

Patofyziologie respiračního systému I



Vztah struktury a funkce dýchacích cest a plic

Komponenty respirace vedoucí k její základní roli = výměna plynů

- ventilace & difuze & perfuze

Mechanika dýchání

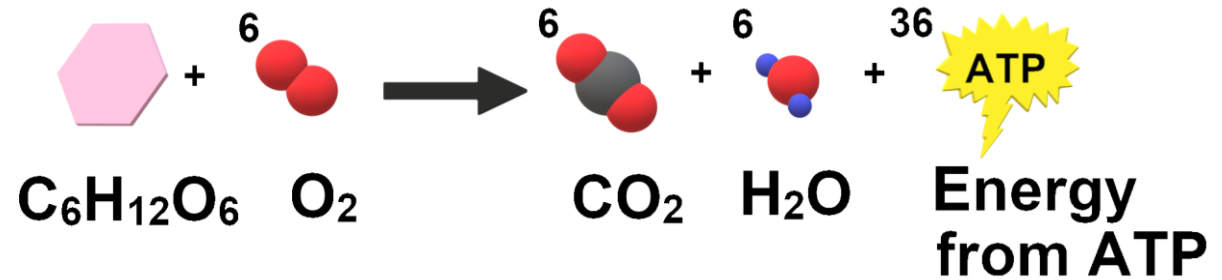
Rezistence v dýchacích cestách

Dynamické komprese/kolaps při usilovném dýchání

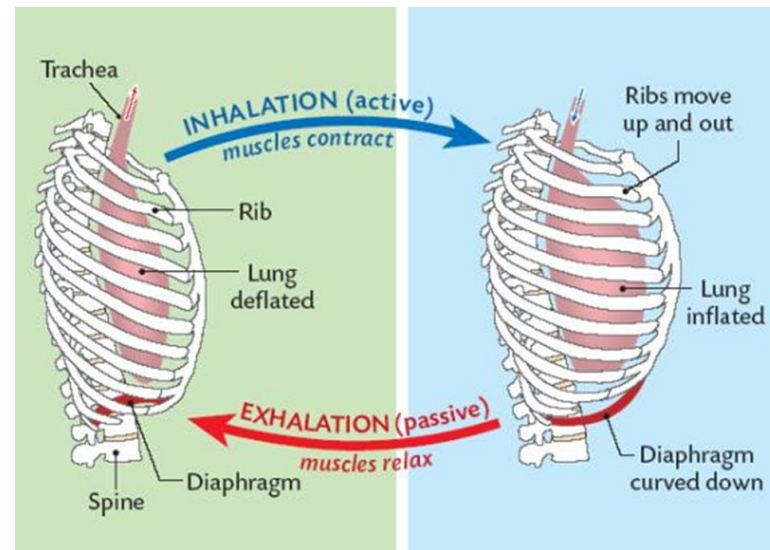
Obstrukční nemoci (CHOPN a bronchiální astma)

Zahřívací otázky

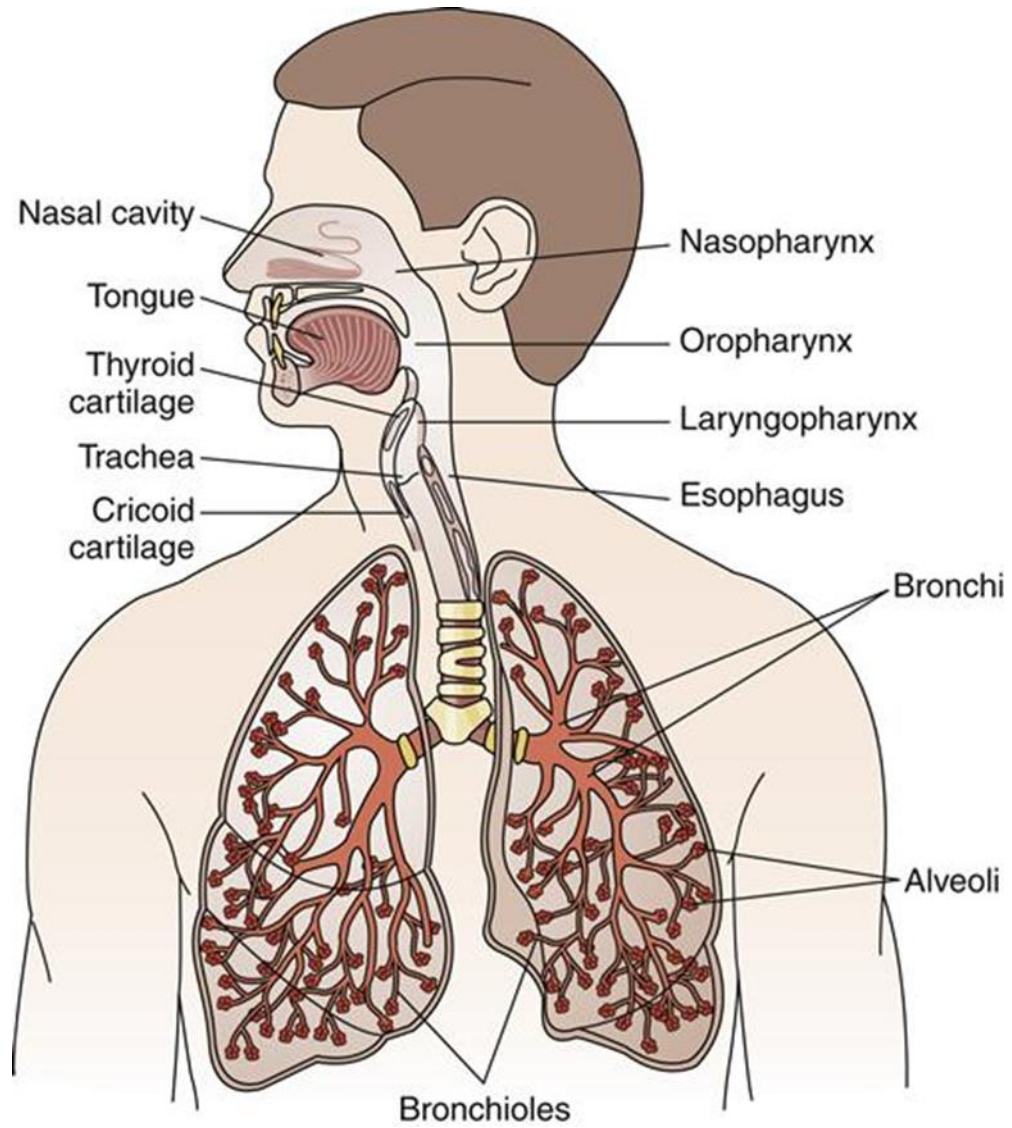
- (1) **proč** dýcháme???
– výměna plynů



- (2) **jak** dýcháme???
– princip klidového dýchání



- (3) **kdy** dýcháme???
– pořád (vitální funkce), smrt = „dodýchal“, „vydechl naposledy“



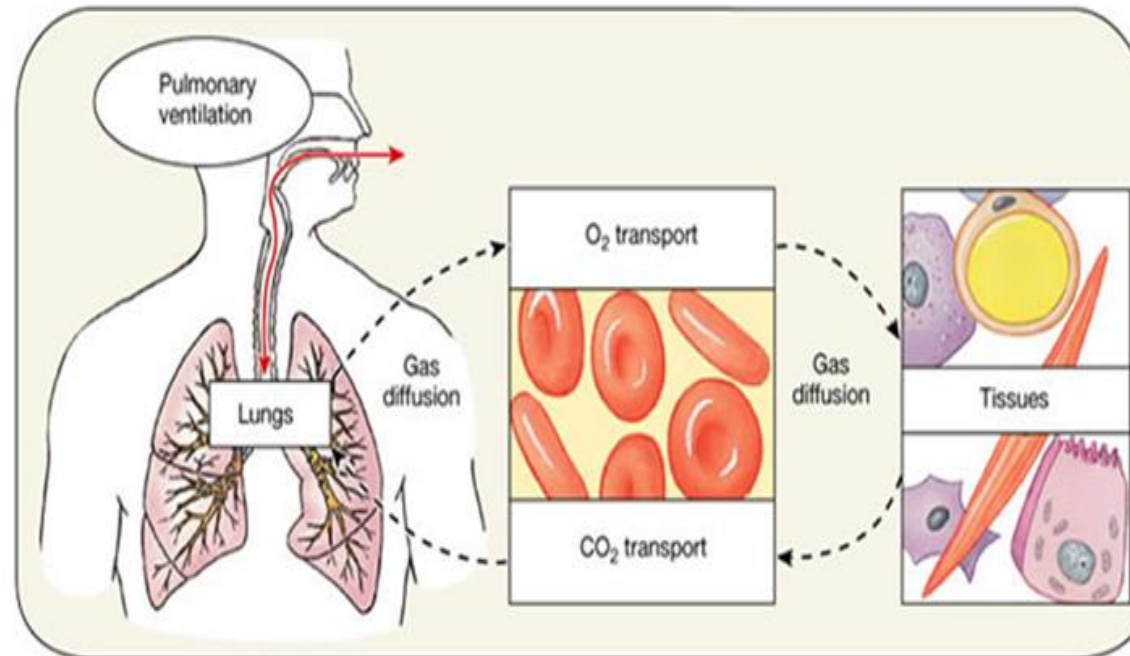


(1) VZTAH STRUKTURA-FUNKCE JAKO DŮLEŽITÝ FAKTOR PORUCH RESPIRACE & DŮVODY JEJICH PORUCHY

Respirace vedoucí k výměně plynů zahrnuje

- **ventilace** = mechanický proces
 - dýchání v užším slova smyslu
- **difuze** = chemický proces
 - přestup plynů skrze alveolo-kapilární bariéru
- **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)

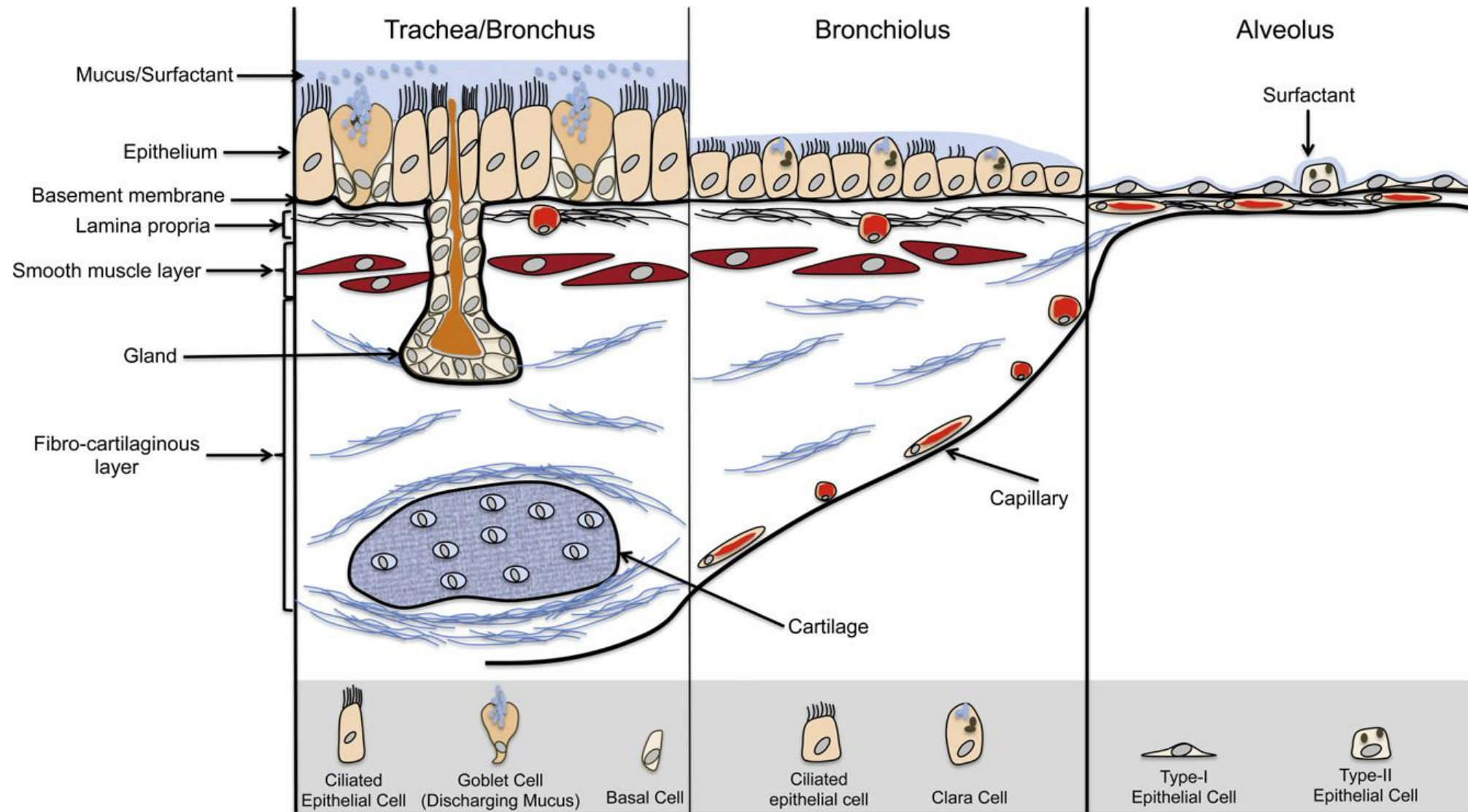


Delikátní propojení struktury a funkce

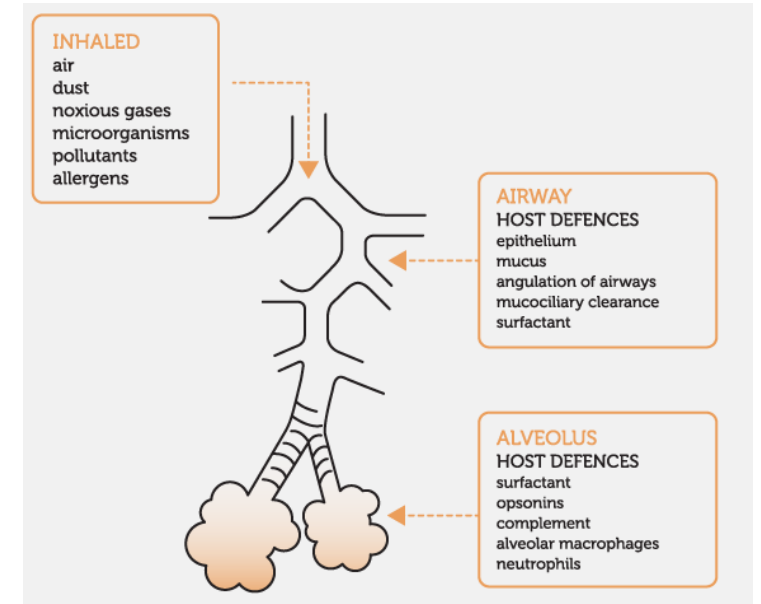
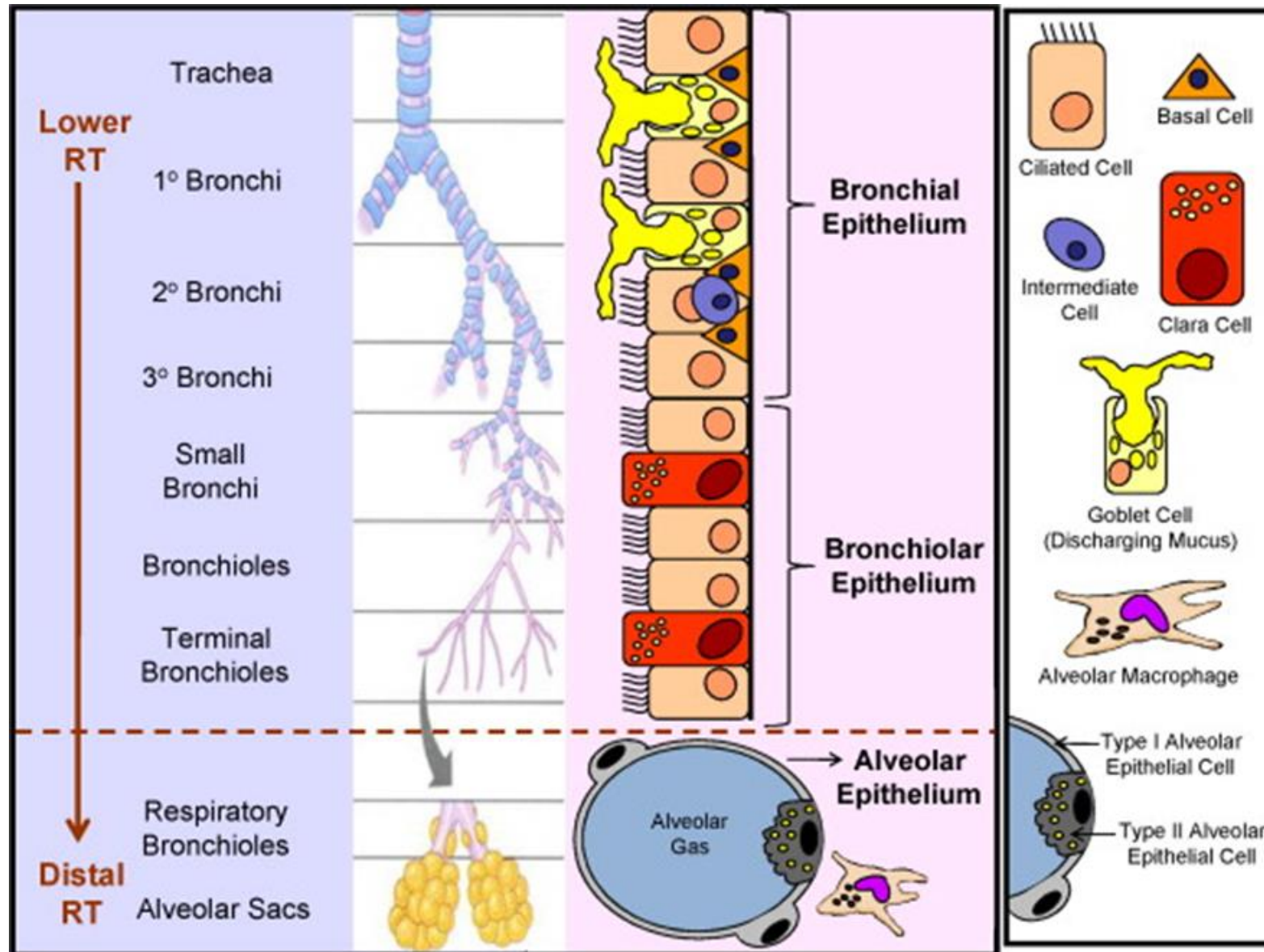
- Zásadní funkce respiračního systému spočívá ve **výměně plic**, tj. **extrakci kyslíku ze vnějšího prostředí** a **odstraňování odpadních plynů**, tj. **oxidu uhličitého**
 - na konci hlubokého nádechu je 80% objemu plic tvořeno vzduchem, 10% krví a 10% tkání
 - ale plocha plicní tkáně tvoří obrovskou 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



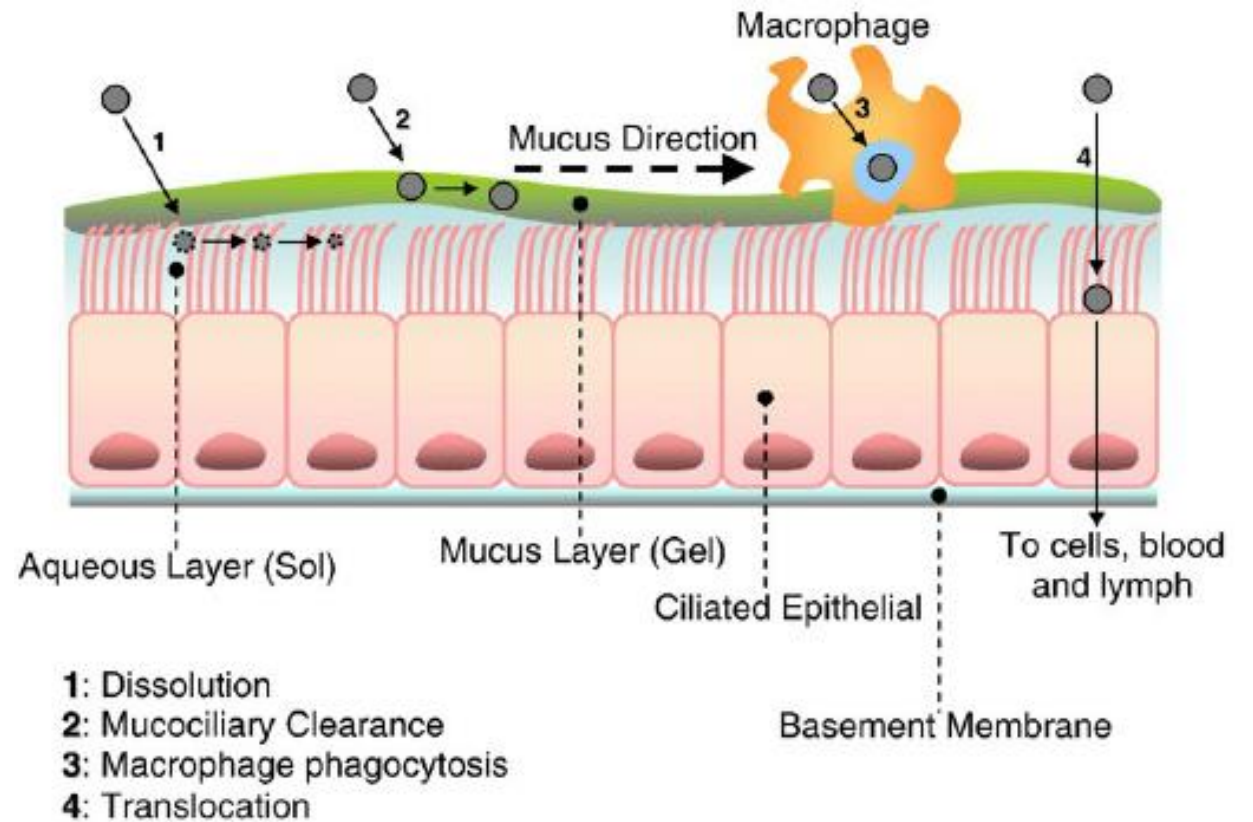
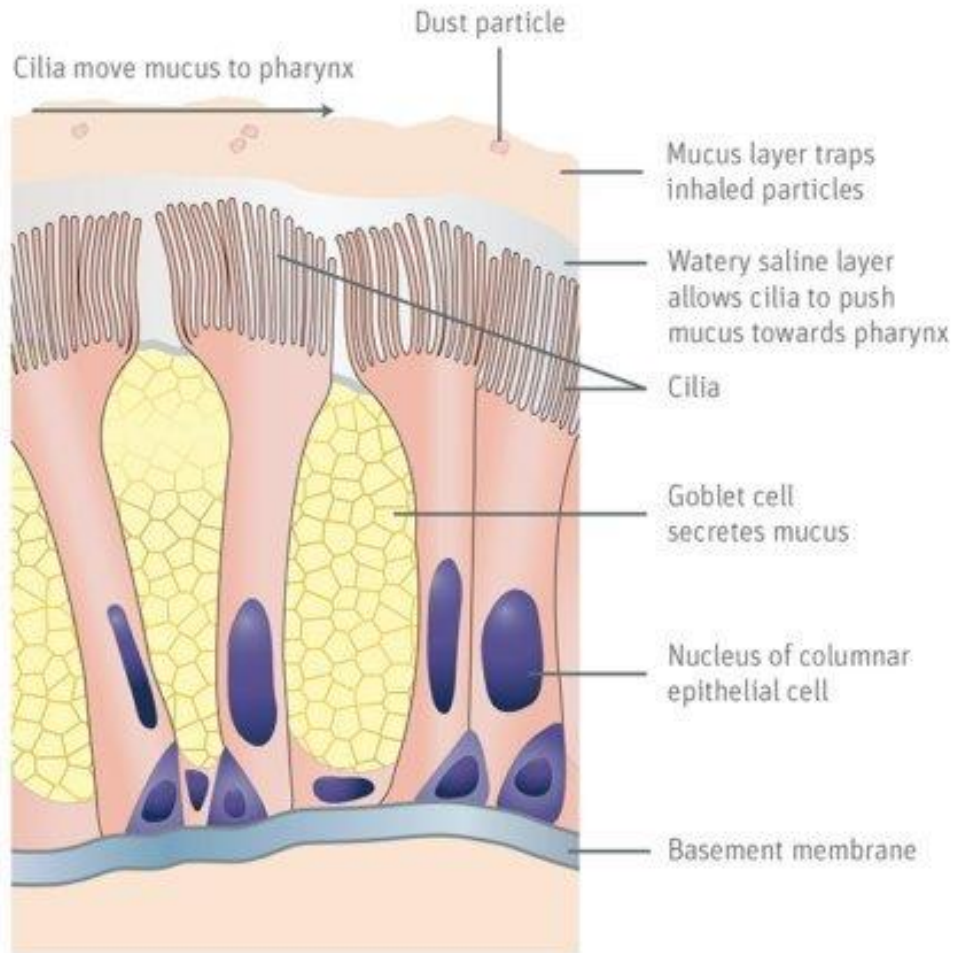
Struktura dýchacích cest v pásmu kondukce a respirace



Obranné mechanismy – shrnutí (detailedly později)



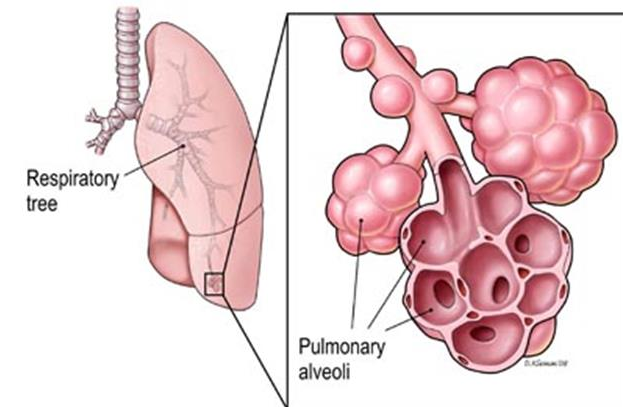
Mukociliární eskalátor



Struktura dýchacích cest

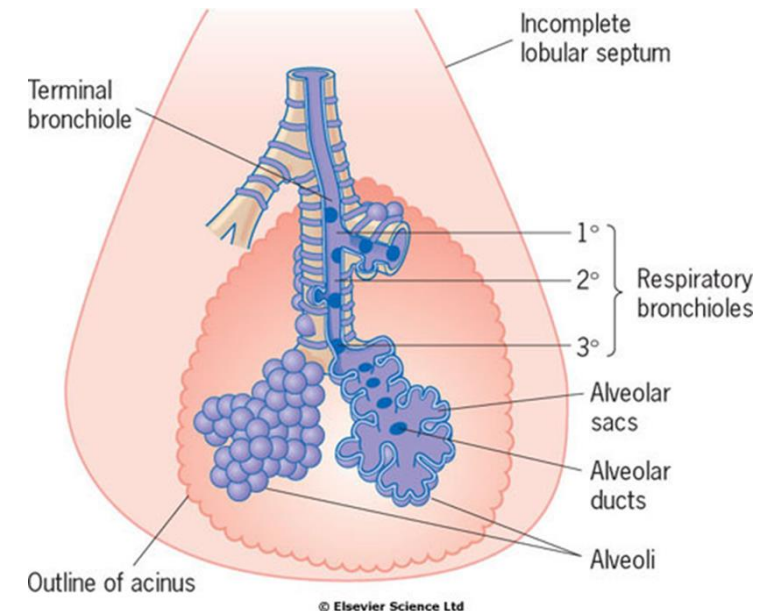
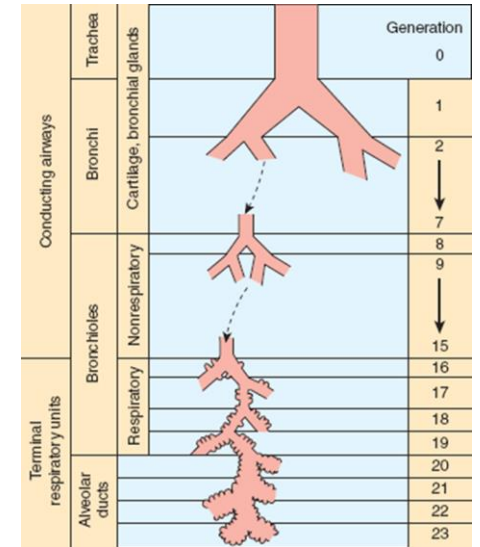
	Conducting airways		Generation
	Trachea	Bronchi	
Terminal respiratory units	Bronchioles	Cartilage, bronchial glands	0
		Respiratory	1
			2
			7
			8
			9
			15
	Alveolar ducts	16	
		17	
		18	
		19	
		20	
		21	
		22	
		23	

- 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



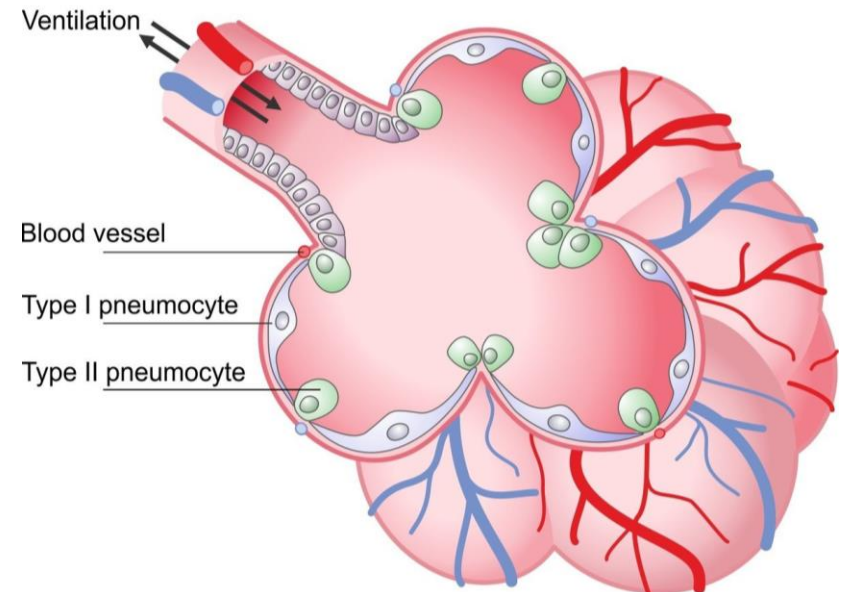
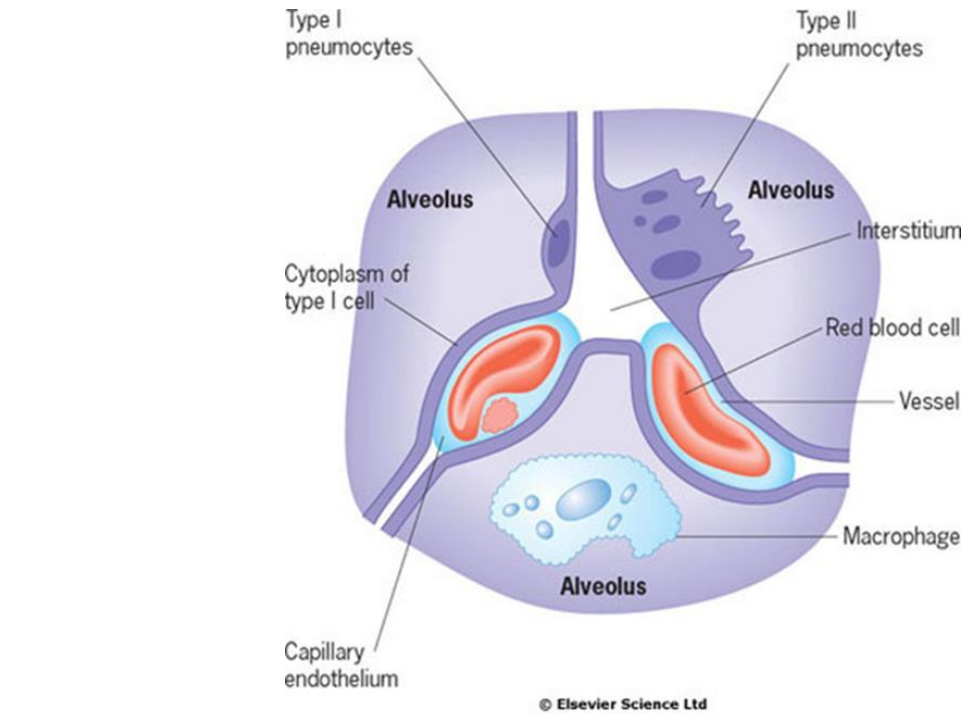
Funkční klasifikace dýchacích cest

- Kondukční pásmo (= **anatomický mrtvý prostor**) – větvení 1 – 15
 - nos (ústní dutina)
 - larynx
 - trachea
 - hlavní bronchy & bronchioly
 - vedení vzduchu, zvlhčení & ohřátí, eliminace znečišťujících částic a ochrana
- Respirační (acinární) pásmo (= **výměna plynů**) – větvení 16 – 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



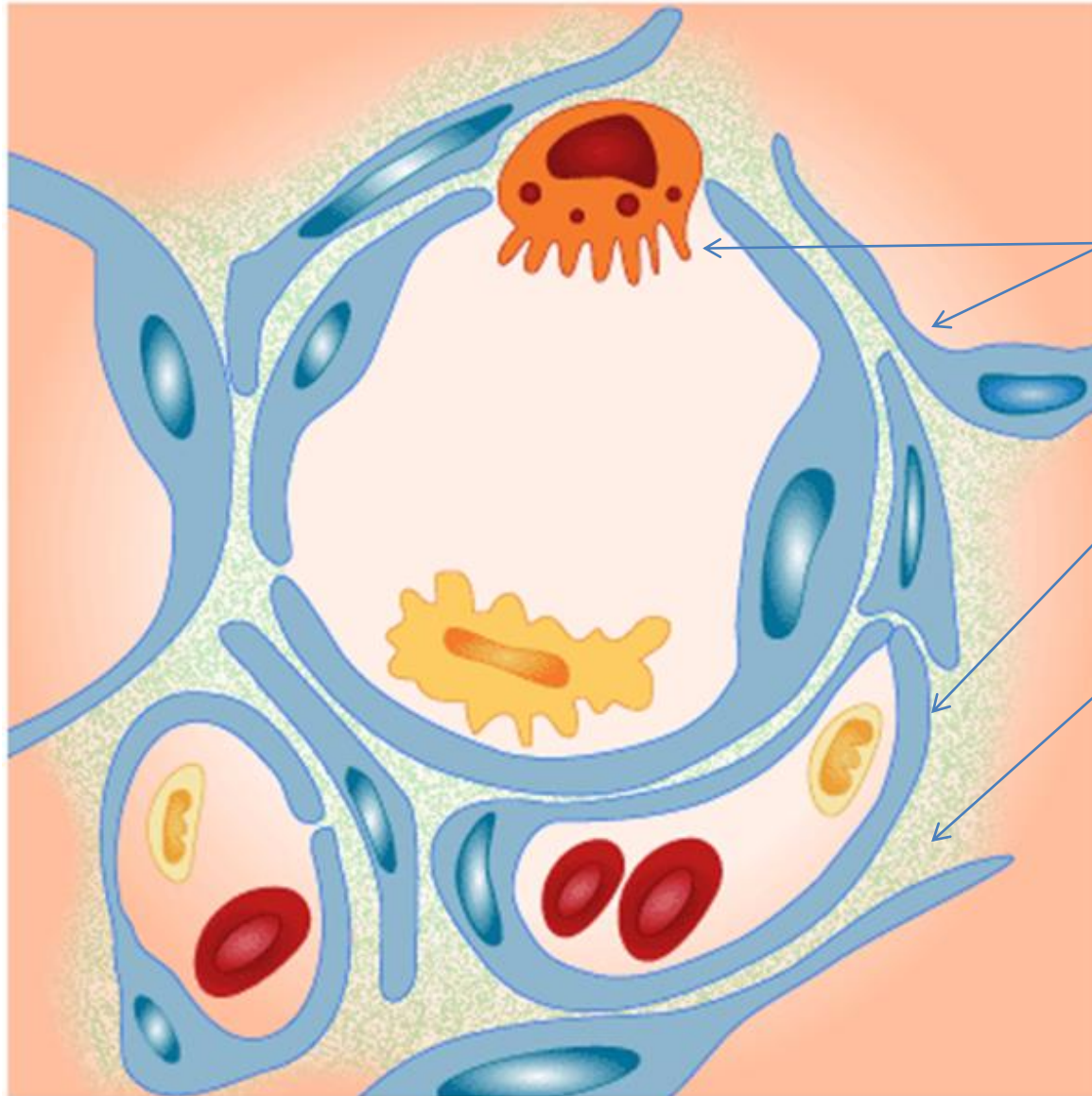
Alveoly

- každá plíce obsahuje cca 300-400 milion alveolů s celk. plochou 40 - 80m²
- buněčné typy tvořící epitelovou výstelku
 - **pneumocyty I. typu**
 - extrémně tenká cytoplasma 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 zaujmají 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



(2) PRINCIP VENTILACE A DŮVODY JEJÍCH ABNORMALIT

Dýchací svaly

Muscles of Respiration

Muscles of inspiration

Accessory

Sternocleidomastoid
(elevates sternum)

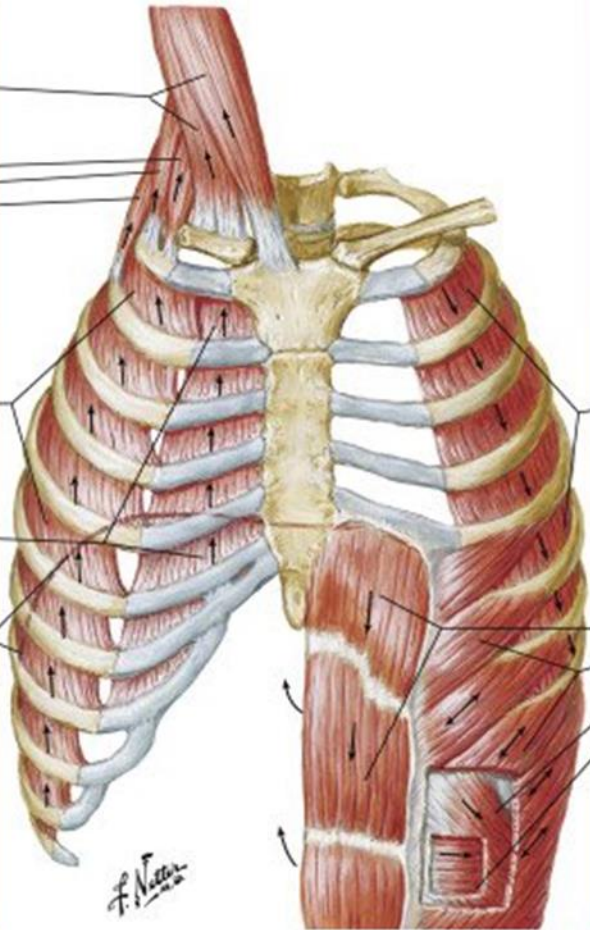
Scalenes
Anterior
Middle
Posterior
(elevate and fix
upper ribs)

Principal

External intercostals
(elevate ribs, thus
increasing width of
thoracic cavity)

Interchondral part
of internal intercostals
(also elevates ribs)

Diaphragm
(dome descends, thus
increasing vertical
dimension of thoracic
cavity; also elevates
lower ribs)



Muscles of expiration

Quiet breathing

Expiration results from
passive recoil of lungs
and rib cage

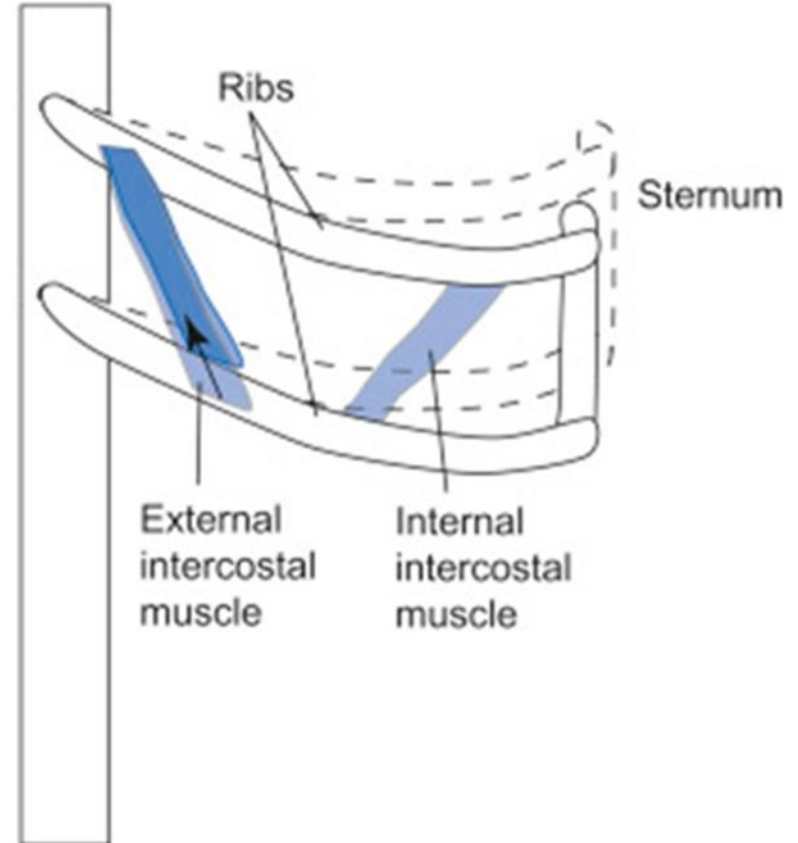
Active breathing

Internal intercostals,
except interchondral
part

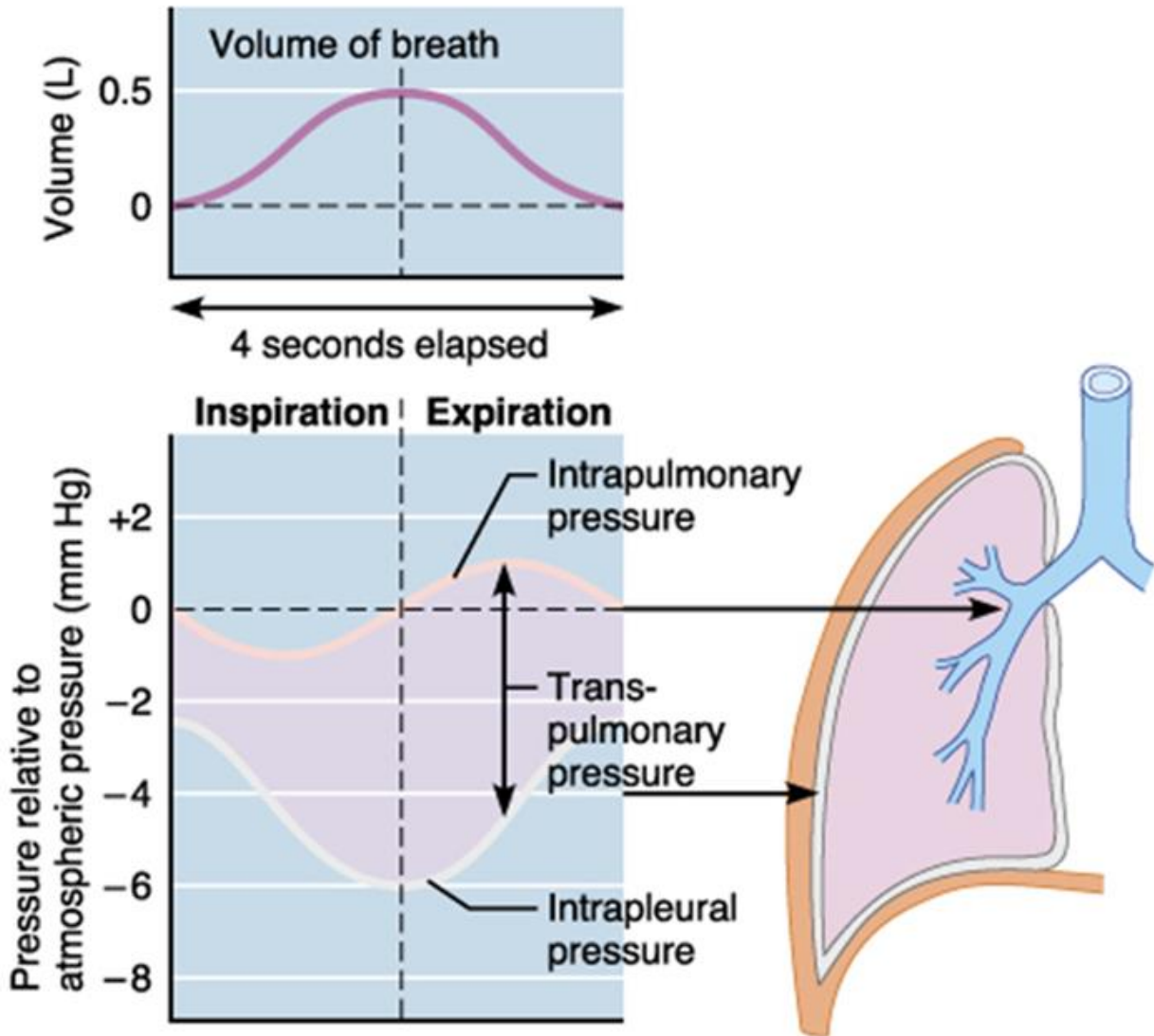
Abdominals
(depress lower ribs,
compress abdominal
contents, thus pushing
up diaphragm)

Rectus abdominis
External oblique
Internal oblique
Transversus
abdominis

Spinal column



Ventilace (dýchání) jako mechanický proces



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

• Nádech/inspiration

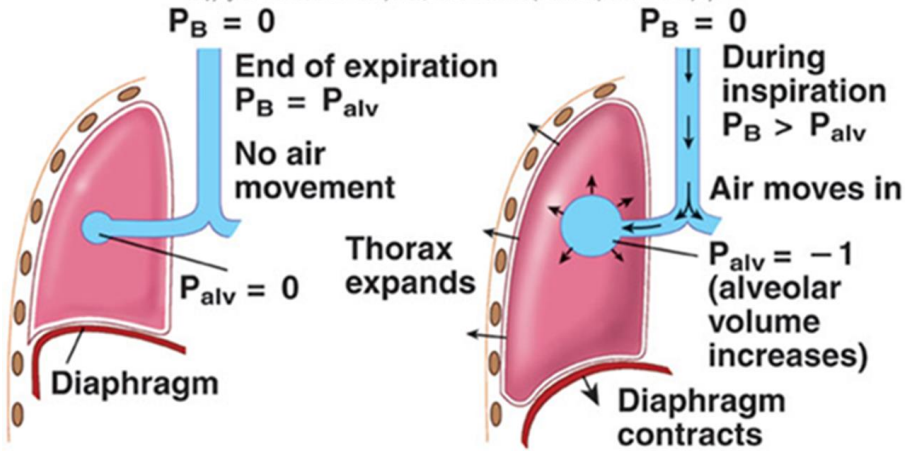
- **aktivní proces**, který je výsledkem poklesu **bránice** a pohybu žeber nahoru a ven účinkem kontrakce **interkostálních svalů**
 - v klidu je v naprosté většině u zdravého člověka dostatečná kontrakce bránice
- dýchací svaly jsou v zásadě kosterní svaly, nicméně mnohem méně náchylné k únavě
 - jejich 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

• Výdech/expirium

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

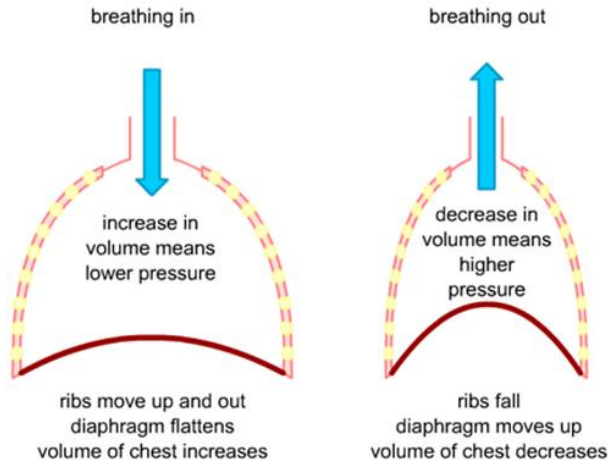
Normální klidové dýchání

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

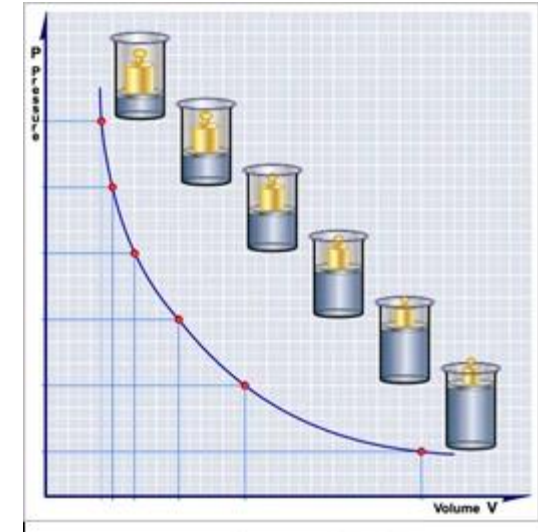


1. Barometric air pressure (P_B) is equal to alveolar pressure (P_{alv}) and there is no air movement.

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.



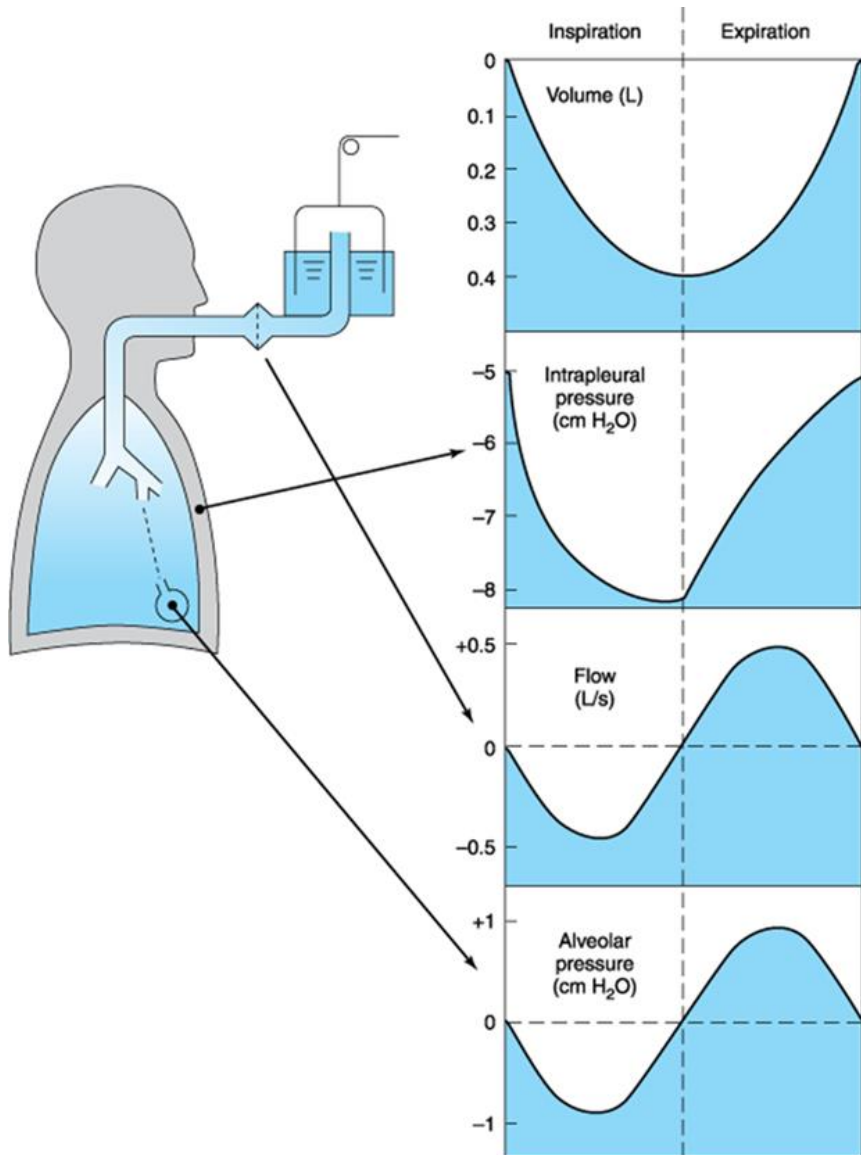
© ABPI 2013



Boyle-Mariottův zákon

(platný pro ideální plyn)

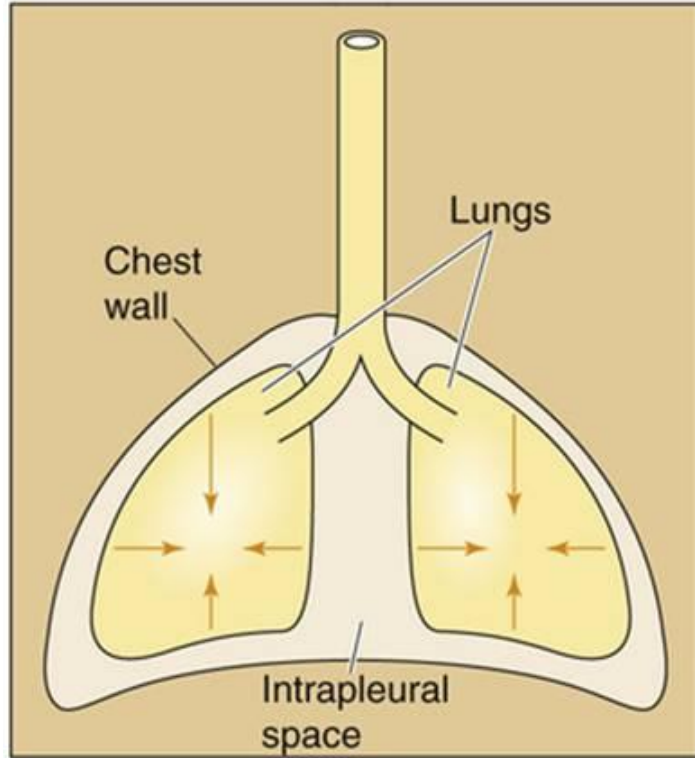
Mechanika ventilace – dechový cyklus



- tlaky a tlakové gradienty
 - tlak na povrchu těla (body surface, P_{bs})
 - obvykle totožný atmosférickému tlaku (P_{ao})
 - alveolární tlak (P_{alv})
 - „elastický“ tlak (P_{el})
 - generovaný plicním parenchymem a povrchovým napětím
 - 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
 - $P_{rs} = P_{alv} - P_{bs}$

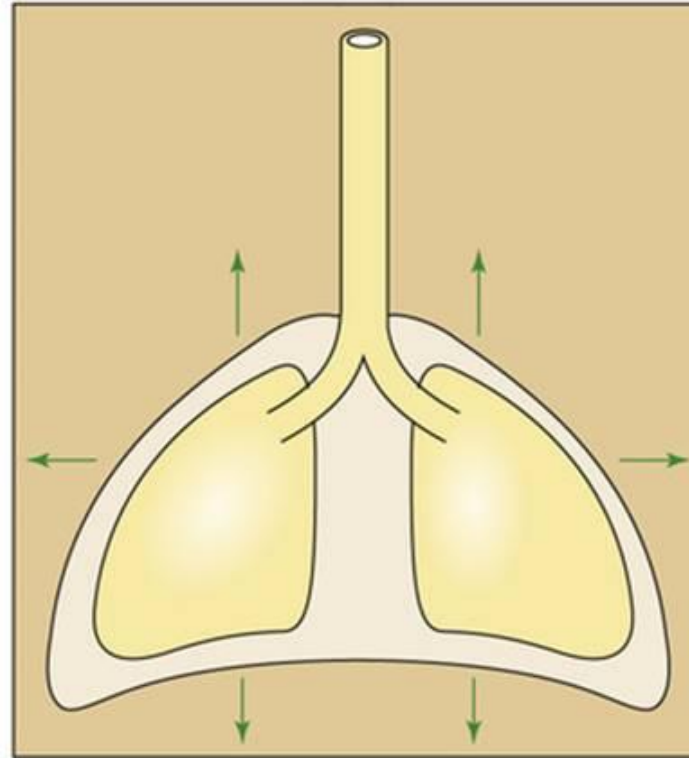
Mechanické vlastnosti hrudní stěny vs. plic = protisměrná elastická smršťivost

A ELASTIC RECOIL OF LUNGS



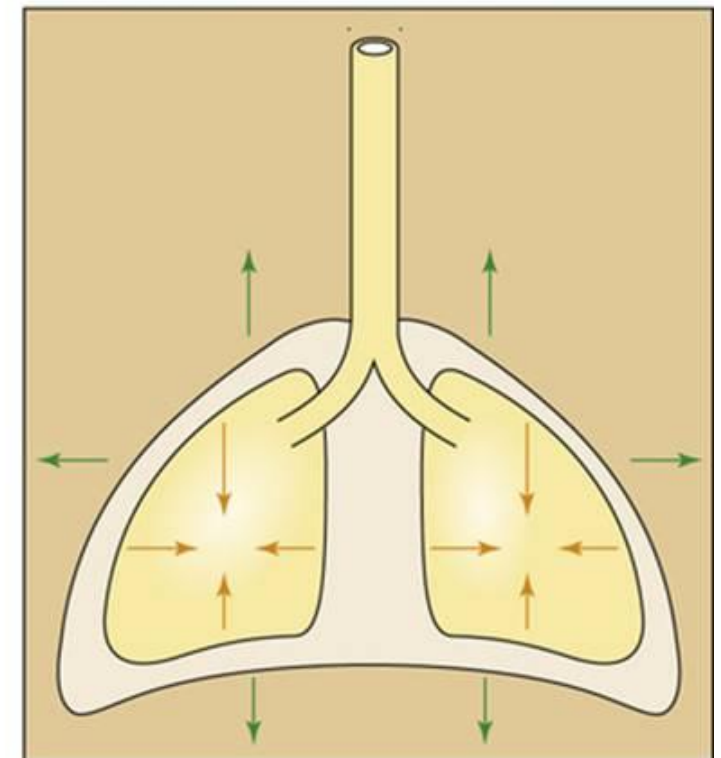
plíce má tendenci se smršťovat
(povrchové napětí + elasticita parenchymu)

B ELASTIC RECOIL OF CHEST WALL



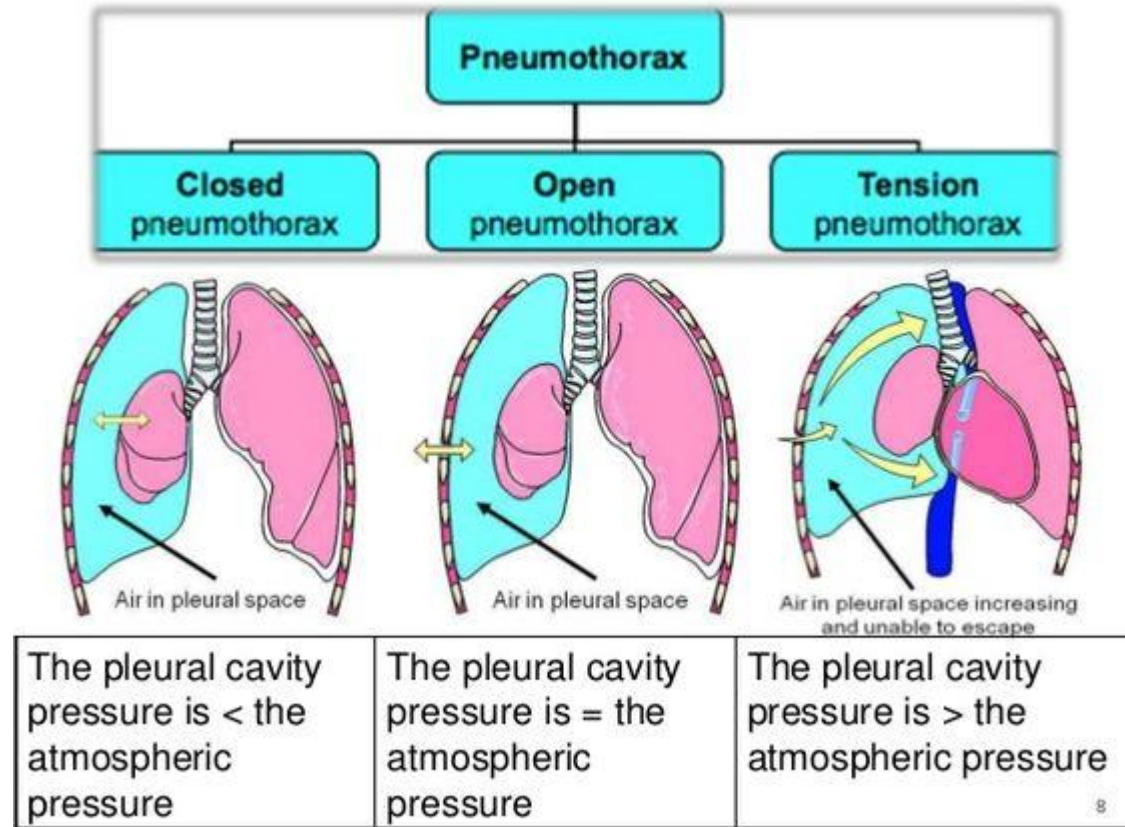
hrudník má tendenci se rozpínat
(anatomie hrudního koše a svalstva)

C ELASTIC RECOILS OF LUNGS AND CHEST WALL IN BALANCE



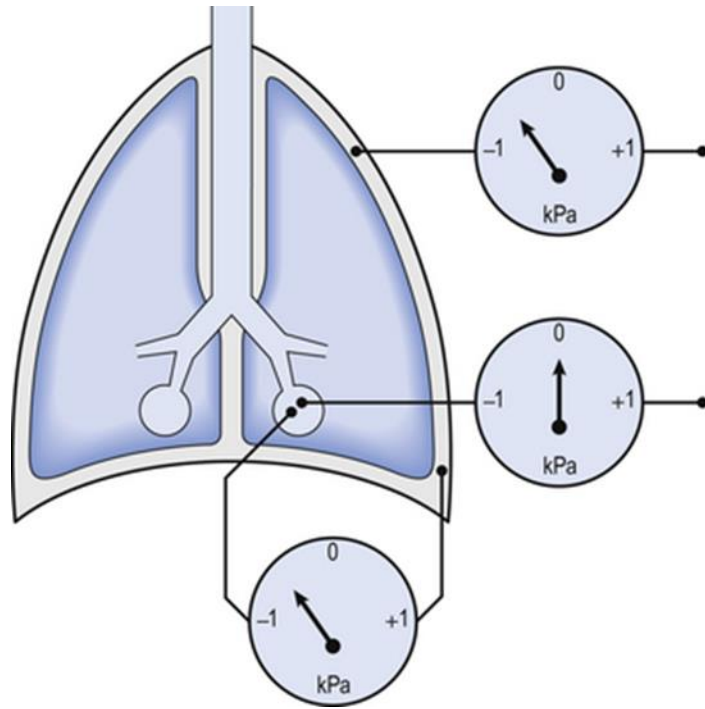
výsledná rovnováha

Pneumothorax = absence neg. i-pleurálního P

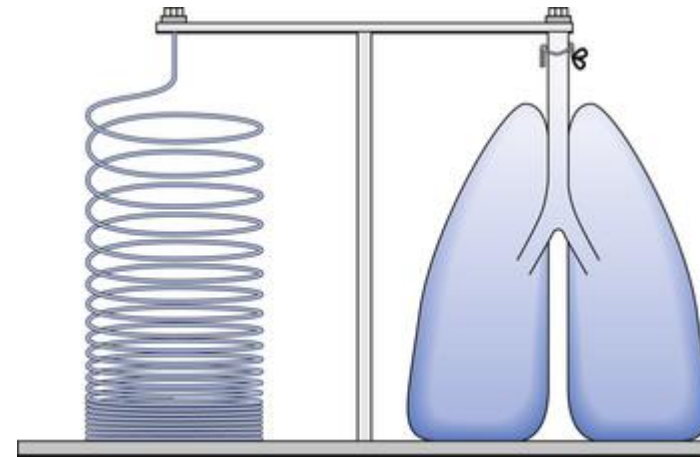


Je negativní hodnota i-pleurálního tlaku homogenní?

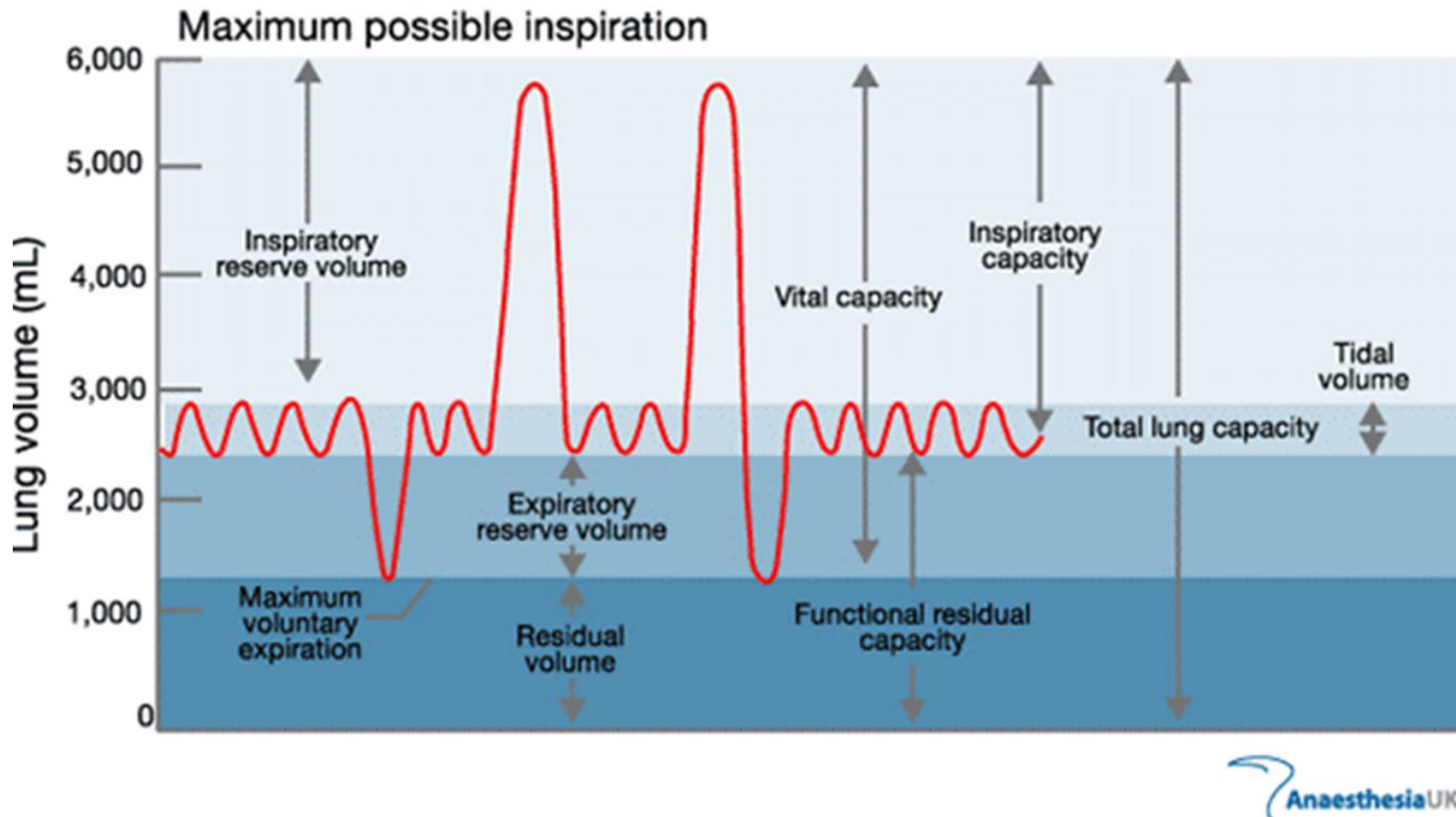
situace na konci klidového expiria



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



Plicní objemy a kapacity (tj. ≥ 2 objemy)

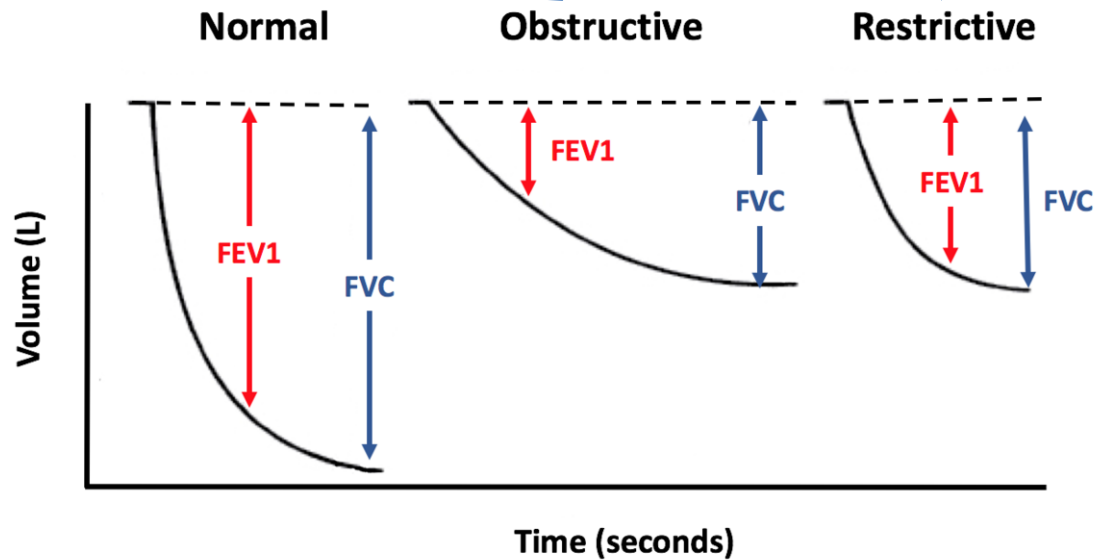


- poměr RV ku TLC (**RV/TLC ratio**) je u zdravých jedinců méně než **0.25**
- u většiny plicních nemocí je zvýšen RV/TLC poměr, a to následovně:
 - obstrukční nemoci v důsledku \uparrow RV
 - restriktivní nemoci v důsledku \downarrow TLC

Spirometrie a základní klasifikace ventilačních poruch

nemůžu se dostatečně nadechnout

nemůžu dostatečně vydechnout

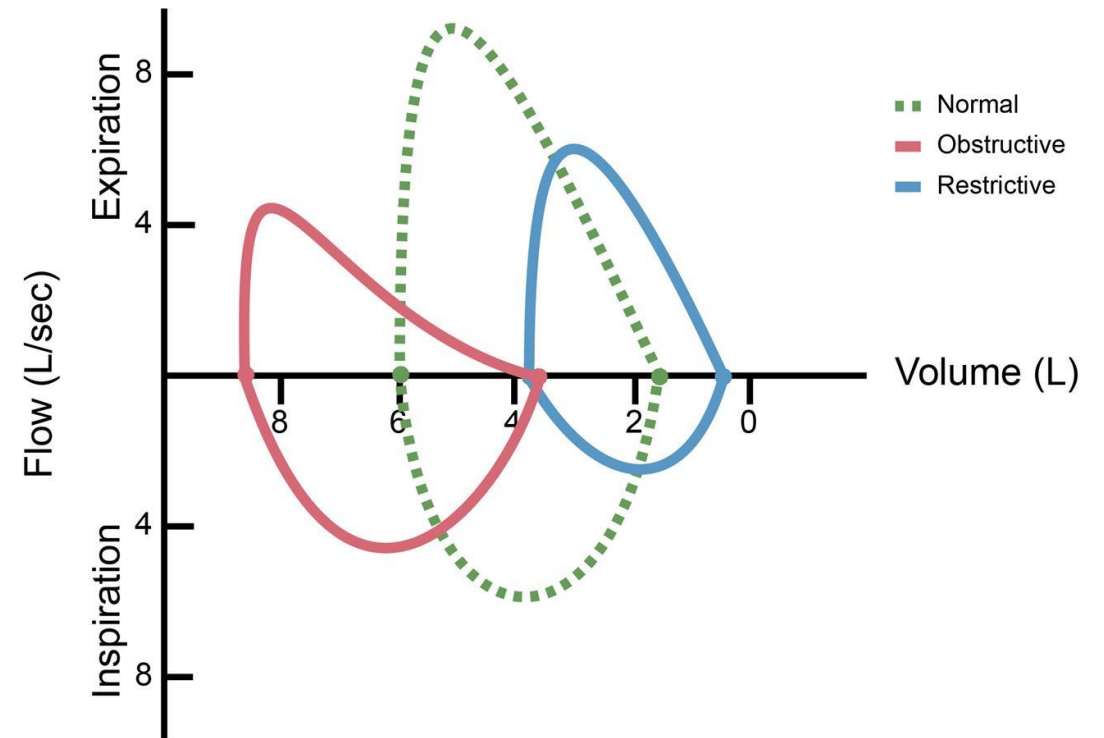


FEV1 = 3.3
FVC = 4.0
FEV1/FVC = 83%

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

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

Flow Volume Loops



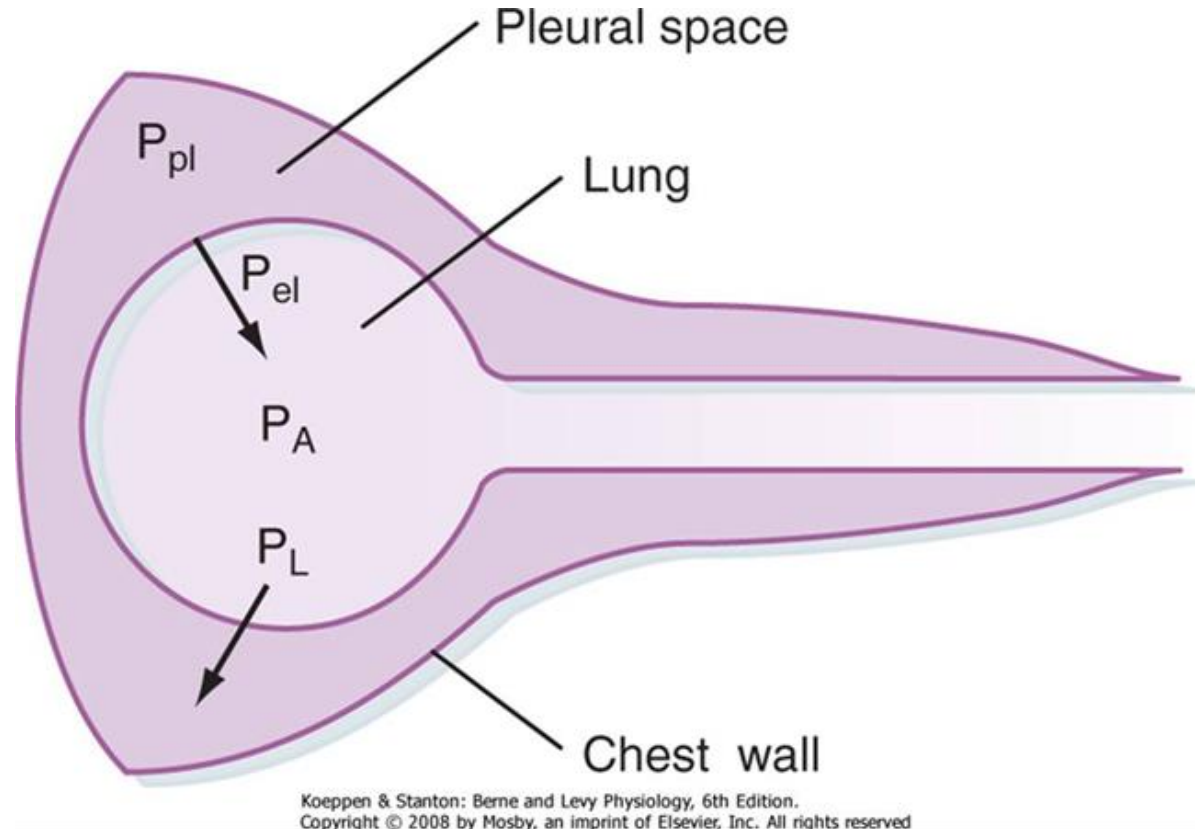
	Obstrukční	Restrikční
problém je v	dýchací cesty (bronchy a bronchioly)	plicní parenchym
abnormalita ventilace	expirium – nelze dostatečně vydechnout (obstrukce výdechu)	inspirium – nelze dostatečně nadechnout (restrikce nádechu)
příklady nemocí	bronchiální astma	<u>extrinsické</u> (není problém v plíci)
	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



**(3) MECHANICKÁ VENTILACE PLIC STOJÍ ENERGII
– MUSÍ SE PŘEKONAT REZISTENCE**

Plicní mechanika zahrnuje dva typy odporů

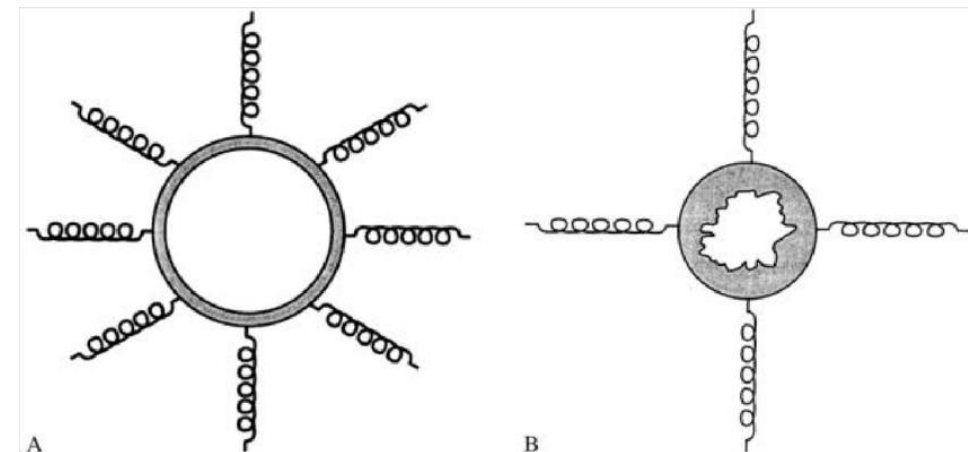
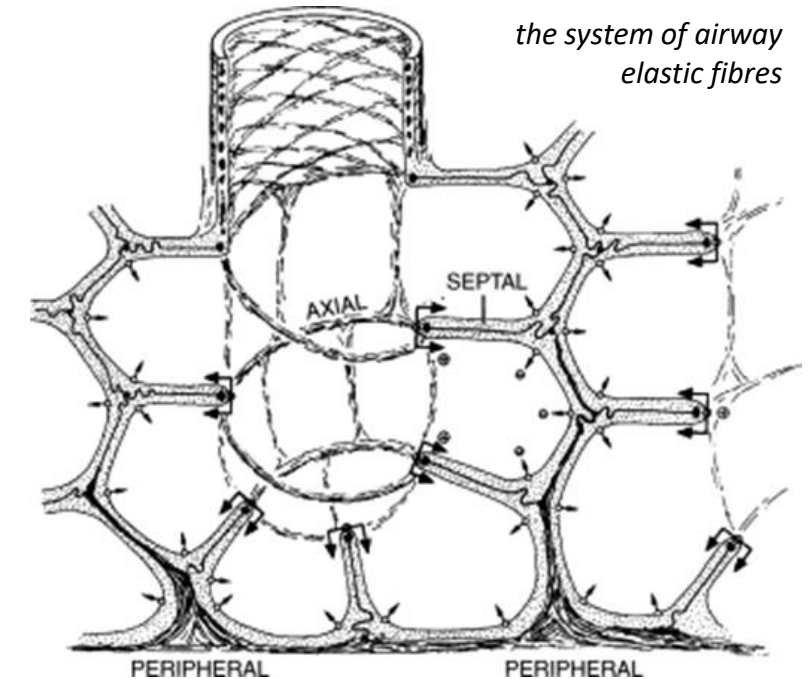
- **(1) STATICKÝ = elastická smrštivost**
 - = mechanické vlastnosti plic (a hrudní stěny), které se nemění v čase
- **(2) DYNAMICKÝ = rezistence dýchacích cest**
 - vlastnosti plic a konvekčního pásma dýchacích cest, které se mění v čase
- tlak nutný k roztažení plic musí překonat oba typy odporů
- 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

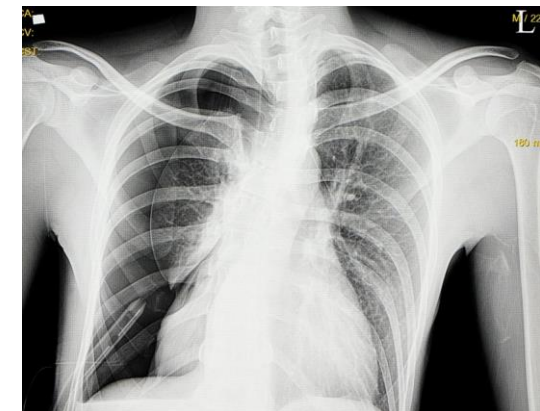
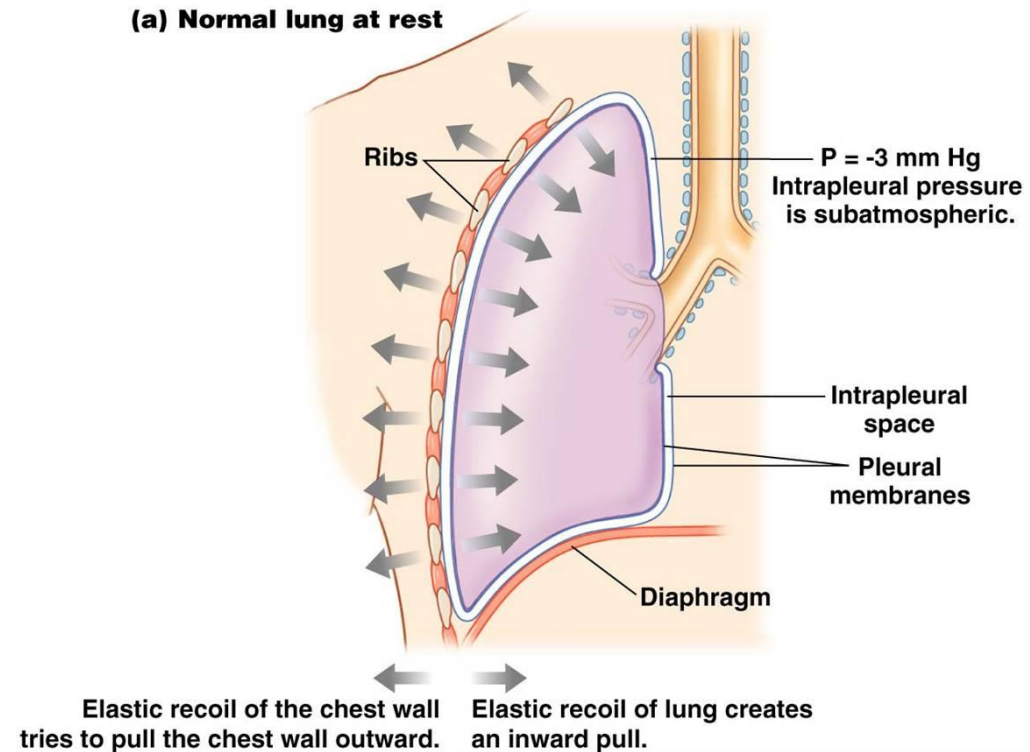
(ad 1) Elastické vlastnosti plic a dýchacích cest

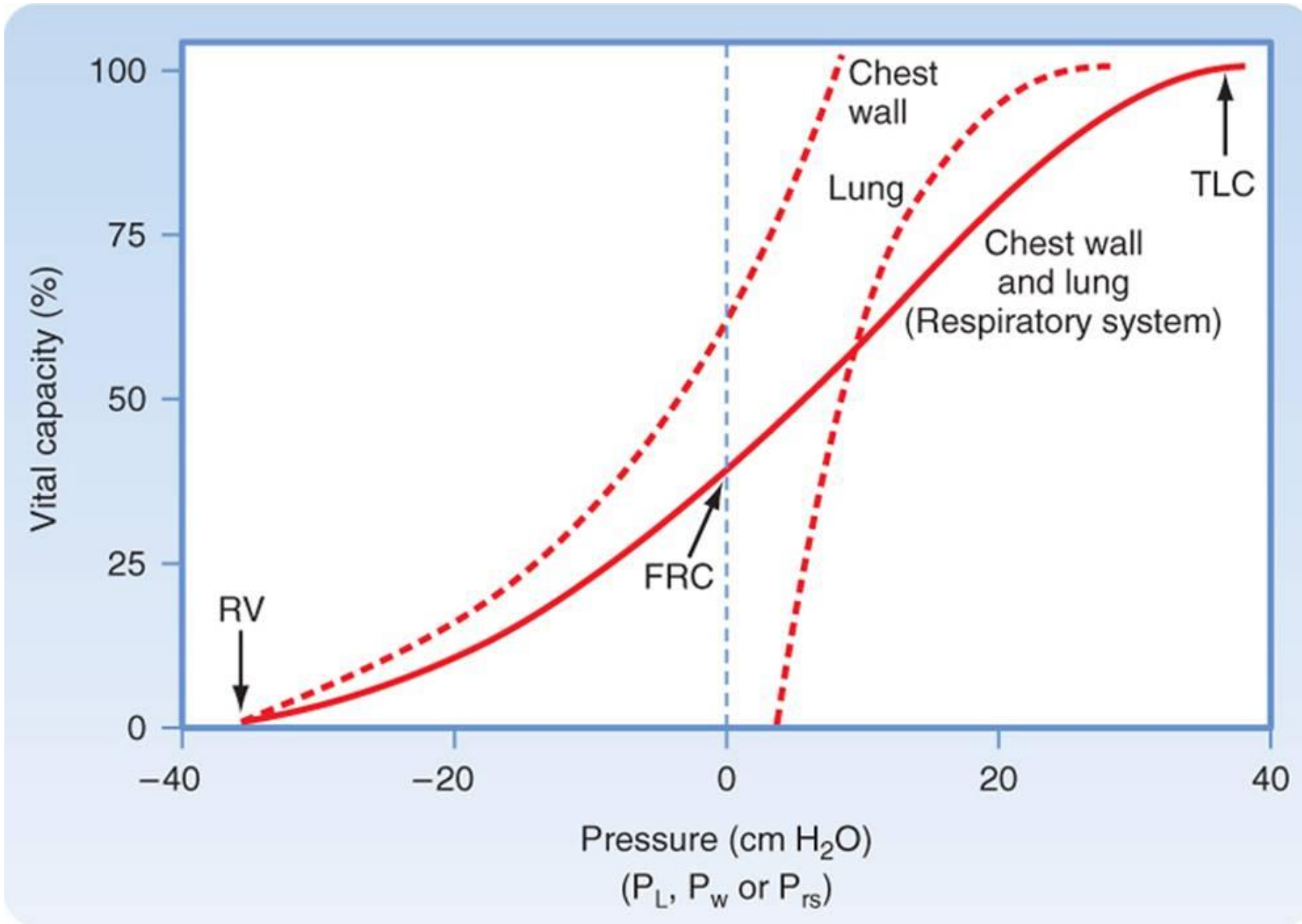
- jsou zodpovědné za přirozenou tendenci se smršťovat a toto generuje negativní tlak v pleurální dutině
 - síla těchto retrakčních sil je úměrná objemu plic
 - např. při větších plicních objemech je plíce roztažena více a tím je generován negativnější intrapleurální tlak
 - na konci klidného výdechu 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 smrštitivost plic má tendenci zmenšovat objem plíce (dovnitř), naopak smrštitivost 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
 - plíce kolabuje, nicméně není úplně bezvzdušná – zůstává cca 10% TLC

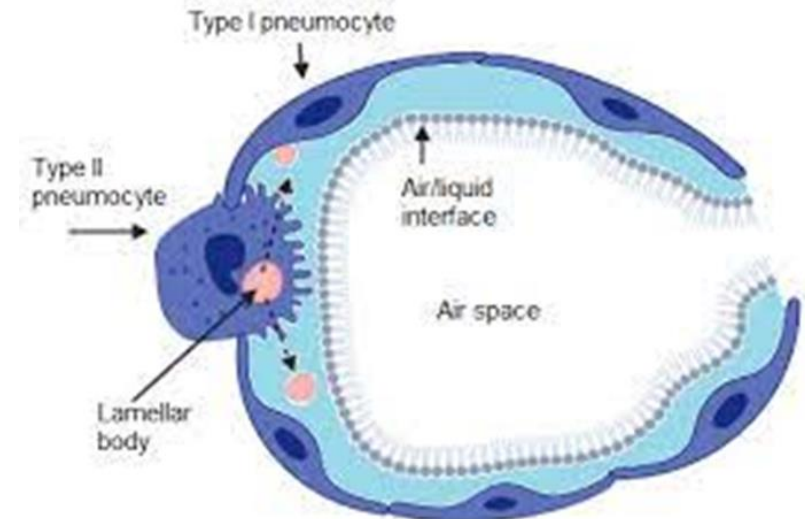
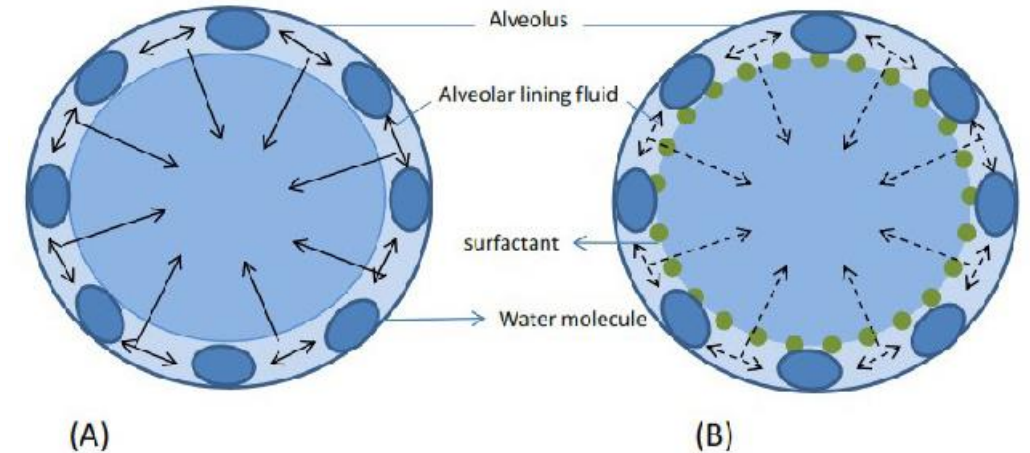




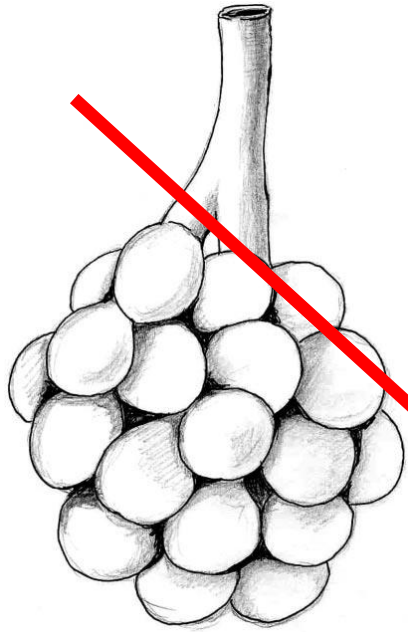
The transmural pressure across the respiratory system at FRC is zero. At TLC, both lung pressure and chest wall pressure are positive, and they both require positive transmural distending pressure. The resting volume of the chest wall is the volume at which the transmural pressure for the chest wall 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)
 - $CL = \frac{\Delta V}{\Delta P}$



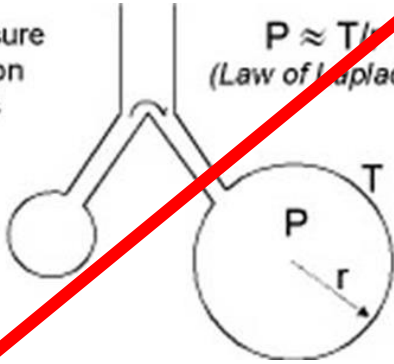
Historická miskoncepce



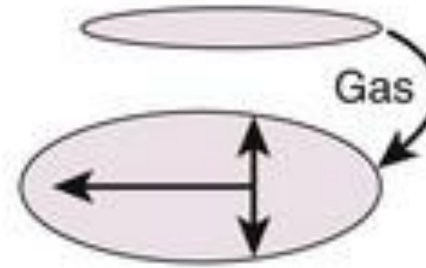
P = pressure
T = tension
r = radius

$$P \approx T/r$$

(Law of Laplace)



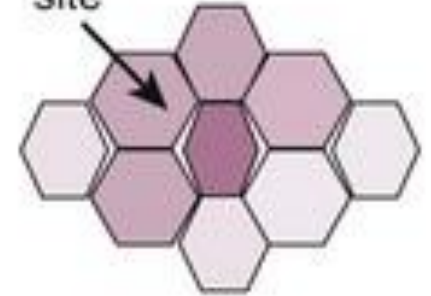
Balloon theory of alveoli



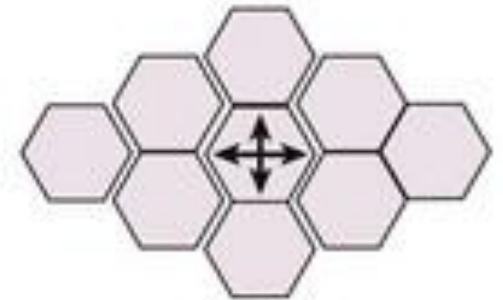
Alveoli rarely completely collapse

Alveoli are actually polygons

Shearing site



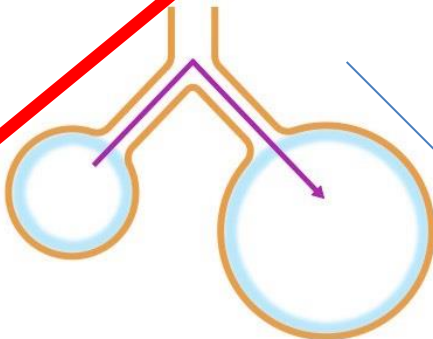
Alveolar interdependency



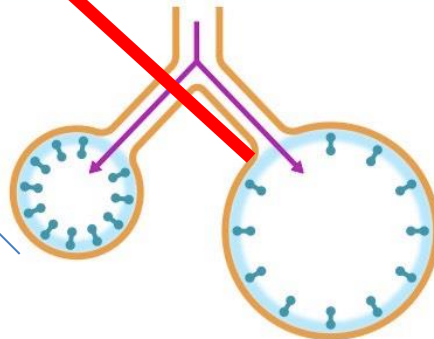
Surfactant decreases tension around corners

Without Surfactant

With Surfactant



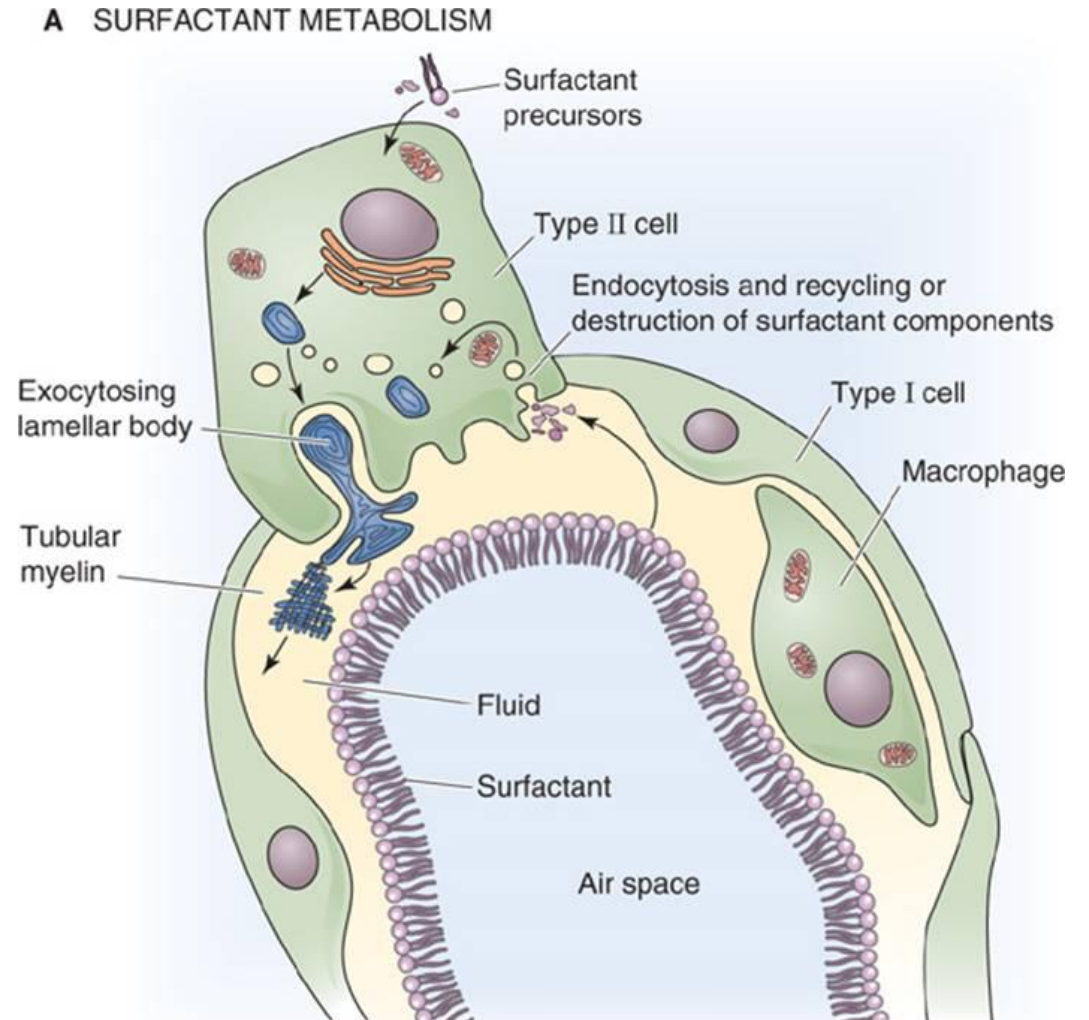
Alveoli **1** and **2** have equal surface tension
1 has higher pressure (due to smaller radius)
1 more likely to collapse and be harder to inflate



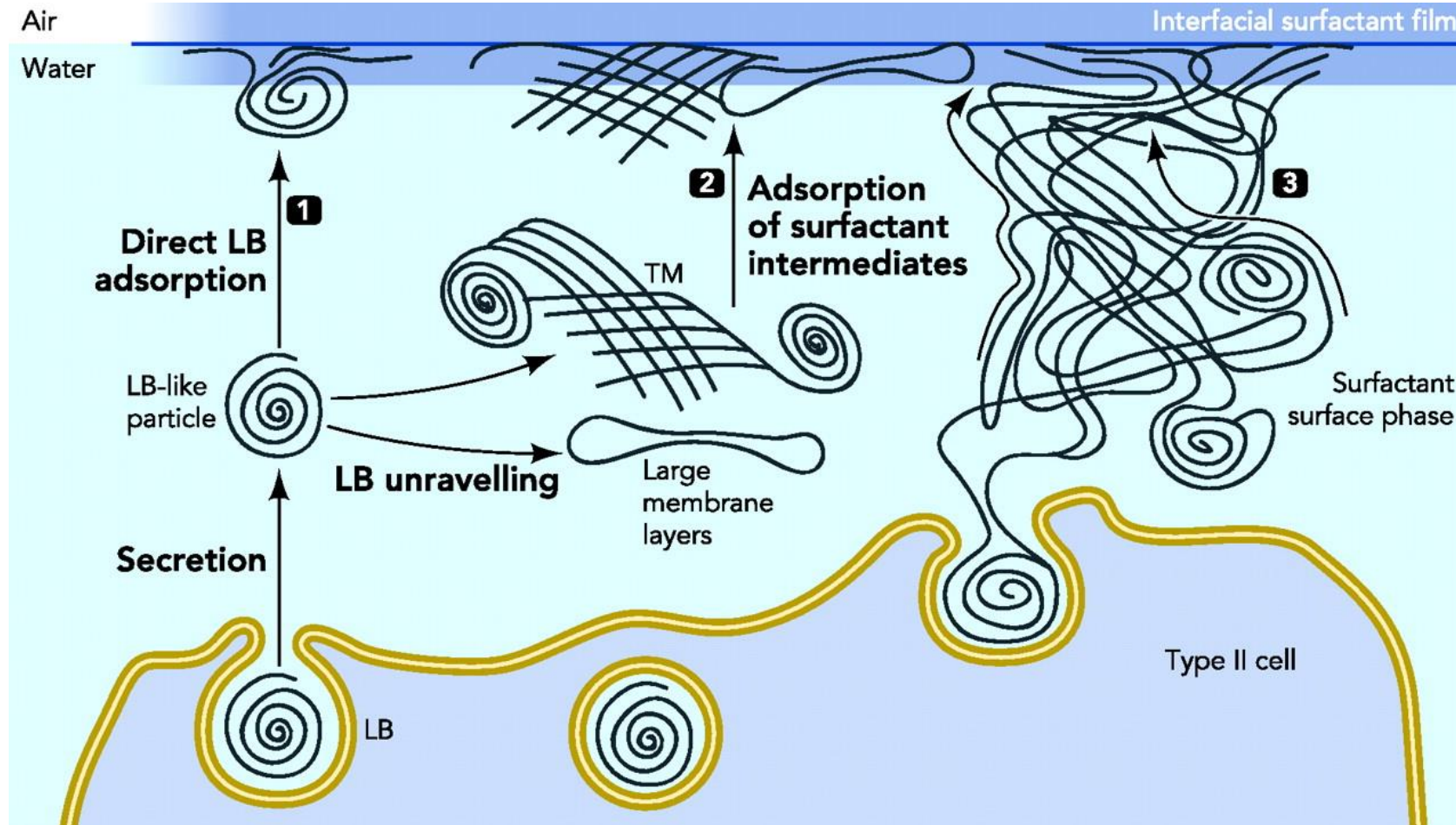
1 has less surface tension (more surfactant per area)
1 and **2** have equal pressure (due to surfactant)
1 will inflate at a faster rate than **2** (until equal in size)

Plicní surfaktant

- Komplexní směs **lipidů a proteinů** na povrchu alveolů (tedy rozhraní kapalná a plynová 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 pozdě v průběhu gestace (od 28. ttg)
 - ovlivněno hormony vč. glukokortikoidů (taky thyroxin a prolaktin)
 - porucha maturace plic u předčasně narozených novorozenců
 - inhibice inzulinem
 - riziko u matek diabetiček vč. GDM



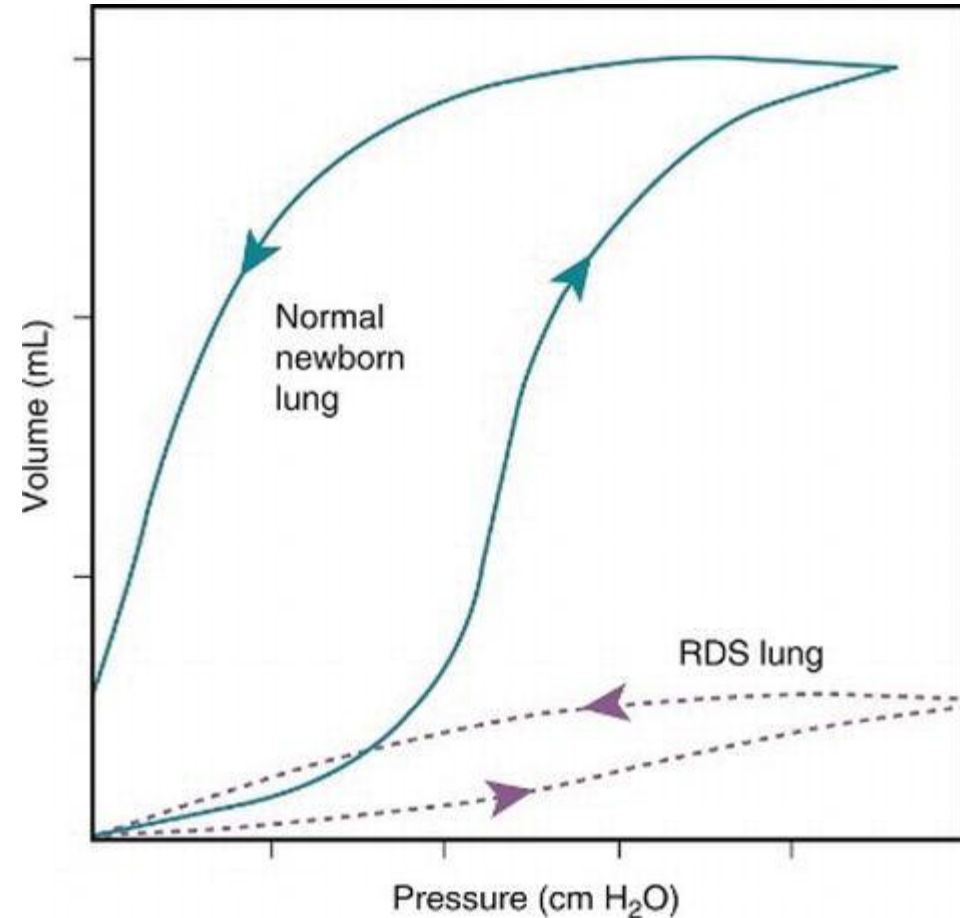
Pulmonary surfactant adsorption to the interface and surface film formation. Processes that may contribute to transport of surface active surfactant species to the interface include 1) direct cooperative transfer of surfactant from secreted lamellar body-like particles touching the interface, 2) unravelling 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)

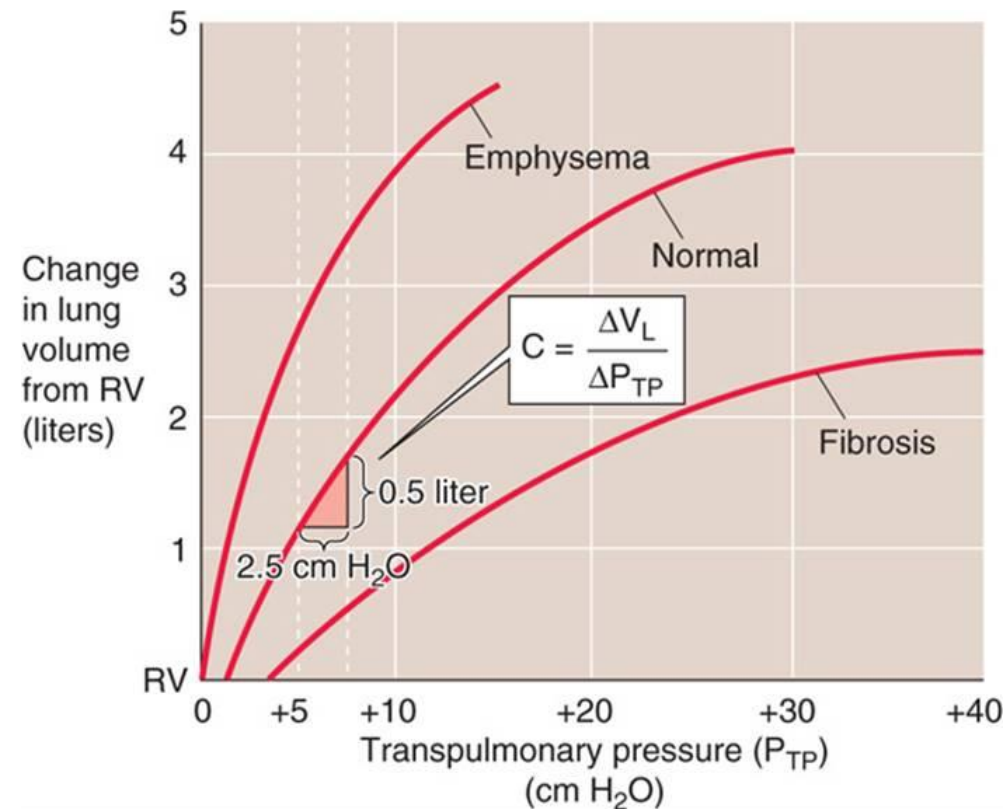


- syndrom hyalinních membrán
- léčba surfaktantem
 - vepřový nebo modifikovaný hovězí
 - sterilní
 - syntetický
 - next generation
 - rekombinantní SP proteiny
- indikace: RDS
 - ARDS, aspirace, ... slabší evidence



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 kyfoslóza
 - 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

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

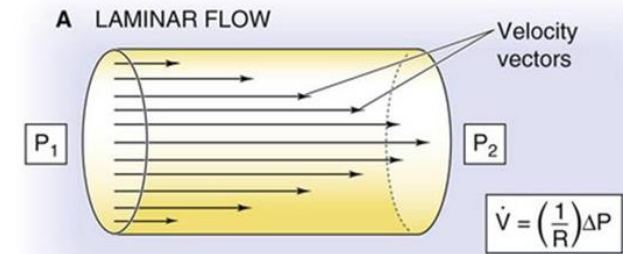
Ohm's Law

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

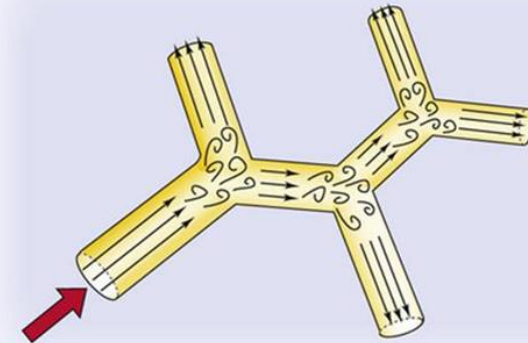
$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8nl}$

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

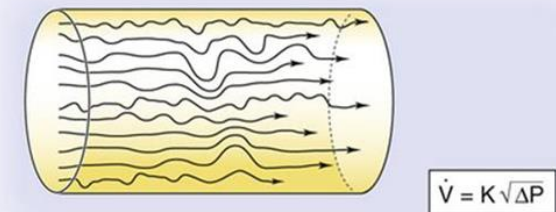
- Překonání zvýšené rezistence vyžaduje **usilovný výdech** – proč



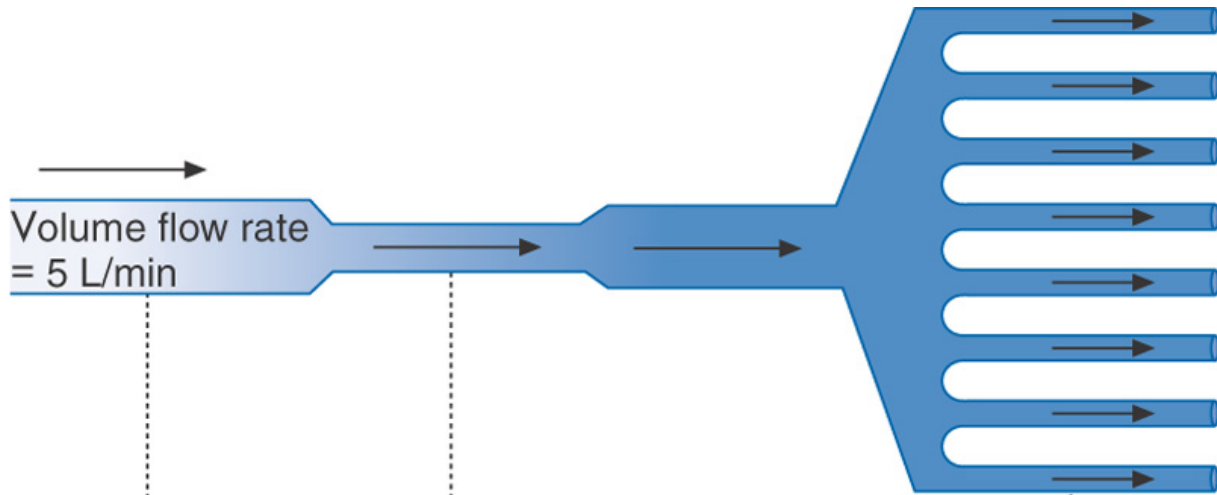
B TRANSITIONAL FLOW



C TURBULENT FLOW



Proudění vzduchu v dýchacích cestách



Volume flow rate
= 5 L/min

A

B

C

Area = 5.08 cm²

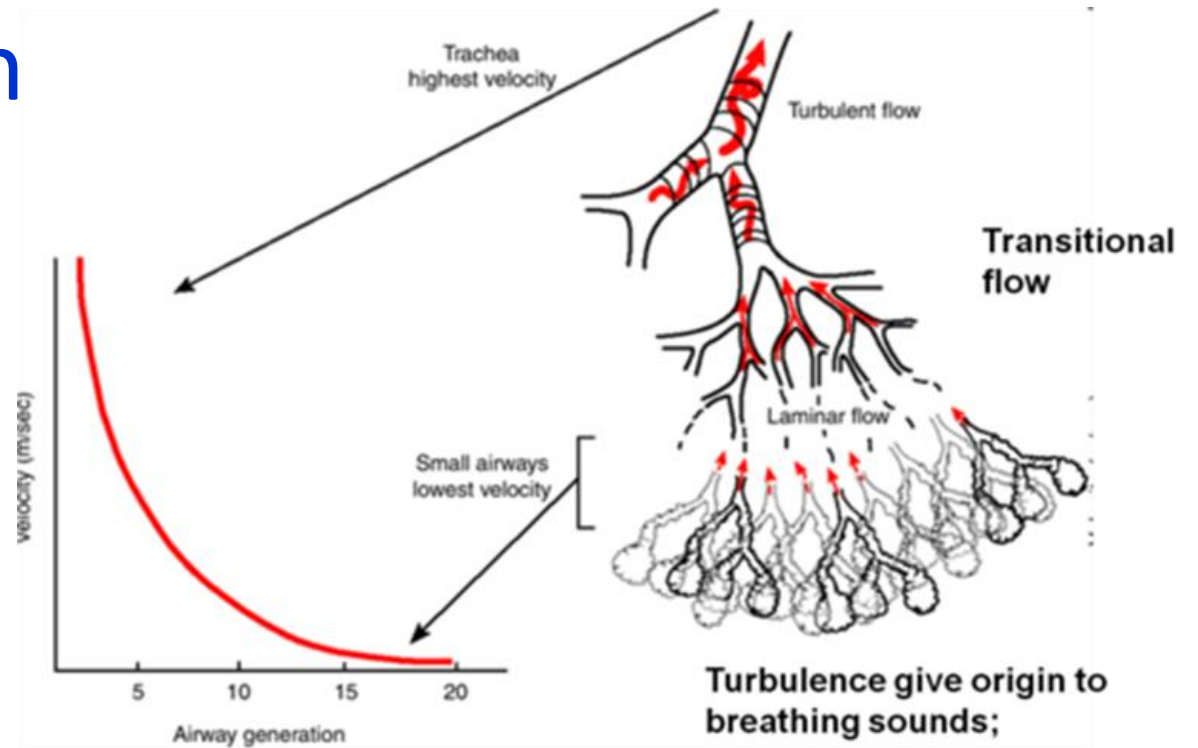
A = 25.54 cm²

A = 25.4 cm²

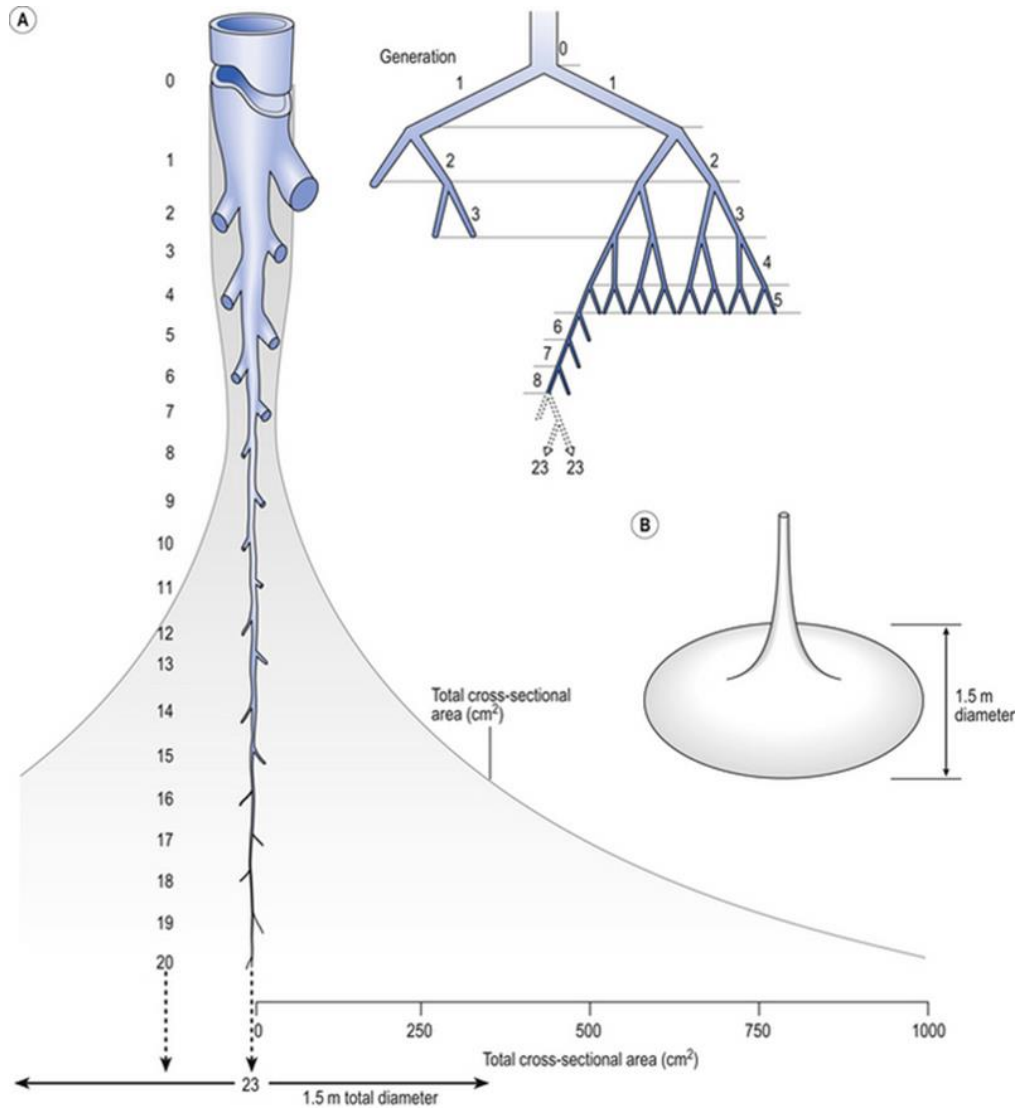
Velocity = 16.4 cm/sec $\bar{v} = 32.8$ cm/sec

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

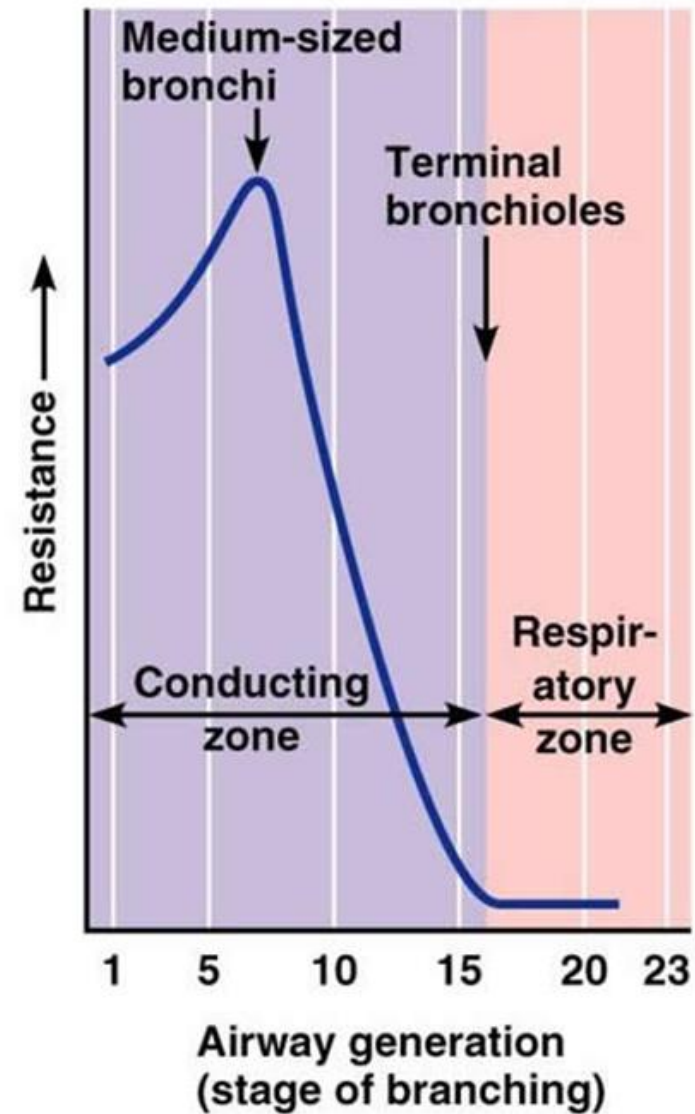
(Modified from Nave CR, Nave BC: Physics for the health sciences, ed 3, Philadelphia, 1985, WB Saunders.)



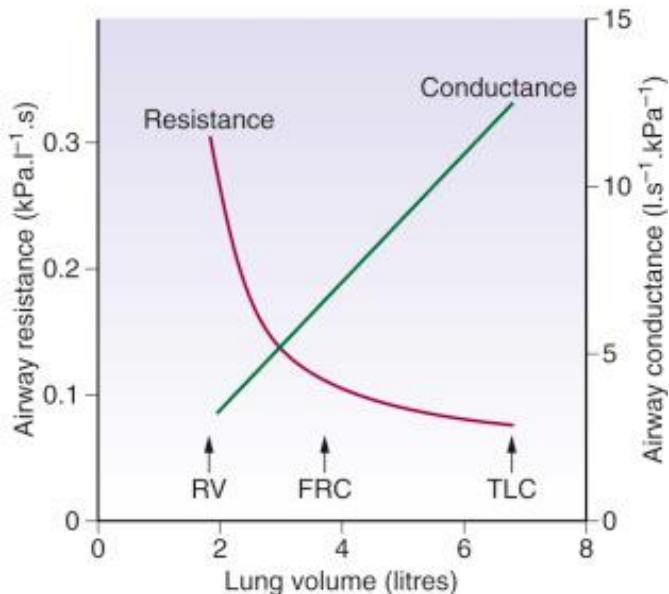
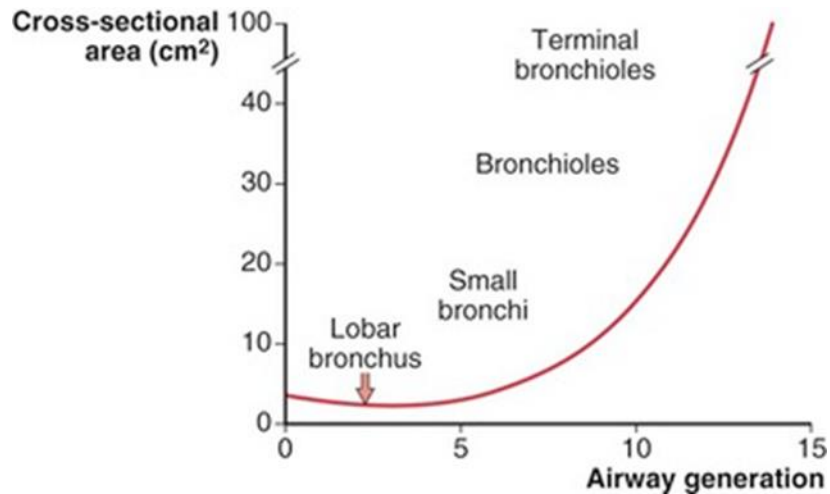
Kde je nejvyšší resistance v dýchacích cestách?



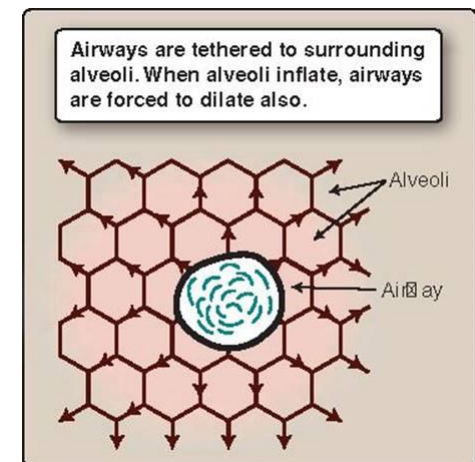
$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$



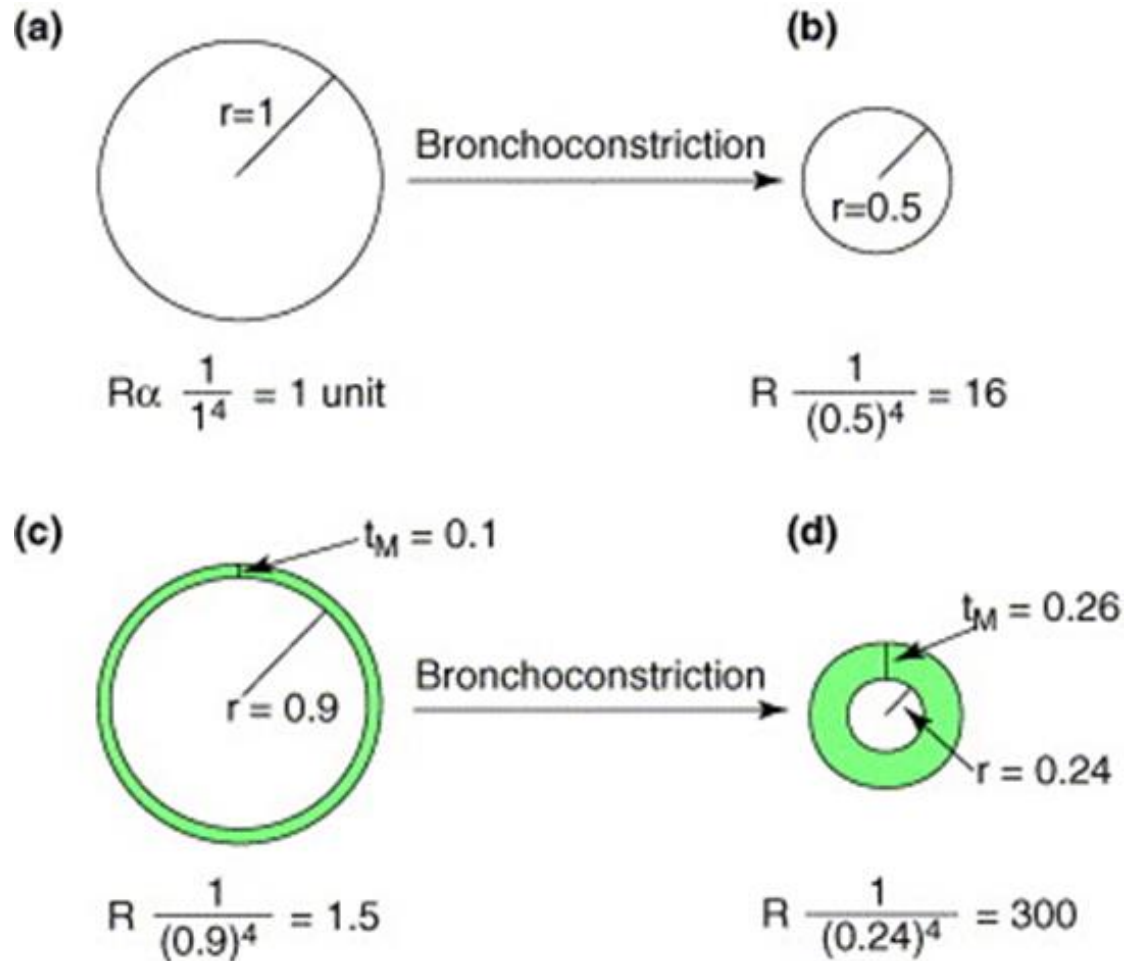
Proudění vzduchu v dýchacích cestách



- 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 „napnuté/rozpjaté“ alveoly (tj. drženy otevřené radiální trakcí)
 - viditelné při bronchoskopii
 - pacienti s obstrukcí profitují z dýchání za větších plicních objemů



Rezistence dýchacích cest – efekt změny průměru

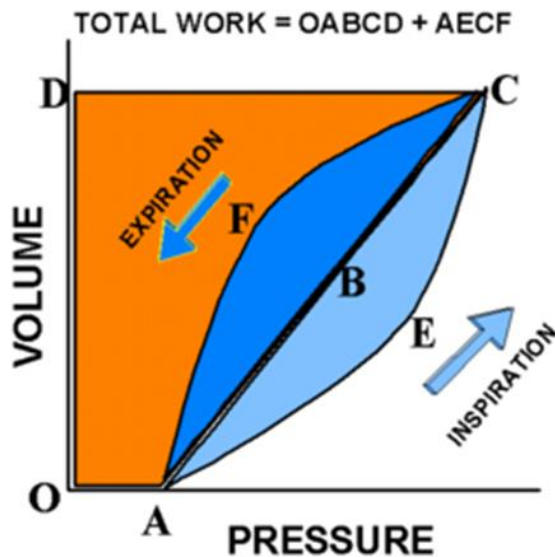
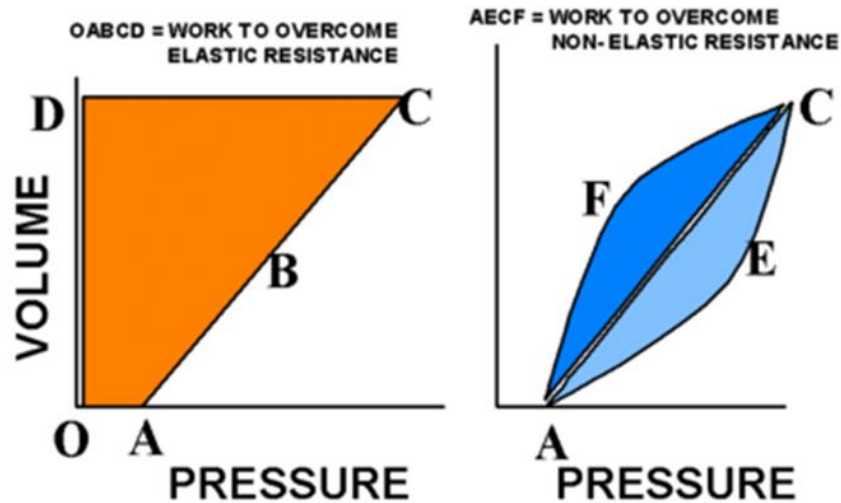


Current Opinion in Pharmacology

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

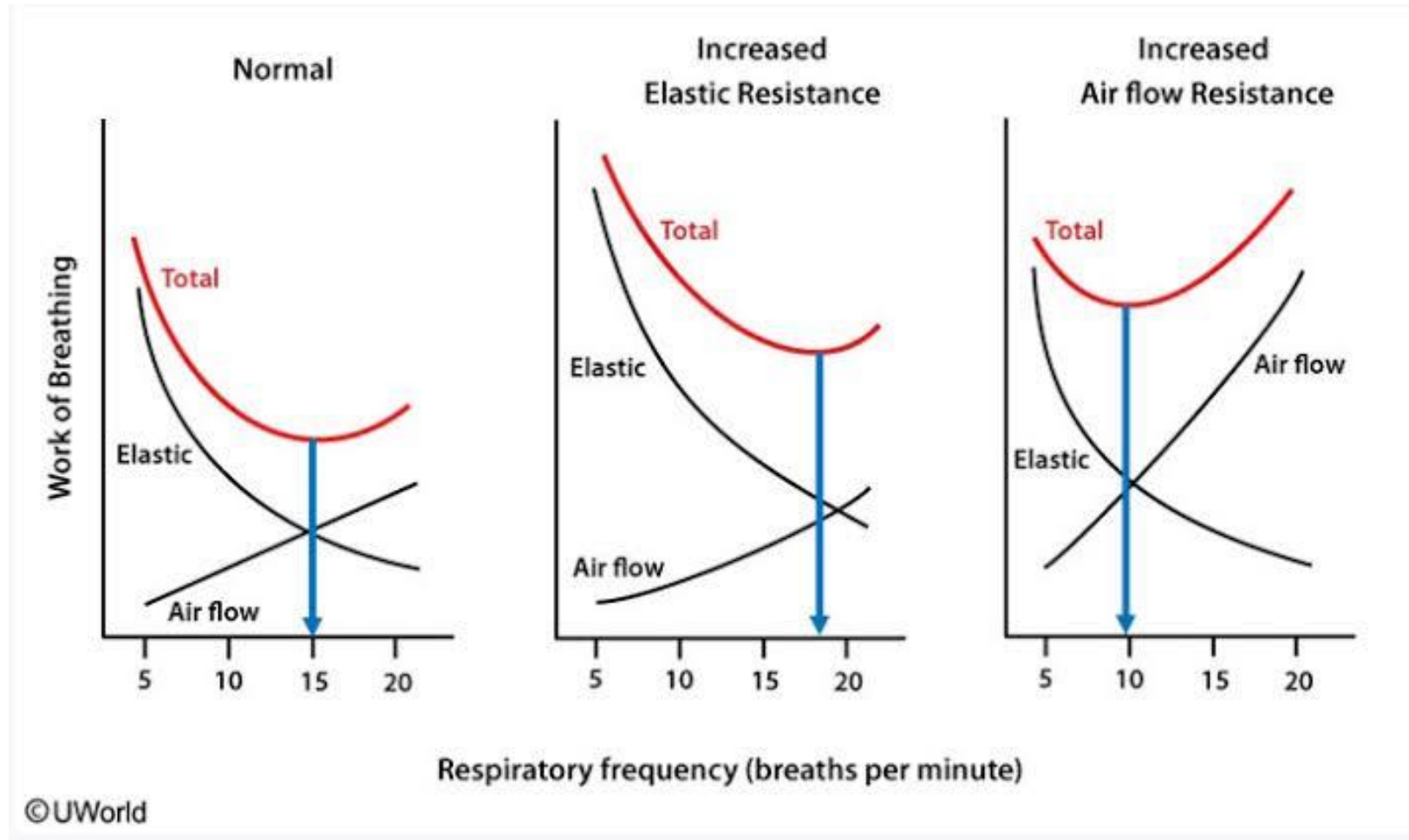
- příklad jak luminální sekret/mukus a bronchokonstrikce při astmatu mění rezistenci v dýchacích cestách
 - (a) podle Poiseuilleova zák. je rezistence k toku (R) úměrná reciproční hodnotě poloměru (r) ve čtvrté mocnině
 - (b) bez hlenu snižuje bronchokonstrikce poloměr dýchacích cest na polovinu a tím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

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 O_2
 - ale dramaticky roste při zvýšení některého z odporů (až ke 30%)
- složky **dechové práce**
 - neelastická práce
 - viskózní odpor = 7 %
 - odpor dýchacích cest = 28 %
 - 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

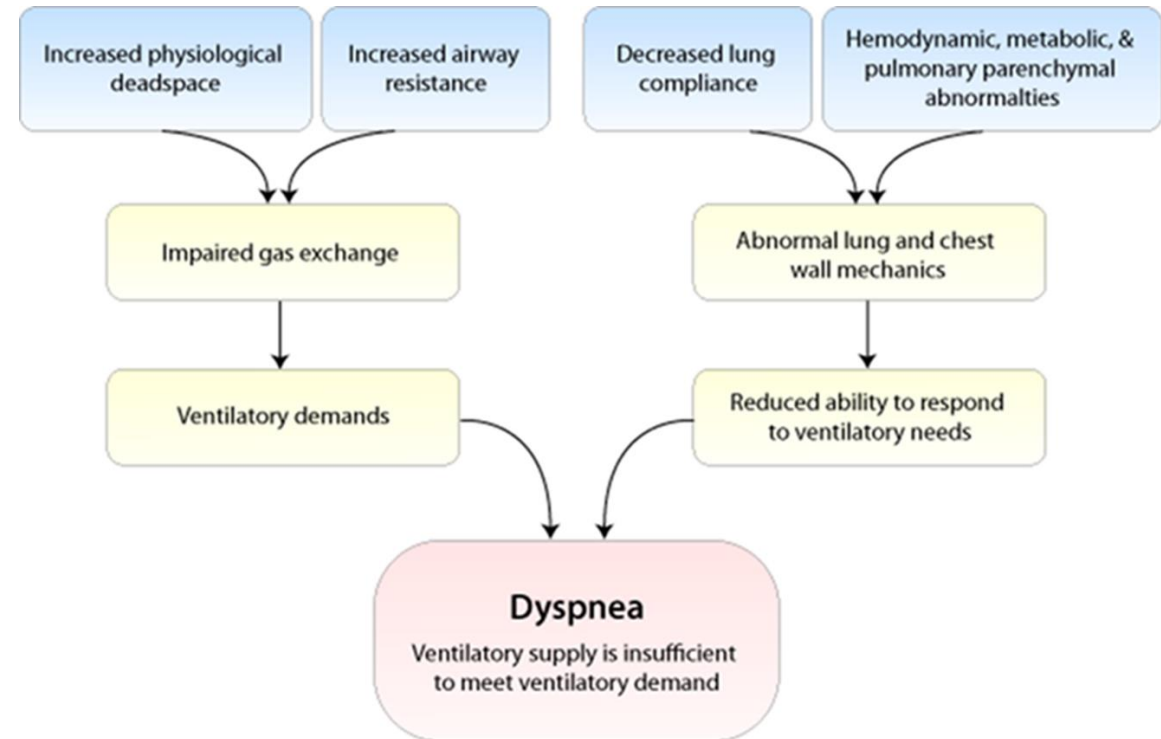
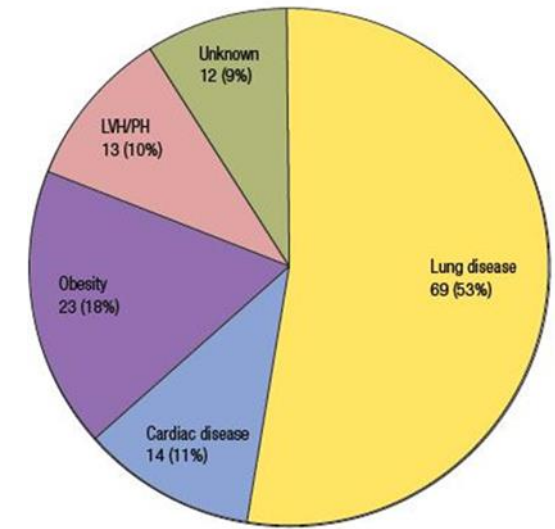
Dechová práce



Dušnost (dyspnoe)

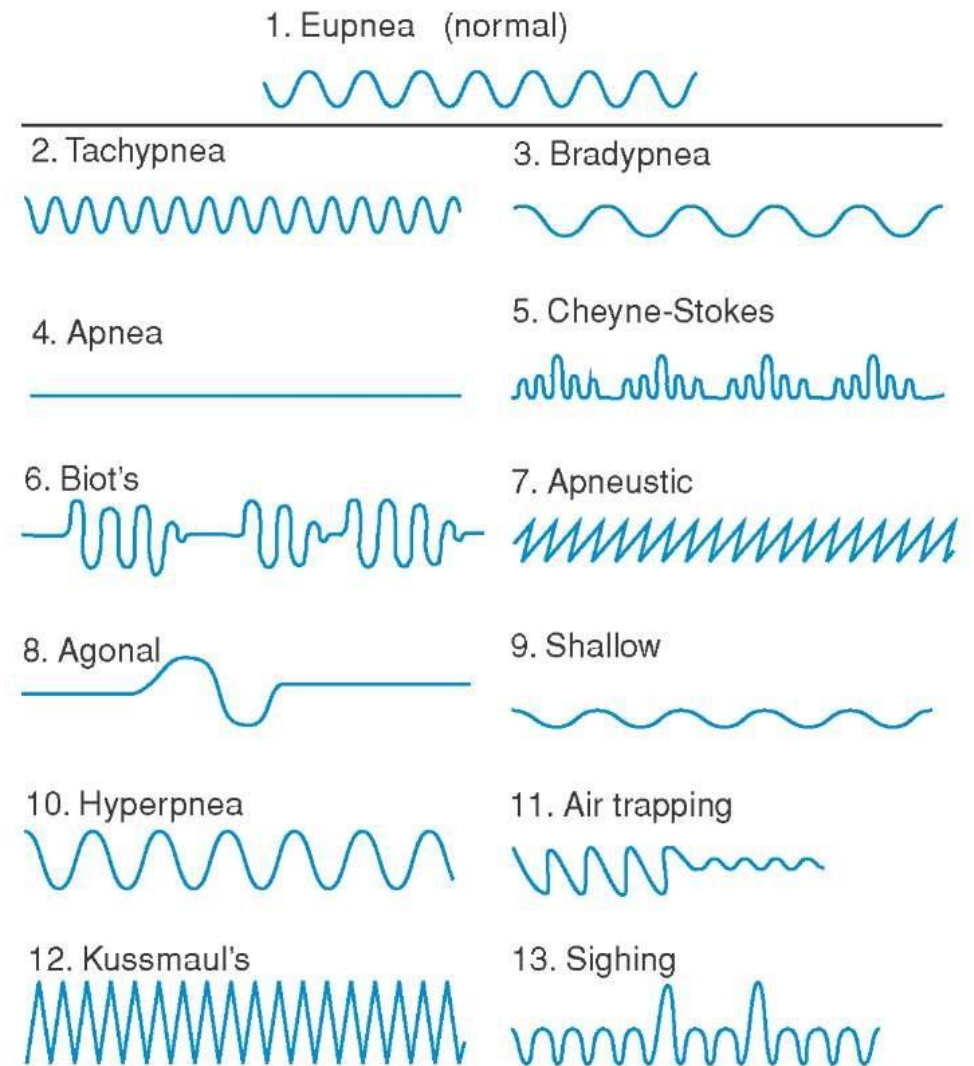
- námahová či klidová
 - při fyzické námaze je mírný stupeň dušnosti normální, patologickou se stává jen při velmi mírném stupni námahy (např. pomalá chůze)
- náhle vzniklá vs. pomalu progredující
- ortopnoe
 - zmírnění typickou polohou v sedě v předklonu – lepší práce dech. svalů a menší žilní návrat
- 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



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

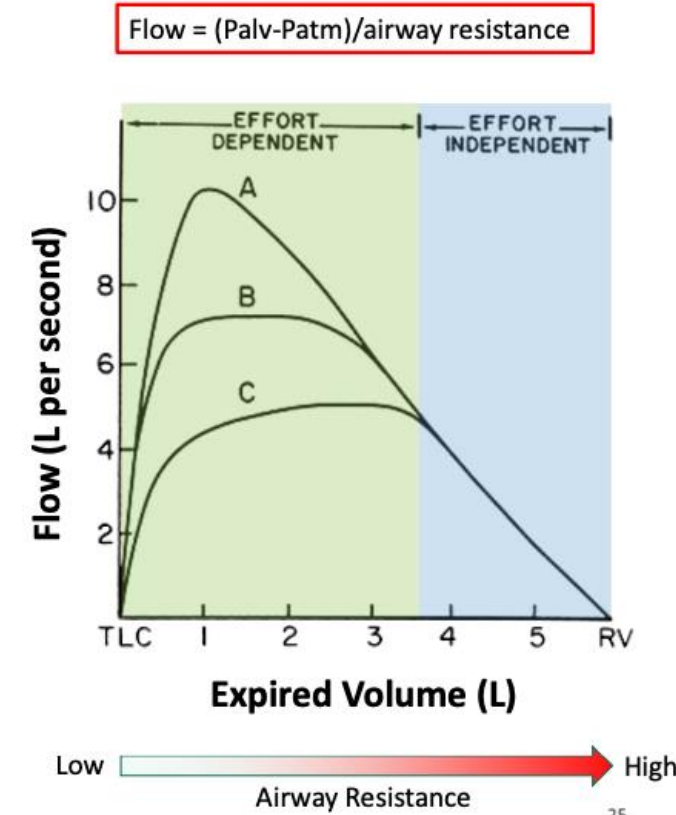
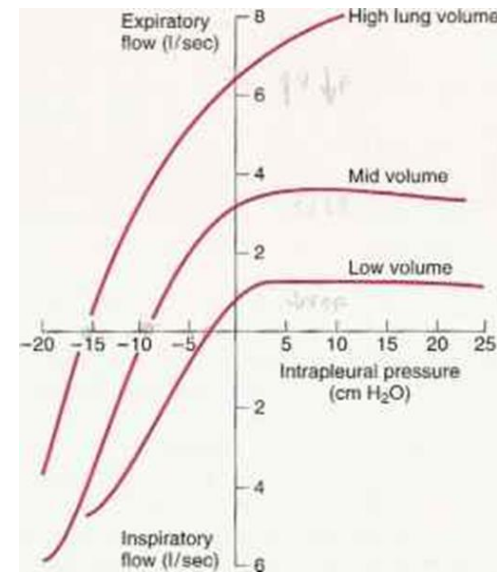
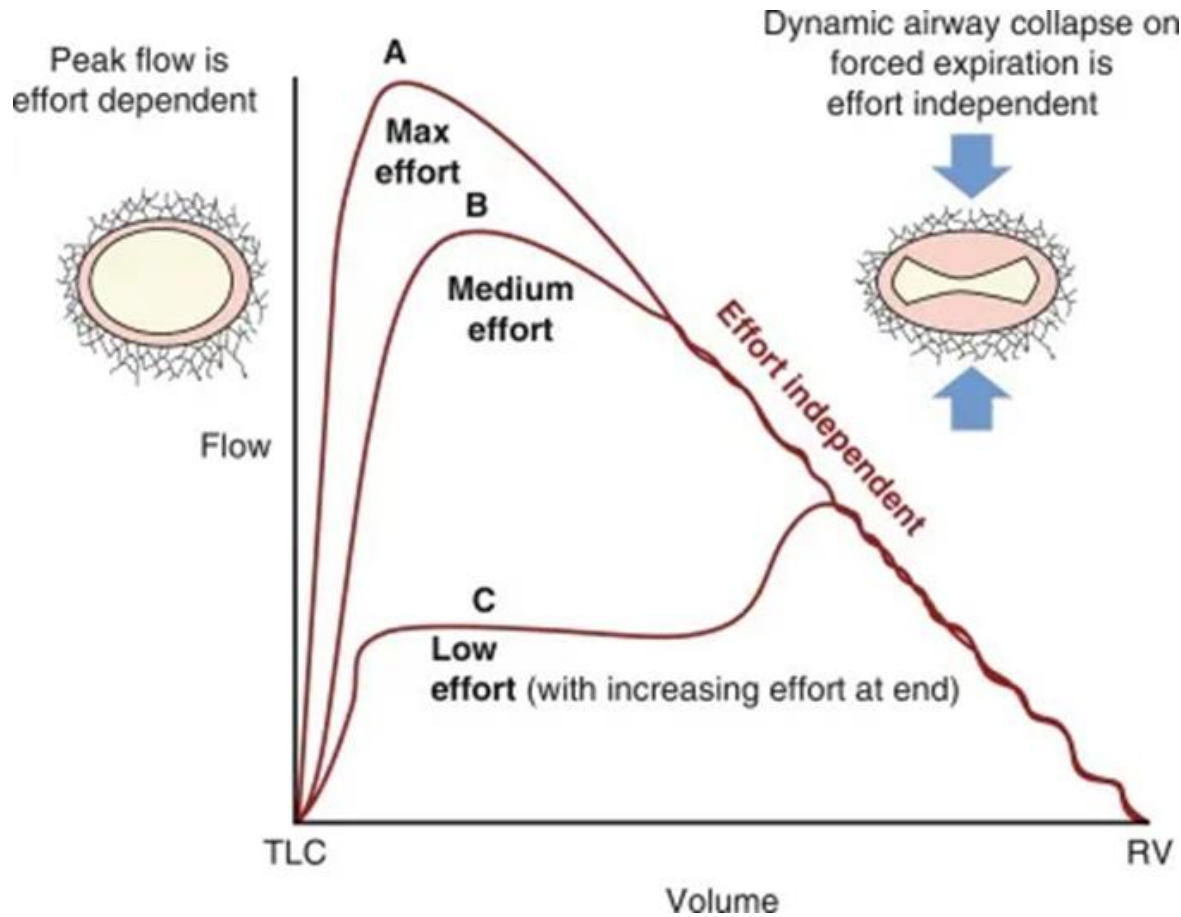




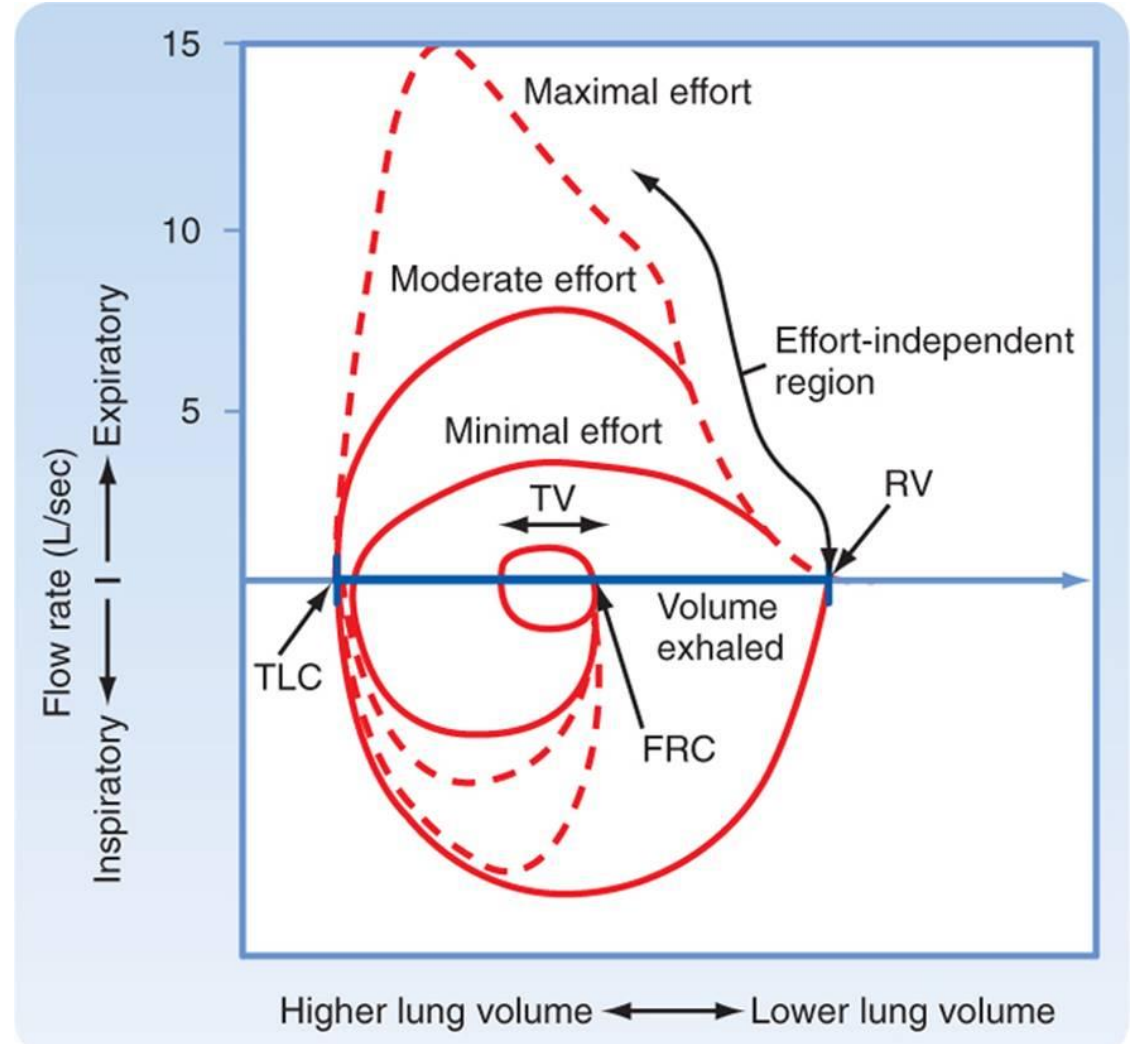
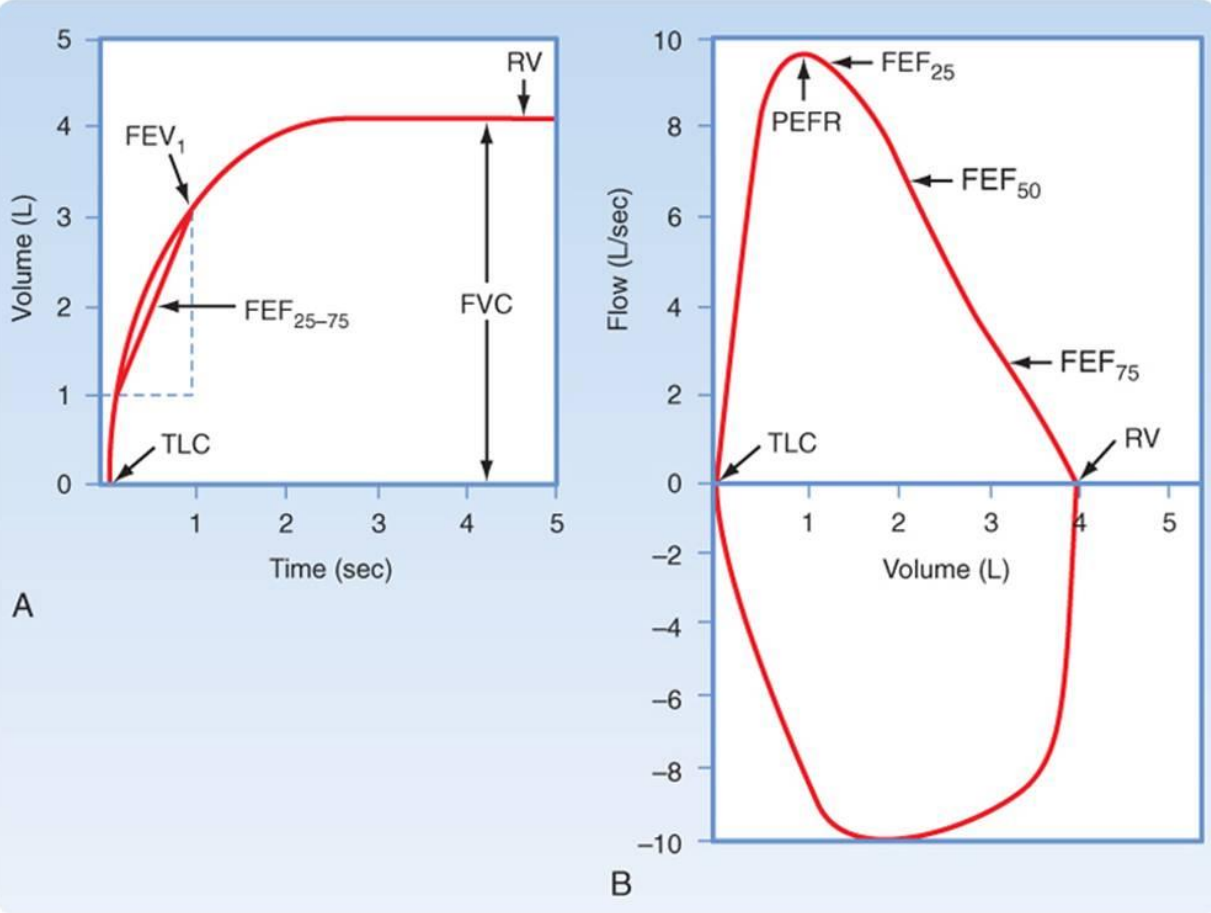
(4) DYNAMICKÁ KOMPRESSE DÝCHACÍCH CEST (BĚHEM USILOVNÉHO DÝCHÁNÍ A PŘI MNOHA PLICNÍCH ONEMOCNĚNÍ)

Rozdíl mezi klidovým a usilovným výdechem

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

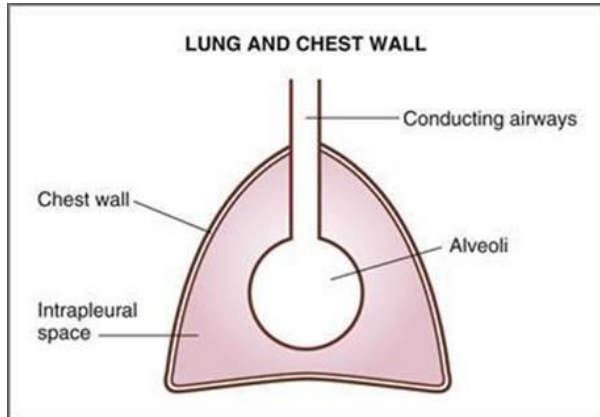


Flow-volume loop: peak inspiratory and initial expiratory flow rates are dependent on effort, whereas expiratory flow rates later in expiration are independent of effort



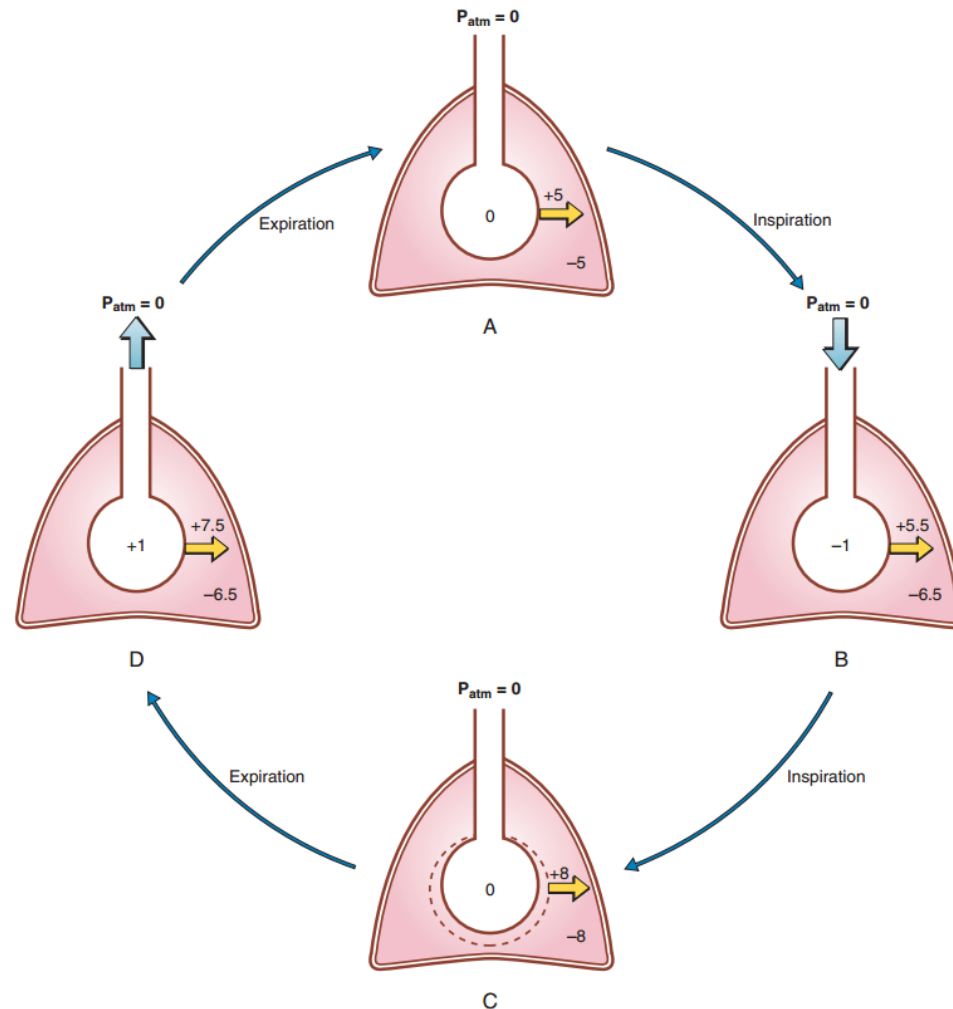
Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition. Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Mechanismus dynamické komprese při usilovném výdechu



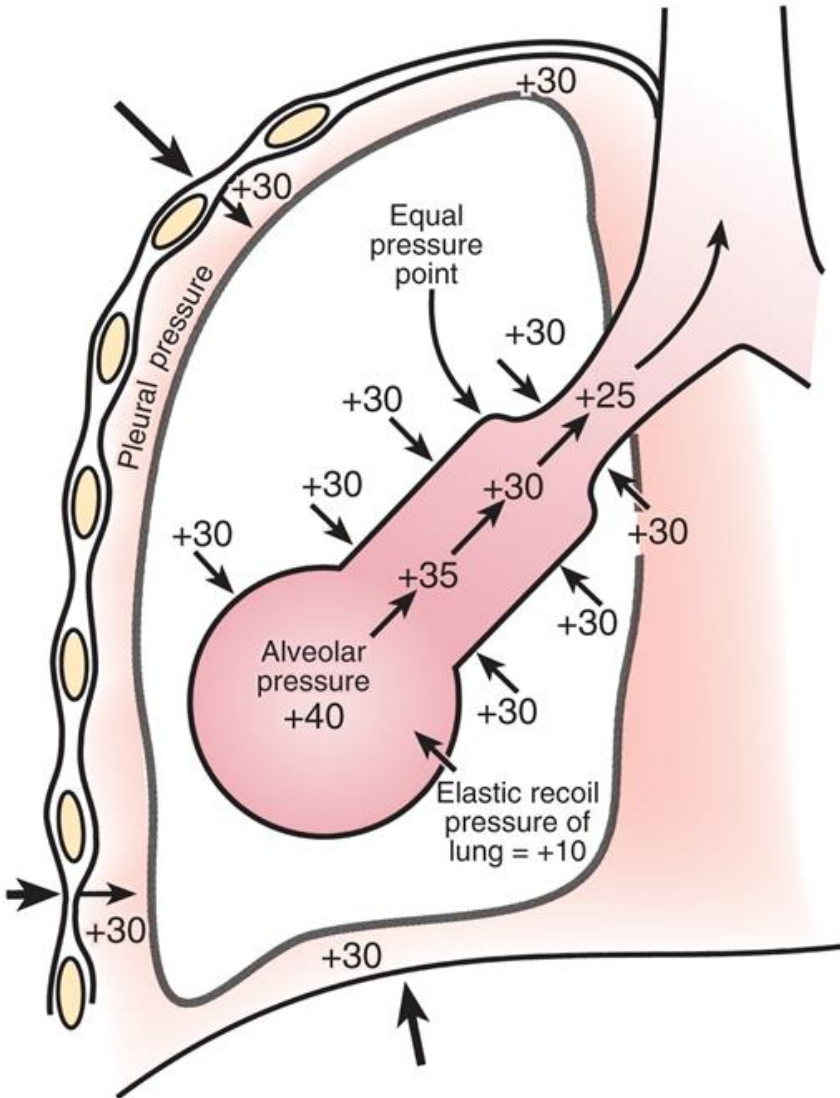
Normally, **expiration** is a passive process. Alveolar pressure becomes positive (higher than atmospheric pressure) because the elastic forces of the lungs compress the greater volume of air in the alveoli. When alveolar pressure increases above atmospheric pressure (D), air flows out of the lungs and 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.

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**.



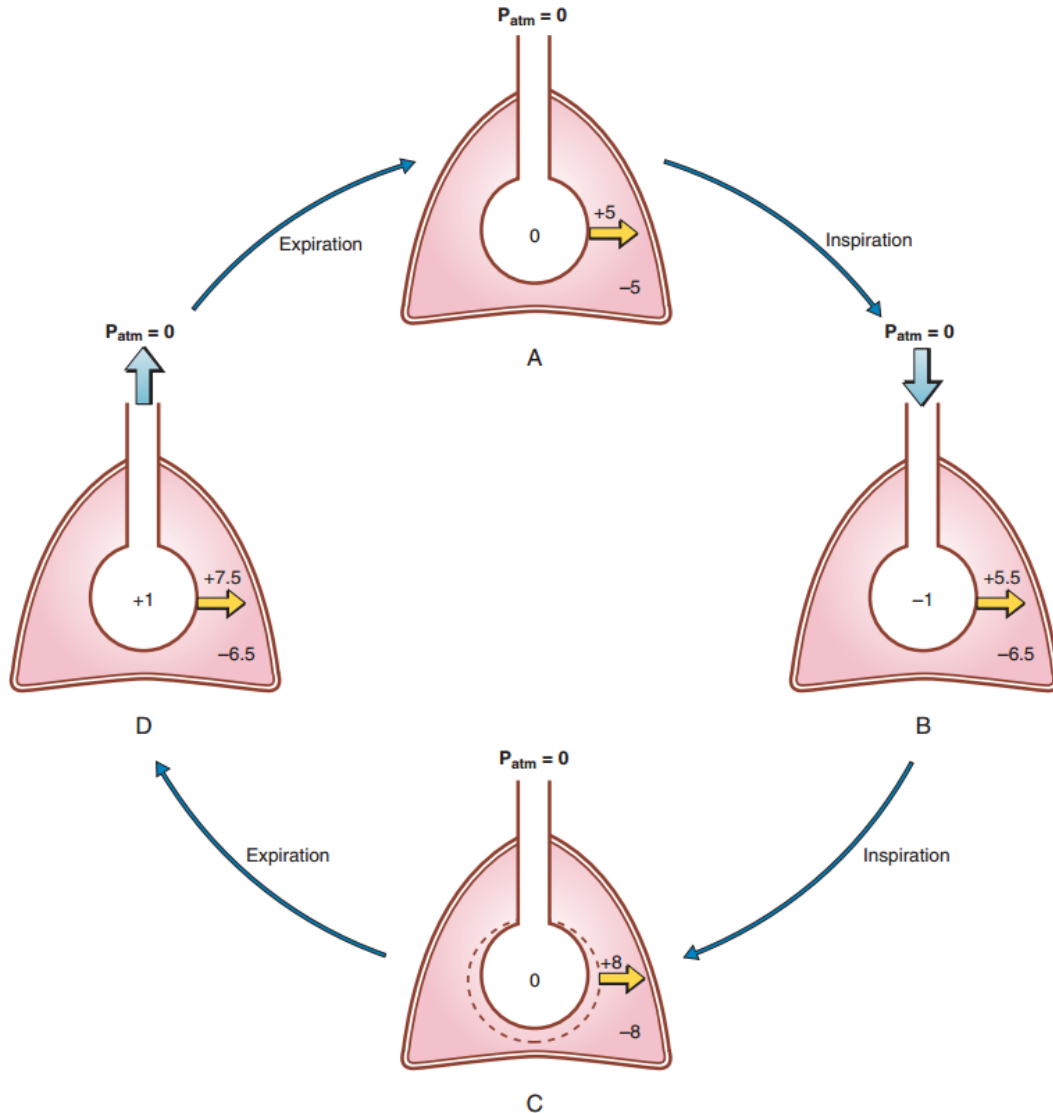
During inspiration, the diaphragm contracts, causing the volume of the thorax to increase. As lung volume increases, the pressure in the lungs must decrease. (Boyle's law) Halfway through inspiration (B), alveolar pressure falls below atmospheric pressure (-1 cm H₂O). The pressure gradient between the 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

Proč je výdechová rychlost limitována?

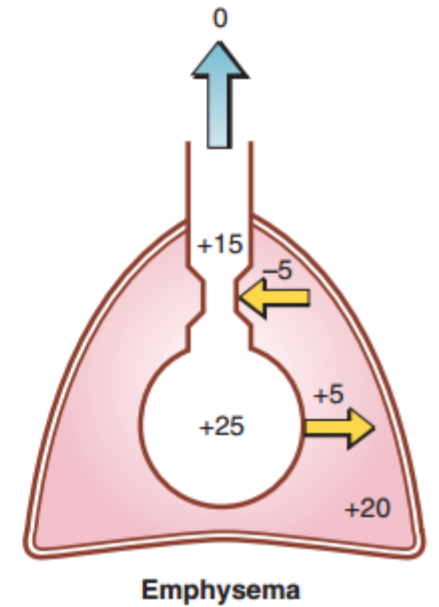
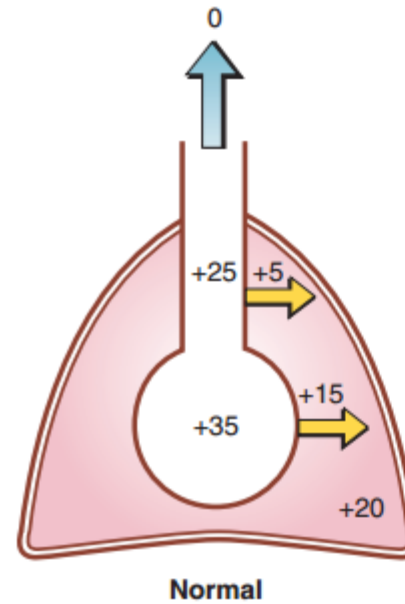


- pohyb vzduchu dýchacími cestami je vždy výsledkem **tlakových gradientů mezi alveoly a vnějším prostředím**
 - alveolární tlak (P_{ALV}) je roven elastické smrštivosti plicé (P_{EL}) plus intrapleurálnímu tlaku (P_{PL})
 - pozitivní P_{ALV} během expira a negativní během inspira
- během klidného dýchání 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 transmurální 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“**

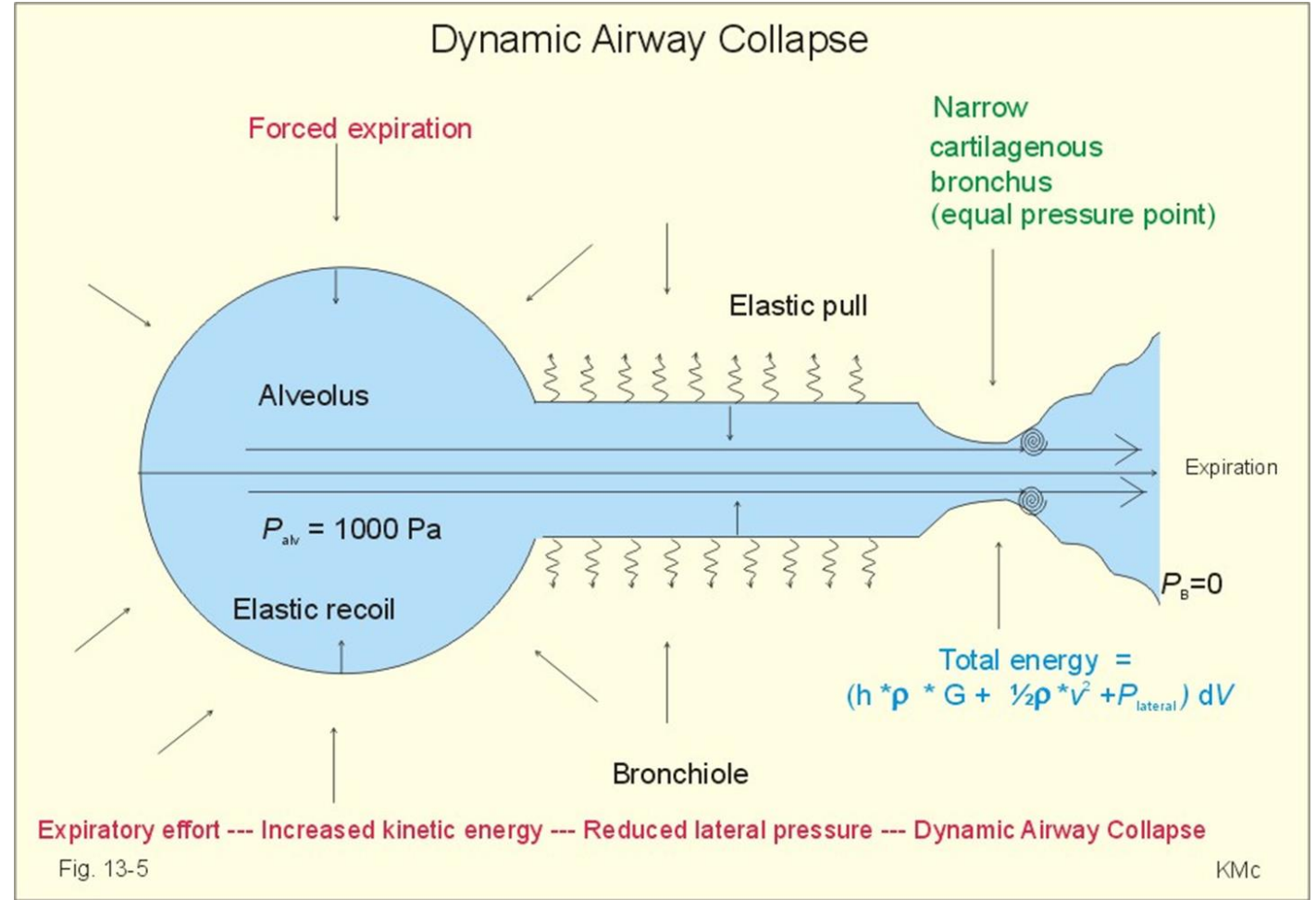
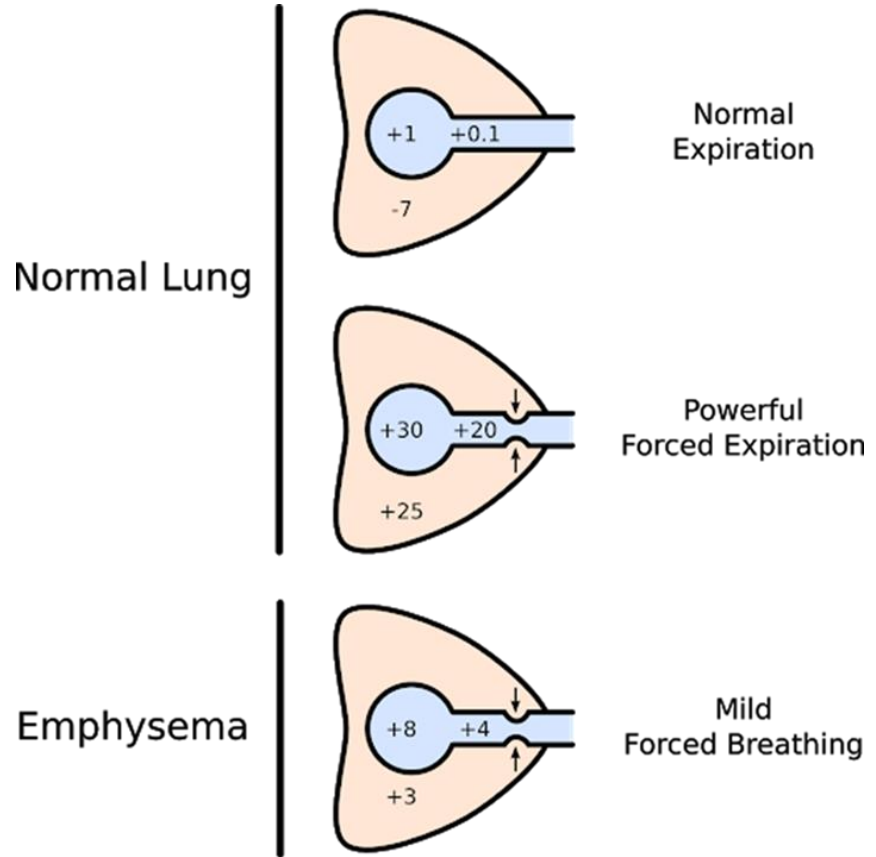
Rozdíl mezi klidovým a usilovným výdechem



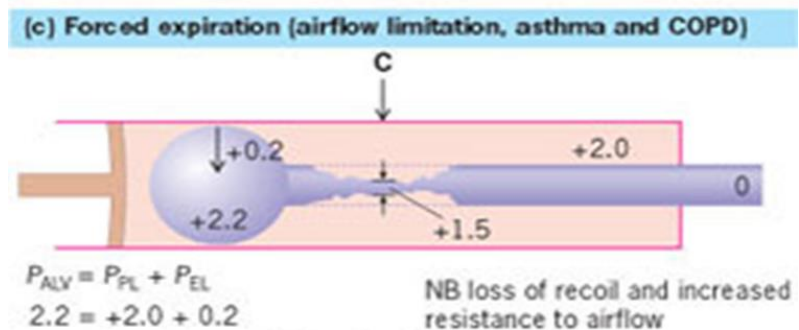
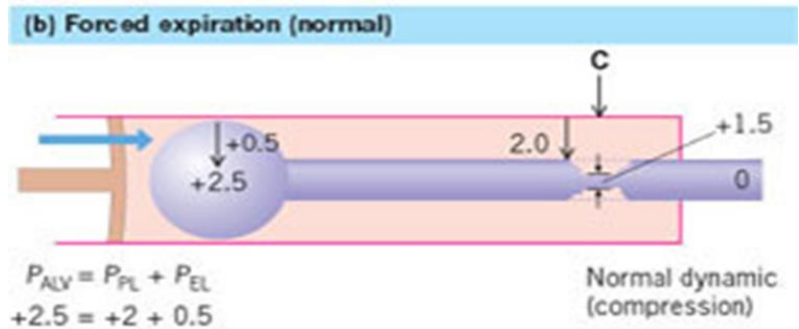
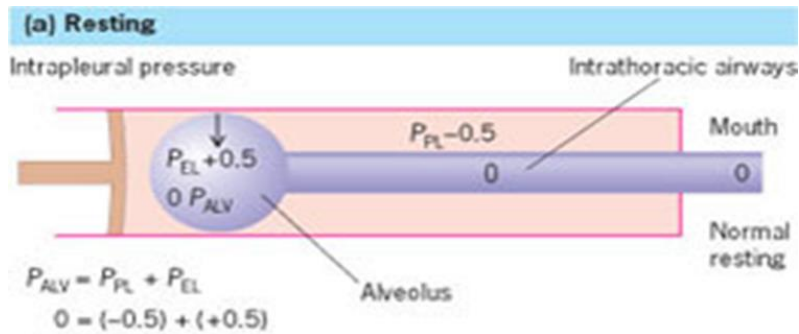
FORCED EXPIRATION



EPP a dynamické komprese/kolaps dých. cest

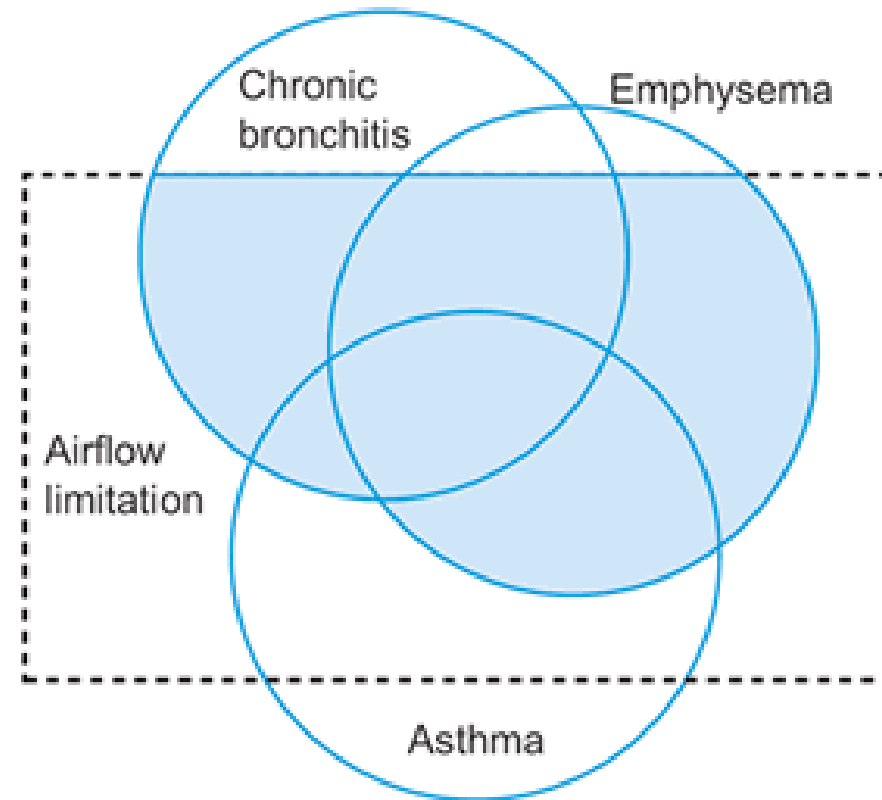


Důsledky



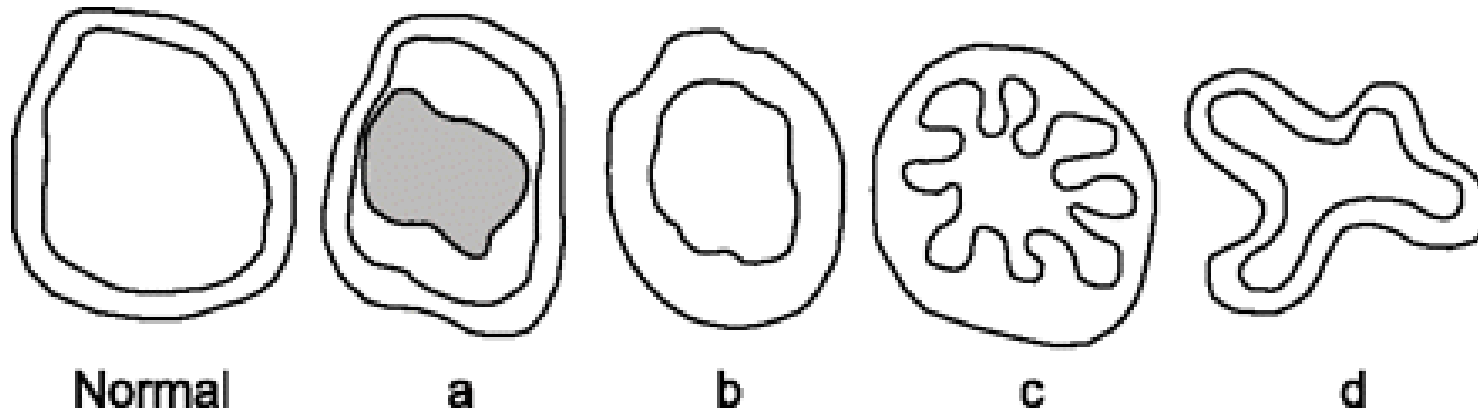
© Elsevier Science Ltd

- 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 vážne (circulus vitiosus)
- předčasné uzavírání a inspirační „otevírání“ kolabovaných cest vede k typickým hlavním a vedlejším poslechoвым nálezům
- význam PEEP ventilace



(5) PŘÍKLADY OBSTRUKČNÍCH NEMOCÍ

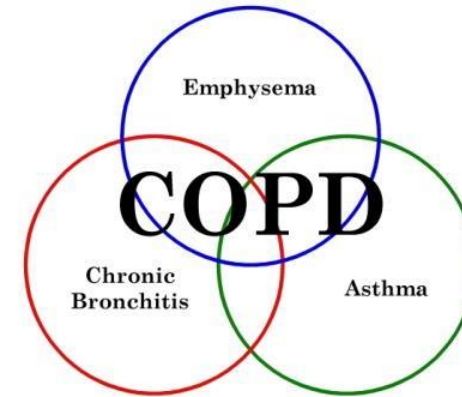
Mechanismy obstrukce dýchacích cest



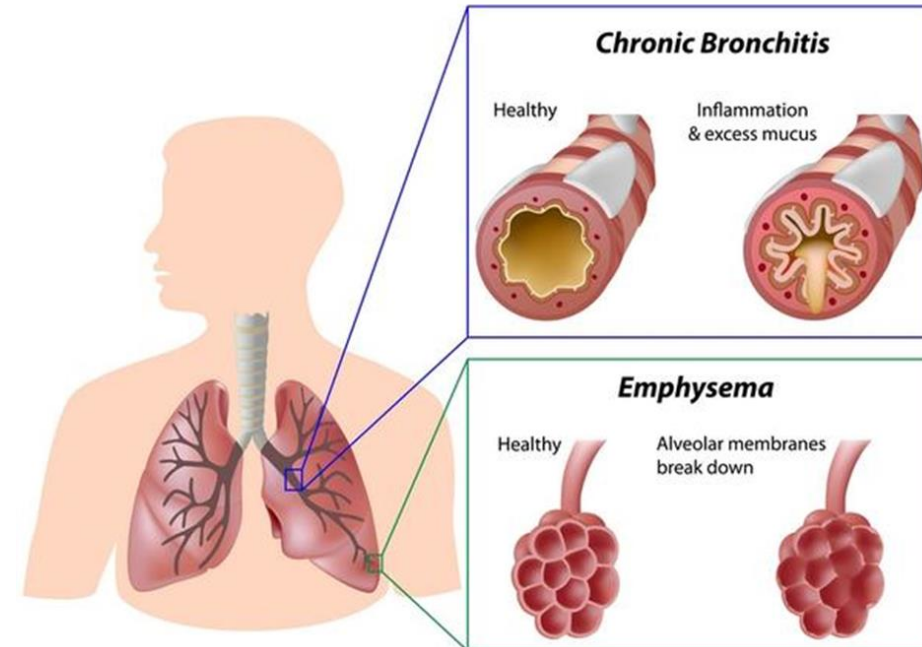
- Zúžení dýchacích cest může nastat v důsledku:
 - a) kumulace **hleny**, sekretu či jiného materiálu v lumen dýchacích cest
 - b) ztluštění stěny dýchacích cest (**hypertrofie**)
 - c) zkrácení hladkých svalů okolo ve stěně dýchacích cest (**bronchokonstrikce**)
 - d) kolaps stěny dýchacích cest při ztrátě kontaktů (**emfyzém**)

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- CHOPN není pouze plicní choroba, nýbrž systémově se projevující syndrom
 - CHOPN má **plicní** a **systémovou komponentu**
- definice plicní komponenty CHOPN:
 - **trvalá bronchiální obstrukce**, který není plně reverzibilní, obvykle progreduje a je spojena s abnormální zánětlivou odpovědí na škodlivé částice a plyny
 - bronchiální obstrukce u CHOPN je způsobena individuálně rozdílnou kombinací
 - **chronické bronchitidy** (s excesivní produkcí respiračního sekretu)
 - **plicního emfyzému** (tj. destrukce plicního parenchymu)
 - obstrukční bronchiolitidy (s obstrukcí malých dýchacích cest)
- systémová komponenta zahrnuje
 - **změny plicní vaskulatury**
 - **hypoxickou hypoxii**



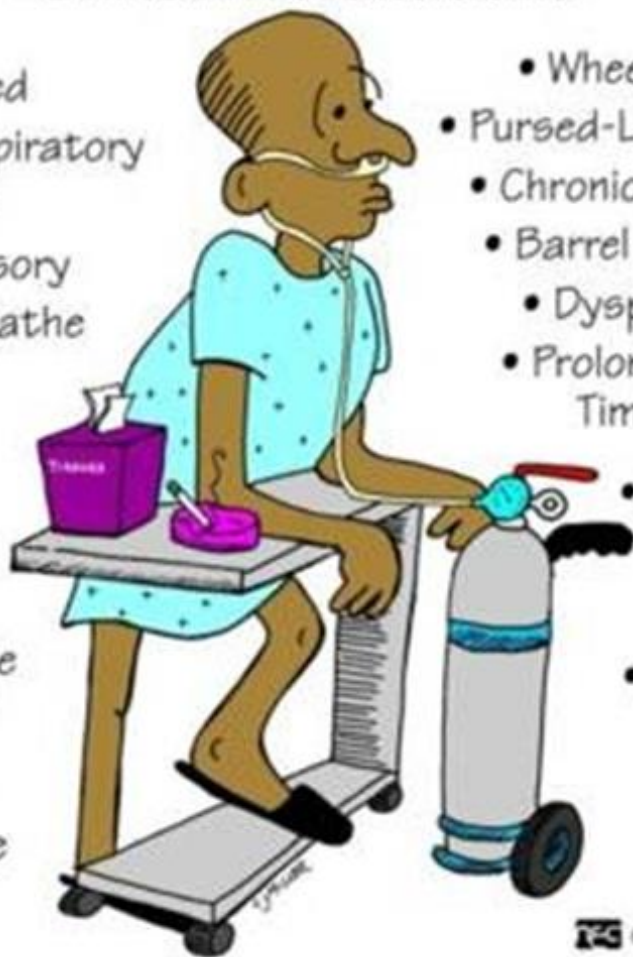
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)



COPD

CHRONIC AIRFLOW LIMITATION
"EMPHYSEMA AND CHRONIC BRONCHITIS"

- Easily Fatigued
- Frequent Respiratory Infections
- Use of Accessory Muscles to Breathe
- Orthopneic



- Wheezing
- Pursed-Lip Breathing
- Chronic Cough
- Barrel Chest
- Dyspnea
- Prolonged Expiratory Time

- Bronchitis - Increased Sputum

- Digital Clubbing

- Cor Pulmonale (Late in Disease)

- Thin in Appearance

Stage I: Mild

Spirometry shows mild airflow limitation ($FEV_1 \geq 80\%$ predicted; $FEV_1/FVC < 0.70$). Primary symptoms are chronic cough and sputum production

Stage II: Moderate

Spirometry shows a worsening airflow limitation ($FEV_1 \geq 50\%$ and $< 80\%$ predicted; $FEV_1/FVC < 0.70$). Patients often experience dyspnea, which may interfere with their daily activities.

Stage III: Severe

Spirometry shows severe airflow limitation ($FEV_1 \geq 30\%$ and $< 50\%$ predicted; $FEV_1/FVC < 0.70$). Symptoms of cough and sputum production typically continue, dyspnea worsens, and repeated exacerbations occur.

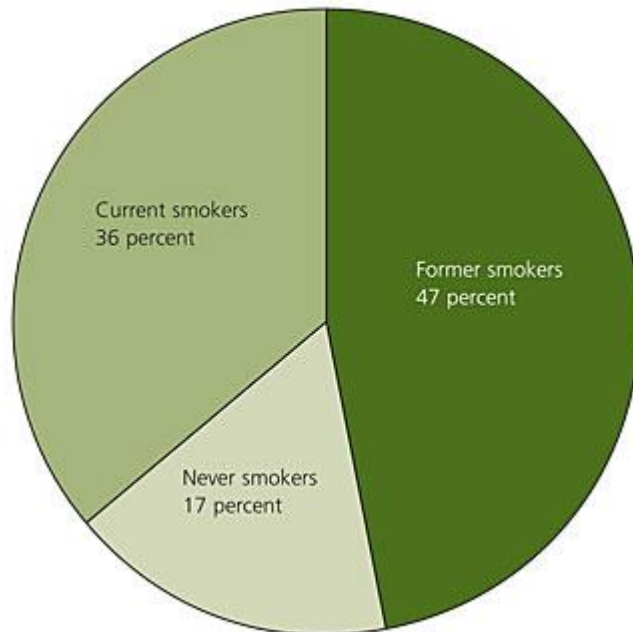
Stage IV: Very Severe

Spirometry shows very severe airflow limitation ($FEV_1 < 30\%$ predicted or $FEV_1 < 50\%$ predicted; $FEV_1/FVC < 0.70$ plus chronic respiratory failure). Complications such as respiratory failure or heart failure may develop.

1. Rodriguez-Roisin R, Anzueto A, Bourbeau J, et al; GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Web site: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l1=2&l2=1&intId=2003>. Accessed March 8, 2010.

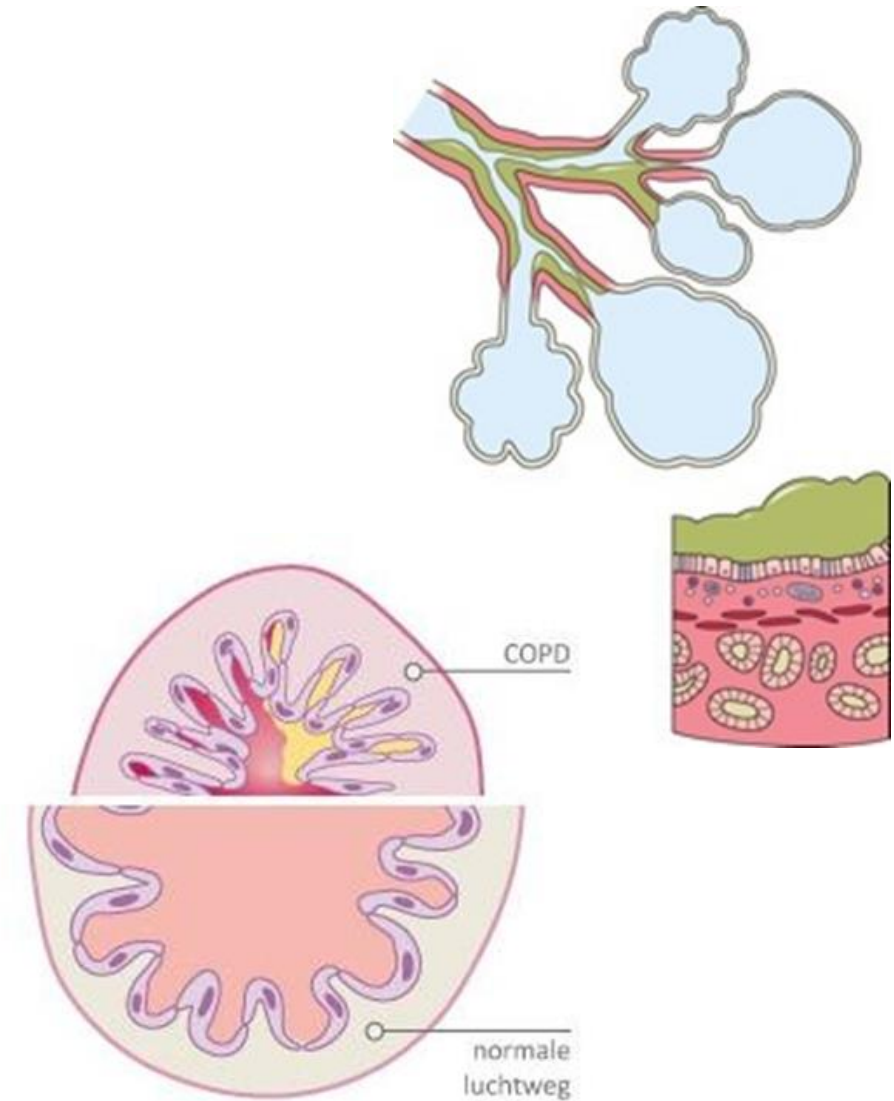
COPD

- CHOPN je jednou z nejčastějších chronických nemocí a zároveň jednou z nejčastějších příčin mortality v celosvětovém měřítku
 - 4. místo v pořadí nejčastějších příčin úmrtí v zemích s vysokou prevalencí kouření
 - po IM, nádorech a CMP
- **85-90% nemocných CHOPN jsou kuřáci**
 - incidence vyšší až 20x u kuřáků v porovnání s nekuřáky
 - efekt prostředí (kvalita ovzduší) hraje významnou roli
 - genetika



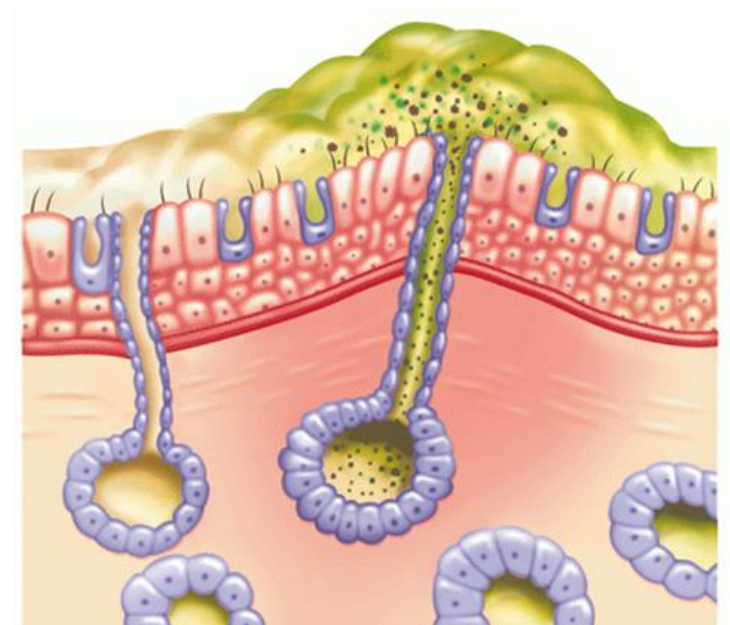
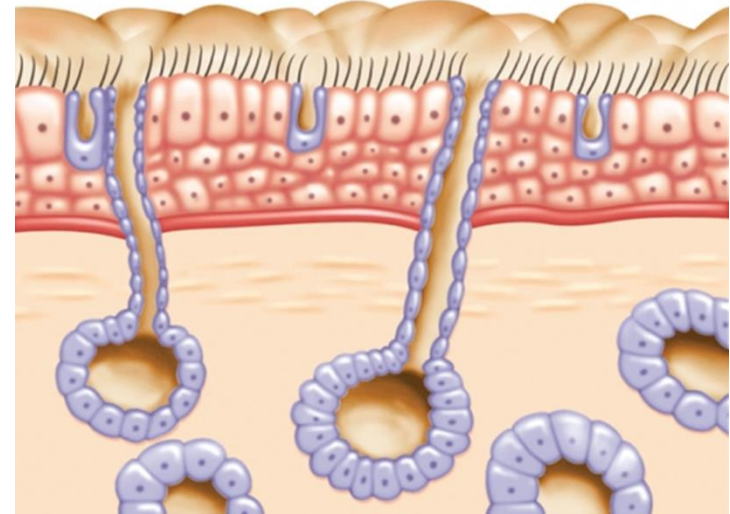
Chronic bronchitis ($\varnothing > 2\text{mm}$) and bronchiolitis ($\varnothing < 2\text{mm}$)

- symptomatická definice
 - produktivní kašel s expektorací sputa po většinu dnů během tří a více měsíců v roce, a to za podmínky, že se tento stav opakuje nejméně dva následující roky a není vysvětlitelný jinou příčinou
- avšak pacienti typicky dlouho trpí pouze **chronickou bronchitidou** bez obstrukce a teprve po delší době u nich vznikne **bronchiální obstrukce** (tj. CHOPN)
 - anamnéza dlouhotrvajícího produktivního kašle velmi často předchází vzniku a rozvoji CHOPN, existují také nemocní s prokázanou CHOPN, u kterých nemusejí být klinické projevy chronické bronchitidy vůbec vyjádřeny
 - mnoho chronických bronchitid se však do žádného stupně CHOPN nikdy nerozvine
- přítomnost **chronické bronchiolitidy** je obligátním projevem CHOPN dominantně zodpovědným (spolu s plicním emfyzémem) za obstrukci
 - chronický perzistující zánět drobných průdušinek (průměru $\leq 2\text{ mm}$)
 - poměr mezi chronickou bronchiolitidou a plicním emfyzémem je zcela individuální



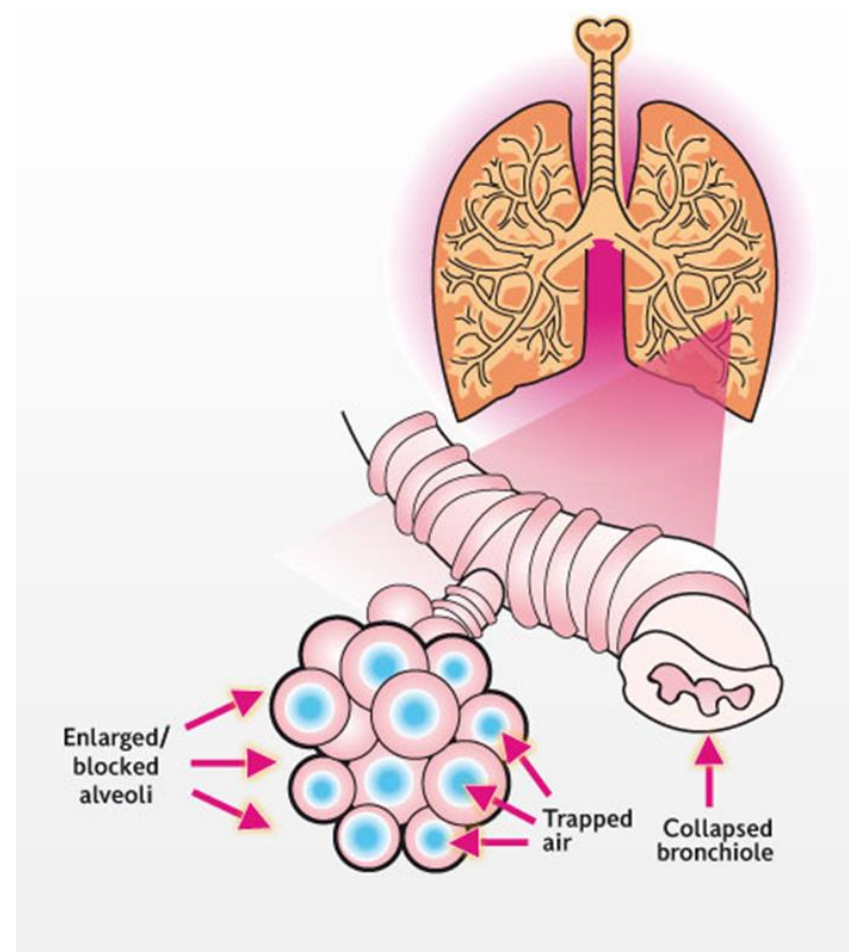
Chronic bronchitis – pathological anatomy

- pat.-anat. projev:
 - hyperplazie hlenových žlázek a pohárkových bb. ve velkých i malých dýchacích cestách
 - hyperemie a edém stěny bronchů
 - metaplazie cylindrického epitelu na dlaždicový
 - fibróza a hypertrofie svaloviny větších bronchů
- funkční důsledek: porucha mukociliárního eskalátoru a perzistující infekce
 - zánětová infiltrace
 - zejm. makrofágy a lymfocyty ve velkých dých. cestách
 - neutrofily a eosinofily v malých
- klinický důsledek: produkce sputa po většinu dní přinejmenším 3 měsíce v roce alespoň ve dvou po sobě jdoucích letech

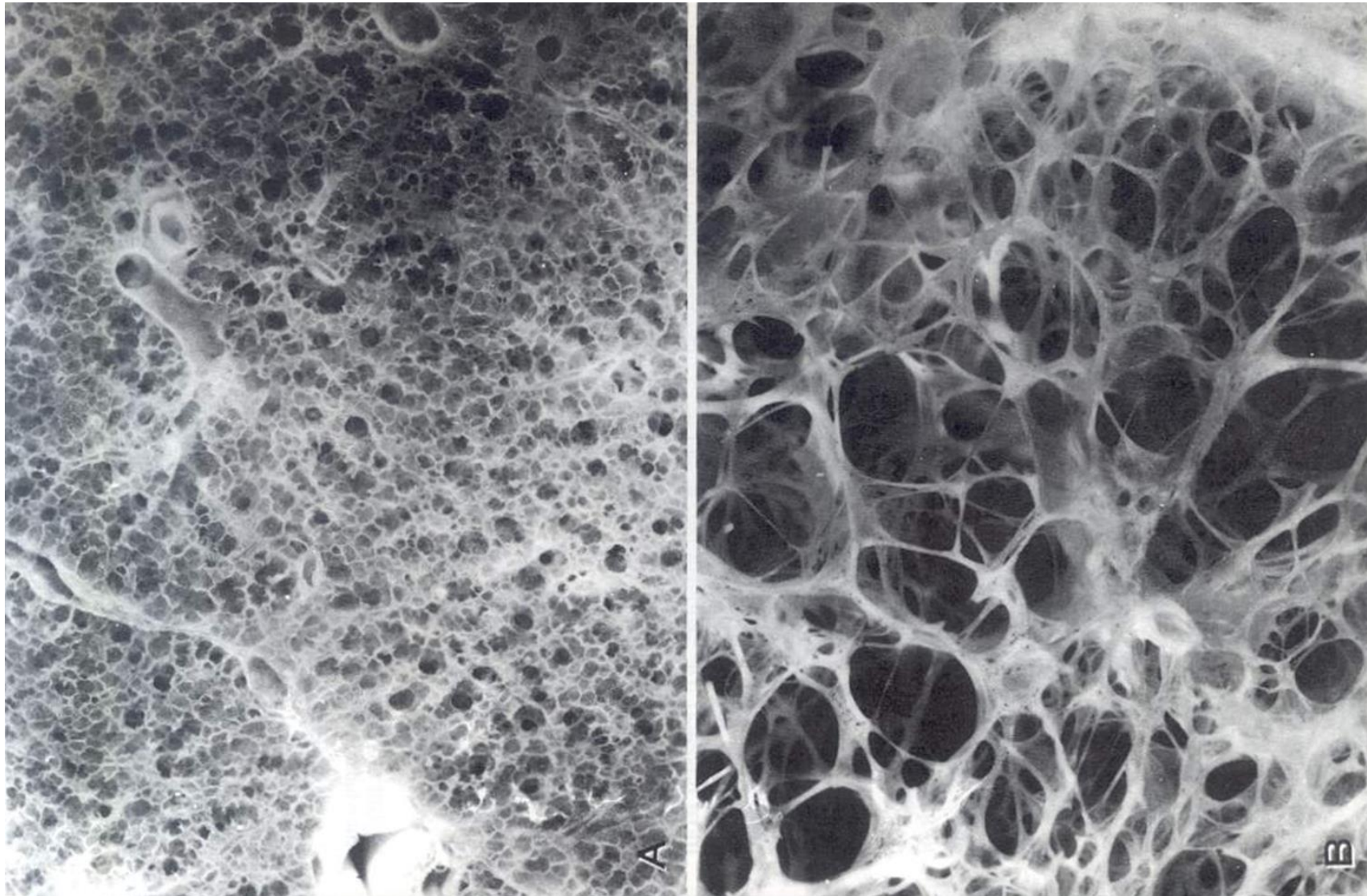


Lung emphysema

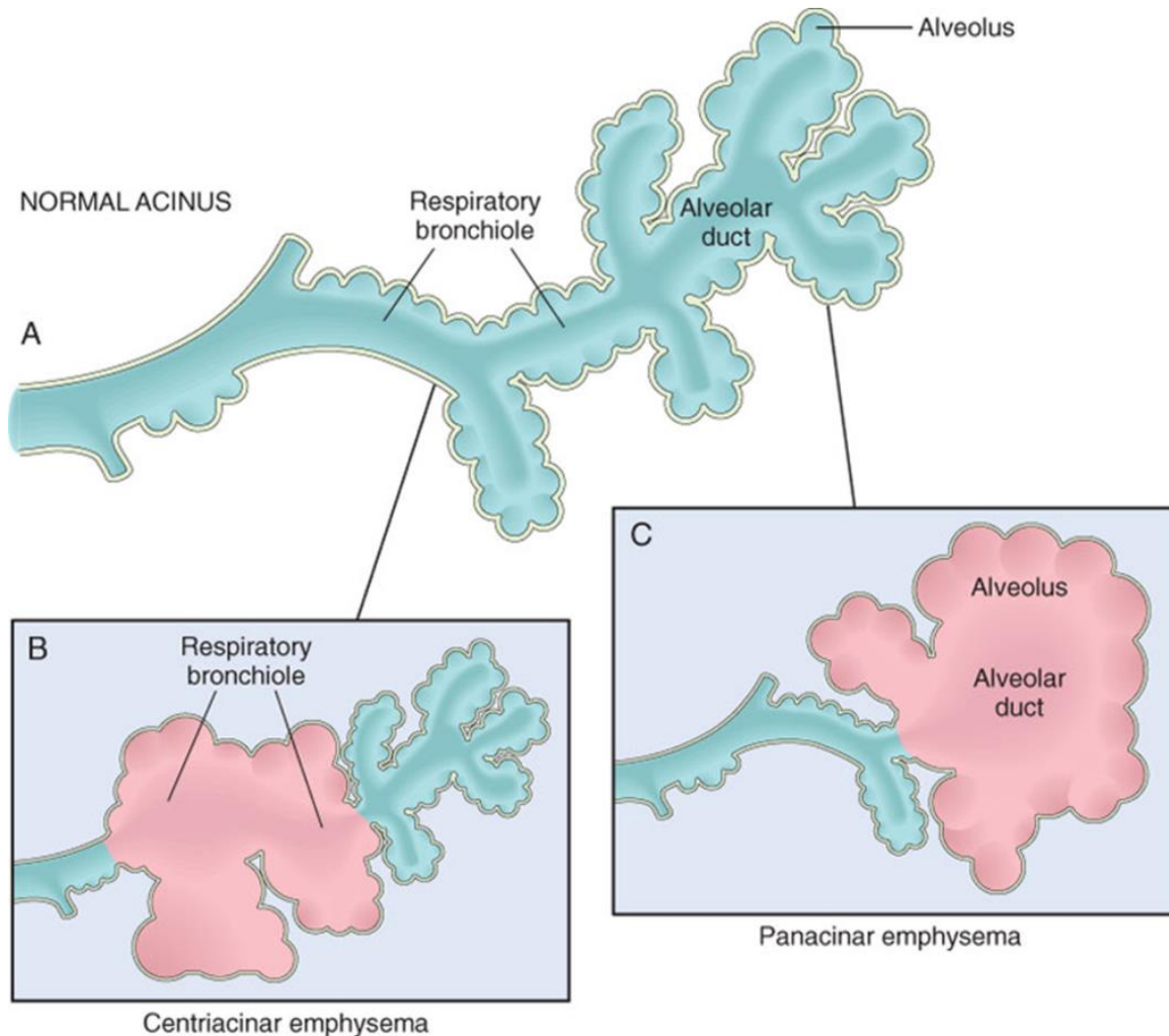
- **destrukce plicního parenchymu** (alveolárních, duktálních a sakulárních struktur) tkáně distálně od terminálního bronchiolu bez přítomnosti výraznější fibrózy
 - patologický, nikoliv klinický pojem
 - radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:
 - zesvětlení plic
 - rozšíření postižené tkáně (vzduch)
- funkční důsledek:
 - **ztráta elastických vlastností plic a kolaps malých dýchacích cest během expirace**
 - proto obstrukční nemoc
 - zadržování vzduchu, nárůst reziduálního objemu (hyperinflace)
 - expirace je obtížná kvůli ztrátě elastické smrštivosti plíce, redukce objemu vzduchu vydechnutého pasivním výdechem
 - Kombinace zvýšení RV (a FRC) a zmenšeného kalibru bronchiolů způsobuje „air trapping“ v acinech
 - **hyperinflace** alveolů vede k tvorbě emfyzematózních bul



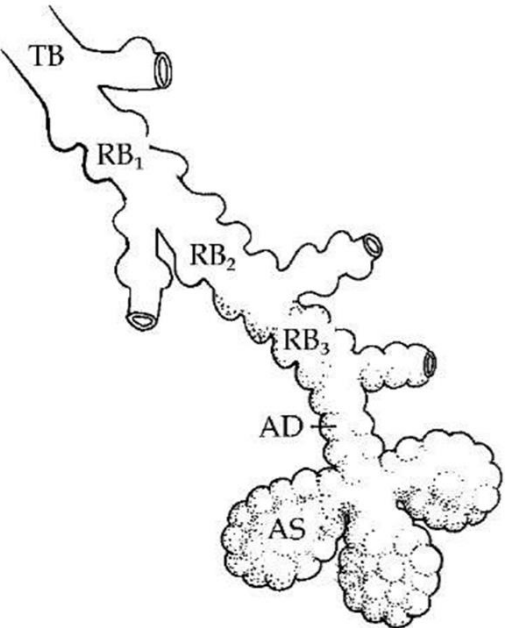
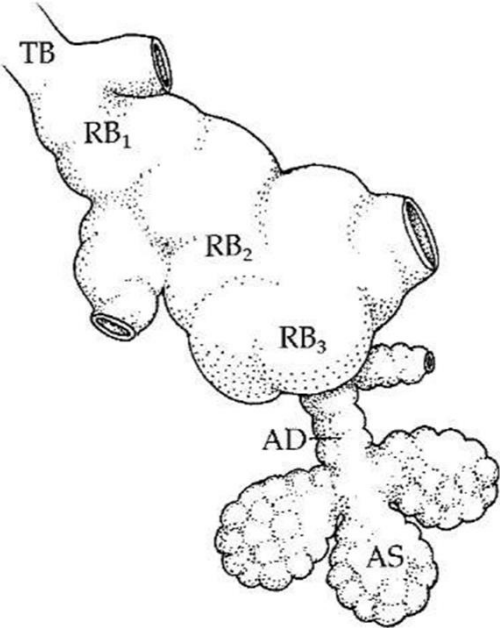
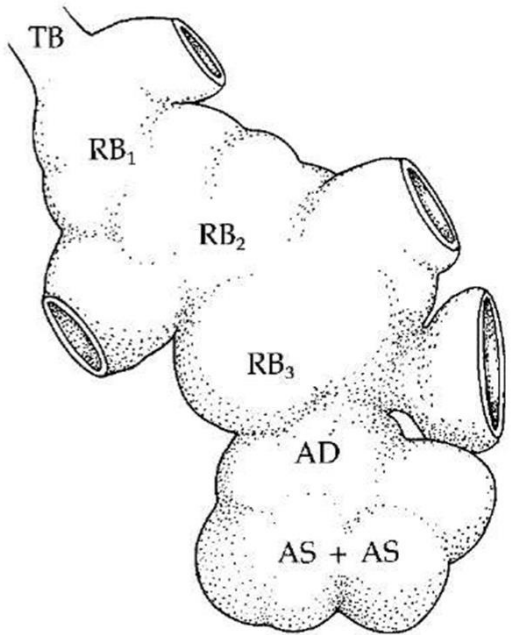
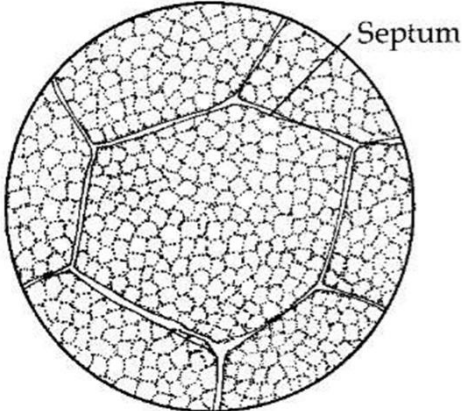
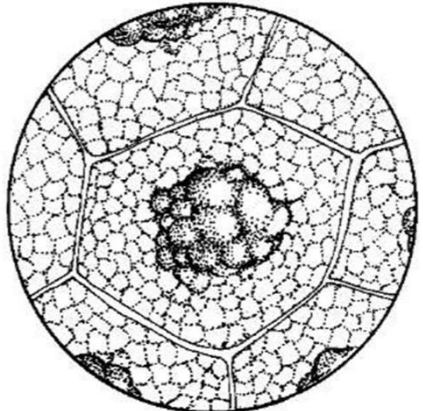
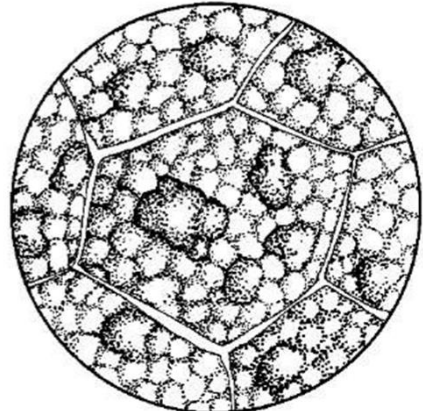
Zdravá (vlevo) vs. emfyzematózní plíce (vpravo)



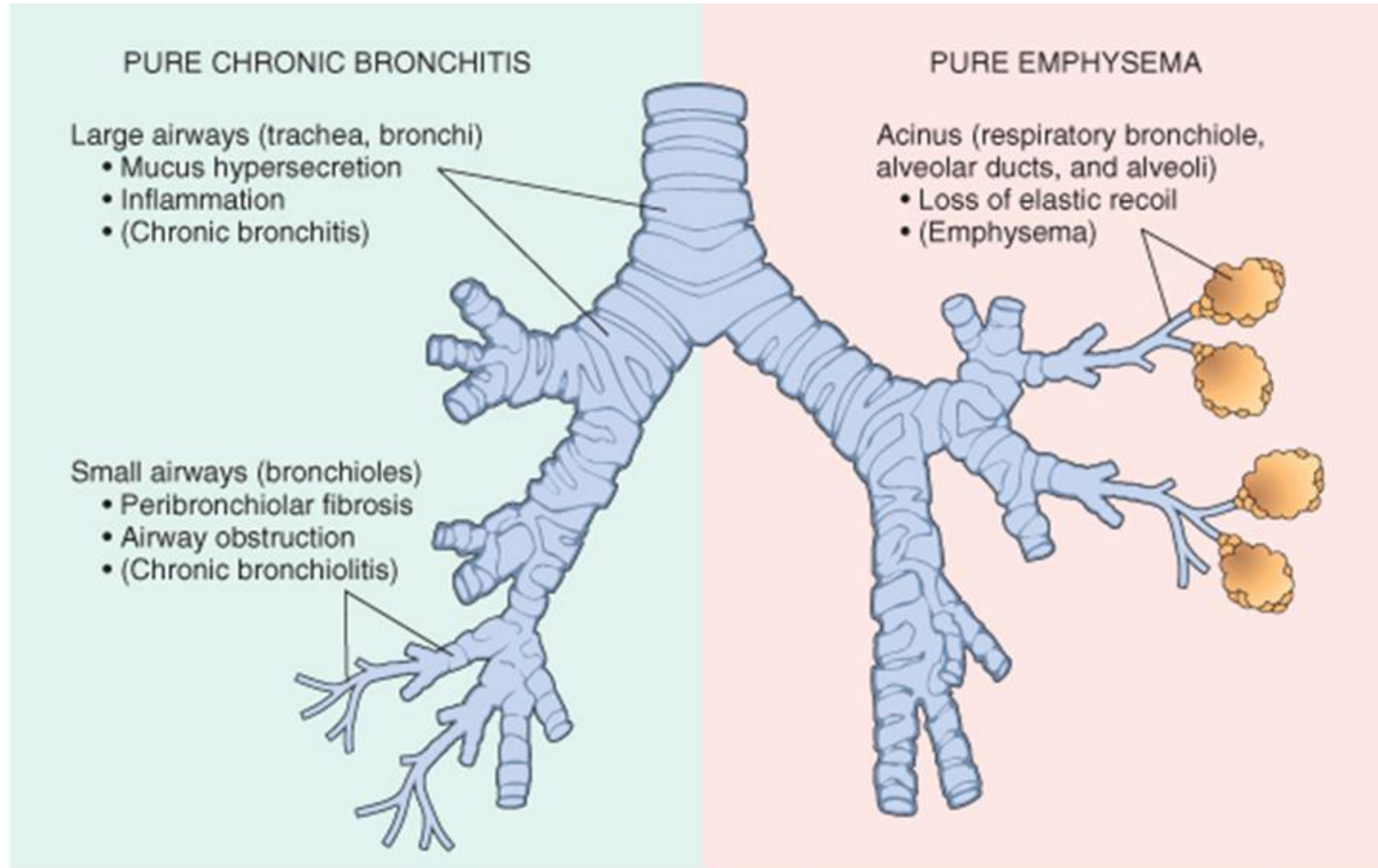
Emfyzém – typy u CHOPN

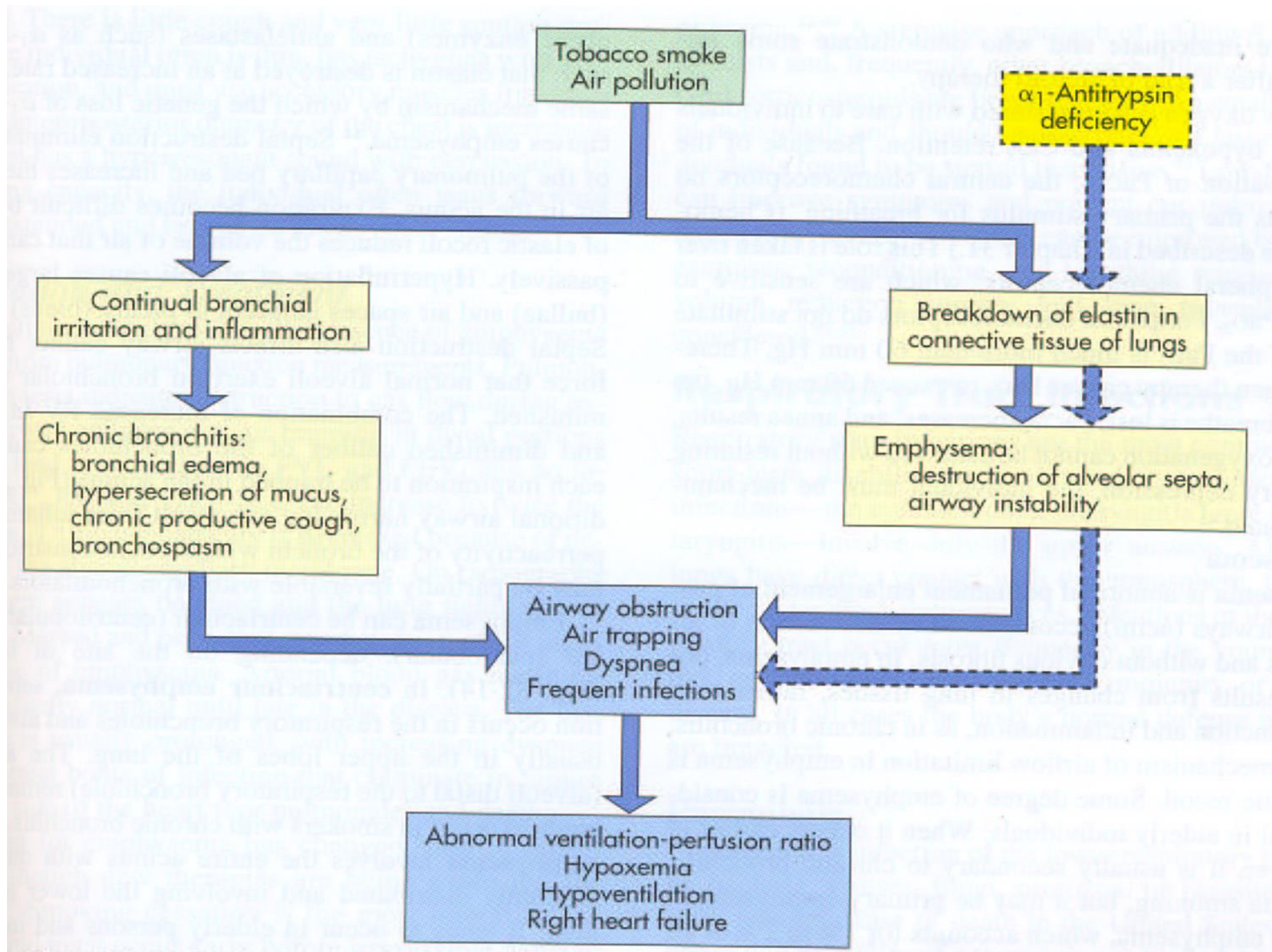


- centroacinární (centrilobulární)
 - distenze a poškození plicní tkáně kolem respiračních bronchiolů, distální alveolární dukty a alveoly obvykle nepoškozeny
 - nejčastější typ emfyzému **u kuřáků a CHOPN**
- panacinární
 - distenze a destrukce postihuje celý acinus, plíce se v nejhorším případě stanou bulózní
 - příčinou často **deficit α -1-antitrypsinu**, u CHOPN méně častý

	Normal	Centriacinar (Centrilobular) Emphysema	Panacinar (Panlobular) Emphysema
ACINAR STRUCTURE			
LOBULAR PATTERN			

Variabilní průnik u CHOPN





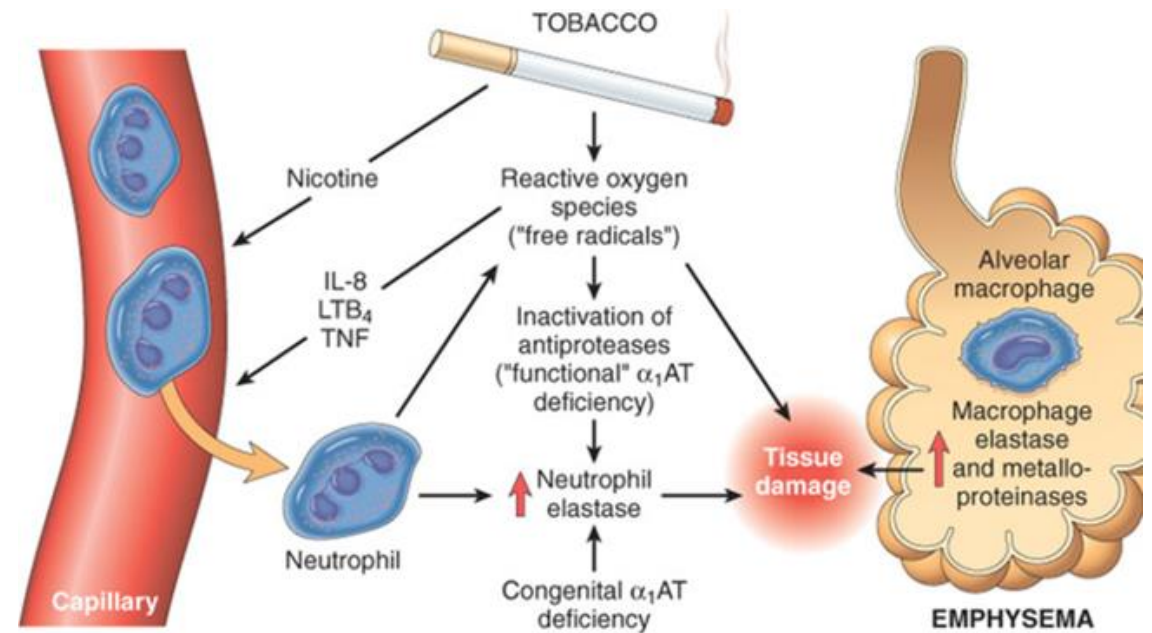
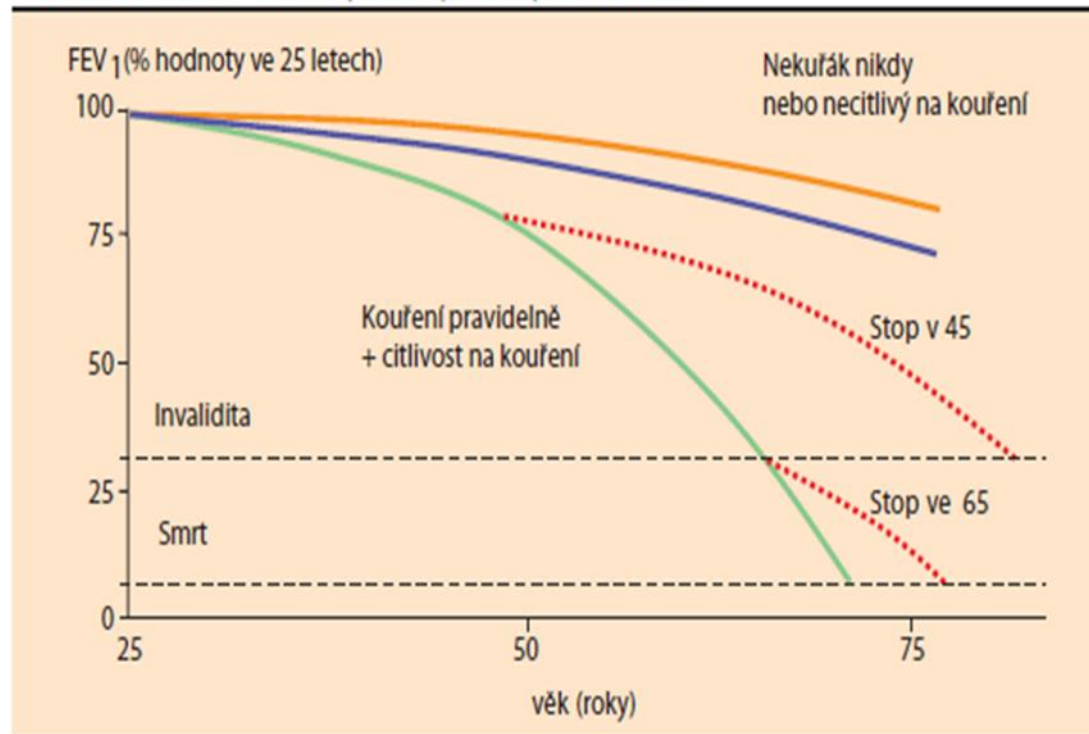
Etiologie CHOPN - multifaktoriální

- **kouření**
 - inaktivuje α -1- antitrypsin
 - zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách
 - zdroje elastázy a proteázy, které podporují rozvoj emfyzému
 - vede k tkáňovému poškození (kyslíkové a dusíkové radikály) a jejich odklízení makrofágy (zdroj matrixových metaloproteináz)
 - podporuje rozvoj hypertrofie slizničních žlázek a tedy CHB
 - zhoršuje účinek surfaktantu
- hyperreaktivita dýchacích cest
- genetika (= variabilní důsledky u dvou osob se stejnou „cigaretovou“ zátěží)
 - deficit α 1-antitrypsinu
 - α 1-antitrypsin inhibuje neutrofilovou elastázu, která je schopna destruovat plicní tkáň.
 - prokázáno cca 75 alel v genu pro α 1-antitrypsin
 - další geny
 - prozánětlivé cytokiny, růstové faktory, rovnováha proteázy/antiproteázy, antioxidační obrana aj.
- expozice dalším respiračním škodlivinám (prach, kouř, profesní expozice, dopravní zplodiny, spalování biomasy aj.)
 - nejvíce rizikovou komponentou jsou drobné částice $\leq 2,5 \mu\text{m}$
- recidivující infekce dolních dýchacích cest a plic

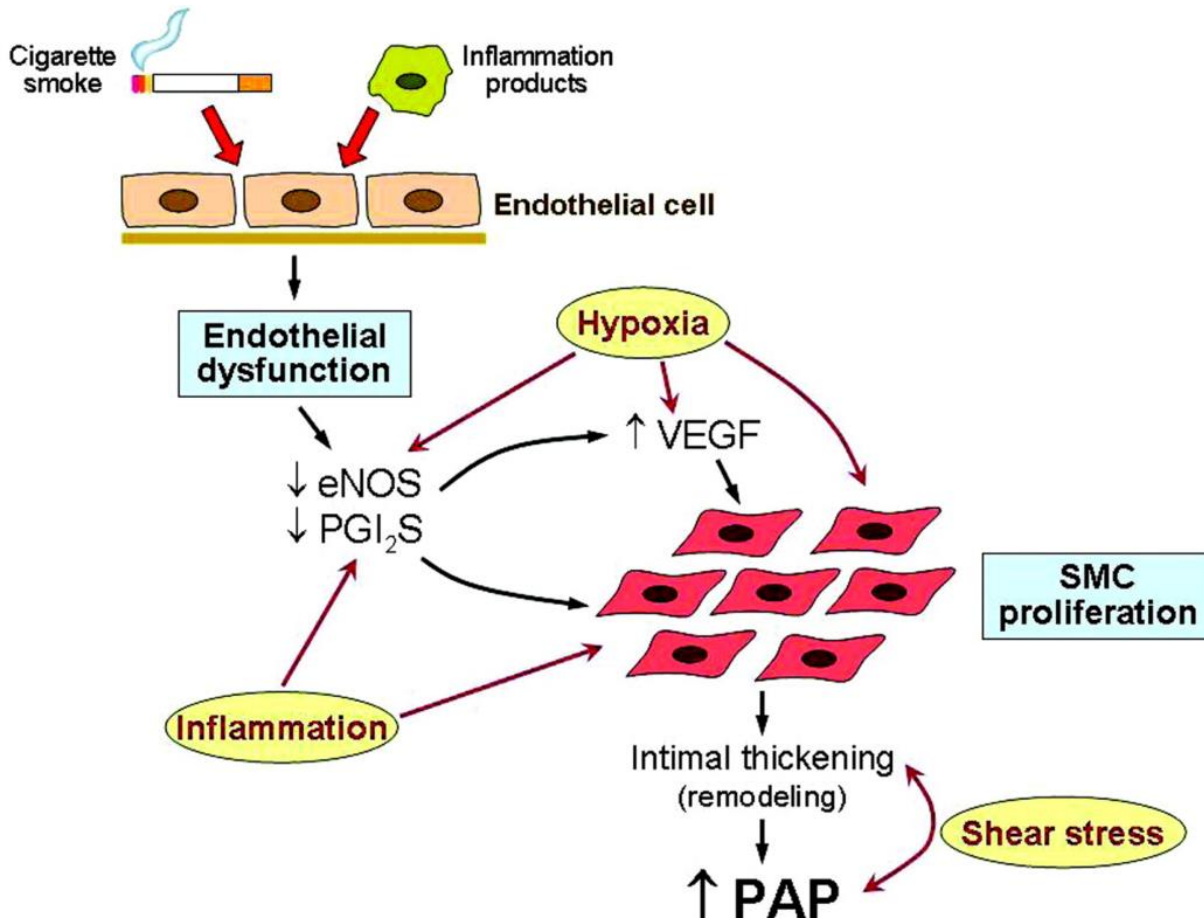


Effect of smoking

Obrázek 1. CHOPN – nemoc rychlého poklesu plicních funkcí



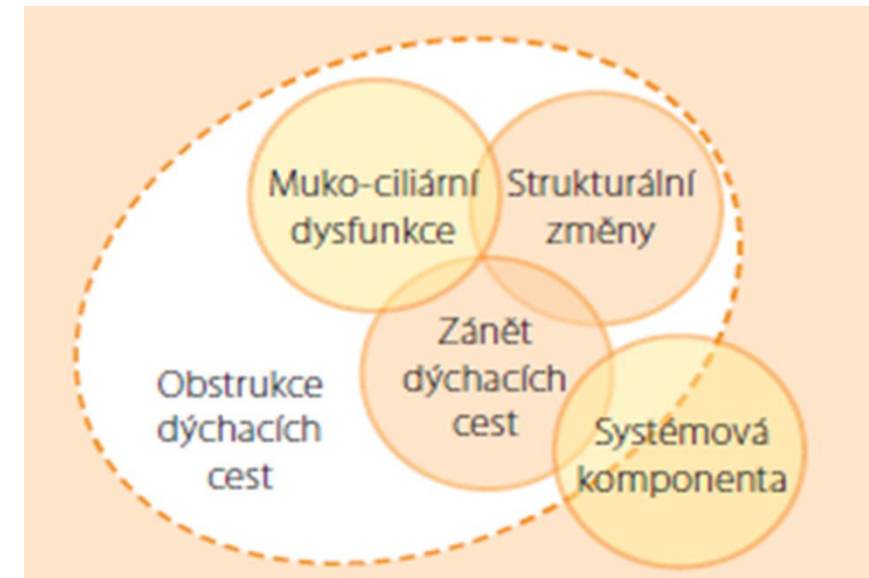
Plicní cévy u CHOPN



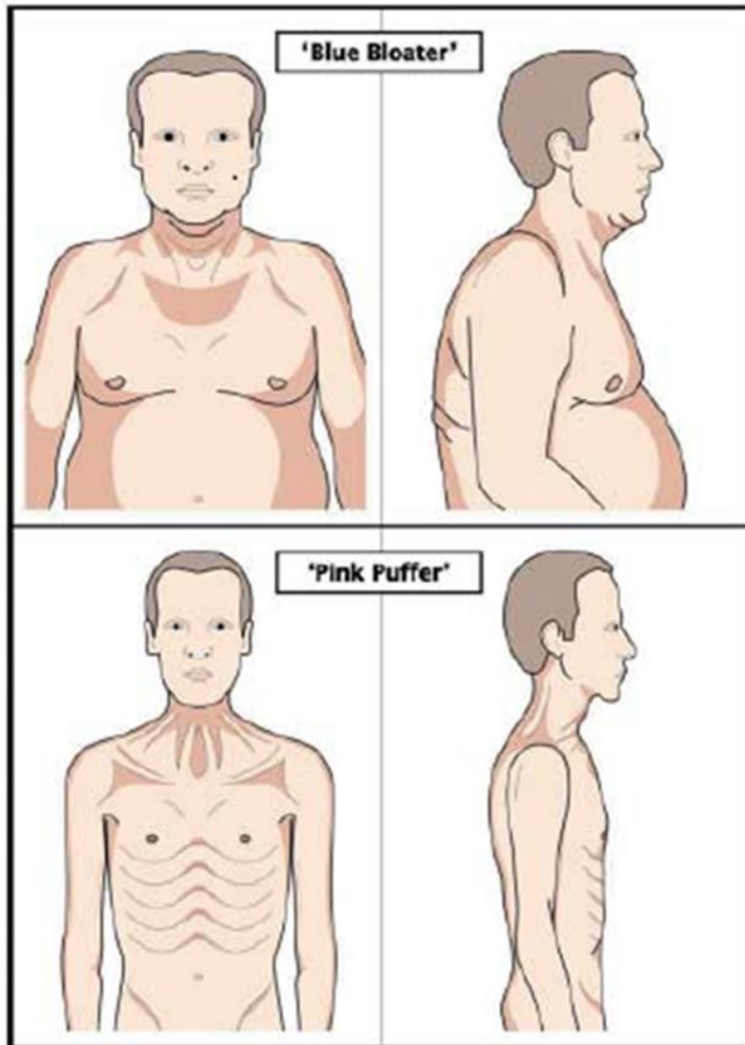
- remodelace (tj. ztluštění stěny, zúžení lumen a zvýšení rezistence) plicních cév je při CHOPN přítomna již časně v průběhu choroby
 - endotelová dysfunkce
 - zejm. v důsl. oxidačního stresu
 - hyperplazie intimy
 - buňky (zánětový infiltrát a hl. sval. bb.) a ECM
 - hypertrofie medie
- postupně k remodelaci přispívá i hypoxie u CHOPN a ztráta části kapilár při emfyzému
 - vazokonstrikce
 - časem prekapilární forma sek. plicní hypertenze
- cor pulmonale

Patofyziologie CHOPN

- hlavním projevem CHOPN je **pokles schopnosti** úplně a rychle **vydechnout** v důsledku
 - generalizovaného poklesu pružnosti (elasticity) plic
 - zvýšení odporu v (malých i velkých) dýchacích cestách
- v důsledku těchto změn zodpovědných za obstrukci a zvýšeného úsilí nemocného během výdechu některé oblasti periferních dýchacích cest **kolabují**
 - plíce jsou tak na konci výdechu ještě naplněny určitým množstvím vzduchu „uvězněného“ ve sklípcích kvůli kolabovaným průdušinkám (tzv. **plicní hyperinflace**)
 - hrudník mění svůj tvar (z oploštělého válce se stává „soudek“) a zmenšuje schopnost zvýšit rozsah dechových pohybů
- ventilačně perfuzní nerovnováha (viz dále), rozvíjí se hypoxémie
 - svalová únava, povšechná slabost, spolupodílí se na vzniku **dušnosti**
 - hypoxie a malnutrice vede k úbytku svalů (↓ free fat mass, FFM)
 - vede ke zvýšení tlaku v plicních cévách (sekundární **plicní hypertenzi**)
 - ten zvyšuje afterload pro pravé srdce a vede k jeho remodelaci (**cor pulmonale**)
- později popřípadě i k hyperkapnii s respirační acidózou



Klinická heterogenita CHOPN



- A – pink puffer („růžoví odfukovači“) - převaha emfyzému
 - destrukcí sept vyniká „mrtvý prostor“, ale vzhledem k současné destrukci kapilár je výsledný $\uparrow V_A/Q$ menší a lépe se kompenzuje hyperventilací
 - závažná dušnost ale P_{aO_2} a P_{aCO_2} v krvi blízko normálním hodnotám
- B – blue bloater („modří odulci“) - převaha bronchitidy
 - závažný „zkrat“ ($\downarrow V_A/Q$) vedoucí k hypoxémii a hyperkapnii
 - při takovém V_A/Q nepoměru se nedá upravit hyperventilací a navíc dochází časem k adaptaci na hyperkapnii, takže tolik nehyperventilují (malá dušnost)
 - cyanóza při hypoxémii a sek. polycytemii
 - významně se uplatňuje hypoxická vazokonstrikce a vzniká plicní hypertenze a pravostr. srdeční selhání (otoky rovněž přispívají k „odulému“ fenotypu)

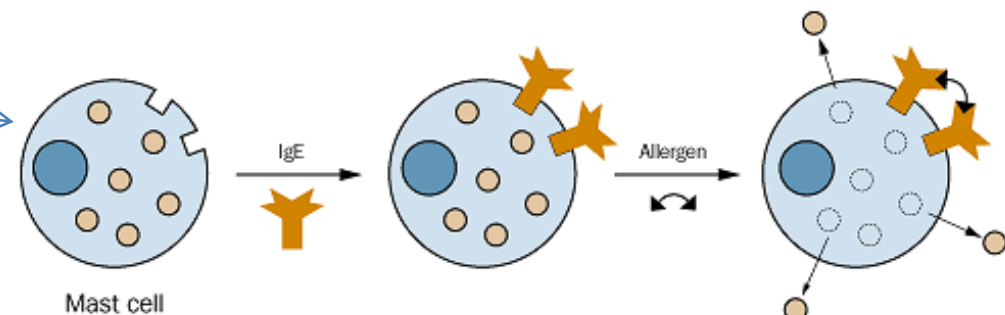
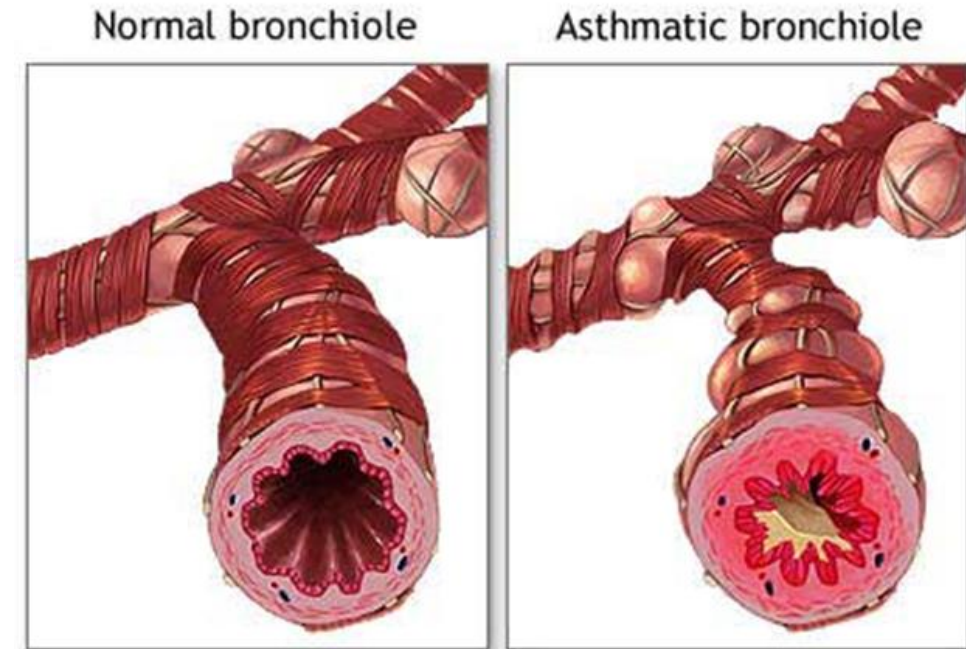
	A. Převážně emfyzém („pink-puffer“)	B. Převážně bronchitida („blue-bloater“)
Klinický obraz	<ul style="list-style-type: none"> • vyšší věk (nad 60 let) • astenický habitus • úbytek hmotnosti • růžový – supějící • klidová dušnost • hrudník úzký, dlouhý 	<ul style="list-style-type: none"> • nižší věk (pod 40 let) • pyknický habitus • obezita • cyanotický – kašlající • kašel s hnisavou expektorací • hrudník široký
p_aO_2	• normální (proto „pink“), později nízké	• nízké (proto „blue“)
p_aCO_2	• normální, později vyšší	• normální, později vyšší
Plicní hypertenze	• zpočátku nepřítomna, později způsobena destrukcí kapilár	• přítomna dříve – je způsobena vazokonstrikcí a později přestavbou prekapilár a destrukcí kapilár
Cor pulmonale	• vzniká později	• přítomno, rovněž perif. edémy (proto „bloaters“)
Dušnost	• velká (větší dechová práce, proto „puffers“)	• až později
RTG	• zvýšená transparence, nízko uložená bránice, srdce úzké, svisle uložené	• zmnožená kresba, bránice v normě, srdce normální velikosti
Funkce	• objemy plic zvětšené, celková kapacita a reziduální objem zvětšeny	• objemy malé, celková kapacita a reziduální objem zmenšeny

Hypoxické plicní vazokonstrikce → plicní hypertenze →
cor pulmonale (hypertrofie) → kongestivní srdeční
selhání



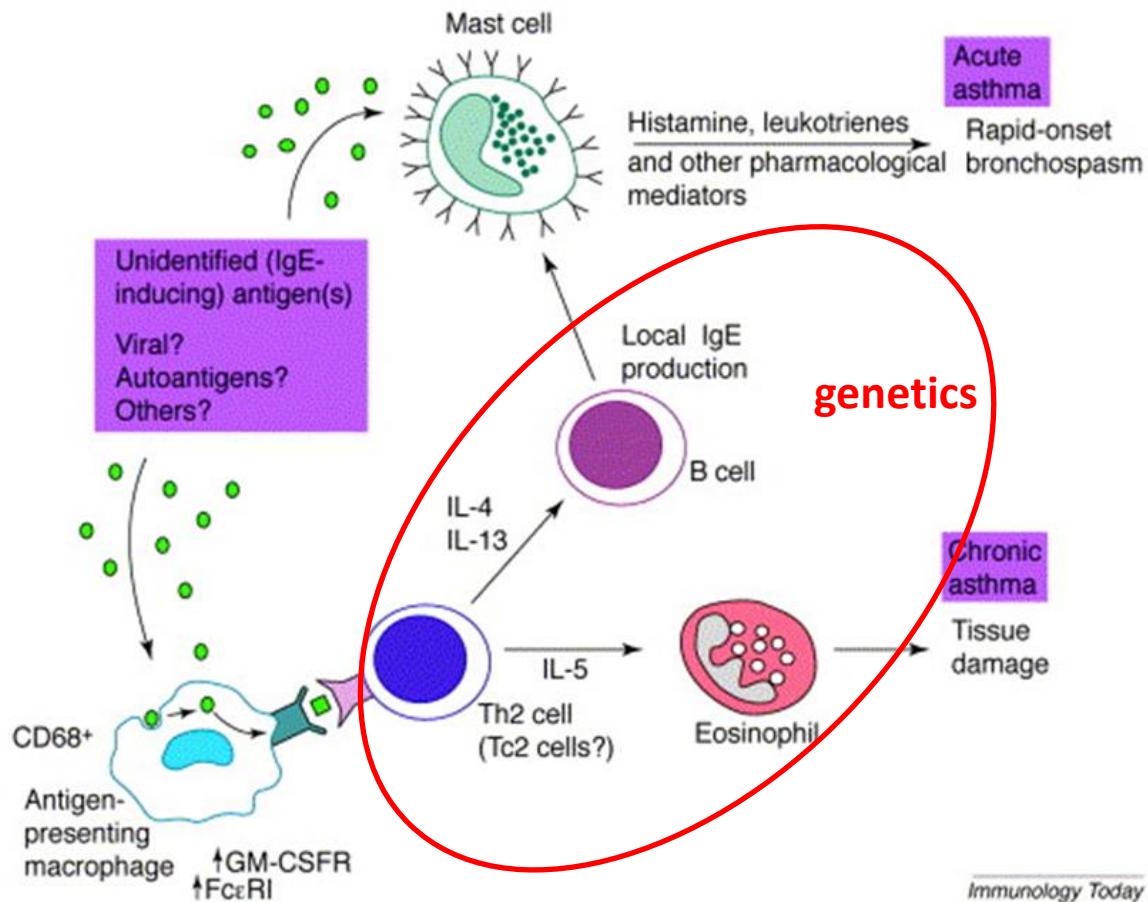
Bronchialní astma

- prevalence
 - 5-10% u dětí
 - cca 5% u dospělých
- definice GINA 2006
 - **chronický zánět dýchacích cest**, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli řada **buněk** a jejich působků
 - žírné buňky, eozinofily a T-lymfocyty)
 - zánět způsobuje **zvýšení průduškové reaktivity**
 - která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudníku a kašle, převážně v noci a časně nad ránem
 - tyto stavy jsou obvykle provázeny **záchvatovitou**, rozsáhlou, ale proměnlivou **bronchiální obstrukcí**, která je často **reverzibilní**, ať již spontánně či po terapii
- typy
 - alergické (extrinsic)
 - IgE-zprostředkovaná bronchokonstrikce
 - nealergické (intrinsic)
 - IgE-nezprostředkované = bronchiální hyperreaktivita
 - porucha epitelu
 - zvýšená citlivost k bronchokonstrikčním podnětům

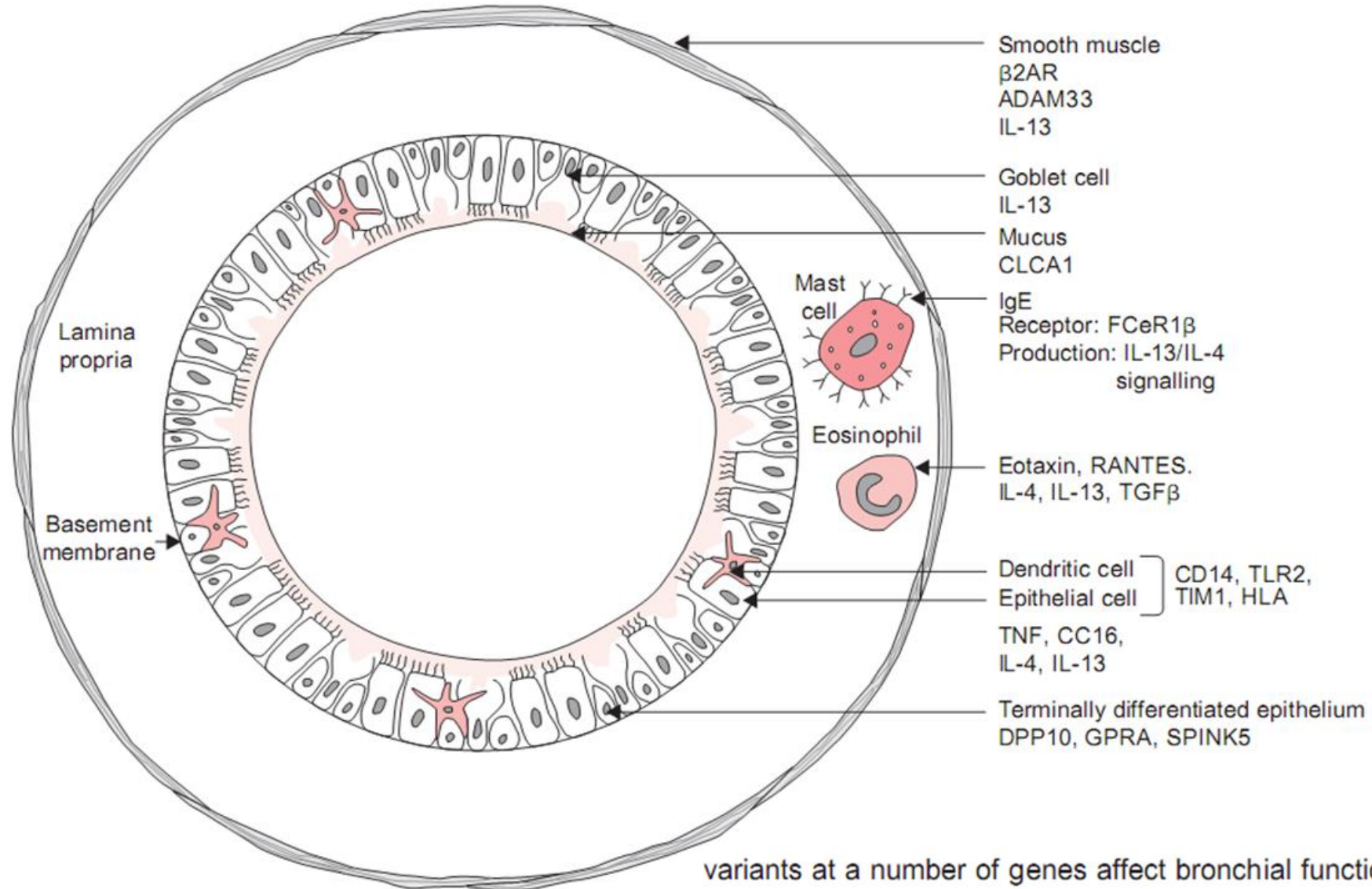


IgE-zprostředkované astma

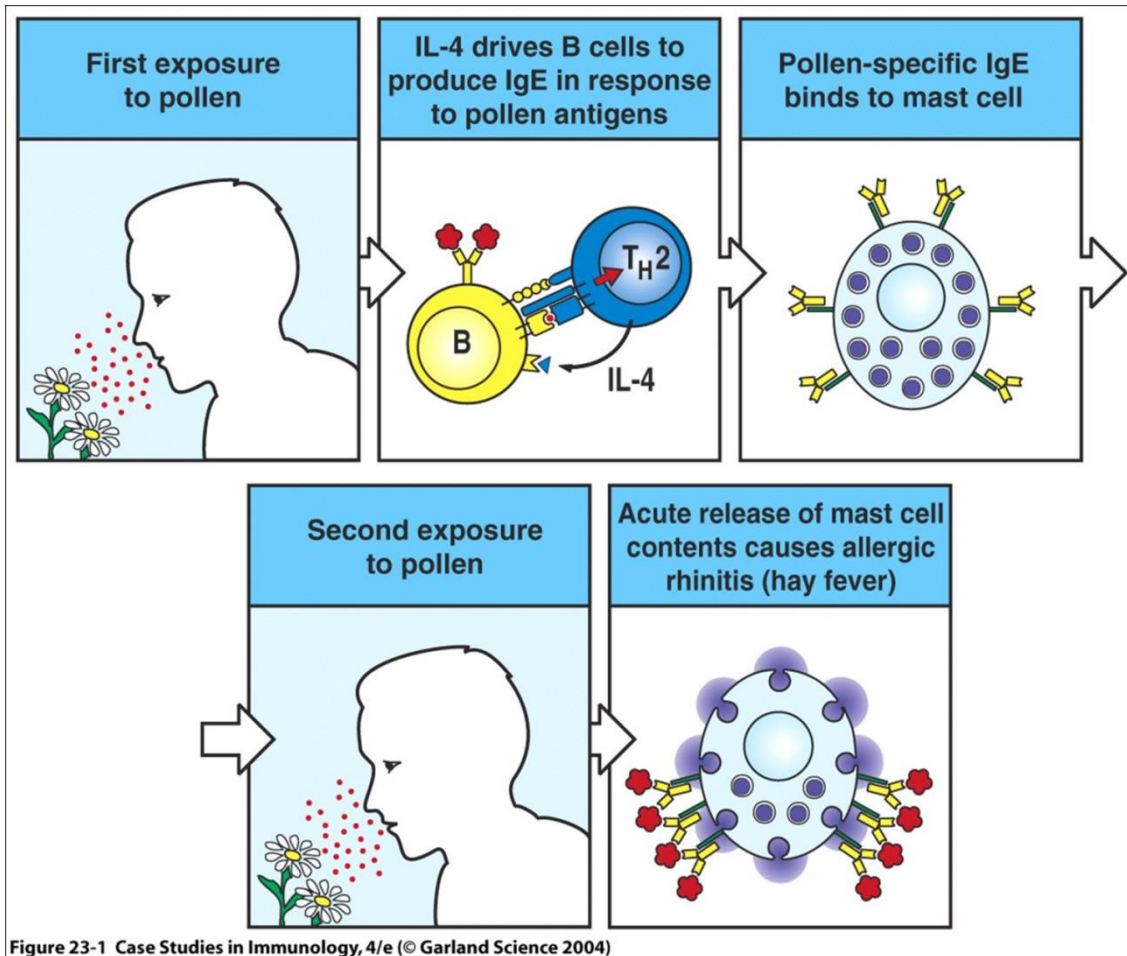
- podkladem je **atopie**
 - genetická predispozice k alteraci imunitní reakce v imunopatologickou reakci 1. typu
 - zvýšená tvorba IgE
 - převaha aktivity CD4+Th2 buněk (cytokiny IL-4, 5, 6, 13)
 - změněná prezentace Ag prostřednictvím APC
 - odlišná reaktivita cílových buněk na mediátory (histamin)
 - snížená supresorická aktivita T bb.
 - vyšší množství mastocytů
 - vyšší koncentrace FcεR1 na jejich povrchu
 - protilátky IgE zaměřeny nejčastěji proti (aero)alergenům
 - domácí (prach, roztoči)
 - pyl
 - infekční agens (bakterie, viry)
 - jiné (i cirkulující)



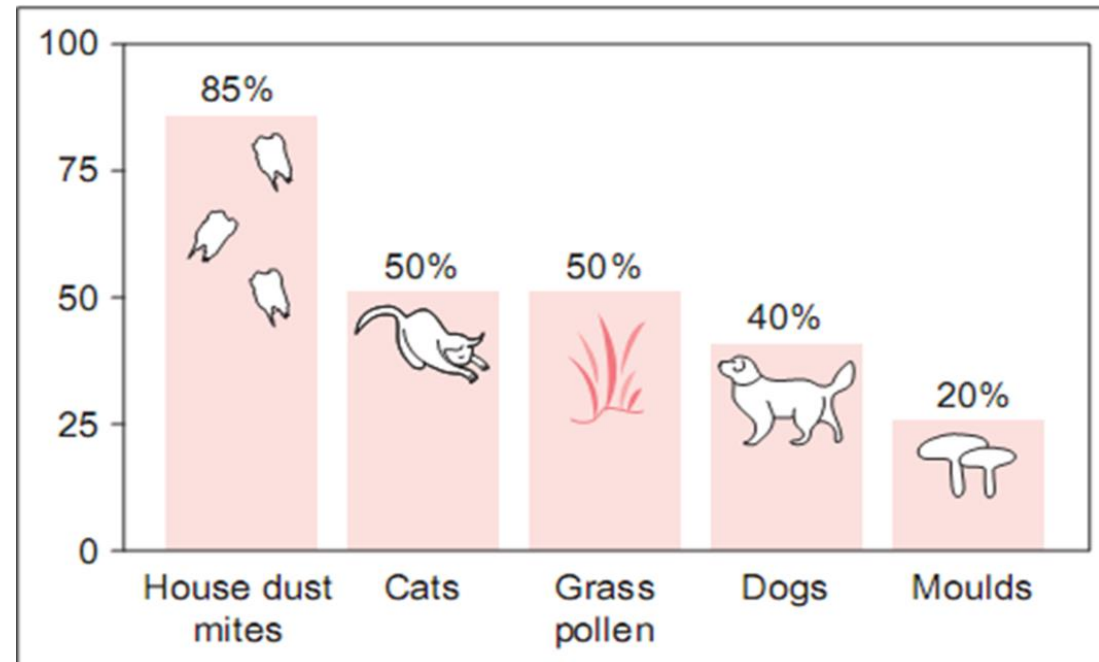
Polygenic nature of asthma



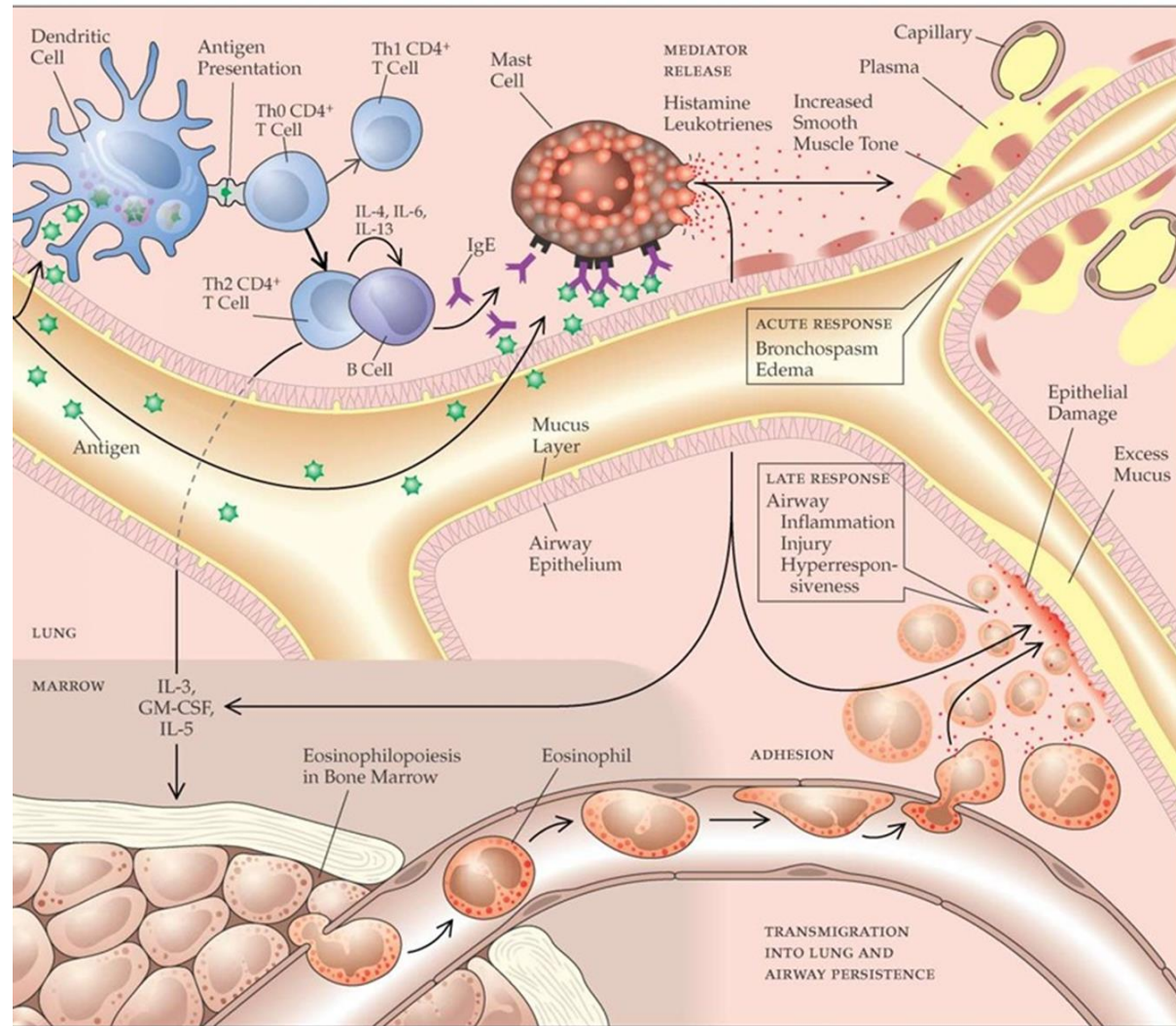
Sensibilizace u atopika



Proportions of asthmatic children sensitized to common allergens

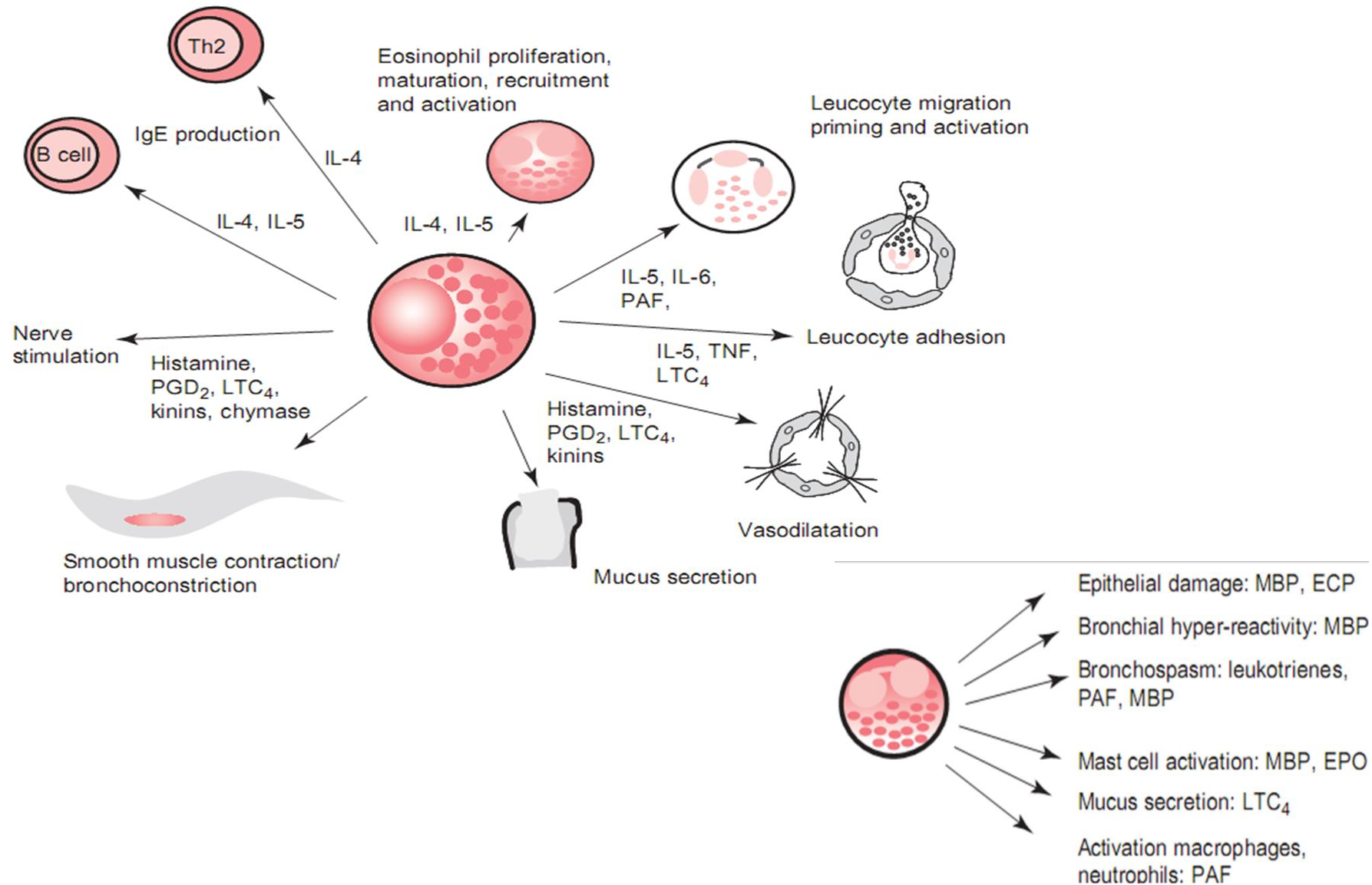


Patogeneze alergického astmatu



Inhaled antigen is processed by dendritic cells and presented to Th2 CD4+ T cells. B cells are stimulated to produce IgE, which binds to mast cells. Inhaled antigen binds to IgE, stimulating the mast cell to degranulate, which in turn leads to the release of mediators of the immediate response and the late response. Histamine and the leukotrienes produce bronchospasm and airway edema. Released chemotactic factors, along with factors from the Th2 CD4+ T cells, facilitate eosinophil traffic from the bone marrow to the airway walls. These late responses are proposed to lead to excessive mucus production, airway wall inflammation, injury, and hyperresponsiveness. (GM-CSF—granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN- γ —interferon gamma; IL—interleukin)

Mediátory žírných buněk a eozinofilů



Patogeneze astmatu - akutní záchvat a chron. fáze

- časná (bezprostřední odpověď)
 - do 15-30 min, mediátory žírných buněk (zejm. **histamin**)
 - zodpovědné za okamžitou reakci a rovněž chemotaxi dalších buněk
 - zvýšená sekrece hlenu, otok sliznice
 - kontrakce hladkých svalů (bronchospazmus)
- pozdní odpověď
 - po 4-8 hod
 - mediátory neutrofilů, **eozinofilů**
 - **leukotrieny** C, D a E, bazický a kationický protein aj.
 - komplexy antigen-protilátka a aktivace komplementu
 - zánět (hyperemie, edém), hypersekrece hlenu, příp. destrukce epitelu
- chronická fáze
 - chronický zánět+ procesy reparační vedoucí strukturálním i funkčním změnám (**remodelace**) dýchacích cest
 - ireverzibilní přestavba dýchacích cest
 - zvýšení hyperreakivity (bludný kruh)

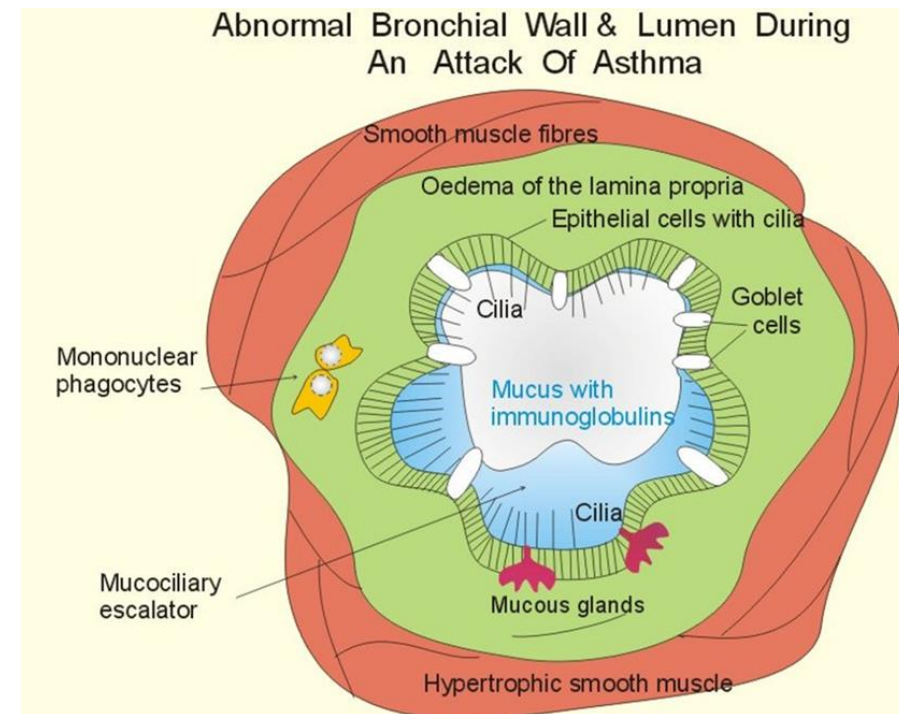
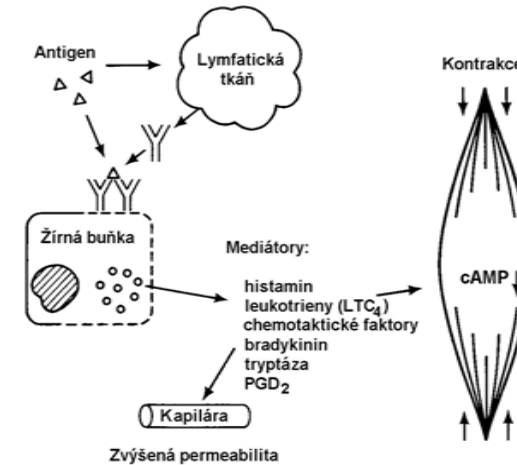


Table 7.1 Characteristics of Th1 and Th2 cells

	Th1	Th2
Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> • IL-2, IFN-γ • IL-3, GMCSF 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 • IL-3, GMCSF
Main receptors	<ul style="list-style-type: none"> • IL-12Rβ, IL-18R • CXCR3, CCR5 	<ul style="list-style-type: none"> • CCR4
Effector functions	<ul style="list-style-type: none"> • Macrophage activation • Complement-binding • Opsonization • Neutrophil activation 	<ul style="list-style-type: none"> • Production of IgE • Production of neutralizing antibodies • Suppression of macrophage activation • Eosinophil activation, proliferation, maturation, recruitment

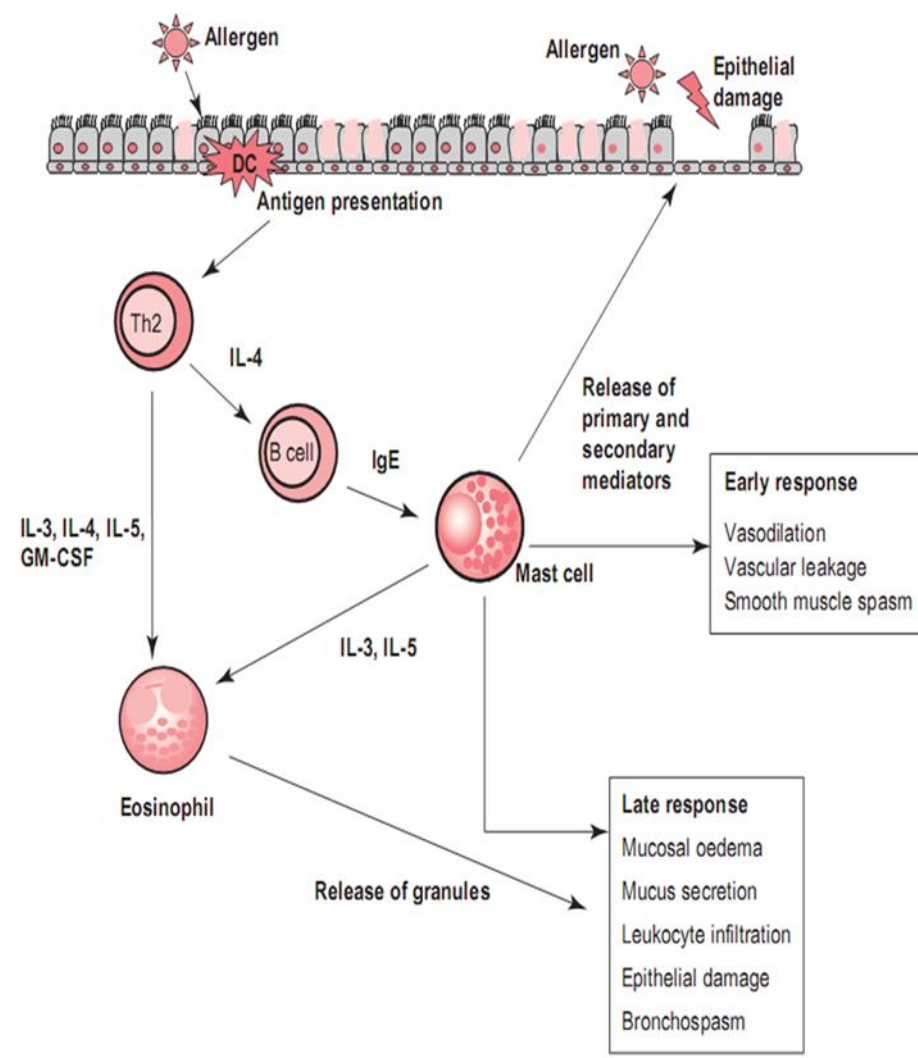
GMCSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor; IL, interleukin; IFN, interferon; IgE, immunoglobulin E.

Table 7.2 Characteristics of regulatory T (Treg) cells

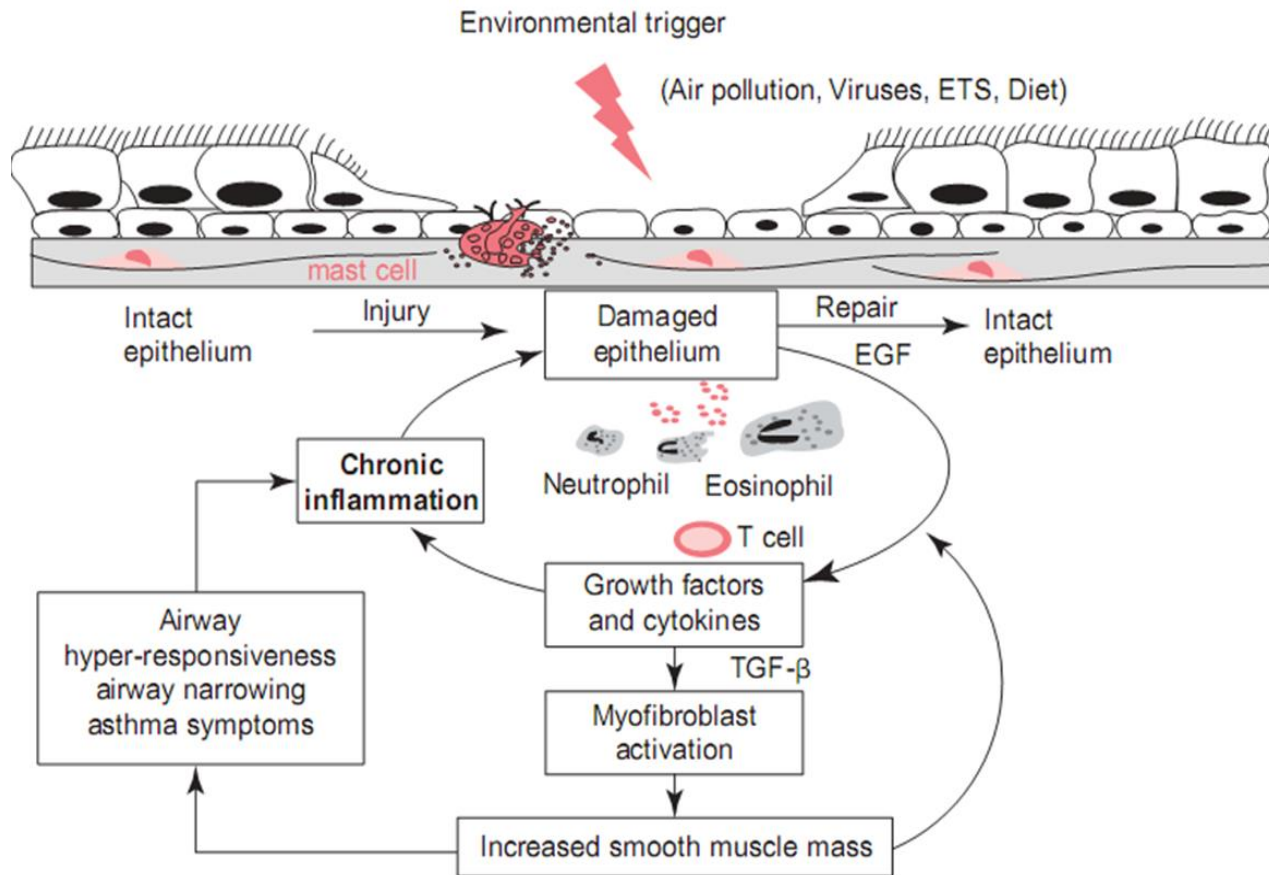
nTreg	aTreg: Th3	aTreg: Tr1
<ul style="list-style-type: none"> • T cell: T cell/APC contact • Generated in thymus • CD4+, CD25^{hi}, CD45RO+, GITR+, CTLA4+, CD103+, Foxp3+ • Protect against autoimmunity • 5–10% of CD4+ T cells 	<ul style="list-style-type: none"> • Soluble/membrane TGF-β • Generated in periphery (post-thymic) • Variable CD25 expression • Inhibit Th1 and Th2 responses 	<ul style="list-style-type: none"> • Soluble IL-10 • Generated in periphery (post-thymic) • Variable CD25 expression • Inhibit Th1 and Th2 responses

Major characteristics of subsets of CD4+ Treg cell bases on cell-surface markers, immunosuppressive cytokine secretion and suppressive action. nTreg, natural Treg; aTreg, adaptive Treg; Th, T helper cell; Tr1, T-regulatory cell type 1; APC, antigen-presenting cell, TGF, transforming growth factor; IL, interleukin. (From Van Oosterhout AJ, Bloksma N (2005). Regulatory T-lymphocytes in asthma. *Eur Resp J*, 26:918–932.)

Časná a pozdní fáze

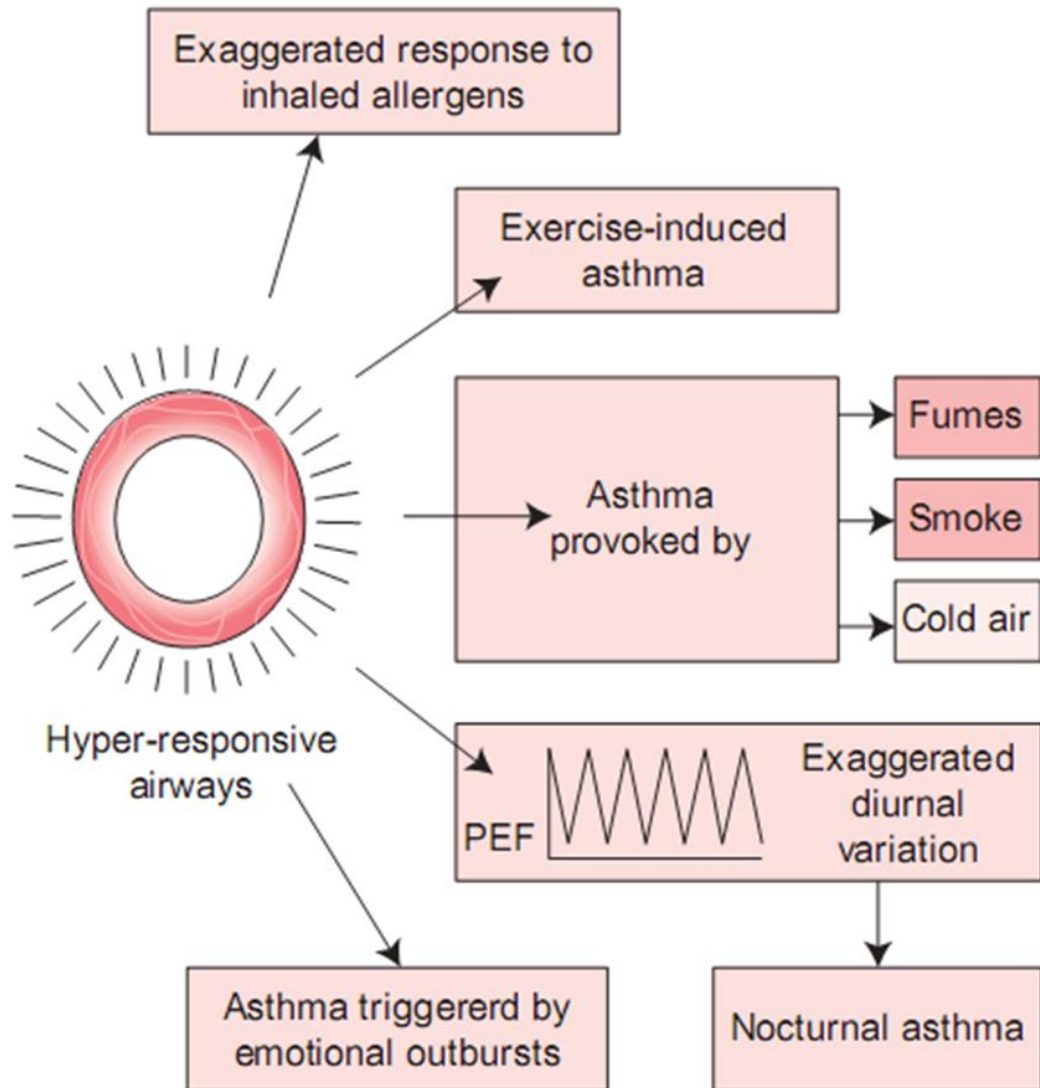


Chronická fáze



- chronický zánět + repairační procesy vedou k ireversibilní strukturní **remodelaci** a funkčně k **hyper-reaktivě** dýchacích cest
- epitel
 - ↓ cilia, deskvamace
 - hypertrofie hlenových žlázek a hyperplazie Gobletových bb.
- bazální membrána
 - Fibrotizace v subepiteliálním prostoru (kolagen)
- svalová vrstva
 - hypertrofie SMCs

Hyperreaktivita dýchacích cest jako faktor propojující všechny typy astmatu



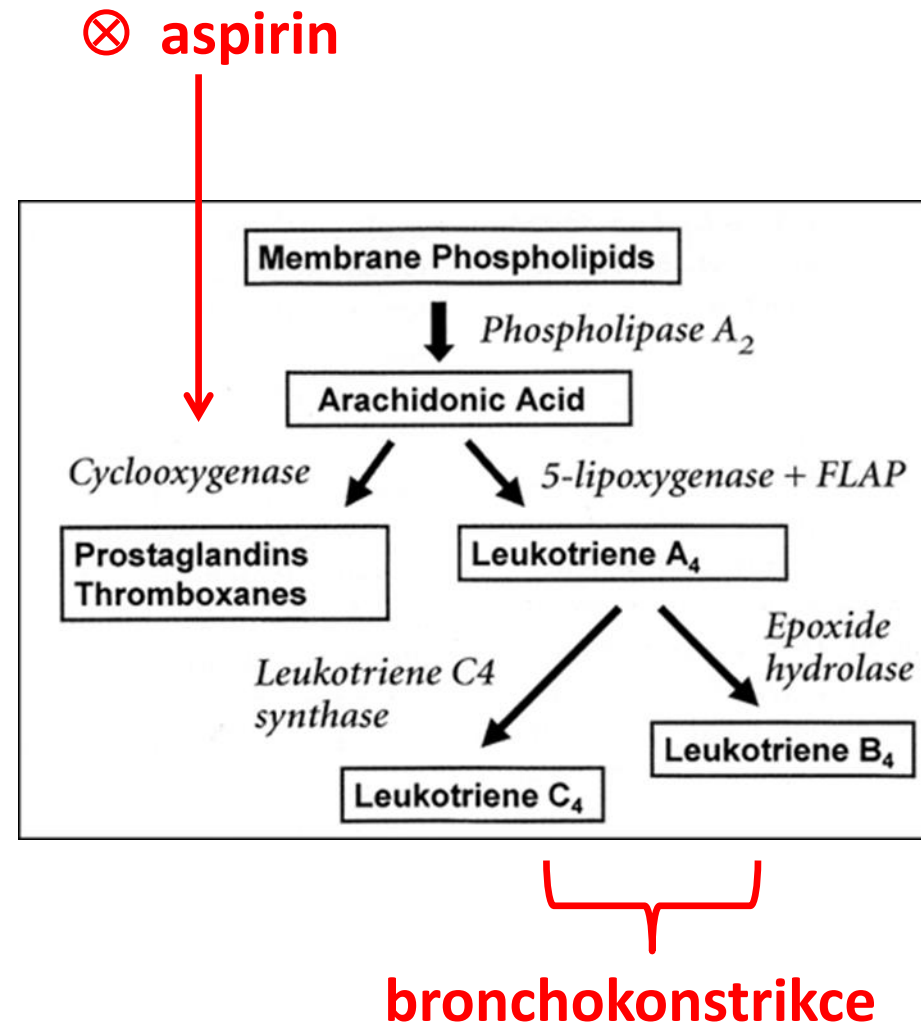
- parasympatická nervová zakončení jsou ve sliznici blízko povrchu
 - její poškození vede k jejich obnažení a tím zvýšení bronchokonstričního potenciálu
- bronchomotorické testy
 - bronchodilatační testy - testy reverzibility bronchiální obstrukce
 - salbutamol 200-400 ug
 - ipratropium 80 ug
 - bronchokonstriční – bronchiální hyperreaktivita
 - histamin 1g na 100 ml fyziol. roztoku
 - metacholin

Table 1.4 Stimuli that can provoke asthma symptoms

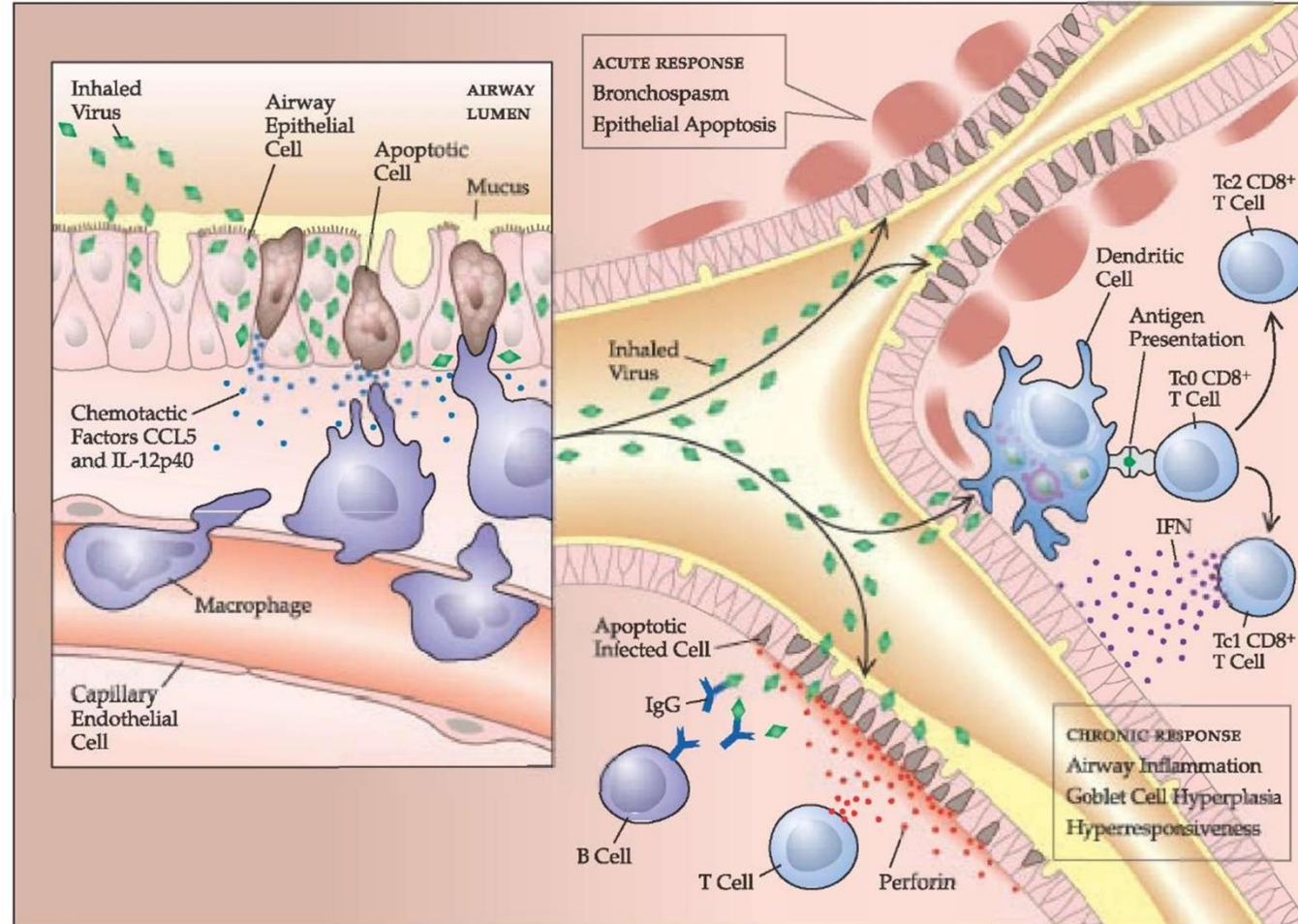
- Cold air
- Exercise
- Climate, including changes in temperature and humidity, e.g. fog
- Air pollution, both indoor and outdoor
- Fumes, including smoke, perfume, sprays
- Allergens, including house dust mite, cat, dog, moulds
- Medications, including
 - β -blockers used for heart disease and high blood pressure
 - non-steroidal anti-inflammatory drugs such as aspirin used for pain relief or arthritis
- Emotion, including stress and loss (bereavement)
- Hormonal, such as premenstrual and during pregnancy
- Night-time and early morning
- Foods, including preservatives, such as tartrazine (orange colouring), monosodium glutamate (used in Chinese food), sulphites (included in some wines) and allergens such as peanuts, shellfish
- Workplace exposure to agents to which individuals become sensitized
- Alcohol
- Viral respiratory tract infections such as the common cold and influenza

Aspirinem-indukované astma (AIA)

- klinicky je typické:
 - výskyt prvních obtíží je mezi 30. a 40. rokem věku, častěji u žen
 - celoroční (perzistující) rýma
 - nosní polypy s neprůchodností nosu
- frekvence:
 - cca 10% dospělých s AB má AIA
 - v populaci je to 0,3-0,9%
- „aspirinové trias“
 - senzitivita k ASA
 - astma
 - perzistující rinosinusitis s nosní polypózou a eozinofilií



Pathogenesis of virus-induced asthma



Inhaled virus infects epithelial cells and leads to apoptosis of some of them. The release of chemotactic factors promotes the recruitment of macrophages into the lung parenchyma, where they ingest the dead epithelium. An acute response consisting of bronchospasm occurs at this time. Similar to allergic asthma, the inhaled virus is processed by dendritic cells and presented to Th2 CD8+ T cells. These cells produce copious amounts of IFN- γ . Perforin released from the T cells leads to apoptosis of infected cells. B cells produce IgG, which is capable of neutralizing the virus. These events are thought to be related to the chronic response, which consists of airway inflammation, goblet cell hyperplasia, and airway hyperresponsiveness. (IFN- γ —interferon gamma; IL—interleukin; CCL—chemokine ligand)

Klinické příznaky astmatu

- exacerbace s příznaky bronchiální obstrukce a kašlem
 - dušnost (expirační dyspnoe), pocit tíže na hrudníku
 - zapojení pomocných dých. svalů, zatahování mezižebří, jugul. jamek
 - slyšitelné fenomény (pískání)
 - kašel (dráždění sensorických nervů mediátory zánětu)
 - hyperinflace (hypersonorní poklep, oslabení ozev)
 - důsledek obstrukce dých. cest (pomalejší výdech spojený s air-trappingem vedoucí ke ↑ reziduálního objemu (FRV)
 - důsledek posunu dýchání na vyšší plicní objemy (adaptivní mechanismus k redukci zúžení dých. cest zvýšením obvodového tahu)
 - respirační selhání
 - ↑ dechová práce vede k únavě dých. svalů (pracují mimo optimální délkové poměry)
 - při mírné/střední exacerbaci – mírná hypoxemie (nepoměr ventilace/perfúze) a hypokapnie (zvýšené dechové úsilí)
 - závažná exacerbace – přechod přes normokapnii k hyperkapnii
- proč tendence k nočním obtížím
 - cirkadiální maximum vagotonie
 - minimální hladiny kortisolu (vyšší aktivita zánětlivých procesů)
 - alergeny v ložnici (prach, peří, roztoči)
 - ochlazení vdechovaného vzduchu (okolní teplota, snížení tělesné teploty ve spánku)
 - hlen stékají z průdušek z HCD, GERD, vymizení účinku léků nad ránem

