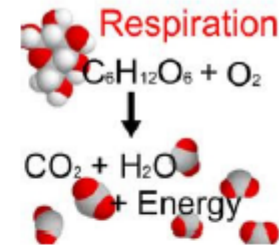


Παθοφυσιολογία και Σημειολογία της Αναπνευστικής Οξέωσης

Δήμητρα Μπαχαράκη
Νεφρολόγος
Διευθύντρια ΕΣΥ
Π.Γ.Ν. «Αττικόν»

ΑΝΑΠΝΟΗ

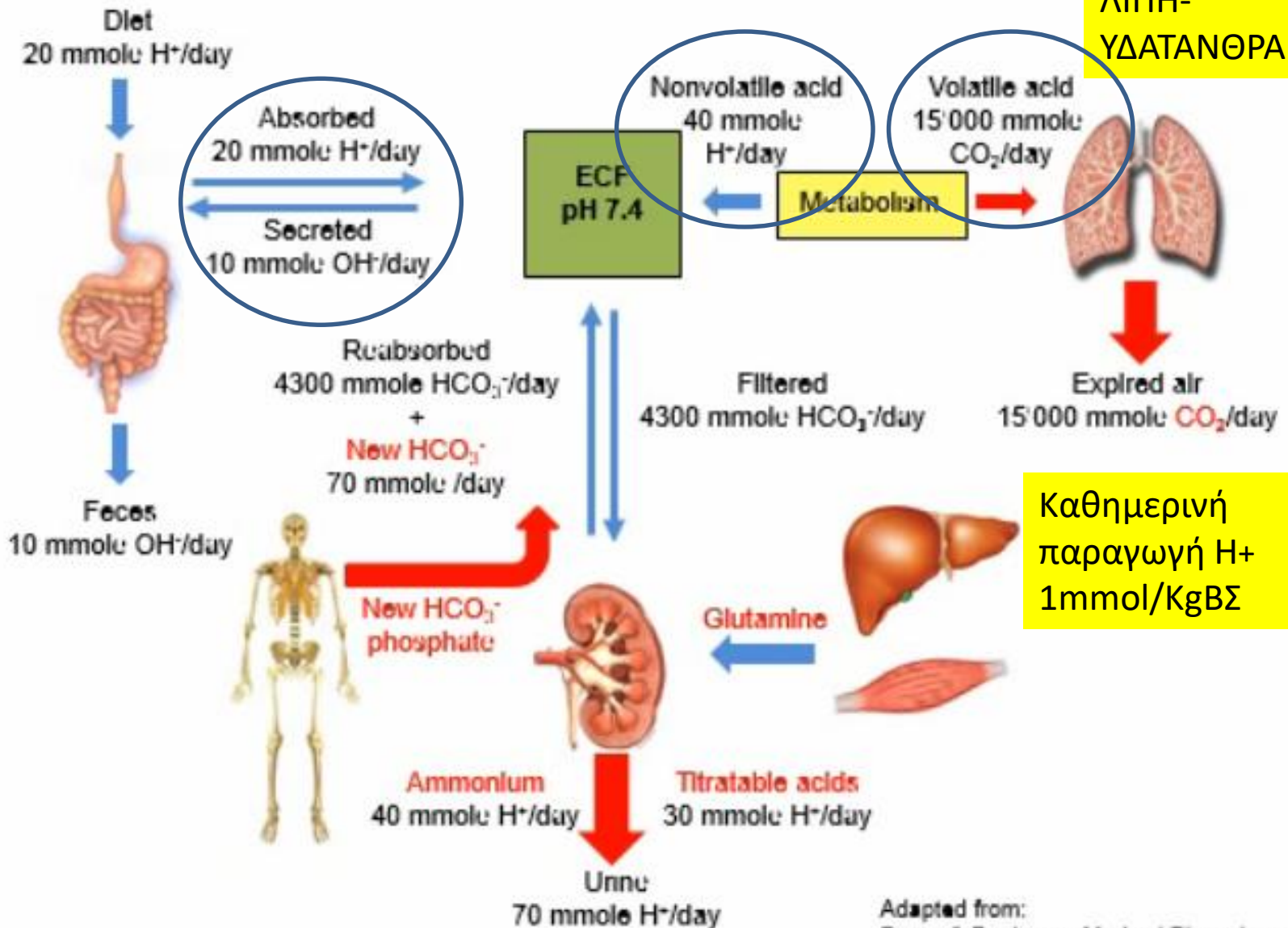
ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ



- Ο όρος **αναπνοή** αναφέρεται στην ανταλλαγή O_2 και CO_2 μεταξύ ενός οργανισμού και του περιβάλλοντος
 - τα ανθρώπινα κύτταρα εξασφαλίζουν το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας που χρειάζονται για να διατηρηθούν στη ζωή μέσα από χημικές αντιδράσεις που απαιτούν την **παρουσία O_2**
 - τα κύτταρα πρέπει να μπορούν να **απομακρύνουν το CO_2** που παράγεται σαν κύριο τελικό προϊόν του οξειδωτικού μεταβολισμού

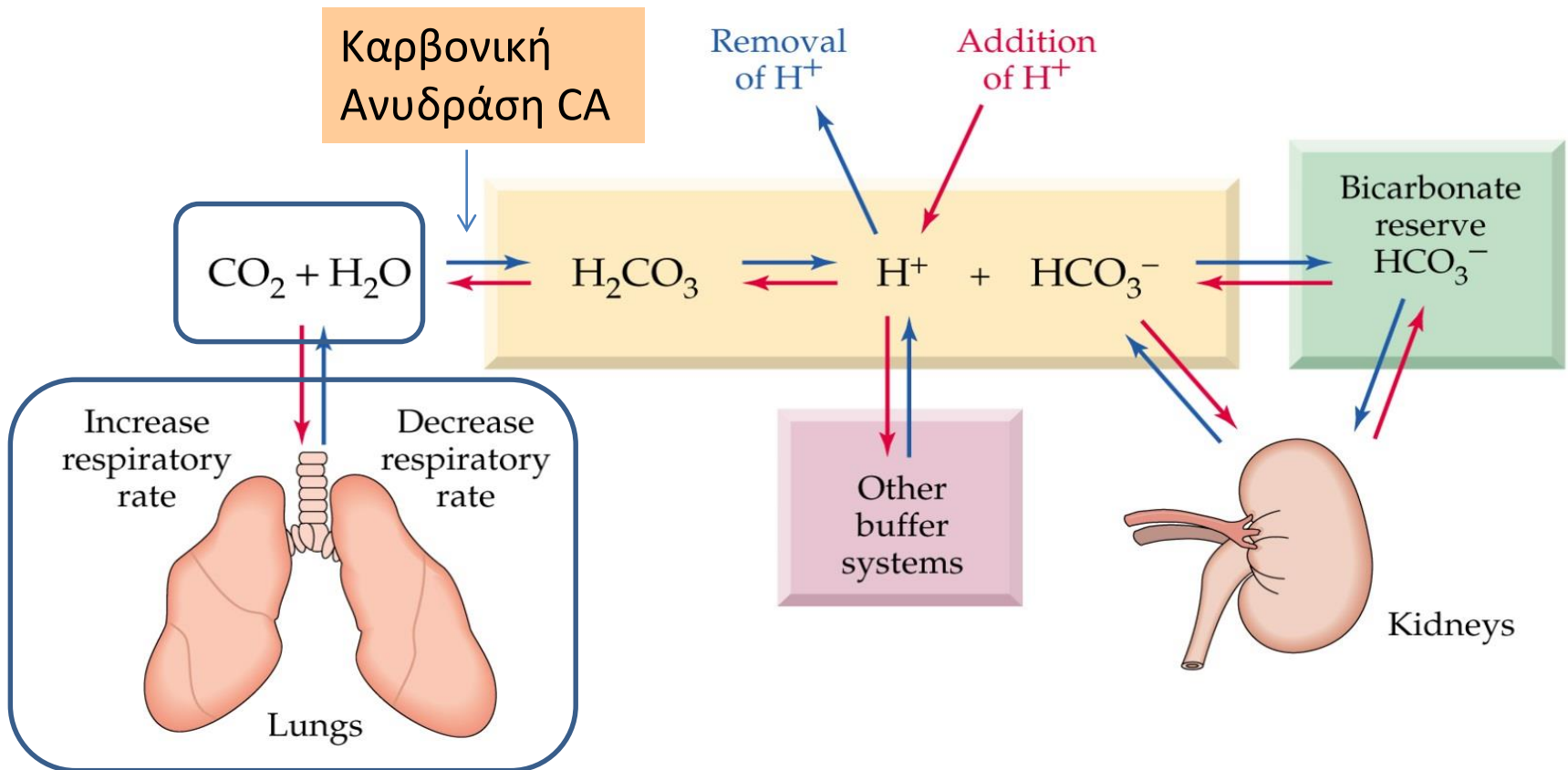
Integrated functions to maintain acid-base balance

ΠΗΚΤΙΚΑ ΟΞΕΑ
ΛΙΠΗ-
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ



Adapted from:
Boron & Boulpaup, Medical Physiology

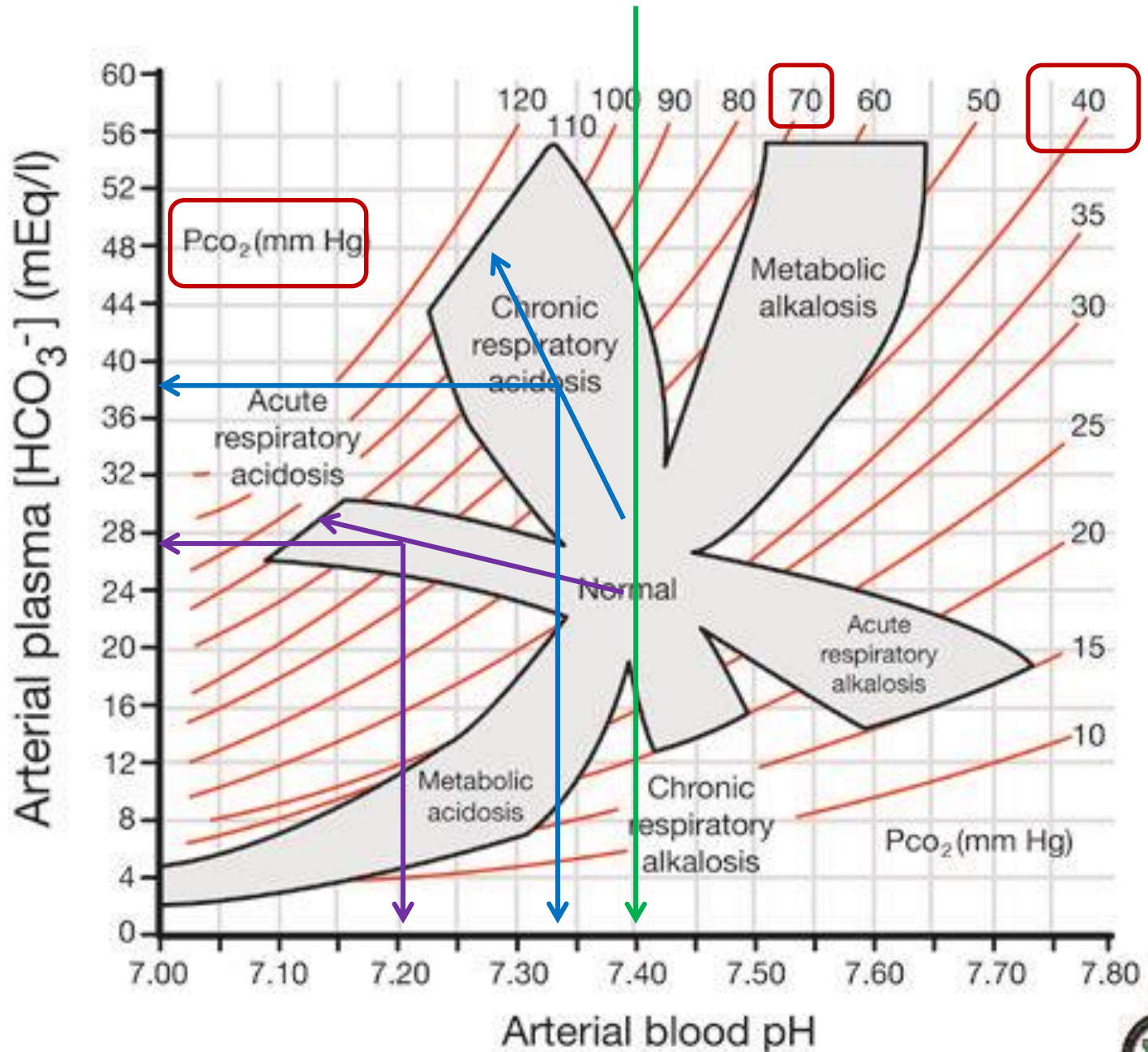
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ: Αύξηση της PaCO₂ και μείωση του pH



Henderson-
Hasselbalch
Εξίσωση

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0.03(\text{PaCO}_2)}$$

$$\text{pH} \sim \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{PaCO}_2}$$



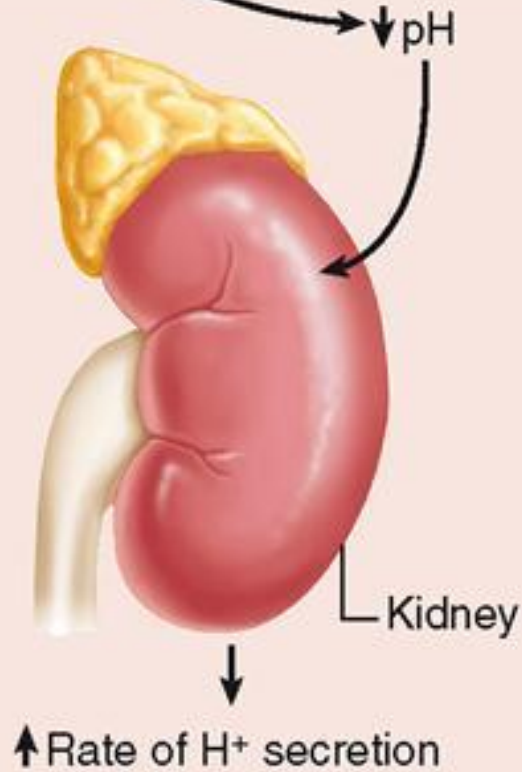
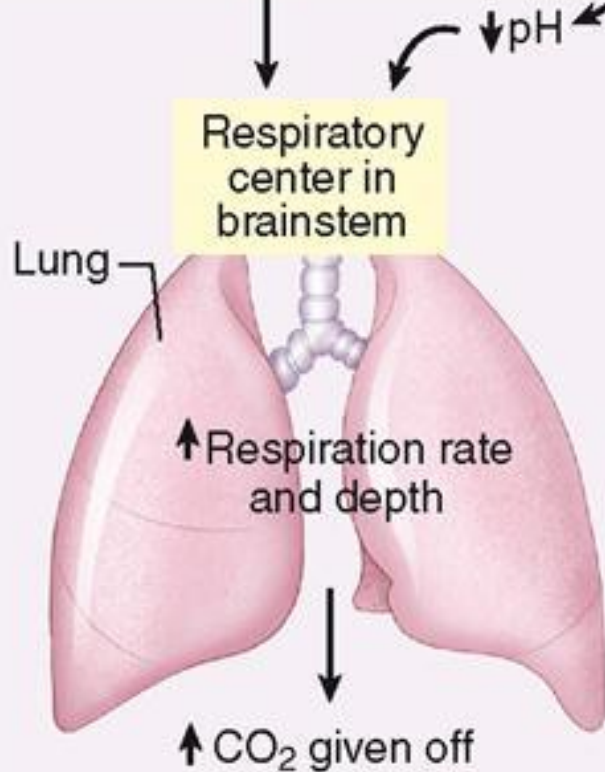
BUFFERS

Ρυθμιστικά Διαλύματα ΕΚΤΟΣ
Διττανθρακικών



RESPIRATORY

RENAL



ΕΓΓΥΣ και ΑΠΩ
νεφρώννα:
αύξηση της
νεφρικής αποβολής
οξέος (παράγει νέα
διττανθρακικά
μόρια) και
αύξηση στο ρυθμό
επαναρρόφησης
των διττανθρακικών

Αύξηση PCO ₂ κατά 10 mmHg	ΑΥΞΗΣΗ HCO ₃ ⁻ mEq/L	Max	ΧΡΟΝΟΣ
ΟΞΕΙΑ	1	30	5-10 ΛΕΠΤΑ
ΧΡΟΝΙΑ	3,5	45	3-5 ΜΕΡΕΣ

	PCO ₂	Αύξηση κατά	Αντιρρόπηση HCO ₃ ⁻	Τελικό HCO ₃ ⁻	pH
ΟΞΕΙΑ	80	40	4 (4*1)	28	7.17 vs 7.10
ΧΡΟΝΙΑ	80	40	14 (4*3.5)	38	7.30 vs 7.10

ΟΞΕΙΑ: Περαιτέρω μείωση του pH σε απειλητικά για τη ζωή επίπεδα μπορεί να συμβεί αν **προστεθεί και μεταβολική οξέωση**, όπως λ.χ. σε οξύ πνευμονικό οίδημα και γαλακτική οξέωση, εξαιτίας βαριάς καρδιακής ανεπάρκειας με πολύ κακή καρδιακή παροχή (Αναπνευστική οξέωση «ιστικού τύπου» P_vCO₂ Βραχιόνια ή Μηριαία ΦΛΕΒΑ > 10mmHg από PaCO₂)

ΧΡΟΝΙΑ: Η επάρκεια της νεφρικής προσαρμογής έχει επιτρέψει σε ορισμένους ασθενείς να **ανέχονται PaCO₂ έως και 90-110 mmHg** χωρίς πτώση του pH κάτω από 7,25 και χωρίς συμπτώματα, **εφόσον παρέχεται επαρκής οξυγόνωση αίματος**

$$PaCO_2 = K * VCO_2 / V_A$$

$$V_A = V_E - V_D$$

Κυψελιδικός Αερισμός=
Ολικός- Νεκρού χώρου

(Ανατομικός-
Λειτουργικός)

ΥΠΟ-αερισμός=

ΥΠΕΡ- καπνία=

Ήπια $PaCO_2$ **45-50** mmHg

Μέτρια **55-70** mmHg

Σοβαρού βαθμού **>75** mmHg

Με σταθερό αερισμό,
αύξηση της VCO_2 ,
προκαλεί αύξηση της
 $PaCO_2$

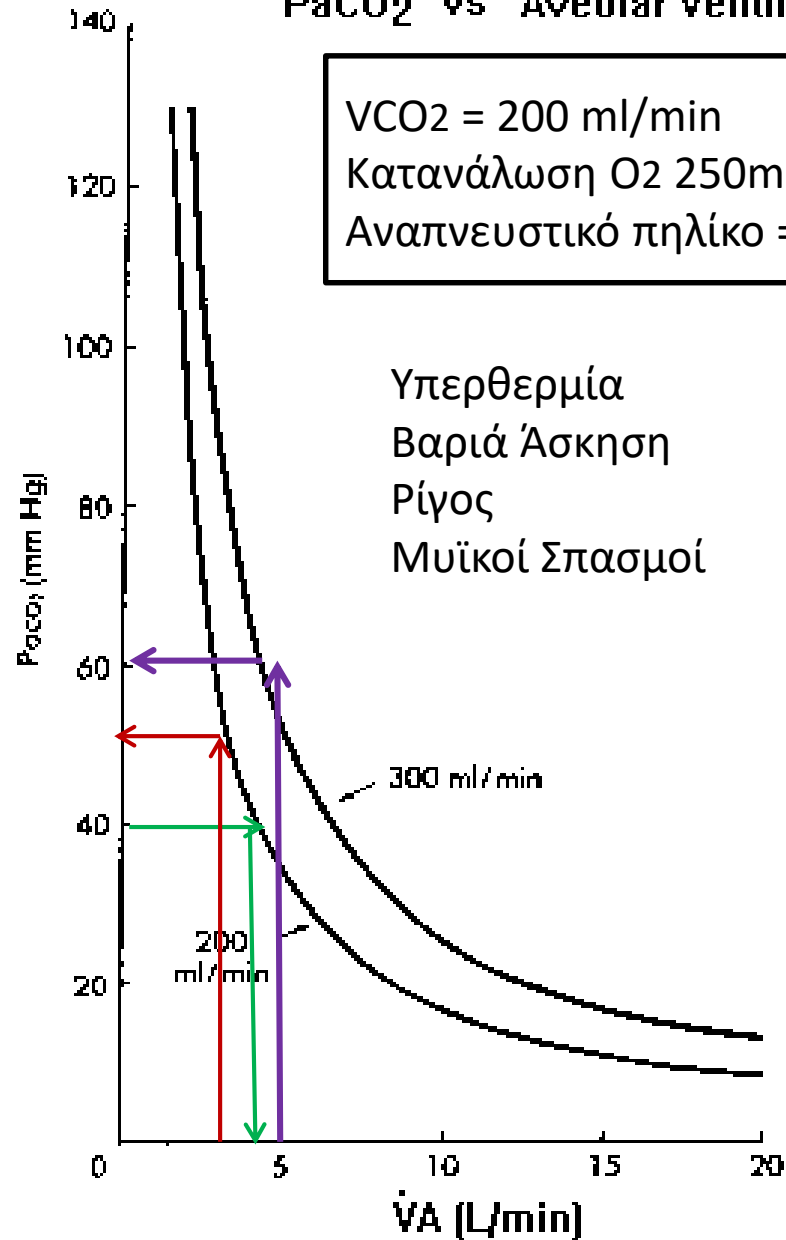
Figure 1

$PaCO_2$ vs Alveolar Ventilation (\dot{V}_A)

$VCO_2 = 200$ ml/min

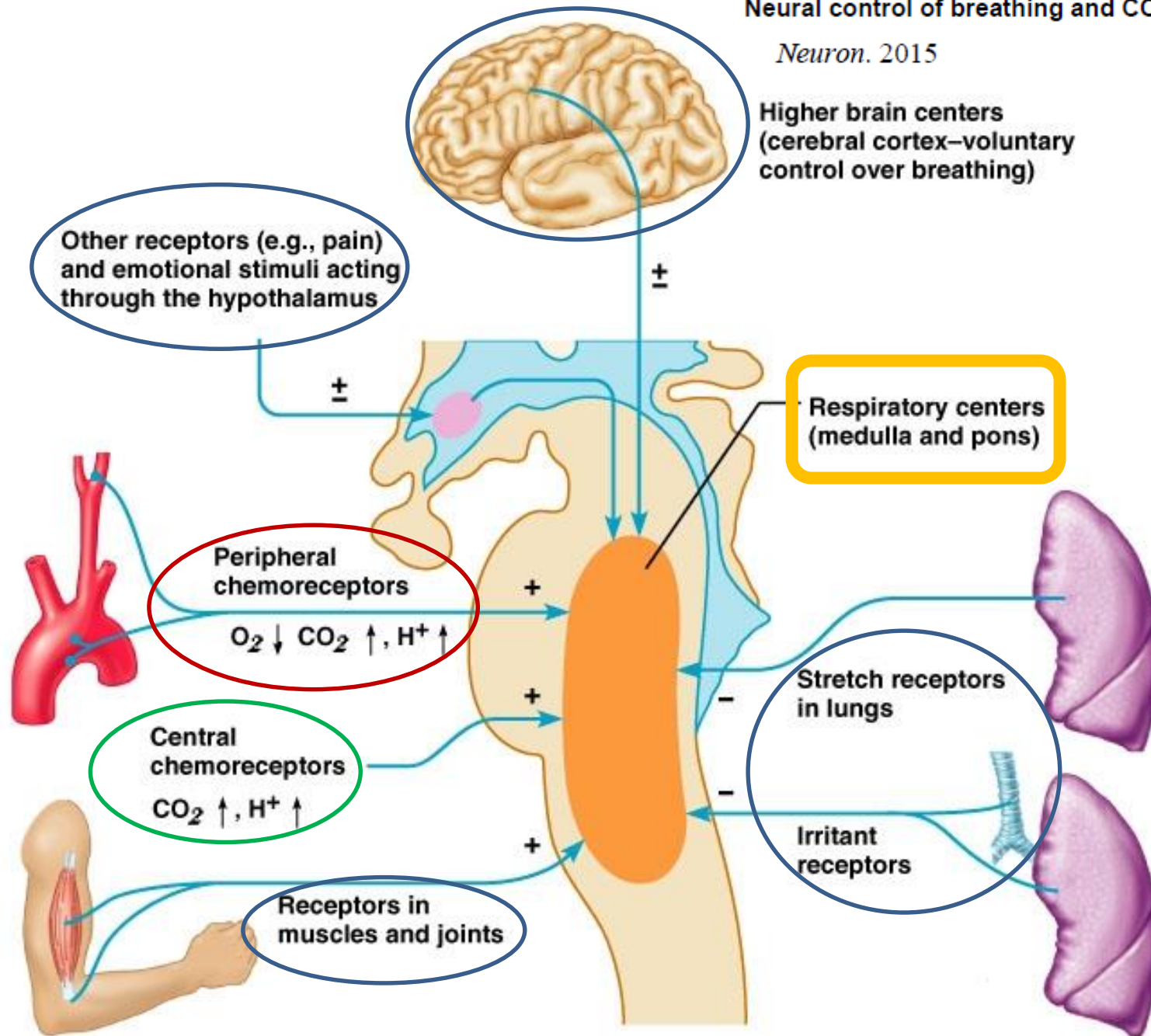
Κατανάλωση O_2 250ml/min

Αναπνευστικό πηλίκο = 0.8



Neural control of breathing and CO₂ homeostasis

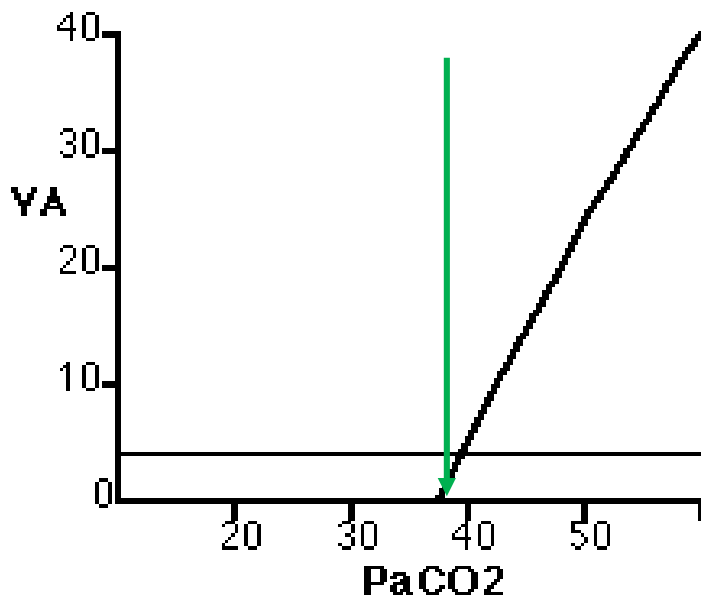
Neuron, 2015



Κύριοι ρυθμιστές αναπνοής η ΥΠΟΞΑΙΜΙΑ και ΥΠΕΡΚΑΠΝΙΑ

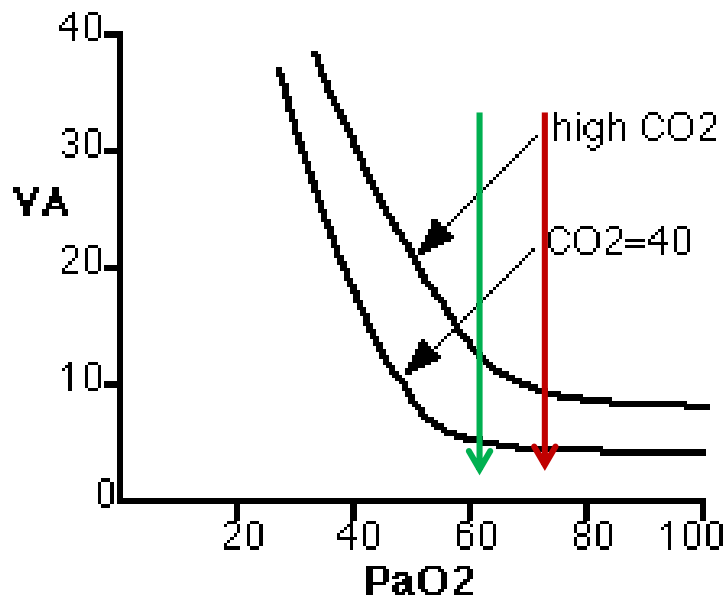
Η ταχεία και υπερβολική διόρθωση της υποξαιμίας σε Χρόνια Αναπνευστική Οξέωση μπορεί να μειώσει περαιτέρω τον αερισμό και να επιδεινώσει την υπερκαπνία

Γενετική προδιάθεση στο Υποξαιμικό ερέθισμα για Υπεραερισμό (έως 16 φορές)
Μικρότερη ευαισθησία \Rightarrow επιρρέπεια σε Υπερκαπνία



1mmHg \rightarrow 1-4 L/min

Προμήκης Μυελός

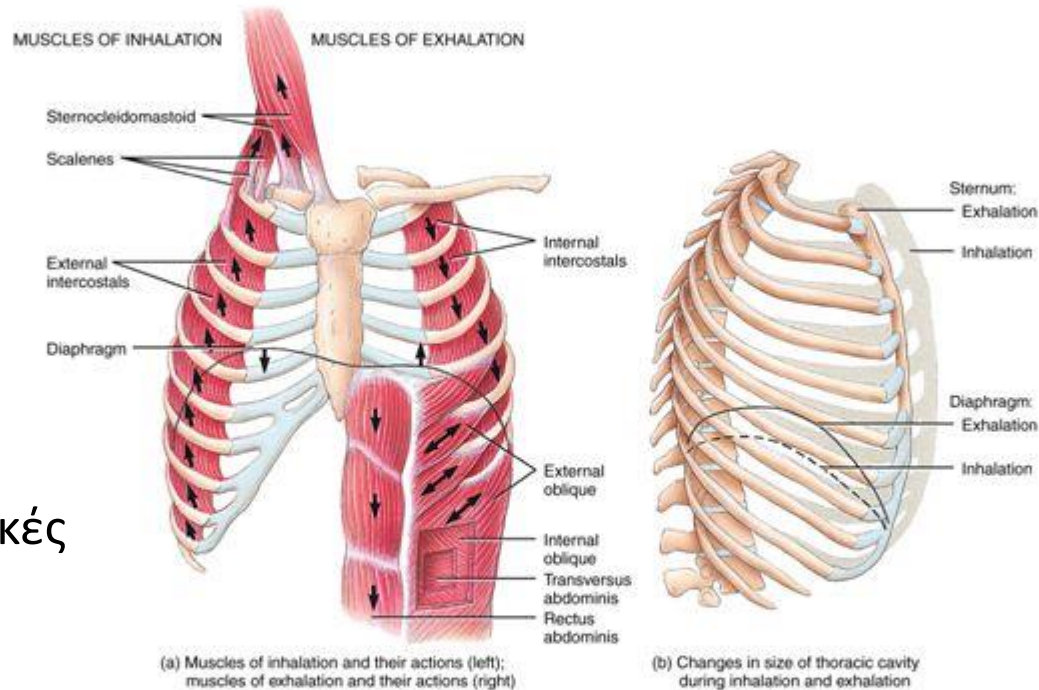


50-60mmHg

70-80mmHg

Καρωτιδικά Σωματία

Muscles of breathing



ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ
Καρδιοχειρουργικές
επεμβάσεις

«Αναπνευστική κόπωση»

Αύξηση της κατανάλωσης O₂
από 5% σε 30% σε εργώδη
αναπνοή



(c) During inhalation, the ribs move upward and outward like the handle on a bucket

Καταστολή αναπνευστικού κέντρου

ΟΞΕΙΑ

- **Φάρμακα:** Οπιούχα, Αναισθητικά, Ηρεμιστικά
- **O₂ σε χρόνια Υπερκαπνία**
- Καρδιακή ανακοπή
- Κεντρική Υπνική Άπνοια

ΧΡΟΝΙΑ

- Pickwick **Παχυσαρκία**
- Βλάβες ΚΝΣ(σπάνιο)
- **Μεταβολική Αλκάλωση (αντιρρόπηση)**

Διαταραχές αναπνευστικών μυών και θωρακικού κλωβού

ΟΞΕΙΑ

- Μυική αδυναμία: **Μυασθενική Κρίση**, Περιοδική παράλυση, Αμινογλυκοσίδες, Guillain- Barre, Βαριά Υποκαλιαιμία, **Υποφωσφαταιμία**

ΧΡΟΝΙΑ

- Βλάβη ΝΜ, Πολιομυελίτιδα, Αμυοτροφική Πλάγια Σκληρυνση, Σκλήρυνση κατά Πλάκας, Μυξοίδημα
- Κυφοσκολίωση, Παχυσαρκία

Απόφραξη ανώτερων αεροφόρων οδών

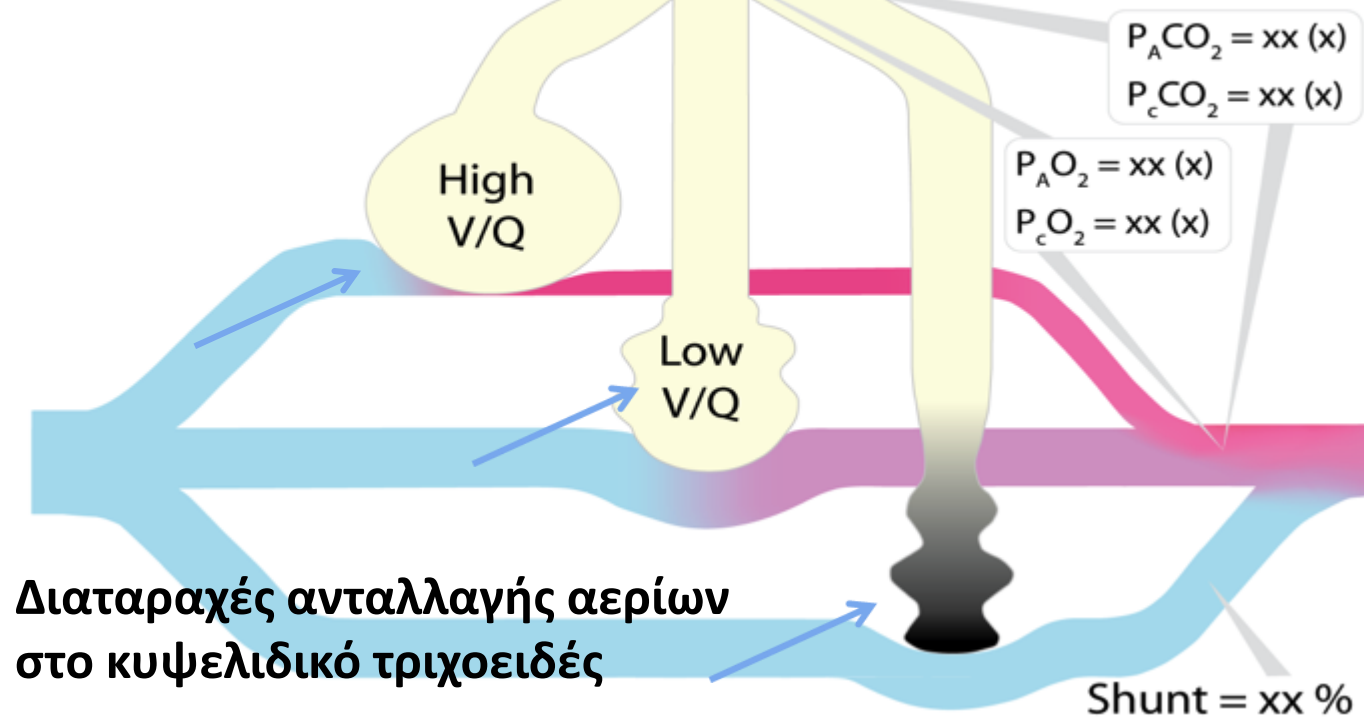
ΟΞΕΙΑ

- Εισρόφηση ξένου σώματος ή τροφής- εμέτου
- Αποφρακτική Υπνική Άπνοια
- Λαρυγγόσπασμος

Διαταραχές Αερισμού (V)/ Αιμάτωσης (Q)

Διαταραχές διάχυσης

Διαφυγή (shunt)



Διαταραχές ανταλλαγής αερίων
στο κυψελιδικό τριχοειδές

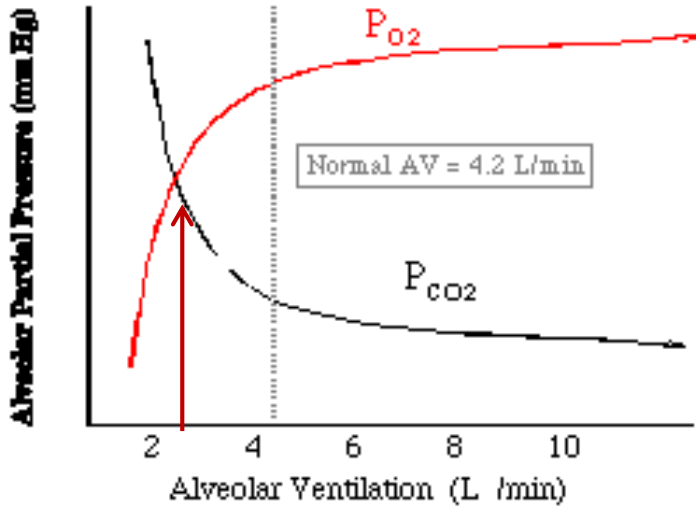
ΟΞΕΙΑ

- Επιδείνωση προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου
- Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας Ενηλίκων (ARDS)
- Οξύ Καρδιογενές Πνευμονικό Οίδημα
- Σοβαρή Κρίση Άσθματος ή Σοβαρή Πνευμονία
- Πνευμοθώρακας- Αιμοθώρακας

ΧΡΟΝΙΑ

- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
- Βρογχίτιδα, Εμφύσημα
- Κολλαγονώσεις

Ο κυψελιδικός ΥΠΟΑΕΡΙΣΜΟΣ είναι αίτιο ΥΠΟΞΑΙΜΙΑΣ



Στις περισσότερες περιπτώσεις η υποξαιμία εμφανίζεται νωρίτερα και είναι προεξάρχουσα της υπερκαπνίας (κρίση βρογχικού άσθματος)

- Πολύ ταχύτερη διάχυση του CO_2 vs O_2
- καθώς αυξάνει ο ασθενής τον αερισμό του (σε σχετικά υγιείς περιοχές του πνεύμονα) αποβάλλεται περισσότερο CO_2 , αλλά δεν μπορεί να προσληφθεί περισσότερο O_2 , καθώς ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης ήδη αγγίζει το 100%.

Εξίσωση αναπνευστικών αερίων

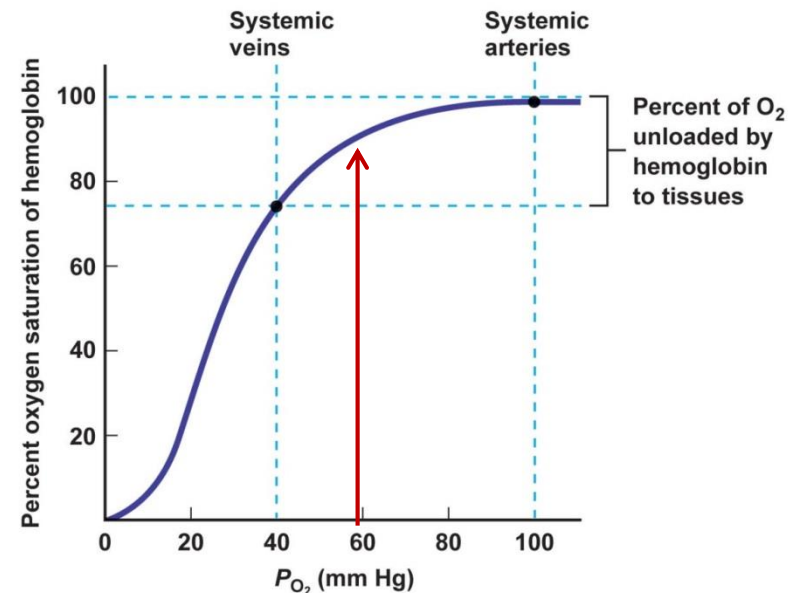
$$PAO_2 = FIO_2(PB - 47) - (PaCO_2) / 0.8$$

$$= 150 - 1.25 * 40 = 100 \text{ mmHg}$$

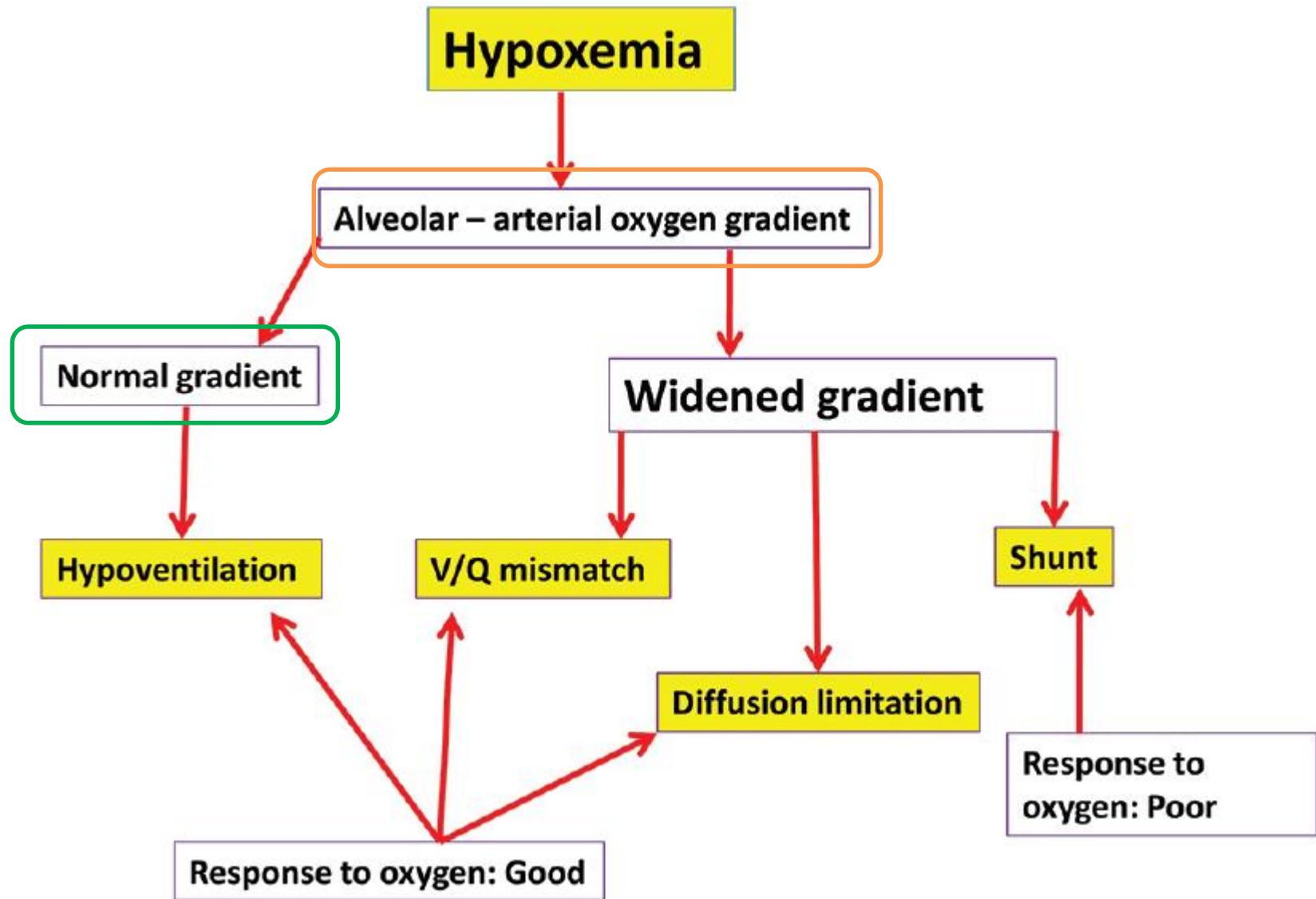
Κυψελιδο-αρτηριακή διαφορά

$$A-a \text{ gradient} = PAO_2 - PaO_2$$

Φυσιολογικά (Ηλικία +10)/4



Η Κυψελιδο- Αρτηριακή διαφορά PO₂ είναι πάντοτε αυξημένη σε υπερκαπνικούς ασθενείς με ενδοπαρεγχυματική πνευμονική νόσο. Αν βρεθεί φυσιολογική, τότε αποκλείεται η πνευμονική νόσος και υποκρύπτεται κάποια κεντρική διαταραχή κυψελιδικού υποαερισμού ή ανωμαλία στο θωρακικό κλωβό ή στους αναπνευστικούς μύες



Τα συμπτώματα και σημεία εξαρτώνται από την **οξεία ή μη** εισβολή, αν πρόκειται για **έξαρση χρόνιας** πνευμονικής νόσου και τα **επίπεδα CO₂**

Αγγειοδιαστολή συστηματική

➤ Διέγερση ΣΣ, ΡΑΑΣ, ADH

(οίδημα «πνευμονικής καρδιάς»)

Νεφρική Αγγειοδιαστολή ⇒ Σύσπαση

Καρδιακή Παροχή ↑/↓

Αγγειοδιαστολή δέρματος

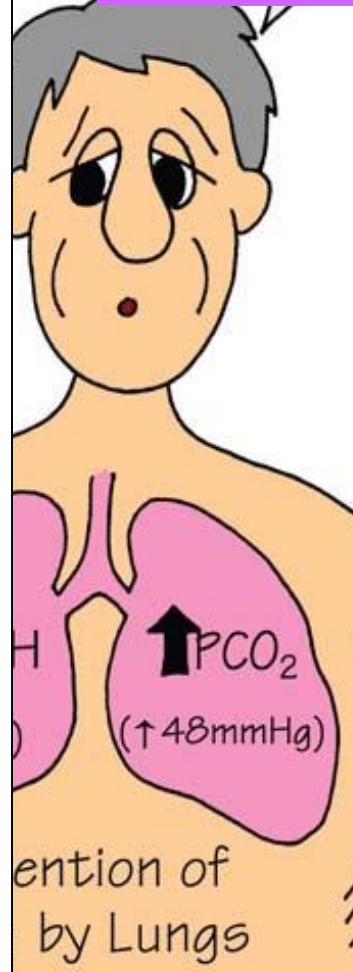
Αύξηση εγκεφαλικής αιμάτωσης

- Ενδοκράνια Υπέρταση (πονοκέφαλος, δχ όρασης, οίδημα οπτικής θηλής)

Εκδηλώσεις Οξυαιμίας (pH < 7.20)

- Καρδιαγγειακές (μείωση οδού κοιλιακής μαρμαρυγής, μείωση δράσης αγγειοσυσπαστικών)
- Νευρομυικές (μείωση σύσπασης διαφράγματος)
- Ηλεκτρολυτικές (υπερκαλιαιμία, μείωση συγγένειας Hb με O₂)

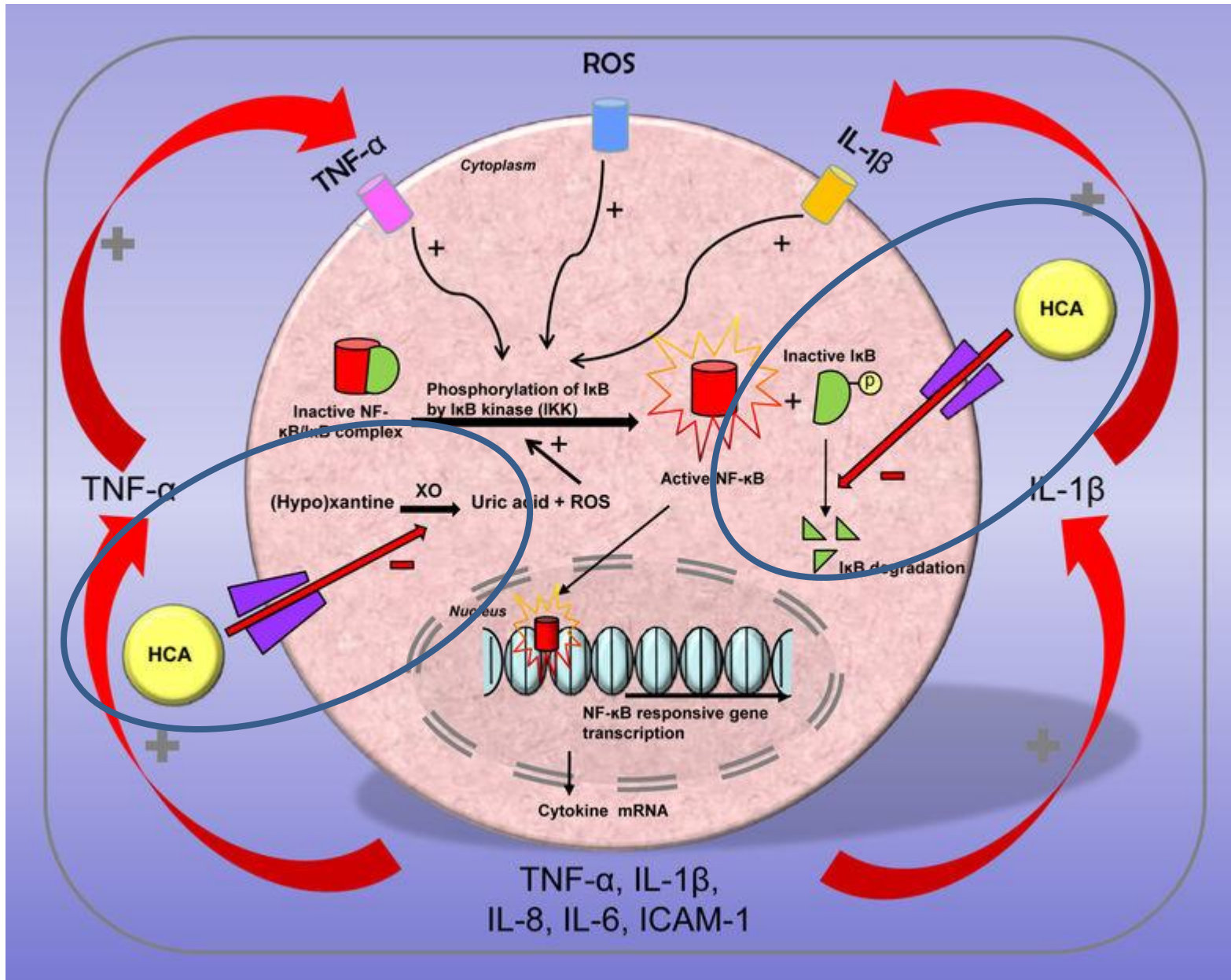
«Δεν μπορώ να πάρω ανάσα»



Ελεύθερη διάχυση του CO₂ από αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (vs Μεταβολική)

- Δχ συνείδησης (ζάλη, σύγχυση, υπνηλία, απορρύθμιση σε χώρο-χρόνο)
- Δχ Κινητικές (τρόμος, μυοκλονίες, αστάθεια, σπασμοί, τενόντια ↑/↓)
- Δχ ψυχικές (ευφορία, παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις, μανία)

Υπερκαπνικό κώμα και καταστολή του μυοκαρδίου



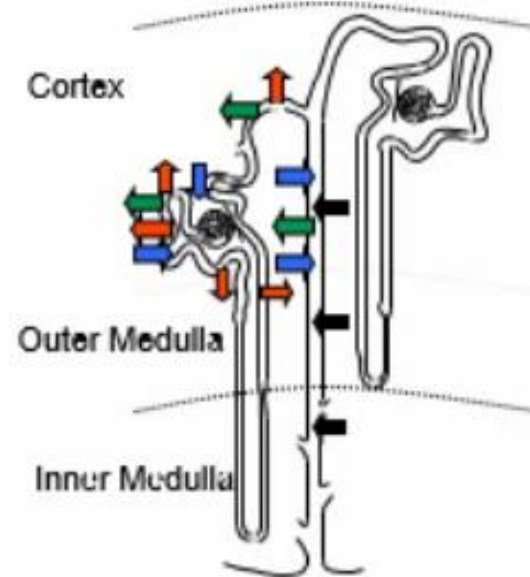
The role of the kidney in acid-base excretion

Reabsorption of 4800 mEq Bicarbonate

Excretion of 70 mEq acid-equivalents

Synthesis and excretion of $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$

De novo synthesis of 70 mEq Bicarbonate



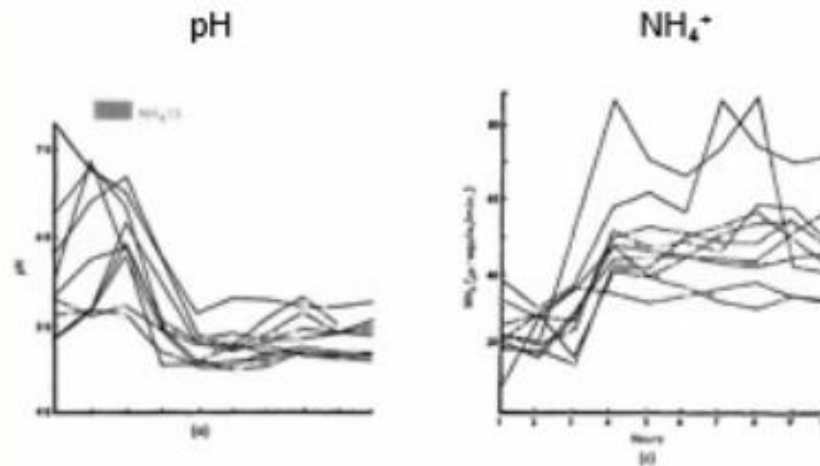
During acid-loading/ acidemia

Increased

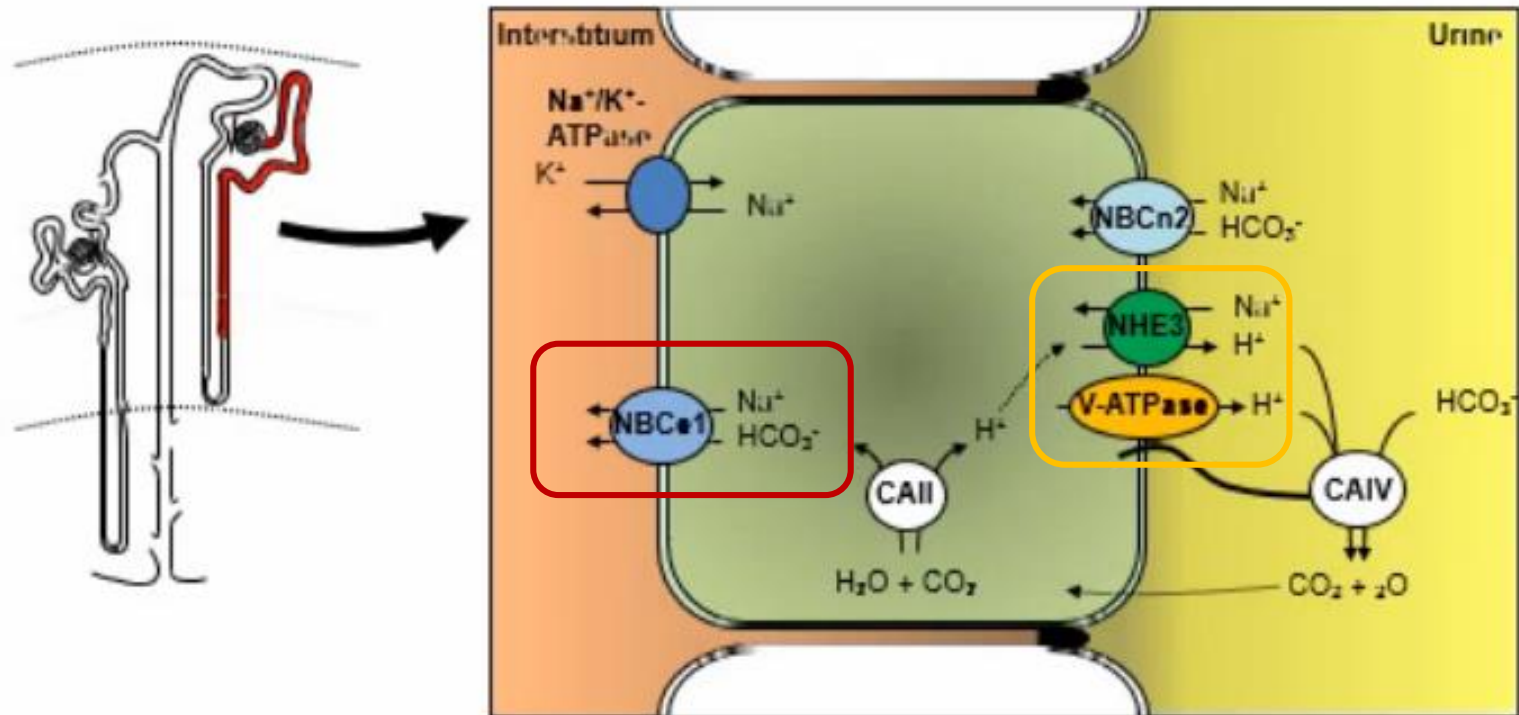
- acid excretion
- bicarbonate generation

through

- Ammoniogenesis
- Ammonium excretion
- Proton secretion
- titratable acidity



Bicarbonate reabsorption by the proximal tubule



Nephron Physiol 2003 Madias Adrogué

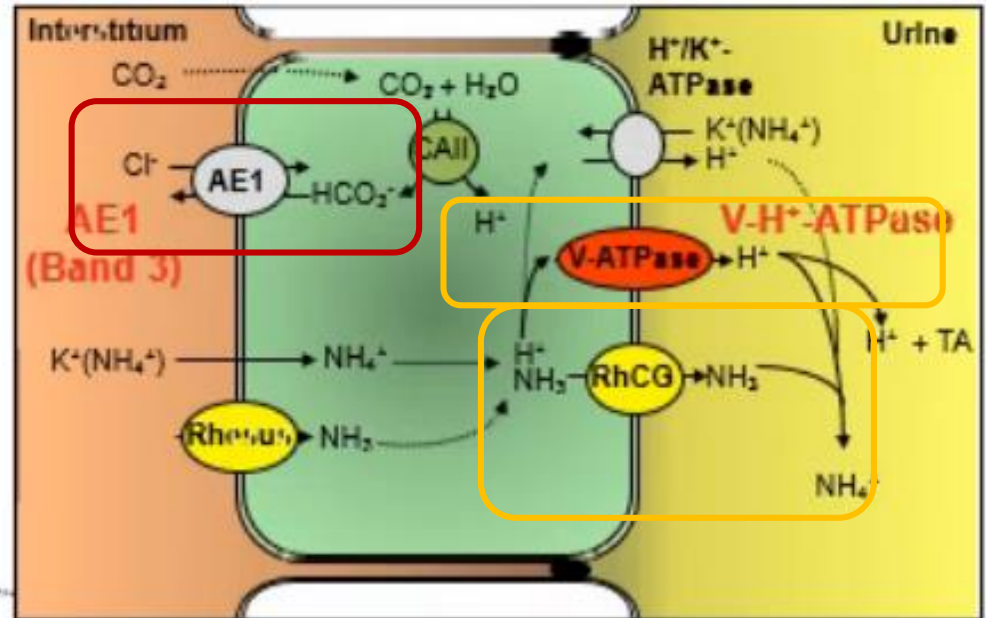
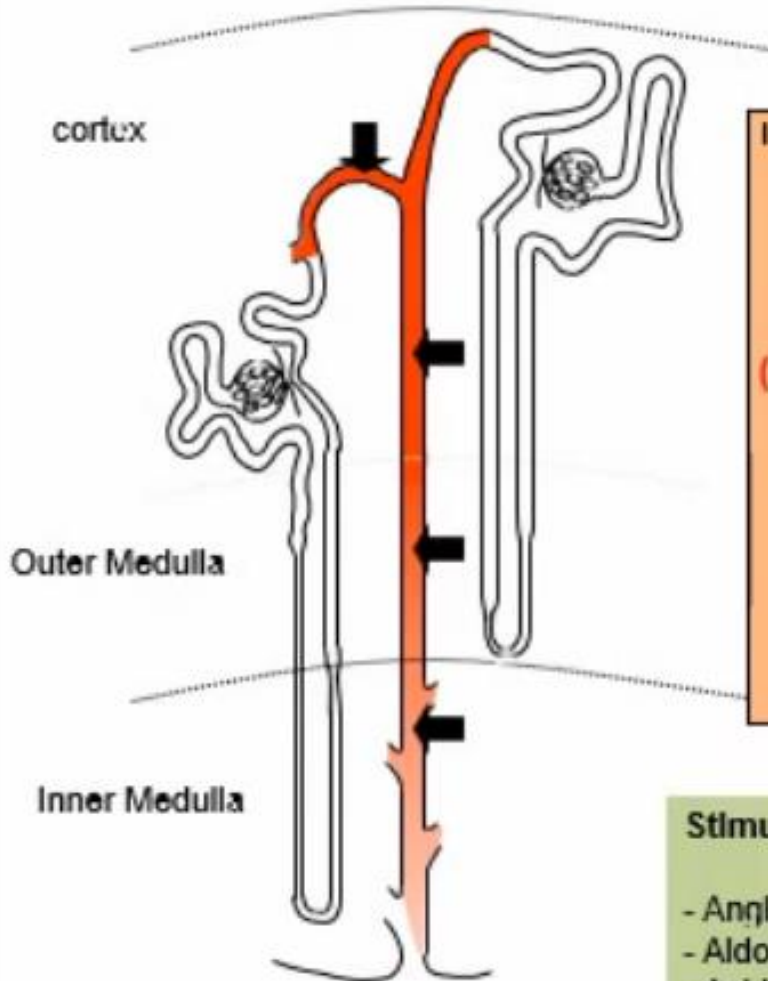
Stimulation of bicarbonate (re)absorption by

- Acidemia
- Angiotensin II
- Aldosterone ?
- Insulin
- Endothelin

Acid secretory intercalated cells

Nephron Physiol 2003 Madias Adrogué

Type A acid-secretory intercalated cells

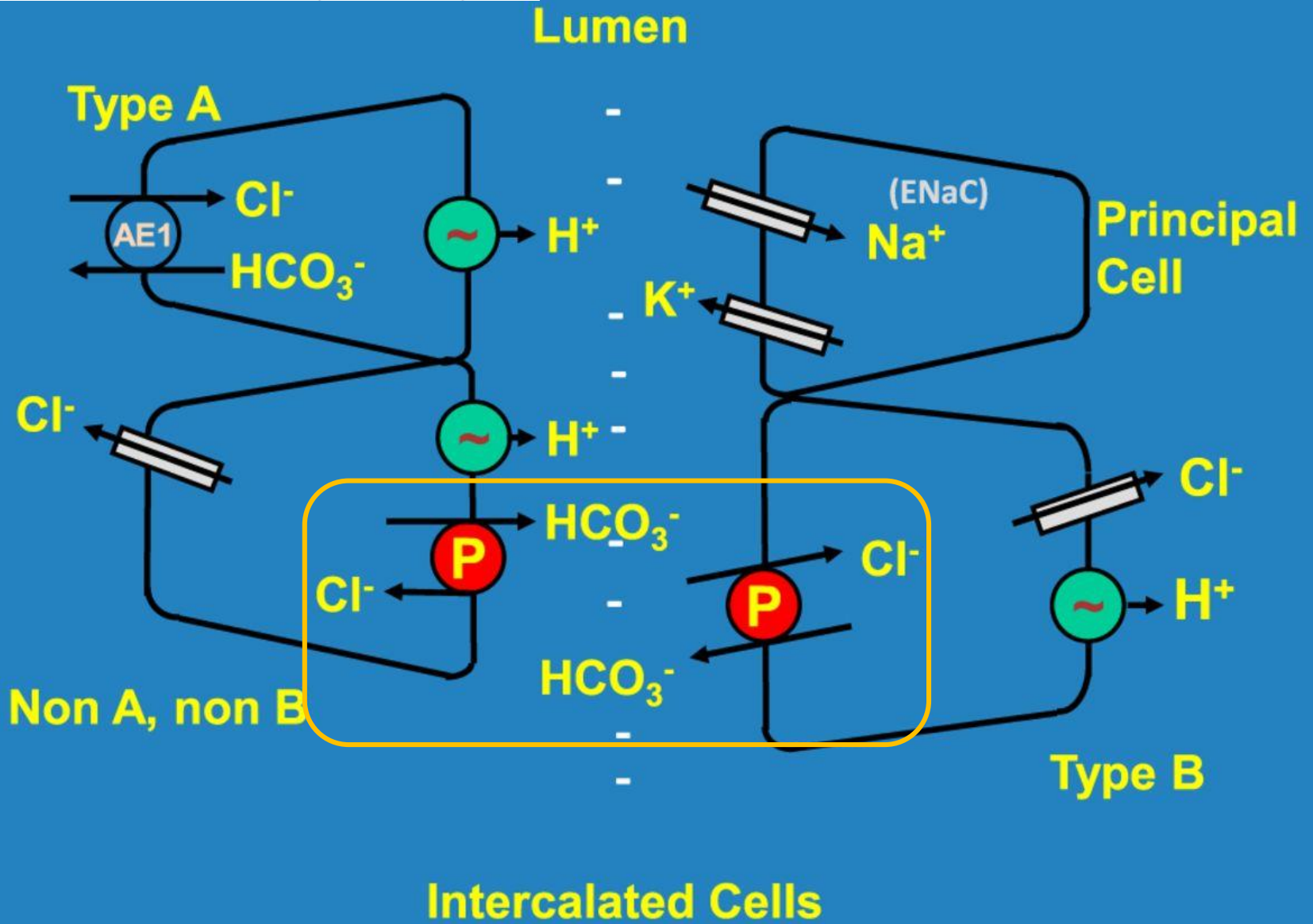


Stimulated by

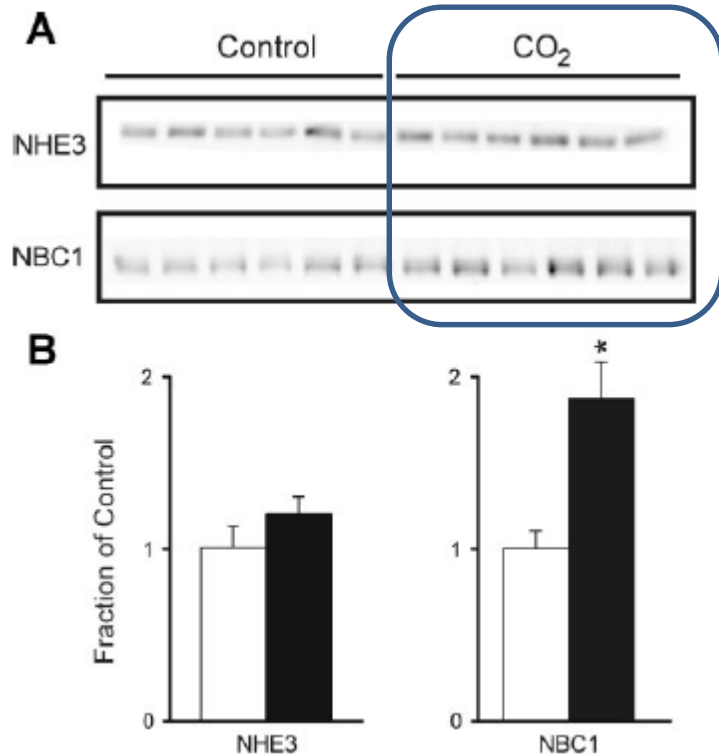
- Angiotensin II
- Aldosterone
- Acidemia
- Endothelin

Reduced by

- Carbonic anhydrase inhibitors ('Acetazolamide')
- Amiloride/ Triamteren



ΕΓΓΥΣ: αύξηση επαναρρόφησης HCO_3^- μέσω ενεργοποίησης και αυξημένης έκφρασης **NBC1** και ενεργοποίησης της **NHE3**, ανεξάρτητα της πρωτεϊνικής σύνθεσης



ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ: ΤΥΠΟΥ A IC ενεργοποίηση αντλίας H^+ . ΤΥΠΟΥ B IC μειωμένη έκφραση **pendrin** (ερμηνεύει την υποχλωραιμία)

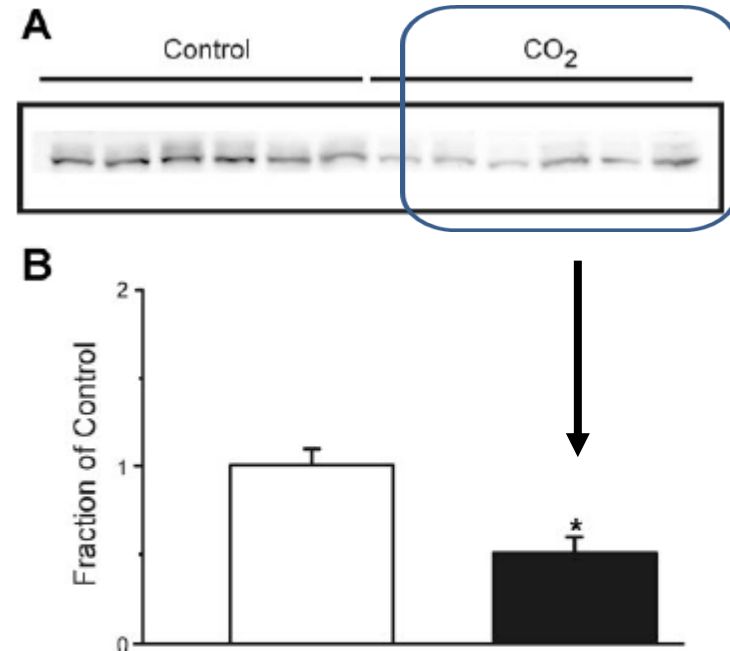


Fig. 3. Semiquantitative immunoblotting of homogenized rat kidney tissue (100 μg protein) obtained from normotensive control (n = 6) and hypertensive (n = 6) rats. The antibody showing a significant decrease in pendrin levels in hypertensive rats (filled bar).

Renal compensation to chronic hypoxic hypercapnia: downregulation of pendrin and adaptation of the proximal tubule

pH/ bicarbonate sensitive pathways

OGR1, GPR4,
TDAG8



Ludwig et al, Nature 2003

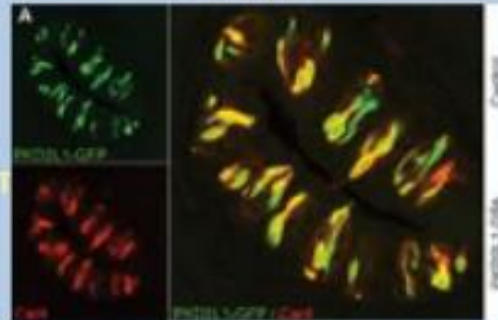
RPTPy



Zhou et al, JASN 2010

Extracellular

PKD2L1

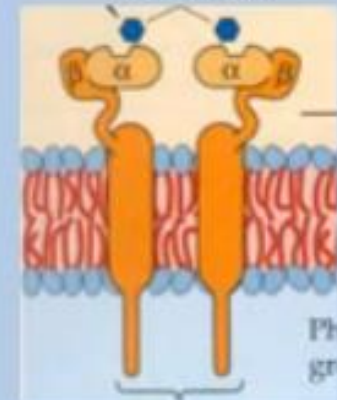


The Taste of Carbonation

Sayem Chandrasekar,¹ David Yamashita,¹ Lars von Bartheld,² Nair Dika,¹ William Wu,¹ Nicholas J. P. Rhee,² Charles S. Zuker^{1,2}

Chandrasekar, Somner 2009

Ins-RRR



Deyev et al, Cell
Metabolism 2011

Pyk2



Gluok, J Clin Invest 2004

Intracellular

Soluble adenylyl cyclase (sAC)



Puuntonu et al, Am J
Physiol Renal Physiol 2008

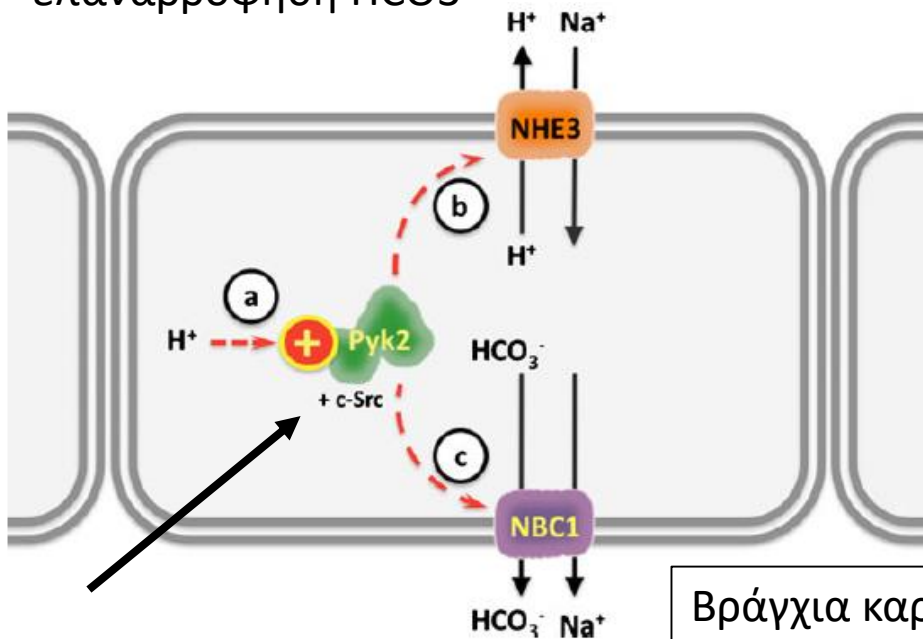
Brown D., and Wagner
CA, JASN 2012

Physiological carbon dioxide, bicarbonate, and pH sensing

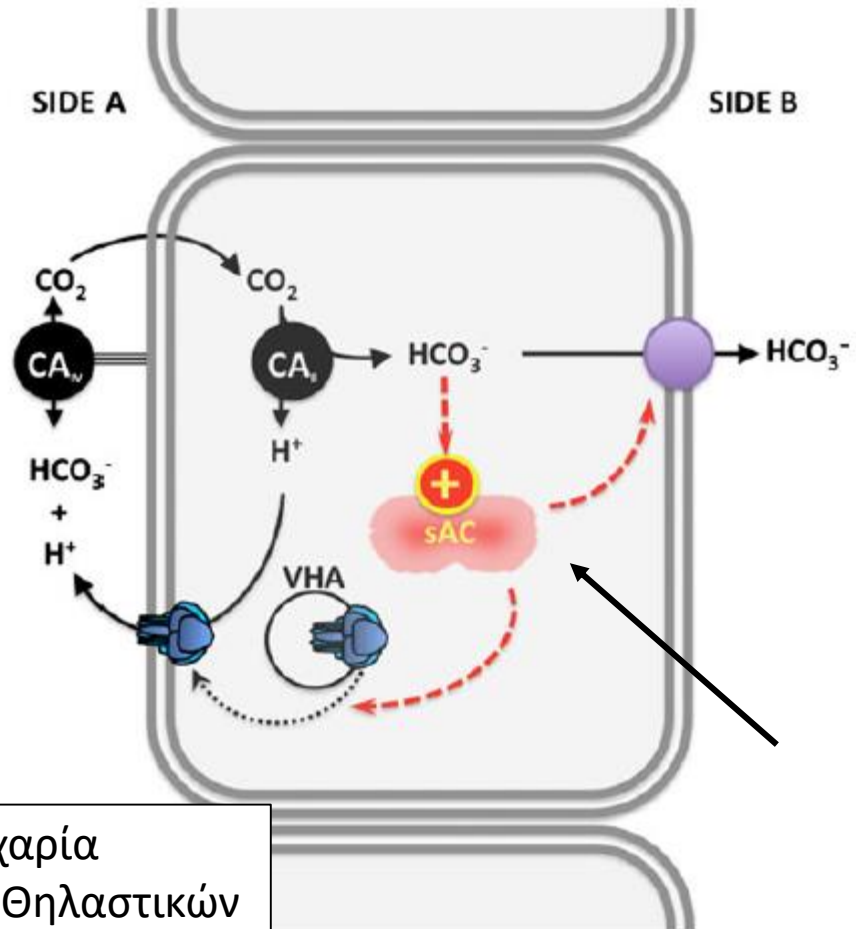
Eur J Physiol (2010) 460:953–964

Martin Tresguerres

ΕΓΓΥΣ εσπειραμένο: **Ενδοκυττάριος «αισθητήρας» H^+** η τυροσινική κινάση Pyk2 και το c-Syr θα ενεργοποιήσουν την αυλική αποβολή H^+ και την επαναρρόφηση HCO_3^-

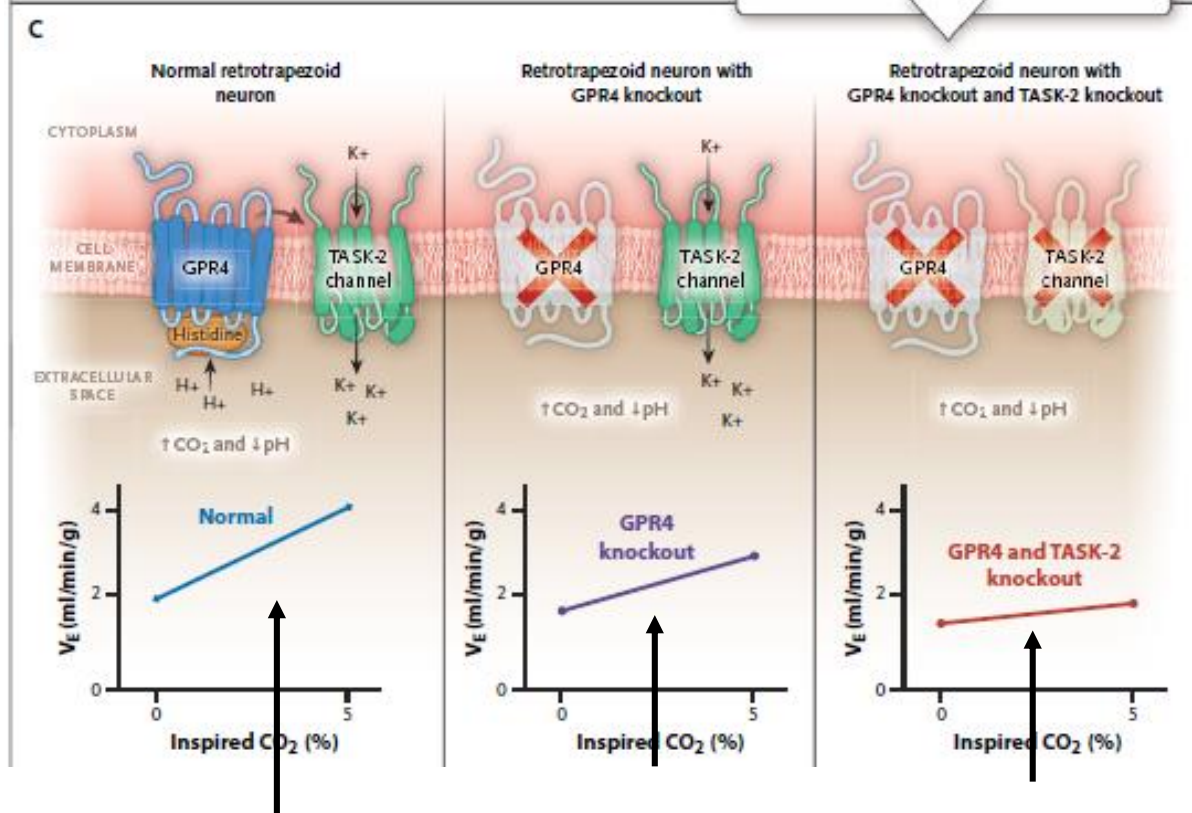
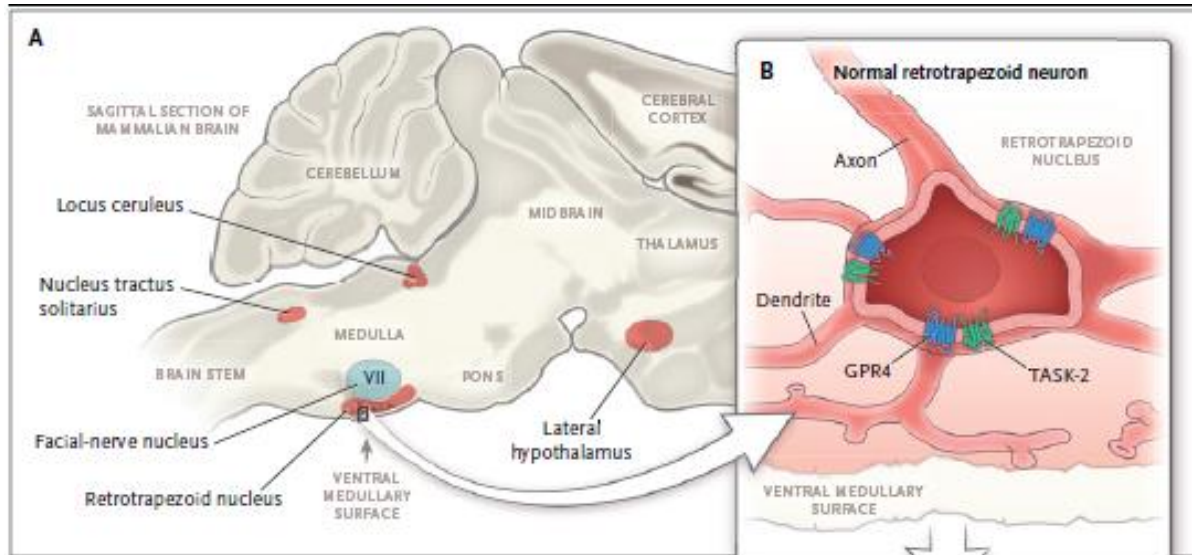


ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΟ, τύπου A εμβόλιμο: «Αισθητήρας HCO_3^- » η διαλυτή αδενυλική κυκλάση αντιδρά στην αλκάλωση με ενσωμάτωση VHA στην αυλική επιφάνεια



Βράγχια καρχαρία
Επιδυδιμίδα Θηλαστικών
Candida Albicans

NEJM 2015 Kumar



Ο «**ρετροτραπεζοειδής νευρώνας**» έχει κεντρικό ρόλο στην ρύθμιση του αερισμού, ως «**κεντρικός χημειοϋποδοχέας**» ευαίσθητος στο CO₂, pH **Μετάλλαξη** σε πρωτεΐνη PHOX2B αυτού
⇒ «**Συγγενές Σύνδρομο Κεντρικού Υποαερισμού**»

G-Protein Coupled Receptor: «Αισθητήρας pH /CO₂» σε έντομα και νεφρό θηλαστικών



Ondine Undone

NEJM 2015

Eugene Nattie, M.D.

Στην **Οξεία** Αναπνευστική οξέωση η προσαρμογή του οργανισμού γίνεται από τα ρυθμιστικά συστήματα του οργανισμού **ΕΚΤΟΣ** των διττανθρακικών, **ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ** κατάσταση

Στην **Χρόνια** Αναπνευστική οξέωση η αντιστροφή του οργανισμού μετά τις 3-5 ημέρες είναι επαρκής, οπότε τα πολύ υψηλά επίπεδα CO₂ μπορεί να είναι **ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΝΕΚΤΑ**

Προσοχή σε «ΧΝΑ»

Στην **Χρόνια** Υπερκαπνία η συνοδός υποξυγοναιμία αποτελεί το ερέθισμα αναπνοής, οπότε είναι **ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ** η ταχεία και μεγάλη χορήγηση οξυγόνου