

Úvod do PF respiračního systému

Vztah struktury a funkce dýchacích cest a plic

- obranné mechanismy dýchacích cest a plic

Komponenty respirace vedoucí k její základní roli = výměna plynů

- ventilace & difuze & perfuze

Ventilace – mechanika dýchání

- tlaky
- objemy a kapacity
- statický a dynamický odpor
- dynamické komprese
- obstrukce vs. restrikce

Difuze – princip výměny plynů v plicích

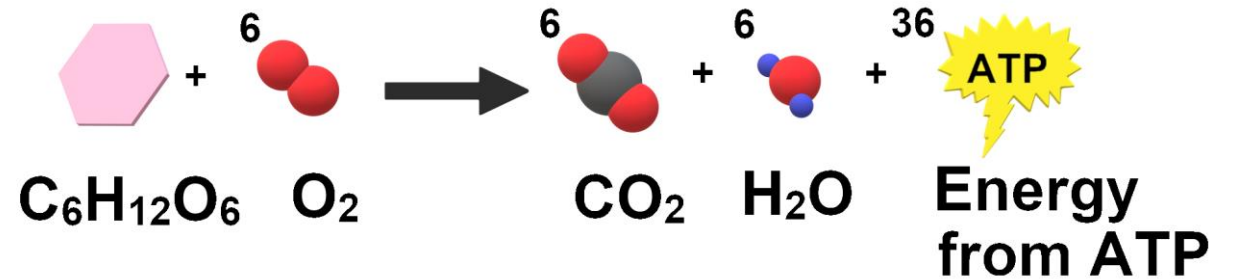
- alveolo-kapilární membrána
- „kyslíková kaskáda“

Plicní cirkulace – základní principy



Zahřívací otázky

- (1) **proč** dýcháme???



- (2) **jak** dýcháme???

– princip klidového dýchání

- (3) **kdy** dýcháme???

– pořád (vitální funkce), smrt = „dodýchal“, „vydechl naposledy“

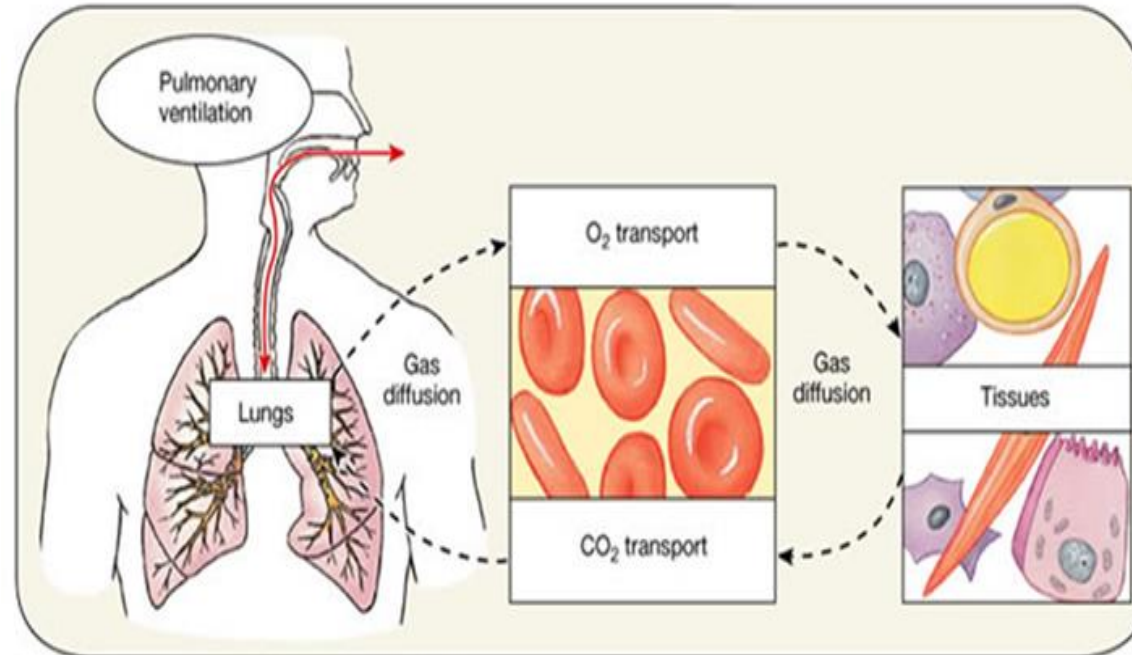


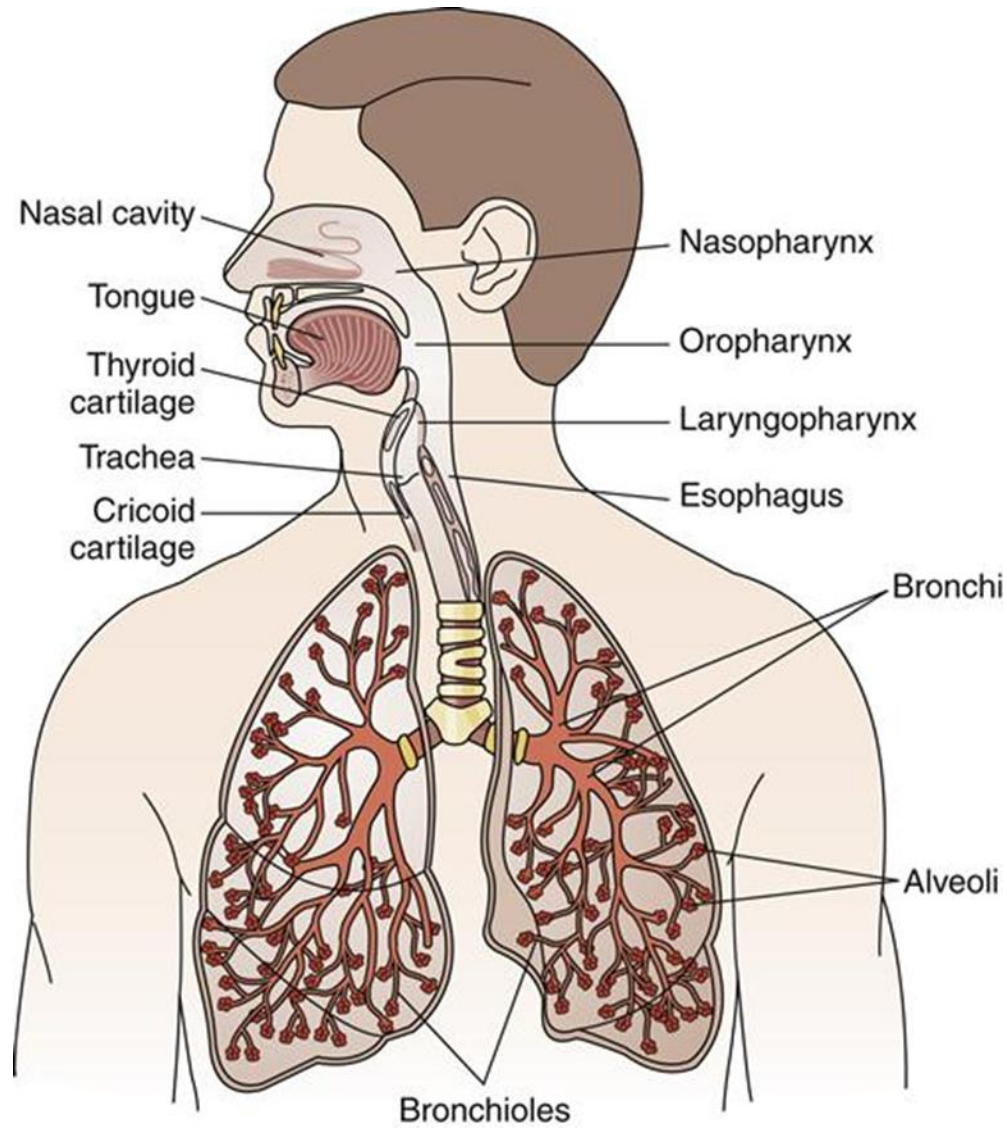
VZTAH STRUKTURA-FUNKCE JAKO DŮLEŽITÝ FAKTOR PORUCH RESPIRACE & DŮVODY JEJICH PORUCHY

Respirace vedoucí k výměně plynů zahrnuje

- **(1) ventilace** = mechanický proces
 - dýchání v užším slova smyslu
- **(2) difuze** = chemický proces
 - přestup plynů skrze alveolo-kapilární bariéru
- **(3) perfuze** = cirkulační proces
 - cirkulace krve plicní cirkulací

úmrtí na plicní onemocnění je téměř vždy důsledkem neschopnosti překonat alterované mechanické vlastnosti plic nebo hrudní stěny (nebo obou)





Delikátní propojení struktury a funkce

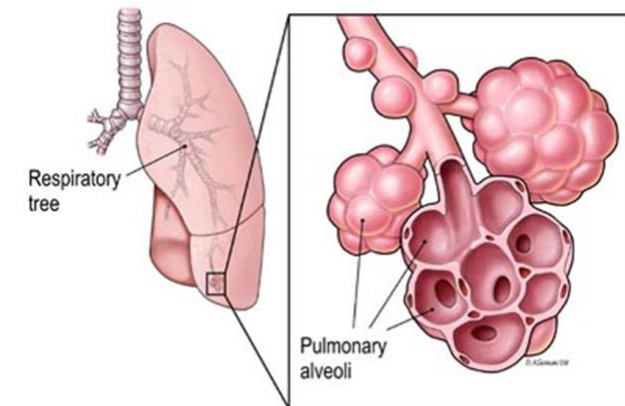
- Zásadní funkce respiračního systému spočívá ve **výměně plic**, tj. **extrakci kyslíku ze vnějšího prostředí** a **odstraňování odpadních plynů**, tj. **oxidu uhličitého**
 - na konci hlubokého nádechu je 80% objemu plic tvořeno vzduchem, 10% krví a 10% tkání
 - ale plocha plicní tkáně tvoří obrovskou plochu !
- Plíce musí poskytovat
 - **velkou povrchovou plochu** pro kontakt s vnějším prostředím (~plocha tenisového kurtu) pro výměnu plynů
 - tkáň (alveolární stěna) musí klást **minimální překážky pro difuzi plynů**
- Ale těsný kontakt s vnějším prostředím představuje pro plíci riziko poškození inhalací např. prachových částic, plynů a infekčních agens
 - **obranné mechanismy** jsou tedy naprosto klíčové a jsou zajištěny kombinací strukturních a imunologických mechanismů



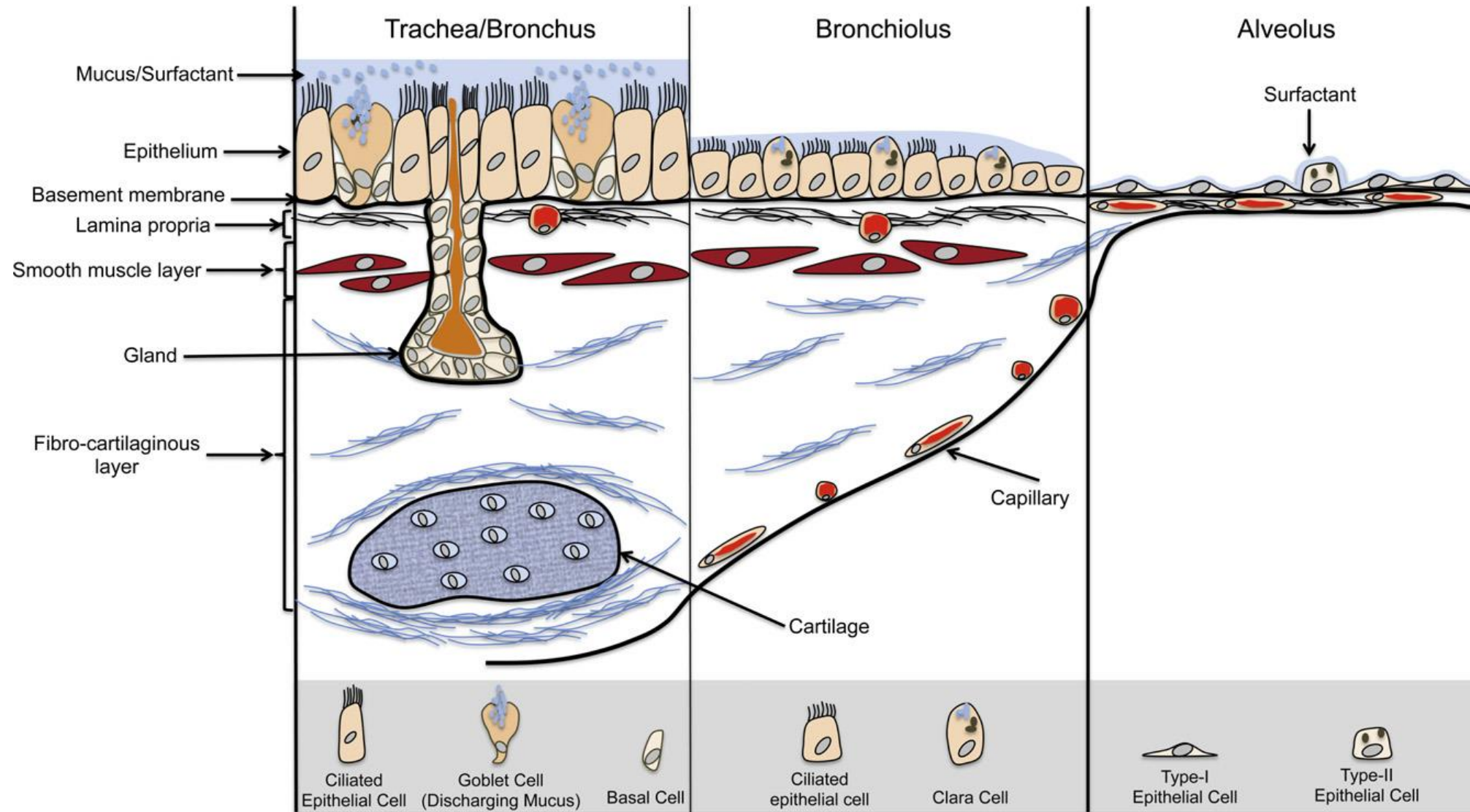
Struktura dýchacích cest

	Conducting airways		Generation
	Trachea	Bronchi	
Terminal respiratory units	Bronchioles	Cartilage, bronchial glands	0
		Respiratory	1
			2
			7
			8
			9
			15
	Alveolar ducts	Nonrespiratory	16
		17	
		18	
		19	
		20	
		21	
		22	
		23	

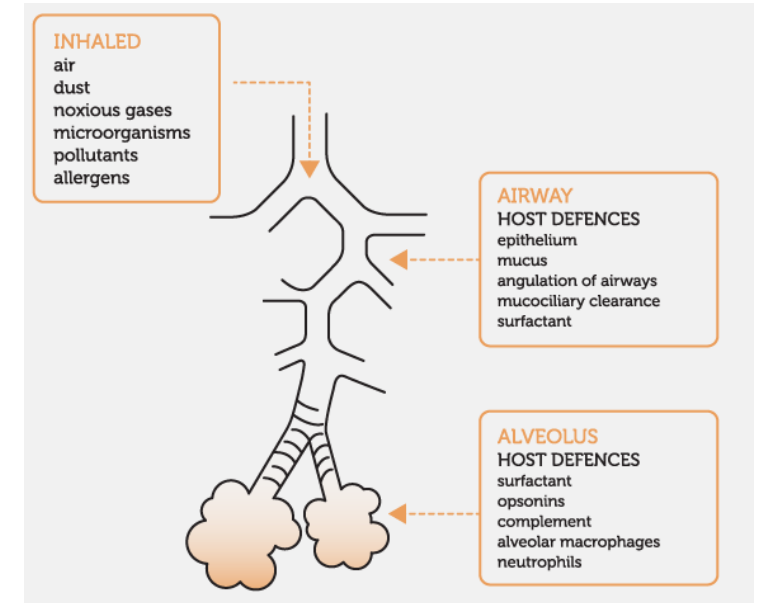
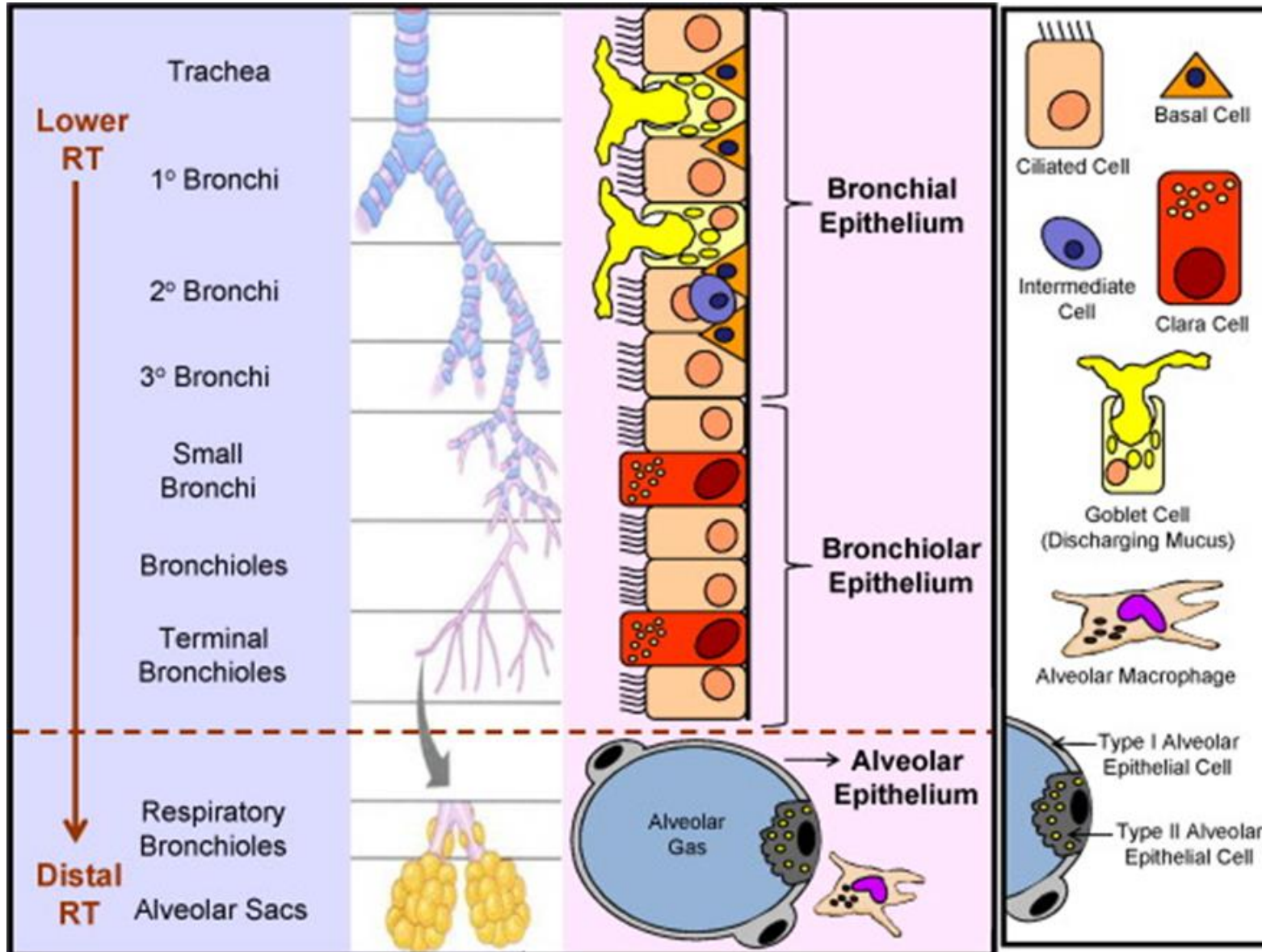
- Tvořeny cca 23 (18-30) úrovněmi dělení (2^{23} tj. cca 8 milionů alveolárních saků) mezi tracheou a alveoly
 - do zhruba prvních 7 dělení mají bronchy:
 - ve stěně chrupavku a hladkou svalovinu
 - epitelální výstelku s řasinkami a Gobleťovými bb.
 - submukózní hlenové žlázy
 - endokrinní bb. - Kulchitsky nebo APUD (amine precursor and uptake decarboxylation) obsahující 5-hydroxytryptamin
 - dalších 16-18 dělení bronchiol už neobsahuje:
 - chrupavku
 - muskulární vrstvu resp. tato se progresivně ztenčuje
 - skoro žádné Gobleťovy bb. v jednovrstevném řasinkovém epitelu
 - ale obsahují granulované Clara bb. produkující surfaktantu podobnou substanci



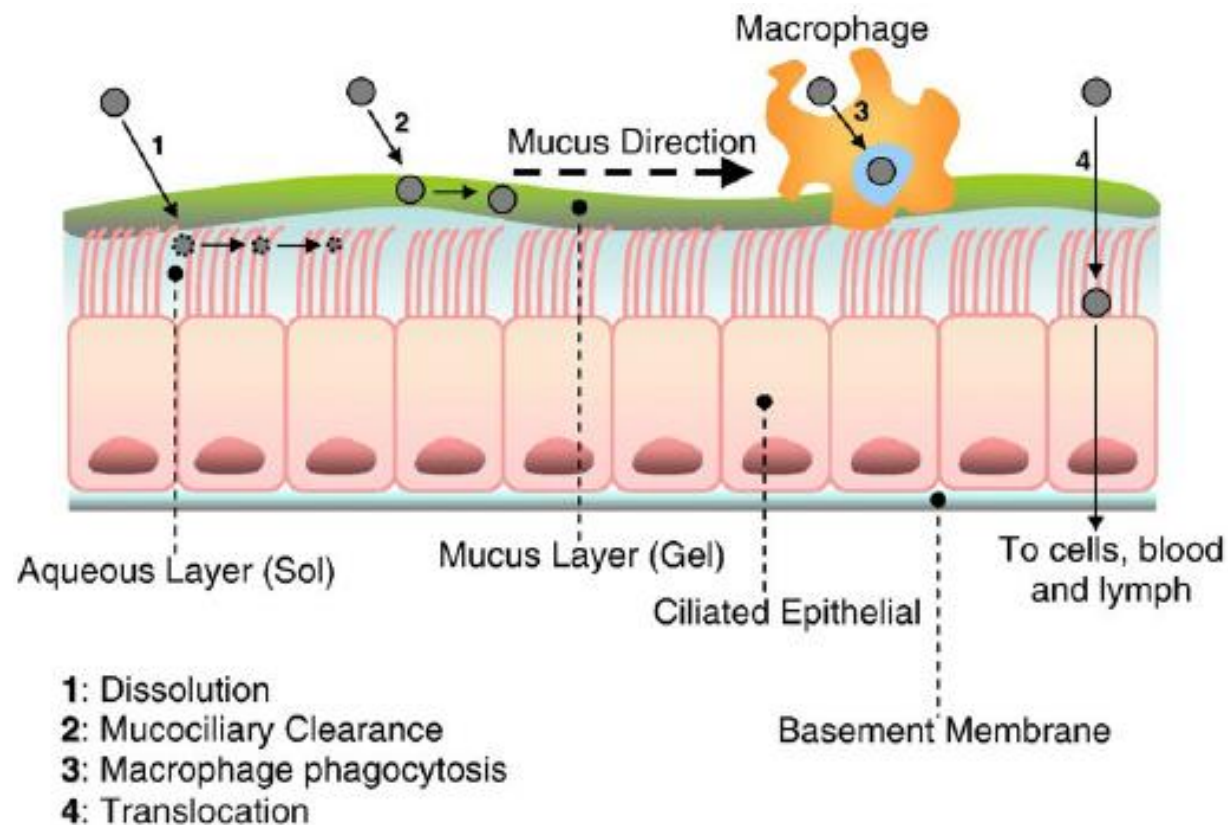
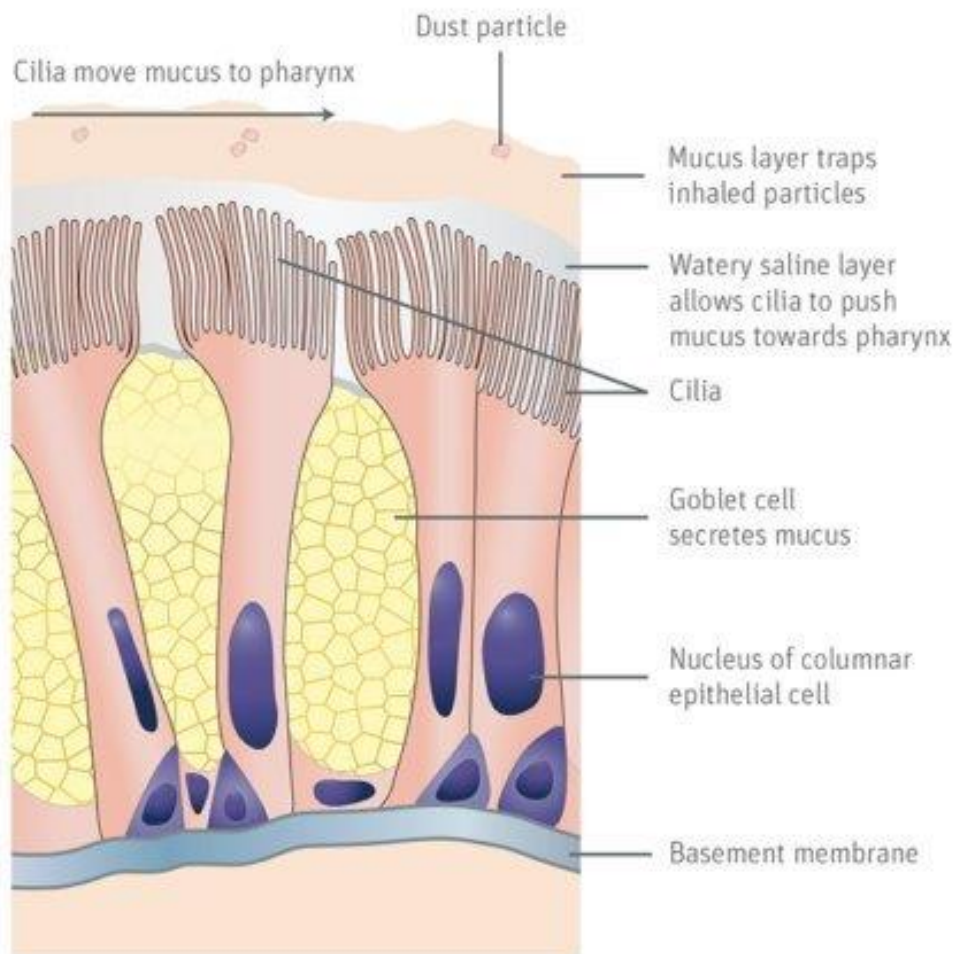
Struktura dýchacích cest v pásmu kondukce a respirace



Obranné mechanizmy – shrnutí (detailedy později)

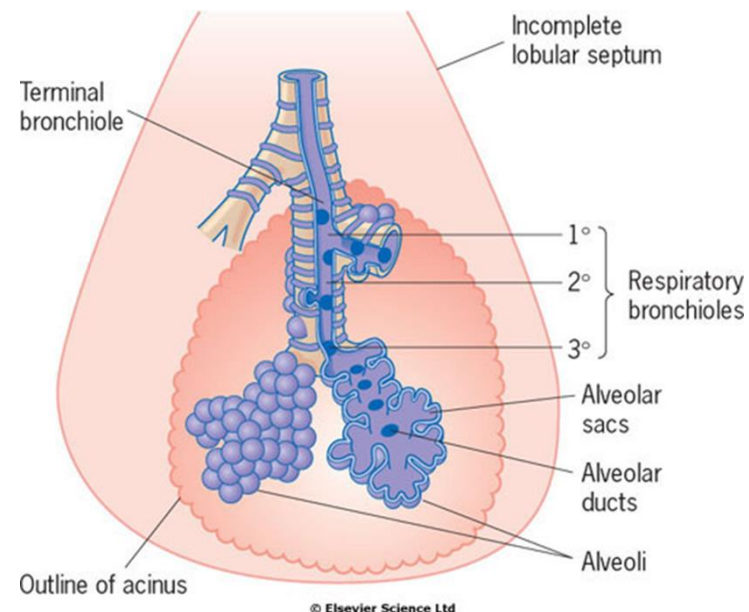
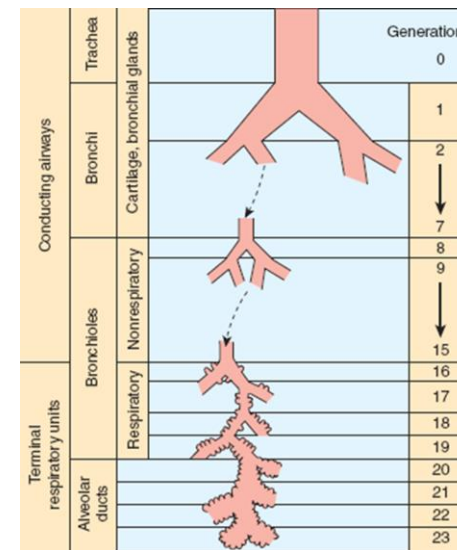


Mukociliární eskalátor



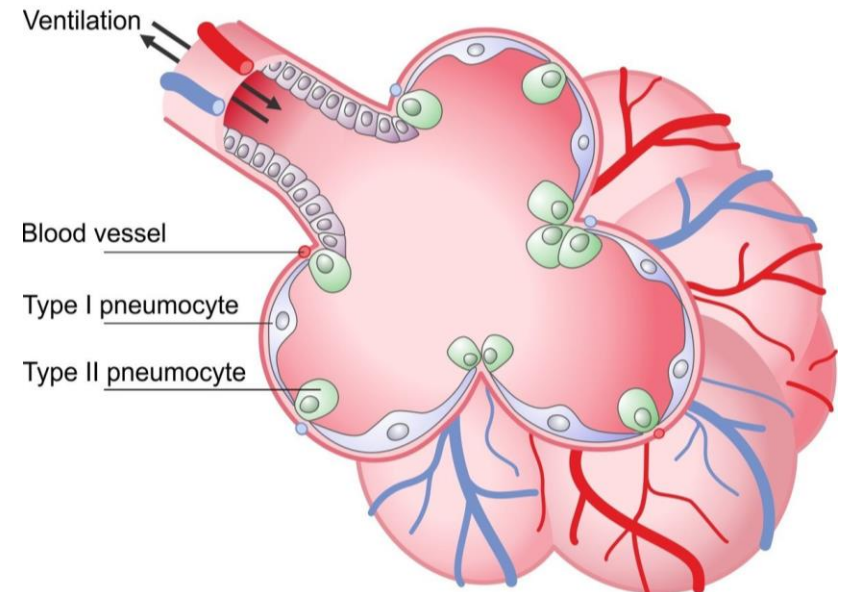
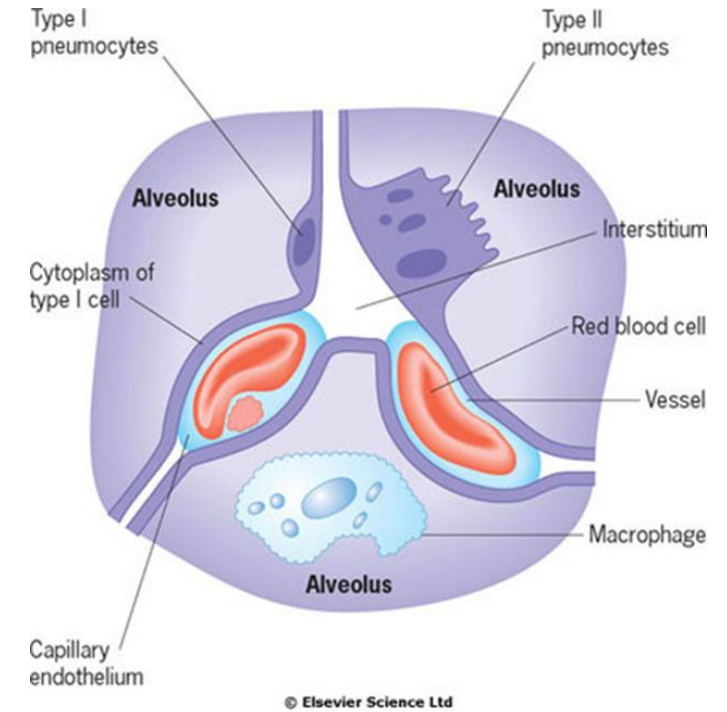
Funkční klasifikace dýchacích cest

- Kondukční pásmo (= **anatomický mrtvý prostor**) – g1-15
 - nos (ústní dutina)
 - larynx
 - trachea
 - hlavní bronchy & bronchioly
 - vedení vzduchu, zvlhčení & ohřátí, eliminace znečišťujících částic a ochrana
- Respirační (acinární) pásmo (= **výměna plynů**) – g16 - 23
 - 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 duktů
 - každý plicní lalůček (= anatomická jednotka) obsahuje 10 – 30 acinů

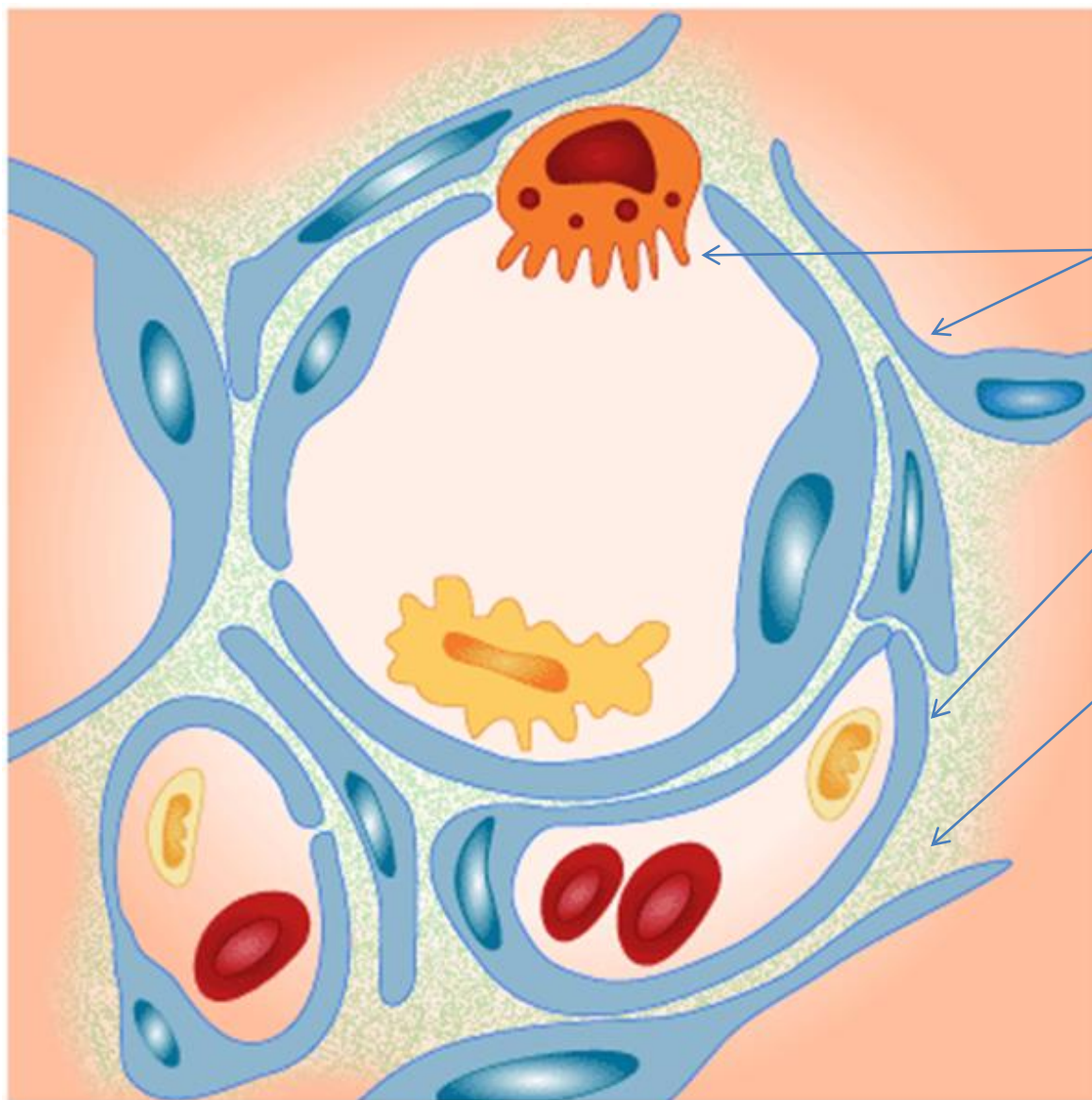


Alveoly

- každá plíce obsahuje cca 300-400 milion alveolů s celk. plochou 40 - 80m²
- buněčné typy tvořící epitelovou výstelku
 - **pneumocyty I. typu**
 - extrémně tenká cytoplazma a tedy minimální bariéra pro výměnu plynů
 - odvozeny od pneumocytů II. typu
 - spojeny vzájemně pomocí tight junctions, které omezují přesuny tekutiny mezi kapilárou a alveoly
 - snadno zranitelné, ale mohou se dělit/regenerovat!
 - **pneumocyty II. typu**
 - je jich poměrně dost ale zaujímají menší plochu než pneumocyty I. typu
 - zdroj surfaktantu
 - **makrofágy**



Alveolo – kapilární bariéra

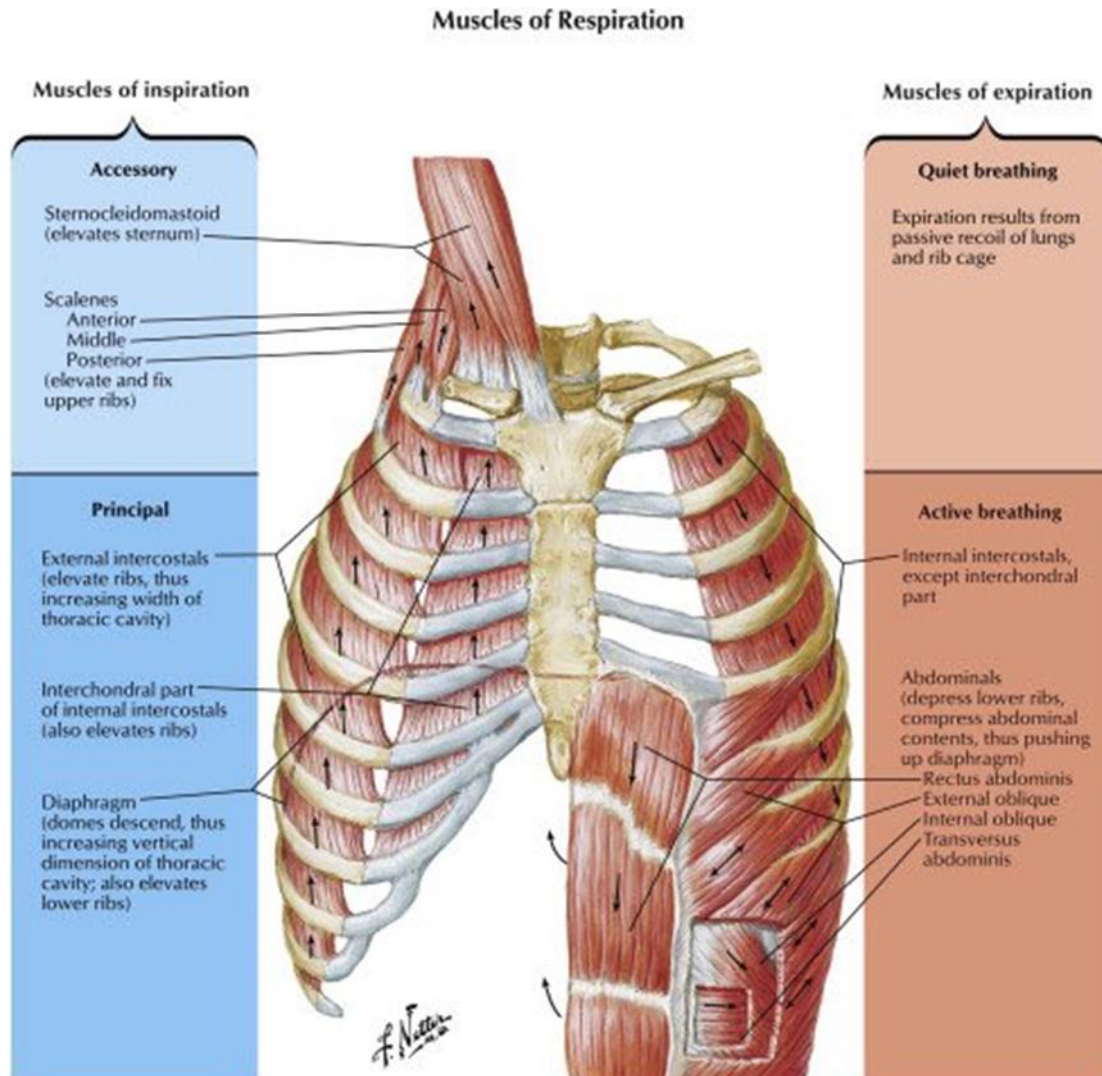


- Alveolární epitelie
 - pneumocyty typu I
 - pneumocyty typu II
- Kapilární endotel
 - ne-fenestrováný
- Intersticiium
 - buňky (velmi málo!)
 - fibroblasty
 - kontraktilní bb.
 - imunitní bb. (intersticiální makrofágy, mastocyty, ...)
 - ECM
 - elastinová a kolagenová vlákna



(1) PRINCIP VENTILACE A DŮVODY JEJÍCH ABNORMALIT

Ventilace (dýchání) jako mechanický proces



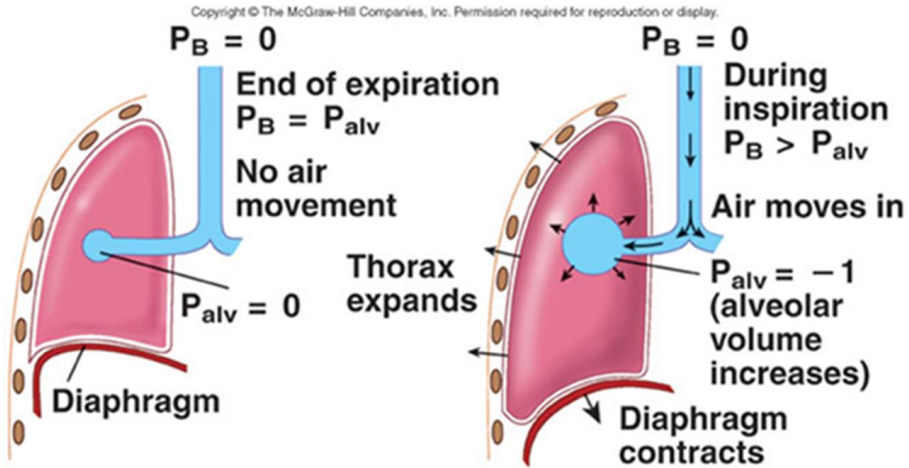
• Nádech/inspirium

- **aktivní proces**, který je výsledkem poklesu **bránice** a pohybu žebor nahoru a ven účinkem kontrakce **zevních interkostálních svalů**
 - v klidu je v naprosté většině u zdravého člověka dostatečná kontrakce bránice, nicméně dá se žít i s **paralýzou bránice**
- dýchací svaly jsou v zásadě kosterní svaly, nicméně mnohem **méně náchylné k únavě**
 - jejich únava může hrát roli při vzniku respiračního selhání jak v důsledku svalových či neurologických poruch tak i pro závažnou chronickou obstrukci dýchacích cest
- nádech proti zvýšenému odporu může vyžadovat zapojení pomocných dýchacích svalů
 - krční (mm. sternocleidomastoidei a scaleni), ramena, záda (serratus)

• Výdech/expirium

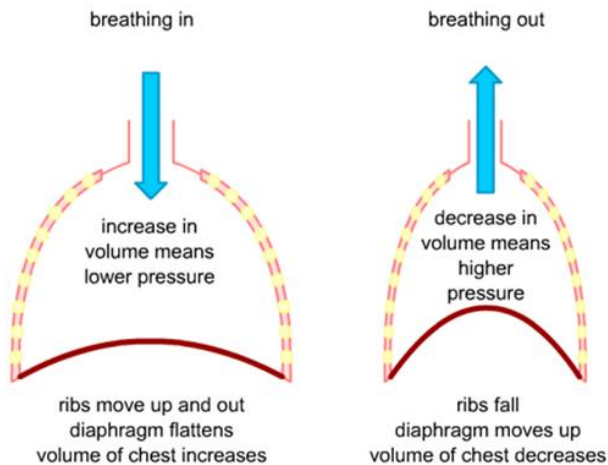
- normálně **pasivní proces**, který je výsledkem relaxace dýchacích svalů a následného elastického smrštění plic (**elastický recoil + povrchové napětí**)
- při námaze či při obstrukci je nutné zapojení pomocných dýchacích svalů
 - břišní stěna a vnitřní interkostální svaly

Normální klidové dýchání

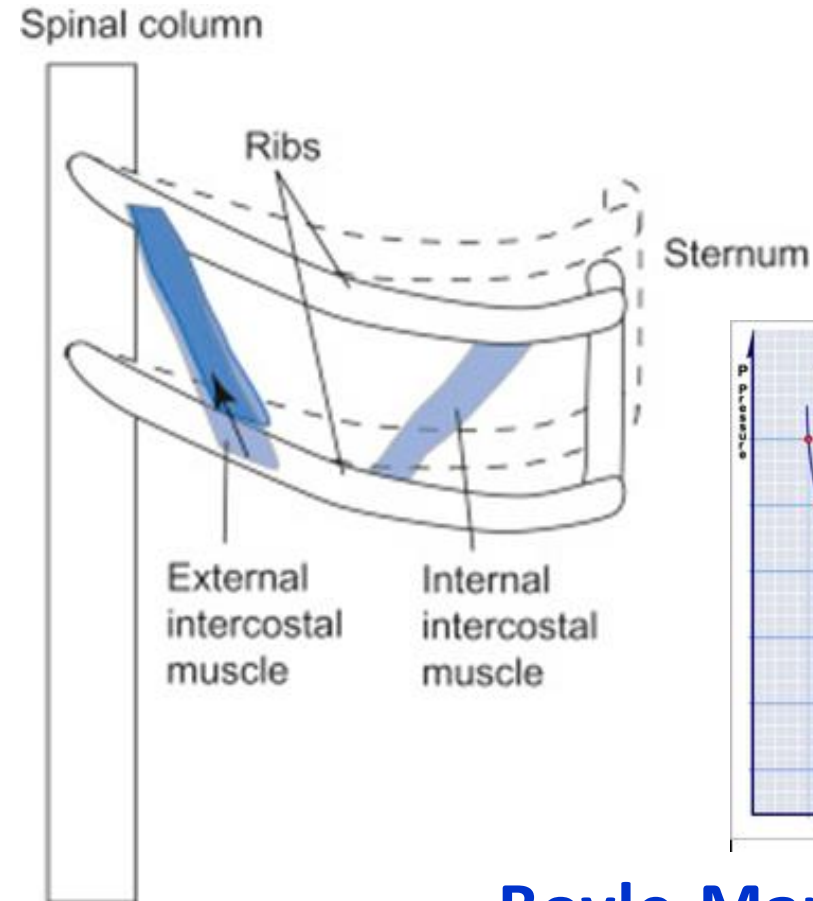


1. Barometric air pressure (P_B) is equal to alveolar pressure (P_{alv}) and there is no air movement.

2. Increased thoracic volume results in increased alveolar volume and decreased alveolar pressure. Barometric air pressure is greater than alveolar pressure, and air moves into the lungs.

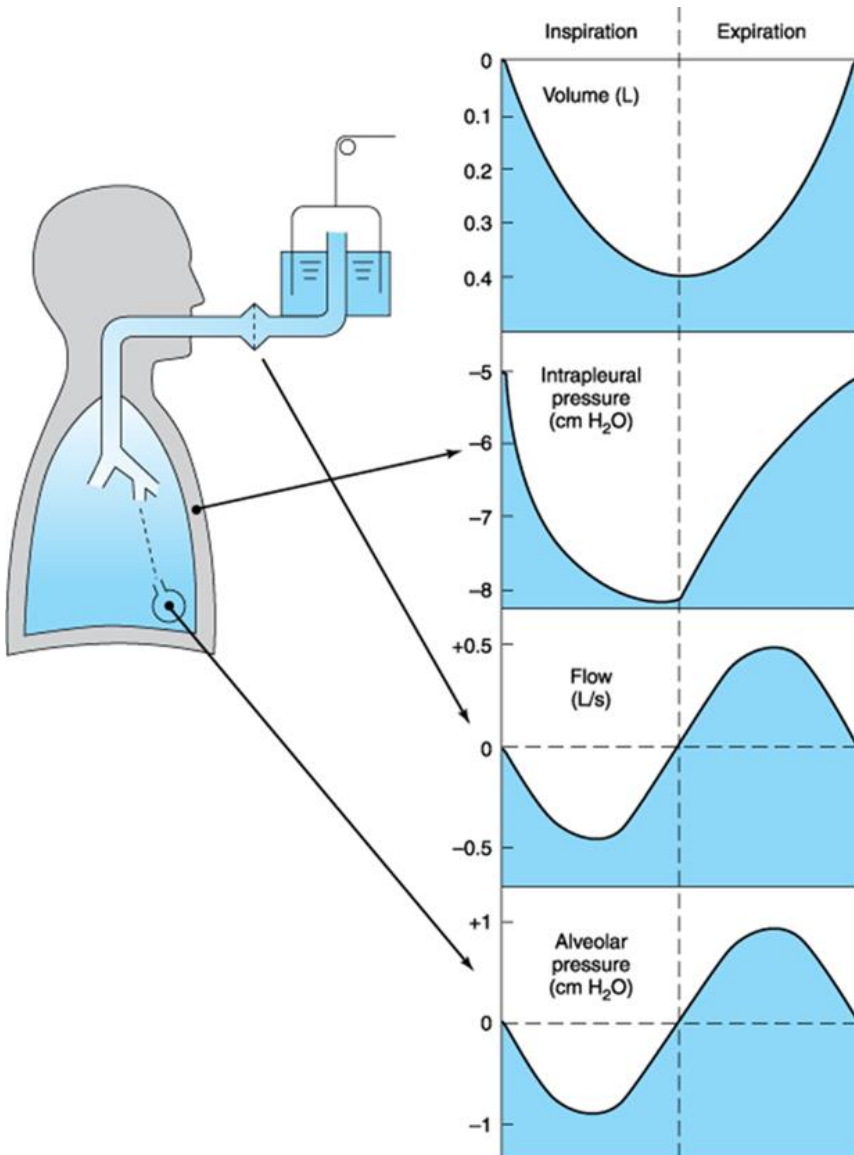


© ABPI 2013

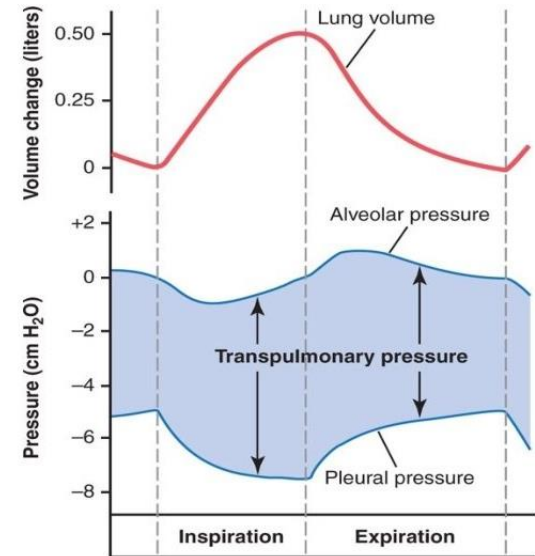


Boyle-Mariottův zákon
 (platný pro ideální plyn)

Mechanika ventilace – dechový cyklus

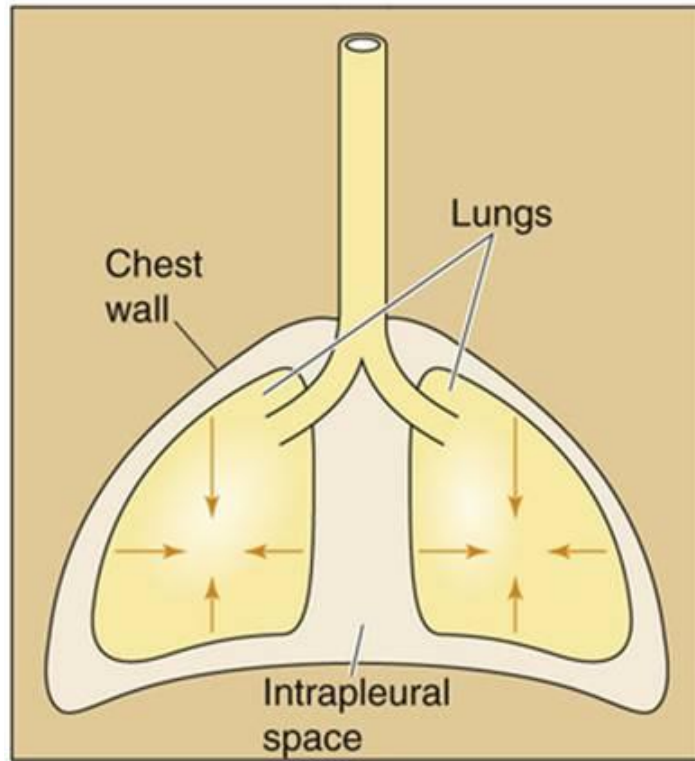


- tlaky a tlakové gradienty
 - tlak na povrchu těla (body surface, P_{bs})
 - obvykle totožný atmosférickému tlaku (P_{ao})
 - i-alveolární tlak (P_{alv})
 - elastický/kolabující tlak (P_{el})
 - generovaný plicním parenchymem a povrchovým napětím
 - i-pleurální tlak (P_{pl})
 - trans-pulmonální tlak (P_L)
 - tlakový rozdíl mezi alveolem a pleurální dutinou
 - $P_L = P_{alv} - P_{pl}$
 - trans-torakální tlak (P_{rs})
 - tlakový rozdíl mezi alveolem a povrchem těla
 - determinuje aktuální fázi ventilace, tj. inspirium nebo expirium
 - $P_{rs} = P_{alv} - P_{bs}$



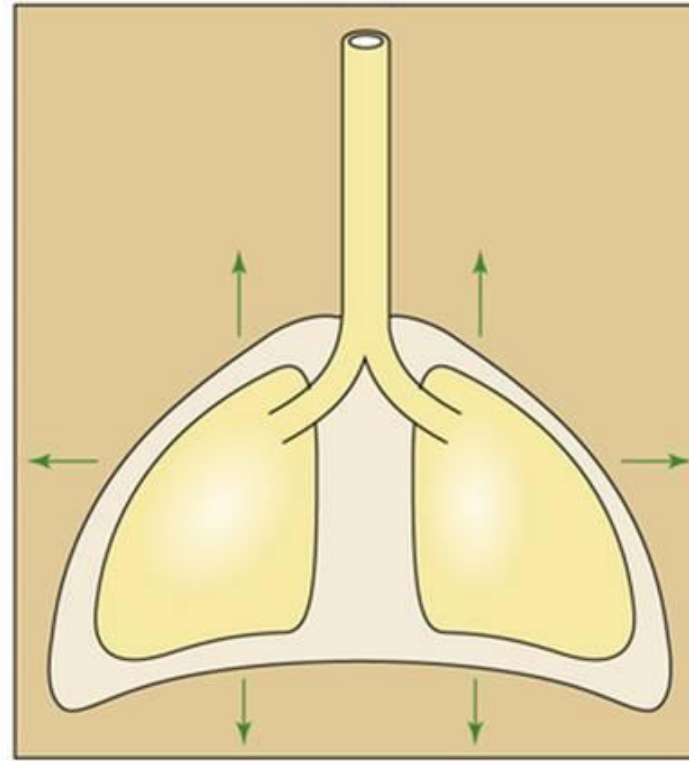
Mechanické vlastnosti hrudní stěny vs. plic = protisměrná elastická smršťivost

A ELASTIC RECOIL OF LUNGS



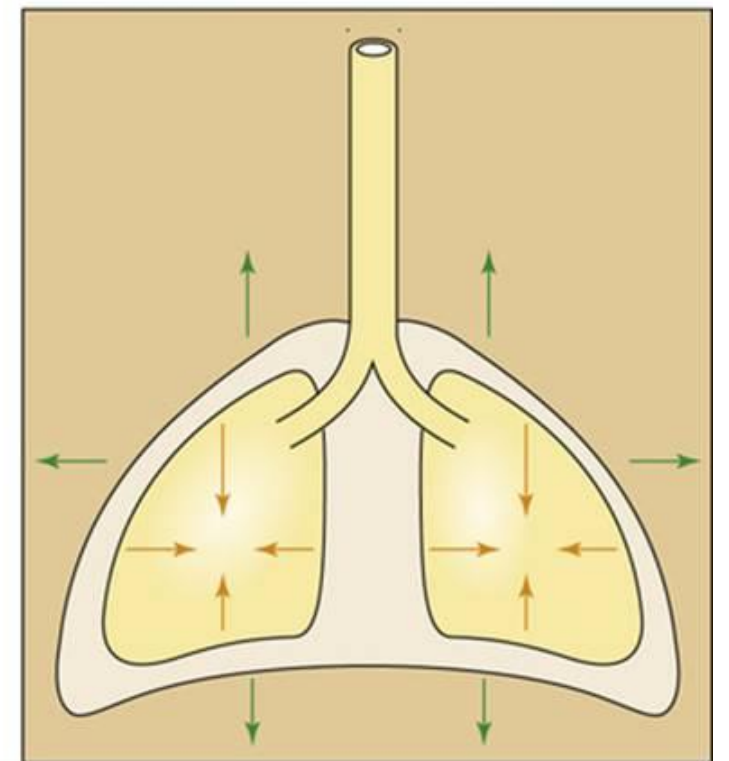
plíce má tendenci se smršťovat
(povrchové napětí + elasticita parenchymu)

B ELASTIC RECOIL OF CHEST WALL



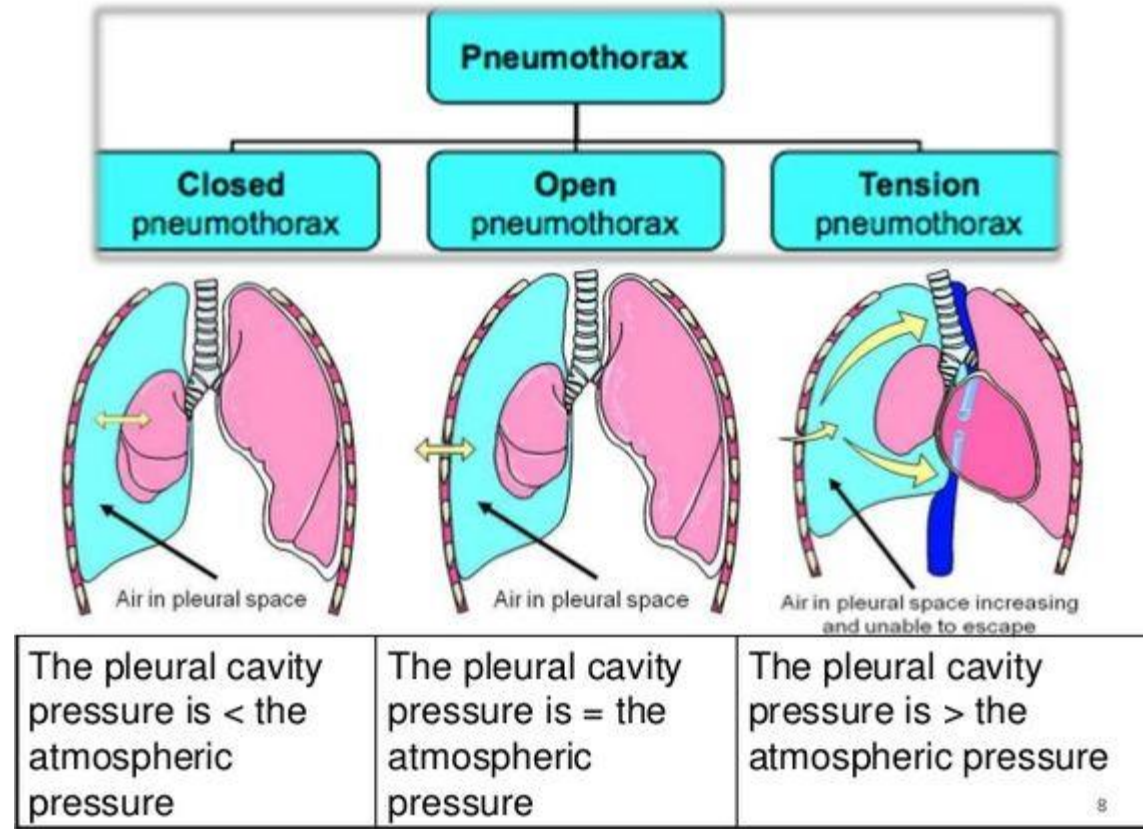
hrudník má tendenci se rozpínat
(anatomie hrudního koše a svalstva)

C ELASTIC RECOILS OF LUNGS AND CHEST WALL IN BALANCE



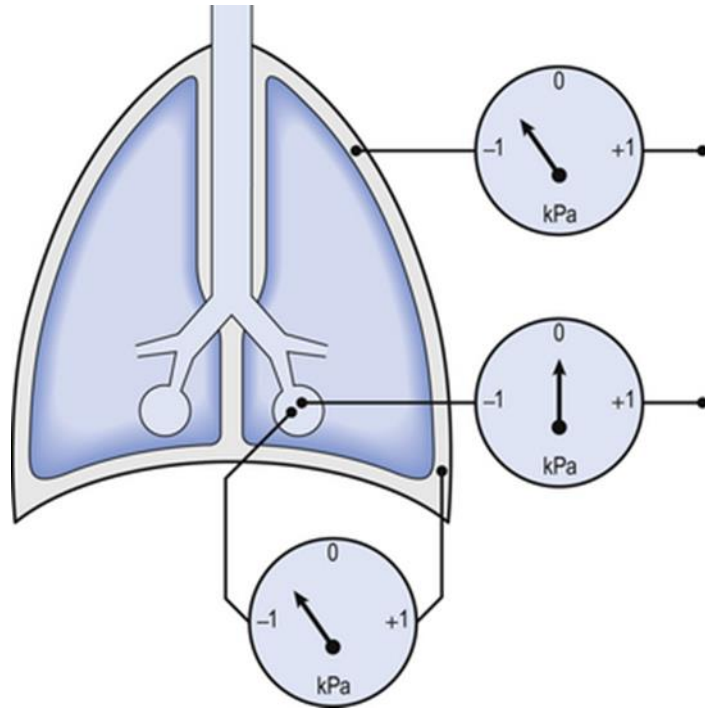
výsledná rovnováha

Pneumotorax = absence neg. i-pleurálního P

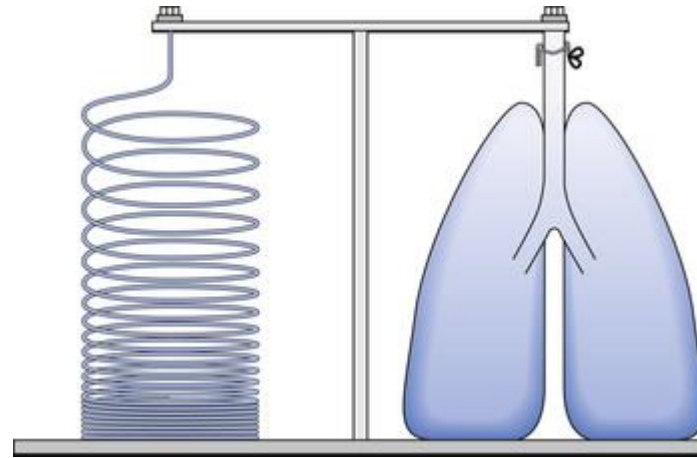


Je negativní hodnota i-pleurálního tlaku homogenní?

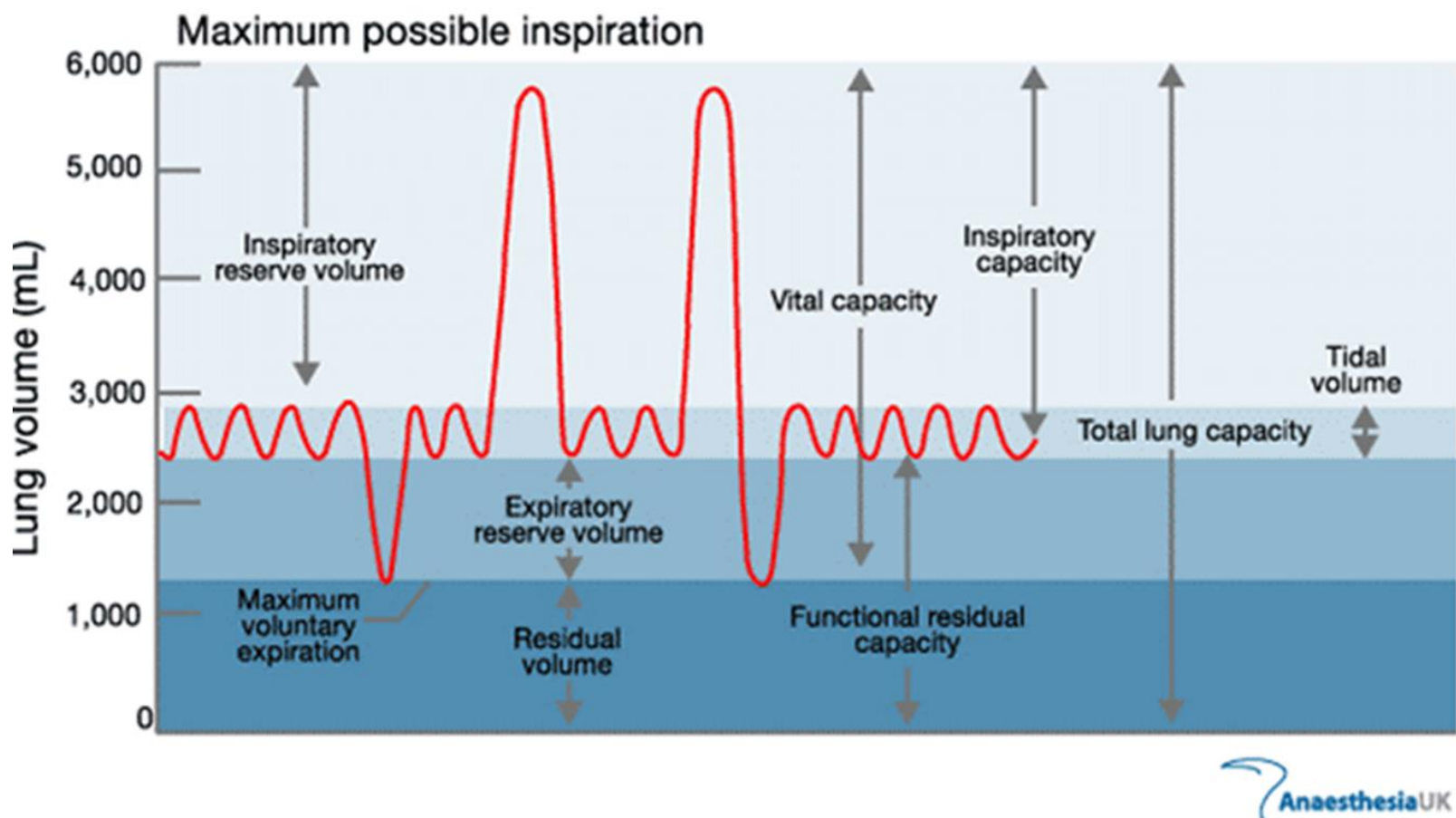
situace na konci klidového expiria



gravitace a vlastní váha plic snižují negativitu při bázích (naopak v oblasti apexů)

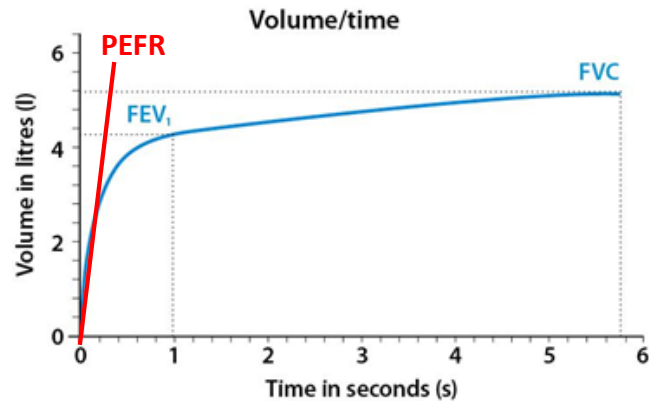
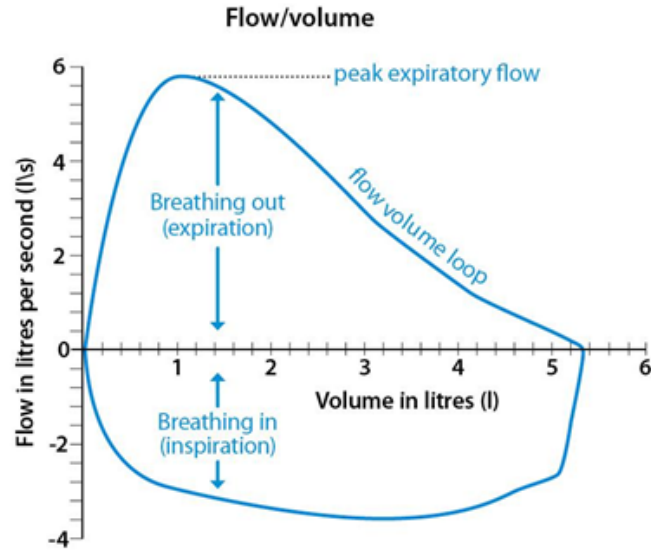
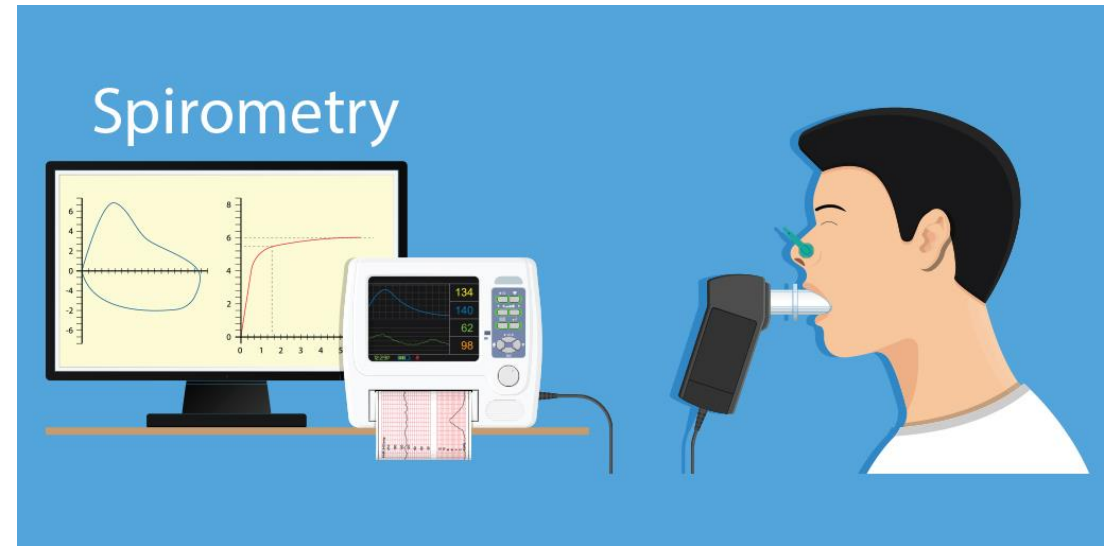


Plicní objemy a kapacity (tj. ≥ 2 objemy)



- poměr RV ku TLC (**RV/TLC ratio**) je u zdravých jedinců méně než **0.25**
- u většiny plicních nemocí je zvýšen RV/TLC poměr, a to následovně:
 - obstrukční nemoci v důsledku \uparrow RV
 - restriktivní nemoci v důsledku \downarrow TLC

Spirometrie



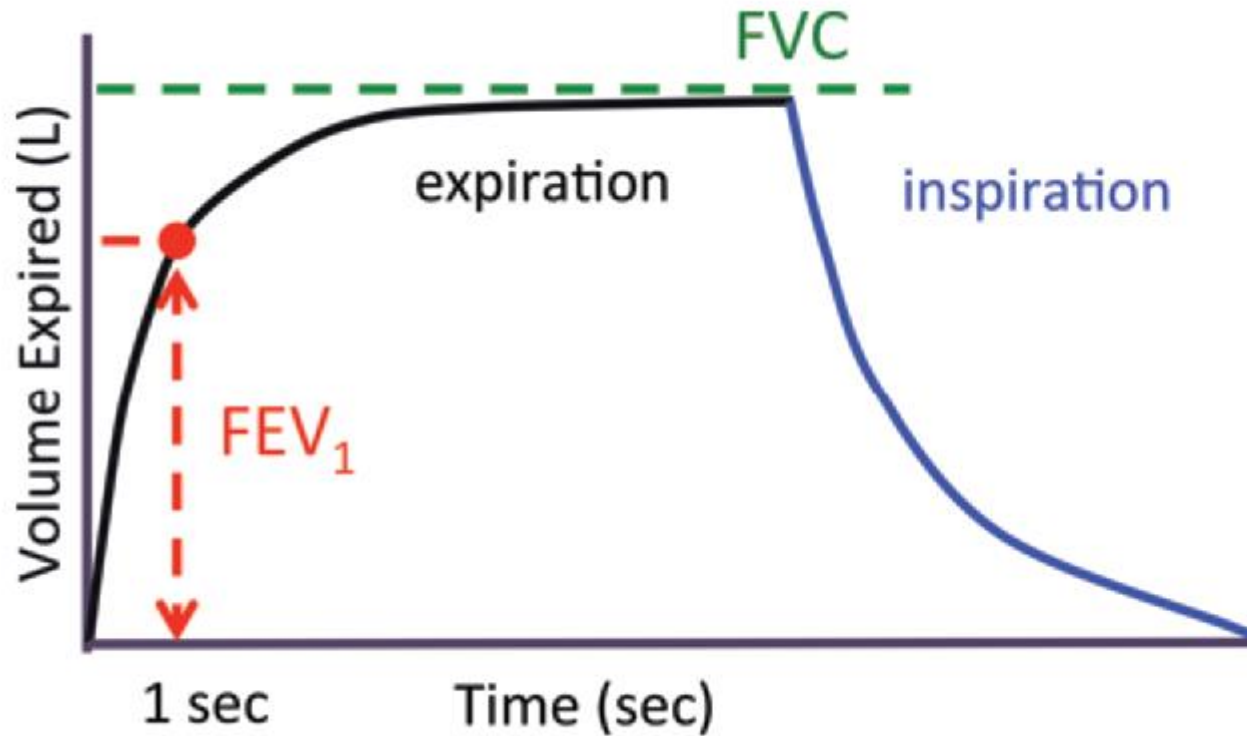
	Min	Ref	Max	Best	%Ref	SR
FEV1 [L]	3.76	4.31	4.99	4.31	100	0.0
FVC [L]	4.71	5.35	5.81	5.35	100	0.0
VC [L]	4.82	5.47	5.92	5.47	100	0.0
FEV1/VC [%]	68.1	78.8	-	78.8	100	0.0

Normal range

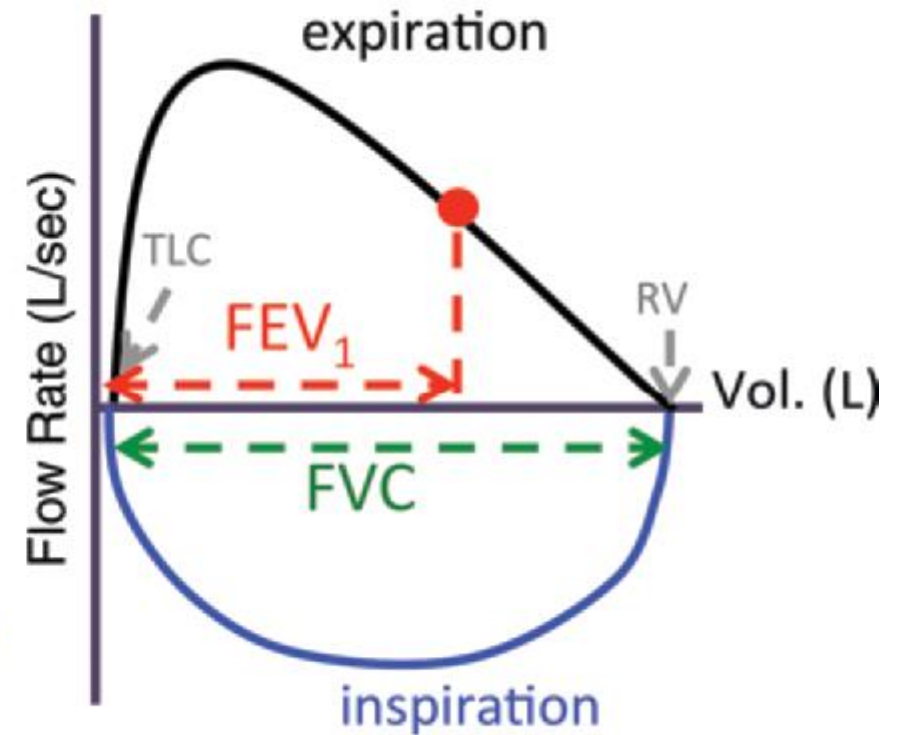
Your best effort

- absolutně nejčastější plicní funkční test (pulmonary function tests, PFTs)
- umožňuje klasifikovat ventilační poruchy
 - obstrukční
 - restriční
- využitelná pro provokační testy
 - COPD vs. astma → bronchodilatator (sa-B₂agonista)

Je rozdíl mezi klidovým a usilovným výdechem!

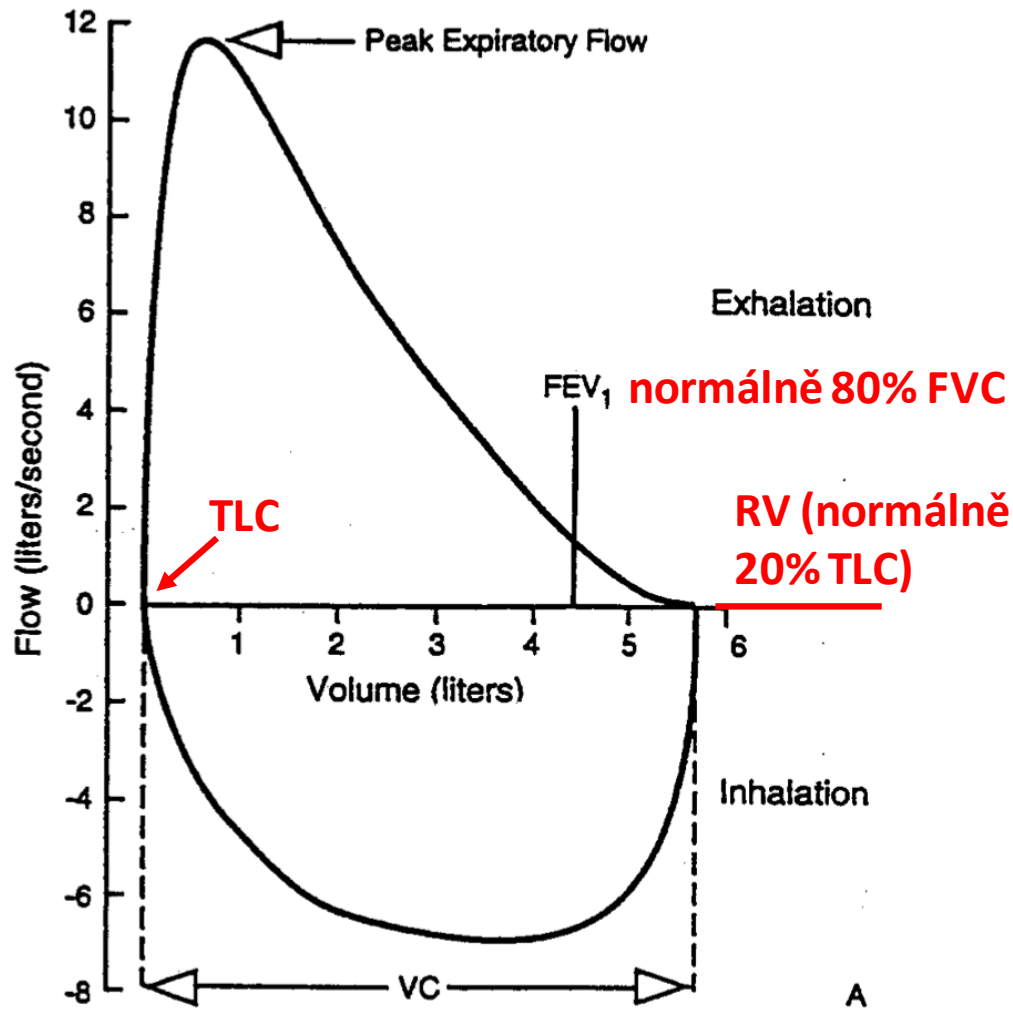


a.



b.

Limitace spirometrie

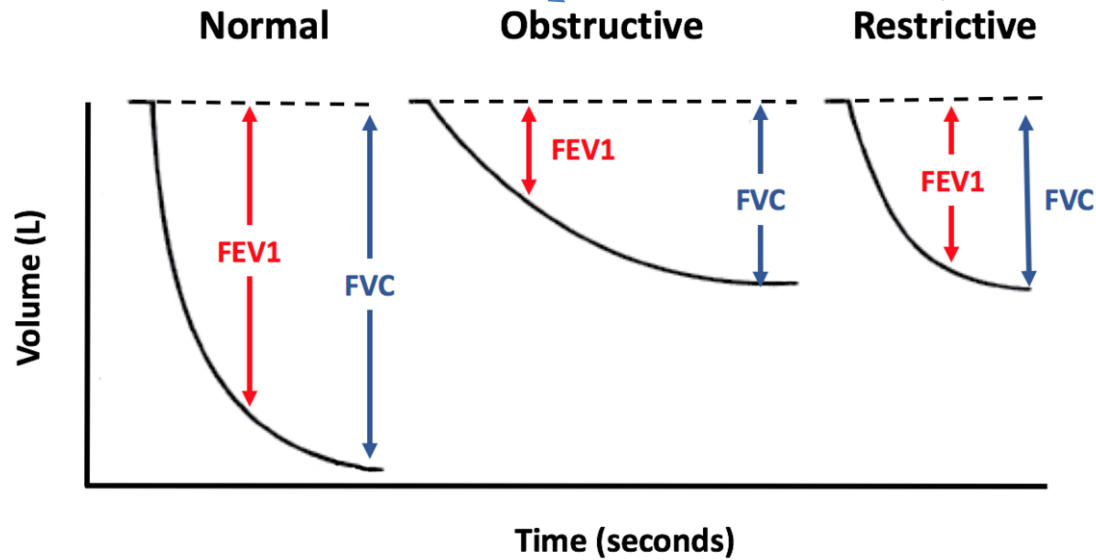


- spirometrie měří všechny objemy a kapacity s výjimkou těch obsahujících RV
 - RV, FRC a TLC

Spirometrie a základní klasifikace ventilačních poruch

nemůžu se dostatečně nadechnout

nemůžu dostatečně vydechnout

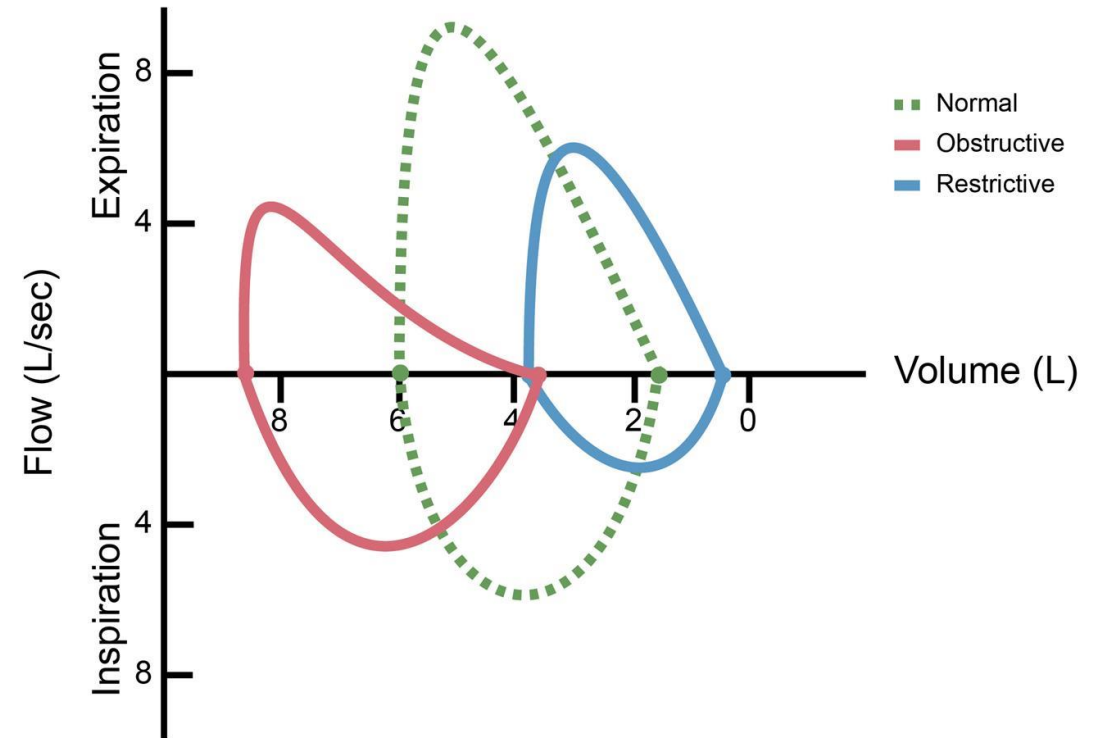


FEV1 = 3.3
FVC = 4.0
FEV1/FVC = 83%

FEV1 = 1.0
FVC = 2.0
FEV1/FVC = 50%

FEV1 = 1.8
FVC = 2.0
FEV1/FVC = 90%

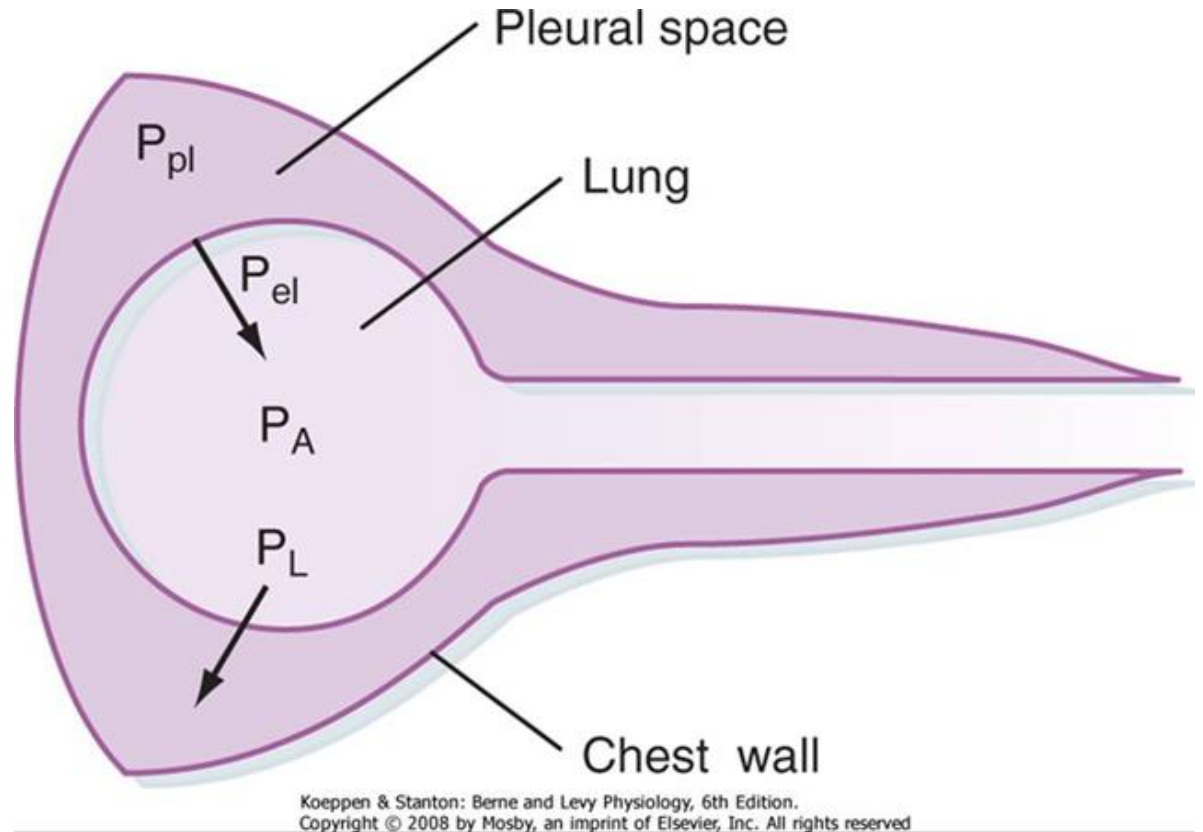
Flow Volume Loops



	Obstrukční	Restrikční
problém je v	dýchací cesty (bronchy a bronchioly)	plicní parenchym
abnormalita ventilace	expirium – nelze dostatečně vydechnout (obstrukce výdechu)	inspirium – nelze dostatečně nadechnout (restrikce nádechu)
příklady nemocí	bronchiální astma	<u>extrinsické</u> (není problém v plíci)
	COPD (tj. chronická bronchitida + emfyzém)	deformita hrudníku (např. kyfoskolióza),
	bronchiektasie	neurologické (Guillan–Barré, paralýza bránice, ALS)
	bronchiolitida	útlum respiračního centra
		břicho (těhotenství, hepato-/splenomegalie, ascites, ...)
		<u>intrinsické</u> (problém v plicní tkáni) – plicní fibróza při
		pneumokonióze (silikóza, azbestóza, ...)
		autoimunní (SLE, sklerodermie, RA, ...)
		léky indukované (cytostatika, ...)
		idiopatická plicní fibróza
		akutní reversibilní (pneumonie, plicní edém, ...)
spirometrie	↓↓FEV1, ↓FVC, ↓↓FEV1/FVC, normální nebo ↑TLC (soudkovitý hrudník), ↑RV	↓FEV1, ↓↓FVC, ↓FEV1/FVC, normální nebo ↓TLC, ↓RV
další známky	DLCO normální, A-a gradient viz dále	
dýchání	hypo- nebo hyperventilace	hyperventilace

Plicní mechanika zahrnuje dva typy odporů

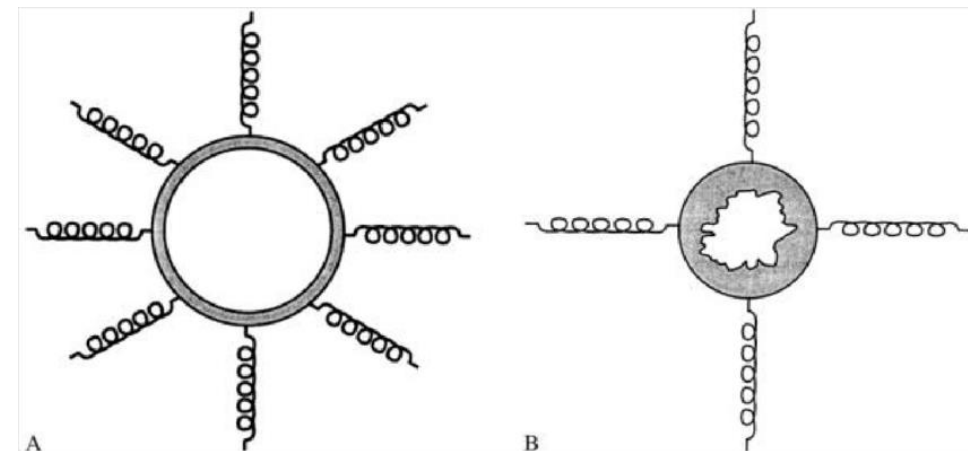
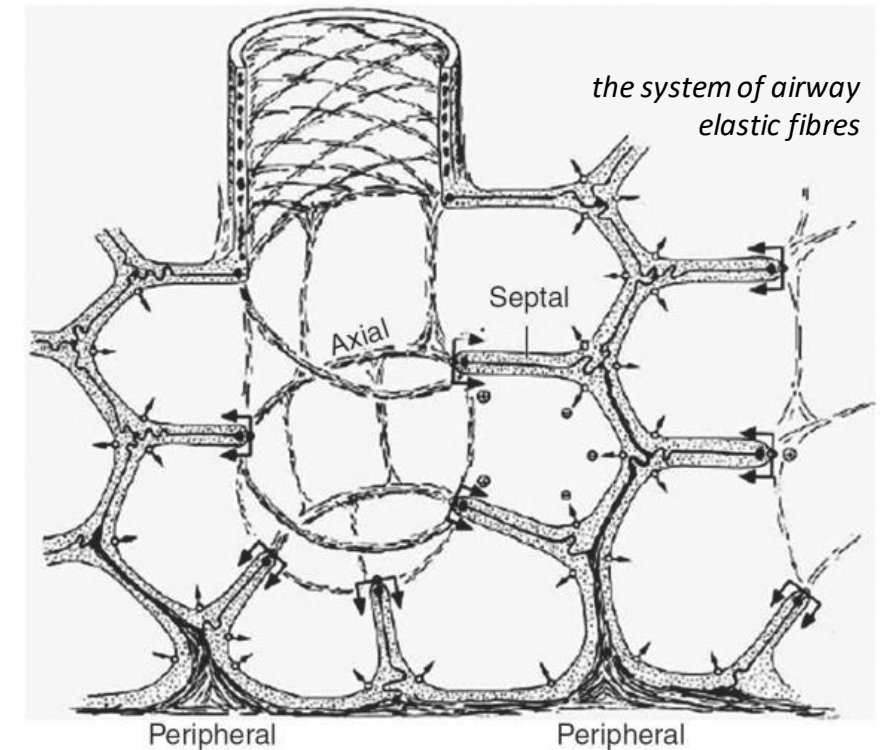
- **(1) STATICKÝ = elastická smrštivost**
 - = mechanické vlastnosti plic (a hrudní stěny), které se nemění v čase
- **(2) DYNAMICKÝ = rezistence dýchacích cest**
 - vlastnosti plic a konvekčního pásma dýchacích cest, které se mění v čase
- tlak nutný k roztažení plic musí překonat oba typy odporů
- energie potřebná pro dýchací svaly k překonání těchto odporů je za normálních okolností velmi malá
 - 2-5 % celkové spotřeby O_2
- ale dramaticky roste při zvýšení některého z odporů (až ke 30%)



- Relationship between transpulmonary pressure (P_L) and the pleural (P_{pl}), alveolar (P_A), and elastic recoil (P_{el}) pressures of the lung
- Alveolar pressure is the sum of pleural pressure and elastic recoil pressure
- Transpulmonary pressure is the difference between pleural pressure and alveolar pressure

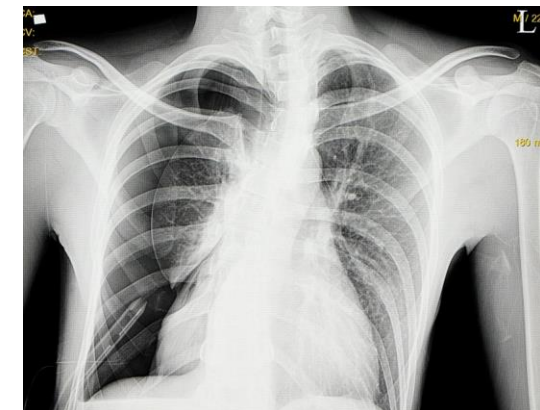
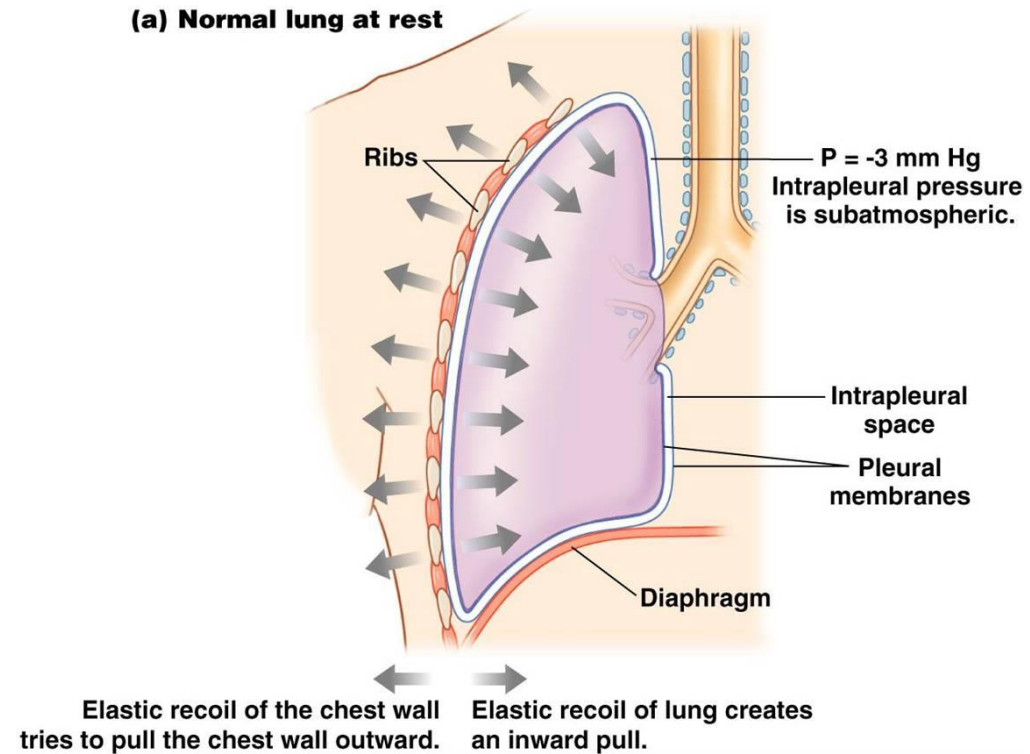
(ad 1) Elastické vlastnosti plic a dýchacích cest

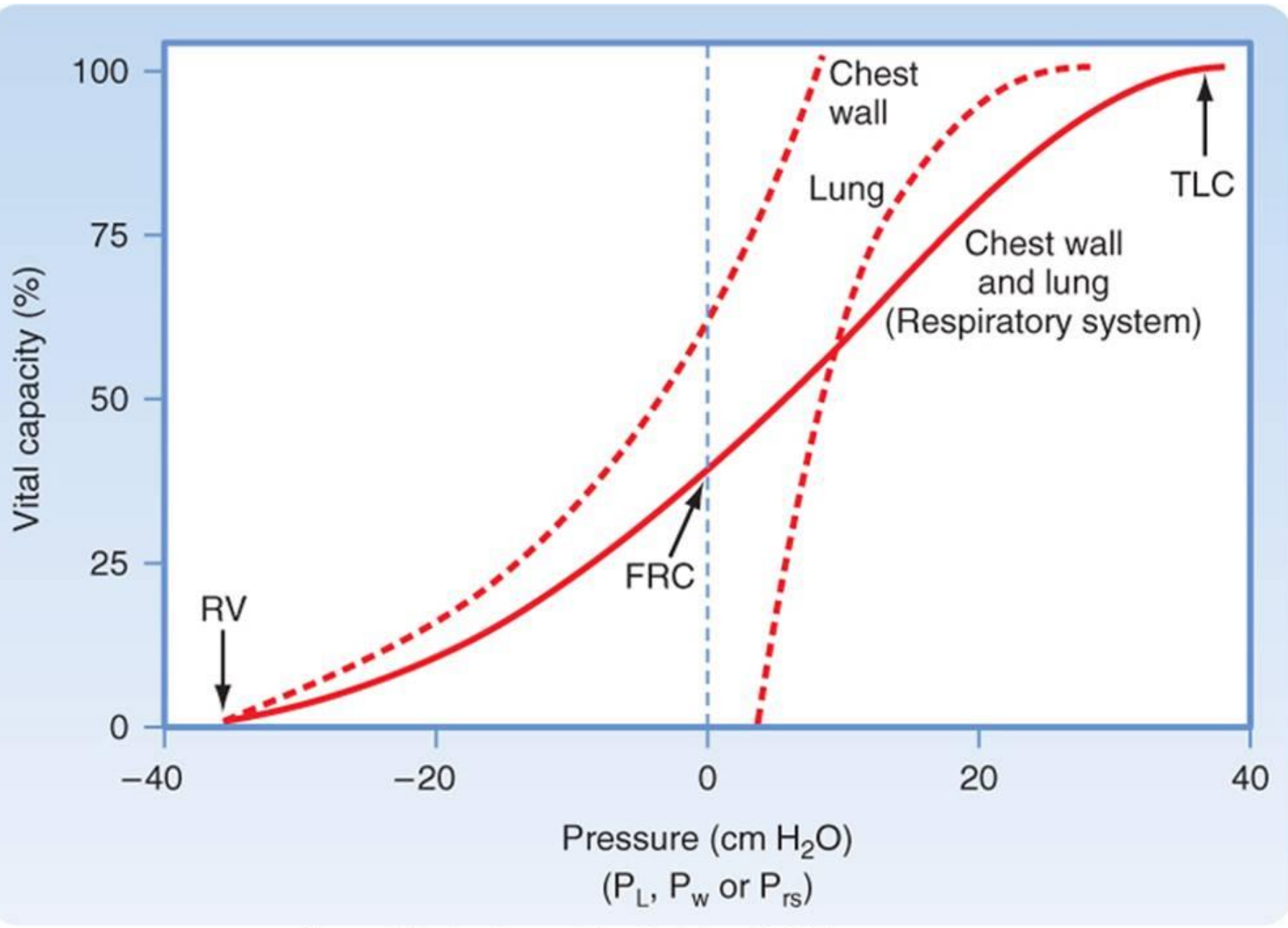
- jsou zodpovědné za přirozenou tendenci se smršťovat a toto generuje negativní tlak v pleurální dutině
 - síla těchto retrakčních sil je úměrná objemu plic
 - např. při větších plicních objemech je plíce roztažena více a tím je generován negativnější intrapleurální tlak
 - na konci klidného výdechu je retrakční síla plíce v rovnováze s tendencí hrudní stěny k tomu se „rozevřít“ ven
 - v tomto okamžiku jsou respirační svaly v klidu a plicní objem odpovídá **funkční reziduální kapacitě** (FRC)
 - v případě malých dýchacích cest je jejich otevření výsledkem radiální trakce generované elastickými vlákny parenchymu



Situace při dosažení FRV

- elastická smrštivost plic má tendenci zmenšovat objem plice (dovnitř), naopak smrštivost hrudní stěny ven má tendenci objem zvětšovat = při FRC jsou v rovnováze a svaly jsou relaxované
- pokud se otevře hrudník (hrudní chirurgie) nebo při traumatickém pneumothoraxu, plíce se smrští na objem, kdy je transpulmonární tlak roven nule
 - hrudník se rozevívá
 - jednostranně
 - plíce kolabuje, nicméně není úplně bezvzdušná
 - minimální objem – zůstává cca 10% TLC – proč????

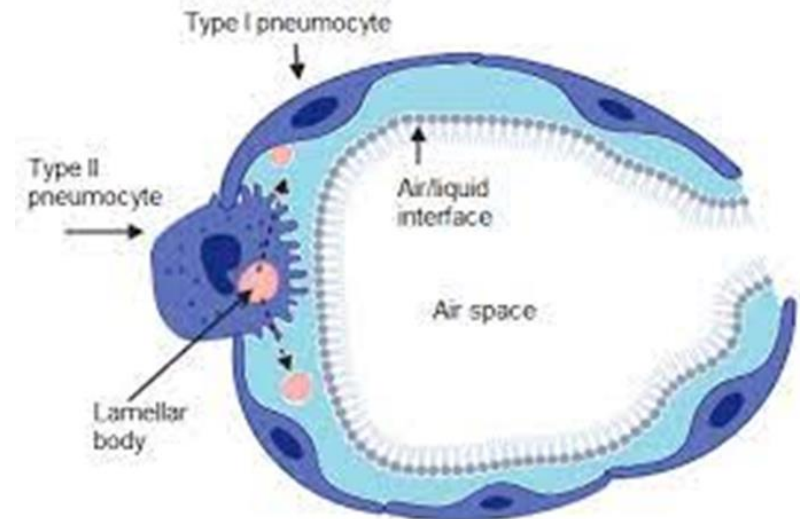
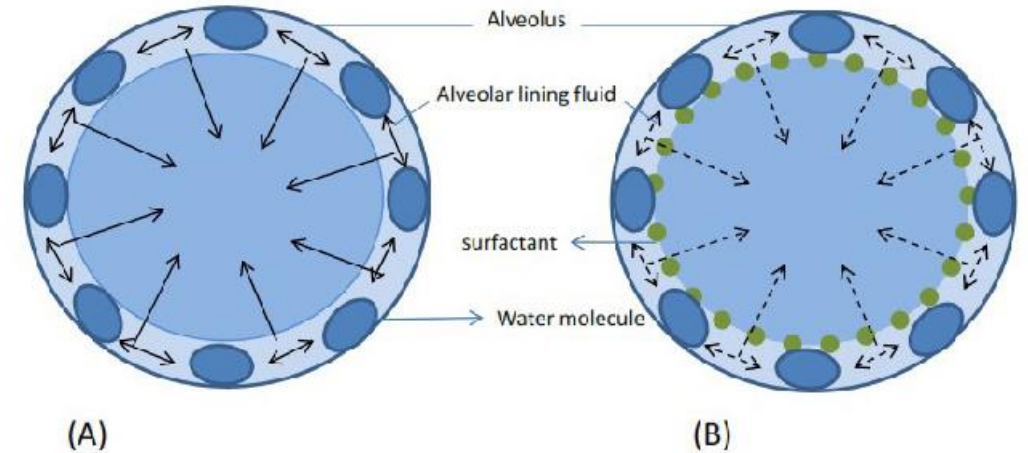




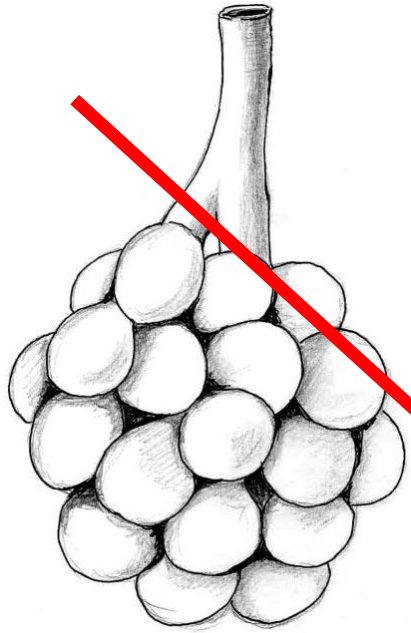
The transmural pressure across the respiratory system at FRC is zero. At TLC, both lung pressure and chest wall pressure are positive, and they both require positive transmural distending pressure. The resting volume of the chest wall is the volume at which the transmural pressure for the chest wall is zero, and it is approximately 60% of TLC. At volumes greater than 60% of TLC, the chest wall is recoiling inward and positive transmural pressure is needed, whereas at volumes below 60% of TLC, the chest wall tends to recoil outward.

Elastickou smrštivost určují dva typy sil

- **(1, 2 a 3) Povrchové napětí** generované vrstvou tekutiny pokrývající povrch alveolu
 - dáno kohezivními silami mezi molekulami stejného typu
 - na vnitřním povrchu všech alveolů je tekutina která klade odpor roztažení plicí a toto generuje celkové obrovské povrchové napětí
 - aplikovaný LaPlaceův zákon: pokud by povrchové napětí generované danou tekutinou bylo stejné, pak snížení poloměru (r) během výdechu zvýšilo tlak (P) a menší alveoly by se vyprázdnily do větších a v konečném důsledku fúzovaly v menší počet větších alveolů
 - tato „kolabující tendence“ resp. přesněji povrchové napětí na rozhraní tekutina plyn je balancována **plicním surfaktantem**
- **(4) Plicní elasticita/compliance** (“recoil”)
 - viz křivka plak-objem plicí
 - definována jako změna objemu plicí způsobená jednotkou změny transpulmonárního tlaku (L/kPa)
 - $CL = \frac{\Delta V}{\Delta P}$



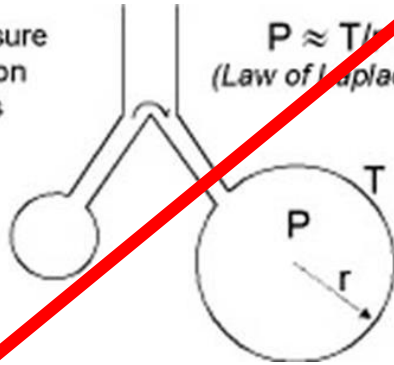
Historická miskoncepce



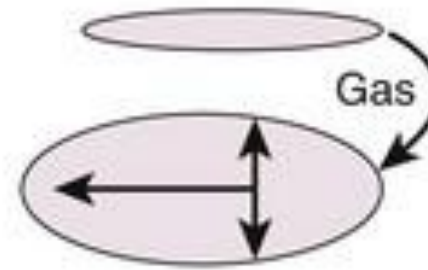
P = pressure
T = tension
r = radius

$$P \approx T/r$$

(Law of Laplace)



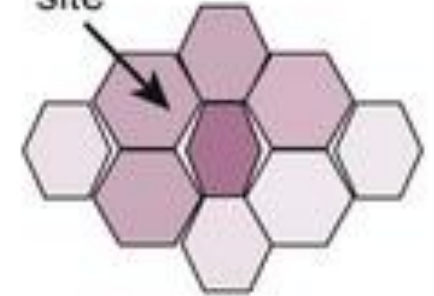
Balloon theory of alveoli



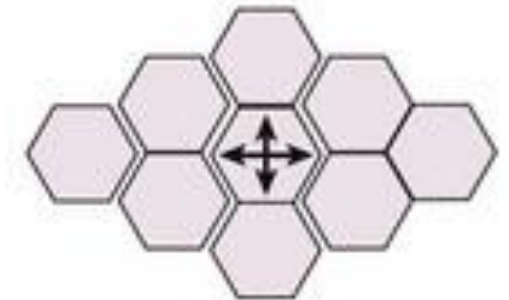
Alveoli rarely completely collapse

Alveoli are actually polygons

Shearing site



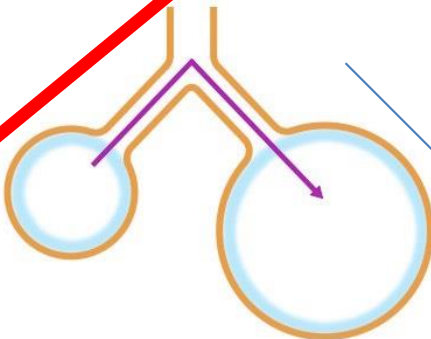
Alveolar interdependency



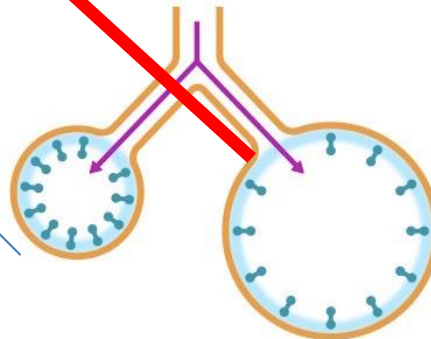
Surfactant decreases tension around corners

Without Surfactant

With Surfactant



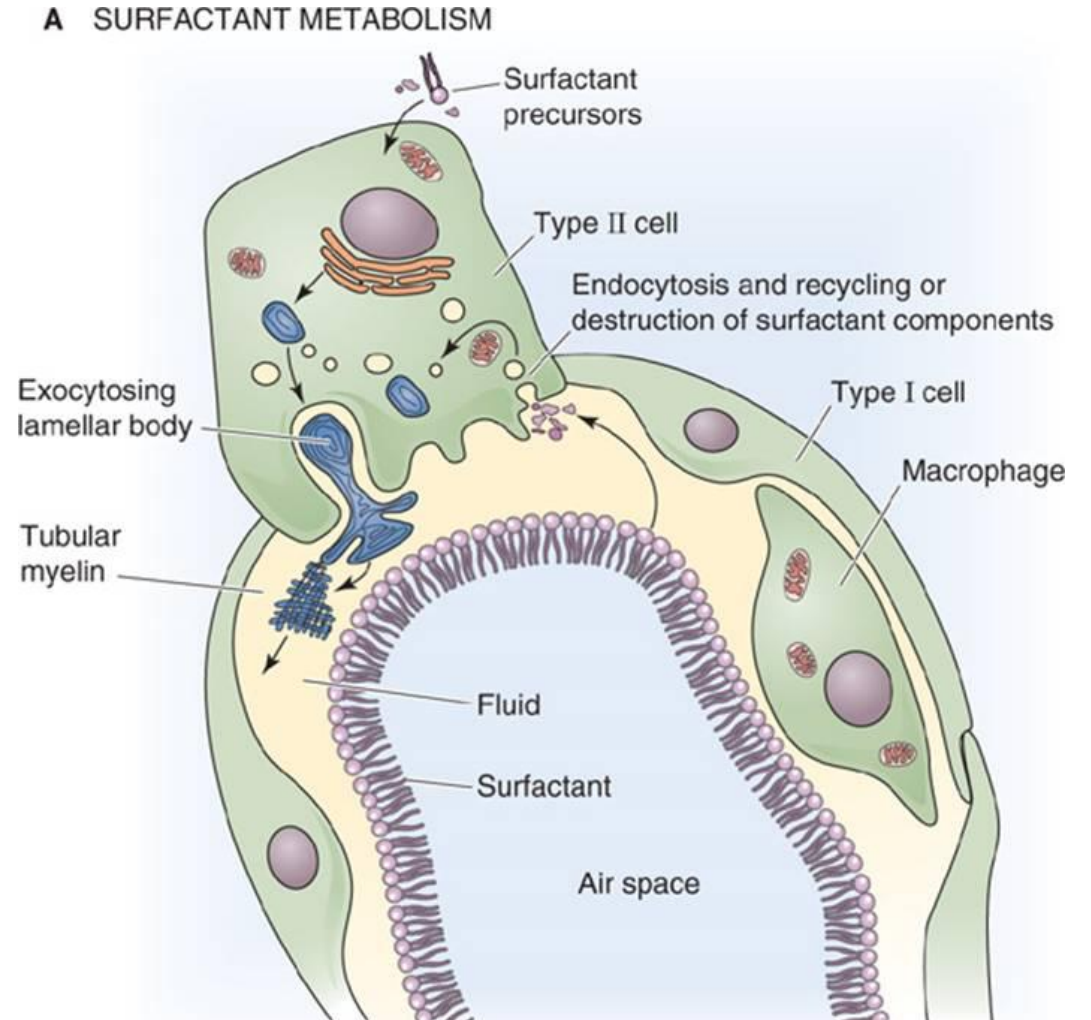
Alveoli **1** and **2** have equal surface tension
1 has higher pressure (due to smaller radius)
1 more likely to collapse and be harder to inflate



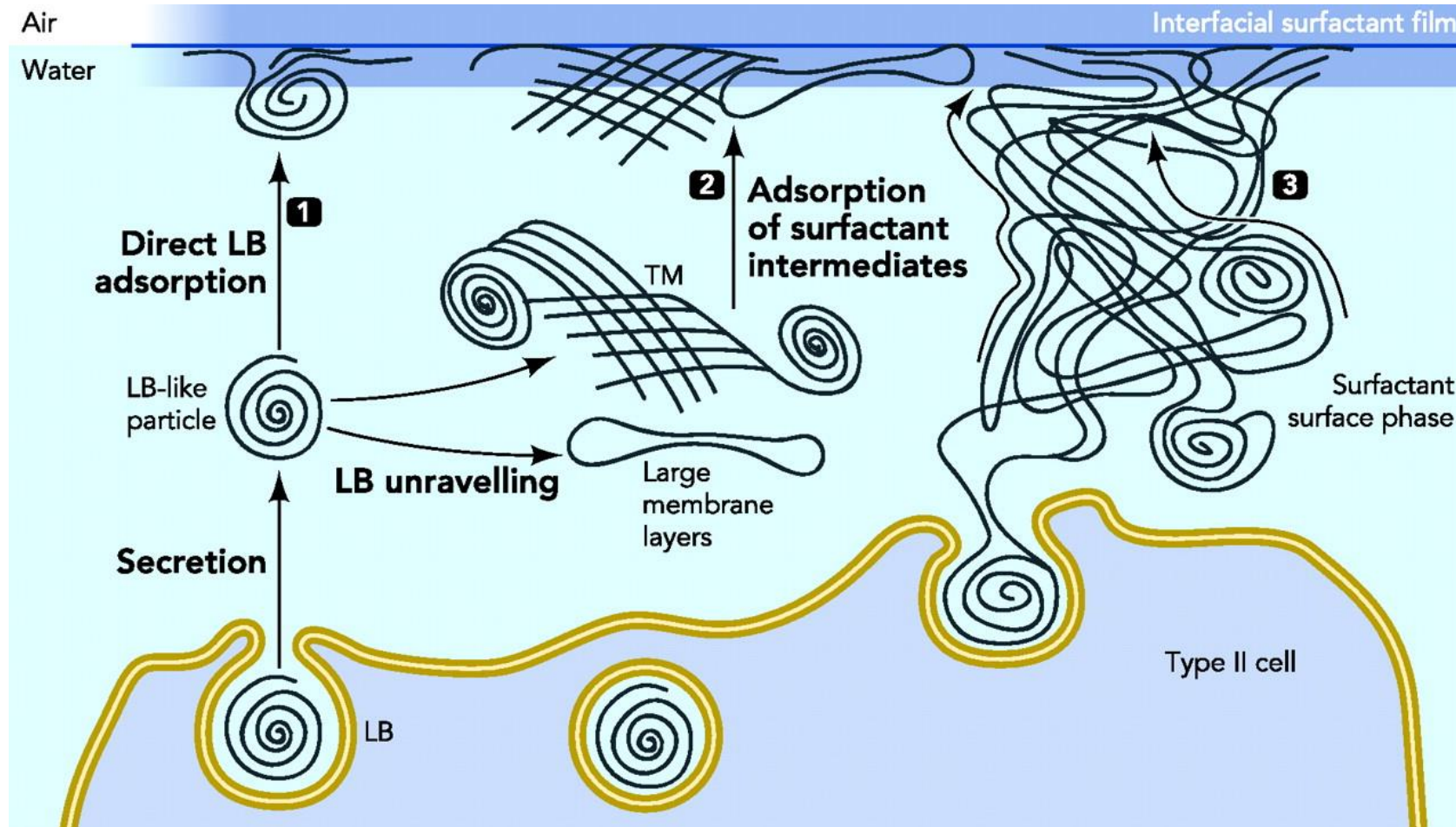
1 has less surface tension (more surfactant per area)
1 and **2** have equal pressure (due to surfactant)
1 will inflate at a faster rate than **2** (until equal in size)

Plicní surfaktant

- Komplexní směs **lipidů a proteinů** na povrchu alveolů (tedy rozhraní kapalně a plynové fáze) redukující povrchové napětí
 - povrchová vrstva je tvořena fosfolipidy (dipalmitoyllecithin)
 - hlubší vrstva (hypofáze) tvořena proteiny (SP-A, -B, -C, -D)
- Surfaktant udržuje plicní objem na konci expirace
- Kontinuálně a velmi rychle **recykluje**
- Tvoří se relativně pozdně v průběhu gestace (od 28. ttg)
 - ovlivněno hormony vč. glukokortikoidů (také thyroxin a prolaktin)
 - porucha maturace plic u předčasně narozených novorozenců
 - inhibice inzulinem
 - riziko u matek diabetiček vč. GDM



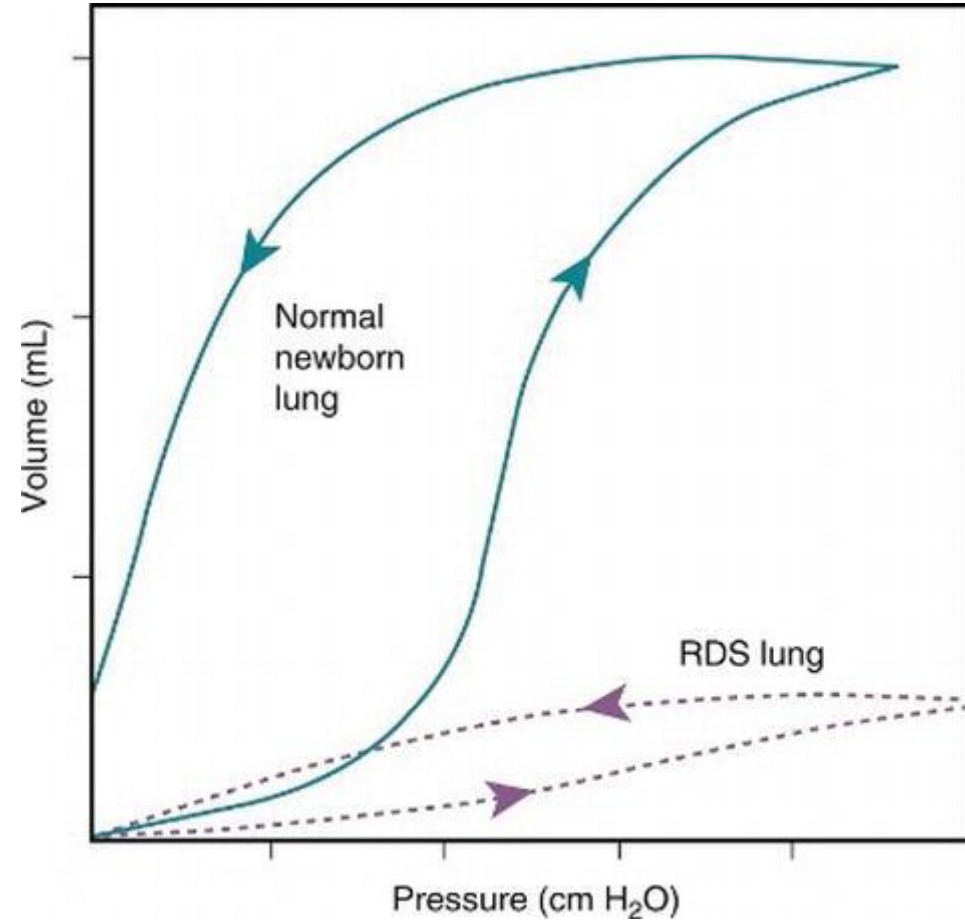
Pulmonary surfactant adsorption to the interface and surface film formation. Processes that may contribute to transport of surface active surfactant species to the interface include 1) direct cooperative transfer of surfactant from secreted lamellar body-like particles touching the interface, 2) unravelling of secreted lamellar bodies to form intermediate structures such as tubular myelin (TM) or large surfactant layers that have the potential to move and transfer large amounts of material to the interface, and 3) rapid movement of surface active species through a continuous network of surfactant membranes, a so-called surface phase, connecting secreting cells with the interface.



Syndrom dechové tísně novorozenců (nRDS)

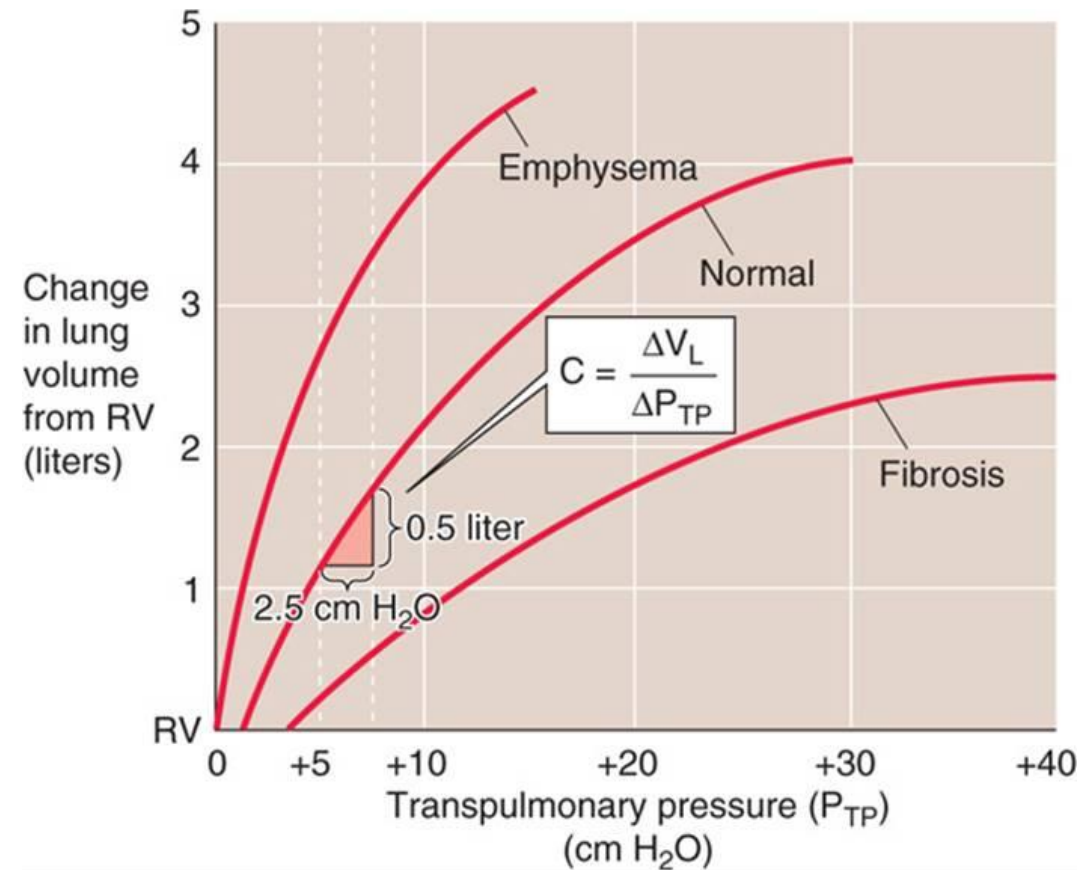


- syndrom hyalinních membrán
- léčba surfaktantem
 - vepřový nebo modifikovaný hovězí
 - sterilní
 - syntetický
 - next generation
 - rekombinantní SP proteiny
- indikace: RDS
 - ARDS, aspirace, ... slabší evidence



Změny elastických vlastností

- změna plicní poddajnosti (TLC, FRC, RV)
 - ↑ plicní **emfyzém**, do jisté míry stárnutí (↑TLC, ↑FRC, ↑RV)
 - ↓ **intersticiální procesy** (↓TLC, ↓FRC, ↓RV)
 - např. plicní fibróza, intersticiální edém nebo bronchopneumonie
- porucha surfaktantu (↓TLC, ↓FRC, ↓RV)
 - novorozenecký nebo adultní **syndrom dechové tísně** (distress, IRDS nebo ARDS, resp.), tj. tendence ke kolapsu plíce a edém
 - alveolární **edém** (poškození/diluce surfaktantu)
- nemoci ovlivňující pohyblivost hrudníku či bránice
 - morbidní obesita
 - postižení hrudní páteře
 - např. ankylozující spondylitida a kyfoskolióza
 - neuropatie
 - např. Guillain-Barré syndrom
 - poškození n. frenicus (segmenty C3-C5)
 - myasthenia gravis



(ad 2) Dynamická rezistence dýchacích cest

- Plyn proudí v dýchacích cestách pokud existuje tlakový gradient
- aplikovaná fyzika pro proudění v dýchacích cestách (odpor, viskozita, typ proudění, ...)

– Poiseuille zákon říká, že tlak je

- přímo úměrný toku, délce trubice a viskozitě
- nepřímo úměrný poloměru

Poiseuille's Law

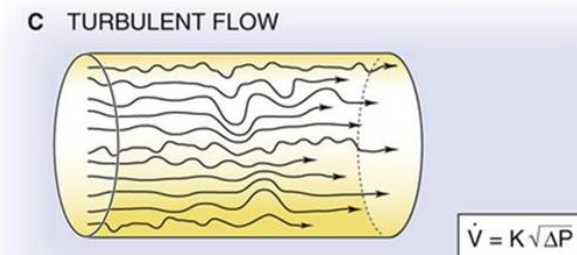
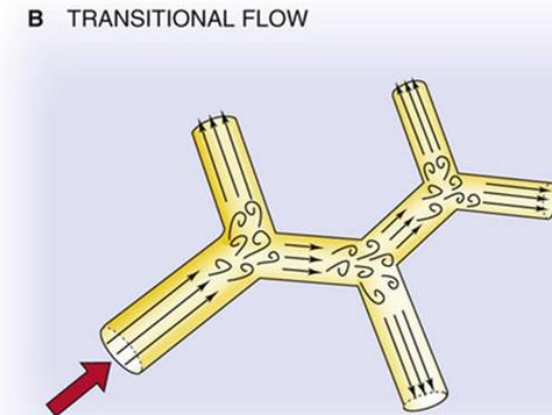
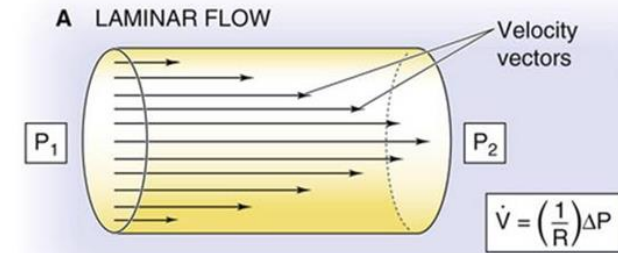
$$R = \frac{8nl}{\pi r^4}$$

Ohm's Law

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

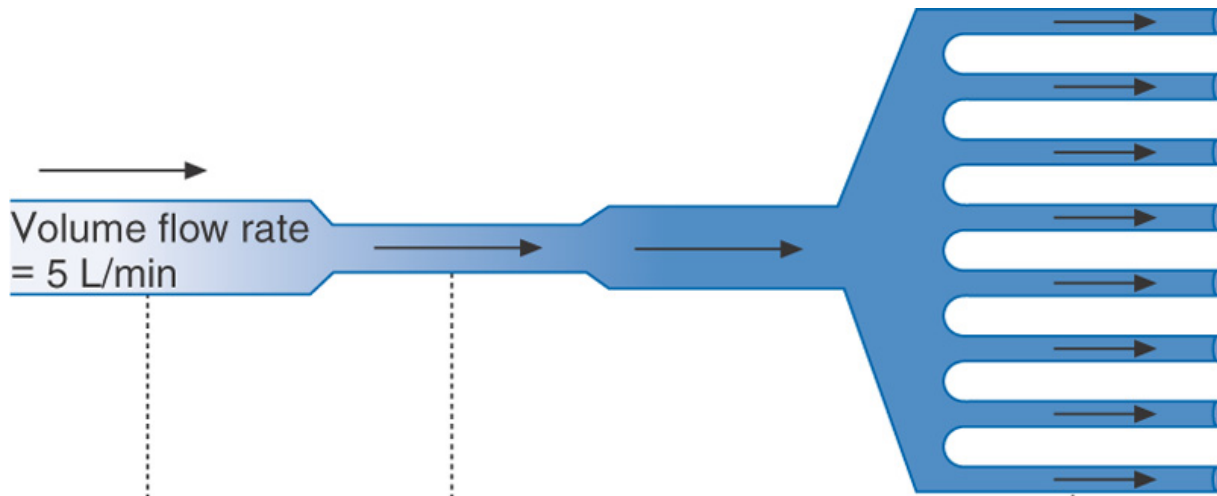
$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8nl}$

R = Resistance
Q = Flow (L/s)
 $\Delta P = P_1 - P_2$
r = radius
n = viscosity
l = length



- Překonání zvýšené rezistence vyžaduje **usilovný výdech** – proč

Proudění vzduchu v dýchacích cestách



Volume flow rate = 5 L/min

A

B

C

Area = 5.08 cm²

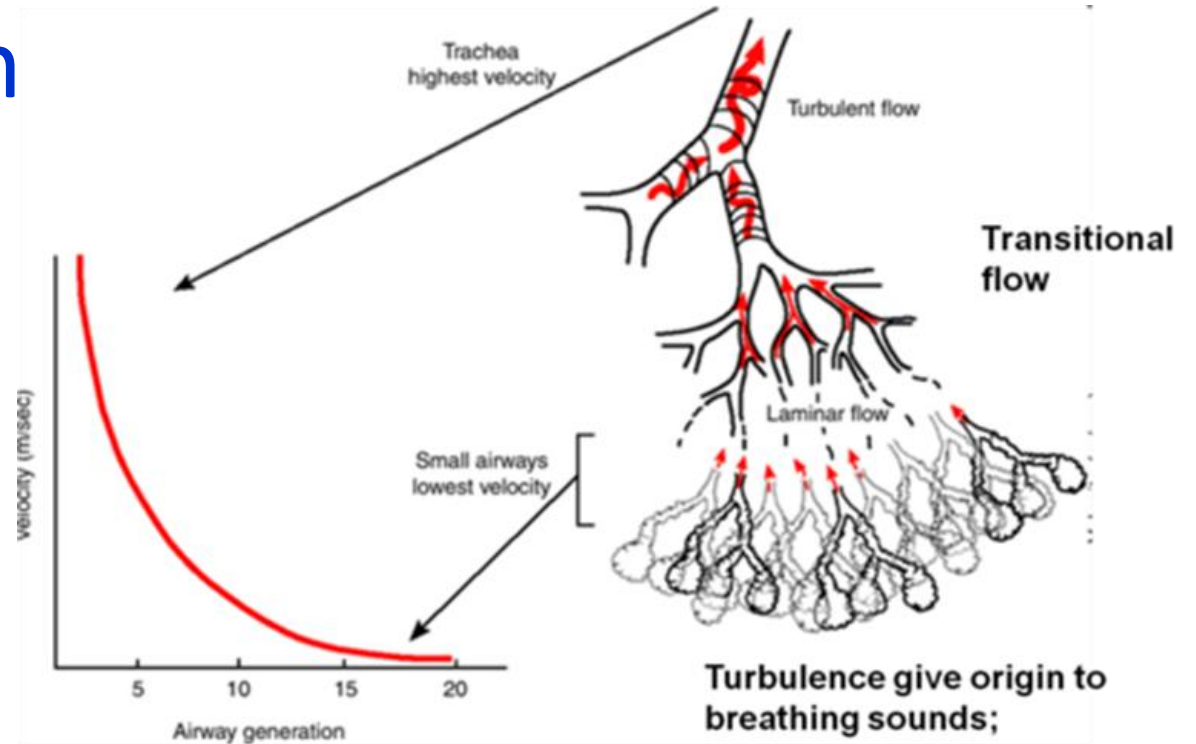
A = 25.54 cm²

A = 25.4 cm²

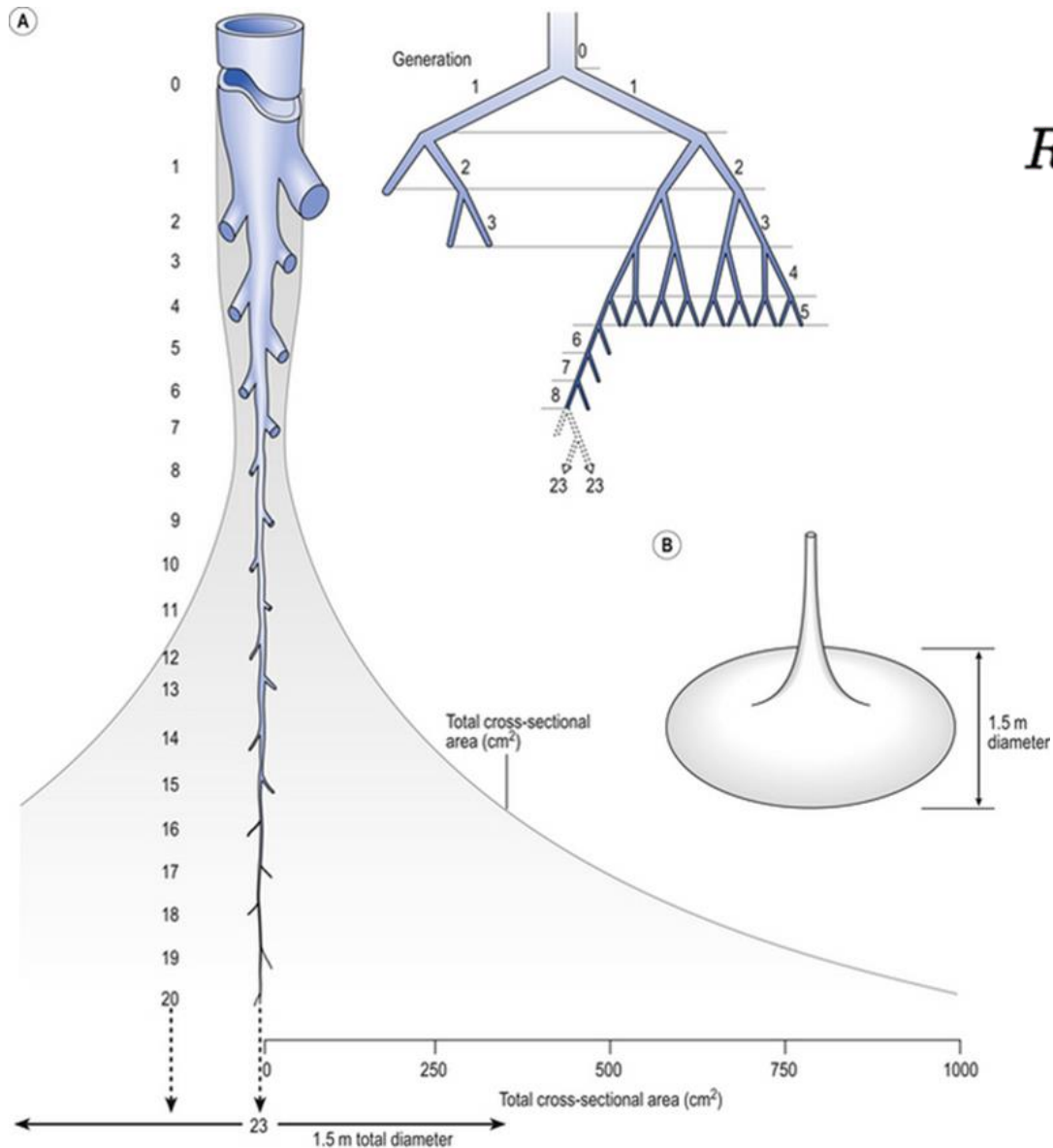
Velocity = 16.4 cm/sec $\bar{v} = 32.8$ cm/sec

$\bar{v} = 3.28$ cm/sec

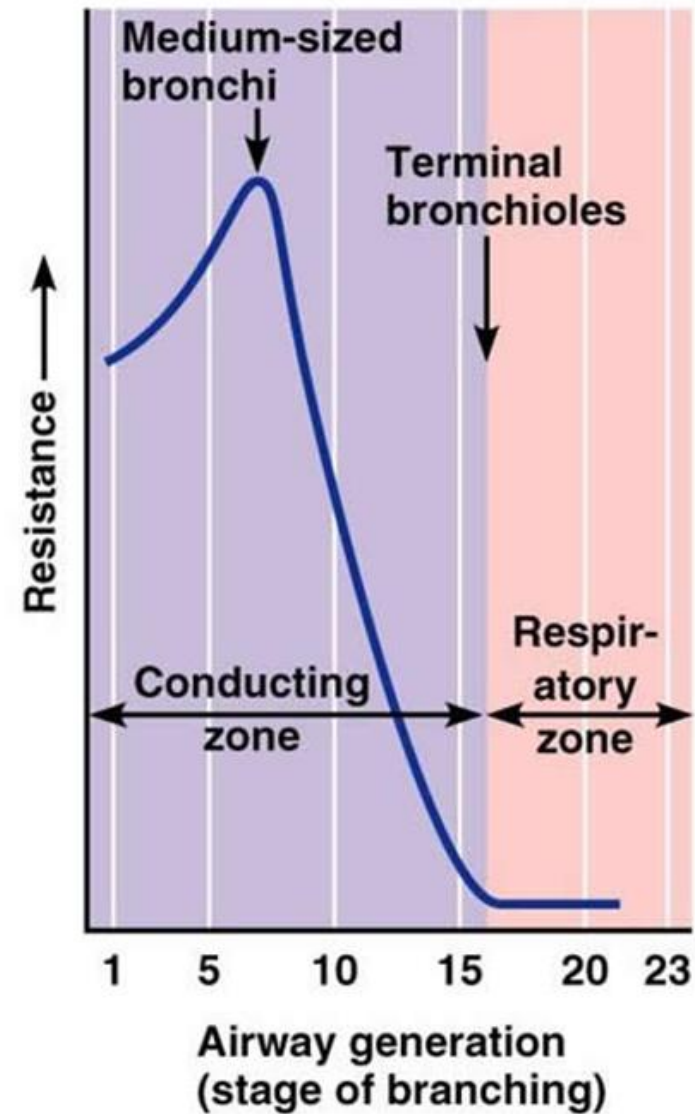
(Modified from Nave CR, Nave BC: Physics for the health sciences, ed 3, Philadelphia, 1985, WB Saunders.)



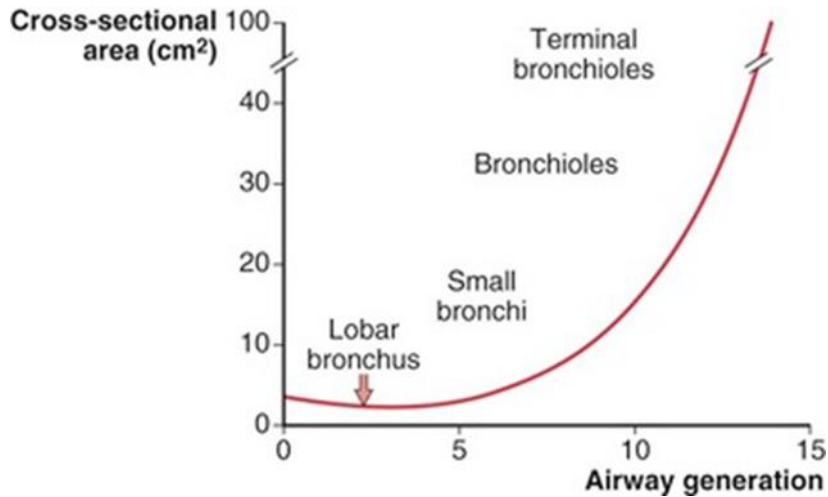
Kde je nejvyšší resistance v dýchacích cestách?



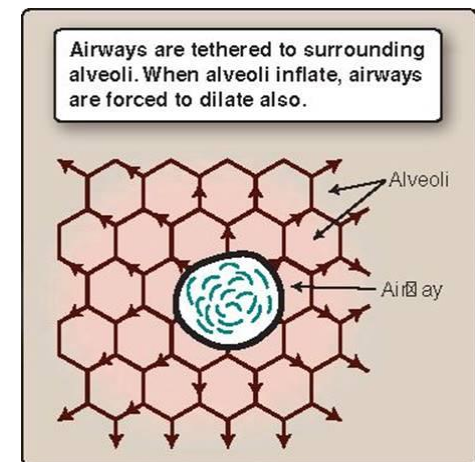
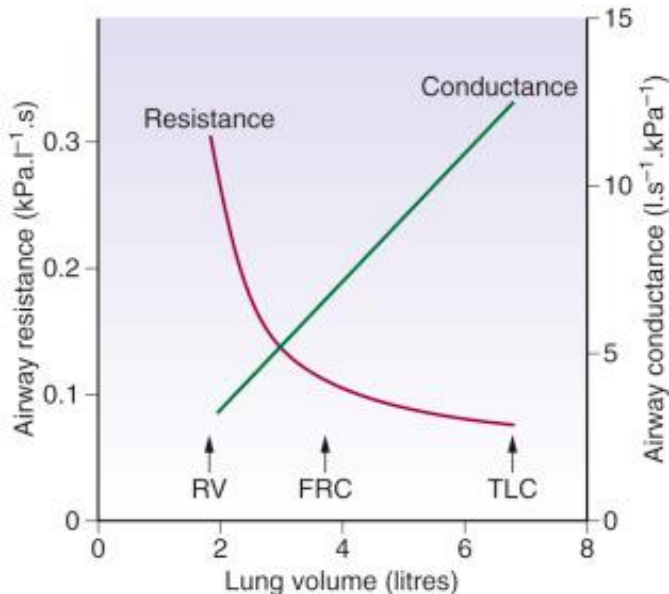
$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$



Proudění vzduchu v dýchacích cestách

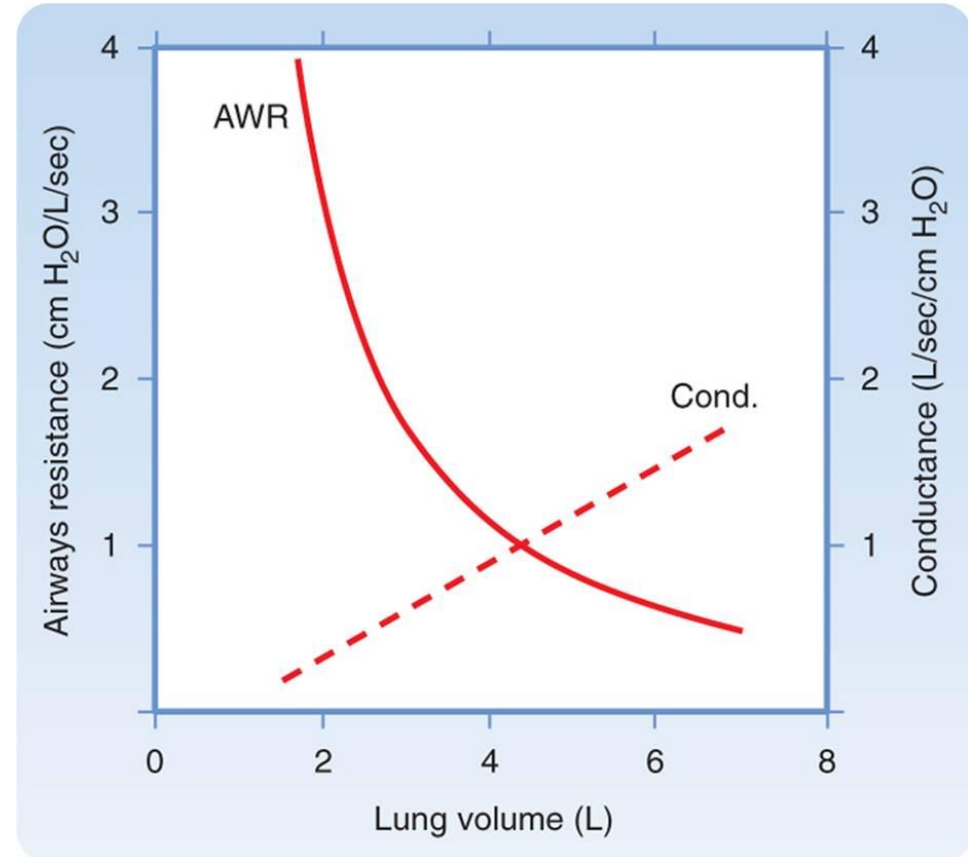
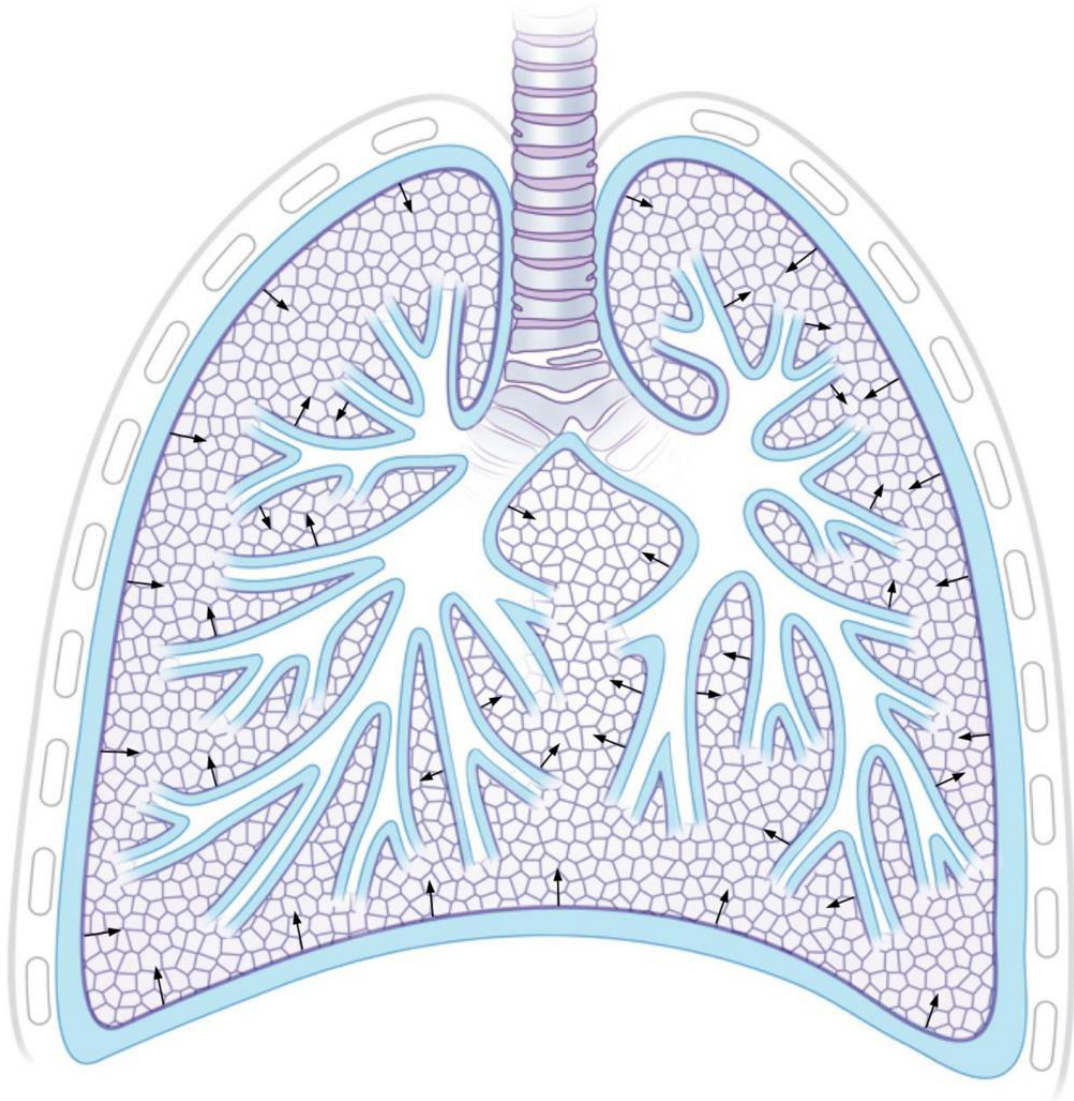


- od trachei po periferii se dýchací cesty stávají stále užšími, ale početnějšími!
 - **příčný průřez roste s počtem dýchacích cest s jejich větvením**
 - rychlost toku vzduchu je nejvyšší v trachei a klesá progresivně k periferii (rychlost toku závisí ploše příčného průřezu)
 - se začátkem respiračního pásma, tj. od terminálních bronchiolů, je tok plynů realizován prakticky výhradně difuzí
 - viz depozice prachových částic a jiných partikulí zde a ne v alveolu
- Celkově je **rezistence k proudění vzduchu** velmi nízká (0.1-0.2 kPa/L u zdravého člověka), ale **kontinuálně roste směrem od malých po velké dýchací cesty**
- Tonus dýchacích cest je kontrolován autonomním nervovým systémem
 - bohatá **vagová eferentní inervace**
 - mnoho **adrenergických receptorů** na povrchu bronchiálních svalů aktivované **cirkulujícími katecholaminy**
 - není anatomická sympatická inervace!
- **Rezistence** v dýchacích cestách je také **funkcí plicních objemů**



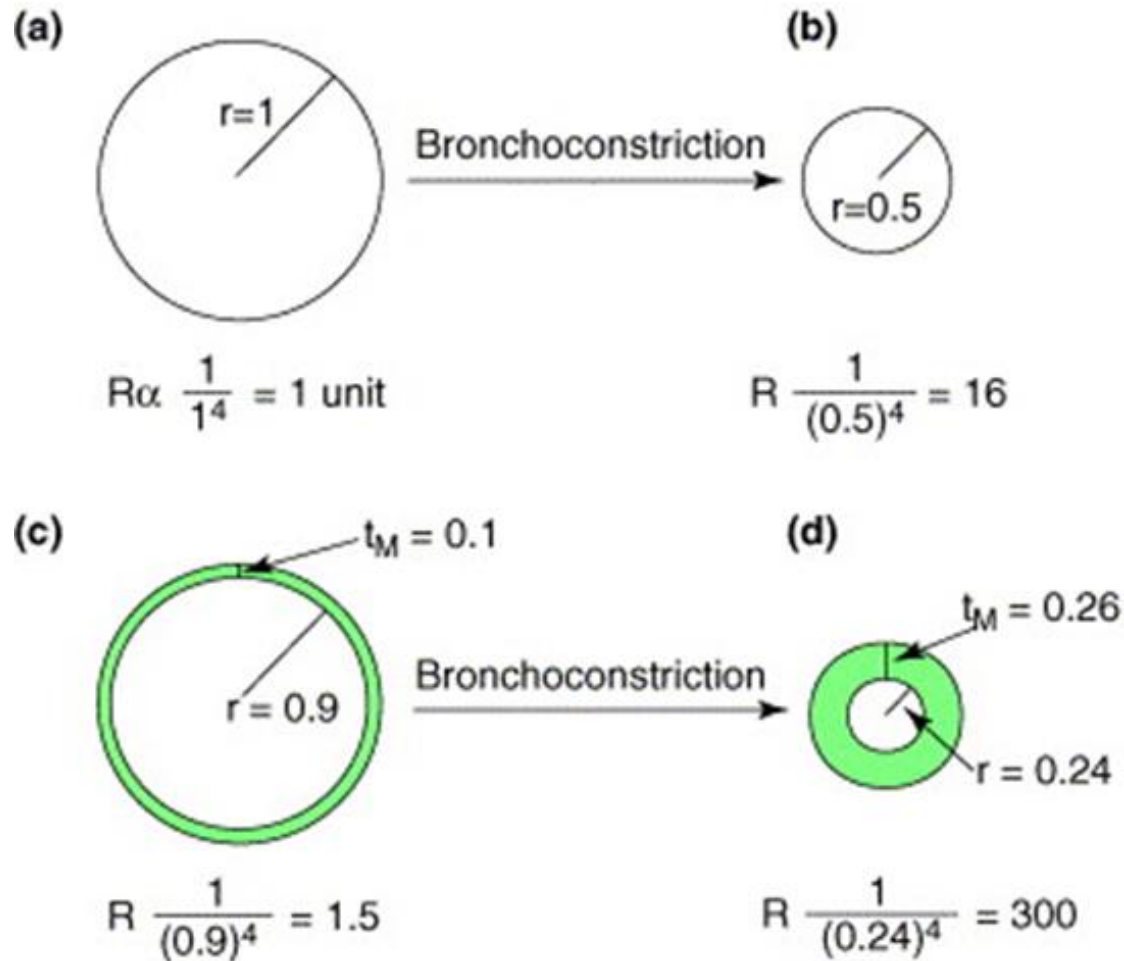
- protože dýchací cesty jsou „napnutý/rozpjatý“ alveoly (tj. drženy otevřené radiální trakcí)
- při nádechu průsvit roste, při výdechu klesá
- viditelné při bronchoskopii
- pacienti s obstrukcí profitují z dýchání za větších plicních objemů

Airway-Parenchymal Interdependence



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

Rezistence dýchacích cest – efekt změny průměru



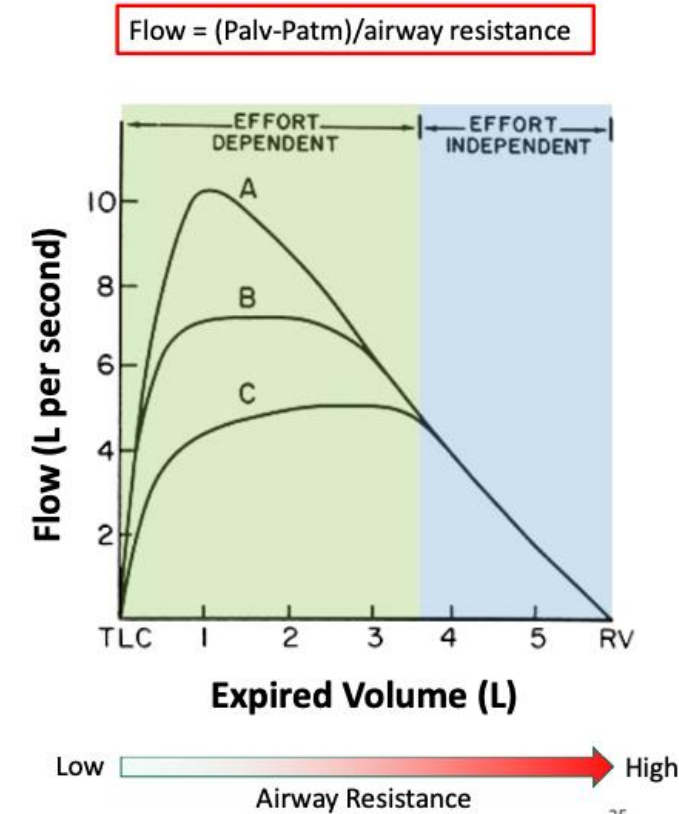
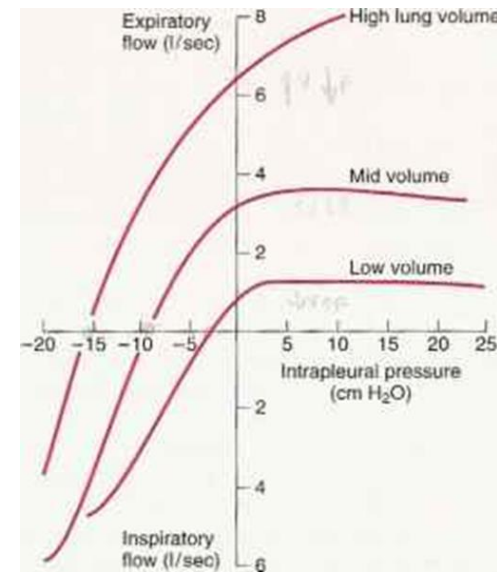
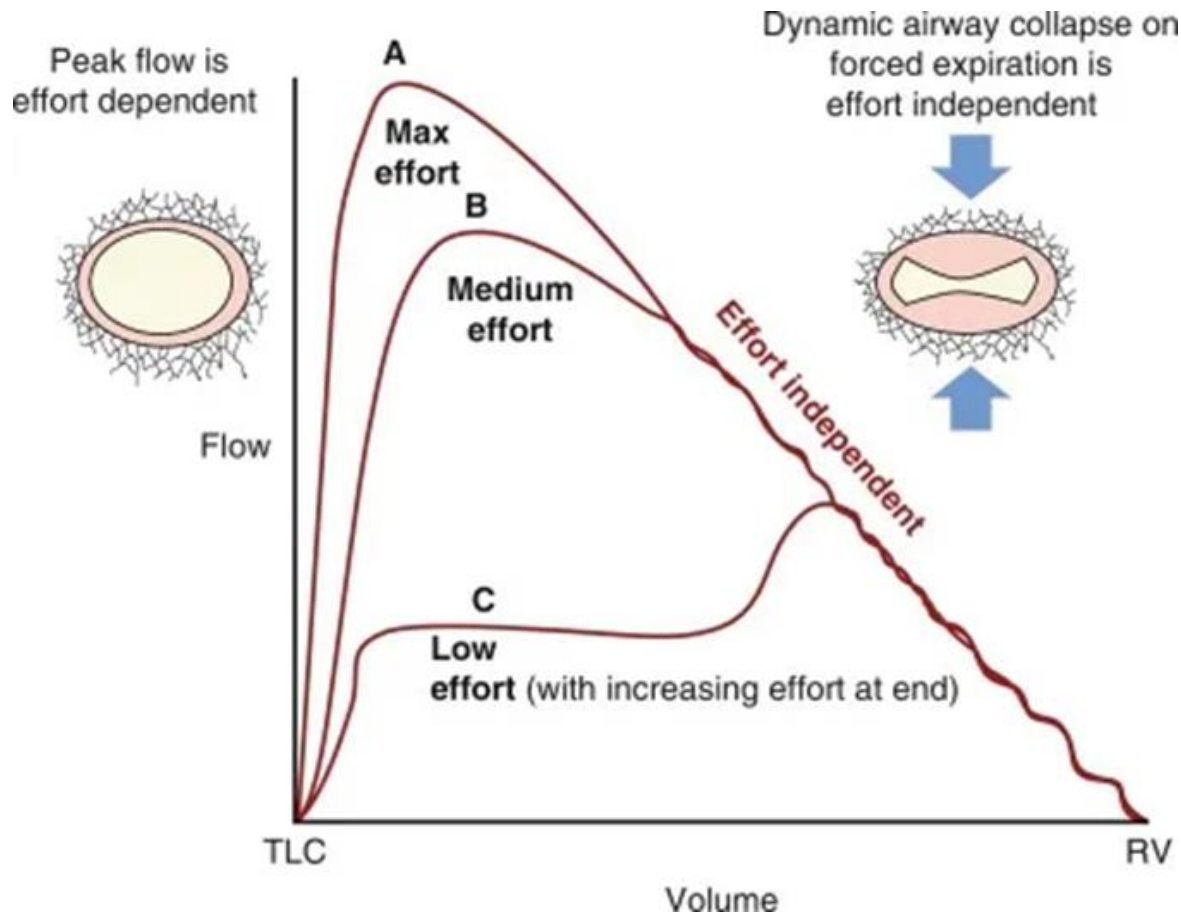
Current Opinion in Pharmacology

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

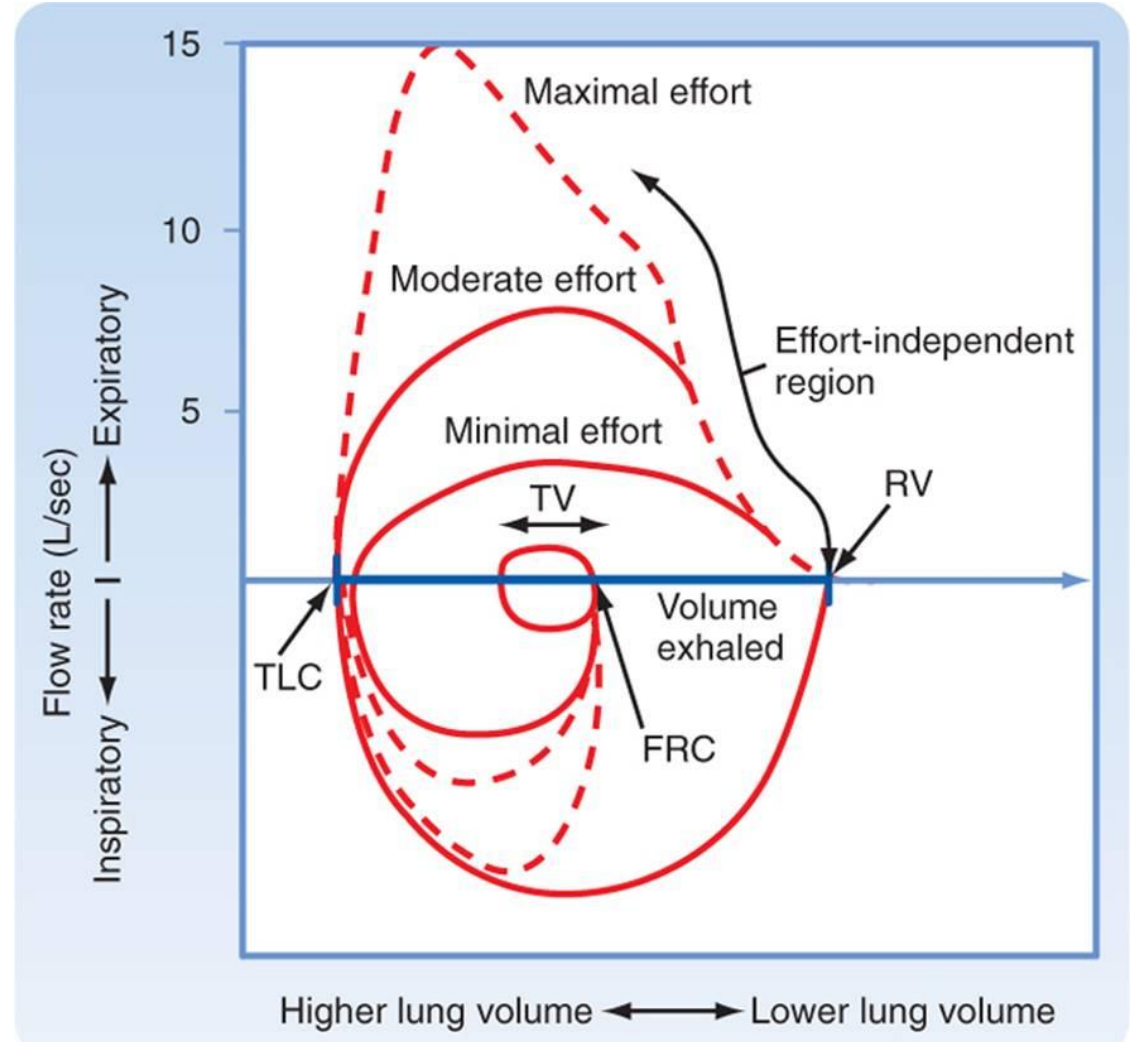
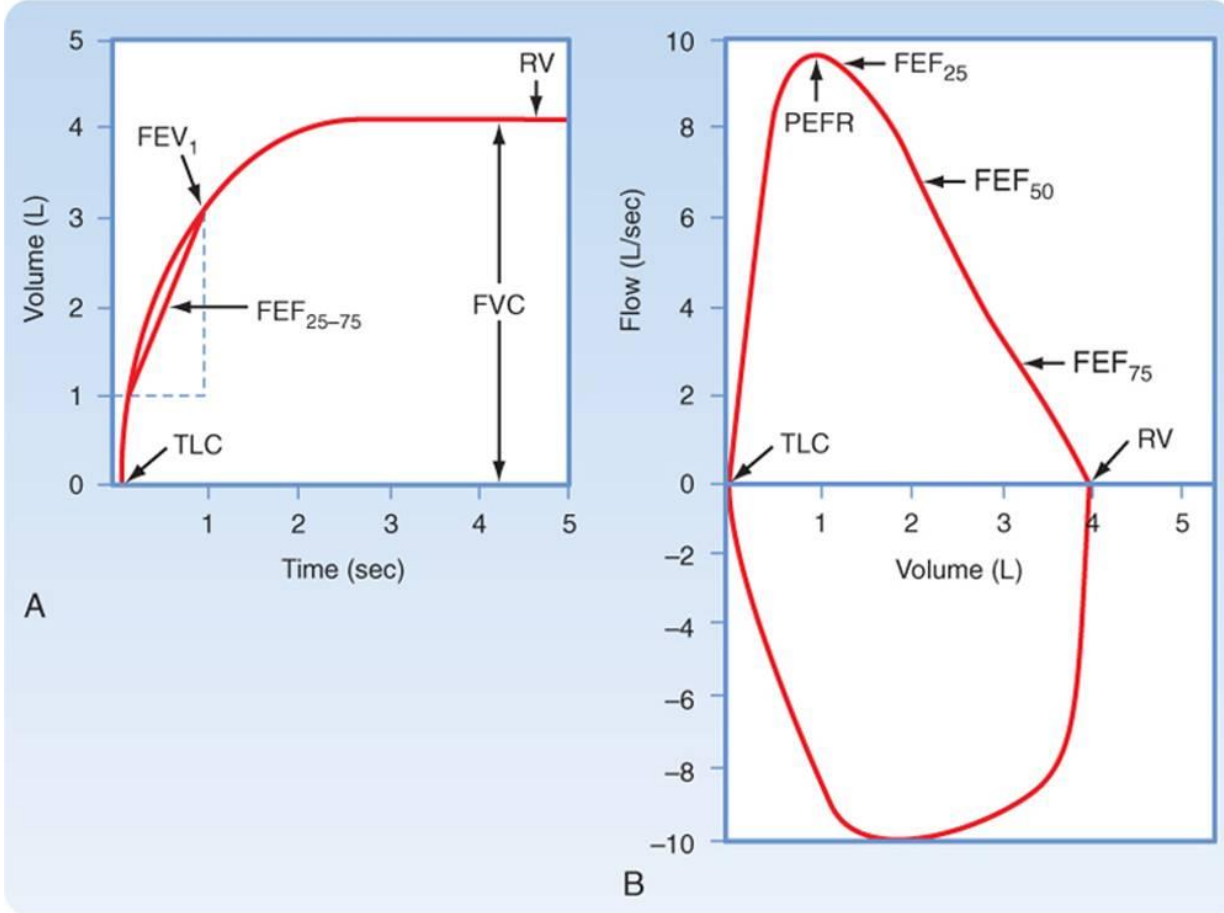
- příklad jak luminální sekret/mukus a bronchokonstrikce při astmatu mění rezistenci v dýchacích cestách
 - (a) podle Poiseuilleova zák. je rezistence k toku (R) úměrná reciproční hodnotě poloměru (r) ve čtvrté mocnině
 - (b) bez hlenu snižuje bronchokonstrikce poloměr dýchacích cest na polovinu a tím zvyšuje rezistenci 16-krát
 - (c) malé množství/tloušťka hlenu (t_M), které normálně redukuje poloměr pouze nepatrně (jednu desetinu) v nekostrihované průdušce/průdušince (srovnej s panelem a)
 - (d) stejné množství hlenu společně s bronchokonstrikce velmi významně zvyšuje rezistenci v dýchacích cestách

Rozdíl mezi klidovým a usilovným výdechem

po většinu trvání výdechu je rychlost proudění „effort-independent“

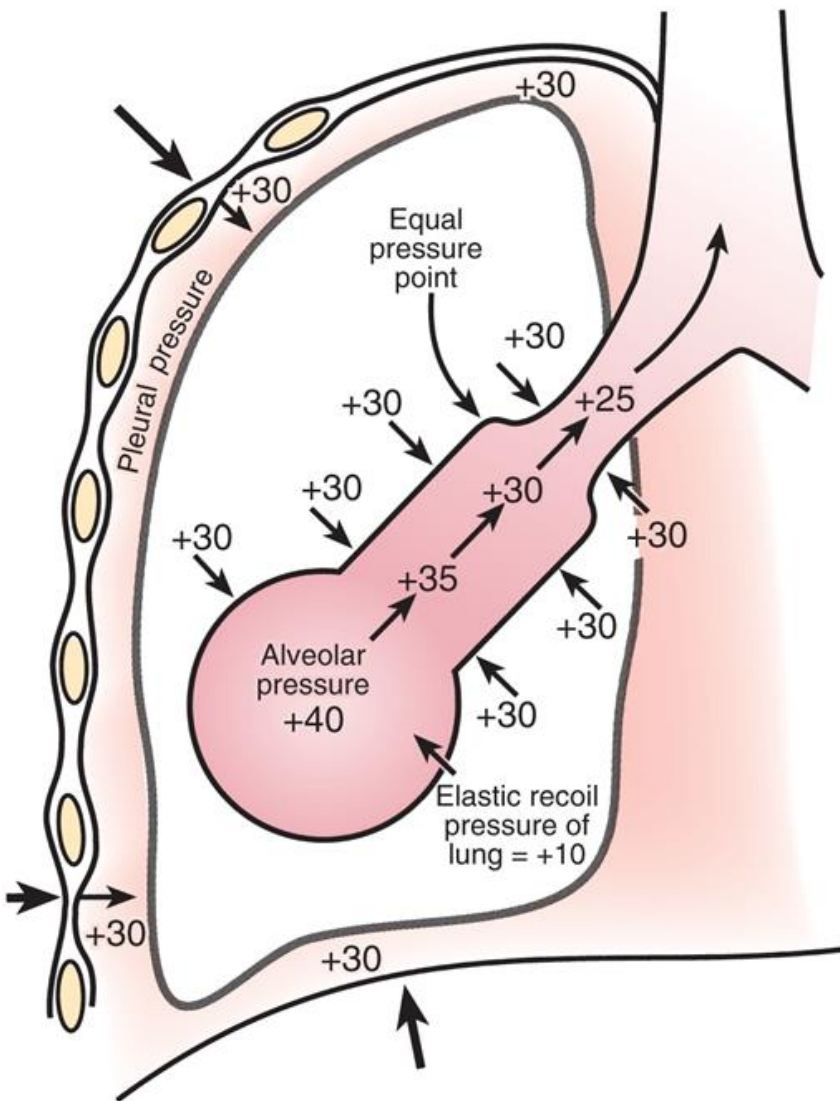


Flow-volume loop: peak inspiratory and initial expiratory flow rates are dependent on effort, whereas expiratory flow rates later in expiration are independent of effort



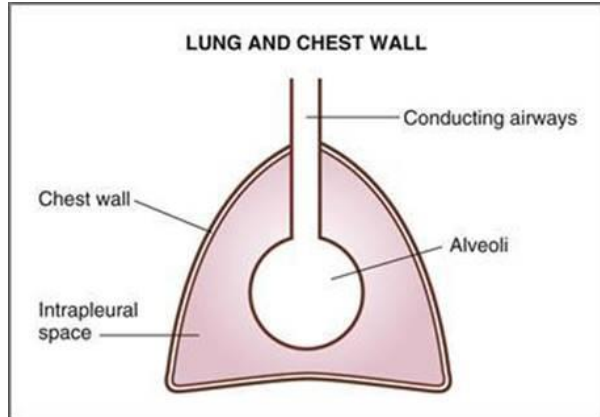
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Proč je výdechová rychlost limitována?



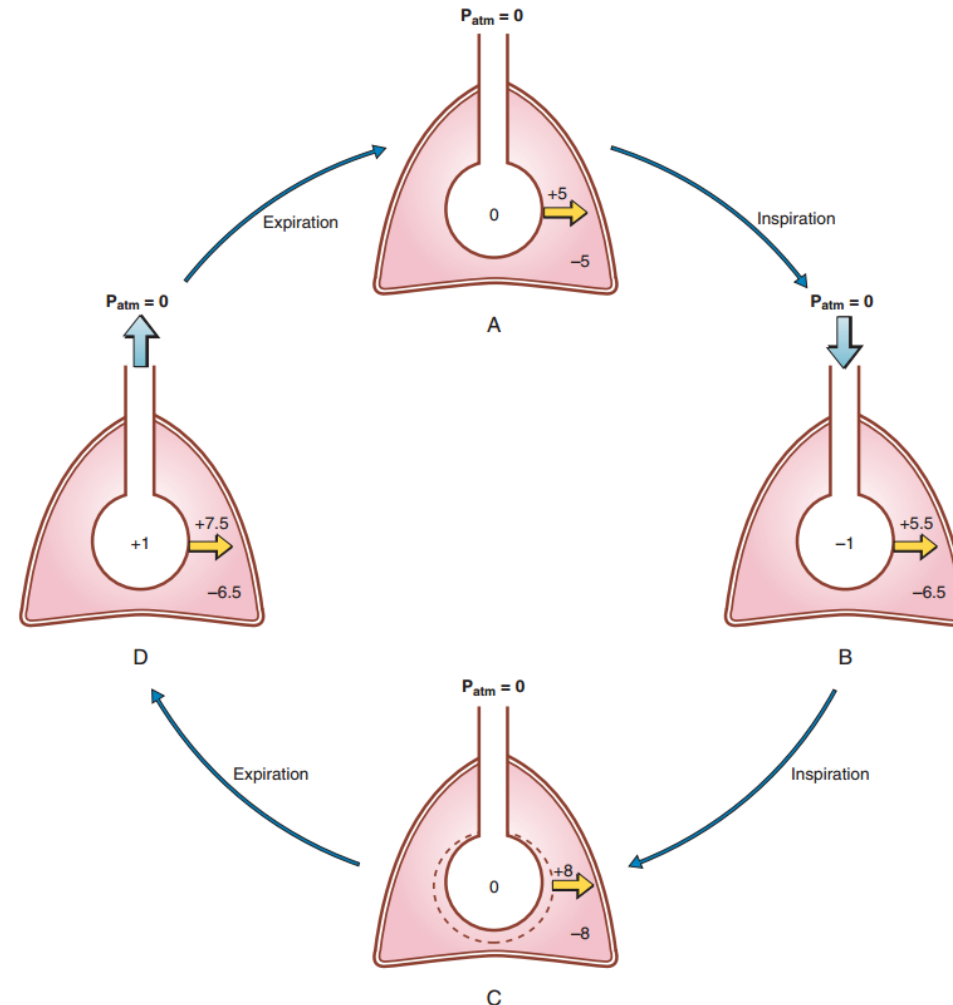
- pohyb vzduchu dýchacími cestami je vždy výsledkem **tlakových gradientů mezi alveoly a vnějším prostředím**
 - alveolární tlak (P_{ALV}) je roven elastické smrštivosti plic (P_{EL}) plus intrapleurálnímu tlaku (P_{PL})
 - pozitivní P_{ALV} během expira a negativní během inspira
- během klidného dýchání je podtlak v pleurální dutině zodpovědný za distenzi dýchacích cest
 - při usilovném výdechu u zdravého člověka (např. kašel) jsou dýchací cesty komprimovány pozitivním pleurálním tlakem přes 10 kPa
 - dýchací cesty se neuzavírají úplně, protože tlakový gradient je udržen rovněž zvýšeným alveolárním tlakem
- při usilovném výdechu překročí transmuraní tlak jak P_{ALV} tak P_{PL}
 - mezi alveolem a ústy bude bod/úsek (C), kde se tlak v dýchacích cestách vyrovná intrapleurálnímu tlaku = **equal pressure point (EPP)**, za tímto místem dojde ke kompresi dých. cest
 - EPP není fixní, protože během výdechu dochází k poklesu tlaku a zmenšení plicního objemu, takže se posouvá distálněji
 - iniciálně je v dých. cestách s chrupavkou a teprve později dochází ke kolapsu
 - toto má však za následek okamžitý nárůst tlaku v dých. cestách před kompresí a jejich opětovné otevření a pokračování usilovného výdechu
 - u zdravých tak dých. cesty „vibrují“ kolem EPP = **„dynamická komprese“**

Mechanismus dynamické komprese při usilovném výdechu



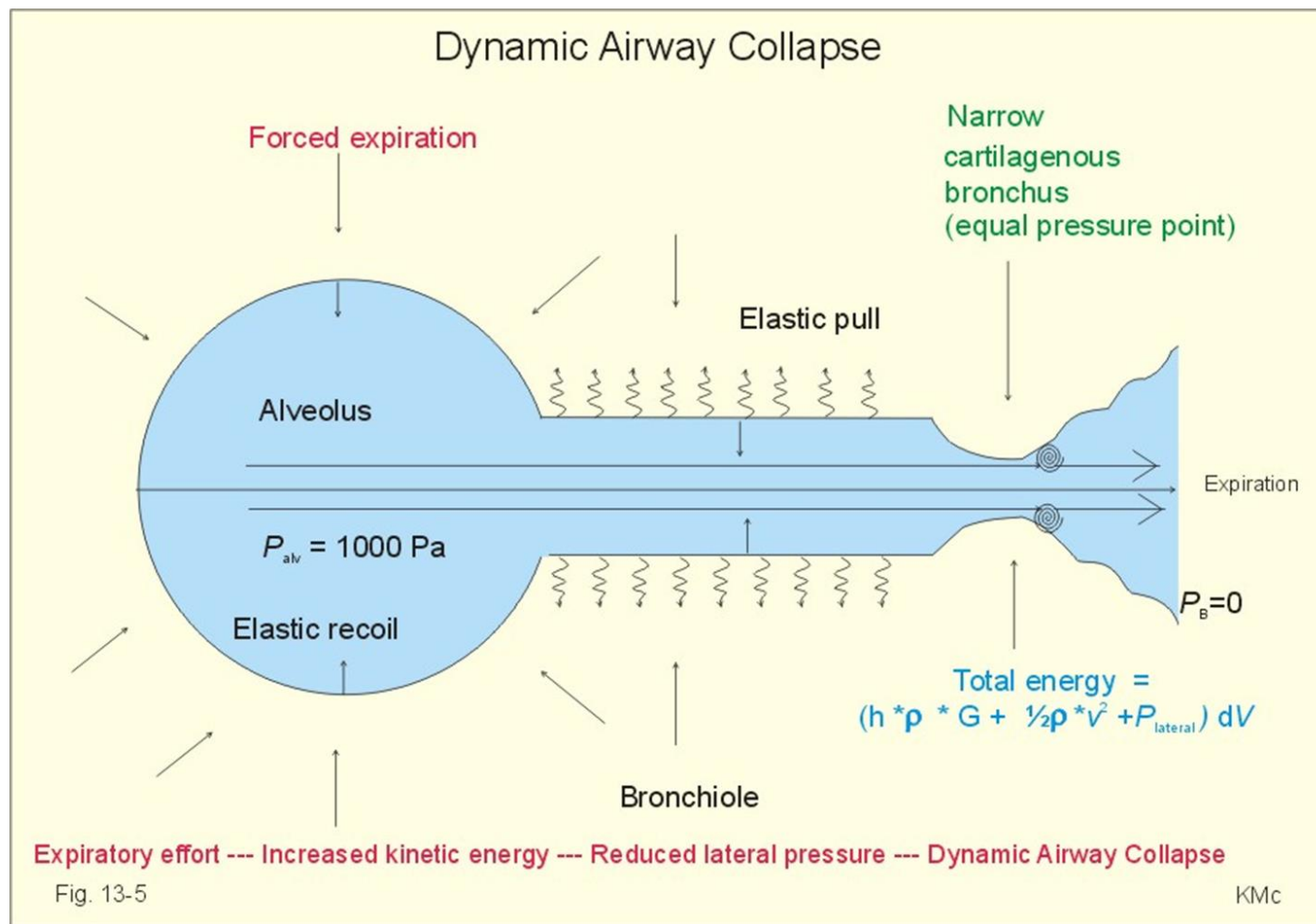
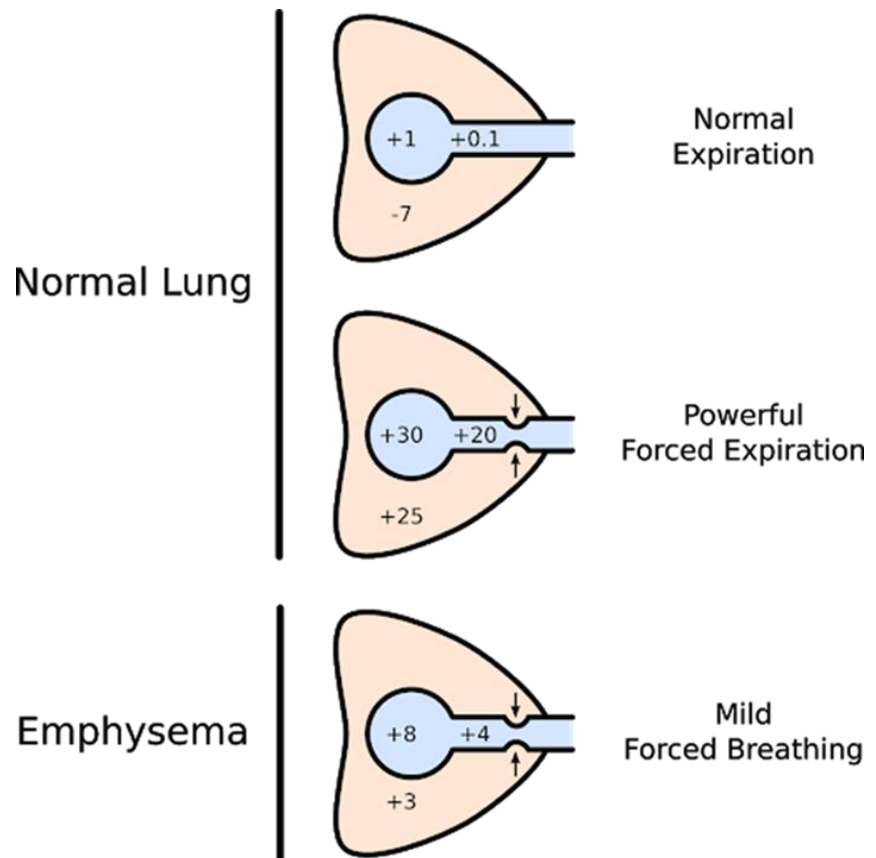
Pressures, in cm H₂O, are shown at different points in the breathing cycle, atmospheric pressure is zero, and values for alveolar and intrapleural pressure are given in the appropriate spaces. The *yellow arrows* show the direction and magnitude of the **transmural pressure** across the lungs. By convention, **transmural pressure is calculated as alveolar pressure minus intrapleural pressure**. If **transmural pressure is positive, it is an expanding pressure on the lung and the yellow arrow points outward**.

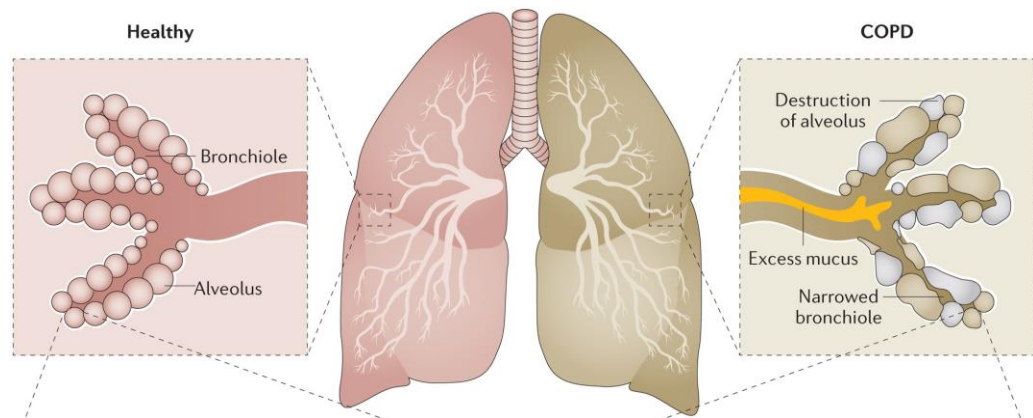
Normally, **expiration** is a passive process. Alveolar pressure becomes positive (higher than atmospheric pressure) because the elastic forces of the lungs compress the greater volume of air in the alveoli. When alveolar pressure increases above atmospheric pressure (D), air flows out of the lungs and the volume in the lungs returns to FRC. The volume expired is the tidal volume. At the end of expiration (A), all volumes and pressures return to their values at rest and the system is ready to begin the next breathing cycle.



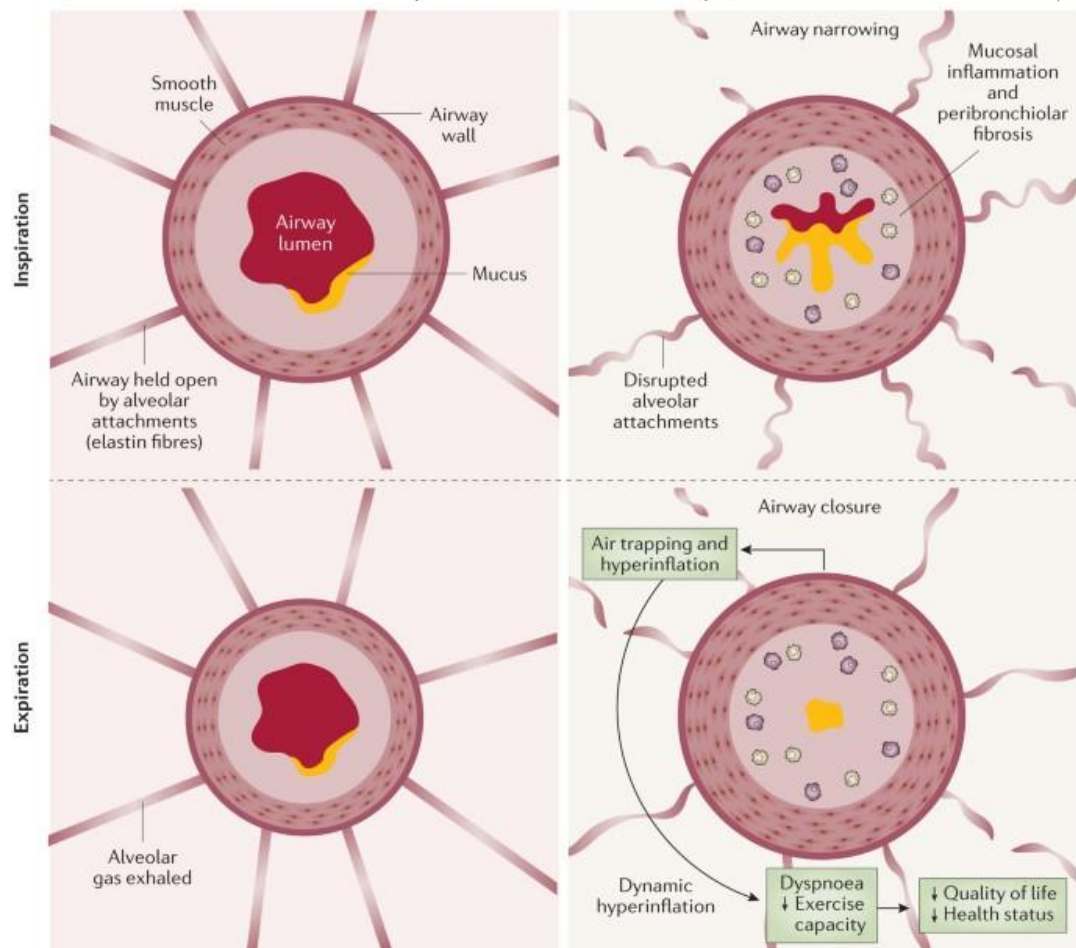
During inspiration, the diaphragm contracts, causing the volume of the thorax to increase. As lung volume increases, the pressure in the lungs must decrease. (Boyle's law) Halfway through inspiration (B), alveolar pressure falls below atmospheric pressure (-1 cm H₂O). The pressure gradient between the atmosphere and the alveoli drives airflow into the lung. Air flows into the lungs until, at the end of inspiration (C), alveolar pressure is once again equal to atmospheric pressure; the pressure gradient between the atmosphere and the alveoli has dissipated, and airflow into the lungs ceases. During inspiration, intrapleural pressure becomes even more negative than at rest. There are two explanations for this effect: (1) As lung volume increases, the elastic recoil of the lungs also increases and pulls more forcefully against the intrapleural space, and (2) airway and alveolar pressures become negative. Together, these two effects cause the intrapleural pressure to become more negative, or approximately -8 cm H₂O at the end of inspiration. The extent to which intrapleural pressure changes during inspiration can be used to estimate the dynamic compliance of the

EPP a dynamické komprese/kolaps dých. cest

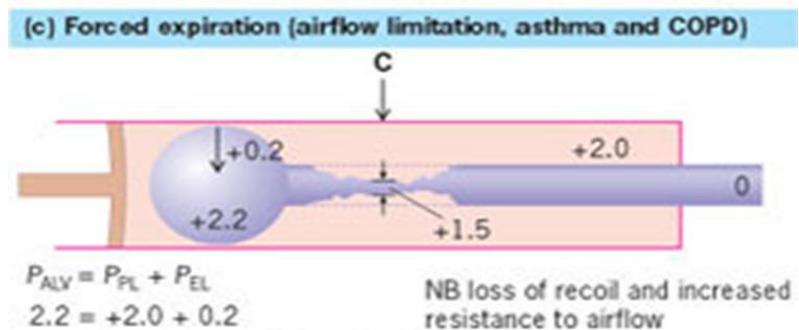
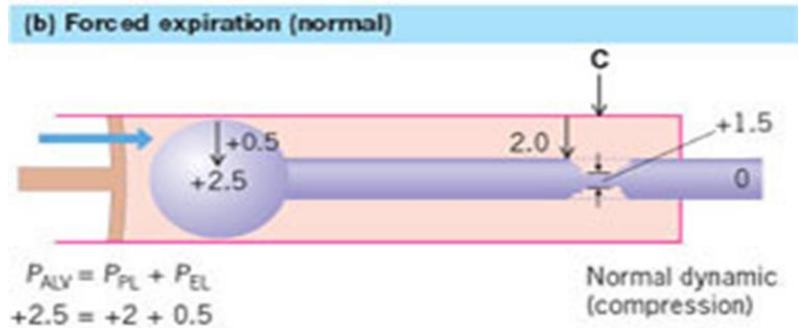
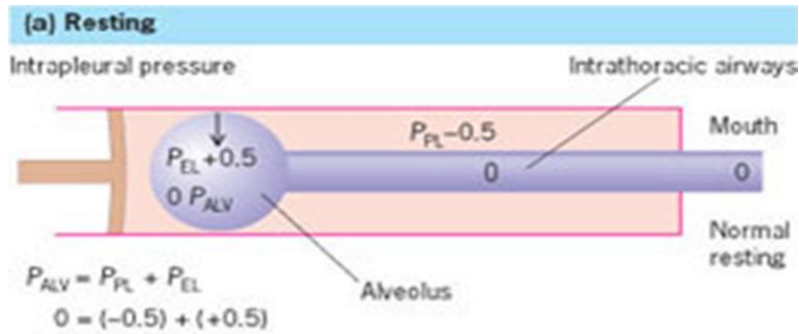




EPP a dynamická komprese / kolaps dých. cest při COPD



Důsledky

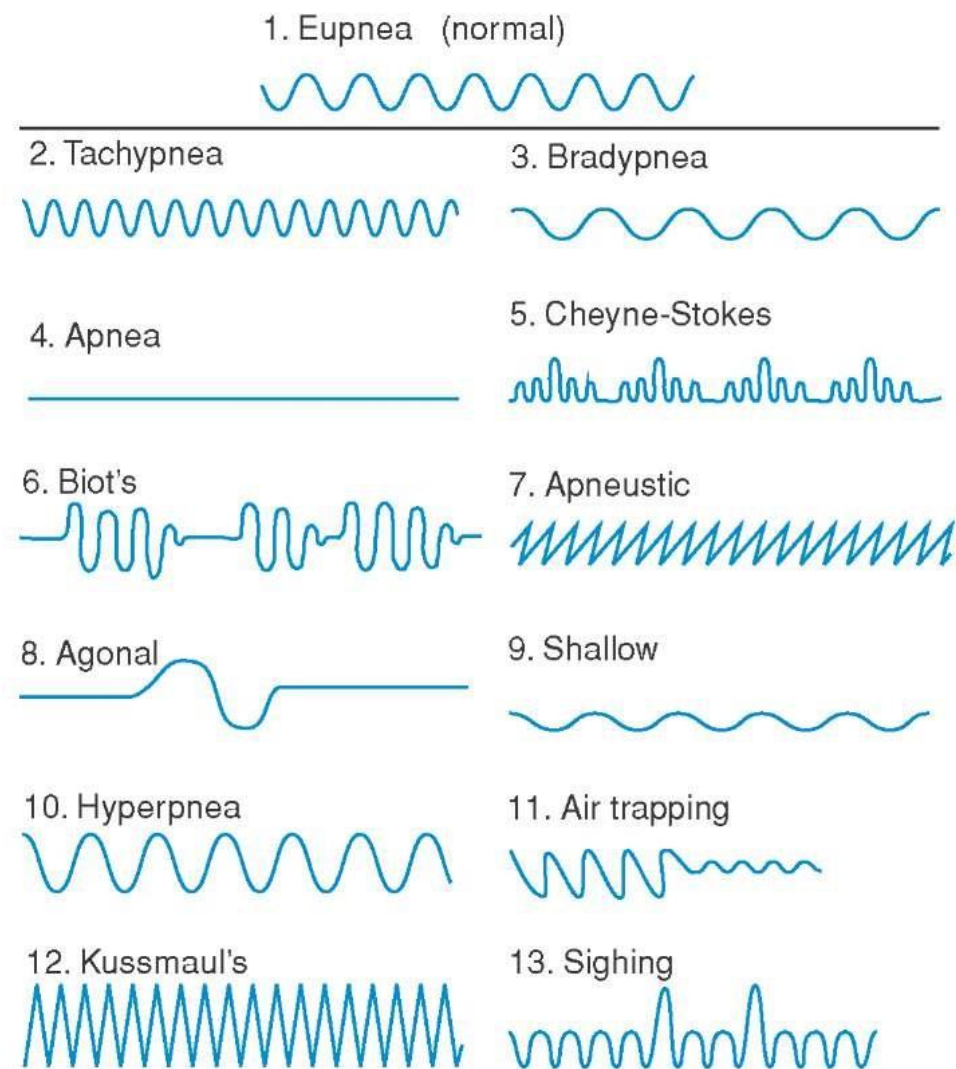


© Elsevier Science Ltd

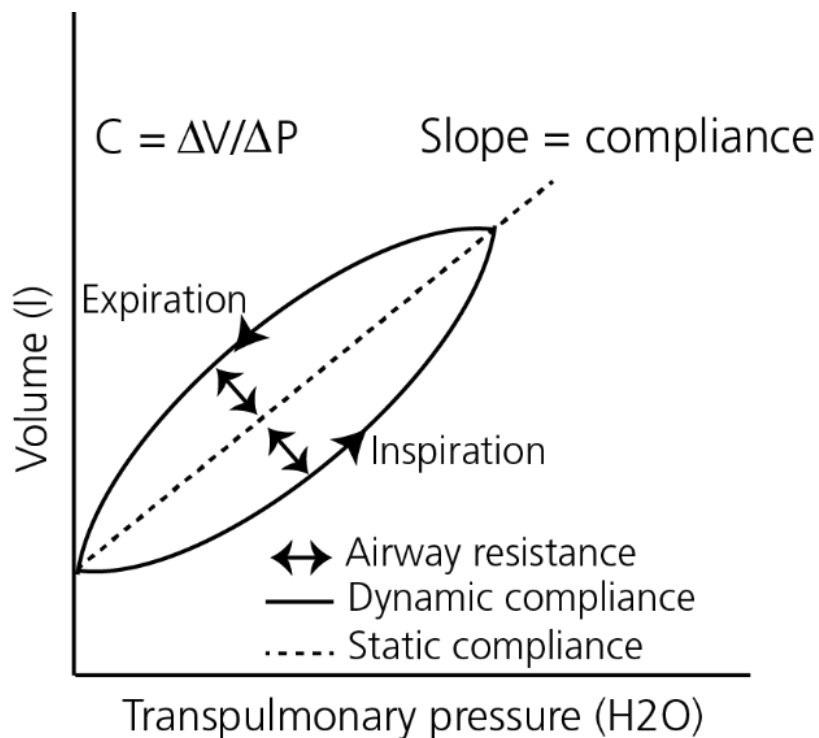
- dynamické komprese dých. cest způsobuje jejich předčasné uzavření „**air trapping**“ a vede ke zvýšení plicních objemů
 - toto nicméně iniciálně napomáhá překonání dynamických odporů protože je zvětšen objem, což zvětšuje kalibr dých. cest a elastickou smršťivost
- při progresi obstrukce a dalším zvyšování rezistence, usilovný výdech vázne (circulus vitiosus)
- předčasné uzavírání a inspirační „otevírání“ kolabovaných cest vede k typickým hlavním a vedlejším poslechoвым nálezům
- význam PEEP ventilace

Eupnoe vs. abnormální vzorec dýchání

- výměna plynů prostou difuzí
 - \uparrow tlakový gradient, \uparrow plocha, \uparrow teplota, \uparrow rozpustnost, \downarrow tloušťka membrány, \downarrow molekulová hmotnost, \downarrow viskozita
 - $O_2 \times CO_2$
- eupnea
 - $f \times V_T = 12-18/\text{min} \times 500 \text{ mL}$
- patologie vzhledem k frekvenci, dechovému objemu a poloze subjektu
 - tachypnea \times hypopnea
 - ortopnea \times platypnea \times trepopnea,
 - dyspnea
 - apnea



Oba odpory v dýchacích cestách určují dechovou práci

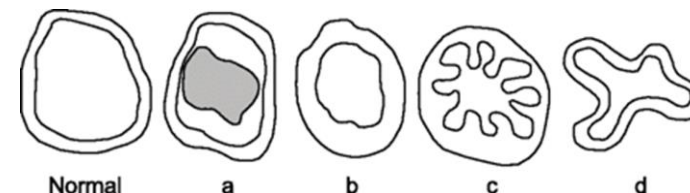


- tlak nutný k roztažení plic (generovaný dýchacími svaly) musí překonat oba typy odporů
- **energie** potřebná pro dýchací svaly k překonání těchto odporů je za normálních okolností velmi malá
 - 2 – 5% celkové spotřeby O₂
 - ale dramaticky roste při zvýšení některého z odporů (až ke 30%)

• složky **dechové práce**

– neelastická práce

- viskózní odpor = 7 %
- odpor dýchacích cest = 28 %



– vyšší při zúžení dýchacích cest, které může nastat v důsledku:

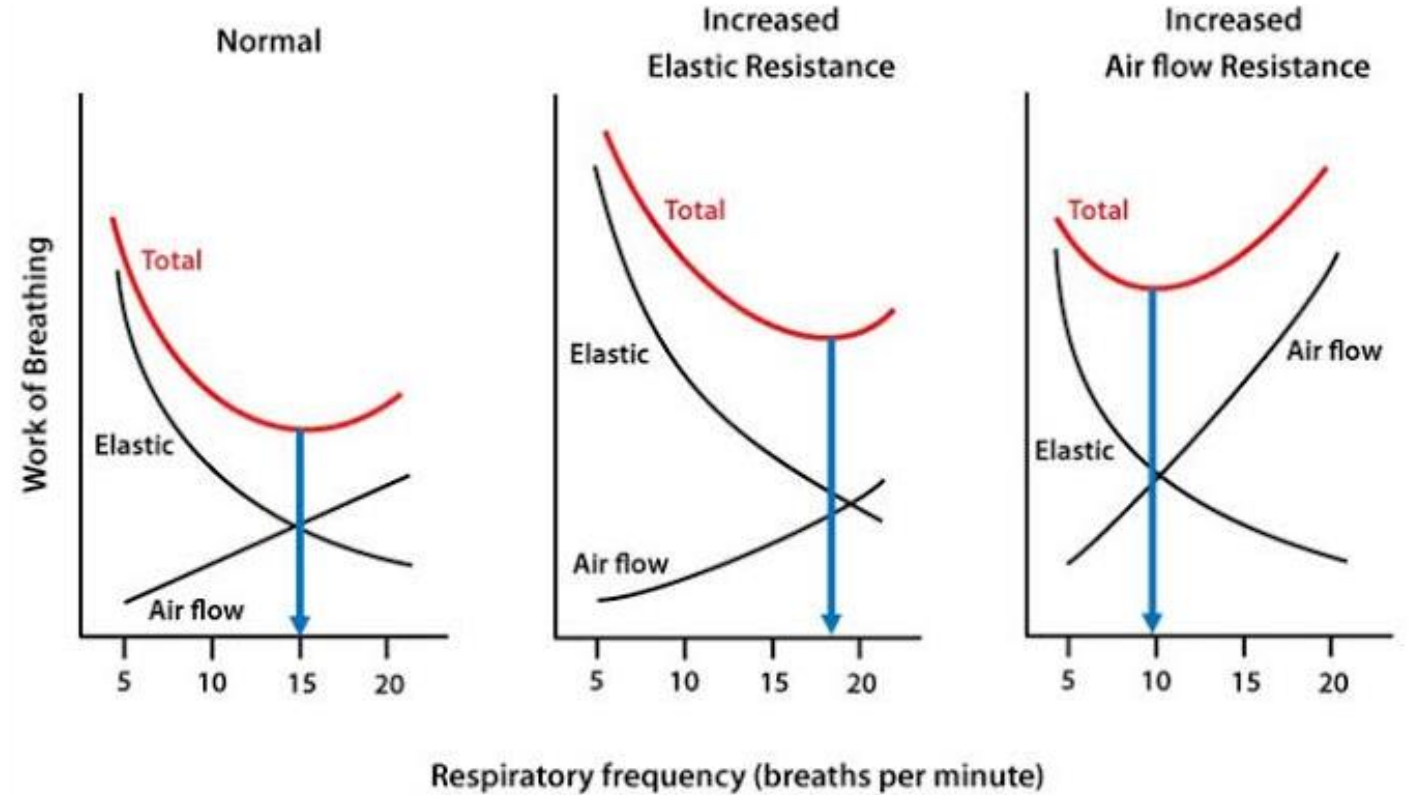
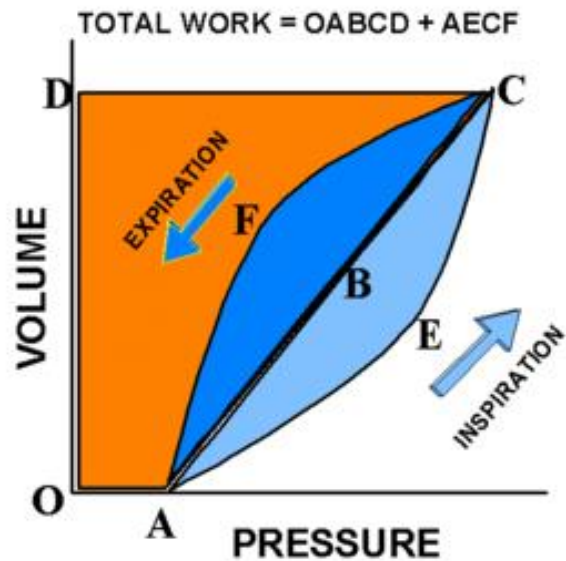
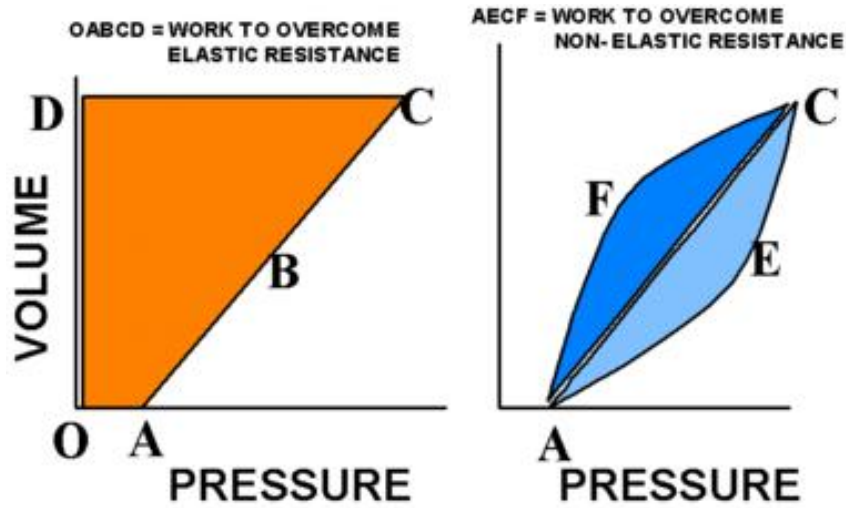
- » a) kumulace **hlenu, sekretu** či jiného materiálu v lumen dýchacích cest
- » b) ztlustění stěny dýchacích cest (**hypertrofie**)
- » c) zkrácení hladkých svalů okolo ve stěně dýchacích cest (**bronchokonstrikce**)
- » d) kolaps stěny dýchacích cest při ztrátě kontaktů (**emfyzém**)

– elastická práce = 65 %

• dechová práce souvisí s dušností (**dyspnoe**)

- což je **subjektivní příznak** mnoha onemocnění
- popisována jako pocit nedostatku vzduchu nebo ztíženého a namáhavého dýchání

Dechová práce

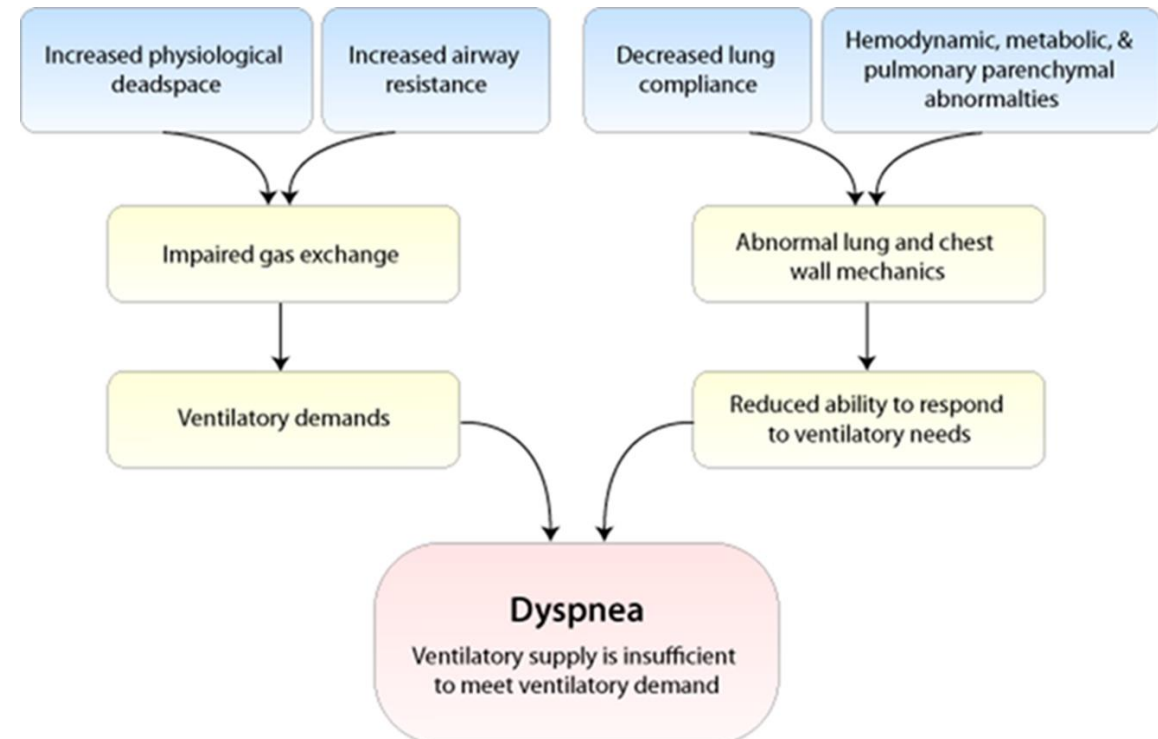
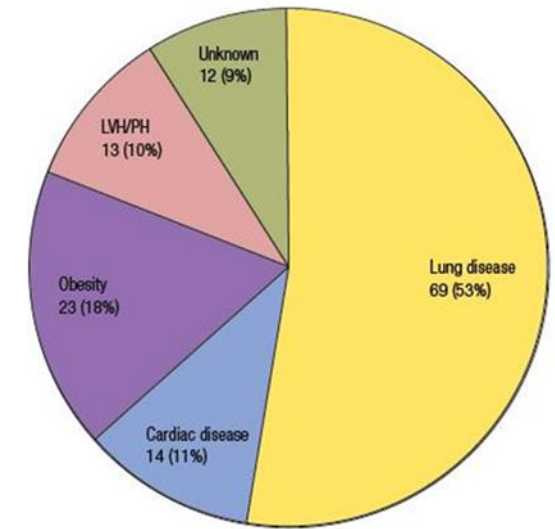


©UWorld

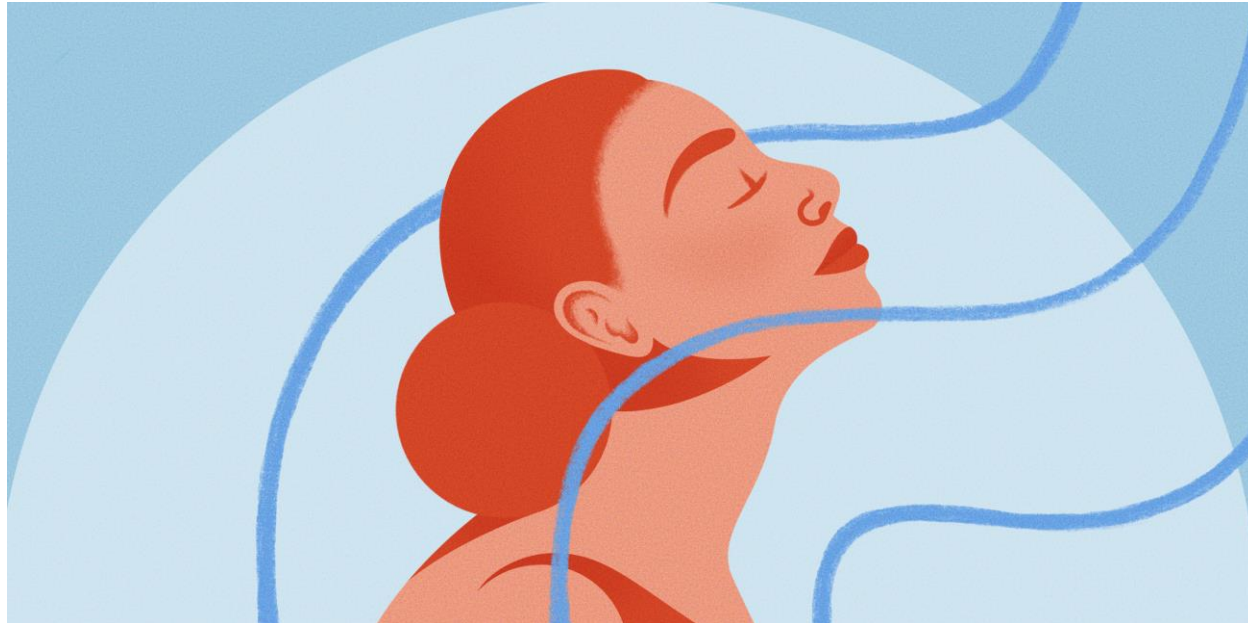
Dušnost (dyspnoe)

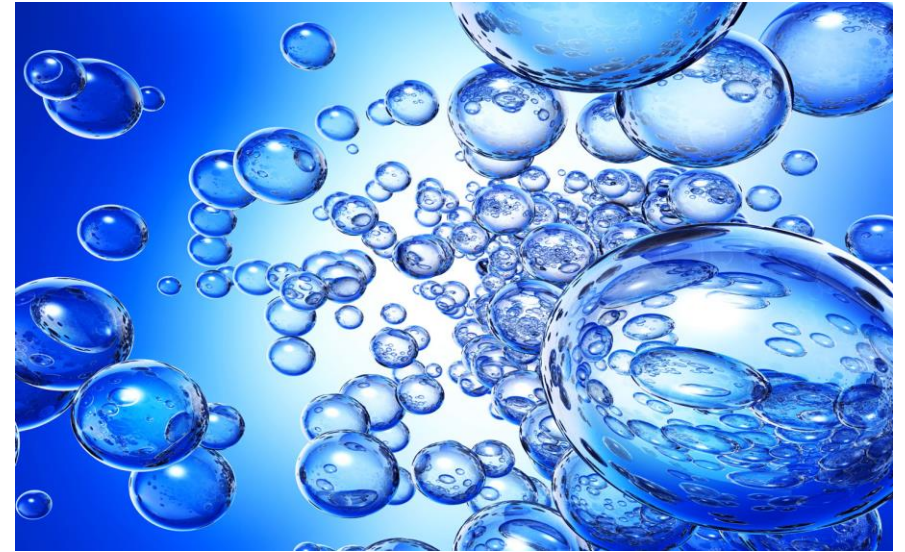
- námahová či klidová
 - při fyzické námaze je mírný stupeň dušnosti normální, patologickou se stává jen při velmi mírném stupni námahy (např. pomalá chůze)
- náhle vzniklá vs. pomalu progredující
- ortopnoe
 - zmírnění typickou polohou v sedě v předklonu – lepší práce dech. svalů a menší žilní návrat
- bez ohledu na to jak je dušnost častým symptomem, mechanismy jejího vzniku nejsou zcela známy
- uvažovány následující vlivy:
 - změna plicních objemů
 - detekovány receptory ve svalech hrudní stěny při neúměrné změně jejich délky
 - napětí generované svaly při kontrakci
 - vnímáno Golgiho šlachovými orgány
 - rozlišují mezi normálním sval. napětím a napětím při oslabení nebo patologii
 - centrální percepce dechového úsilí (chemoreceptory, neokortex, ... ?)

běžné příčiny dyspnoe



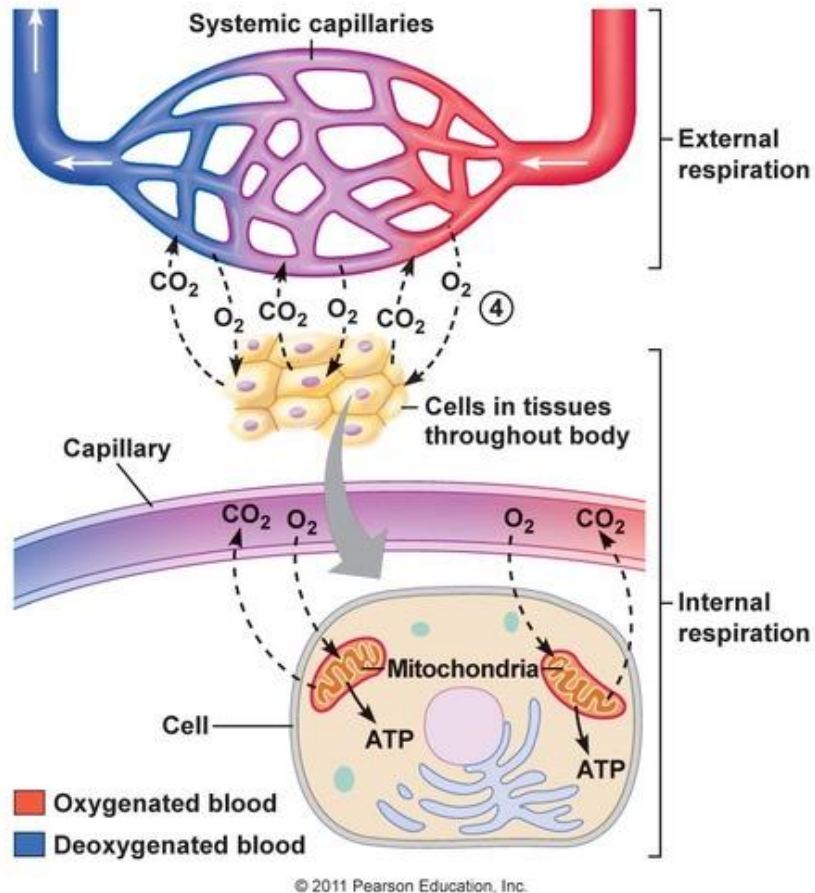
Děkuji za pozornost !



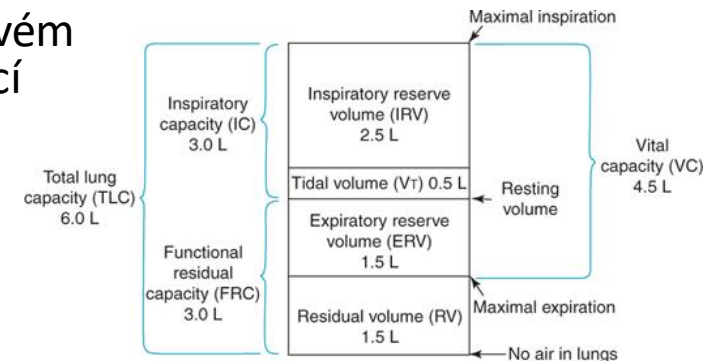


„KYSLÍKOVÁ KASKÁDA“ V ORGANIZMU

Výměna plynů v plicích

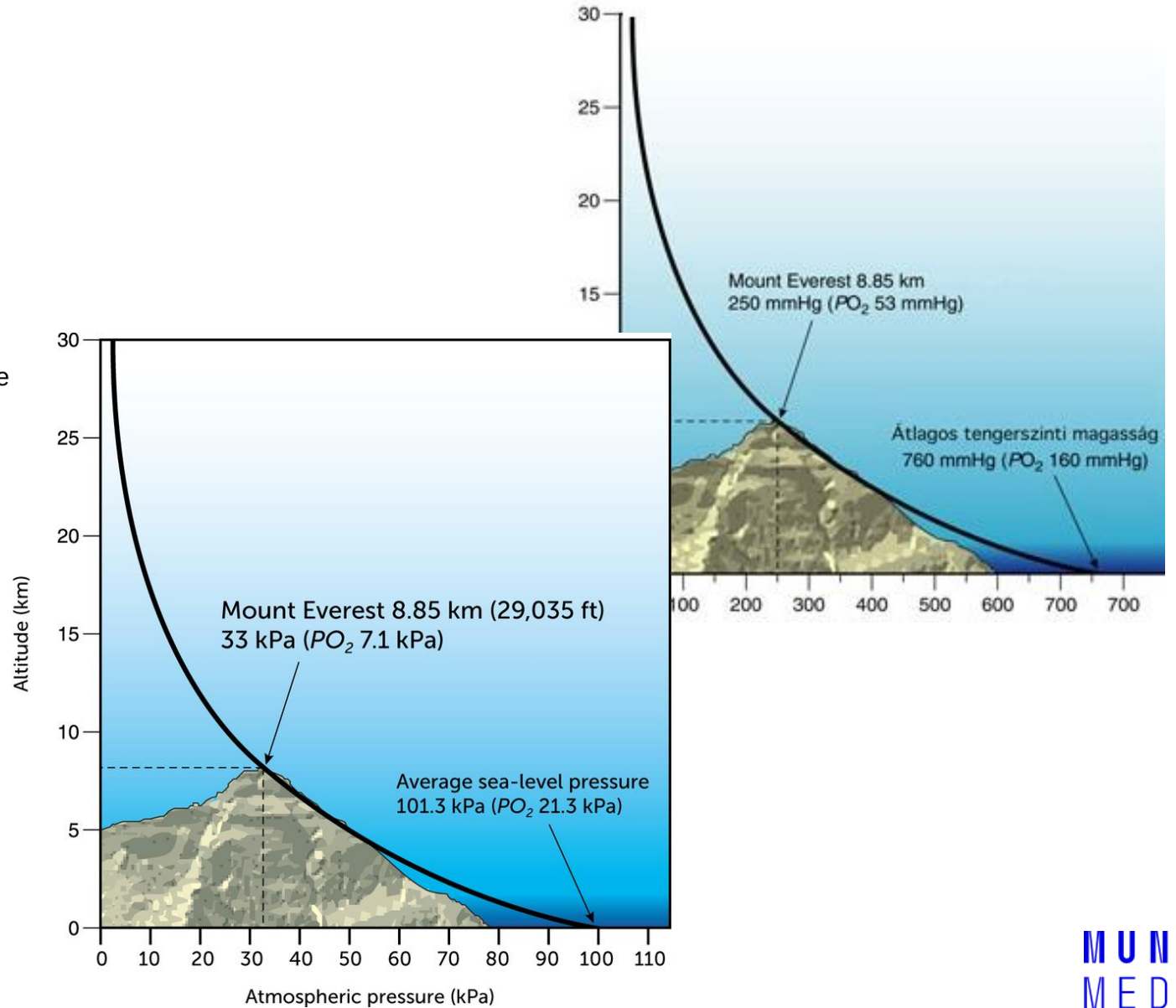
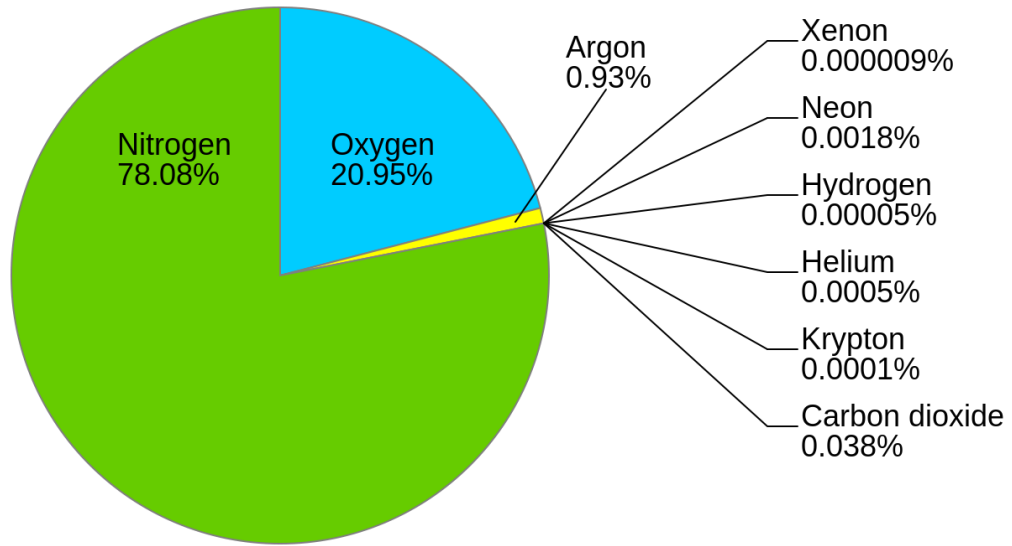


- hlavní funkce dýchacího systému - **výměna plynů mezi krví a vnějším prostředím** – se řídí časově se měnícími požadavky organismu na O₂
 - udržovány v optimálním rozsahu regulací intenzity ventilace (viz kontrola ventilace dále)
- požadavky definovanými především spotřebou **ATP** a jeho doplněním **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

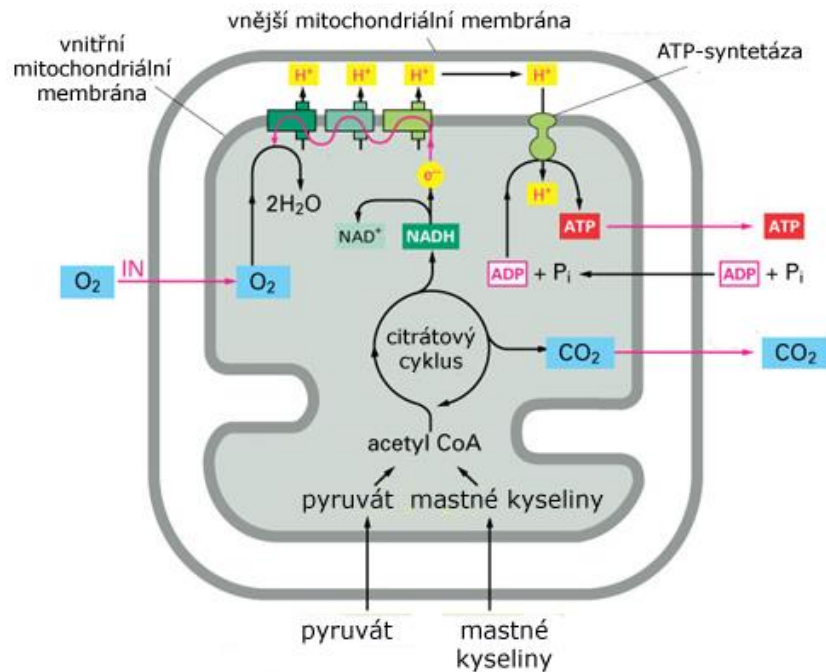


Source: Levitzky MG. Pulmonary Physiology, Eighth Edition. www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Co dýcháme?



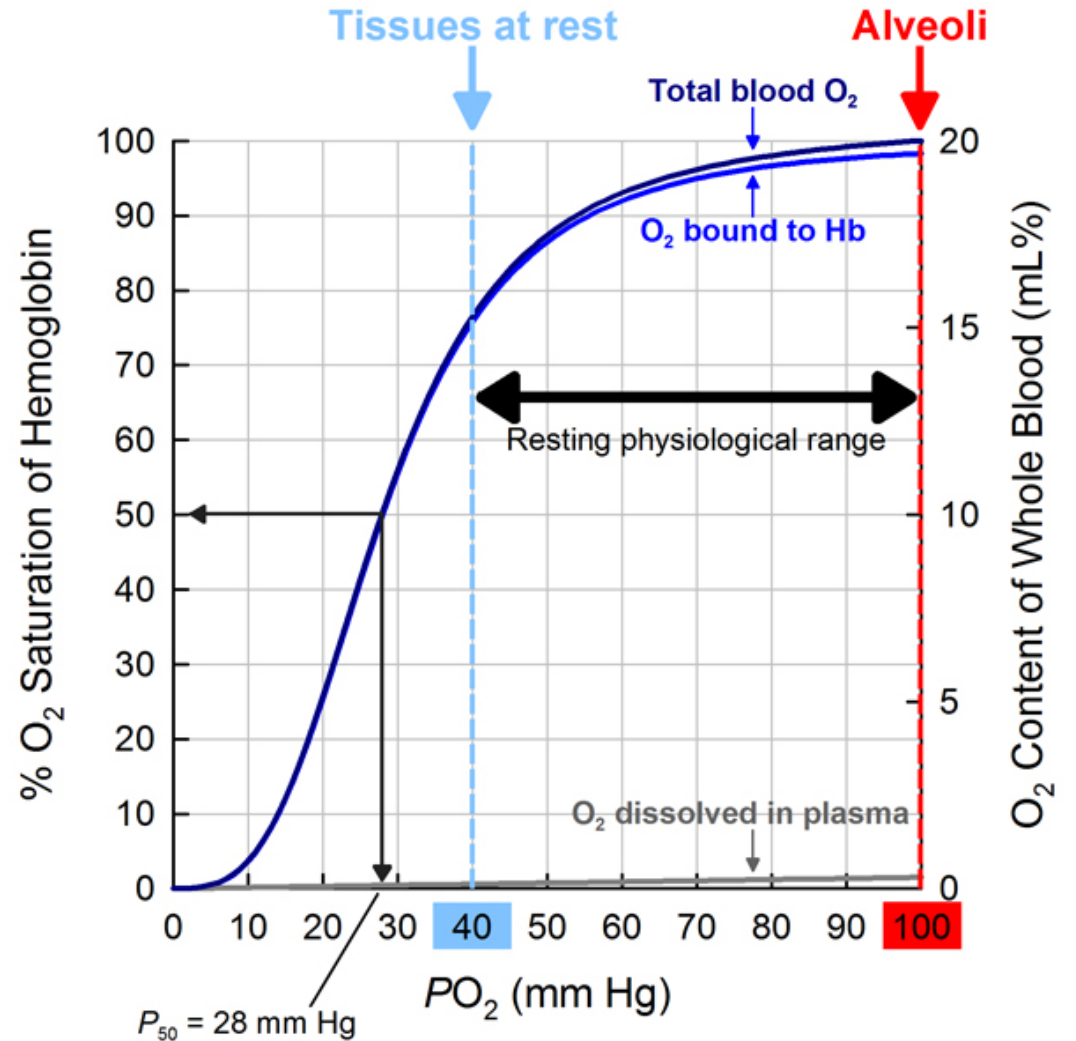
Využití kyslíku v těle



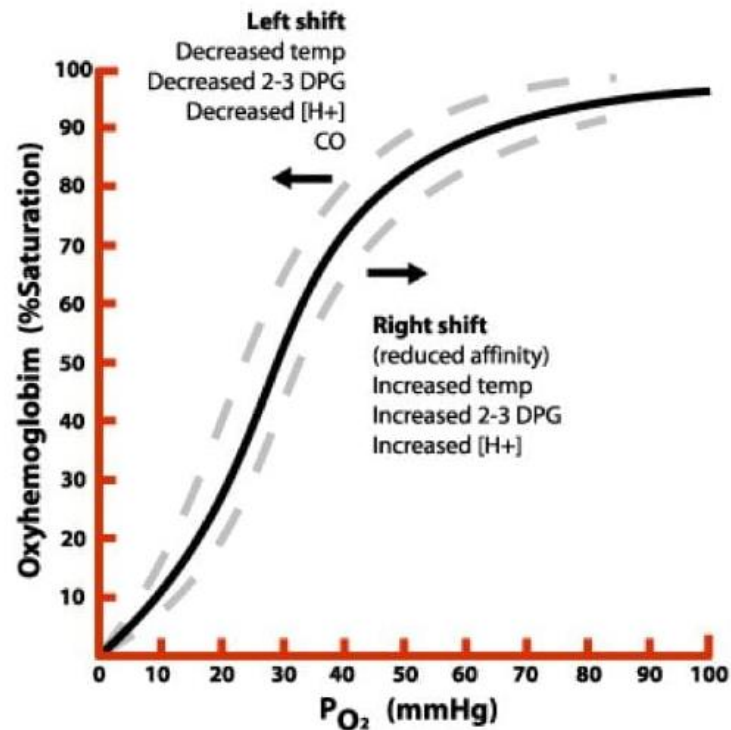
- neexistují žádné významné zásoby O₂ v těle
 - dostupný kyslík vydrží po dobu ~5min
- proto dýchání musí být kontinuální proces
- narušení znamená
 - život ohrožující náhlou situaci (<5min)
 - reversibilní ztráta zraku za ~7s
 - bezvědomí za ~ 10s
 - klinická smrt (~5 – 7min), příp. mozková smrt
 - 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

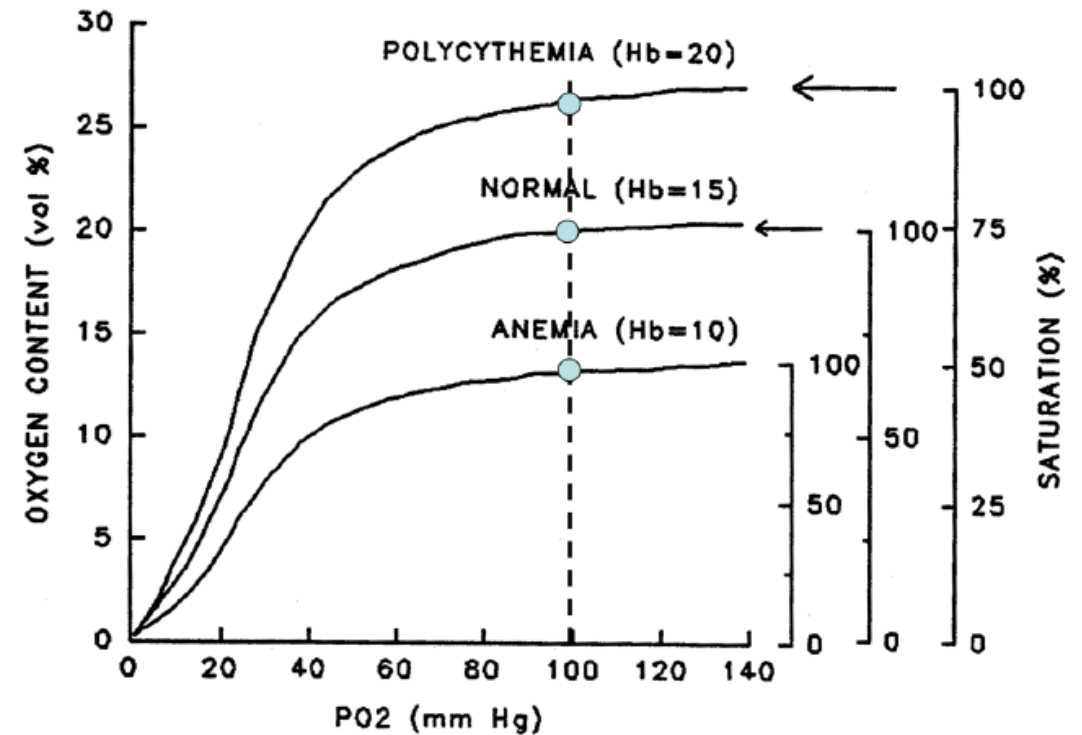
- zatímco CO₂ lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
 - přičemž přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- O₂ je přenášen v chemické kombinaci s hemoglobinem v červených krvinkách a vztah mezi přenášeným objemem a parciálním tlakem (fyzikálně rozpuštěná frakce) není 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 snižuje
 - 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]

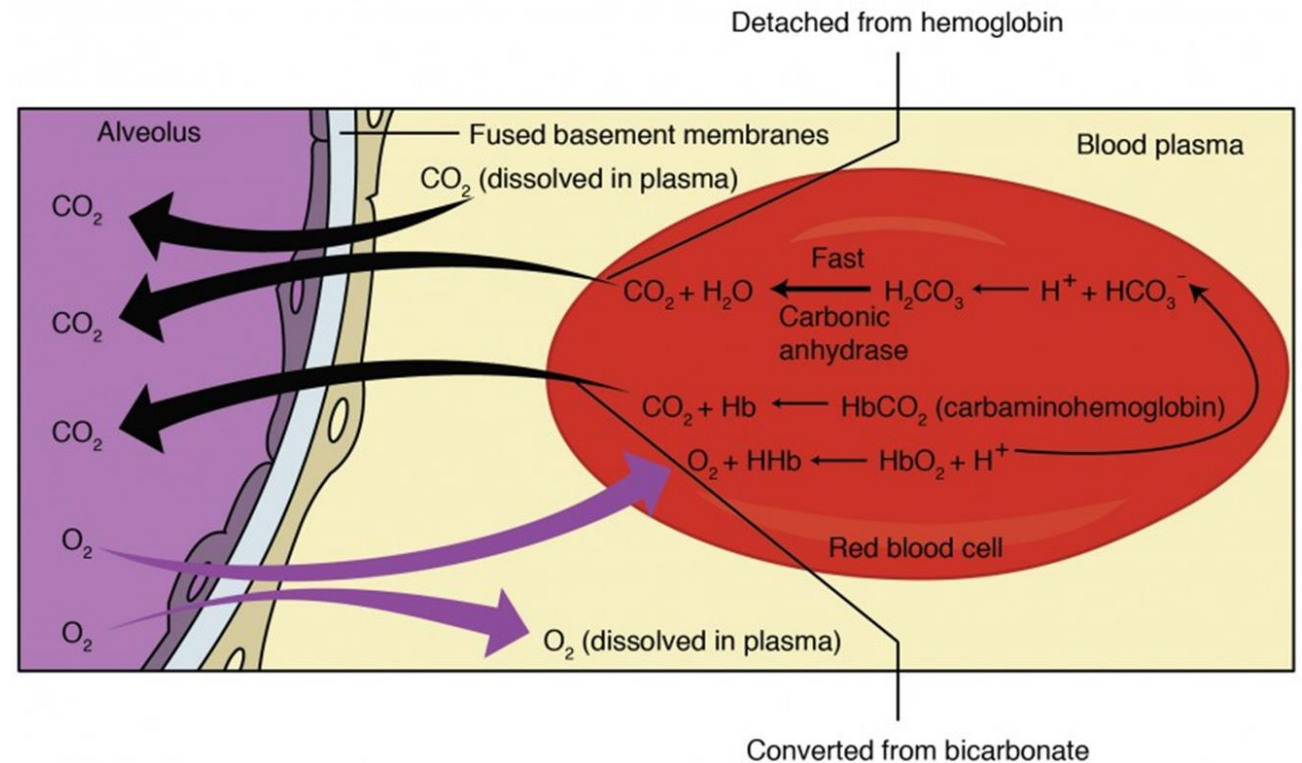
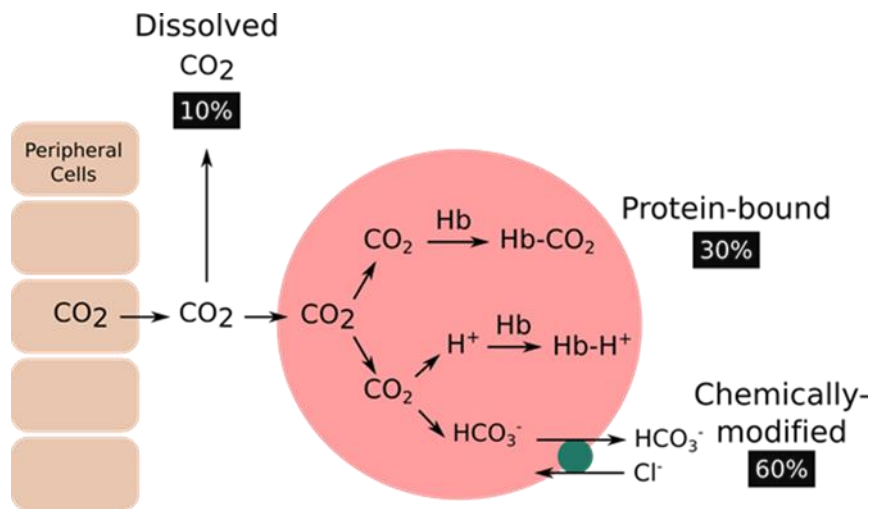


Oxygen Content Varies in Anemia and Polycythemia despite Normal P_aO_2

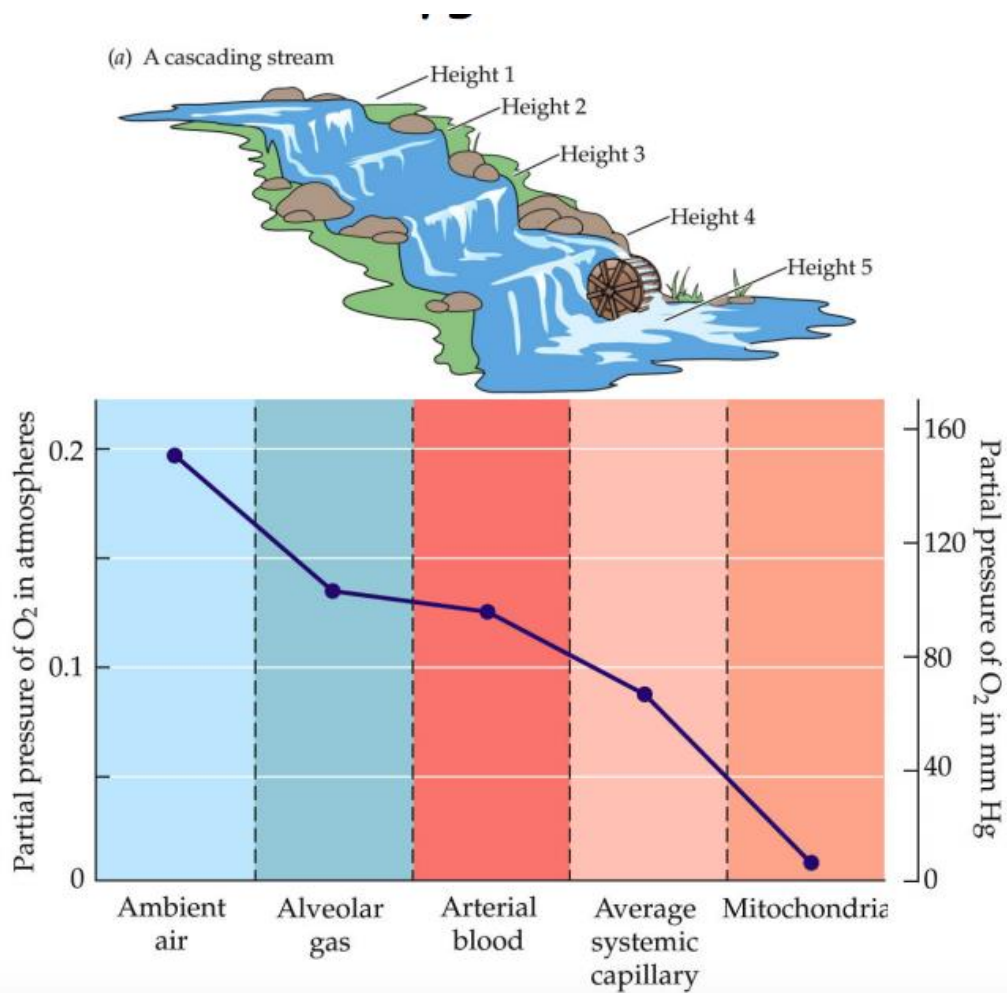


Transport CO₂ krví

- 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 případě O₂, tudíž fyzikálně rozpuštěný CO₂ jako transportní forma je podstatně významnější než u O₂



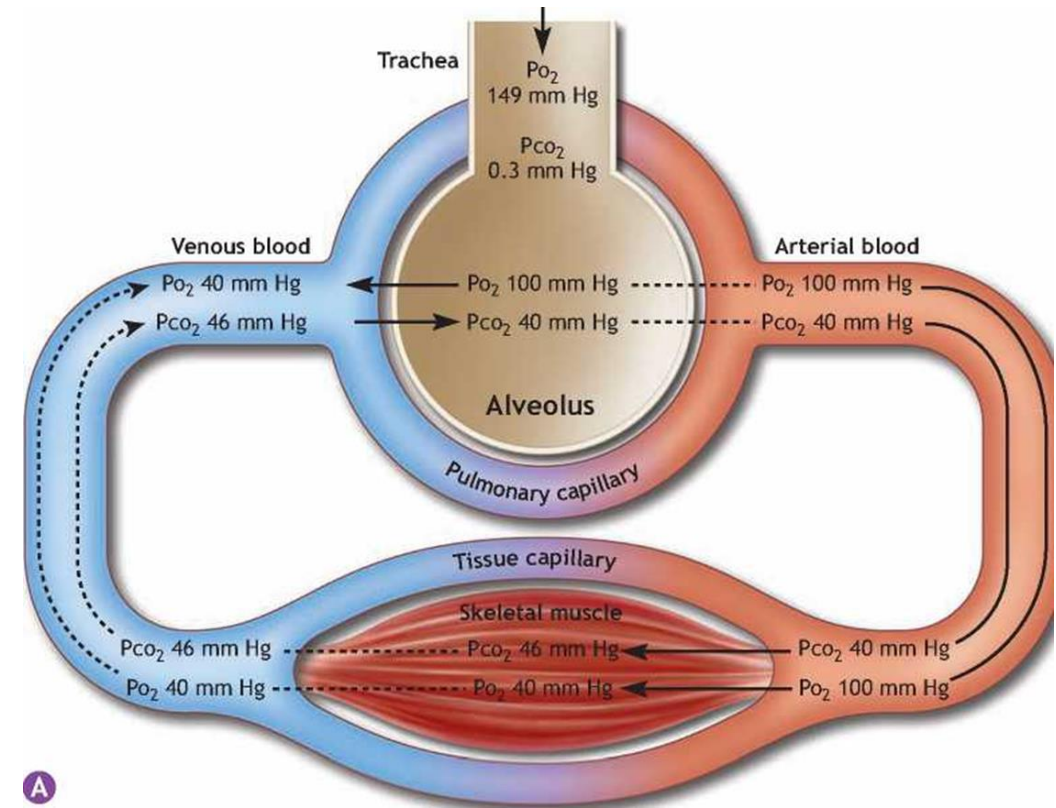
„Kyslíková kaskáda“ – progresivní pokles dostupnosti kyslíku



- 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

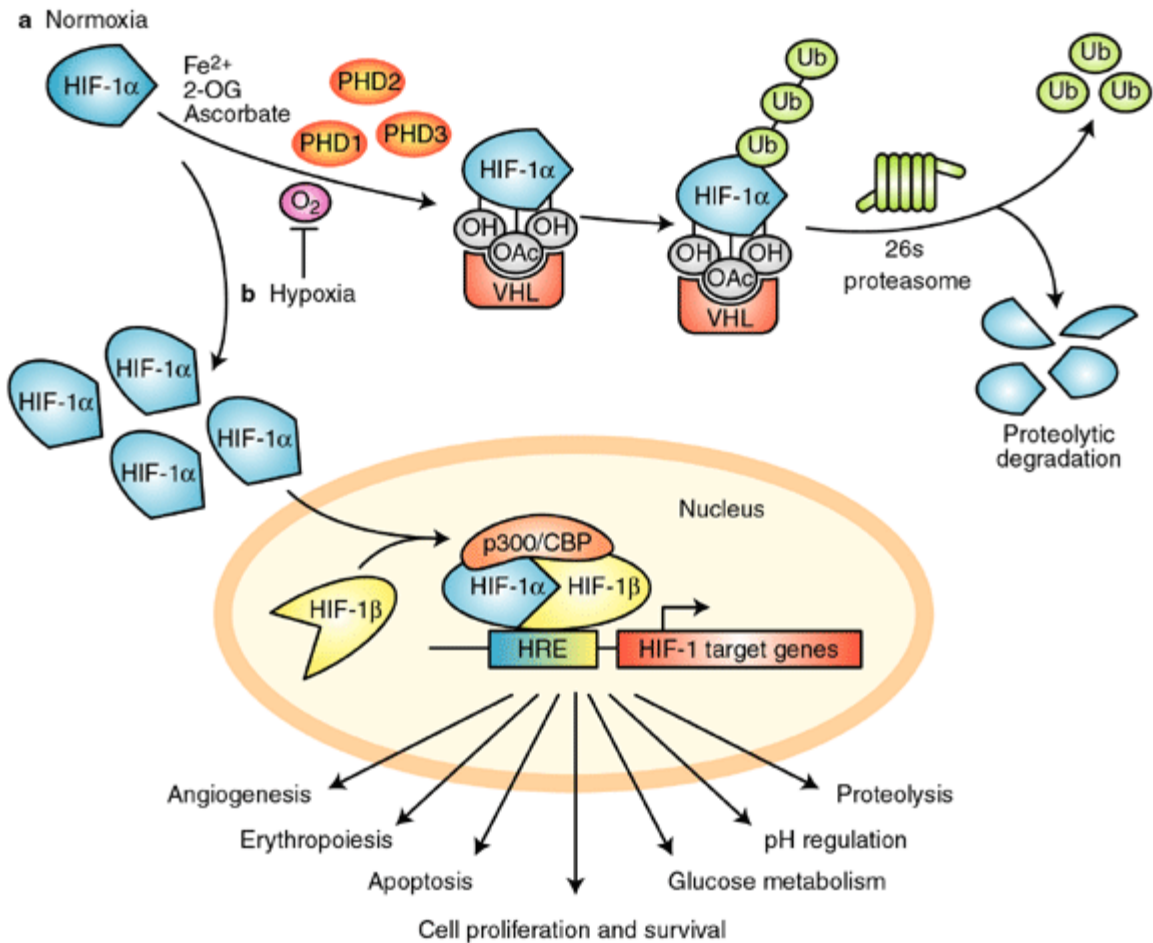
Kvantitativně

- (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

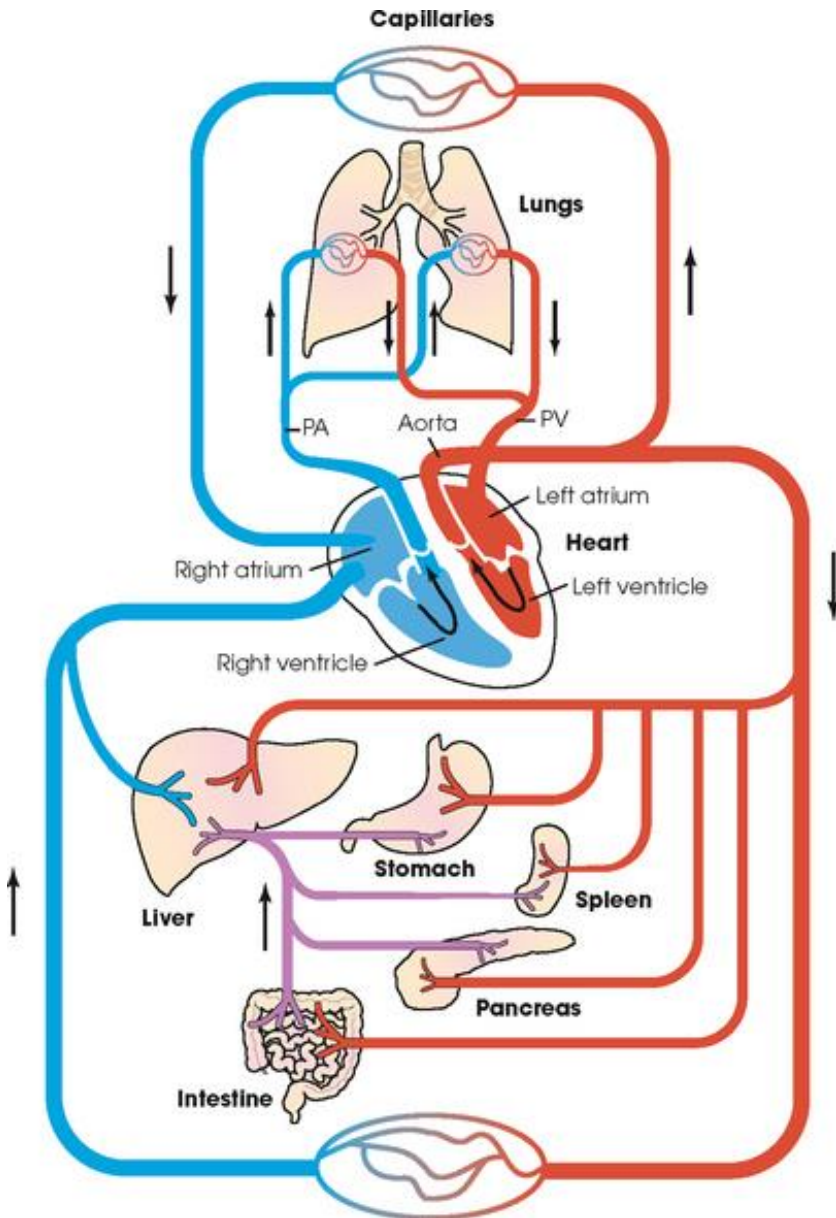
Hypoxie a její efekt na regulaci genové transkripce



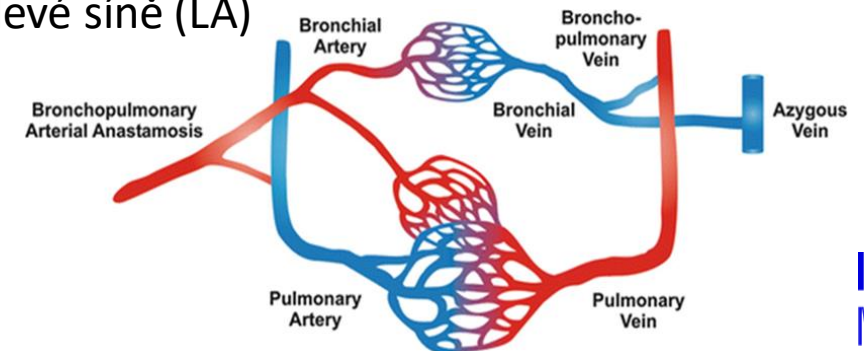
HIF-1α regulation by proline hydroxylation

- 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

Plicní vs. systémový oběh



- Plíce jsou jediným orgánem, kterým prochází **veškerá krev!!!**
 - v objemu, který se rovná srdečnímu výdeji (cardiac output, CO)
- Tlak je generován pravou komorou (right ventricle, RV)
 - při zvýšení CO (např. fyzická aktivita) musí být plicní cirkulace schopna pojmout objem bez významného zvýšení práce RV
 - distenze a „recruitment“ v klidu uzavřených kapilár
 - tj. vzhledem k jiným tlak a objemovým poměrům a délce je i **morfolgie plicní cév jiná**
 - méně hladké svaloviny, větší roztažnost tlakem a zvýšeným průtokem
 - ale svalovina malých plicních arterií je důležitá – viz hypoxická vazokonstrikce
- Plicní vaskulární rezistence (PVR) kolísá mezi nádechem a nádechem, tedy s objemem plic (viz dále)
- Plíce mají **dvojí krevní zásobení**
 - deoxygenovaná krev z RV cestou plicní arterie (PA)
 - systémové (nutriční) zásobení dýchacích cest (po úroveň resp. bronchiolů) bronchiální cirkulací
 - odstup z descendentní aorty
 - bronchiální vény z malé části drénují do pulmonální vény a podílí se tak na fyziologickém zkratu
- 4 hlavní plicní vény ústí do levé síně (LA)



Shrnutí

- Fyziologická struktura plic a dýchacích cest zajišťuje, že
 - práce spotřebovaná na mechanické dýchání je minimální
 - dýchací cesty a plíce se dovedou účinně bránit příp. inhalovaným patogenům a částicím
 - plocha pro výměnu plynů je obrovská a difuzní bariéra minimální
 - aby se do periferních tkání dostal dostatek O₂, je třeba aby výměna plynů v plicích byla co nejefektivnější
 - udržení koncentračních gradientů nutných pro zachování prosté difuze plynů je zákl. hnací silou ventilace
 - plicní oběh je uzpůsoben k maximalizaci difuze plynů přes alveolo-kapilární membránu

