

Lélegeztetett betegek alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs légzésmechanikája

Doktori (Ph.D.) értekezés

Lorx András

Készült a

Semmelweis Egyetem
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján

Budapest, 2010.



Témavezető: **Dr. Hantos Zoltán DSc**
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK
Orvosi Informatikai Intézet

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Klinikai Orvostudományok Tudományági Doktori Iskola
Légzőszervi betegségek program

Szigorlati Bizottság tagjai:

Elnök: Dr. Vastag Endre ny. egyetemi tanár
Tagok: Dr. Janecskó Mária Med. Habil.
Dr. Bobek Ilona PhD

Hivatalos bírálók:

Dr. Horváth Ildikó DSc
Dr. Babik Barna PhD

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	4
Bevezetés (irodalmi háttér).....	6
Célkitűzések	12
Módszerek	13
Légzőrendszeri impedancia mérése	17
Modellezés és paraméterbecslés	20
Statisztikai elemzés.....	23
Eredmények	24
Az impedanciák frekvenciafüggése.....	24
A modellek illeszkedése	27
COPD-s betegek	27
Pneumóniás betegek	33
CP modell	33
Elosztott paraméterű modellek	35
Broncholitikus terápia	39
Megbeszélés.....	42
Az LFOT klinikai alkalmazhatósága.....	42
Betegpopuláció	44
Extrapulmonális kompartment	46
Gyógyszerek	47
CP modell	48
Egyéb modellek	50
Broncholitikus válasz	53
Alternatív mérési metódusok (gyors megszakításos technika).....	54
Klinikai vonatkozások	55
Következtetések.....	63
Összefoglalás	65

Summary.....	66
Irodalomjegyzék.....	67
Saját publikációk jegyzéke.....	72
Köszönetnyilvánítás.....	77

Rövidítések jegyzéke

AECOPD	Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	COPD heveny fellángolása
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Meghatározott heveny légzési elégtelenséghez vezető szindróma
ARF	Acute Respiratory Failure	Heveny légzési elégtelenség
ATS	American Thoracic Society	Amerikai tüdőgyógyász társaság
aw	Airway	Légút
BMI	Body-Mass Index	Testtömeg index
CAP	Community Acquired Pneumonia	Területen szerzett pneumónia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Meghatározott krónikus légzőrendszeri betegség
COV	Coefficient of the Variability	Variabilitási koeficiens érték
CP	Constant-phase	Konstans-fázisú
Cs	Central shunt compliance (CP model)	Felsőlégtúti összevont sönt compliance (CP modell)
DH	Distributed elastance	Elasztikus tulajdonságokban elosztott (modell)
DR	Distributed Resistance	Rezisztív tulajdonságokban elosztott
$\square R_s$	Viscous Resistance	Viszkózus ellenállás
E_i	Tissue Elastance	Szöveti rugalmas ellenállás
ETT	EndoTracheal Tube	Légcsőbe helyezhető tubus
F%	Fitting error	Illesztési hiba
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in the 1st second	Az első másodperc alatt mért, erőltetett kilégzési térfogat
FiO ₂	Inspiratory Fraction of Oxygen	Belégzett oxigén arány
FOT	Forced Oscillation Technique	Kényszerített oszcillációs technika
FVC	Functional Vital Capacity	Maximális akaratlagos légzési térfogat
G	Coefficient of tissue damping (CP model)	Szöveti csillapítási együttható

GOLD	the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (www.goldcopd.com)	nemzetközi COPD társaság
H	Coefficient of elastic property (CP model)	elasztikus együttható
η	Histeresivity	Hiszterezivitás
Hz	Hertz	Hertz
ICU	Intensive Care Unit	Intenzív betegellátó osztály
I	Inertance	Inertancia
LFOT	Low-Frequency Forced Oscillation Technique	Alacsonyfrekvenciás kényszerített oscillációs technika
LIS	Lung Injury Score	Tüdősérülést leíró pontrendszer
MRTG		Mellkas röntgen
p	pressure	Nyomás
Pao	Airway Opening Pressure	Légútbemeneti nyomás
PaO ₂	Arterial partial pressure of Oxygen	Artériás parciális oxigénnyomás
PEEP	Positive End Expiratory Pressure	Pozitív végkilégzési nyomás
PTG	Pneumotachograph	Áramlásmérő
R _N	Newtonian Resistance	Newton-i ellenállás
R _{rs}	Resistance of the Respiratory System	A légzőrendszer rezisztenciája
SD	Standard Deviation	Standard deviáció
SE	Standard Error	Standard hiba
SEM	Standard Error of the Mean	Az átlag standard hibája
V	Volume	Térfogat
V̇	Flow	Áramlás
ω	Angular frequency	Körfrekvencia
X _{rs}	Reactance of the Respiratory System	A légzőrendszer reaktanciája
Z _{aw}	Impedance of the airway	Légúti impedancia
Z _{rs}	Impedance of Respiratory System	Légzőrendszeri impedancia
Z _{ti}	Impedance of the Tissue	Szöveti impedancia

Bevezetés (irodalmi háttér)

Az orvostudomány utóbbi évtizedeiben megfigyelhető gyors fejlődés rendkívüli módon megváltoztatta az intenzív terápia lehetőségeit és eszközeit. A végbement modernizáció érintette a légzési elégtelen betegek kezeléséhez használt lélegeztető gépeket is, elérhetővé vált, hogy egy lélegeztetőgép számtalan, a beteg igényeinek éppen megfelelő lélegeztetési módban tudjon üzemelni, és az adott lélegeztetési mód paramétereit a beteg aktuális állapotának megfelelően lehessen beállítani. A légzőrendszeri betegségek miatt lélegeztetett betegek mortalitása azonban ennek ellenére, továbbra is magas maradt. Ismertté vált, hogy a lélegeztetés, ahogy segítség a gyógyító munkában, úgy a nem megfelelő légzéstámogatás oka lehet a tüdő további sérülésének, mely rontja a beteg túlélési esélyét, sőt akár a terápia teljes kudarcához vezethet. Mind több ismeretünk van a különböző tüdőfolyamatok mellett alkalmazandó légzéstámogatást illetően, de a lélegeztetési paraméterek megválasztásához egységes irányelv továbbra sincsen, nem is valószínű, hogy lesz, hiszen az optimális paramétereket az általános irányelvek mellett mindig személyre, betegségre szabva kell meghatározni. Ez természetesen sürgetőleg hat a mind megbízhatóbb és több információt adó monitorozás fejlesztéséhez. Sajnálatos módon a diagnosztikában is megfigyelhető fejlődés kevésbé követhető nyomon a lélegeztetett betegek esetében. Ma már a nem lélegeztetett, kooperáló betegeken általános a légzésfunkciós vizsgálatok elvégzése, beleértve a teljes testpletizmográfiát, diffúziós kapacitás mérését stb. A fejlődés nem került el a lélegeztetett betegek lehetőségeit sem, számos diagnosztikus funkció került bele a lélegeztetőgépekbe, a paraméterek egy részét automatikusan a lélegeztetés alatt folyamatosan méri és mutatja (például a belégzési maximális, átlagos, minimális nyomás, percventiláció, légzési térfogat, ellenállás és tágulékonyság értéke stb), míg más paramétereket vagy jellemzőket csak speciális légzési manővert követően tudunk meghatározni (statikus tágulékonyság, autoPEEP, nyomás és térfogat összefüggés, stb.). Bár ez határozottan több mint a korábbi lélegeztetők gyakorlatilag minimális monitorozási funkciói, mégis érdemi áttörés a szemléletben nem történt. A lélegeztetőgépek által meghatározott paraméterek zöme a teljes légzési ciklusra

vonatkoztatva, mintegy átlagértékként jelenik meg, számítási módszerük legtöbb esetben nem ismeretes, számtalan feltételezett adatra és információra és előfeltételezésre épülnek. Amennyiben nem fogadjuk el a méréshez szükséges leegyszerűsített és általánosított feltételeket, úgy a kapott paraméterek zömét nem tudjuk használni. Ahhoz azonban, hogy valós a klinikai döntést és terápiát érdemben segítő információhoz jussunk, annál komolyabban kell foglalkoznunk a légzésmechanikát érintő kérdésekkel, mint hogy 1-1 számadattal próbáljuk a légzőrendszer komplex működését leírni.

A relatíve homogén, a munkatartományban lineáris működésű egészséges légzőrendszer modellezhető egyszerű rendszerrel, ennek paramétereit ismerjük (compliance, resistance, térfogat, időállandó stb.), ilyen paramétereket ad az ismert mérőmódszerek többsége a lélegeztetőgépen is. Már egészséges emberen is látjuk, hogy azért a paraméterek nem állandók, térfogat, áramlás, és egyéb függést, nemlinearitást mutatnak, így jellemzésük egy paraméterrel meglehetősen pontatlan. Betegségben az egyes struktúrák illetve a rendszer működése rendkívül összetetté válik, heterogén, nem lineáris, egymástól többszörösen függő paraméterek jellemzik, nagyon nehezen, bonyolult modellekkel és csak közelítőleg írható le. Ennek paramétereit nem tudjuk „egy számmal” leírni, csak összefüggésekkel, jelleggörbékkel jellemezhetők. Az egyszerű légzőrendszeri modelleken alapuló technikák jelentős hibával adnak eredményt, ami legtöbbször értelmezhetetlen, félrevezető, pont a betegség lényegét fedi el, ezekben bízni veszélyes. Gyakran alkalmazott megoldás lehet, hogy nem próbáljuk a légzőrendszert teljes egészében leírni, hanem egy paraméter mentén a „pillanatnyi állapotát” rögzítve térképezzük fel a kérdéses munkatartományt. Így az egyes paraméterek helyett egy-egy paraméter más változó függvényében való viselkedését írhatjuk le, és ezzel máris egy lépést tettünk a valóság felé. Így kaphatjuk például a nyomás és térfogat összefüggést (a jól ismert p-V görbe), a compliance-térfogat, az ellenállás-térfogat, ellenállás-áramlás összefüggést. Így jellemezhetjük a rendszer tágulékenységének alakulását a térfogat függvényében, az ellenállás növekedését a kilégzés alatt, és kaphatunk információt az esetleges légúti kollapszusról is. A lélegeztetett betegek légzésmechanikai értékelése nehéz feladat, mert csak korlátozottan tudjuk az egyes paraméterek meghatározásához szükséges speciális légzési manővereket végrehajtani, a beteg általában nem kooperatív, megköti a lehetőségeket a lélegeztetési igény és korlátozott a mérési idő is. A lélegeztetés alatt a respirátor által megadott

mechanikai tulajdonságok tulajdonképpen a légvételből, mint mechanikus gerjesztő jelből és az alatta mért nyomás-áramlás jelből számolhatók, *de tudnunk kell, hogy a lélegeztetéshez használt nyomás-áramlás mintázat nem optimális a légzőrendszer mechanikai paramétereinek meghatározásához*. Választhatunk olyan mintázatot is, aminek segítségével kiterjeszthetjük a meghatározható paraméterek minőségét és jellegét, ilyen a gyakran alkalmazott gyors megszakításos technika akár a belégzés végén, vagy a kilégzés alatt. A technika alkalmas lehet a megszakítás pillanatában (ahhoz tartozó nyomás, térfogat és áramlás előzmény mellett) az áramlási ellenállás, majd a globális elasztikus tulajdonságok mérésére, könnyen hozzákapcsolható a lélegeztetési mintázathoz, de a lélegeztetőgépekkel végzett manővernek számtalan limitációja ismert elsősorban a szöveti tulajdonságok meghatározásával és a kapott adatok „tisztaságával” van gond, és ez a technika is igazából külön eszközparkot igényel.

A méréshez szükséges deformációs jelet létrehozhatjuk magunk is kifejezetten az adott mérési technikának megfelelően és ezt alkalmazhatjuk vagy a lélegeztetésre szuperponálva, vagy önmagában. Ezen alapszik DuBois által először 1956-ban (18) leírt kényszerített oscillációs technika (*FOT: Forced Oscillation Technique*) is, amely esetében kis amplitudójú gerjesztőjel alkalmazásával vizsgálható a légzőrendszeri impedancia, a mérőjel frekvenciatartománya széles lehet, így alkalmas a különböző struktúrák jellemzésére, az impedanciák sajátos frekvenciafüggései alapján. A technikai fejlődés lehetővé tette, hogy az impedancia frekvenciafüggését a szinuszoid gerjesztőjel frekvenciájának időigényes változtatása helyett több frekvenciakomponens összekeverésével (pl. álvéletlen zaj alkalmazásával), egy mérésben térképezzük fel. A spontán vagy gépi lélegeztetés természetesen megzavarja a mérést, ha a mérési frekvenciatartomány a légzőmozgás saját frekvenciatartományában vagy néhány felharmonikusán húzódik. Praktikusan ez azt jelenti, hogy spontán légzésre szuperponált mérés csak néhány Hz frekvencia feletti mérőjel alkalmazásával lehetséges. A mérőjel frekvenciájának emelése azonban csökkenti annak penetranciáját, így egyre inkább csak a proximális struktúrák lesznek vizsgálhatók. Ahhoz, hogy a mélyebb kifejezetten szöveti jellemzőket is értékelni tudjunk, a mérőjel frekvenciáját le kell vinnünk a (lassú) spontán légzés tartományába, természetesen szigorúan apnoés körülmények között. Ez a felismerés vezetett oda, hogy 1986-ban a világon elsőként egy

szegedi munkacsoport leírta a légúti és szöveti tulajdonságokat egyaránt megjelenítő alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs eljárást (26) egészséges embereken, particionálva külön a tüdőre és a mellkasfalra, majd később 89-ben Barnas és mtsai a mellkasi tulajdonságokat tovább particionálták bordakosárra és a diaphragma-hasi rendszerre (6). Az alacsonyfrekvenciás oszcilláció történetében újabb meghatározó lépés volt, amikor szintén a szegedi munkacsoport megalkotta a „konstans-fázisú” modellt (CP), mely máig is az alapját jelenti az alacsonyfrekvenciás impedancia méréseknek mind az állatkísérletes mind a humán méréseknél (25, 27).

A konstans-fázisú modell alapvetően egy egy-kompartmentes légzőrendszeri modell, ahol négy paraméterrel jellemezzük a légzőrendszer mechanikai tulajdonságait. E modell mindössze egy paraméterrel többel rendelkezik a légzésmechanika archaikus resistance-inertance-compliance modelljéhez képest, a mérési adatokkal való konzisztenciáját tekintve azonban ugrásszerű javulást hozott. Legfőbb előnye az, hogy a légutak és a légzőrendszeri szövetek impedanciáinak az alacsony oszcillációs frekvenciasávban mutatott, markánsan eltérő frekvenciafüggését kihasználva egy neminvazív eszközt ad a légúti és a szöveti komponensek szeparálására – itt talán a legfontosabb az, hogy szétválasztja a newtoni ideális sűrűdési ellenállást (mely elsősorban a légutak áramlási veszteségeit tükrözi) a szövetek speciális, nem-newtoni viszkoelaszticitásából származó disszipatív komponensről. A modell a légzőrendszer „légúti” részét egy rezisztív és egy inertív taggal írja le. A rezisztív tag magában foglal minden tisztán newtoni ellenállású struktúrát; jellemzően a légút tulajdonságai ezek, bár a szöveti kompartmentben is található newtoni komponens; gondoljunk pl. a pleuralemezek közötti ismeretlen fokú de mindenképpen ideálisnak feltételezhető sűrűdési erőre. A rezisztencia a frekvenciától független. Az inertív tag a tömeg gyorsításból eredő „ellenállás”, elsősorban a felső légutak gázoszlopának a tulajdonsága és csak magasabb frekvencián válik meghatározóvá, sok esetben a normál légzési frekvencián nem is foglalkoznak vele. A modell szöveti tagját két paraméterrel jellemezzük: a szöveti csillapítási paraméterrel, amely jellemzi a mozgás közbeni energia elnyelő, disszipatív tulajdonságokat, és az elasztikus paraméterrel, mely tisztán csak az energia tároló, elasztikus tulajdonságokat egyesíti magába. Mindkét paraméter egy frekvenciától független koefficiens, melyek segítségével a módszerben részletezett módon számolhatjuk adott frekvencián az elastance és a szöveti ellenállás értékeit. A

konstans fázis azt jelzi, hogy a rezisztív és reaktív tulajdonságok meghatározott, a frekvenciától független arányban állnak egymással. A disszipatív és energia tároló tulajdonságok aránya mutatja meg tulajdonképpen a szövetek deformációra adott mechanikai hatásfokát, amit a két tag hányadosával fejezünk ki és η -nak szöveti hiszterezivitásnak (η) hívunk.

Az LFOT és a CP modell állatkísérletes körülmények között mind normális mind kóros tüdőmodellekben alkalmazásra került, ott vizsgálták modell validitását is az alveoláris nyomás direkt mérésével (28, 49, 58) ill. különböző összetételű gázok alkalmazásával (39, 50) és máig is az állatkísérletek jelentik a leggyakoribb alkalmazását. Az LFOT technika előnyei és hátrányai világosan megmutatkoztak; részletesebb képet ad a légzőrendszer perifériás viselkedéséről az elasztikus és viszkózus tulajdonságokról és a newtoni ellenállásról, ugyanakkor a légzőrendszert csak egy munkapontban jellemzi, így nem ad információt a paraméterek nem lineáris viselkedéséről. Az LFOT méréseket különböző nyomás- vagy térfogatpontokban elvégezve viszont könnyen feltérképezhetjük a légzőrendszeri paraméterek nyomás-, térfogatfüggését. Meg kell azonban említeni a technikához szükséges bonyolultabb eszközigényt és a mérésekhez szükséges teljes apnoés állapotot is. Ez utóbbi állapot biztosítása pont az amúgy is nehezen vizsgálható intenzív osztályos betegeknél kevésbé problémás, hiszen az intubált és lélegeztetett állapot jó körülményeket teremt az LFOT alkalmazásához.

Eddig humán mérések csak igen kis számban történtek, azok vagy újszülöttekben (24, 51, 56) vagy gyerekekben [14, 15] felnőtt alkalmazás csak sporadikusan pulmonológiai szempontból gyakorlatilag egészségesekben (4, 5, 26) történt. Farré és mtsai lélegeztetett COPD-s betegeken hasonlították össze a belégzésvégi gyors megszakításos technikával meghatározott Zrs adatokat a direkt módon LFOT segítségével nyert impedancia adatokkal, ahol bemutatták az LFOT széles frekvencia spektrumában rejlő további lehetőségeket a légzőrendszeri mechanika leírásában (20). Kaczka és mtsai COPD-s betegek térfogat redukciós műtétei kapcsán vizsgálták a légzőrendszeri imedanciát, és elemezték a műtéti indikációt és eredményt ennek tükrében (36). Mindkét vizsgálat – bár alacsonyfrekvenciás mérőjelet használt – az impedanciát csak, mint rezisztív és elasztikus komponens értékelték a frekvencia függvényében, lemondva a technikában rejlő további lehetőségekről.

Lélegeztetett pneumóniás betegek légzésmechanikai elemzésével igen kevesen próbálkoztak, néhány részben ellentmondó közlemény született pneumóniához társuló ARF-ben vagy ARDS-ben szenvedő betegek légzésmechanikai vizsgálatáról, ahol is elsősorban a paraméterek térfogatfüggését vizsgálták (44, 48, 61, 62). Wright és mtsai mindkét esetben az elasztikus szubsztrakciós módszerrel, Mols és mtsai (44) pedig térfogat tartományonként multi lineáris regresszió segítségével határozták meg a compliance és resistance értékeit. Mindhárom módszer az egyszerű lineáris egy kompartmentes (RC) modellre épül, dinamikus körülmények között működnek, jellemzően a compliance és resistance értékben keverednek a viszkoelasztikus tulajdonságok, csakúgy, mint az inhomogenitásból adódó energia veszteségek. Ennél korrektebb elemzést tesz lehetővé a Pesenti és mtsai által is használt gyors megszakításos módszer is (48), de az itt kapott eredményeket is befolyásolja a tüdő térfogat és áramlási előzménye.

Célkitűzések

A szöveti tulajdonságokat is korrektül elemző alacsonyfrekvenciás COPD-s impedancia adatokról és pneumóniás vagy ARDS-es betegeken végzett LFOT mérésekről ez idáig nem tudunk, így kutatásunk céljaként tűztük ki, hogy, jelentősebb számú, humán légzési elégtelenség miatt intubált és lélegeztetett beteganyagon leírjuk a légzőrendszer alacsonyfrekvenciás viselkedését, PEEP függését majd megvizsgáljuk a kapott paraméterek inhalációs hörgőtágítóra adott válaszát, reverzibilitását. Elkülönítve vizsgáljuk az egyéb okok miatt lélegeztetett COPD-s betegeket, az akut exacerbáció miatt gépre került betegeket, és különbséget teszünk a kevésbé súlyos, de lélegeztetést igénylő és az ARDS-nek megfelelő súlyos pneumóniás betegek közt is.

A kapott nyers impedancia adatokat „megtisztítjuk” az endotracheális tubus jellemző hatásaitól, így típusonként és méretenként külön meghatározzuk a tubus impedanciájának frekvencia függését és azt matematikai úton elimináljuk. Az így kapott eredmények a tubus végétől (carina szintje) tisztán jellemzik a légzőrendszeri mechanikát. Tekintettel, hogy mindkét betegségben jellemző a mechanikai heterogenitás, a CP modell mellett az impedanciák frekvenciafüggését összevetjük más több paraméteres, a heterogenitásra feltételezhetően érzékenyebb heterogén modell viselkedésével is, illetve néhány a betegségekre feltételezhetően specifikus modellt is értékelünk. Tekintettel, hogy így az esetleges jobb illesztési hibát több paraméterrel tudjuk csak elérni, a modellek egymáshoz viszonyított értékét egy szubpopulációban külön elemezzük az Akaike kritériumot használva.

Módszerek

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján végeztük 50 intubált is lélegeztetett beteg bevonásával. A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, illetve az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság engedélyével a páciens vagy hozzátartozójának egyetértő beleegyezését követően végeztük.

A pneumóniás betegek (n=14) területen szerzett pneumónia (CAP) miatt kerültek felvételre, a diagnózist felvételtkor a láz, köhögés, köpet ürítés vagy annak jellegzetes változása, dyspnoe, krepitáció, új infiltrátum a MRTG-n, a fehérvérsejt szám és gyulladáshoz kapcsolódó markerek jellemző változása alapján állítottuk fel (7). Intenzív osztályos felvételüket és az invazív gépi lélegeztetést az ATS súlyos CAP-ra vonatkozó ajánlása szerint végeztük, amennyiben minimum két kritérium teljesült az alábbiakból: légzésszám több, mint 30/min, PaO_2/FiO_2 kisebb, mint 250, bilaterális vagy több lebeny érintettsége a MRTG-n, szisztolés vérnyomás kisebb, mint 90 Hgmm vagy a diasztolés vérnyomás 60 alatt és/vagy vazopresszor igény jelenléte. A betegeket súlyosság szerint a LIS score-nak (45) megfelelően két csoportba osztottuk. A LIS score-t 3 paraméterből (infiltrált quadránsok száma a MRTG-n, PaO_2/FiO_2 , és az alkalmazott PEEP) számoltuk, tekintettel, hogy a negyedik compliane adat értelmezésünk szerint pontatlan és a vizsgált paraméterek között szerepel az ezzel kapcsolatba hozható elasztikus paraméter, és hogy a score rendszer ezt megengedi. A 2,5-es LIS értéket tekintettünk választó vonalnak, az e feletti érték súlyos tüdőszűkületre vagy ARDS-re utal, ezek a betegek kerültek a 2. csoportba, míg a 2,5 vagy az alatti betegeknek kevésbé volt súlyos a pneumóniájuk, így ők az 1. csoportba kerültek. A két csoportba került betegek között nem volt szignifikáns különbség az életkort, testsúlyt, magasságot és BMI-t tekintve.

A COPD-s betegek (n=30) légzési elégtelenség miatt kerültek az intenzív osztályra felvételre. Az AECOPD-s betegek lélegeztetésére az exacerbáció okozta légzési elégtelenség miatt, a COPD-s betegek egyéb elsősorban posztoperatív légzési elégtelenség miatt került sor. A betegek COPD-t illető diagnózisát a korábbi

dokumentációik alapján állítottuk fel, tekintettel a felvétel jellegére standard spirometriás vizsgálatra nem kerülhetett sor. A betegek demográfiai adatait az 1. és 2. Táblázat tartalmazza.

A betegek általános szedációját propofol infúzióval ($1,5-4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) biztosítottuk úgy, hogy annak mélysége Ramsay 2-3 körüli legyen (53). A betegek légútjait 7-10 mm-es belső átmérőjű, mandzsettás endotracheális tubussal (ETT) (Portex, Hythe, UK) esetenként tracheosztómás tubussal (Portex, Hythe, UK vagy Willy Rüscher AG, Kernen, Germany) biztosítottuk. A lélegeztetést nyomás kontrollált módban, 50%-os belégzett oxigén frakció mellett, 5-12 H_2Ocm -es PEEP, 6-8 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ légzési térfogat, és 0,8-1,2 s-os belégzési idő alkalmazásával biztosítottuk. A légzésszámot 14 és 25 között a pH-nak megfelelően, azt 7,37 körül tartva állítottuk be. A betegek háton 30° -ban megemelt felső testtel feküdtek, és nem kaptak semmilyen bronchoaktív gyógyszerelést a mérést megelőző minimum 3 órában. Az artériás vérgázértéket (ABL 800 Flex Radiometer, Copenhagen, Denmark), végkilégzési széndioxid értékeket, artériás szaturációt, EKG-t és vérnyomást folyamatosan monitorizáltuk. Az LFOT méréseket mély szedációban (propofol bólus $0,5-1,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, majd $6-12 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ fenntartó infúzió) végeztük, ennek ellenére az apnoeás állapot eléréséhez a legtöbb esetben relaxációra (vecuronium 4-8 mg bólus, majd fracionált további bólusok szükség szerint) szorultunk. A lélegeztetést a 12 s-os mérési periódusra szüneteltettük, majd a mérést követően azonnal újraindítottuk.

<i>Beteg #</i>	<i>Nem</i>	<i>Kor (év)</i>	<i>PaO₂/FiO₂</i>	<i>LIS</i>	<i>Csoport</i>	<i>MRTG</i>	<i>Quadráns</i>	<i>Testsúly</i>	<i>Magasság</i>	<i>BMI</i>	<i>Berodual</i>
1	F	67	316,7	0,33	1	Lobáris	1	60	156	24,7	igen
2	N	46	314,3	0,33	1	Bronchiális	1	79	175	25,8	nem
3	N	55	418,9	0,33	1	Bronchiális	1	45	157	18,3	igen
4	F	56	330,0	0,66	1	Lobáris	1	90	174	29,7	igen
5	F	78	353,3	0,66	1	Bronchiális	1	100	164	37,2	igen
6	F	59	291,4	0,66	1	Bronchiális	1	70	166	25,4	igen
7	N	87	311,4	1,00	1	Lobáris	2	70	172	23,7	igen
8	N	42	199,7	1,33	1	Lobáris	1	65	183	17,5	nem
9	N	56	325,0	1,66	1	Lobáris	2	75	165	27,5	igen
10	F	75	194,5	2,66	2	Diffúz-parenchymális	4	74	155	30,8	igen
11	F	72	172,8	2,66	2	Diffúz-parenchymális	3	60	167	21,5	igen
12	F	69	238,3	2,66	2	Diffúz-parenchymális	3	57	159	22,5	nem
13	F	30	180,2	3,00	2	Diffúz-parenchymális	4	50	162	19,1	igen
14	F	52	161,4	3,33	2	Diffúz-parenchymális	4	104	160	40,6	nem
Átlag±SD		60,2±12,3	272±69,3	1,5±1			2,1±1,1	71,4±13,4	165,4±6,4	26±5,1	

1. Táblázat

A pneumóniás betegek demográfias, anthropometriás és klinikai jellemzői. (F: férfi; N: nő; LIS: lung injury score; MRTG: mellkas röntgen; Quadráns: a mellkas röntgenen megfigyelhető infiltrált quadránsok száma; BMI: body-mass index)

Beteg #	Nem	Csoport	Intubáció oka	COPD GOLD stádium	Kor (év)	Testsúly (kg)	Magasság (cm)	BMI
1	F	COPD	Posztoperatív	IV	62	98	181	29,9
2	N	COPD	Posztoperatív	III	70	64	170	22,1
3 [#]	F	AECOPD	AECOPD	IV	55	55	176	17,8
4	F	COPD	Pneumónia	III	52	145	182	43,8
5	N	AECOPD	AECOPD	IV	58	60	173	20,0
6 [#]	N	AECOPD	AECOPD	IV	74	65	159	25,7
7*	N	AECOPD	AECOPD	IV	85	45	161	17,4
8	N	AECOPD	AECOPD	IV	67	51	172	17,2
9	F	COPD	Szepszis	IV	53	153	184	45,2
10	F	AECOPD	AECOPD	III	70	75	183	22,4
11 [#]	F	AECOPD	AECOPD	IV	72	70	165	25,7
12	F	COPD	Szívmegeállás	III	81	87	179	27,2
13 [#]	F	AECOPD	AECOPD	IV	58	64	174	21,1
14*	F	AECOPD	AECOPD	IV	55	65	173	21,7
15	F	COPD	Posztoperatív	III	55	97	177	31,0
16	F	COPD	Posztoperatív	III	63	68	175	22,2
17	N	AECOPD	AECOPD	III	59	74	180	23,8
18 [□]	F	AECOPD	AECOPD	IV	59	55	168	19,5
19	F	COPD	Pneumónia	III	83	80	169	28,0
20	F	AECOPD	AECOPD	IV	53	80	174	26,4
21	F	AECOPD	AECOPD	III	61	66	167	23,7
22	F	AECOPD	AECOPD	IV	76	81	179	25,3
23	F	AECOPD	AECOPD	IV	64	80	178	25,2
24	N	AECOPD	AECOPD	IV	74	58	168	20,5
25 [□]	N	AECOPD	AECOPD	IV	67	68	170	23,5
26	F	COPD	Posztoperatív	III	76	69	167	24,7
27*	F	AECOPD	AECOPD	IV	63	90	182	27,2
28	F	AECOPD	AECOPD	IV	65	63	178	19,9
29	N	AECOPD	AECOPD	III	66	85	178	26,8
30	N	AECOPD	AECOPD	III	66	75	162	28,6
Átlag±SD					65,4±7,4	76,2±15,8	173,4±5,6	25,1±4,3

2. Táblázat

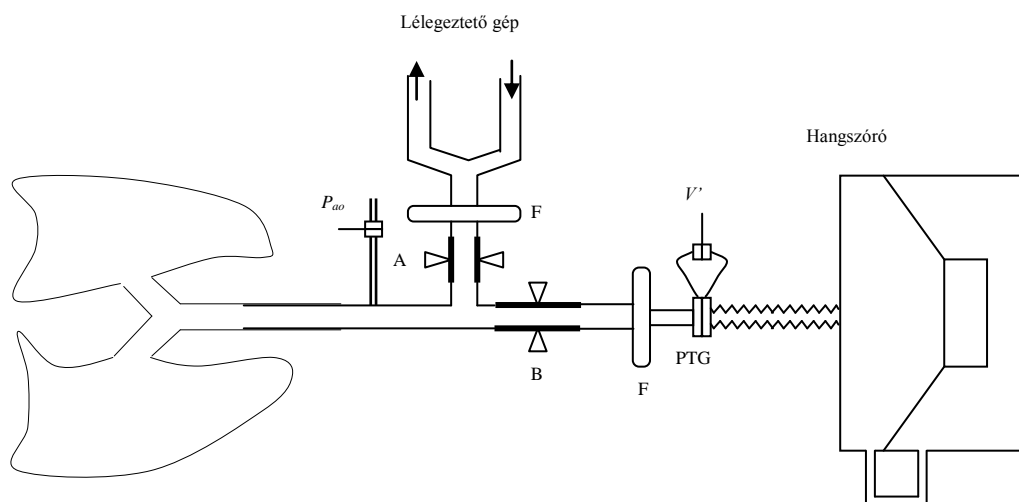
A COPD-s betegek demográfias, anthropometriás és klinikai jellemzői. (*: inverz broncholytikus reakció; #: CP modellel nem leírható Z_{rs} ;

□: technikai hibák miatt nem került elemzésre; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; AECOPD: COPD akut exacerbációja;

GOLD: the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (www.goldcopd.com); F: férfi; N: nő; BMI: body-mass index)

Légzőrendszeri impedancia mérése

Az LFOT alattott, lélegeztetett, apnoés szakban végzett humán alkalmazásának részletes leírását illetően utalunk korábbi publikációkra (4, 5). Röviden összefoglalva egy zárt dobozban lévő hangszóró a jelgenerátor, ennek kamrájából egy pneumotachográf és egy nyomásmérőn keresztül jut a kis amplitudójú (csúcstól-csúcsig, átlagos impedancia mellett $\sim 2,5$ H₂Ocm) oscillációs jel a légzőrendszeri bemenetre 1. ábra. A lélegeztetőgép a tubushoz közel egy oldalsó elágazáson keresztül kapcsolódik. Mindkét ágban van egy rugalmas szakasz, ahol tetszés szerint le tudjuk zárni a rendszert, így biztosítható vagy a lélegeztetés vagy a mérés. A mérések előtt az A és B rugalmas részt felengedve néhány ciklus erejéig együtt lélegeztetjük a beteget és a mérőrendszert a hasonló kondíciók elérése érdekében, majd a kilégzési ciklus végétől kezdve szüneteltetjük a lélegeztetést és lefogjuk a lélegeztető szarát (A). Legalább két perccel a mérések előtt beállítjuk valamelyik PEEP értéket (3, 5, 7, 10 vagy 13 H₂Ocm) változó sorrendben.



1. ábra

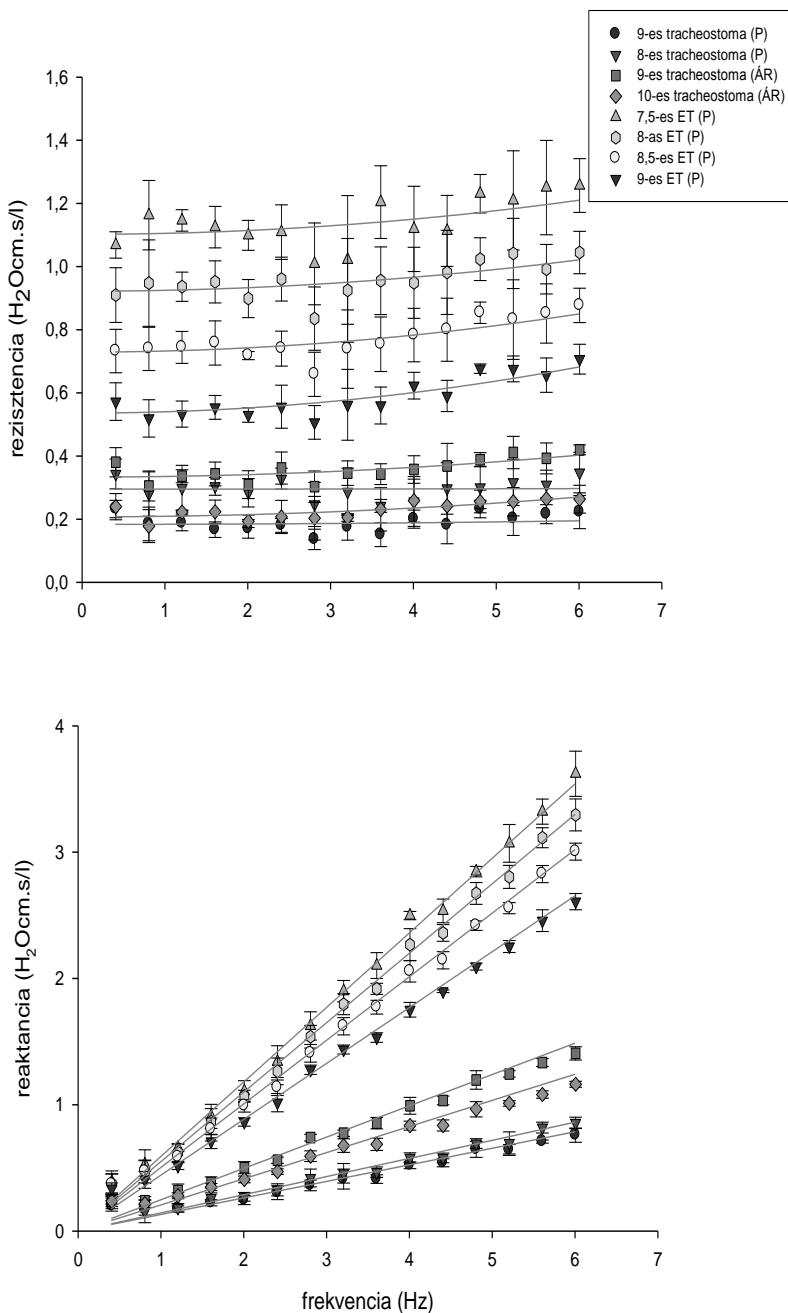
Az LFOT impedancia mérés elvi rajza. "A" és "B" összenyomható csőszakaszok segítségével lehet szelektíven a beteget a lélegeztető géppel és a mérőrendszerrel összekötni illetve leválasztani. PTG: pneumotachograph, V' : áramlás jel, P_{ao} : légútbemeneti nyomás, F: filter

Egy kisebb csoportban (10 pneumóniás és 19 COPD-s beteg) inhaláció utáni méréseket is végeztünk, ott 2 ml Berodual (ipratopium-bromid és fenoterol-hydrobromid) porlasztását követően rendre 3, 7, és 10 H₂Ocm-es PEEP értékeken végeztük ismételt el a méréseket. A mérőjel 0,4 és 4,8 Hz között 12 különböző frekvenciájú szinuszos összetevőből álló pseudorandom „zaj”, melyet 12 másodpercig alkalmazunk a tubus bemenetnél. Az áramlásjelet a pneumotachográf két nyomásértékének különbségéből, a légúti bemeneti nyomást pedig közvetlenül a tubus kezdeténél mértük, egyforma nyomásérzékelőkkel (ICS Model 33NA002D; ICSensors, Miltipas, CA) Legalább 3 sikeres mérést végeztünk minden beállított PEEP szinten, melyek között a beteget a korábbi paraméterekkel legalább 1 percig átlélegeztettük. A légzőrendszeri impedanciát az alábbi korábban már publikált (4, 5) módon számoltuk. A transzducerek elektromos jeleit 25 Hz-es aluláteresztő szűrőn engedték át, majd 256 Hz mintavételezési gyakoriság mellett digitalizáltuk. A légzőrendszeri bemeneti impedanciát (Z_{rs}) a nyomás (P_{ao}) és az áramlás (V') jel spektrális hányadosaként határoztuk meg. Az impedancia spektrumot 5 s-os ablakkal és 95%-os átfedéssel végzett gyors Fourier transzformáció segítségével kaptuk meg. Az azonos PEEP-eken felvett impedancia spektrumokat frekvencia pontonként külön átlagoltuk majd az így nyert értékekből kivontuk a tubus jellemzőit.

Az ETT-t egy sorosan kapcsolt impedanciának tekintettük a mérési frekvenciákon, így azokat külön szeparáltan meghatároztuk az alábbiak szerint. Egy ismert impedanciájú 3 literes műanyag mérőhengerhez kapcsoltuk a tubus disztális végét a humán mérésekkel megegyezően, majd a mérésekhez használt mérőjelet alkalmazva, majd annak nyomás amplitúdóját és áramlásértékeit a beteg méréseihez igazítva végeztük el az impedancia mérést. Az így kapott eredményekből az adott tubus impedancia spektrumát meghatároztuk, majd az minden betegnél matematikai úton kivontuk. Tekintettel, hogy a lélegeztetés is tubus mellett zajlik, és ez a klinikus számára értékes információ, ezeket külön bemutatjuk.

A tracheosztómás és endotracheális tubusok rezisztencia és reaktancia értékeinek frekvencia függését a 2. ábrán foglaljuk össze. A tracheosztómás kanülök minden vizsgált méretben alacsonyabb rezisztenciát és reaktanciát jelentenek a tubusokkal szemben, és bár a méret változása egymáshoz képest jelentős különbséget jelent az impedanciát tekintve, a paraméterek abszolút értéke a vékonyabb méretben is

határozottan elmaradnak a tubusokétól. Jellemzően nagy ellenállásbeli különbség adódik az endotracheális tubusok különböző méretei között. Mindkét fajta tubus esetében minimális a rezisztencia frekvenciafüggése (hasonlóan az R_N -hez) és igen jelentős a reaktancia frekvencia függése, amiben természetesen az inertatikus tulajdonságok dominálnak. A rezisztencia áramlás függése nem érte el az 5%-ot a betegek méréseinél alkalmazott áramlásérték 50-150% tartományában vizsgálva, így elmondható, hogy az alkalmazott tubusok viselkedése a kis amplitúdójú LFOT méréseink alatt gyakorlatilag lineárisnak tekinthető.



2. ábra
A mérésekhez használt endotracheális (ET) és tracheosztómás tubusok rezisztencia és reaktancia adatai a frekvencia függvényében. P: Portex; ÁR: állítható Rűsh; a méretek a belső átmérőt jelzik mm-ben megadva.

A szív frekvenciáján vagy ahhoz közel eső és annak harmonikusain képződő alacsony reprodukálhatóságú pontokat (magas variációs koefficienssel jellemezhető pontok) elhagytuk, és az így kapott átlagolt és a tubus hatásától mentes Z_{rs} spektrumot használtuk a különböző modellek illesztéséhez.

Modellezés és paraméterbecslés

Alacsony frekvencián a légút és a szöveti jellemzők frekvenciafüggése határozottan különbözik, így ez jó lehetőséget teremt a szeparált értékelésükre (27, 28, 40). Az átlagolt Z_{rs} értékeire először egy az alacsonyfrekvenciára kifejlesztett egy-kompartmentes modellel (CP modell) (27) végeztünk illesztést, ahol a modell egy frekvencia független (Newtoni) rezisztív (R_N) és inertív (I) elemből és egy konstans fázisú szöveti csillapítási (G) és elasztikus (H) koefficiensből áll. A CP modell esetében a szöveti impedancia (Z_{ti}) az alábbiak szerint számolható (1):

$$Z_{ti}(\omega) = (G - jH) / \omega^\alpha, \text{ és } \alpha = 2 / \pi \arctan(H/G) \quad (1)$$

ahol az ω a körfrekvencia, a j a képzetes rész egysége, az α kitevő írja le a szöveti ellenállás ($R_{ti} = G / (\omega)^\alpha$) és elastance ($E_{ti} = H / (\omega)^{1-\alpha}$) frekvencia függését. A légzőrendszeri teljes impedanciát úgy kaphatjuk meg, hogy soros módon hozzáadjuk a hörgőfa rendszerének impedanciáját (Z_{aw}):

$$Z_{aw} = R_N + j\omega I \quad (2)$$

A légzőrendszeri impedancia a CP modell alapján tehát:

$$Z_{rs} = R_{aw} + j\omega I_{aw} + (G - jH) / \omega^\alpha = R_{rs} + jX_{rs} \quad (3)$$

ahol az X_{rs} a légzőrendszeri reaktancia.

A G és H tehát a frekvencia független módon jellemzi az energia disszipáló és tároló jellemzőket, hányadosuk meghatározza a tulajdonképpeni mechanikai határfokot, amit szöveti hiszterezivitásnak hívunk: $\eta = G/H$ (21).

A légúti heterogenitás hatásának vizsgálatára egy olyan modellt használtunk, ahol a hörgőfa rendszerét párhuzamosan futó ágakkal modelleztük, mindegyik ágot egy Newtoni ellenállással (R_N) és egy inertance-szal (I) jellemeztük, melyek sorba vannak kapcsolva a szöveti kompartmenttel (57). Az ágak végén a szöveti kompartment egyformán G és H tulajdonságú, míg az ágak R értéke hiperbolikus eloszlást ($n(R)=B/R$ ahol B a normalizáló konstans) mutatott R_{\min} és R_{\max} között. Ebben a modellben öt paramétert határoztunk meg (G, H, I, R_{\min} és R_{\max}), a teljes rezisztenciát R_N az $n(R)$ értékéből tudjuk számolni. Tekintettel, hogy az $n(R)$ nem normális eloszlású, az $n(R)$ medián értékét használtuk, mint „eredő” ellenállás az alábbiak szerint:

$$R_m = \sqrt{R_{\min} R_{\max}} \quad (4)$$

Hogy jellemezni tudjuk a modell heterogenitását bevezettük a variabilitási koefficiens értékét (COV) amit az alábbiak szerint definiáltunk:

$$\text{COV}=(R_{\max} -R_{\min})/R_m \quad (5)$$

Ezt a modellt hívtuk elosztott ellenállású modellnek (DR).

A szöveti elasztikus heterogenitás vizsgálatára használt modell hasonlóan egy n számú, párhuzamos ágot tartalmazó rendszer, ahol minden ág egyformán R_N ellenállású és I inertanciájú, és ehhez van sorosan kapcsolva a változó H' -jú szöveti kompartment (32). Miután H' értéke egy eloszlás, az (1) egyenletben az α értéke is elosztottá válik, ami megnehezíti a további értékelést. Ezt elkerülendő az 1-es egyenletet az alábbiak szerint módosítottuk:

$$Z_{ii}(\omega_n) = (\eta - j)H' / \omega_n^\alpha \text{ és } \alpha = 2 / \pi \arctan(1/\eta) \quad (6)$$

Amennyiben feltételezzük, hogy a η minden szöveti kompartmentben hasonló, akkor az α nem fog a H' -től függeni a (6) egyenletben. Hasonlóan a DR modellhez, az $n(H')$ szintén hiperbolikus eloszlású ($n(H')=B/H'$) H_{\min} és H_{\max} között. Ebben a modellben is öt paraméter határoztunk meg (R_N, I, η, H_{\min} és H_{\max}). A medián H_m -et és az elasztikus

heterogenitásnak megfelelő COV -t a (4) és (5) egyenletekkel analóg módon számoltuk. A G értékét pedig egyszerűen a $G=\eta H_m$ összefüggés alapján kaptuk meg. Ezt a modellt elosztott elastance modellnek hívtuk (DH).

Mindkét modell esetében a „légzőrendszeri” bemeneti impedanciát analitikus úton meghatározhatjuk (32) ami lehetővé teszi a Z_{rs} spektrum formális illesztését az elosztott modellekkel.

Minden modell esetében a paraméterek becslését egy globális optimalizáló eljárással végeztük (15), a modell legjobb illeszkedését a mért és modell impedancia közötti négyzetes eltérések összegének minimalizálásával kerestük meg és az eltéréseket minden frekvencián a Z_{rs} abszolút értékével normalizáltuk, hogy közelítőleg hasonló hangsúlyt kaptak az alacsony frekvenciás szöveti és a magasabb frekvencián domináló légúti tulajdonságok. Az illeszkedés jóságát az átlagos százalékos eltéréssel (F%) jellemeztük.

Mindegyik modell esetében lehetőségünk volt egy centrális „egyesített” parallel shönt compliance (Cs) közbeiktatására is.

Miután a DR és DH modellek paraméterei más kiosztásban is hasonlóan jó illeszkedést adhatnak a mért adatokra, így a paraméterbecslő eljárás alkalmanként minimum több mint 50 alkalommal lett lefuttatva (egyes esetekben akár 2-300 alkalommal), és a legalacsonyabb hibával járó paraméterek lettek kiválasztva. A többparaméteres modellek esetében a paraméterbecslés tehát igen időigényes, sztohasztikus jellegű, így a megbízhatóságuk és reprodukálhatóságuk nem 100%-os. Ezt figyelembe véve a betegségek pathofiziológiai hátterének megfelelően különböző modelleket alkalmaztunk a COPD-s és pneumóniás betegeknél. A pneumóniás betegeknél a CP, DR és DH modelleket alkalmaztuk, tekintettel, hogy az előtanulmányainkban a modellek kiegészítése a parallel Cs-sel nem vezetett érdemi javuláshoz. Egyik esetben sem vehettek fel a paraméterek negatív értéket. A COPD-s betegeknél tekintettel a légútak kollapszus hajlamára, a csökkent elasztikus retrakciós erőre a standard CP modell mellett alkalmazott egyéb modelleknél meghagytuk a centrális Cs-t, és alapvetően hagytuk, hogy az I felvehessen negatív értéket.

Statisztikai elemzés

Kétszemponos ismételt-mérésees varianciaanalízist (RM ANOVA) alkalmaztunk az egyes modellparaméterek és az elosztott modellek esetében a COV-k PEEP függésének elemzésére a két pneumóniás illetve a két COPD-s betegcsoportok között. A COPD-s adatok eloszlása nem mutatott normális eloszlást, így ott logaritmikus transzformációt végeztünk. Háromszemponos RM ANOVA-t használtunk mindkét betegség kapcsán a broncholitikus hatás vizsgálatára a különböző PEEP szinteken az egyes betegcsoportok között (a normális eloszlás minden esetben igazolható volt) és a pneumóniás betegek esetében a különböző modellek teljesítményének PEEP és betegcsoportok közti összehasonlítására. Tekintettel, hogy a pneumóniás betegeknél a két csoport viselkedése közt nem volt különbség, a végleges értékeléshez a két csoportot közösen kétszemponos RM ANOVA alkalmazásával értékeltük.

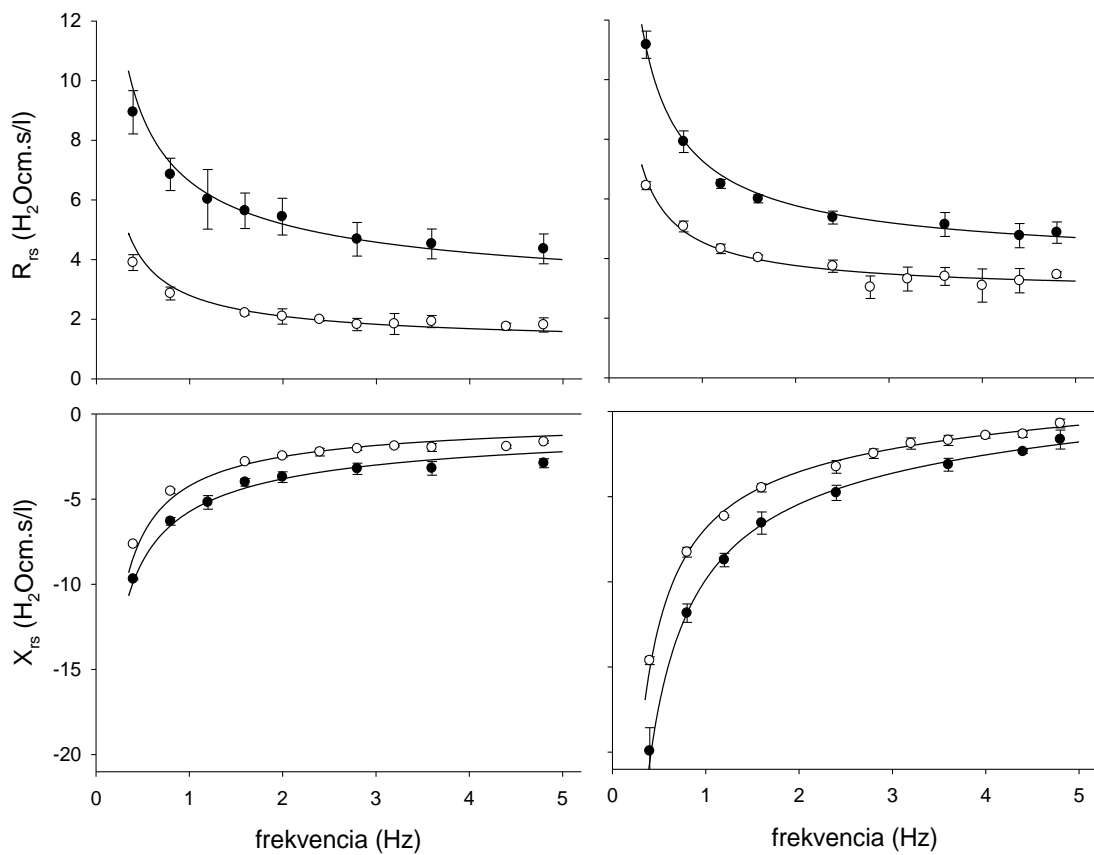
A COPD-s csoport egy szubpopulációjában a CP modell és a többi többparaméteres modell paramétereinek összehasonlításához Student's párosított t-próbát illetve Wilcoxon signed rank-tesztet választottunk. A pneumóniás és COPD-s betegeknél is az inhalációs párok közti összehasonlítást Holm-Sidak teszttel végeztük. A többparaméteres modellek az esetlegesen jobb illesztési hibát egy újabb paraméter bevonásával érik el, ennek értékelése és összehasonlítása a kevesebb paraméterrel dolgozó modellekkel egy kisebb pneumóniás populációban az Akaike kritérium alapján hasonlóan, de nem egyezően történt, mint ahogy azt Kaczka és mtsai leírták (37).

Eredmények

Az impedanciák frekvenciafüggése

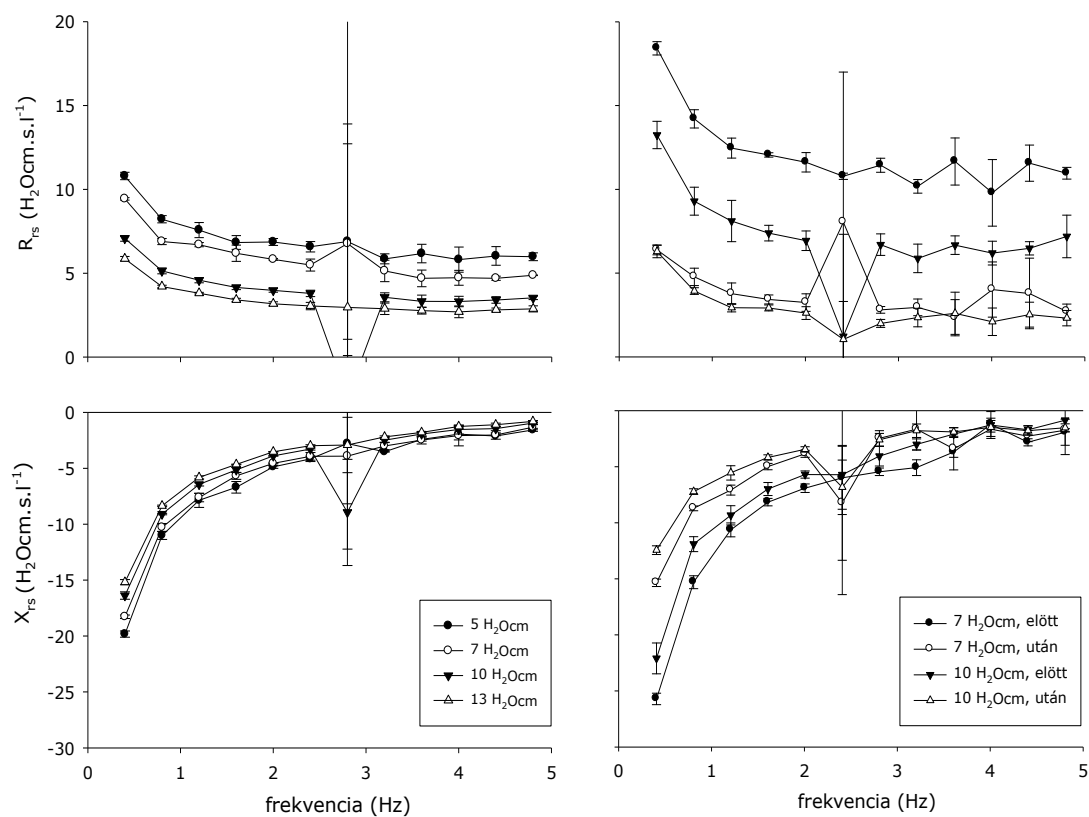
A 3. és 4. ábrán látható egy-egy betegség csoport tipikus betegének jellegzetes átlagolt Z_{rs} értékei. A 3. ábrán megfigyelhető, hogy a PEEP emelésével progresszív módon csökken az R_{rs} minden frekvencia ponton, illetve ennél kisebb mértékben, de hasonlóan emelkedik az X_{rs} is. Berodual inhaláció után drámai módon csökken az R_{rs} és emelkedik az X_{rs} szintén minden frekvencia értéken, és itt megfigyelhetjük, hogy a bronchodilatátor kezelés után határozottan csökken a Z_{rs} PEEP függése. A pneumóniás betegek esetében (4. ábra) szintén megfigyelhető az R_{rs} és az X_{rs} csökkenése és emelkedése a két szélső PEEP érték mellett, és láthatjuk, hogy a 2. csoportba tartozó beteg Z_{rs} értékei minden frekvencia ponton mérve nagyobbak.

Alapvetően igen jól reprodukálhatóak voltak az adataink, néhány esetben, amikor a Z_{rs} spektrumok szórása magasabb volt, az adott mérésekhez tartozó nyomás- és áramlásfelvételeket külön-külön elemeztük. Ennek során esetenként azonosítható volt a nyomás középvonalának tendenciózus csökkenése, ami nagy valószínűséggel szivárgás eredménye, vagy rövid negatív nyomáshullám megjelenése, amit a nem megfelelő relaxálásnak illetve a beteg légzőmozgásának tulajdonítottunk. Ilyen esetben az adott felvétel további elemzésétől eltekintettünk, és a többi felvétel átlagával számoltunk tovább.



3. ábra

A légzőrendszeri rezisztencia (R_{rs}) és reaktancia (X_{rs}) átlag \pm SD értékei egy reprezentatív 1. csoportba (bal oldalon) és egy a 2. csoportba tartozó beteg értékeiből 3 és 13 H_2Ocm -es PEEP értéken mérve. A legjobban illeszkedő CP modell folyamatos vonallal látható.



4. ábra

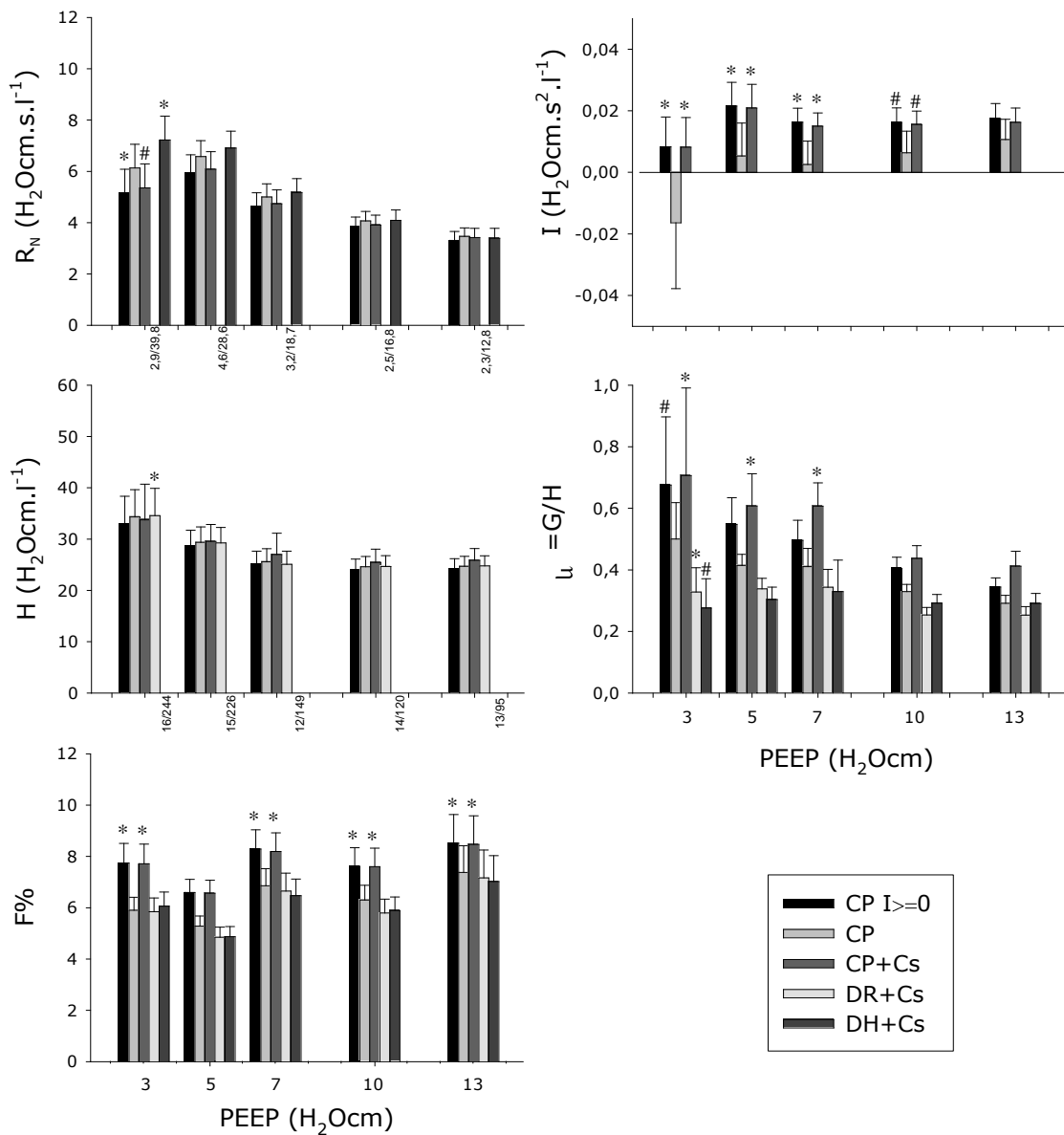
Egy típusos COPD-s beteg légzőrendszeri rezisztencia (R_{rs}) és reaktancia (X_{rs}) frekvenciafüggése 5, 7, 10 és 13 H_2Ocm -en mérve (bal oldalon) és egy AECOPD-s beteg R_{rs} és X_{rs} frekvenciafüggése Berodual inhaláció előtt és után 7, 10 H_2Ocm -en mérve. 4 mérés átlag és SD értékeit ábrázoljuk

A modellek illeszkedése

Ahogy a 4. ábrán is látható a CP modell alapvetően jól illeszkedik a mért adatokra és jellemzi a Z_{rs} adatok többségét mindkét betegcsoportban. Ugyanakkor elmondható, hogy néhány beteg esetében és jellemzően a betegcsoportra szisztematikus eltérés mutatkozik a kapott adatok illesztésekor.

COPD-s betegek

A COPD-s csoportban annak ellenére, hogy a Z_{rs} adatok zömét jól írta le a CP modell, nem egyszer értelmezhetetlen paramétereket kaptunk akár szisztematikus illesztési hibával, akár nélküle is. Ez a probléma jellemzően csak az AECOPD-s betegcsoportban és alacsony PEEP mellett jelentkezett, eredményeként az alacsony PEEP értékek felé az R_N határozottan csökkenés gyorsan nulla közeli értéket vesz fel, míg ezzel párhuzamosan a G értéke magasra emelkedik nagyobb, akár 0,8-as η -t eredményezve. Öt AECOPD-s betegnél a Z_{rs} spektrum 5 H₂Ocm-es PEEP felett is inkonzisztens maradt a CP modellel, így azokat kiemelve külön értékeltük. Meg kell jegyeznünk, hogy a fent említett modellillesztési probléma a klinikailag legsúlyosabb betegeket érintette. Ezen kívül két további beteget kellett az értékelésből kivenni, mert a PEEP függést technikai hiba miatt nem tudtuk meghatározni. Az 5. ábrán mutatjuk be a 24 COPD-s beteg különböző légzőrendszeri modellek által becsült, átlagolt légzésmechanikai paramétereit 3, 5, 7, 10 és 13-as PEEP értékeken. Nem mutatjuk az elosztott modellek elosztott paramétereinek átlagértékeit (H-t a DH modellnél, R_N -t a DR-nél), melyek az egyparáméteres reprezentációval nem hasonlíthatók össze és az I-t. Az elosztott H-t és R_N -t mint átlagolt minimum és maximum átlagolt értékeit jelezzük az ábrán. Az R_N , H, I és η esetében szignifikáns volt a PEEP függés, a modellfüggés és az interakciójuk is, míg az F% esetében csak modellfüggést találtunk. A CP modell paramétereikhez képest végzet páronkénti összehasonlítás során az R_N , H, η csupán a 3 H₂Ocm-es adatokban mutatott szignifikáns különbséget, illetve az η szignifikáns volt még 5 és 7 H₂Ocm-en a CP+Cs modell esetében. Az F% a CP $I \geq 0$ és a CP+Cs modellek esetében voltak magasabbak, míg a többi modell közt érdemi különbség nem mutatkozott. Az R_N variabilitása amit a variációs koefficienssel (SD/átlag) jellemeztünk 3 H₂Ocm-es PEEP-en átlagosan 0,76 (tartomány: 0,62– 0,86) volt a modellekre nézve,



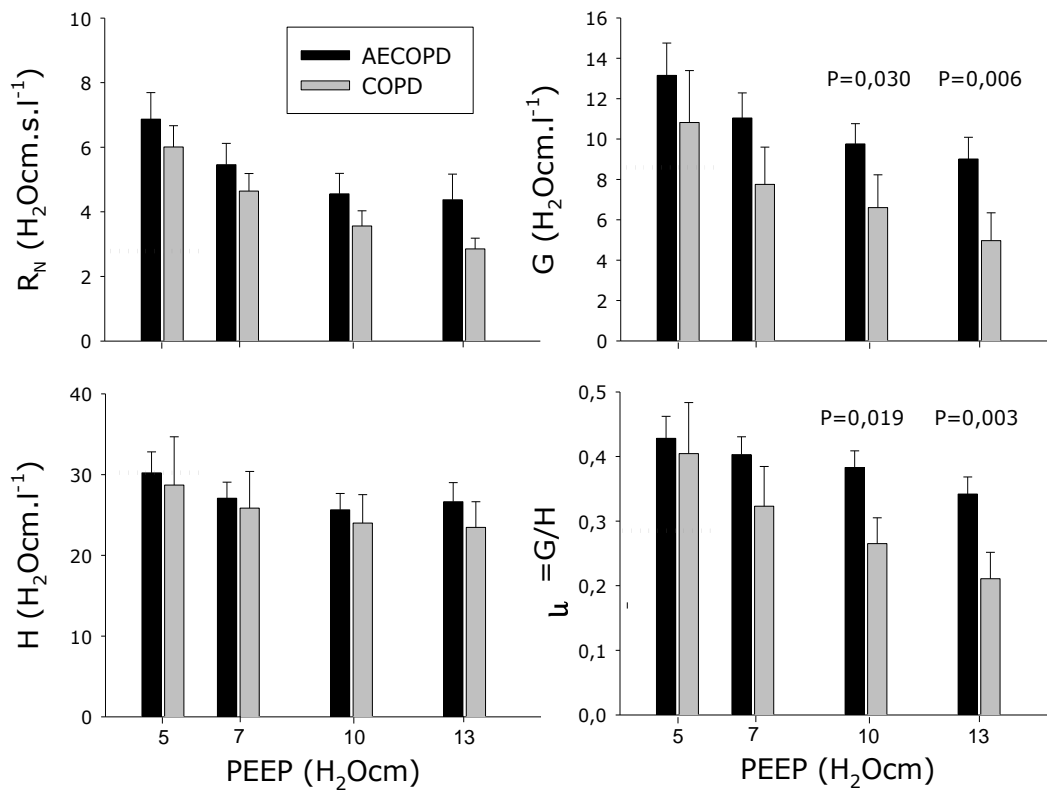
5. ábra

A COPD-s betegek különböző légzőrendszeri modellei által becsült Newtoni rezisztencia (R_N), inertancia (I), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) és a hiszterezivitás (η) 5, 7, 10 és 13 H₂Ocm-es PEEP-eken vizsgálva. CP: konstans-fázisú modell (I felvehet negatív értéket is); CP $I \geq 0$: a CP modell és I nem lehet negatív értékű; Cs: centrális shönt compliance; CP+Cs: CP modell Cs-sel, DR+Cs: különböző ellenállású parallel légutak végén azonos CP szöveti egységgel és a bemeneten Cs-sel; DH+Cs: különböző CP szöveti egységek egyforma parallel légutak végén, a bemeneten szintén Cs-sel. Az elosztott modellek elosztott paramétereinek esetén a hiperbólikus eloszlás átlagolt minimum és maximum értékét tüntettük fel. Az eredményeket 24 beteg átlaga \pm SE-ként tüntettük fel. *: $p < 0,001$ és #: $p < 0,05$ értékek a szignifikáns különbséget jelzik a CP modellhez képest.

ami lecsökkent 0,50 (0,45– 0,56), 0,52 (0,49–0,55), 0,47 (0,44–0,48) és 0,51 (0,47–0,55) az 5, 7, 10 és 13 H₂Ocm-es PEEP-eken nézve. Hasonlóan nagy volt az ugrás a H variációs koefficiens nézve is 3 és 5 H₂Ocm között (0,81-ről 0,51-re) és az η -t tekintve is (1,49-ről 0,62-re), míg az értékek a nagyobb PEEP-eken gyakorlatilag nem változtak.

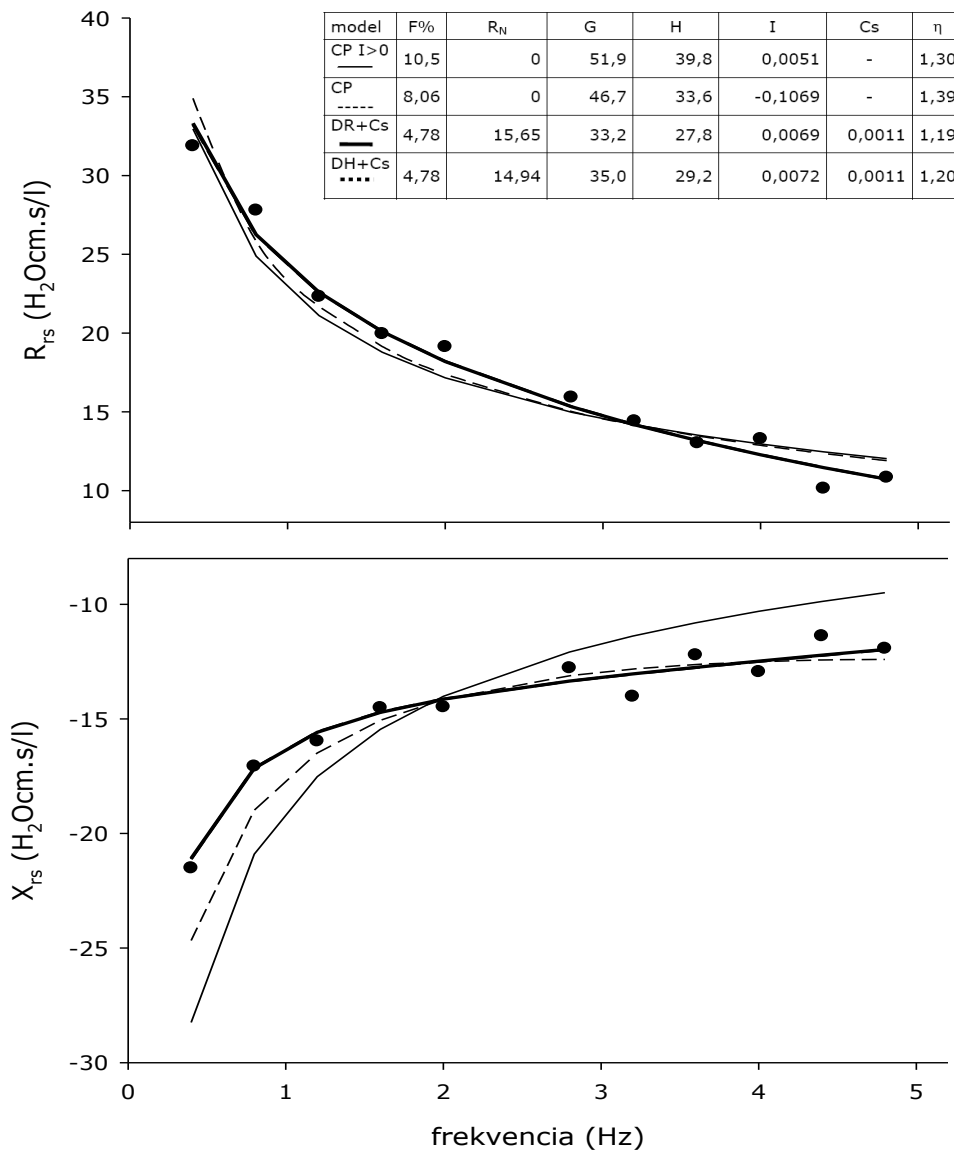
Tekintettel a paraméterek magas variációs koefficiensére, a nem realiztikus paraméterekre és a kimagasló modell függőségre a további elemzésből a 3 H₂Ocm-es adatokat kihagytuk. A CP modell teljesítménye igen közel van az elosztott modellekéhez, így a COPD-s és AECOPD-s csoport PEEP és bronchodilatátor hatásának vizsgálatakor csak a CP modell paramétereit közöljük. A COPD-s és AECOPD-s betegek PEEP függvényében vizsgált átlagolt légzésmechanikai paramétereit a 6. ábrán láthatjuk. Az AECOPD-s betegek minden paraméter értékei magasabbak voltak az összes PEEP értéken, mint a COPD-seké, de statisztikai különbség csak a G és η esetében a 10 és 13 H₂Ocm-es PEEP értékeken volt igazolható. Minden csoportra és az összes adatra vonatkozóan is az R_N, G és η paraméterek PEEP függése magasan szignifikáns volt (kétszemponos RM ANOVA; p<0,001), az I értéke 0 körül mozgott és nem mutatott PEEP függést. A H csökkent 5 és 7 H₂Ocm között, majd a nagyobb PEEP-ek esetében látszólag stagnált, ugyanakkor a PEEP függése statisztikailag magasan szignifikáns volt (kétszemponos RM ANOVA; p=0,001). A H csoportok közti minimális különbsége statisztikailag nem szignifikáns.

Négy AECOPD-s betegben a CP modell nem volt képes a Z_{rs} adatokat megfelelően leírni, ami magas 10 H₂Ocm-es PEEP értékeken is 0 közeli R_N értékekben mutatkozott meg. Ennek megfelelően gyakorlatilag a teljes R_{rs} a szöveti ellenállás tagban (G/ ω^{α}) kellett, hogy megjelenjen, ami irreálisan magas G és η tagot, illetve nagy negatív I értéket eredményezett. A 7. ábrán bemutatott példán jól látszik, hogy az X_{rs} adatoknál van a jelentősebb eltérés modell és az eredeti adatok között, és ahol az I meghatározó kompenzációs hatással bír. Ezen adatok többi modellel történt illesztéséből és elemzéséből levonható, hogy 1) ha az I nem vehet fel negatív értéket, akkor az jelentősen rontja a modell illesztési hibáját, 2) a Cs modellekbe való beépítése csökkenti az F%-ot, de az R_N értékét továbbra is 0 körül hagyja, 3) az elosztott modellek tovább tudják csökkenteni az illesztési hibát, sőt a DH+Cs visszahozta a magas R_N-t, de 4) az η továbbra is irreálisan magas maradt (8. ábra).



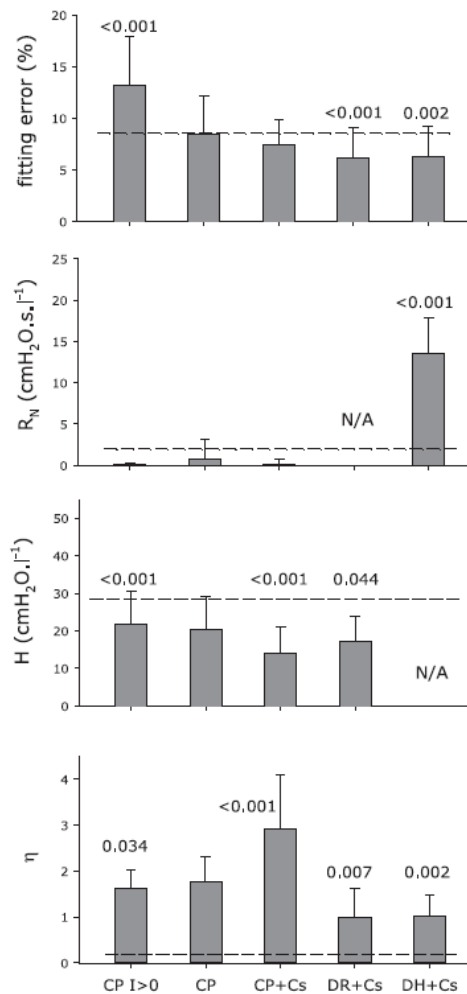
6. ábra

A COPD-s betegek légzésmechanikai paramétereit a PEEP függvényében. A CP modell által becsült Newtoni rezisztencia (R_N), inertancia (I), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) és a hiszterezivitás (η) 5, 7, 10 és 13 H₂Ocm-es PEEP-eken vizsgálva. A p érték szignifikáns különbséget jelez az AECOPD-s és COPD-s csoport között, a szaggatott referencia vonal jelzi a 0 H₂Ocm-en, Babik és mtsai által mért értékeket (4).



7. ábra

A légzőrendszeri rezisztencia (R_{rs}) és reaktancia (X_{rs}) átlagolt értékei (fekete pontok) és a különböző modellekkel kapott illesztései (különböző vonalak) egy AECOPD-s beteg 5 H₂Ocm-es méréséből. A modellek jelölését lásd az 5. ábrán. Belső Táblázat: modellillesztések által becsült paraméterek. F%: illesztési hiba, RN: Newtoni rezisztencia (H₂Ocm.s.l⁻¹), G and H: szöveti csillapítási és elasztikus koefficiens (H₂Ocm.l⁻¹), η: hiszterezivitás, I: inertancia (H₂Ocm.s.l⁻¹), Cs: proximal shunt compliance (cmH₂O⁻¹.s⁻¹.l). A DR+Cs és DH+Cs modellek illesztései vizuálisan nem különíthetők el.



8. ábra

A különböző modellek illesztésével nyert paraméterek abban a 4 fős AECOPD-s betegcsoportban, ahol a CP modell illesztésével nem kaptunk realiztikus paramétereket az R_N -t és η -t illetően. Az értékeket az 5, 7 és 10-es PEEP-eken mért értékek átlagaként (és SD-ként) ábrázoltuk. A modellek jelölését lásd az 5. ábrán. Az eredő R_N és H a DR+Cs és a DH+Cs modellek esetében nem jeleníthető meg. A p értéke a páros t-tesztnek a CP és egyéb modellek közötti szignifikáns különbségét mutatja. A szaggatott vonal jelzi a Babik és mtsai által közölt átlagértékeket (4).

Pneumóniás betegek

CP modell

A CP modell paraméterei tendenciában fordított arányosságot mutatnak a PEEP értékével, miközben a 2. csoport értékei mindvégig magasabbak voltak, bár a különbség a statisztikailag szignifikáns szintet nem mindig érte el (9. ábra). A CP modell mindkét csoport esetében hasonló illesztési hibával jellemezte az adatokat a különböző PEEP értékeken (statisztikailag nincs különbség), és nem volt szignifikáns különbség a két csoport között sem.

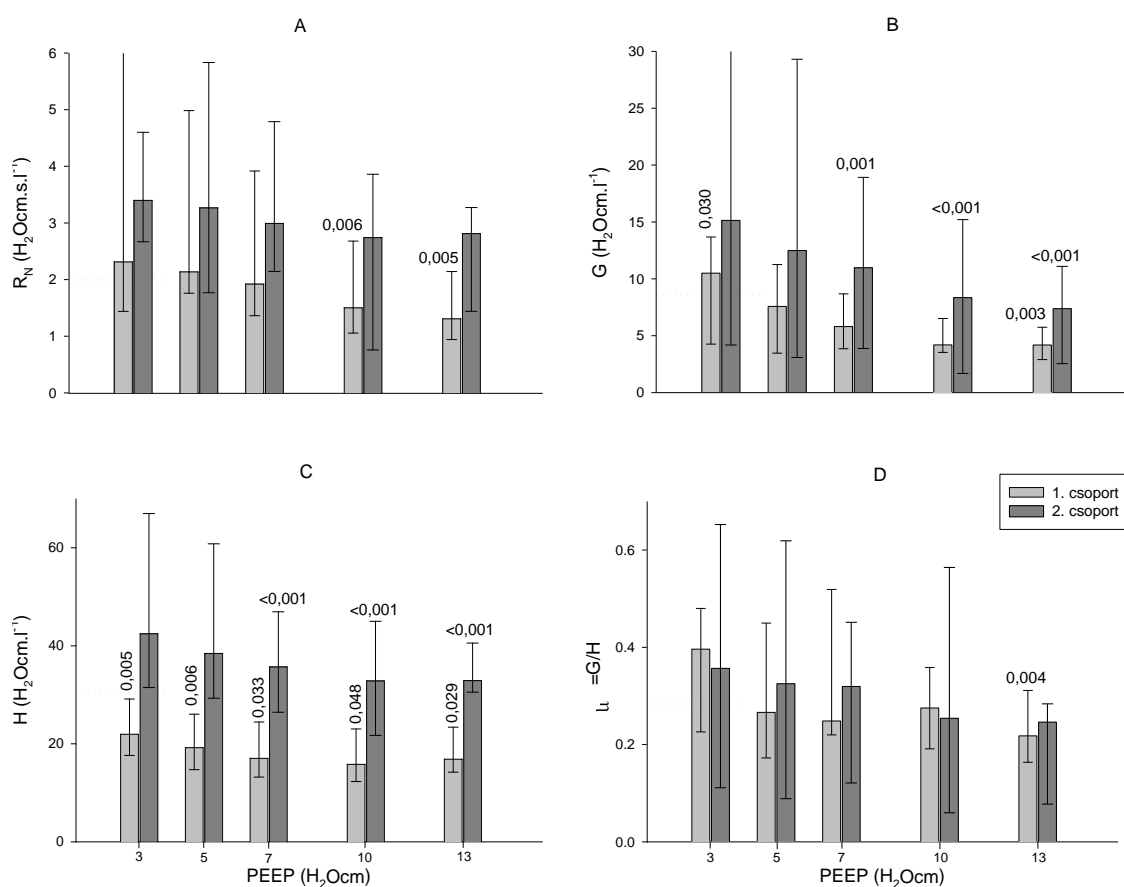
Az R_N esetében a két-utas RM ANOVA szignifikáns általános PEEP függést talált ($p < 0,001$), PEEP páronként összevetve az 1. csoportban találtunk szignifikáns különbséget a 3 H_2O_{cm} -en mért R_N és 10, 13 H_2O_{cm} -es értékek között. Bár az R_N medián értéke mindig magasabb volt a 2. csoportban, a nagy betegek közti szórás miatt a különbség statisztikailag nem volt igazolható.

Erős negatív általános összefüggést találtunk a PEEP és G értéke között is ($p < 0,001$), ami leginkább a 2. csoportban megfigyelhető, a PEEP emelésével erősen csökkenő G értékek okozhattak. Ezt nyomon követhetjük a páronkénti összehasonlításban is. A G értéke a 2. csoportban itt is magasabb volt, ezt igazolni csak a 3 H_2O_{cm} -es értéken mért adatoknál tudtuk, az összevont értékelés statisztikailag nem volt szignifikáns.

A H határozottan magasabb volt a 2. csoportban ($p = 0,014$) és erős általános PEEP függést is mutatott ($p < 0,001$). Ugyanakkor nem volt igazolható interakció a csoport és PEEP hatása között, annak ellenére, hogy statisztikailag szignifikáns PEEP függés csak a 2. csoportban jelent meg.

Az η esetében is igazolható volt az általános PEEP függés ($p = 0,003$), de sem a csoportok közötti különbség, sem az interakció nem volt szignifikáns.

Az I esetében is kimutatható volt az általános PEEP függés ($p = 0,007$) és a PEEP és csoportok interakciója is ($p = 0,016$), de a csoportok közti különbség nem érte el a szignifikancia határát.



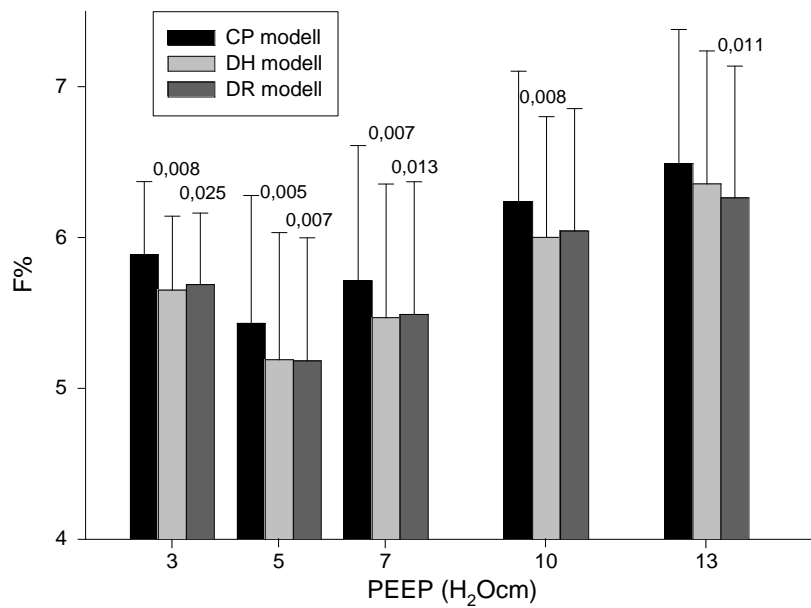
9. ábra

A pneumóniás betegek légzésmechanikai paramétereit a PEEP függvényében. A CP modell által becsült Newtoni rezisztencia (R_N), inertancia (I), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) és a hiszterezivitás (η) medián és interkvartilis értékei 3, 5, 7, 10 és 13 H₂Ocm-es PEEP-eken, csoportok szerint külön vizsgálva. A függőlegesen nyomtatott p értékek szignifikáns különbséget jeleznek a két csoport között. Csoporton belül, a 3 H₂Ocm-es PEEP értékekhez képest az egyéb PEEP értéken mért paraméterek közötti szignifikáns különbséget a vízszintesen nyomtatott p érték jelzi, a szaggatott referencia vonal jelzi a 0 H₂Ocm-en, Babik és mtsai által mért értékeket (4).

Elosztott paraméterű modellek

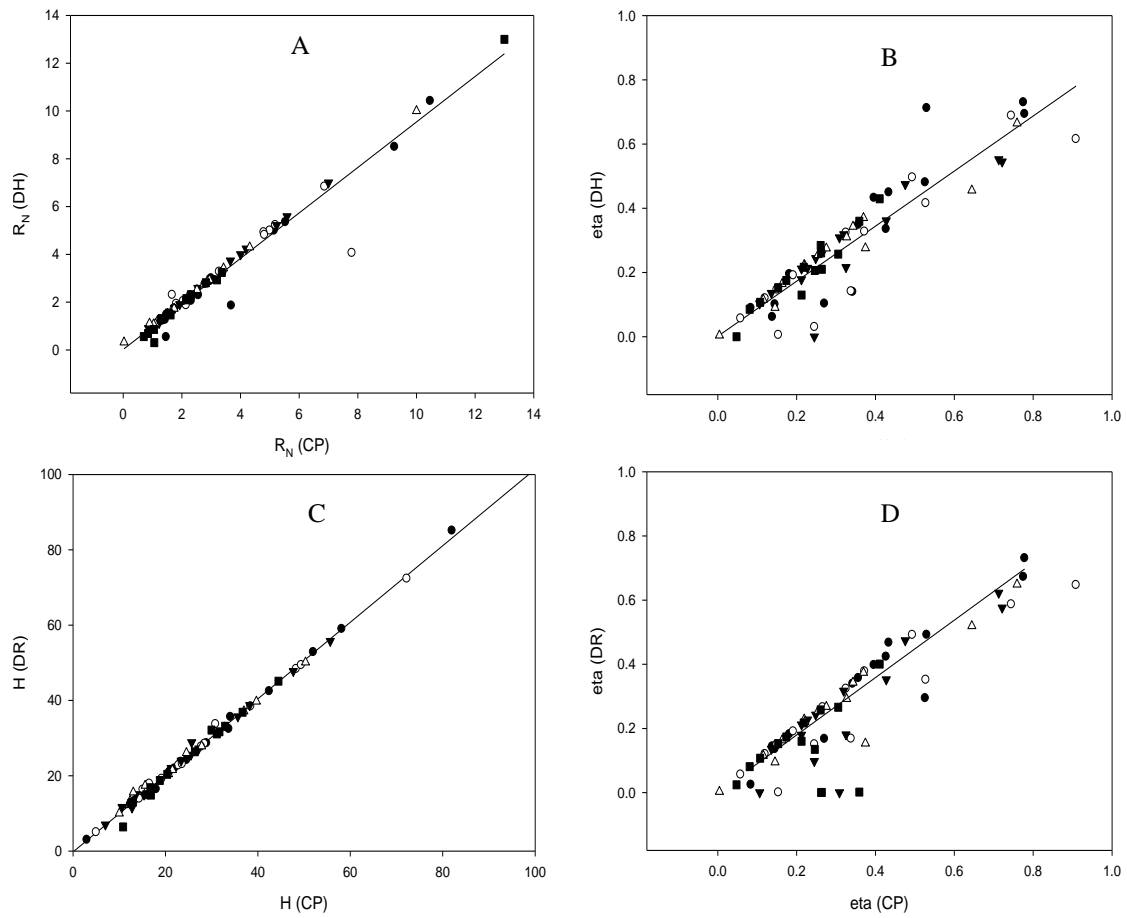
A pneumóniás csoportban használt 3 légzőrendszeri modell (CP, DR, DH) illesztési hibáit összehasonlítva szignifikáns különbséget az egyes modellek között találtunk ($p=0,001$), míg PEEP szerint nem volt különbség az értékek között (háromszempontos RM ANOVA, 10 ábra). Páronként összehasonlítva látható, hogy bármelyik elosztott modell szignifikánsa kisebb F%-ot adott majdnem minden PEEP értéken, mint a CP modell ($p=0,003$ mindkét esetben). A két elosztott modell között az illesztési hibát tekintve szignifikáns különbség nem volt. Meg kell említenünk, hogy ugyan az elosztott modellek statisztikailag szignifikánsan javítottak az illesztési hibán, ennek mértéke igen csekély volt, mindig kisebb, mint 0,5%. Az elosztott paraméterű modellek nem elosztott paraméterei és a CP modell hasonló paraméterei közt (R_N a DH modellben, H a DR modellben) jó egyezést találtunk (11. ábra). Az R_N -t a DH és CP modell esetében vizsgálva a regressziós egyenes meredeksége 0,95 ($r^2=0,956$) és csak néhány pont esik szignifikánsan az identikus egyenes mellé. Hasonlóan a H-t tekintve a DR és CP modell mellett a regressziós egyenes meredeksége 1,02 ($r^2=0,995$), itt nincsen kilógó adat, ami igen erős korrelációt eredményez. Az η -t illetően a kapcsolat az elosztott és CP modellek között valamivel gyengébb, ($r^2=0,848$ és $r^2=0,564$ a DH és DR modelleknek megfelelően), ennek oka az elosztott modelleknél megfigyelhető szóródás, illetve az hogy a DR és DH modellek néha nem reális, alacsony, 0 közeli η -t vettek fel.

Az elosztott paraméterű modellek további információt tartogatnak a modellnek megfelelő heterogenitást illetően. Az R_N és H eloszlásának „szélességét” a COV-val jellemeztük, és a 12. ábrán tüntettük fel. Általánosságban megállapítható, hogy az 1. csoportban mindkét modell esetében magasabbak az értékek majdnem minden PEEP szint esetében. Ennek ellenére a magas betegek közti magas szórás miatt nincs szignifikáns különbség a csoportok között és a PEEP szintek között sem. Meg kell említenünk, hogy a DH modell esetében a COV-k közti különbség az 1. csoportban a szignifikancia határán volt ($p=0,061$).



10. ábra

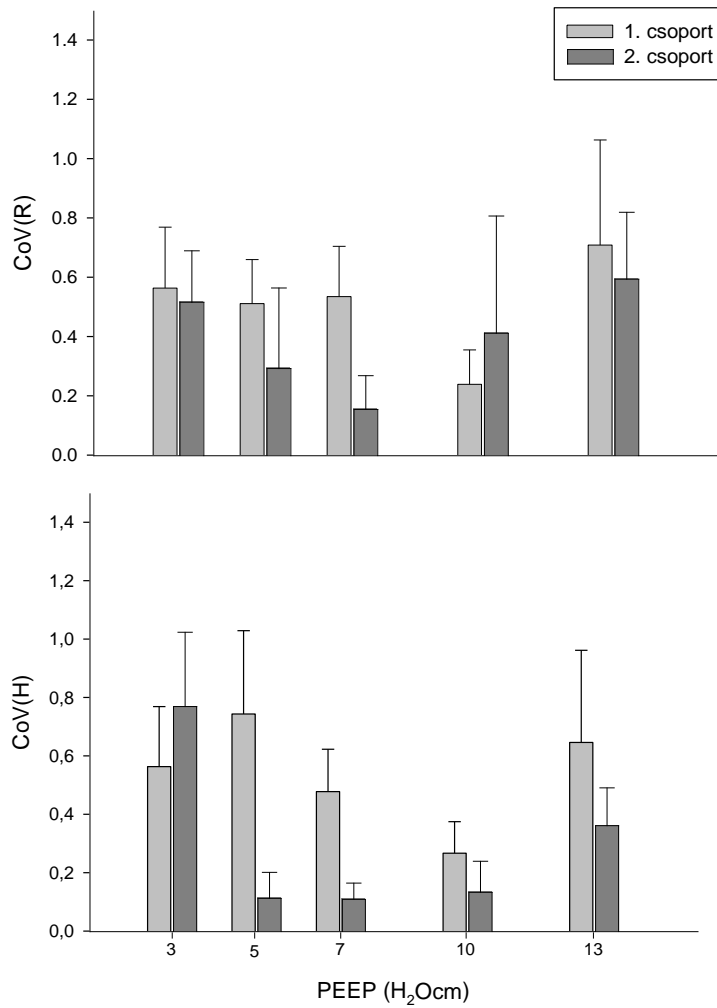
A konstans-fázisú (CP), elosztott elasztikus (DH) és az elosztott rezisztív tulajdonságú modellek illesztési hibáinak (F%) összehasonlítása. Az 1. és 2. csoport összevont adatait, mint átlag±SEM adtuk meg. A p értékek a páronkénti összehasonlítás (DH vs CP és DR vs CP) eredményét mutatja.



11. ábra

A CP és az elosztott paraméterű modellek paramétereinek korrelációja.

A: a DH és a CP modell R_N értéke, B: a DH és a CP modell η (η) értéke C: H a DR és a CP modellből, D: a DR és DH modellek η -ja.

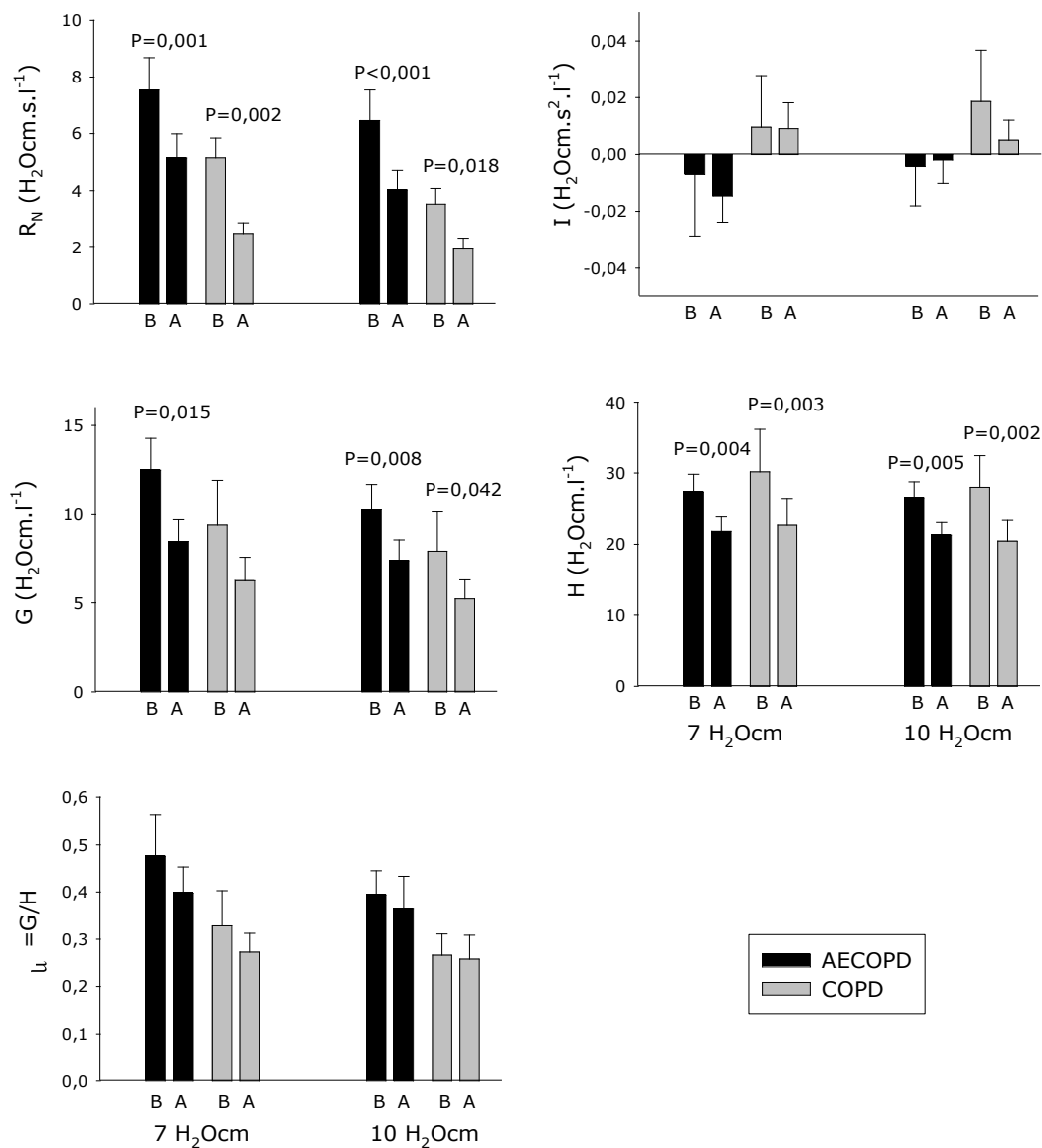


12. ábra
 Az R és H variabilitási koefficiens alakulása a DR (fent) és DH (lent) modellekben a PEEP és a betegcsoportok függvényében

Broncholitikus terápia

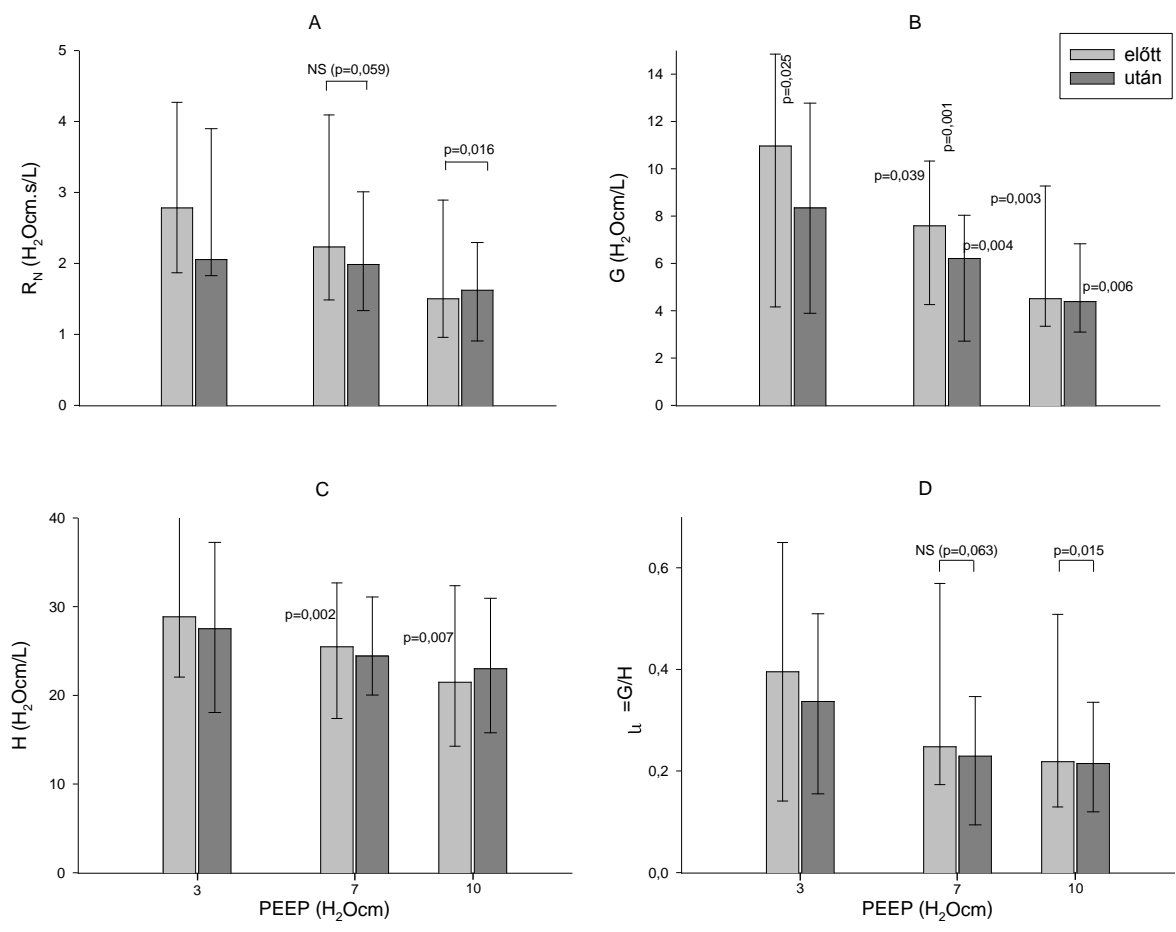
A AECOPD/COPD-s betegcsoportban a Berodual inhaláció eredményeként szignifikáns csökkenést mutatott az R_N minden PEEP értéken (13. ábra). A csökkenés mértéke nagyobb volt a COPD-s betegeknél a 7 H₂Ocm-es PEEP-en (-51% vs -32%) és a 10 H₂Ocm-es PEEP-en is (-45% vs -38%), mint az AECOPD-s betegeknél. A szöveti paraméterek esetében (G és H) is szignifikáns csökkenést tapasztaltunk, közel hasonló mértékben mindkét betegcsoportban. A G és H közel párhuzamos csökkenésének eredményeként az η csak minimálisan és statisztikailag nem szignifikáns módon csökkent. Az AECOPD-s betegek között 3 esetben a Berodual inhaláció határozott R_N emelkedést idézett elő (20-90%, átlagosan 52%), ezzel párhuzamosan a G és H illetve az η is emelkedett. A három inverz módon reagáló beteg értékeit nem tüntettük fel a 13. ábra.

A pneumóniás betegek egy csoportjában (lásd 1. Táblázat) végzett Berodual inhaláció eredményét a 14. ábrán mutatjuk be. Amint korábban leírtuk a csoportokat összevontan kezeltük az aránytalan betegszám miatt. Tekintettel arra, hogy a DR és a DH modellekkel meghatározott paraméterek közel álltak egymáshoz, a CP modell paramétereivel jellemeztük a változásokat. A statisztikai elemzés kimutatta, hogy a Berodual inhaláció szignifikáns módon csökkentette a G értékét ($p=0,009$), de nem változtatta értékelhető módon az R_N , H, η és az F% értékét. Az inhalációs kezelés előtt és után is szignifikáns volt a PEEP függés az R_N ($p=0,003$), H ($p=0,004$), G ($p=0,001$) és az η ($p=0,05$) esetében is. Szignifikáns interakciót találtunk a PEEP és az inhalációs kezelés között is a G ($p=0,048$) esetében, míg a H-nál az interakció közel szignifikáns volt ($p=0,055$). Az eredmények tükrében tehát sokkal dominánsabb volt a broncholitikus hatás az alacsonyabb PEEP-ek mellett, mint a magasabbak mellett, 10 H₂Ocm-es PEEP-en gyakorlatilag nem volt érdemi különbség a paraméterek között.



13. ábra

Berodual inhaláció hatása a légzésmechanikai paraméterekre. A CP modell által becsült és átlagolt Newtoni rezisztencia (R_N), inertancia (I), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) és a hiszterezivitás (η) az inhalációt megelőzően (B) és közvetlenül utána (A) 7 és 10 H_2Ocm -es PEEP értékeken mérve. A p értéke jelzi az AECOPD és a COPD közti szignifikáns különbséget. Az adatokat mint átlag és SEM adtuk meg.



14. ábra

Berodual inhaláció hatása a pneumóniás betegek légzésmechanikai paramétereire. A CP modell által becsült és átlagolt Newtoni rezisztencia (R_N), inertancia (I), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) és a histerézivitás (η) az inhaláció előtt és utána 3, 7 és 10 H_2O_{cm} -es PEEP értékeken mérve. A vízszintesen feltüntetett p érték jelzi az adott PEEP-en mért paraméter szignifikáns különbségét a 3 H_2O_{cm} -es PEEP-en mért értékhez képest. Amennyiben az inhalációs kezelés nem hozott szignifikáns eltérést, úgy az inhaláció előtti és utáni értékeket átlagoltuk, és így viszonyítottuk a 3 H_2O_{cm} -es értékekhez. Az inhalációs terápiára az aktuális PEEP-en adott szignifikáns változást függőlegesen nyomtatott p értékkel jeleztük.

Megbeszélés

Az LFOT klinikai alkalmazhatósága

Mind a pneumóniás, mind az AECOPD/COPD-s betegeknél az LFOT technikával meghatározott Z_{rs} adatokkal nagyrészt konzisztens eredményt adott az egyszerű négy paraméteres légzőrendszeri modell. A modellnek a légúti és szöveti oscillációs tulajdonságokat jellemző paraméterei szisztematikus és fiziológiailag értelmes módon írják le a légzőrendszer különböző transzrespiratórikus nyomásra és a bronchodilatátor gyógyszerelésre adott mechanikai válaszait intubált és lélegeztetett tüdőbetegeken. Számtalan esetben alkalmazták az LFOT technikát állatkísérletes körülmények közt (2, 3, 11, 34, 35) és ezekből megállapítható, hogy a mély altatásban, relaxációban és tracheosztómizálva alkalmazott LFOT-tal kapott impedancia spektrumok minősége általában jobb, mint az időben jobban korlátozott humán méréseknél. Ebből adódik, hogy a komplex modellekkel való paraméterbecslés, mint például a DR vagy DH (+Cs) is megbízhatóbb, mint a humán beteganyagban. Ugyanakkor az is elmondható, hogy az állatkísérletes ARDS modellekben, mint az Allen és mtsai által használt sav aspirációs (3), vagy az olajsavas megoldás Kaczka és mtsai esetében (35), illetve az LPS alkalmazása Ingenito és mtsai által (31) esetében a patofiziológia szignifikánsan különbözik a humán pneumónia talaján kialakult ARDS-től. Tekintettel arra, hogy ilyen humán adat eddig nem volt, vizsgálatunkban megpróbáltuk a várhatóan némileg zajosabb, de a valós patofiziológiát tükröző humán légzőrendszeri impedancia adatokat, illetve annak nyomás- és gyógyszerfüggőségét meghatározni. Mielőtt megbeszelnénk az eredményeket, áttekintjük azokat a legfontosabb faktorokat, amelyek befolyásolhatták a méréseinket.

Mind a pneumóniás, ARDS-es betegeknél, mind pedig az AECOPD/COPD-s betegek lélegeztetésénél az egyik legfontosabb kimenetelt is meghatározó paraméter az abszolút tüdőterefogat. A tüdő egyes részeinek lezáródása miatt akár kislégúti záródás, akár atelektázia miatt a nyitott területek térfogatterhelése megnő, ami könnyen és észrevétlen volutraumához vezethet. Éppen ezért is fontos a légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak a térfogat függvényében történő vizsgálata. Tekintettel arra, hogy

vizsgálatunk során a tüdő abszolút térfogatának meghatározásához szükséges eszköz nem állt rendelkezésünkre, illetve, hogy a klinikai gyakorlatban is az „operating lung volume” a PEEP segítségével kerül leginkább beállításra, a mérésekhez különböző transzrespiratorikus nyomásszinteket állítottunk be a lélegeztetőgép PEEP funkciójának segítségével, vagyis különböző időben történtek az impedancia adatok felvételei. Az identikus nyomáspontok azonban nem biztos, hogy mindig azonos abszolút térfogatnak felelnek meg, és az is valószínű, hogy a nyomás és térfogat kapcsolata nem lineáris a vizsgált nyomástartományban, tekintettel az auto-PEEP és a recruitment/derecruitment lehetőségére. Az azonos nyomáspontokhoz tartozó tüdőterefogat tehát nagymértékben függ a légzőrendszer mérést megelőző térfogat és áramlás történetétől. Ennek jelentősége van, amikor azonos beállított PEEP érték mellett, de különböző időpontokban nyert impedancia spektrumokat átlagolunk. Az eltérő abszolút tüdőterefogat jelentősége talán még nagyobb akkor, amikor az inhalációs kezelést megelőző, majd követő légzésmechanikai paramétereket identikus nyomásértékeken hasonlítunk össze.

Azon túlmenőleg, hogy az eltérő térfogatok mellett felvett adatokban különbségek mutatkoznak, néhány további faktorról is számolnunk kell, amelyek direkt módon befolyásolják az adatainkat. Ha a szív frekvenciája vagy annak valamely felharmonikusa például közel van a mérő jel egyes frekvencia összetevőjéhez, akkor a kapott Z_{rs} átlagspektrumban zavar keletkezhet. Vizsgálatainkban az összes Z_{rs} spektrumot egyesével értékeltük, és minden olyan frekvencia pontot töröltünk, ahol az impedancia variabilitása magas volt. Sajnálatos módon, a megmaradt frekvencia pontok száma hatással van a légzőrendszeri modell illesztésére, különösen a bonyolultabb modellek esetében, mint például az elosztott paraméterű modellek. Néhány esetben az R_{rs} 2 Hz alatt amúgy megfigyelhető erős negatív frekvenciafüggése gyakorlatilag kisimult. Ilyen esetekben az olyan bonyolult modellek illesztése, amely két különböző elemet is tartalmaz az R_{rs} frekvenciafüggésének leírására nehézkessé válik, és bizonytalan, ingadozó, fiziológiailag nem racionális és megbízható paramétereket adhat vissza. A hosszabb mérési ciklus esetleg segíthet, de az jelen vizsgálatunkban már nem célszerű. Egy másik valószínű ok lehet, hogy a mérési idő alatt sem maradnak a légzésmechanikai paraméterek állandóak. Előfordulhat, hogy a mérést közvetlenül megelőző térfogat állapotok miatt stresszrelaxáció alakul ki, vagy a mérés alatt

recruitment/derecruitment zajlik. Bármelyik mechanizmus alakul is ki az azonnal megjelenik a Z_{rs} spektrumban, ami közvetlenül befolyásolja a modellek illeszkedését és paraméter becslését, különösen a bonyolultabbak esetén.

Különösen az AECOPD/COPD-s betegek esetében láttuk, hogy a Z_{rs} spektrumok egy része alacsony minőségű, vagy jó minőség és reprodukálhatóság mellett is inkonzisztens a CP modellel. Az előző eset inkább jelentkezett alacsonyabb PEEP értékeken, amikor a mérések között vagy akár az alatt nem valósult meg steady-state állapot a zajló derecruitment miatt. Ezekben az esetekben változások voltak megfigyelhetők az oszcillációs nyomás és áramlás görbék lefutásában, illetve a mérés alatti átlagos légútbemeneti nyomásban. A jó minőségű, de a CP modellel nem konzisztens méréseink rámutatnak, hogy *a legsúlyosabb esetekben a patofiziológiai folyamatok olyan szintet érhetnek el, amikor még a magasabb transzrespiratorikus nyomások sem elegendőek ahhoz, hogy a tüdő struktúráját és viselkedését egy egygenerációs légúti és csak parallel inhomogenitást mutató modellel írjuk le.*

Változékonyságot mutathat az impedancia spektrum felvételéhez használt mérőjel is. Az összeátlagolt méréseket minden PEEP értéken több hasonló frekvencia összetevőket és frekvenciánkénti teljesítmény mutató, de más fázisban érkező jellel végeztük oly módon, hogy a keletkező szummációs jel minél kisebb maximális kitérést hozzon. Maga a hangszóró, mint jelgenerátor sem tekinthető ideálisnak, hiszen sem az áramlást, sem a nyomást nem képes azonos szinten tartani a változó impedanciák hatására. A mérések alatt kialakuló maximális (csúcstól-csúcsig) nyomáshullámok átlagosan 1,5-2,8 H₂Ocm körül mozogtak, de még extrém impedancia értékek mellett sem emelkedtek 3,5 H₂Ocm fölé, vagy estek 0,8 H₂Ocm alá. Ebben a tartományban biztosítható a jó jel/zaj arány, és nem kell számolnunk a nemlinearitásból eredő hibákkal sem.

Betegpopuláció

Vizsgálatainkat megelőzően nem volt publikált adat súlyos lélegeztetett pneumóniás betegek LFOT-tal meghatározott légzésmechanikai paramétereiről, hasonlóan AECOPD/COPD-s betegekről sem, ahol értékelték volna a szöveti tulajdonságokat. Hasonlóan sajnos nincsen olyan adat sem, ahol az egészséges populáció alacsonyfrekvenciás légzésmechanikai adatait közölnék, így a jelen vizsgálataink esetében sincsenek megbízható normál kontroll értékek. Korábbi

közlemények adatai, ahol a gyors megszakításos vagy egyéb egyszerű technikát alkalmaztak ugyan léteznek (44, 48, 61), de ezek eredményeit nehéz értelmezni egy apnoeaban mért alacsonyfrekvenciás Z_{rs} spektrum tükrében. Két olyan alacsonyfrekvenciás vizsgálatról tudunk ahol a konstans-fázisú modellt alkalmazták olyan betegeken, akiknek primeren nem volt tüdőbetegségük (4, 37), természetesen egyéb tényezők, mint például az alterált pulmonális keringés, dohányzás befolyásolhatta az eredményeket. Saját nem publikált méréseink is vannak szintén olyan betegeken, akik nem légzőrendszeri probléma miatt kerültek lélegeztetőgépre (stroke, hirtelen szívhalál stb.), de teljesen normál populációnak ők sem mondhatóak. Ugyanakkor a Z_{rs} spektrumok értékelésével nagyon hasonló értékeket kaptunk az említett két vizsgálathoz képest, így az eredményeinket azokkal tudtuk összevetni, illetve mindkét betegség csoportban az azonos, de enyhébb illetve súlyos eseteket külön csoportba téve, egymáshoz képest elemezni. Az AECOPD/COPD-s ágban a csoportbeosztás a korábban dokumentált COPD jelenléte mellett az akut exacerbáció, mint a légzési elégtelenséget kiváltó tényező megléte jelentette a választó vonalat. A Pneumóniás ágban a LIS score rendszer alapján végeztük a csoport beosztást, ezzel ugyanis a teljes betegcsoport jellemezhető volt, azok is akik a légzési elégtelenség jeleit mutatták, lélegeztetésre szorultak, de a PaO_2/FiO_2 hányadosuk 300 felett volt, így például az ALI/ARDS beosztásból kiestek volna. A LIS score meghatározásakor nem vettük figyelembe a compliance értékét, mert ennek PEEP függése volt az egyik vizsgált cél, másrészt pedig a compliance térfogatfüggő érték, ami értelmezhetetlen a score rendszer számára. Az ajánlásnak megfelelően (53) a LIS >2,5 fellelti értékekkel kerültek a betegek a 2. csoportba, és ez a csoport így összevethető az ARDS-es egyéb vizsgálatokkal. Az öt 2. csoportba tartozó betegnél négy esetében teljesült az ARDS kritérium rendszere is, az ötödik ALI csoportba tartozott, mert a PaO_2/FiO_2 hányadosa 238 volt. Röntgen morfológiailag elkülönítettünk bronchiális, lobáris és diffúz parenchymás folyamatokat, az 1. csoportba kerültek a bronchiális és lobáris pneumóniák, míg a 2. csoportba a diffúz parenchymás elváltozásokat mutató betegek. Ennek megfelelően a csoportok közt nem csak a súlyosság, hanem a tüdőgyulladás etio-patológiája is különböző volt.

Babik és mtsai (4) 30, anthropometriailag a mi betegeinkhez hasonló (életkor: 68 ill. 65 év; testsúly: 81 ill. 76 kg; és magasság: 168 ill. 173 cm), cardiopulmonális bypass

műtéten átesett, de sem igazolt akut, sem krónikus tüdőbetegségben nem szenvedő beteget vizsgáltak, ahol a preoperatív elvégzett spirometria is a normál tartományban volt (átlagos FVC: 101%, 61-141%; FEV₁: 98%, 69-134%). Az altatáshoz és relaxáláshoz használt gyógyszerelés valamelyest különböző volt (fentanyl-t adtak még a propofolhoz és pipecuroniumot használtak szemben a vecuroniummal), de talán ennél fontosabb, hogy a mérés körülményeiben is különbség volt; hanyattfekvő betegeken és 0 H₂Ocm-es nyomáson történtek a mérések. Összehasonlítva az adatainkkal elmondható, hogy az R_N értéke jóval alacsonyabb volt a kontroll betegeknél az 5 H₂Ocm-en mért AECOPD/COPD-s átlagokhoz viszonyítva és hasonlóan nagy különbség észlelhető a G értékében az AECOPD/COPD-s átlagokhoz képest, illetve a H értékben a 2 csoportba tartozó pneumóniás betegekhez képest (6. és 9. ábra). A mindkét betegcsoportban megjelenő emelkedett hiszterezivitás (η) jelzi a szövet saját tulajdonságaiban keletkezett határozott változást, illetve a fokozott perifériás inhomogenitást is.

Elmondható, hogy mindkét betegcsoportban a betegségeknek és azok súlyosságának megfelelő, határozott mechanikai különbségek észlelhetők a kontroll csoporthoz képest.

Extrapulmonális kompartment

Nem szabad elfelejtenünk, hogy a Z_{rs} spektrum tartalmazza a mellkasi és abdominális kompartment tulajdonságait is, ami részben elfedheti a tüdőben zajló változásokat. A mellkas és hasi kompartment is tartalmaz Newtoni ellenállást, így ez is megjelenik az általunk mért R_N értékében és korábbi közléseknek megfelelően ~0,5 H₂Ocm.s.l⁻¹ körüli értéket tesz ki (26, 46). Ez jóval kisebb érték, mint az általunk az AECOPD/COPD-s betegeknél mért Newtoni összértékek, így az R_N elég érzékeny paraméter marad ahhoz, hogy megjelenjen benne a recruitment vagy bronchodilatátor hatására bekövetkező ellenállás csökkenés. A pneumóniás betegeknél az R_N és az extrapulmonális érték különbsége kisebb, de főleg az alacsonyabb nyomásokon még mindig az extrapulmonális érték többszöröse. Ezzel szemben az akaratlagos apnoeaban (26) vagy lélegeztetés alatt (1, 29) végzett LFOT mérések alapján a mellkasfali elasztikus értékek hasonlóak vagy akár nagyobbak is, mint a tüdő hasonló tulajdonságai. Ismert, hogy COPD-ben a tüdő elastance értékének pozitív frekvenciafüggése

hangsúlyozottan jelen van (20, 36, 42), amit megerősítenek a közepes frekvencia tartományban (pl.: 2-32 Hz) végzett mérések is (47, 59, 60). Ennek megfelelően még az alacsonyabb frekvenciákon mért COPD-s elastance adatok is lehetnek hasonlóak vagy akár kisebbek, mint az egészségesekben (4, 36), jelezve az emphysemás folyamatok okozta elastance csökkenést. Nagyobb frekvencián a tüdő elastance kezd dominálni. Összességében a tüdő és a mellkas abdominális kompartment impedanciájának szeparált értékeléséhez elengedhetetlen a mellúri (pl.: oesophageális) nyomásmérés (26, 36, 46).

Gyógyszerek

Bár igyekeztünk a mérésekhez a lehető legkevesebb gyógyszert alkalmazni, mégis azok hatással lehettek mért adatokra. A betegek a mérést megelőzően 3 órán át nem kaptak bronchoaktív gyógyszert, így az akut hatású készítmények nem jelentettek problémát. Az intenzív ellátásban használt egyéb hosszú hatástartamú gyógyszerek azonban hatással lehettek, mint például a szteroid kezelés. Ez befolyásolhatta a valós értékek meghatározását és befolyással lehetett a broncholytikus vizsgálatunkra is. Ennek mértékét azonban meghatározni nem tudjuk. Az intubáció ismertén bronchokonstriktív választ vált ki, de azt inkább idegi reflexes úton teszi (13), ennek hatása az intubációt követő órákban csökken, a méréseket pedig minimum 1 nappal az intubáció után végeztük. Jelentősebb hatással kell számolnunk a propofolra is, amivel kapcsolatban nagy számú, de meglehetősen ellentmondásos irodalmi háttérrel ismerünk. Egyértelmű, hogy a stabilizáló és tartósító szereknek direkt bronchoaktív hatásuk van, a propofol maga pedig direkt módon minimálisan (ha egyáltalán) broncholytikus hatású. Az általa létrehozott szedáció viszont a neurálisan transzmittálódó bronchokonstriktor választ oldja, így eredőben broncholytikus válasz alakulhat ki, de több vizsgálat sem igazolta ennek klinikai jelentőségét (12, 13, 19, 43, 63). Tekintettel arra, hogy a betegeink intubációja jóval korábban zajlott és hogy amúgy is szedációban részesültek, ennek hatása bizonytalan, de feltehetően nem jelentős. A relaxációhoz használt vecuroniumnak direkt vagy hisztamin felszabadító hatása pedig nincsen, ugyanakkor a relaxáció az izomtónus megszüntetésével és a következményes tüdőterefogat változással biztosan hatással van a légzésmechanikai paraméterekre.

CP modell

Mindkét betegcsoportban jellemző az R_N erős negatív PEEP függése, aminek háttérében nagy valószínűséggel a légútak átmérőjének emelkedése áll, ahogy ezt Guerin és mtsai lélegeztetett COPD-s betegeknek a gyors megszakításos technikával igazolták (23), de nem kizárható, hogy a korábban lezárt légutak megnyílása is szerepet játszik az összátmérő növekedésében. Mindkét csoportban jellemzően a súlyosabb betegeknek találunk magasabb R_N értéket, bár a betegek közti magas variancia miatt egyik csoportban sem érte ez el a szignifikancia szintet. Ugyanakkor látszik, hogy a PEEP emelésével a súlyosabb 2-es pneumóniás és az AECOPD-s csoportokban kevésbé csökkent az R_N értéke, ennek okát a fokozott bronchomotor tónusban, illetve a légutak lezáródási/újnyílási folyamataiban látjuk, illetve abban, hogy az enyhébb esetekben a néhány vízcml-es PEEP könnyebben ellensúlyozza az R_N -t növelő folyamatokat. Az R_N magas értékei jól jelzik a COPD-s patológiát, és egyben behatárolja az emelkedett légúti rezisztencia szerepét a pneumóniás betegcsoportban.

A pneumóniás csoportban a PEEP emelésével látott G és H csökkenés megfelel a Dechman és mtsai által korábban közölt eredményekkel (17). A konstans-fázisú modell szöveti tulajdonságot definiáló részének megfelelően G a szöveti csillapítást és viszkózus ellenállást reprezentálja (27), ugyanakkor Lutchen és mtsai igazolták, hogy a perifériás légúti heterogenitás is ebben a paraméterben mutatkozik meg (39). A PEEP emelésével csökkenő G háttérében a recruitment (ilyenkor jellemzően a H is csökken) és a légúti átmérő növekedésével párhuzamosan csökkenő inhomogenitás állhat. Az AECOPD/COPD-s betegek esetében a PEEP növelésével a G és η mutatott határozott csökkenést, hangsúlyosabban a COPD-s csoportban. A korábban is hivatkozott kísérletes bronchokonstriktiót vizsgáló állatkísérletes eredmények alapján (27, 40), illetve, hogy a H nem mutatott hasonló csökkenést (csökkenő η) a háttérben inkább a perifériás légutak homogénebb viselkedése, mint a szöveti tulajdonságok változása állhatott, bár ezt igazolni csak a ventilációs eloszlás vizsgálatával lehetne.

Az interpretálás szempontjából talán a legtisztább paraméter a H. A pneumóniásoknál erőteljes negatív PEEP dependencia és csoportok közti különbség figyelhető meg. A direkt szöveti tulajdonságokat vizsgáló közleményekből jól ismert, hogy a szöveti elastance a szövet nyújtásával (térfogat) emelkedik (41, 64). Miután a H a heterogenitásra kevésbé érzékeny (40), a PEEP emelésével bekövetkező csökkenése

biztosan csak recruitment hatása lehet. A 2. csoportban a H szignifikánsan magasabb volt, mint az 1-esben, jelezve a súlyosabb mértékű és generalizált szöveti károsodást, a csökkent surfactant funkciót és kisebb „nyitott” tüdőterefogatot. Miután az η (G/H) negatív PEEP függése is szignifikáns volt, ez jelzi, hogy a PEEP emelésével a G gyorsabban csökkent, mint a H, vagyis a PEEP emelésekor tapasztalt G csökkenésében szerepet játszott mind a heterogenitás csökkenése, mind a recruitment, míg a H csökkenésében csak a recruitment játszott szerepet.

Alapvetően kevés irodalmi adat van a rezisztencia PEEP vagy térfogatfüggéséről. Pesenti és mtsai a gyors megszakításos technikát alkalmazva, a légzőrendszeri rezisztencia kismértékű emelkedését találták, amit a viszkózus ellenállás (ΔR_{rs}) emelkedésére vezettek vissza, miközben a Newtoni ellenállás nem változott (48). A szerzők feltételezése szerint a ΔR_{rs} emelkedése a fokozódó heterogenitással és a Pendelluft jelenséggel magyarázták. Ennek ellene szól a vizsgálatunkban látott R_N és G PEEP függése. Az egyértelmű, hogy a gyors megszakításos technika sokkal több dinamikus információt tartalmaz, a kapott eredmény nagymértékben függ a megszakított áramlás nagyságától és főleg nagyobb áramlások mellett jelentős lehet a Pendelluft jelenség is. Ezzel szemben az LFOT a légzőrendszert quasi nyugalmi állapotban kis kitérések mentén írja le, lényegesen kevesebb dinamikus elemet tartalmazva. A gyors interrupciós technikával kapott eredmény egy meghatározhatatlan bár valószínűleg magasabb frekvenciájú gerjesztő jelhez tartozik, mint az LFOT tartománya (9). A Pesenti által vezetett tanulmányban (48) a betegpopuláció is határozottan különbözött a mi vizsgálatunktól, ott primer és secunder ARDS-es betegek egyaránt előfordultak. Egy másik vegyes ARDS-es populáción végzett vizsgálatban a légzési ciklust „felszeletelve” közelítették rezisztencia értékeket, és az találták hogy azok értéke komplex módon változik a légzési cikluson belül (44). A saját pneumóniás beteganyagunk homogénebb volt abban a tekintetben, hogy az ARDS csak pneumónia talaján alakulhatott ki, mégis az R_N , G és ezek PEEP függése jelentős szórást mutatott a betegek között. Ennek oka lehet, hogy maga a pneumónia sem homogén betegségcsoport, nem mindegy, hogy milyen típusú pneumóniáról beszélünk, a károsodás és gyulladás lehet szöveti szinten, lebenyre vagy a bronchusokra terjedően is, más etiológiával és strukturális érintettséggel. Wright és mtsai (61) egy vegyes ARDS-es betegcsoportban a normálhoz képest ötszörös rezisztencia értékeket találtak. Ők is

hozzánk hasonlóan rendkívül nagy eltéréseket láttak beteg és beteg között. Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a rezisztenciaértékeket tekintve rendkívül nagy a diverzitás az egyes betegek között, akármilyen módszerrel is mérjük azt. Ezen kívül az R_N jelentős szereppel bír az R_{rs} emelkedésében, mert annak legalább 50%-át adja a légzési frekvencián. Ennek ellenére az ARDS-es beteg és a normális légzőrendszer ellenállása közti különbség mérsékelt.

Az AECOPD/COPD-s betegeknél a H változása igen csak mérsékelt. Mindkét csoportban egy kezdeti csökkenés látható, valószínűleg az alacsony nyomásról emelkedve recruitment zajlik, majd jellemzően az AECOPD-s csoportban stagnálás figyelhető meg. Ennek oka lehet, hogy a recruitment miatt csökkenő elastance-ot kompenzálja a felfújó területek egyre erősödő feszülése (17). A két COPD-s csoport között a H értékben megfigyelt különbség oka lehet a hyperinfláció eltérő mértéke is, mely jellemzően az akut exacerbáció alatt magasabb, de tekintettel, hogy abszolút térfogatokat nem tudunk meghatározni, ezt igazolni nem tudjuk. Meg kell jegyezni, hogy bár az R_N értékek PEEP függését hasonlóan figyeltük meg, mint Guerin és mtsai (23), ők a gyors megszakításos módszerrel nem találtak a szöveti viszkoelasztikus jellemzőkben változást a PEEP emelésével. Ez élesen ellentétben áll a mi vizsgálatainkkal, ahol a G szignifikáns változását láttuk. Ez jelzi, hogy a két módszer hogy a két mérési eljárás és modellezés nem egyformán ítéli meg a szöveti viszkoelasztikus tulajdonságokat; a ventilációs heterogenitást és a stressz-relaxációt. Azonos betegen mindkét módszerrel végzett további vizsgálatok lennének szükségesek, hogy ezt a diszkrepanciát feloldjuk. Kétségtelen tény azonban, hogy a gyors elzárásos módszert interpretáló modellben (55) egy igen leegyszerűsített, egy-időállandós relaxációs folyamat jellemzi a szöveti viszkoelaszticitást és az esetleges Pendelluftot.

Egyéb modellek

A bonyolultabb légzőrendszeri modellek lehetővé teszik a légzőrendszer bizonyos heterogenitásának pontosabb jellemzését, ennek megfelelően a CP modell kiegészítése parallel, különböző légúti ellenállást tartalmazó, de hasonló elastikus tulajdonságú perifériában vagy hasonló ellenállású, de különböző elastikus tulajdonságú elemekben végződő rendszerekkel lehetőséget ad, hogy a heterogenitást egy újabb paraméter jellemezzen. Ito és mtsai egy egereken végzett elasztáz indukálta

emphysemás modellben igazolták, hogy a funkcionális heterogenitást jellemző H paraméter variációs koefficiense jó korrelációt mutatott a strukturális heterogenitással, amit a lemért tüdő légterek méreteinek variációs koefficiensével jellemeztek (32). Hasonlóan jó egyezést talált Kaczka és mtsai a CT-vel mért légúti átmérők standard deviációja és a DR modell COV-je között (34).

Az AECOPD/COPD-s betegeknel több, a CP modell kiterjesztésének megfelelő modellkombinációt is használtunk az adatok pontosabb illesztéséhez. A számtalan modellvariációból - praktikus okokból - csak néhány összeállítást alkalmaztunk, jellemzően a CP modellt kiegészítve egy összevont centrális shuntcompliance-szel, illetve parallel légutakra elosztott rezisztenciával vagy hasonló parallel légutakhoz kapcsolt elosztott elastance-szal. Ebben a betegcsoportban összevetettük a CP modell egy variánsát is, külön vizsgáltuk a CP modellt úgy, az I felvehető vagy nem negatív értékeket. Ez a kitétel támadható, hiszen fizikailag nem létezik negatív inertance. Esetünkben azonban a kis abszolút értékű, de negatív tartományt is megengedő I adta nem egyszer a legalacsonyabb illesztési hibákat. Kutya (27) és patkány (40) modellekből az ismert, hogy a mesterségesen indukált bronchokonstriktió mellett létrejött perifériás inhomogenitás az I paraméter csökkenésében nyilvánul meg. Azt csak feltételezni tudjuk, hogy a heterogén légúti szűkület volt az oka az alacsony PEEP-eken megfigyelhető, az I értéket a negatív tartományba juttató tendenciának. Tudnunk kell azonban, hogy jelen mérési körülmények között, amikor az inertance-ot döntően meghatározó centrális proximális légutak (tubus) hatását eltávolítottuk, az I gyakorlatilag csak minimális, 0 körüli értéket vehetett fel, ezért rendszerint nem is publikálják (54). Esetünkben azonban a negatív I indikátora lehet az inhomogenitás kialakulásának, a modell következményes elégtelenségének, és ezen indikátor szerepet fontosabbnak tartjuk, mint a negatív inertance interpretálási problémáját. Az elosztott modellek alkalmazása általában csökkentette az illesztési hibát minden PEEP értéken a $CP \geq 0$ és a CP+Cs modellekhez képest, de nem hozott érdemi javulást a CP modellhez viszonyítva. Hasonlóan nem vezetett eredményre az alacsony PEEP-en a bizonytalan CP modell kiváltása sem a bonyolultabb modellekkel, bár az illesztési hiba javult, az elosztott modellek továbbra is irreális paramétereket (R_N és η) eredményeztek. Hasonlóan, a 4 AECOPD-s betegnél, ahol a Z_{rs} adatok megbízhatóan reprodukálhatóak voltak és a CP modell alacsony illesztési hiba mellett vezetett értelmetlen

paraméterekhez, az elosztott modellek sem tudták a helyzetet megoldani. Tekintettel az irreális értékekre és az erős modellfüggőségre a 3 H₂Ocm-es adatok további elemzésétől eltekintettünk és a 4 AECOPD-s beteget külön elemeztük. Összességében elmondható, hogy a nyilvánvalóan heterogén COPD-s alacsonyfrekvenciás mechanikát jellemző Z_{rs} adatok zömét a homogén négyparaméteres CP modell a korábbi állatkísérletes eredményeknek megfelelően (27, 33, 34, 40) jól írta le, ehhez a képest több paraméter bevonásával dolgozó elosztott modellek sem tudtak javítani.

A pneumóniás ágban egyik modell esetében sem engedték meg a negatív I értékeket, és eltérően az AECOPD/COPD betegcsoporttól, ahol amúgy fiziológiailag is több jelentősége lehet a centrális párhuzamos shuntnek, annak sem láttuk különösebb értelmét, hogy a modelleket a Cs elemmel bővítsük. Annak ellenére, hogy az elosztott modellek rendelkeznek még egy extra paraméterrel a heterogenitás leírásához, meglepően keveset javítottak, bár statisztikailag mégis szignifikáns mértékben a homogén CP modellhez képest (<10% csökkenés az F%-ban). Annak vizsgálatára, hogy ez a válasz nyomon követhető-e a betegek egyes Z_{rs} adatainak értékelésekor is, az Akaike kritériumot használtuk, hasonló, de egyező jelleggel, mint Kaczka és mtsai (37). Leegyszerűsítve, e kritérium azt kísérli meg eldönteni, hogy a modell illeszkedésében való javuláshoz "kifizetődő-e" a modellparaméterek számának növelése. Első lépésként kiszámoltuk az impedancia értékek varianciáját, majd minden frekvencia értéken átlagoltuk őket. Ezt követően meghatároztuk a chi-négyzet statisztikát a relatív hibákból (feltételezve, hogy az impedancia értéke és hibája mindig arányos), majd alkalmaztuk a korrigált Akaike kritériumot egy kisebb, individuálisan szelektált betegcsoporton (14). Az eredmény azt mutatta, hogy mind a DR, mind a DH modell statisztikailag szignifikáns módon, de csak az esetek 10%-ban tudtak javítani az illesztésen. A mérsékelt javulás ára azonban a becsült paraméterek szignifikánsan csökkenő megbízhatósága lett. Annak ellenére, hogy mindkét modell képes volt különböző paraméterértékeket becsülni ugyanazon Z_{rs} spektrumon történt ismételt futtatáskor, a H paraméter a DR modell esetében és az R_N a DH esetében igen jó korrelációt mutatott a CP modell paramétereivel (11. ábra). Ugyanakkor a G becslése már nem volt ennyire megbízható, ami néha igen magas η-t eredményezett. Az elosztott modellek előnye, hogy képesek a funkcionális heterogenitást megjelentetni a H és R_N COV értékeiben. A PEEP függvényében nem sikerült szignifikáns változást igazolni, lehetséges, hogy az

alacsony nyomástartományban zajló recruitment/derecruitment nem vezetett határozottan a heterogenitás változásához, csak a homogén tüdő méretének növelését/csökkenését eredményezte; ennek nyomkövetésére célszerű lenne a nyomástartományt kiterjeszteni a TLC-ig. Látható viszont, hogy az 1. csoportban a COV-k majdnem szignifikánsan magasabbak voltak, mint a 2. csoport értékei ($p=0,061$). A 2. csoport szignifikánsan magasabb H értékeivel ezt összevetve, valószínű, hogy a súlyosabb 2. csoportban a tüdő nagy része atelektáziás és lezáródott, így egy kisebb, de mechanikai szempontból inkább homogén nyitott tüdőt vizsgáltunk. Általánosságban elmondható, hogy a heterogenitás nem állt arányban a tüdő sérülésének vagy a betegség súlyosságának fokával. Meg kell ismételtten említeni, hogy a humán pneumóniás beteganyagunkban részben a betegek közti nagy variabilitás, részben a mért Z_{rs} adatok szóródása miatt a technika nem teszi lehetővé, hogy egy ilyen bonyolult modellillesztést 100% megbízhatósággal végezzünk el, így az elosztott modellekkel kapott eredményeket is csak nagy körültekintéssel szabad értékelni.

Broncholitikus válasz

A broncholytikus terápiára adott válasz értékeléséhez minden modellel elvégeztük a paraméter becslést, de sem a DH, sem a DR modell nem hozott több információt, mint a CP modell, így az eredmények közlésekor és értékelésekor csak a CP modellt vettük alapul.

Különbség látszik a két betegcsoport broncholytikus terápiára adott válaszában: míg a COPD-s csoportban a jelentős R_N csökkenést a G és H hasonló csökkenése kísérte, addig a pneumóniásoknál csak a G értéke csökkent jelentős mértékben. Ennek magyarázata lehet, hogy az AECOPD/COPD-s csoportban a bronchiális ellenállás növekedése jelentős mértékben reverzibilis (R_N csökkenése), és ezzel párhuzamosan a periférián újabb, korábban lezárt ágak nyílnak meg, de a légúti heterogenitás alapvetően nem változik (R_N , G és H szinkron csökkenése). A pneumóniás csoportban láthatjuk, hogy a mérsékelten emelkedett R_{rs} csökkenése az átlagolt méréseinkben nem érte el a szignifikancia szintjét, ami ellentmondásban áll Wright és mtsai vizsgálatával, ahol a broncholytikus terápiára adott válasz alapján megállapították, hogy a légúti rezisztencia emelkedésében legalább részben szerepet játszik a reverzibilis bronchokonstriktió (62). Vizsgálatunkban az R_N értékeiben és a

változásaiban látott nagyfokú heterogenitás szerepet játszhatott a szignifikáns változás eltűnésében, ugyanakkor a változást tekintve sem volt homogén a betegcsoport. Néhány betegnél jelentős csökkenést, másoknál kifejezetten stagnálást láttunk minden paraméter esetében. A tapasztaltak alapján, jellemzően a pneumóniás csoportban a reverzibilis bronchokonstriktió nem játszik általánosan és egyöntetűen jelentős szerepet. Valamivel határozottabb, szignifikáns változást találtunk a G esetében, ami jelzi, hogy a perifériás légúti inhomogenitás a broncholytikus terápiára valamelyest javul, de az érdemi recruitment nélkül. Fontos megjegyezni, hogy mindkét betegcsoportban az alkalmazott magasabb PEEP képes a broncholytikus hatáshoz hasonló változások létrehozására, így a magasabb PEEP értékeken a broncholytikus válasz enyhébb. Saját betegpopulációnkban a broncholytikus terápiára nagyjából 10%-ban kifejezetten fordított reakciót találtunk. Ez a jelenség korábbról már ismert, bár klinikai jelentősége talán nem kap megfelelő hangsúlyt. Okaként elsősorban az inhalációs oldatokhoz használt tartósítószer (benzalkónium-klorid) és stabilizáló anyagokat (EDTA) említik (10, 38, 52), és mivel hasonló adalékot kap más inhalációs készítmény is, az inverz reakcióra ott is számítani kell. Ezekben az esetekben, a szokásos broncholytikus hatás mértékéhez képest markánsabb bronchokonstriktiót, derecruitmentet és a perifériás heterogenitás fokozódását láttuk.

Alternatív mérési módszerek (gyors megszakításos technika)

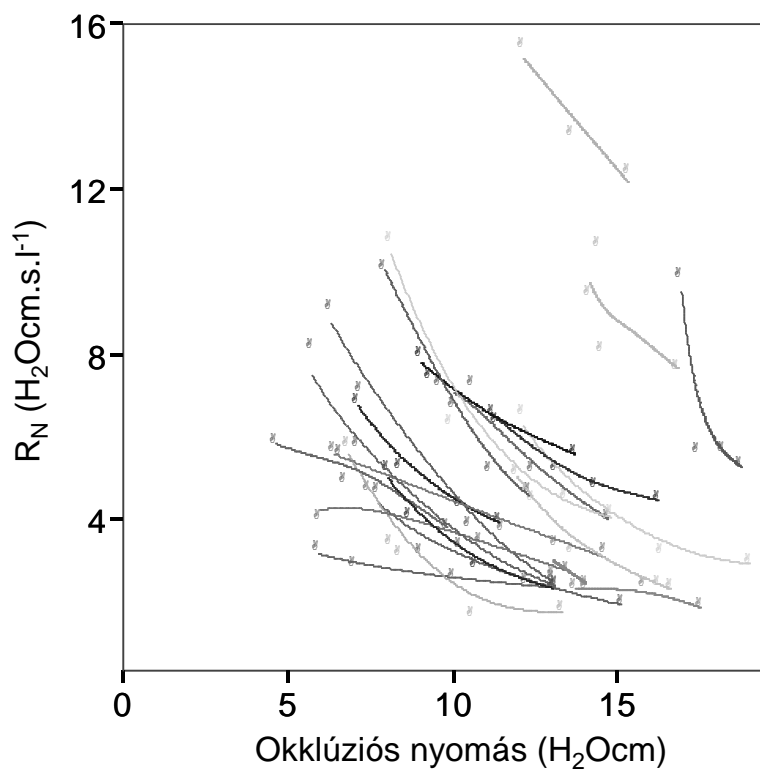
A gyors megszakításos technikához képest (8, 16, 22, 23) az LFOT egy racionális alternatívát jelent a szöveti és légúti mechanika értékeléséhez, mindkettő hasonló koncepció mellett határozza meg a bronchiális rezisztenciát becsülő R_N paramétert (magasabb frekvenciákon jellemzően a bronchiális rezisztencia dominál az R_N -ben), és hasonló áramlási értékek mellett az eredményük is hasonló (9). Ugyanakkor a szöveti tulajdonságok meghatározásában annak ellenére, hogy mindkét technika értékeli a stressz-relaxáció és interregionális áramlás hatásait, alapvető különbségek mutatkoznak. A gyors megszakításos eljárás alkalmával a megszakítást követő gyors nyomásesés után kialakuló lassú nyomáscsökkenést a klasszikus időkonstans módszerrel értékeli, ahol „statikus” az elasztikus komponens, és a rezisztív és elasztikus elemet tartalmazó viscoelasztikus komponens viselkedése is ideális (8, 16), míg a CP modell két szöveti paramétere egy széles frekvencia tartományban igaz energiátárolás-

disszipáció kapcsolatát ad. A mérés technika oldaláról is van különbség, amíg az LFOT egy kvázistatikus körülmények között kis amplitúdójú mérőjelet használ, addig a gyors megszakításos technika egy áramlás- és térfogatváltozásra adott választ értékel, ami nagymértékben függ az áramlás és térfogat előzményektől. Az alacsony PEEP értékeken a closing-kapacitás környékén a COPD-s beteganyagban az LFOT technika láthatóan limitált értékű, ugyanakkor tudnunk kell, hogy a gyors interrupciós technikának is feltétele a megszakítást megelőző áramlás és térfogatváltozás megléte, így az igen kis tüdőtérfogatok és nyomások melletti légzőrendszeri mechanika meghatározása mindkét módszerrel problémás. Nem véletlen egyébként, hogy a gyors elzárásos technikát előszeretettel a belégzési ciklus végén – azaz jelentős transzrespiratorikus nyomásokon – alkalmazzák.

Klinikai vonatkozások

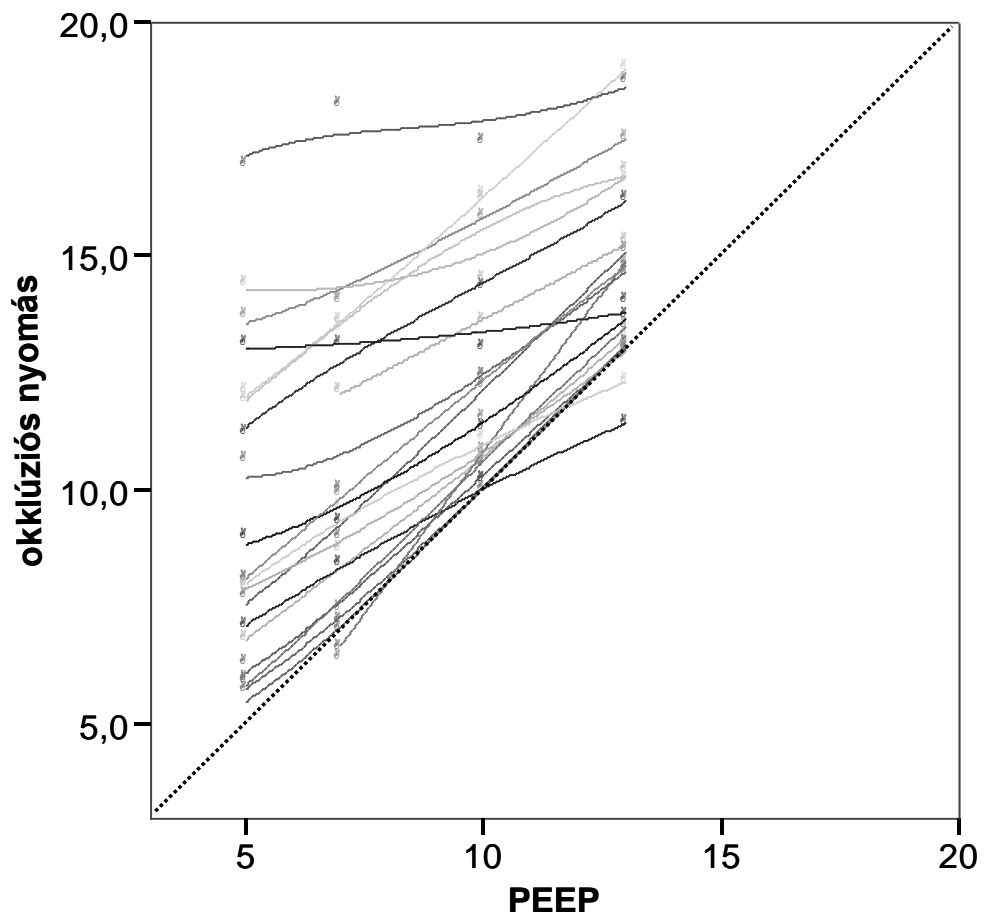
Mindét betegségcsoportban fontos üzeneteket kaptunk. A COPD-s betegeknek egyedenként vizsgálva a PEEP dependenciát megállapítható, hogy a PEEP csökkentésével egy ponton túl a légzésmechanikai paraméterek értéke és a heterogenitás jelentős mértékben emelkedni kezd, így mechanikai szempontból kedvezőtlen változások, légúti lezáródások, inhomogenitás fokozódása stb. állnak be, így egyéb klinikai paraméterek figyelembevételével individuális alapon segítséget kapunk a lélegeztetési paraméterek beállításához. Meg kell említenünk, hogy az AECOPD/COPD-s csoportban jelentős különbség volt észlelhető az oszcilláció alatt mért nyomás és a beállított PEEP miatt. A különbség az intrinsic PEEP jelenlétére utal, amit az LFOT méréskor, mintegy végkilégzési megszakításos technika mérhettünk meg, és a légúti átlagos nyomásban mutatkozott meg. Adatainkat nem értelmeztük a valós nyomás alapján, tekintettel, hogy nem ez volt a primer paraméter, amit állítottunk, és hogy ennek függvényében nem tudtuk volna kategorizálni a betegeket. Ugyanakkor individuális alapon érdekes lehet az eredmény, így a 15. ábrán bemutatjuk néhány AECOPD/COPD-s betegünk R_N értékeinek alakulását a megszakítás mellett mért transzrespiratorikus nyomás függvényében. A beállított PEEP és a mért megszakításos nyomások viszonyait az AECOPD/COPD-s betegeknek a 16. ábrán mutatjuk be. A beállított PEEP értékkel minden beteg esetében arányos lett az megszakításos nyomás, vagyis betegeinkben az intrinsic PEEP arányos volt a PEEP értékkel. Ugyanakkor

megfigyelhető, hogy néhány beteg magas intrinsic PEEP értéke alig változik, míg másoké jól követi a PEEP értékét. Ennek klinikailag nagy jelentősége van, hiszen ha az intrinsic PEEP és a beállított PEEP közti különbség nagy, úgy a légzési munka drámai módon emelkedhet. A broncholytikus válasz egyértelműsíti, hogy a terápiának még a legsúlyosabb, sokszor irreverzibilisnek bélyegzett esetekben is nagy jelentősége van. Ugyanakkor a terápiára adott választ monitorizálni szükséges, a relatíve magas arányban előforduló, markáns inverz reakciók miatt.



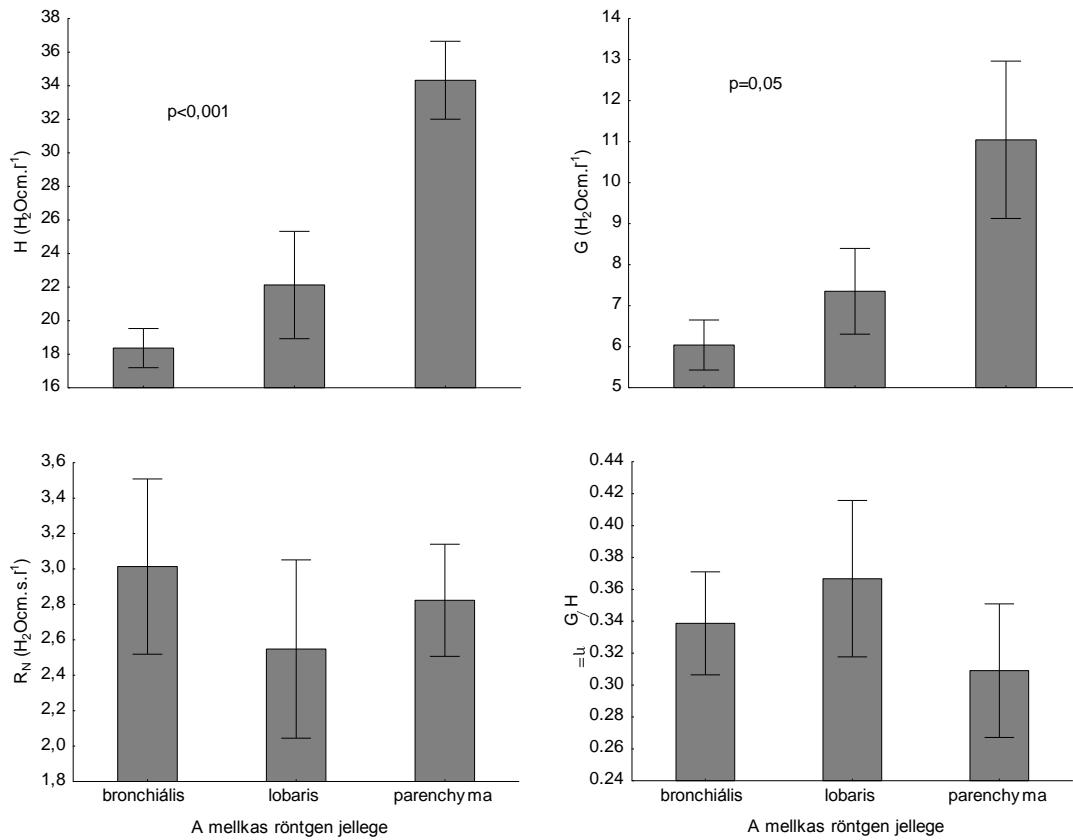
15. ábra

A Newtoni rezisztencia (R_N) alakulása a megszakítási nyomás függvényében néhány AECOPD/COPD-s beteg esetében (°: mért értékek; vonalak: trend görbe)



16. ábra
 A megszakításos nyomás alakulása a beállított PEEP függvényében néhány AECOPD/COPD-s beteg esetében. Szaggatot vonal: identikus egyenes.

A pneumónia mint diagnosztikus csoport semmiképpen sem tekinthető egy entitásnak, a betegek légzésmechanikai szempontból meglehetősen különböző módon reagáltak a légúti nyomás emelkedésére illetve a broncholytikus terápiára is. Mindezek követésére az LFOT jó lehetőséget biztosít, így alkalmazásával egyedenként és részleteiben tárhatjuk fel a PEEP változásra adott mechanikai választ, egyes betegeknél nyomon követhető a recruitment és az inhomogenitás csökkenése a PEEP emelésére, míg másoknál a PEEP emelése semmilyen pozitív változást nem hozott. Kiszzelektálhatjuk azon betegeket, ahol érdemes magasabb PEEP-et tartani az atelektázia mérséklésére, illetve azokat, ahol ennek csak hátrányát tapasztaljuk, ha követjük a G és H szinkron változását a nyomás függvényében. Adott PEEP esetében pedig a H értéke arányos a nyitott és lélegeztethető tüdőtérfogattal, amit jelenleg semmilyen más módon nem tudjuk követni a lélegeztetett betegeknél, így a tüdő protekciója szempontjából kritikus légzési térfogat megválasztásában értékes információ lehet. A mellkasröntgen és etio-patológia szerint alkotott alcsoportokban a pneumónia típusának megfelelő légzésmechanikai képet látjuk. A tüdő legnagyobb részét érintő diffúz parenchymás betegségnél tapasztaljuk a legnagyobb H értéket, jelezve, hogy a kiterjedt atelektázias folyamatok mellett itt a legmerekvebb, illetve a közel arányosan magasabb G értékből adódóan a legkisebb a nyitva lévő és ventiláló tüdő. Az η értéke itt a legalacsonyabb, ami eredhet a tüdő egészét érintő, globálisan homogén károsodásból (ez akkor is igaz lehet, ha alveoláris szinten a heterogenitás jelentős lehet), illetve az esetleges (két betegnél igazolt) fibrotikus folyamatok miatt (17. ábra). A bronchopneumóniás betegekben látjuk a legalacsonyabb H-t és G-t, jelezve, hogy a tüdő parenchymája itt gyakorlatilag megkímélt, és a legmagasabb R_N -t, ami a bronchiális jellegű betegségnek megfelel. A lobáris pneumóniás betegek mutatják a legnagyobb η -t, ami megfelel a betegség heterogén eloszlásának, a valamivel magasabb G-t és H-t, jelezve az érintett lebeny okozta térfogat veszteséget, illetve a legalacsonyabb R_N -t a megkímélt légutaknak megfelelően.



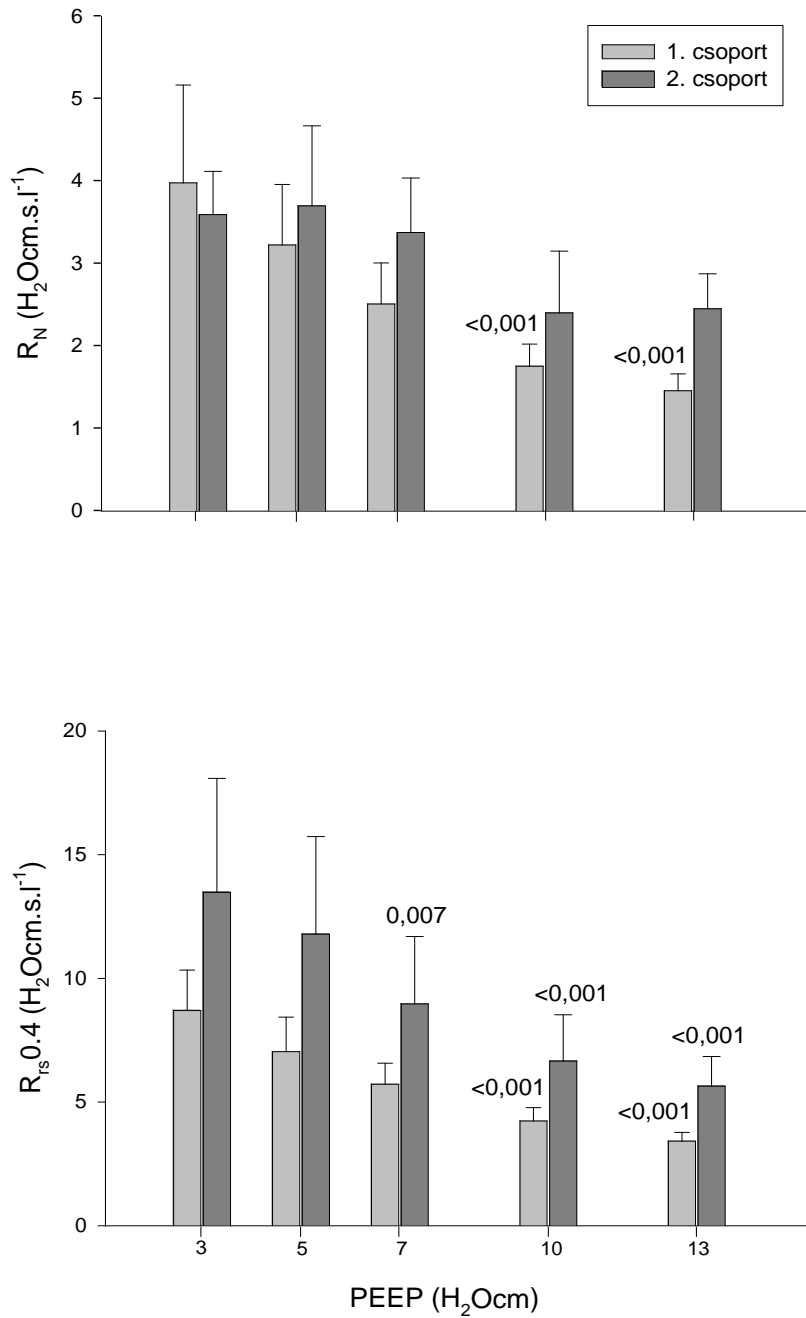
17. ábra

A Newtoni rezisztencia (R_N), szöveti csillapítási együttható (G), az elasztikus együttható (H) átlagolt értékei a CP modell alapján, a pneumóniás betegcsoportban a mellkasröntgen alapján képzett alcsoportokban. Oszlopok: átlagértékek \pm SD, a p érték a csoportok közti szignifikáns különbséget jelzi.

Klinikai szempontból érdemes megfontolni, hogy az LFOT által szétbontott Newtoni és szöveti ellenállás a normál légzési frekvencián milyen arányban áll, mint ahogy ezt Babik és mtsai (5) egészséges légzőrendszerű pácienseken is megvizsgálták. Vizsgálatukban a légúti ellenállás 43,2%-a volt a teljes légzőrendszeri (tubus nélküli) értékének. A jobb áttekinthetőség kedvéért, a 18. és 19. ábrán bemutatjuk a 0,4 Hz-en mért teljes légzőrendszeri ellenállás (Newtoni és viszkózus) és a már korábban bemutatott R_N értékek PEEP függését, amiből látható, hogy az 1-es pneumóniás csoportban a teljes légzőrendszeri ellenállás több mint a duplája a légúti, illetve Newtoni értéknek, míg a 2. csoportban a légúti érték több mint négyszerese a teljes légzőrendszeri ellenállás. Ez egyben magyarázza, hogy az emelkedett légzőrendszeri ellenállás miért reagál oly gyengén a broncholytikus gyógyszerelésre és jelzi, hogy a teljes légzőrendszeri rezisztenciának ezekben az esetekben csak töredéke a légúti ellenállás! Az AECOP/COPD-s csoportban a teljes légzőrendszeri ellenállásnak valamivel több, mint a felét képezi a légúti ellenállás, összevetve a pneumóniás betegekkel, itt a légúti ellenállás játszik jelentős szerepet.

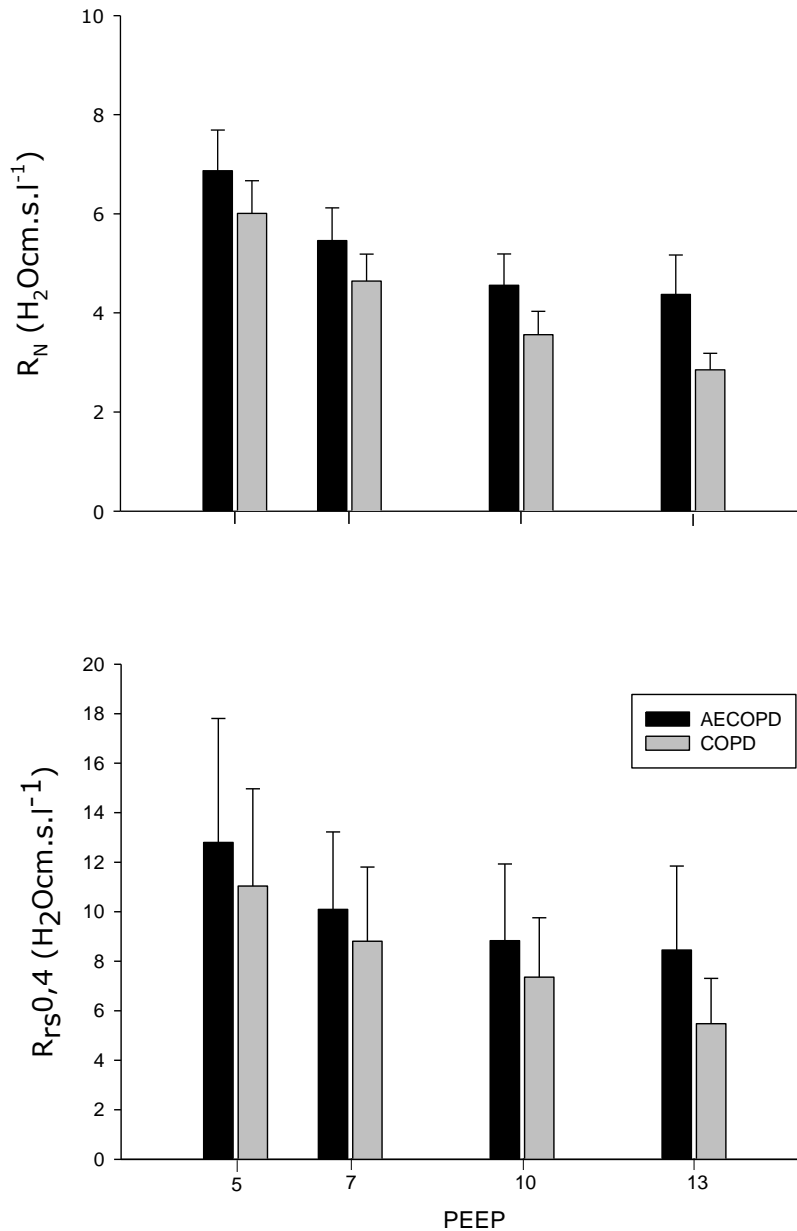
Hasonló megfontolások indokolják a mellkasfali R_N , G és H komponensek szerepének megvizsgálását is. Betegeink egy részénél ugyanis nem csupán pulmonális patológiákkal, hanem a mellkasfal – elsősorban a rekeszizom-has kompartment – megváltozott impedanciájával is számolnunk kellett. Ilyen klinikai körülmények között végzendő vizsgálatok során igen fontossá válik a pulmonális és mellkasfali mechanikai paraméterek elkülönítése, támaszkodva az oesophagus nyomásnak a lélegeztetési stratégia szempontjából is indokolt mérésére (30).

A G és H arány többek között jól jellemzi a rugalmas és elasztikus tulajdonságok jelenlétét, jelentősebb fibrózis esetén értéke jellemzően csökken. Beteganyagunk nem volt alkalmas a fibrózis és annak légzésmechanikai értékelésére, de két betegünkön volt igazoltan fibrotikus elváltozás, mindkét esetben alacsony η -t találtunk. Tekintettel, hogy az intenzív osztályon fekvő és lélegeztetett betegek esetében igen nehézkes a fibrózis jelenlétének igazolása, ugyanakkor klinikailag igen nagy jelentősége van a fibrotikus folyamatok elkerülésének, további vizsgálatokra van szükség az LFOT-tal történő diagnosztikus lehetőségek kiaknázására.



18. ábra

A 0,4 Hz-en mért teljes légzőrendszeri ellenállás ($R_{rs0,4}$) a pneumóniás betegcsoportban a PEEP függvényében (lent). A csoporton belüli, a 3 H_2Ocm -es PEEP értékekhez képest az egyéb PEEP értéken mért paraméterek közötti szignifikáns különbséget a vízszintes nyomtatott p érték jelezi. A jobb összehasonlíthatóság érdekében CP modell által becsült, Newtoni (R_N) értékeket (fent) is ismételten ábrázoltuk. Oszlopok: átlag \pm SD.



19. ábra

A 0,4 Hz-en mért teljes légzőrendszeri ellenállás ($R_{rs0,4}$) az AECOPD/COPD-s betegcsoportban a PEEP függvényében (lent). A jobb összehasonlíthatóság érdekében CP modell által becsült, Newtoni (R_N) értékeket (fent) is ismételten ábrázoltuk. Oszlopok: átlag \pm SD.

Következtetések

Vizsgálatainkból megállapítható, hogy az LFOT alkalmazását sikeresen terjesztettük ki az intenzív osztályon lélegeztetett és légzőszervi betegségben szenvedő betegek (COPD illetve pneumónia) csoportjára. Az LFOT egyedülálló módon képes a légzőrendszer egyes struktúráinak szeparált elemzésére kvázistatikus körülmények között: különböző nyomáson vagy térfogaton történő mérések sorozatával pedig feltérképezhetjük a légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak nyomás- vagy térfogatfüggését. A homogén CP modell alkalmas mind a COPD-s, mind a pneumóniás heterogén, inhomogenitást tartalmazó elváltozásokat fiziológiailag értelmes módon jellemezni, paraméterei megfelelnek a klinikai és etio-patológiai állapotoknak. A CP modell kiterjesztett változatai (+Cs, DR, DH) által kapott többletinformáció a jelen mérés technológia és megbízhatóság mellett nem állt arányban a plusz paraméter okozta paraméterbecslési bizonytalansággal. A technika feltétele a mérés közbeni állandó feltételek teljesülése, így a zajló recruitment/derecruitment a kapott Z_{rs} spektrumot megzavarja, a modellillesztések bizonytalanná válhatnak. Némely súlyos AECOPD-s esetben jól reprodukálható Z_{rs} és alacsony modellillesztés mellett is fiziológiailag értelmezhetetlen paramétereket kapunk, így ennek további vizsgálata javasolt, ugyanakkor elmondhatjuk, hogy legsúlyosabb esetekben a patofiziológiai folyamatok olyan szintet érhetnek el, amikor még a magasabb transzrespiratorikus nyomások sem elegendőek ahhoz, hogy a tüdő struktúráját és viselkedését egy egygenerációs légúti és csak parallel inhomogenitást mutató modellel írjuk le.

Az AECOPD/COPD-s betegcsoportban elsőként leírtuk a légzőrendszeri paraméterek nyomásfüggését, mind az egyéb okból lélegeztetett, GOLD III-IV-es stádiumú COPD-s, mind ugyanilyen súlyossági csoportba tartozó akut exacerbáció alatt lélegeztetett betegek esetében. Elmondhatjuk, hogy a két betegcsoportot határozottan különböző paraméterekkel jellemezhetjük és más a két csoportnak a nyomásváltozásra adott válasza is.

Szintén elsőként írtuk le a pneumóniás-ARDS-es betegek alacsonyfrekvenciás légzőrendszeri viselkedését, és annak nyomásfüggését is. Külön jellemeztük a lobáris

illetve bronchopneumóniás betegeket (1. csoport), illetve a súlyos ARDS-ses betegekkel összevethető, diffúz parenchymás eltérést mutató betegeket is (2. csoport).

Elemeztük a broncholítikus terápia hatását mindkét betegcsoportban. Elmondható, hogy a Berodual a bronchokonstrikció oldásán túlmenően az adott betegségnek megfelelően képes a perifériás inhomogenitást csökkenteni (pneumónia) vagy a kislégutak záródását megszüntetni, és így effektív tüdőterfogatot recruitálni (COPD). Megállapítható, hogy a broncholítikus terápia követésére érzékeny és megbízható módszer az LFOT.

Összefoglalás

Vizsgálatainkban 44 intubált és lélegeztetett pneumóniás vagy COPD-s beteget vizsgáltunk rövid apnoés állapotban végzett kis amplitúdójú, 0,4 és 4,8 Hz közti frekvencia tartományban végzett kényszerített oszcillációs technikával. Az akut exacerbáció miatt lélegeztetett betegeket külön választottuk a többi COPD-s betegtől, a pneumóniás betegeket pedig a LIS alapján osztottuk két csoportra, 2,5 feletti értékkel rendelkezők kerültek a súlyos pneumónia csoportba. Így 4 csoport keletkezett COPD, AECOPD, pneumónia (1. csoport), súlyos pneumónia (2. csoport). Elsőként határoztuk meg ezen betegcsoportok légzőrendszeri impedancia értékeinek (Z_{rs}) PEEP- és bronchodilatátor-függését. A Z_{rs} spektrumok különböző légzőrendszeri modellekkel való illesztésével becsültük a Newtoni rezisztenciát (R_N), a szöveti csillapítási (G) és elasztikus együtthatót (H). Az illesztésekhez a konstans-fázisú légzőrendszeri modellt, ennek két kiterjesztett (elosztott elastance-ú és resistance-ű) változatát, illetve az AECOPD/COPD csoportban mindegyik modellnek egy centrális összevont shuntcompliance-szel kiegészített változatát használtuk. Az elosztott modellek egy további paraméter bevonásával csak minimálisan tudták az illesztési hibát javítani, ugyanakkor a paraméterek becslése bizonytalanabbá vált. Negatív PEEP-függést mutatott az R_N és a G/H az AECOPD/COPD-s csoportban, illetve minden paraméter a 2. csoportban, jelezve a légúti átmérő és heterogenitás volumenfüggését az AECOPD/COPD-s csoportban, és ezen túlmenően a recruitment-et a pneumóniás betegeknél. A 2. csoportban a H értékek markánsan magasabbak voltak, mint az 1. csoportban. A Berodual inhaláció a G és H szimultán csökkenését okozta az AECOPD/COPD-s betegeknél illetve a G csökkenését a pneumóniásoknál jelezve a recruitment-et az előbbi, illetve a heterogenitás csökkenését az utóbbi csoportban. Elmondhatjuk, hogy ezen betegcsoportokban a rövid apnoés periódusban végzett LFOT alkalmazható a Z_{rs} spektrum meghatározására és a modellillesztés egyedülálló, értékes információt szolgáltat az intubált, lélegeztetett betegek légúti és szöveti mechanikai tulajdonságairól.

Summary

We studied 44 intubated and mechanically ventilated patients during short apneic intervals at different levels of PEEP, with small-amplitude forced oscillations between 0,4 and 4,8 Hz. Depending on the underlying disease and its severity 4 groups were formed: COPD, AECOPD, pneumonia (group 1) and severe pneumonia (group 2). Based on the LIS value pneumonia patients with a score greater than 2,5 were considered into group 2. In 26 patients, measurements were made before and after inhalation of fenoterol hydrobromide plus ipratropium bromide (Berodual). Newtonian resistance (R_N), and coefficients of tissue resistance (G) and elastance (H) were estimated from the impedance data (Z_{rs}) by fitting with different models, including the constant-phase model, two extended CP models with distributed elastance or resistance, and in the AECOPD/COPD group all models with a lumped central shunt compliance. The distributed models resulted in a minor improvement in fitting error, at a price of involving an extra parameter, and less reliable parameter estimation. R_N and the G/H ratio in the AECOPD/COPD group, and all parameters in group 2 showed a negative PEEP dependency, reflecting the volume dependence of the airway calibre and the improved homogeneity of the lungs in the AECOPD/COPD patients, and beyond, recruitment in the pneumonia group. H were markedly higher in group 2 compared to group 1. The bronchodilation (Berodual) was also associated with simultaneous decreases in G and H, indicating recruitment of lung unit in AECOPD/COPD, and a decrease in G as a sign of improvement in heterogeneity in the pneumonia group. In conclusion, the measurement of low-frequency Z_{rs} can be accomplished in ventilated ICU patients during short apneic periods, and offers valuable and unique information on the mechanical status of the airways and tissues.

Irodalomjegyzék

1. **Albright CD, and Bondurant S.** Some Effects of Respiratory Frequency on Pulmonary Mechanics. *The Journal of clinical investigation* 44: 1362-1370, 1965.
2. **Allen G, Lundblad LK, Parsons P, and Bates JH.** Transient mechanical benefits of a deep inflation in the injured mouse lung. *J Appl Physiol* 93: 1709-1715, 2002.
3. **Allen GB, Leclair T, Cloutier M, Thompson-Figueroa J, and Bates JH.** The response to recruitment worsens with progression of lung injury and fibrin accumulation in a mouse model of acid aspiration. *American journal of physiology* 292: L1580-1589, 2007.
4. **Babik B, Asztalos T, Petak F, Deak ZI, and Hantos Z.** Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 96: 1280-1287, table of contents, 2003.
5. **Babik B, Petak F, Asztalos T, Deak ZI, Bogats G, and Hantos Z.** Components of respiratory resistance monitored in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 20: 1538-1544, 2002.
6. **Barnas GM, Yoshino K, Stamenovic D, Kikuchi Y, Loring SH, and Mead J.** Chest wall impedance partitioned into rib cage and diaphragm-abdominal pathways. *J Appl Physiol* 66: 350-359, 1989.
7. **Bartlett JG, and Mundy LM.** Community-acquired pneumonia.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 333: 1618-1624, 1995.
8. **Bates JH, Baconnier P, and Milic-Emili J.** A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J Appl Physiol* 64: 2204-2214, 1988.
9. **Bates JH, Daroczy B, and Hantos Z.** A comparison of interrupter and forced oscillation measurements of respiratory resistance in the dog. *J Appl Physiol* 72: 46-52, 1992.
10. **Beasley CR, Rafferty P, and Holgate ST.** Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. *British medical journal (Clinical research ed)* 294: 1197-1198, 1987.
11. **Bellardine Black CL, Hoffman AM, Tsai LW, Ingenito EP, Suki B, Kaczka DW, Simon BA, and Lutchen KR.** Relationship between dynamic respiratory mechanics and disease heterogeneity in sheep lavage injury.[see comment]. *Critical care medicine* 35: 870-878, 2007.
12. **Brown RH, Greenberg RS, and Wagner EM.** Efficacy of propofol to prevent bronchoconstriction: effects of preservative. *Anesthesiology* 94: 851-855; discussion 856A, 2001.
13. **Brown RH, and Wagner EM.** Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 90: 822-828, 1999.
14. **Burnham K. P.** ADR editor. *Model selection and multimodel inference: A practical information-theoretic approach.* Springer, 2002.

15. **Csendes T.** Nonlinear parameter estimation by global optimization - efficiency and reliability. *Acta Cybern* 8: 361-370, 1989.
16. **D'Angelo E, Calderini E, Torri G, Robatto FM, Bono D, and Milic-Emili J.** Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 67: 2556-2564, 1989.
17. **Dechman GS, Chartrand DA, Ruiz-Neto PP, and Bates JH.** The effect of changing end-expiratory pressure on respiratory system mechanics in open- and closed-chest anesthetized, paralyzed patients. *Anesthesia and analgesia* 81: 279-286, 1995.
18. **Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, and Burgess BF, Jr.** Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol* 8: 587-594, 1956.
19. **Eames WO, Rooke GA, Wu RS, and Bishop MJ.** Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 84: 1307-1311, 1996.
20. **Farre R, Ferrer M, Rotger M, Torres A, and Navajas D.** Respiratory mechanics in ventilated COPD patients: forced oscillation versus occlusion techniques. *Eur Respir J* 12: 170-176, 1998.
21. **Fredberg JJ, and Stamenovic D.** On the imperfect elasticity of lung tissue. *J Appl Physiol* 67: 2408-2419, 1989.
22. **Guerin C, Coussa ML, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Matar N, and Milic-Emili J.** Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 74: 1570-1580, 1993.
23. **Guerin C, Fournier G, and Milic-Emili J.** Effects of PEEP on inspiratory resistance in mechanically ventilated COPD patients. *Eur Respir J* 18: 491-498, 2001.
24. **Hall GL, Hantos Z, Petak F, Wildhaber JH, Tiller K, Burton PR, and Sly PD.** Airway and respiratory tissue mechanics in normal infants. *American journal of respiratory and critical care medicine* 162: 1397-1402, 2000.
25. **Hantos Z, Adamicza A, Govaerts E, and Daroczy B.** Mechanical impedances of lungs and chest wall in the cat. *J Appl Physiol* 73: 427-433, 1992.
26. **Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Galgoczy G, and Csendes T.** Forced oscillatory impedance of the respiratory system at low frequencies. *J Appl Physiol* 60: 123-132, 1986.
27. **Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Nagy S, and Fredberg JJ.** Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol* 72: 168-178, 1992.
28. **Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Daroczy B, and Fredberg JJ.** Differential responses of global airway, terminal airway, and tissue impedances to histamine. *J Appl Physiol* 79: 1440-1448, 1995.
29. **Hedenstierna G, and Lofstrom JB.** Breathing mechanics and gas exchange in normal subjects during artificial ventilation. Influence of respiratory frequency and minute volume. *Scandinavian journal of respiratory diseases* 53: 135-148, 1972.
30. **Hubmayr RD.** Is there a place for esophageal manometry in the care of patients with injured lungs? *J Appl Physiol*.
31. **Ingenito EP, Mora R, Cullivan M, Marzan Y, Haley K, Mark L, and Sonna LA.** Decreased surfactant protein-B expression and surfactant dysfunction in a murine model of acute lung injury. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 25: 35-44, 2001.

32. **Ito S, Ingenito EP, Arold SP, Parameswaran H, Tgavalekos NT, Lutchen KR, and Suki B.** Tissue heterogeneity in the mouse lung: effects of elastase treatment. *J Appl Physiol* 97: 204-212, 2004.
33. **Ito S, Lutchen KR, and Suki B.** Effects of heterogeneities on the partitioning of airway and tissue properties in normal mice. *J Appl Physiol* 102: 859-869, 2007.
34. **Kaczka DW, Brown RH, and Mitzner W.** Assessment of heterogeneous airway constriction in dogs: a structure-function analysis. *J Appl Physiol* 106: 520-530, 2009.
35. **Kaczka DW, Hager DN, Hawley ML, and Simon BA.** Quantifying mechanical heterogeneity in canine acute lung injury: impact of mean airway pressure. *Anesthesiology* 103: 306-317, 2005.
36. **Kaczka DW, Ingenito EP, Body SC, Duffy SE, Mentzer SJ, DeCamp MM, and Lutchen KR.** Inspiratory lung impedance in COPD: effects of PEEP and immediate impact of lung volume reduction surgery. *J Appl Physiol* 90: 1833-1841, 2001.
37. **Kaczka DW, Massa CB, and Simon BA.** Reliability of estimating stochastic lung tissue heterogeneity from pulmonary impedance spectra: a forward-inverse modeling study. *Annals of biomedical engineering* 35: 1722-1738, 2007.
38. **Koehler D, Pavia D, Dewberry H, and Hodder R.** Low incidence of paradoxical bronchoconstriction with bronchodilator drugs administered by Respimat Soft Mist inhaler: results of phase II single-dose crossover studies. *Respiration; international review of thoracic diseases* 71: 469-476, 2004.
39. **Lutchen KR, Greenstein JL, and Suki B.** How inhomogeneities and airway walls affect frequency dependence and separation of airway and tissue properties. *J Appl Physiol* 80: 1696-1707, 1996.
40. **Lutchen KR, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, and Suki B.** Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol* 80: 1841-1849, 1996.
41. **Maksym GN, Kearney RE, and Bates JH.** Nonparametric block-structured modeling of lung tissue strip mechanics. *Annals of biomedical engineering* 26: 242-252, 1998.
42. **Mead J.** Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs. *J Appl Physiol* 26: 670-673, 1969.
43. **Mehr EH, and Lindeman KS.** Effects of halothane, propofol, and thiopental on peripheral airway reactivity. *Anesthesiology* 79: 290-298, 1993.
44. **Mols G, Kessler V, Benzing A, Lichtwarck-Aschoff M, Geiger K, and Guttmann J.** Is pulmonary resistance constant, within the range of tidal volume ventilation, in patients with ARDS? *British Journal of Anaesthesia* 86: 176-182, 2001.
45. **Murray JF, Matthay MA, Luce JM, and Flick MR.** An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome.[erratum appears in Am Rev Respir Dis 1989 Apr;139(4):1065]. *American Review of Respiratory Disease* 138: 720-723, 1988.
46. **Nagels J, Landser FJ, van der Linden L, Clement J, and Van de Woestijne KP.** Mechanical properties of lungs and chest wall during spontaneous breathing. *J Appl Physiol* 49: 408-416, 1980.

47. **Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, and Marchal F.** The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 22: 1026-1041, 2003.
48. **Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Virtuani A, Brazzi L, and Rossi A.** The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome and in normal anesthetized subjects. *American Review of Respiratory Disease* 144: 101-107, 1991.
49. **Petak F, Hantos Z, Adamicza A, and Daroczy B.** Partitioning of pulmonary impedance: modeling vs. alveolar capsule approach. *J Appl Physiol* 75: 513-521, 1993.
50. **Petak F, Hayden MJ, Hantos Z, and Sly PD.** Volume dependence of respiratory impedance in infants. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156: 1172-1177, 1997.
51. **Pillow JJ, Stocks J, Sly PD, and Hantos Z.** Partitioning of airway and parenchymal mechanics in unsedated newborn infants. *Pediatric research* 58: 1210-1215, 2005.
52. **Rafferty P, Beasley R, and Holgate ST.** Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution. *Thorax* 43: 446-450, 1988.
53. **Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, and Goodwin R.** Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *British medical journal* 2: 656-659, 1974.
54. **Schuessler TF, and Bates JH.** A computer-controlled research ventilator for small animals: design and evaluation. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 42: 860-866, 1995.
55. **Similowski T, Levy P, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Derenne JP, Bates JH, Jonson B, and Milic-Emili J.** Viscoelastic behavior of lung and chest wall in dogs determined by flow interruption. *J Appl Physiol* 67: 2219-2229, 1989.
56. **Sly PD, Hayden MJ, Petak F, and Hantos Z.** Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *American journal of respiratory and critical care medicine* 154: 161-166, 1996.
57. **Suki B, Yuan H, Zhang Q, and Lutchen KR.** Partitioning of lung tissue response and inhomogeneous airway constriction at the airway opening. *J Appl Physiol* 82: 1349-1359, 1997.
58. **Tomioka S, Bates JH, and Irvin CG.** Airway and tissue mechanics in a murine model of asthma: alveolar capsule vs. forced oscillations. *J Appl Physiol* 93: 263-270, 2002.
59. **Van Noord JA, Clement J, Van de Woestijne KP, and Demedts M.** Total respiratory resistance and reactance in patients with asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 143: 922-927, 1991.
60. **Wouters EF, Verschoof AC, Polko AH, and Visser BF.** Impedance measurements of the respiratory system before and after salbutamol in COPD patients. *Respir Med* 83: 309-313, 1989.
61. **Wright PE, and Bernard GR.** The role of airflow resistance in patients with the adult respiratory distress syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 139: 1169-1174, 1989.
62. **Wright PE, Carmichael LC, and Bernard GR.** Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 106: 1517-1523, 1994.

63. **Wu RS, Wu KC, Sum DC, and Bishop MJ.** Comparative effects of thiopentone and propofol on respiratory resistance after tracheal intubation. *Br J Anaesth* 77: 735-738, 1996.
64. **Yuan H, Ingenito EP, and Suki B.** Dynamic properties of lung parenchyma: mechanical contributions of fiber network and interstitial cells. *J Appl Physiol* 83: 1420-1431; discussion 1418-1429, 1997.

Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezésben felhasznált publikációk:

András Lorx, Barna Szabó, Magdolna Hercsuth, István Péntzes, Zoltán Hantos *Low-frequency assessment of airway and tissue mechanics in ventilated COPD patients*. J Appl Physiol, October 15, 2009. **107**(6): p. 1884-92.

András Lorx, Béla Suki, Magdolna Hercsuth, Barna Szabó, Krisztina Boda, István Péntzes, Zoltán Hantos. *Airway and tissue mechanics in ventilated patients with pneumonia*. Respir Physiol Neurobiol, 2010. **171**(2): p. 101-9.

A témához kapcsolódó publikációk:

Könyvek, fejezetek

1. **Lorx András** *Légzés* (fejezet) in Tabulárum Medicinae-ben 2002. Melánia
2. Péntzes I., **Lorx A.**, Hermann Cs. *Légzés és a tüdő* (fejezet) in Péntzes I., Lencz L. szerk. Az aneszteziológia és intenzív terápia tankönyve 2003 Alliter 345-403.
3. Péntzes I., **Lorx A.**, szerk: A lélegeztetés elmélete és gyakorlata Medicina 2004. ebben 25 alfejezetben első szerzőként, 11 fejezetben társ szerzőként
 - a. Elsőszerzős fejezetek
 - i. Az alveoláris ventilatio és perfúzió viszonya (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - ii. A légzőmozgás szabályozása (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - iii. A légzőizom működése és meghatározása (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - iv. A légzőrendszer mechanikája (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - v. Surfactant és lélegeztetés (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - vi. A gázcsere monitorozása (**Lorx A**, Péntzes I.)
 - vii. Légzésmechanikai monitorozás (**Lorx A**, Péntzes I.)

- viii. Légzési munka lélegeztetés alatt (**Lorx A**, Péntes I.)
 - ix. A légzési elégtelenség pathofiziológiája (**Lorx A**, Péntes I.)
 - x. A belélegzett gázok kondicionálása (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xi. Célok a gépi lélegeztetés alatt (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xii. Működési elv, nevezéktan (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xiii. Teljes légzéstámogatás (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xiv. A gázcserét segítő manőverek (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xv. Lélegeztetési módok (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xvi. Nagyfrekvenciás lélegeztetés (**Lorx A**, Slavei K., Péntes I.)
 - xvii. Tracheális gázinsuffláció (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xviii. Az extracorporális gázcsere (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xix. A folyadék lélegeztetés (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xx. Légzési elégtelenség COPD-ben (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xxi. Légzési elégtelenség súlyos asthmában (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xxii. Gépi lélegeztetés bronchopleurális fistula esetén (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xxiii. Oldalszétválasztott lélegeztetés (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xxiv. Extrapulmonális szövődmények (**Lorx A**, Péntes I.)
 - xxv. Légzőrendszeri szövődmények (**Lorx A**, Péntes I.)
- b. Társszerzős fejezetek
- i. Hemodinamikai monitorozás lélegeztetés alatt (Péntes I., Hauser B., **Lorx A**)
 - ii. A lélegeztetőgépek felépítése és működése (Fritúz G., **Lorx A**, Péntes I.)
 - iii. Parciális légzéstámogatás (Péntes I., **Lorx A**, Hoffmann J.)
 - iv. A neminvazív lélegeztetés (Madách K., **Lorx A**, Péntes I.)
 - v. Alarm algoritmusok (Fritúz G., **Lorx A**, Péntes I.)
 - vi. Az acut respirációs distress syndroma (Péntes I., **Lorx A**, Soltész I., Iványi Zs.)
 - vii. Posztoperatív légzési elégtelenség (Péntes I., **Lorx A**)
 - viii. Terhességhez kapcsolt akut légzési elégtelenség (Péntes I., Hauser B., **Lorx A**.)

- ix. A gépi lélegeztetésről történő leszoktatás (Pénzes I., **Lorx A**)
 - x. Fizioterápia az intenzív osztályon (Benkovics E., **Lorx A**, Péntes I.)
 - xi. Otthoni lélegeztetés (Hermann Cs., **Lorx A**, Péntes I.)
4. **Lorx András** 14.2. *A légzési elégtelenség ellátása - gépi lélegeztetés* (fejezet) Belgyógyászat egyetemi tankönyv Megjelenés alatt
 5. **Lorx A.**, Valkó L., Péntes I.: *Anaesthesia for interventional bronchoscopy* in: Intervetional bronchoscopy (ERM) (közlésre elfogadva, megjelenés alatt)

Cikkek:

1. Péntes I., **Lorx A.**: *A COPD okozta légzési elégtelenség kezelése* Orvos-képzés 1999. 3-4 106-117.
2. **Lorx A.**, Péntes I.: *Technikai hibák a vérgáz meghatározásban* Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 2000 **27. évf.** 193-197
3. **Lorx A.**, Péntes I.: *A noninvazív lélegeztetés formái, módjai* Medicina Thoracalis 2003. 56;101-108.
4. **Lorx András** *Referátum* Orvosi Hetil. 2005. 146., 33.1748-1750: Farber, W.H., Loscalzo, J.P Pulmonális artériás hypertónia. N.Engl.J.Med.,2004, 351, 1655-1665.
5. Péntes István, **Lorx András** *Az akut légzési elégtelenség ellátásának lehetőségei a sürgősségi rendszerben I.* Csaláadorvosi Fórum 2006. 4. 41-43.
6. Péntes István, **Lorx András**: *Az akut légzési elégtelenség ellátásának lehetőségei a sürgősségi ellátó rendszerben II.*, Csaláadorvosi Fórum 2006. 5. 40-43.
7. **Lorx A.**, *A gépi lélegeztetés gyakorlata COPD acut exacerbációjában* Medicina Thoracalis 2007. LX 6. 348-256.
8. **Lorx András**, Péntes István *Az akut légzési elégtelenség diagnózisa és ellátásának lehetőségei a háziiorvosi praxisban* Magyar Csaláadorvosok Lapja 2009/8 8-14.

Nemzetközi, idézhető abstractok:

1. **Lorx A.**, Péntes I. *Respiratory therapy in asthmatic patients*
2000. ápr. IUATLD Europe region
2. **Lorx A.**, Péntes I. *A volumetrikus capnográfia szerepe a COPD-s betegek monitorozásában* 2000. ápr. IUATLD Europe region és MTT 51. Nagygyűlése
3. **Lorx A.**, Iványi Zs., Péntes I. *The role of capnography in monitoring bronchodilator therapy in obstructiv pulmonary disease* 2000. okt. Róma ESICM (Intensive Care Medicine vol 26 Suppl 3., 2000, S292)
4. **Lorx A.**, Mezei M., Péntes I. *The effect of Isoflurane and Sevoflurane on respiratory system resistance* 2000. május Siófok MAITT-CENSA
5. **Lorx A.**, Mezei M., Péntes I. *The effect of Isoflurane and Sevoflurane on respiratory system resistance* 2000. Paris EAA congress (EJA)
6. Iványi Zs., **Lorx A.**, Péntes I. *NO terápia légzési elégtelenségben*
2000. május Siófok MAITT-CENSA
7. **Lorx A.**, Madách K., Péntes I. *Clinical findings wit the Hayek oscillator*
2000. május Siófok MAITT-CENSA
8. **Lorx A.**, Madách K., Péntes I. *Clinical findings wit the Hayek oscillator*
2000. EAA
9. **Lorx A.**, Ivanyi Z, Penzes I, *Changes in expiratory trigger work with different expiratory trigger sensitivity levels in severe copd patients*
2001. okt. Genf ESICM (Intensive Care Medicine **27** S161-S161 Suppl. 2.)
10. **Lorx A.**, Péntes I. *Comparison between ASV (Adaptive Support Ventilation) and PCV in severe COPD patients* 2001. szept. Berlin ERS Poster (European Respiratory Journal)
11. K. Madach, Cs. Hermann, **A. Lorx**, I. Péntes *Safety and efficacy of inhaled nitric oxide administration in ARDS patients with severe left ventricular failure*
2002 Nice, France (Eur. J. of Anesthesiology vol 19 Suppl 24 s155-156)
12. **Lorx András**, Péntes István *Point of Care Bedside Assessment of Respiratory Mechanics in the ICU* 2001. okt. Budapest 12th ESCTAIC Annual Meeting

(Journal of Clinical Monitoring and Computing, Volume 17, Number 1 /
January, 2002)

13. **A. Lorx**, B. Szabó, M. Hercsuth, I. Péntzes, Z. Hantos *Airway and tissue mechanics in mechanically ventilated COPD patients* Eur Respir J 2006; 28: Suppl. 50, 831s
14. **A. Lorx**, B. Szabó, M. Hercsuth, Z. Hantos *Changes in airway and tissue mechanics in ventilated COPD patients after nebulized bronchodilator agent* ERS 2007. szept. 15-19.
15. **A. Lorx**, B. Szabó, M. Hercsuth, Z. Hantos *Changes in airway and tissue mechanics in ventilated acute lung injury (ALI) patients after nebulized bronchodilator agent*, ESICM 2007. okt. (Intensive Care Med. Volume 33, Supplement 2 / September, 2007)
16. **A. Lorx**, M. Donga, Z. Hantos *Crackle sound vs pressure-volume curve in the monitoring of recruitment during TLC manoeuvres in ventilated patients* ERS Berlin 2008.
17. Z. Hantos, **A. Lorx**, G. Albu, C. Thamrin, and P. D. Sly. *Broadband Oscillatory Mechanics of the Respiratory System in Tracheostomized COPD Patients.*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179 (1_MeetingAbstracts): p. A6069

Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom Tanárainknak, hogy bevezettek a tudományos vizsgálatok világába, és erőn felül segítettek vizsgálataim elvégzését és értékelését, illetve a disszertáció elkészülését. Olyan emberek között dolgozhattam, ahol a becsület, a munka és a tudás érték, akik mindvégig önzetlenül segítettek, és mind emberileg, mind szakmailag tanárainmá váltak és egyben egy életre szóló élménnyel lettem gazdagabb. Egy ilyen csoport és munka fűződik a témavezetőm Hantos Zoltán nevéhez, aki idejét és hétvégéit nem kímélve, az utolsó részletekre is kiterjedő figyelemmel és elhivatottsággal segített hosszú éveken át, köszönöm, hogy Veled dolgozhattam. Szintén a szegedi műhelyből származik Suki Béla, aki kezdetben, mint egy hang Bostonból adott további lendületet és életet a munkáimnak, és akiben később egy a csoporthoz méltó Tanárt ismertem meg. Köszönöm az elosztott modelleket, programokat és a megannyi segítséget amit nekem adtál.

Hálával tartozom korábbi professzoromnak és főnökömnek, Pénzes Istvánnak, aki magához vett a Klinikára, elindított pályámon így mellette gyorsan fanatizálódhattam a légzés és lélegeztetés terén. Köszönettel tartozom Gál Jánosnak, jelenlegi vezetőmnek, aki továbbra is lehetővé teszi a kutatómunka végzését. A munkám természetesen nem jöhetett volna létre a klinika orvosainak, nővéreinek TDK-sainak és betegeinek támogatása nélkül sem, akik nyugodt higgadtsággal segítettek az olykor igen idő és segítségigényes vizsgálatokat.

Nem utolsó sorban gondolok feleségem, gyermekeim, szüleim, és Gondviselőm támogatására akik az otthon melegével és sok-sok nélkülözéssel adták munkámhoz a biztos hátteret.