

Patofyziologie respiračního systému II – Výměna plynů v plicích

Transport plynů krví a „kyslíková kaskáda“

Rovnice alveolární ventilace a rovnice alveolárních plynů

Syndromy respirační insuficience

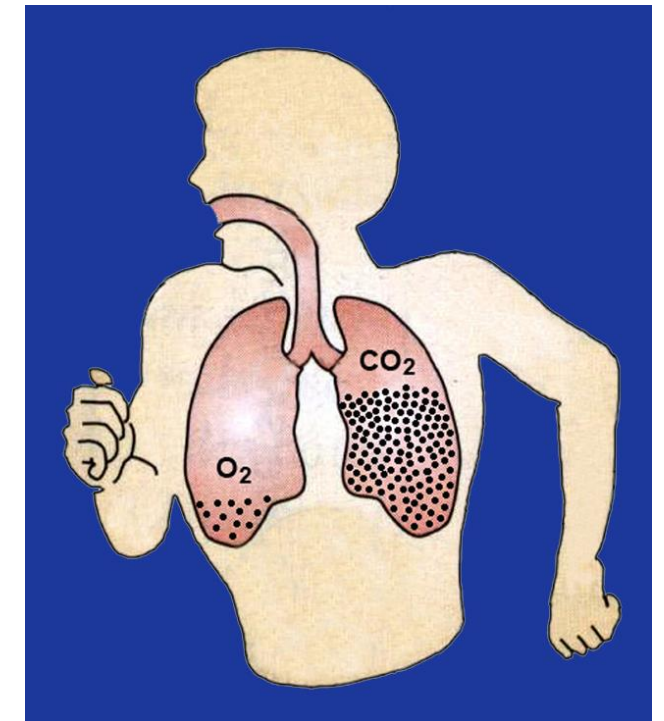
Hypoxemie – klasifikace možných příčin

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

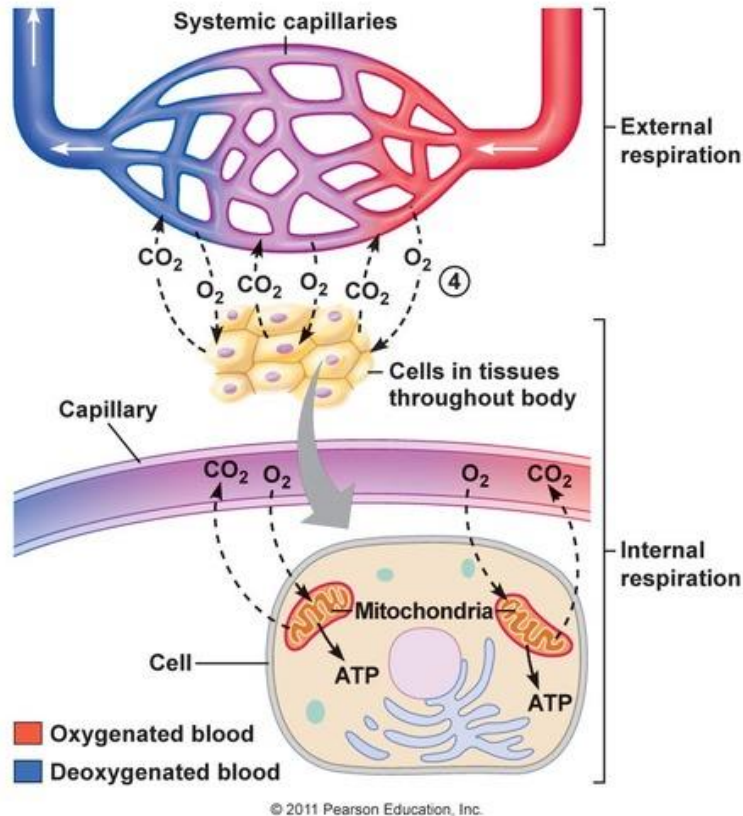
Ventilačně – perfuzní nepoměr jako nejběžnější příčina

Kontrola ventilace

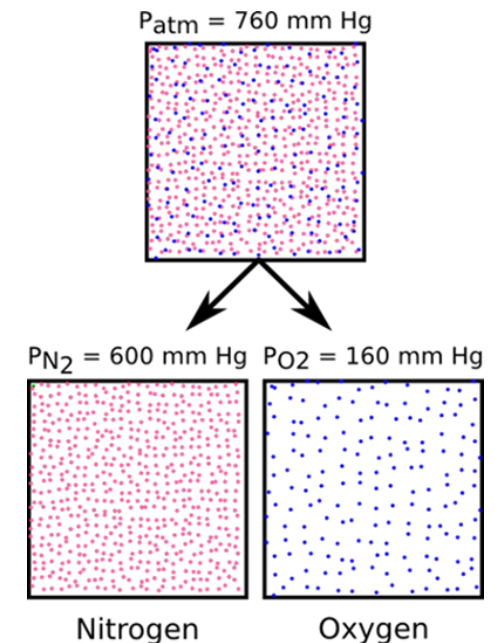
Příklady restriktivních nemocí limitujících výměnu plynů



Výměna plynů v plicích

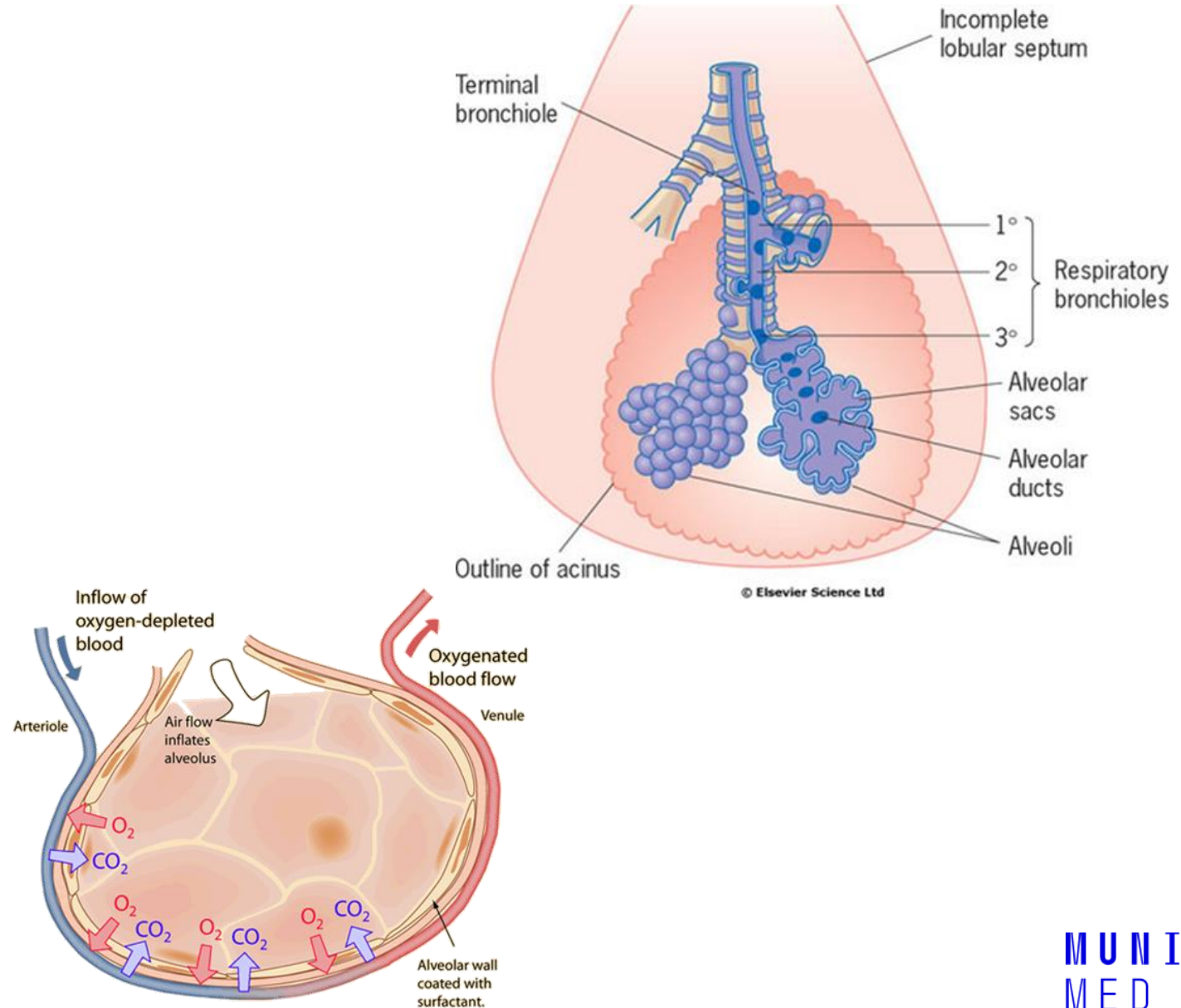
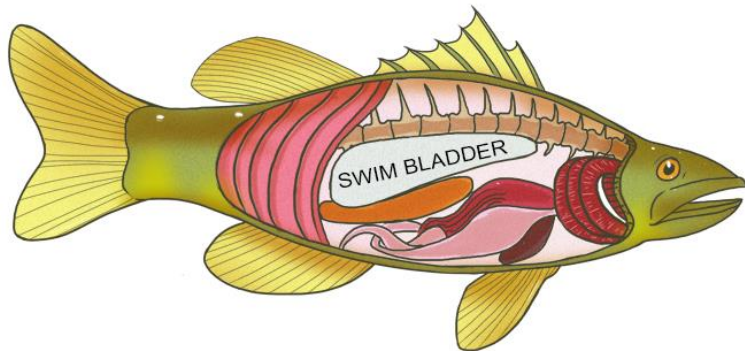


- hlavní funkce dýchacího systému - **výměna plynů mezi krví a vnějším prostředím** – se řídí časově se měnícími požadavky organismu na O₂
 - udržovány v optimálním rozsahu regulací intenzity ventilace (viz kontrola ventilace dále)
- požadavky definovanými především spotřebou **ATP** a jeho doplněním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



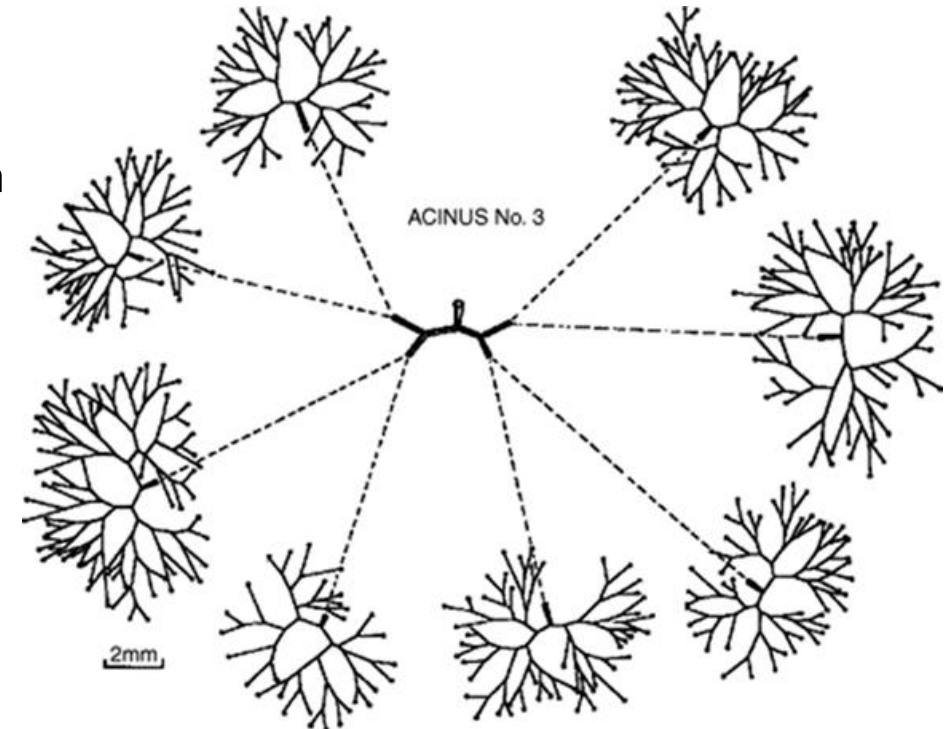
Výměna plynů v plicích

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

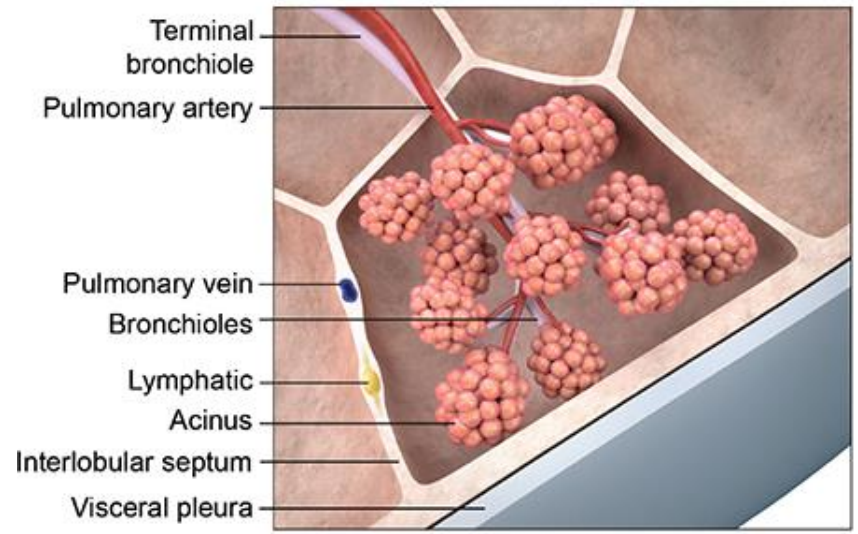
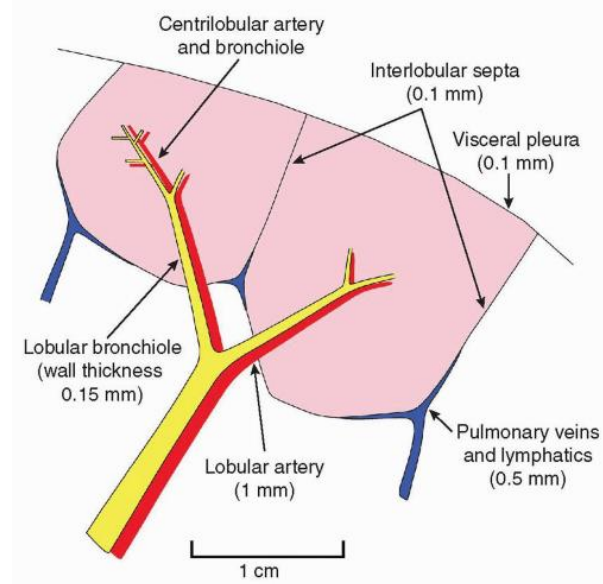
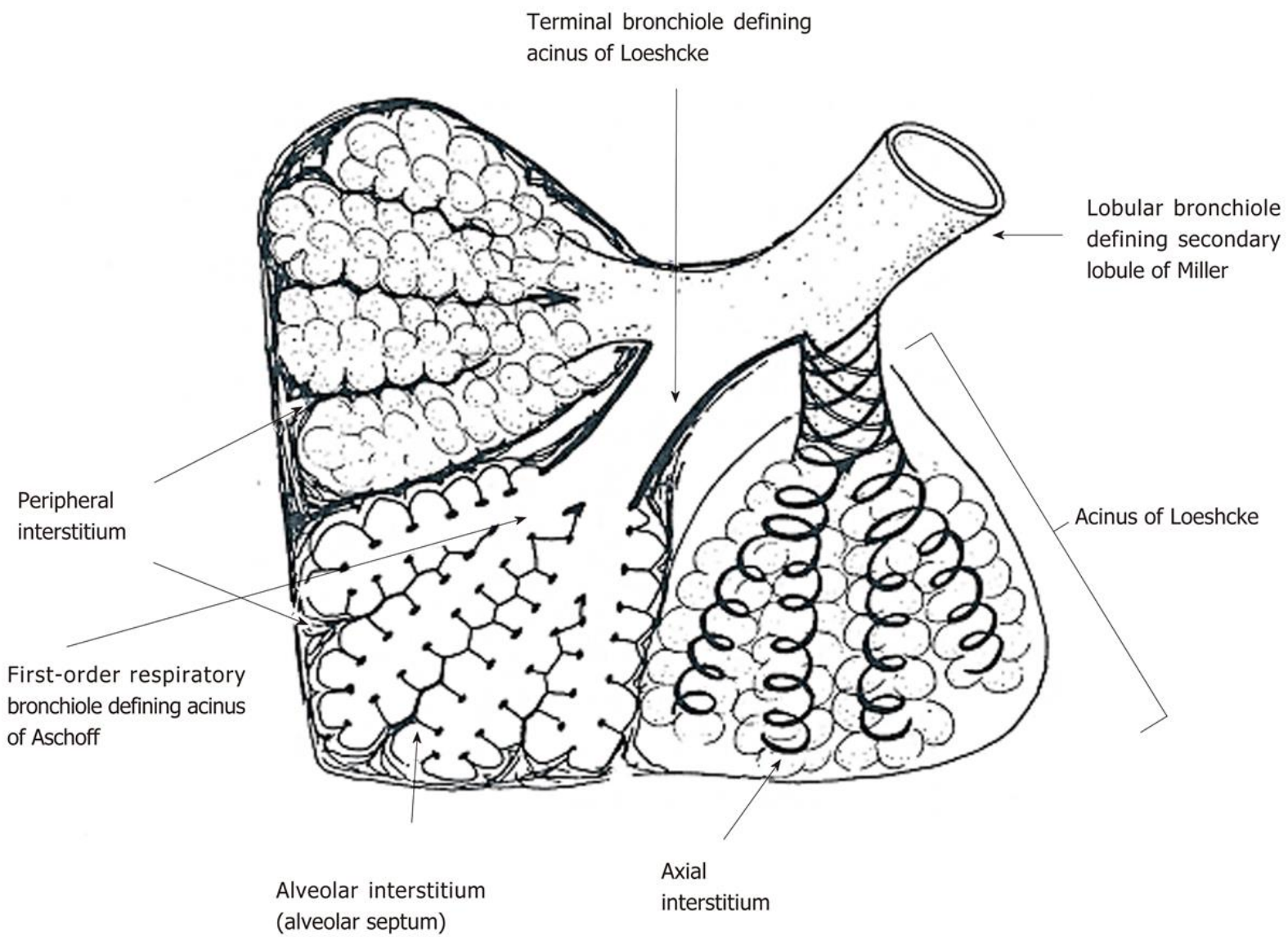


Funkční klasifikace dýchacích cest

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

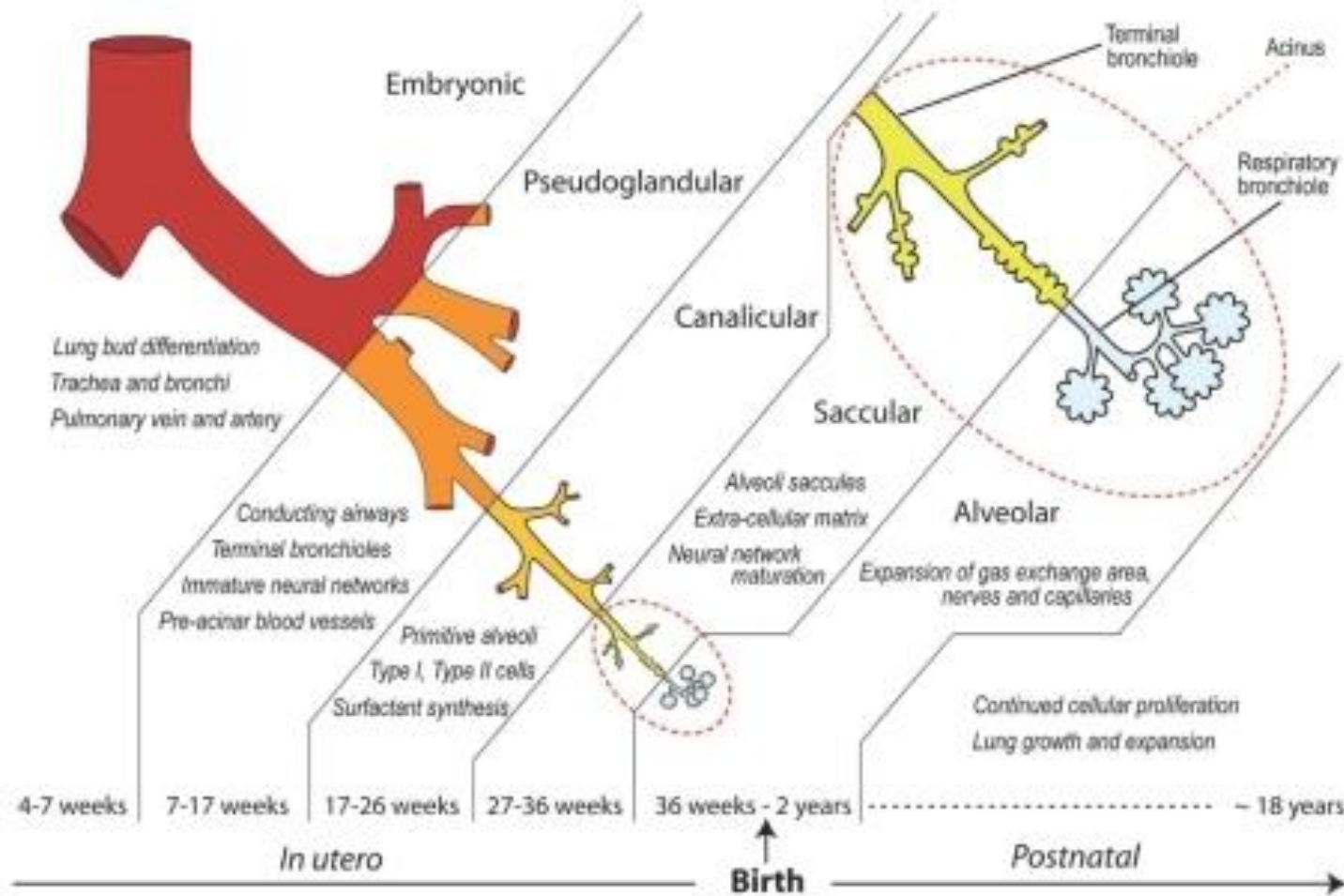


Lalůček (= morfologická jednotka, 3 – 5 acinů) vs. acinus (= funkční jednotka)



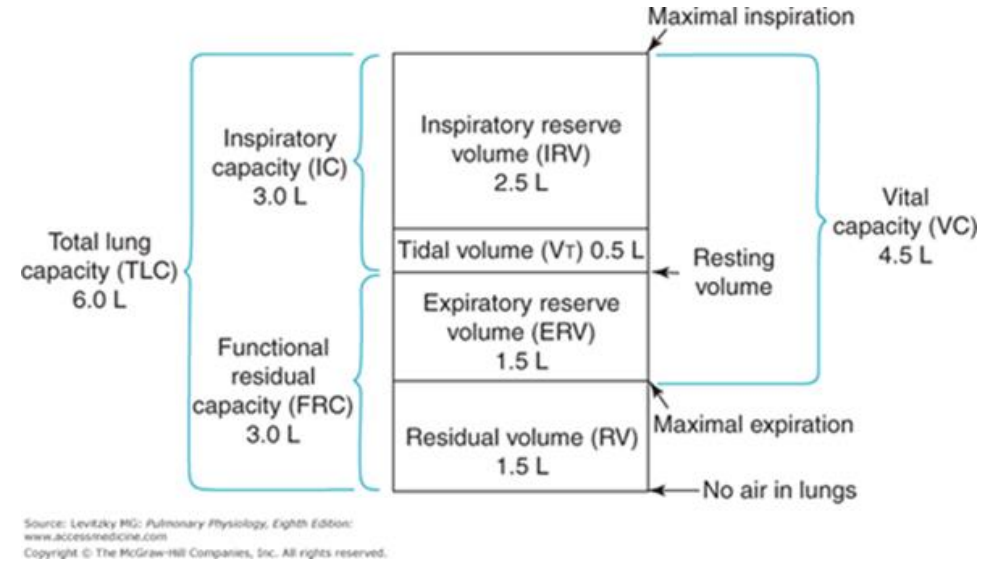
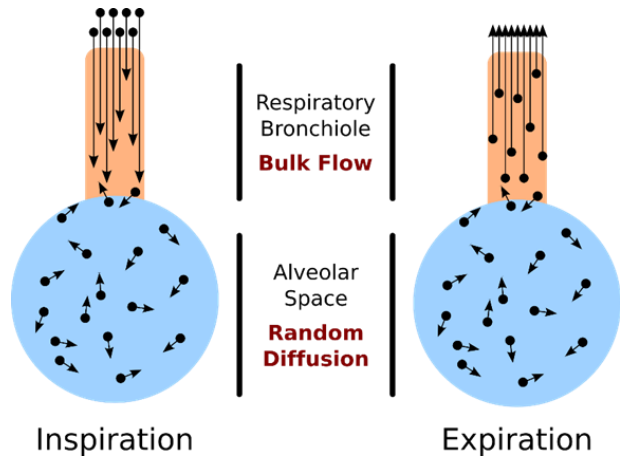
Vývoj plic u člověka (od prenatálního období do dospělosti)

~20-tinásobné zvýšení plochy pro výměnu plynů

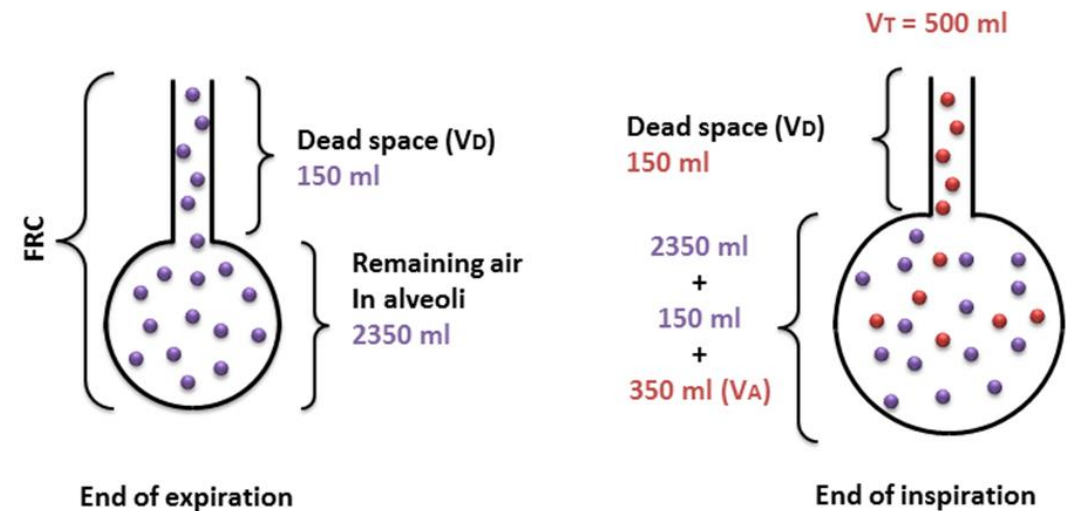


Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

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

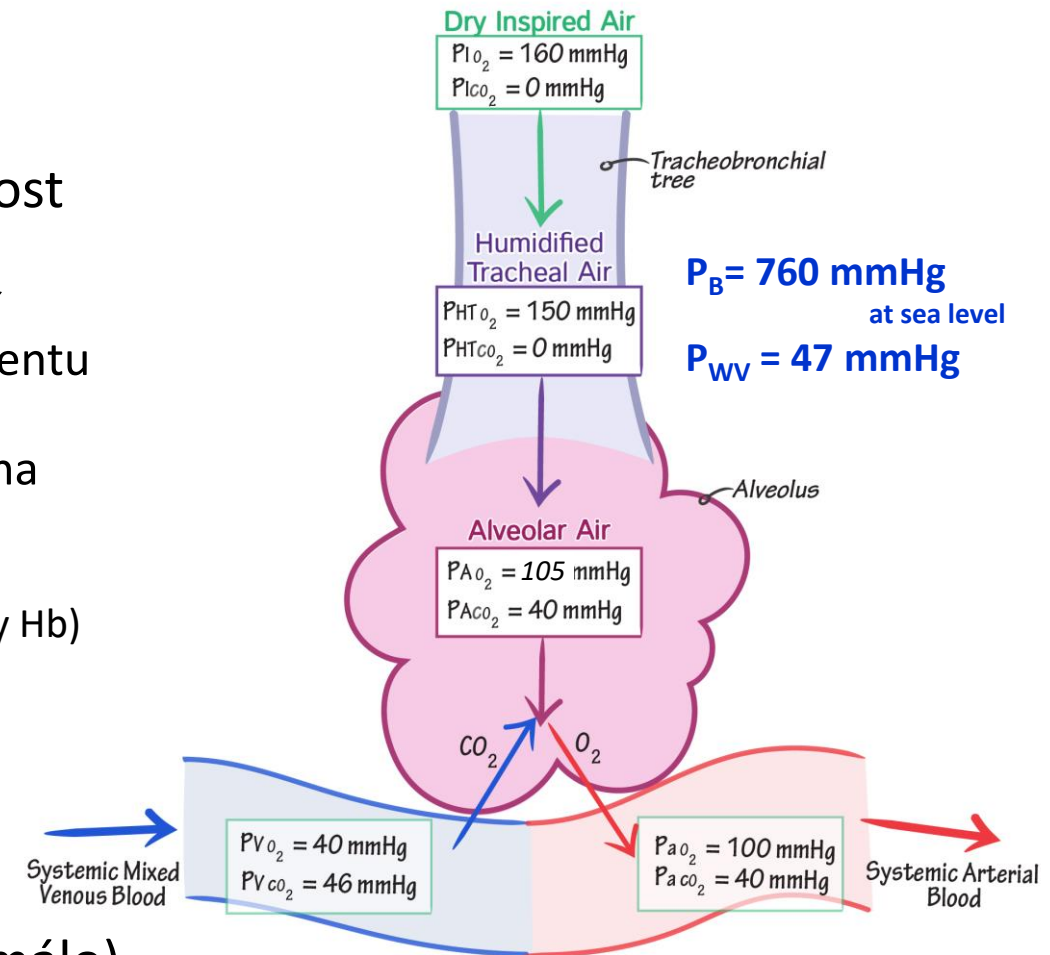


- mezi inspiem a expiriem existují minimální změny
 - během dýchání (dovnitř a ven) se zcela nevyměňuje „starý“ vzduch v plicích
 - ve skutečnosti většina objemu vzduchu zůstává v plicích a každý dech pouze „ředí“ čerstvým vzduchem ten stávající (tj. FRC)
- Alveolární ventilace ($V_A = V_T - V_D$)**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



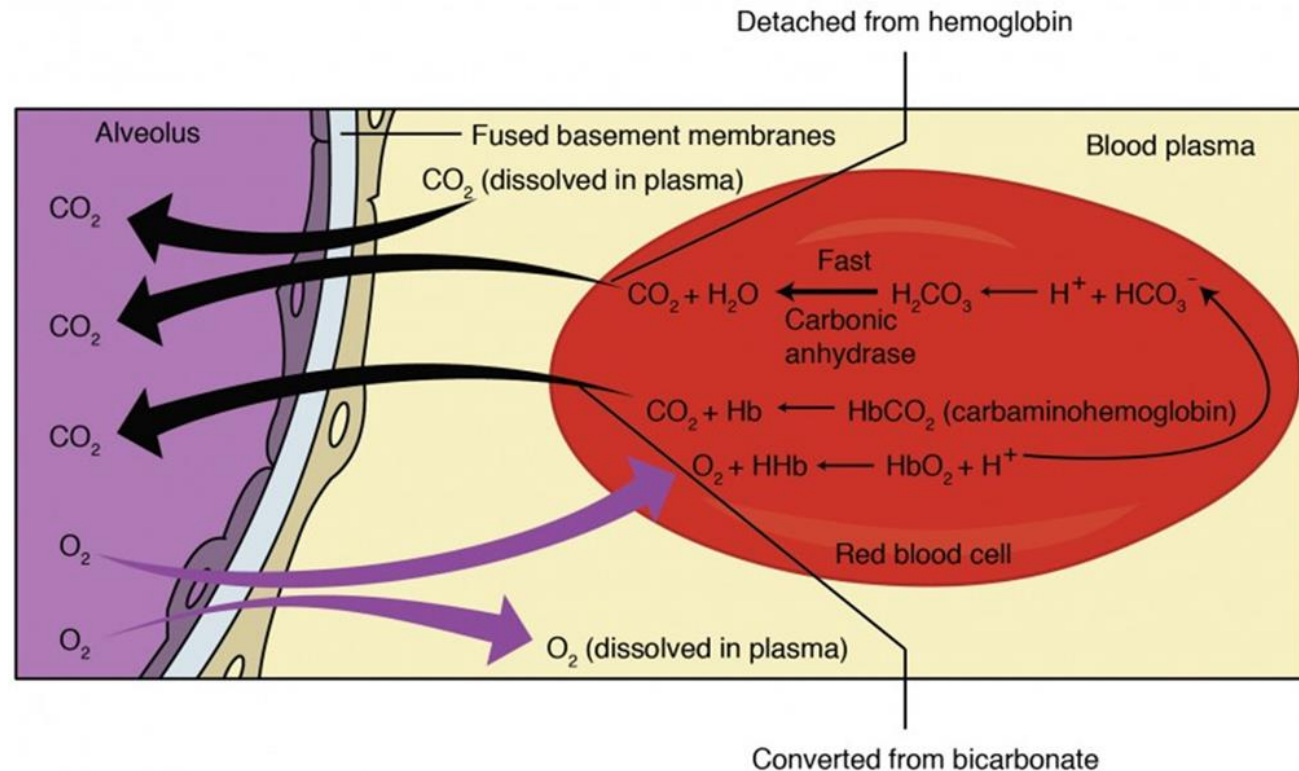
Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

- základní fakta
 - v klidu je **rychlost tvorby CO₂ v těle konstantní** a rychlost jeho difúze v plicích je s ní v rovnováze
 - CO₂ je produkován při oxidativním metabolismu (respirační kvocient, RQ – 0.8) a uvolňován na základě tlakového gradientu ze tkání do krve
 - v krvi je transportován jako fyzikálně rozpuštěný, ve vazbě na bílkoviny, nebo jako molekula bikarbonátu
 - 12 % fyzikálně rozpuštěno
 - 11 % je karbaminohemoglobin (reverzibilní vazba na NH₂ skupiny Hb)
 - 27 % je bikarbonát v erytrocytech
 - 50 % je plazmatický bikarbonát
 - produkce **CO₂** může být **snížena** ochlazením těla
 - a naopak **CO₂ zvýšena** cvičením nebo patologií
 - např. sepse, horečka, hyperkatabolismus, ...
 - P_ACO₂ je tedy víceméně konstantní (nebo kolísá velmi málo)
 - všechen CO₂ v alveolu** pochází z **oblastí plic podílejících se na výměně plynů** a protože CO₂ podléhá prakticky kompletní difúzi (nezastaví jej žádná biologická bariéra), je P_ACO₂ proporční PaCO₂



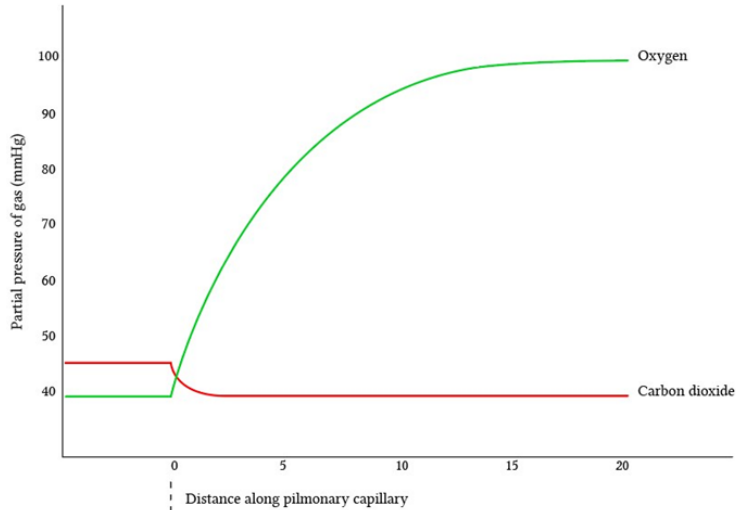
Transport CO₂ krví

- 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

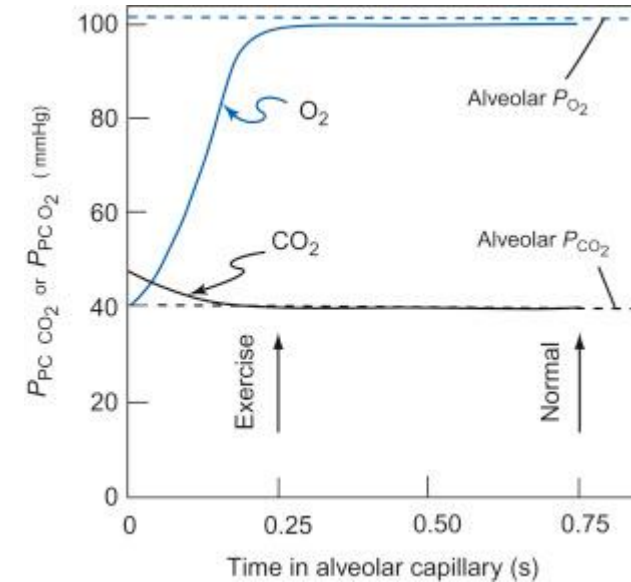




Krev je v plicích méně než sekundu—ale je to dost dlouhý čas na kompletní ekvibraci plynů (v normální plíci!)



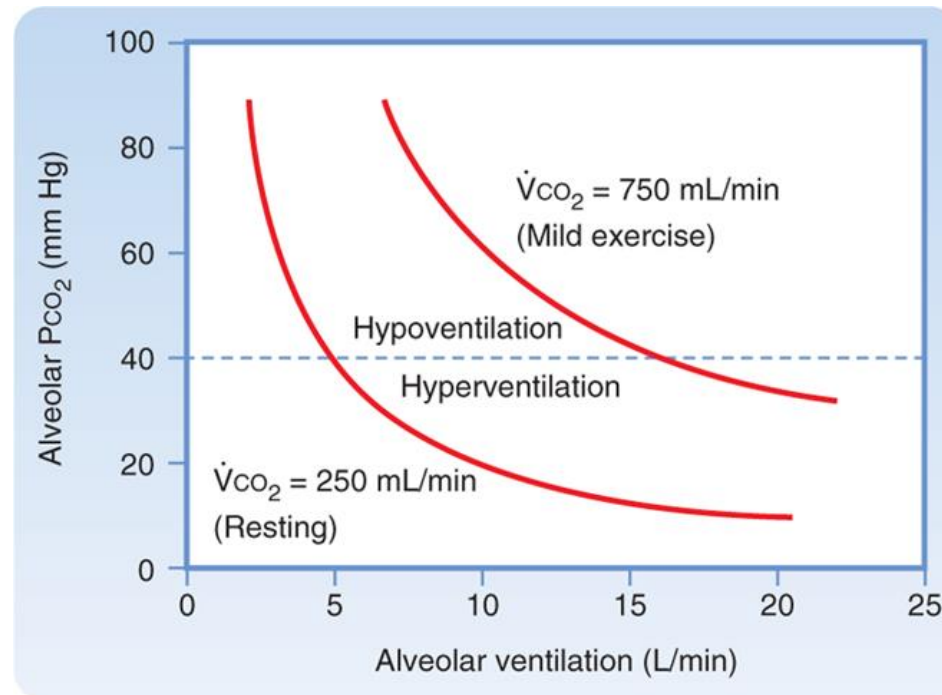
the total length of pulmonary capillary



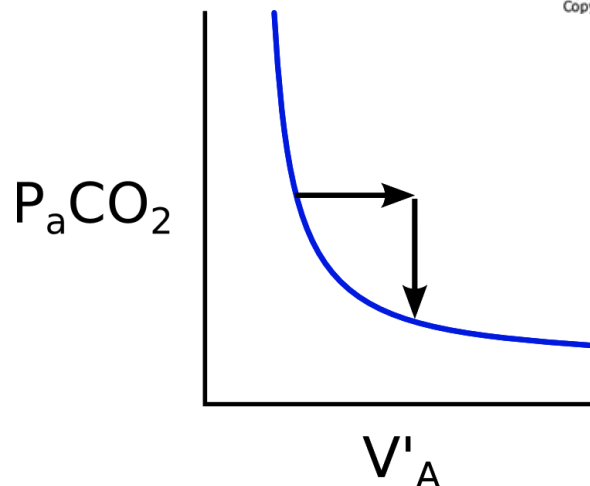
- Srdeční výdej (CO) pravé komory (RV) se rovná LV
 - tj. $CO \sim 5L/min$ [$CO = SV (\sim 70mL) \times f (\sim 72\ bpm)$]
 - celkové množství krve v plicích kapilárách je normálně cca 70 mL (= jeden tepový objem)
 - při frekvenci 72 bpm setrvá tato krev v plicích $60\ s / 72\ bpm = 0.83\ s$
 - v literatuře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

Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

- **(1) Rovnice alveolární ventilace**
- popisuje efektivitu ventilace („mechaniky“), protože CO₂ se vždy dostane až do alveolu, ale odsud musí být mechanicky vydýchán
- **dává odpověď na otázku je alveolární ventilace dostatečná** k udržení fyziologických hodnot krevních plynů?
- umožňuje vypočítat alveolární ventilační rychlost
 - **$V'_A = (V'_{CO_2} / PaCO_2) * K = \sim 5 \text{ L/min}$**
 - takže alveolární ventilace je přímo úměrná rychlosti s jakou je CO₂ vydýcháván (V'_{CO_2}) a nepřímo úměrná koncentraci v krvi ($PaCO_2$)
 - velmi instruktivní pro pochopení vlivu změn alveolární ventilace na parciální tlak CO₂
 - např. jestliže se **V'_A zdvojnásobí** (např. volní hyperventilací), pak se **$PaCO_2$ sníží na polovinu**
 - naopak, jestliže se **V'_A sníží na polovinu** (např. hypoventilací), pak se **$PaCO_2$ zdvojnásobí**

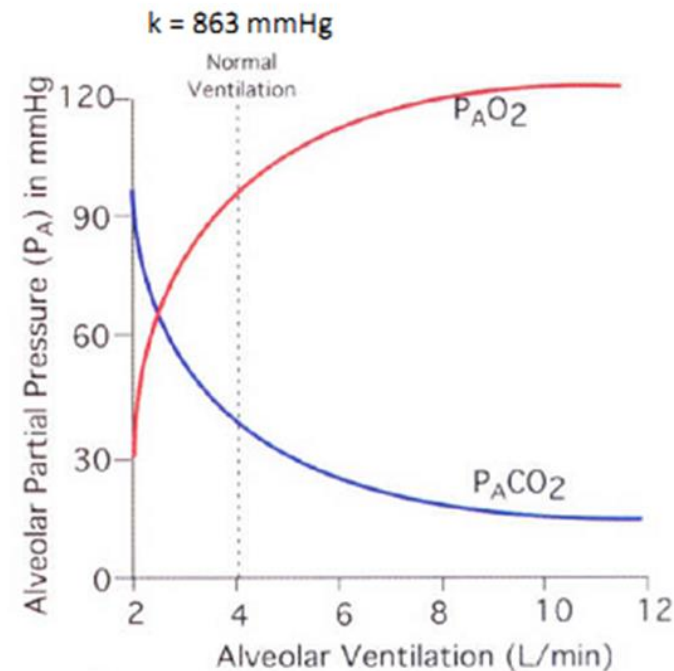
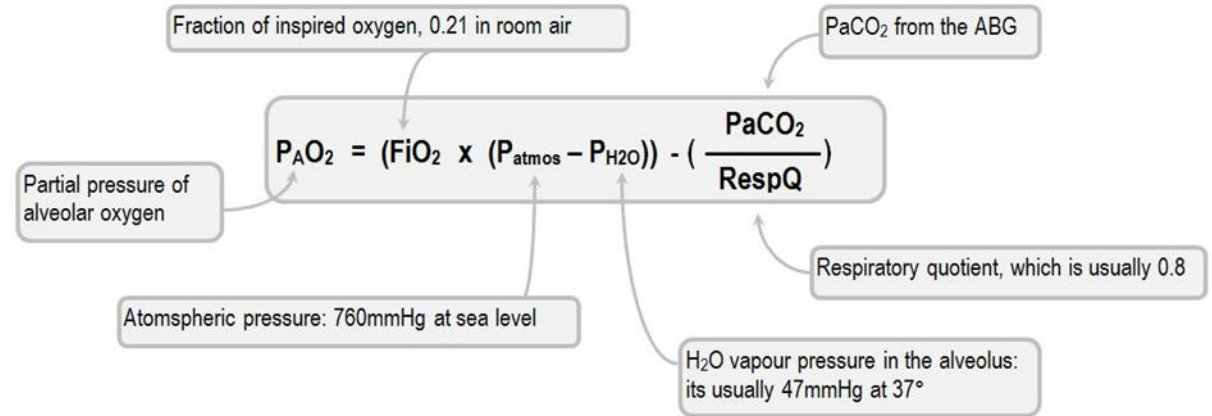


Koeppen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



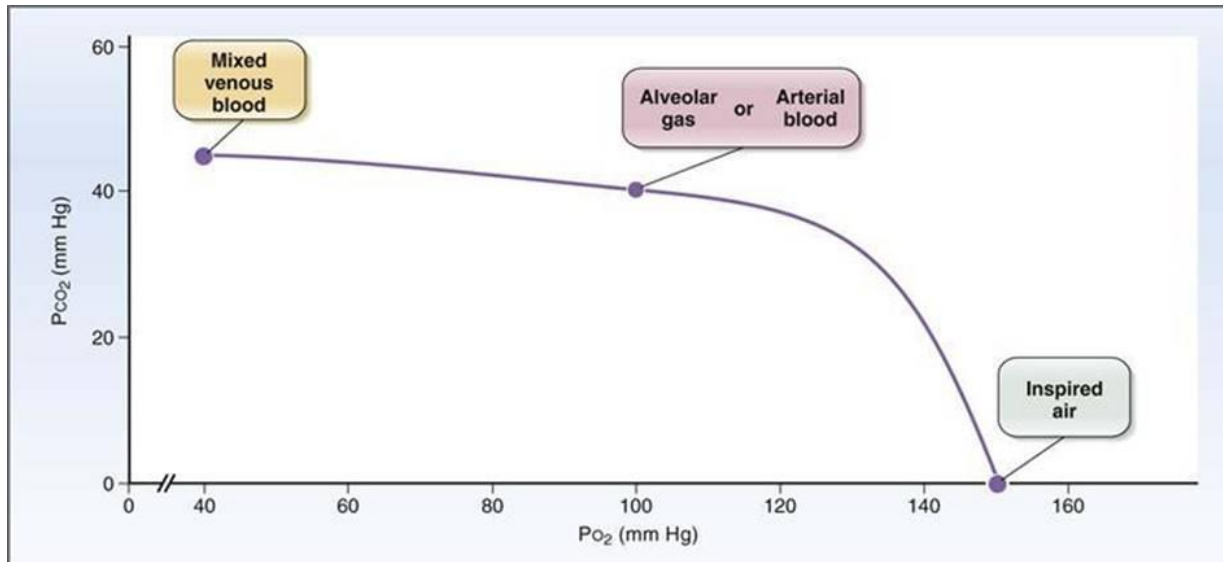
Výměna plynů v plicích jako hlavní funkce dýchacího systému

- **(2) Rovnice alveolárních plynů**
- popisuje vzájemnou závislost alveolárních plynů a odvozuje $P_{A}O_2$
 - demonstruje, že koncentrace plynů v alveolu a jejich dynamika je vzájemně propojena
 - $P_{A}O_2 = (0,21 \times (760 - 47)) - (PaCO_2 \times 1,25) = \sim 100-105 \text{ mmHg}$
- odpovídá na otázku: je alveolární tenze kyslíku ($P_{A}O_2$) dostatečná k udržení normální arteriální tenze (PaO_2) a kolik je třeba přidat k jeho udržení
 - umožňuje vypočítat „**A-a diferenci**“ jako parametr efektivity difuze a příp. V/Q nepoměru
- v podstatě dva plyny (O_2 a CO_2) soutěží o parciální tlaky
 - pokud se jeden zvyšuje, druhý se musí snížit
 - dusík se nemění, není metabolicky aktivní, tudíž se ekvilibruje s prostředím a s výjimkou rychlých změn atm. tlaku (viz potápění a dekomprese) nehraje roli
 - ředí ve směsi kyslík tak, že není dlouhodobě toxický
 - nicméně přispívá k výsledné viskozitě dýchaného vzduchu a někdy je vhodné jej nahradit (např. při inhalační anestezii) jiným plynem umožňujícím lepší proudění a distribuci (např. He)
 - totéž při dýchání za velkých tlaků – přístrojové potápění
- normálně je $PaCO_2$ ve smíšené žilní krvi (tj. v plicní tepně) skoro stejný jako alveolu (cca 45-47 mmHg)
 - stačí malý koncentrační gradient
- pokud $PaCO_2$ zdvojnásobí (např. hypoventilace), pak $P_{A}O_2$ klesne na polovinu, tj. cca 50 mmHg



Příklad: proč potřebuji znát ty dvě rovnice?

- alveolární plyny (technicky) nejdou měřit přímo, experimentálně snad, klinicky naprosto vyloučeno
- naopak stanovení v arteriální krvi je rutinní (ABG), tj. P_{aO_2} a P_{aCO_2} plus saturace Hb
- (1) Je alveolární ventilace dostatečná k výměně plynů? → rovnice alveolární ventilace
 - NE jestliže má pacient vyšší P_{aCO_2} (např. 80 mmHg) → pak hypoventiluje (V_A je v inverzním vztahu, je tedy poloviční)
- (2) Je alveolární kyslík dostatečný k výměně/gradientu? → rovnice alveolárních plynů
 - NE – když hypoventiluje nemůže být, protože plyny jsou navzájem závislé
 - normálně $P_{A}O_2 = P_{i}O_2 = 0.21 \times (760 - 47) = 150$ – $P_{A}CO_2 (= P_{aCO_2} 40 \text{ mmHg} / RQ 0.8 = 45 \text{ mmHg}) = 105 \text{ mmHg}$
 - při hypoventilaci $P_{A}O_2 = P_{i}O_2 (= 0.21 \times (760 - 47) = 150) - P_{A}CO_2 (= P_{aCO_2} 80 \text{ mmHg} / RQ 0.8 = 100 \text{ mmHg}) = 50 \text{ mmHg}$
- jak je nutno zvýšit inspirační frakci kyslíku k dosažení normální $P_{A}O_2$ a tedy arteriálního kyslíku
 - k udržení $P_{A}O_2$ v normě (tj. 105 mmHg) při $P_{aCO_2} 80 \text{ mmHg}$ musíme změnit frakční koncentraci O_2 ve vdechovaném vzduchu
 - $P_{i}O_2 (= 0.21 \times (760 - 47)$ musí být ~200 mmHg (tj. $S_iO_2 = 200/(760-47) = 28\%$)
 - $P_{i}O_2 (= 0.28 \times (760 - 47) = 200) - P_{A}CO_2 (= P_{aCO_2} 80 \text{ mmHg} / RQ 0.8 = 45 \text{ mmHg}) = 100 \text{ mmHg}$
- (3) je u daného pacienta přítomna porucha difuze resp. V/Q nepoměr?
 - NE pokud rozdíl mezi $P_{A}O_2$ a $P_{a}O_2 = A-a \text{ difference}$ není větší než ca 10mmHg

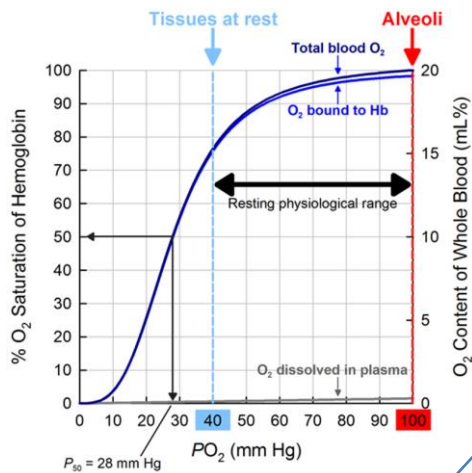


Respirační insuficience/selhání (= jako syndrom reflektující abnormalitu výměny plynů v plicích jako základní fce dýchacího systému)

hypoxemie = PaO_2 (mírná/střední/závažná <80/60/40 mmHg/8.0 kPa)

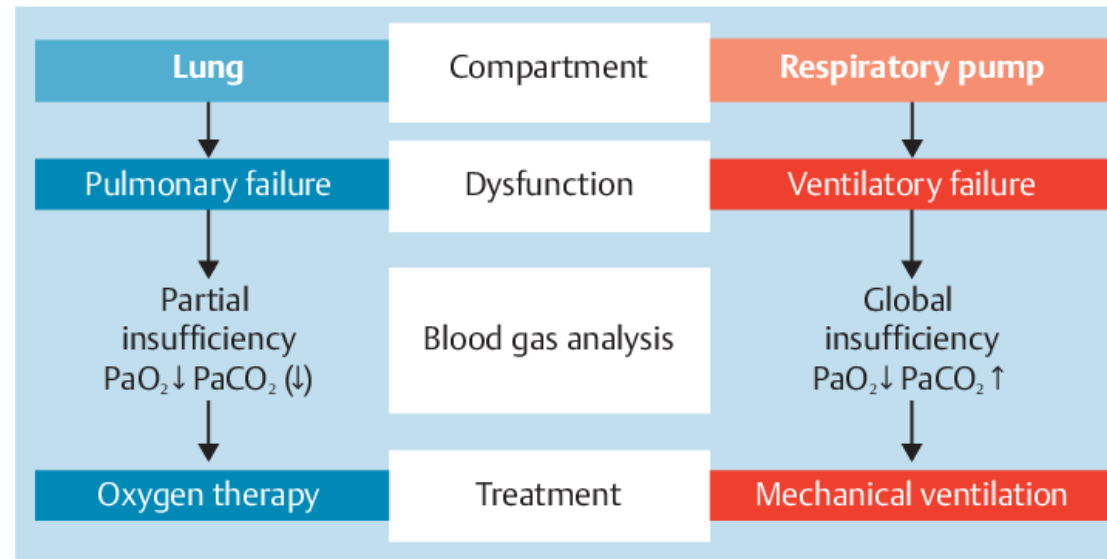
normokapnie = PaCO_2 normální nebo nízké (<50 mmHg/6.7 kPa)

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



Příčiny:

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



Příčiny:

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

hypoxemie = PaO_2 (mírná/střední/závažná <80/60/40 mmHg/8.0 kPa)

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

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

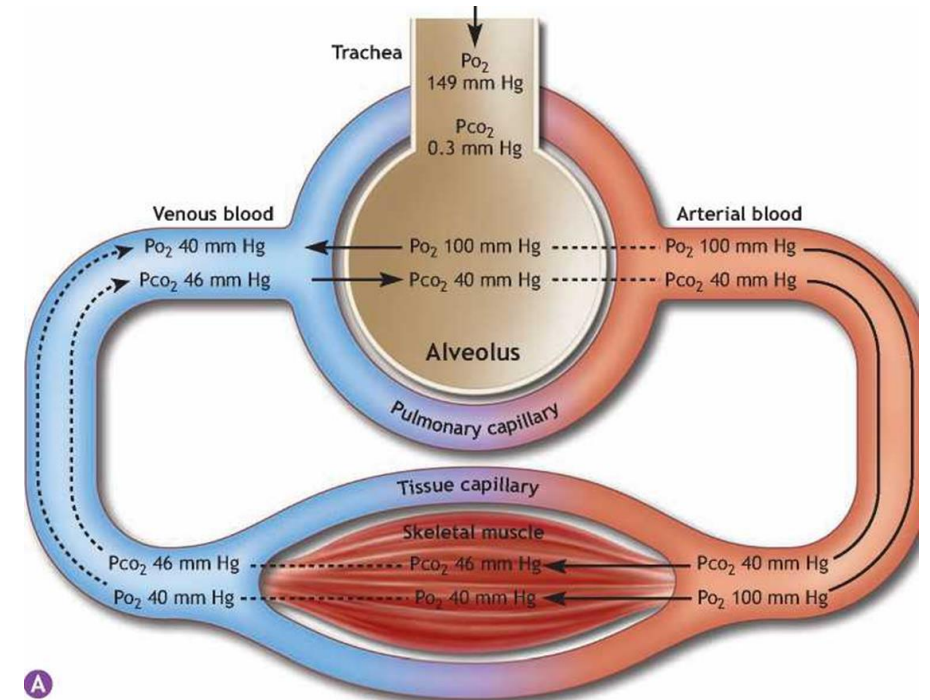
pH < 7.35



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

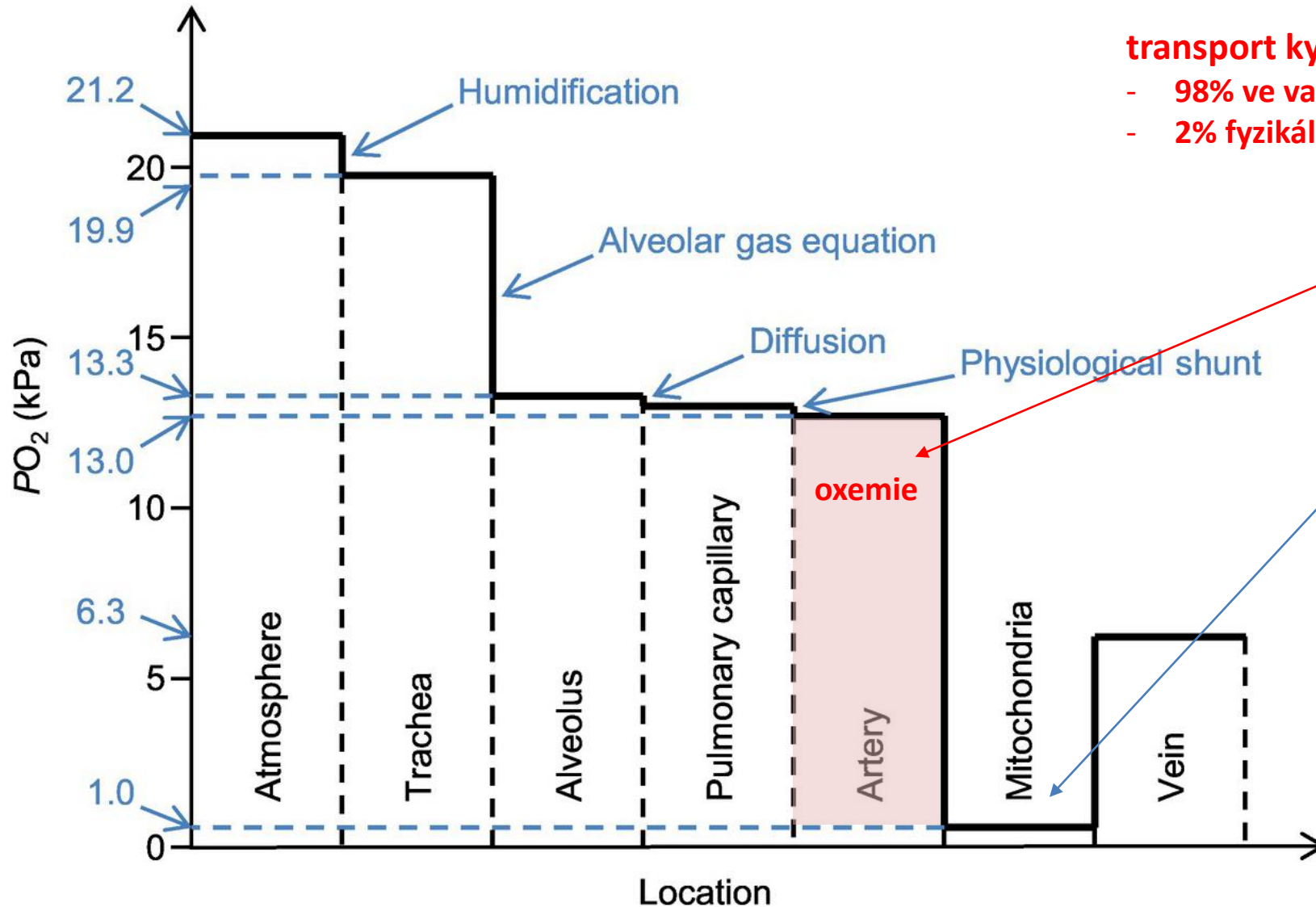
Kvantitativně

- (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 = 100-105mmHg (13.3kPa), P_ACO₂ = 40 mmHg (5.3kPa), P_{v. páry} = 47 mmHg
 - P_AO₂ v alveolu nižší než v atmosférickém vzduchu kvůli vyšší P_ACO₂ difundujícím z krve
- (3) **arteriální** krev
 - PaO₂ = 90-100mmHg (12kPa), PaCO₂ = 40 mmHg
 - difuze kyslíku má limitace (<100%), rovněž v důsledku fyziol. P-L zkratu a V/Q nepoměru
- (4) **venózní** krev
 - PvO₂ = 30-40, PvCO₂ – 40-50mmHg



	vzduch (P)	alveolus (P _A)	arterie (Pa)	véna - směs (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

„Kyslíková kaskáda“



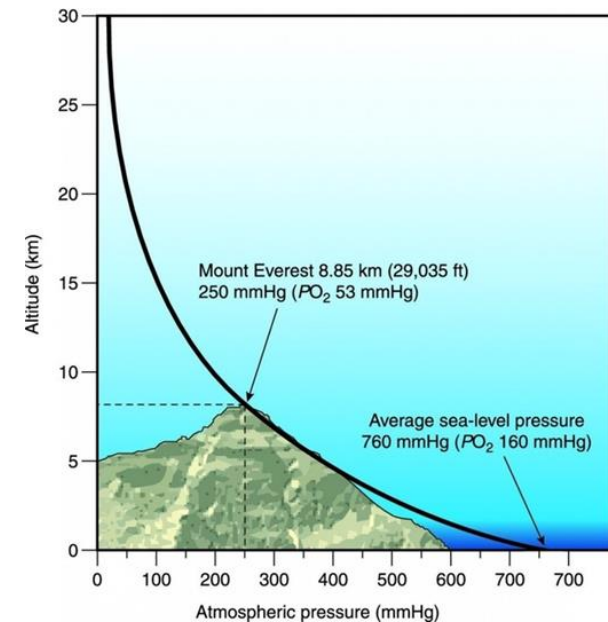
transport kyslíku krví:

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

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

Hypoxemie (\downarrow PaO₂) – klasifikace příčin

- **(1) Hypoventilace** (\downarrow V'_A)
 - \downarrow PaO₂ kvůli \downarrow P_AO₂ při normálním atmosférickém tlaku a normální FiO₂
- **(2) Porucha difuze**
 - (a) snížení tlak. gradientu
 - \downarrow atmosférický tlak
 - \downarrow PaO₂ kvůli \downarrow PAO₂ kvůli \downarrow atm. P při normálním FiO₂
 - » např. u plicní edém u akutní horské nemoci (high-altitude pulmonary edema, HAPE) při hypoxické plicní vazokonstrikci (HPV)
 - \downarrow FiO₂ ve vdechované směsi plynů
 - uzavřený prostor
 - (b) zrychlení průtoku plicním řečištěm → zkrácení času v kapiláře
 - (c) ztluštění alveolo-kapilární bariéry
 - \downarrow PaO₂ při normálním P_AO₂ a atm. P a normálním FiO₂ (= zvýšený P(A-a)O₂)
- **(3) Pravolevý (R-L) zkrat**
 - patol. komunikace mezi srd. dutinami nebo v plicích
 - \downarrow PaO₂ při normálním PAO₂ a atm. P a normálním FiO₂ (= zvýšený P(A-a)O₂)
- **(4) Ventilačně – perfuzní nerovnováha**
 - naprosto nejběžnější příčina (viz dále)
 - \downarrow PaO₂ při variabilním P_AO₂ a normálním atm. P a FiO₂



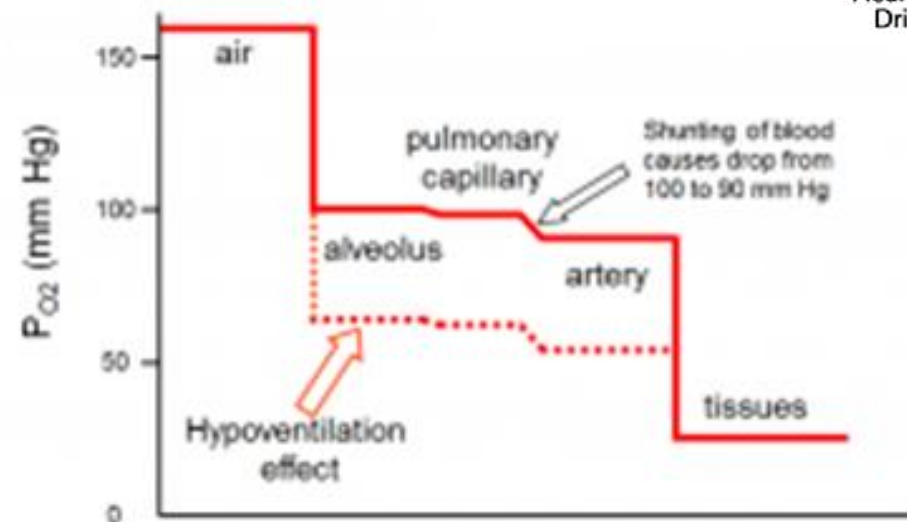
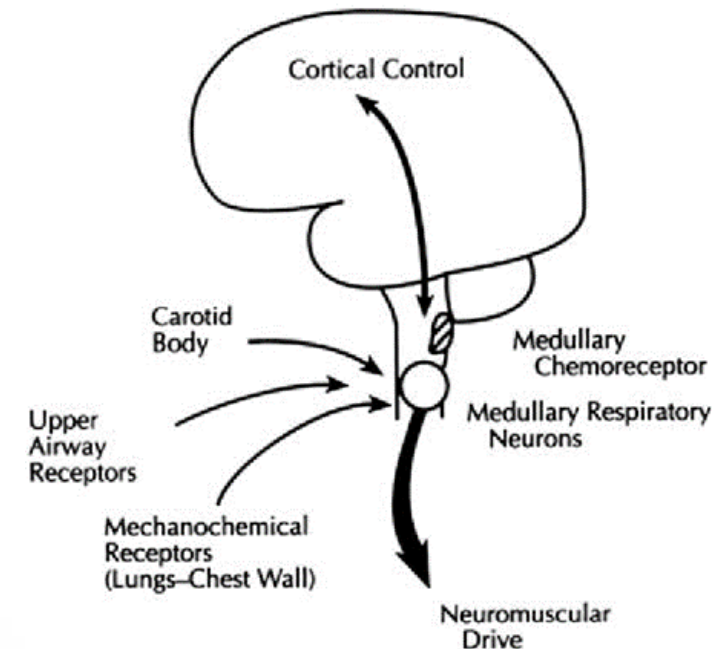
(1) Hypoventilace jako příčina hypoxemie

(vede k \downarrow PaO₂ + hyperkapnii. tj. \uparrow PaCO₂ + normální A-a difference)

- normálně je PaCO₂ ve smíšené žilní krvi (tj. plicní arterie) ~45 mmHg, v alveolu cca 40 mmHg (ale fakticky více) kvůli difuzi CO₂ z buněk respiračního pásma) a stejná je hodnota je v arteriální krvi (40 mmHg)
- jestliže se v důsledku hypoventilace PaCO₂ zvýší (např. \downarrow V_A na polovinu a PaCO₂ zdvojnásobí – viz rovnice alveolární ventilace) pak P_AO₂ klesne (na polovinu – viz rovnice alveolárních plynů)
 - fakticky je pokles PaO₂ větší než nárůst PaCO₂ protože RQ = 0.8
- můžeme při hypoventilaci normalizovat P_AO₂?
 - s využitím rovnice alveolárních plynů lze vypočítat jaké inspirační frakce kyslíku povede k návratu hodnot PaO₂ k normálu
 - $P_{A}O_2 \text{ 100mmHg} = (F_{iO_2} \text{ ??} \times (760 - 47)) - (PaCO_2 \text{ 80mmHg} \times 1.25) = \sim 0.28$, tj. 28%


- příklady „čisté“ hypoventilace – **typicky extra-pulmonární (tj. plíce jako taková je v pořádku)**

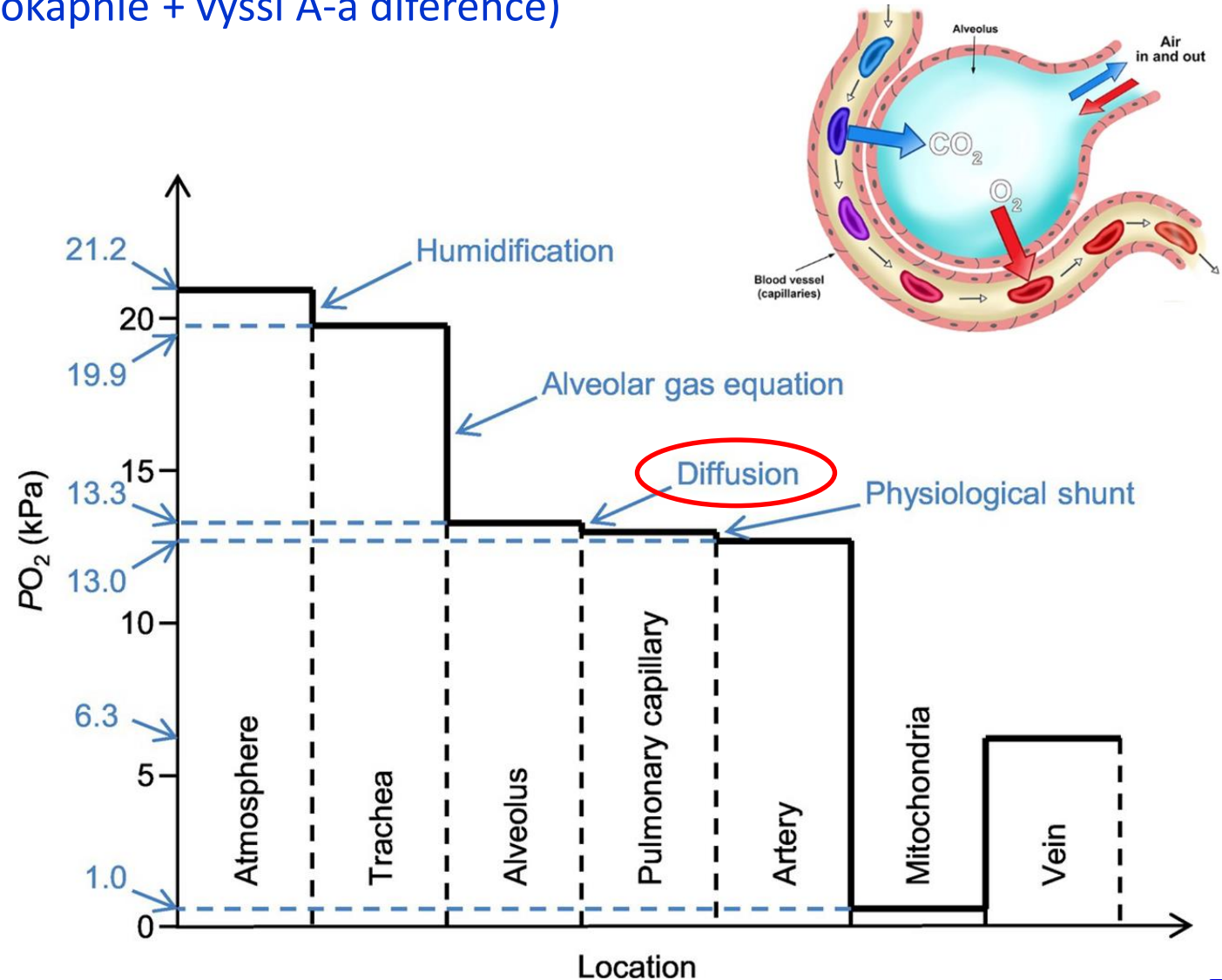
- porucha/útlum dechového centra v CNS
 - kongenitální apnoické syndromy, předávkování tlumivými léky (barbituráty, narkotika) a intoxikace/drogy, trauma CNS, metabolická alkalóza, encefalitidy, poruchy mozkového kmene, ...
- neuromuskulární
 - myasthenia gravis, ALS, Guillain-Barre, svalové dystrofie, cervikální spinální/míšní poškození (n. phrenicus), botulismus, polio, ...
- hrudní stěna
 - deformity, úrazy – např. nestabilní hrudník (angl. flail chest, fraktury více žeber), obezita, ...
- obstrukce horních dýchacích cest
 - aspirace, útlak, záškrt/laryngotracheitida, epiglotitida, OSA,



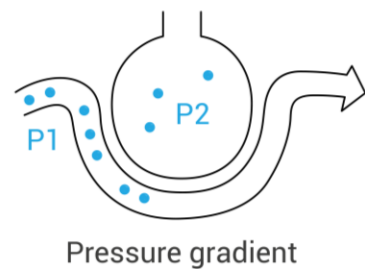
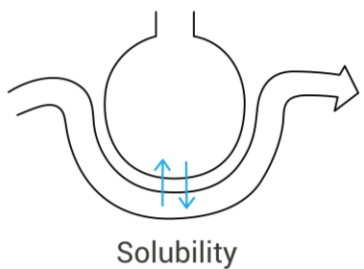
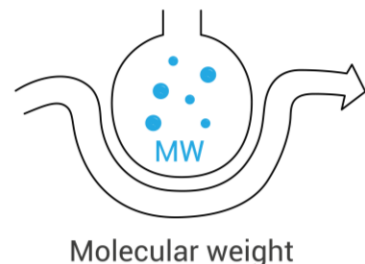
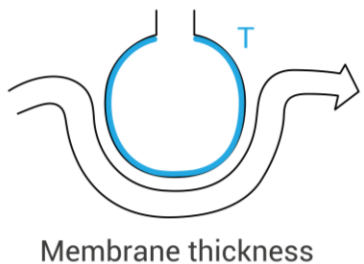
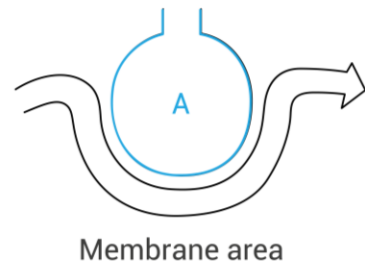
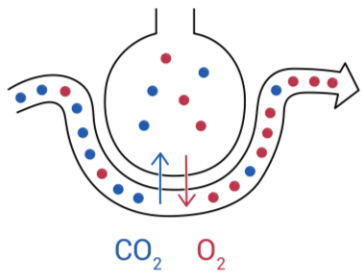
(2) Porucha difuze jako příčina hypoxemie

(↓ PaO₂ + normokapnie + vyšší A-a difference)

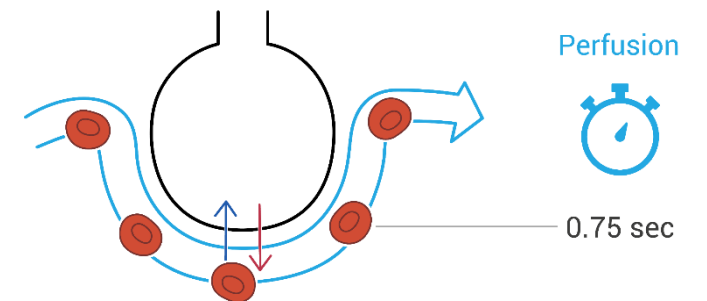
- patologicky připadají v úvahu dvě situace
 - (1) zkrácení času, po kterou krev setrvává v kapiláře (dané délky)
 - kyslík je „perfusion-limited“ 
 - takto se chová rovněž oxid dusný (rajský plyn)
 - zrychlením průtoku nebo omezením průtoku částí řečiště se zkrátí čas jeho setrvávání v kapiláře
 - extrémní fyzická námaha
 - blokáda části plicního řečiště (např. plic. embolie)
 - odstranění plíce nebo části
 - hyperkinetická cirkulace
 - levo-pravý zkrat
 - (2) ztlustění alveolo-kapilární bariéry patologickým procesem
 - akutně nebo chronicky
 - kyslík se stane i „diffusion-limited“
 - takto se chová rovněž oxid uhelnatý
 - PaO₂ bývá typicky normální v klidu a hypoxemie se objevuje při námaze
 - nicméně na výsledném stavu se významně podepisuje změna compliance plíce a tedy restriktivní ventilační porucha (↓FVC)



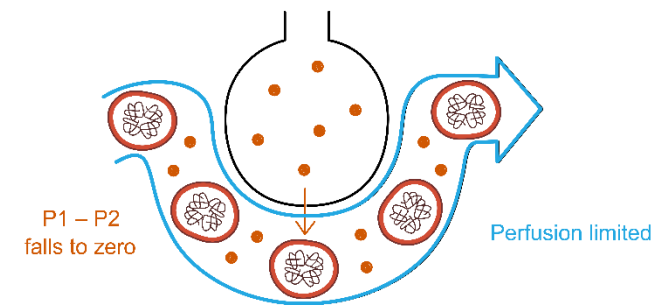
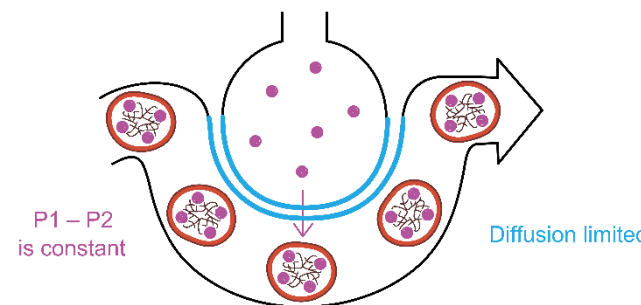
Fyzikální determinanty difuze



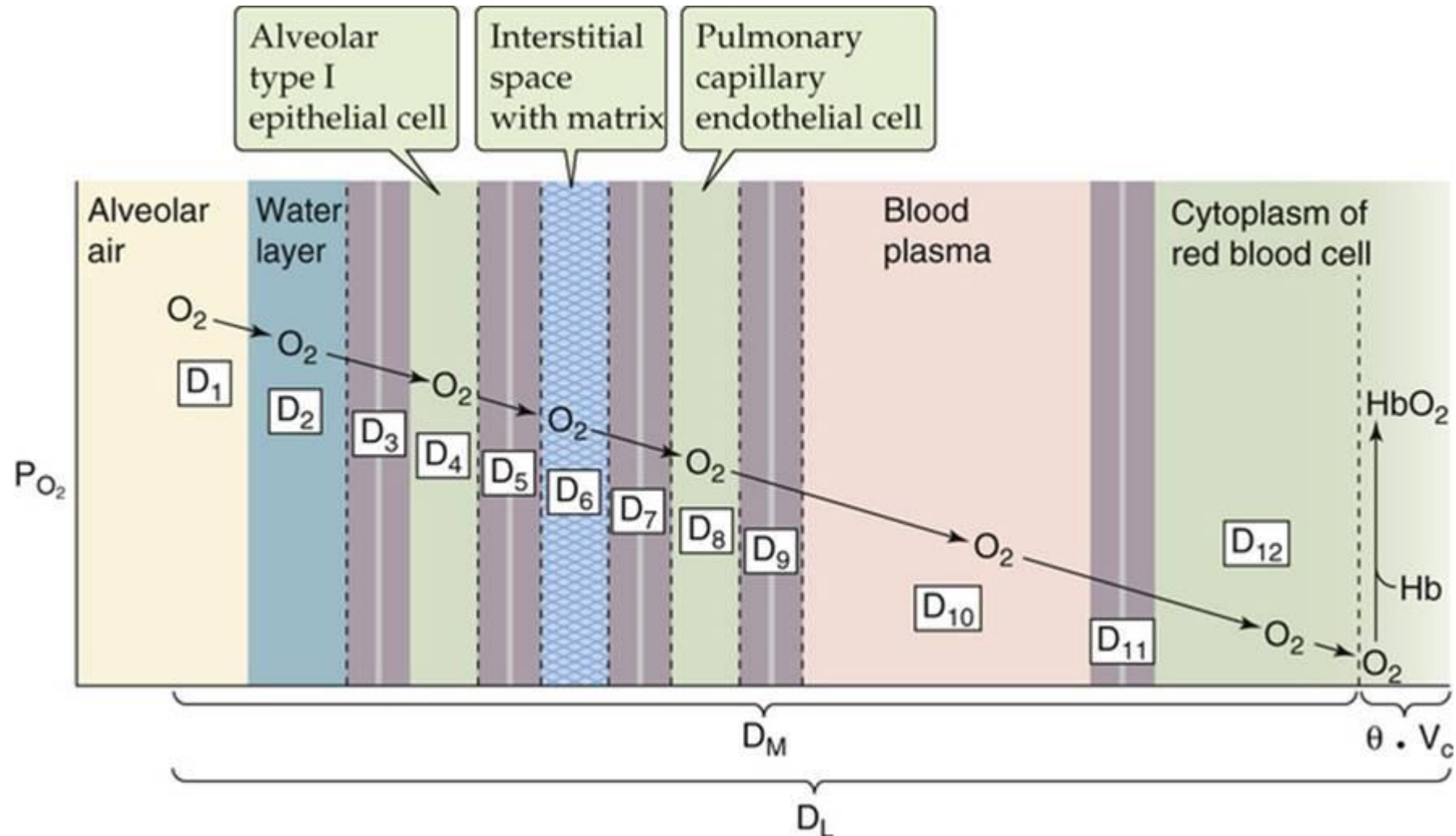
- Fickův zákon/princip: $V'_{\text{gas}} = D * A * \Delta P / T$
 - V'_{gas} = rychlost difuze plynu přes permeabilní membránu
 - D = difuzní koeficient konkrétního plynu pro danou membránu
 - solubilita a molekulární hmotnost
 - A = area/plocha povrchu membrány dostupná k difuzi
 - ΔP (P_1 vs. P_2)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



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



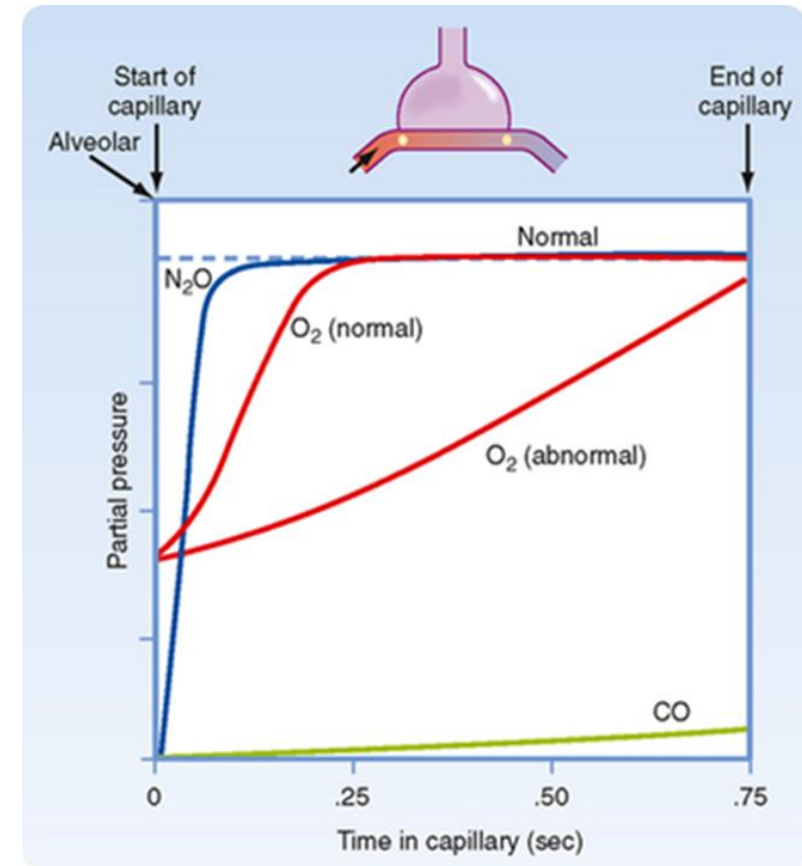
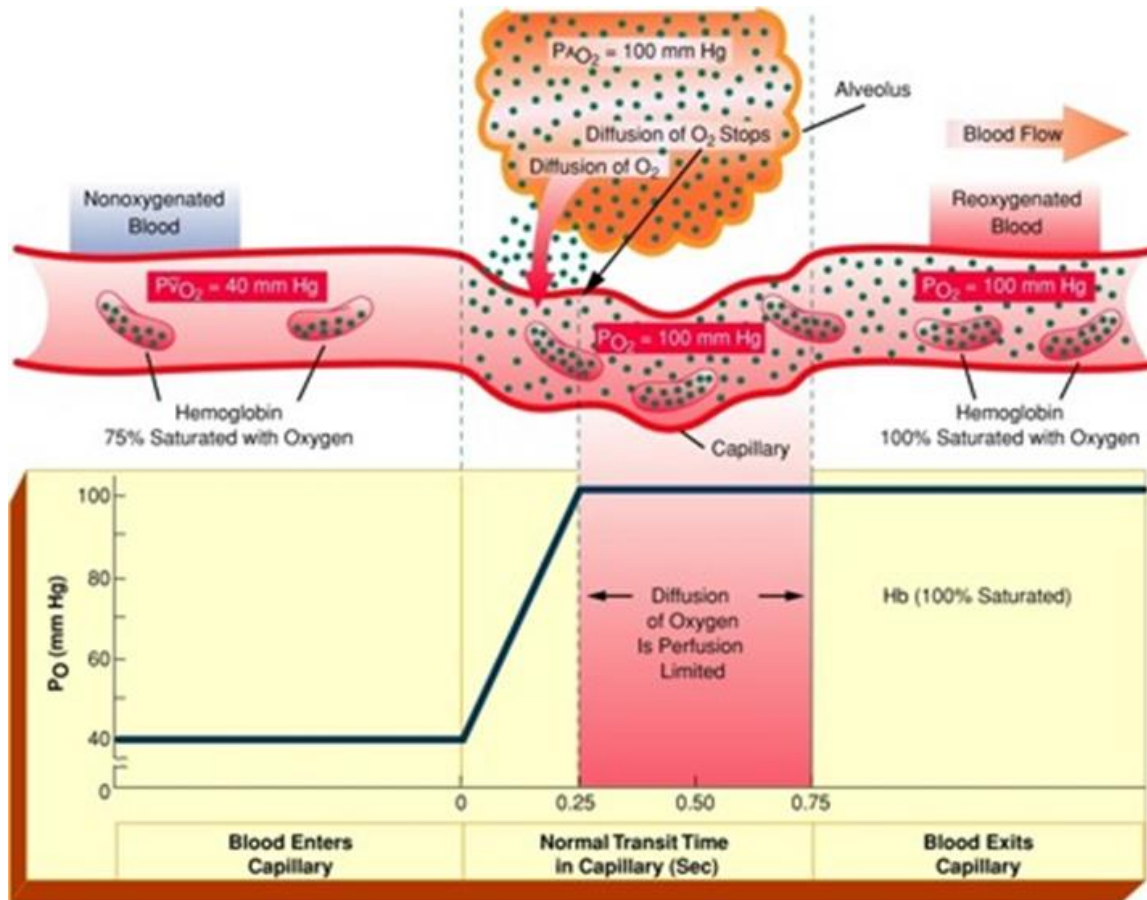
Plyny nedifundují přes homogenní bariéru





Kyslík je za normálních okolností limitován perfuzí

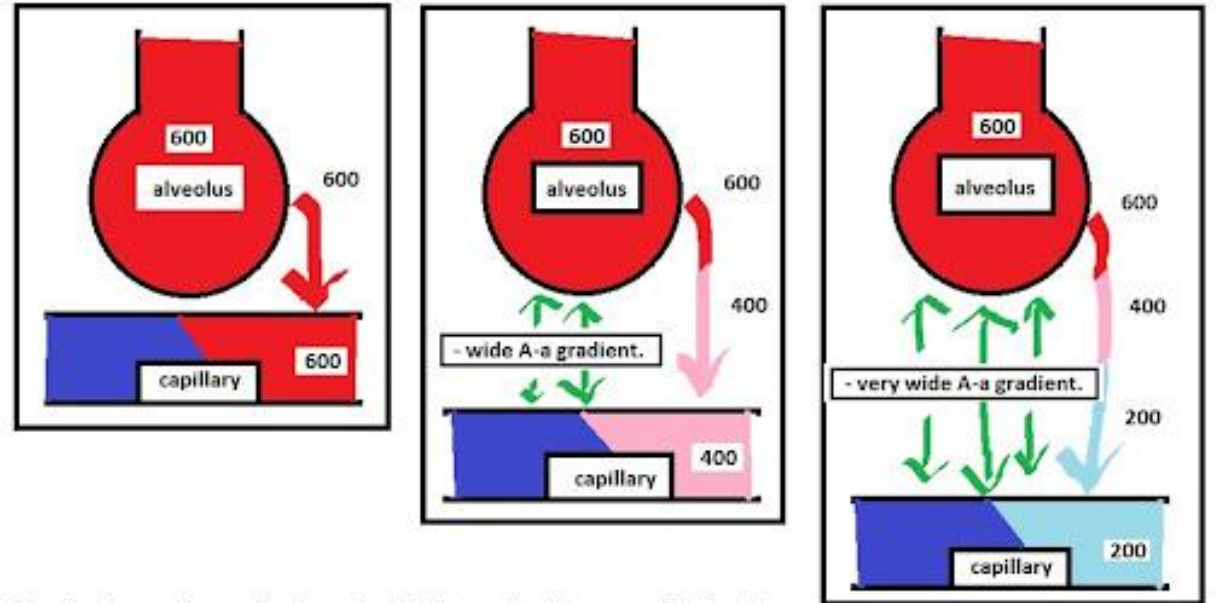
- krev vstupující do plicní kapiláry má spoustu času se ekvilibrovat s alveolem
 - setrvává po méně než sekundu—ale i tak je to dostatečný čas na výměnu plynů (v normální plíci!) a velká rezerva pro zvýšení průtoku (zvýšení srdečního výdeje při námaze)



O₂ se může patologicky stát „diffusion limited“ – odtud tedy

důležitost A-a difference

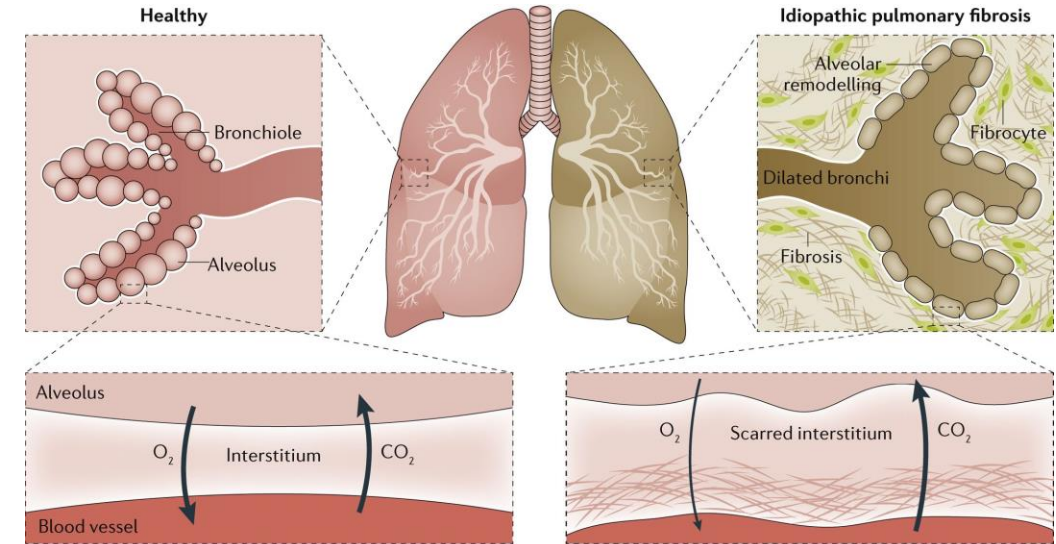
- A-a gradient ($P_AO_2 - P_aO_2$) normálně 5-15 mmHg
 - ale problém se stanovením normality – zvyšuje se s věkem
 - A-a dif \leq věk/4 + 4, tj. u 100-letého člověka/4 + 4 \sim 30 → věkově způsobená hypoxemie
- praktické stanovení A-a gradientu/diference
 - P_AO₂ – vypočtena z rovnice alveolárních plynů
 - P_AO₂ = parciální tlak ve vdechovaném vzduchu (= 0.21 x (760 - 47)) – parc. tlak okupovaný alveolárním CO₂ (= PaCO₂ / RQ (0.8)) = **~ 105 mmHg**
 - PaO₂ – změřený z ABG
 - normální A-a gradient u alveolární hypoventilace
 - zvýšený A-a gradient u
 - difuzních nemocí
 - které jsou často současně intrinsické restriktivní nemoci (umožňuje jejich odlišení od extrinsických)
 - spirometrie stejná: ↓ FVC, ↓ FEV₁, ↑ FEV₁/FVC
 - ABG: ↓ PaO₂, ↓ SaO₂ Hb
 - ale A-a difference – **vysoká u intrinsických!!!**
- R-L zkratu
- V/Q nepoměru



The alveolar-capillary unit portrayed as the A-a gradient increases / "widens". Widening of the A-a gradient causes difficulty in establishing a good PaO₂ gradient.

Příklady nemocí vedoucích k omezení difuze

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



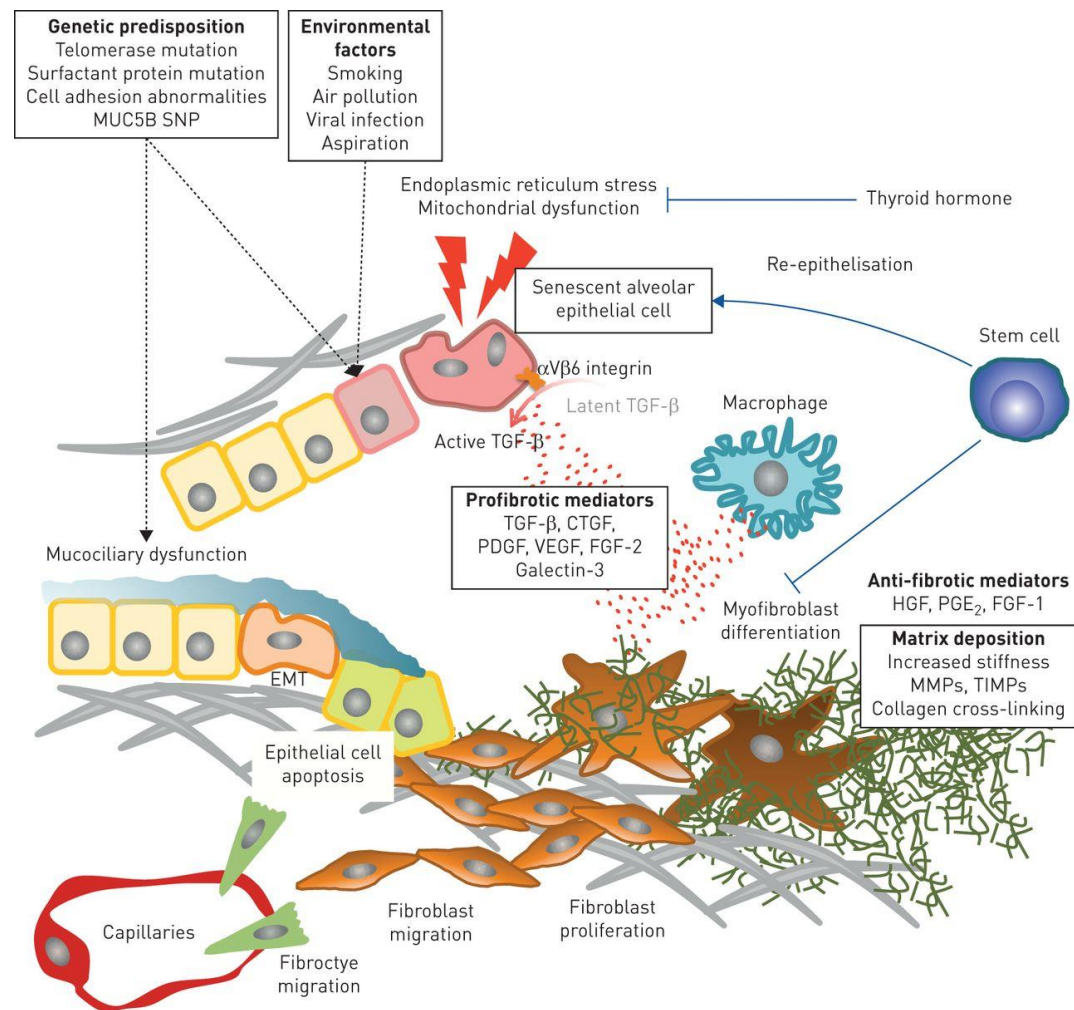
Nature Reviews | Disease Primers



Idiopatická plicní fibróza (IPF)

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

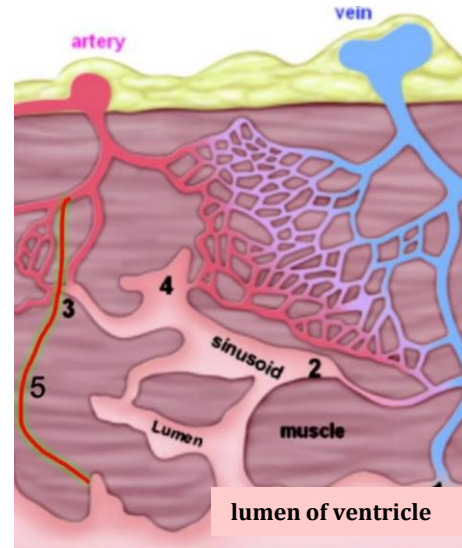
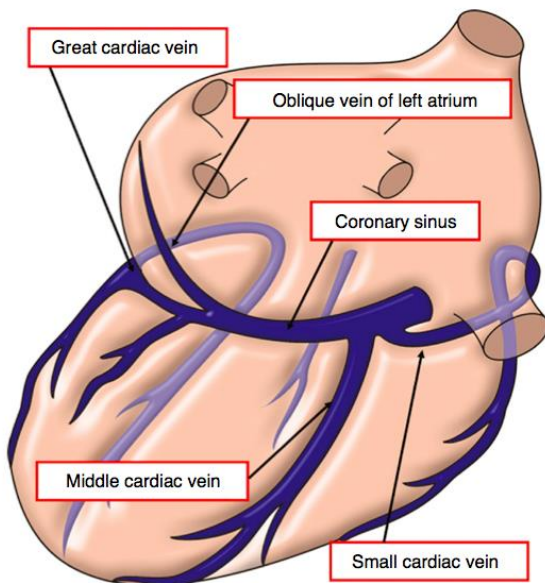
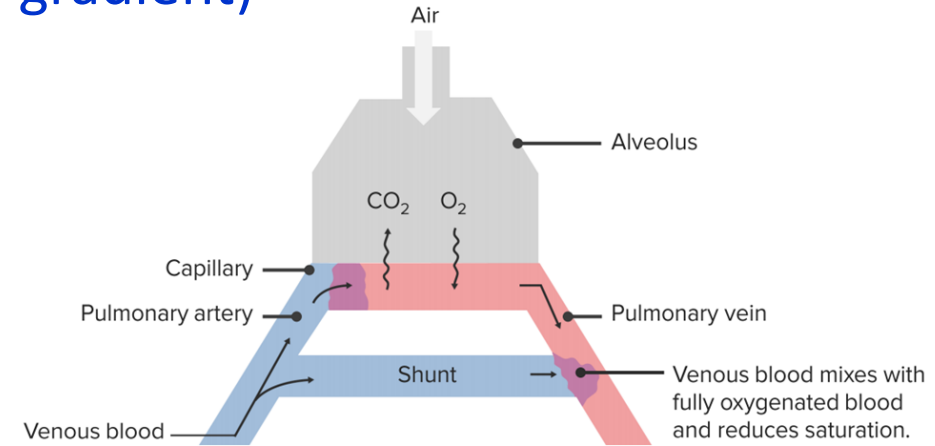
Proposed pathophysiological features of IPF: Recurrent epithelial cell injury in genetically susceptible individuals causes senescence of epithelial cells and epithelial mesenchymal transition (EMT), releasing profibrogenic mediators induces fibrocytes/fibroblasts migration and differentiation into profibrotic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



(3) Pravolevý zkrat jako příčina hypoxemie

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

- frakce srdečního výdeje, která obchází normální cirkulaci
 - neokysličená krev z pravostranných srdečních oddílů se dostává do levostranných a obchází respirační pásmo dýchacích cest
- **fyziologické zkraty**
 - (1) bronchiální cirkulace
 - kapilární síť a. bronchialis vyživující kondukční pásmo dýchacích cest (anatomický mrtvý prostor) zčásti drénuje postkapilárně do pulmonálních vén
 - (2) v důsledku drenáže vv. cordis minimae (Thebesii) do levé síně a dalších dutin
 - většina koronárních kapilár a žil drénuje do koronárního sinu, velké žíly vracející výrazně deoxygenovanou krev ze srdečního svalu do pravé síně, takže se dostává do pulmonální cirkulace k oxygenaci



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

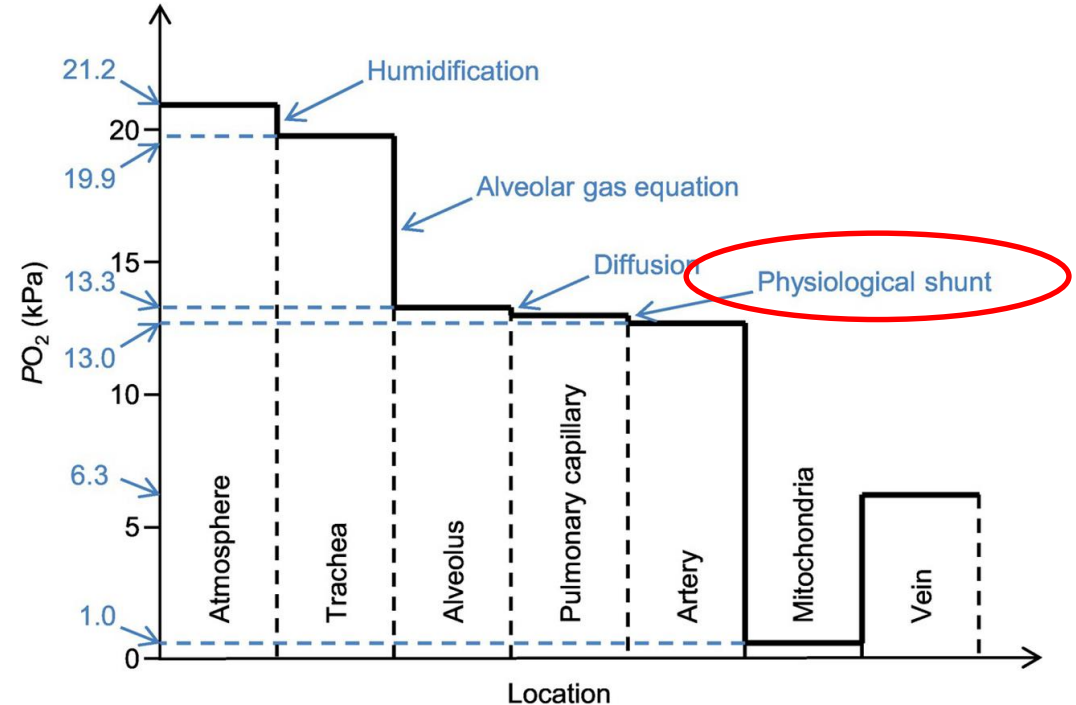
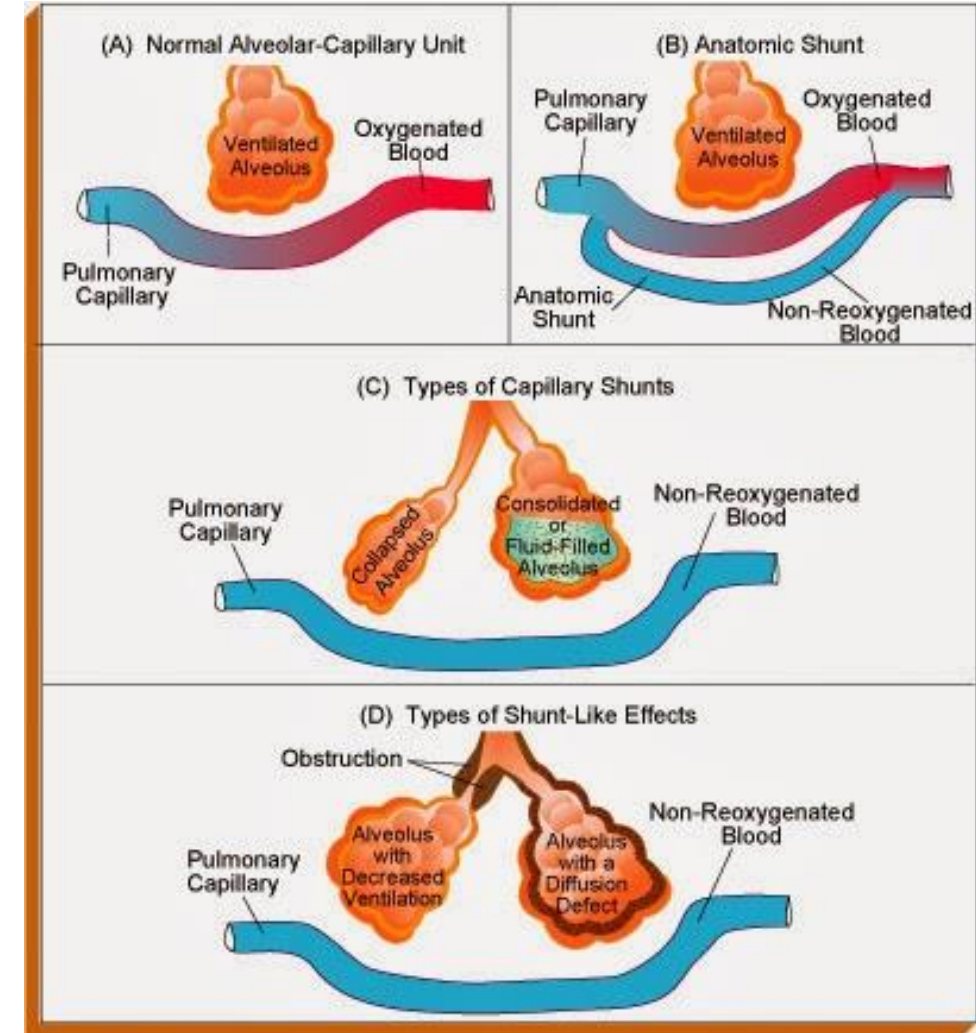


Figure 2-51 The cartoon, showing the heart viewed from behind, illustrates the arrangement of the coronary veins.

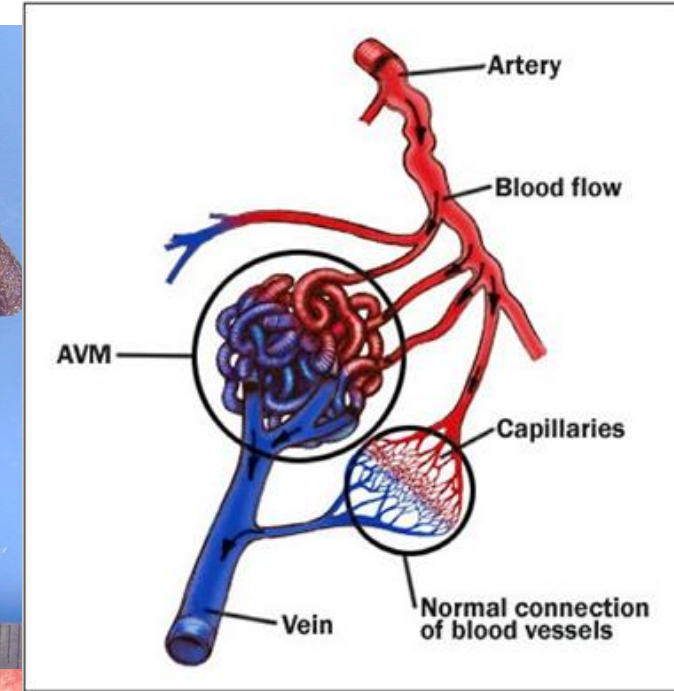
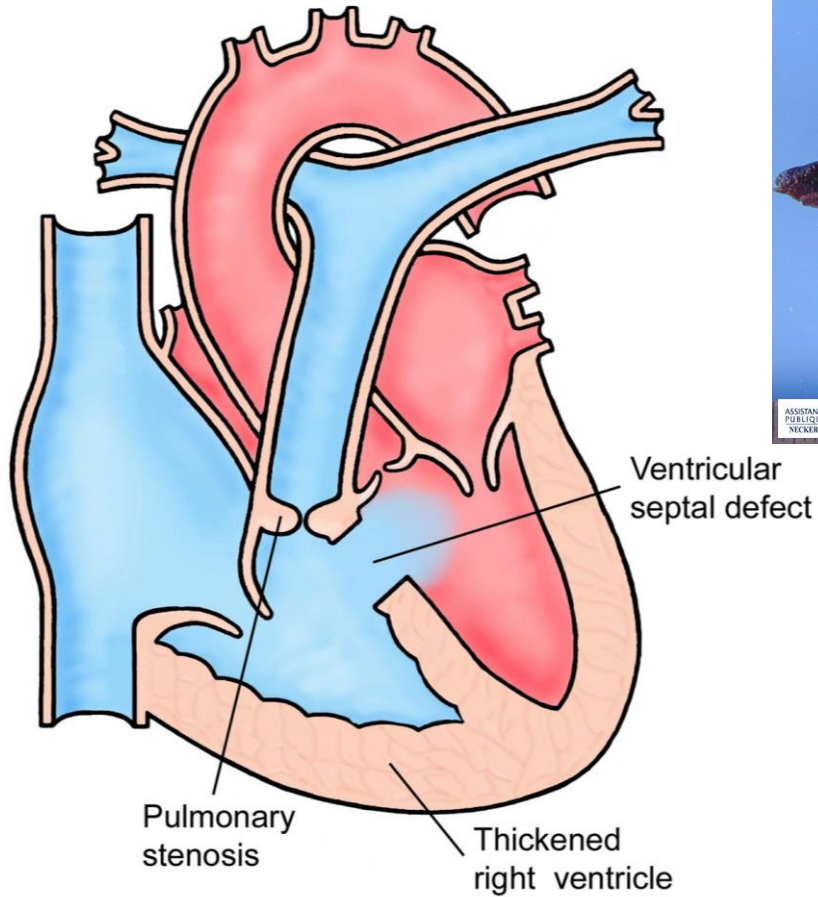
(3) Pravolevý zkrat jako příčina hypoxemie

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

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



Příklady patologických anatomických zkratů



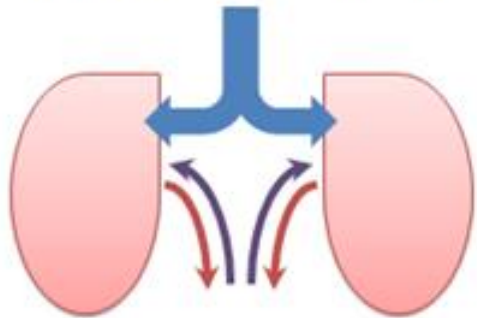
(4) Ventilačně-perfuzní nerovnováha jako příčina hypoxemie

(↓ PaO₂ + normo-/ hyperkapnie + variabilně vyšší A-a gradient)

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

(500mL - 150mL) × 15 = 5L

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

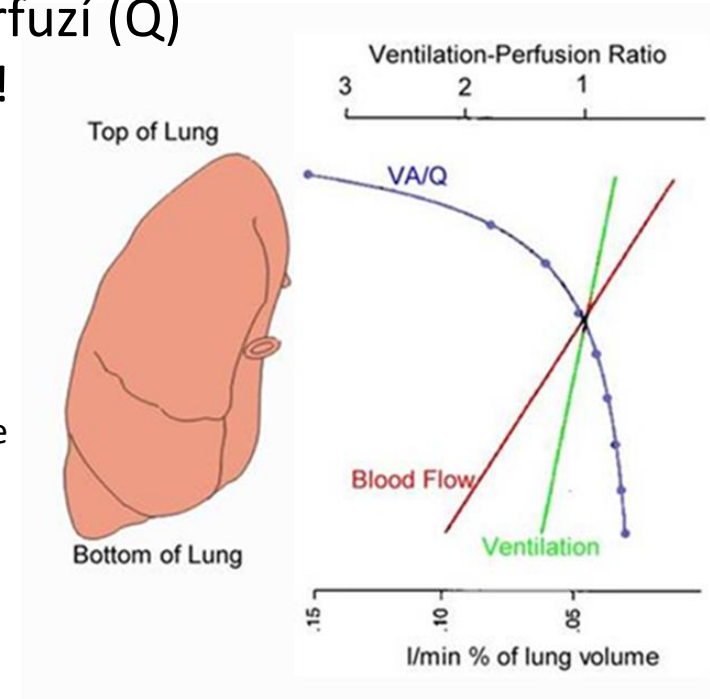


≈ 5 l/min cardiac output
Lung capillary perfusion (\dot{Q}_c)

$$SV \times f = CO$$

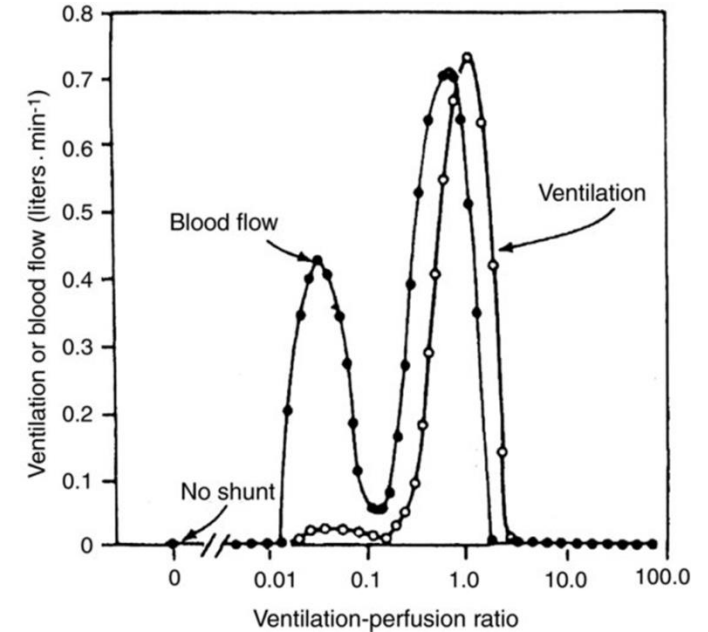
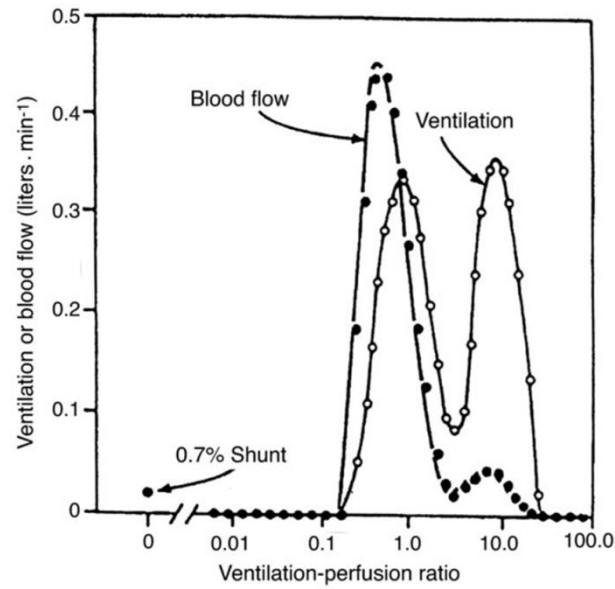
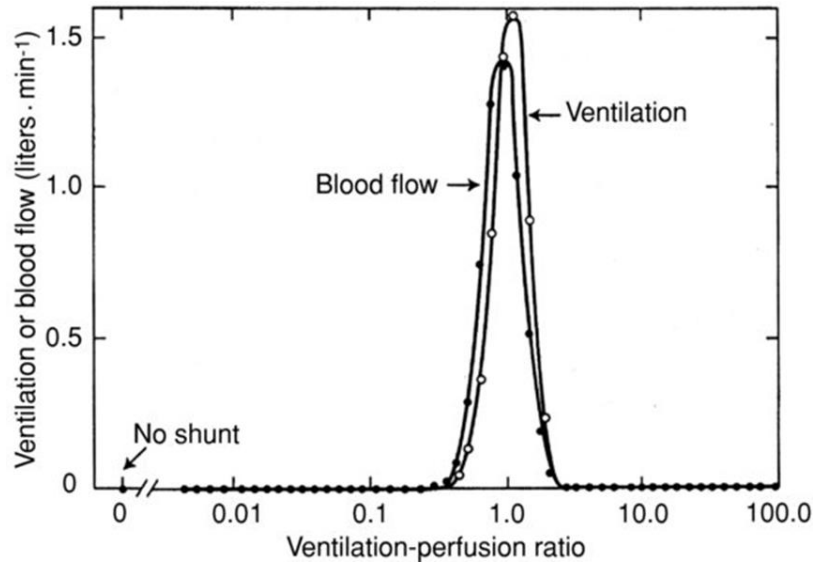
70mL × 75 bpm = 5L

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



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

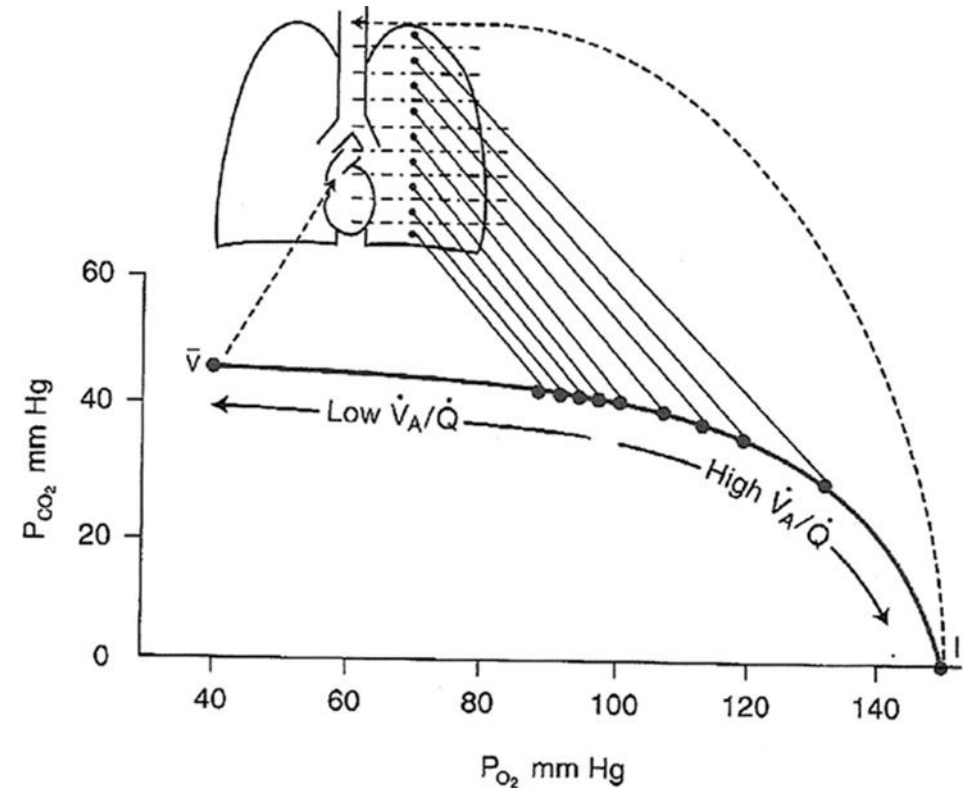
Exaktní měření ventilačně – perfuzních (ne)poměrů je technicky velmi složité



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

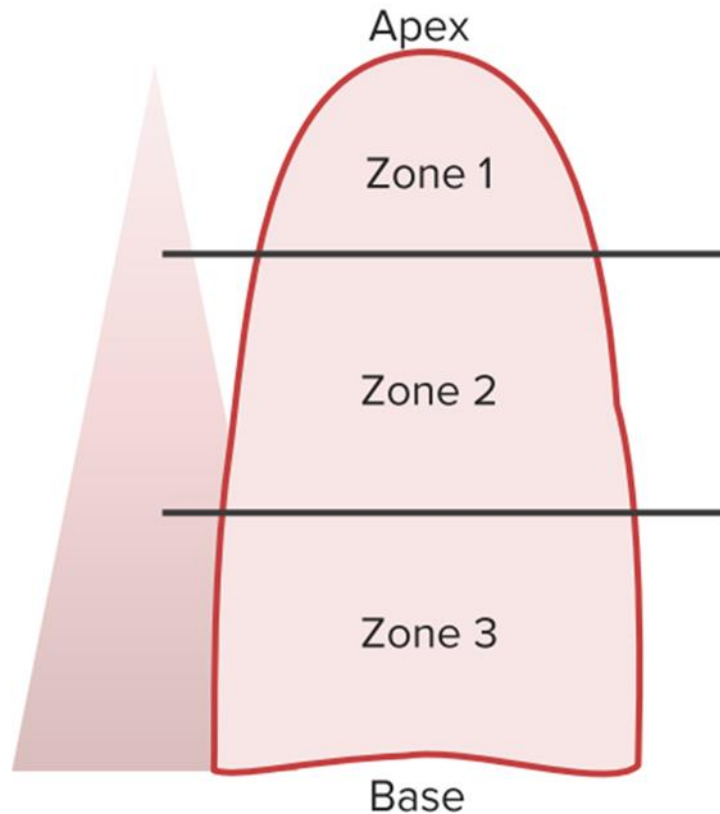
Vztah mezi ventilací a perfuzí ve zdravé plíci

- Variabilita V_A/Q poměru vede k jisté míře nepoměru oběma směry, tj. ku
 - fyziologickému „mrtvému prostoru“ v apexech plíce (max. $V_A/Q = 3.3$)
 - fyziologickému „zkratu“ při bázích plic (min. $V_A/Q = 0.7$)
 - $\downarrow P_{AO_2}$, $\uparrow P_{ACO_2}$ and $\downarrow pH$
- Krev z různých zón se míchá, nicméně vzhledem k distribuci perfuze směrem k bázím plic je **efekt V_A/Q nepoměru z oblastí blíže bázím plic největší**
 - alveoly s nižším V_A/Q (směrem k plicním bázím s většinou perfuze) ovlivňují arteriální PaO_2 více (**$PaO_2 \sim 97$ mmHg**)
 - ALE protože ventilace se tak významně neliší mezi zónami plic, je PO_2 vydechovaného alveolárního vzduchu ~ 100 mmHg!!!



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

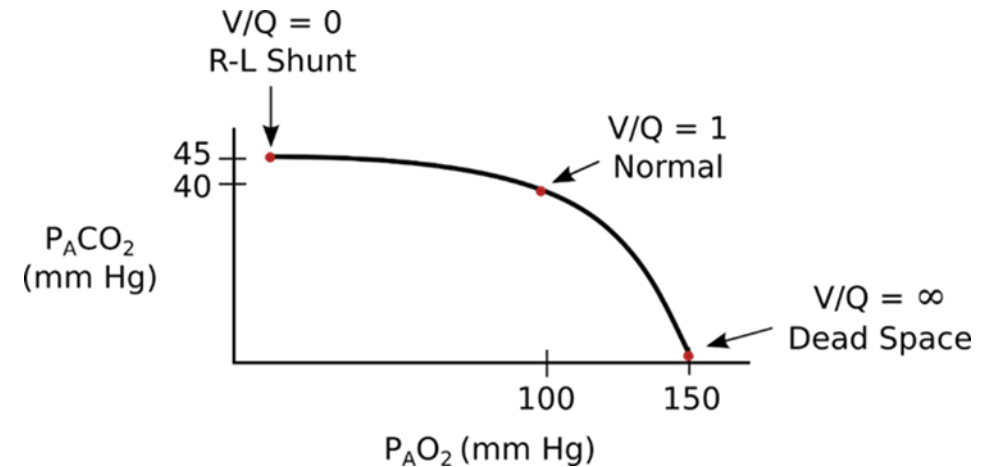
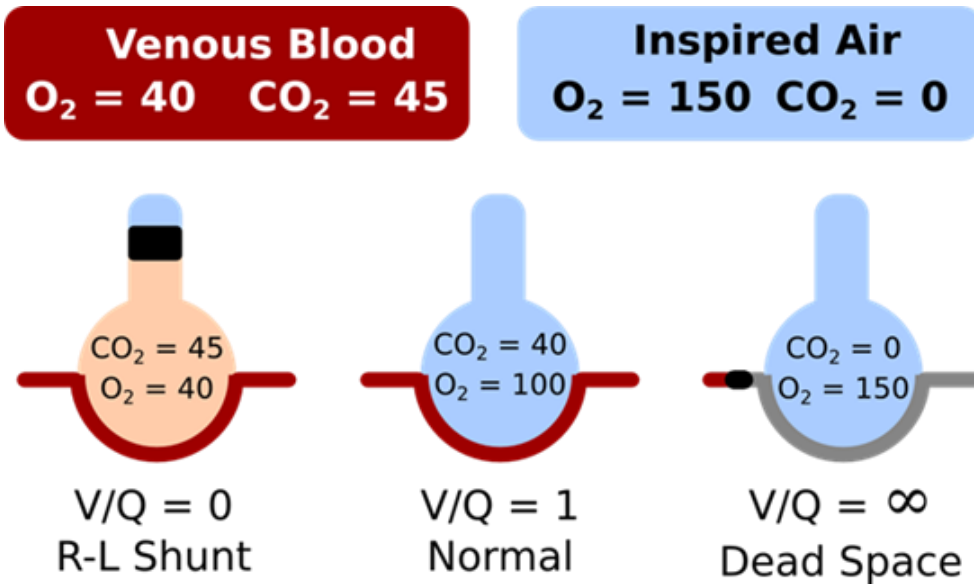
- Krev ze všech oblastí plic se míchá s tím, že **největší příspěvek mají oblasti plicních bází**
 - alveoly s nízkým V_A/Q (z bází, kde převažuje perfuze) ovlivňují dominantně arteriální PaO_2 (**$PaO_2 \sim 97 \text{ mmHg}$**)
 - naopak ventilované ale méně perfundované alveoly apexů „nepřispějí“ k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



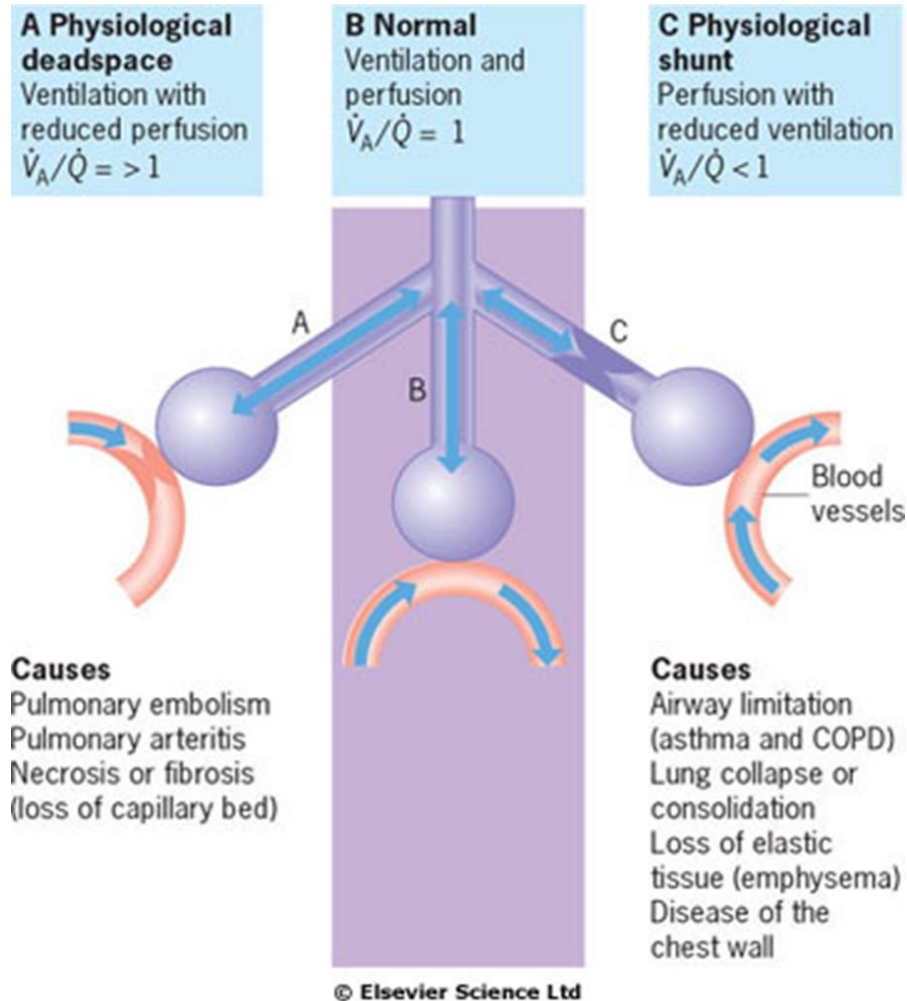
V/Q	PaO_2	$PaCO_2$
3.3	132	28
1.0	108	39
0.63	89	42

The diagram shows a cross-section of a lung with three zones defined by horizontal lines. The top zone is labeled 'Apex of lung'. The middle zone is labeled 'Midpoint of lung'. The bottom zone is labeled 'Base of lung'. A red curve represents the distribution of V_A/Q , which is highest at the apex and lowest at the base.

Pastofyziologické mechanismy vedoucí k V_A/Q nepoměru



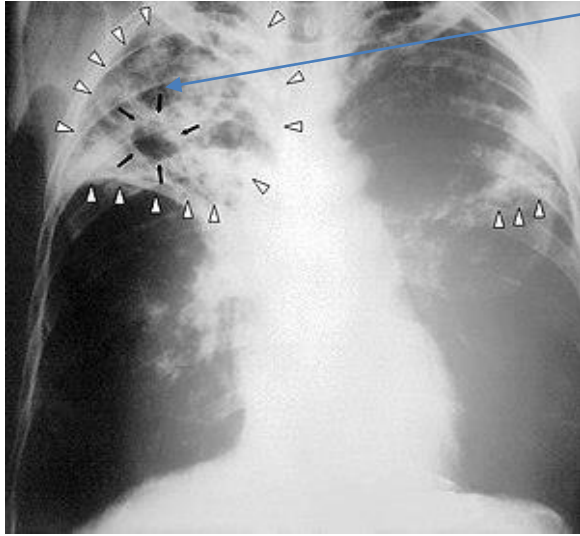
Plicní nemoci/stavy vedoucí k V_A/Q nepoměru



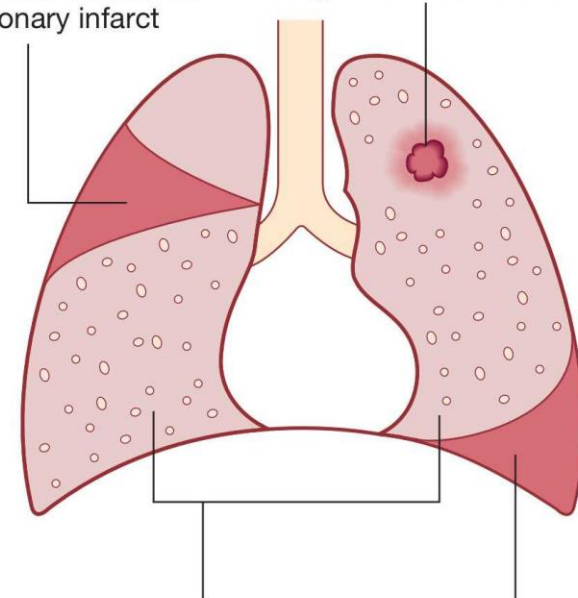
- celá řada nemocí/stavů vede k V_A/Q nepoměru s převahou patologie v jednom či druhém směru
- $\uparrow V_A/Q$ (\uparrow funkční **mrtvý prostor**)
 - např. plicní embolie, onemocnění stěny cév, částečně emfyzém
 - důsledek $\uparrow V_A/Q$ může být většinou alespoň částečně normalizován kompenzatorní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

V_A/Q nepoměr ovlivňuje lokalizaci některých plicních nemocí

(např. TBC vs. plicní infarkt)



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

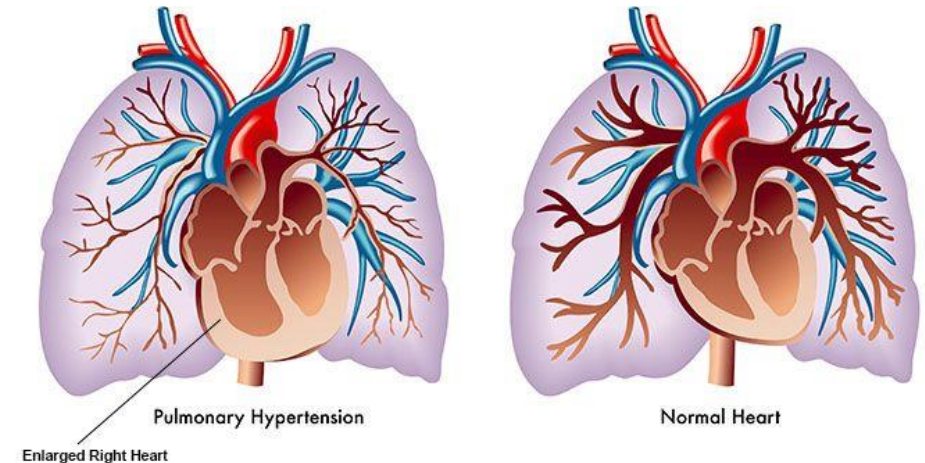
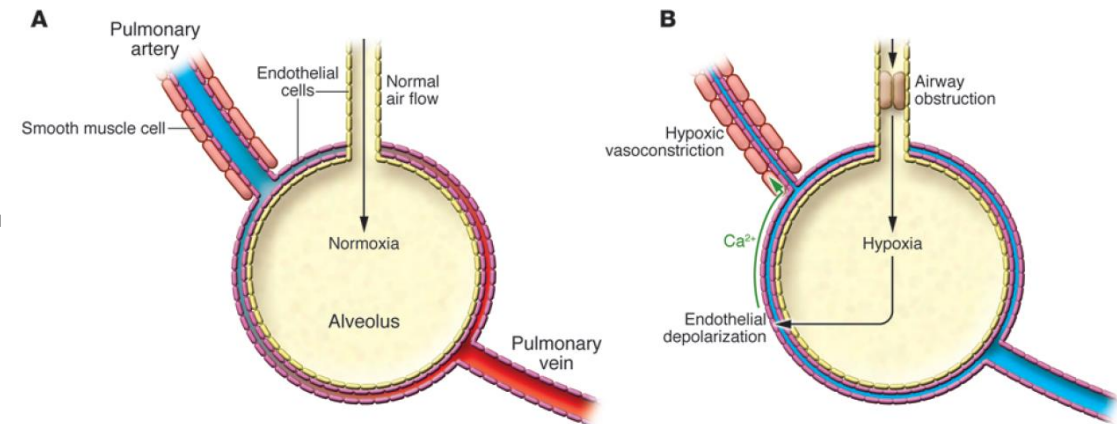


- 'Miliary' diffuse shadowing**
Differential diagnosis
- Sarcoidosis
 - Malignancy
 - Pneumoconiosis
 - Infection (e.g. histoplasmosis infection)
- Pleural effusion/empyema**
Differential diagnosis
- Bacterial pneumonia
 - Pulmonary infarction
 - Carcinoma
 - Connective tissue disorder

muhadharaty.com

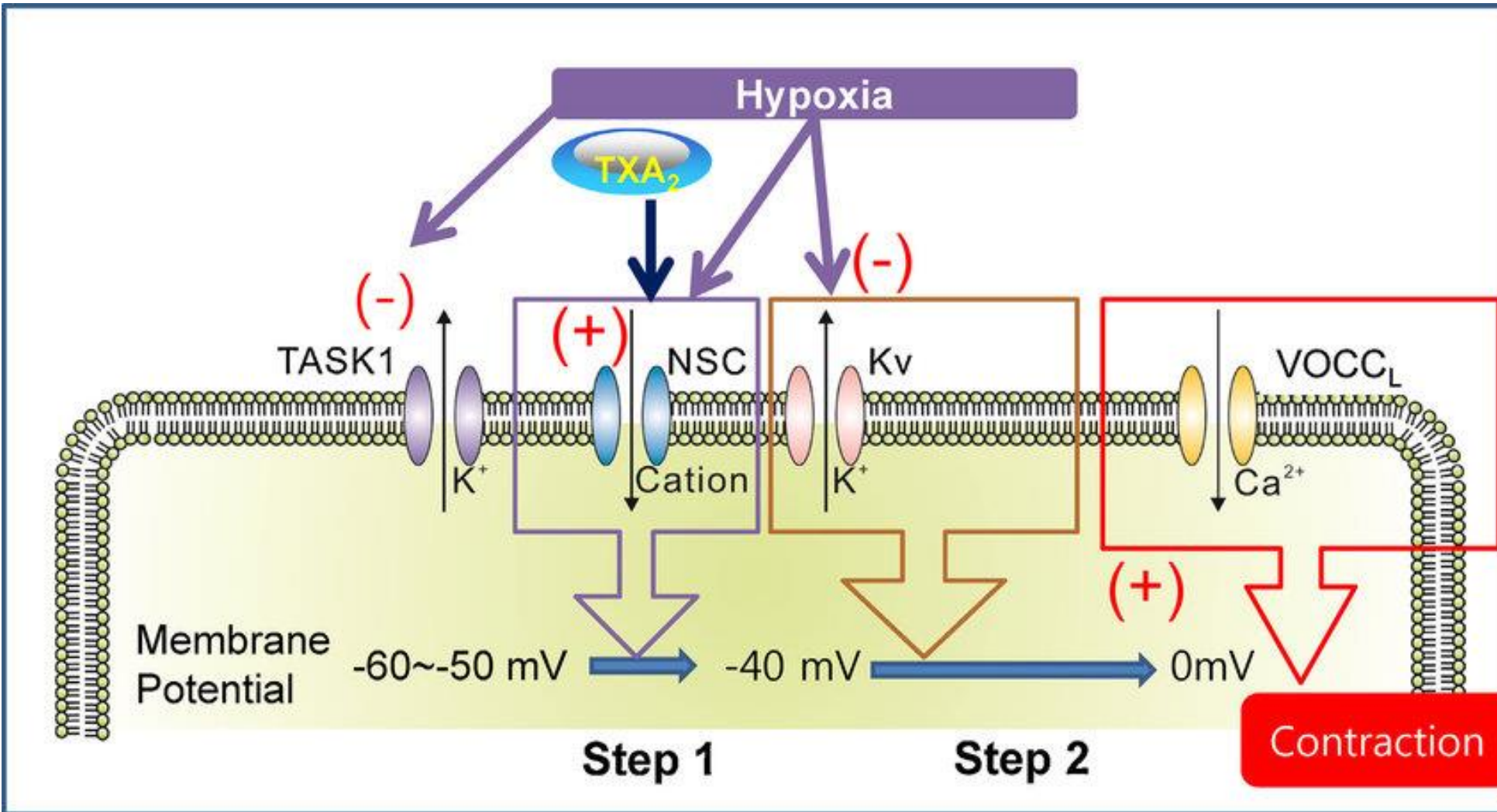
Hypoxická plicní vazokonstrikce (HPV)

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

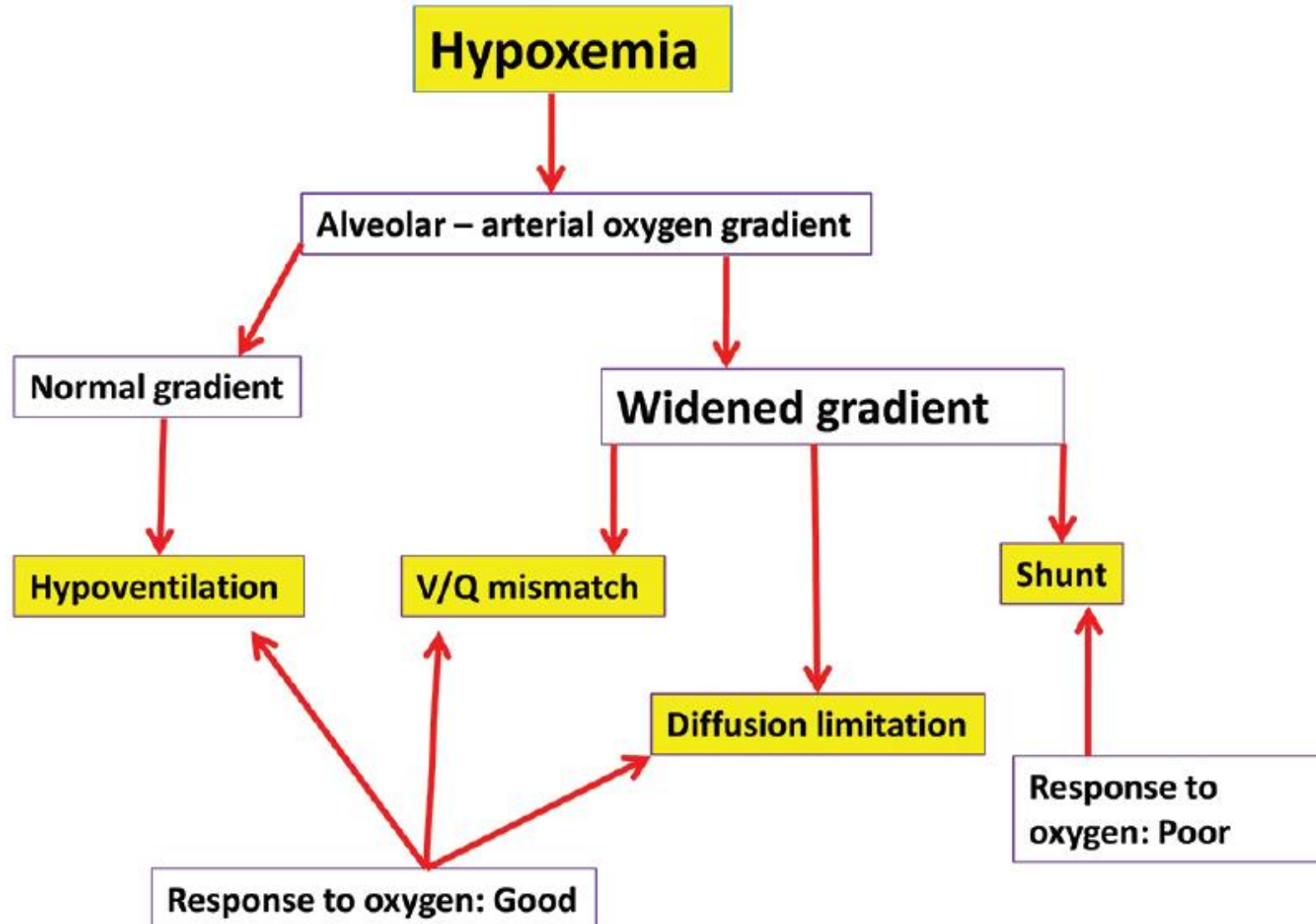


Mechanismus HPV

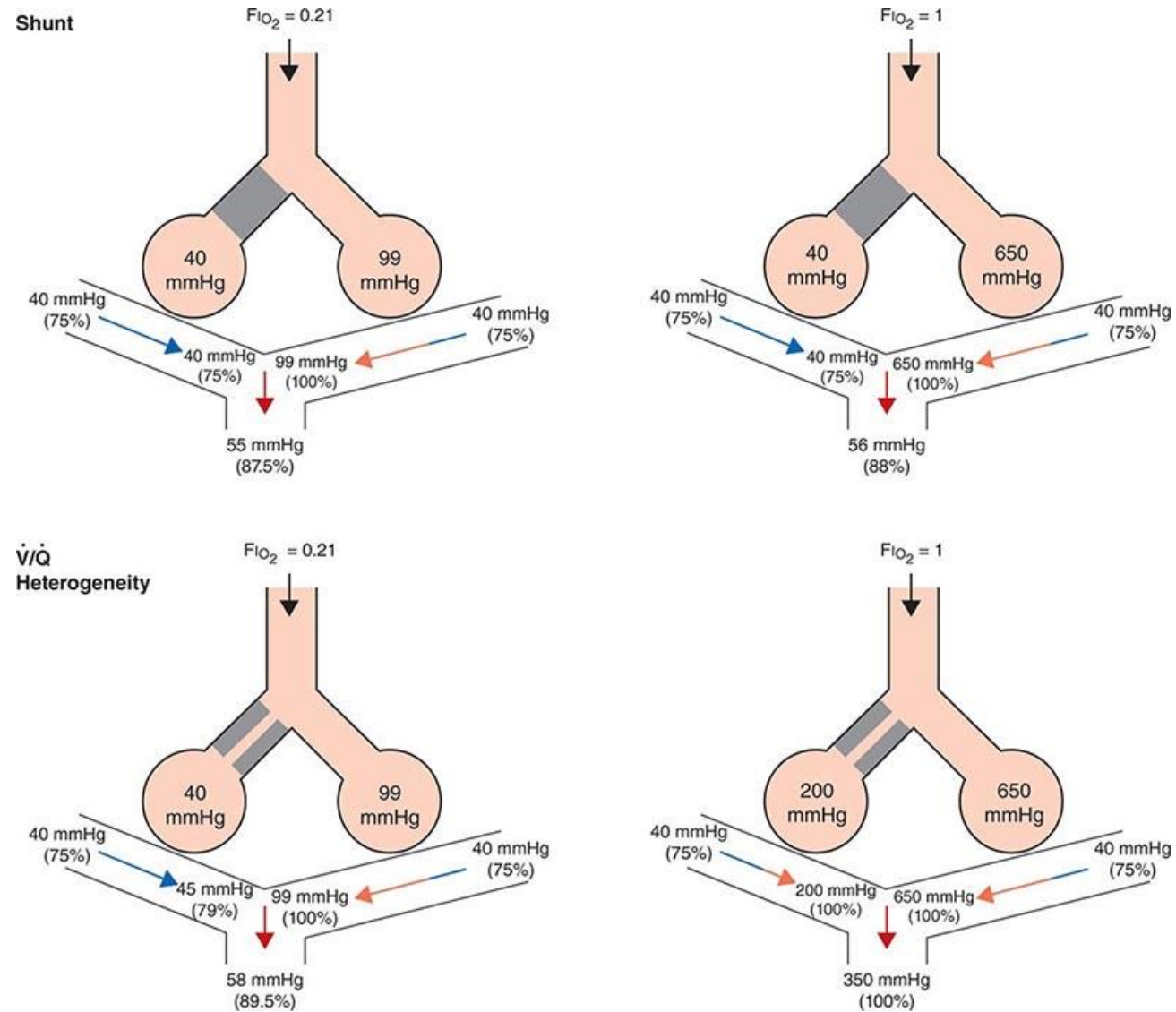
The current model of the cellular mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction in a rat pulmonary artery (PA). Relevant ion channels are displayed. Under normoxia, the membrane potential of the smooth muscle of the PA is held at approximately -50 mV because of the TASK-like background current of a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



Dif. dg. hypoxemie



Arteriální hypoxemie refrakterní k zvýšení inspirační frakce O_2

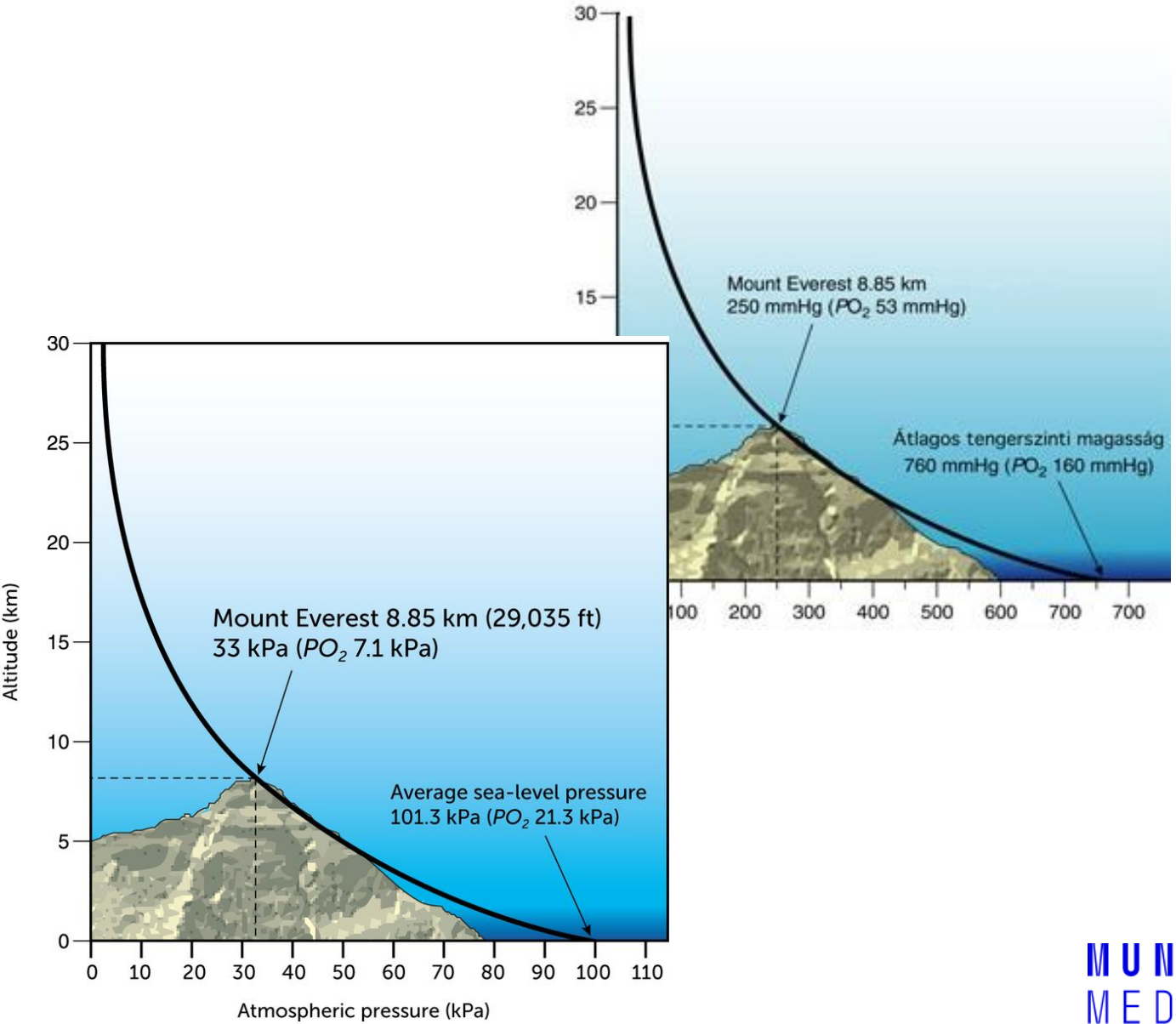
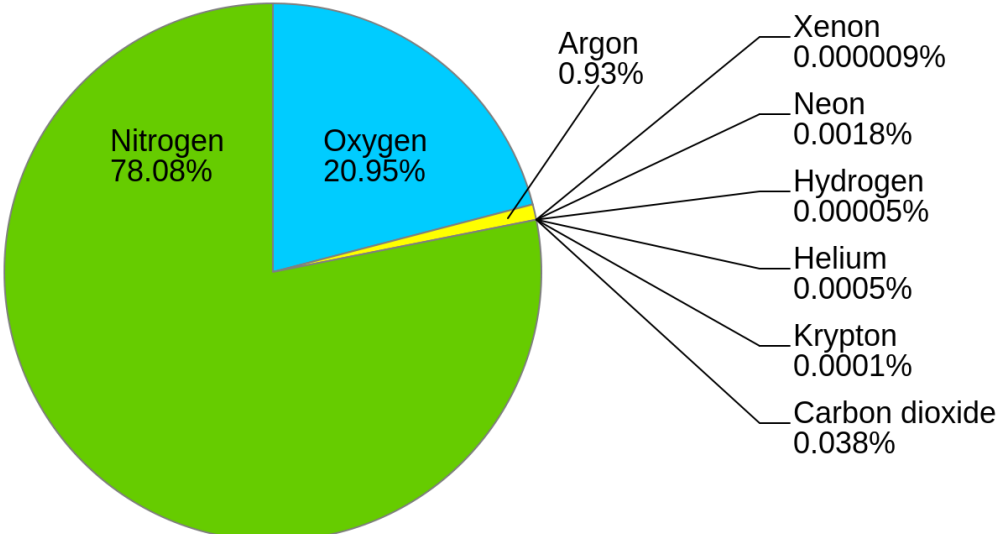




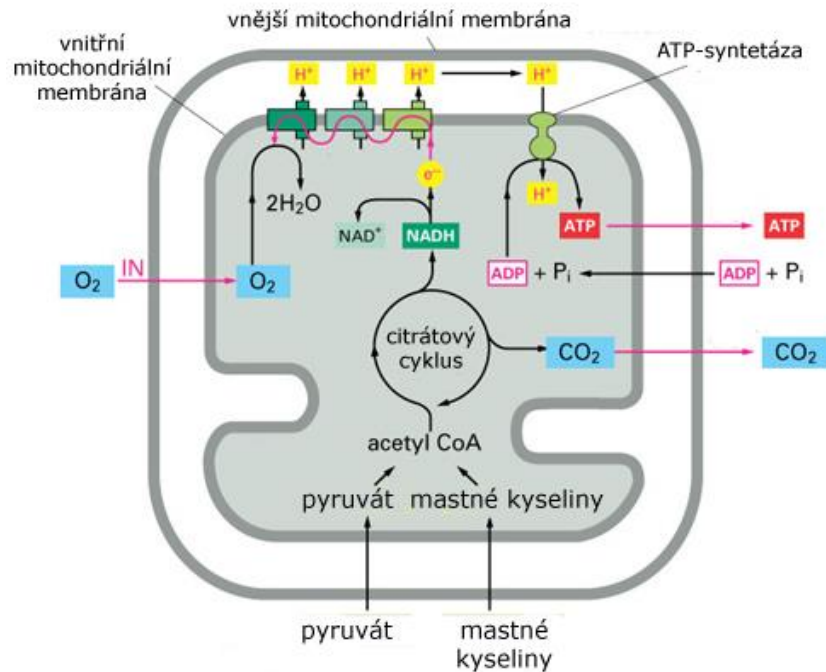


„KYSLÍKOVÁ KASKÁDA“ V ORGANIZMU

Co dýcháme?



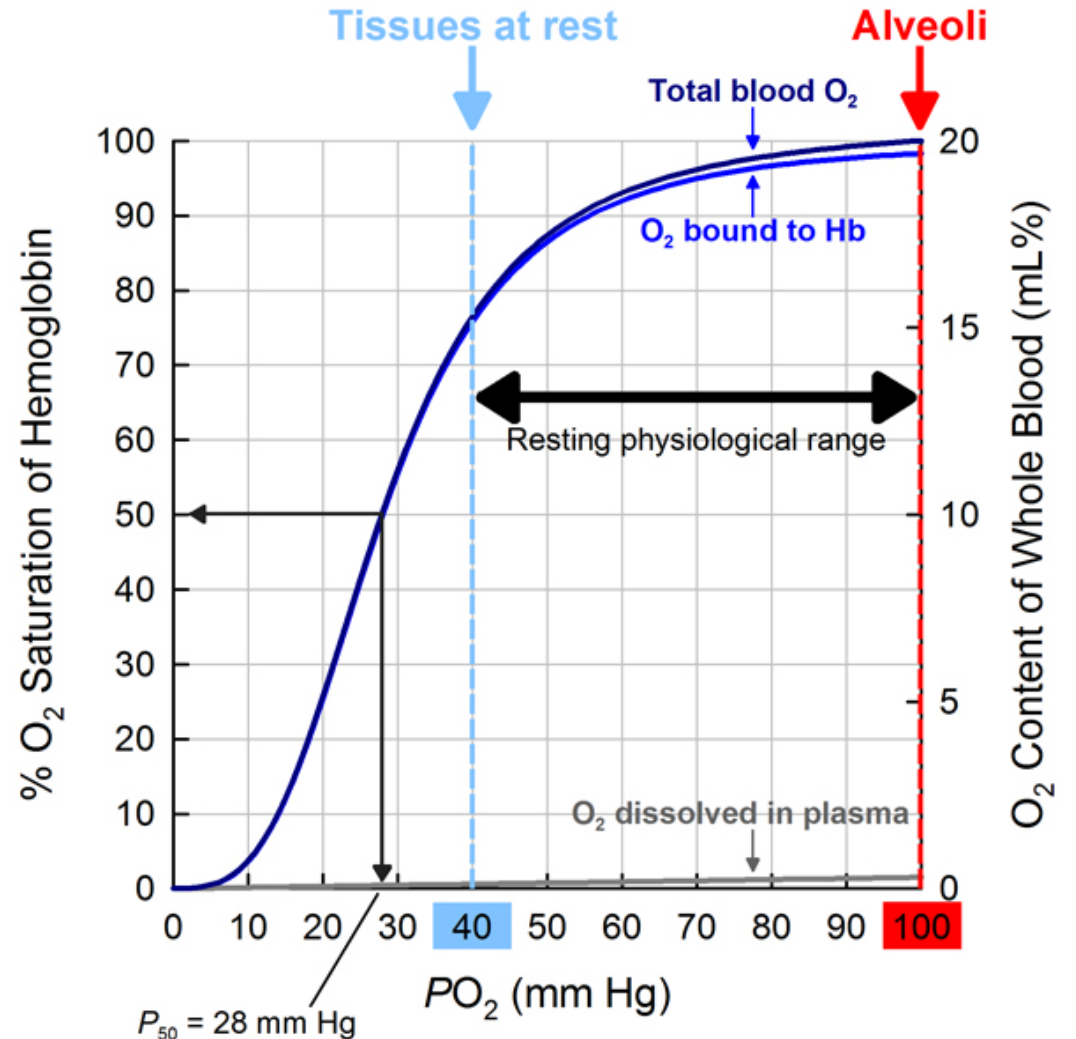
Využití kyslíku v těle



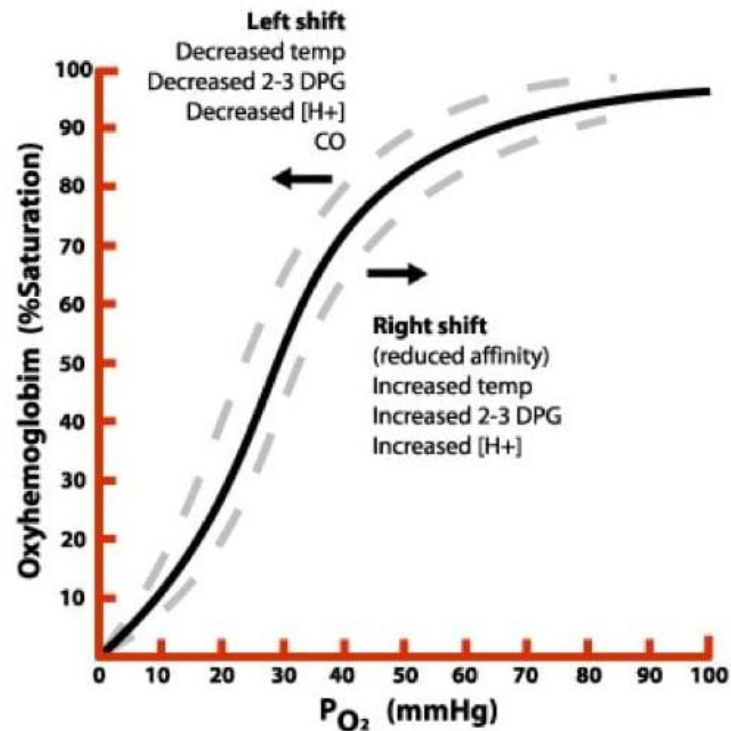
- neexistují žádné významné zásoby O₂ v těle
 - dostupný kyslík vydrží po dobu ~5min
- proto dýchání musí být kontinuální proces
- narušení znamená
 - život ohrožující náhlou situaci (<5min)
 - reversibilní ztráta zraku za ~7s
 - bezvědomí za ~ 10s
 - klinická smrt (~5 – 7min), příp. mozková smrt
 -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

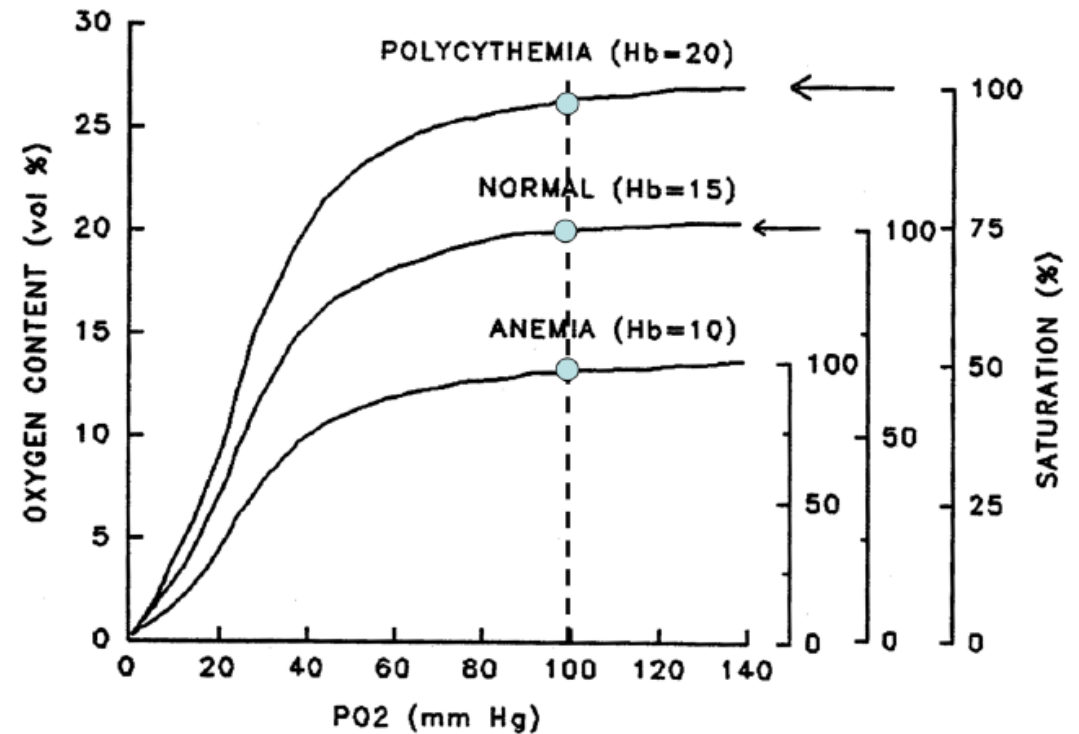
- zatímco CO_2 lze považovat za jednoduchý roztok v plazmě
 - přičemž přenášený objem je úměrný jeho parciálnímu tlaku (fyzikálně rozpuštěný)
- O_2 je přenášen v chemické kombinaci s hemoglobinem v červených krvinkách a vztah mezi přenášeným objemem a parciálním tlakem (fyzikálně rozpuštěná frakce) není lineární
 - při fyziologickém PaO_2 (90mmHg/12kPa) a normální koncentraci hemoglobinu je téměř 100% nasycení Hb,
 - pokud je PaO_2 alespoň 10kPa/60 mmHg, saturace se výrazně snižuje
 - výhoda pro pobyt ve vysoké (ale ne extrémní) nadmořské výšce
 - saturace Hb měřena pulzním oxymetrem
 - nepřesné u lidí s oběhovou nestabilitou (hypoperfuze), hypotermií, dyshemoglobinemií a tmavší barvou pleti
- O_2 difunduje do tkání podle jejich požadavků (spotřeba v mitochondriích pro adekvátní produkci ATP)
 - O_2 v tkáních musí být $> 0.13\text{kPa}/1\text{mmHg}$ = kritické kyslíkové napětí
- organismus potřebuje hodně kyslíku:
 - $\sim 250\text{ ml}/\text{min} \rightarrow 350\text{ L}/\text{den}$ v klidu
 - mnohem více (10x) během cvičení
- celkové množství O_2 v krvi
 - $[\text{O}_2] = 1,39 \times [\text{Hb}] \times \% \text{ nasycení} / 100 + 0,003 \times \text{PO}_2 = 20,5\text{ ml}/\text{dl}$



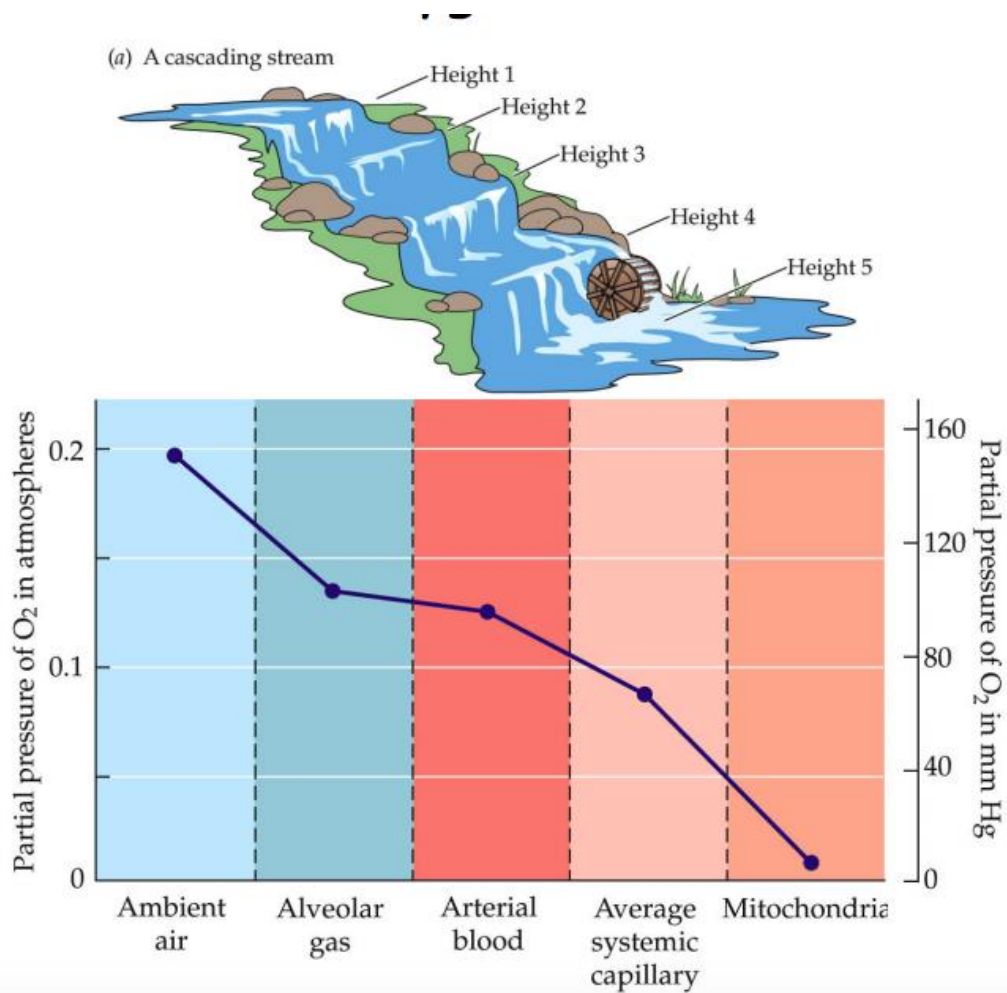
Posun disociační křivky Hb a efekt koncentrace [Hb]



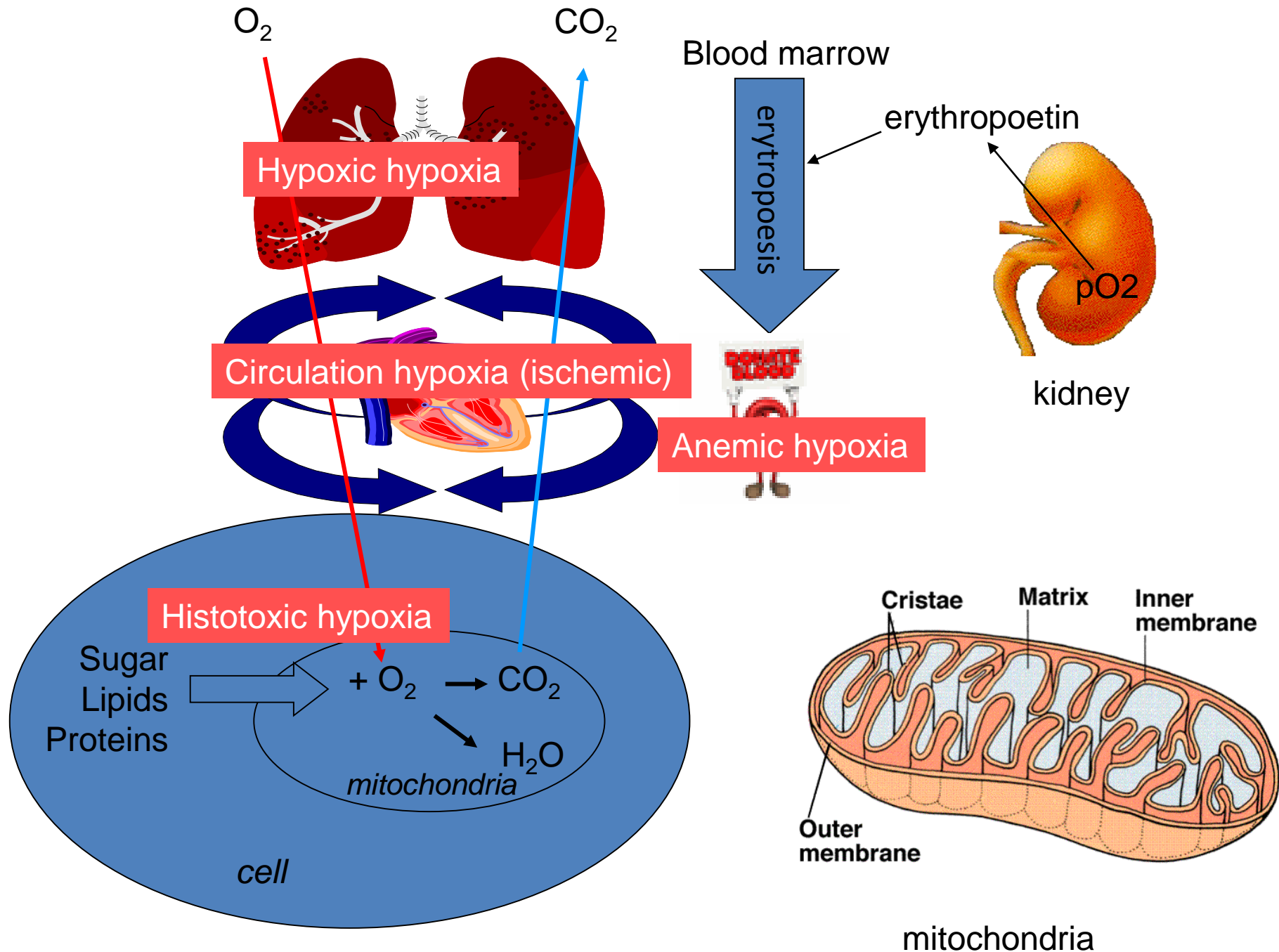
Oxygen Content Varies in Anemia and Polycythemia despite Normal P_aO_2



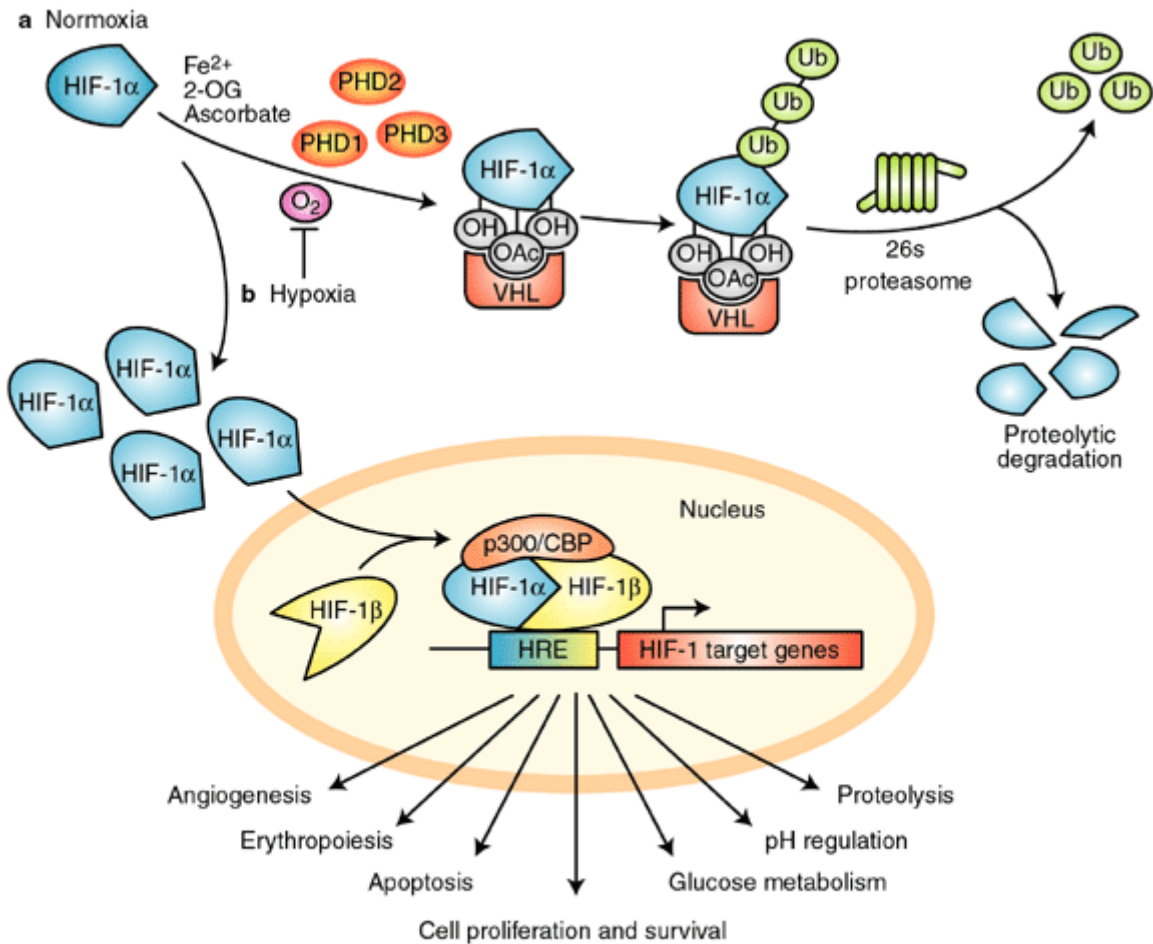
„Kyslíková kaskáda“ – progresivní pokles dostupnosti kyslíku



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



Hypoxie a její efekt na regulaci genové transkripce

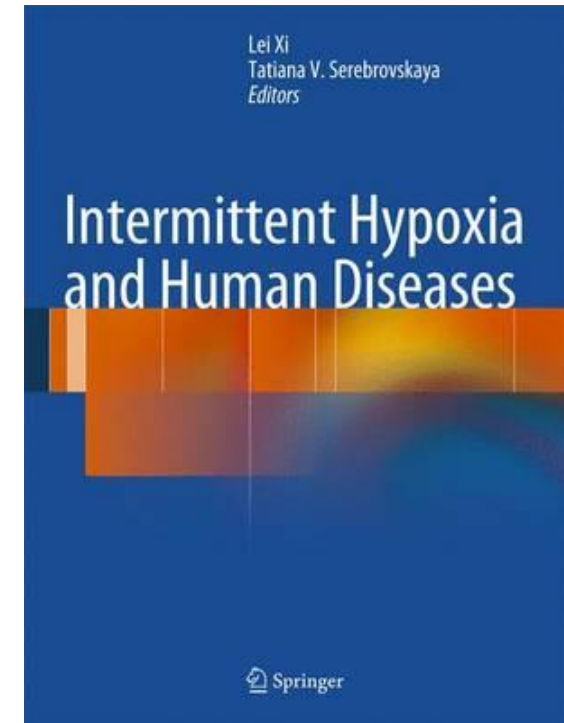


HIF-1α regulation by proline hydroxylation

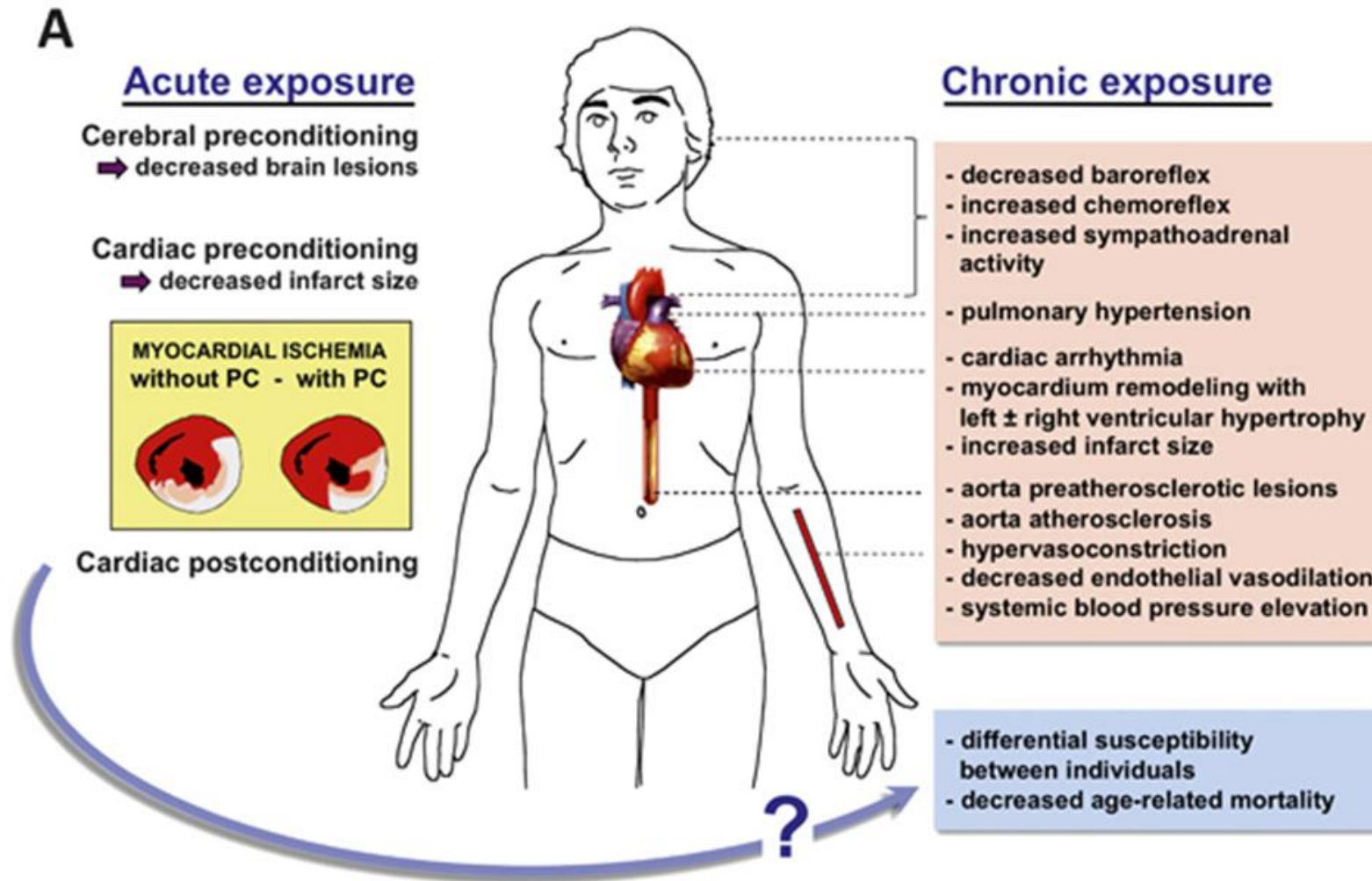
- efekt hypoxie ve smyslu funkční adaptace tkáně je částečně způsobena její schopností vyvolat změny v genové transkripci
- regulace exprese široké škály genů zapojených do hypoxických adaptací je do značné míry způsobena aktivací transkripčního faktoru citlivého na hypoxii
 - hypoxií-indukovatelného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

Intermittent, chronic intermittent and chronic hypoxia

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



DUAL EFFECTS OF INTERMITTENT HYPOXIA

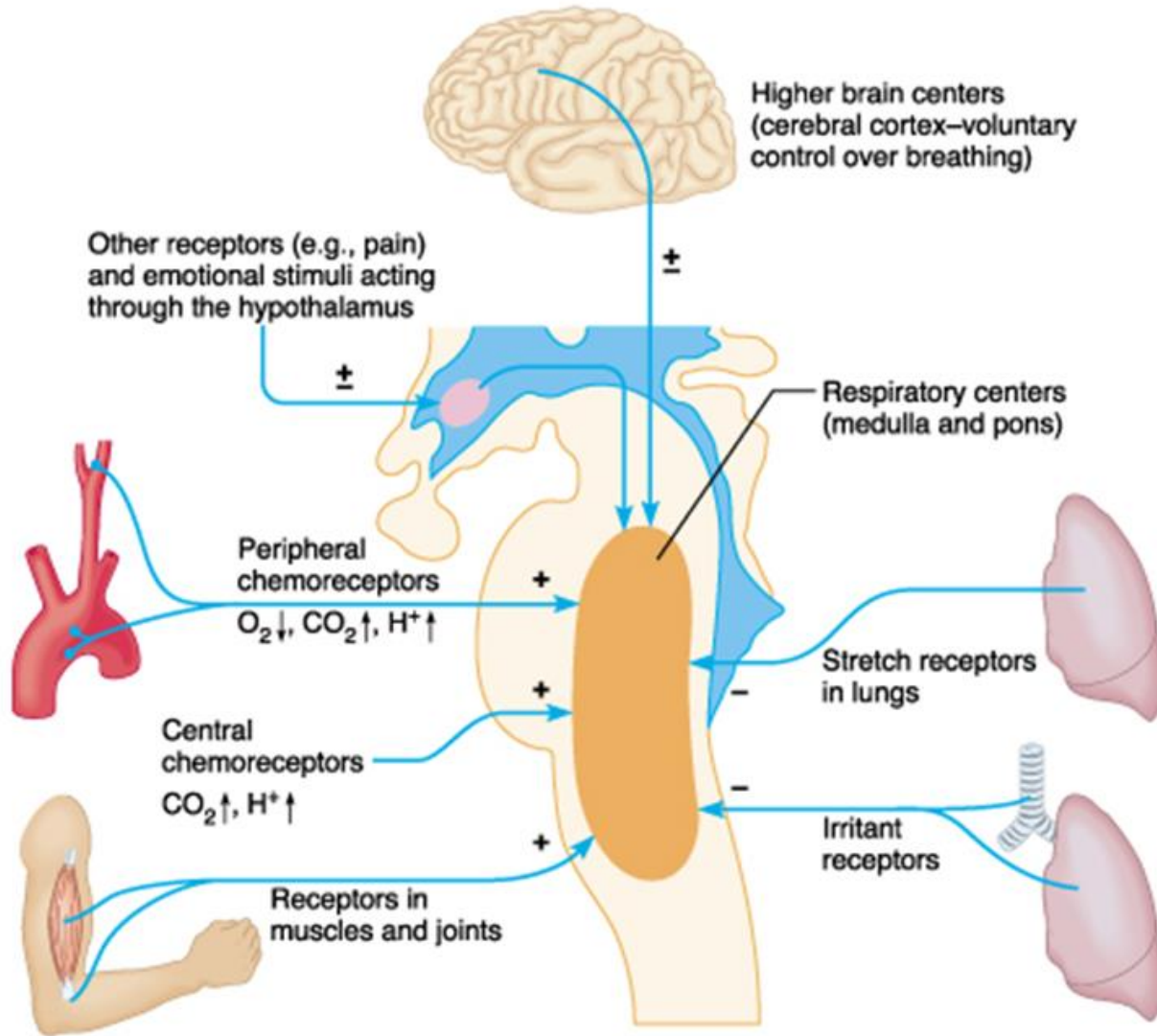


According to the severity and duration of exposure, intermittent hypoxia (IH) may have either beneficial effects, involving pre- and postconditioning, or detrimental effects as in sleep apnea. It is not clear whether pre-/postconditioning-like phenomena occur during chronic exposure and contribute to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

KONTROLA RESPIRACE & JEJÍ PORUCHY

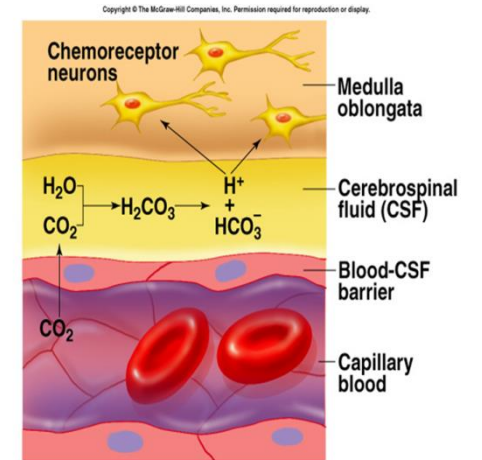


Kontrola respirace



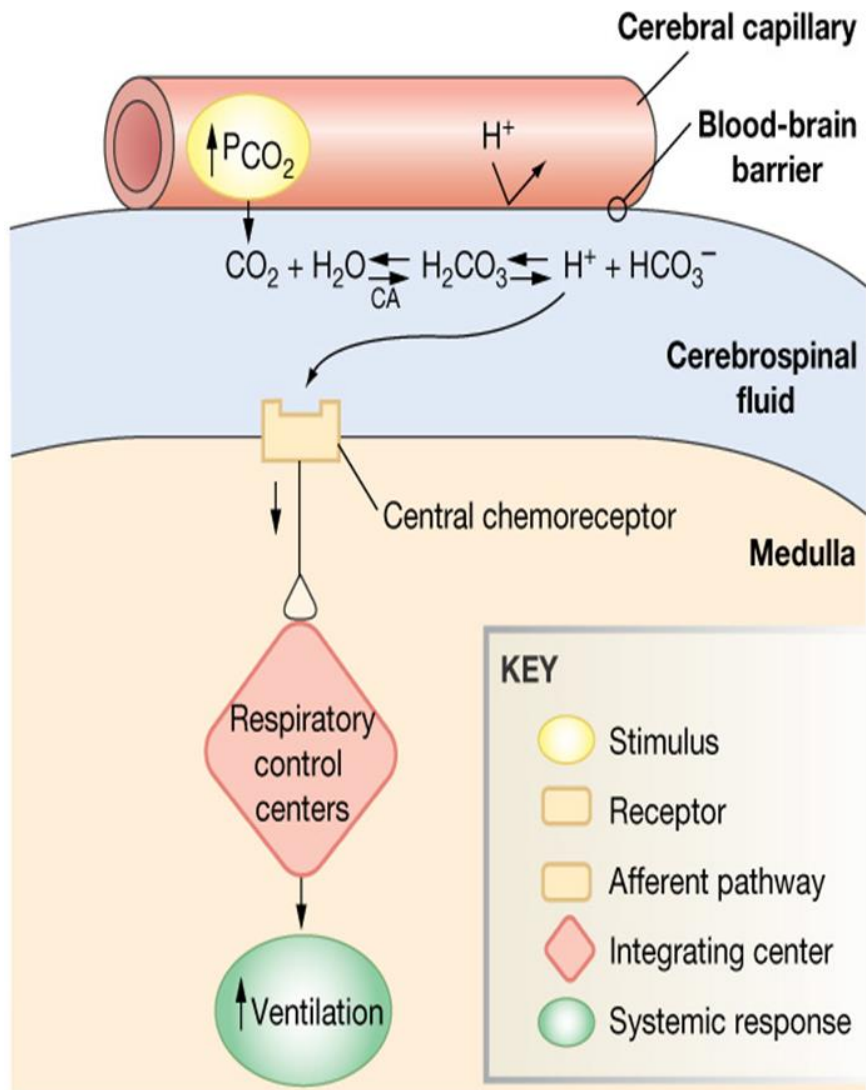
Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

- centrální chemoreceptory v medulla oblongata



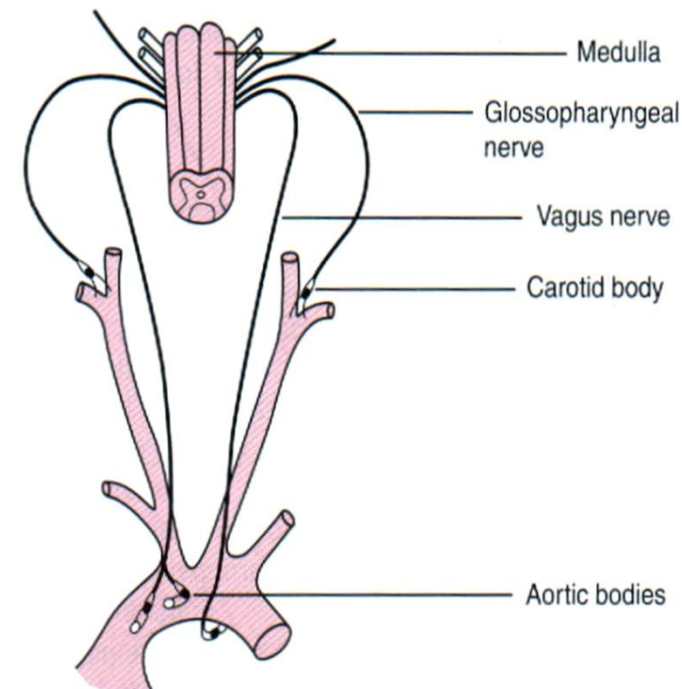
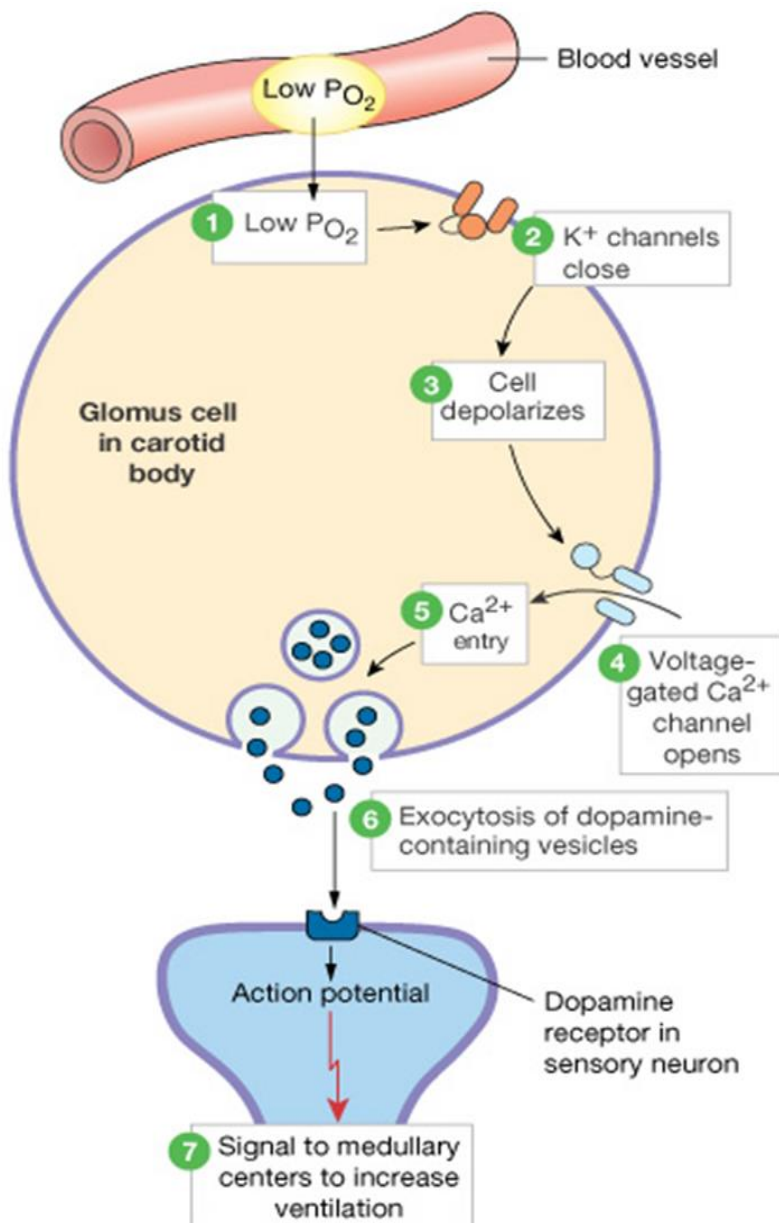
- periferní chemoreceptory v oblouku aorty a glomus caroticum (via n. glossopharyngeus a n. vagus)
 - aktivní při $\downarrow PaO_2$ ($<10kPa$)
 - k jejich aktivaci ale přispívá významně také hyperkapnie
- plicní mechanoreceptory

Centrální chemoreceptory



- sensitivní ke $\uparrow\text{PaCO}_2$ (a násl. tvorbě H^+ v cerebrospinálním moku)
- H^+ neprostupuje hematoencefalickou bariérou a tudíž odpověď na primárně metabolickou acidózu je opožděná
 - vzestup $[\text{H}^+]$ při metabolické acidóze (např. diabetická ketoacidóza) vede ke zvýšení ventilace (pomalé ale hluboké dýchání Kussmaulovo) a násl. poklesu PaCO_2
 - významně se uplatňují také periferní chemoreceptory
- velmi pohotová reakce na akutní nebo intermitentní hyperkapnii
- při chronické hyperkapnii se reakce snižuje, protože dochází ke kompenzatornímu $\uparrow\text{HCO}_3^-$ v cerebrospinální tekutině a tedy „pufrování“
 - problém u COPD
 - pacienti s chron. bronchitidou se „adaptují“ na hyperkapnii a hyperventilace ustupuje
 - v této fázi se stává hypoxemie hnací silou respirace
 - a tím pádem musí být velká obezřetnost při oxygenoterapii, protože zvýšení PaO_2 může snížit respirační úsilí a dále zvýšit PaCO_2
 - se všemi důsledky pro ABR

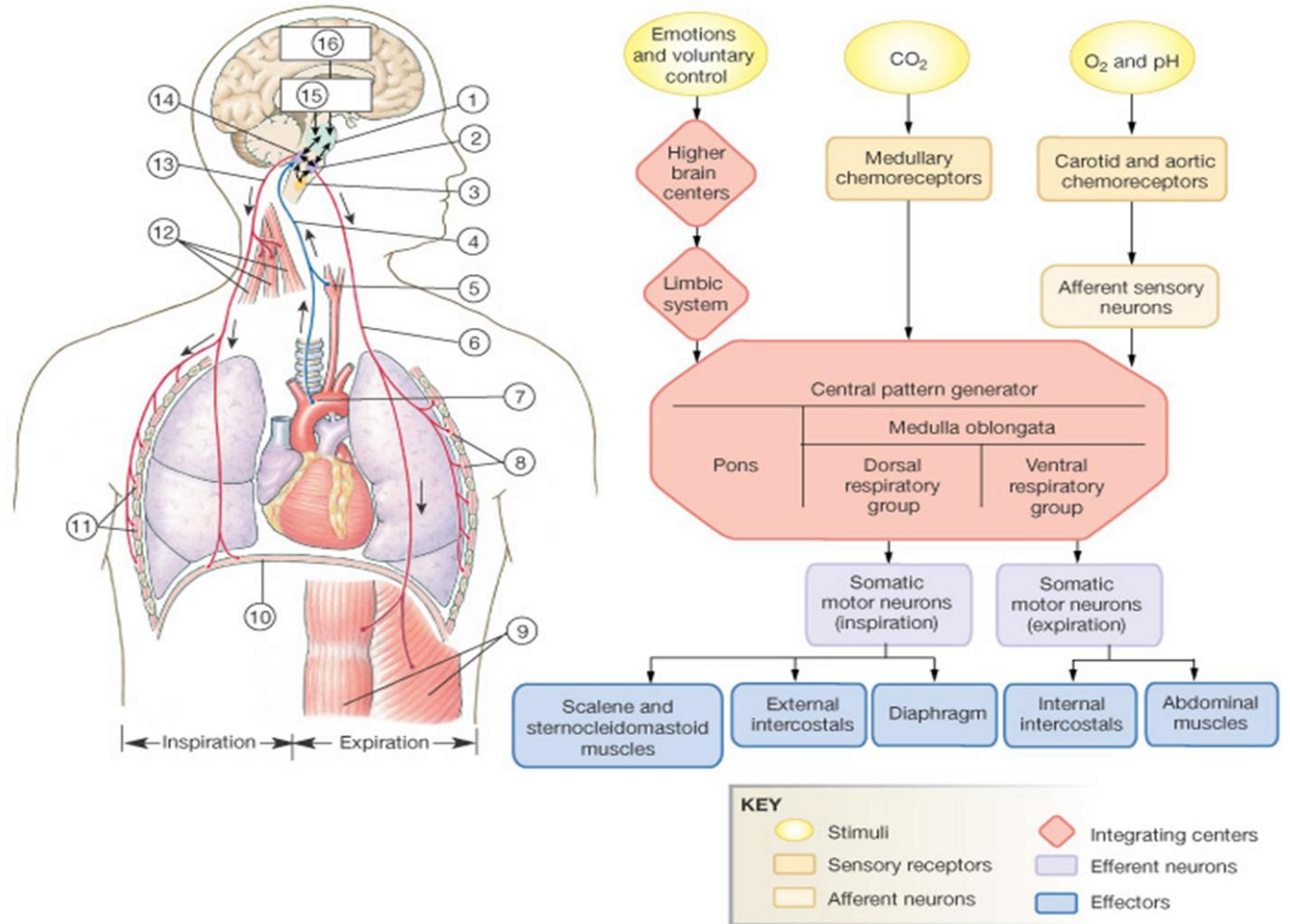
Periferní chemoreceptory – „kyslíkové senzory“

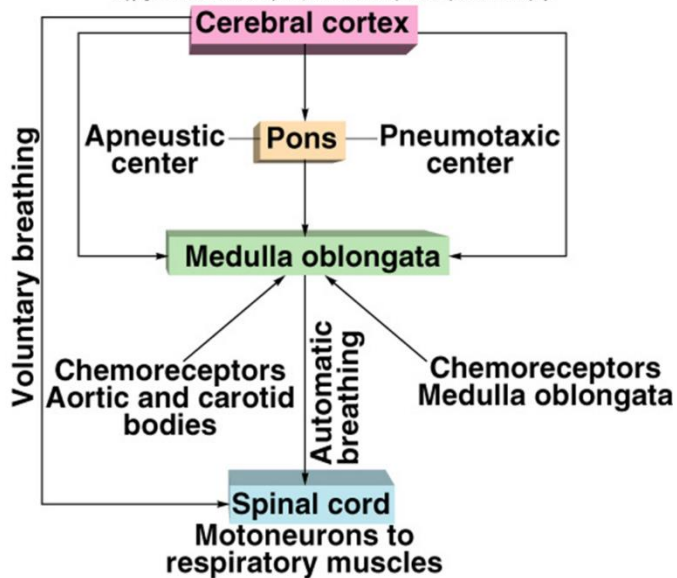


- Glomus caroticus a aortální tělíska jsou senzitivní ke změnám PaO_2 a změnám pH
 - pokles O_2 v těchto buňkách vede k uzavěru K^+ kanálů → depolarizace → ↑ intracelulárního Ca^{2+} → excitace → aktivace respiračního centra
- Pokud není hypoxemie provázena hyperkapnií, aktivace těchto sensorů nastává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

Respirační stimuly

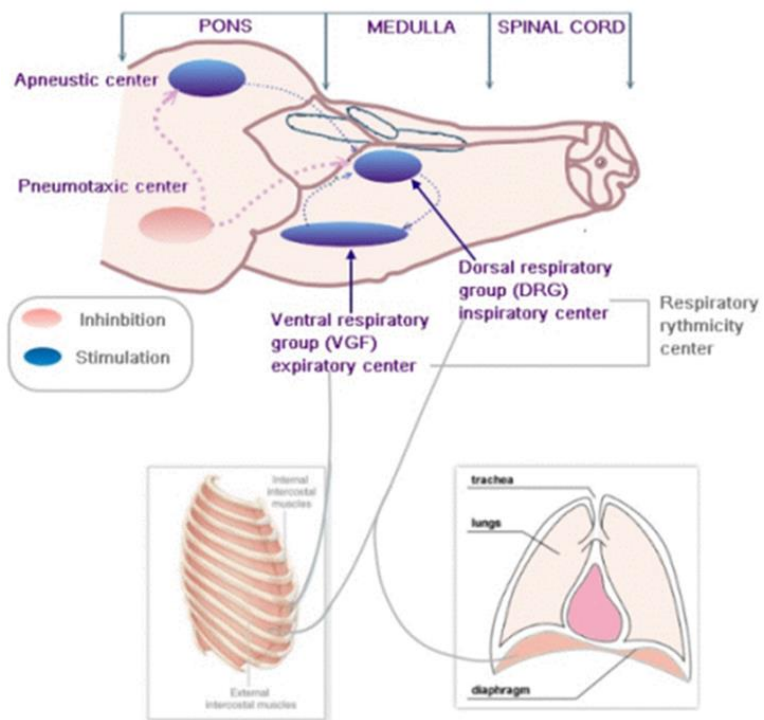
- koordinované periodické respirační pohyby jsou výsledkem rytmické aktivace ve vzájemně propojených neuronech mozku kmene (medulla oblongata) tvořících **respirační centrum**
 - cestou n. frenicus a interkostálních nervů inervujících dýchací svaly (jak hlavní tak pomocné)



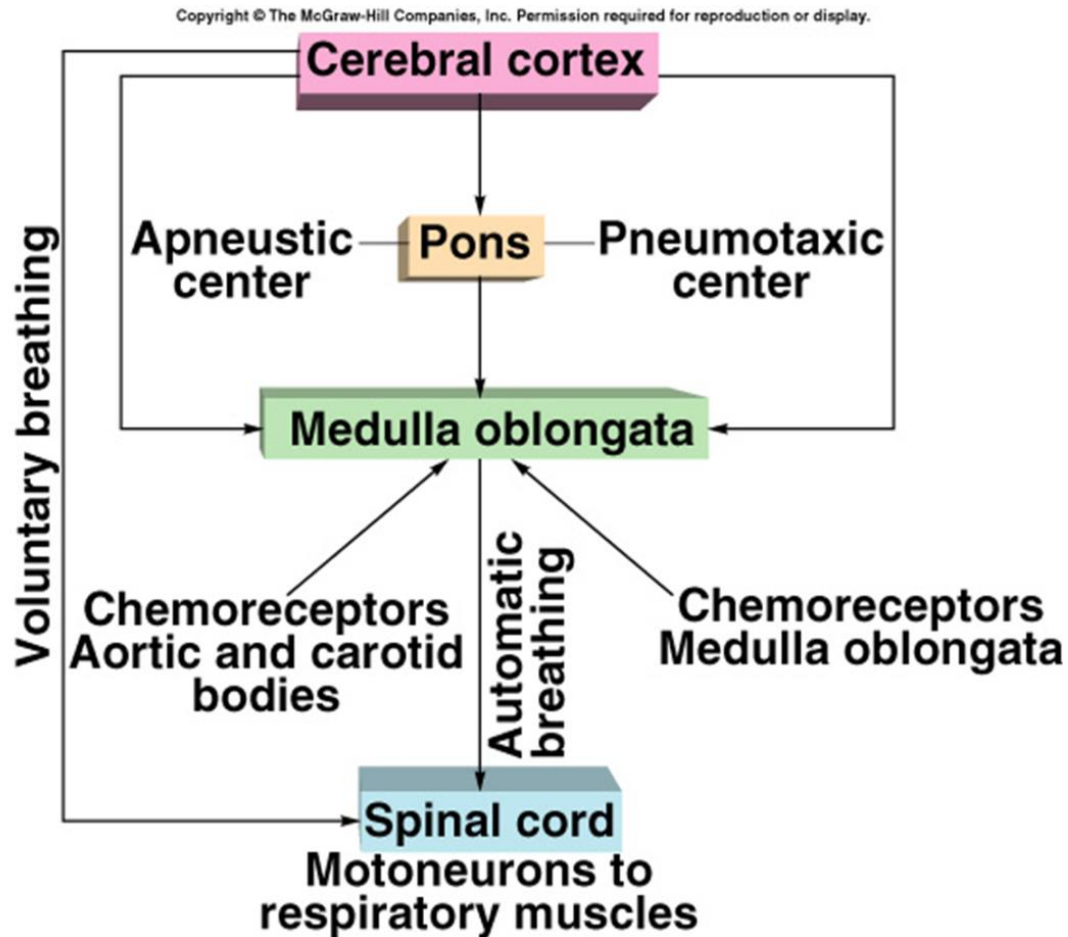


Respirační centra

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



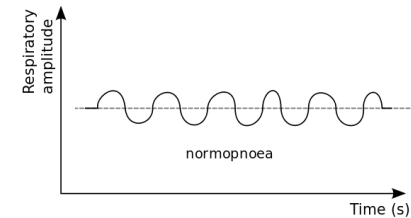
Respirační centra



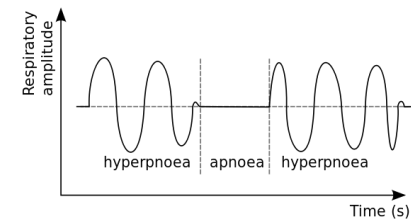
- Respiratory centre is formed by several groups of neurons:
 - The basic automatic rhythm of respiration is due to activity of Dorsal Respiratory Group (DRG) — inspiration neurons – efferent impulses go to diaphragma and inspiration intercostal muscles
 - DRG also obtain afferent stimuli from the peripheral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

Apnoe a periodické dýchání

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

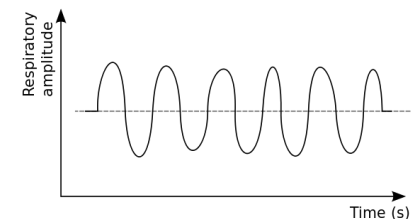


Normal respiration



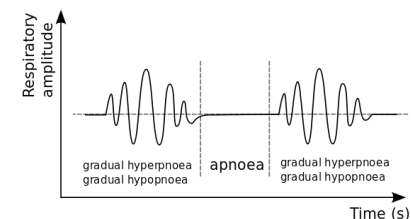
Biot's respiration

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



Kussmaul breathing

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

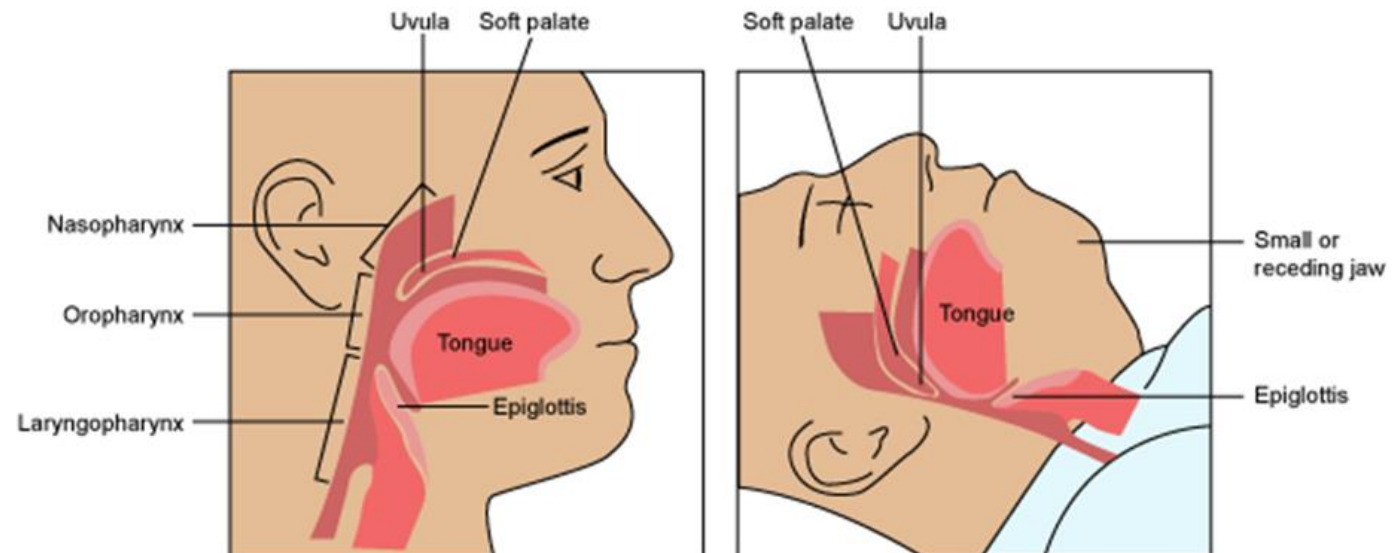


Cheyne-Stokes respiration

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

Obstrukční spánková apnoe (OSA)

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



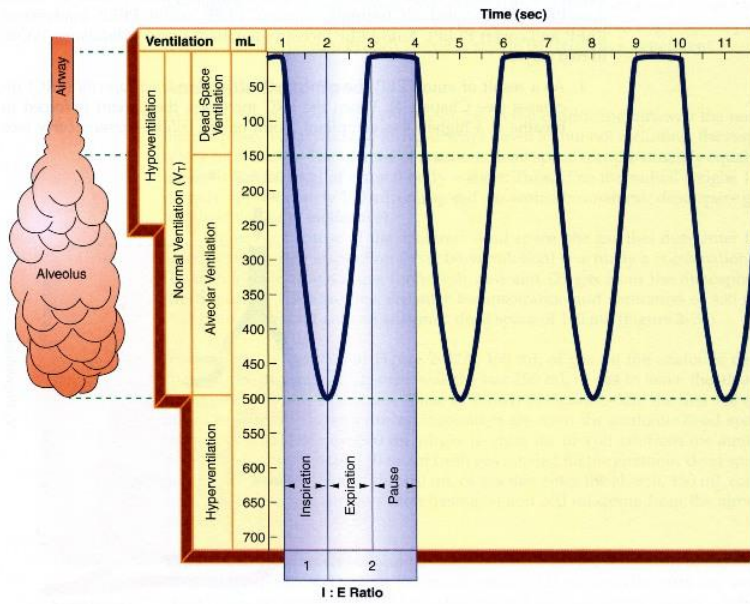


Figure 2-30. Normal, spontaneous breathing (eupnea). The I : E ratio typically is 1 : 2.

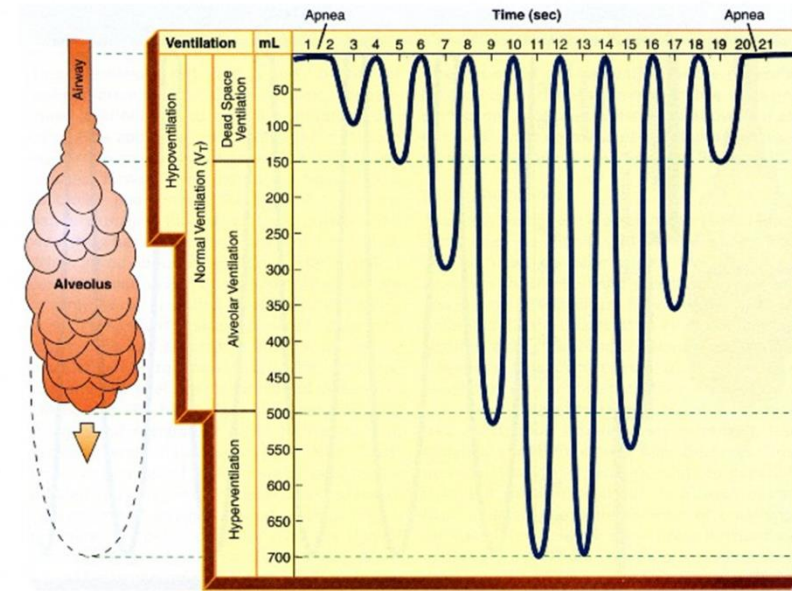


Figure 2-39. Cheyne-Stokes respiration: A gradual increase and decrease in the volume and rate of breathing, followed by 10 to 30 seconds of apnea.

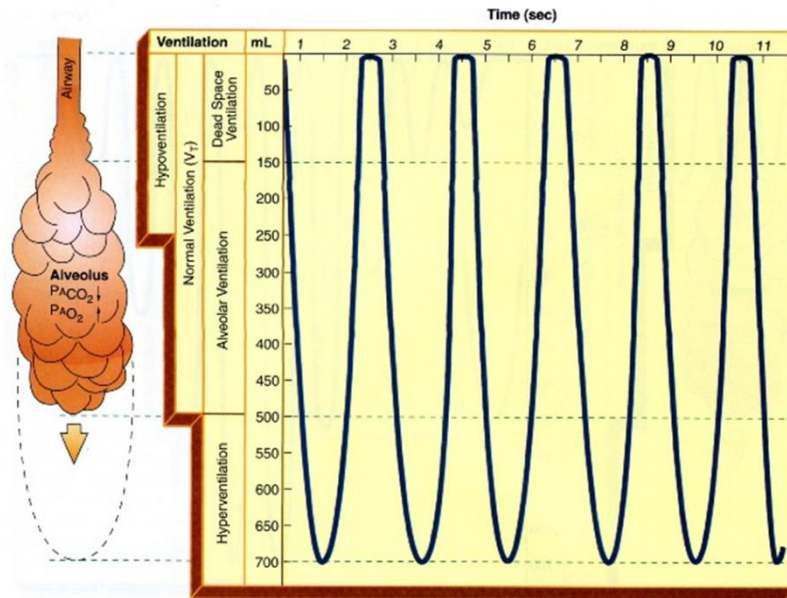


Figure 2-40. Kussmaul's respiration: Increased rate and depth of breathing. This breathing pattern causes the Pa_{CO_2} and Pa_{CO_2} to decrease and Pa_{O_2} and Pa_{O_2} to increase.

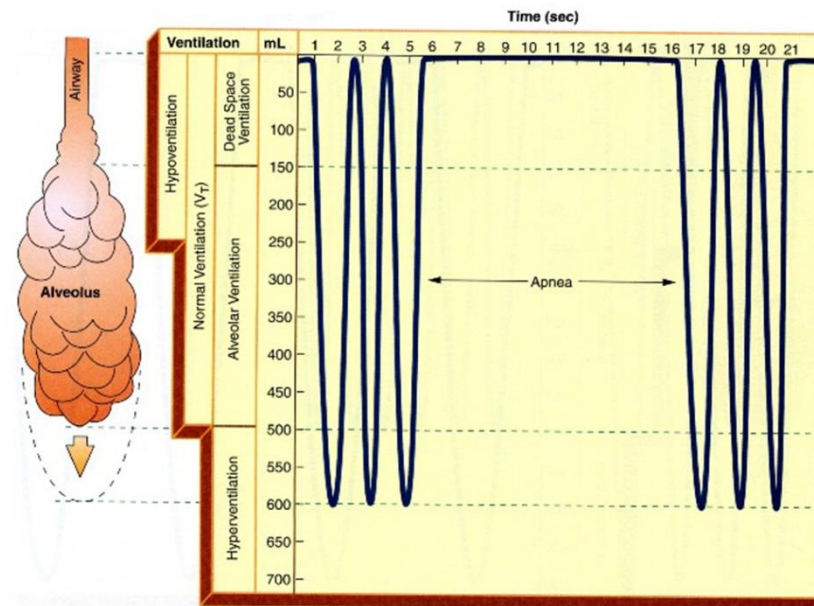


Figure 2-35. Biot's respiration: Short episodes of rapid, uniformly deep inspirations, followed by 10 to 30 seconds of apnea.