

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Jiří Šmolka

**Vliv zátěže na bicyklovém ergometru na spirometrické ukazatele
měřené on-line během zátěže. Detekce zátěží indukované
bronchokonstrikce a dynamické hyperinflace**

Bakalářská práce

Praha 2011

Autor práce: **Jiří Šmolka**

Vedoucí práce: MuDr. Jan Šulc, CSc, FCCP

Datum obhajoby: 2012

Bibliografický záznam

ŠMOLKA, Jiří. *Vliv zátěže na bicyklovém ergometru na spirometrické ukazatele měřené on-line během zátěže. Detekce zátěží indukované bronchokonstrikce a dynamické hyperinflace*. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2012. 62. s. Vedoucí bakalářské práce MUDr. Jan Šulc, CSc

Anotace

Bakalářská práce „Vliv zátěže na bicyklovém ergometru na spirometrické ukazatele měřené on-line během zátěže. Detekce zátěží indukované bronchokonstrikce a dynamické hyperinflace“ shrnuje známé poznatky o vzniku, detekci a prevalenci zátěží indukované bronchokonstrikce. Dále se zabývá vznikem dynamické hyperinflace a jejími dopady na plicní mechaniku. V praktické části pomocí prezentace praktických příkladů ukazuje možnost pozorování změny spirometrických údajů a plicních objemů v průběhu a po dokončení zátěžové provokační zkoušky za účelem detekce dynamické hyperinflace a pozátěžové bronchokonstrikce. Ukazuje alternativní, za tímto účelem unikátní přístup k zátěžovému provokačnímu vyšetření. Rozebírá reakci spirometrických parametrů u astmatika a jedince bez astmatu. Výsledkem práce je, že reakce spirometrických parametrů se u astmatika a zdravého jedince lišila.

Annotation

Bachelor Thesis „Influence of exercise on spirometric data measured on-line during exercise. Detection of exercise-induced asthma and dynamic hyperinflation“ summarizes knowledge about genesis, detection and prevalence of exercise-induced asthma. It further deals with the occurrence of dynamic hyperinflation and its effect on lung mechanics. Practical part sets forward opportunity of observing an alteration in spirometric data and dynamic lung volumes during exercise and after its cessation in order to detect dynamic hyperinflation and exercise-induced asthma by showing practical examples. It shows an alternative approach to exercise bronchial challenge testing. It further discusses the difference between reaction of spirometric data of non-asthmatic subject and asthmatic subject. The conclusion of this work is that the change in spirometric data, provided by modified bronchial exercise challenge, differs between asthmatic and non-asthmatic subject

Klíčová slova

zátěží indukovaná bronchokonstrikce, dynamická hyperinflace, bronchohyperreaktivita, limitace průtoku vzduchu

Keywords

exercise-induced asthma, dynamic hyperinflation, bronchohyperreactivity, expiratory flow limitation

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci zpracoval samostatně a použil jsem jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám souhlas k tomu, aby tato bakalářská práce byla umístěna v ústřední knihovně UK, používána ke studijním účelům.

V Praze dne 5. srpna 2012

Jiří Šmolka

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat MuDr. Janu Šulcovi za jeho zájem, inspiraci a vedení tvorby práce s tímto tématem. Dále bych chtěl poděkovat MuDr. Miloši Matoušovi za umožnění provádět praktickou část práce v prostorách Centra pohybové medicíny v Praze a za jeho ochotné předávání zkušeností z oblasti zátěžového testování.

Obsah

1. Úvod.....	12
2. Přehled poznatků.....	13
2.1 Patogeneze zátěží indukované bronchokonstrikce.....	13
2.1.1 Termická teorie	14
2.1.2 Osmotická teorie.....	15
2.1.3 Role mediátorů v patogenezi.....	15
2.1.4 Vliv poranění dýchacích cest.....	16
2.1.5 Spojitosti mezi osmotickou a termickou teorií.....	17
2.2. Enviromentální vlivy na EIA.....	19
2.2.1 Vliv vlhkosti a teploty vzduchu.....	19
2.2.2 Oxidativní stres.....	19
2.2.3 Vzdušné částice.....	19
2.3 Prevalence EIA.....	21
2.4 Dynamická hyperinflace.....	23
2.4.1 Limitace průtoku vzduchu.....	24
2.4.2 Dynamické plicní objemy a dechová strategie.....	26
2.4.3 EELV a jeho úprava.....	27
2.4.4 EILV a jeho úprava.....	28
2.5 Maximální křivka průtok/objem (MFVL).....	28
2.6 Diagnóza EIA.....	31
2.6.1 Přímé provokační testy.....	31
2.6.2 Nepřímé provokační testy.....	32
2.6.2.1 eukapnická volní hyperpnoe (EVH).....	32
2.6.2.2 Test hypertonickou aerosolí Salinu.....	33

2.6.2.3 Test inhalací suchého prášku mannitolu.....	34
2.6.2.4 Zátěžové provokační testy.....	34
2.6.2.5 Terénní zátěžové provokační testy.....	35
2.6.2.6.a Free running test – praktické provedení.....	36
2.6.2.7 Specifický sportovní test-praktické provedení:.....	36
2.6.2.8 Laboratorní zátěžové provokační test.....	37
2.6.2.9 Zátěžové testování na běžeckém pásu.....	38
2.6.2.10 Zátěžové testování na bicyklovém ergometru.....	38
3. Cíle a hypotézy.....	40
4. Praktická část.....	41
4.1 Popis sledovaných osob.....	41
4.2 Metodika vyšetření.....	41
4.3 Praktické příklady.....	43
4.3.1 Astmatik.....	43
4.3.2 Zdravý jedinec.....	47
5. Diskuze.....	50
5.1 Limitační faktory studie.....	54
6. Závěry.....	57
7. Referenční seznam.....	58

Seznam použitých zkratek:

ATS	American Thoracic Society
BHR	Bronchohyperreaktivita
DH	Dynamická hyperinflace
EELV	Funkční reziduální kapacita
EFL	Limitace průtokových hodnot vzduchu
EIA	Zátěží indukovaná bronchokonstrikce
EILV	Plicní objem na konci nádechu
EVH	Eukapnická volní hyperpnoe
extFVL	Zátěžová křivka závislosti průtoku vzduchu na objemu
f_b	Dechová frekvence
FEV1	Forsírovaný expirační objem v 1 sekundě
FVC	Forsírovaná vitální kapacita
IC	Inspirační kapacita
MFVL	Maximální křivka závislosti průtoku vzduchu na objemu
MVV	Maximální volní ventilace
PCL	Periciliární tekutina
PEF	Vrcholový výdechový průtok
RV	Reziduální objem
t_e	Trvání výdechu
t_i	Trvání nádechu

TLC	Celková plicní kapacita
Ve	Minutová ventilace
Vr	Relaxační plicní objem
Vt	Dechový objem

1. Úvod

Vyčerpávající zátěž může být provázena přechodnými klinickými znaky, připomínajícími astmatický záchvat, danými pozátěžovou bronchokonstrikcí. Mezi klinické projevy zátěží indukované bronchokonstrikce (EIA) patří kašel, sípání, dušnost, nadměrná produkce hlenu, úzkost na prsou, či svědivé, nebo škrábavé vjemy v hrudníku. Ačkoliv jsou i jiné stavy mající podobné klinické projevy, EIA je hojně se vyskytujícím fenoménem.

Její prevalence je široká a i když postihuje zejména osoby trpící astmatem, vyskytuje se i u osob bez diagnózy astmatu. Stále probíhají studie, zda mechanismus vzniku a astmatiků je stejný jako u jedinců bez něj.

Přechodný charakter bronchokonstrikce, charakteristický pro EIA, vrcholí několik minut po ukončení zátěže a spontánně se zlehčuje a mizí do 20-60 minut.

Cílené širokospektrální studie na míru výskytu EIA nebyly provedeny, ale hypoteticky, vezmeme-li v potaz zvýšené prevalence astmatiků, elitních atletů, či dětí, výsledná šíře výskytu EIA je obrovská.

Velmi častým patologickým průvodcem dušnosti je dynamická hyperinflace. Dynamická hyperinflace (DH) je jev, s nezcela osvětleným původem. Dochází při ní ke zvýšení funkční residuální kapacity plic. Existuje několik teorií, co je prvotním stimulem ke spuštění DH.

Jisté je, že DH velkou měrou upravuje mechaniku plicní ventilace. Má vliv na celkovou dechovou práci, velikost elastické energie, proti kterým pracují nádechové svaly, průtokové hodnoty vzduchu, nádechovou kapacitu aj.

Breath-by-breath vyšetření, jež umožňuje prakticky okamžitou analýzu ventilačních údajů, dovoluje v každé fázi zátěžového vyšetření kvantifikovat míru DH. Dále poskytuje široké možnosti analýzy a porovnání dat.

2. Přehled poznatků

2.1 Patogenese EIA

EIA je definováno jako přechodné zúžení dýchacích cest, následující vyčerpávající zátěž. Může se manifestovat jak u astmatiků, tak i u jedinců bez diagnózy astmatu.

“Patofyziologická objasnění EIA byla upřesňována a sjednocována v průběhu posledních několika dekád. EIA je projevem bronchohyperreaktivity (BHR) a bývá často jedním ze signálních počátečních příznaků astmatu.” (J. M. Weiler MD, S. D. Anderson, C. Randolph, 2010, 22-23)

Byly ustanoveny 2 hlavní hypotézy mechanismu vzniku EIA, vysvětlující přechodné pozátěžové zúžení dýchacích cest.

Jedna hypotéza, položená v roce 1984, předkládá, že ztráta vodní složky periciliární tekutiny (PCL) evaporací způsobuje přechodné zvýšení osmolarity PCL. Zvýšení osmolarity, je dle této hypotézy, bráno za stimul výlevu mediátorů, které zapříčiňují samotné zúžení dýchacích cest cestou kontrakce bronchiálního hladkého svalstva. Míra ztráty vodní složky PCL je udávána jako hlavní indikátor vážnosti EIA.

Další hypotéza, termická, se přiklání k tomu, že EIA je mechanický děj, při kterém po zátěži, při které dojde k ochlazení dýchacích cest, dojde k jejich následnému rapidnímu oteplení. Toto oteplení je příčinou nastolení reaktivní lokální hyperémie bronchiálního cévního řečiště s následným edémem stěny dýchacích cest. Předpokládá se, že vzniklé zúžení dýchacích cest je přímým důsledkem výše uvedených dějů.

“Velikost projevu EIA je dle této teorie přímo úměrná množství tepelných ztrát v dýchacích cestách.”(S. D. Anderson, E. Daviskas, 2000, 453)

“Ačkoliv bylo předneseno, že existují 2 dominantní teorie, přiklání se v současnosti

většina odborníků k názoru, že osmotická teorie by měla hrát dominantní roli ve vysvětlení patogeneze EIA.“ (J. M. Weiler et Al., 2010, 13)

2.1.1 Termická teorie

Termická teorie vyšla ve svém vývoji z úsudků, že zúžení dýchacích cest je přímým důsledkem jejich ochlazení. Toto bylo zpochybněno jejími tvůrci (McFadden et al., 1986), kteří přednesli, že samotné ochlazení dýchacích cest je nedostatečným stimulem pro zúžení dýchacích cest a změnili znění své teze, že esenciální je zvýšení prokrvení dýchacích cest, jež vede k oteplování, které následuje prvotní stimul daný studeným vzduchem. Následně dojde k reaktivní hyperemii, edému bronchiální stěny, zmenšení průsvitu a průchodnosti dýchacích cest, zvýšení periferní resistance a snížení hodnot forsírovaných expiračních manévřů.

Tato přednesená teze, jejíž hlavní páteří bylo, že EIA následuje rapidní oteplení dýchacích cest, po prvotním ochlazení, měla slabé body, které jí vyvracovaly.

Vyvracovaly ji dřívější nálezy, že projevy EIA byly silnější po vdechování vzduchu o teplotách pod bodem mrazu během provokačního testu a následně 4 minuty po něm.

Dle teorie, by takovéto zabránění v znovu oteplení dýchacích cest mělo projevy zmírňovat, ne je podporovat. Další věci ukazující na slabiny teze, byl fakt, že při vdechování horkého vzduchu, při a po zátěžovém provokačním testu, nedochází k znatelným tepelným ztrátám, EIA se přesto objevuje. (Hahn A, Anderson SD. 1984;579.); (S. Anderson, E. Daviskaas, 1992; 754);(E. R. Mc Fadden, J. A. Nelson, M. E. Skowronski, K. A. Lenner, 1999, 224)

Byly předneseny I další studie zpochybňující termickou teorii(Anderson, 2000)

2.1.2 Osmotická teorie

Osmotická teorie vznikla jako reakce na slepá místa v teorii termické. V průběhu let se také postupně upravovala a tvrzení a fakta byla přidávána. Opírá se o tvrzení, že EIA je způsobena ztrátou PCL, zvýšením osmolarity PCL, kdy se vodní složka odpařuje rychleji, než se obnovuje kondenzací, z epitelálních buněk, či podslizničního vaziva. Tekutina z těchto buněk odchází po osmotickém gradientu.

Když epitelální buňky a buňky podslizničního vaziva ztrácí objem, dochází v nich k biochemickým procesům, jež mají za účel udržení objemu buňky, zahrnující zvýšení permeability iontů jako Ca^{2+} , Cl^- , Na^+ , K^+ . Na tento podnět dochází k výlevu mediátorů. K bronchokonstrikci dochází právě na popud těchto mediátorů.

(F. Messan, T. Marqueste, B. Akplogan, P. Decherchi, L. Grélot, 2012, 4);

(A. N. Freed, M. S. Davis, 1999, 1107); (J. M. Weiler, 2010, 14)

2.1.3 Role mediátorů v rozvoji EIA

EIA je ve svém výskytu pojena s výlevem specifických mediátorů, jako jsou histamin, cysteinyl leukotrieny (CysLTs), prostaglandin 2 (PGD₂).

Mediátory působí na hladkou svalovinu bronchů, kde způsobují kontrakci. Navíc většina z nich přispívá ke zvýšení kapilární permeability a následné tvorbě edému, jež zvyšuje závažnost EIA. K mechanismu zvyšování kapilární permeability také přispívají i další látky, prezentující se v EIA, jako růstový endotelální cévní faktor a angiopoietin 2. (H. Kanazawa, K. Hirata, J. Yoshikawa, 2002; 887)

Primárním zdrojem těchto mediátorů jsou buňky, tvořící část nespecifické tělní imunity – žírné buňky. Dalšími signifikantními zdroji jsou eosinofily. Působením na tyto mediátory je možné ovlivnit míru projevů EIA.

Důležitost žírných buněk, jakožto zdrojů mediátorů EIA byla prokázána studii, jež prokázali vliv léků inhibujících efekt těchto mediátorů, nebo přímo bránících žírným buňkám k degranulaci a výlevu mediátorů, na projevy EIA (Rundell et Al, 2005);(Leff et Al. 1998). Žírné buňky produkují Lekukotrieny, protoglandiny a histamin.

Nejvýznamnější determinanty závažnosti bronchokonstrikčního projevu EIA jsou obsah vodní složky inspirovaného vzduchu a úroveň dosažené a udržené ventilace během zátěže.

Je nyní dokázáno, že ochlazování a oteplování dýchacích cest samotné nejsou tím, co je esenciální pro provokaci zúžení dýchacích cest (Anderson, et Al., 2008), na rozdíl od vysušování a osmotickým změnám PCL, které vedou k výlevu zánětlivých mediátorů, které jsou potřebné.

“Je předpokládáno, že ochlazování a následné oteplování dýchacích cest hraje pouze omezenou roli v patogenezi EIA.” (J. M. Weiler , 2010, 13)

2.1.4 Vliv poranění epitelu dýchacích cest

Poranění epitelu dýchacích cest zvyšuje citlivost k rozvinutí EIA prostřednictvím rozdílných mechanismů. Že má epiteliální poranění vliv na bronchokonstrikci bylo ukázáno studii (Chimenti et Al., 2007), zkoumajících kontrakci hladké svaloviny bronchů, po podání provokačně stimulujících látek. V oblastech s porušenou celistvostí epitelu byly kontrakce silnější.

Další studie (Hallstrand et Al, 2005) prokazovaly spojitost vážnosti projevů EIA a počtem buněk epitelu ve sputu.

Buňky epitelu v dýchacích cestách jsou navíc zdrojem prostaglandinu E2(PGE2), který

má na bronchokontrikci tlumivý účinek. Také jsou hlavním regulátorem osmolarity, klíčového prvku patogeneze EIA.

Za fyziologických podmínek je ztráta vody a změna osmolarity v dýchacích cestách řešena změnou buněčného objemu buněk epitelu a vodní složka PCL je obnovena fluxem tekutiny z epitelu. Jejich poškození tyto procesy narušuje. V místech poškození se pak množí žírné buňky, které dále produkují mediátory, působící na projevy EIA.(T. S. Hallstrand, M. W. Moody, M. L. Aitken, W. R. Henderson Jr, 2005, 587);(S. D. Anderson, P. Kippelen, 2008, 229)

2.1.5 Spojitost mezi osmotickou a termickou teorií

Jakkoliv limitovanou roli v mechanismu EIA termická teorie hraje, samotný fakt, že teplota inhalovaného vzduchu je důležitá, je nutný brát v zřetel, kvůli tomu, že teplota vzduchu je jedním z faktorů určujících efektivní plochu dýchacích cest vystavenou případnému poranění dýchacích cest a ztrátě vodní složky povrchové tekutiny dýchacích cest.(E. R. McFadden, B. M. Pichurko , 1985, 1009)

Při klidové ventilaci při naprosté většině podmínek ovzduší, vzduch je většinou plně upraven, zvlhčen a oteplen, po průchodu nosní sliznicí. „Při zátěži, kdy ventilace přesáhne cca 30L/min, dochází k tomu, že se k nosnímu dýchání, přidá nádech ústy.“ (J. M. Weiler, 2010, 13)

Vzduch vdechovaný ústy není, oproti vzduchu vdechnutého nosem, po svém průchodu dýchacími cestami natolik oteplen a zvlhčen. Počet generací průduškového stromu potřebných k úplnému upravení vdechovaného vzduchu závisí na celkové ventilaci (V_e), vlhkosti a teplotě vzduchu, teplotě stěny dýchacích cest a dostupnosti PCL.

Přímá měření teploty vzduchu v dýchacích cestách ukázala, že vzduch, vdechovaný za

teploty 22°C a s vodní složkou 9mg H₂O/L při ventilaci 60L/min není plně upraven na 5. úrovni bronchiálního stromu. Matematické modely ukázaly, že za výše popsaných podmínek je vdechovaný vzduch plně upraven až dosažením dvanácté generace. Na této úrovni mají dýchací cesty průměr okolo 1 mm.

Když je studený vzduch, teplot klesajících pod 0 stupňů, vdechován za vysokých průtokových hodnot, vznikají v těchto malých dýchacích cestách traumatické změny – dehydratační zranění. Jsou studie, zabývající se spojitostí EIA a těchto dehydratačních zranění epitelové tkáně dýchacích cest. (R. H. Strauss, E. R. Mc Fadden jr., R. H. Ingram jr., E. C. Deal jr., J. J. Jaeger, 1978, 435);(S. D. Anderson, P. Kippelen, 2008, 229)

Další spojitostí mezi oběma teoriemi je fakt, že velké zvětšení objemu krevního zásobení peribronchiálního plexu, mikrovaskulární propustnost, tvorba slizničního edému tvořeném vlivem endogenního NO, přispívá k pozátěžovému zužování dýchacích cest. „Bylo potvrzeno, že mezi indexem propustnosti kapilár a závažností projevů EIA je silná spojitost.“(J. M. Weiler, 2010, 13) ; (S. D. Anderson, E. Daviskas, 2000, 456)

2.2 Enviromentální vlivy na spouštění EIA

2.2.1 Vliv vlhkosti a teploty vzduchu

Viz. 2.1

2.2.2 Oxidativní stres

Oxidativní stres v dýchacích cestách pravděpodobně vychází jak z nedostatku dostupných antioxidantů v dýchacích cestách, tak ze zmnožení reaktivních kyslíkových, či dusíkových radikálů.

Nečistoty životního prostředí, vdechované během zátěže mají vliv na rozvoj a manifestaci EIA. Probíhají studie, zdali má vliv na produkci mediátorů majících přímý vliv na projevy EIA.

“Prokázán byl zvýšený obsah 8-isoprostanu, markeru oxidativního stresu v dýchacích cestách, ve vydechovaném vzduchu u astmatiků a u osob s manifestací EIA.” (M. Barreto et Al., 2008;71.)

Samostatné studie (Hazucha et Al., 2003);(Ware, 2000) poukazují na vliv jednotlivých působků, jako zvýšené koncentrace pevných prachových částic, či přízemního ozónu, působících jako spouštěč oxidativního stresu a výskyt a vážnost projevů EIA.

2.2.3 Vzdušné prachové částice

„Prachové částice ve vzduchu, jejichž zdrojem jsou převážně emise spalovacích motorů, jsou podstatnou součástí procesu tvorby reaktivních oxidativních látek, které ovlivňují výlev EIA mediátorů z buněk v dýchacích cestách. „(O. Werz, D. Szellas, D. Steinhilber, 2000, 1264, 1268.)

“Je zdokumentováno, že dlouhodobý pobyt v ovzduší obsahující velké množství vzdušných částic, je pojeno s častějšími pozátěžovými bronchokonstrikčními projevy u astmatiků i neastmatiků.”(J. McCreanor et Al., 2007, 2357)

“Studie potvrdili (Rundell, 2004), že leukotriene antagonisti (LTRA), jsou účinnou prevencí proti nástupu projevů EIA v iritačním prostředí se zvýšeným obsahem vzdušných partikulí.” (J. M. Weiler , 2010, 14) Je tedy předpokládáno, že cysteinyl-ové leukotrieny jsou hlavními mediátory v EIA navozeném v takovémto prostředí.

Na zvířecích modelech (P. Singh, 2002) byl zdokumentován efekt naftových výfukových plynů na zvýšení obsahu zánětlivých mediátorů a cysteinyl-lts. Zvýšení cysteinyl-lts bylo zaznamenáno také v zakouřeném prostředí (N. Rabinovitch, 2011). Tabákový kouř, stejně jako dieselové emise, má, dle těchto studií, také vliv na projevy EIA.

2.3 Prevalence EIA

Hodnocení prevalence se velmi liší díky odlišnostem v kategorizaci a standardizaci diagnózy. Díky aplikaci jiných způsobů detekce, jež se od sebe liší specifitou a senzitivitou, díky jinak určeným kritériím, různým podmínkám a rozlišnosti vybavením, se liší výsledky studií, určujících prevalenci výskytu EIA u jednotlivých skupin lidí.

Největší zaznamenaná prevalence je zaznamenána u jedinců s diagnózou astmatu. Různé studie uvádějí 50-90% výskyt EIA u astmatiků.

Další studie (Lin, Lee, 2008);(Schatz et Al., 2004) popisují genderové predispozice k rozvoji EIA. Dle jejich studií mají v dětském věku vyšší sklony k manifestaci EIA chlapci, v dospělosti pak naopak ženy.

Genderová studie elitních zimních sportovců (Wilber et Al., 2000) připisuje větší predispozice ženám. Téměř 30% vrcholových sportovkyň, olympioniček, bylo diagnostikováno specifickým sportovním zátěžovým provokačním testem. Prevalence u mužů byla méně než 20%. Prevalence u elitních zimních sportovců by tedy dle této práce byla genderově ovlivněná. I další studie (Langdeau JB et Al. 2009) přišly s podobným výsledkem. Jiná studie (Parsons et Al. 2007), využívající EVH, toto tvrzení nepotvrdila.

Studie porovnávající vlivy etnických rozdílů na prevalenci EIA (Kukafka et Al., 1998) přednesly přesvědčivá data o zvýšeném výskytu u středoškolských afroamerických fotbalistů, oproti europoidním.

Sociální a enviromentální vlivy výskytu EIA u venkovských a městských dětí byly zkoumány (E.O.D. Addo Yobbo, et Al., 1997);(A.M. Sikandel, et Al., 2008) za použití free running terénních zátěžových provokačních testů. Výsledkem bylo zjištění, že EIA se nejčastěji vyskytuje u městských dětí.

U elitních atletů je výskyt EIA značný. Čísla se liší zejména dle typu sportu a dle

prostředí, ve kterém je praktikován. Obecně se dá říct, že nejčastější výskyt je zaznamenán u vytrvalostních sportů v prostředí, pro výskyt EIA specifickém.

Weiler et Al. (1998, 2000) ve svých studiích přikládá výraznější význam ve výskytu EIA u sportovců vytrvalostnímu charakteru sportu, před tím, jestli je-li sport zimní, či letní. Dodává však, že statistická čísla z olympiád 1996 a 1998 poukazují na vliv zimního prostředí na výskyt a projevy EIA, pravděpodobně díky poranění epitelu dýchacích cest.

Výrazné vlivy prostředí u sportovců byly zkoumány u bruslařů. “Vliv suchého studeného vzduchu v kombinaci s emisemi čistících a srovnávacích strojů upravujících ledovou plochu se ukázal jako velký faktor v ovlivnění výskytu EIA.” (K. W. Rundell, 2004, 122)

I. J. Helenius et Al. (1998) prokázali ve své studii vlivy výsevu sezónních pylů na výskyt EIA u elitních běžců.

I když je prevalence u atletů nesmírně vysoká, je důležité neurčovat diagnózu na popud symptomů udaných atletem. Je důležité provést provokační test a z něj vyvodit důsledky. “Při případně falešně pozitivní diagnóze, může být předepsaná farmakoterapie inhalace kortikosteroidů, či agonistů β 2-adrenoreceptorů jedním z významných faktorů získané BHR u neastmatických jedinců.” (J. A. Dempsey, D. C. McKenzie, H. C. Haverkamp, M. W. Eldridge, 2007, 615)

Prevalence projevů EIA u dětí byla široce studována. Výsledky se výrazně rozcházejí díky rozlišným proměnným faktorům v jednotlivých studiích.

2.4. Dynamická hyperinflace

DH je jev, při kterém dochází ke zvýšení plicních objemů na konci expiria (EELV). Prezentuje se především u obstrukčních respiračních chorob, ne však kategoricky pouze u těchto onemocnění.

U zdravých jedinců je EELV v klidu shodný s plicním objemem, ve kterém je v rovnováze elastická potenciální energie hrudníku a plic, tj. klidovým relaxačním objemem na konci expiria (V_r). V zátěži při zvětšující se ventilační poptávce, se zvyšuje dechová frekvence f_b a dochází ke snížení přednostně výdechových časů (t_e) než inspiračních (t_i).

Snížení t_e při vyšší ventilační poptávce má za následek zvýšení průtokových hodnot vzduchu. Expirium přestává být pasivní a dochází ke snižování EELV. Vysoké průtokové hodnoty za současných nižších hodnot EELV mají, obzvláště u obstrukčních dýchacích cest, tendenci zhoršovat stupeň limitace průtoku vzduchu (EFL). Se zvyšující se obstrukcí v dýchacích cestách a gradujícím stupněm EFL, se t_e směrem k V_r prodlužuje a počátek inspiria je dříve, než by se plicní objem dostal na hodnotu V_r , tj. dojde ke zvýšení EELV.

„Je při ní velmi často zaznamenán zvýšený obsah vzduchu v plicích po provedení usilovného expiria oproti předpokládaným hodnotám. Zvyšuje se podíl reziduálního objemu ku celkové plicní kapacitě RV/TLC. Převzatý název z anglofonní literatury pro tuto zvyšující se perzistenci vzduchu v plicích je „air-trapping“.“ (Gibson, 1996, 2640)

„Různé studie potvrdili průkaznost měření kvantifikace DH prostřednictvím porovnávání hodnot manévru inspirační kapacity (IC manévru). Je-li kalkulováno s neměnnou hodnotou TLC při zátěži, změna IC je dána změnou hodnoty EELV.“ (D. E. O'Donnell and P. Laveneziana, 2006,63)

Prolongace expiria a zvýšení hodnot EELV je některými autory považováno za pasivní důsledek obstrukce a zvyšující se EFL, některými za změny ve strategii dýchání. Některými je připisována větší, či menší důležitost působení nádechových svalů v průběhu výdechu.

Během indukované akutní bronchokonstrikce, bylo pozorováno zvýšení EELV, jež má za následek snížení dechové práce a zvýšení průtokových hodnot. Více studií udává zvýšení aktivity inspiračního svalstva v průběhu expiria. Mechanismus přetrvávající aktivity inspiračního svalstva není plně prokázán. „Hypotézou je, že by signály z chemoreceptorů a mechanoceptorů, reagující na místní poměry v dýchacích cestách, mohly usměrňovat aktivitu dýchacích svalů za účelem vyhnutí se dýchání za podmínek EFL, respektive za účelem snížení dechové práce.“ (Gorini et Al., 1999, 814) ; (S. R. McClaran, 1999, 1365)

Míra DH jako reakce na obstrukci průtoku vzduchu dýchacími cestami není konzistentní. „Někteří jedinci vykazují větší sklony k vzniku hyperinflace než jiní při akutních obstrukcích dýchacích cest, mírou vážnosti se nelišících, kvantifikovaných pomocí srovnání míry odporu dýchacích cest, či forsírovaných výdechových objemů.“ (C. Tantucci et al., 1999, 300)

2.4.1 Limitace průtoku vzduchu

Omezení průtoku vzduchu je důležitá změna mechanických vlastností dýchacích cest. U pacientů s jistými diagnózami pozorujeme změny průtoku vzduchu dýchacími cestami i za klidových podmínek.

Při projevech EIA dochází k přechodnému zúžení dýchacích cest a to jak prostřednictvím aktivace hladkého svalstva bronchů, tak i působením vaskulárního fenoménu, zvětšením prokrvení bronchiální sliznice, tvorbou edému.

Toto má vliv na periferní rezistenci dýchacích cest, vycházíme-li analogicky z Ohmovy a Hagen–Poiseuille rovnice.

Po upravení vzorce vyjde:

$$R_{nw} = \frac{8nl}{\pi r^4}$$
$$\Delta P = \frac{8\mu l \dot{V}}{\pi r^4}$$

R_{AW} = Odpor dýchacích cest

l = Délka dýchacích cest

n = dynamická viskozita vzduchu

r = poloměr dýchacích cest

„I když Hagen–Poiseuille rovnice na dýchací cesty není možno zcela přesně aplikovat na dýchací cesty, ukazuje, že i malá změna v diametru dýchacích cest má obrovský vliv na celkovou periferní resistenci.“ (C. Pinnock, T. Lin, T. Smith, 2003, 406)

Při manifestaci EIA dochází k zmenšení diametru dýchacích cest a zvýšení periferní resistance. Doposud byly v provokačních testech získávané parametry PEF a FEV1 používány jako stěžejní údaje k identifikaci EIA. Přitom některé studie (Rice et al.) udávají, že jenom tyto jednorázově nucené výdechové parametry nestačí k dostatečnému rozlišení pozitivních nálezů.

Jedním z konceptů, kterým lze odhalit stupeň EFL v dýchacích cestách je grafické hodnocení vložených zátěžových křivek, znázorňujících okamžitou závislost průtokových hodnot inspirovaného a expirovaného vzduchu na objemu inspirovaného, respektive expirovaného vzduchu (extFVL křivky), do křivek, znázorňujících jejich maximální hodnoty, které jsou graficky vykresleny na maximum flow/volume loop křivce (MFVL).

MFVL je křivka znázorňující maximální možnou kombinaci průtokových a objemových hodnot v rozsahu vitální kapacity plic. Je to největší možný dechový objem, za současné nejkratší doby t_e a t_i

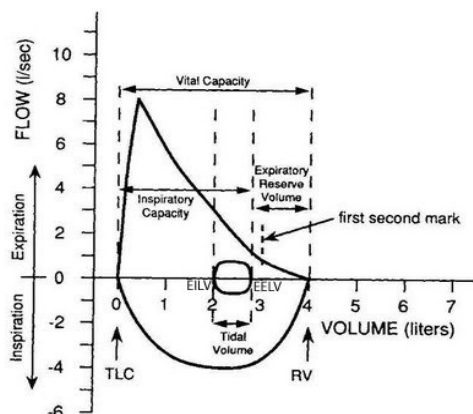
„Místo na grafu, kde se extFVL dotýkají, či dokonce překrývají MFVL, je udávána jako znamení přítomnosti EFL. Stupeň limitace a její vážnost se dá určit a kvantifikovat jako procentuální část extFVL, která je v kontaktu s MFVL.“ (B. D. Johnson, I. M. Weisman, R. J. Zeballos, K. C. Beck, 1999, 489)

Z grafu lze také vyčíst další údaje jako dechovou strategii, rezervu inspiračního průtoku vzduchu, elastickou nálož, či teoreticky určit kapacitu ventilace. Podle tvaru zkonstruované MFVL se dá určit dechový model a tvar této křivky hraje významnou roli v diferenciální diagnostice. (M. C. Kapp, E. N. Schachter, G. J. Beck, L. R. Maunder, T. J. Witek, 1988, 799);(B. D. Johnson, I. M. Weisman, R. J. Zeballos, K. C. Beck, 1999, 489)

2.4.2 Dechové objemy a dechová strategie

End-inspiratory lung volume (EILV) a end-expiratory lung volume (EELV) jsou plicní objemy, jejichž hodnota určuje míru plicních objemových hodnot, ve kterých se uskutečňuje ventilace. Obr. 1 ukazuje MFVL křivku a jednotlivé její části. Na ose x je vynesena objem, na ose y pak průtokové hodnoty. Konce dechového objemu (V_t) na ose x jsou označeny jako EELV a EILV.

obr. 1 - MFVL



2.4.3 EELV a jeho úprava

EELV, end-expiratory lung volume, udává plicní objemové hodnoty na konci expira. Změny hodnot EELV výrazně ovlivňují ventilační parametry.

U zdravých jedinců při zátěži dochází většinou ke snižování EELV. Snižování hodnot EELV brání příliš velkému zvýšení EILV, tím působí na udržení elasticity a snížení práce inspiračních svalů, za předpokladu neměnného dechového objemu. Navíc aktivním expiriem uloženou, elasticitou danou, energii, je možno využít při iniciaci nádechu.

Příliš velký pokles EELV může zapříčinit EFL, zapříčiněnou nízkou měrou průtokových možností dýchacích cest v nízkých plicních objemech. Pokud se při takovéto zátěži dostaví výrazné EFL (většinou řádově 40-50% V_t), dochází ke zvětšení hodnot EELV, někdy i nad hodnoty V_r , dynamickou hyperinflaci plic. Zvýšení EELV umožní větší průtokové hodnoty potřebné při zvýšení F_b spojené se zátěží.

Na druhou stranu se zvýšením EELV se pojí snížením klidové délky inspiračních svalů, zvýšenou dechovou prací inspiračních svalů, které pracují proti zvýšené elasticitě (za předpokladu, že se minimálně udrží stejný V_t a EILV se posune směrem do vyšších plicních objemů), zvýšením kyslíkových nároků dechových svalů a jejich únavností.

Zvýšení EELV je důležitým znamením v detekci EFL i případné přítomnosti dynamické hyperinflace. K přesnému určení změn EELV během zátěže je vhodné srovnávání IC manévru předzátěžových, během zátěže a pozátěžových. (B. D. Johnson, I. M. Weisman, R.J. Zeballos, K.C. Beck, 1999, 489, 490, 494);

(B.J et Al., 2003, 234); (C. Nourry et Al., 2005, 1919-1920)

2.4.4 EILV a jeho úprava

EILV je definován jako plicní objem na konci nádechu.

V zátěži s rostoucím V_t regulovaně stoupá. V těžké zátěži stoupá EILV až k 90% TLC u zdravých jedinců. Se zvětšením ventilační poptávky a následným zvyšováním EELV za účelem omezení FL, se dále zvyšuje i EILV za účelem zachování dostatečného V_t .

Když při zvýšení EELV nedojde k současnému zvýšení EILV, ukazuje to na zhoršení funkce inspiračního svalstva, svalovou únavu či slabost. V takovém případě dochází k většímu zvýšení F_b a snížení dechové práce. Zároveň však dochází ke zvýšení průtokových hodnot a prohloubení EFL. (B.D. Johnson, 1999;490);(BD. Johnson, 2003, 234) ; (C. Nourry et Al., 2005,1919-1920)

2.5. Maximální křivka průtok/objem MFVL

Dle standardů American Thoracic Society(ATS) určený jako největší možná kombinace FEV1 a FVC.

Prakticky se křivka získává kombinací inspiračních a expiračních forsírovaných manévřů. Pacient je požádán rychle se nadechnout pusou do maximálního inspira na TLC, pak se vloží náustek, okamžitě na to usilovně vydechuje do maximálního expiria na RV a to je následováno opět maximálním inspiriem.

Alternativní metoda je nasadit náustek pacientovi při klidovém dýchání, pak při klidovém výdechu pokračovat s výdechem pomalu do maximálního expiria na RV, hned na to provést pomalý nádech do plného inspira na TLC, poté forsírovaný, rychlý, maximální výdech na RV, následovaný rychlým, maximálním nádechem do TLC.(M. R. Miller et Al, 2005, 327)

„Hodnoty MFVL bývají odlišné před zátěží, v průběhu zátěže a po ní. Pokud jsou k dispozici předzátěžové, zátěžové a pozátěžové MFVL křivky, je vhodné je porovnat. Reprezentativní MFVL křivka je ta největší.“ (B. D. Johnson, 1999, 494)

„MFVL křivka graficky ukazuje míru maximálních průtokových hodnot vzduchu. I když sama o sobě svým tvarem udává informace o ventilačních schopnostech, měla by být jejich analýza pojena s rozbořením dalších dostupných dat, pro větší průkaznost výsledků.“ (Arrora VK, Raghu S, 1996,169)

„Existují matematické modely, s jejichž pomocí se dá kvantifikovat míra obstrukce dýchacích cest, měřením geometrických parametrů MFVL křivky. Soustřeďují se na matematickou analýzu descendentní části MFVL, ze které usuzují míru EFL.“ (B. Spycher, U. Frey, J. H. Wildhaber, J. Sznitman, 2012, 10)

V praxi se bronchokonstrikční projevy EIA určují převážně pomocí srovnávání hodnot FEV1 před a po provokačním testu. Porovnávají-li se MFVL křivky, na které jsou graficky znázorněné hodnoty i dalších hodnot využívaných pro detekci EIA, jako PEF, FVC, V_{25} , V_{50} , V_{75} , je tím dosaženo zvýšení senzitivity testů a snížení výskytu falešně negativních výsledků. (F. Haas, K. Axen, J. S. Schicchi, 1993, 66)

V některých studiích (Rice et Al. 1999, Haas et Al. 1985) došli k závěrům, že i když se u většiny pozitivně EIA testovaných pacientů projevovalo snížení průtokových hodnot ve vysokých plicních objemových hodnotách (jejich FEV1 bylo snižené), určitá část z nich měla EFL projevy jen v nízkých plicních objemech. V takovémto případě by používání jednoho parametru, jako například v současné době ATS standardy preferovaného posuzování hodnot FEV1, bylo nedostatečným pro konečnou diagnostiku výskytu EIA.

Křivka se podle ovlivnitelnosti úsilím dělí na dvě části. Ovlivnitelná část, tj. ta dependentní na svalové aktivitě, je inspirační a ascendentní expirační část křivky.

Descendentní část expirační křivky je nezávislá na svalové aktivitě až do části, která se blíží RV, která je opět ovlivnitelná svalovou aktivitou. (A. Husain, S. S. Habib, 2008, 31)
;(S. S. Jang, 1992, 13)

2.6. Diagnóza EIA

Na základě symptomů jako jsou kašel, pískání, úzkost na prsou, dušnost, nebo nadměrné produkce hlenu není možno diagnostikovat EIA ani Astma. Existují další nemoci, či stavy mající stejné klinické projevy.

Na potvrzení diagnózy EIA je nutné komplexní vyšetření sestávající se z odebrání anamnézy, prohlídky u praktického lékaře, spirometrie, včetně grafů křivek ukazujících průtokové hodnoty vzduchu v závislosti na objemu – F/V křivky. Samotné hodnoty PEF nejsou dostatečné pro diagnózu.

„EIA je často prvním příznakem dosud nediodagnostikovaného astmatu. Je důležité tyto jedince, rozpoznané zátěžovými a pozátěžovými BHR projevy diagnostikovat a léčit jako astmatiky.“ (S. D. Anderson et Al. 2010, 11);(K. W. Rundell, J. B. Slee, 2008;122:238)

Existují provokační testy, které jsou indikovány právě na základě předešlých vyšetření a které pomáhají odhalit projevy EIA. Žádný z nich není 100% v prokazatelnosti EIA. Základní rozdělení těchto testů je na přímé a nepřímé, dle charakteru svého působení na hladkou svalovinu bronchů. Jako nejdůležitější kritérium experti udávají hodnoty FEV1. Pozitivita těchto testů se určuje právě změnou objektivních spirometrických dat, převážně FEV1.

2.6.1 Přímé provokační testy

Přímé testy jako aplikace histaminu, či metacholinu, se praktikují tak, že se měří provokační koncentrace, či provokační látkové množství histaminu, či metacholinu v mg.mL⁻¹ respektive v mmol, které zapříčiní pád FEV1 o 20%. BHR je stanovena jako pokles FEV1 o 20% způsobený provokační látkou o koncentraci menší než 8–16 mg/mL⁻¹ či látkovém množství menším než 3.9–7.8 mmol.

Při provokační koncentraci 8mg/mL je objektivní prokázání EIA dalšími testy u subjektů s pozitivní metacholine/histamin provokační zkouškou u méně než 50 % z nich (různé údaje udávají 36-50%). Při těchto hodnotách dosahují přímé provokační testy vysoké senzitivity a negativních predikčních hodnot. Snížením hraniční provokační koncentrace dosáhneme zvýšení specifity, ale sníží se tím senzitivita a negativní predikce. Další, méně používané přímé provokační testy jsou použití látek prostaglandin D2, Leukotriene C4/D4/E4, carbachol, acetylcholin.

2.6.2 Nepřímé provokační testy

Nepřímé provokační testy se liší od přímých tím, že nepůsobí přímo na svalové buňky bronchů. Místo toho působí na jiné buňky, které jejich působením vypustí mediátory, které zapříčiní stah bronchiálního hladkého svalstva. Existuje více typů používaných nepřímých provokačních testů.

2.6.2.1 Eukapnická volní hyperpnoe (EVH)

Test je prováděn tak, že subjekt vdechuje 6 minut suchý vzduch obsahující 5%CO₂, 21% O₂, zbytek N na úrovni V_e imitující zátěž. „Důležitá je standardizace celkové ventilace taková, jež dá testům dostatečnou senzitivitu i specifitu.“ (G. J. Argyros, J. M. Roach, K. M. Hurwitz, MD, H. Eliasson, Y. Y. Phillips, 1996, 1521)

Ventilace je doporučována na úrovni 21-30 FEV₁ hodnot, tzn. 60-85% maximální volní ventilace (MVV). Je důležité průběžným měřením minutové ventilace udržovat dostatečný adekvátní level V_e po celých 6 minut. Hypokapnie plynoucí z hyperpnoe je řešena vysokou příměsí CO₂, čím jsou limitovány její silně bronchokonstrikční účinky.

Test je prováděn v laboratorních podmínkách. (J. M. Weiler et Al., 2010, 23)

Samotnou volní hyperpnoe předchází spirometrické vyšetření, po něm následují další. EVH by neměla být prováděna, pokud základní klidové hodnoty FEV1 jsou nižší než 70%.

Odpověď dýchacích cest na samotný test je podobná jako u zátěže, včetně výlevu mediátorů a inhibičních účinků některých léků. Odpověď kardiovaskulárního systému je ale odlišná, autonomní nervový systém má také jinou odezvu.

„Celková reakce shodná není a je zdokumentováno, že některé subjekty, reagující pozitivně na EVH nemají pozitivní odezvu na zátěžové testy a naopak.“ (K.W. Rundell, S. D. Anderson, B. A. Spiering, D.A. Judelson, 2004; 914)

2.6.2.2 Test hypertonicou aerosolí Salinu

Jako ostatní nepřímé provokační testy, i salinový test působí v procesu identifikace EIA jako stimul k výlevu mediátorů. Toho dosáhne změnou osmolarity v dýchacích cestách. Test je používán jako alternativa k zátěži či volní hyperventilace. Ačkoliv jsou zaznamenány případy subjektů s EIA potvrzených jinou provokační zkouškou a negativních k testu hypertonicou aerosolí, šlo o osoby s mírnými projevy EIA.

Test je prováděn tak, že subjekt vdechuje 4.5% aerosol salinu po 30 sekund. Vždy 60 sekund po inhalaci se provádí spirometrie. Jestli dojde k snížení hodnot FEV1 víc než o 10%, ale míň než o 15%, inhalace se opakuje. Sníží-li se FEV1 o míň než 10% doba inhalace se zdvojnásobuje (max. 8 minut). Sníží-li se FEV1 o víc než 15%, nebo je-li vypotřebováno 23g Salinu nebo dojde-li k prodloužení doby až k osmi minutovému intervalu, je test ukončen. Pozitivní nález je při poklesu FEV1 o více než o 15%.

„Aerosol salinu se běžně používá pro své účinky na mukociliární funkce a tvorbu sputa. Salinový test je jedinečný v tom, že je při něm možné ve stejnou dobu zaznamenávat a

dokumentovat bronchiální reaktivitu a sbírat vzorky sputa.“ (G. F. Joos et Al., 2003, 1055) ; (Pin I et al., 1992, 28.)

2.6.2.3 Test inhalací suchého prášku mannitolu

Test je prováděn postupným podáváním progresivně se zvětšujících dávek mannitolu. Mezi dávkami 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg je vždy po podání každé dávky a po uplynutí jedné minuty prováděn FEV1 manévr. Test je ukončen, pokud hodnoty FEV1 poklesnou o víc než 15% oproti klidově naměřeným hodnotám, či o víc než o 10% oproti hodnotám měřeným po podání předešlé dávky mannitolu, či bylo již podáno maximum 635mg.

Výsledkem testu je kvantifikace BHR, jež je určena výsledným množstvím provokační látky. Ta se dá zjistit pomocí vzorce:

$$PC_{20} = \text{antilog} \left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{R_2 - R_1} \right]$$

2.6.2.4 Zátěžové provokační testy

Hlavními faktory určující závažnost projevů EIA jsou úroveň a rapidita s jakou je ventilace dosažena při zátěži, kvalita inspirovaného vzduchu, zejména vlhkost, teplota a přítomnost větších partikulí ve vzduchu.

Stanovení diagnózy EIA na základě zátěže by mělo být prováděno na podkladu standardizovaných provokačních testů jak z hlediska délky působení zátěže tak intenzity. Standardy by měly být dány pro úroveň minutové ventilace a vlhkosti inspirovaného vzduchu.

Spirometrie se provádí před zátěží pro určení základních hodnot, pak po zátěži v pravidelných intervalech. U pacientů s projevy EIA, je během prvních deseti minut zaznamenán nejvýraznější pokles hodnot FEV1. Do třiceti minut po zátěži dochází ke spontánní úpravě.

Důležité je v každém intervalu zaznamenat 2 průkazné FEV1 hodnoty. Porovnává se progres změn FEV1. Pozátěžové hodnoty se srovnají s předzátěžovými. Za reprezentativní výsledek se udává ten s největším rozdílem od původní hodnoty FEV1.

Různé studie udávají různé hodnoty poklesu FEV1 jako průkazné. Pro mimo laboratorní výsledky se udává hranice 15% změny FEV1 oproti klidovým hodnotám, pro laboratorní zátěžové testy se udává změna FEV1 6-10%. I když není žádný absolutní standart hranic pro diagnostiku EIA, protože posunutí hodnot změn FEV1 níž vede ke zvýšení výskytu falešně pozitivních výsledků a naopak jejich zvyšování vede ke zvýšení výskytu falešně negativních případů.

Základní rozdělení zátěžových testů je dle podmínek, ve kterých jsou prováděny na terénní (field based), nebo laboratorní.

2.6.2.5 Terénní zátěžové provokační testy

Free running test a specifický sportovní test jsou terénní zátěžové provokační testy. Studie prokázaly, že tyto testy jsou více citlivé na detekci EIA, než testy v laboratorním prostředí. Výhody specifických sportovních testů jsou v tom, že jejich prostřednictvím se dá atletům připravit věrná reprodukce činnosti, při které se u nich dostavují známky EIA. Většinou se jedná o atlety praktikující zimní sporty, jako jsou závodní běžkaři, krasobruslaři, hokejisté, či rychlobruslaři.

„Výhody využití free running testů spočívá v jednoduchosti administrace pro velké množství jedinců. Je proto užívána pro testování většího počtu lidí. Je několik známých studií, které využily tento test pro otestování dětí základních škol.“ (D. S. Kukafka et Al., 1998, 1620)

„Největší nevýhodou field-based testů je praktická nemožnost standardizace a nemožnosti opětného testování za stejných podmínek. Field-based testy se proto hodí jako sken

populace, ale pro monitorování průběhu léčby a management vhodný není.“ (J. M. Weiler 2010,22)

2.6.2.6 Free running test – praktické provedení

Free running test je šestiminutový běh předem vybraným terénem, při kterém je monitorována jejich tepová frekvence (HR).

Přenosným termohygrometrem jsou zkontrolovány podmínky ovzduší, ve kterém je test prováděn. Během testování by obsah vody ve vzduchu neměl přesahovat 10 mgH₂O/L. Zaznamená se teplota vzduchu. K zajištění dýchání ústy a tím zvětšení dráždivosti se užívají klapky na nos. Na subjekty je také připevněn přenosný měřič tepové frekvence. Tepová frekvence je udržována mezi 85-90% tepového maxima. Po skončení běhu jsou u jedinců prokazujících příznaky EIA přednostně měřeny forsírované výdechové manévry. U ostatních se tyto hodnoty měří s časovým odstupem společně s dalším měřením příznaky prokazujících jedinců. (M. M. Haby, J.K. Peat, C.M. Mellis, S.D. Anderson, A.J. Woolcock, 1995,731) ; (David S. Kukafka et Al., 1998, 1619)

2.6.2.7 Specifický sportovní test-praktické provedení

„Sportovec je uveden do podmínek jemu vlastních, ve kterých několik hodin denně dosahuje vysokých výkonů. Je to výhodné nejen z hlediska přesného určení stupně specifické zátěže, ve které se prezentuje EIA, ale i kvůli tomu, že klasický laboratorní zátěžový test nemusí plně stačit vybavením výkonosti sportovce a podceňuje jeho maximální možnosti.“(F. Messan et Al., 2012,4)

Každý takto připravený sportovní test je specifický. Společné mají to, že se sportovci, při

podávají sportovní výkon přímo v prostředí, ve kterém vykazují příznaky spojené s výskytem EIA. Po celou dobu testu se udržuje po dlouhou dobu tepová frekvence nad 85% předpokládaného maxima. Některé zdroje uvádějí dokonce 95-100% maximální tepové frekvence.

2.6.2.8 Laboratorní zátěžové provokační test

Nejdůležitějšími parametry ke sledování při zátěžových provokačních testech v laboratorních podmínkách je udržení obsahu vodní složky ve vzduchu pod 10 mgH₂O/L. Studie (Stensrud T. et al., 2008) prokázaly 50% snížení projevů EIA, potvrzené měřením hodnot FEV1 v prostředí s relativní vlhkostí 40 respektive 95%.

Snižování vlhkosti vdechovaného vzduchu v laboratorních podmínkách se dá dále zvyšovat citlivost vyvolání příznaků EIA. Studie (Anderson et al, 1992) prokázaly, že inhalací dokonale suchého vzduchu oproti 40% relativní vlhkosti se zvýší pokles FEV1 o průměrně dalších 3,7%. Rozdíl není značný, přesto může pomoci identifikovat jemněji se projevující EIA. Hlavním problémem v testování BHR zátěží v laboratorních podmínkách, je zajištění adekvátní intenzity, trvání zátěže a podmínek pro vyvolání projevů EIA.

V současnosti se experti přiklání k osmi minutové zátěži. 2 minuty rozehrátí předchází šesti minutám udržování ventilace požadované úrovně tedy 60-85% MVV s výjimkou sportovců, u nichž se intenzita určuje podle různých autorů i nad 85-100% HR. Pro děti se udává nižší doba zátěže. U elitních atletů, jak již bylo uvedeno výše, někdy dochází k nedosažení jejich potenciálu a zjištění falešně negativních výsledků.

10% snížení FEV1 se většinou udává jako průkazné pro diagnózu EIA. Testovaný jedinec zůstává v laboratoři do návratu jeho FEV1 hodnot na 95% jeho základní hodnoty. Toto umožňuje sestavit křivku času zotavení FEV1. V laboratorních podmínkách je zátěž aplikována

prostřednictvím běžeckého pásu, či bicyklového ergometru.

2.6.2.9 Zátěžové testování na běžeckém pásu

Zátěž startuje za mírného náklonu pásu a nízké rychlosti. V průběhu prvních 2 minut se obojí rychle zdvihá tak, že v průběhu třetí minuty má testovaný jedinec 80-90% maximální tepové frekvence, což odpovídá 40-60%MVV. Toto rapidní zrychlení je stěžejní pro změnu V_e , pro provokačně zátěžové testování a pro změnu ve forsírovaných expiračních objemech.

Úroveň fyzické kondice velkou měrou upraví nastavení rychlosti a náklonu běžeckého pásu aby byla dosažena požadovaná HR a V_e .

Praktický způsob provádění, je rychle zrychlit na svižnou, ale akceptovatelnou rychlost a postupně zvyšovat náklon pásu a tak dosáhnout požadovaných hodnot ventilace. Poté se udržuje daná ventilace na stejné úrovni po dobu minimálně 4 minut.

Test končí, je-li dosažena požadovaná ventilace po dobu 4 minut. Také jí může ukončit kdykoliv pacient. (Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing, 1999, 321) ; (J. M. Weiler et Al., 2010, 22,23)

2.6.2.10 Zátěžové testování na bicyklovém ergometru.

Ačkoliv zátěží na bicyklovém ergometru je možno dosáhnout v průměru o 10% nižší maximální spotřeby kyslíku, než při zátěži na běžeckém pásu, dosahují testovaní jedinci na ergometru srovnatelných hodnot maximální dosažitelné ventilace.

„Zátěž na bicyklovém ergometru se určuje z rovnic závislosti výkonu na spotřebě kyslíku a spotřeby kyslíku na ventilaci. Jedna z rovnic určujících stupeň zátěže ve wattech je $(53,76 \cdot \text{klidové FEV1}) - 11,07$.“ (Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing,

1999, 321)

Test začíná první minutu na 60% vypočítaného výkonu, druhou minutu 75%, třetí na 90%, 100% dalších 3-5 minut. Pro některé pacienty toto zatížení bude moc vysoké, někteří budou naopak cítit nedostatečnou zátěž. Pro tyto budou nutné úpravy přímo online během testu. Pro ujištění že bude zajištěna požadovaná hodnota VE, 40-60% MVV, bývá nutné v posledních minutách testu upravit zátěž.

Přísné monitorování zátěže a podmínek, při němž je dosažena, přispívá k možnosti další reprodukce testu a možnosti kontroly efektivity léčby. Je-li dosažená hodnota výkonu udržena 4 minuty, je test brán jako validní. Pacient může test kdykoliv v jeho průběhu ukončit.

„Zátěžové testování na bicyklovém ergometru má oproti běžeckému pásu značné výhody v jednoduchosti měření ventilace, díky lepší aplikovatelnosti a snášení náustku. Také kvantifikace zátěže je, oproti běžeckému pásu, nezávislá na tělesné hmotnosti probanda.“ (J. Roca et Al., 1997, 2670)

3. Cíle a hypotézy

Cílem práce bylo ukázat možnost detekce pozátěžové bronchokonstrikce pomocí porovnávání postupných změn maximálních křivek zachycujících závislost průtoku vzduchu dýchacími cestami na objemu vzduchu v zátěži a po ní.

Pozorovali jsme změny plicních objemů na konci výdechu.(EELV)

Zajímala nás reakce spirometrických parametrů na modifikovanou zátěžovou provokační zkoušku a to během zátěže i po její aplikaci.

Hypotézy:

1. Reakce astmatických jedinců na zátěž bude rozeznatelná od reakce zdravých jedinců porovnáním grafů závislosti průtoku vzduchu na objemu, i porovnáním spirometrických parametrů.

2. Dynamická hyperinflace bude reagovat na přítomnost limitace průtokových hodnot vzduchu.

Míra limitace bude určující pro velikost DH.

4. Metodika

4.1 Popis sledovaných osob

V rámci bakalářské práce bylo v Centru pohybové medicíny na Chodově v Praze postupně vyšetřeno vzorek osob. Všechny sledované osoby byli muži ve věku 21-24 let.

Pro selekci na měření byli vybráni jedinci, kteří nebyli dle standardů ATS pro zátěžové provokační testy kontraindikováni k podstoupení zátěžové spiroergometrie. Probandi byli stručně seznámeni se seznamem farmakologických působků a potravin, kterým by se měli dostatečnou dobu před provedením testu vyhnout, kvůli jejich vlivu na BHR. Seznam látek byl převzat z doporučení ATS.

Jedinci byly také instruovány k dostatečné časové prodlevě mezi poslední vyčerpávající zátěží a samotným provedením testu. "Pozátěžová refrakterní fáze, která je zdokumentována u velkého množství jedinců, u kterých se EIA prezentuje, má tlumivý dopad na BHR. Případná bronchokonstrikční reakce na jinak dostatečný zátěžový stimul je tlumená, nebo i úplně potlačena."(D. Constantinou, W. Derman, 2004, 126)

4.2 Vyšetření

Zátěžová provokační zkouška byla prováděna v prostorách Institutu sportovního lékařství, při teplotě do 25°C, při relativní vlhkosti menší než 50%. V příložených protokolech jsou zaznamenány změny teploty a vlhkosti.

Zátěž byla aplikována na elektromagnetem brzděném bicyklovém ergometru, kardio-line ergoselect 200 s volitelným nastavením zátěže 20-990W. Po čas zátěže byly ventilační parametry snímány náustkem, společně s kterým měli probandi nosit klip. Náustek s nosním klipem byly

pro práci preferovány před obličejovou maskou kvůli větší možnosti vyvolat pozitivní BHR odpověď díky vynechání nosní sliznice z úpravy vzduchu. Paralelně bylo snímáno EKG, srdeční frekvence, tepový kyslík, spotřeba kyslíku, výdej CO₂, poměr respirační výměny. Vše bylo analyzováno, zpracováno a simultánně graficky znázorněno on-line během zátěže pomocí Ganshorn PowerCube®-Ergo. PowerCube®Ergo zahrnuje softwareové rozhraní pro EKG, ergometr, běžecký pás, měření krevního tlaku, ventilačních parametrů a dýchacích plynů. Rychlá analýza a vysoká stabilita výsledků umožňovaly breath-by-breath měření hlavních sledovaných parametrů.

Zátěžovému vyšetření předcházelo klidové spirometrické vyšetření, ze kterého byla kombinací forsírovaných inspiračních a expiračních manévřů zkonstruována výchozí MFVL křivka. Toto i všechna následující spirometrická vyšetření probíhala v sedě.

Probandi byli instruováni k normálnímu dýchání, poté v klidovém výdechu pokračovat s výdechem pomalu do maximálního expira na RV, hned na to provést rychlý maximální nádech do plného inspira na TLC, poté rychlý, maximální výdech vši silou do RV. Spirometrické vyšetření bylo provedeno ve stejné posturální pozici jako následný zátěžový test.

Cílená zátěž byla standardizována pro všechny testované subjekty dle tělesné hmotnosti. Celé vyšetření po prvotní spirometrii pokračovalo minutovou zátěží 1W/Kg, ke konci minuty byla zaznamenána extFVL křivka vsazená do prvotní MFVL. Poté bylo provedeno další spirometrické měření následované další minutou jízdy na ergometru. Ke konci 2. minuty byla opět uložena extFVL vložená do 2. MFVL. Po druhé minutě byla zkonstruována 3. MFVL křivka z dalšího spirometrického vyšetření. Pak následovaly 4 minuty zátěže při zátěži 3W/Kg . Po 2, 3 a 4 minutách zátěže byly uloženy extFVL křivky vsazené do 3. MFVL křivky. Těsně poté byla provedena další spirometrie a zkonstruována 4. MFVL křivka.

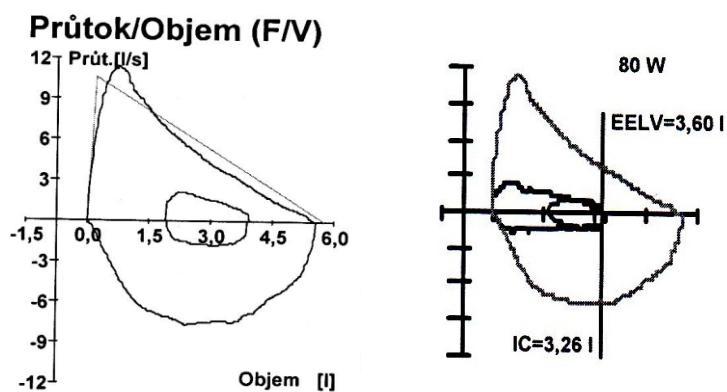
Po dvaceti minutách byla provedena pozátěžová spirometrie a konstrukce 5. MFVL křivky. Při suspekci nástupů projevu pozátěžového bronchospasmu, u osob u kterých objektivní

data ukazovaly pozátěžové obstrukční projevy a příznaky EIA, byl podán inhalačně Ventolin a případný bronchodilatační efekt byl pozorován na srovnávací spirometrii, kdy byly proti sobě srovnány MFVL křivky před a po podání bronchodilatancia.

4.3 Praktické příklady

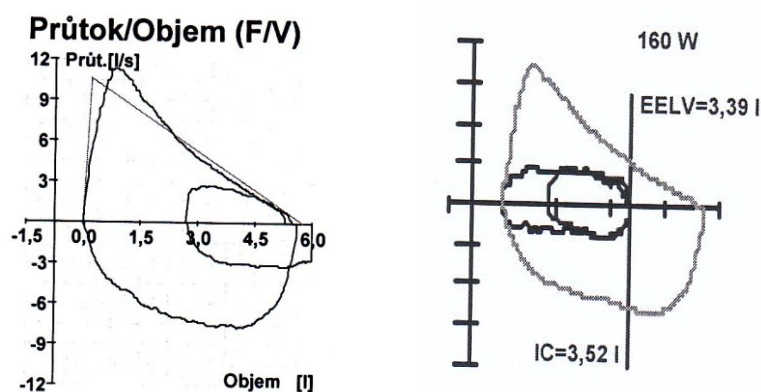
4.3.1 Subj. 1. perzistující lehký astmatik, týden vysazená ICS léčba.

1. Klidová spirometrie - MFVL1, extFVL1 MFVL1 po 1. minutě ergometrie se zátěží 1W/Kg.



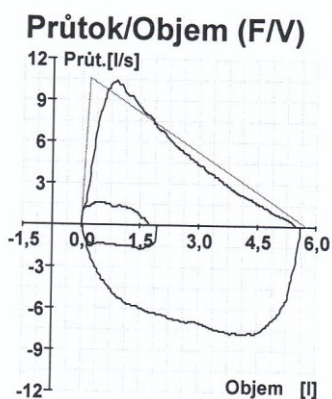
	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	6,05	5,55	92%
IRV	-	1,91	-
ERV	-	1,58	-
VT	-	2,06	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,76	5,49	95%
FEV1	4,86	4,55	94%
FEV1/IVC	83	82	98%
MEF25	2,94	2,19	75%
MEF50	6,02	4,81	80%
MEF75	9,02	8,70	96%
MEF75-85	-	9,73	-
PEF	10,62	11,42	107%
PIF	-	7,69	-
AREAex	24,65	27,65	112%

MFVL2 získaná po 1. minutě zátěže, extFVL2 vložená do MFVL2

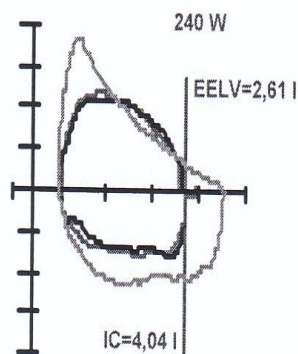
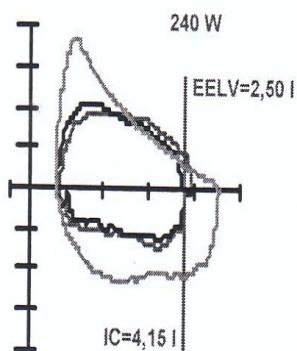
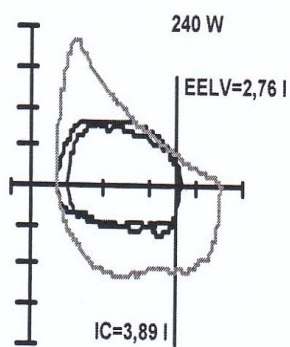


	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	6,05	5,60	93%
IRV	-	2,70	-
ERV	-	-	-
VT	-	2,90	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,76	5,47	95%
FEV1	4,86	4,77	98%
FEV1/IVC	83	85	102%
MEF25	2,94	2,71	92%
MEF50	6,02	5,41	90%
MEF75	9,02	9,79	109%
MEF75-85	-	10,77	-
PEF	10,62	11,28	106%
PIF	-	7,75	-
AREAex	24,65	29,71	120%

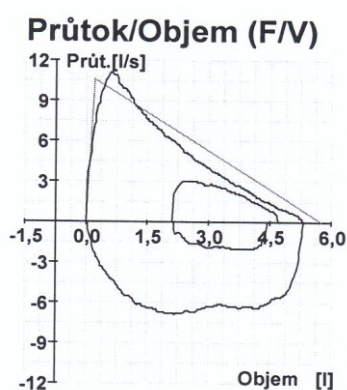
MFVL3 získaná po 2. minutě zátěže, extFVL3, extFVL4, extFVL5 získané ve 4., 5., respektive 6. minutě zátěže vložené do MFVL3



	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	6,05	5,60	93%
IRV	-	-	-
ERV	-	-	-
VT	-	-	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,76	5,48	95%
FEV1	4,86	4,55	94%
FEV1/IVC	83	81	97%
MEF25	2,94	2,18	74%
MEF50	6,02	5,04	84%
MEF75	9,02	9,02	100%
MEF75-85	-	9,60	-
PEF	10,62	10,36	98%
PIF	-	7,82	-
AREAex	24,65	26,24	106%

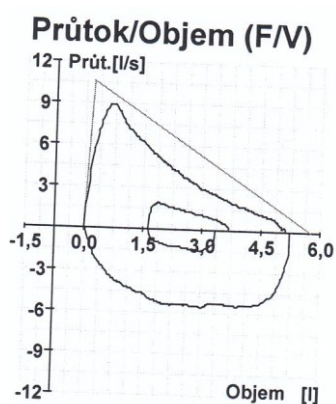


MFVL4 získaná po šesti minutách zátěže:



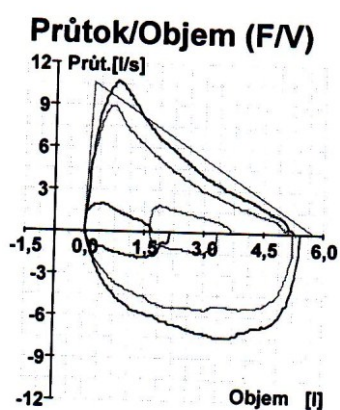
	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	6,05	5,34	88%
IRV	-	2,11	-
ERV	-	-	-
VT	-	3,23	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,76	5,33	93%
FEV1	4,86	4,41	91%
FEV1/IVC	83	83	99%
MEF25	2,94	2,22	76%
MEF50	6,02	4,59	76%
MEF75	9,02	8,24	91%
MEF75-85	-	9,30	-
PEF	10,62	11,12	105%
PIF	-	6,85	-
AREAex	24,65	26,24	106%

MFVL5 získaná s odstupem dvaceti minut:



	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	6,05	5,20	86%
IRV	-	1,62	-
ERV	-	1,69	-
VT	-	1,88	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,76	5,13	89%
FEV1	4,86	4,00	82%
FEV1/IVC	83	77	92%
MEF25	2,94	1,86	63%
MEF50	6,02	3,68	61%
MEF75	9,02	6,71	74%
MEF75-85	-	7,60	-
PEF	10,62	8,87	84%
PIF	-	5,57	-
AREAex	24,65	20,36	83%

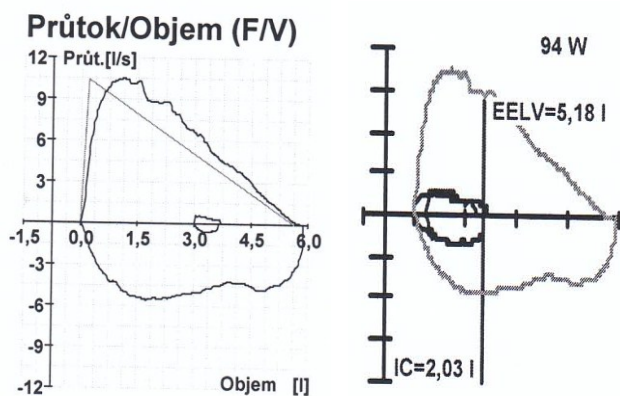
MFVL6 – srovnání po podání Ventolinu



	Ref.	Pre	Pre/Ref.	Post	Rozd.
Spirometrie					
IVC	6,05	5,20	86%	5,43	5%
IRV	-	1,62	-	-	-
ERV	-	1,69	-	-	-
VT	-	1,88	-	-	-
Průtok/Objem (F/V)					
FVCex	5,76	5,13	89%	5,29	3%
FEV1	4,86	4,00	82%	4,52	13%
FEV1/IVC	83	77	92%	83	8%
MEF25	2,94	1,86	63%	2,48	34%
MEF50	6,02	3,68	61%	4,87	32%
MEF75	9,02	6,71	74%	8,83	32%
MEF75-85	-	7,60	-	9,71	28%
PEF	10,62	8,87	84%	10,66	20%
PIF	-	5,57	-	7,53	35%
AREAex	24,65	20,36	83%	26,23	29%

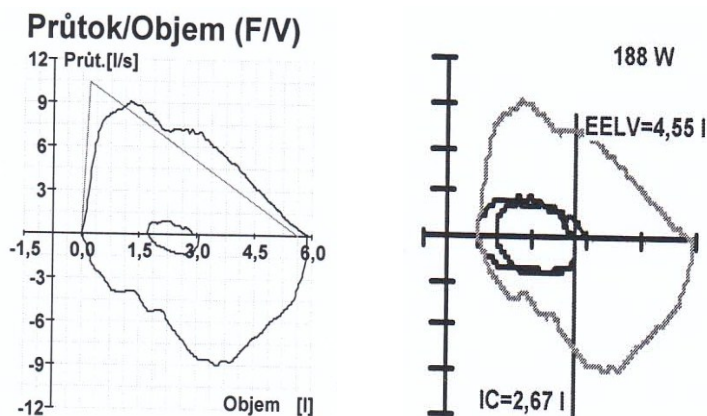
4.3.2 Subjekt 2: Zdravý jedinec

1. Klidová spirometrie - MFVL1, extFVL1 MFVL1 po 1. minutě jízdy na ergometru se zátěží 1W/Kg.



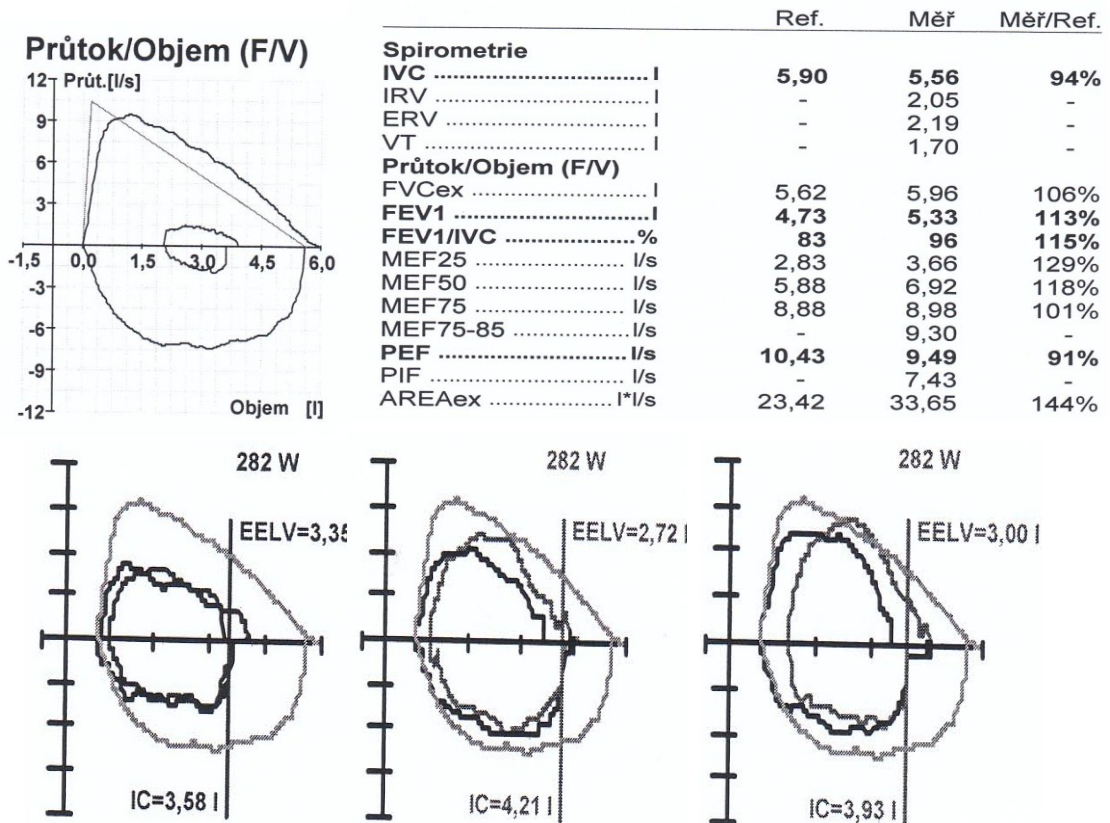
	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	5,90	5,83	99%
IRV	-	2,99	-
ERV	-	2,11	-
VT	-	0,73	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,62	5,81	103%
FEV1	4,73	5,15	109%
FEV1/IVC	83	88	106%
MEF25	2,83	3,37	119%
MEF50	5,88	6,80	115%
MEF75	8,88	10,09	114%
MEF75-85	-	10,30	-
PEF	10,43	10,47	100%
PIF	-	5,58	-
AREAex	23,42	33,73	144%

MFVL2 získaná po 1. minutě zátěže, extFVL2 vložená do MFVL2

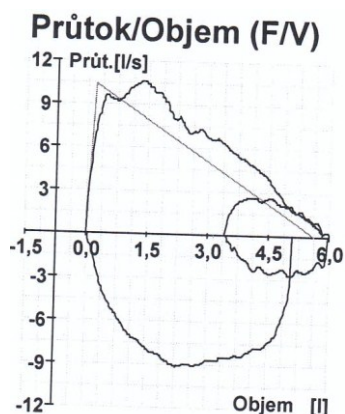


	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	5,90	5,88	100%
IRV	-	1,71	-
ERV	-	2,64	-
VT	-	1,56	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,62	5,91	105%
FEV1	4,73	5,24	111%
FEV1/IVC	83	89	108%
MEF25	2,83	3,46	122%
MEF50	5,88	6,87	117%
MEF75	8,88	8,78	99%
MEF75-85	-	8,77	-
PEF	10,43	9,10	87%
PIF	-	8,97	-
AREAex	23,42	31,80	136%

MFVL3 získaná po 2. minutě zátěže, extFVL3, extFVL4, extFVL5 získané ve 4., 5., respektive 6. minutě zátěže.

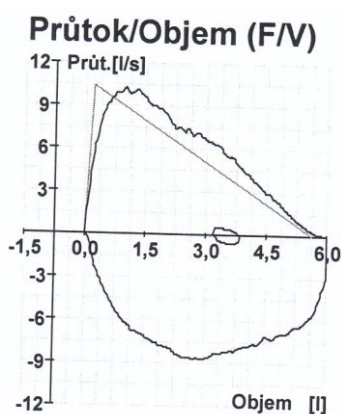


MFVL4 získaná po šesti minutách zátěže:



	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	5,90	5,07	86%
IRV	-	3,41	-
ERV	-	0,05	-
VT	-	2,59	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,62	6,05	108%
FEV1	4,73	5,33	113%
FEV1/IVC	83	105	127%
MEF25	2,83	3,69	130%
MEF50	5,88	6,68	113%
MEF75	8,88	10,39	117%
MEF75-85	-	10,26	-
PEF	10,43	10,63	102%
PIF	-	9,15	-
AREAex	23,42	36,29	155%

MFVL5 získaná s dvaceti minutovým odstupem:



	Ref.	Měř	Měř/Ref.
Spirometrie			
IVC	5,90	6,10	103%
IRV	-	3,18	-
ERV	-	2,27	-
VT	-	0,64	-
Průtok/Objem (F/V)			
FVCex	5,62	5,88	105%
FEV1	4,73	5,16	109%
FEV1/IVC	83	85	102%
MEF25	2,83	3,15	111%
MEF50	5,88	6,78	115%
MEF75	8,88	9,58	108%
MEF75-85	-	9,91	-
PEF	10,43	10,25	98%
PIF	-	8,73	-
AREAex	23,42	33,52	143%

5. Diskuze

Zdravý jedinec se v zátěži chová tak, že v průběhu zátěže jeho spirometrické parametry rostou. Spirometrické parametry, jako např. FEV1, PEF i FEF25-75 oproti začátku aplikace zátěže zvyšují své hodnoty. Příkládat to nejspíš lze zátěžové bronchodilataci a změnám v poddajnosti dýchacích cest a hrudníku.

U astmatického jedince se z počátku zátěže bronchospasmus neprojevoval. Naopak spirometrické parametry ukazovaly reverzní bronchomotorickou reakci. Spirometrická data na konci zátěže byla mírně snižená, což bylo možná způsobeno pomalu nastupující bronchokonstrikcí. Měření dvacet minut po ukončení zátěže odhalilo snížení spirometrických parametrů FEV1, PEF i FEF25-75 oproti klidovým hodnotám. Následná inhalace Ventolinu vrátila všechny parametry do klidových hodnot.

V průběhu zátěže nebyla zaznamenána změna v inflaci plic k vyšším objemům na konci výdechu. Sledování hodnot EELV naopak odhalilo snížení zbytkových plicních objemů na konci výdechu se začínající zátěží. Do ukončení zátěže se hodnota EELV začala mírně zvyšovat a lze jen hypotetizovat, jak by se dále měnila se vzrůstající bronchiální obstrukcí a nástupem limitace průtokových hodnot vzduchu.

Počáteční reverzní hodnoty u lehkého astmatika jsou předmětem k diskuzi. Je několik mechanismů, jak může být vznik a prezentace EIA blokován. Jedním je přímý mechanický vliv na buňky hladkého svaly a to prostřednictvím natahování svalové buňky. Další je prostřednictvím mediátorů s bronchodilatačním účinkem.

Jedním z těchto bronchodilatačních působků by mohl být brzký vzestup krevních katecholaminů. Jako prostředek bronchodilatace by bylo přímé působení na β 2-adrenoreceptory. Barnes et Al. (1981) však ve své práci zkoumali spojitost magnitudy projevů EIA a úrovně

krevních katecholaminů. Jednak bylo u astmatiků zaznamenáno signifikantně nižšího uvolňování adrenalinu než u zdravých jedinců a navíc i u jiných typů stimulů, zahrnujících hluboké nádechy, než u zátěže, byla zaznamenána bronchodilatace i beze změny hodnot katecholaminů v krevní plasmě. (Suman et Al. 1999)

Funkce dalších bronchodilatačních mediátorů dýchacích cest, PGE₂ a NO, ve svých studiích Beck et Al. (2002) a Suman et Al. (2002) zpochybnili podstatnější funkce těchto působků u astmatiků během zátěže a po ní.

Další, více schůdná hypotéza průvodní bronchodilatace, je efekt hlubokého nádechu.

Pozitivní bronchodilatační efekt hlubokého nádechu, jakožto jednoho z nejsilnějších bronchodilatačních působků vůbec byl dobře zdokumentován a potvrzen mnohými studii.

Milanese et Al. (2009) zkoušeli na subjektech s diagnostikovaným lehkým astmatem vliv zátěžové hyperpnoe jako stimulu ke zlepšení plicních funkcí. Testovali vliv téměř dvaceti minut stupňované zátěže. Před měřením byly provedeny 3 FVC manévry. V průběhu měření byly co 2 sestavovány částečné extFVL a porovnávalo V₃₀ a pozátěžové FEV₁. Manévr se sestával s několika normálních nádechů a výdechů, následného prudkého výdechu do RV a poté rapidního, maximálního nádechu do TLC. Byla zaznamenána dvoufázová odpověď diametru dýchacích cest. Počáteční bronchodilatační vliv zátěžové hyperpnoe, po 2. i po 4. minutě konzistentně naměřený, následovaný postupným snižováním V₃₀ až pod klidové hodnoty a po zátěži s prezentací EIA.

Scichilone et Al. (2009) připisuje ve své práci na astmatických dětech nástupní bronchodilataci právě mechanickému vlivu natahování klidové délky buněk hladké bronchiální svaloviny.

K podobným závěrům se dopracovali i Sundblad et Al. (2002). Ti ve své práci nenašli, po prvotní metacholinem navozené bronchokonstrikci, znatelné rozdíly v dilatačním efektu hlubokého nádechu u astmatických subjektů a těch bez diagnózy astmatu.

Gump et Al. (2001) kvantifikují ve své práci vliv protažení hladké svaloviny bronchů na generaci konstriční síly in vitro. Udávají, že protažení svalu o 4% původní délky, snižuje sílu svalu o 50%. „Během hlubokého nádechu se fyziologicky sval protáhne o víc než o 12%.“ (Scichilone et Al., 2009, 292)

Pyrgos et Al. (2010) ve své práci uvádějí, že dilatační efekt hlubokého nádechu na stěnu dýchacích cest je ovlivněn minimálně u osob s lehkou obstrukcí dýchacích cest. Se zvyšující se závažností obstrukčního onemocnění klesá účinnost hlubokého nádechu na ovlivnění tonu bronchiálního svalstva.

Je akceptováno, že zvýšení plicní inflace přímo ovlivňuje nastavení diametru dýchacích cest u lidí a zvířat. U zdravých jedinců a u lehkých astmatiků byla zaznamenána podobná magnituda rozšíření bronchů na úrovni TLC jak v klidu, tak v metacholinem navozeném bronchokonstričním prostředí, uvádí ve své práci Brown, et Al. (2001)

Velká většina prací však vliv hlubokého nádechu na bronchodilataci u astmatiků popírá, některé dokonce uvádí reverzní, bronchokonstriční efekt.

Brown et Al. (2007) uvádí, že redukováná schopnost astmatiků rozšiřovat diametr dýchacích cest pramení z remodelace dýchacích cest. Ve své práci také rovnou prokazuje minimální vliv snížené plicní compliance u lehkých a středně těžkých astmatických stavů.

Pro remodelaci je charakteristická strukturální změna zahrnující změny v kompozici, organizaci i obsahu struktur bronchiální stěny. „Tyto změn zahrnují změny po epiteliálních zraněních, hypertrofii a hyperplázii pohárkových buněk, hyperplázii hladkého svalstva, ztlušťování vrstvy podslizničního vaziva a angiogenezi.“ (S. R. Durani, R. K. Viswanathan, W. W. Busse, 2011, 446)

Co je příčinnou a impulsem spuštění remodelace u astmatiků není plně objasněno, ale funkční následky remodelace je reprodukováná snížená poddajnost dýchacích cest. Ward et Al. (2001) uvádí sníženou schopnost roztažnosti a Brackel et Al. (2000) udávají zvýšenou „ztuhlost“

astmatických bronchů, která zapříčiňuje zhoršenou stlačitelnost bronchů při forsírovaných expiračních manévrech. Jedním ze závěrů jeho práce bylo i vyvození, že během akutní bronchokonstrikce by remodelace dýchacích cest měla pozitivní, protektivní efekt

Brown et Al. (2007) na výše předložených faktech vyslovili domněnku, že remodelace bronchů by měla hrát pozitivní roli při bronchokonstrikci, ale díky zhoršené kompresi bronchů přispívat ke vzniku efektu „zadrženého vzduchu“ („air-trapping“).

Možností nedokonalého bronchodilatačního efektu hlubokého nádechu u lehkých astmatiků je fakt, že při něm nedochází jen k dějům popsáným in vitro na svalové tkáni. Je pravděpodobné, že při zátěžové hyperpnoe dochází k současnému působení bronchodilatačních a bronchokonstrikčních stimulů. Je tedy důležité kvantifikovat a zaznamenat tyto působky. In vivo pak pro průběh bronchomotorické odpovědi bude stěžejní právě míra jednotlivých působků.

„Míra reziduálního objemu je u zdravých, mladých jedinců určena silou výdechových svalů a poddajností hrudníku. U astmatiků je převážně udáván zúžením, nebo uzavřením dýchacích cest.“ (R L. Sorkness et Al., 2009, 400)

V případě vzniku dynamické hyperinflace, běžného stavu v případech středně vážného a vážného astmatu, bývá možnost další inflace daná hlubokým nádechem snižena. V hyperinflačním stavu je schopnost vytvářet vysoké transpulmonární tlaky silně omezená. Toto snižuje amplitudy natahování svalů, potažmo roztažení dýchacích cest.

Důležité zjištění Pyrgos et Al. (2010) je, že roztažitelnost dýchacích cest je spjata s bronchodilatačním účinkem hlubokého nádechu prostřednictvím své spojitosti s ukazatelem statické hyperinflace plic (RV/TLC).

Souvislosti výskytu „air-trapping“ fenoménu s bronchodilatačními účinky hlubokého nádechu byly zaznamenány ve stejné práci. Udávají, že ukazatel statické hyperinflace plic, určující míru „air-trapping“, je nepřímou úměrný bronchodilatačnímu indexem hlubokého

nádechu, to znamená čím větší RV/TLC index, tím menší bronchodilatační efekt hlubokého nádechu. Stejnou spojitost se uvádí pro RV/TLC index i s celkovou roztažitelností dýchacích cest, se kterou bronchodilatační index koreluje.

5.1 Limitující faktory studie

V provedené práci byl pro účel měření zkonstruován doposud unikátní model, založený na předpokladu, že pro provokaci EIA bronchokonstrikční odpovědi je třeba rapidního vzestupu V_e , což uvádí ve své práci Weiler et Al. (2010), který jako argument předkládá praktické příklady postupně progresivních zátěžových protokolů, které mají na provokaci EIA projevů redukovány, nebo žádný účinek.

Byl vytvořen vzor, který částečně kopíroval standardy ATS, tj. model rychlého stupňování zátěže na bicyklovém ergometru, lišícího se od klasických kardiopulmonárních zátěžových modelů tím, že estimované ventilace, dle standardů ATS 40-60%MVV, respektive 15-21xFEV₁, mělo být dosaženo bez dlouhých adaptačních procesů.

Před zátěží 1W/Kg byl za účelem sestavení MFVL křivky proveden FVC manévr, jehož stěžejní součástí je prudký hluboký nádech. Na konci první minuty, kdy byla aplikována zátěž, uvádí astmatický jedinec po skončení testu míru náročnosti dle subjektivních hodnot Borgovy škály stupeň „1“, tj. velmi lehká. Poté je proveden druhý FVC test v průběhu jen něco málo víc, než jedné minuty.

Crimi et Al. (2002) poukazují na vliv hlubokých nádechů, jako součástí FVC manévru a jeho vliv na bronchomotoriku.

Nástup a magnituda projevů příznaků EIA v průběhu zátěže a po ní jsou závislé na množství stimulů, jež mají na výskyt a sílu příznaků vliv. Tyto jsou popsány v obecné části. Jedná se o enviromentální vlivy, v laboratorních podmínkách hlavně vlhkost a teplotu vzduchu, a

rychlost a úroveň dosažené ventilace.

Testování mohlo být ovlivněno zmírněným nástupem zvýšené ventilace oproti standardizovaným zátěžovým laboratorním testům, dle standardů ATS. Snahou získat co největší množství dat, při kolekci MFVL křivek docházelo ke krátkodobému přerušení zátěže, které mohlo mít vliv na míru dosaženou V_e , t_e , průtokové hodnoty vzduchu a jiné spirometrické parametry.

Vlhkost a teplota prostředí splňovaly standardy ATS.

Na základě výše zmíněných informací, je možné vyslovit hypotézu, že nástup EIA příznaků astmatického pacienta mohl být blokován přechodným bronchodilatačním efektem hlubokými nádechy forsírovaných expiračních manévru a plně se projevil až po ukončení zátěže.

Pozdní projevy EIA přesně splňují charakteristiku tohoto fenoménu, včetně prezentace projevu symptomů spojených s EIA a po podání Ventolinu byly spirometrické parametry vráceny do původních hodnot, včetně vylepšení hodnot FEV1 o 12%, jež je udáváno jako standart ATS po podání bronchodilatancia.

Zajímavé by bylo zjištění, zda a jakou měrou bylo měření ovlivněno častými hlubokými nádechy k performaci FVC manévru. Feedback o podobném vztahu by nám mohlo dát případné srovnání s metodou, jenž pro určení limitace průtokových hodnot vzduchu, nepoužívá manévry, zahrnující hluboký nádech.

Negative-expiratory-pressure (NEP) je technika, založená na principu, že není-li v dýchacích cestách přítomen faktor limitace průtoku vzduchu, externě vytvořený gradient mezi náustkem a alveoly zapříčiní vzrůst v expiračních průtokových hodnotách. V opačném případě, zůstanou-li průtokové hodnoty nepozměněny, se hovoří o detekci EFL.

NEP má další výhody spjaté s nepotřebou kooperace pacienta. Jinými slovy na rozdíl od

FVC manévru, na konečný výsledek testu, nezáleží na pacientově úsilí.

Shrnutím poznatků z této práce je, že sledujeme-li spirometrické parametry lehký astmatik a zdravý jedinec reagují na zátěž jinak. Dynamická hyperinflace nebyla u astmatického jedince prokázána. Výsledky mohly ovlivnit různé faktory, spjaté s upravenou metodikou.

6. Závěr

Reakce astmatického jedince na zátěž byla odlišná. Prvotní reakce byla u zdravého a u lehkého astmatu z hlediska změn spirometrických parametrů obdobná. Se stoupající zátěží a s ní paralelně rostoucí ventilací, však spirometrické parametry začaly mít u astmatického jedince klesající hodnotu.

Pokles ve spirometrických parametrech gradoval a dosáhl maxima po ukončení zátěže, kdy se jedinec prezentoval přechodnou bronchokonstrikcí prezentující se jednak charakteristickou změnou v grafické podobě maximální křivky zachycující závislost průtoku vzduchu na objemu, jednak změnou ve sledovaných spirometrických parametrech a také prezentací příznaků s EIA pojených.

Otázkou zůstává příčina prvotního vzrůstu spirometrických parametrů. Kdyby byl růst parametrů zajištěn bronchodilatací spojenou s hlubokými nádechy, nekonzistentně potvrzovanou, či vyvrácenou různými studiemi, mohl by mít bronchodilatační efekt vliv na konečnou míru bronchokonstrikce u BHR pacientů.

Pokud modifikovaný model bronchiální zátěžové provokační zkoušky ovlivnil svým data-shromažďujícím sestavením míru a charakter odpovědi bronchiálního hladkého svalstva, musí být za účely příštích podobných studií vylepšen buď model zkoušky, nebo způsob kolekce dat.

Co se týče detekce dynamické hyperinflace, nebyla objevena přesvědčivá známka o výskytu hyperinflace v průběhu měření. Ke konci měření oba probandi, jak lehký astmatik, tak zdravý jedinec, ukazovali mírný vzestup hodnot EELV. U obou však nepřekročil klidové hranice. Lze jen hypotetizovat další posun funkční residuální kapacity se vzrůstající měrou limitace průtokových hodnot vzduchu.

7. Referenční seznam

- Addo Yobo EOD., Custovic A., Taggart SCO, Asafo-Agyei AP, Woodcock A. Exercise induced bronchospasm in Ghana: differences in prevalence between urban and rural schoolchildren. *Thorax*. 1997;52:161–165
- American Thoracic Society. Standardisation of spirometry, *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338
- Anderson SD, Daviskas E. The airway microvasculature and exercise-induced asthma. *Thorax*. 1992;47:748–52
- Anderson SD, Togias A. Dry air and hyperosmolar challenge in asthma and rhinitis. In: Busse WW, Holgate ST, eds. *Asthma and Rhinitis*, 2nd ed. Blackwell Science Ltd; 1995:1449–68
- Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is ... *J Allergy Clin Immunol*. 2000;453–9.
- Anderson SD, Kippelen P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:225–35
- Argyros GJ, Roach JM, Hurwitz KM, Eliasson AH, Phillips YY. Eucapnic voluntary hyperventilation as a bronchoprovocation technique: development of a standardized dosing schedule in asthmatics. *Chest*. 1996;109:1520–4
- Arora VK, Raghu S. Flow volume curves: Clinical significance. 1996, 169-171, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education & Research, Pondicherry
- Barnes PJ, Brown MJ, Silverman M, Dollery CT. Circulating catecholamines in exercise and hyperventilation induced asthma. *Thorax*. 1981;36:435–440
- Barreto M, Villa MP, Olita C, Martella S, Ciabattini G, Montuschi P. 8-Isoprostane in exhaled breath condensate and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children and adolescents. *Chest*. 2008;135:66–73
- Beck KC, Suman OE, Scanlon PD. Asthma: before, during, and after exercise. In: *Exercise Induced Asthma*. Champaign, IL: Human Kinetics, 2002
- Brown RH, Scichilone N, Mudge B, Diemer FB, Permutt S, Togias A. High-resolution computed tomographic evaluation of airway distensibility and the effects of lung inflation on airway caliber in healthy subjects and individuals with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:994–1001
- Brown NJ, Salome CM, Berend N, Thorpe WC, King, GG. Airway Distensibility in Adults with Asthma and Healthy Adults, Measured by Forced Oscillation Technique. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:129–137,
- Calverley, P. Dynamic Hyperinflation Is It Worth Measuring?. *Proc Am Thorac Soc* 2006;2239–244, 2006

- Constantinou D, Derman W. Exercise-induced asthma. *CME*. 2004;22:126-32
- Crimi E, Pellegrino R, Smeraldi A, Brusasco V. Exercise-induced bronchodilation in natural and induced asthma: effects on ventilatory response and performance. *J Appl Physiol*. 2002;92: 2353–2360
- Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest*. 2008;134:613–22
- Folly Messan, Tanguy Marqueste, Barnabé Akplogan, Patrick Decherchi, and Laurent Grélot, "Exercise-Induced Bronchospasm Diagnosis in Sportsmen and Sedentary," *ISRN Pulmonology*, vol. 2012, 7 pages,
- Freed AN, Davis MS. Hyperventilation with dry air increases airway surface fluid osmolality in canine peripheral airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1101-7.,
- Gibson, GJ. Pulmonary hyperinflation clinical overview. *Eur Respir J*, 1996, 9, 2640–2649
- Gorini M, Iandelli I, GIANNI Misuri G, Bertou F, Filipelli M, Mancini M, Duranti R, Gigliotti F, Scano G, Chest Wall Hyperinflation during Acute Bronchoconstriction in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999.160,808–816.
- Gump A, Haughney L, Fredberg J. Relaxation of activated airway smooth muscle: relative potency of isoproterenol vs. tidal stretch. *J Appl Physiol*. 2001;90: 2306 –2310
- Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J*. 1995;8:729 –36
- Hahn A, Anderson SD, Morton AR, Black JL, Fitch KD. A re-interpretation of the effect of temperature and water content of the inspired air in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:575-9.
- Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:679 – 86
- Hazucha MJ, Folinsbee LJ, Bromberg PA. Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *J Appl Physiol*. 2003;95:1917–25
- Helenius IJ, Tikkanen HO, Haahtela T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen. *Br J Sports Med*. 1998;32:125–9
- Husain A, Habib SS. Pattern identification of obstructive and restrictive ventilatory impairment through flow volume curves. *Pak J Physiol*. 2008;4:30-34
- Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC. Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: the exercise tidal flow-volume loop. *Chest*. 1999 Aug;116(2):488-503

- Kanazawa H., Hirata K., Yoshikawa J. Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Thorax* 2002;57:885–888
- Kukafka DS, Lang DM, Porter S, et al. Exercise-induced bronchospasm in high school athletes via a free running test: incidence and epidemiology. *Chest*. 1998;114:1613–22
- Langdeau JB, Day A, Turcotte H, Boulet LP. Gender differences in the prevalence of airway hyperresponsiveness and asthma in athletes. *Respir Med*. 2009; 103:401–6
- Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med*. 1998;339:147–52
- Lin RY, Lee GB. The gender disparity in adult asthma hospitalizations dynamically relates to age. *J Asthma*. 2008;45:931–5
- McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007;357:2348 –58
- McFadden ER Jr, Pichurko BM, Bowman HF, et al. Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol*. 1985;58:564 –70
- McFadden ER, Lenner KA, Strohl KP. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. *J Clin Invest* 1986;78:18-25
- McFadden ER, Jr., Nelson JA, Skowronski ME, Lenner KA. Thermally induced asthma and airway drying. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1999;221–226
- Milanem M, Saporiti R, Bartolini S, Pellegrino R, Baroffio M, Brusasco V, Crimi E. Bronchodilator effects of exercise hyperpnea and albuterol in mild-to-moderate asthma. *J Appl Physiol*. 2009.107:494-499
- O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2006; 15: 100, 61–67
- Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39:1487–92
- Pinnock C, Lin T, Smith T. *Fundamentals of anaesthesia*. 1999. London: Greenwich Medical Media
- Rabinovitch N, Strand M, Stuhlman K, Gelfand EW. Exposure to tobacco smoke increases leukotriene E4-related albuterol usage and response to montelukast. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1365–71
- Rundell KW, Anderson SD, Spiering BA, Judelson DA. Field exercise vs laboratory eucapnic voluntary hyperventilation to identify airway hyperresponsiveness in elite cold weather athletes. *Chest*. 2004;125:909 –15

- Rundell K. Pulmonary function decay in women ice hockey players: is there a relationship to ice rink air quality?. *Inhal Toxicol.* 2004;16:117–23
- Rundell KW, Spiering BA, Baumann JM, Evans TM. Effects of montelukast on airway narrowing from eucapnic voluntary hyperventilation and cold air exercise. *Br J Sports Med.* 2005;39:232–6..
- Rundell KW, Slee JB. Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:238 – 48
- Schatz M, Clark S, Emond JA, Schreiber D, Camargo CA Jr. Sex differences among children 2–13 years of age presenting at the emergency department with acute asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:523–9
- Scichilone N, Morici G, Zašla D, Chimenti L, Davil E, Gitano S, Paternò A, Santagata R, Toggias A, Bellia V, Monsignore MR. Effects of exercise training on airway responsiveness and airway cells in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2010;109:288-294,
- Spycher B, Frey U, Wildhaber JH, Sznitman J. Mathematical Behavior of MEFV Curves in Childhood Asthma and the Role of Curvature in Quantifying Flow Obstruction. *ISRN Pulmonology.* 2012;2012:13 pages
- Stensrud T. Asthma and exercise. Disertační práce, Norwegian school of sport science. 2008
- Strauss RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Deal EC Jr, Jaeger JJ, Stearns D. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest.* 1978;61:433–40.
- Suman OE, Beck KC, Babcock MA, Pegelow DF, Reddan WG. Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *J Appl Physiol.* 1999;87: 1107–1113
- Suman OE, Beck KC. Role of airway endogenous nitric oxide on lung function during and after exercise in mild asthma. *J Appl Physiol.* 2002;93:1932–1938
- Ware JH. Particulate air pollution and mortality--clearing the air. *N Engl J Med.* 2000;343:1798–9
- Weiler JM, Layton T, Hunt M. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1996 Summer Games. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:722–6
- Weiler JM, Ryan EJ 3rd. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic Winter Games. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:267–71
- Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, Rundell KW, Silvers WS, Storms WW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D, Henderson W, Schwartz L, Kaufman D, Nsouli T, Shieken L, Rosario N; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and

management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(6 Suppl):S1-47

Werz O, Szellas D, Steinhilber D. Reactive oxygen species released from granulocytes stimulate 5-lipoxygenase activity in a Blymphocytic cell line. *Eur J Biochem.* 2000;267:1263–9

Wilber RL, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson DM, Im J, Drake SD. Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic Winter Sport athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:732–7