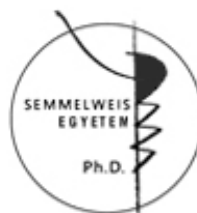


Lélegeztetett betegek alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs légzésmechanikája

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Lorx András

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Hantos Zoltán DSc.

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Ildikó DSc
Dr. Babik Barna PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vastag Endre ny. egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Janecskó Mária Med. Habil.
Dr. Bobek Ilona PhD

Budapest

2010

Bevezetés

Az orvostudomány utóbbi évtizedeiben megfigyelhető gyors fejlődés rendkívüli módon megváltoztatta az intenzív terápia lehetőségeit és eszközeit. Az egyik legszembetűnőbb változás figyelhető meg a mesterséges lélegeztetés terén, ahol a modern lélegeztetőgépek segítségével a beteg aktuális állapotához és a betegségéhez igazítottan tudjuk a lélegeztetés módját és annak paramétereit meghatározni. A légzőrendszer és funkciójának károsodása illetve a légzési elégtelenség és a hozzá társuló egyéb szervi diszfunkciók óhatatlanul magával vonják a légzésmechanikai jellemzők változását, így a légzésmechanikai monitorozásnak mind a diagnosztikában, mind az optimális légzéstámogatási paraméterek megválasztásában meghatározó jelentősége van. 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. A lélegeztetés alatt a respirátor által megadott mechanikai tulajdonságok tulajdonképpen a légvételtől, 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. 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 Du Bois által először 1956-ban 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 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. 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. 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 vagy gyerekekben felnőtt alkalmazás csak sporadikusan pulmonológiai szempontból gyakorlatilag egészségesekben történt.

Célkitűzés

A szöveti tulajdonságokat is korrektül elemző alacsonyfrekvenciás COPD-s impedancia adatokról és pneumóniás vagy ARDS-es betegeken végzet LFOT mérésekről ez idáig nem tudunk, így kutatásunk céljaként tűztük ki, hogy:

1. jelentősebb számú, humán légzési elégtelenség miatt intubált és lélegeztetett beteganyagon leírjuk a légzőrendszer alacsonyfrekvenciás viselkedését, PEEP függését majd
2. megvizsgáljuk a kapott paraméterek inhalációs hörgtágítóra adott válaszát, reverzibilitását, elkülönítve 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

3. 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

4. az impedanciák frekvenciafüggését összevetjük más több paraméteres, a heterogenitásra feltételezhetően érzékenyebb heterogén modell viselkedésével is, illetve néhány a betegségre 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 44 intubált is lélegeztetett beteg bevonásával.

A pneumóniás betegek (n=14) területen szerzett pneumónia (CAP) miatt kerültek intenzív osztályra felvételre, és a LIS score-nak megfelelően, súlyosság szerint két csoportba osztottuk. A 2,5-es LIS értéket tekintettünk választó vonalnak, az e feletti érték súlyos tüdőszérülésre 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 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.

Az LFOT méréseket 12 másodperces apnoében, mély szedációban és rendszerint relaxációban végeztük. A légzésmechanikai paraméterek nyomásfüggését legalább két perccel a mérések előtt változó sorrendben beállított valamennyi PEEP érték (3, 5, 7, 10 és 13 H₂Ocm) alkalmazásával határoztuk meg. Egy kisebb csoportban (10 pneumóniás és 19 COPD-s beteg) inhalációs mérést végeztünk, ott 2 ml Berodual (ipratopium-bromid és fenoterol-hydrobromid) porlasztását követően rendre 3, 7, és 10 H₂Ocm-es PEEP értékeken ismételt elvégeztük a méréseket.

Légzőrendszeri impedancia mérése

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. 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 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 (\dot{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 kivontuk belőle a tubus jellemzőit.

Az ETT-t egy sorosan kapcsolt impedanciának tekintettük a mérési frekvenciákon, így azokat külön szeparáltan meghatároztuk. Az így kapott eredményekből az adott tubus impedancia spektrumát meghatároztuk, majd az minden betegnél matematikai úton kivontuk. 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. 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

Az átlagolt Z_{rs} -t először egy az alacsonyfrekvenciára kifejlesztett egy-kompartmentes modellel (CP modell) illesztettük meg, ahol a modell egy frekvencia független (Newtoni) rezisztív (R_N) és inertatív (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):

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

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 hatásfokot, amit szöveti hiszterezivitásnak hívunk: $\eta=G/H$.

A légúti heterogenitás hatásának vizsgálatára egy olyan modellt használtunk, ahol a hörgőfa rendszerét párhuzamosan futó ágakkal modelleztük, mindegyik ágat egy Newtoni ellenállással (R_N) és egy inertancia-szal (I) jellemeztük, melyek sorba vannak kapcsolva a szöveti kompartmenttel. 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:

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

Ezt a modellt hívtuk elosztott ellenállású modellnek (DR).

A szöveti elasztikus heterogenitás vizsgálatára használt modell hasonlóan egy n számú, párhuzamos ágat tartalmazó rendszer, ahol minden ág egyformán R_N ellenállású és I inertanciájú, és ehhez van sorosan kapcsolva a változó H -jú szöveti kompartment. 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:

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

Amennyiben feltételezzük, hogy a η minden szöveti kompartmentben hasonló, akkor az α nem fog a H -tól 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, ami lehetővé teszi a Z_{rs} spektrum formális illesztését az elosztott modellekkel.

Minden modell esetében a paraméterek becslését egy globális optimalizáló eljárással végeztük, 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 shõnt compliance (Cs) közbeiktatására is.

Miután a DR és DH modellek paraméterei más kiosztásban is hasonlóan jó illeszkedést adhatnak a mért adatokra, így a paraméterbecslõ 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 idõigényes, sztohasztikus jellegû, így a megbízhatóságuk és reprodukálhatóságuk nem 100%-os. Ezt figyelembe véve a betegségek pathofiziológiai hátterének megfelelõen különbözõ modelleket alkalmaztunk a COPD-s és pneumóniás betegeknél. A pneumóniás betegeknél a CP, DR és DH modelleket alkalmaztuk, tekintettel, hogy az elõtanulmányainkban 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 erõre a standard CP modell mellett alkalmazott egyéb modelleknél meghagytuk a centrális Cs-t, és alapvetõen hagytuk, hogy az I felvehessen negatív értéket.

Statisztikai elemzés

Kétszemponos ismételt-mérési 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 történt.

Eredmények

A modellek illeszkedése

A CP modell alapvetően jól illeszkedik a mért adatokra és jellemzi a Z_{TS} adatok többségét mindkét betegcsoportban. Ugyanakkor elmondható, hogy néhány beteg esetében és jellemzően a betegségcsoportra szisztematikus eltérés mutatkozik a kapott adatok illesztésekor.

COPD-s betegek

A COPD-s csoportban annak ellenére, hogy a Z_{TS} 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, eredménye képen 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_{TS} 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 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 paramétereire képest végzet páronkénti összehasonlítás során az R_N , H, η csupán a 3 H₂Ocm-es adatokban mutatott szignifikáns különbséget, illetve az η -k különbsége 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, 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 koefficiensre 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.

Az AECOPD-s betegek minden paraméter értékei magasabbak voltak az összes PEEP értéken, mint a COPD-soké, 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, 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. 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. 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.

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. 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 H₂Ocm-en mért R_N és 10, 13 H₂Ocm-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 H₂Ocm-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.

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). 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. 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. 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 ($p=0,061$).

Broncholitikus terápia

A AECOPD/COPD-s betegcsoportban a Berodual inhaláció eredményeként szignifikáns csökkenést mutatott az R_N minden PEEP értéken. 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 eredménye képen 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.

Amint korábban leírtuk a pneumóniás 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.

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 bronchokonstriktió oldásán túlmenően az adott betegségnek megfelelően képes a perifériás inhomogenitást csökkenteni (pneumónia) vagy a kislégutak záródását megszüntetni,

és így effektív tüdőterefogatot recruitálni (COPD). Megállapítható, hogy a broncholitikus terápia követésére érzékeny és megbízható módszer az LFOT.

Saját publikációk jegyzéke

Tézis alapját képező publikációk

1. **András Lorx**, Barna Szabó, Magdolna Hercsuth, István Péntes, 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. **IF.: 3.566**
2. **András Lorx**, Béla Suki, Magdolna Hercsuth, Barna Szabó, Krisztina Boda, István Péntes, Zoltán Hantos. *Airway and tissue mechanics in ventilated patients with pneumonia*. Respir Physiol Neurobiol, 2010. **171**(2): p. 101-9. **IF.: 2.035**

Idézhető absztraktok

1. **A. Lorx**, B. Szabó, M. Hercsuth, I. Péntes, Z. Hantos (Budapest, Szeged, Hungary) *Airway and tissue mechanics in mechanically ventilated COPD patients* Eur Respir J 2006; 28: Suppl. 50, 831s
2. **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.
3. **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. (Intensive Care Med. Volume 33, Supplement 2 / September, 2007)
4. Z Hantos, **A Lorx**, G Albu, C Thamrin, and PD Sly., *Broadband Oscillatory Mechanics of the Respiratory System in Tracheostomized COPD Patients*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179 (1_MeetingAbstracts): p. A6069