

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

**A légzésmechanika légzési cikluson belüli változásainak követése
oszcillometriával egészséges csecsemőkben: a felső légutak szerepe**

PhD téziszfüzet

Dr. Radics Bence

Témavezető:

Prof. Dr. Hantos Zoltán, Ph.D., D.Sc.

Szeged

2023

A tézis alapjául szolgáló közlemények:

- I. **Radics, BL.**, Makan, G., Coppens, T., André, N., Page, C., Dégrugilliers, L., Bayat, S., Gingl, Z., Gyurkovits, Z., M Tóth, T., Hantos, Z., & Bayat, S. (2020). Effect of nasal airway nonlinearities on oscillometric resistance measurements in infants. *J Appl Physiol* (1985), 129(3), 591-598. doi: 10.1152/jappphysiol.00128.2020.
IF: 3,531; SJR: Q1/Q2
- II. **Radics BL**, Gyurkovits Z, Makan G, Gingl Z, Czövek D, Hantos Z. (2022) Respiratory oscillometry in newborn infants: conventional and intra-breath approaches. *Front Pediatr.* 4;10:867883. doi: 10.3389/fped.2022.867883.
IF: 2,6; SJR: Q1

A tézis témakörében megjelent további közlemények:

- III. Hantos, Z., Czövek, D., Gyurkovits, Z., Szabó, H., Maár, B., **Radics, B.**, Virág, K., Makan, G., Orvos, H., Gingl, Z., & Sly, P. (2015). Assessment of respiratory mechanics with forced oscillations in healthy newborns. *Pediatr Pulmonol*, 50(4), 344-52.
- IV. Czovek, D., Shackleton, C., Hantos, Z., Taylor, K., Kumar, A., Chacko, A., Ware, R., Makan, G., **Radics, B.**, Gingl, Z., & Sly, P. (2016). Tidal changes in respiratory resistance are sensitive indicators of airway obstruction in children. *Thorax*, 71(10), 907-915.
- V. Lorx, A., Czovek, D., Gingl, Z., Makan, G., **Radics, B.**, Bartusek, D., Szigeti, S., Gal, J., Losonczy, G., Sly, P., & Hantos, Z. (2017). Airway dynamics in COPD patients by within-breath impedance tracking: effects of continuous positive airway pressure. *Eur Respir J*, 49(2): 1601270.
- VI. Shackleton, C., Czovek, D., Grimwood, K., Ware, R., **Radics, B.**, Hantos, Z., Sly, P. (2018). Defining 'healthy' in preschool-aged children for forced oscillation technique reference equations. *Respirology*, 23(4):406-13.
- VII. Gray, D., Czovek, D., McMillan, L., Turkovic, L., Stadler, J., Vanker, A., **Radics, B.**, Gingl, Z., Hall, G., Sly, P., Zar, H., & Hantos, Z. (2019). Intra-breath measures of respiratory mechanics in healthy African infants detect risk of respiratory illness in early life. *Eur Respir J*, 53(2): 1800998.

BEVEZETÉS

A csecsemők légzésfunkciós vizsgálatát (*pulmonary function test - PFT*) számos tényező nehezíti. Az aktív kooperáció hiánya, a természetes (nem szedációval kiváltott) alvás szükségessége, az obligát orrlégzés, a légzőrendszer magas mechanikai impedanciája (Z_{rs}) és számos egyéb tényező eddig megakadályozták az “arany standard” csecsemő PFT megalkotását. Az irodalmi adatok többsége koraszülöttekből vagy légzőrendszeri betegségekkel küzdő csecsemőkből származik, míg az egészséges újszülöttek légzőrendszeri állapotáról kevés adat áll rendelkezésre. A sokféle és nem kellően standardizált PFT alkalmazásának következtében a csecsemők légzésfunkciójára vonatkozó adatok csak korlátozottan hasonlíthatók össze. A PFT-ket az eddig leírtakon kívül a spontán légzési mintázat és légzésmechanika nagyfokú természetes variabilitása is zavarja csecsemőkorban.

A nyugalmi légzési mintázat és a légzésmechanika csecsemőkorban nagyfokú variabilitást mutat

A légzési mintázat mellett a csecsemő PFT-vel mérhető változókra is a nagyfokú intra- és interindividuális variabilitás a jellemző. Ennek egyik jól ismert oka az instabil funkcionális reziduális kapacitás (FRC), mely az újszülöttek légzőrendszerének szokványos jellemzője. A fejlődő tüdő összesési hajlamát a puha mellkasváz önmagában nem képes ellensúlyozni. Az FRC fenntartásához az újszülöttek aktív légzésszabályozási mechanizmusokat használnak, amelyek működését az ébrenléti aktivitás és alvási státusz is képes befolyásolni.

A felső légúti rheologia a légzésmechanikai mérések variabilitásának fontos és nem kellően ismert forrása

A csecsemők nazális rezisztenciájának (R_n) a teljes légzőrendszeri rezisztenciához (R_{rs}) való hozzájárulását számos korábbi tanulmány vizsgálta. Habár az R_n és R_{rs} arányában talált különbségek egy része valószínűleg az egyes tanulmányokban alkalmazott mérési módszerek és a vizsgált populációk közti különbségekből ered, az R_n mérését és az eredmények értelmezését az orrjárat szabálytalan alakja és a komplex áramlási viszonyok is nehezítik. A felső légutakra jellemző nemlineáris nyomás (P) - áramlás (V') viszony hozzájárul az R_{rs} dinamikus változásaihoz, amit a légzési cikluson belüli változások monitorozására kifejlesztett (ún. követéses) oszcillometriával már felnőtt-, gyermek- és csecsemőkorban is észleltek. Az R_{rs} áramlásszünetben ($V'=0$) történő mérése (vagyis a kilégzésvégi (R_{eE}) és belégzésvégi rezisztencia (R_{eI}) meghatározása) minimalizálja az orrjáratok nemlineáris torzító hatását, így elvileg a rheologia zavaró hatása nélkül meghatározható az alsó légutak áramlási

ellenállása is. A követéses oszcillometria olyan egyedülálló légzésfunkciós módszer, amellyel lehetséges az R_{rs} áramlásszünetben történő mérése.

Az oszcillometria, mint ígéretes csecsemő PFT

Egy korábban megjelent közleményünk bizonyította az oszcillometria megbízhatóságát és kiemelkedően sikeres alkalmazhatóságát spontán légző, nem altatott csecsemőkben [1]. Az új, követéses oszcillometria betegség-specifikus mintázatokot talált a légzési cikluson belüli Z_{rs} változásokban és ez egyedülálló módon képes volt még tünetmentes állapotban előrejelezni az alsó légúti fertőzéseket csecsemőkorban. Az eddigi eredmények biztatóak, de hiányoznak az olyan átfogó elemzések, amelyek segítségével jobban megérthetjük a Z_{rs} légzési cikluson belüli dinamikus változásait csecsemőkorban – különös tekintettel a felső légutak szerepére. Az újnak számító követéses oszcillometria és a hagyományos spektrális oszcillometria összehasonlítása sem történt meg eddig. Habár a Z_{rs} születés utáni napokban bekövetkező változásairól vannak adataink [1], a csecsemő oszcillometria egy mérési alkalmon belüli reprodukálhatóságát még nem vizsgálták.

CÉLKITŰZÉSEK

A PhD dolgozatom célja, hogy jobban megértsük a felső légúti nemlineáris áramlástanai jelenségek zavaró hatásait a légzőrendszer oszcillációs mechanikai mérései során. Munkánk alapvető feltételezése volt, hogy a Z_{rs} V' -függő nemlineáris változásai a felső légutakból származnak. Két tanulmányt végeztünk, amelyben a Z_{rs} V' -függő változásai alapján próbáltuk megbecsülni a felső légutak hozzájárulását a teljes légzőrendszeri mechanikához.

1. tanulmány

Az 1. tanulmányban a követéses oszcillometriát használtuk csecsemők és 2 évesnél fiatalabb kisdetek koponya CT vizsgálataiból rekonstruált, az anatómiai viszonyokat pontosan reprezentáló orrüregi öntvényeinek vizsgálatára. Meghatároztuk a légzésszünetben mérhető, elméleti legalacsonyabb oszcillációs rezisztenciát (R_0), továbbá vizsgáltuk a V' hatását a R_n -ra, szimulált légzés alkalmazásával. Jellemeztük az $R_n - V'$ továbbá a térfogatgyorsulás (V'') kapcsolatát. A talált összefüggések alapján kidolgoztunk egy egyszerű geometriai módszert arra, hogy elimináljuk az R_{rs} -ből a V' -függő nemlinearitások torzító hatását. Ezeknek a nemlinearitásoknak az R_{rs} -hez való relatív hozzájárulását spontán légző egészséges újszülöttek egy kis csoportjában is megvizsgáltuk a követéses oszcillometriával.

2. tanulmány

Célul tűztük ki, hogy: a) követéses oszcillometriával egészséges érett újszülöttekben megmérjük a Z_{rs} -t és vizsgáljuk ennek élettani V' - és térfogat (V)-függését, b) megvizsgáljuk a légzési cikluson belüli mechanikai változások esetleges zavaró hatását a spektrális oszcillometriával mérhető átlag Z_{rs} -ra, c) meghatározzuk a követéses és spektrális oszcillometria változóinak mérési alkalmon belüli variabilitását.

MÓDSZEREK

1. tanulmány

Vizsgált populáció

Az Amiens-i Egyetemi Klinika Radiológia Tanszékén 2011 októbere és 2014 augusztusa között 0-24 hónapos csecsemőkről készült koponya CT felvételeit gyűjtöttük össze a vizsgálatunkhoz. Az Amiens-i Egyetemi Klinika Etikai Bizottsága által jóváhagyott retrospektív adatelemzés során kizárásra kerültek azok az esetek, ahol a teljes orrjárat (az orrnyílástól az epiglottis tetejéig) nem került leképezésre; akiknél arc-és koponyafejlődési rendellenesség állt fenn; vagy térfoglaló elváltozás került leírásra a felső légutak területén. Negyvenhat esetet tudtunk így bevonni.

Képfeldolgozás

Valamennyi felvételt anonimizált módon értékeltük. Az orrüregt az orrnyílásoktól az epiglottisig egy aktív kontúr algoritmus segítségével szegmentáltuk az itk-SNAP szoftverben. A szegmentálás pontosságát egy fül-orr-gégész szakorvos értékelte és kézzel javította, ha szükséges volt. A szegmentált képet ezután háló fájlba konvertáltuk. Az orrüreg 3-dimenziós modellje a háló fájl alapján 3D nyomtatással készült, polylactidból.

A szegmentált képekből ImageJ szoftverben a '3D Imagej Suite' pluginok felhasználásával meghatároztuk az orrjáratok térfogatát, felszínét és más, belső geometriát leíró változókat.

Kísérleti elrendezés

A felső légúti öntvények rheológiai méréseit egy, a kutatócsoportunk által készített oszcillométerrel végeztük. Az első mérés során csak az oszcillációs jelet használtuk, szimulált légzés nélkül (R_0). A légzési térfogatkitéréseket egy hangszóróval állítottuk elő, három különböző légzési frekvencián (33, 45 és 57 min^{-1}). Valamennyi légzési frekvencián egyedileg beállított, becsült légzési térfogatot (V_T) (7 ml/kg) használtunk. A méréseket

felezett térfogatkitérésekkel ($V_T/2$) is megismételtük. A szimulált légzési jelet és az erre szuperponált kis amplitudójú (0,5 hPa), 16 Hz-es oszcillációs jelet hangszóróval generáltuk. A kombinált V' jelet az orrjáratí öntvények pharyngealis nyílásához vezettük egy saját készítésű pneumotachographon (PTG) és csecsemők mérésére kifejlesztett hullámcsöves oszcillométeren keresztül, amellyel az orrüregi öntvények bemenő impedanciáját (Z_n) mértük.

Adatfeldolgozás

Az öntvények Z_n -jét a hullámcső laterális nyomásainak auto- és keresztteljesítménysűrűség spektrumaiból számoltuk, gyors Fourier transzformációval. A Z_n -t a rezisztencia (R_n) és reaktancia (X_n) komponensekkel jellemtük. A V -t a V' -jelből integrálás útján (trapéz közelítéssel) kaptuk meg; a V'' értékét a V' egyedi mérési adapontjainak egyszerű elsőfokú differenciahányadosaként számoltuk ki.

A Reynolds szám (Re) becslése

Az orrjáratí öntvények légúti térfogatát (V_{aw}) elosztottuk a karakterisztikus hossz értékkel (l), amellyel egy átlagos, közelítő keresztmetszeti területet (A) kaptunk. A töréspontban (V'_{bp}), illetve a csúcs V' -nál mért volumetrikus áramlás értéket elosztottuk az A -val, így kaptuk meg a levegőáramlás lineáris sebességét (u). A Re -t a sima belfelszínű, henger alakú csövekre alkalmazott, ismert egyenlet szerint számoltuk ki; a levegő kinematikus viszkozitását (ν) $1.849 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (25 °C-on) –nak vettük.

In vivo mérések

A légzőrendszer mechanikai impedanciáját (Z_{rs}) a fent leírt hullámcsöves oszcillométerrel mértük meg 15 egészséges újszülöttben. Az újszülöttek a később ismertetésre kerülő kutatás (2. tanulmány) alcsoportját alkotják – a mérési protokollt ott fogjuk részletesen ismertetni. A követéses mérések során 16 Hz-es, szinuszos oszcillációs jelet használtunk; a Z_{rs} -t az orrüregi öntvényenél leírt jelfeldolgozási technikával számoltuk ki és teljes légzőrendszeri rezisztencia (R_{rs}) és reaktancia (X_{rs}) mennyiségekre bontottuk. A méréseket a születéstől számított 1-4. nap között végeztük, természetes nyugodt alvás közben. Kizártuk azokat az újszülötteket, akiknél 1: nem volt megfelelő kooperáció; 2: nem alakult ki stabil légzési mintázat; 3: nazális obstrukció állt fenn a mérés előtt vagy közben; 4: szivárgást detektáltunk az arcmaszk körül; 5: glotticus zárásokat vagy belégzési áramláskorlátozást észleltünk a mérések során. Legalább 5, egyenletes, műtermékektől mentes légzési ciklus adatainak átlagát használtuk az elemzés során.

Statisztika

Az adatokat medián (25. – 75. percentilis) formában közöljük (kivéve, ha másképp nem jelöljük). Az $R_n - V''$ és $-V'$ kapcsolatát lineáris regresszióval vizsgáltuk a be- és kilégzési fázisban külön-külön. Az R_n és V' kapcsolatát dupla logaritmikus transzformációt követően szegmentált lineáris regresszióval is elemeztük (az első egyenest a töréspont előtti, a másodikat a töréspont utáni szakaszra illesztettük). Ehhez az elemzéshez az R 3.5.1 szoftvert és ennek 'segmented' kiegészítőjét használtuk. A szignifikancia értékét $p < 0.05$ -nek határoztuk meg.

2. tanulmány

A méréseket a Szegedi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével végeztük (91/2011 sz. engedély, megújítva 2017-ben). Az újszülöttek vizsgálatba vonása azután történt, hogy az anyától a megfelelő tájékoztatást követően írásos beleegyezést kaptunk. Az adatgyűjtési időszak 2017 januárjától 2017 május végéig tartott. Valamennyi mérést a SZTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Osztályán végeztük.

A vizsgálatba egészséges, érett újszülötteket (>37 gesztációs hétre született, születési testtömeg > 2500 g, 5 perces APGAR score ≥ 8 , zavartalan korai adaptáció) vontunk be. A légzésfunkciós mérések a születéstől számított 2.-5. napon történtek, egy alkalommal, természetes nyugodt alvás közben. A kizárási kritériumokat az 1. tanulmány *in vivo* méréseinél részleteztük.

Mérési elrendezés

A bemenő Z_{rs} oszcillometriás mérését a kutatócsoport által készített hullámcsöves eszközzel végeztük, a korábban már leírt módon [1]. A spektrális oszcillometriai mérések felvételei 30 s hosszúak voltak és egy multifrekvenciás, 8-48 Hz-es pszeudorandom oszcillációs jellel készültek. A követéses oszcillometriai mérésekhez egykomponensű 16 Hz-es szinuszos oszcillációs jelet használtunk; a felvételek 90 másodperc hosszúak voltak. Mindkét módszerrel számos felvételt készítettünk, véletlenszerű sorrendben. Nyugodt alvás esetén az arcmaszkot nem távolítottuk el a felvételek között. A V' -t saját készítésű PTG-vel mértük. Az oszcillométerhez egyszerhasználatos baktériumszűrőt és arcmaszkot illesztettünk. Az eszköz holtterét orvosi levegővel, $2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ áramlási sebességgel folyamatosan öblítettük, hogy megakadályozzuk a hypercapnia kialakulását. A perifériás vér oxigén szaturációját

betegbiztonsági okokból folyamatosan monitoroztuk. Nem tapasztaltunk deszaturációt az adatgyűjtés közben.

A Z_{rs} spektrumok analízise

Az átlagspektrumot minimum három, a legalacsonyabb R_{rs} -sel jellemzhető felvételéből számoltuk. Kizártuk a további elemzésből azokat a felvételeket vagy felvétel részleteket, amelyekben műterméket (hangrés zárás, vokalizáció, mozgási műtermék, szivárgás) észleltünk. A V_T ingadozásait és a spontán sóhajokat önmagukban nem tekintettük műterméknek. Egyszerű rezisztencia (R) – compliance (C) – inertancia (L) modellt illesztetünk az átlag Z_{rs} spektrumra. További hagyományos spektrális oszcillometriai mutatókat is számoltunk, úgymint a legalacsonyabb frekvenciás (8 Hz) Z_{rs} abszolútértékét ($|Z_8|$), a rezonancia frekvenciát (f_{res}) és a reaktancia görbe alatti területét az f_{res} alatt (A_x). Az R_{rs} frekvencia függését a 8 Hz-en és 32 Hz-en mért R_{rs} különbségével jellemztük (R_{8-32}).

Követéses oszcillometriai változók

A spontán sóhajokon kívül valamennyi szabályos, műterméktől mentes légzési ciklust felhasználtuk a követéses oszcillometriai elemzés során. A légzési ciklus meghatározott pontjait választottuk ki a Z_{rs} légzési cikluson belüli dinamikus változásainak leírására. Az R_{eE} -t és R_{eI} -t a $V'=0$ értékhez legközelebbi adatpontokból számoltuk ki lineáris interpolációval. Kiszámoltuk az R_{rs} csúcstól csúcsig tartó kitéréseit belégzésben (R_{ppI}) és kilégzésben (R_{ppE}). Ugyanezen pontokhoz tartozó X_{rs} -t (X_{eE} , X_{eI} , X_{ppE} , X_{ppI}), továbbá az átlagos, $V'=0$ pontban mérhető impedancia magnitúdót ($|Z_0|=|\frac{1}{2}(Z_{eE}+Z_{eI})|$) is kiszámoltuk.

Nyugalmi légzést leíró paraméterek

A nyugalmi légzést leíró egyszerű változókat, úgymint a V_T -t, a légzésszámot (f_{br}), a kilégzési és teljes légzési ciklusidő hányadosát (T_E/T_{tot}), valamint a kilégzési csúcsáramlásig (V'_{maxE}) eltelt idő és T_E hányadosát (T_{PTEF}/T_E) a spirogramról olvastuk le. A ki- és belégzésvégi térfogatgyorsulást (V''_{eE} és V''_{eI} , sorrendben) a nullátmenet melletti pontpárból számoltuk ki.

Statisztika és ábrák

A 2. tanulmányból származó adatokat átlag \pm szórás (SD) formában adjuk meg. A kétmintás t-próbát, ANOVA-t és a Pearson-féle korrelációs együtthatókat az R nyelvet alkalmazó (R 4.1) RStudio biostatisztikai szoftverben számoltuk ki.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

1. tanulmány

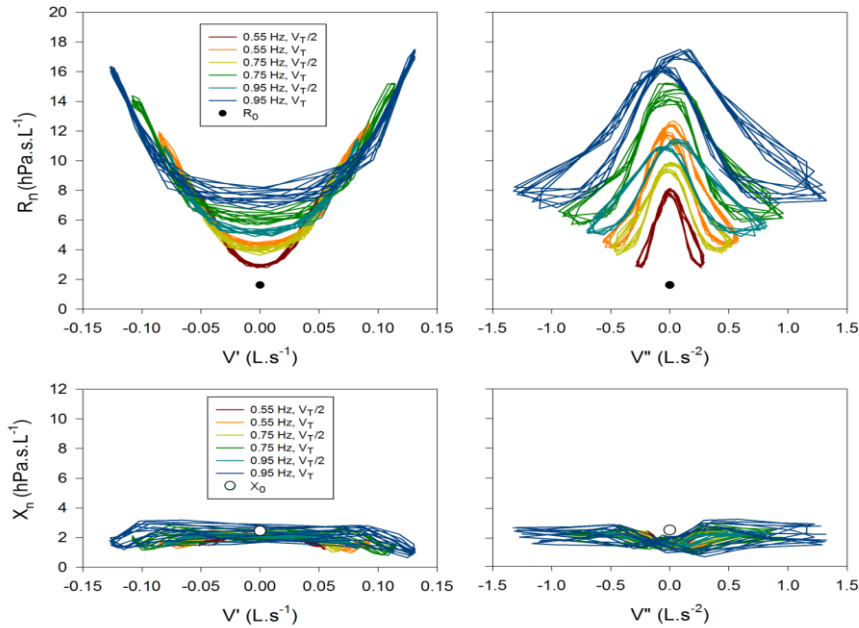
45 orrüregi öntvényt sikerült megmérni a 46-ból (37 lány, 9 fiú). A páciensek medián életkora 25 hét (9–46), testtömegük 6,5 kg (5,4–8,9), magasságuk 59 cm (57–62) volt. Egy öntvényt ki kellett zárunk a kétoldali, csaknem teljes nazális obstrukció miatt, amelyet a CT felvételek újraértékelése és az extrém magas R_n érték is igazolt.

1.1 A felső légúti öntvényekben szimulált légzés során mért R_{eE} szisztematikusan magasabb az R_0 -nál. A növekedést a V'' okozza.

Az R_n és X_n légzési cikluson belüli, V' - és V'' -függő változásait az 1. ábra illusztrálja.

Az R_{eE} már a legalacsonyabb V'' értékek mellett is magasabbnak bizonyult az R_0 -nál. Az R_{eE} eltolódásának mediánja 47% (41–52%) volt a legalacsonyabb, és 266 % (114–669%) volt a legmagasabb légzésszámon és V_T -k mellett. Az R_{eE} és V''_{eE} között nagyon erős egyenes arányosságot találtunk valamennyi légúti öntvényben ($r^2=0.99$ (0,98–1,00; $p<0.001$)), de a regressziós együtthatók között jelentős inter-individuális különbségek voltak. A regressziós egyenes tengelymetszete viszonylag pontosan közelítette az R_0 értékét; a becslés relatív hibája -5 % ((-12)–6%) volt.

Ha az orrjárat tisztán lineáris áramlási ellenállásként viselkedne, akkor az R_{eE} független lenne a légzésszámtól és V' -tól, vagyis egyenlőnek kellene lennie az R_0 -val. Az R_{eE} és az R_{eI} értékét a légzési ciklus fázisátmenetében jelentkező, instabil V' által létrehozott többlet disszipáció azonban megnöveli. Ezt a jelenséget trachea modellben Isabey és munkatársai már korábban leírták [2].



1.ábra. A rezisztencia (R_n) és a reaktancia (X_n) légzési cikluson belüli változásai az áramlás- (V') (bal) és a térfogatgyorsulás (V'') (jobb) függvényében. Az ábra egy reprezentatív öntvényt mutat be. A különböző színek (lásd az inzertet) a különböző légzési frekvenciákat és térfogatkitéréseket (V_T) jelölik. A fekete és az üres kör szimbólum a legalacsonyabb oszcillációs R -t (R_0) és X -t (X_0) jelöli, amelyet szuperponált légzési jel nélkül mértünk (az abszolút $V'=0$ állapotban).

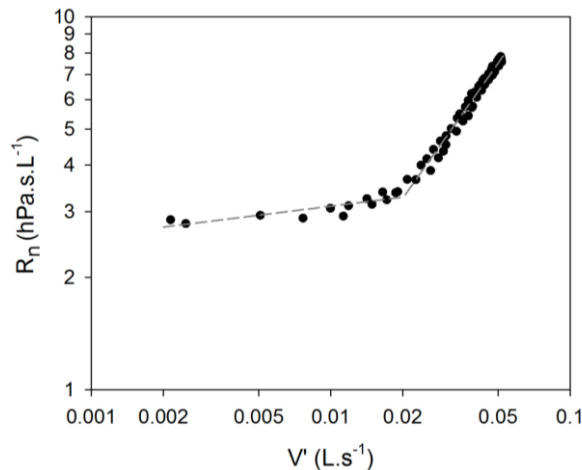
1.2 Az R_n és a V' kapcsolata szegmentális hatványfüggvénnyel írható le. A V'' megváltoztatja az $R_n - V'$ hurkok alakját.

Az R_n és V' között olyan jellegzetes nemlineáris összefüggést találtunk, amely log-log transzformáció után szegmentális egyenesekkel írható le, és egy jellegzetes töréspontot tartalmaz (2. ábra). Hasonló szegmentális összefüggést találtunk az *in vivo* méréseknél is.

A szegmentális lineáris modell illesztésével kapott r^2 értéke ki- és belégzésben 0,98 (0,97–0,99)-nek adódott (valamennyi légzési frekvencia és térfogatkitérés adatait összegyűjtve).

A töréspontban mérhető V' (V'_{bp}) mediánja a kilégzési ciklusfázisban $41 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$ (28–58) volt a teljes mérési adatsorban. A V'_{bp} és a V'' között lineáris összefüggést találtunk ($r^2=0,96$, $p<0,001$). Az *in vivo* mérések során hasonló $V'_{bp} - V''$ összefüggést találtunk, valamivel alacsonyabb V'_{bp} értékek mellett.

Az orrjáratokra jellemző nemlineáris $P-V'$ viszony az itt kialakuló nem-lamináris áramlással [2],[3] és a hirtelen keresztmetszetváltozásoknál létrejövő nyomáseséssel (ún. szájadék-effektussal) magyarázható. A V'' valószínűleg a turbulens áramlás relaminarizációjával képes megváltoztatni az R_n-V' hurok alakját [4].



2. ábra. Reprezentatív log-log ábra a rezisztencia (R_n) és az áramlás (V') abszolút értékének összefüggéséről kilégzésben. A szaggatott vonal a mért adatokra illesztett, egy töréspontot tartalmazó, szegmentált lineáris modellt mutatja be. Az összefüggést két különböző kitevőjű hatványfüggvénnyel lehet leírni: az első (töréspont előtti) szakaszt kisebb, a második (töréspont utáni) szakaszt nagyobb kitevőjű függvény közelíti.

1.3 A felső légúti csatornák alaktényezői és oszcillációs mechanikája között közepes erősségű összefüggést találtunk.

A becsült Re értéke a maximális V' -nál 118 (91–155), míg a V'_{bp} -nál 61 (47–81) volt a legnagyobb légzési frekvencia és térfogatkitérés mellett. A V'_{bp} -ban becsült Re ($Re(V'_{bp})$) és a „tágasság” között fordított arányoságot ($r^2 = 0,43$, $p < 0,001$), a $Re(V'_{bp})$ és a nazális pálya „laposság” között egyenes arányoságot ($r^2 = 0,31$, $p < 0,001$) találtunk.

A nagyobb „tágasság” értékkel jellemezhető orrüregi öntvények nagyobb összefüggő üreggel, kevésbé irreguláris belfelszínnel és alacsonyabb felszín/térfogat aránnyal rendelkeztek. A „laposság” inkább az orrjárat transzverzális síkú összenyomottságát jellemző mennyiség – a „lapos” orrjárat jó közelítéssel hasonlítható két végtelen kiterjedésű párhuzamos sík közötti réshez. A „tágas” és nem „lapos” orrüregi öntvények (egy tágas henger alakú csőhöz hasonlóan) alacsony $Re(V'_{bp})$ értékkel jellemezhetők, ami arra utal, hogy az ilyen üregekben könnyebben alakul ki turbulens áramlás.

1.4 A V' -nek az R_{eE} mérését zavaró hatását egyszerű geometriai módszerrel el lehet távolítani az *in vitro* mérések során.

Hogy az R_0 -t meg tudjuk becsülni az R - V' hurkokból, meghatároztuk az R_{eE} és a maximális belégzési áramlásnál mért R_n ($R_{V',max}$) közé húzható egyenes meredekségét. Ennek az egyenesnek a meredekségét jó közelítéssel állandónak találtuk a különböző légzésszámok és V_T -k mellett. Amikor ezt a lineárisan közelített V' -függő R_n emelkedést korreláltattuk az R_{eE} V' -függő növekedésével, egy nagyon meggyőző pozitív lineáris összefüggést találtunk

($r^2=0,94$, $p<0,001$). Hasonló összefüggést talátunk kilégzésben is. Ennek az összefüggésnek az ismeretében az R_0 -t egyetlen légzési cikluson belüli mechanikai impedancia mérésből is meg lehet becsülni, az alábbi egyenlet alapján:

$$R_0 = R_{eI} - V''_{eI} \times c \times \frac{R_{V'_{maxE}} - R_{eI}}{V'_{maxE}}$$

ahol a c egy korrekciós faktor, értéke $0,0646 \text{ s}^{-1}$ (a kilégzési fázisra vonatkoztatva).

Az egyszerű geometriai módszerrel kiszámolt R_0 relatív hibáját (átlag \pm sd) $5,4 \% \pm 27,8 \%$ -nak találtuk.

A fent részletezett becslést egyetlen követéses oszcillometriai mérésre is lehet alkalmazni, vagyis nincs szükség a légzésszám vagy V_T megváltoztatására.

1.5 Az X_n légzési cikluson belüli V' - és V'' -függő változásai kisebb mértékűek az R_n változásaihoz képest az orrjáratú öntvényekben.

Az X_0 valamennyi légúti öntvényben pozitív értékű volt, ami az inertancia jelenlétére utal. Ez egy ismert és várható tulajdonsága a felső légutaknak. Az X_n - V' hurkok mintázata az R_n - V' hurkok tükörképe volt (1. ábra). Az X_n változásait összességében kisebbnek és nem olyan szabályosnak találtuk, mint az R_n változásait. A kilégzésvégi X_n (X_{eE}) valamivel kisebb volt, mint az X_0 , ami itt is a V'' hatására utal. Az X_n V' -függőnek is bizonyult: a legalacsonyabb X_n értékeket a be- és kilégzési csúcáramlásnál ($X_{V'_{maxI}}$ and $X_{V'_{maxE}}$) mértük.

Az X_n V' -függő csökkenését az inertancia látszólagos csökkenésével lehet magyarázni, amelyet a szájadékoknál keletkező örvények okoznak [5].

2. tanulmány

A vizsgálatunkba összesen 109 újszülöttet vontunk be. Hat újszülöttet technikai okok miatt zártunk ki (a kizárási kritériumokat lásd a Módszerek-nél). Habár a mérések technikailag elfogadhatók voltak, 17 további újszülöttet szintén kizártunk irreálisnak tartható Z_{rs} értékek, úgymint a negatív L ($n=4$), a túl alacsony C ($n=6$) és a nazális obstrukcióra utaló magas RL szorzat ($n=7$) miatt. A 17 újszülött közül 4 esetében két kizárási kritérium is teljesült.

A statisztikai elemzést a fennmaradó 86 újszülött adataiból végeztük (41 lány, 45 fiú; 41 természetes úton, 45 császármetszéssel született). A születési testtömeg (átlag \pm szórás) $3269 \pm 546 \text{ g}$, a testhossz $49 \pm 2 \text{ cm}$, az újszülöttek gesztációs kora $38,7 \pm 1,3$ hét volt.

Átlagosan 48 (min-max: 15-105) légzési ciklust elemeztünk a követéses oszcillometriai mérések során újszülöttenként.

A spektrális oszcillometriai mutatókat 6 (3-11) felvétel átlagából számoltuk. A felvételek átlagos hossza 26 s (12-30 s) volt.

A méréseink 94%-os sikeraránya összhangban van a csecsemő oszcillometria mérési megvalósíthatóságára vonatkozó szakirodalmi adatokkal.

2.1 A Z_{rs} légzési cikluson belüli változásait a V' -függés dominálja egészséges újszülöttekben. Az R_{rs} V' -függése valamennyi egészséges újszülöttben nemlineáris növekedéssel jellemezhető.

A Z_{rs} légzési cikluson belüli változásait a nagymértékű V' -függés jellemzi. Az R_{rs} maximuma általában a csúcs V' körül, a minimuma a V' nullátmenete körül található. Az R_{ppE} és az R_{ppI} $|Z_0|$ -hoz viszonyítva átlagosan $91 \pm 33 \%$ és $56 \pm 28 \%$ -osnak bizonyult (sorrendben). Az X_{rs} légzési cikluson belüli ingadozásai (X_{ppE} és X_{ppI}) nagyjából fele akkoraak voltak.

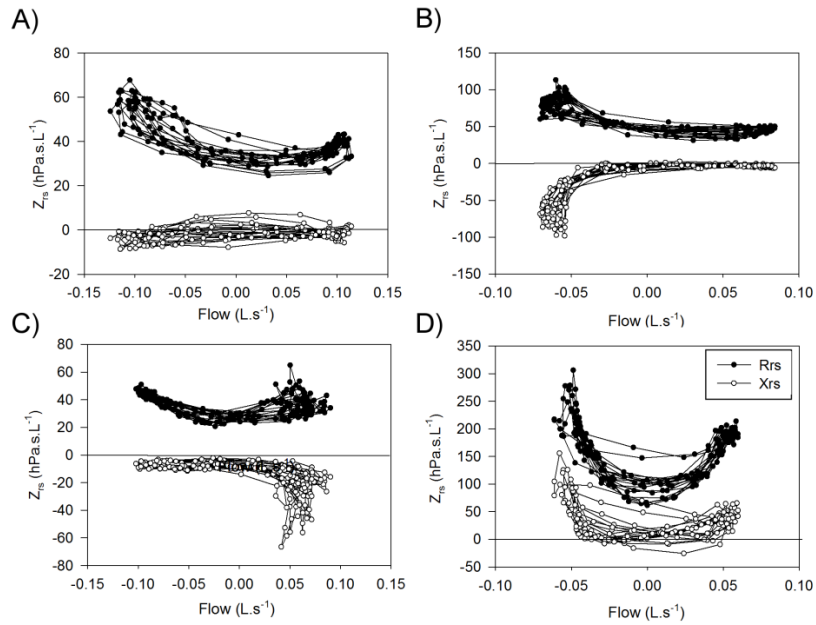
A korábbi megfigyelések (lásd [2] és az 1. tanulmányunk) arra utalnak, hogy az R_{rs} nemlineáris, V' -függő növekedése a felső légutakban keletkezik és ez a Rohrer-féle klasszikus empirikus leírással [6] is jól közelíthető.

2.2 A légzési cikluson belüli X_{rs} - V' hurkok morfológiája alapján különböző mintázatokat lehet *in vivo* azonosítani.

Míg az R_{rs} V' -függő növekedést mutatott a be- és kilégzés során, addig az X_{rs} légzési cikluson belüli változásai sokkal változatosabbak voltak. Négy jellegzetes mintázatot azonosítottunk kvalitatív módon, amelyet a 3. ábra mutat be. A mintázatok között az első típust a minimálisan V' -függő X_{rs} („A” mintázat), a másodikat az X_{rs} kilégzési V' -függő csökkenése („B” mintázat), a harmadikat az X_{rs} belégzési V' -függő csökkenése („C” mintázat), a negyediket az X_{rs} V' -függő növekedése jellemezte. Klaszteranalízissel valamennyi újszülöttet besoroltuk az egyik („A-D”) mintázati csoportba. A besorolás eredményeként $n=47$, 27, 5 és 7 elemszámú csoportok jöttek létre (az A, B, C és D csoportok esetén, sorrendben).

A különböző X_{rs} mintázatok háttérében álló mechanizmusokra csak korlátozottan tudunk következtetni, mivel ezirányú kiegészítő vizsgálati módszereket (pl. nasopharyngealis nyomásmérés) a neminvaszív tanulmányunkban nem tudtunk alkalmazni. Az X_{rs} kilégzési csökkenését („B” mintázat) valószínűleg glotticus fékezés okozza, amely a kilégzésvégi tüdőterefogat fenntartásában játszik szerepet a korai posztnatális időszakban. A szignifikánsan ($p<0,01$) alacsonyabb V'_{maxE} (81 ± 15 vs 93 ± 17 mL.s⁻¹, „B” vs „A” mintázat, sorrendben) is ezt a feltételezésünket támogatja.

Hasonlóképpen gondolkodva, az X_{rs} belégzési csökkenését („C” mintázat) a glossopharyngealis térben keletkező negatív nyomásváltozásokkal lehet magyarázni, amely a környező lágyszövetek deformációjával belégzési V' limitációhoz vezet. A „D” mintázat valószínűleg az orrjárat magasabb impedanciájával magyarázható, amelyet a magas R és L értékek is alátámasztanak. (lásd az 1. táblázatot).



3. ábra. A légzőrendszeri mechanikai impedancia (Z_{rs}) légzési cikluson belüli változásai az áramlás (V') függvényében. A különböző mintázatok (A-D) definícióját lásd fent, a szövegtörzsben.

2.3 Az egészséges újszülöttek nyugalmi légzésében és spektrális oszcillometriai mutatóiban kimutatható különbségeket részben az X_{rs} - V' mintázatok magyarázzák.

1.táblázat. Újszülöttek spektrális oszcillometriai adatainak összehasonlítása. A csoportbontás alapja a légzőrendszeri reaktancia (X_{rs}) áramlás (V' -) függése volt. Adatok: átlag \pm szórás

	Összes (n=86)	A mintázat (n=47)	B mintázat (n=27)	C mintázat (n=5)	D mintázat (n=7)
R (hPa.s.L⁻¹)	48.7 \pm 12.9	46.0 \pm 12.6	48.7 \pm 11.5	59.9 \pm 17.4	58.3 \pm 9.4*
C (mL.hPa⁻¹)	1.08 \pm 0.30	1.13 \pm 0.32	1.01 \pm 0.29	1.05 \pm 0.28	1.06 \pm 0.15
L (hPa.s².L⁻¹)	0.068 \pm 0.028	0.071 \pm 0.027	0.057 \pm 0.023*	0.047 \pm 0.031	0.102 \pm 0.020**
R₈₋₃₂ (hPa.s.L⁻¹)	18.6 \pm 7.3	16.9 \pm 6.4	20.6 \pm 8.5	24.7 \pm 5.9*	17.6 \pm 5.0
f_{res} (Hz)	21.4 \pm 5.9	20.1 \pm 5.2	23.7 \pm 4.7**	29.2 \pm 11.9	16.3 \pm 1.9**
Ax (hPa.L⁻¹)	103.1 \pm 59.6	90.7 \pm 55.1	124.8 \pm 58.5*	157.0 \pm 80.3	64.0 \pm 20.8*

Az egyes mintázatok definícióját lásd fent a szövegtörzsben..

*R: rezisztencia, C: compliance, L: inertancia, R₈₋₃₂: a 8 és 32 Hz-en mért rezisztenciák különbsége, f_{res}: rezonancia frekvencia, Ax: reaktancia görbe alatti területe az f_{res}-nél alacsonyabb frekvenciákon. *p<0,05 vs „A” mintázat; **p<0,01 vs „A” mintázat.*

Az „A” mintázatot tekintettük kontroll csoportnak a statisztikai elemzés során. A V_T-ben nem találtunk különbséget a csoportok között. Az f_{br} a „B” (58 \pm 10 min⁻¹) és a „C” mintázati csoportban (58 \pm 5) valamivel alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest (65 \pm 12, p<0,05).

Az 1. táblázat a spektrális oszcillometriai változók adatait tartalmazza, csoportbontásban. A legmagasabb L-t, a legalacsonyabb f_{res}-t és Ax-t a „D” mintázati csoportban találtuk. Az L szignifikánsan (p<0,05) alacsonyabb, az pedig Ax magasabb volt a „B” csoportban a kontroll csoporthoz képest. Az X₈-cal ellentétben a C nem nem különbözött az egyes csoportok között.

A spektrális oszcillometriai változók közül az Ax-ben észleltük a legnagyobb variabilitást. Az Ax-ről széles körben elterjedt vélekedés, hogy megbízhatóan méri a légzőrendszeri elasztanciát. A követéses oszcillometria viszont felfedte, hogy az Ax értékét az X_{rs} légzési cikluson belüli V'-függő változásai befolyásolják (1. táblázat). Ezzel szemben a Z_{rs} spektrumok modellillesztésével kapott C-t a felső légúti hatások kevésbé befolyásolják és így a tüdő elasztikus tulajdonságait valószínűleg megbízhatóbban méri, mint az Ax.

2.4 A légúti obstrukciós indexként ismert T_{PTEF}/T_E értékét inkább a légzésszabályozás és nem a kilégzési áramláskorlátozás határozza meg.

A T_{PTEF}/T_E nem korrelált semelyik spektrális vagy követéses R_{rs} ill. X_{rs} változóval. Értelemszerűen az X_{rs} V' -függő mintázatai sem befolyásolták az értékét. Ugyanakkor a T_{PTEF}/T_E nagyon erős lineáris összefüggést ($r=0,84$, $p<0.001$) mutatott a $|V''_{eE}/V''_{eI}|$ -vel.

Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy egészséges érett újszülöttekben nem áll fenn légúti obstrukció, és inkább a különböző légzésszabályozási mechanizmusok határozzák meg a T_{PTEF}/T_E aktuális értékét.

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Az 1. tanulmány az R - V' összefüggését vizsgálta anatómiai szempontból hiteles, ám merev orrjáratú öntvényekben, szimulált légzés közben. Az R és a V' között jellegzetes nemlineáris összefüggést találtunk, amelyet szegmentális hatványfüggvénnyel és egy jól azonosítható törésponttal jellemeztünk. Ez a modell egy kis elemszámú újszülött mintán *in vivo* is reprodukálhatónak bizonyult. Az R_{eE} értékeiben lineáris eltolódást észleltünk, amelyet a V'' növekvő értékei magyaráztak. Létrehoztunk egy geometriai módszert az R_n légzési cikluson belüli nemlinearitásainak számszerűsítésére – ez lehetővé tette, hogy az R_0 -t egyetlen oszcillometriai mérésből megbecsülhessük. Ez a korrekció a jövőben megalapozhatja a nemlineáris felső légutakból származó, az intrathoracalis R változásokat elfedő hatások kiküszöbölését.

A 2. tanulmányban alkalmazott követéses impedancia mérések erőteljes légzési cikluson belüli R_{rs} és X_{rs} változásokra derítettek fényt újszülöttekben, nyugodt alvás közben, a korai neonatális időszakban. A változásokat elsősorban az R_{rs} V' -függő növekedése dominálta a be- és kilégzésben egyaránt. Az X_{rs} -t változatosabb mintázatok jellemezték, ideértve például a belégzési és kilégzési áramláskorlátozást. Az eredmények arra utalnak, hogy ezek a légzési cikluson belüli nemlinearitások a felső légutakból származnak. Különösen fontos szerepe van ebben az orrjáratoknak. A légzési cikluson belüli változások zavarják a konvencionális, multifrekvenciás (spektrális) oszcillometriát, amelyről úgy tartják, hogy a tüdő mechanikai tulajdonságait méri. A követéses oszcillometria segítségével mélyebb betekintést lehet nyerni azokba a mechanizmusokba, amelyek meghatározzák a Z_{rs} -t és ennek segítségével jobban értelmezhetők a spektrális oszcillometria mérési eredményei is csecsemőkben és újszülöttekben.

Tanulmányaink bizonyították, hogy az oszcillometria egy ígéretes, neminvaszív PFT, amely magas sikerarányal használható csecsemőkorban. Az egyfrekvenciás (követéses) oszcillometria jelentős légzési cikluson belüli Z_{rs} változásokat talált egészséges újszülöttekben. Eredményeink megerősítették azt a kezdeti feltételezésünket, hogy a V' - és V'' -függő Z_{rs} változások a felső légutakban keletkeznek. Kijelenthetjük tehát, hogy a felső légúti rheologia nem elhanyagolható mértékben zavarja a légzőrendszeri oszcillációs mechanikai méréseket és hozzájárulhat a mérések nagyfokú természetes variabilitásához.

IRODALOM

- [1].Hantos, Z., Czövek, D., Gyurkovits, Z., Szabó, H., Maár, B., Radics, B., Virág, K., Mekan, G., Orvos, H., Gingl, Z., & Sly, P. (2015). Assessment of respiratory mechanics with forced oscillations in healthy newborns. *Pediatr Pulmonol*, 50(4), 344-52.
- [2].Isabey, D., & Chang, H. (1981). Steady and unsteady pressure-flow relationships in central airways. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 51(5), 1338-48.
- [3].Peslin, R., Ying, Y., Gallina, C., Duvivier, C. (1992). Within-breath variations of forced oscillation resistance in healthy subjects. *European Respiratory Journal*, 5(1), 86-92.
- [4].Iida, O. and Nagano Y. (1998). The relaminarization mechanisms of turbulent channelflow at low Reynolds numbers. *Flow, Turbulence and Combustion*, 60(1), 193-213.
- [5].Ingard U., Ising H. (1967). Acoustic nonlinearity of an orifice. *J Acoust Soc Am*, 42, 6-1
- [6].Rohrer, F. (1915). Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluss der unregelmässigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 162: 225-99.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretnék köszönetet mondani PhD témavezetőmnek, Prof. Dr. Hantos Zoltánnak; Prof. Dr. Gingl Zoltánnak és Mekan Gergelynek a csecsemő oszcillometria fejlesztésében nyújtott elvülhetetlen érdemeikért. Köszönet illeti Prof. Dr. Sam Bayat-t és az Amiens-i Egyetem csapatát a 3-D nyomtatott légúti öntvényekért. Szeretném hálámat kifejezni Dr. Gyurkovits Zitának a sok biztatásért és az újszülött mérések során tanúsított fáradhatatlanságáért.

Nincsenek megfelelő szavak, melyek kifejeznék azt a végtelen szeretetet, támogatást és türelmet, amelyet a családomtól kaptam: feleségemtől, Orsitól; fiaimtól Gergőtől és Vincétől; szüleimtől és bátyámtól, Bélustól.

Szeretnék köszönetet mondani az SZTE Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetének, a Műszaki Informatika Tanszéknek, a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Újszülött Osztályának, a Tüdőgyógyászati Tanszéknek és a Patológiai Intézet munkatársainak a támogatásukért.

Sajnos nincs elegendő hely, hogy felsoroljam azt a számtalan barátot, családtagot és kollégát, akik segítettek a PhD tanulmányaim befejezésében. Köszönöm nektek!