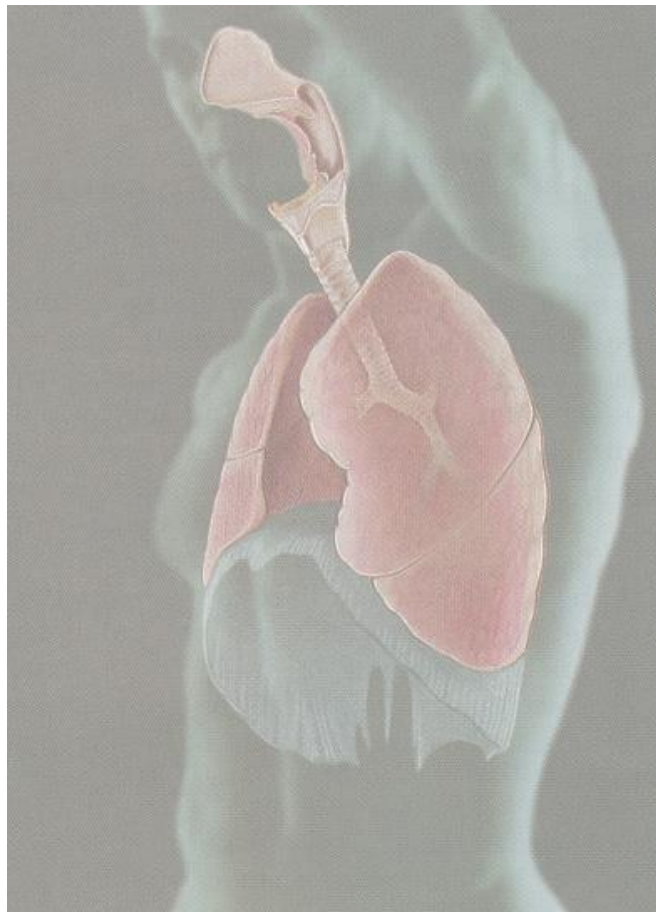


Syllabus

fysiologie en pathofysiologie van het respiratoire systeem



4^e editie januari 2015

INHOUD

Fysiologie en pathofysiologie van het respiratoire systeem

bladzijde

• Inhoud	2
• Inleiding	4
▪ Andere functies van de long	
▪ Verschillende processen bij het gastransport	5
• Zuurstofwaterval	5
• Ventilatie	6
• Ademminuutvolume	
▪ Ademmechanica	
• Ademarheid	
• Ademhalingspijeren	7
• Luchtwegweerstand	
• Bouw van de bronchiaalboom	8
▪ Oorzaken van vernauwingen van de luchtwegen	9
• Astma bronchiale	
• COPD	
• Longemfyseem	10
▪ Spirometrie	
• Spirogram	
• Longvolumes (dynamisch en statisch)	11
• flow-volume curve	12
▪ De diagnostische betekenis van de spirometrie	
• Obstructieve en restrictieve stoornissen	13
▪ Geforceerde uitademing	
• Elasticiteitsverlies en collaps van de luchtwegen	14
▪ Geforceerde inademing	
▪ Patiënten voorbeelden	15
▪ Invloed van de longelasticiteit op de longvolumes	17
▪ Longcompliance	18
• Statische en dynamische compliance	
• Compliance bij beademing	
• Intrinsic PEEP	19
▪ Surfactant	
▪ Dynamische hyperinflatie	20
▪ Dode ruimte ventilatie	21
• Gastransport	22
○ zuurstoftransport	
▪ Van buitenlucht naar alveolus	
• Uitwisseling van O ₂ en CO ₂	
• Alveolaire gasvergelijking	
▪ Van alveolaire ruimte naar longcapillair bloed	23
• Diffusie	
○ Diffusiewet van Fick	
○ Diffusiestoornissen	24
○ Diffusiestoornissen en arteriële bloedgassen	
▪ Van longcapillair naar weefselcapillair bloed	25
• Veneuze bijmenging	
• Fysiologische en pathologische rechts-lins shunts	

• Het arteriële traject	
○ Hemoglobine	26
○ Zuurstofdissociatiecurven van het Hb (ODC)	
○ O ₂ -affiniteit van hemoglobine	27
○ Berekenen van het O ₂ -gehalte en de O ₂ -capaciteit	28
○ O ₂ -saturatie en HBO ₂ %	29
▪ O ₂ -voorziening van de perifere weefsels	30
○ Koolzuurtransport	31
▪ Haldane effect	32
○ Ventilatie/Perfusie verhoudingen	33
▪ Ééncompartimentmodel	
▪ Meercompartimentenmodel	34
▪ Invloed van de zwaartekracht op de ventilatie/perfusie verhouding	35
• Ventilatie	
• Perfusie	
○ Pa<CO ₂ en ventilatie	36
○ Capnografie	37
○ Storingen van het gastransport	39
▪ Hypercapnie en hypocapnie	
▪ Hypoxemie en hypoxie	
• Ademhaling en de regulatie van het zuur/base evenwicht	40
○ De vergelijking van Henderson & Hasselbalch	
○ Het diagram van Davenport	41
○ Respiratoire veranderingen	
○ Metabole veranderingen	42
○ Aniongap	
○ Acidemie en alkalemie	
○ Respiratoire acidose	43
▪ Metabole compensatie	
▪ Base Excess (BE)	44
○ Metabole acidose	
○ Respiratoire en metabole alkalose	45
○ Beoordeling zuur-base evenwicht	46
• Ademregulatie	47
○ Terugkoppeling	
○ Centrale en perifere chemoreceptoren	48
○ Het meten van de gevoeligheid van het ademcentrum	49
▪ CO ₂ -rebreathing	
▪ Analyse V _T /T _I	
▪ P _{0,1} -meting	50
○ Ontregeling van de ademhaling	
▪ Verminderde ademprikkel	
▪ Toegenomen ademprikkel	
• Symbolen en natuurkundige wetten bij de fysiologie van de ademhaling	51
○ Symbolen	
○ Natuurkundige wetten en vergelijkingen	52
○ Fysiologische vergelijkingen	53

Fysiologie en pathofysiologie van het respiratoire systeem

Inleiding

Bij de stofwisselingsprocessen in de weefsels wordt zuurstof verbruikt en komt koolzuur vrij. Voor het functioneren van het organisme is een continue toestroom van O_2 en afvoer van CO_2 vanuit en naar de omgeving (milieu exterieur) en de extracellulaire vloeistof (milieu interieur) en het celweefsel daarin noodzakelijk.

De componenten van het respiratoire systeem betreffen:

- de longen voor de gaswisseling
- de thoraxwand, ademhalingspijpen en de ademcentra voor de ventilatie
- de circulatie voor het gastransport via het bloed

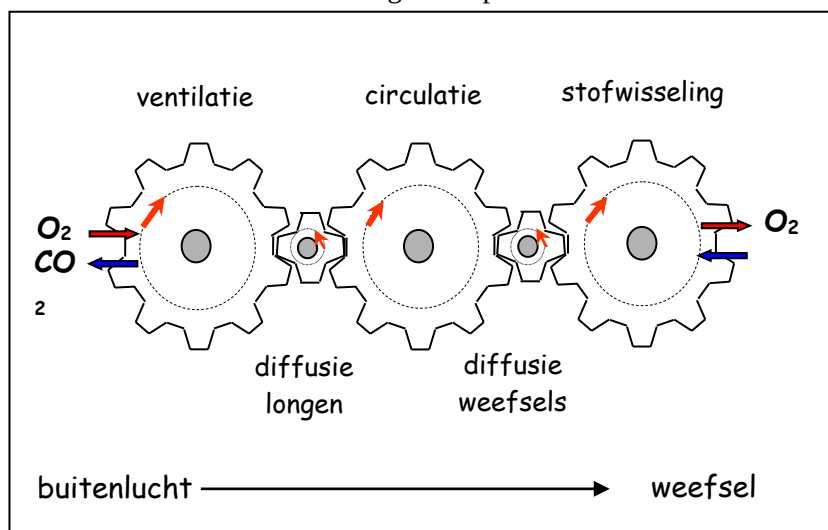
Andere functies van de longen

Naast de gaswisseling hebben de longen een aantal andere functies:

- afweer van schadelijke stoffen en micro-organismen
 - o mechanisch doormiddel van slijmtransport in de luchtwegen en hoesten
 - o cellulair door macrofagen en leukocyten
 - o humoraal met antistoffen en mediators
- metabole functies bijvoorbeeld omzetting angiotensine, afbraak serotonine
- opname en uitscheiding van stoffen
 - inhalatie medicatie
 - e-nose voor detectie van verschillende metabolieten
- bloeddepot voor de circulatie
- wegvangen van bloedstolsels
- genereren van de luchtstroom voor de spraak
- koeling via de ventilatie
 - bijvoorbeeld bij hijgende honden

In het kader van de fysiologie van het respiratoire systeem wordt deze syllabus beperkt tot de ventilatie en het gastransport.

Het gastransport tussen de omgevingslucht en de weefselcellen betreft een aantal achter elkaar (in serie) geschakelde processen. Dit betekent dat bij een storing van één van de schakels in dit proces het gehele transport belemmerd wordt. Het totaal van het gastransport wordt dus door de zwakste schakel bepaald.



Afb. 1.

Gastransport tussen de buitenlucht en de mitochondriën in de cellen.

De processen zijn achter elkaar (in serie) geschakeld.

De zwakste schakel bepaalt het gehele transport

De opeenvolgende gastransportprocessen voor zuurstof zijn:

- ventilatie
- diffusie vanuit het alveolaire compartiment naar het bloed in de longcapillairen
- transport in het bloed door middel van de circulatie
- diffusie vanuit het bloed in de perifere capillairen naar de weefselcellen.

Voor koolzuur geldt dit transport in omgekeerde richting vanuit de cellen naar de omgevingslucht

De ventilatie en circulatie zijn actieve transportprocessen die energie kosten in de ventilatiepomp (ademhalingspijpen) en circulatiepomp (hartspeer).

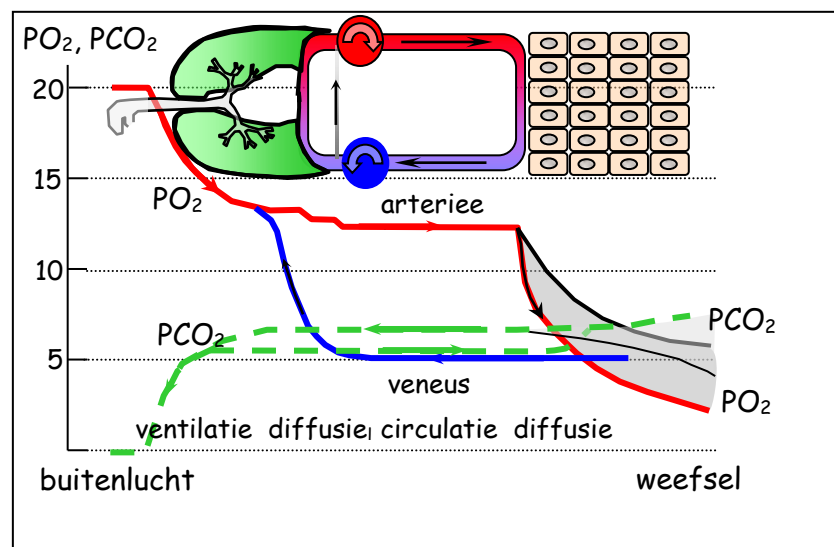
De diffusie van gasen geschiedt passief op basis van de drukgradiënt door gasconcentratieverschillen en moleculaire bewegingen.

Zuurstofwaterval

Het stapsgewijs dalen van de zuurstofspanning in het traject tussen buitenlucht en de mitochondriën wordt wel met een waterval vergeleken. Het O_2 -transport begint met een O_2 -spanning van circa 20 kPa om tot een waarde in de perifere cellen te dalen die lager dan 1 kPa kan zijn. De van zuurstof afhankelijke biochemische processen in de mitochondriën kunnen al vanaf een PO_2 -waarde van circa 0,1 kPa plaatsvinden.

Door de menging van de vers ingeademde lucht met de achtergebleven lucht in de longblaasjes die warmer en vochtiger is en koolzuurgas afkomstig uit het lichaam bevat, daalt de PO_2 naar 13,6 kPa. De diffusieweerstand over het alveolocapillaire membraan en de veneuze bijmenging via de normaal voorkomende rechts-linksshunts treedt een geringe daling van de PO_2 in het arteriële bloed op tot 12,5 kPa. Er is te verwaarlozen verlies of verbruik van O_2 in de arteriën, zodat de drijvende druk voor de diffusie vanuit de perifere capillairen naar de weefselcellen een gelijke waarde van 12,5 kPa heeft. Wat er in de weefsels met de zuurstofspanning gebeurt is variabel en afhankelijk van de mate van stofwisseling en de aanvoer van arterieel bloed.

Bij de afzonderlijke onderdelen van het gastransport worden de oorzaken van de verandering van de O_2 - en CO_2 -spanning besproken.

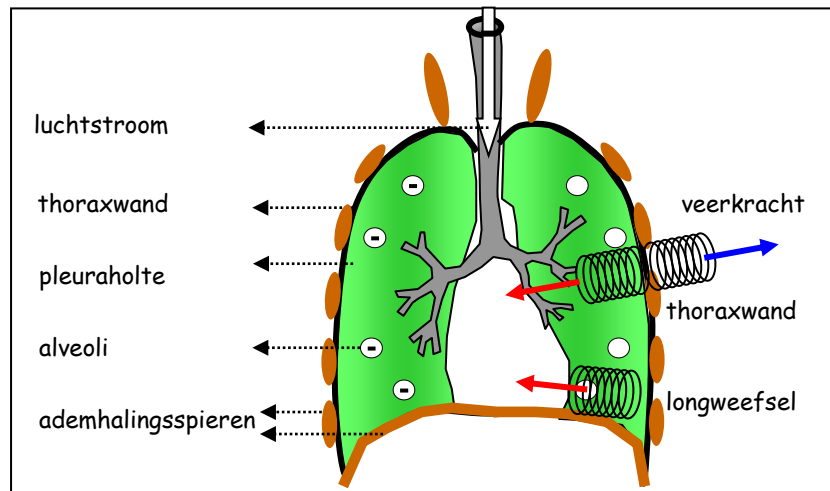


Afb. 2.

De "zuurstofwaterval" tussen buitenlucht en perifere weefsels toont het drukverval in dit transport traject. Het zelfde geldt voor koolzuur in omgekeerde richting zij het met een veel geringer drukverval.

Ventilatie

Door de ventilatie wordt de lucht in de alveolaire ruimte verversd. De longen liggen in de luchtdicht afgesloten pleuraholte. Dit is een “virtuele ruimte” omdat de thoraxholte geheel door de longen en het mediastinum wordt opgevuld. De pleuraholte wordt door het borstvlies en het longvlies (pleura parietalis en visceralis) begrensd. De spieren voor de inademing vergroten de thorax. Hierdoor daalt de druk in de pleuraholte (pleuradruk), waardoor de longen deze vergroting van de thorax passief kunnen volgen. Het uitzetten van de longen doet de druk in de alveoli beneden de atmosferische druk dalen, waardoor een luchtstroom in de richting van de longblaasjes ontstaat.



Afb. 3.

Schematische weergave van de longen in de thorax.

De pleuraholte is geheel opgevuld door de ontplooiende longen. Door de actie van de inademingsspieren wordt de thorax met daarin de longen groter. Deze volumetoename veroorzaakt een onderdruk in de alveoli waardoor de lucht via de luchtwegen wordt aangezogen. De uitademing in rust wordt door de elastische krachten van het uitgerekte longweefsel en thoraxwand bepaald.

Ademminuutvolume

De hoeveelheid lucht die per minuut geventileerd wordt is het ademminuutvolume (AMV of V'_E). Het is het product van de ademfrequentie (f_R) en het teugvolume (V_T)

$$AMV \text{ of } V'_E = f_R \times V_T$$

Het AMV in rust bedraagt ongeveer 7 liter. ($12 \times 0,6$ liter). Tijdens maximale inspanning kan het boven 120 liter stijgen door zowel een toename van de ademfrequentie als de diepte van de ademteug. ($45 \times 2,7$ liter).

Bij longaandoeningen kan het adempatroon in rust veranderen. Zo hebben patiënten met interstitiële longziekten vaker een snellere oppervlakkige ademhaling (tachypneu) en met obstructief longlijden een langzame diepe ademhaling (bradypneu).

Ademmechanica

Het ventilatoire gedeelte van het respiratoire systeem is met een pomp te vergelijken. Deze ventilatiepomp wordt actief aangedreven door de ademhalingsspieren en passief door de potentiële energie uit de elastische krachten van de long en de thoraxwand.

De ademmechanica beschrijft deze krachten en de weerstanden die deze krachten bij de ventilatie moeten overwinnen. Dit zijn de elastische weerstand, de stromingsweerstand in de luchtwegen en de wrijvingsweerstand in het longweefsel en de thoraxwand.

De relatie tussen deze krachten en de ventilatie bepaalt de hoeveelheid arbeid die de ademspieren voor de ademhaling moeten leveren

Arbeid = kracht x weg Ademarheid = druk x volumeverandering.

De ademarheid wordt groter bij een toename van de ventilatie (grotere volumeveranderingen en hogere ademfrequentie) en/of bij een hogere weerstand in het respiratoire systeem.

Patiënten met obstructieve luchtwegaandoeningen hebben een verhoogde wrijvingsweerstand door de hoge luchtwegweerstand in de vernauwde luchtwegen. Patiënten met interstitiële longaandoeningen hebben stugger longweefsel met een verhoogde elastische weerstand

Ademhalingsspieren

Afhankelijk van hun functie of ze de thorax vergroten of verkleinen worden er in- en uitademhalingsspieren onderscheiden. Gelijktijdige actie van de verschillende spiergroepen is belangrijk voor een optimale functie.

Inademingspieren zijn:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| - diafragma | - <i>middenrif</i> |
| - muscoli intercostales externi | - <i>buitenste tussenribspieren</i> |
| - muscoli sternocleidomastoïdeus et scalenus | - <i>halsspieren</i> |

De uitademingspieren zijn:

- | | |
|--|-------------------------------------|
| - musculus rectus abdominus | - <i>spieren van de buikwand</i> |
| - musculus transversus abdominus | |
| - musculus obliquus interni en externi | |
| - muscoli intercostales interni | - <i>binnenste tussenribspieren</i> |

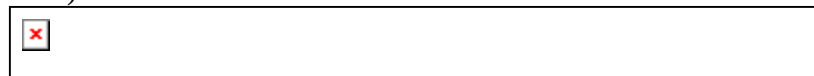
Het diafragma is de belangrijkste inademingsspier. Het is tussen de borst- en de buikholtte gelegen. Tijdens contractie neemt de hoogte van zijn koepelvorm af en verplaatst het zich naar beneden. Door deze beweging neemt het volume van de thorax toe en stijgt de druk in de buikholtte iets doordat de buikspieren enige tegendruk geven. Hierdoor wordt het onderste gedeelte van de ribbenboog naar buiten verplaatst. Deze beweging vindt plaats bij het normale thoraco-abdominale adempatroon. Bij dieper inademen wordt ook het bovenste gedeelte van de thorax vergroot door het aanspannen van de halsspieren. De buitenste intercostaalspieren heffen de ribben omhoog en naar buiten en de binnenste drukken ze juist naar beneden. Deze spieren zorgen ook voor een spierspanning in de thoraxwand waardoor het meegeven aan de negatieve druk in de pleuraholtte tijdens de inademing wordt voorkomen. Het diafragma wordt door de nervus phrenicus geïnnerveerd. Deze zenuw ontspringt hoog uit de cervicale rugemergssegmenten. De intercostaalspieren door de nn. intercostales uit de thoracale segmenten. Hierdoor is bij een hoge dwarslaesie alleen nog diafragmale ademhaling mogelijk bij een verslachte minder stabiele thoraxwand.

Bij de inademing nemen de elastische krachten van het longweefsel en de thoraxwand toe. Deze elastische krachten vormen de potentiële energie voor de volgende uitademing. De uitademing in rust en bij geringe inspanning is dan ook wat spierkracht betreft een passief proces. Pas bij diepere ademhaling en bij het opbouwen van een hogere druk in de thorax worden de uitademingspieren extra aangespannen, zoals nodig is bij inspanning, luid spreken, zingen, schreeuwen en hoesten.

Het diafragma is ook actief tijdens de uitademing, doordat het zich geleidelijk ontspant. Hierdoor wordt de snelheid en de kracht van de uitademing gecontroleerd, wat onder andere nodig is voor de regulatie van de uitademing bij spreken en zingen.

Luchtweegweerstand

Onder ideale omstandigheden dat is zonder tegen de wanden botsende moleculen en zonder turbulentie is de luchtstroom evenredig aan de drijvende druk en omgekeerd evenredig aan de weerstand (wet van Ohm).



V = potentiaal verschil, I = stroomsterkte, R = weerstand dP = drukverschil, V' = stroomsterkte

Dit betekent hoe hoger de drukgradiënt des te hoger de luchtstroom bij eenzelfde weerstand. En hoe hoger de weerstand des te lager de stroom bij eenzelfde druk.

De bouw van de bronchiaalboom

De geleidende luchtwegen worden gevormd door een buizenstelsel, dat zich naar het perifere longweefsel toe sterk vertakt. De luchtpijp (trachea) splitst zich in de rechter en linker hoofdbronchus die zich naar de longkwabben vertakken (drie rechts en twee links). Van hieruit lopen er bronchi naar de twintig longsegmenten die zich vervolgens keer op keer in meestal drie takken verdelen. In elke vertakkingsgeneratie worden de buisjes nauwer en neemt het aantal bronchi(oli) met een factor van bijna drie toe.

Luchtweg	vertakkings- generatie	aantal	diameter cm	totale opp. van de doorsneden in deze generatie cm ²
Trachea	0	1	1,9	3
segment bronchi	3	20	0,6	6
subsegment bronchi	4	50	0,5	10
Bronchioli	13	20.000	0,07	75
terminale bronchioli	15	30.000	0,06	85
respiratoire bronchioli	18	200.000	0,05	390

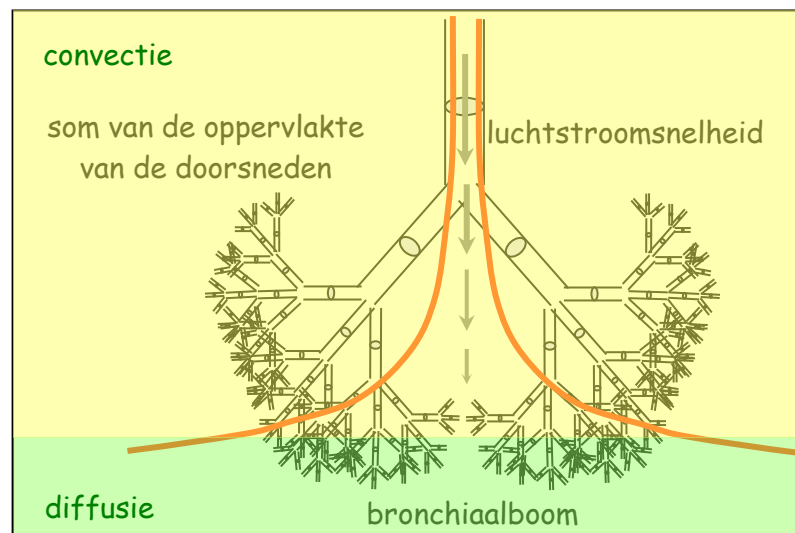
Tabel 1. Model van de bronchiaalboom in maat en getal. Per vertakking ontstaan steeds nauwere bronchioli met een sterk toenemend aantal, zodat de som van de oppervlakken van alle bronchustakken per vertakkingsgeneratie naar perifeer aanzienlijk toeneemt

Het model van de bronchiaalboom heeft centraal een nauwe buis en wordt in de periferie steeds wijder. Het wordt wel een trompetmodel of een omgekeerde trechter genoemd.

De weerstand die een luchtstroom ondervindt in een buis is omgekeerd evenredig aan de straal van de buis tot de vierde macht en evenredig aan de lengte (wet van Poiseuille). Hoe nauwer en/of langer de buis des te hoger de weerstand. In dit model van de zich vertakkende bronchiaalboom zal de weerstand in de centrale luchtwegen (trachea en bronchi) veel hoger zijn dan in de perifeer gelegen bronchioli.

Wet van Poiseuille
$$R = dP \cdot \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

dP = drukgradiënt, η = inwendige wrijvingsweerstand van de lucht, l = lengte, r = straal van de buis.



Afb. 4

De rode lijn verbeeldt het trompetmodel van de bronchiaalboom. Per vertakkingsgeneratie worden de luchtwegen nauwer, maar neemt het aantal sterk toe. De som van de oppervlakten van de doorsneden neemt per generatie meteen factor van ca 2,7 toe.

De weerstand is daardoor hoog in de grote luchtwegen.

De luchtstroomsnelheid neemt af in de kleinere luchtwegen door de toename van het volume van de luchtwegen. Uiteindelijk gaat de convectiestroom onder invloed van het drukverschil over in gasdiffusie, waar alleen nog de moleculaire bewegingen een rol spelen.

Het volume van het luchtgeleidende systeem neemt per vertakkingsgeneratie toe. Hierdoor wordt de luchtstroom in de perifere kleinere luchtwegen steeds trager. Uiteindelijk gaat de convectiestroom, waarvoor een drukverschil nodig is, over in gasdiffusieproces dat alleen berust op de moleculaire bewegingen, afhankelijk van de temperatuur en de concentratie van het gas.

Bij de obstructieve longaandoeningen zijn de luchtwegen vernauwd, waardoor de weerstand toeneemt en de luchtstroom afneemt. De straal tot de vierde macht in de wet van Poiseuille betekent dat de weerstand bij een afname van het kaliber van de luchtwegen sterk toeneemt.

oorzaken van vernauwing van de luchtwegen

De verschillende typen van luchtwegobstructie komen in de kliniek veelvuldig voor in de vorm van ziektebeelden als astma, COPD (bronchitis en longemfyseem) en lokale afwijkingen in de luchtwegen (tumoren) en druk van buitenaf (vergroete schildklier).

Bij astma en COPD worden karakteristieke mechanismen van vernauwingen luchtwegen gevonden:

- bronchoconstrictie door contractie van de circulair verlopende gladde spieren
- zwelling door uittreding van vocht en cellen bij ontstekingsreacties
- sputumretentie hypersecretie van slijm en vorming van slijmpluggen
- hypertrofie van de structuren in de wand
 - toename van bindweefsel
 - hypertrofie van gladde spieren
 - toename volume van slijmklieren
- luchtwegcollaps tegen elkaar samenvallen van de wanden van de luchtwegen
- corpus alienum (vreemd lichaam)

Astma bronchiale

De luchtwegvernauwing bij astma wordt gekenmerkt door een verhoogde spanning in de gladde spieren (bronchoconstrictie), ontsteking met uittreden van vocht en ontstekingscellen en toename van slijmproductie.

Deze vernauwing is op verschillende manieren reversibel

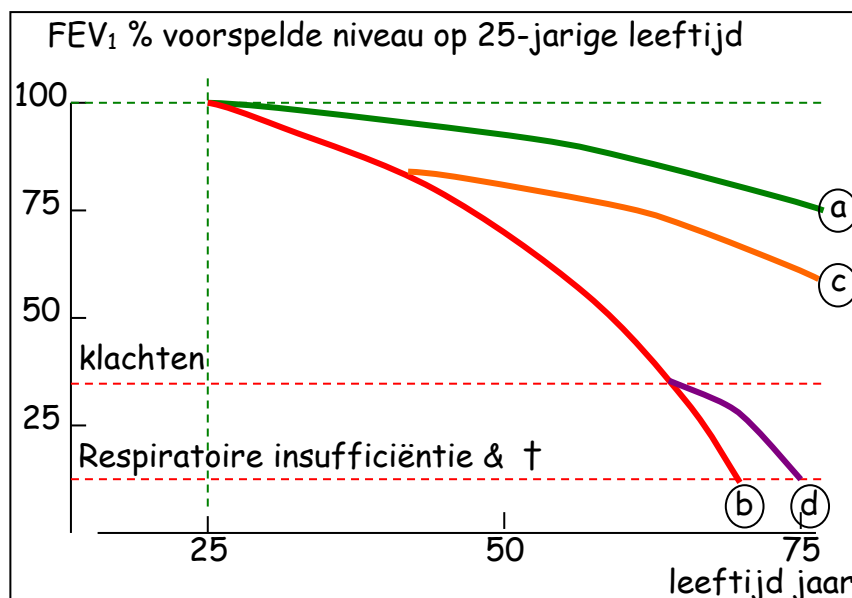
- in enige uren spontaan kan de astma-aanval overgaan
- in enkele minuten met bronchusverwijders (β_2 -agonisten als salbutamol *Ventolin*®)
- in enige dagen met anti-ontstekingsmiddelen (corticosteroïden als beclomethason *Becotide*®)

COPD

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronische bronchitis en longemfyseem)

Chronische bronchitis

Bronchitis kenmerkt zich door overmatige productie van slijm en verdikking van de bronchuswanden doordat tengevolge van de chronische ontsteking er een toename is van het dikte van de bronchuswanden. Deze veranderde opbouw van de bronchuswand reageert niet meer op geneesmiddelen en is dus niet meer reversibel. Na het stoppen met roken gaat de reeds ingezette afname van de longfunctie minder snel maar zonder dat er een verbetering optreedt.



Afb. 5.

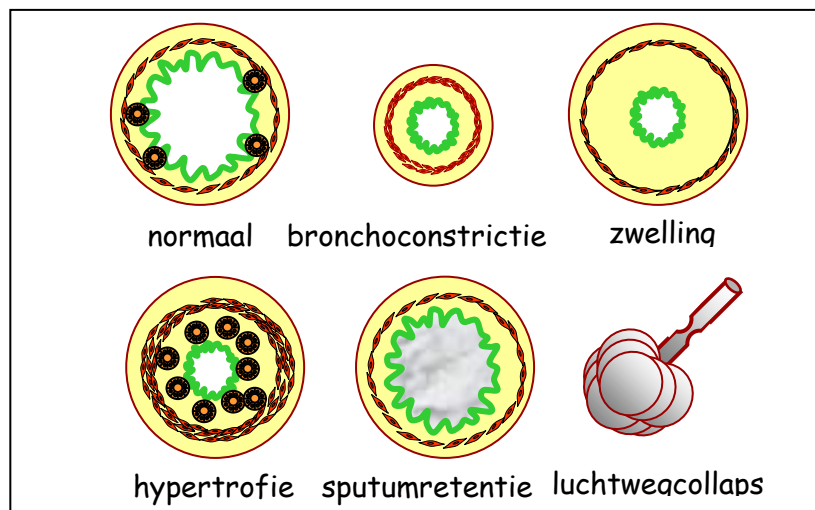
Model voor het verlies van de geforceerd expiratoire stroomsnelheid (FEV₁) in een gezonde populatie en bij rokers die COPD krijgen

.Het FEV₁ is een maat voor de ernst van de luchtwegobstructie.

- a. nooit gerookt en geen ander COPD – risico
- b. roker met aanleg voor COPD
- c. op 45-jarige leeftijd met roken gestopt
- d. op 65-jarige leeftijd met roken gestopt

Longemfyseem

Bij longemfyseem zijn de wanden van de longblaasjes (alveolaire septa) verdwenen. Dit resulteert in elasticiteitsverlies van het longweefsel waardoor onder andere de luchtwegen tijdens de uitademing instabiel worden. Deze destructie van het longweefsel is volledig irreversibel.



Afb. 6..

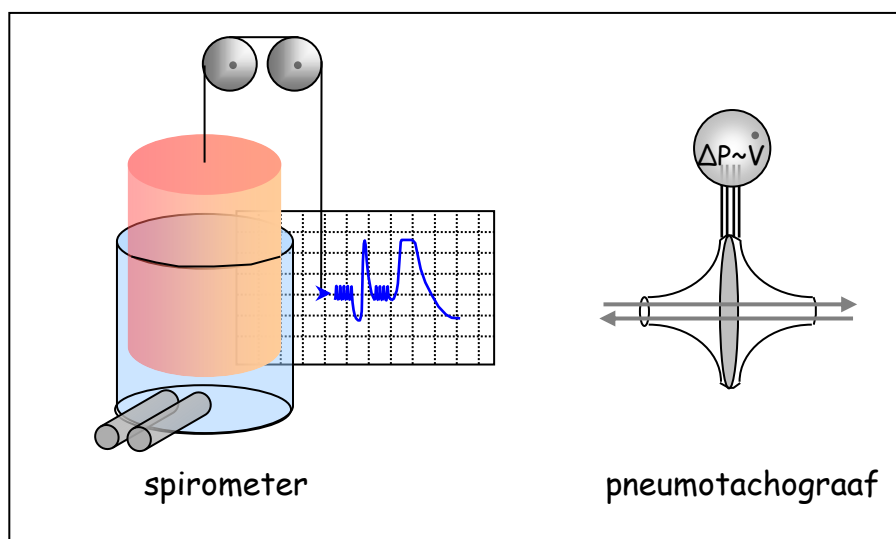
Veranderingen in de bronchi bij astma en COPD die aanleiding geven tot een vernauwing.

Spirometrie

De spirometrie vormt de basis van het longfunctie-onderzoek. Met de spirometer kunnen de volumeveranderingen tijdens het ademen worden geregistreerd. Hierbij worden de vitale capaciteit (VC) en de één-seconde-waarde gemeten (FEV₁). De klassieke spirometer is een gesloten longfunctiesysteem waar de patiënt in- en uitademt. Om hierbij zuurstoftekort en koolzuurstapeling te voorkomen moet de in- en uitademingslucht van elkaar gescheiden worden, voldoende zuurstof toegevoerd en koolzuur door sodalime geabsorbeerd worden. De gesloten ruimte wordt gevormd door een koepel die in een waterslot hangt. Het ademen in de gesloten ruimte maakt wegvangen van CO₂ en toevoer van extra O₂ noodzakelijk.

spirogram

De bewegingen van de koepel worden mechanisch naar een schrijvertje overgebracht dat op een rol registratiepapier het spirogram schrijft. Een motor drijft het papier aan zodat een registratie van de volumeveranderingen tegen de tijd wordt verkregen.



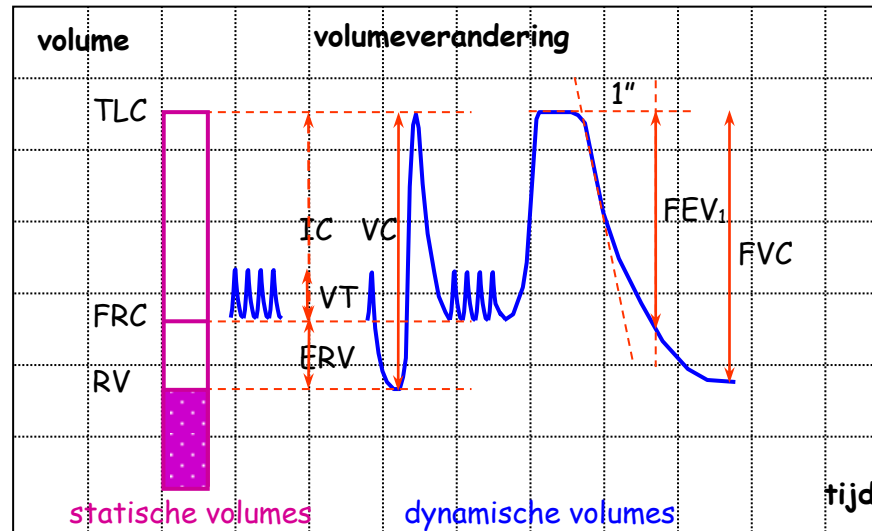
Afb. 7

Klassieke natte spirometer met een waterslot registreert de volumeveranderingen. De pneumotachograaf is een flowmeter die berust op het meten van het drukverschil aan weerszijde van een vaste weerstand (gaasje). De volumeverandering is de integraal van de flow tegen de tijd.

Tegenwoordig wordt voor de spirometrie een pneumotachograaf gebruikt. Dit instrument leidt de luchtstroom in liter per seconde af. Door deze in de tijd te integreren wordt de volumeverandering berekend. Het instrument bestaat uit een open buis waardoorheen de patiënt blaast. De luchtstroom wekt een drukverschil op aan weerszijde van een mechanische weerstand in de buis (zie de wet van Ohm). Voor een ideale laminaire stroming van de lucht is dit drukverschil evenredig aan de luchtstroom. Bij hogere luchtstroomsnelheden moet voor turbulente stroming worden gecorrigeerd worden.

Longvolumes

Bij het vaststellen van de inhoud van de longen wordt onderscheid gemaakt tussen statische en dynamische volumes. De statische volumes geven de inhoud van de longen aan bij een vaste stand van de thorax. Bijvoorbeeld bij maximale inademing, in rust en bij maximale uitademing. Voor de dynamische volumes geldt het volume van de verplaatste lucht door actieve adembewegingen die aan de in- en uitgeademde lucht kan worden gemeten..



Afb. 8.

Statische en dynamische longvolumes

Statisch is in het blokdiagram weergegeven, en dynamisch in een spirogram, waarin de volumeveranderingen tegen de tijd uitgezet zijn.

Statische longvolumes

- TLC totale longcapaciteit
- FRC functionele residuaalcapaciteit
- RV residuaal volume

volume bij de maximale inademingsstand
volume in de ruststand van de thorax
volume dat achterblijft na volledige uitademing

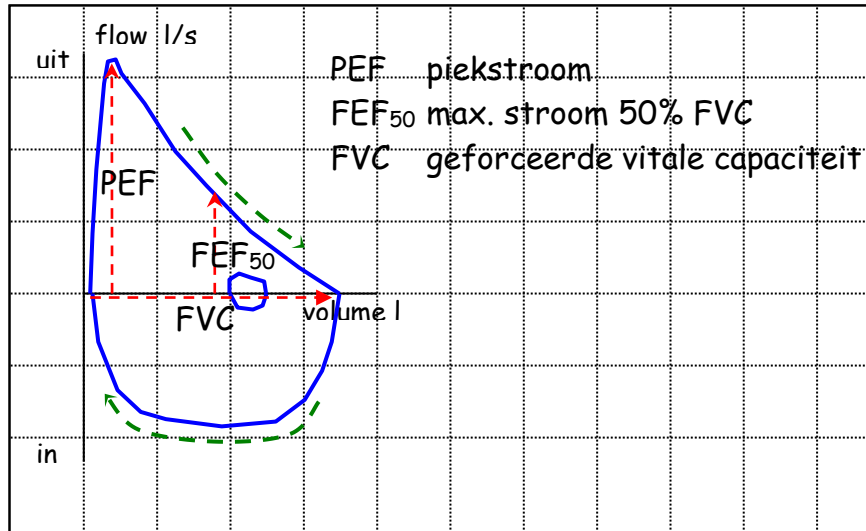
Dynamische volumes

- VT *tidal volume*
- VC *vitale capaciteit*
- ERV *expiratoir reserve volume*
- IC *inspiratoire capaciteit*
- FEV₁ *geforceerd expiratoir volume in één seconde*
- FVC *geforceerde vitale capaciteit*

volume dat in rust wordt in- of uitgeademd
volume dat vanaf volledige uitademing maximaal kan worden ingeademd
volume dat vanaf rust maximaal kan worden uitgeademd
volume dat vanaf rust maximaal kan worden ingeademd
volume dat met maximale kracht vanaf volledige inademing in de eerste seconde kan worden uitgeademd
volume dat met maximale kracht vanaf volledige inademing maximaal kan worden uitgeademd

Flow-volume curve

Naast het opmeten van de VC en het FEV₁ wordt ook de flow-volume curve geregistreerd. Hierbij wordt de maximaal mogelijke luchtstroom uitgezet tegen het volumetraject van de geforceerde vitale capaciteit (FVC). De vorm van deze curve geeft informatie over de mechanische eigenschappen van het ventilatoire systeem.



Afb. 9.

De geforceerde flow-volume curve is een weergave van de maximale luchtstroming uitgezet tegen het volumetraject van de geforceerde vitale capaciteit.

De uitademingsflow is naar boven en de inademingsflow naar beneden gericht

De onderbroken groene pijlen geven de richting waarin de curve geschreven wordt tijdens de registratie.

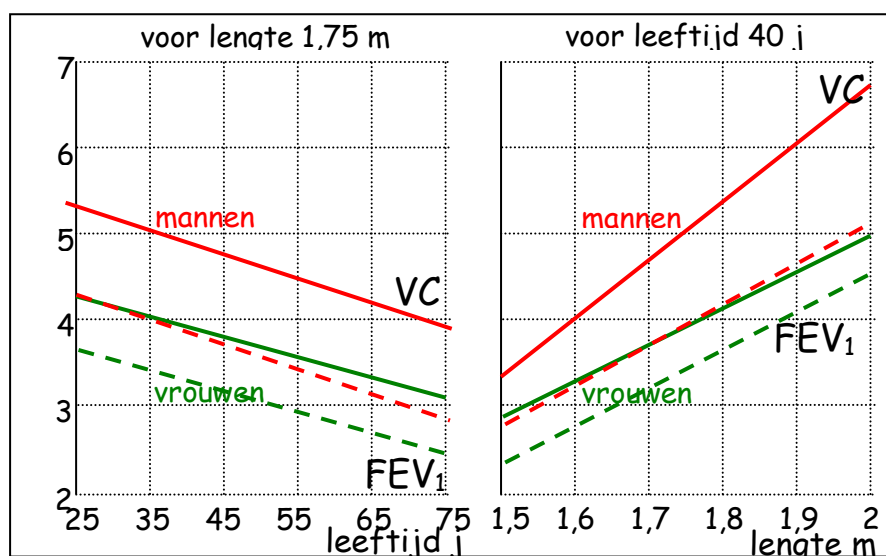
De meest gebruikte flow parameters zijn de piekstroom (PEF): de maximale uitademingsstroom na een volledige diepe inademing en de FEF₅₀: de maximale uitademingsstroom bij 50% van de FVC.

De diagnostische betekenis van de spirometrie

De inhoud van de long wordt door de vitale capaciteit (VC) beschreven en de doorgankelijkheid van de luchtwegen door het FEV₁. Voor elk klinisch fysiologisch onderzoek geldt dat de uitkomsten pas te interpreteren zijn wanneer deze gerelateerd worden met de waarden van een vergelijkbare populatie gezonde individuen. Deze voorspelde waarden zijn voor de spirometrie afhankelijk van het geslacht, de lengte, de leeftijd en de etnische afkomst.

Een waarde van de VC of het FEV₁ lager dan 80% van voorspeld is pathologisch verlaagd.

Nauwkeuriger is een ondergrens van $-1,64 \times$ de standaard deviatie te gebruiken waaronder slechts 5% van de gezonde populatie valt.



Afb 10. Voorspelde waarden bij gezonde mannen en vrouwen voor VC en FEV₁.

Links: invloed van de leeftijd berekend voor een lengte van 1,75 m.

Rechts: invloed van de lengte voor een leeftijd van 40 jaar.

De ondergrens van normaal is zowel voor de VC als FEV₁ 80% van voorspeld. VC ononderbroken en FEV₁ onderbroken lijnen.

Obstructieve en restrictieve stoornissen.

Vernauwing van de luchtwegen door een obstructie geeft een belemmering van de luchtstroom en dus een verlaagde FEV₁. In het geval van een verlaagde VC zal het FEV₁ ook bij normaal doorgankelijke luchtwegen verlaagd zijn. Het is immers niet mogelijk meer lucht uit te ademen dan vooraf bij de VC-manoeuvre maximaal werd ingeademd. Om tussen deze twee oorzaken van een verlaagde FEV₁ onderscheid te maken, wordt het FEV₁ altijd gerelateerd aan de VC en als de FEV₁/VC ratio ("Tiffeneau index") weergegeven. Een obstructieve stoornis wordt aan een verlaagde FEV₁/VC-ratio vastgesteld (beneden 85% van voorspeld) en een restrictieve stoornis aan een verlaagde VC en FEV₁ met een normale FEV₁/VC ratio.

Wanneer het vermogen om diep in te ademen afgenomen is, zal de VC abnormaal laag worden. Dit komt dus door een abnormaal lage TLC. Er wordt dan van een restrictieve stoornis gesproken. Het is van diagnostisch belang een onderscheid te maken tussen afwijkingen van de long zelf of van de thorax (het bewegingsapparaat van de ademhaling) of door stuwing in de longcirculatie dus van een pulmonale of een extra-pulmonale restrictie.

Geforceerde uitademing

Onder de geforceerde ademhaling worden de ademmanoeuvres verstaan, waarbij maximaal diep en/of zo krachtig mogelijk in- en uitgeademd wordt. Aan de hand van de geforceerde expiratie bij de meting van het FEV₁ zullen we de fenomenen bekijken die hierbij optreden.

Voorafgaand aan het zo krachtig mogelijk uitademen wordt zo diep mogelijk ingeademd, waarbij zowel het longweefsel als de thoraxwand met maximale kracht worden aangespannen. Op het moment van de expiratie ontspannen alle inademingsspieren zich en worden de uitademingspieren van de buik- en thoraxwand aangespannen. De luchtstroom komt op gang door de positieve druk in de longblaasjes die ontstaat door de compressie van de thorax en die opgebouwd is uit de elastische krachten van de long en de thorax en de druk die de uitademingspieren genereren.

$$P_{alv} = P_{long} + P_{thw} + P_{spier}$$

In het traject van de luchtwegen tussen de alveoli en de mond zal de druk dalen tot uiteindelijk de omgevingsdruk. Buiten de luchtwegen heerst de intrathoracale of pleuradruk die de som is van de elastische kracht van de thoraxwand en de spierkracht

$$P_{pl} = P_{thw} + P_{spier}$$

Er bestaat een drukverschil binnen en buiten de luchtwegen dus aan weerszijde van de luchtwegwand (P_{tm} = transmurale druk). Dit drukverschil wordt door de elasticiteit van het longweefsel bepaald.

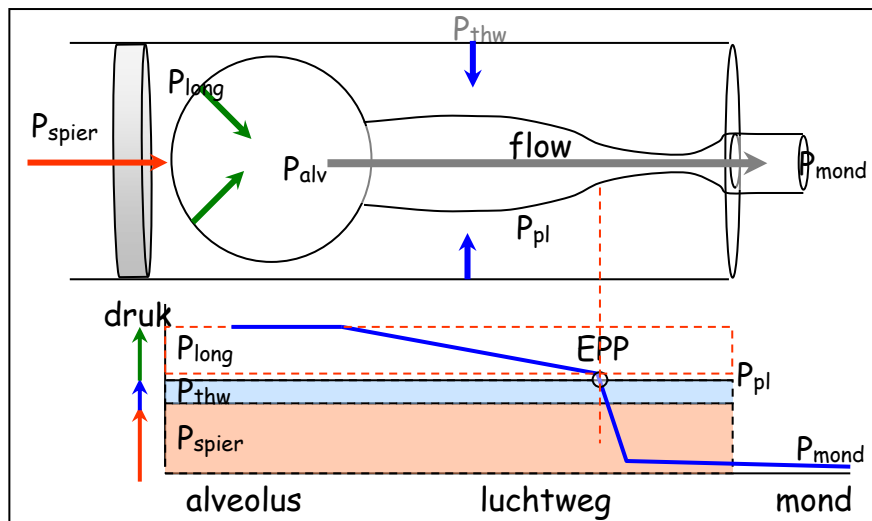
$$\text{Dus } P_{alv} = P_{long} + P_{pl}$$

De druk in de luchtwegen (P_{lw}) wordt bepaald door het drukverval tussen de alveoli en de buitenlucht. De transmurale druk wordt door de longelasticiteit en de anatomische plaats in de luchtwegen bepaald.

$$P_{tm} = P_{lw} - P_{pl}$$

P_{alv}	=	druk in de longblaasjes	P_{lw}	=	lokale druk in de luchtwegen
P_{long}	=	elastische kracht longweefsel	P_{pl}	=	pleura (intrathoracale) druk
P_{thw}	=	elastische kracht thoraxwand	P_{tm}	=	transmurale druk
P_{spier}	=	spierkracht			

De luchtwegen zijn vervormbaar, zodat bij een hogere druk buiten de luchtwegen de wanden op elkaar gedrukt worden (collaberende segment). De kraakbeenstructuren, de spanning in de gladde spieren en de mechanische eigenschappen van het omliggende longweefsel kunnen deze vervorming slechts beperkt tegengaan. Door het samenvallen van de luchtwegen neemt de stroomsnelheid af.



Afb.11.

Model van de thorax met daarin een longeenheid (alveolus met luchtwegen)

Drukverloop in de luchtwegen tussen alveolus en mond.

Het transmurale drukverschil over de wand van de luchtwegen wordt door de longelasticiteit (P_{long}) bepaald. Op het punt waar het drukverschil omslaat naar een hogere druk buiten de luchtwegen (Equal Pressure Point = EPP) worden de wanden tegen elkaar aangedrukt waardoor een hogere weerstand met afname van de flow ontstaat.

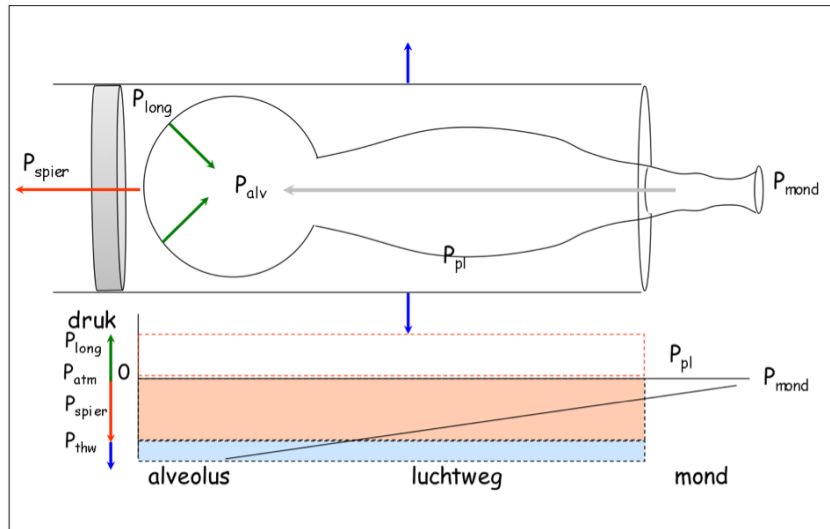
Elasticiteitsverlies en collaps van de luchtwegen

Bij longemfyseem is door elasticiteitsverlies van het longweefsel (afgenomen P_{long}) de druk in de luchtwegen lager. Wanneer de druk in de pleuraholte gelijk blijft zal de omslag in de transmurale druk eerder bereikt wordt en meer perifeer in de kleinere luchtwegen plaatsvinden.. De collaps van de luchtwegen veroorzaakt een aanzienlijke belemmering van de uitademingstroom.

Geforceerde inademing

Bij krachtige inademing wordt de pleuradruk aanzienlijk lager dan de omgevingsdruk en de druk in de longblaasjes. Door het transmuraal drukverschil dat hierbij ontstaat worden de luchtwegen juist open getrokken waardoor de luchtstroom bevorderd wordt.

De maximale inspiratie is vooral afhankelijk van de spierkracht en de coördinatie (techniek) terwijl de maximale expiratie in belangrijke mate door de vernauwing ten gevolge van de op elkaar vallende luchtwegwanden wordt bepaald. Is een vernauwing van de luchtwegen buiten de thorax gelokaliseerd dus in het bovenste deel van de trachea of ter hoogte van de stembanden (larynx) dan wordt de luchtstroom tijdens de inademing meer belemmerd dan tijdens de uitademing. Dit wordt verklaard doordat de negatieve druk in de luchtwegen tijdens de inademing lager is dan de omgevingsdruk (dus buiten de pleuraholte) waardoor ter plaatse de luchtwegwanden naar elkaar toe gezogen worden. Tijdens de uitademing is het omgekeerde het geval.



afb. 11 a.

drukverhoudingen in de thorax en luchtwegen tijdens een geforceerde inademing.

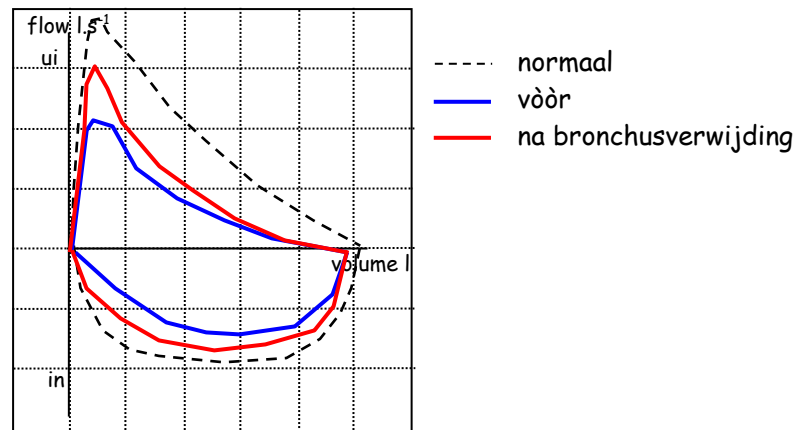
Doordat de pleuraledruk lager is dan de druk in de luchtwegen wordt het calibre van de luchtwegen groter. Buiten de thorax heerst de atmosferische druk die hoger is dan de druk in de luchtwegen, zodat de luchtwegwanden naar elkaar toe gezogen worden.

Patiëntenvoorbeelden

Casus 1

Een 35 jarige man onderging preoperatief een spirometrisch onderzoek wegens klachten van piepen op de borst.

man	leeftijd: 35 jaar		lengte: 1,75 meter			
	voorspeld	vòòr	% vsp.	na br. verwijding	%vsp.	verandering % vsp.
FEV ₁	4,02	2,61	65%	3,01	75%	10%
VC	5,05	4,80	95%	4,95	98%	3%
FEV ₁ /VC	0,81	0,54	67%	0,61	75%	9%



Conclusie:

Verlaagde FEV₁ bij een normale VC en dus een verlaagde FEV₁/VC index.

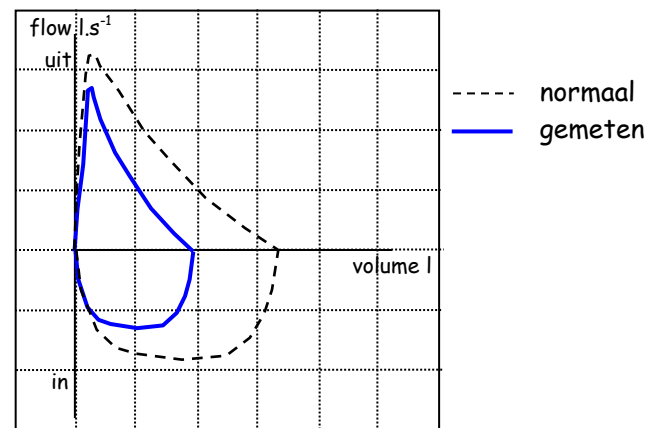
Significante verbetering van het FEV₁ na inhalatie van een β_2 -agonist (salbutamol ~ Ventolin®)

Obstructieve longfunctiestoornis met een gedeeltelijk reversibele component na bronchusverwijding. De flow-volume curve toont een expiratoire en inspiratoire flowbelemmering. Zeer waarschijnlijk astma bronchiale. Preoperatief moet een adequate behandeling ingesteld worden. Perioperatief zijn bronchusverwijders geïndiceerd.

Casus 2.

Een vrouw van 43 jaar onderging preoperatief een spirometrisch onderzoek wegens klachten van kortademigheid bij traplopen.

vrouw	leeftijd: 43 jr.		lengte: 1,64 m.	
	voorspeld	gemeten	% vsp.	
FEV ₁	2,80	1,74	62%	
VC	3,33	1,96	59%	
FEV ₁ /VC	0,81	0,89	110%	



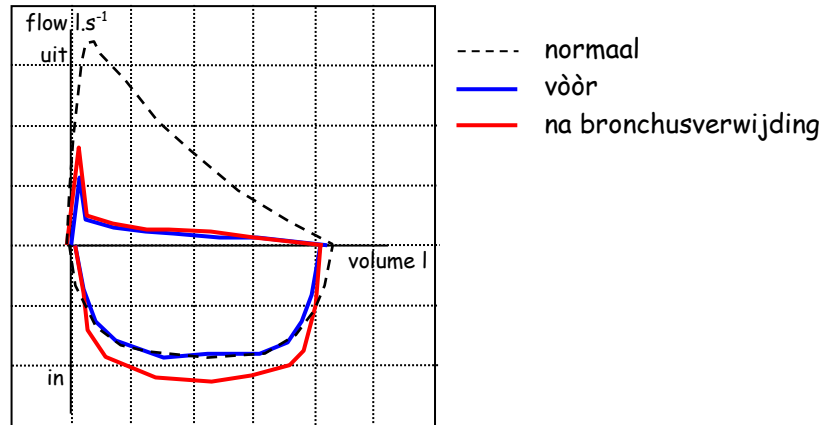
Conclusie:

Verlaagde VC, waarbij de daling van het FEV₁ proportioneel is, omdat de FEV₁/VC hoog is. Dit is extrapulmonaal ~ decompensatio cordis/thoraxwandmisvorming) is geïndiceerd. De flow-volume curve toont een normaal volumebeperking bij een normale flow, waarschijnlijk een restrictieve stoornis. Verder onderzoek naar de oorzaak (zeer pulmonaal ~ interstitiële longaandoening,

Casus 3

Een 55 jarige man heeft meer dan 35 jaar circa 25 sigaretten per dag gerookt. De laatste vijf jaar klaagt hij over toenemende kortademigheid bij dagelijkse activiteiten.

man leeftijd: 55 jaar lengte: 1,72 meter						
	voorspeld	vòòr	% vsp.	na br. verwijding	%vsp.	verandering % vsp.
FEV ₁	3,31	1,35	41%	1,39	42%	1%
VC	4,30	3,87	90%	3,98	93%	3%
FEV ₁ /VC	0,77	0,35	45%	0,35	45%	0%



Conclusie:

Sterk verlaagde FEV₁ met een normale VC en dus een sterk verlaagde FEV₁/VC. Abrupte knik in de geforceerde expiratie curve. Ongehinderde geforceerde inademing. Geen verbetering na bronchusverwijding.

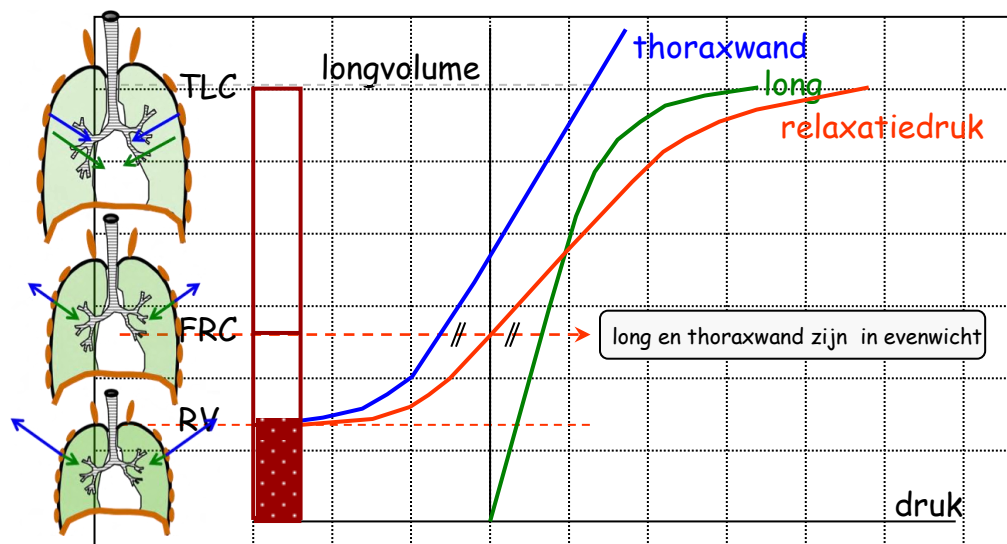
Ernstig irreversibele obstructieve stoornis. Meest waarschijnlijk longemfyseem.

Invloed van de long- en thoraxwandelasticiteit op de longvolumes

De veerkracht van het longweefsel en de thoraxwand neemt toe naarmate de inademing dieper wordt. Wanneer de pleuraholte in open verbinding staat met de buitenlucht zal de long door de elastische eigenschappen volledig samenvallen. Dit gebeurt bij een pneumothorax, waarbij lucht via een lek in de thoraxwand of in het longweefsel in de thoraxholte stroomt. In rust nemen thoraxwand en longen een neutrale stand aan, waarbij de elastische krachten met elkaar in evenwicht zijn. Neemt vanaf deze stand het volume toe door actie van de inademingspiers dan worden de “mechanische veren” van long en thoraxwand aangespannen. Bij ontspannen van de ademspieren veert de thorax met daarin de longen terug naar de ruststand. Wordt de thorax gecompriemd door aanspannen van de uitademingspiers dan krijgt de veerkracht een omgekeerde richting en zal bij ontspannen de thorax weer groter worden.

De som van de elastische krachten van long en thorax vormt de relaxatiedruk van het respiratoire systeem. Bij volledig ontspannen van de spieren zal bij een longvolume boven FRC een passieve uitademing plaats vinden en beneden FRC een inademing.

De FRC is de ruststand waarbij de elastische krachten van long en thoraxwand aan elkaar gelijk zijn en in evenwicht omdat hun richting tegengesteld is. Bij verlies van longelasticiteit, zoals bij longemfyseem voorkomt, verschuift dit evenwicht naar een groter longvolume (hyperinflatie bij longemfyseem). Bij longfibrose wordt het longweefsel stug en neemt de longelasticiteit toe. Door de retractie van het longweefsel zal de FRC lager worden.



Afb. 12.

Volume-druk diagram met de elastische krachten van long en thoraxwand en de relaxatiedruk van het respiratoire systeem.

In de ruststand bij FRC zijn de krachten gelijk maar in tegengestelde richting. De relaxatiedruk is nul. Boven FRC is de druk positief en is de rustige uitademing passief

Longcompliance

De longcompliance geeft inzicht in de elastische eigenschappen van het longweefsel. De compliance geeft de “meegaandheid” van de long weer en is het quotiënt van de volumeverandering en de daarvoor benodigde drukverandering. De omgekeerde (reciproke) waarde geeft de elasticiteit van de long aan.

$$C = \frac{dV}{dP}$$

C = compliance, E = Elasticiteit, dV = volumeverandering, dP = drukverandering.

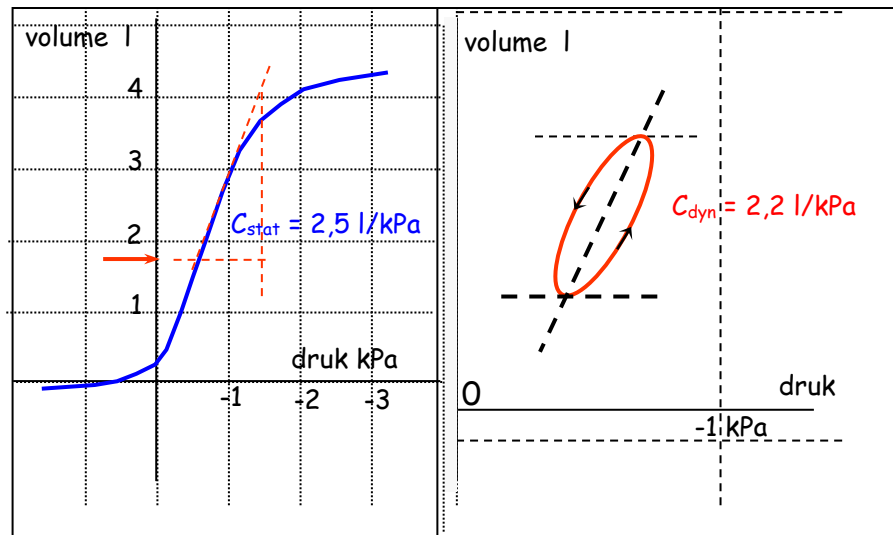
De drukverandering ten opzichte van de volumeveranderingen wordt met behulp van een ballonnetje in het onderste derde deel van de slokdarm gemeten. De oesofagusdruk komt goed overeen met de pleuradruk. Het longvolume en de longelasticiteit bepalen het drukverschil tussen de pleuraholte en de mond. Bij een stugge long (longfibrose, longontsteking, stuwings van bloed) is meer kracht nodig voor het vergroten van het longvolume. De volumeverandering van de long is geringer per eenheid drukverandering. De longcompliance is verlaagd. Bij elasticiteitsverlies (longemfyseem) is de long slap met een hoge compliance. Er is dan een grotere volumetoename per drukeenheid.

Statische en dynamische compliance

De *statische compliance* is de relatie tussen de verschillende longvolumes en de pleuradruk die nodig is de long tot die volumeniveaus te ontplooiën. Omdat dit door de opeenvolgende statische niveaus wordt bepaald heeft de luchtstroming van de ademhaling geen invloed.

De *dynamische compliance* is de volume-druk relatie tussen de omslagpunten van uit- en inademen en van in- en uitademen tijdens een normale ademcyclus. Door de invloed van de wrijving van de luchtstroom in de luchtwegen en in het longweefsel is de dynamische compliance wat lager dan de statische. De continue registratie van de volume-drukrelatie tijdens de ademcyclus heeft de vorm van een openlusje.

De hellingshoek (dynamische compliance) wordt door de elasticiteit bepaald. De breedte van het lusje door de wrijvingskrachten in de luchtwegen en in het longweefsel en de viscositeit van de lucht in de luchtwegen.



Afb .13.

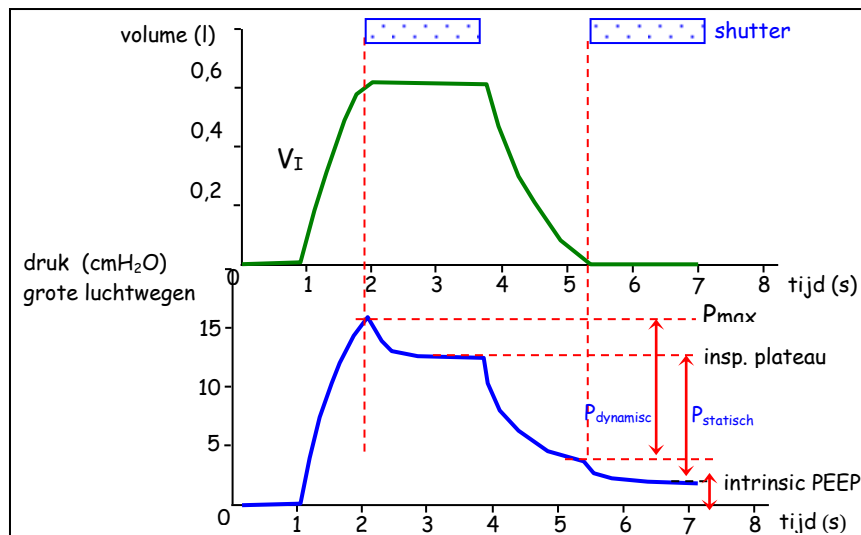
Statische en dynamische longcompliance berekend uit de hellingshoek dV/dP .

De druk in de oesophagus is lager dan de atmosferische druk en dus negatief.

Compliance bij beademing

Bij positieve drukbeademing bepaalt de dynamische compliance slechts voor een gedeelte de noodzakelijke beademingsdruk. Bij spierverslapping is de thoraxwand passief en wordt deze door de positieve beademingsdruk verplaatst. Verder is er druk nodig voor het overwinnen van de weerstand van de luchtstroom in de aansluitingsslangen en de vervorming door de adembewegingen van de matras, waar de patiënt op ligt. Meting van de compliance door eenvoudig het slagvolume te delen door de beademingsdruk is daardoor onbetrouwbaar.

Voor een correcte meting is het nodig de monddruk te meten onder statische omstandigheden door de luchtwegen korte tijd af te sluiten met behulp van een klepje in de aansluitslang. Wanneer hierbij geen luchtstroming meer optreedt, zal de druk in de tube gelijk zijn aan de alveolaire druk (relaxatiedruk). Het verschil tussen de alveolaire druk en de pleuradruk wordt door de elastische eigenschappen van het longweefsel bepaald.



Afb 14.

Longmechanica tijdens positieve drukbeademing.

Volume- en drukveranderingen in de luchtwegen gedurende één ademcyclus, waarbij eind- in- en expiratoir het mondstuk wordt afgesloten.

V_I = inspiratoire teugvolume, P_{max} = maximale beademingsdruk, inspiratoire plateaudruk en de intrinsieke PEEP.

Voor de berekening van de compliance moeten de volumeverandering – in dit geval het inspiratoire slagvolume van het beademingsapparaat (V_I)- en de drukken aan het einde van de tube (beademingsdruk) door elkaar gedeeld worden.

Voor de *statische compliance* gelden de drukken op de omslagpunten tussen in- en expiratie op het moment dat er geen luchtstroom is. Deze worden afgeleid uit de plateaudrukken na afsluiten van de luchtwegen door een shutter aan het einde van de in- en expiratie bij volledige relaxatie dus in een gesedeerde en spierverslapte patiënt.

$$C_{stat} = \frac{V_I}{P_{I,plateau} - PEEP_{intr.}}$$

De *dynamische compliance* wordt afgeleid uit de totale drukverandering die nodig is voor de volumetoename van het respiratoire systeem

$$C_{dyn.} = \frac{V_I}{P_{max} - PEEP_{intr.}}$$

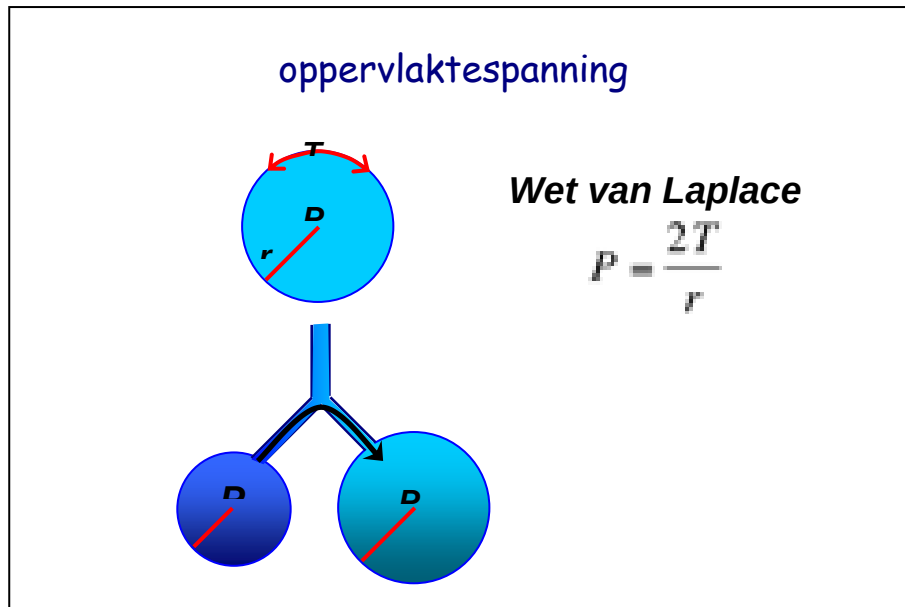
Intrinsic PEEP

Aan het einde van een ademcyclus kan er nog een positieve druk in de luchtwegen blijven bestaan. Dit is mogelijk doordat er lucht achterblijft in nog afgesloten of vernauwde luchtwegen. De passieve uitademing is dus nog niet volledig op het moment dat de volgende inademing begint. De positieve eindexpiratoire druk van het respiratoire systeem zelf wordt intrinsieke PEEP (“auto PEEP”) genoemd. Dit drukverschil treedt op wanneer aan het einde van de passieve uitademing het rustniveau (FRC) nog niet is bereikt ten gevolge van de elastische krachten van long en thoraxwand. Bij de volgende inademing is extra kracht van de ademspieren of druk van het beademingsapparaat nodig om deze elastische krachten te overwinnen.

De meeste longafwijkingen die op de IC voorkomen gaan gepaard met een afname van de longcompliance. Voorbeelden zijn longoedeem bij ARDS en overvulling en longontstekingen. De lage compliance veroorzaakt een stugge longmechanica waarbij de meer druk nodig is voor een zelfde teugvolume. Om verdere beschadiging van de longen te voorkomen door de beademing met een te hoge druk (barotrauma) kan inzicht in de longcompliance de keuze van de instelling van de ventilator de beademing optimaliseren.

Surfactant

In het grensvlak van vloeistof en gas bestaat een oppervlaktespanning doordat de moleculen daar een veerkrachtige laag vormen. In gasbelletjes –te vergelijken met de longblaasjes, veroorzaakt de oppervlaktespanning een overduk. De oppervlaktespanning is omgekeerd evenredig met de straal van het belletje. Wet van Laplace: $P = 2T / r$ T = opp. spanning; r = straal en P = druk in het gasbelletje



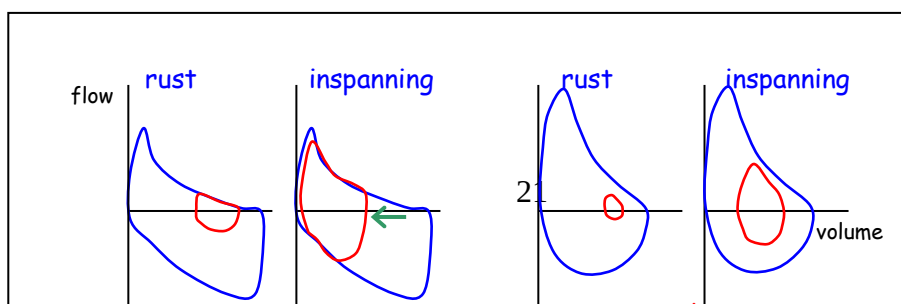
Afb.15

De gasdruk in een belletje wordt bepaald door de straal en de oppervlaktespanning. Aan elkaar gekoppelde kleine belletjes ledigen zich in grotere.

Door de hogere druk in kleine belletjes zouden deze zich in grotere belletjes ledigen, waardoor er geen stabiele structuur van het longweefsel kan bestaan. In de alveolaire cellen type II wordt surfactant geproduceerd dat oppervlaktespanning verlagende eigenschappen heeft. Deze stof nivelleert de drukverschillen door de oppervlaktespanning in de longblaasjes. Door vermindering van oppervlaktespanning is het longweefsel wat minder veerkrachtig en is de longcompliance hoger. Bij afwezigheid van surfactant (prematuren en bij het ARDS) vallende longdelen samen waarbij de compliance en de FRC laag worden. Deze slecht geventileerde en nog wel doorbloede longdelen veroorzaken een ernstig zuurstoftekort doordat onvoldoende met O₂ verzadigd capillair bloed in de systemische circulatie stroomt (zg. rechts-links shunting).

Dynamische hyperinflatie

De uitademing in rust is een passief proces gedreven door de potentiële energie uit de elasticiteit van longen en thoraxwand. Wanneer door elasticiteitsverlies bij longemfyseem belemmering van de uitademing luchtstroom door luchtwegcollaps of bij COPD door verdikte luchtwegwanden de uitademing vertraagd is, zijn de longen bij het begin van de volgende inademing nog niet op FRC-niveau teruggekeerd. Het gevolg is dat het longvolume toeneemt (hyperinflatie). Dit toegenomen longvolume is ongunstig voor de verversing van de alveolaire lucht, het functioneren van de ademhalingspijpen en de circulatie in de longcapillairen. Het veroorzaakt ernstige beperking van het inspanningsvermogen en is mede verantwoordelijk voor kortademigheidgevoel.



Dode ruimte ventilatie

Dode ruimte is dat deel van de ademteug dat niet voor de gaswisseling met het bloed benut kan worden. Gastransport door het trilhaarepitheel heen, dat de luchtwegen bekleedt, is niet mogelijk, zodat de inhoud van de geleidende luchtwegen de anatomische dode ruimte vormt. De dode ruimte in de luchtwegen eindigt bij de bronchioli respiratorii waar in de wand de eerste longblaasjes (alveoli) verschijnen. Bij een volwassene is het volume ongeveer 180 ml (~lichaamslengte in cm). Wanneer 0,18 liter van een ademteug van 0,6 liter in rust de dode ruimte vormt is, de V_D/V_T verhouding 0,30.

Dan bedraagt de dode ruimte ventilatie (V'_D) bij een ademminuutvolume (AMV) van 7 l/min:

$$V'_D = V_D/V_T \times \text{AMV} = 0,30 \times 7 = 2,10 \text{ l/min}$$

en de voor het gastransport effectieve alveolaire ventilatie (V'_A).

$$V'_A = (1 - V_D/V_T) \times \text{AMV} = 4,90 \text{ l/min.}$$

Bij patiënten die aan een beademings- of een longfunctieapparaat zijn aangesloten wordt de instrumentele dode ruimte in de vorm van het mondstuk en de aansluitslangen toegevoegd.

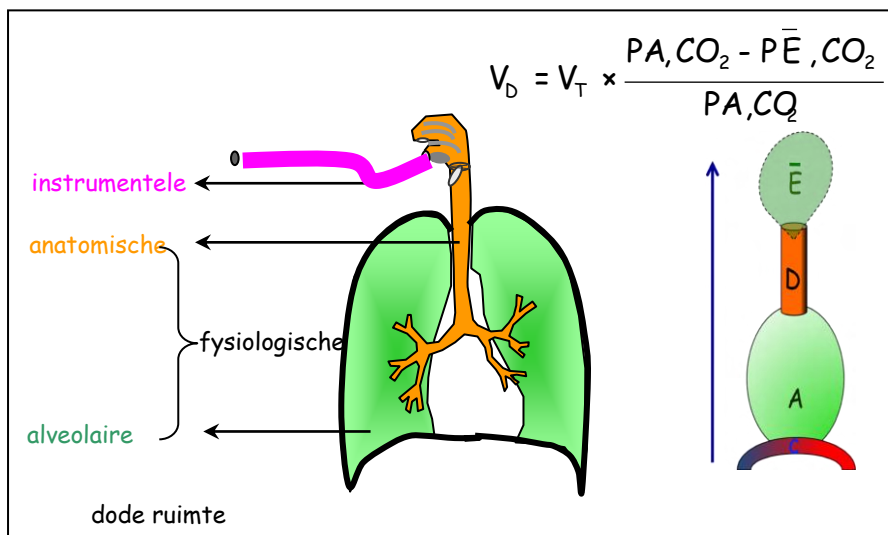
Wanneer gedeelten van de alveolaire ruimte niet doorbloed worden of wanneer de vers ingeademde lucht zich niet gelijkmatig over deze ruimte verdeeld, gedragen deze delen van de alveolaire ruimte zich ook als dode ruimte.

De fysiologische dode ruimte betreft de totale dode ruimte en is de som van de anatomische en de alveolaire en eventuele instrumentele dode ruimte.

De dode ruimte is te berekenen uit de vergelijking van Bohr:

$$\text{fysiologisch: } \frac{V_D}{V_T} = \frac{P_{a,CO_2} - P_{\bar{E},CO_2}}{P_{a,CO_2}} \quad \text{anatomisch: } \frac{V_D}{V_T} = \frac{F_{A,CO_2} - F_{\bar{E},CO_2}}{F_{A,CO_2}}$$

Onder pathologische omstandigheden kan de dode ruimte abnormaal toenemen door verstoringen van de circulatie in de longen (longemboli, forward failure, verlies van alveolaire wanden met daarin longcapillairen).



Afb. 17.

De dode ruimte is dat deel van de ademteug dat niet aan de gaswisseling deelneemt. Er wordt onderscheid gemaakt tussen anatomische en alveolaire dode ruimte (totaal fysiologische dode ruimte) en eventueel een instrumentele dode ruimte.

In een normale, gezonde long in rust is de alveolaire dode ruimte gering zodat de P_{A,CO_2} gelijk aan de P_{a,CO_2} is. Bij ongelijkmatige ventilatie van het alveolaire compartiment zullen longdelen niet aan het gastransport deelnemen en wordt P_{a,CO_2} hoger dan P_{A,CO_2} , waarbij de fysiologische dode ruimte altijd wat groter is dan de anatomische.

Gastransport

Zuurstoftransport

Van buitenlucht naar alveolus.

De omgevingslucht is een gasmengsel dat bestaat uit N_2 , O_2 , en een zeer lage concentratie CO_2 en sporen van edelgassen. In de praktijk worden de CO_2 en de sporenelementen bij berekeningen verwaarloosd. De samenstelling is: FN_2 0,79, FO_2 0,209, FCO_2 0,003. Deze samenstelling van de lucht is in de atmosfeer van de aarde constant. Variabel zijn de atmosferische druk (P_B = barometerstand), de temperatuur en de luchtvochtigheid. De barometerstand wordt niet alleen bepaald door de meteorologische omstandigheden maar is ook afhankelijk van de hoogte boven het zeeniveau.

Naast deze gassen is er een variabele concentratie waterdamp, afhankelijk van temperatuur en relatieve vochtigheid. Fysisch bestaat er een belangrijk verschil tussen de eigenschappen van gassen en dampen. Onder een specifieke kritische temperatuur kan een stof in gas, vloeistof- of vaste stof fase voorkomen. In de dampfase kan een stof condenseren naar de vloeistoffase waarin het ook weer kan verdampen. Dit gebeurt bij veranderingen van druk, volume of temperatuur. De gaswetten beschrijven de relatie tussen druk, volume of temperatuur voor een stof boven de kritische temperatuur dus waarin het gas niet in een ander fase over kan gaan. De totale druk in een gasmengsel moet voor de aanwezigheid van damp gecorrigeerd worden door de dampspanning af te trekken. Er wordt dus gerekend voor een “droog gas”.

De zuurstofspanning is evenredig aan de barometerstand (wet van Dalton).

$$PO_2 = FO_2 \times (P_B - PH_2O)$$

De PO_2 in de inademiingslucht bedraagt bij een barometerstand van 101,3 kPa (760 mmHg) temperatuur 20 °C (PH_2O 2,3 kPa, relatieve vochtigheid 45%):

De heersende partiële O_2 -spanning in de inademiingslucht is dan:

$$PI,O_2 = 0,209 \times (101,3 - (0,45 \times 2,3)) = 21,0 \text{ kPa}$$

temp. °C	PH_2O kPa	temp. °C	PH_2O kPa
10	1,2	36	5,9
15	1,7	37	6,3
20	2,3	38	6,6
25	3,2	39	7,0
30	4,2	40	7,4
35	5,6	41	7,8

hoogte m	P_B kPa	PI,O_2 kPa	Pa,O_2 kPa
0	101,3	21,0	13,2
1000	89,9	18,8	11,5
2000	79,5	16,6	9,6
3000	70,1	14,7	8,0
4000	61,7	12,9	6,8
5000	54,0	11,3	5,9

De dampspanning is afhankelijk van de temperatuur De barometerstand is afhankelijk van de hoogte

De druk in de cabine van een lijnvliegtuig wordt op ca. 3000 m (70 kPa) gehouden. Normaal zal dan in rust de arteriële Pa,O_2 circa 8,0 kPa zijn, wat geen problemen oplevert. Bij patiënten met een verlaagd O_2 -gehalte op zeeniveau vormt vliegen wel een probleem, zodat zij extra- O_2 toegediend moeten krijgen. Wanneer extra- O_2 wordt toegediend en de O_2 -fractie (FI,O_2) bekend is, kan de ingeademde PI,O_2 gemakkelijk berekend worden. Bij 40% O_2 verzadigd met waterdamp is dat bij lichaamstemperatuur: $PI,O_2 = 0,4 \times (101,3 - 6,3) = 38 \text{ kPa}$. Hierbij is de drijvende druk voor de diffusie aanzienlijk toegenomen en zal de eindcapillaire PO_2 stijgen. De arteriële Pa,O_2 zal evenredig stijgen behalve als er sprake is van toegenomen veneuze bijmenging (zie bij de rechts-links shunt blz. 25).

In de luchtwegen en het alveolaire compartiment wordt de ingeademde lucht opgewarmd en verzadigd met waterdamp (relatieve vochtigheid 100%). Opwarmen heeft geen invloed op de samenstelling van het gasmengsel. De dampspanning neemt duidelijk toe door de temperatuurstijging en de verzadiging met waterdamp met een relatieve vochtigheid van 45 naar 100% (dus van $0,45 \times 2,3 = 1,0$ naar 6,3 kPa)

Uitwisseling van O_2 en CO_2

In het alveolaire compartiment wordt O_2 opgenomen en CO_2 uitgescheiden. De samenstelling van de alveolaire lucht is te berekenen uit de verhouding tussen CO_2 -uitscheiding en O_2 -opname; het

respiratiequotiënt (RQ). $RQ = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$

In rust bedraagt het RQ circa 0,8 bij gemiddelde van de verbranding van koolhydraten, vetten en eiwitten. Dit betekent dat bij het verbruik van 1 mol O_2 0,8 mol CO_2 wordt uitgescheiden.

Alveolaire gasvergelijking

Wanneer er van wordt uitgegaan dat via de longen geen stikstofuitwisseling plaatsvindt en dus de FN_2 alleen door de RQ en de toename van waterdamp verandert, kan de alveolaire PA_{O_2} berekend worden. Voor droge lucht geldt bij het onttrekken van 5% O_2 en toevoegen van 5% CO_2 (RQ = 1): Ingeademde lucht: $FN_2 + FO_2 + FCO_2 = 0,79 + 0,21 + 0$ en Alveolaire lucht: $0,79 + 0,16 + 0,05$

$$P_{A_{O_2}} = P_{I_{O_2}} - \frac{P_{a_{CO_2}}}{RQ} \quad (P_{a_{CO_2}} \approx P_{A_{CO_2}})$$

Omdat het technisch onmogelijk is een betrouwbaar alveolair gasmonster te verkrijgen, moet de PA_{O_2} uit deze "alveolaire gasvergelijking" berekend worden. De oplosbaarheidcoëfficiënt van CO_2 is zo hoog dat dit gas bij de diffusie geen belemmering ondervindt. Aangenomen mag worden dat $PA_{CO_2} = Pa_{CO_2}$, zodat de in het arteriële bloed gemeten Pa_{CO_2} voor de berekening gebruikt kan worden.

Wordt extra- O_2 toegediend, dan zal een deel van de stikstof worden uitgewassen en moet de vergelijking voor een hogere waarde van de FI_{O_2} gecorrigeerd worden.

$$b^{O_2} = b^{I_{O_2}} - b^{O_{CO_2}} \times (E^{I_{O_2}} + \frac{b}{1 - E^{I_{O_2}}})$$

Van alveolaire ruimte naar longcapillair bloed

Diffusie

Het transport van zuurstof en koolzuur tussen de alveolaire ruimte en het bloed in de longcapillairen berust op diffusie. Het wordt bepaald door de bewegingen van de gasmoleculen afhankelijk van de temperatuur en het drukverschil tussen het alveolaire en het capillaire compartiment en de kwaliteit en grootte van het alveolo-capillaire membraan. In tegenstelling tot de ventilatie vraagt de diffusie geen extra energie en is het een passief proces.

Voorwaarde voor het diffusietransport is het contact tussen vers geventileerde lucht en toegestroomd gemengd veneus bloed in de longeenheid. Er zijn drie achter elkaar geschakelde processen bij betrokken: nl. premembraneus, membraneus en postmembraneus.

Is één van deze processen verstoord, dan wordt een te lage diffusiecapaciteit gemeten.

Diffusiewet van Fick

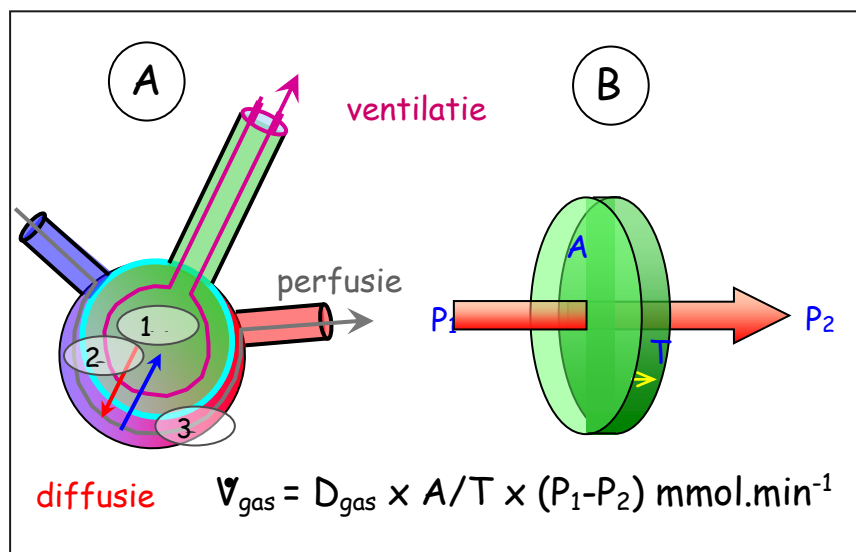
Het gastransport door middel van diffusie over een bepaalde ruimte is afhankelijk van de afmetingen van die ruimte, het drukverschil aan weerszijde van de ruimte en de fysische eigenschappen van het betreffende gas.

$$\dot{V}_{gas} = D_{gas} \times \frac{A}{T} \times dP \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \text{ kPa} \quad \text{en } D_{gas} = \frac{\text{sol}}{\sqrt{MW}}$$

$\dot{V}_{gas}$ = hoeveelheid getransporteerd gas per tijdseenheid.

D_{gas} = diffusieconstante met oplosbaarheid *sol* en molecuulgewicht *MW*

A = oppervlak *T* = lengte af te leggen weg *dP* = drukgradiënt.



Afb. 18.

Processen en variabelen betrokken bij de diffusie.

- A. ventilatie en perfusie van het alveolo-capillaire membraan.
- B. gastransport over het membraan afhankelijk van oppervlak (*A*), dikte (*T*) en drukverschil (*dP*) en de eigenschappen van het gas (*D*).

Diffusiestoornissen.

1. premembraneuze stoornissen

Onvoldoende ventilatie van verse lucht leidt tot een lager alveolaire O_2 -spanning (P_{A,O_2}) en een hogere koolzuurspanning (P_{A,CO_2}) dus tot een geringer verschil in partiële drukken tussen alveolaire lucht en gemengd veneus bloed. Hierdoor wordt ook het diffusiegedeelte van het gastransport belemmerd.

2. membraneuze stoornissen

Ziekteprocessen in de long veroorzaken afwijkingen van het alveolo-capillaire membraan. Bij longemfyseem neemt het oppervlakte af door verlies van alveolaire wanden met daarin de longcapillairen. De kwaliteit van het membraan verandert door ontstekingsprocessen in het longweefsel of de capillairwanden, door uittreden van vocht bij longoedeem en door bindweefselvorming bij longfibrose. Voor de gasmoleculen wordt het hierdoor moeilijker de hindernis van het membraan te nemen.

3. postmembraneuze stoornissen.

Zuurstof wordt voor het overgrote deel aan hemoglobine gebonden. Een te laag Hb bij bloedarmoede of een te hoge concentratie afwijkend en voor O_2 -binding ongeschikt Hb, zoals bij koolmonoxide vergiftiging, en onvoldoende circulatie zijn ook oorzaken van een belemmerde diffusie.

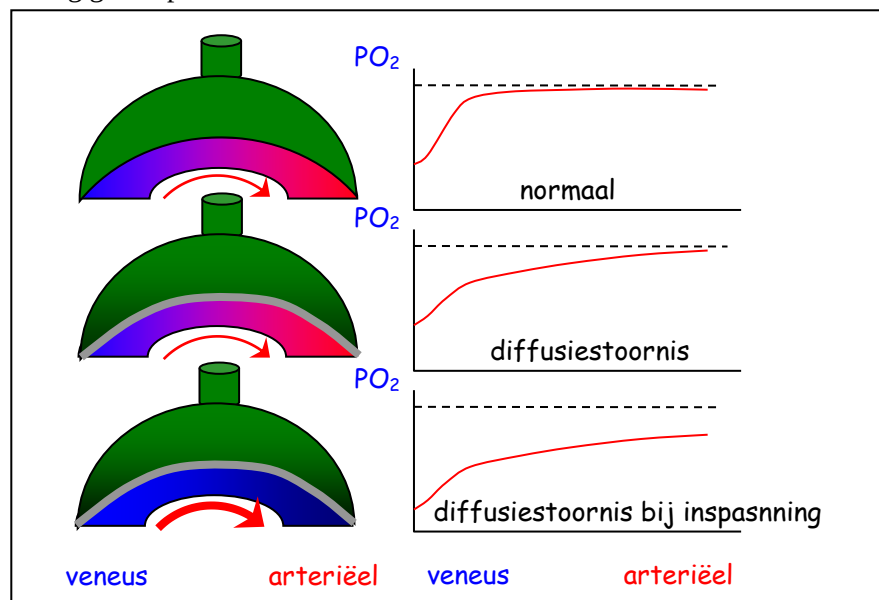
Diffusiestoornissen en arteriële bloedgasen.

De long heeft een aanzienlijke reserve bij het opnemen van O_2 in het bloed. Bij de passage van het zuurstofarme veneuze bloed door een longcapillair wordt het Hb al in het eerste kwart van de capillair volledig verzadigd met O_2 . Wanneer het diffusieproces verstoord is, zal de verzadiging van het Hb met O_2 vertraagd zijn en pas verder in het traject van het capillair volledig zijn. Alleen wanneer het bloed aan het einde van het capillair niet volledig met O_2 wordt verzadigd, zal de P_{a,O_2} dalen. Zo kan een patiënt met een diffusiestoornis nog een normale arteriële P_{a,O_2} in rust hebben. Bij geringe inspanning neemt de snelheid van de bloedstroom toe waardoor eindcapillair onvoldoende O_2 -verzadiging van het bloed bestaat zodat een O_2 -tekort optreedt. Bij longaandoeningen waarbij het capillaire netwerk wordt aangetast zal dit fenomeen van een versnelde capillaire bloedstroom al bij geringe inspanning optreden. Hierdoor bestaat er bij diffusiestoornissen vaak een normale P_{a,O_2} in rust die echter al bij de geringste lichamelijke inspanning daalt.

Voorbeeld: Een patiënt met longemfyseem heeft in rust een normale transcutane O_2 -saturatie van 0,95.

Na slechts tien meter rustig lopen daalt deze tot 0,86.

Zuurstoftekort door diffusiestoornissen op het niveau van het membraan zijn gemakkelijk met extra zuurstoftoediening op te heffen. Door de stijging van de alveolaire PO_2 wordt de drukgradiënt groter en wordt de storing gecompenseerd.



Afb. 19.

Oxygenatie van het bloed tijdens de passage door een longcapillair. De eindcapillaire PO_2 is bepalend voor het zuurstoftransport.

Bij een normale diffusie bestaat een geringe weerstand voor het transport van O_2 vanuit het alveolaire gasmengsel naar het longcapillaire bloed. Dit is de reden van een minimaal PO_2 -verschil tussen alveolair en eindcapillair.

Van longcapillair naar weefsel capillair

Veneuze bijmenging

Wanneer het gemengd veneuze bloed dat uit het rechter hart stroomt niet de longcapillairen passeert komt het als O₂-arm bloed direct in het arteriële gedeelte van de systeemcirculatie terecht. Het vermengen van dit O₂-arme bloed met het O₂-rijke bloed in het arteriële systeem wordt veneuze bijmenging genoemd. De PO₂ in het arteriële bloed is dan afhankelijk van de verhouding tussen het O₂-arme en -rijke bloed. De rechts-linksshunt heeft slechts een gering effect op de PCO₂ omdat het partiële drukverschil voor CO₂ tussen gemengd veneus en arterieel bloed gering is (ca 1 kPa) in tegenstelling tot dat voor O₂ (ca 8 kPa).

Fysiologische en pathologische rechts-links shunts

Onder normale omstandigheden bestaan er twee wegen waarop veneus O₂-arm bloed in de arteriële circulatie terechtkomt:

- Na de derde vertakkingsgeneratie van de luchtwegen en de arteriae bronchiales stroomt het bloed dat O₂ aan de luchtwegwanden afgegeven heeft niet in de venae bronchiales maar in de venae pulmonales, die in de linker boezem uitmonden.
- Bloed vanuit de coronair arteriën dat O₂ heeft afgegeven aan de wand van de linker hartkamer stroomt voor een deel via zeer korte adertjes (Thebesian veins) direct in het arteriële bloed van de linker hartkamer

De hoeveelheid bloed die door deze verbindingen stroomt is klein. De shuntfractie (hoeveelheid bloed via re-li shunt/cardiac output) bedraagt afhankelijk van de leeftijd circa 2% van de cardiac output. Vandaar dat ook hier slechts een gering verschil tussen de eindcapillaire en de arteriële PO₂ bestaat. Dit zijn eigenlijk anatomisch "links-links shunts") omdat het bloed afkomstig uit de aorta na afgifte van O₂ naar het linker deel van het hart terugstroomt.

Pathologische rechts-links shunts bestaan bij atrium- en ventrikelseptumdefecten, een open gebleven ductus arteriosus gelegen tussen de truncus pulmonalis en de aorta en abnormale inmondingen van de pulmonaal venen. Deze verbindingen geven in eerste instantie een links-rechts shunt omdat de druk in het linker hart hoger is dan in het rechter. Op den duur leidt de door deze shunt veroorzaakte hypercirculatie in het longvaatbed tot een verhoogde druk in de pulmonalis circulatie. Wordt de druk in het rechter hart hoger dan in het linker dan zal de richting van de bloedstroom omkeren tot een rechts-links shunt (Eisenmenger complex). In het longweefsel kunnen arterio-veneuze verbindingen voorkomen als A-V malformaties, waardoor het bloed direct uit de a. pulmonalis in de v. pulmonalis stroomt zonder de longcapillairen te passeren.

Het arteriële traject

In de arteriën wordt geen O₂ gebruikt zodat de PO₂ in de arteriolen gelijk is aan die in de linker hartkamer. Het transport van O₂ via de circulatie is een massatransport dat door de energie van de pompwerking van het hart wordt voortgestuwd.

De massa O₂ in het bloed is het product van het bloedvolume en het O₂ gehalte: $nO_2 = Q \times CO_2$ mmol (n is massa in mmol, Q volume bloed in liter en C gehalte in mmol/l)

De hoeveelheid zuurstof die in het arteriële en veneuze stelsel per tijdseenheid wordt getransporteerd -dus dat O₂-rijk uit het linker hart stroomt en O₂-arm in het rechter hart terugstroomt- is respectievelijk:

De hoeveelheid opgenomen O₂ is dus:

Dus de opgenomen hoeveelheid O₂ is het product van het hartminuutvolume en het verschil in arterieel en gemengd veneus O₂-gehalte.

Uit deze vergelijking is het principe van Fick afgeleid voor het meten van de cardiac output:

Voor de bepaling van de cardiac output volgens Fick (Q') moet de O₂-opname (V'O₂) in de uitgeademde lucht gemeten worden en het O₂-gehalte in het arteriële bloed (C_{a,O2}) en het gemengd veneuze bloed (C_{v,O2}) bepaald worden. Hiervoor moet bij een rechtszijdige hartcatheterisatie gelijktijdig een bloedmonster uit een arterie en uit de truncus pulmonalis worden genomen terwijl in de uitademingslucht de V'O₂ wordt gemeten.

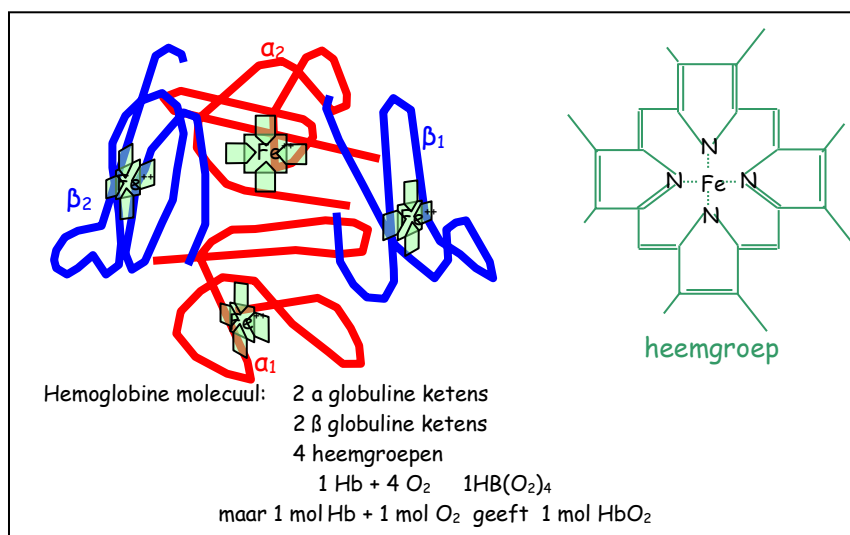
Transport van O₂ via het bloed.

Zuurstof is in tegenstelling tot koolzuur zeer slecht oplosbaar in water (bloedplasma) met een oplosbaarheidsconstante (α_{O_2} 0,01 mmol/l). Wanneer O₂ alleen opgelost in bloed getransporteerd zou worden, moet de cardiac output om aan de O₂-behoefte van het lichaam te voldoen zeer hoog zijn. De rode bloedkleurstof (hemoglobine) heeft een vrijwel unieke mogelijkheid O₂ in veel grotere hoeveelheden te binden. In de tabel hieronder wordt het verschil weergegeven wat het zou betekenen als het bloed geen hemoglobine bevat als specifieke O₂-transporteiwit en alle O₂ in opgeloste vorm zou zijn:

		rust	inspanning	eenheden
O ₂ - behoefte		250 11	3000 134	ml/min mmol/min
hartminuutvolume Q'		5	21	l/min
O ₂ -extractie	Pa,O ₂ – Pv,O ₂	13 – 5	14 – 3	kPa
O ₂ -extractie	C _{a,O2} – C _{v,O2}	0,08	0,11	mmol/l
«hartminuutvolume zonder Hb»		137,5	1218	l/min
factor HMV hoger zonder Hb		27,5 x	58 x	

Hemoglobine

De rode bloedkleurstof Hemoglobine (Hb) bestaat uit twee paren eiwitketens (2 α en 2 β ketens) en vier heemgroepen. Een heemgroep is een ring gevormd door vier indol-moleculen met in het centrum een tweewaardig ijzeratoom (ferro-vorm; Fe⁺⁺). Het bijzondere van de heemgroep is dat het een allosterische binding aan kan gaan met O₂. In tegenstelling tot de gebruikelijke chemische polyvalente binding met uitwisseling van elektronen tussen de atomen wordt bij de allosterische verbinding het O₂ molecuul in de ruimtelijke structuur van het heem-molecuul opgenomen. Dit is een veel lossere binding waardoor het O₂-molecuul makkelijk in het bloed in de longcapillairen wordt opgenomen en ook weer makkelijk uit het bloed in de weefselcapillairen aan het omringende weefsel wordt afgestaan.



Afb:20.

Schematische weergave van de bouw van het hemoglobine molecuul.

O₂ wordt in de heemgroep bij het ferro-atoom vastgehouden.

Eén hemoglobine molecuul kan maximaal 4 O₂ moleculen binden in zijn 4 heemgroepen.

Toch wordt er van uitgegaan dat 1 mmol/l Hb slechts 1 mmol/l O₂ te kan binden. De verklaring hiervoor is dat de opgegeven concentratie Hb in mmol/l voor een kwart van het complete molecuul geldt. Het in de klinische chemie gebruikte molecuulgewicht betreft slechts één heemgroep en één globuline keten en geldt niet voor de pas later ontdekte volledige moleculaire structuur van het Hb dus met 4 eiwitketens en 4 heemgroepen.

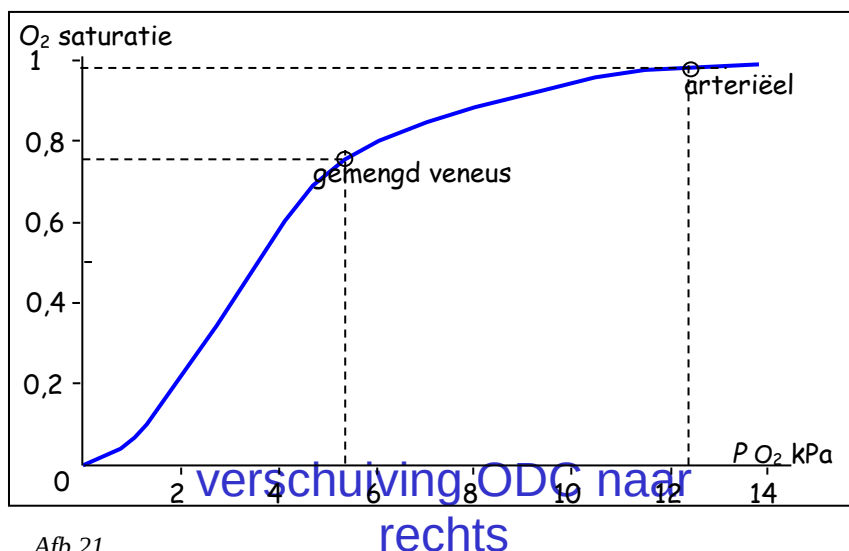
Zuurstofdissociatiecurve van het Hb (ODC)

De relatie tussen de O₂-spanning en de O₂-verzadiging van Hb ook wel de *zuurstofdissociatiecurve* (ODC) heeft een karakteristieke vorm beginnend met een steil en gevolgd door een geleidelijk stijgende PO₂. Bij een zeer lage PO₂ gaat de binding aan de eerste heemgroep moeilijk daarna vouwt het Hb-molecuul zich open zodat de binding aan de tweede en derde heemgroep gemakkelijk gaat. Dit is te zien aan het steile deel van de curve waar bij een geringe stijging van de PO₂ veel O₂ gebonden wordt. Het bezetten van de vierde heemgroep gaat weer moeilijker getuige het horizontale beloop van de curve met een asymptoot bij volledige O₂ verzadiging.

Normaal is de arteriële spanning (P_{a,O_2}) 12,5 kPa met een saturatie (S_{a,O_2}) van 0,97 en de gemengd veneuse $P_{\bar{v},O_2}$ 5,3 kPa met een $S_{\bar{v},O_2}$ van 0,75.

O₂-affiniteit van hemoglobine

De O₂-affiniteit van het Hb geeft het gemak weer waarmee de O₂-binding plaats kan vinden. Bij een afname van de affiniteit verschuift de ODC naar rechts (minder O₂ gebonden bij een zelfde O₂-spanning). De temperatuur, PCO₂, pH en de concentratie van het 2,3-DPG (2,3-difosfogluconaat) beïnvloeden de ruimtelijke structuur van het Hb-molecuul en daarmee de kracht van de binding. In de weefsels zal door de stofwisselingsprocessen de temperatuur en de PCO₂ stijgen. De pH daalt zowel door de hogere PCO₂ als de productie van lactaat. Deze 3 factoren doen de O₂-affiniteit afnemen. Dat betekent dat de O₂-saturatie bij een zelfde PO₂ afgenomen is, dus dat het Hb in de weefselcapillairen O₂ gemakkelijker loslaat. Door de sterkere binding in de longcapillairen en de zwakkere in de weefselcapillairen wordt het transport van O₂ vanuit de longen naar de perifere weefsels bevorderd

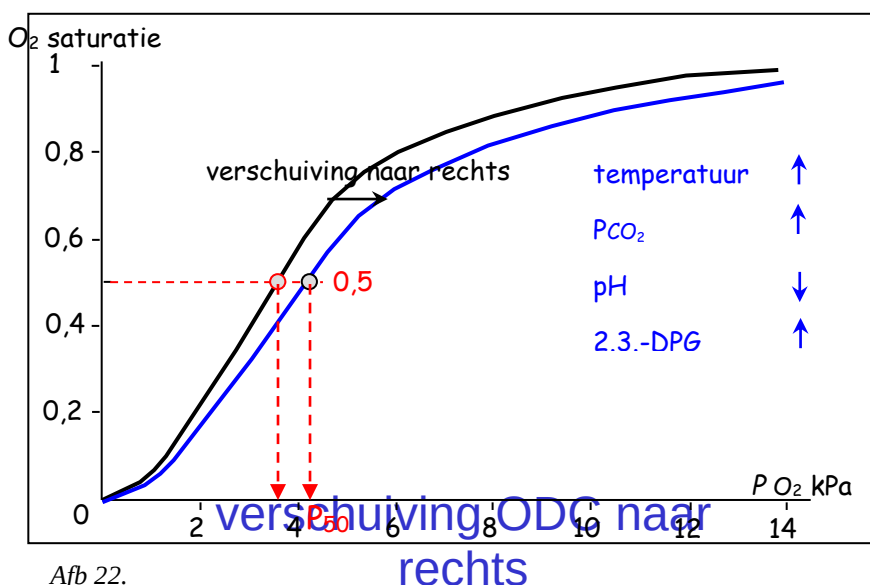


Afb 21.

Zuurstofdissociatie curve van het Hb voor de O₂-saturatie

S- vormig beloop. Bij zeer lage PO₂ is de binding moeilijk, daarna stijgt de saturatie bij een toename van de PO₂ sterk. Bij een normale arteriële PO₂ is het Hb vrijwel geheel verzadigd. Een verdere stijging heeft dan vrijwel geen effect op de saturatie.

De mate van verschuiving van de ODC wordt uitgedrukt in de P₅₀-waarde. Dit is de PO₂ bij 50% verzadiging van het Hb met O₂. Normaal bedraagt de P₅₀ circa 3,5 kPa.



Afb 22.

Afname van de O₂ affiniteit geeft een verschuiving naar rechts van de curve en een toename van de P₅₀ waarde.

Een hogere concentratie 2.3-DPG vermindert de O₂-affiniteit. Het 2.3-DPG-gehalte neemt toe bij mensen die op grote hoogte wonen en continu een lage PO₂ hebben en bij patiënten met long- of hartafwijkingen waarbij de Pa,O₂ chronisch te laag is. Onder deze omstandigheden wordt dus vooral het gastransport vanuit het bloed naar de weefsels bevorderd.

Bij het ouder worden van transfusiebloed (packed cells) neemt de 2.3-DPG concentratie af. De affiniteit van Hb voor O₂ neemt toe, de ODC verschuift naar links, de P₅₀ daalt en O₂ zal moeilijker aan de weefsels worden afgestaan.

Berekenen van het O₂-gehalte en O₂-capaciteit

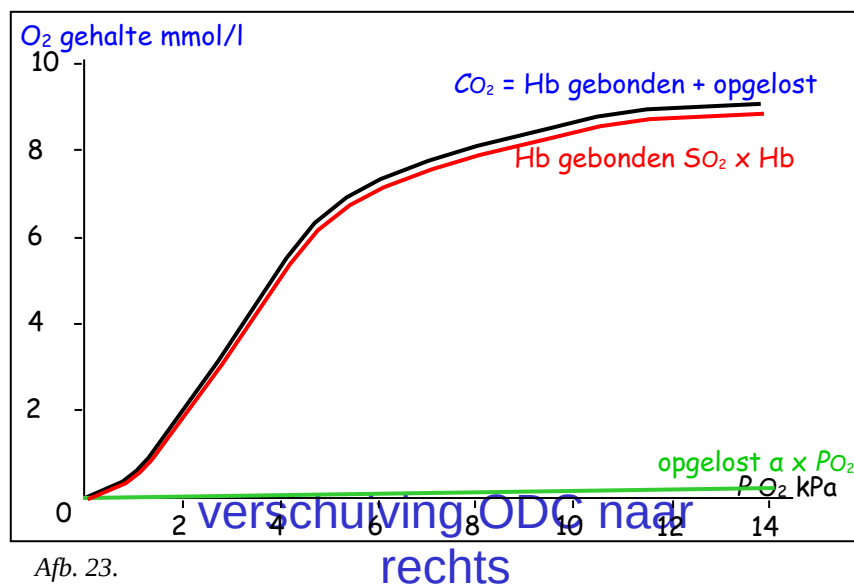
Het O₂-gehalte kan berekend worden uit de som van het Hb gebonden O₂ en het opgeloste O₂.

$Ca,O_2 = Sa,O_2 \times Hb + \alpha \times Pa,O_2$ in arteriële bloed:

Voorbeeld:

$Hb = 9,0 \text{ mmol/l}$, arteriële O₂-saturatie 0,90, O₂-oplosbaarheid $0,01 \text{ mmol.l}^{-1} \cdot \text{kPa}$ en arteriële O₂-spanning 12,5 kPa

$Ca,O_2 = 0,97 \times 9,0 + 0,01 \times 12,5 = 8,86 \text{ mmol/l}$



Afb. 23.

Het O₂-gehalte is de som van het aan Hb gebonden en in bloedplasma opgeloste O₂.

De O₂ capaciteit is het maximaal mogelijke O₂-gehalte van het bloedmonster dus bij volledige verzadiging. Bijvoorbeeld bij een Pa,O₂ van 30 kPa en een Sa,O₂ van 1:

$Ca,O_2 = 1,0 \times 9,0 + 0,01 \times 30 = 9,3 \text{ mmol/l}$

Bij een normaal O₂-transport is de toename van het O₂-gehalte bij ademen van extra O₂ (bij 40% O₂ Pa,O₂ = 30 kPa) gering, omdat de O₂-saturatie van 0,97 tot 0,99 zal stijgen.

Bij de *hyperbare geneeskunde* wordt wel gebruik gemaakt van een hogere opgeloste O₂-fractie door de patiënt 100% O₂ bij een omgevingsdruk van 3 atmosfeer te laten ademen (3 x de barometerstand) Dan wordt een O₂-gehalte van $1,0 \times 9 + 0,01 \times 298 = 12,0 \text{ mmol/l}$ gehaald, waarvan dus 2,98 mmol/l O₂ opgelost is.

Het is belangrijk te realiseren dat een normale (transcutane) O₂-saturatie geen garantie is voor voldoende O₂ in het bloed. Bij anemie is de afname van de hoeveelheid Hb gebonden O₂ evenredig met de ernst van de anemie ($Sa,O_2 \times Hb$). Bij een normale Pa,O₂ zal het overgebleven Hb vrijwel volledig verzadigd zijn en is de saturatie normaal. Bij een koolmonoxide intoxicatie bestaat een krachtige CO-binding waarbij HbCO gevormd wordt. De ferro-plaats in de heemgroep is nu bezet door CO en kan geen O₂ meer binden. Een hoog HbCO leidt tot een toename van de O₂-affiniteit van het overige Hb (linksverschuiving van de ODC) dus tot een hogere O₂-saturatie. Moderne saturatiemeters kunnen een onderscheid maken tussen HbO₂ en HbCO.

O₂-saturatie en HbO₂%

De O₂-saturatie beschrijft de verhouding tussen het O₂-gebonden Hb en het totale Hb dat in staat is O₂ te transporteren.

$$O_2\text{-sat.} = \frac{HbO_2}{Hb + HbO_2}$$

Wanneer de door het laboratorium opgegeven waarde van het Hb gebruikt wordt, slaat deze op het totale Hb inclusief de Hb-vormen die geen O₂ kunnen binden. Dit zijn vooral HbCO en metHb. HbCO ontstaat in geringe mate bij de stofwisseling (HbCO <1%) en kan bij rokers tot boven 10% stijgen.

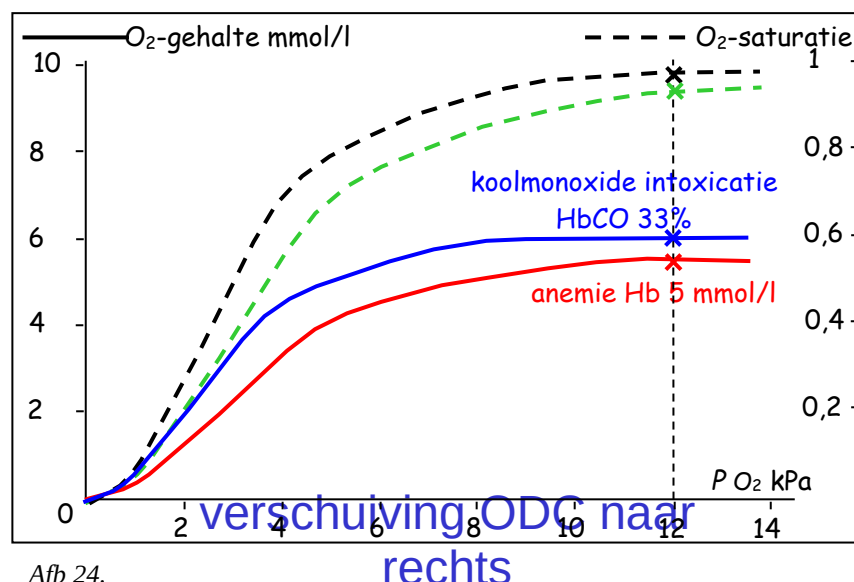
Methemoglobine bevat drie-waardige ferri-atomen die door oxidatie van het ferro-atoom ontstaan zijn.

Bij patiënten met een aangeboren deficiëntie van methemoglobine reductase wordt de geringe hoeveelheid methemoglobine die gevormd wordt niet opnieuw omgezet in de ferro-vorm en bij gebruik van bepaalde medicamenten (diafenylsulfon, Dapson®) komen hoge metHb-waarden voor.



De saturatie zal dus altijd hoger zijn dan het HbO₂%.

Moderne saturatiemeters meten naast de saturatie ook de concentratie HbCO en metHb en berkenen ook het HbO₂%. Er vanuit gaande dat het Hb-waarde de concentratie is van het totale Hb, verdient het de voorkeur bij berekeningen van het O₂-gehalte van het HbO₂% uit te gaan.



Afb 24.

Discrepancie tussen O₂-saturatie en O₂-gehalte.

Bij onvoldoende Hb (anemie) of voor O₂-transport ongeschikt Hb (CO-intoxicatie) bevat het bloed ook bij een goede saturatie te weinig O₂

O₂-voorziening van de perifere weefsels

Het principe van het transport van O₂ vanuit het capillaire bloed naar het weefselvocht en vandaar uit naar de weefselcellen berust op diffusie. Het is dus een passief proces afhankelijk van de drukgradiënt tussen bloed en weefsel en van de ruimte waarin het transport plaatsvindt.



(A = oppervlak T = dikte (lengte af te leggen weg) P_{t,O_2} = gemiddelde PO_2 in de weefsels)

De PO_2 in de weefsels en de cellen varieert sterk en is afhankelijk van de activiteit van het metabolisme en de aanvoer van O₂ via de bloedbaan. De intracellulaire PO_2 is moeilijk te meten. De O₂ afhankelijke chemische reacties in de mitochondriën vinden al plaats bij een zeer lage PO_2 (0,1 kPa). De mate van toelevering van O₂ (O₂-delivery) is uit het verschil in O₂-gehalte tussen arterieel en veneus bloed en de bloedstroom te berekenen. Voor het gehele lichaam geldt hiervoor de vergelijking van Fick:

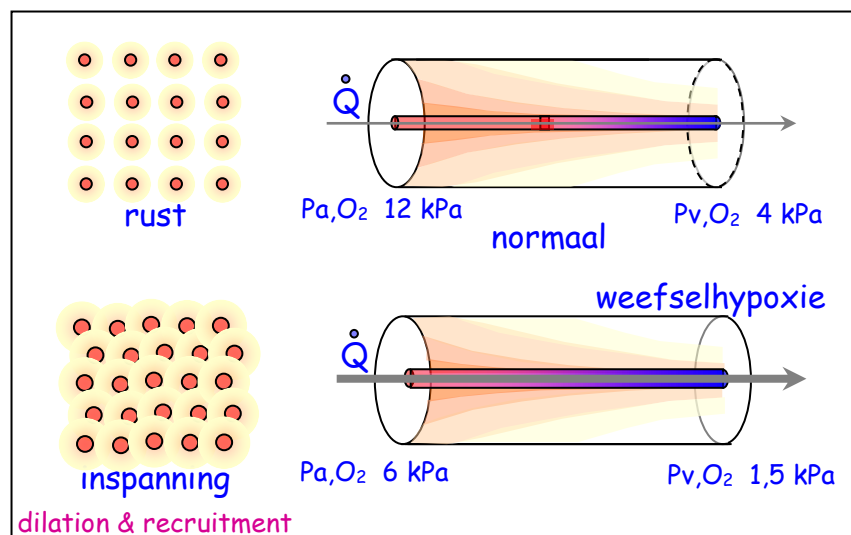


Bij een toegenomen O₂-behoefte, zoals bij inspanning of koorts- wordt door een combinatie van een stijgende cardiac output en een toename van het a-v verschil voor O₂ het O₂-transport aangepast.

In rust wordt slechts een deel van de capillairen gebruikt. Bij toename van de O₂-behoefte gaan meer capillairen openstaan en neemt de diameter toe (*recruitment en dilation*).

Hiermee wordt het oppervlak (A) groter en de af te leggen weg (T) korter.

Door de afgifte van O₂ aan de weefsels zal de PO_2 in het beloop van het capillair dalen. De eindcapillair gelegen weefsels worden het eerst hypoxisch. Bij arteriele hypoxemie zal de weefselhypoxie in dat gebied ernstiger zijn.



Afb. 25.

Door het openen en verwijden van de weefselcapillairen neemt de aanvoer van O₂ en het diffusie oppervlak toe en de afstand naar de weefsels af. Afgifte van O₂ van uit het bloed aan de weefsels geeft een daling van de P_{a,O_2} in het beloop van het capillair. Eindcapillair worden het eerst hypoxisch

Koolzuurtransport

CO₂-transport volgt de tegenovergestelde weg van O₂. De oplosbaarheidscoëfficiënt van CO₂ is 25 x hoger dan die van O₂ en het molecuulgewicht is slechts weinig hoger, zodat de diffusieconstante veel hoger is en de diffusie 20 x makkelijker verloopt.

Omdat CO₂ in een verwaarloosbare concentratie in de buitenlucht voorkomt (FI,CO₂ = 0,003) is vrijwel alle CO₂ afkomstig uit de weefselstofwisseling. In rust is de CO₂-productie circa 210 ml/min en kan tijdens zware inspanning boven 3.500 ml/min stijgen.

CO₂-transportwegen

CO₂ wordt langs drie verschillende wegen in het bloed getransporteerd:

transportweg	percentage van het transport	percentage in het arteriële bloed	CO ₂ -gehalte in het arteriële bloed
bicarbonaat	60%	90%	24 mmol/l
carbamino-Hb	30%	5%	1,2 mmol/l
opgelost	10%	5%	1,3 mmol/l

Het totale CO₂-gehalte van het arteriële bloed is circa 26,5 mmol/l (ruim 2,5 x meer dan het O₂-gehalte).

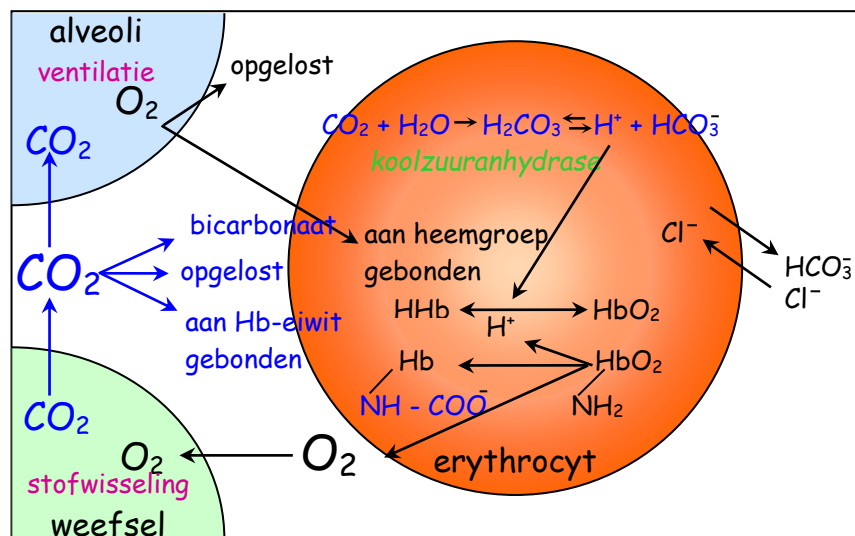
- *Bicarbonaat* wordt gevormd uit water en CO₂, waarbij -gestimuleerd door het enzym koolzuuranhydrase- carbonzuur ontstaat dat weer deels dissocieert in bicarbonaat en waterstof:



Deze reactie speelt een essentiële rol bij de regulatie van het zuur-base evenwicht.

- *Carbamino-Hb* ontstaat door binding van CO₂ aan de eiwitketens van het gereduceerde Hb.

- *Opgelost* in bloedplasma, afhankelijk van de partiële spanning van CO₂ in het bloed volgens de wet van Henry ($CCO_2 = \alpha \times PCO_2$) waarbij de oplosbaarheidcoëfficiënt afhankelijk is van de temperatuur.



Afb. 26.

O₂- en CO₂-transport in het bloed

O₂: Hb gebonden en opgelost

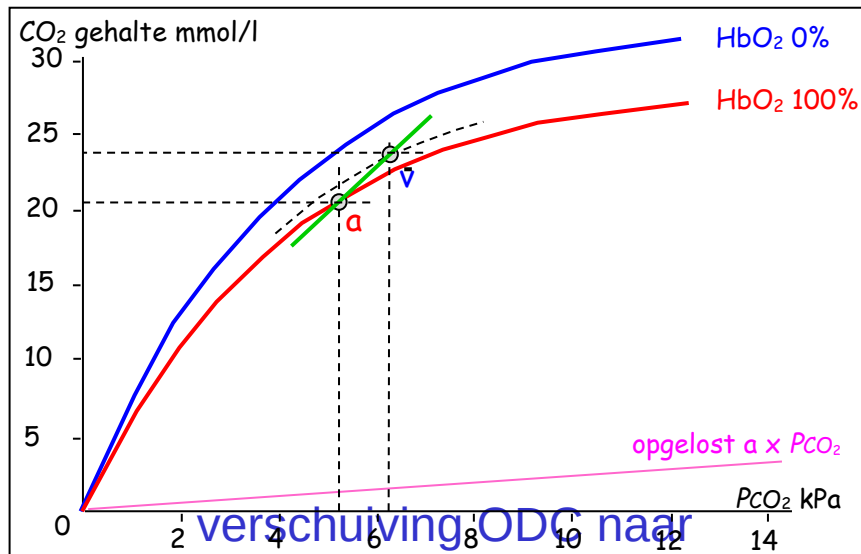
CO₂: bicarbonaat, carbamino Hb en opgelost

Haldane effect

In bloed met een lage O_2 -saturatie wordt meer CO_2 aan Hb gebonden dan in O_2 -rijk bloed. Dit is het gevolg van de hogere buffercapaciteit van het gedissocieerde gereduceerde Hb:



Dit is het Haldane effect dat het transport van CO_2 vanuit de longcapillairen naar de alveolaire ruimte bevordert. In de weefselcapillairen staat het Hb O_2 af waardoor CO_2 gemakkelijker gebonden wordt. In de longcapillairen wordt het Hb geoxigeneerd waardoor CO_2 weer makkelijk vrijkomt.



Afb 27.

De CO_2 -bindingscurve is mede afhankelijk van de O_2 -verzadiging van het Hb
De lijn tussen arteriëel (a) en gemengd veneus (v) wordt de fysiologische CO_2 -bindingscurve genoemd

ventilatie/perfusie verhoudingen

één compartimentmodel

Gastransport in de long is alleen mogelijk bij een gelijktijdige toevoer van verse lucht (ventilatie) en O₂-arm veneus bloed (perfusie) aan een longeenheid bestaande uit de combinatie van een alveolus met zijn capillairen.

Uitgaand van de normale situatie in rust is het ademminuutvolume circa 7 l/min en het hartminutenvolume 5 l/min. De effectieve alveolaire ventilatie is het AMV vermindert met de dode ruimte ventilatie ($V_D/V_T = 0,3$) $V'_A = 4,9$ l/min De ideale V'_A/Q' in rust is dus vrijwel 1.

Bij deze verhouding worden in het alveolaire en arteriële compartiment de normale waarden voor PO₂ en PCO₂ gevonden.

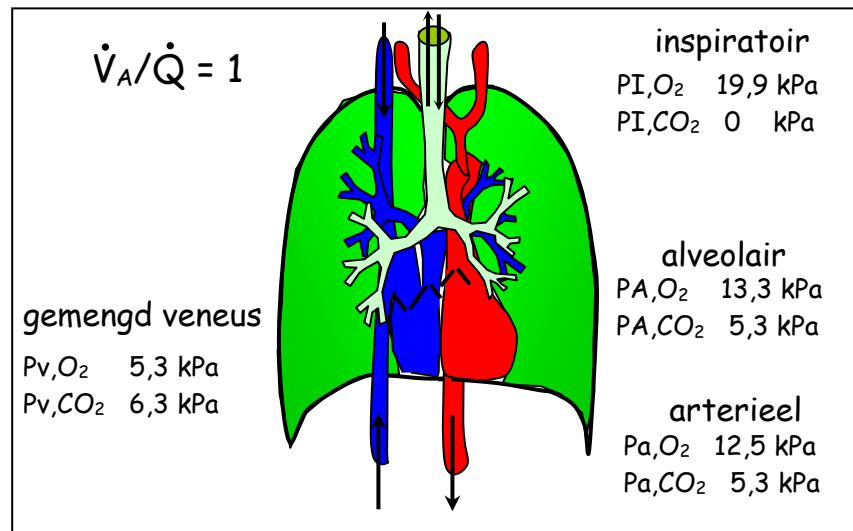


Fig. 28.

De long en de circulatie afgebeeld als één compartiment.

De longen worden geventileerd met omgevingslucht. In het alveolaire compartiment vindt uitwisseling van O₂ en CO₂ met het bloed plaats.

Aanvoer van O₂-arm gemengd veneus bloed en afvoer van O₂-rijk arterieel bloed.

De uitersten van de V'_A/Q' verhoudingen zijn longdelen waarin geen ventilatie maar wel doorbloeding plaatsvindt ($V'_A/Q' = 0$; *rechts-links shunt*) en waar wel ventilatie maar geen doorbloeding plaatsvindt ($V'_A/Q' \infty$; *dode ruimte*). Wanneer er geen verse lucht wordt aangevoerd zullen PO₂ en PCO₂ de gemengd veneuze waarden aannemen (PO₂ 5,3 en PCO₂ 6,3 kPa) en wanneer vers geventileerde lucht niet in contact komt met het aangevoerde bloed houdt het de waarden van de omgevingslucht (PO₂ 19,9 en PCO₂ 0 kPa).

meer compartimenten model

De longen bestaan uit zo'n 300 miljoen longblaasjes die geventileerd worden en een capillair netwerkje bezitten dat doorbloed wordt. Er bestaat een spreiding in de V'_A/Q' verhoudingen van al deze longeenheden die bepalend is voor de samenstelling van het alveolaire gasmengsel en het arteriële bloed. De verdeling van de V'_A/Q' verhoudingen heeft een groot effect vooral op de arteriële PO₂ en minder op de PCO₂. Bij dalende waarden onder 1 neemt de PO₂ aanzienlijk af terwijl de PCO₂ slechts gering stijgt. Bij waarden boven 1 stijgt de PO₂ vrij snel tot het niveau van de omgevingslucht en neemt de PCO₂ tot een zeer lage waarde af.

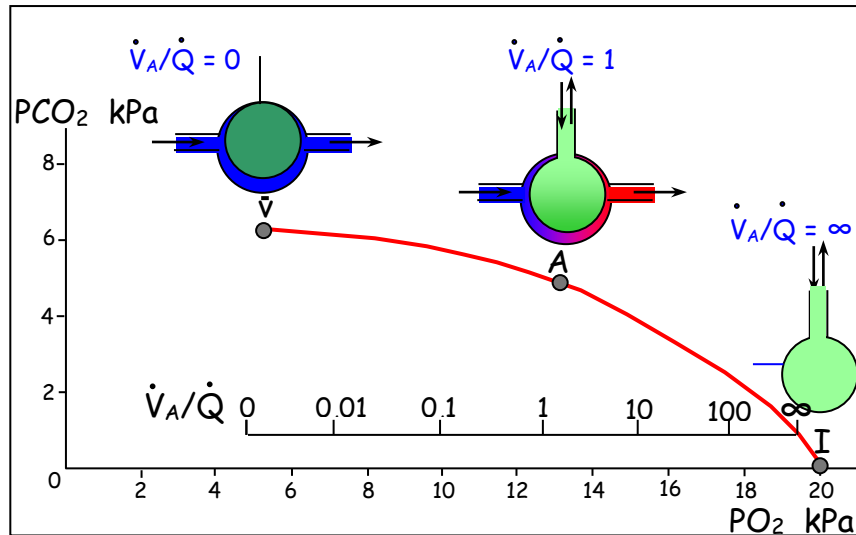


Fig. 29.

PO_2 , PCO_2 diagram voor de alveolaire gassamenstelling.

De ideale V_A/Q verhouding 1 heeft de normale alveolaire gassamenstelling

Bij een shunt is de $V_A/Q = 0$ en heeft de niet geventileerde alveolus de samenstelling van het gemengd veneuze bloed. In de dode ruimte is de $V_A/Q = \infty$ en blijft het ingeademde gas onveranderd in samenstelling

Alle mogelijke V_A/Q verhoudingen liggen op de kromme tussen 0 en ∞

De kromming van de verbindingslijn wordt verklaard door de niet lineaire relatie tussen partiële druk en concentratie in het bloedcompartiment (ODC en CO_2 -dissociatiecurve).

Binnen de fysiologische spreiding van lokale V_A/Q -verhoudingen blijkt vooral de Pa,O_2 hiervan afhankelijk te zijn.

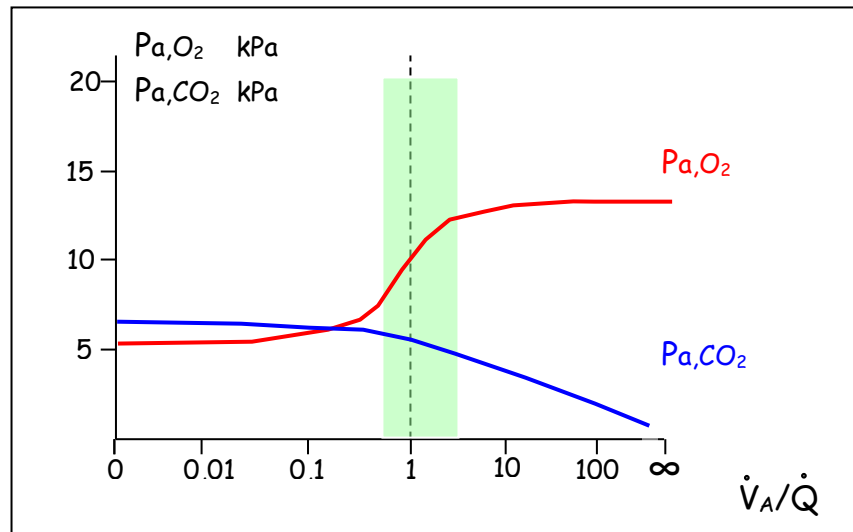


Fig. 30.

Relatie tussen V_A/Q verhouding op een logaritmische schaal en arteriële PO_2 en PCO_2

COPD patiënten met chronische bronchitis bij wie de verdeling van de vers ingeademde lucht meer verstoord is dan de doorbloeding hebben vaker een arteriële hypoxemie dan emfyseempatiënten bij wie door verlies van de longcapillairen de doorbloedingsstoornis relatief sterker is dan de ventilatiestoornis.

Invloed van de zwaartekracht op de ventilatie/perfusie verhouding

Door het gewicht van het longweefsel en de hydrostatische druk in de longcirculatie is zowel de ventilatie als de perfusie afhankelijk van de hoogte van de long.

Bij een staande lichaamshouding is de long ongeveer 40 cm hoog.

ventilatie

Door het eigen gewicht van het longweefsel worden de alveoli in de longtop sterker uitgerekt dan in de longbasis. De elastische karakteristiek van het longweefsel brengt met zich mee, dat bij een gelijke toename van de negatieve pleuradruk tijdens de inademing de meer uitgerekte longblaasjes minder in volume toenemen dan de minder uitgerekte. Hierdoor worden de longtoppen minder geventileerd dan de longbasis.

perfusie

De bloedsomloop van de long heeft een lage druk (20/8 gemiddeld 14 mmHg). Gerekend vanuit het rechter hart moet voor de doorbloeding van de longtoppen een hoogteverschil van circa 20 cm (20 cmH₂O) overbrugd worden. De bloeddruk in de longcirculatie bedraagt omgerekend 27/11 (19) cmH₂O, zodat er onvoldoende druk bestaat voor een continue doorbloeding gedurende de hartcyclus. Bij deze geringe drukverschillen in de circulatie heeft de druk in de alveolaire ruimte ook invloed op de longcapillairen.

In de richting van de longbasis neemt de hydrostatische druk in de longvaten toe waarbij de doorbloeding verbetert. Zodra de alveolaire druk hoger is dan de arteriële is geen doorbloeding mogelijk (in de longtop geldt $P_A > P_a > P_v$). Bij een alveolaire druk die lager is dan de arteriële maar hoger dan de veneuze wordt de doorbloeding alleen in de diastolische fase onderbroken (in het middengebied is $P_a > P_A > P_v$) en bij een alveolaire druk lager dan de veneuze druk is de doorbloeding onbelemmerd (in de longbasis is $P_a > P_v > P_A$).

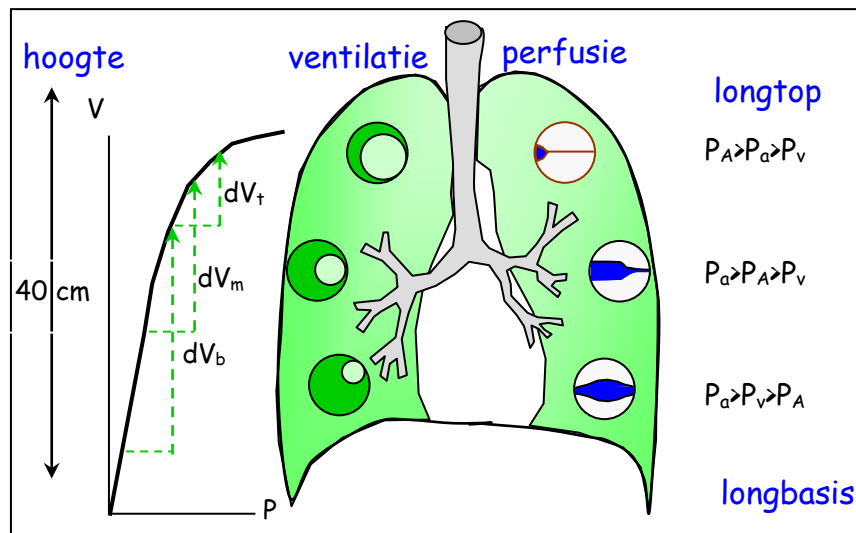


Fig. 31.

Invloed van de zwaartekracht op de ventilatie en de perfusie bij staande lichaamshouding

Door het hoogteverschil en het eigen gewicht van de longweefsel zijn de longblaasjes in de longtop sterker uitgerekt waardoor de regionale ventilatie lager is dan in de longbasis.

Door de lage druk in de longcirculatie wordt de longtop die boven het hart ligt slecht doorbloed. De toename van de hydrostatische druk lager dan het hart bevordert de doorbloeding in de longbasis.

De invloed van het hoogteverschil is groter op de doorbloeding dan op de ventilatie. Hierdoor is de V/Q-verhouding in de longtop hoger dan in de basis. De verschillende waarden van top naar basis liggen tussen 3,3 - 0,6. Uit het PO₂/PCO₂ diagram valt af te leiden dat in de longtop de PO₂ hoger en de PCO₂ lager is dan in de longbasis. De bouw van de longen met een spitse top en een brede basis verklaart dat de totale bijdrage van de ventilatie/perfusie van de longbasis groter is dan van de longtop.

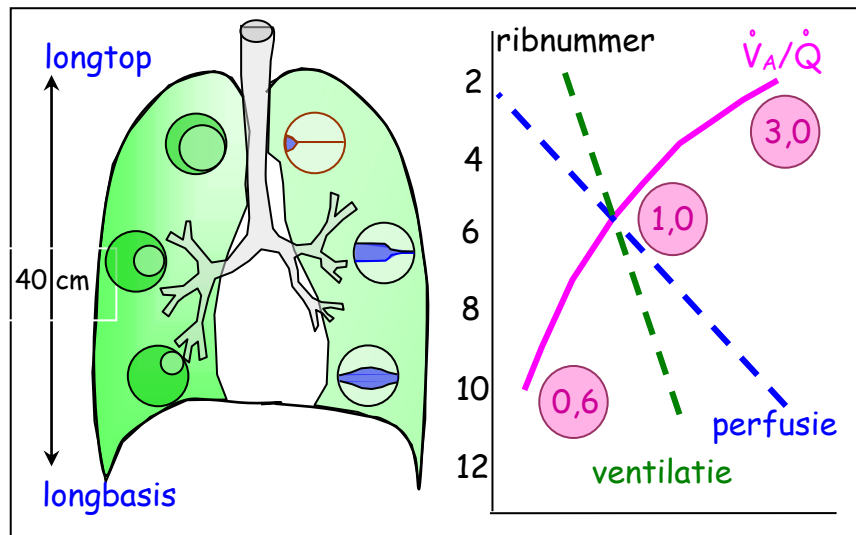


Fig 32.

De invloed van het hoogteverschil is sterker op de perfusie. Hierdoor is het relatieve verschil tussen ventilatie en perfusie tussen top en basis groter. In de longtop is de $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 3,0 en in de basis 0,6

Pa,CO₂ en ventilatie

De CO₂-concentratie in de inademingslucht is te verwaarlozen. Daardoor wordt het CO₂-gehalte in het lichaam bepaald door de verhouding tussen de CO₂-productie bij de stofwisseling en de CO₂-uitscheiding via de longen.

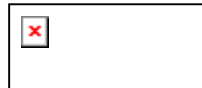


FD,CO₂ is per definitie nul omdat er in de dode ruimte geen gaswisseling plaatsvindt.

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_A \times F_{A,CO_2}$$

$$F_{A,CO_2} = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A}$$

$$P_{A,CO_2} = F_{A,CO_2} \times (P_B - P_{H_2O}) \quad P_{A,CO_2} \approx P_{a,CO_2} \quad \text{Dus}$$



De constante k wordt bepaald door de omrekening van de gasfractie naar de gasspanning (PB-PH₂O) en de correctie voor STPD ($\dot{V}'_{CO_2}$) en BTPS ($\dot{V}'_A$)

De arteriële PCO₂ is omgekeerd evenredig met de alveolaire ventilatie. Bij een constante CO₂-productie en toename van de ventilatie daalt de Pa,CO₂. Bij afnemende ventilatie stijgt de Pa,CO₂

Wanneer bij een normaal ademminuutvolume ($\dot{V}'_E$) een te hoge Pa,CO₂ bestaat kan dat het gevolg zijn van een toegenomen CO₂-productie bij een gestoorde ademregulatie. Normaal zal de stijging van de Pa,CO₂ onmiddellijk gecompenseerd worden door een toename van de ventilatie. Een andere mogelijkheid is een toename van de dode ruimte nl. $\dot{V}'_A = \dot{V}'_E - \dot{V}'_D = (1 - V_D/V_T) \times \dot{V}'_E$. Hierbij schiet de effectieve alveolaire ventilatie ($\dot{V}'_A$) tekort ondanks een normaal ademminuutvolume ($\dot{V}'_E$).

Capnografie

Onder capnografie wordt de registratie van de koolzuurspanning of -fractie in de uitgeademde lucht verstaan. Omdat de ingeademde lucht een te verwaarlozen hoeveelheid CO₂ bevat wordt de uitgeademde CO₂ bepaald door het aanbod van veneus bloed aan de longen en de ventilatie van de longblaasjes. De capnografie wordt vooral als patiëntenmonitoring gebruikt tijdens ingrepen en beademing. Daling van de uitgeademde CO₂ bij gelijkblijvende ventilatie is een teken van onvoldoende circulatie dus van forward failure. Daling bij normale circulatie wijst op een overmatige ademhaling (hyperventilatie). Uit het O₂-CO₂ diagram van fig. 24 is af te leiden dat de samenstelling van de alveolaire lucht bepaald wordt door de ventilatie/perfusie verhoudingen. Een hoge CO₂-concentratie wijst op onvoldoende ventilatie dus bij

een te lage V/Q . Een lage CO_2 wijst op een onvoldoende doorbloeding bij een te hoge V/Q . Zo is het profiel van de uitgeademde CO_2 de expressie van de verdeling CO_2 in de geventileerde en/of doorbloede compartimenten van de long.

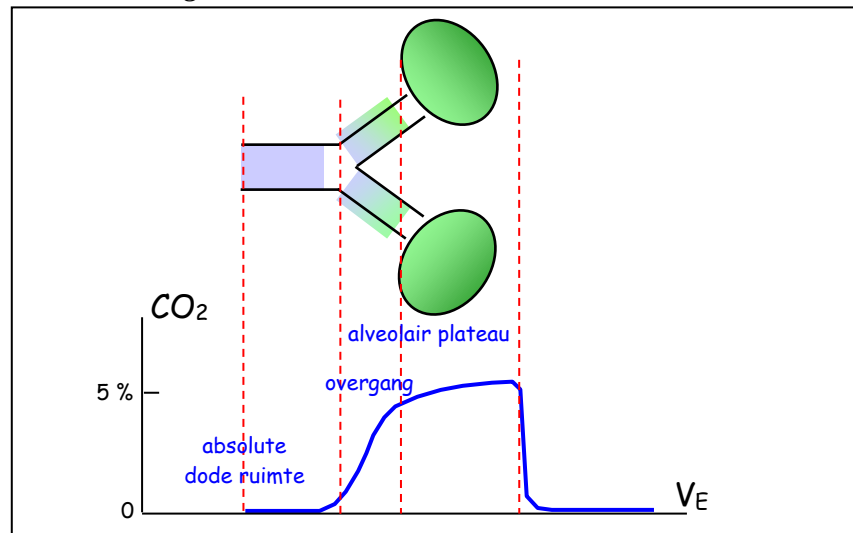


Fig. 33.
Capnogram als CO_2 -fractie uitgezet tegen het uitgeademde luchtvolume (V_E)
Achtereenvolgens worden de dode ruimte, de overgangszone en de alveolaire lucht gedetecteerd.

De lucht die het eerst uitgeademd wordt, bevat geen CO_2 omdat het de laatst ingeademde buitenlucht betreft die in de dode ruimte niet aan de gaswisseling heeft deelgenomen. Het laatste deel van het uitgeademde luchtmonster is uit het alveolaire compartiment afkomstig. De hellingshoek van dit alveolaire plateau wordt door de meer of minder oplopende ventilatie/perfusie verhouding bepaald (zie fig. 29). Tussen deze twee componenten bevindt zich een overgangszone die door de bouw van de luchtwegen en de menging van de lucht van deze compartimenten wordt bepaald.

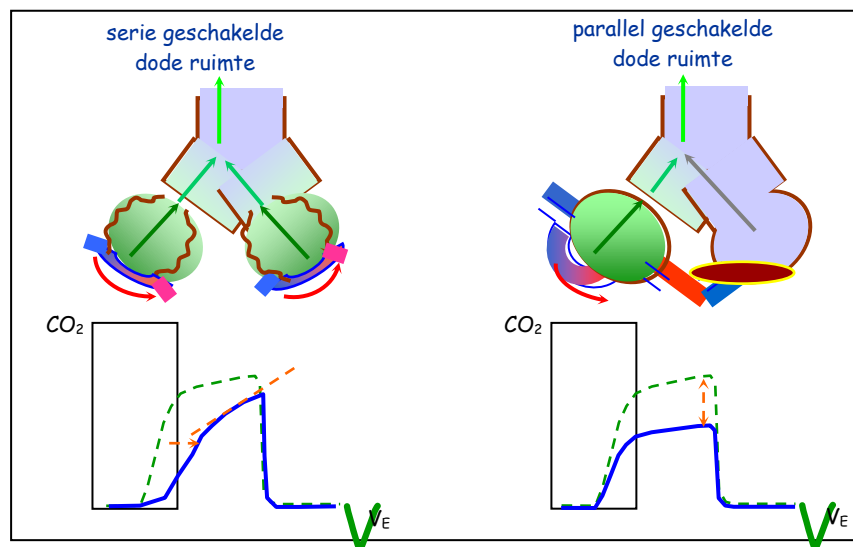


Fig. 34.
Een steil verlopend alveolair plateau in het capnogram is het gevolg het achtereenvolgens (in serie) uitademen van longdelen met V/Q verhoudingen die van hoog tot laag aflopen. Het gelijktijdig uitademen van longdelen met een hoge en een lage CO_2 concentratie geeft een horizontaal verlopend plateau dat een lager niveau heeft

Een ongelijkmatige verdeling van de V/Q verhoudingen geeft een te schuin verlopend alveolair plateau. Dit patroon is oa. Bij COPD patiënten te zien. Wanneer grotere delen van de long niet meer doorbloed worden daalt het plateau wat bij longemboli gezien kan worden

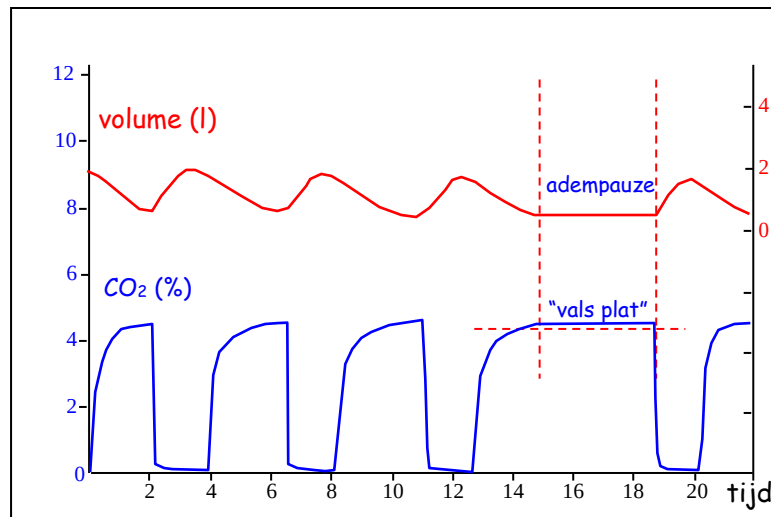


Fig. 35

Capnogram geregistreerd tegen de tijd. Tijdens een langere adempauze blijft de ademlucht in het mondstuk stilstaan en wordt een constante waarde met dus een horizontaal plateau vastgelegd. Dit geeft een onjuiste suggestie van gelijkmatig verdeelde V/Q relaties.

Meestal wordt het capnogram tegen de tijd geregistreerd. Het nadeel hiervan is dat bij afwezigheid van luchtstroming in het mondstuk tijdens de pauze in de ademcyclus een constante CO₂-waarde wordt geregistreerd. Dit geeft een vlak plateau dat ten onrechte als een gelijkmatige V/Q verdeling geïnterpreteerd kan worden. Dit probleem bestaat niet bij een tegen het uitademingsvolume geregistreerde curve.

Storingen van het gastransport

Hypercapnie en hypocapnie

Het normale gebied van de Pa,CO_2 ligt tussen 4,7 en 6,0 kPa. Het ademcentrum is zeer gevoelig voor veranderingen van CO_2 . Onder normale omstandigheden wordt bij een toename van de CO_2 -productie (inspanning, koorts) de ventilatie aangepast zodat de Pa,CO_2 binnen nauwe grenzen gereguleerd is. Schiet de ventilatie tekort dan is er sprake van hypercapnie ($\text{Pa,CO}_2 > 6,0$ kPa) en is de ventilatie overmatig dan bestaat er hypocapnie ($\text{Pa,CO}_2 < 4,7$).

De oorzaken van *hypoventilatie* zijn:

- | | | |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|
| - longafwijkingen | - verlies van longweefsel | - emfyseem, atelectase |
| - luchtwegafwijkingen | - ernstig COPD, slijmpluggen | |
| - thoraxwandafwijkingen | - kyfoscoliose, fladderthorax | |
| - neuromusculaire afwijkingen | - cortex cerebri | - coma, intoxicatie |
| | - ruggemerg | - dwarslaesie, ALS |
| | - motorische voorhoorncel | - poliomyelitis |
| | - motorische zenuw | - syndroom van Guillain Barré |
| | - motorisch eindplaatje | - myasthenia gravis, Eton Lambert |
| | - ademhalingspijpen | - spierdystrofieën |
| - gestoorde ademregulatie | - intoxicatie, hypothyreoïdie, metabole alkalose | |

Bij een overmatige prikkeling van de ademcentra treedt *hyperventilatie* op

Voorbeelden hiervan zijn:

- koorts
- metabole acidose
- hyperthyreoïdie
- geprikkelde ademcentra bij encephalitis of na hersentrauma
- prikkels vanuit het longweefsel en circulatie (longfibrose, pulmonale hypertensie)
- prikkels vanuit de circulatie (linkszijdige decompensatio cordis)
- paniekstoornissen, angst (hyperventilatiesyndroom)

Hypoxemie en hypoxie

Wanneer er onvoldoende O_2 in het arteriële bloed is, bestaat er hypoxemie. In de routine wordt de Pa,O_2 en Sa,O_2 in het bloed en transcutaan gemeten. De diagnose wordt gesteld bij een te lage waarde $\text{Pa,O}_2 < 9$ kPa (afhankelijk van leeftijd en lichaamshouding) en $\text{Sa,O}_2 < 0,95$. Formeel is hypoxemie een te laag O_2 -gehalte ($\text{Ca,O}_2 < 7,6$ mmol/l) maar deze waarde wordt alleen op indicatie berekend. Een lage Pa,O_2 belemmert de O_2 -diffusie naar de perifere weefsels.

De oorzaken van *hypoxemie* zijn:

- | | |
|---|--|
| - ventilatie/perfusie storingen | - $\dot{V}'/\dot{Q}'$ waarden $< 0,5$ |
| - alveolaire hypoventilatie | - zie alveolaire gasvergelijking $\text{PA,O}_2 = \text{PI,O}_2 - \text{Pa,CO}_2/\text{R}$ |
| - diffusiestoringen vooral bij inspanning | - zie afbeeldingen 18 en 19 |
| - anatomische rechts-links shunt | - veneuze bijmenging |
| - fysiologisch op grotere hoogte | - lage atmosferische druk dus verlaagde PI,O_2 |

Een *hypoxie* is een O_2 tekort in een gasmengsel of in de weefsels. Onderscheiden worden:

- hypoxemische hypoxie - te laag O_2 -gehalte van het bloed geeft O_2 -tekort in de weefsels
- anemische hypoxie - te geringe O_2 -transportcapaciteit, dus ook bij een afwijkend hemoglobine
- ischemische hypoxie - lokale arteriële doorbloedingsstoornis
- circulatoire hypoxie - forward failure geeft een systemische stoornis O_2 -transport
- histiotoxische hypoxie - vergiftiging intracellulaire ademhalingsenzymen oa, cyaankali

Ademhaling en regulatie van het zuur/base evenwicht

Voor de structuur van de celmembranen en de eiwitmoleculen en een optimale functie van de stofwisselingsprocessen in de cellen en een juiste elektrolytenbalans noodzakelijk voor de elektrische actiepotentialen over de celwand, moet de pH de juiste waarde hebben. Daarom wordt de pH binnen zeer nauwe grenzen gereguleerd. De uiterste onder- en bovengrens van normaal bedraagt 7,35 en 7,45, waarbij tijdens dagelijkse lichamelijke activiteiten de pH slechts tussen 7,39 en 7,41 varieert. Bij de stofwisselingsprocessen komen zuren vrij. Onderscheiden worden vluchtig en niet-vluchtig zuren. Vluchtig in de vorm van CO_2 omdat dit gas via de longventilatie uitgescheiden wordt en niet-vluchtige opgeloste zuren (melkzuur, ketonlichamen, fosfaten, sulfaten etc.) die alleen via de stofwisseling afgebroken of via de nieren uitgescheiden worden. De zuurproductie bedraagt in rust voor het vluchtige CO_2 gemiddeld 16000 mmol/24 uur en voor de niet-vluchtige zuren 80 mmol/24 uur.

In eerste instantie worden pH-schommelingen door de buffersystemen die in het bloed, de weefsels en in de cellen voorkomen, opgevangen. Daarnaast speelt de ventilatie met het uitscheiden of het vasthouden van CO_2 en de verschillende stofwisselingsprocessen waarbij in de nier extra bicarbonaat en verschillende zuren gevormd en uitgescheiden worden een essentiële rol.

In de praktijk worden de veranderingen in het zuur-base evenwicht beoordeeld aan het bicarbonaat buffersysteem waarvoor de gegevens (pH, PCO_2 , actueel bicarbonaat (act.HCO_3^-) en base excess (BE) bij de arteriële bloedgasanalyse worden verkregen. Dit is mogelijk omdat de verschuivingen in de verschillende buffersystemen in het bloed bij verstoring van het zuur-base evenwicht op een gelijke en evenredige wijze verlopen.

Koolzuurgas-bicarbonaat buffer

CO_2 reageert met water waarbij carbonzuur gevormd wordt. Deze reactie verloopt veel sneller in aanwezigheid van het enzym koolzuuranhydrase dat in de erythrocyten en de niertubuluscellen voorkomt. Carbonzuur is een zwak zuur dat gedeeltelijk dissocieert in een waterstofion en de zuurrest bicarbonaat.



Door de constante toevoer van CO_2 , het effect van koolzuuranhydrase en het wegvangen van H^+ zal de reactie naar rechts verlopen.

Er bestaat een constant evenwicht (K) tussen het gedissocieerde en het niet gedissocieerde zuur.



De carbonzuurconcentratie $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ is vrijwel gelijk aan de totale koolzuurconcentratie te berekenen uit de koolzuurgasspanning en de oplosbaarheid van koolzuur in water $[\text{CO}_2]$ ($= \alpha \cdot \text{PCO}_2$). Ter correctie wordt de evenwichtsconstante voor bicarbonaat en totaal koolzuur met de hoofdletter K aangegeven.



De pH is de negatieve logaritme van $[\text{H}^+]$: $\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$ en pK de negatieve logaritme van K

De logaritme van een product is de som van de logaritmen van de twee termen van dit product. negatieve

De logaritme is de logaritme uit de reciproke waarde. (teller en noemer van de breuk verwisselen)



De vergelijking van Henderson en Hasselbalch



Deze vergelijking van Henderson en Hasselbalch beschrijft de relatie tussen de zuurgraad (pH) en de bicarbonaat- en CO_2 -concentratie. Onder normale omstandigheden heeft de pK in bloed een constante waarde van 6,1

De logaritme uit de verhouding tussen bicarbonaat en CO_2 is bepalend voor de pH-waarde dus de zuurgraad van het bloed. Deze verhouding wordt bepaald door het evenwicht tussen het metabole en respiratoire deel van de zuur/base regulatie.

Metabool wordt uit de bicarbonaatconcentratie afgeleid die zowel afhankelijk is van de bicarbonaatproductie en -uitscheiding als van het evenwicht tussen alle verschillende negatief geladen anionen (zuurresten).

Respiratoir wordt uit het CO_2 -gehalte afgeleid dat afhankelijk is van de CO_2 productie en de alveolaire ventilatie.

De normale concentraties van bicarbonaat en CO_2 in het arteriële bloed zijn 24,0 mmol/l en 1,19 mmol/l ($0,225 \times 5,3 \text{ kPa}$). $\log(24/1,19) = 1,30$. De normale pH is dan $6,1 + 1,30 = 7,40$

Fysiologisch beschouwd zijn de twee open einden van dit evenwicht te zien in de vorm van de metabole bicarbonaatconcentratie en de respiratoire koolzuurspanning. Deze twee zijn bepalend voor de H^+ -concentratie en dus de zuurgraad (pH).

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{metabolisme}}{\text{respiratie}}$$

Het diagram van Davenport

Het beloop van de drie variabelen in de vergelijking van Henderson-Hasselbalch (pH, PCO_2 en HCO_3^-) bij veranderingen in het zuur/base evenwicht is goed zichtbaar te maken in het diagram van Davenport waarin pH op de X-as, bicarbonaat op de Y-as en de lijnen die de verhouding tussen deze twee coördinaten aangeven voor een constante PCO_2 (isocapnische lijnen, die door de punt van een zelfde PCO_2 -waarde zijn getrokken).

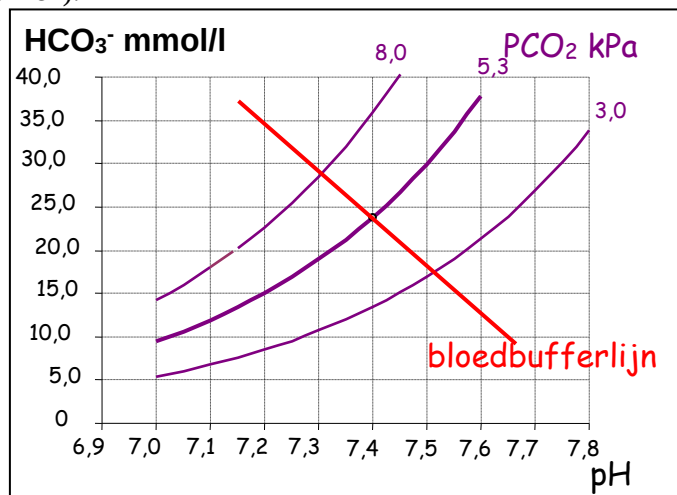


Fig. 36.

Davenport diagram berekend uit de vergelijking van Henderson&Hasselbalch voor constante PCO_2 -waarden (3,0 - 5,3 - 8,0 kPa)
De bloedbufferlijn is de schuine rechte lijn die aangeeft hoe de pH en het bicarbonaat veranderen in vol bloed bij veranderingen van de PCO_2
De drie krommen geven de lijnen die getrokken zijn door gelijke CO_2 -waarden. Dit zijn de isocapnische lijnen

De isocapnische lijnen worden verkregen bij de wiskundige uitwerking van de vergelijking $\text{pH} = \text{pK} + \log(\text{HCO}_3^-/\alpha \cdot \text{PCO}_2)$; [$\text{pK} = 6,1$ en $\alpha = 0,225 \text{ mmol/l/kPa}$] voor constante PCO_2 -waarden.

De **bloedbufferlijn** geeft het uiteindelijke fysiologische effect weer van alle buffersystemen in het bloed op de pH en het bicarbonaat dat optreedt bij veranderingen van de PCO_2 .

De normale totale buffercapaciteit van het bloed is circa 5,4 mmol/l zuur voor een verandering van één pH eenheid.

Respiratoire veranderingen

Het traject van de bloedbufferlijn toont het effect van acute veranderingen van de ventilatie dus van de Pa,CO_2 op het zuur/base evenwicht. Bij een hogere buffercapaciteit van het bloed loopt deze lijn steiler (geringere pH-veranderingen bij eenzelfde belasting met zuur of base)

Vermindering van ventilatie geeft een stijging van de PCO_2 dus een daling van de pH en een stijging van het HCO_3^- . Bij hyperventileren treden de veranderingen op in tegenovergestelde richting.

Metabole veranderingen

Extra aanmaak en/of terugresorptie uit de urine van bicarbonaat. Deze metabole veranderingen van de bicarbonaatconcentratie zijn zichtbaar in de verschuivingen naar boven of beneden van de bloedbufferlijn in het Davenport diagram waarbij de buffercapaciteit zichtbaar in de hellingshoek vrijwel gelijk blijft.

Bij stijging van HCO_3^- en een constante PCO_2 neemt de pH toe. De bicarbonaatconcentratie verandert niet alleen door de eigen stofwisseling van HCO_3^- maar ook door verschuivingen in het anion-evenwicht.

De negatief geladen anionen zijn zuurresten. De balans van anionen en kationen moet in evenwicht blijven. Bij toename van niet-vluchtige zuren (laktaat, ketonen, fosfaten etc) zal het HCO_3^- dalen en wordt het niveau van de bloedbufferlijn lager. Bij verlies van zuur (meestal chloride Cl^-) of bij toevoer van extra base stijgt het HCO_3^- en ligt de bloedbufferlijn op een hoger niveau.

Anion-gap

Een globale methode om een mogelijke metabole verandering vast te stellen is de berekening van de "anion-gap". Wanneer natrium, chloor en bicarbonaat in het bloed zijn gemeten en de overige kationen en anionen wegens hun relatief lage concentratie verwaarloosd wordt, wordt er een verschil berekend tussen de kation en anion concentratie van 7 – 15 mmol/l. Hierbij is de anion-gap dus: $([Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]))$. De aanwezigheid van een hoge concentratie van een onbekend zuur verraadt zich door een toename van deze anion-gap, omdat bij een gelijke kationconcentratie het vreemde zuur Cl^- en HCO_3^- gedeeltelijk uit het evenwicht verdringt.

Elke verandering van het zuur/base evenwicht heeft invloed op alle buffersystemen van het lichaam. Hierdoor is het mogelijk om afwijkingen van het zuur/base evenwicht aan één buffersysteem af te leiden. Bij de bloedgasanalyse wordt daarom alleen de carbonzuur/bicarbonaat buffer gebruikt.

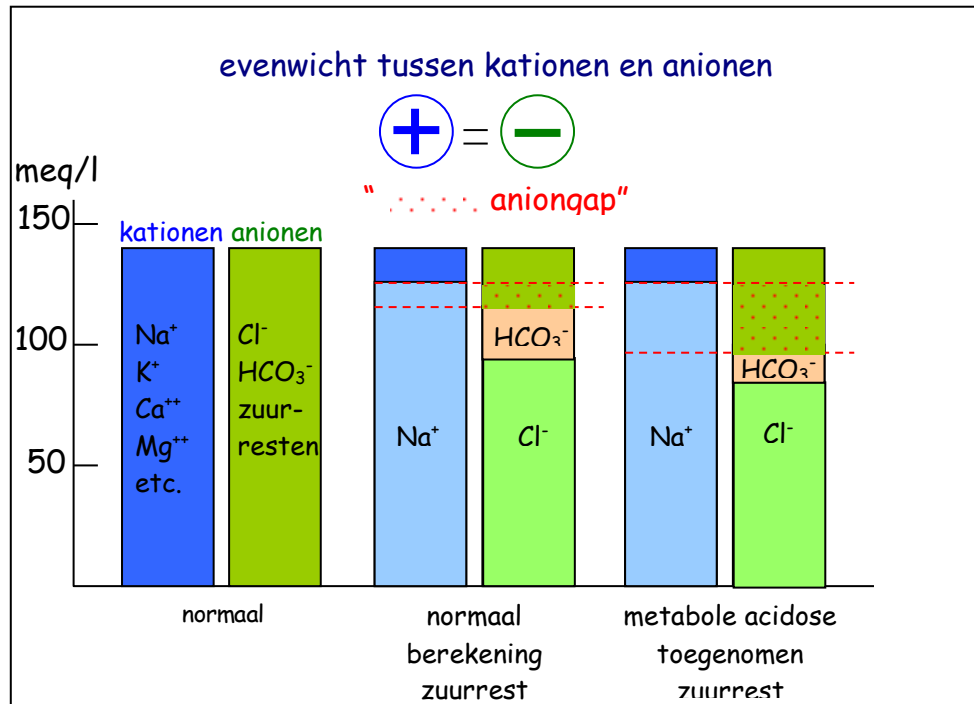


Fig. 37.

De aniongap geeft aan of er toename bestaat van niet-vluchtig zuur.

Het lab heeft het kwantitatief belangrijkste kation natrium en anion chloor bepaald en bicarbonaat berekend bij de bloedgasanalyse. De berekening van de aniongap is: $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = \text{aniongap}$ (normaal ca. 12 meq/l).

Acidemie en alkalemie

Bij een pH lager dan 7,35 is het bloed werkelijk te zuur en is er sprake van een *acidemie* en boven 7,45 te basisch dus een *alkalemie*.

Let op: de pH beschrijft de zuurgraad of wel de $[H^+]$ -concentratie. Omdat de pH de negatieve logaritme uit de $[H^+]$ -concentratie is, duidt een lage pH op een hoge zuurgraad dus bij een hoge $[H^+]$ -concentratie.

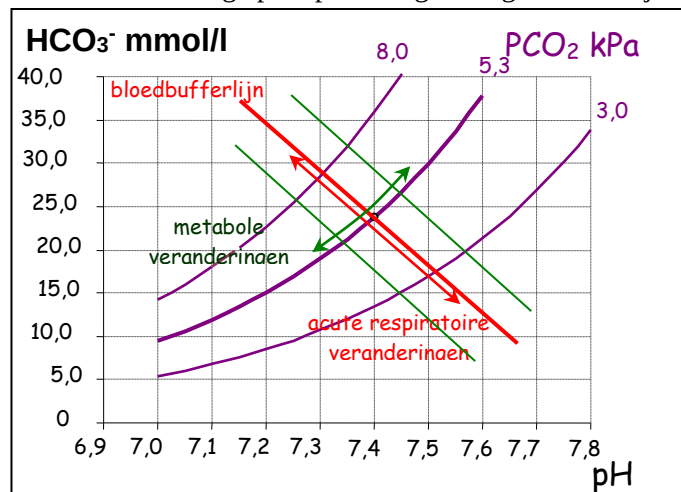


Fig. 37

Acute respiratoire veranderingen volgen de bloedbufferlijn

Bij metabole veranderingen komt de bloedbufferlijn op een ander niveau te liggen.

Respiratoire acidose

Bij een respiratoire stoornis ligt het primaire defect in de ventilatie. Onvoldoende ventilatie leidt tot CO_2 stapeling. Het reactie-evenwicht tussen CO_2 en H_2O en het carbonzuur verschuift naar het gedissocieerde H^+ en HCO_3^- . De pH daalt en het bicarbonaat stijgt. Er treedt dus een verzuring op. De totale buffercapaciteit van bloed (zie de bloedbufferlijn) voorkomt een al te sterke daling van de pH. Deze buffers worden gevormd door de combinatie van carbonzuur/bicarbonaat en de overige zwakke zuren in het bloed, het weefsel- en het intracellulaire vocht. Dit zijn oa. sulfaten en fosfaten maar ook eiwitten waaronder hemoglobine. In kwantitatieve zin zijn de op zich zwakke buffers van het hemoglobine en de plasma-eiwitten het belangrijkste omdat ze een relatief hoge concentratie in het bloed hebben. Het hemoglobine- en eiwitgehalte bepaalt de hellingshoek van de bloedbufferlijn (meer eiwit en een hoger Hb geeft een steilere lijn en dus minder pH verandering bij afwijkende ventilatie).

Metabole compensatie

Voor optimale vitale functies moet de pH binnen nauwe grenzen blijven. Wanneer de respiratoire afwijking blijft voortbestaan en de Pa,CO_2 verhoogd blijft, wordt het verstoorde zuur/base evenwicht aangepast door toename van HCO_3^- bij respiratoire verzuring. Dit is mogelijk door de metabole functie aan te passen aan de aanmaak van HCO_3^- in erythrocyten en niertubuluscellen en de regulatie van de HCO_3^- -uitscheiding of terugresorptie door de nieren. Bij hyperventilatie treden deze processen in omgekeerde richting op. Deze metabole compensatie verloopt langzaam en wordt pas na uren in het zuur/base evenwicht zichtbaar.

In geval van *respiratoire insufficiëntie* wordt de pH-daling door de CO_2 -retentie ($\text{PCO}_2 > 6,0$ kPa) dus geleidelijk gecompenseerd door een toename van het HCO_3^- . De bloedbufferlijn komt op een hoger niveau te liggen en de pH zal daardoor minder dalen en in een veiliger range blijven.

De klinische toestand van verzuring wordt acidose genoemd. Hierbij kan de werkelijke acidemie ($\text{pH} < 7,35$) door metabole compensatie vrijwel opgeheven zijn.

Voorbeeld:

Door onvoldoende ventilatie stijgt de Pa,CO_2 van normaal 5,3 kPa naar 8,0 kPa. Wanneer deze respiratoire insufficiëntie enige dagen blijft voortbestaan ontstaan geleidelijk de hieronder in de tabel gegeven veranderingen in het zuur/base evenwicht:

	normaal	acute CO_2 -retentie	metabole compensatie
Pa,CO_2	5,3 kPa	8,0 kPa	8,0 kPa
pH	7,40	7,29	7,37
HCO_3^-	24,3 mmol/l	28,5 mmol/l	34,3 mmol/l
Base Excess (BE)	+0,3 mmol/l	+0,7 mmol/l	+7,4 mmol/l

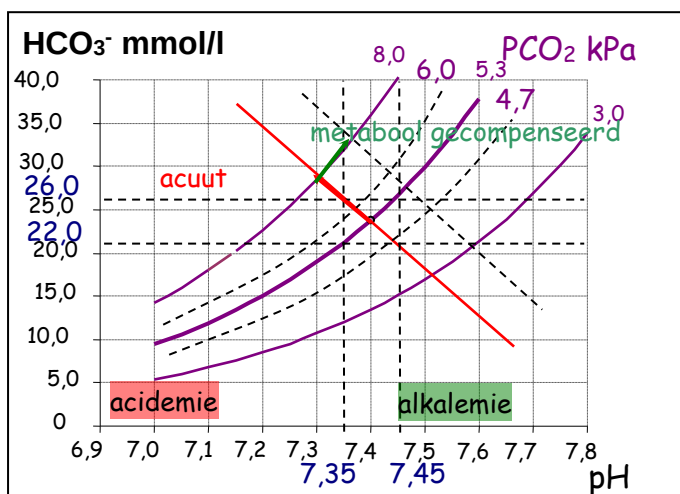


Fig. 37

Acute respiratoire acidose met metabole compensatie.

De onderbroken lijnen zijn de grenzen van normaal

De acute ontregeling volgt de bloedbufferlijn. Bij de metabole compensatie verschuift deze lijn naar een hoger niveau.

Base excess (BE)

Door de logaritmische relaties tussen de variabelen in de vergelijking van Henderson-Hasselbalch is het niet goed mogelijk in één oogopslag te zien of er sprake is van een metabole verandering. Een hulpmiddel hierbij is gebruik te maken van het base excess (BE). Dit is een berekende, afgeleide waarde die aangeeft hoeveel zuur of base nodig is om in het bloedmonster de pH naar 7,40 te brengen. Van tevoren is de PCO_2 terug gebracht tot de normale waarde van 5,3 kPa, waarmee een respiratoire oorzaak van een verstoord evenwicht is uitgesloten. In geval van alkalisering is hiervoor zuur nodig en bestaat er een base overschot en in geval van verzuring is er een base deficit en is er base nodig. Dit laatste wordt met een negatieve waarde van het BE weergegeven. Normaal ligt het BE tussen + en - 3,0 mmol/l. Vroeger werd het BE in een nomogram afgelezen, tegenwoordig wordt het met de software van de bloedgasanalysator berekend.

Metabole acidose

Wanneer er een overmaat aan niet-vluchtig zuur wordt geproduceerd of ingenomen, ontstaat er een metabole acidose. Voorbeelden zijn laktaatacidose bij zware inspanning (verzuring bij atleten) of bij leverfalen, ketonlichamen bij onregelde diabetes mellitus, fosfaten en sulfaten bij nierinsufficiëntie en vergiftiging met salicylaten. De toename van de concentratie van deze zuurrest leidt tot een daling van het HCO_3^- , omdat er een evenwicht tussen anionen en kationen moet blijven bestaan. Hierdoor verschuift de bloedbufferlijn naar een lager bicarbonaat-niveau. Bij de berekening van het base excess wordt een negatieve waarde gevonden, omdat er een base deficit is ontstaan. Bij goed functionerende longen treedt onmiddellijk een respiratoire compensatie op door de sterke gevoeligheid van het ademcentrum voor pH veranderingen, waar ten gevolge van een dalende pH hyperventilatie optreedt.

Het gelijktijdig bestaan van twee of meer verschillende oorzaken van ontregeling van het zuur-base evenwicht is moeilijker te herkennen omdat deze verstoringen elkaar kunnen tegenwerken. (bijv. chronische respiratoire acidose met acute metabole acidose)

Voor een juiste interpretatie van de arteriële waarden zijn daarom klinische gegevens onmisbaar.

Voorbeeld van een metabole acidose waarbij circa 17 mmol/l niet vluchtig zuur in het bloed is verschenen:

	normaal	toename niet-vluchtig zuur
Pa,CO_2	5,3 kPa	3,0 kPa
pH	7,40	7,2
HCO_3^-	24,3 mmol/l	8,7 mmol/l
Base Excess (BE)	+0,3 mmol/l	-17,4 mmol/l

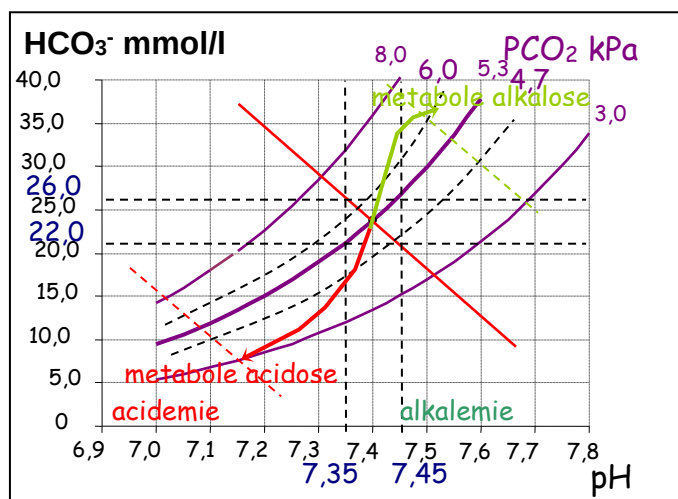


Fig. 38

Metabole acidose wordt onmiddellijk respiratoir gecompenseerd.

Door toename ventilatie daalt de PCO_2 en is de pH daling minder sterk.

Metabole alkalose geeft remming ventilatie met stijging PCO_2 .

Respiratoire en metabole alkalose

Respiratoir Bij hyperventileren en een daling van de Pa,CO_2 zijn de veranderingen vergelijkbaar met de respiratoire acidose maar nu in omgekeerde richting. Bij chronische pulmonale, cardiale of neurologische aandoeningen kan het hyperventileren zolang blijven bestaan dat er metabole compensatie met een base deficit optreedt.

Metabool Verlies van zuur door overmatig braken of maaghevelen zonder dat er extra chloor wordt toegediend en inname van te veel alkalische stoffen (antacida, bicarbonaat infuus) leidt tot een metabole alkalose. De respiratoire compensatie treedt op doordat bij een stijgende pH een deel van de ademprikkeling wegvalt.

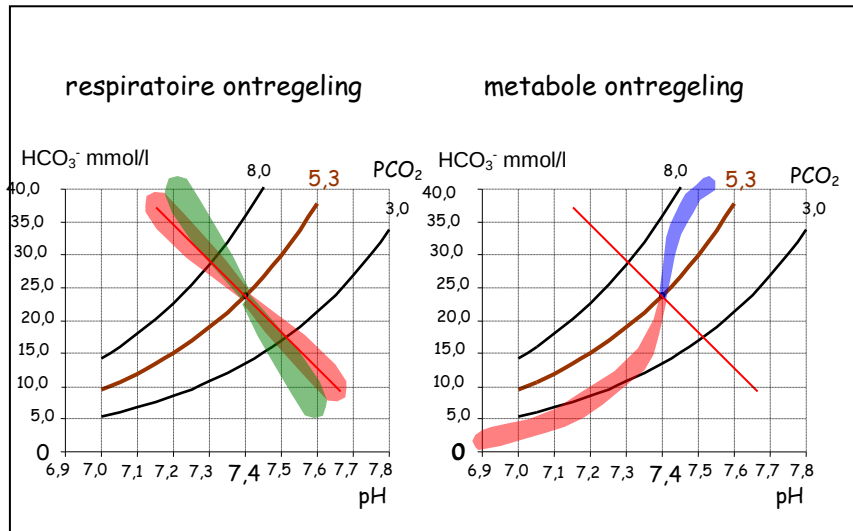


Fig. 41.

Gebied met acute en metabool gecompenseerde respiratoir acidose en alkalose.

Gebied met metabole acidose en alkalose

Beoordeling arteriële bloedgaswaarden

Het hieronder afgebeelde schema kan als hulpmiddel gebruikt worden bij het systematisch beschrijven van de uitkomsten van het zuur-base evenwicht bij de bloedgasanalyse.

diagnostische strategie

	acidose			alkalose		
pH	<7,35 (acidemie)			>7,35 (alkalemie)		
PCO ₂ kPa	<4,7 >6,0 metabole acidose respiratoire compensatie respiratoire acidose hypoventilatie			<4,7 >6,0 respiratoire alkalose hyperventilatie metabole alkalose respiratoire compensatie		
BE mmol/l	<-3 >-3, <+3 >+3 metabole acidose acuut metabole compensatie chronisch			<-3 >-3, <+3 >+3 chronisch metabole compensatie acuut metabole alkalose		

- door compensatie verschuift de pH in de richting van normaal
- bij longaandoeningen lage PO₂ en toegenomen A-a verschil voor O₂
- probleem is een gecombineerde stoornis met tegengesteld effect

Belangrijk is de grenzen van de normale waarden van pH, PCO₂ en BE te kennen.

In het rode kader worden de afwijkingen bij verzuring weergegeven en in het blauwe die bij te alkalisch bloed. De waarden van de pH zijn bepalend voor te zuur of te alkalisch bloed. Door compensatiemechanismen kan bij acidose of alkalose de pH nog of weer in het normale gebied liggen. Het onderscheid tussen respiratoire en metabole mechanismen is aan respectievelijk de PCO₂ en het BE af te lezen.

Het actueel bicarbonaat [HCO₃⁻] wordt zowel door respiratoire als metabole ontregelingen bepaald.

Verhoogd bicarbonaat (> 26 mmol/l):

- onvoldoende ventilatie (verhoogde PCO₂)
- verhoogde inname van bicarbonaat (infuus!)
- verlies van zuur (braken, maaghevelen)

Verlaagd bicarbonaat (< 22 mmol/l):

- hyperventilatie
- toegenomen productie niet-vluchtig zuur (laktaat, ketonen etc.)
- verlies van alkali (diaree)

Wanneer er gelijktijdig een respiratoire en metabole ontregeling bestaan is de juiste beoordeling alleen mogelijk aan de hand van klinische gegevens en verder klinisch chemisch onderzoek.

Voorbeeld:

Een patiënt met een chronische respiratoire acidose door respiratoire insufficiëntie heeft een verhoogde PCO₂ en een verhoogd bicarbonaat. Wanneer er forward failure optreedt waardoor laktaat acidose ontstaat, zal het bicarbonaat weer normaal worden. De toegenomen prikkel van de ademhaling door de verzuring zal door de slechte toestand van de longen niet geëffectueerd kunnen worden zodat de PCO₂ maar weinig kan dalen.

Ademregulatie

De motorische impulsen voor de ademhaling worden door de ademcentra die gelegen zijn in de hersenstam en het verlengde merg, gegenereerd. Bepaalde neuronen in de ademcentra hebben een automatisme als ritmegenerator. Via verschillende aanvoerende (afferente) wegen worden signalen ontvangen die ademfrequentie, ademdiepte en adempatroon bijsturen. De motorische prikkels worden via efferente banen van het ruggemerg en de perifere motorische zenuwen naar de ademhalingspiers verzonden.

De ademcentra staan onder invloed van:

aard van de prikkel	lokalisatie	reageert op
chemosensoren perifeer centraal	aortaboog, carotis bifurcatie verlengde merg bodem 4 ^e ventrikel	PCO ₂ ↑, pH ↓, PO ₂ ↓ PCO ₂ ↑
mechanosensoren via de nervus vagus	long, luchtwegen, thoraxwand longcirculatie	irritatie, rek, temperatuur rek pulmonale bloeddruk
proprioceptieve systeem	spierspoeltjes, pezen	verkorting spiervezel, rek
willekeurig	cortex cerebri direct naar ademhalingsspieren	bewuste beïnvloeding

Terugkoppeling

Bij de meeste regulatiesystemen in het lichaam speelt terugkoppeling een sturende rol.

Onderscheiden wordt een *regulerend systeem* met *sensoren* en een *geregeld systeem* met het *effectororgaan*.

Het respiratoire systeem is de effector die zorg draagt voor de excretie van CO₂, wat indirect de pH beïnvloedt en voor de opname van O₂.

De chemosensoren detecteren de veranderingen van PCO₂, pH en PO₂. Stijging van de PCO₂ met de daarvan afhankelijke daling van de pH en de daling van de PO₂ vormen een stimulatie van de ademcentra resulterend in een toename van de ventilatie. Door dit effect zal de PCO₂ dalen en de pH en PO₂ stijgen waardoor de ventilatie weer afneemt.

De neurogene reflexen beïnvloeden de ademcyclus door aanpassing van de tijdsduur van in- en uitademing. Ze spelen een rol bij het gevoel van kortademigheid.

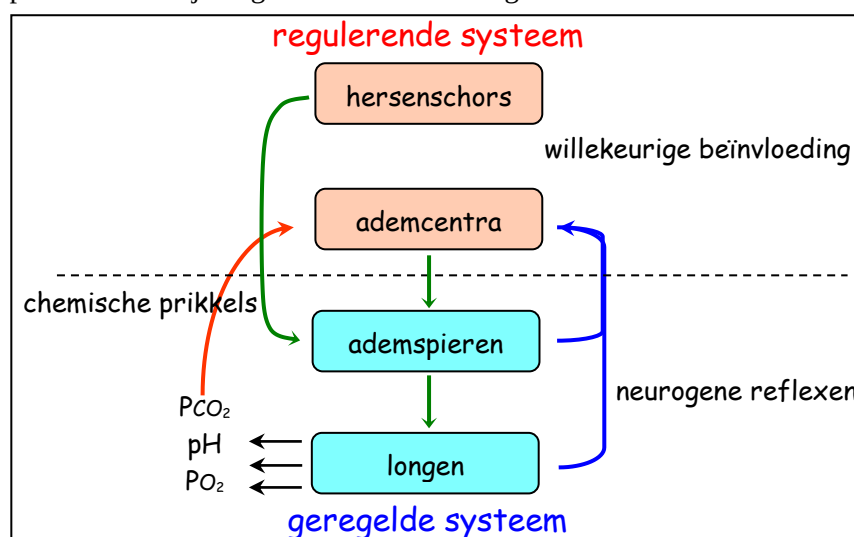


Fig. 42.

Terugkoppeling bij de ademregulatie.

Het regulerende systeem kent drie verschillende wegen:

-chemisch, -mechanisch, -willekeurig

Het verschil tussen het gereguleerde systeem en het regelende systeem is dat in het gereguleerde systeem de ventilatie stijgt bij een toenemende PCO_2 en dat in het geregelde systeem een toenemende ventilatie tot een dalende PCO_2 leidt.

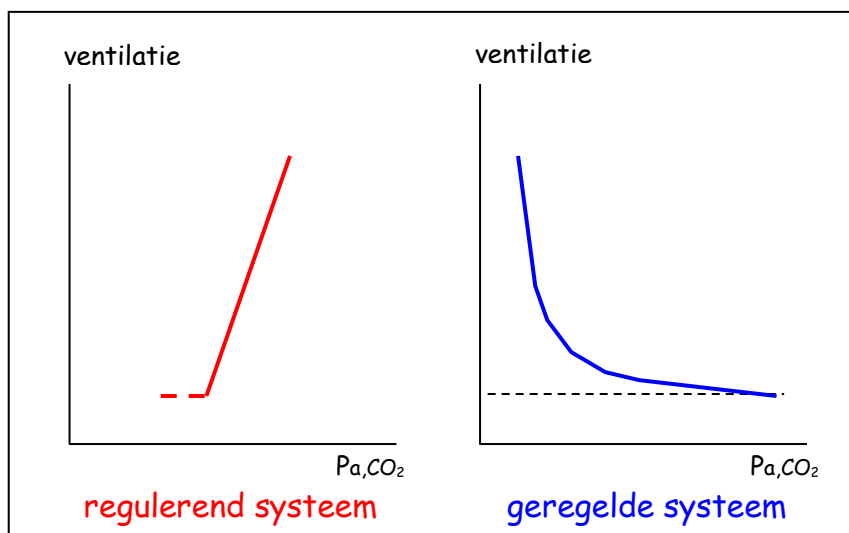


Fig. 43.

Relatie tussen CO_2 en ventilatie.

In het regulerende systeem leidt een toename van de CO_2 in het bloed tot toename van de ventilatie.

In het geregelde systeem geeft een toename van de ventilatie een daling van de CO_2 .

Centrale en perifere chemosensoren

Centrale chemoreceptoren zijn in de bodem van de vierde hersenventrikel en worden omgeven door de liquor cerebrospinalis. Deze receptoren zijn alleen gevoelig voor H^+ -veranderingen. De bloed-hersenbarrière is echter alleen doorgankelijk voor CO_2 en niet voor de elektrisch geladen ionen H^+ en HCO_3^- . Via de vorming van carbonzuur dat gedeeltelijk dissocieert in H^+ en bicarbonaat wordt de CO_2 -stijging aan de receptor als $[\text{H}^+]$ -stijging doorgegeven. De liquor bevat geen hemoglobinen en eiwit waardoor de buffercapaciteit veel lager is dan die van bloed en waardoor de gevoeligheid voor de $[\text{H}^+]$ -veranderingen aan de receptoren toeneemt.

Bij langdurige respiratoir falen stijgt door de metabole compensatie van de respiratoire acidose het bicarbonaat ook in de liquor. Het gevolg is een afname van de gevoeligheid van de ademhaling voor de CO_2 -stijging.

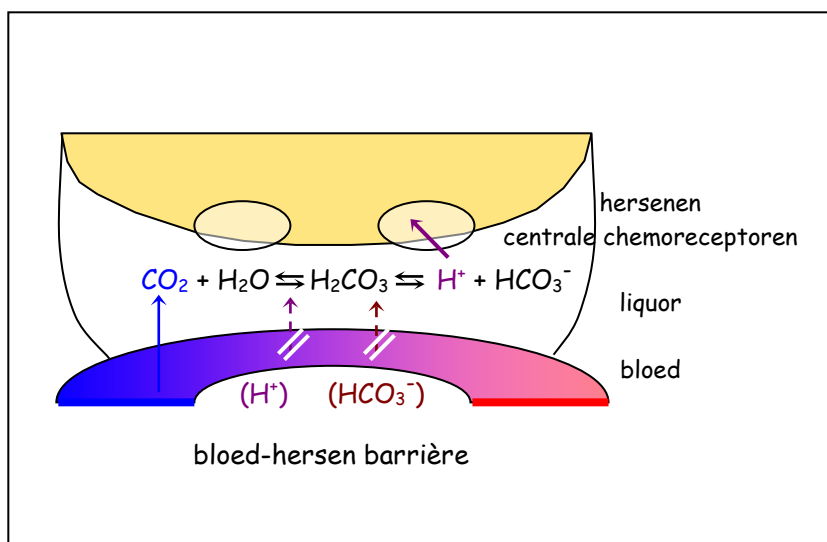


Fig. 44.

De bloed-hersen barrière is ondoorgankelijk voor ionen (H^+) en (HCO_3^-)
De centrale chemoreceptoren zijn alleen gevoelig voor H^+ veranderingen.
Het H^+ -transport via de liquor loopt via de vorming van carbonzuur, dat gedeeltelijk dissocieert in H^+ en HCO_3^-

Perifere chemoreceptoren zijn zeer centraal in de arteriële circulatie gelegen (aortaboog en aae. carotes) en worden sterk doorbloed. Hierdoor kan de respons op veranderingen van de ventilatie zeer snel verlopen. Deze receptoren zijn zowel gevoelig voor CO_2 en H^+ als voor daling van de PO_2 . De zuurstofgevoeligheid is vooral afhankelijk van een stijgende PCO_2 .

Het meten van de gevoeligheid van het ademcentrum.

De directe activiteit van de ademcentra wordt gevormd door de elektrische actiepotentialen in de efferente motorische zenuwen die aanleiding geven tot elektromechanische activiteit in de ademhalingspijpen zelf. Door de anatomische ligging van de ademcentra en de nervus phrenicus zijn bij mensen de actiepotentialen technisch moeilijk reproduceerbaar te meten. De output van de effectororganen wordt door afwijkingen van luchtwegen, longweefsel, thoraxwand en bij de verschillende longafwijkingen en neuromusculaire aandoeningen negatief beïnvloed. Dus onvoldoende respons van de ventilatie op een prikkel mag niet altijd geïnterpreteerd worden als een tekortschieten van de ademregulatie in het zenuwstelsel, omdat een belemmerd ventilatie apparaat niet voldoende op een toenemende adem prikkel kan reageren..

Praktisch toegepaste methoden voor de beoordeling van de ademregulatie bij mensen zijn:

- CO_2 -rebreathing - Analyse van de V_T/T_I - meten van de $P_{0,1}$

CO_2 -rebreathing

Door de CO_2 -absorber (sodalime) uit een gesloten longfunctiesysteem weg te laten en te zorgen voor voldoende O_2 in het systeem kan een proefpersoon aan de afgesloten ruimte heen-en-weer ademen (*rebreathing*). De uitgeademde CO_2 doet de CO_2 -concentratie in de in te ademen lucht geleidelijk stijgen.. Het ademminuutvolume wordt met de spirometer gemeten en de PI,CO_2 wordt met een capnograaf bepaald. In een X-Y diagram wordt de ventilatie tegen de PCO_2 uitgezet. Deze relatie vormt een rechte lijn. Hoe steiler de hellingshoek van de lijn en hoe verder naar links verschoven des te sterker is de adem prikkel. Nadeel is dat bij aandoeningen die een mechanische beperking geven van de maximale ventilatoire capaciteit altijd een te lage adem prikkel wordt gemeten.

Analyse V_T/T_I .

Wanneer met een gevoelige pneumotachograaf het spirogram van één ademcyclus wordt geregistreerd kan daarin het volume van de inspiratoire teug en de inspiratie tijd worden gemeten. Hoe sterker de adem prikkel des te groter is het teugvolume (V_T) en des te korter is de inspiratie tijd. De V_T/T_I -ratio is groter naarmate de adem prikkel sterker is. Deze parameter is wat minder afhankelijk van het functioneren van het effectororgaan met name bij expiratoire obstructieve stoornissen

$P_{0,1}$ meting

De $P_{0,1}$ is de druk in het mondstuk gemeten precies 0,1 seconde nadat aan het begin van een rustige inademing een klepje in het mondstuk wordt afgesloten en waarvan de proefpersoon zich niet bewust is. Bij een toegenomen adem prikkel zal deze druk sterker negatief zijn. De methode wordt wel toegepast bij het beoordelen of een beademde patiënt van de ventilator onttrokken kan worden.

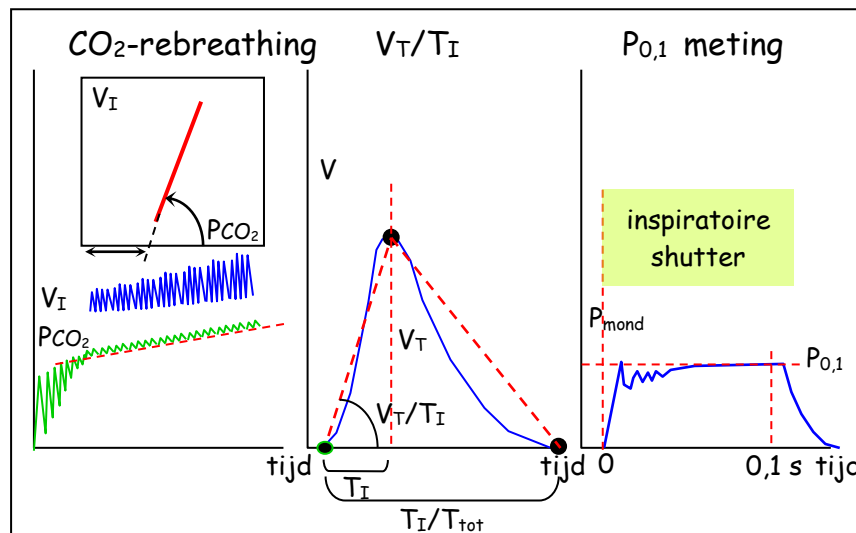


Fig. 45.

Drie methoden om de sterkte van de adem prikkel te meten

- rebreathing meet de chemosensitiviteit voor CO_2
- V_T/T_I meet het mechanische effect op de inspiratoire ademteug
- $P_{0,1}$ meet onbewust de spierkracht die tijdens de inademing wordt gegenereerd

van

Ontregeling
de ademhaling

Verminderde ademprikkel

Een vermindering van de ademprikkel treedt op bij remming van het ademcentrum door verschillende toxische stoffen en geneesmiddelen. Vooral de sedativa uit de groep van de opiaten en de barbituraten hebben een remmend effect op de ademhaling. Onderkoeling en een te lage stofwisseling (hypothyreoidie) doen de prikkels vanuit het ademcentrum afnemen. Bij alkalose verminderen de prikkels door de lage H^+ -concentratie.

Bij patiënten met een chronische respiratoire acidose ontstaat geleidelijk een hogere concentratie bicarbonaat in de liquor cerebrospinalis. Hierdoor neemt de gevoeligheid voor CO_2 af. De chemische ademregulatie wordt daardoor vooral afhankelijk van een daling van de PO_2 via de perifere chemosensoren. Wanneer deze patiënten extra zuurstof toegediend krijgen valt de prikkel van de lage O_2 weg en zal de ademdepressie de PCO_2 verder doen stijgen. Er ontstaat een hypercapnisch coma waaraan de patiënt kan overlijden. Deze zg. *hypoxic drive* maakt het noodzakelijk deze patiënten zo'n gering mogelijke hoeveelheid O_2 toe te dienen en de arteriële bloedgassen regelmatig te controleren.

apneu

Gedurende de slaap neemt de ademprikkel af, waardoor de PCO_2 iets stijgt. Wanneer de ademhaling langer dan 20 seconden stopt, spreken wij van een apneu. Een *centrale apneu* wordt veroorzaakt door een storing in het ritme van het ademcentrum. Veel frequenter komt tijdens de slaap de *obstructieve apneu* voor ten gevolge van het verminderen van de spanning in de spieren van de neus-keelholte waardoor de tongbasis naar achteren zakt en de hoge luchtwegen afsluit (snurken). Door het stokken van de ademhaling ontstaat hypoxemie en een oppervlakkige onrustig slaappatroon waardoor veel lichamelijke en geestelijke klachten kunnen ontstaan

Toegenomen ademprikkel

Via de chemosensoren wordt de ademhaling gestimuleerd bij een stijgende PCO_2 en een dalende pH. Hypoxemie vormt vooral een prikkel wanneer de PCO_2 gelijktijdig stijgt.

Bij prikkeling van de verschillende vagus receptoren stijgt de ventilatie. Voorbeelden zijn inademen van prikkelende gassen, mechanische prikkels door rekking van de longstructuren en de ademhalingsspieren (hyperinflatie bij een exacerbatie van COPD en astma) en door een verhoogde bloeddruk in de longcirculatie zoals bij decompensatio cordis en longemboli.

Koorts en een verhoogde stofwisseling vormen eveneens extra ademstimuli.

Symbolen en natuurkundige wetten bij de fysiologie van de ademhaling

Symbolen

Bij de beschrijving van het gastransport worden verschillende grootheden gebruikt:

Grootheid	symbool	ASI-eenheid	oude eenheid	ASI > oud
Fractie	F	dimensieloos	%	x 100
Partiële spanning	P	kPa	mmHg	x 7,5
Content / Gehalte	C	mmol/l	vol%	x 2,24
O ₂ -saturatie	S	dimensieloos	%	x 100
Volume gas	V	L		
Volume bloed	Q	L		

- De gasfractie beschrijft de verhouding van een volume gas ten opzichte van het totale volume van een gasmengsel. (voorbeeld: 10 liter lucht met daarin 2,1 liter O₂ heeft een FO₂ van $2,1/10 = 0,21$)
- De partiële gasspanning is de druk die het betreffende gas in een gasmengsel inneemt. (voorbeeld: de PO₂ in droge lucht met een FO₂ van 0,21 bij een druk van 103,3 kPa bedraagt $(0,21 \times 103,3) = 21,7$ kPa).
- De gascontent of het gasgehalte is de concentratie van het gas in een gasmengsel of een vloeistof. (voorbeeld: normaal bevat arteriële bloed circa 9,5 mmol/l O₂ of in oude eenheden 21,3 vol%, dat is 21,3 ml/100 ml).
- De O₂-saturatie beschrijft de verhouding van het Hb dat O₂ gebonden heeft ten opzichte van het totaal van O₂-gebonden en –gereduceerd Hb. (voorbeeld: bij een saturatie van 0,95 is de verhouding 95 HbO₂ tot 100 (HbO₂ + Hb)).

De notatie van deze grootheden bestaat uit het symbool van de grootheid gevolgd door de anatomische locatie van de grootheid in het respiratoire systeem gevolgd door een komma waarna het chemische symbool van het gas.

De locaties in de gascompartimenten hebben een hoofdletter en in het bloed een kleine letter.

bloedfase		gasfase	
Locatie	symbool	locatie	symbool
Arteriële	a	Inademingslucht	I
Veneus	v	Uitademingslucht	E
Capillair	c	dode ruimte	D
Weefsel	t	alveolaire ruimte	A

Een streepje boven de locatie duidt op een gemengd monster in geval van een niet homogene gassamenstelling van het compartiment.

Een accent wijst op een locatie aan het einde van een compartiment waarin de waarde door het continue proces van gastransport van begin tot eind verandert.

Een punt boven V en Q duidt de volumestroom in de tijd aan met de eenheid l.min⁻¹.

Voorbeelden:

P_{a,O_2}	arteriële zuurstofspanning
P_{A,CO_2}	alveolaire koolzuurspanning
$P_{\bar{v},O_2}$	gemengd veneuze zuurstofspanning
P_{c',O_2}	eindcapillaire zuurstofspanning
C_{a,O_2}	arteriële zuurstofgehalte
F_{I,O_2}	inspiratoire zuurstoffractie
F_{D,CO_2}	kolzuurfractie in de dode ruimte
$\dot{V} O_2$	zuurstoftransport
$\dot{Q}$	hartminuutvolume

Natuurkundige wetten en vergelijkingen

Algemene gaswet:

Voor een massa gas geldt dat het product van druk en volume gedeeld door de absolute temperatuur constant is.

$$\frac{P \cdot V}{T} = \text{constant}$$

Wet van Boyle:

Afgeleid van de algemene gaswet is de wet van Boyle die stelt, dat voor een zelfde massa gas bij een constante temperatuur het product van druk en volume gelijk blijft.

$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2 \text{ als } T = \text{constant}$$

Wet van Dalton:

De partiële gasspanning van een gas in een gasmengsel is de druk die dat gas in hetzelfde volume zou innemen wanneer er geen andere gassen aanwezig zouden zijn.

$$P_{\text{gas}} = P \times F_{\text{gas}}$$

Dit betekent dat de totale spanning van het gasmengsel in dat volume de som is van de partiële gasspanningen van alle gassen in dat mengsel.

$$P_{\text{totaal}} = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

Voor zowel het luchtmengsel in de lichaamscompartimenten en het bloed geldt:

$$P_B - P_{H_2O} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{\text{rest}}$$

P_{rest} is de som van gassen die in minimale concentraties in lucht voorkomen. Als bijdrage aan de totale luchtdruk is deze te verwaarlozen.

$$P_{I,O_2} = F_{I,O_2} \times (P_B - P_{H_2O}) \text{ berekenen van de partiële spanning uit de gasfractie en de barometerstand}$$

Waterdamp gedraagt zich niet als een gas doordat het in de vloeistoffase over kan gaan (condensatie). De waterdampspanning (P_{H_2O}) is afhankelijk van de temperatuur en de relatieve vochtigheid. Bij de lichaamstemperatuur van 37 °C en volledige verzadiging (100% relatieve vochtigheid) bedraagt deze 6,3 kPa.

De dampspanning bij andere temperaturen moet in een tabel opgezocht worden.

temp °C	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	36	37	39	41
PH ₂ O kPa	1,71	1,94	2,20	2,49	2,81	3,17	3,57	4,01	4,49	5,03	5,94	5,94	6,28	6,99	7,78

ATPS, BTPS, STPD:

Het volume van een massa lucht is dus afhankelijk van de temperatuur en de waterdampspanning. In de ademhalingsfysiologie hebben we te maken met omgevingscondities met volledige verzadiging met waterdamp (Ambient Temperature Pressure Saturated; ATPS) zoals in een longfunctie- of beademingsapparaat heerst en de condities in het lichaam bij lichaamstemperatuur en volledige verzadiging met waterdamp (Body Temperature Pressure Saturated; BTPS). Wanneer in de omgevingslucht geen volledige verzadiging met waterdamp is, moet de dampspanning gecorrigeerd worden voor de relatieve vochtigheid. (ATP)

Bij de beschrijving van het gastransport en de biochemische reacties van de stofwisseling worden de gasvolumes opgegeven voor standaardcondities; te weten 760 mmHg (101,3 kPa), 0°C (273°K) droog (Standard Pressure Temperature Dry; STPD). 1 mol gas = 22,4 l STPD.

Voorbeeld omrekenen van ATPS naar BTPS, en STPD :

5 liter lucht in ATPS: barometerstand 102,7 kPa, kamertemperatuur 20° C, waarbij de dampspanning 2,34 kPa is. relatieve vochtigheid 40%. (dus eigenlijk ATP omdat hier geen waterdampverzadiging is)

$$\frac{P_1 \cdot V_1}{T_1} = \frac{P_2 \cdot V_2}{T_2} \text{ dan is } V_2 = \frac{P_1}{T_1} \cdot \frac{T_2}{P_2} \cdot V_1$$
$$V_{BTPS} = \frac{102,7 - (2,34 \times 0,40)}{293} \times \frac{310}{102,7 - 6,3} \times 5 = 5,28 \text{ l}$$
$$V_{STPD} = \frac{102,7 - (2,34 \times 0,40)}{293} \times \frac{273}{101,3} \times 5 = 4,68 \text{ l}$$

Fysiologische vergelijkingen

Volume O₂: is het product van de O₂-fractie en het volume van het gasmengsel. $\dot{V}_{E,O_2} = F_{E,O_2} \times \dot{V}_E$

Massa O₂: is het aantal mmol O₂, te berekenen uit het feit dat 1 mol gas altijd een volume van

22,4 l STPD heeft. vb.: $\dot{V}_{O_2}$ van 3 l.min⁻¹ STPD = $\frac{3}{22,4} = 0,13 \text{ mmol.min}^{-1}$

Wet van Henry:

De hoeveelheid -dus het gehalte- opgelost gas in vloeistof (bijvoorbeeld bloedplasma) is evenredig aan de partiële spanning van dat gas en zijn oplosbaarheidscoëfficiënt (α). $C_{\text{gas}} = \alpha \times P_{\text{gas}}$

NB. In vol bloed wordt het O₂- en CO₂-gehalte vooral door binding aan het Hb en voor CO₂ ook in de vorm van bicarbonaat bepaald.

Gas	O ₂	CO ₂	N ₂
oplosbaarheidscoëfficiënt 37°C mmol.l ⁻¹ .kPa	0,01	0,225	0,006

Voorbeeld: In één liter bloed met een PO₂ van 12,5 kPa en een PCO₂ van 5,3 kPa is:

12,5 x 0,01 = 0,125 mmol O₂ en 5,3 x 0,225 = 1,19 mmol CO₂ opgelost. In oude eenheden:

= 0,125 x 22,4 = 2,8 ml/l STPD O₂ (= 0,28 vol%) en 1,19 x 22,4 = 26,7 ml/l (2,67 vol%) CO₂.

Fysiologische vergelijkingen

Luchtwegweerstand afgeleid van de wet van Ohm ($V = I.R \sim dP = V'.R$) $R_{\text{aw}} = \frac{dP}{\dot{V}} \text{ kPa.l}^{-1} \text{ s}$

De luchtstroomsnelheid is evenredig aan de drukgradiënt en omgekeerd evenredig de weerstand:

Wet van Poiseuille $R = dP \frac{8\eta l}{\pi r^4}$

De weerstand in een ideale buis is evenredig aan de lengte (l) en de viscositeit (η) van de stof die er doorheen stroomt en omgekeerd evenredig aan de 4^e macht van de straal (r) van de buis

Longcompliance $C^{\text{tot}} = \frac{q_b}{q_A} l Y_b \alpha_{-1}$ $E^{\text{tot}} = \frac{q_A}{q_b} K_b \alpha_{-1}$

De compliance is de volumeverandering per eenheid drukverandering.

De elasticiteit (E) is de reciproke waarde van de compliance (C)

De wet van Laplace beschrijft de relatie tussen druk in een gasbel en de

oppervlaktespanning en de afmeting van die gasbel met een wand van vloeistof. $P = \frac{2T}{r}$

Combinaties van longvolumes

TLC = IRV + V_T + ERV + RV

VC = IC + ERVVC = TLC – RV

Alveolaire gasvergelijking

$$P_{A,O_2} = P_{I,O_2} - \frac{P_{a,CO_2}}{R}$$

Dode ruimte: Vergelijking van Bohr

$$V_D = \frac{P_{a,CO_2} - P_{E,CO_2}}{P_{a,CO_2}} \times V_T$$

De vergelijking waarin P_{a,CO₂} in de teller en noemer is gesubstitueerd geldt voor de fysiologische dode ruimte en die met P_{A,CO₂} voor de anatomische dode ruimte.

$$\dot{V}_{\text{gas}} = D_{\text{gas}} \times \frac{A}{T} \times dP \text{ mmol.min}^{-1} \quad D_{\text{gas}} = \frac{\text{sol}}{MW}$$

Gasdiffusie

A = oppervlak, T = lengte diffusieweg, D_{gas} = de diffusieconstante van het gas met sol = oplosbaarheid en MW = molekuulgewicht en dP = het drukverschil aan weerszijden van het diffusievlak

Cardiac output volgens Fick

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \times (C_{a,O_2} - C_{\bar{v},O_2}) \text{ mmol.min}^{-1} \quad \dot{Q} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{a,O_2} - C_{\bar{v},O_2}} \text{ l.min}^{-1}$$

$$O_2 - \text{gehalte} : Hb \times HbO_2\% + \alpha \times PO_2 \quad \text{mmol L}^{-1}$$

$$O_2\text{saturatie} : \frac{HbO_2}{HbO_2 + Hb^-}$$

$$HbO_2\% : \frac{HbO_2}{\text{totaal Hb}} \quad \text{totaal Hb} = HbO_2 + Hb^- + HbCO + \text{metHb}$$