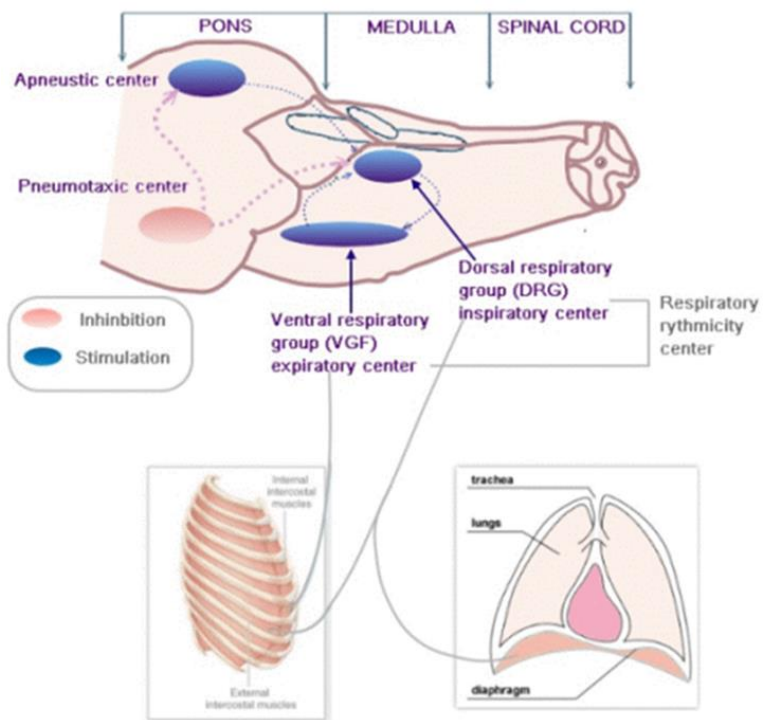
- koordinované periodické respirační pohyby jsou výsledkem rytmické aktivace ve vzájemně propojených neuronech mozkového kmene (medulla oblongata) tvořících **respirační centrum**
  - cestou n. frenicus a interkostálních nervů inervujících dýchací svaly (jak hlavní tak pomocné)



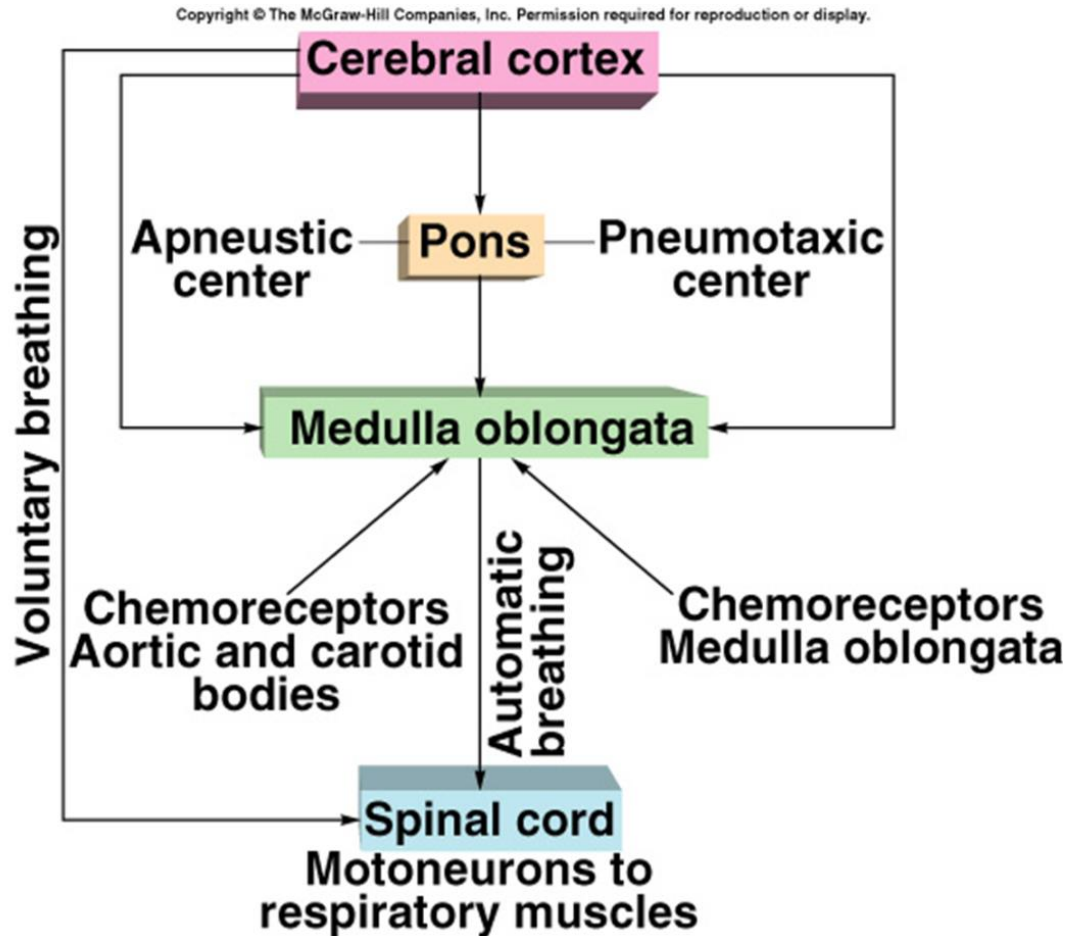


# Respirační centra

- (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 interkostálními 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

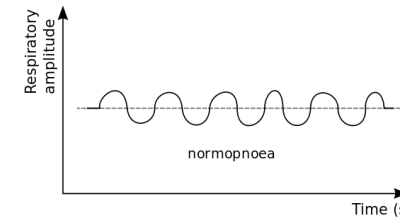


- Respiratory centre is formed by several groups of neurons:
  - The basic automatic rhythm of respiration is due to activity of Dorsal Respiratory Group (DRG) — inspiration neurons – efferent impulses go to diaphragm and inspiration intercostal muscles
    - DRG also obtain afferent stimuli from the 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).

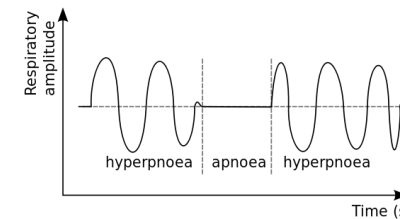


# Apnoe a periodické dýchání

- 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

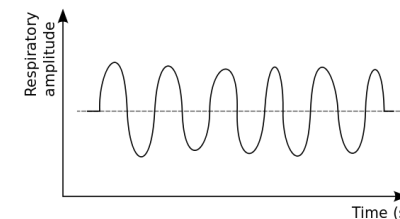


**Normal respiration**



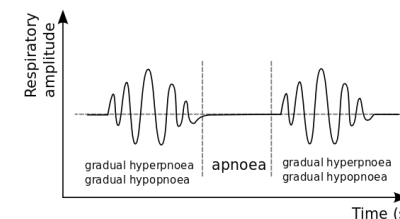
**Biot's respiration**

- 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

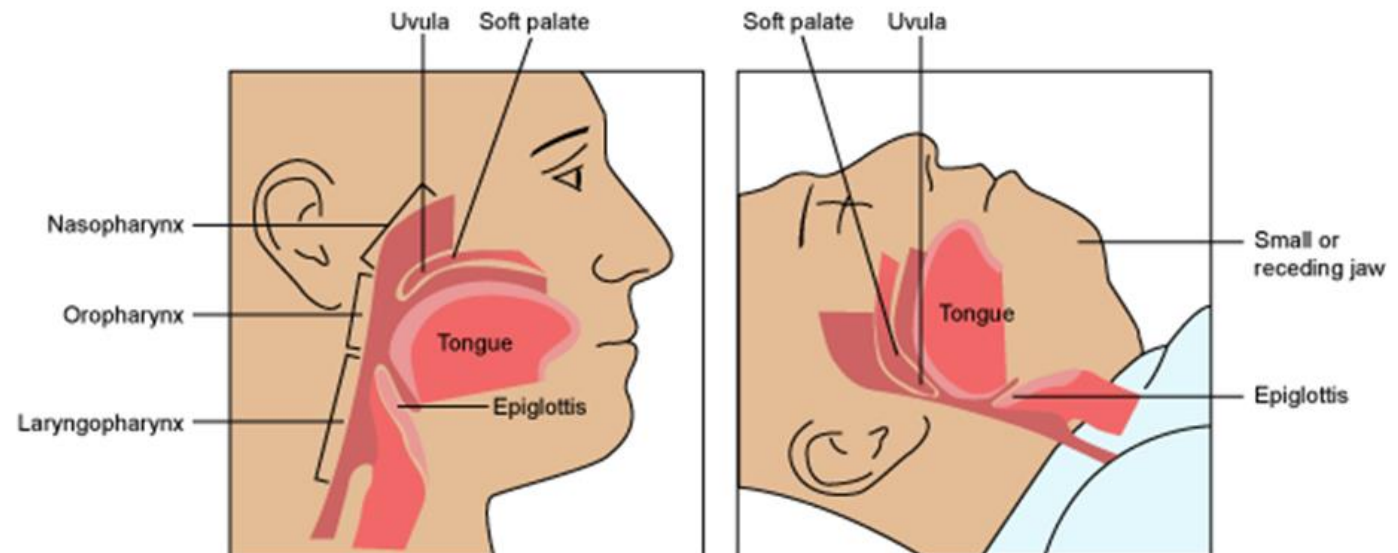


**Cheyne-Stokes respiration**

- 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



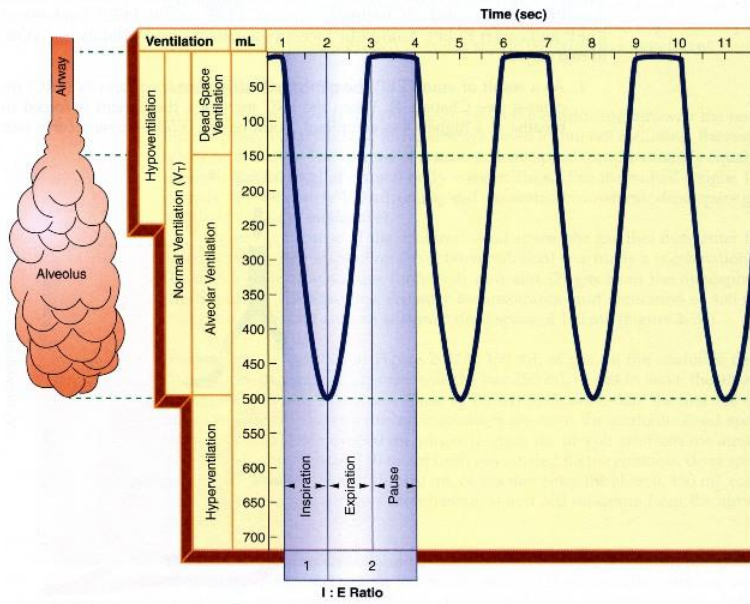


Figure 2-30. Normal, spontaneous breathing (eupnea). The I : E ratio typically is 1 : 2.

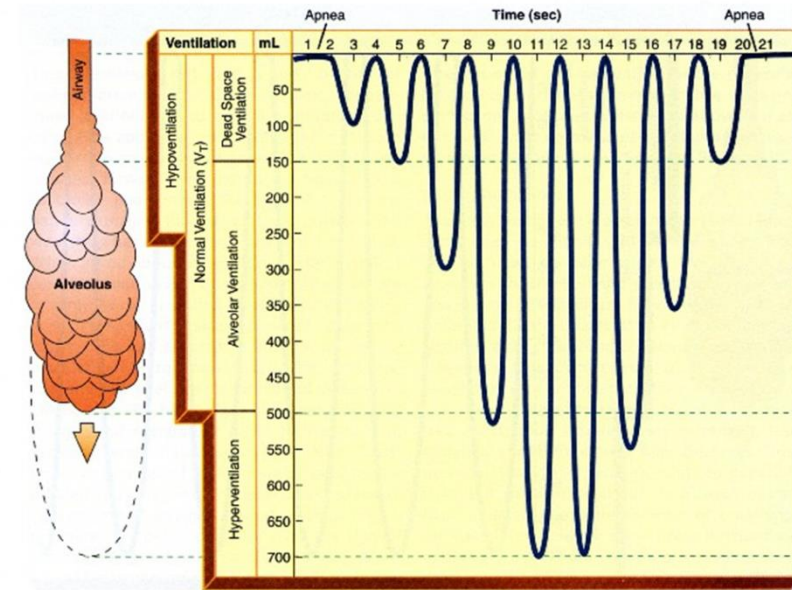


Figure 2-39. Cheyne-Stokes respiration: A gradual increase and decrease in the volume and rate of breathing, followed by 10 to 30 seconds of apnea.

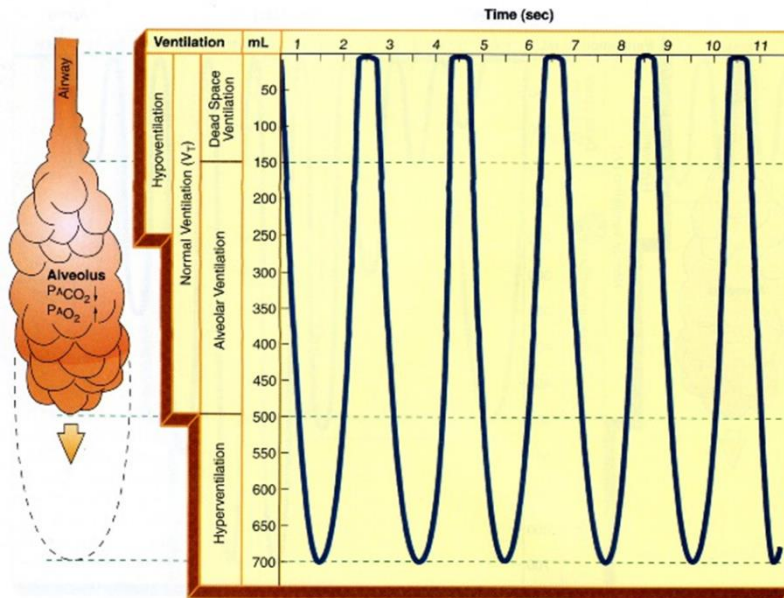


Figure 2-40. Kussmaul's respiration: Increased rate and depth of breathing. This breathing pattern causes the  $PA_{CO_2}$  and  $Pa_{CO_2}$  to decrease and  $PA_{O_2}$  and  $Pa_{O_2}$  to increase.

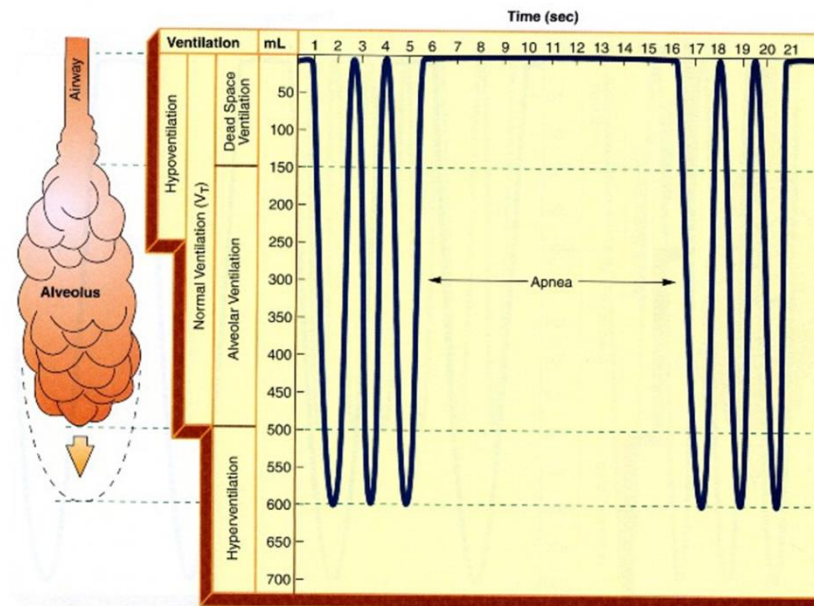


Figure 2-35. Biot's respiration: Short episodes of rapid, uniformly deep inspirations, followed by 10 to 30 seconds of apnea.