

Crackle sounds and lung recruitment

PhD értekezés összefoglalója

József Tolnai

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

Szegedi Tudományegyetem

2012

A TÉZISBEN SZEREPLŐ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

- I. Hantos, Z., J. Tolnai, T. Asztalos, F. Peták, Á. Adamicza, A. M. Alencar, A. Majumdar, B. Suki: Acoustic evidence of airway opening during recruitment in excised dog lungs. *J. Appl. Physiol.* 97: 592-598 (2004)
- II. Peták, F., W. Habre, B. Babik, J. Tolnai, Z. Hantos: Crackle sound recording to monitor airway closure and recruitment in ventilated pigs. *Eur. Respir. J.* 27: 808-816 (2006)
- III. Hantos, Z., Á. Adamicza, T. Janosi, M. V. Szabari, J. Tolnai, B. Suki: Lung volumes and respiratory mechanics in elastase-induced emphysema in mice. *J. Appl. Physiol.* 105:1864-1872 (2008)
- IV. Tolnai, J., M. V. Szabari, G. Albu, B. A. Maár, H. Parameswaran, E. Bartolák-Suki, B. Suki and Z. Hantos: Functional and morphological assessment of early impairment of airway function in a rat model of emphysema. *J. Appl. Physiol.* 22. Mar 2012 [Epub ahead of print] PMID: 22442024

BEVEZETÉS

Különböző légzőszervi betegségek esetén, de az egészséges tüdőben is, a légzést hangjelenségek kísérhetik. Ezeket a hangokat akusztikus tulajdonságaik alapján csoportosítva lehetnek szakaszosak (ilyen pl. a rale és a crackle) és folytonosak (pl. a wheeze és a rhonchi). A klinikai gyakorlatban, a „légzészhangok” kifejezés általában sztetoszkóppal, a mellkas felszínén hallható légzési hangokat jelenti. Az így detektálható hangok azonban csak a légzőrendszer egy lokális perifériás területéről származnak, ellentétben azokkal, amelyeket a tracheában mérünk, és melyek a légzőrendszer bármely pontján keletkezve, a gázközegen keresztül haladva jutnak el a légúti bemenetéhez.

Ez az értekezés olyan állatkísérletekre épül, amelyekben a légutak bementén történik a hangok mérése. A légzési hangok közül csak az egyik típusra, a crackle-ökre koncentrálunk, különleges hangsúlyt fektetve a crackle-ök és a tüdő nyomás-térfogat ($P-V$) kapcsolat alakulására.

A crackle

Amikor a tüdő térfogata alacsony szintre esik, a perifériás légutak elzáródhatnak egy, a falak között kialakuló folyadék híddal. A tüdő lassú felfújása során ezek az elzáródott légutak újranyílnak, amelyet rövid robbanásszerű hangesemények kísérnek. Ezeket hívjuk crackle-öknek. A légúti bemeneten mért crackle egy éles negatív nyomáskitéréssel kezdődik, amelyet akusztikus utánrezgés követ. A kezdeti tranziens méretét az újra nyíló bronchiális szegmens mérete határozza meg, illetve azon bifurkációk száma, amelyen a hang keresztülhaladva csillapodik. Habár a crackle-öket igen gyakran vizsgálták már kollabált tüdőkben *in vitro*, a légúti recruitment megfigyelésére alkalmas *in vivo* akusztikus mérések lehetősége még nem lett kiaknázva.

A tüdő recruitment és a $P-V$ kapcsolata

A légzőrendszer $P-V$ görbéjének alsó és felső könyökét használják a mesterséges lélegeztetés pozitív kilégzés végi nyomásának (PEEP) és légzési térfogatának optimális beállítására. A „nyitott tüdő” elve szerint a PEEP-et kicsit a $P-V$ görbe az alsó könyöke fölötti nyomásértékre kell állítani, minimalizálva az alveoláris elzáródásokat a kilégzés végén. Egészséges tüdőben, a belégzési $P-V$ görbének csak akkor van alsó könyöke, ha a felfújás kollabált állapotból történik. ARDS-ben szenvedő betegeknél és ARDS állatmodellekben azonban akkor is gyakran láthatunk alsó könyököt, ha az infláció FRC-ről indult. Sokféle mechanizmus játszhat szerepet a $P-V$ görbe alsó és felső könyökének kialakulásában. Ezek közül az egyik a tüdő recruitment, amelyről a legtöbb esetben azt feltételezik, hogy alveoláris szinten zajlik, ugyanakkor a légutak záródása és újranyíródása szintén komoly hatással lehet ezekre a folyamatokra.

Korábbi tanulmányok már felvetették azt az elméletet, hogy a légutak szakaszosan és lavinaszerűen nyílnak ki. Ha a recruitment lavinaszerű légúti újranyírással történik, akkor feltételezhető, hogy a $P-V$ görbe mentén összeszedődött tüdőterfogat (V_L) szabálytalan és diszkrét térfogatnövekmények (ΔV) sorozata lesz. A lavinaszerű kinyílások okozta ΔV -k pedig hatványfüggvény eloszlást kell, hogy kövessenek. Továbbá valószínűsíthető, hogy a légúti kinyílásokhoz kapcsolódó crackle hangok sűrűsége a $P-V$ görbe alsó könyöke közelében lesz a legmagasabb.

A recruitmentet meghatározó légúti és szöveti paraméterek

A kisebb légutak nyitott állapotát alapvetően a szöveti kipányvázó erők tartják fenn, így a szöveti struktúra rugalmasságának csökkenése a bronchusok kollapszus hajlamát növelheti. Emfizémában, amely klinikailag az elasztikus erők csökkenésével és a tüdők jelentős tágulásával jellemezhető, folyamatos parenchymás pusztulás zajlik. Klinikai vizsgálatokban az abszolút tüdőterfogatokat (reziduális volumen (RV), funkcionális reziduális kapacitás (FRC), teljes tüdőterfogat (TLC)) és azok arányát használják az emfizémás változások jellemzésére. Az emfizémás állatmodellekben általában a szöveti destrukcióra koncentrálnak és kevesebb figyelmet fordítanak a lehetséges légúti károsodásokra. Valóban igaz, hogy hasonló légúti ellenállás (R_{aw}) mérhető normál és emfizémás egerekben, és a pulmonáris rezisztencia 3 héttel a kezelés után visszatér a kontrol szintre az elasztázzal (PPE) kezelt patkányokban. Azonban az elasztolitikus beavatkozást követően egy remodelling folyamat megváltoztatja a bronchiális falstruktúrát, és feltehetőleg a légúti funkciót is. Ennek a strukturális változásnak a tényleges hatása a légúti mechanikára alapvetően nem ismert, de az várható, hogy mind a teljes légúti rezisztenciára, mind pedig a bronchiális falak stabilitására hatással van.

CÉLOK ÉS HIPOTÉZISEK

Az értekezés elsődleges célja az volt, hogy megmérjük és elemezzük a tüdő újrainyílásakor keletkező crackle hangokat, mint a korábban fennálló derecruitment állapot mutatóit és felhasználjuk azokat, mint a pulmonáris $P-V$ kialakulása során lezajló diszkrét események markereit.

A specifikus célok és hipotézisek a következők voltak.

Először, feltételeztük, hogy egészséges tüdőben a recruitment folyamatát és a $P-V$ görbe alsó könyökét lavinaszerű légúti újrainyílások határozzák meg. Azt vártuk, hogy crackle-sűrűség a $P-V$ görbe alsó könyökénél a legmagasabb, mivel a légúti kinyílások hangjelenségekkel is társulnak. Továbbá feltételeztük, hogy a reinflációs crackle diszkrét térfogatváltozásokkal jár. Ezért kutyatüdő lebenyeket vizsgáltunk *ex vivo* (Study 1), amely a legfinomabb felbontást biztosította a crackle és a reinflációs áramlás méréséhez.

Másodszor, feltételeztük, hogy a reinflációs crackle hangok érzékenyen mutatják a tüdő korábbi derecruitment állapotát, amelyet a kilégzés végi tüdőterefogat és az újrainyitandó légút elzáródása határoz meg. A feltételezések bizonyítása érdekében nyitott mellkasú malacokat vizsgáltunk különböző kilégzésvégi tüdőterefogatokon és változó methacholin (Mch) dózissal (Study 2).

Harmadszor, feltételeztük, hogy a légutak szöveti kifeszítettségének megváltozása a légúti falak stabilitására hat, és ezért a reinflációs dinamika nagyon alacsony tüdőterefogatról való felfújás során különbözik az egészséges és a kísérleti emfizémás állapotokban. Ezért vizsgáltuk a crackle intenzitást a tüdő lassú inflációja során, normál és elasztázzal kezelt egerekben (Study 3) és patkányokban (Study 4). Arra is kíváncsiak voltunk, hogy vajon a PPE kezelés csak sima szöveti destrukciót eredményez vagy légúti rendellenességeket is okoz.

MÓDSZEREK

Alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs technikával (LFOT) mértük a tüdő (Z_L) vagy a teljes légzőrendszer bemenő impedanciáját (Z_{rs}). A légúti ellenállás (R_{aw}) és inertitás (I_{aw}) valamint a szöveti csillapítás (G) és elaszticitás (H) meghatározására a konstans-fázisú modellt illesztettük az impedancia spektrumára.

A légúti hangok mérésekor mikrofont vezettünk a kutyalebény főbronchusába (Study 1), illetve a malacok tracheájába (Study 2). Az egerek és a patkányok mérésekor pedig egy hosszabb fémcső segítségével pozícionáltuk a mikrofont a tracheális kanülbe (Study 3 és Study 4). A méréseket lassú infláció során hajtottuk végre a kutyalebények kollabált állapotából (Study 1), a malacokban két különböző PEEP-ről (Study 2), az egerekben reziduális volumenről (Study 3), a patkányokban pedig *in vivo* gáztalanított térfogatról (Study 4), a teljes tüdőterefogat (TLC) eléréséig. Közben mértük a transzrespiratorikus (vagy traszlobáris) nyomást és a centrális áramlást

(\dot{V}), az inflációs volument pedig a \dot{V} -t integrálva számoltuk ki.

A nyers hangfelvételeket 2 kHz-es felüláteresztéssel szűrtük, annak érdekében, hogy elnyomjuk az erős kardiogén eredetű hangokat és kiemeljük a crackle éles kezdeti tranziens jelét. A felüláteresztett jelforma egy részletesebb időbeni felbontást eredményez, megkönnyítve ezzel az egymás után következő crackle események azonosítását, amelyek a nyers felvételekben gyakran egymásra lapolódnak. Az azonosítás érdekében a hangteljesítmények változásának követésére dolgoztunk ki algoritmust.

EREDMÉNYEK

Study 1. Megfigyeltük, hogy 1) a recruitment diszkrét térfogatváltozásokban történik; 2) a diszkrét térfogatváltozásokat alacsonyfrekvenciás komponenssel rendelkező crackle események kísérték; 3) nem teljesen gáztalanított tüdő (trapped air) esetben az infláció kétfázisú, ami két, jól megkülönböztethető alsó könyököt eredményez a P - V görbében; és 4) a diszkrét térfogatváltozások eloszlása hatványfüggvényt követ.

Study 2. Kísérleteink során világossá vált, hogy: 1) a P_L - V görbe alsó könyökének kialakulása szignifikánsan megnövekedett crackle aktivitással társul; 2) a crackle-ök száma megnövekedett a reinfláció előtti egyre nagyobb dózisu Mch kezelésektől; 3) amíg a PEEP szintje (1 vagy 4 hPa) fontos tényezője volt a crackle aktivitásnak a kontrol csoportban és alacsony Mch dózisonál, magasabb Mch dózisok esetén a bronchoaktív faktor volt a meghatározó.

Study 3. Egy emfizémás egérmodellben standard PPE kezelési protokollt használtunk és 3 héttel a kezelés után az emfizéma létrejöttét a tüdőterfogatok és légzésmechanika mutatóival ellenőriztük.

A tanulmány legfontosabb eredményei a következők voltak. 1) Az emfizémás állatokban növekedést figyeltünk meg a TLC-ben, az FRC-ben; 2) a dinamikus elaszticitás szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelt egerekben, amíg az R_{aw} nem különbözött; 3) a PPE kezelés nem okozott növekedést az RV-ben, de a P - V görbe alsó könyöke alacsonyabb nyomásértékre tolódott; és 4) a crackle amplitúdók valószínűségi eloszlása nagyon hasonló volt, bár az összegzett crackle energia sokkal lassabban növekedett a kezelt csoportban.

Study 4. Ebben az emfizémás patkánymodellben a strukturális és funkcionális mérések megmutatták, hogy 1) a PPE kezelés szignifikáns növekedést okozott az FRC-ben és az RV-ben, de csak kis változás történt a TLC-ben; 2) a szöveti mechanikai paraméterek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a kezelt csoportban, míg nem volt mérhető különbség az FRC-n mért teljes R_{aw} -ban; 3) az alveoláris attachment sűrűség alacsonyabb, a légutak falvastagsága (T_w) pedig nagyobb volt az emfizémás állatokban; 4) míg nem találtunk különbséget a bronchiális falak elasztin tartalmában, a kollagén tartalom magasabb és sokkal heterogénabb volt a kezelt patkányokban; 5) amíg az inflációnkénti crackle számban nem volt különbség, a crackle-ök

eloszlása a transzrespiratorikus nyomás vagy a tüdőterfogat függvényében statisztikailag szignifikánsan különbözött a kezelt és a kontroll csoportban; és 6) a $P-V$ görbe alsó könyöke magasabb transzrespiratorikus nyomásra tolódott a kezelt patkányokban.

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az izolált és kollabált tüdők reinflációjában azt figyeltük meg, hogy az alveolusok folytonos elasztikus tágulását időszakosan megszakítják diszkrét térfogatnövekmények, amelyeket hangesemények kísérnek. A crackle-ök többségét a belégzési nyomás–terfogat görbe alsó könyökéhez közel detektáltuk. Ellentétben azzal az elterjedt nézettel, hogy a recruitment alveoláris szinten történik, adataink bizonyítják, hogy alveoláris régiók recruitmentje egy nagyon szabálytalan, lavinaszerű légúti kinyílások által kiváltott folyamat. Azt is tapasztaltuk, hogy trapped air jelenléte esetén a nyomás–terfogat görbe alsó könyöke alacsonyabb nyomásokra tolódik, de a könyököt még mindig a légúti kinyílások befolyásolják döntően. A légúti kinyílás tehát fontos meghatározója a recruitment folyamatának ARDS esetén is, amikor a tüdő részlegesen összeesett és folyadékkal töltődött.

2. Demonstráltuk, hogy az egymást követő recruitment eseményeken alapuló légúti záródások kvantifikálása megvalósítható *in vivo* az intratracheális crackle hangesemények felvételével és feldolgozásával. A mérések feltárták a légutak elzáródásának és újranyílásának fontosságát a nyomás–terfogat görbe karakterisztikájában methacholin kezelést követően normál tüdőterfogaton, és főleg a záródási térfogat alatti tüdőterfogaton. A tüdőhangok felvétele érzékeny eszköznek bizonyult, amellyel korán jelezhetőek a tüdőperiféria mechanikájában bekövetkezett romlások. Ezért a crackle felvételek alkalmasak lehetnek a légutak recruitment-derecruitment ciklusának megfigyelésére mesterséges lélegeztetés közben, hozzájárulva ezzel az optimális lélegeztetés stratégiájának kialakításához.

3. Az elasztáz kezelés légúti funkcióra gyakorolt hatásait vizsgáltuk a humán emfizéma állatmodelljeiben. Tisztázni szeretnénk volna, hogy vajon a kezelés megnövekedett kollapszus hajlamhoz is vezethet-e és akadályozza-e a légutak újranyílását a meggyengült szöveti kipányvázás révén. Amíg a kezelés jelentős változásokat eredményezett a tüdőterfogatokban, az légúti ellenállás nem változott sem az egerekben, sem a patkányokban. Nem találtunk különbséget a crackle méretek eloszlásában a kezelt és a kontroll csoport között, ám minimális változást figyeltünk meg a recruitment dinamikában és a légúti morfometriában. Arra a következtetésre jutottunk, hogy a meggyengült szöveti kipányvázás és a hörgőfal átstrukturálódása, merevebbé válása ellentétesen hatott, és ezért ezek az emfizémamodellek még finomításra szorulnak.