



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΜΟΡΦΟΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΙΣΟΔΥΝΑΜΟΥ (ΜΟΝΤΕΛΟΥ)
ΤΗΣ ΗΡΕΜΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΗ
ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ, ΤΗΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ
ΤΗΣ ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗΣ.**

ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

ΑΘΗΝΑ 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Μελέτη μηχανικού ισοδυνάμου (μοντέλου) της ήρεμης αναπνοής με έμφαση στη συνδυαστική ανάλυση του όγκου, της ροής και της επιτάχυνσης.

Η άδεια χρήσης του παρόντος ψηφιακού αρχείου εκτός του συγγραφέα ανήκει στο ΕΚΠΑ, το σύστημα ηλεκτρονικής κατάθεσης εθνικού αρχείου διδακτορικών διατριβών, το Εθνικό Κέντρο Τεκμηρίωσης και ηλεκτρονικού Περιεχομένου και στην Ενιαία Πλατφόρμα Ιδρυματικού Αποθετηρίου / Ψηφιακής Βιβλιοθήκης του ΕΚΠΑ «Πέργαμος».

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Μελέτη μηχανικού ισοδυνάμου (μοντέλου) της ήρεμης αναπνοής με έμφαση στη συνδυαστική ανάλυση του όγκου, της ροής και της επιτάχυνσης

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

Αναγνωστόπουλος Νεκτάριος

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μπεχράκης Παναγιώτης MD, PhD, FCCP
Εργαστήριο Φυσιολογίας 'Φυσιολογείον', Ιατρική Σχολή Αθηνών,
ΕΚΠΑ, Διευθυντής: Κόλλιας Γεώργιος

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

Λυμπέρη Μαρία, Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας

Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής: 09.08.10

Ημερομηνία υποβολής πρώτης εργασίας (προόδου): 04.05.11

Ημερομηνία υποβολής δεύτερης εργασίας (προόδου): 01.06.21

Ημερομηνία υποβολής τρίτης εργασίας (προόδου): 02.09.22

Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

Μπεχράκης Παναγιώτης (επιβλέπων), Αν. καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Λυμπέρη Μαρία, Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας

Κουτσιλιέρης Μιχαήλ, Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Κουτσούκου Αντωνία, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας – Εντατικής Θεραπείας

Μπακάκος Πέτρος, Καθηγητής Πνευμονολογίας

Στρατάκος Γρηγόριος, Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας

Παπαϊωάννου Ανδριάνα, Επ. Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

Ημερομηνία παρουσίασης της διατριβής: 23.12.2022

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην οικογένεια μου, μητέρα μου, γυναίκα μου, για την αμέριστη και αέναη υποστήριξη τους. Στους δασκάλους καθηγητή κ. Μπεχράκη και κα. Ευαγγελοπούλου για την έμπνευση και την καθοδήγηση στην τέχνη της Ιατρικής και της Πνευμονολογίας. Στον μέντορα, οδηγό και κινητήρια δύναμη να εξερευνήσω νέους ορίζοντες καθηγητή κ. Στρατάκο. Στους φίλους και συνεργάτες που μοιράζονται το όραμα.

Στην κόρη μου, στον γιο μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Επώνυμο: *Αναγνωστόπουλος*

Όνομα: *Νεκτάριος*

Όνομα πατρός: *Κωνσταντίνος*

Όνομα μητρός: *Σοφία*

Ημερομηνία γέννησης: *09/11/1985*

Τόπος γέννησης: *Αθήνα*

Υπηκοότητα: *Ελληνική*

Λυκειακές σπουδές: *Απόφοιτος Ιταλικής Σχολής Αθηνών*
Πανεπιστήμιο: *Ιατρική Σχολή Αθηνών (2003-2009)*

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Ειδικότητα *Νοσοκομείο "Σωτηρία" (1/2013-1/2018)*
Πνευμονολογίας: *Α Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

Μεταπτυχιακό στην Ογκολογία Θώρακος (2016-2018)
Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ
Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική κλινική, Νοσοκομείο 'Σωτηρία'

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ 1^ο

- Γενική εισαγωγή.....10
 - Σύντομη ιστορική αναδρομή.....10
 - Εισαγωγή στη μελέτη της ήρεμης αναπνοής.....14
- Ιστορική αναδρομή μοντέλων και ισοδυνάμων στην μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού.....18
- Μέθοδοι μέτρησης πνευμονικών αντιστάσεων – Σωματική Πληθυσμογραφία.....26
- Ταλαντωσιμετρία ως τεχνική εκτίμησης αναπνευστικής λειτουργίας στην ήρεμη αναπνοή.....31
- Σκοπός της μελέτης.....39

ΜΕΡΟΣ 2^ο

- Εισαγωγή : Αρμονική θεώρηση της μηχανικής του αναπνευστικού κατά την ήρεμη αναπνοή.....43
- Μέθοδοι: θεωρητικό μοντέλο μέτρησης πνευμονικών αντιστάσεων κατά την ήρεμη αναπνοή.....64
 - Εξίσωση κίνησης αναπνευστικού συστήματος.....64

- Μοντέλο αναπνευστικού συστήματος μονού διαμερίσματος.....68
- Μαθηματικό μοντέλο μέτρησης αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος.....70
- Σχεδιασμός μελέτης: Τεχνικά χαρακτηριστικά εξοπλισμού, συλλογή δεδομένων και συμμετέχοντες.....74
- Αποτελέσματα μετρήσεων σε φυσιολογικούς εθελοντές και εθελοντές με αποφρακτικό και περιοριστικό σύνδρομο.....90

ΜΕΡΟΣ 3^ο

- Abstract άρθρου δημοσίευσης, 'An alternative method for measuring total respiratory resistance during quiet breathing. A feasibility and validation study'101
- Συζήτηση.....103

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....107

ΜΕΡΟΣ 1⁰

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.

Η μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος στα μέσα του 19^{ου} αιώνα αποτέλεσε το λίκνο της σύγχρονης ειδικότητας της πνευμονολογίας. Το 1846, ο John Hutchinson , βασιζόμενος στο 'αεριόμετρο' (gasometer) του Antoine Lavoisier ανέπτυξε το πρώτο σπιρόμετρο, σημαίνοντας την αρχή της μελέτης της αναπνευστικής λειτουργίας.

Τα σχέδια των σπιρόμετρων εξελίχθηκαν στα τέλη του 1800. Δοκιμάστηκαν πολλοί διαφορετικοί τρόποι μέτρησης της ροής και του όγκου του αέρα. Κατά τη διάρκεια του πρώτου μέρους του 20ού αιώνα, οι πνευμονικές ασθένειες όπως η φυματίωση, το άσθμα και η βρογχίτιδα είχαν κατανοηθεί ελάχιστα και δεν υπήρχαν αποτελεσματικές ιατρικές θεραπείες. Επιφανείς γιατροί και εφευρέτες πρότειναν τη χρήση των σπιρομέτρων ως τρόπο θεραπείας της πνευμονικής νόσου.

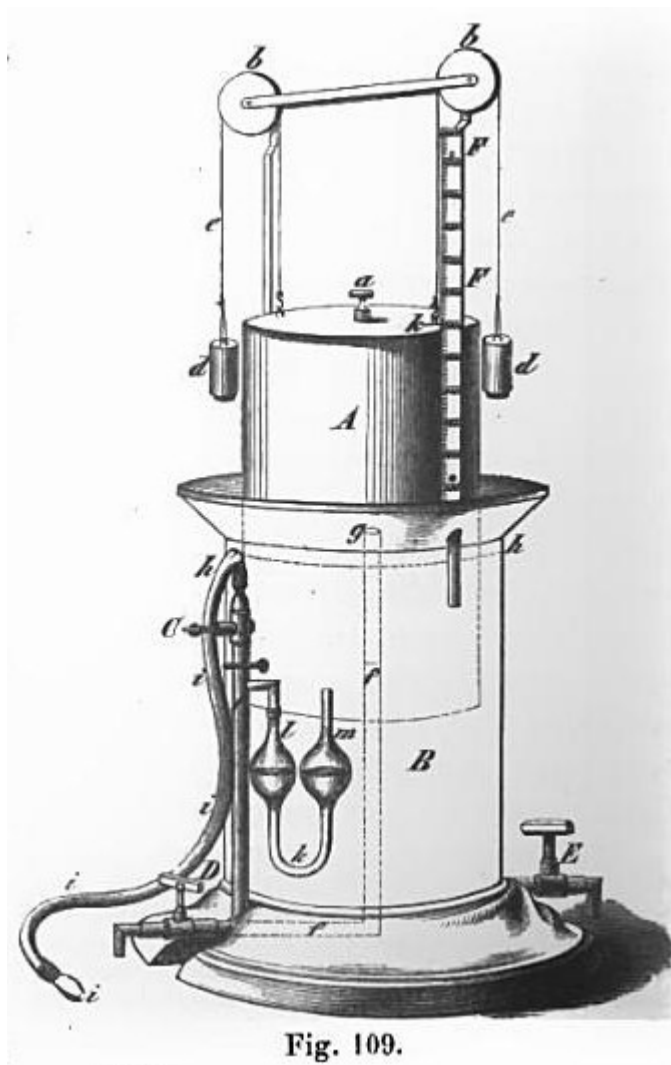
Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η πνευμονολογία ασχολήθηκε κυρίως με τη φυματίωση. Οι πνευμονολόγοι ενδιαφέρθηκαν κυρίως για τις ακτινογραφίες, τα φάρμακα, τους θεραπευτικούς πνευμοθώρακες και τα ιατρεία και είχαν ελάχιστο ενδιαφέρον για τη σπιρομέτρηση και άλλες δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας. Οι εξελίξεις στο λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού προήλθαν κυρίως από ενδοκρινολόγους και φυσιολόγους, και μέσω αυτών, τα σπιρόμετρα βρήκαν νέες χρήσεις σε βασικές μεταβολικές μετρήσεις (BMR), δοκιμασίες άσκησης, και δοκιμές πρόκλησης υποξίας¹.

Ο τρόπος με τον οποίο γίνεται η σπιρομέτρηση έχει αλλάξει με τα χρόνια. Μέχρι το 1950 το ενδιαφέρον ήταν μόνο στη ζωτική χωρητικότητα (VC). Το πρώτο όργανο ικανό να μετρήσει την εκπνευστική ροή με επαρκή πιστότητα ήταν ο πνευμοταχογράφος που αναπτύχθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1920 από τον Alfred Fleisch. Αυτό άρχισε να δημιουργεί το έδαφος για την εκτίμηση της σημασίας των εκπνευστικών ροών και μέχρι τη δεκαετία του 1930 ορισμένοι ερευνητές είχαν αρχίσει να σημειώνουν ότι οι ασθενείς με εμφύσημα χρειάζονταν περισσότερο χρόνο για να φυσήξουν τον αέρα σε σύγκριση με φυσιολογικούς εξεταζόμενους.²

Η μανούβρα βίαιης εκπνοής περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Tiffeneau και Pinelli που εργάζονταν στο Παρίσι (Γαλλία), τον Δεκέμβριο του

1947, οι οποίοι πρότειναν τη μέτρηση της «πνευμονικής ικανότητας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά την άσκηση» (capacité pulmonaire utilisable à l'effort). Η FEV1 και ο λόγος FEV1/FVC χρησιμοποιούνται έκτοτε ως και σήμερα για τον προσδιορισμό του τύπου και της σοβαρότητας των αναπνευστικών παθήσεων³.

Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας και νέων τεχνικών, ανακαλύφθηκαν νέοι τρόποι μέτρησης των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού, όπως η πληθυσμογραφία, που μετράει τον συνολικό όγκο των πνευμόνων ακόμα και περιοχών με ελαττωμένο ή μηδενικό αερισμό, η εργοσπιρομετρία, η μέτρηση πνευμονικών αντιστάσεων και η μέτρηση της διατασιμότητας, και η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων. Η ανάγκη ανεύρεσης παραμέτρων του αναπνευστικού που θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν ενδείξεις διαγνωστικής προσέγγισης και πιθανώς θεραπευτικού στόχου, οδήγησαν στην ανάπτυξη της επιστήμης της φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος, με πρωτοπόρους ερευνητές ανά τον κόσμο, οι οποίοι στράφηκαν στην μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού τόσο κατά την ήρεμη αναπνοή, όσο και κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού.



Εικόνα 1Α.

Hutchinson Spirometer, 1859. Από: Physiologie des Menschen. Του Franciscus Cornelis Donders και Antonius Franciscus Bauduin, 1859, σελίδα 410. Ουσιαστικά το ίδιο σχέδιο με το αρχικό σπιρόμετρο Hutchinson με κάποιες μικρές παραλλαγές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΗΡΕΜΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ.

Η μελέτη των αναπνευστικών νοσημάτων στην καθ' ημέρα πράξη περιλαμβάνει συμβατικές δοκιμασίες ελέγχου της αναπνοής και πρωτίστως την σπιρομέτρηση. Οι βίαιες μανούβρες (δηλαδή η συνεργασία του ασθενούς με εισπνευστικούς και εκπνευστικούς χειρισμούς της αναπνοής του) εκφράζουν ακραίες τιμές ροής και όγκου αλλά προσφέρουν την γρήγορη, ανώδυνη και τελικά ποθητή διαφορική διάγνωση των αναπνευστικών νοσημάτων σε μεγάλο βαθμό. Η απόφραξη αεραγωγών και το περιοριστικό σύνδρομο μάλιστα μπορούν εύκολα να διαγνωσθούν μελετώντας, οπτικά και μόνο, την καμπύλη ροής-όγκου. Γίνεται παρ' όλ' αυτά άμεσα κατανοητό ότι για την διενέργεια των παραπάνω εξετάσεων χρειάζεται πρωτίστως, η συνεργασία του εξεταζόμενου.

Με την μελέτη των ακραίων τιμών εκπνευστικής και εισπνευστικής ροής γίνεται προσπάθεια έμμεσης εκτίμησης της μηχανικής του αναπνευστικού σε ήρεμη αναπνοή, παρ' όλο που ο εξεταζόμενος σπανίως θα κληθεί να αναπτύξει τέτοιες τιμές στην καθημερινότητά του. Είναι άλλωστε γνωστή και εκτενώς μελετημένη η αναντιστοιχία των σπιρομετρικών ευρημάτων και των παραμέτρων όπως η FVC, FEV₁, και του λόγου αυτών, με την δύσπνοια ασθενών με ΧΑΠ, άσθμα ή ίνωση⁴. Έτσι η έλλειψη μιας αντικειμενικής

μετρήσιμης παραμέτρου, που μπορεί να καθρεφτίσει την παθοφυσιολογία της ήρεμης αναπνοής του αναπνευστικού ασθενούς, οδήγησε στην στροφή προς την μελέτη του αναπνευστικού υπό ήρεμες συνθήκες και την ανάπτυξη μεθόδων εκτίμησης των παραμέτρων του, με την πιο επιτυχημένη ως στιγμή, την ταλαντωσιμετρία, η οποία μετρά ήδη αρκετές δεκαετίες ύπαρξης.

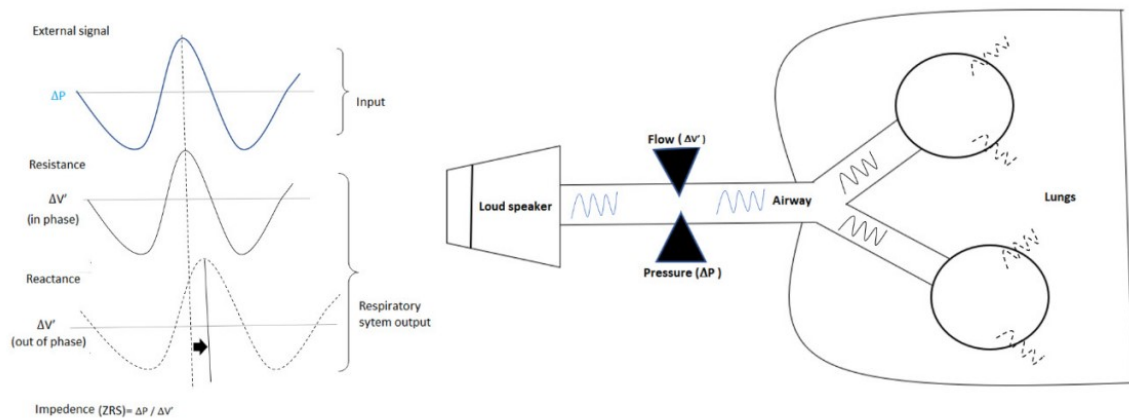
Η σωματική πληθυσμογραφία είναι μια καθιερωμένη τεχνική για τον προσδιορισμό της πνευμονικής λειτουργίας. Στο πεδίο της μηχανικής της ροής, η αντίσταση ορίζεται ως ο λόγος της κινητήριας πίεσης προς τη ροή. Όσο περισσότερη πίεση απαιτείται για μια δεδομένη ροή, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντίσταση. Αντίστοιχα, η αντίσταση των αεραγωγών (Raw) είναι η αναλογία μεταξύ της διαφοράς κυψελιδικής και στοματικής πίεσης (η τελευταία είναι ουσιαστικά σταθερή κατά την ανεμπόδιστη αναπνοή) και του ρυθμού ροής που προσδιορίζεται στο στόμα. Ένας από τους στόχους της σωματικής πληθυσμογραφίας είναι η αξιολόγηση της αντίστασης των αεραγωγών, αλλά είναι πολύ σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι το κύριο χαρακτηριστικό που καταγράφεται είναι η ειδική αντίσταση των αεραγωγών (sRaw)⁵. Μέχρι και σήμερα η μέτρηση των αντιστάσεων του ανώτερου αεραγωγού (Raw) θεωρείται το gold standard για την μέτρηση

μίας εκ των παραμέτρων του αναπνευστικού με δοκιμασία που γίνεται κατά την ήρεμη (ή σχεδόν ήρεμη) αναπνοή.

Η τεχνική της διακοπτόμενης ροής Rint (interrupter technique) έχει γίνει ένα ολοένα και πιο δημοφιλές τεστ πνευμονικής λειτουργίας στην παιδιατρική. Δεδομένου ότι είναι εμπορικά διαθέσιμη και απαιτεί μόνο παθητική συνεργασία, παρέχει ένα κατάλληλο τεστ πνευμονικής λειτουργίας για μικρά παιδιά. Η τεχνική είναι ασφαλής, γρήγορη, μη επεμβατική, διαθέσιμη, φθηνή, και παρέχει αποτελέσματα που φαίνονται επαρκώς έγκυρα, και τα οποία φαίνονται κατάλληλα για αξιολόγηση κυρίως της βρογχοδιασταλτικής απόκρισης.

Η μέθοδος της ταλαντωσιμετρίας (Forced Oscillation Technique, FOT), που εισήχθη από τους DuBois και συνεργάτες. το 1956, είναι μια μέθοδος για τη μη επεμβατική αξιολόγηση της μηχανικής των πνευμόνων με την εξέταση της σχέσης μεταξύ πίεσης και ροής με εξαναγκασμένες ταλαντώσεις που παρέχονται στο αναπνευστικό σύστημα από ένα μεγάφωνο ή έμβολο⁶. Οι περισσότερες ερευνητικές ομάδες πριν από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 σχεδίασαν και ανέπτυξαν το δικό τους όργανο. Πιο πρόσφατα, ο αριθμός των εμπορικά διαθέσιμων μηχανημάτων έχει αυξηθεί, γεγονός που οδήγησε σε μια προσπάθεια σύγκρισης και τυποποίησης των μετρήσεων μεταξύ των διαφορετικών συσκευών, ωστόσο τέτοιες μελέτες σύγκρισης

ανέφεραν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ αποτελεσμάτων. Παρ' όλ' αυτά θεωρείται ως η gold standard μέθοδος αξιολόγησης της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος και κυρίως της εμπέδισης του αναπνευστικού, υπό συνθήκες ήρεμης αναπνοής και η βιβλιογραφία συνεχώς αναπτύσσεται⁷.



Εικόνα 2Α.

Σχηματική αναπαράσταση του σήματος εισόδου και της απόκρισης εξόδου από το αναπνευστικό σύστημα σε εξαναγκασμένη ταλαντωσιμετρία (FOT).

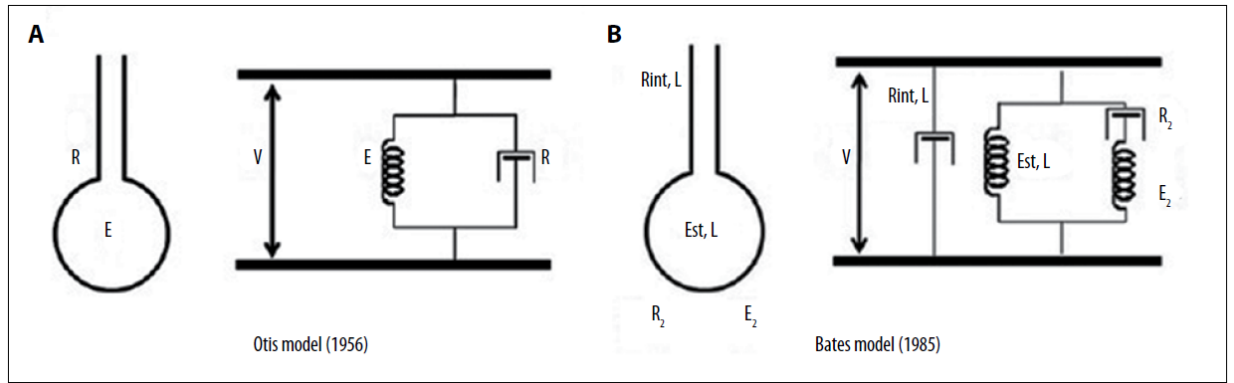
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΚΑΙ ΙΣΟΔΥΝΑΜΩΝ ΣΤΗΝ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ.

Οι πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα αντιμετωπίζονται συνήθως ως ένα γραμμικό δυναμικό σύστημα που μπορεί να εκφραστεί με διαφορικές εξισώσεις, και έτσι μπορεί να γίνει μελέτη των παραμέτρων του συστήματος που αντικατοπτρίζουν τις μηχανικές του ιδιότητες. Ωστόσο, διαφορετικά μοντέλα που περιλαμβάνουν μη γραμμικά χαρακτηριστικά και πολλαπλά διαμερίσματα έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες προσεγγίσεις, ειδικά σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη που απαιτεί μηχανικό αερισμό.

Το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να αναπαρασταθεί με διάφορα θεωρητικά ανάλογα (φυσικά, ηλεκτρικά, μαθηματικά) μεταβλητής πολυπλοκότητας ανάλογα με τον αριθμό των διαμερισμάτων κάθε μοντέλου και τη σχετική τους θέση (δηλαδή, παράλληλα ή σε σειρά). Κάθε διαμέρισμα υποκαθιστά μια ανατομική ή, πιο συχνά, μια φυσιολογική μονάδα του αναπνευστικού συστήματος, όπως ο κυψελιδικός χώρος, οι αεραγωγοί ή το θωρακικό τοίχωμα. Ένα σύνολο εξαρτημένων (πίεση, όγκος, ροή, επιτάχυνση ροής) και μη εξαρτώμενων μεταβλητών (διατασιμότητα,

αντίσταση) μπορεί να εφαρμοστεί σε καθένα από αυτά τα μέρη για να περιγράψει τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του μοντέλου υπό διάφορες συνθήκες⁸.

Οι Bates και συνεργάτες, το 1985, πρότειναν το ιξωδοελαστικό μοντέλο δύο διαμερισμάτων, με βάση μελέτες του Mount⁹. Οι μηχανικές ιδιότητες των ιστών όμως αντιπροσωπεύονται πλέον από 3 στοιχεία: α) την αντίσταση (R_1) και δύο ελατήρια (E_1, E_2). Τα 3 στοιχεία – R_1 , E_1 και E_2 – μαζί αποτελούν αυτό που είναι γνωστό ως σώμα του Kelvin. Η σκληρότητα του ελατηρίου E_1 αντιπροσωπεύει τη στατική ελαστική συμπεριφορά του πνεύμονα, και ο συνδυασμός εν σειρά των R_1 και E_2 (που μαζί αποτελούν ένα σώμα Maxwell) αναπαριστούν την ιξωδοελαστική του συμπεριφορά. Αυτό είναι διαφορετικό από το μοντέλο του ενιαίου διαμερίσματος που προτάθηκε από τον Otis¹⁰ το 1956, η οποία δεν λαμβάνει υπόψη τη βραδύτερη πτώση πίεσης που παρατηρείται μετά από απόφραξη του αεραγωγού στο τέλος της εισπνοής, όπως περιγράφεται στην εικόνα 3Α.



Εικόνα 3Α.

Ανατομική και ιξωδοελαστική αναπαράσταση. (Α) Γραμμικό μοντέλο ενός διαμερίσματος (*single compartment*) πνευμόνων. (Β) Μοντέλο πνεύμονα με δύο διαμερίσματα και 2 βαθμούς ελευθερίας.

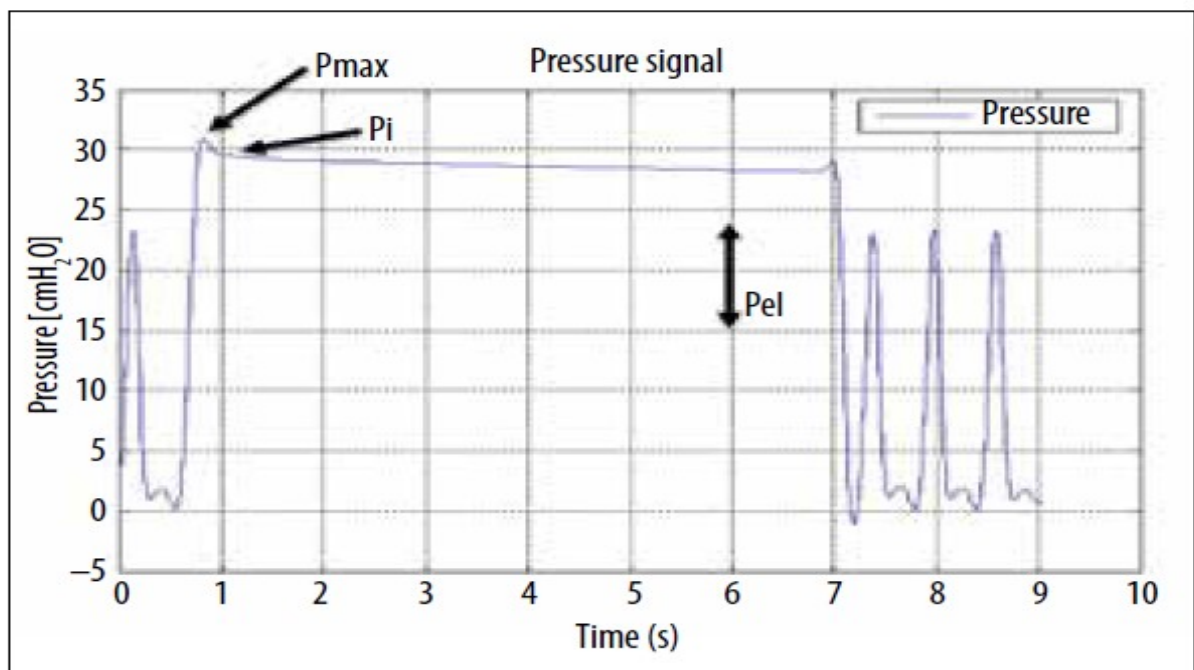
Στις αρχές του 20ου αιώνα, ο Rohrer ανέλυσε την επιρροή των ελαστικών, ωμικών και αδρανών στοιχείων για τη μελέτη του φυσικού φαινομένου που εμπλέκεται στη μηχανική κίνηση του αναπνευστικού συστήματος¹¹. Η εξίσωση της κίνησης (Εξίσωση 1) είναι το άθροισμα της ελαστικής πίεσης (P_{el}) σε σχέση με τον όγκο (V), των ωμικών πιέσεων (P_{res}) σε σχέση με τη ροή αέρα στους αεραγωγούς και της αδρανειακής πίεσης (P_{in}) σε σχέση με τη χρονική παράγωγο της ροής (επιτάχυνση) όταν η ήρεμη αναπνοή ξεκινά και πραγματοποιείται πάνω από τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC). Σε αυτές προστίθεται στο τέλος η υπολειμματική εκπνευστική πίεση (P_0). Αυτό αποτελεί το μονοδιαμερισματικό γραμμικό

μοντέλο στο οποίο η P_{mo} είναι η πίεση ανοίγματος του αεραγωγού, R είναι η αντίσταση, E είναι η ελαστικότητα, I_n είναι η αδράνεια του συστήματος, V' είναι η ροή και V'' είναι η παράγωγος χρόνου της ροής.

$$P_{mo} = R \cdot V' + E \times V' + I_n \times V'' + P_o \quad \text{Εξ. (A1)}$$

Οι Bates και συνεργάτες περιέγραψαν επίσης την μέθοδο της τελοεισπνευστικής παύσης σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. Η αναπνευστική μηχανική αξιολογείται από τις ιζωδοελαστικές ιδιότητες οι, οποίες αναλύονται χρησιμοποιώντας παραμέτρους (σήματα ροής και πίεσης) που λαμβάνονται από τον αναπνευστήρα. Με βάση την εικόνα 4, κατά την τελοεισπνευστική παύση παρατηρείται μία ξαφνική πτώση της τραχειακής πίεσης από τη μέγιστη τιμή (P_{max}) σε ένα σημείο καμπής (P_i) στο οποίο η πτώση της πίεσης επιβραδύνεται και φτάνει σε ένα οροπέδιο. Αυτή η φάση-οροπέδιο ($P_{plateau}$) αντιστοιχεί στην ελαστική πίεση ανάκρουσης των πνευμόνων (P_{el}). Η διαφορά πίεσης ($\Delta P_1 = P_{max} - P_i$),

χαρακτηρίζει την πίεση που διαχέεται λόγω των ωμικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος ενώ η ΔP_2 ($\Delta P_2 = P_i - P_{\text{plateau}}$) αντανακλά τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες των ιστών των πνευμόνων, μαζί με μια μικρή συνεισφορά από το φαινόμενο της 'αιώρας' (penteluft), το οποίο επιτείνεται ειδικά σε παθολογικές καταστάσεις όπως η απόφραξη αεραγωγών (ΧΑΠ-άσθμα).



Εικόνα 4Α.

Καμπύλη τραχειακής πίεσης σε σχέση με το χρόνο – Τελοεισπνευστική απόφραξη αεραγωγών

Η στατική ελαστικότητα (E_{st}) και η δυναμική ελαστικότητα (E_{dyn}) μπορούν στη συνέχεια να υπολογιστούν διαιρώντας το P_{el} και το P_i , αντίστοιχα, με τον tidal volume.

$$\Delta P_1 = P_{max} - P_i \quad E_{static} = P_{el}/VC$$

$$\Delta P_2 = P_i - P_{el} \quad E_{dyn} = P_i/VC$$

$$\Delta P_{tot} = \Delta P_1 + \Delta P_2 \quad DE = E_{dyn} - E_{st} \quad \text{Εξ. (A2)}$$

Το 1963 οι Campbell και Brown περιέγραψαν το ηλεκτρικό ανάλογο του αναπνευστικού συστήματος¹². Στην προσέγγιση αυτή οι παράμετροι του μαθηματικού μοντέλου μετατρέπονται σε ηλεκτρικά ανάλογα όπως:

$$\text{Τάση (volt)} = \text{Πίεση (cm H}_2\text{O)}$$

$$\text{Τρέχουσα ροή (amp)} = \text{Ροή αερίου (L/sec)}$$

$$\text{Ηλεκτρική αντίσταση} = \text{Ανθεκτικότητα αεραγωγών και ιστών-}$$

$$\text{(ohms) (cm H}_2\text{O sec/L)}$$

$$\text{Ποσότητα (coulombs)} = \text{Όγκος (L)}$$

$$\text{Χωρητικότητα (farads)} = \text{Διατασιμότητα. (L/cm H}_2\text{O)}.$$

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι ότι λαμβάνεται υπόψιν η σημασία της χρονικής σταθεράς του αναπνευστικού ($\tau = R \times C$) (αντίσταση αεραγωγών x ολική διατασιμότητα). Το ηλεκτρικό ανάλογο που περιγράφεται όχι μόνο κάνει χρήση χρονικών σταθερών, αλλά χρησιμοποιεί μία εξαιρετικά χρήσιμη έννοια, τον 'πολλαπλασιαστή χρονικής κλίμακας' (time scale multiplier), δηλαδή ο χρόνος κατά τον οποίο ένα γεγονός λαμβάνει χώρα στο αναλογικό μοντέλο δεν χρειάζεται να είναι το ίδιο όπως στο πραγματικό πνευματικό σύστημα και έτσι μπορεί να διευκολυνθεί η μέτρηση. Επίσης η διάταξη των επιμέρους εξαρτημάτων του μαθηματικού-πνευματικού μοντέλου αναδιατάσσονται εν σειρά ή παραλλήλως και με διευκόλυνση στην σχηματική απεικόνιση αλλά και στην εφαρμογή ηλεκτρικών εξισώσεων για τον υπολογισμό των παραμέτρων της αντίστασης και της ελαστικότητας. Με την ανακατανομή επίσης των ηλεκτρικών κυκλωμάτων υλοποιούνται πιο πολύπλοκα συστήματα όπως φαίνεται στην εικόνα 5A.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ – ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟΓΡΑΦΙΑ.

Η σωματική πληθυσμογραφία είναι μια καθιερωμένη τεχνική για τον προσδιορισμό της πνευμονικής λειτουργίας. Η μέθοδος ανάγεται στις ιδέες που αναπτύχθηκαν και περιγράφονται από τους Bert (1878), Gad (1881) και Pflüger (1882) και υλοποιήθηκε τεχνικά, ως ένα κουτί σταθερού όγκου, από τη δεκαετία του 1950, ειδικά από τους DuBois, Matthys και Ulmer¹³. Στη συνέχεια, η τεχνική βελτιώνεται συνεχώς για να φτάσει στο τρέχον επίπεδο πολυπλοκότητας που χρησιμοποιεί εκτενώς τη σύγχρονη ηλεκτρονική επεξεργασία δεδομένων. Λόγω αυτής της μακράς παράδοσης, έχει συσσωρευτεί λεπτομερής γνώση σχετικά με τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται, οι διαδικασίες μέτρησης είναι πιο στανταρισμένες και οι αισθητήρες πιο ευαίσθητοι και ακριβείς.

Με τη σωματική πληθυσμογραφία μπορεί να γίνει μέτρηση της αντίστασης των αεραγωγών (Raw), της ειδικής αντίστασης (sRaw) και της συνολικής και ειδικής αγωγιμότητας (Gaw και sGaw)¹⁴.



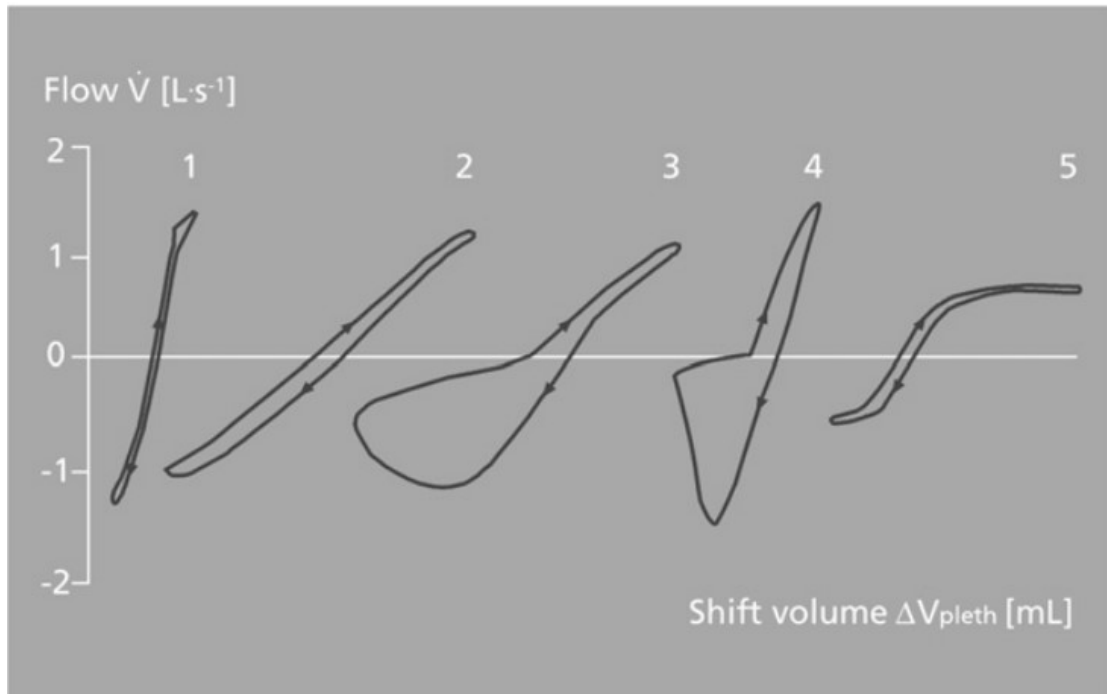
Εικόνα 6Α.

*Σωματική πληθυσμογραφία
με χρήση κουτιού 'body-box'.*

Η αρχή της μέτρησης του πληθυσμογράφου βασίζεται στην ανίχνευση αλλαγών είτε στην πίεση του κουτιού είτε στην πίεση του στόματος με την ροή υπό καθορισμένες συνθήκες αναπνοής. Αυτά τα σήματα αξιολογούνται προκειμένου να προσδιοριστούν οι στατικοί όγκοι πνευμόνων και η αντίσταση ροής ανώτερων αεραγωγών. Η αντίσταση των αεραγωγών (R_{aw}) είναι η

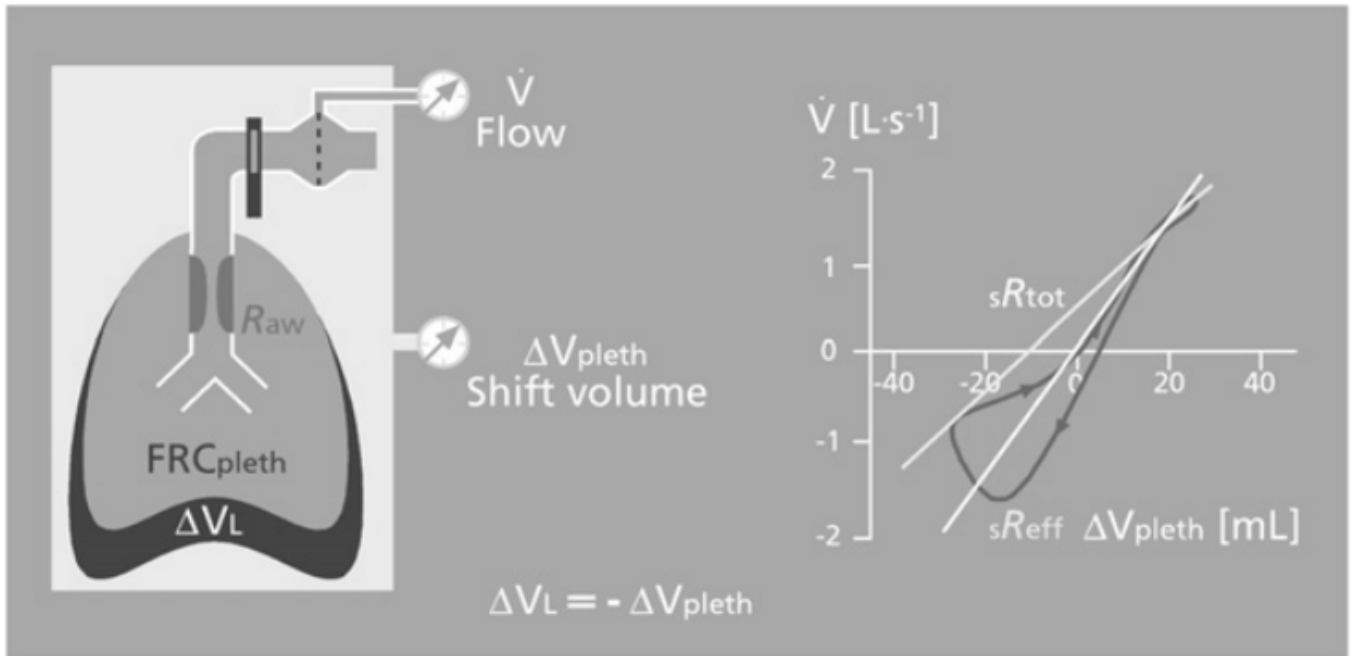
αναλογία μεταξύ της διαφοράς κυψελιδικής και στοματικής πίεσης (το τελευταίο είναι ουσιαστικά σταθερό κατά την ανεμπόδιστη αναπνοή) και ο ρυθμός ροής που προσδιορίζεται στο στόμα. Ένας εκ των στόχων της σωματογραφικής πληθυσμογραφίας είναι η αξιολόγηση της αντίστασης των αεραγωγών, αλλά είναι πολύ σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε αυτό που καταγράφεται είναι η ειδική αντίσταση αεραγωγών (sRaw).

Η αναλογία του όγκου μετατόπισης (shift volume) κατά την μανούβρα απόφραξης αεραγωγού, ή ισοδύναμα της πίεσης του κιβωτίου, προς την ταχύτητα ροής, εκφρασμένη σε κατάλληλες μονάδες, ονομάζεται «ειδική αντίσταση αεραγωγών, sRaw». Εάν η ροή αέρα απεικονιστεί σε καρτεσιανό επίπεδο στον κατακόρυφο άξονα έναντι του shift volume στον οριζόντιο άξονα (Εικ. 7A), λαμβάνονται κλειστές καμπύλες. Η κλίση αυτών των 'βρόχων αναπνοής' (respiratory loops) αντιπροσωπεύει την ειδική αντίσταση αεραγωγών. Σε υγιή άτομα οι καμπύλες είναι περίπου ευθείες γραμμές, ενώ σε ασθενείς με αναπνευστικές παθήσεις μπορούν να αναγνωριστούν διαφορετικά μοτίβα που μεταφέρουν πληροφορίες για τη συγκεκριμένη διαταραχή και βοηθούν στη διαφορική διάγνωση (Εικ. 8A).



Εικόνα 7Α.

Σχηματική αναπαράσταση βρόχων (loops) σε φυσιολογικό εθελοντή (1), ασθενή με αυξημένη αντίσταση αεραγωγών (2), ασθενή με χρόνια απόφραξη ροής αέρα (3), ασθενή με παχυσαρκία ή διαφραγματική παράλυση (4) και ένα άτομο με απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών (5).



Εικόνα 8Α.

Βρόχος (loop) ειδικής αντίστασης αεραγωγών (sR_{aw}). Ρυθμός ροής V' έναντι μετατόπισης όγκου DV_{pleth} σε έναν ασθενή με απόφραξη της ροής του αέρα.

Οι λευκές γραμμές δείχνουν τις κλίσεις των καμπυλών και αντιπροσωπεύουν δύο διαφορετικούς τύπους αξιολόγησης: συνολική sR_{aw} (sR_{tot}) και effective sR_{aw} (sR_{eff}).

ΤΑΛΑΝΤΩΣΙΜΕΤΡΙΑ ΩΣ ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΗΡΕΜΗ ΑΝΑΠΝΟΗ.

Οι συμβατικές μέθοδοι ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας παρέχουν μετρήσεις που απαιτούν συγκεκριμένες μανούβρες αναπνοής κατά την εξέταση από τον εξεταζόμενο. Αντίθετα, η τεχνική εξαναγκασμένης ταλάντωσης (Forced Oscillation Technique, FOT) καθορίζει τη μηχανική της αναπνοής με την υπέρθεση μικρών εξωτερικών σημάτων πίεσης στην αυθόρμητη αναπνοή του ατόμου¹⁵.

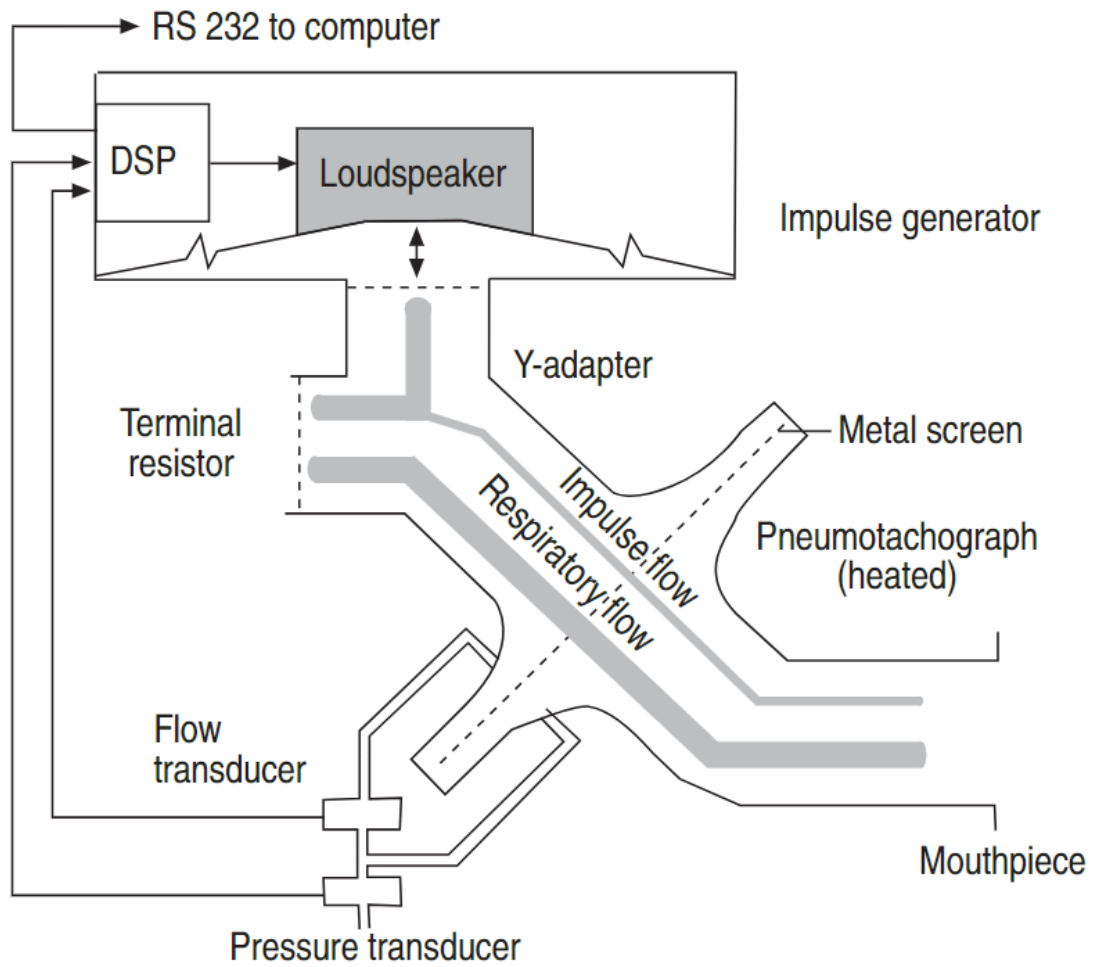
Το FOT χρησιμοποιεί τα σήματα εξωτερικής εφαρμοζόμενης πίεσης και τις προκύπτουσες ροές που παράγουν στο αναπνευστικό σύστημα για τον προσδιορισμό των μηχανικών παραμέτρων του πνεύμονα. Αυτές οι σχέσεις πίεσης-ροής διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από το φυσικό πρότυπο των μεμονωμένων αναπνευστικών ροών, έτσι ώστε τα μετρούμενα αποτελέσματα FOT να είναι, ως επί το πλείστον, ανεξάρτητα από το υποκείμενο αναπνευστικό μοτίβο. Επομένως, η ταλαντωσιμετρία ελαχιστοποιεί τις απαιτήσεις του ασθενούς και απαιτεί μόνο παθητική συνεργασία του εξεταζόμενου: διατήρηση αεροστεγούς σφράγισης των χειλιών γύρω από ένα επιστόμιο και κανονική αναπνοή μέσω του συστήματος μέτρησης με ένα κλιπ μύτης που αποφράσσει τη μύτη¹⁶.

Η κεφαλή μέτρησης του Impulse Oscillometry System (IOS) (εικ. 9A) είναι σχεδιασμένη για τον προσδιορισμό της σύνθετης εμπέδισης του αναπνευστικού. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα του IOS είναι η παραγωγή επαναλαμβανόμενων απεριοδικών σημάτων πίεσης σε σχήμα παλμού εναλλασσόμενης κατεύθυνσης με τη χρήση ενός 'μεγαφώνου' (loudspeaker) κινητής μεμβράνης. Η ροή μετριέται από έναν πνευμοταχογράφο θερμαινόμενης οθόνης τύπου Lilly με αντίσταση 35-40 Pas/L⁻¹. Η εγγύς πλευρά του πνευμοταχογράφου συνδέεται με έναν μετατροπέα πίεσης.

Τα κανάλια ροής και πίεσης περιέχουν τόσο τη ροή και την πίεση του υποκείμενου αναπνευστικού συστήματος, όσο και τα υπερτιθέμενα σήματα εξαναγκασμένης ταλάντωσης. Εξ ορισμού, η εμπέδιση είναι η συνάρτηση μεταφοράς ή ο λόγος της αποτελεσματικής πίεσης (Prs) και της ροής (V'), που προέρχονται από τις υπερτιθέμενες εξαναγκασμένες ταλαντώσεις (εικ.10A).

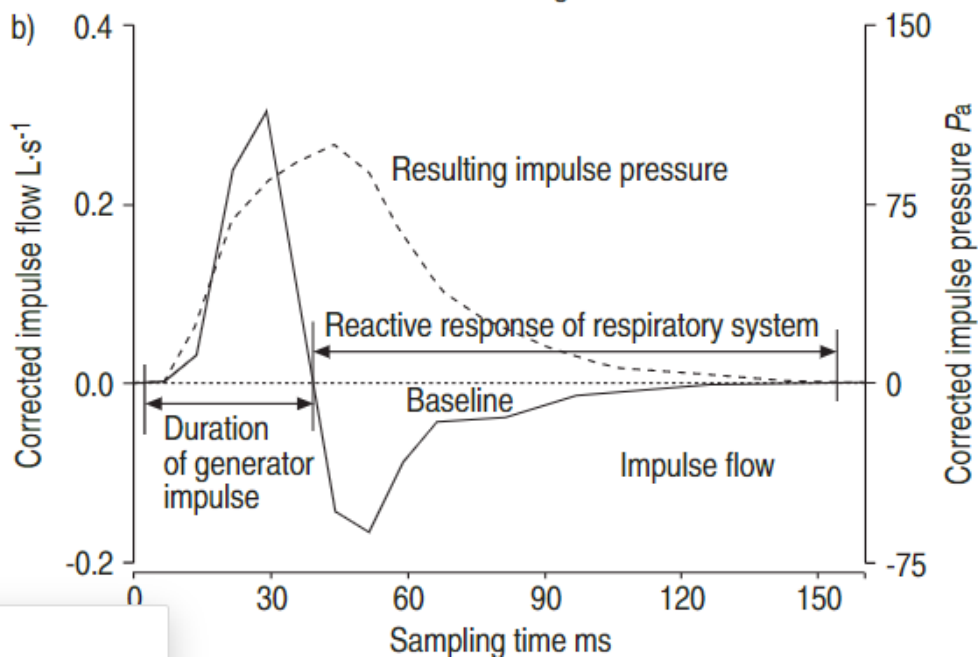
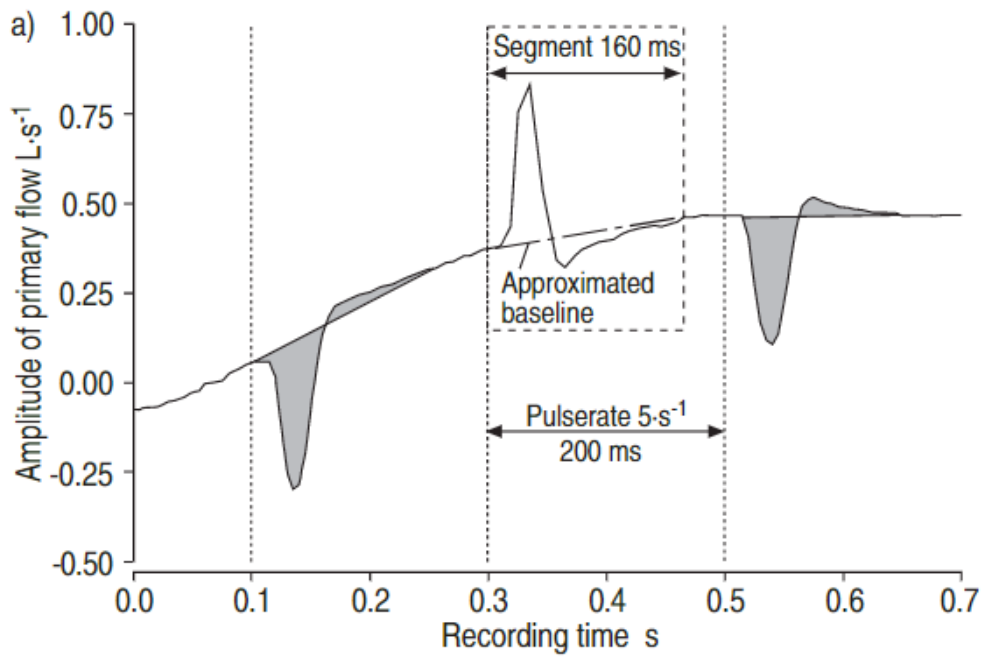
Η γενική εξίσωση που δίνει την αντίσταση εισόδου (πίεσης) πολλαπλών συχνοτήτων και αντιστοιχεί στην εμπέδιση του αναπνευστικού συστήματος είναι:

$$Z_{rs}(f) = Prs(f) / V'_{rs}(f) \quad 0 < f < f_{max} \quad \text{Εξ. (A3)}$$



Εικόνα 9Α.

Σχηματικό διάγραμμα του συστήματος παλμικής μέτρησης-κεφαλή και σύνδεσμος.



Εικόνα 10Α.

Καταγραφή ροής. Σημειώνεται ότι ροή περιλαμβάνει την εκπνευστική αναπνευστική ροή του ασθενούς με υπερτιθέμενους παλμούς "ροής μεγαφώνου".

Οι μέθοδοι ταλάντωσης πολλαπλών συχνοτήτων, όπως ο ψευδοτυχαίος θόρυβος ή η ταλάντωση παλμών παρέχουν μέτρα των αναπνευστικών μηχανικών ιδιοτήτων σε σχέση με τη Z_{rs} , ως συνάρτηση της συχνότητας (f) των κυμάτων πίεσης του μεγάφωνου, επιτρέποντας την αναγνώριση χαρακτηριστικών αναπνευστικών αποκρίσεων σε διαφορετικές συχνότητες ταλάντωσης¹⁷.

Το R_{rs} περιγράφεται με μηχανικούς όρους από τα λεγόμενα «πραγματικά» και «φανταστικά» συστατικά. Στην ιατρική χρήση, οι προτιμώμενοι όροι είναι αντίσταση (R_{rs}) και ανάδραση (impedance - X_{rs}), αντίστοιχα.

$$Z_{rs}(f) = R_{rs}(f) + X_{rs}(f) \quad f < 0 < f_{max} \quad \text{Εξ. (A4)}$$

Όταν εμφανίζεται απόφραξη εγγύς (κεντρικού) ή περιφερικού (περιφερικού) αεραγωγού, το R_{rs} αυξάνεται πάνω από τις φυσιολογικές τιμές. Στην απόφραξη των απομακρυσμένων αεραγωγών, το R_{rs} είναι υψηλότερο σε χαμηλές συχνότητες ταλάντωσης και πέφτει σε αυξανόμενη συχνότητα. Αυτή η αρνητική εξάρτηση από τη συχνότητα του R_{rs} εξηγείται από την ανακατανομή της ενδοπνευμονικής ροής αερίου λόγω είτε περιφερικής ανομοιογένειας αερισμού (π.χ. εμφύσημα), είτε σε αλλαγές στις περιφερικές ελαστικές ιδιότητες του αναπνευστικού (π.χ. ίνωση)

Το αναδραστικό συστατικό της αναπνευστικής σύνθετης αντίστασης, X_{rs} , ενσωματώνει τις αδρανειακές δυνάμεις μάζας της κινούμενης στήλης αέρα στους αγώγιμους αεραγωγούς, που εκφράζονται στην με τη συνιστώσα (I) και τις ελαστικές ιδιότητες της περιφέρειας του πνεύμονα, που εκφράζονται με τον όρο χωρητικότητα (Ca)¹⁸

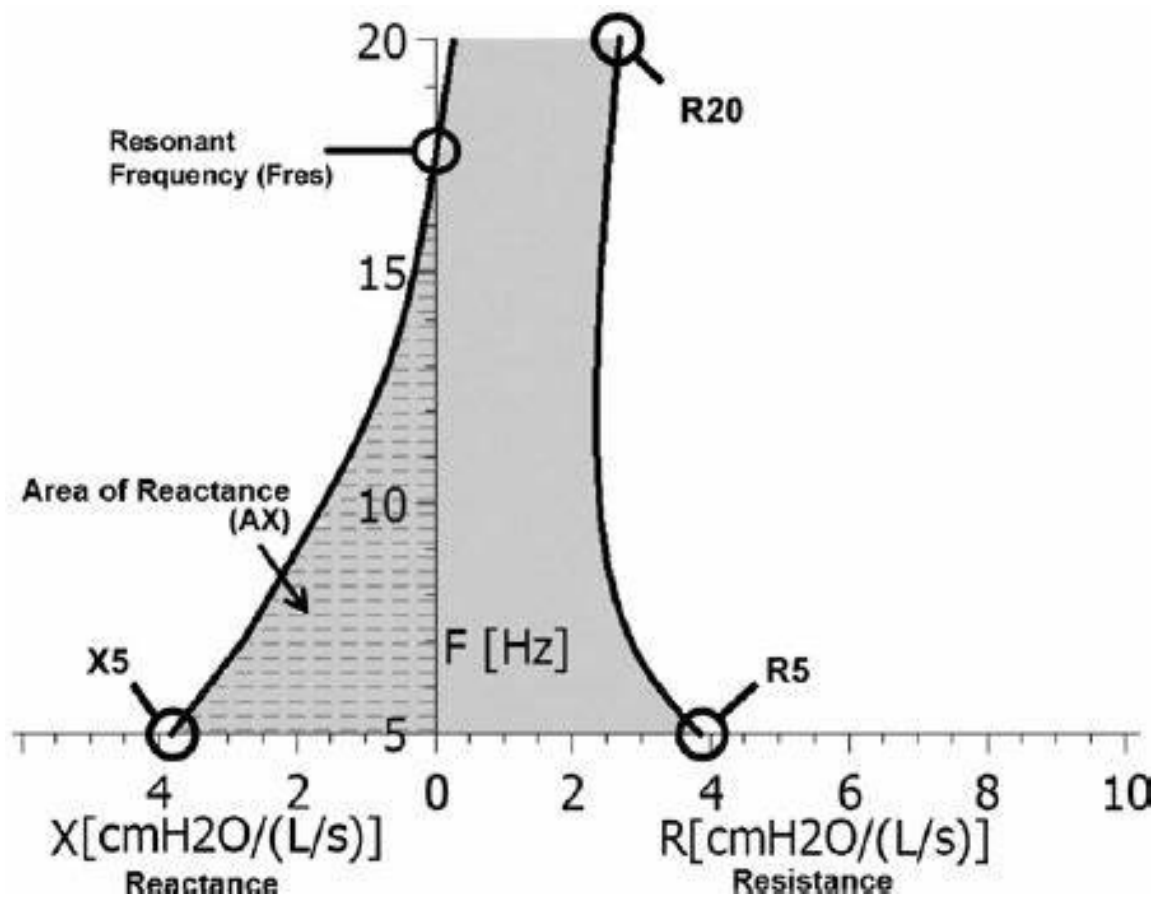
$$X_{rs}(f) = \omega l - 1/(\omega C_a) \quad f < 0 < f_{max} \quad \text{Εξ. (A5)}$$

Το πιο σημαντικό, στην ιατρική, τονίζεται ότι ο όρος Ca δεν είναι ταυτόσημο με τη διατασιμότητα. Το στοιχείο του X_{rs} που σχετίζεται με το Ca ορίζεται με αρνητικό πρόσημο και είναι πιο εμφανές στις χαμηλές συχνότητες. Αντίθετα, το στοιχείο X_{rs} που σχετίζεται με την αδράνεια είναι πάντα θετικό σε πρόσημο και κυριαρχεί σε υψηλότερες συχνότητες.

Το χαμηλής συχνότητας X_{rs} εκφράζει ουσιαστικά την ικανότητα της αναπνευστικής οδού να αποθηκεύει δυναμική ενέργεια, κυρίως στην περιφέρεια των πνευμόνων. Αυτό γίνεται εμφανές στην καμπύλη X_{rs} προς την συχνότητα στο σημείο όπου τέμνει το μηδέν στον άξονα x και το σημείο αυτό ορίζεται ως resonant frequency (f_{res}). Επίσης η επιφάνεια τριγώνου που ορίζεται από τους άξονες χ, ψ και την καμπύλη X_{rs} όταν οι τιμές είναι αρνητικές ορίζεται ως AX (area of reactance). Και στην ίνωση και στο

εμφύσημα αυτή η ικανότητα αποθήκευσης δυναμικής ενέργειας μειώνεται: στην ίνωση λόγω της ελαστικότητας του πνεύμονα και στο εμφύσημα λόγω υπερδιάτασης και απώλειας ελαστικής πίεσης επαναφοράς των πνευμόνων.

Η χωρητική ανάδραση (capacitive reactance) στα 5 Hz (X_{rs5}) εμφανίζει ολοένα και πιο αρνητικές τιμές είτε σε περιορισμό είτε σε υπερδιάταση. Έτσι, το X_{rs5} χαρακτηρίζει την περιφέρεια του πνεύμονα, αλλά δεν είναι ειδικό ως προς τον τύπο του περιορισμού. Απαιτούνται πρόσθετες πληροφορίες για τη διαφοροποίηση της περιφερικής απόφραξης από τον περιορισμό. Αυτό δεν είναι συνήθως προβληματικό στην κλινική πρακτική¹⁹.



Εικόνα 11Α.

Καμπύλες ανάδρασης X_{rs} και αντιστάσεων R_{rs} του αναπνευστικού σε σχέση με την συχνότητα των παλμών. Σημειώνονται η *resonant frequency* και η *area of reactance AX*.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας (PFTs) είναι ανεκτίμητες στη διάγνωση της νόσου, την εκτίμηση της σοβαρότητας και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Αν και η σπιρομέτρηση είναι άμεσα διαθέσιμη και εκτελείται τακτικά, τα αποτελέσματά της παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα, συχνά ανάλογα με τη συνεργασία των ασθενών. Επιπλέον, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου, νευρομυϊκές διαταραχές ή γνωσιακά ελλείματα συνήθως δεν μπορούν να πραγματοποιήσουν τις δοκιμασίες.

Η μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος κατά την ήρεμη αναπνοή, συμπεριλαμβανομένης της ολικής αναπνευστικής αντίστασης (R_{tot}), έχει προταθεί ως εναλλακτική λύση στους παραπάνω πληθυσμούς και μπορεί να είναι χρήσιμη. Υπάρχουν διάφοροι αβίαστοι τρόποι, με τους πιο δημοφιλείς να είναι η πληθυσμογραφία σώματος, η τεχνική πλήρους απόφραξης (R_{oc}) και το σύστημα παλμικής ταλαντωσιμετρίας (IOS).

Επί του παρόντος, η εικόνα των αναπνευστικών αντιστάσεων του αναπνευστικού στην καθημερινή κλινική πρακτική παρέχεται με τη μέθοδο της πληθυσμογραφίας²⁰. Ωστόσο, αντανakλά μόνο την αντίσταση των

αεραγωγών (Raw) και απαιτεί συγκεκριμένους αναπνευστικούς ελιγμούς που εκτελούνται από τον ασθενή²¹. Η τεχνική ολικής απόφραξης ροής στο στόμα για τη μέτρηση του R occlusion βασίζεται σε ολική απόφραξη της εκπνευστικής ροής του ασθενούς²². Παρά το γεγονός ότι δεν απαιτεί συνεργασία του εξεταζόμενου, η αναγνώριση της απόφραξης από τον ασθενή μπορεί να αλλάξει τη νευρομυϊκή κατάσταση του αναπνευστικού και, ως εκ τούτου, να επηρεάσει τα αποτελέσματα. Επιπλέον, το Roc αποτυγχάνει να διαφοροποιήσει διάφορες παθολογίες και δεν έχει χρησιμοποιηθεί για διαχωρισμό της εισπνευστικής και εκπνευστικής αντίστασης.

Η πιο συχνά εφαρμοζόμενη δοκιμή που μπορεί να μετρήσει την αντίσταση και την ανάδραση των αεραγωγών, που απαιτεί μόνο παθητική συνεργασία με τον ασθενή, είναι η τεχνική της ταλαντωσιμετρίας (IOS)²³. Το κύριο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η έλλειψη τυποποιημένων φυσιολογικών τιμών και ειδικότητας και η αδυναμία ακριβούς διαφοροποίησης μεταξύ των κύριων τύπων λειτουργικής αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Εξ όσων γνωρίζουν οι συγγραφείς, υπάρχει επί του παρόντος σπανιότητα μεθόδων που εξετάζουν τη λειτουργία των πνευμόνων και ιδιαίτερα την αναπνευστική μηχανική υπό συνθήκες αναπνοής σε ηρεμία²⁴.

Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο την ανάπτυξη ενός νέου μοντέλου για τη μέτρηση της συνολικής αναπνευστικής αντίστασης κατά την ήρεμη αναπνοή και την περιγραφή του θεωρητικού υποβάθρου και των μαθηματικών εξισώσεων του μοντέλου. Επιπλέον, η μελέτη είχε ως στόχο να εξετάσει τη δυνατότητα διαφοροποίησης μεταξύ αποφρακτικής και περιοριστικής αναπνευστικής δυσλειτουργίας και να επικυρώσει τη διαδικασία.

ΜΕΡΟΣ 2^ο

ΜΕΡΟΣ 2^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΑΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΩΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΗΡΕΜΗ ΑΝΑΠΝΟΗ

Η μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος κατά την ήρεμη αναπνοή βασίζεται κυρίως στην εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού. Αυτή περιλαμβάνει τις γραμμικές σχέσεις πίεσης-όγκου και την αρμονική προσέγγιση μεταβολής της ροής κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Η εξίσωση αυτή γνωστή ως εξίσωση του Rohrer (1915) εκφράζει τη μεταβολή της σχέσης ανάμεσα στην πίεση (P), τον όγκο (V) , τη ροή (V') και την επιτάχυνση της ροής (V'') με σταθερούς συντελεστές την ελαστικότητα (E), τις αντιστάσεις (R), και τον συντελεστή αδράνειας²⁵ (I):

$$P = EV + RV' + IV'' \quad \text{Εξ. (B1)}$$

Ένα βασικό μειονέκτημα της εξίσωσης ιδιαίτερα όταν ο συντελεστής αδράνειας θεωρείται μηδενικός κατά την ήρεμη αναπνοή, είναι ότι δεν λαμβάνει υπόψη την επίδραση της συχνότητας του αναπνευστικού κύκλου στην μηχανική του αναπνευστικού.

Στην γραμμική σχέση πίεσης όγκου στηρίζεται η γνωστή εξίσωση σχέσης της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στις κυψελίδες αποτυγχάνοντας παρόλα αυτά να συμπεριλάβει το κομμάτι της επιτάχυνσης του όγκου και του συντελεστή αδράνειας παρότι αναλύεται η περιοδικότητα του φαινομένου και περιλαμβάνεται σε αυτή, εμμέσως, η συχνότητα αναπνοής (T_i/T_{tot}):

$$P_{A}CO_2: \frac{K \times V_{I}CO_2}{\left(\frac{V_t}{T_i}\right) \times \left(\frac{T_i}{T_{tot}}\right) \times \left(1 - \frac{V_d}{V_t}\right)} \quad \text{Εξ. (B2)}$$

Στην ανωτέρω εξίσωση η ροή θεωρείται σταθερή με αποτέλεσμα η επιτάχυνση της ροής να λαμβάνει αδύνατες τιμές.

Από την άλλη πλευρά στην αρμονική θεώρηση της μεταβολής όγκου, πίεσης και ροής παρότι οι γραφικές παραστάσεις ομοιάζουν με τα πραγματικά δεδομένα ήρεμης αναπνοής σε εθελοντές, όπως θα δείξουμε μετέπειτα, παραλείπεται η μελέτη της επιτάχυνσης και της αδράνειας, καθώς και οι επιδράσεις της συχνότητας στην αναπνευστική μηχανική. Τέτοια μοντέλα χρησιμοποιούνται ευρέως στην μελέτη αναπνευστικού στον αναπνευστήρα αν και στις προσεγγίσεις αυτές οι τιμές όγκου μεταβάλλονται γύρω από μία τιμή περίπου στο ήμισυ του αναπνεόμενου

όγκου ($Vt/2$), και έτσι το άνυσμα του λαμβάνει αρνητικές τιμές στο πρώτο ήμισυ της εισπνοής και στο δεύτερο ήμισυ της εκπνοής.

Η συμπλήρωση των κλασικών προσεγγίσεων που προαναφέρθηκαν με μία αρμονική διανυσματική θεώρηση της αυτόματης αναπνοής που συνδυάζει την περιοδικότητα της αναπνευστικής κίνησης, τη μεταβλητότητα του όγκου, της ροής και της επιτάχυνσης καθώς και τη μελέτη της αδράνειας είναι σημαντική²⁶. Σε μία τέτοια προσέγγιση στηρίζονται και οι νεότερες τεχνικές της ταλαντωσιμετρίας καθώς και νεότερα ηλεκτρικά μοντέλα-ισοδύναμα περιγραφής της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την ήρεμη αναπνοή.

Η εξίσωση του αναπνευστικού συστήματος συσχετίζει τις ενδογενείς (ανεξάρτητες) μεταβλητές του αναπνευστικού συστήματος (ελαστικότητα, αντιστάσεις, συντελεστής αδράνειας) με τις ενεργειακές απαιτήσεις που αυτές διαμορφώνουν προκειμένου να επιτευχθεί το έργο της αναπνοής. Η κίνηση αυτή περιγράφεται με μεταβολές των εξαρτημένων μεταβλητών, δηλαδή του όγκου, της ροής και της επιτάχυνσης (Εξ.Β1). Η πίεση που απαιτείται για να υπάρξει κίνηση του αναπνευστικού συστήματος αναλύεται σε τρεις συνιστώσες²⁷:

- 1) Την ελαστική πίεση επαναφοράς ($P_{el}=EV$)

- 2) Πίεση που απαιτείται -ή αλλιώς ενέργεια που δαπανάται ως θερμική- για την υπερνίκηση των αντιστάσεων ($P_{res}=RV'$)
- 3) Πίεση των δυνάμεων αδράνειας του αναπνευστικού -αντίσταση στην μεταβολή κατεύθυνσης των κινούμενων μερών συμπεριλαμβανομένου της στήλης αέρα- ($P_{in}=IV''$)

Κατά την ήρεμη εισπνοή η πίεση που πρέπει να αναπτυχθεί από το διάφραγμα ($P_{mus} = P_{drive}$) πρέπει να υπερνικήσει την ελαστική πίεση επαναφοράς, όσο και τις αντιστάσεις και την αδράνεια του συστήματος προκειμένου να υπάρξει ροή κα μετακίνηση της στήλης όγκου αέρα. Επομένως η εξίσωση (B1) γράφεται ως:

$$P_{drive}=P_{mus} = E_{rs}V+R_{rs}V'+I_{rs}V'' \quad \text{Εξ. (B3)}$$

Όπου E_{rs} , R_{rs} και I_{rs} οι συντελεστές ελαστικότητας, αντιστάσεων και αδράνειας όλου του αναπνευστικού συστήματος (r_s : respiratory system), δηλαδή θωρακικό τοίχωμα, παρέγχυμα, αεραγωγοί.

Κατά την ήρεμη εκπνοή δεν απαιτείται επιπρόσθετη ενεργειακή προσφορά και η κίνηση του συστήματος επιτελείται με κινητήρια ενέργεια αυτή που

είναι ως αποθηκευμένη (δυναμική) στην ελαστικότητα επαναφοράς του συστήματος. Επομένως η P_{drive} κατά την εκπνοή είναι ίση με την P_{el} .

$$P_{drive}=P_{el} = E_{rs}V = - R_{rs}V' + I_{rs}V'' \quad \text{Εξ. (B4)}$$

Κλασσικά η πίεση αδράνειας ($I_{rs}V''$) θεωρείται αμελητέα και δεν λαμβάνεται υπόψιν στη μηχανική προσέγγιση της αναπνευστικής λειτουργίας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι συντελεστές E_{rs} και R_{rs} , με τιμές $8,4 \text{ cmH}_2\text{O/L}$ και $4 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$ αντίστοιχα είναι πολύ μεγαλύτερες από τον συντελεστή I_{rs} που υπολογίζεται $0,01 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}^2$ (κατά J.Mead και N.A.Bergman). Έτσι, παραδοσιακά η συνιστώσα της πίεσης αδράνειας απαλείφεται από την εξίσωση αναπνευστικού συστήματος, η οποία παίρνει την μορφή

$$P_{app} = 1/C_{rs} \times V + R_{rs} \times V' \quad \text{Εξ. (B5)}$$

Η προαναφερθείσα προσέγγιση θα μπορούσε ωστόσο να τεθεί υπό αμφισβήτηση αν εξετασθεί η συσχέτιση του συντελεστή αδράνειας (I_{rs}) με τη συνολική μάζα του αναπνευστικού συστήματος. Η μονάδα μέτρησης του

Irs παίρνει την εξής μορφή: $\text{gr} \times \text{cm}^{-4}$ η οποία υποδηλώνει μία σαφή αναλογική σχέση μεταξύ του συντελεστή αδράνειας κα της μάζας (M) του αναπνευστικού συστήματος (η καλύτερα της μάζας των κινούμενων μερών του αναπνευστικού συστήματος), με συντελεστή αναλογίας του τετραγώνου της συνολικής επιφάνειας του αναπνευστικού συστήματος (S) εκφρασμένη σε τετραγωνικά εκατοστόμετρα (cm^2):

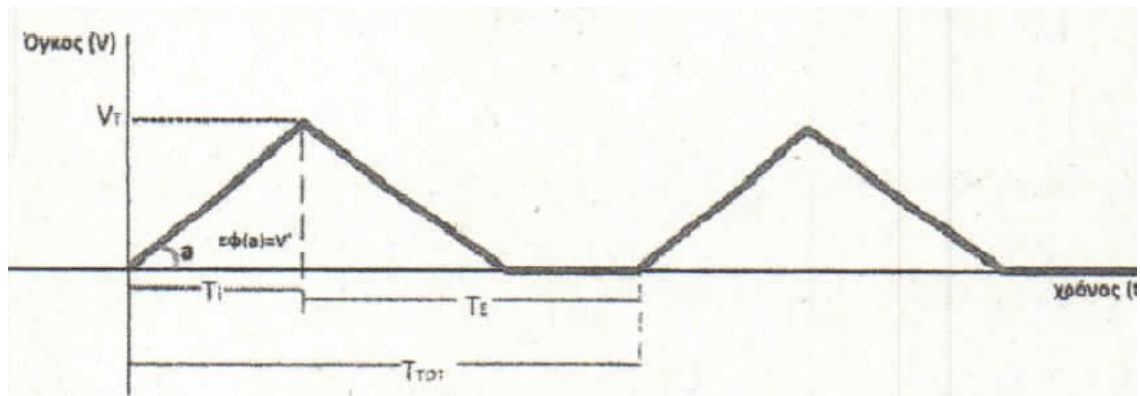
$$\text{Irs: } 1/S^2 \times M \text{ (gr} \times \text{cm}^{-4}\text{)}$$

Εξ. (B6)

Έτσι, αν ληφθεί υπόψιν η συνολική μάζα του αναπνευστικού συστήματος σε φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις (πνευμονικό οίδημα, παχυσαρκία), ο συντελεστής Irs αναμένεται να λάβει μεγάλες τιμές και να συντελεί περισσότερο στην διαμόρφωση μίας σημαντικής πίεσης αδράνειας.

Ένα σημείο αδυναμίας της εξίσωσης κίνησης του αναπνευστικού συστήματος είναι η έλλειψη στοιχείου περιοδικότητας της και αναπνευστικής συχνότητας. Η προσέγγιση αυτή αγνοεί παντελώς την προφανή συσχέτιση της αναπνευστικής συχνότητας με τη ροή και την επιτάχυνση. Την μόνη μέχρι σήμερα αδρή περιοδική προσέγγιση της

χρονικής μεταβολής του όγκου και της ροής κατά την αυτόματη αναπνοή αποτελεί η θεώρηση του Millic-Emilli που παρουσιάζεται στο σχήμα της εικόνας 1.



Εικόνα 1B.

Η μεταβολή του όγκου ως προς τον χρόνο θεωρείται γραμμική. Η κλίση της καμπύλης $[\epsilon\phi(\alpha)]$ δίνει την ροή ($V't$).

Στην ευρηματική αυτή θεώρηση, μια γραμμική μεταβολή του όγκου ως προς τον χρόνο συσχετίζεται με τον κυψελιδικό αερισμό (V_A') ενώ, ακόμη περισσότερο, η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα συναρτάται με τις παραμέτρους όγκου και χρόνου της ήρεμης αναπνοής.

Σύμφωνα με τη θεώρηση αυτή, ο κυψελιδικός αερισμός περιγράφεται από την εξίσωση:

$$V_A' = (V_T/T_i) \times (T_i/T_{tot}) \times (1 - V_D/V_T) \quad \text{Εξ. (B7)}$$

Είναι γνωστό ότι: $P_{ACO_2} = K \times (V_{CO_2}'/V_A')$

Οπότε, η σχέση της κυψελιδικής μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα με τις φυσιολογικές παραμέτρους όγκου και χρόνου της αυτόματης αναπνοής, περιγράφεται από την εξίσωση (2). Αυτή δηλώνει σαφώς ότι τα επίπεδα του κυψελιδικού διοξειδίου του άνθρακα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή ή σταθερή περίοδο του αναπνευστικού κύκλου, ουσιαστικά διαμορφώνονται από τρεις παραμέτρους της αυτόματης αναπνοής:

- Την μέση εισπνευστική ροή V_T/T_i
- Τον ενεργό χρόνο T_i/T_{tot}
- Το κλάσμα του όγκου του νεκρού χώρου προς τον αναπνεόμενο όγκο V_D/V_T .

Παρ' όλη την πληρότητα της παραπάνω θεώρησης, αυτή μπορεί να θεωρηθεί μαθηματικά αμφισβητήσιμη, καθότι θεωρώντας γραμμική τη μεταβολή του όγκου κατά τη διάρκεια των δύο

φάσεων, με μόνο δύο τιμές, ίσες και αντίθετες, ή την τιμή μηδέν κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Επίσης οι μεταβολές της ροής πραγματοποιούνται σε μηδενικό χρόνο μεταξύ των δύο φάσεων, γεγονός που εάν συνέβαινε, θα έπρεπε η επιτάχυνση να παίρνει άπειρη τιμή σε αυτές τις χρονικές στιγμές. Εάν αυτό ίσχυε, θα ήταν απαραίτητη άπειρη πίεση και άπειρο ποσό ενέργειας για την εκκίνηση ή και για τον τερματισμό κάθε εισπνοής/εκπνοής.

Κρίνεται σκόπιμο, ωστόσο, να τονιστεί ότι η προσέγγιση αυτή δεν είχε στόχο την μελέτη της μηχανικής του αναπνευστικού συστήματος, αλλά τη συσχέτιση του κυψελιδικού αερισμού με τα επίπεδα του PCO_2 όπως αυτή αναφέρθηκε πιο πάνω.

Η μεταβολή του όγκου (ΔV) και ο χρόνος (t) συνδέονται με μια συναρτησιακή σχέση, η οποία κατά προσέγγιση μπορεί να θεωρηθεί αρμονική, με εξαρτημένη μεταβλητή τον όγκο και ανεξάρτητη μεταβλητή τον χρόνο, δηλαδή $\Delta V = f(t)$. Είναι γνωστό ότι κάθε αρμονική συνάρτηση περιγράφεται μαθηματικά από ημιτονοειδής και συνημιτονοειδείς όρους και καθορίζεται από το πλάτος και τη φάση μεταβολής της εξαρτημένης μεταβλητής, η οποία εκφράζει τη συχνότητα του υπό εξέταση φαινομένου.

Κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, οι τιμές της μεταβολής του όγκου πάνω από την FRC ως προς τον χρόνο $[\Delta V(t)]$, οριοθετούνται από το πλάτος της διακύμανσης που αποτελεί τον V_T και την μηδενική μεταβολή που αντιστοιχεί στην FRC. Έτσι για κάθε στιγμιαία τιμή όγκου $V(t)$ ισχύει: $V(t) = FRC + \Delta V(t)$ με τιμές που κυμαίνονται από FRC ως $FRC + V_T$.

Η γωνιακή ταχύτητα μεταβολής του όγκου συμβολίζεται ως $\omega = 2\pi f$ όπου f η αναπνευστική συχνότητα. Για την τελευταία ισχύει $f = N/t$ όπου N ο αριθμός αναπνοών και t ο χρόνος σε δευτερόλεπτα. Φυσιολογικά έχουμε 12-20 αναπνοές το λεπτό οπότε $\omega = [2\pi \times (12-20)/60] = (1.26 - 2.093)$ rad/sec.

Η μαθηματική έκφραση του όγκου της αρμονικής συνάρτησης του χρόνου είναι:

$$V(t) = FRC + \Delta V(t) = FRC + [(-V_T/2) \sin(\omega t) + V_T/2] \quad \text{Εξ. (B8)}$$

Ο παράγοντας $\sin(\omega t)$ παίρνει τιμές από -1 ως 1 και άρα το πεδίο τιμών αυτής της συνάρτησης οριοθετείται όντως από την FRC και την τιμή $FRC + V_T$.

Για τη διανυσματική απεικόνιση της μεταβολής του όγκου πάνω από την FRC, κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, θεωρούμε ένα διάνυσμα, το οποίο αντιπροσωπεύει το ήμισυ του πλάτους της μεταβολής του όγκου. Το μέτρο δηλαδή είναι το $V_T/2$. Το διάνυσμα αυτό το τοποθετούμε σε έναν κύκλο που στρέφεται με γωνιακή ταχύτητα ω , γύρω από το κέντρο του. Το κέντρο του κύκλου τοποθετείται σε ένα καρτεσιανό επίπεδο και προβάλλεται στον άξονα των x σε θέση $V_T/2$ τιμή που είναι ίση με την ακτίνα του κύκλου ενώ η διάμετρος του είναι V_T . Με βάση τα παραπάνω, στην αρχή του αναπνευστικού κύκλου, η προβολή του διανύσματος στον άξονα x έχει τιμή μηδέν και αντιστοιχεί στο σημείο έναρξης της ήρεμης εισπνοής (FRC). Στο πρώτο τέταρτο του κύκλου η προβολή έχει τιμή $V_T/2$ και αντιστοιχεί στο μέσο της ήρεμης εισπνοής και στο ήμισυ του κύκλου έχει τιμή V_T , δηλαδή τον αναπνεόμενο όγκο στο τέλος της εισπνοής. Στα $3/4$ του κύκλου έχει πάλι τιμή $V_T/2$ και αντιστοιχεί στο μέσο μιας ήρεμης εκπνοής. Η κίνηση δηλαδή της προβολής του διανύσματος στον άξονα x περιγράφεται από την εξίσωση :

$$\Delta V (t) = -V_T/2 \sin(\omega t) + V_T/2 \quad \text{εξ. (B9)}$$

και παίρνει τιμές από μηδέν ως V_T . Έτσι, αντιπροσωπεύει την μεταβολή του όγκου πάνω από την FRC κατά την διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

Η ροή είναι η πρώτη παράγωγος του όγκου ως προς τον χρόνο:

$$V' = dV/dt \quad \text{Εξ. (B10)}$$

Αν θεωρήσουμε την εξίσωση (B9) και παραγωγίσουμε ως προς τον χρόνο προκύπτει ότι:

$$V'(t) = \omega V_T/2 \eta\mu(\omega t) \quad \text{Εξ. (B11)}$$

Η επιτάχυνση της μεταβολής του όγκου είναι η δεύτερη παράγωγος του όγκου ως προς τον χρόνο, δηλαδή d^2V/dt^2 , ή η πρώτη παράγωγος της ροής, δηλαδή dV'/dt . Θεωρώντας την εξίσωση (B11) και παίρνοντας την πρώτη παράγωγο έχουμε:

$$V''(t) = \omega^2 V_T/2 \sigma\upsilon\nu(\omega t) \quad \text{Εξ. (B12)}$$

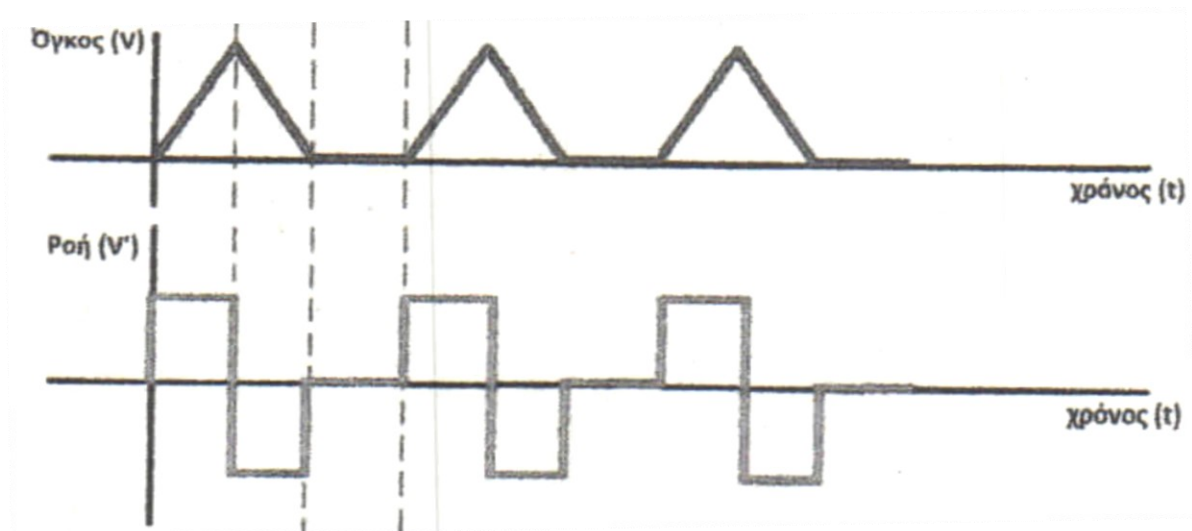
Για την διανυσματική απεικόνιση της μεταβολής της ροής και της επιτάχυνσης του όγκου κατά τον αναπνευστικό κύκλο, θεωρούμε δύο διανύσματα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το πλάτος (τη μέγιστη τιμή) της μεταβολής των δύο μεγεθών. Το μέτρο τους δηλαδή, για τη ροή είναι:

$$(V'_{\text{peak}}) = \omega V_T/2 \quad \text{και για την επιτάχυνση: } (V''_{\text{peak}}) = \omega^2 V_T/2 \quad \text{Εξ. (B13-B14)}$$

Τα διανύσματα τοποθετούνται σε έναν κύκλο που στρέφεται με γωνιακή ταχύτητα ω , γύρω από το κέντρο του. Το κέντρο του κύκλου τοποθετείται σε καρτεσιανό επίπεδο και προβάλλεται στον άξονα των x στην θέση $x=0$. Σε μία τέτοια θεώρηση τα διανύσματα της ροής και της επιτάχυνσης είναι κάθετα μεταξύ τους και στέφονται με διαφορά φάσης 90° . Οι προβολές των διανυσμάτων στον άξονα x , περιγράφουν την μεταβολή της ροής και της επιτάχυνσης κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου, η οποία εκφράζεται μαθηματικά από τις εξισώσεις (B11) και (B12) αντιστοίχως.

Η εικόνα 2B δείχνει την μεταβολή της τιμής της ροής και της επιτάχυνσης σε μία τυχαία χρονική στιγμή, ενώ η εικόνα 3B αναφέρεται στις χρονικές μεταβολές όγκου, ροής και επιτάχυνσης τόσο θεωρητικά, όσο και σε

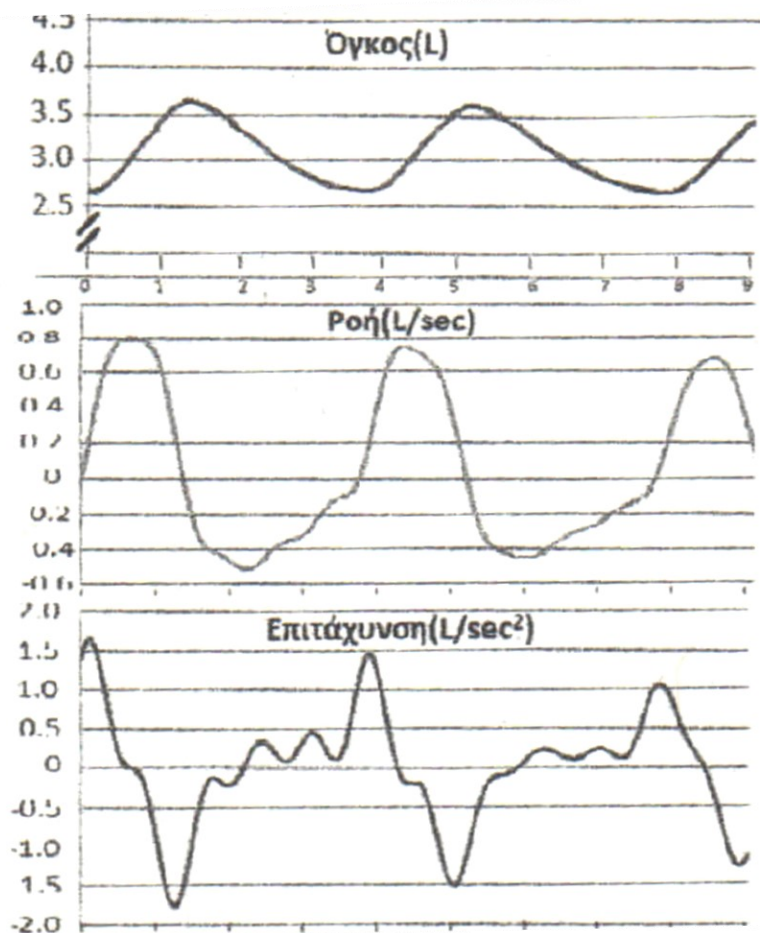
πραγματικές καταγραφές. Η εικόνα 4B δείχνει τις προβολές των ανυσμάτων της ροής και της επιτάχυνσης κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.



Εικόνα 2B. Η ροή είναι σταθερή τόσο κατά την εισπνοή όσο και κατά την εκπνοή.

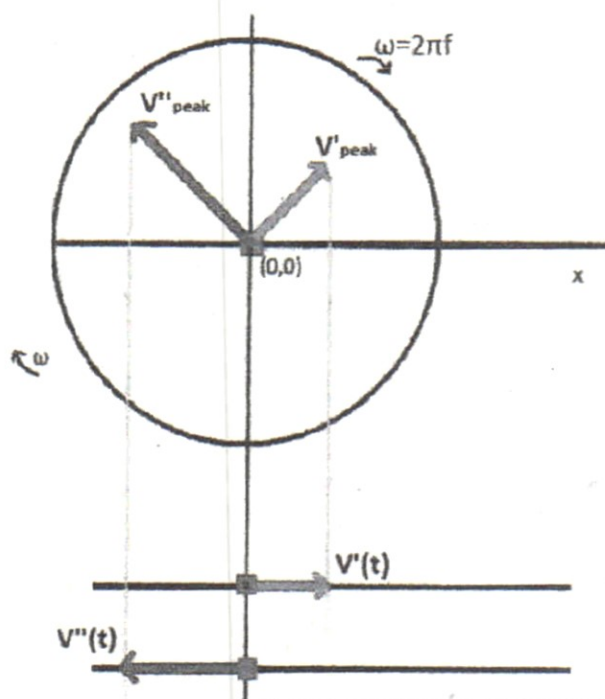
Εικόνα 3B.

Πραγματικές καμπύλες όγκου, ροής και επιτάχυνσης ως προς τον χρόνο κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής.



Εικόνα 4B.

Οι τιμές των μεγεθών V' και V'' σε κάθε χρονική στιγμή t , είναι ίσες με την εκάστοτε προβολή των εικονιζόμενων διανυσμάτων στον άξονα x σύμφωνα με τις εξισώσεις B11 και B12.



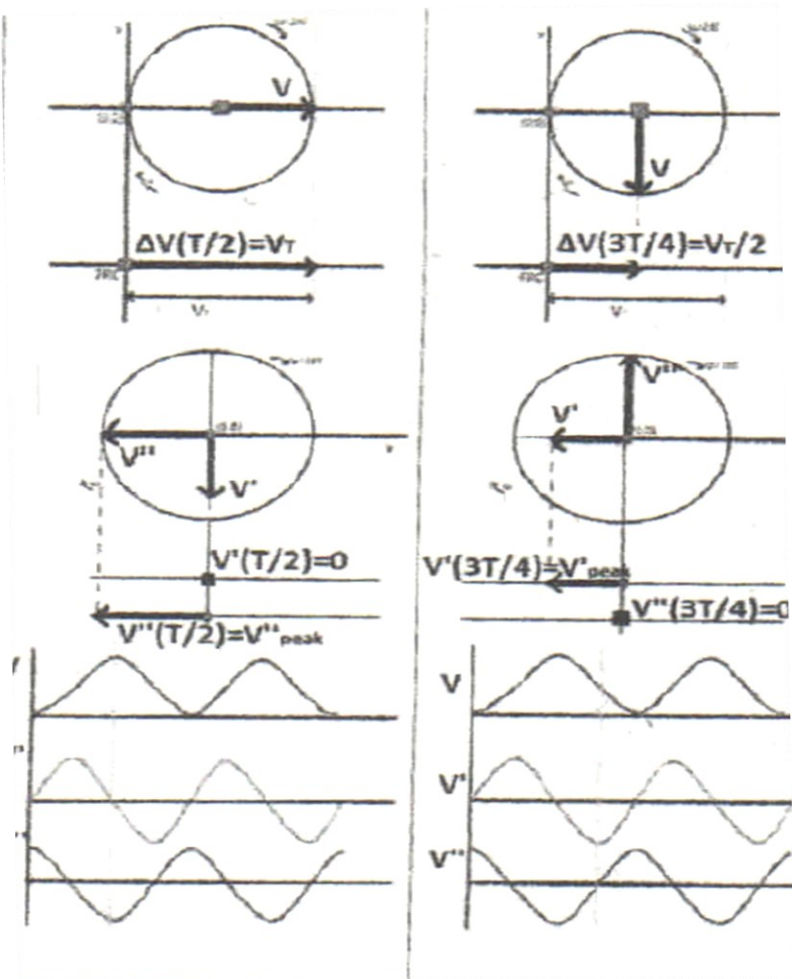
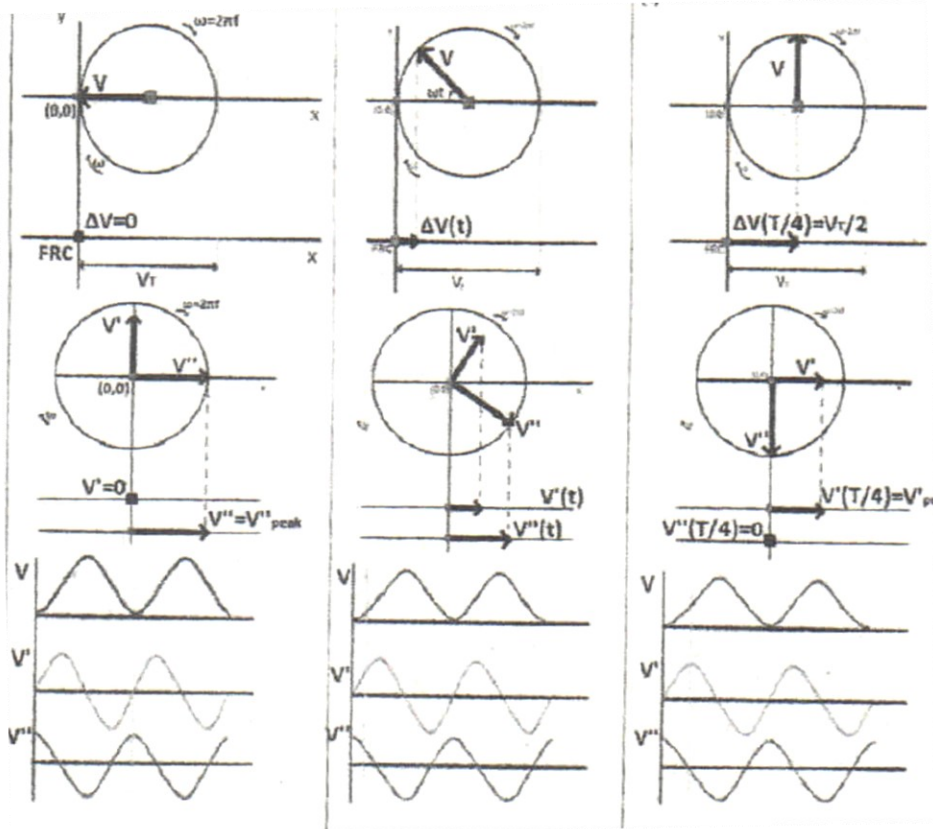
Η αρμονική διανυσματική θεώρηση της αυτόματης αναπνοής οδηγεί στις ακόλουθες παρατηρήσεις:

1. Τα τρία μεγέθη μεταβάλλονται με διαφορά φάσης 90° κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.
 - a. Στο σημείο έναρξης μίας εισπνοής, όπου όγκος είναι ίσος με την FRC, η ροή είναι μηδέν και η επιτάχυνση έχει τη μέγιστη θετική τιμή της.
 - b. Λίγο μετά την έναρξη της εισπνοής ($T/8$), ο όγκος και η ροή σταδιακά αυξάνονται με την τιμή της επιτάχυνσης να μειώνεται, όμως και τα τρία μεγέθη έχουν θετικές τιμές.
 - c. Στο μέσον της εισπνοής ($T/4$), η τιμή του όγκου είναι $V_T/2$, η εισπνευστική ροή έχει πάρει τη μέγιστη θετική τιμή της, ενώ η επιτάχυνση είναι μηδέν.
 - d. Κατά το δεύτερον ήμισυ της εισπνοής ο όγκος αυξάνεται, η τιμή της ροής μειώνεται, συνεχίζοντας να έχει όμως θετικό πρόσημο, ενώ η τιμή της επιτάχυνσης έχει αρνητικό πρόσημο και αυξάνεται.
 - e. Στο σημείο έναρξης μιας εκπνοής ($T/2$), η τιμή του όγκου είναι V_T , η τιμή της ροής είναι μηδενική ενώ η τιμή της επιτάχυνσης είναι η μέγιστη αρνητική.
 - f. Λίγο μετά την έναρξη της εκπνοής ($5T/8$), η τιμή του όγκου σταδιακά μειώνεται, η τιμή της αρνητικής εισπνευστικής ροής αυξάνεται σταδιακά ενώ η τιμή της επιτάχυνσης μειώνεται σταδιακά και όλα τα διανύσματα έχουν αρνητικό πρόσημο.

- g. Στο μέσον της εκπνοής ($3T/4$), η τιμή του όγκου είναι $V_T/2$, η εκπνευστική ροή έχει πάρει τη μέγιστη τιμή της, ενώ η επιτάχυνση είναι και πάλι μηδενική.
- h. Λίγο πριν το τέλος της εκπνοής ($7T/8$), η τιμή του όγκου σταδιακά μειώνεται, με τάση να φτάσει πάλι την FRC, η τιμή της αρνητικής εκπνευστικής ροής μειώνεται σταδιακά, με τάση να μηδενιστεί, ενώ η επιτάχυνση παίρνει θετικές τιμές με τάση αύξησης μέχρι να λάβει το μέγιστο θετικό της πάλι στην αρχή του επόμενου αναπνευστικού κύκλου με την έναρξη της εισπνοής.

Χαρακτηριστικά της παραπάνω προσέγγισης είναι ότι:

- I. Ο όγκος (V) μηδενίζεται δύο φορές, (στην αρχή και το τέλος της του αναπνευστικού κύκλου) και έχει πάντα θετικές τιμές.
- II. Η ροή (V') μηδενίζεται κι αυτή δύο φορές μέσα στον αναπνευστικό κύκλο (στο τέλος της εισπνοής και της εκπνοής) και έχει συμβατικά θετικές τιμές στην εισπνοή και αρνητικές τιμές στην εκπνοή.
- III. Η επιτάχυνση (V''), επίσης μηδενίζεται δύο φορές (στο μέσο κάθε εισπνοής ή εκπνοής), κυρίως όμως αλλάζει πρόσημο μεταξύ αρχής και τέλους κάθε φάσης (εισπνοής ή εκπνοής) του αναπνευστικού κύκλου (Εικ. 5B).



Εικόνα 5B.

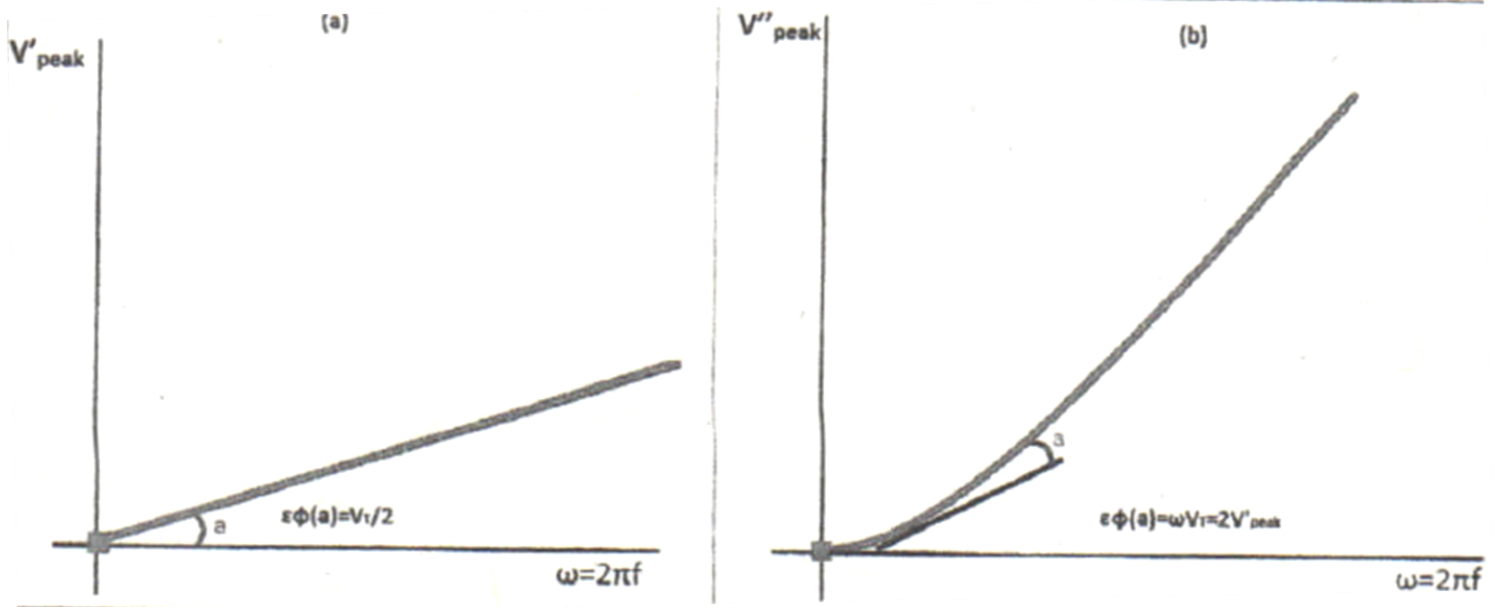
2. Το φαινόμενο επηρεάζεται από την αναπνευστική συχνότητα και τον αναπνεόμενο όγκο.

Η αναπνευστική συχνότητα (f), εκφρασμένη ως γωνιακή ταχύτητα ($\omega=2\pi f$) και ο αναπνεόμενος όγκος (V_T) υπεισέρχονται στη διαμόρφωση των πλατών της ροής και της επιτάχυνσης [peak flow (V'_{peak}), peak acceleration (V''_{peak}) καθώς από τις εξισώσεις (B13), (B14) προκύπτει

$$V'_{peak} = \omega V_T/2 \quad \text{και} \quad V''_{peak} = \omega^2 V_T/2$$

Οι εξισώσεις (B13) και (B14) περιγράφουν μία συναρτησιακή σχέση των πλατών της ροής και της επιτάχυνσης με τη γωνιακή ταχύτητα. Η σχέση του πλάτους της ροής με τη γωνιακή ταχύτητα και κατ' επέκταση με την αναπνευστική συχνότητα είναι γραμμική επί σταθερού αναπνεόμενου όγκου V_T .

Η κλίση της γραμμής της εικόνας 6B έχει τιμή $V_T/2$ και υποδηλώνει ότι οι μεταβολές του V_T υπεισέρχονται στη συσχέτιση της μέγιστης ροής με την αναπνευστική συχνότητα. Όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές του V_T τόσο πιο απότομη είναι η άνοδος της V'_{peak} που επέρχεται με αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας.



Εικόνα 6B.

A: Φαίνεται η γραμμική αύξηση της V'_{peak} με την αύξηση της ω . Η κλίση της γραμμής είναι ίση με την εφαπτομένη της γωνίας α και έχει αριθμητική τιμή $V_t/2$. B: Αντίθετα η σχέση της V''_{peak} με την ω δεν είναι γραμμική αλλά παραβολική υποδεικνύοντας τις πολύ μεγάλες τιμές που η επιτάχυνση τείνει να πάρει όσο η αναπνευστική συχνότητα αυξάνει. Η κλίση της καμπύλης είναι ίση με την εκάστοτε εφαπτομένη της γωνίας α και έχει τιμή ωV_t .

Η σχέση ωστόσο του πλάτους της επιτάχυνσης με τη γωνιακή ταχύτητα δεν είναι γραμμική αλλά παραβολική (Εικ. 6B), λόγω του παράγοντα ω^2 , και η κλίση της καμπύλης είναι $\omega V_t = 2V'_{\text{peak}}$. Τα παραπάνω δηλώνουν ότι οι μεταβολές της μέγιστης επιτάχυνσης και του αναπνεόμενου όγκου υπεισέρχονται στη συσχέτιση της επιτάχυνσης με την αναπνευστική συχνότητα. Όσο μεγαλύτερες οι τιμές του V_t και της μέγιστης ροής, τόσο πιο απότομη είναι η αύξηση της V''_{peak} , η οποία επέρχεται με την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι ακόμα και με μικρές αυξήσεις της αναπνευστικής συχνότητας, η V''_{peak} μπορεί να λαμβάνει σημαντικά μεγάλες τιμές. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί αυτή η αύξηση να εξηγεί την μεγάλη συμμετοχή της αδράνειας στην εξίσωση του αναπνευστικού συστήματος, σε συνθήκες αυξημένης αναπνευστικής συχνότητας, όπως αυτή επισημαίνεται ιδιαίτερα σε μετρήσεις δυναμικής διατασιμότητας. Έτσι, ενδεχομένως ο συντελεστής αδράνειας σε τέτοιες περιπτώσεις δεν θα πρέπει να παραβλέπεται.

ΜΕΘΟΔΟΙ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΗΡΕΜΗ ΑΝΑΠΝΟΗ

ΕΞΙΣΩΣΗ ΚΙΝΗΣΗΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

Η εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού συστήματος συσχετίζει την αγωγιμότητα της πίεσης με τις διαφορετικές τιμές όγκου και ροής αέρα και τα μηχανικά χαρακτηριστικά του (ελαστικότητα και αντίσταση).

Κατά την ήρεμη εισπνοή, η οδηγός πίεση (P_{drive}) ισούται με τη διαφορά πίεσης σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα και παράγεται κυρίως από το διάφραγμα (P_{mus}).

$$P_{drive} = P_{atm} - P_{mus}$$

$$\text{Εξ. (B15) , όπου } P_{atm} = 0$$

Σε αυτή την εξίσωση, τα διαμερίσματα της κοιλιάς και του θώρακα που συνδέονται παράλληλα με το σύστημα θεωρούνται αμελητέα.

Αυτή η αύξηση της πίεσης πρέπει να υπερνικήσει τις αντίθετες πιέσεις που δημιουργούνται από την τάση των κινούμενων μερών του συστήματος να

επιστρέψουν στο σημείο ισορροπίας τους μόλις παραμορφωθούν από μια χωρική ποσότητα (δηλαδή τον όγκο στην περίπτωση του αναπνευστικού συστήματος). Αυτή η ελαστική συμπεριφορά μπορεί να μελετηθεί τόσο από στατική όσο και από δυναμική άποψη, αν και στιγμιαία όταν η ροή αέρα είναι 0, η στατική πίεση επαναφοράς (P_{sr}) μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί. Όλα τα κινούμενα μέρη του αναπνευστικού συστήματος αντιστέκονται στην κίνηση. Έτσι, η ενέργεια εισόδου (δύναμη των μυών) και η δυναμική ενέργεια που αποθηκεύεται στους ιστούς (ελαστικότητα) διαχέονται και απελευθερώνονται ως θερμότητα λόγω της αντίστασης. Οι πιέσεις που δημιουργούνται λόγω αντίστασης (P_{res}) είναι πάντα δυναμικές, αποδίδονται κυρίως στη στήλη του κινούμενου αέρα μέσω των αεραγωγών και στην παραμόρφωση του ιστικού παρεγχύματος.

Τέλος, η αντίσταση των κινητών μερών στην αλλαγή της κατεύθυνσης, και η ικανότητά τους να αποθηκεύουν κινητική ενέργεια ονομάζεται αδράνεια. Παράγει πιέσεις (P_{in}) που συσχετίζονται με την επιτάχυνση της ροής και τη μάζα των κινούμενων μερών, αλλά μπορεί να είναι αμελητέες σε συνθήκες χαμηλών συχνοτήτων, όπως η ήρεμη αναπνοή σε υγιείς ανθρώπους.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω,

$$P_{drive} = P_{sr} + P_{res} + P_{in} \quad \text{Εξ. (B16)}$$

Η εξίσωση κίνησης του αναπνευστικού συστήματος μπορεί να γραφτεί ως:

$$-P_{mus} = V(t)E + V'(t)R + V''(t)I + P_0 \quad \text{Εξ. (B17)}$$

Το $V''(t)$ είναι η επιτάχυνση ροής και το P_0 είναι η θετική τελική εκπνευστική πίεση (συνήθως προστίθεται κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και γενικά θεωρείται μηδέν εκτός εάν υπάρχει σοβαρή υπερδιάταση, δηλαδή εμφύσημα). Κατά τη διάρκεια της παθητικής εκπνοής, το P_{drive} ισούται με την ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων και του ιστικού παρεγχύματος (P_{el}) και χρειάζεται μόνο να υπερνικήσει τα ωμικά στοιχεία του συστήματος (P_{res}), επομένως

$$P_{drive} = P_{el} = V'(t)R + V''(t)I \quad \text{Εξ. (B18)}$$

ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΜΟΝΟΥ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΟΣ.

Η μελέτη μας βασίζεται στο ιξωδοελαστικό μοντέλο ενός διαμερίσματος που προτείνεται από τους Bates et al. το 1985²⁸. Το αναπνευστικό σύστημα μπορεί να απεικονιστεί ως ένας ενιαίος αεραγωγός που συνδέεται με έναν επεκτεινόμενο ελαστικό θάλαμο σε αυτό το μοντέλο. Η προσθήκη των μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών (γνωστό ως σώμα Maxwell) φαίνεται στην εικόνα 7B. Όταν εφαρμόζεται μια ομαλώς αυξανόμενη πίεση (ramp-pressure), η εξίσωση που την περιγράφει κατά την εισπνοή είναι:

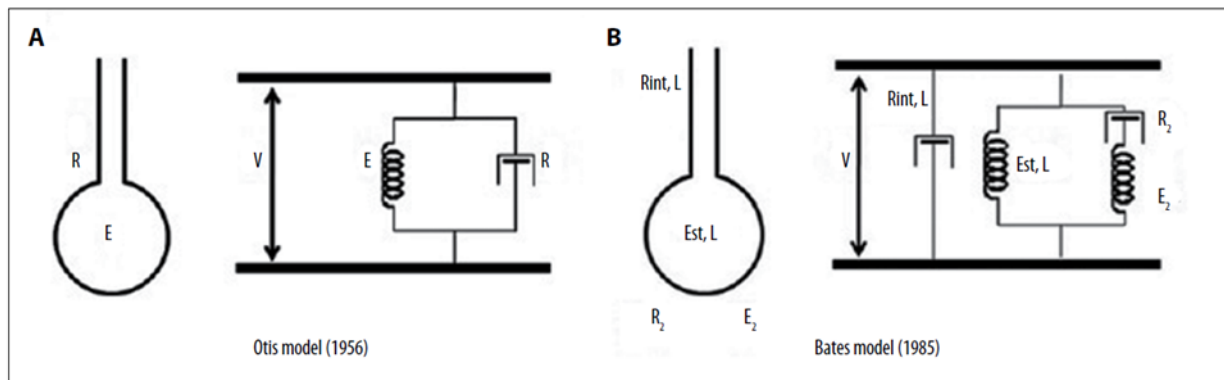
$$V(t) E + V'(t) R = at \quad \text{Εξ. (B19)}$$

Όπου $V(t)$ είναι όγκος, $V'(t)$ είναι παράγωγος του όγκου με βάση τον χρόνο (ροή), E είναι ελαστικότητα (το αντίστροφο της διατασιμότητας) και R είναι η αντίσταση.

Και

$$V(t) = (\alpha\tau/E) e^{-t/\tau} + \alpha t/E - \alpha\tau/E \quad \text{Εξ. (B20)}$$

Όπου a είναι η κλίση της καμπύλης πίεσης-όγκου και $\tau = R/E$ η σταθερά χρόνου του συστήματος.



Εικόνα 7B.

Ανατομική και ιξωδοελαστική αναπαράσταση. (A) Γραμμικό μοντέλο ενός διαμερίσματος (*single compartment*) πνευμόνων. (B) Μοντέλο πνεύμονα με δύο διαμερίσματα και 2 βαθμούς ελευθερίας.

Αυτό είναι πολύ κοντά στην περιγραφή της ήρεμης αναπνοής, ειδικά της μεσο-εισπνευστικής ή εκπνευστικής φάσης, όπου η ροή είναι σταθερή, η αντίσταση είναι κοντά στη γραμμική και ο εκθετικός όρος της Εξ. (B20) εξαφανίζεται. Εφόσον το P_{drive} είναι ανάλογο του χρόνου ($P_{drive} = at$), η Εξ. (B18) μπορεί να ξαναγραφτεί ως

$$P(t) = V(t)E + P_{res}$$

Εξ. (B21)

Επίσης, στη μέση της εισπνοής με σταθερή (ή σχεδόν σταθερή) ροή και την αντίσταση να φτάνει σταθερές τιμές:

$$P_{drive} = V(t)E + V'(T)R$$

Εξ. (B22)

Αυτή είναι η ίδια εξίσωση κίνησης αν παραμελήσουμε το αδρανή στοιχείο ($V''(t)I$) και $P_0=0$.

ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.

Για την αξιολόγηση της συνολικής αναπνευστικής αντίστασης στην τρέχουσα μελέτη, μετρήσαμε τις αλλαγές της αναπνευστικής ροής εφαρμόζοντας μια εξωτερική αντίσταση κατά την ήρεμη αναπνοή. Όταν εφαρμόζεται μια τυπική εξωτερική αντίσταση κατά την εισπνοή ή την εκπνοή, παρατηρείται μια ταχεία, στιγμιαία μείωση ροής. Αυτό επιτρέπει την εφαρμογή της εξίσωσης κίνησης σε δύο συγκεκριμένα χρονικά σημεία: Το πρώτο ακριβώς πριν την εφαρμογή της εξωγενούς αντίστασης και το δεύτερο κατά την διάρκεια της εφαρμογής της όταν παρατηρείται η μέγιστη πίεση στο στόμα (P_{mouth}).

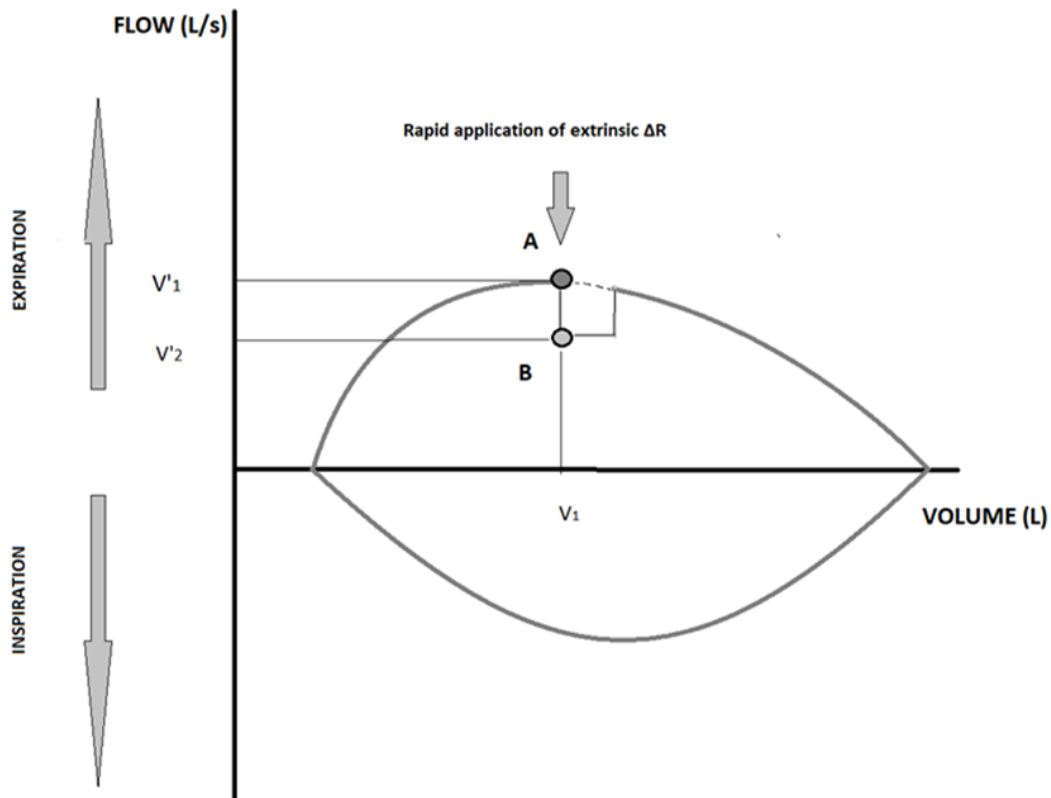
Δεδομένου ότι η μείωση της ροής είναι ταχεία (100-200msec), το νευρομυϊκό σύστημα αδυνατεί να αναγνωρίσει το εξωτερικό «εμπόδιο» και δεν αλλάζει την κινητήρια πίεση. Έτσι, το P_{drive} παραμένει ουσιαστικά αναλλοίωτο. Οι αλλαγές στον όγκο μεταξύ των δύο περιπτώσεων μπορεί επίσης να θεωρηθούν αμελητέες²⁹.

Εφαρμόζοντας την εξίσωση (B22) σε αυτά τα δύο ξεχωριστά χρονικά σημεία, δεδομένου ότι το P_{drive} , το $V(t)$ και η διατασιμότητα (C)

παραμένουν σταθερά, μπορούμε να τη λύσουμε με τη μόνη άγνωστη ανεξάρτητη μεταβλητή να είναι η συνολική αναπνευστική αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος (R_{tot}).

$$R_{tot} = V'(t_2) \Delta R / [V'(t_1) - V'(t_2)] \quad \text{Εξ. (B23)}$$

Όπου R_{tot} : Ολική αναπνευστική αντίσταση, ΔR : Η σταθερή εξωτερική αντίσταση που εφαρμόζεται, $V'(t_1)$: ροή που μετρήθηκε ακριβώς πριν από την εφαρμογή του ΔR και $V'(t_2)$: η ροή μετρήθηκε αμέσως μετά την εφαρμογή ΔR (Εικόνα 8B).



Εικόνα 8B.

Θεωρητική καμπύλη ροής-όγκου κατά την εφαρμογή ταχείας εξωτερικής αντίστασης (ΔR) κατά την εκπνοή. Αναμενόμενη πτώση ροής ($V'1$ έως $V'2$) σε σημείο ίσου όγκου ($V1$).

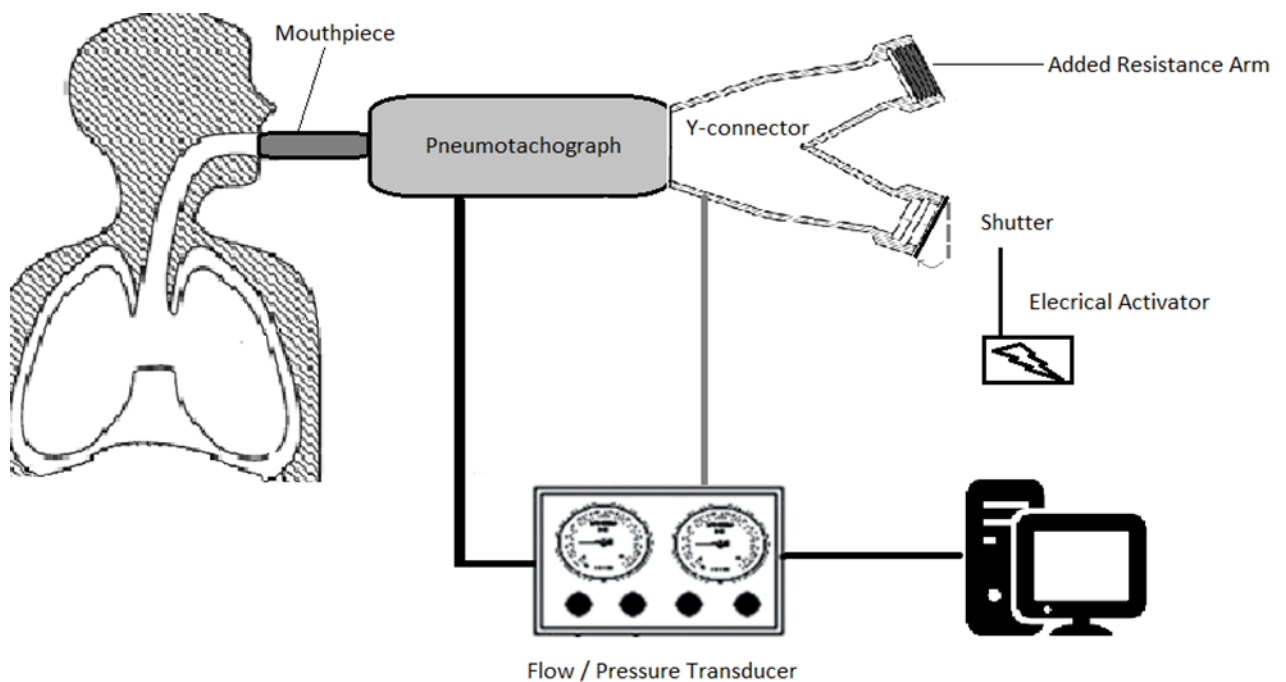
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το R_{tot} είναι το άθροισμα όλων των αναπνευστικών αντιστάσεων, συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης των αεραγωγών (R_{aw}), της αντίστασης του πνευμονικού ιστού (R_I) και της αντίστασης του ιστού του θωρακικού τοιχώματος (R_{cw}), ανεξάρτητα από τη σχετική τους διαμόρφωση (εν σειρά/παράλληλη).

Η εξίσωση (B23) μπορεί να εφαρμοστεί κατά την εισπνοή ή την εκπνοή, και ως εκ τούτου, όταν το R_{tot} μετράται σε κάθε φάση του αναπνευστικού κύκλου, αντανακλά τον συντελεστή της απώλειας θερμικής ενέργειας λόγω των ιδιοτήτων αντίστασης των κινούμενων μερών. Το R_{tot} στη συνέχεια σημειώνεται ως R_{ex} εάν μετράται κατά την εκπνοή και R_{in} εάν μετράται κατά την εισπνοή.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

ΤΕΧΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΥ.

Για να δημιουργήσουμε και να εφαρμόσουμε μια στιγμιαία εξωτερική αντίσταση ΔR , αναπτύξαμε ένα νέο εξάρτημα συνδεδεμένο σε σειρά μετά τον εξεταζόμενο και τον πνευμοταχογράφο. Η διαμόρφωση που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ολικής αναπνευστικής αντίστασης με την εφαρμογή του παραπάνω θεωρητικού μοντέλου στο εργαστήριο και σε εξεταζόμενους εθελοντές φαίνεται στο σχήμα 9B και αποτελείται από δύο ξεχωριστές συσκευές.



Εικόνα 9B.

Σχηματική αναπαράσταση συνδεσμολογίας.

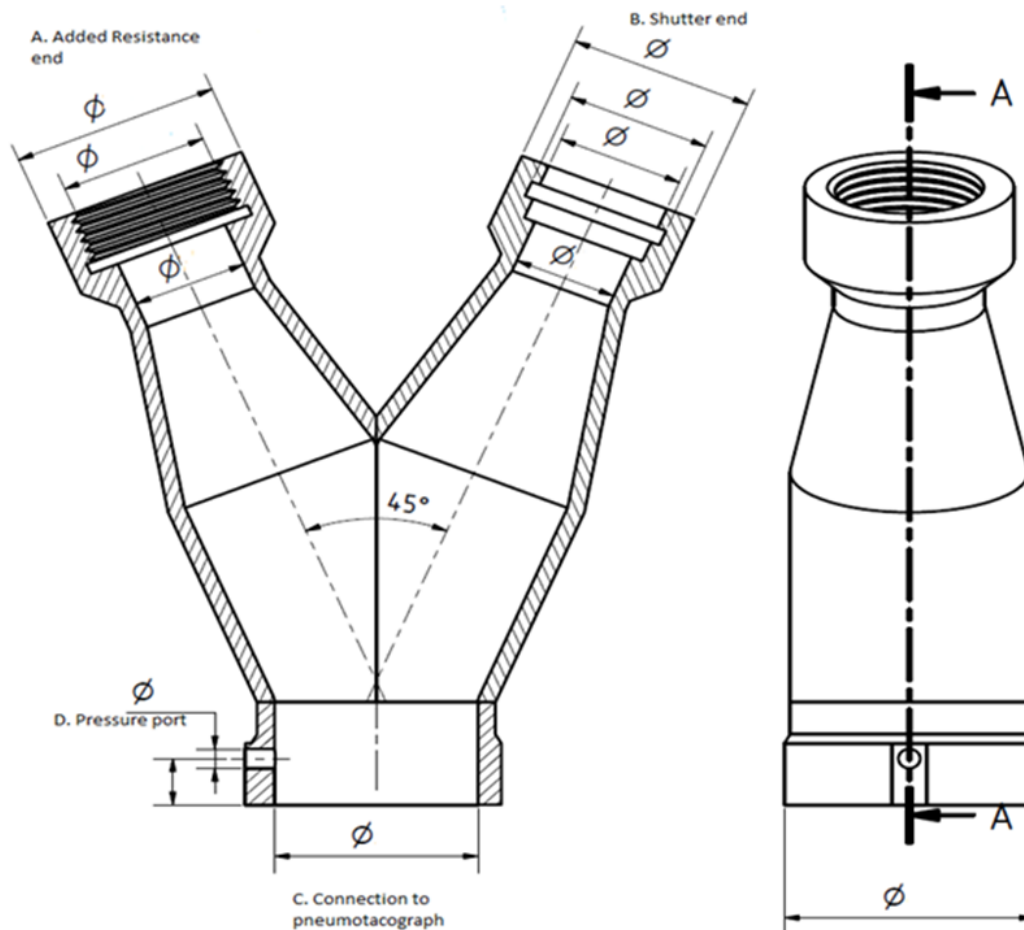
Η πρώτη είναι ένας σωλήνας σύνδεσης σχήματος Y που χρησιμοποιείται για την προσθήκη της προαναφερθείσας εξωτερικής αντίστασης (Εικόνα 10B). Με την απόφραξη ενός κλάδου της συσκευής Y (Σημείο B στην εικ. 10B) με έναν απομακρυσμένο ηλεκτρικό ενεργοποιητή, η ροή αέρα ανακατευθύνεται στον άλλο κλάδο (σημείο A), όπου σταθεροποιείται μια γνωστή αντίσταση. Η ανάδρομη πίεση που δημιουργείται στην περιοχή της μερικής έχει ως αποτέλεσμα μια ξαφνική πτώση της ροής και μια απότομη αύξηση του σήματος πίεσης που καταγράφεται από τον αισθητήρα³⁰.

Το κύριο στέλεχος του συνδέσμου Y σταθεροποιείται στο ανοιχτό άκρο του πνευμοταχογράφου. Ο όγκος του σωλήνα (που θεωρείται προστιθέμενος νεκρός χώρος) μετρήθηκε στα 95 ml και η ακτίνα του κύριου σωλήνα ήταν 1,4 cm ενώ η ακτίνα των κλαδιών ήταν 0,7 cm. Το μήκος των βραχιόνων και του κεντρικού στελέχους και η γωνία διακλάδωσης της συσκευής Y ελαχιστοποιήθηκαν (γωνία διαχωρισμού 45^ο) για να διατηρηθεί ο αριθμός Reynolds στο ελάχιστο και να διατηρηθεί όσο το δυνατόν πιο γραμμική ροή.

Μια πλευρική θυρίδα χρησιμοποιήθηκε στο τοίχωμα του κύριου στελέχους για τη λήψη μετρήσεων πίεσης. Λεπτά διαμπερή μεταλλικά φύλλα σε σχήμα δίσκου (σίτες) λειτούργησαν ως πρόσθετη αντίσταση και μπορούσαν να σταθεροποιηθούν στον ανοιχτό κλάδο του συνδετήρα Y μέσω μιας βιδωτής

βάσης πλέγματος. Η ακτίνα και το πάχος των φύλλων πλέγματος ήταν 0,6 cm και 1 mm, αντίστοιχα.

Η δεύτερη συσκευή είναι το κλείστρο. Αποτελείται από ένα ηλεκτρικά ενεργοποιούμενο κινούμενο μεταλλικό τμήμα που φράζει το άνοιγμα του σωλήνα. Ο ερευνητής, με ένα κουμπί, χειρίζεται χειροκίνητα το κλείστρο. Η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της χειροκίνητης ενεργοποίησης και της απόφραξης των αεραγωγών είναι αμελητέα και η διάρκεια της απόφραξης ορίστηκε αυτόματα στα 100 ms. Πραγματοποιήθηκε συνεχής καταγραφή της ροής και της πίεσης στο στόμα του εξεταζόμενου.



Εικόνα 10B.

Προσαρμοζόμενη μηχανική επέκταση που συνδέεται με τον αισθητήρα ροής των πληθυσμογράφων. A: Βραχίονας αντίστασης όπου μπορούν να εφαρμοστούν πολλαπλά φύλλα λεπτού πλέγματος. B: Ανοιχτός βραχίονας όπου μπορεί να προσαρτηθεί ένα ηλεκτρικό κλείστρο. Όταν ενεργοποιείται το κλείστρο, η ροή εκτρέπεται στον βραχίονα πρόσθετης αντίστασης (A). C: Σύνδεση με αισθητήρα ροής και εξεταζόμενο.

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ, ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΡΑΦΕΣ.

Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο Ερευνητικό Εργαστήριο George D. Behrakis, Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία (Αθήνα, Ελλάδα).

Οι μετρήσεις σπιρομέτρησης και πληθυσμογραφίας πραγματοποιήθηκαν από ειδικό τεχνικό χρησιμοποιώντας σύστημα Πληθυσμογράφου MedGraphics® Elite Series™ σύμφωνα με τα πρότυπα της ομάδας εργασίας ERS/ATS. Ο εξοπλισμός βαθμονομήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Η αντίσταση του αναπνευστικού συστήματος αξιολογήθηκε σε δύο ξεχωριστές συνεδρίες με δύο μεθόδους. Πρώτον, χρησιμοποιήθηκε πληθυσμογραφία σώματος (Pleth) για τη μέτρηση της συνολικής και ειδικής αντίστασης των αεραγωγών (R_{aw}/sR_{aw}). Κατά συνέπεια, εφαρμόσαμε τη νέα μέθοδο για τη μέτρηση της συνολικής αναπνευστικής αντίστασης κατά την εισπνοή (R_{in}) και την εκπνοή (R_{ex}).

Οι εξεταζόμενοι αφέθηκαν να αναπνέουν κανονικά σε καθιστή θέση έως ότου το λογισμικό σημείωσε αυτόματα τη γραμμή FRC και λήφθηκαν τρεις ίδιες αναπνοές στον ίδιο όγκο ήρεμης αναπνοής (tidal volume). Στη συνέχεια, το κλείστρο ενεργοποιήθηκε κατά τη διάρκεια πολλαπλών αναπνοών, είτε στην εισπνευστική είτε στην εκπνευστική φάση. Οι

ερευνητές παρακολούθησαν σε χωντανό χρόνο τις καμπύλες ροής-χρόνου και ροής-όγκου. Κατά τη διάρκεια της μερικής στιγμιαίας απόφραξης, υπήρξε μια ευδιάκριτη στιγμιαία πτώση ροής σε συμφωνία με την αύξηση της πίεσης του στόματος και μια γρήγορη ανάκαμψη στη συνέχεια στην κανονική ροή όταν αφαιρέθηκε η προστιθέμενη αντίσταση. Αυτό παρήγαγε ένα διακριτικό «εντύπωμα» στην καμπύλη ροής-χρόνου όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 11B.

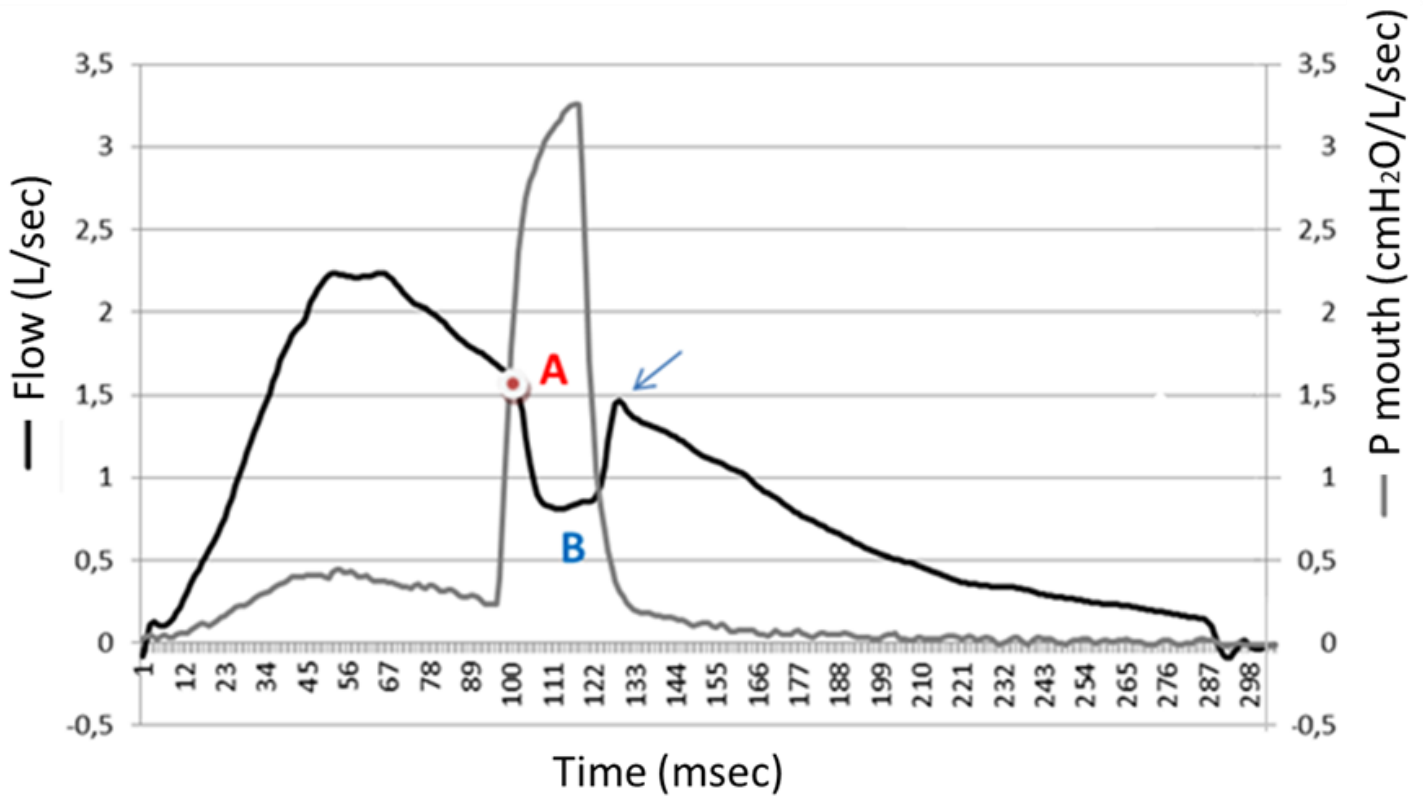
Όταν εντοπίστηκε αυτό το «εντύπωμα» στην ροή, δημιουργήσαμε δύο σημεία στην καμπύλη: το πρώτο που βρισκόταν λίγο πριν από την πτώση της ροής (σημείο A) και το άλλο όταν η P_m έφτασε στη μέγιστη τιμή του (σημείο B). Εφαρμόζοντας την εξίσωση (B22) και δεδομένου ότι η $P_{driving}$ παραμένει σταθερή, θα μπορούσαμε να υπολογίσουμε το R_{tot} .

Το ΔR αντιπροσωπεύει τη σταθερή εξωτερική αντίσταση που δημιουργείται από τα φύλλα λεπτού πλέγματος. Κάθε φορά που το ΔR υπολογιζόταν από τη διαφορά της κορυφής P_{mouth} και της ατμοσφαιρικής πίεσης (P_{atm} , θεωρούμενη 0) διαιρούμενη με τη ροή αμέσως μετά την απόφραξη, που αντιπροσωπεύεται από το σημείο B.

$$\Delta R = (P_{mouth} - P_{atm}) / V'(T_{\beta}) \quad \text{Εξ. (B23)}$$

Όπου T_β είναι το χρονικό σημείο B που φαίνεται στο σχήμα 11B.

Δεδομένου ότι η μερική απόφραξη πραγματοποιήθηκε στην ίδια φάση εκπνοής ή εισπνοής και η διακύμανση της ροής ήταν ελάχιστη (μεταξύ 1 και 1,5 L/sec , ο προστιθέμενος νεκρός χώρος θεωρήθηκε σταθερός.



Εικόνα 11B.

Πραγματική καταγραφή εξεταζόμενου. Καμπύλη ροής-χρόνου και καμπύλη πίεσης στόματος κατά την ήρεμη εκπνοή.

Σημείο A: Ροή πριν από τη μερική απόφραξη όπου $P(t_1) = VC + V'(t_1)R_{tot}$.

Σημείο B: Ελάχιστη ροή «εντυπώματος» όταν $P_m = \text{μέγιστη}$ και $P(t_2) = VC + V(t_2)(\Delta R + R_{tot})$.

Βέλος: Ροή ανάκαμψης.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.

Τα ακατέργαστα ψηφιακά δεδομένα των σημάτων ροής, πίεσης στο στόμα και όγκου ελήφθησαν απευθείας από το λογισμικό συστήματος MedGraphics® Elite Series™ Plethysmograph. Το χρονικό διάστημα μεταξύ κάθε μέτρησης ψηφιοποιημένου σημείου κάθε σήματος ήταν 0,56 msec. Χρησιμοποιώντας το Matlab R2010, LabView®, το σήμα υποβλήθηκε σε επεξεργασία μέσω ενός φίλτρου χαμηλής συχνότητας για την εξάλειψη του θορύβου περιβάλλοντος και των ταλαντώσεων του καρδιακού παλμού. Οι συνεχείς κυματομορφές ροής και πίεσης στο στόμα συγχρονίστηκαν και σχεδιάστηκαν.

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ.

Πενήντα τέσσερεις (54) περιπατητικοί εθελοντές (36 άντρες, μέση ηλικία 68 ± 15) πήραν μέρος στην μελέτη και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με το πρότυπο της σπιρομέτρησης τους³¹.

Πέντε (5) άτομα (2 άνδρες, μέση ηλικία 67 ± 9) που εμφάνισαν παραμέτρους FEV1 και FVC >85% των προβλεπόμενων τιμών και φυσιολογική αναλογία FEV1/FVC κατατάχθηκαν στην υγιή ομάδα ως ομάδα ελέγχου (control group). Όλα τα υγιή άτομα της ομάδας ήταν μη καπνιστές

χωρίς ιστορικό αναπνευστικής νόσου και χωρίς εμφανείς ακτινογραφικές ανωμαλίες στην ακτινογραφία θώρακα.

Είκοσι τρία (23) άτομα (15 άνδρες, μέση ηλικία 64 ± 9) με μοτίβο αποφρακτικής καμπύλης ρόης-όγκου και αναλογία FEV1/FVC $<70\%$ κατατάχθηκαν στην αποφρακτική ομάδα. Αυτή η ομάδα περιελάμβανε τέσσερις (4) ασθενείς πρώην καπνιστές, με κλινική διάγνωση άσθματος με σταθερή απόφραξη, μία γυναίκα με βρογχεκτασίες και δεκαοχτώ (18) άτομα με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) με βάση τα κριτήρια της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για την Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD) και συμβατές ακτινολογικές ανωμαλίες σε προηγούμενες αξονικές τομογραφίες. Σύμφωνα με τα κριτήρια GOLD³², η βαρύτητα της απόφραξης ήταν στάδιο 1 (ήπιο) για τρία (3) άτομα, στάδιο 2 (μέτριο) για εννέα (9) και στάδιο 3 για έντεκα (11) άτομα, με μέση αναλογία FEV1/FVC για όλους τους συμμετέχοντες 59%. Οι αξονικές τομογραφίες αποφρακτικών ασθενών με ΧΑΠ αποκάλυψαν κυρίως εμφυσηματικές ανωμαλίες ποικίλης βαρύτητας με ή χωρίς συνυπάρχουσα βρογχεκτασία, αλλά καμία ένδειξη ταυτόχρονης διάμεσης νόσου³³.

Είκοσι έξι (26) ασθενείς (21 άνδρες, μέση ηλικία 70 ± 9) εντάχθηκαν στην περιοριστική ομάδα. Είκοσι (20) παρουσιάστηκαν με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF), δύο με φαρμακευτικής αιτιολογίας πνευμονίτιδα, ένας με NSIP

και ένας με διάγνωση συνδρόμου υποαερισμού παχυσαρκίας. Η IPF διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια ταξινόμησης ATS/ERS17 και όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική τομογραφία με συμβατές ανωμαλίες. Η σπιρομέτρηση και ο βρόχος ροής-όγκου έδειξαν περιοριστικό μοτίβο με αναλογία FEV1/FVC > 85% και FVC <70%^{34,35}.

Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για το εύρος της μελέτης και το δικαίωμά τους να έχουν πρόσβαση και να αποσυρθούν ανά πάσα στιγμή. Κάθε συμμετέχων έδωσε τη γραπτή συγκατάθεσή του πριν από την έναρξη της μελέτης. Έγκριση Δεοντολογίας χορηγήθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων φαίνονται στον πίνακα 1.

Groups	Healthy	Obstructive	Restrictive
n	5	23	26
Age	67 (+/- 9)	64 (+/- 6)	70 (+/- 9)
Sex (male/female)	2/3	15/8	21/4
BMI (Kg/m ²)	26 (+/- 6)	25 (+/- 2)	28 (+/- 15)
Smoking (Current/ex/never)	0/0/0	17/4/0	17/5/4
Diagnosis		18: COPD, 4: Asthma	20: IPF, 1: OHS
FEV ₁ (% predicted)	101 (+/- 2)	62 (+/- 2)	79 (+/- 6)
FVC (% predicted)	102 (+/- 3)	82 (+/- 6)	65 (+/- 2)
FEV1/FVC	75 (+/- 1)	61 (+/- 3)	86 (+/- 2)
SVC (% predicted)	97 (+/- 3)	89 (+/- 2)	67 (+/- 3)
TLC (% predicted)	98 (+/- 4)	92 (+/- 4)	60 (+/- 5)
FRC (% predicted)	100 (+/- 2)	110 (+/- 2)	63 (+/- 3)
RV (% predicted)	86 (+/- 4)	107 (+/- 3)	56 (+/- 5)
Raw (cmH ₂ O/L/sec)	2.77 (+/- 0.023)	5.01 (+/- 0.102)	2.59 (+/- 0.067)
sRaw (cmH ₂ O /L/sec/L)	6.83 (+/- 0.13)	18.66 (+/- 0.26)	6.22 (+/- 0.19)

Πίνακας 1.

Συνοπτικά κλινικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων. BMI: body mass index, FEV₁: forced expiratory volume in 1s, FVC: forced vital capacity, SVC: slow vital capacity, TLC: total lung capacity, FRC: functional residual capacity, RV: residual volume, Raw: airway resistance, sRaw: specific airway resistance, COPD: chronic obstructive lung disease, IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, OHS: obesity hypoventilation syndrome.

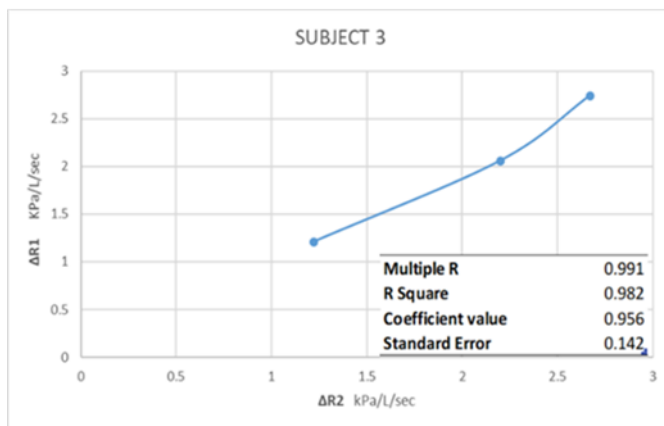
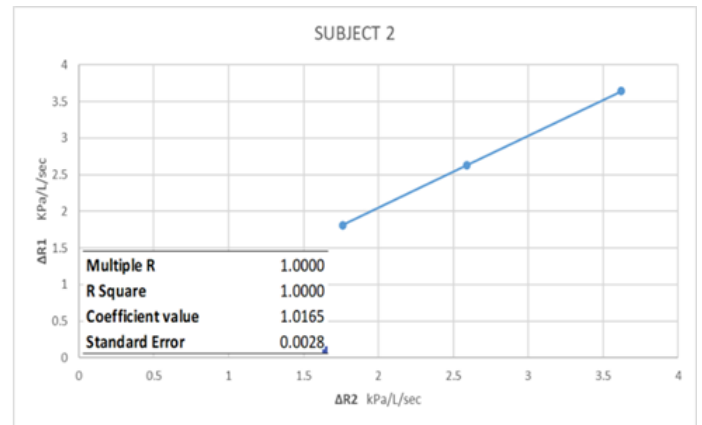
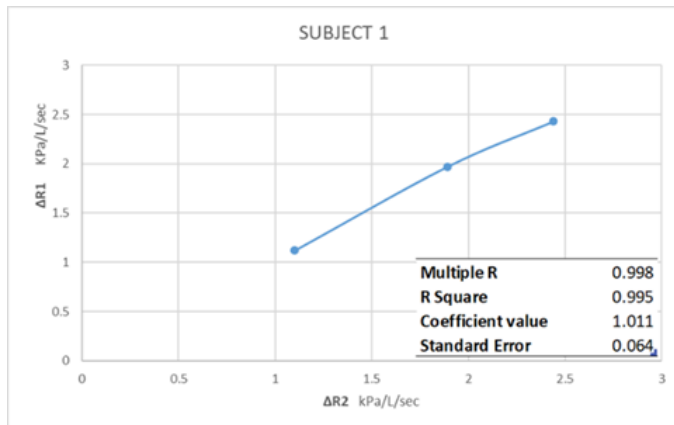
ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ.

Η επαναληψιμότητα των μετρήσεων R_{tot} επικυρώθηκε με τρεις προσεγγίσεις. Πρώτον, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές μετρήσεις με αλληπάλληλες μερικές αποφράξεις της ροής του εξεταζόμενου κατά τη διάρκεια ήρεμης αναπνοής σε τουλάχιστον έξι αναπνευστικούς κύκλους (τρεις εισπνευστικοί και τρεις εκπνευστικοί) και υπολογίστηκε το μέσο R_{tot} σε κάθε έναν.

Δεύτερον, προστέθηκε ένας αυξανόμενος αριθμός φύλλων λεπτού πλέγματος (αντιστάσεις) και η διαδικασία επαναλαμβανόταν κάθε φορά που άλλαζε το εφαρμοζόμενο ΔR . Ο ελάχιστος αριθμός φύλλων λεπτού πλέγματος που χρειαζόταν να εφαρμοστεί για να ανιχνευθεί μια πτώση ροής ήταν 7, δημιουργώντας μια μέση αντίσταση 1,2 cmH₂O/L/sec. Στη συνέχεια λήφθηκαν δύο ακόμη μετρήσεις με 2-πλάσια και 3-πλάσια αύξηση της προστιθέμενης αντίστασης (δηλαδή, 14 και 21 πλέγματα που παρήγαγαν 1,9 και 2,5 cmH₂O/L/sec αντίστοιχα). Σε περεταίρω αύξηση του αριθμού των πλεγμάτων ο εθελοντής ήταν σε θέση να αναγνωρίσει την απόφραξη και άρα το νευρομυϊκό status του αναπνευστικού συστήματος δεν μπορούσε πια να θεωρείται σταθερό.

Τέλος, χρησιμοποιώντας το R_{tot} ως γνωστή μεταβλητή, λύθηκε η εξίσωση (B22) με την άγνωστη μεταβλητή να είναι η ΔR ($\Delta R1$) και στη συνέχεια συγκρίθηκε με την πραγματική μετρούμενη εξωτερική αντίσταση ($\Delta R2$).

Το σχήμα 12B δείχνει τρία διαφορετικά διαγράμματα συντελεστών $\Delta R1$ έναντι $\Delta R2$ για τρία άτομα - ένα από κάθε ομάδα - χρησιμοποιώντας το υπολογισμένο R_{tot} ως σταθερή μεταβλητή και αλλάζοντας την τιμή της προστιθέμενης αντίστασης.



Εικόνα 12B.

Σε κάθε εξεταζόμενο, συγκρίναμε το μετρημένο ΔR (ΔR Measured) με το προβλεπόμενο ΔR (ΔR Validated) εάν το R_{tot} ήταν σταθερό και η Εξ.(2) είχε λυθεί, θεωρώντας το ΔR την άγνωστη μεταβλητή. Δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ΔR Measured ($\Delta R1$) και του ΔR Validated ($\Delta R2$) σε όλους τους ασθενείς και με την αύξηση του αριθμού των φύλλων λεπτού πλέγματος. Ο μέσος όρος ΔR (τόσο μετρημένος όσο και επικυρωμένος) έδειξε ομοιογενή πτώση με την αύξηση των φύλλων λεπτού πλέγματος.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.

Η σύγκριση μεταξύ Raw, Rin και Rex μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας Welch Paired t-test. Η στατιστική σημαντικότητα μεταξύ του R που μετρήθηκε και του R Validated πραγματοποιήθηκε για κάθε προστιθέμενη αύξηση αντίστασης χρησιμοποιώντας ζεύγη t-test. Διεξήχθη ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ Rin και Rex με παραμέτρους Raw και sRaw που ελήφθησαν από την πληθυσμογραφία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν πενήντα τέσσερις (54) εθελοντές. Πέντε υγιείς, είκοσι τρεις (23) με αποφρακτικό και είκοσι έξι (26) με περιοριστικό πρότυπο στη σπιρομέτρηση. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά και τις μετρήσεις των εθελοντών. Η περιοριστική ομάδα έδειξε το χαμηλότερο FVC και η αποφρακτική ομάδα είχε το χαμηλότερο FEV1. Το υψηλότερο Raw και sRaw σημειώθηκαν στην αποφρακτική ομάδα ήταν 5,01 ($\pm 1,04$) cmH₂O/L/sec και 18,66 ($\pm 2,65$) cmH₂O/L/sec/L, αντίστοιχα.

Η μέση τιμή Rin στην υγιή ομάδα ήταν 4,99 cmH₂O/L/sec και η μέση τιμή Rex ήταν 4,42 cmH₂O/L/sec. Η αποφρακτική ομάδα εμφάνισε ένα μέσο Rin 4,87 cmH₂O/L/sec και ένα μέσο Rex 6,63 cmH₂O/L/sec. Στην περιοριστική ομάδα, η μέση τιμή Rin ήταν 5,97 cmH₂O/L/sec και η μέση τιμή Rex ήταν 4,12 cmH₂O/L/sec. Το Rex ήταν σημαντικά υψηλότερο από το Rin αποκλειστικά στην αποφρακτική ομάδα ($p < 0,001$). Το Rin ήταν σημαντικά υψηλότερο στην περιοριστική ομάδα σε σύγκριση με την υγιή και αποφρακτική ομάδα ($p < 0,001$) (Εικόνα 13B).

Το Rex συσχετίστηκε θετικά με το Raw και το sRaw στην αποφρακτική ομάδα με τιμή $p = 0,0235$ και $r = 0,47$. Αν και δεν αποδείχθηκε στατιστική

σημαντικότητα ($p > 0,05$), το R_{in} συσχετίστηκε θετικά με το $sRaw$ εντός της περιοριστικής ομάδας.

Η μέση απόλυτη διαφορά μεταξύ εκπνευστικής και εισπνευστικής αντίστασης ($\Delta R_{rs} = |R_{ex}| - |R_{in}|$) ήταν 0,6 cmH₂O/L/sec στην ομάδα ελέγχου, 0,9 cmH₂O/L/sec και 1,6 cmH₂O/L/sec στην αποφρακτική και περιοριστική ομάδα, αντίστοιχα. Αν και το R_{in} ήταν υψηλότερο από το R_{ex} στον έλεγχο και στην περιοριστική υποομάδα των ατόμων, το ΔR_{rs} ήταν σημαντικά υψηλότερο στο τελευταίο ($p < 0,001$).

Η ανάλυση επικύρωσης δεν έδειξε σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ ΔR_1 και ΔR_2 σε 3 τυχαία επιλεγμένους ασθενείς από όλες τις ομάδες σε τρεις ξεχωριστές μετρήσεις με αυξανόμενη εξωτερική πρόσθετη αντίσταση.

Μια σύγκριση του ΔR_1 (μετρημένο) έναντι του ΔR_2 (προβλεπόμενο) δεν αποκάλυψε σημαντική διαφορά για όλα τα ζεύγη τιμών σε κάθε αύξηση αντίστασης ($r=1$, $p=0,786$).

Τα χαρακτηριστικά, η τελική διάγνωση και τα αποτελέσματα του IOS, η σπιρομέτρηση και η σωματική πληθυσμογραφία των συμμετεχόντων ($n=50$) φαίνονται στον Πίνακα 1.

Ο μέσος όρος FVC, FEV₁ και FEV₁/FVC ήταν 2,26 L (65%), 1,93 L (72%) και 86% αντίστοιχα. Η μέση TLC ήταν 3,78 L (60%), η μέση RV 1,39 L (56%) και η

μέση SVC 2,40 L (67%). Η αντίσταση και η αγωγιμότητα των αεραγωγών (ολική και ειδική) λήφθηκαν και οι μέσες Raw και sRaw ήταν 0,254 kPa/L/s και 0,60 kPa/L/s/L αντίστοιχα, ενώ οι μέσες Gaw και sGaw ήταν 4,58 L/sec/kPa και 1,97 L/sec/kPa/L. Το μέσο DLCO ήταν 3,51 mmol/Kpa.min (43%) και το μέσο προσαρμοσμένο DLCO ήταν 4 mmol/Kpa.min (43%), ενώ το DL/VA adj ήταν 1 (87%).

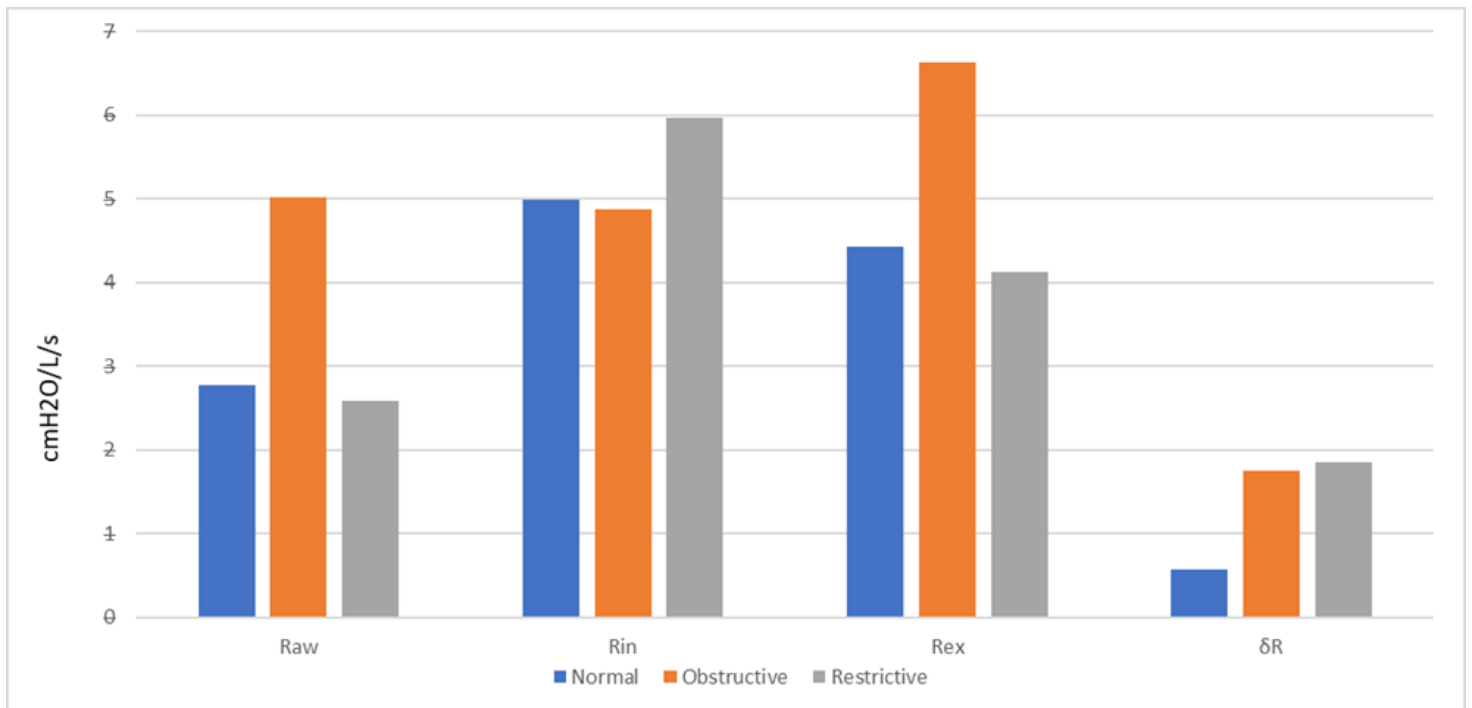
Τα αποτελέσματα του IOS για ασθενείς με περιοριστική πνευμονοπάθεια ήταν σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία¹⁸. Οι μέσες τιμές Z5 και R5 ήταν 0,435 και 0,391 kPa/L/s (131 και 120% της προβλεπόμενης τιμής αντίστοιχα). Παρατηρήθηκε φυσιολογικό R10 (0,320 kPa/L/s, 103%) και R20 (0,275 kPa/L/s, 97%), ενώ το DELTA R5-R20 ήταν σημαντικά υψηλότερο (44% έναντι <20% του κανονικά αναμενόμενου). Το X5 ήταν αισθητά αυξημένο (-0,18 kPa/L/s, 564%) ενώ τα X10 και X20 ήταν κοντά στο φυσιολογικό (-0,07 kPa/L/s, 95% και -0,03 kPa/L/s, 140% αντίστοιχα). Η συχνότητα συντονισμού ήταν αυξημένη 17,55 και το AX ήταν 0,97 kPa/L. Όπως διαπιστώθηκε, η ΔX5 συσχετίστηκε καλύτερα με FVC ($\beta=0,404$, $p<0,05$), FEV1/FVC ($\beta=-0,492$, $p<0,05$) και TLCO ($\beta=0,453$, $p<0,05$).

Οι μετρήσεις ήρεμης αναπνοής των ασθενών κατά τη διάρκεια του εισπνευστικού και εκπνευστικού κύκλου εμφανίζονται στον Πίνακα 2. Η συνολική αναπνευστική αντίσταση (Rrs) όπως προκύπτει από την τεχνική

του γρήγορου κλείστρου ήταν σημαντικά υψηλότερη κατά την εισπνοή (5,62 kPa/L/sec) έναντι της εισπνοής (3,96 kPa/L/sec, $p < 0,01$) κατά την ήρεμη αναπνοή σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια. Υπήρχαν σημαντικές ενδείξεις που υποστήριζαν μια διαφορά στα R20, R35, X5 και X35 και υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) στα R20 και R35 μεταξύ εισπνοής και εκπνοής. Η διαφορά μεταξύ εισπνευστικού και εκπνευστικού Rrs υπολογίστηκε (δRrs) και όπως αναμενόταν σε όλους τους ασθενείς έδειξε αρνητική τιμή.

Οι τρεις υπό διερεύνηση παράγοντες, δηλαδή τα Rrs ins, Rrs exp και δRrs συσχετίστηκαν με τη σπιρομέτρηση, την πληθυσμογραφία, τη διάχυση και τους παράγοντες IOS. Το εισπνευστικό Rrs που χρησιμοποιεί το γρήγορο κλείστρο συσχετίστηκε καλύτερα με το FEV1 ($\beta = -0,415$, $p < 0,05$) και το X20 εισπνευστικό ($\beta = -0,444$, $p < 0,05$) ενώ υπήρχε τάση με FVC ($\beta = -0,370$, $p = 0,08$), X10 ($\beta = -0,393$, $p = 0,07$), και με AX ($\beta = 0,353$, $p = 0,10$). Το εκπνευστικό Rrs συσχετίστηκε καλύτερα με το X5 ($\beta = 0,528$, $p < 0,01$) και το X10 ($\beta = -0,548$, $p < 0,01$) και υπήρχαν σημαντικές ενδείξεις για την υποστήριξη του συσχετισμού με το FEV1/FVC ($\beta = -0,347$, $p = 0,112$). Είναι ενδιαφέρον ότι η διαφορά μεταξύ εισπνευστικής και εκπνευστικής αντίστασης (δRrs) συσχετίστηκε καλύτερα με τα FEV1 ($\beta = -0,500$, $p < 0,01$), FVC ($\beta = -0,476$,

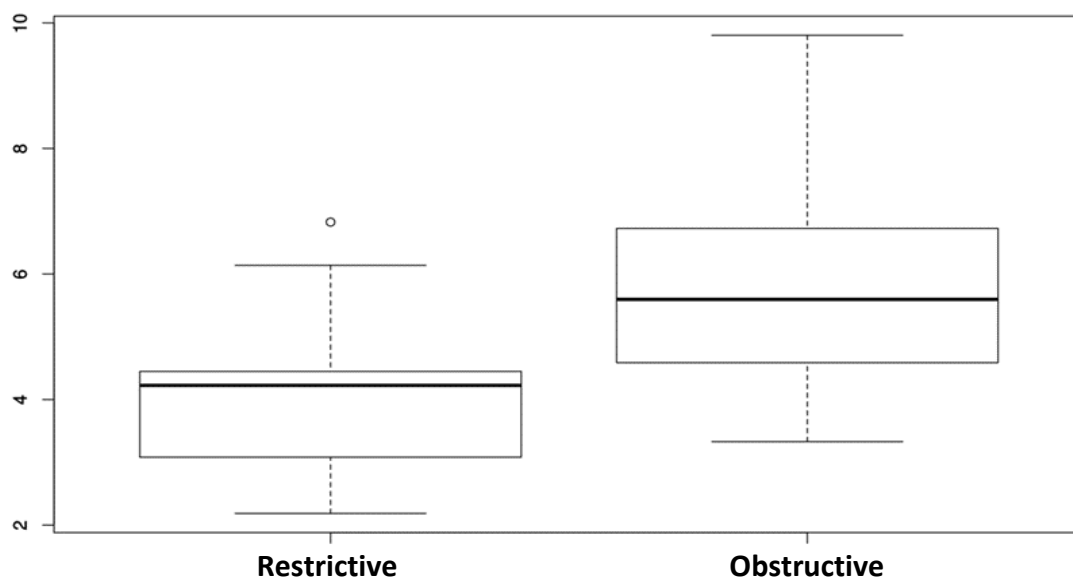
$\rho < 0,05$), Χ20 εισπνευστικά ($\beta = -0,495$, $\rho < 0,01$), DELTA R5-R20 ($\beta = 0,391$, $\rho = 0,07$), Χ10 ($\beta = 0,320$, $\rho = 0,14$) και TLCO ($\beta = -0,462$, $\rho < 0,05$).



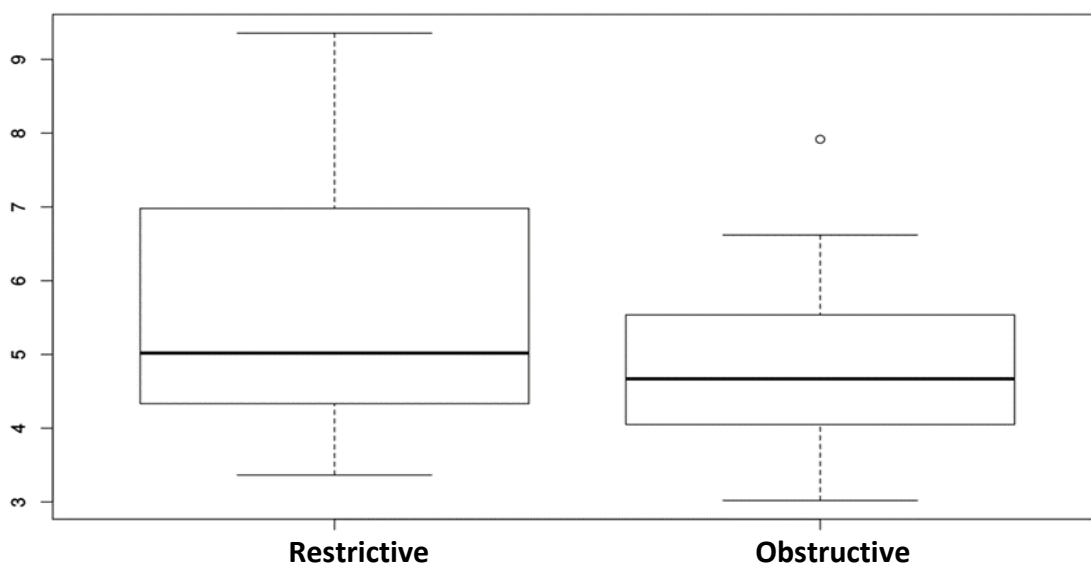
Εικόνα 13B.

Σύγκριση R_{aw} , R_{in} , R_{ex} και απόλυτης διαφοράς των δύο (ΔR_{rs}) στις τρεις ομάδες εθελοντών (Υγιείς, Αποφρακτικοί, Περιοριστικοί). R_{aw} : Αναπνευστική αντίσταση αεραγωγών, R_{in} : αντίσταση εισπνοής, R_{ex} : αντίσταση εκπνοής, ΔR_{rs} : η απόλυτη διαφορά μεταξύ εισπνευστικής και εκπνευστικής αντίστασης.

A. Rex Restrictive Vs Obstructive



B. Rin Restrictive Vs Obstructive



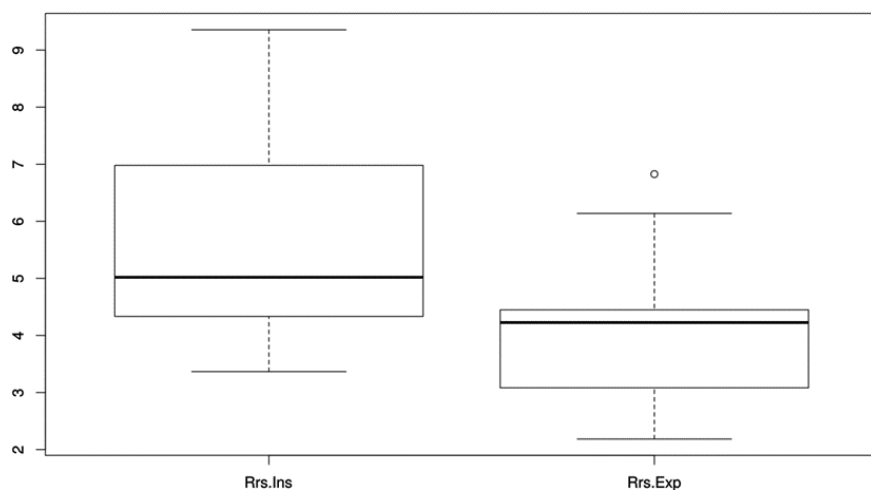
Εικόνα 14B.

A. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ Rin σε ασθενείς με περιοριστικό Vs αποφρακτικό πρότυπο σπιρομέτρησης ($p < 0.01$).

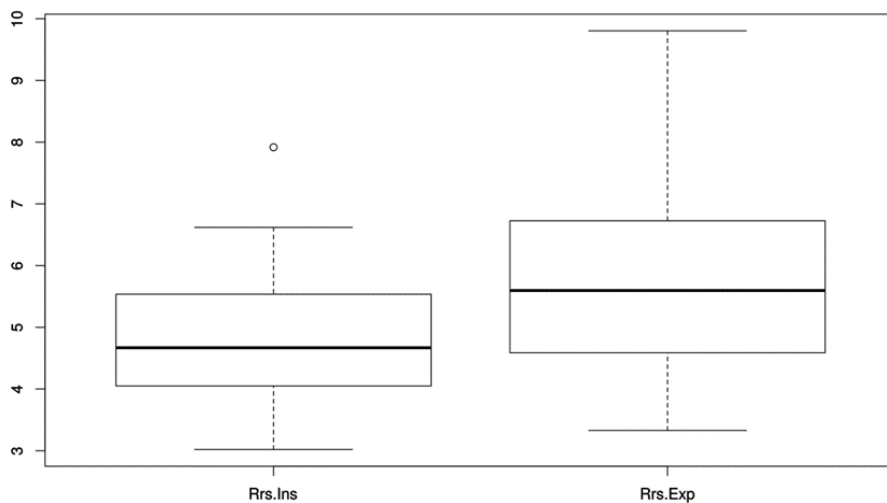
B. Οι ασθενείς με περιοριστικό πρότυπο εμφανίζουν αυξημένη Rin σε σχέση με τους αποφρακτικούς χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά.

A. Rin Vs Rex in Restrictive

B.



Rin Vs Rex in Obstructive



Εικόνα 14B.

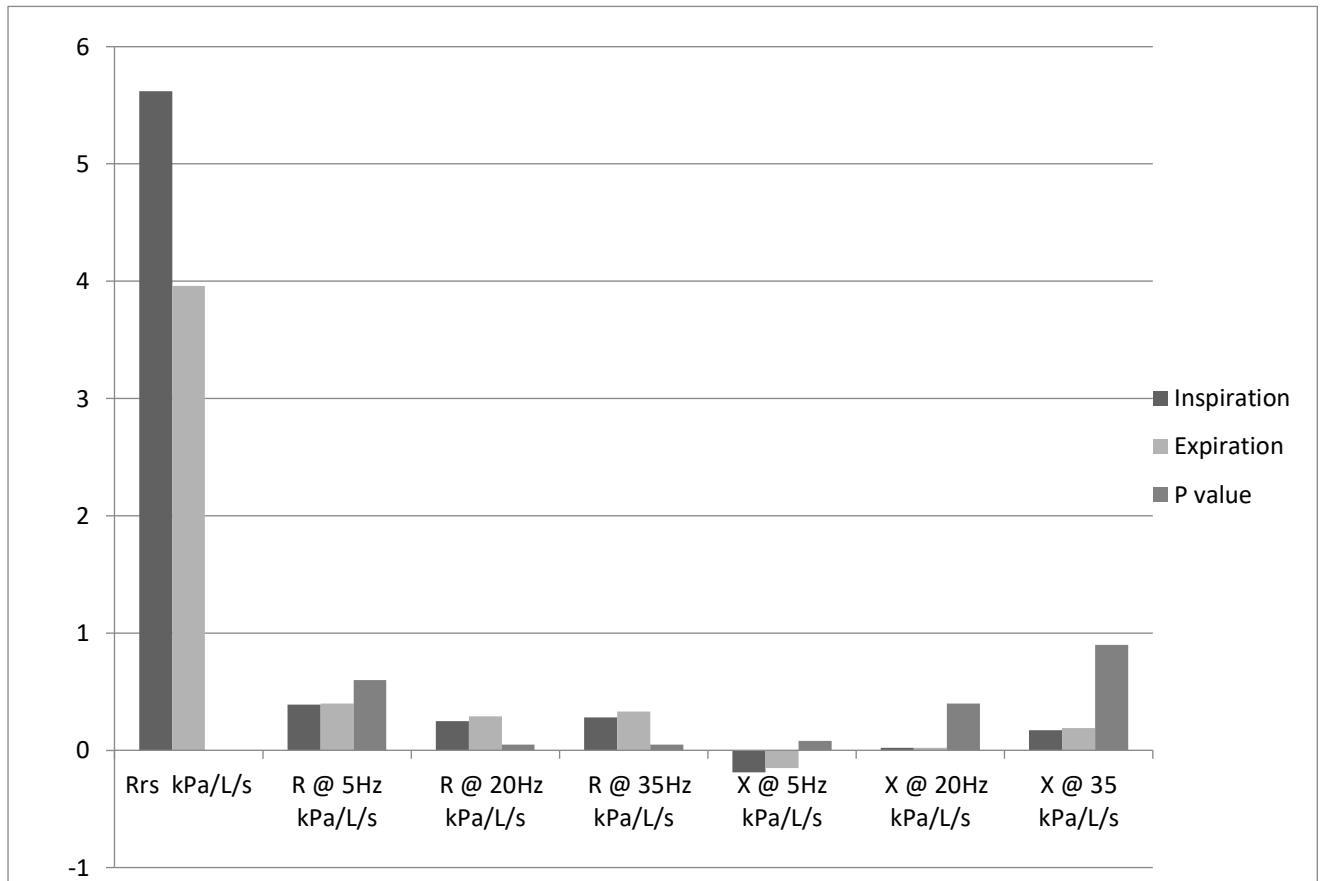
A. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ Rin Vs Rex σε ασθενείς με περιοριστικό πρότυπο σπυρομέτρησης ($p < 0.01$).

B. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ Rin Vs Rex σε ασθενείς με αποφρακτικό πρότυπο σπυρομέτρησης ($p < 0.01$).

Variables	Rrs ins		Rrs exp		ΔRrs	
	Standardized coefficient (b)	P value	Standardized coefficient (b)	P value	Standardized coefficient (b)	P value
FEV1	-0.415	0.05	-0.002	0.99	-0.500	<0.01
FVC	-0.370	0.09	0.033	0.88	-0.477	<0.05
FEV₁/FVC	-0.203	0.36	-0.347	0.11	0.055	0.80
Z5	0,190	0.40	0,205	0.36	0,044	0.85
R5 ins	0,205	0,36	-0,020	0,91	0,268	0,23
R5 exp	0,105	0,64	0,237	0,29	-0,087	0,70
R20 ins	0,027	0,90	0,226	0,31	-0,170	0,45
R20 exp	0,023	0,91	0,209	0,35	-0,159	0,48
DELTA R5-20	0.239	0.28	-0.116	0.60	0.391	0.07

Πίνακας 2.

Standardized coefficients μεταξύ Rin, Rex και ΔRrs με σπυρομετρικά δεδομένα και δεδομένα ταλαντωσιμετρίας.



Εικόνα 15B.

Δεδομένα IOS και Rrs μεταξύ εισπνοής και εκπνοής.

ΜΕΡΟΣ 3⁰

ΜΕΡΟΣ 3^ο

Abstract

Aim: Determining the respiratory system's mechanical properties with minimal patient effort has been an important field of investigation addressing patients unable to perform pulmonary function testing and in light of the preventive measures due to the recent pandemic. The current study aimed to present an alternative method for total respiratory resistance measurement during tidal breathing, compare it with airway resistance (R_{aw}), measured by body plethysmography, and validate the procedure in three groups of subjects with normal, constrictive and obstructive respiratory patterns in spirometry.

Methods: We developed an alternative method of assessing total respiratory resistance during quiet breathing. After manufacturing the appropriate hardware apparatus, we applied a steady extrinsic resistance (ΔR) for 100-200 msec during tidal breathing. A theoretical mathematical model allowed measurement of total respiratory resistance (R_{tot}) during inspiration (R_{in}) and expiration (R_{ex}). To validate the method, 15 individuals were enrolled and assigned to the normal, obstructive and restrictive groups based on their spirometry patterns. All groups participated in two sets of

measurements, the plethysmographic and novel method. Finally, respiratory resistance measurements were compared between groups and methods.

Results: The method was successfully developed, and R_{tot} measurements were recorded in five normal subjects and in five obstructive and restrictive subjects. Mean R_{in} and mean R_{ex} were 4.99 cmH₂O/L/sec and 4.42 cmH₂O/L/sec in the healthy, 4.87 cmH₂O/L/sec, and 6.63 cmH₂O/L/sec in the obstructive and 5.97 cmH₂O/L/sec and 4.12 cmH₂O/L/sec in the restrictive group respectively. R_{ex} was notably higher than R_{in} in the obstructive group and was positively correlated with R_{aw} ($p < 0.005$, $r = 0.47$).

Conclusion: This method provides the theoretical background for a plausible alternative tool for accessing a mechanical parameter of the respiratory system, which is easy to perform and requires only passive patient cooperation while enabling rough differentiation between obstructive and restrictive disorders. The model's feasibility potential in a real-life setting was studied in a small sample, and additional implementation and validation of the method in a larger population are guaranteed.

Keywords: Lung mechanics, Mathematical models, Respiratory resistance, Lung function tests, Tidal breathing, Inspiratory phase, Expiratory phase.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που παρουσιάζει μια νέα μέθοδο αξιολόγησης της αναπνευστικής μηχανικής κατά την αναπνοή ηρεμίας.

Αναπτύξαμε ένα μαθηματικό μοντέλο που εφαρμόζεται σε πραγματικό περιβάλλον κατά την ήρεμη αναπνοή. Μετρήθηκε η συνολική αναπνευστική αντίσταση, απαιτώντας ελάχιστη συνεργασία με τον ασθενή, ενώ τα αποτελέσματά μας επικυρώθηκαν με αποδεκτή επαναληψιμότητα σε υγιή και άτομα με αναπνευστικές διαταραχές.

Η νέα μέθοδος πέτυχε να συλλάβει διακριτές αλλοιώσεις της εισπνευστικής και εκπνευστικής συνιστώσας της αντίστασης που επιτρέπουν τη διαφοροποίηση μεταξύ ενός αποφρακτικού και περιοριστικού συνδρόμου. Επιπλέον, καθώς απαιτεί μόνο αναπνοή κατά την ηρεμία, προσφέρει μια εύκολη εναλλακτική για τη μέτρηση της συνολικής αντίστασης, ειδικά για ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν στις κλασικές μεθόδους ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας.

Παρατηρήθηκαν τρία διαφορετικά πρότυπα αντίστασης, που αντιστοιχούν στις υγιείς, αποφρακτικές και περιοριστικές ομάδες. Σε υγιή άτομα, η συνολική αναπνευστική αντίσταση, συμπεριλαμβανομένων των αεραγωγών, του πνευμονικού ιστού και του θωρακικού τοιχώματος,

αυξήθηκε ελαφρώς κατά την εισπνοή. Το αντίθετο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε σε ασθενείς με αποφρακτικές ασθένειες όπως το άσθμα ή η ΧΑΠ, όπου το R_{tot} της εκπνοής ήταν αυξημένο. Αυτό μπορεί λογικά να αποδοθεί στην αυξημένη αντίσταση των υπό στένωση αεραγωγών σε αυτούς τους ασθενείς (δηλαδή αυξημένη R_{aw}). Αντίθετα, ασθενείς με περιοριστικές ασθένειες όπως διάμεση πνευμονοπάθεια ή σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας εμφάνισαν αυξημένο εισπνευστικό R_{tot} που μπορεί να αποδοθεί στις αυξημένες ιδιότητες αντίστασης του πνευμονικού ιστού (R_L) ή του θωρακικού τοιχώματος (R_{cw}), αντίστοιχα.

Το R_{tot} είναι το άθροισμα των στοιχείων αντίστασης που διέπουν όλα τα κινούμενα μέρη του αναπνευστικού συστήματος (δηλαδή στήλη αέρα στους αεραγωγούς, πνευμονικό παρέγχυμα, θωρακικό τοίχωμα κ.λπ.). Δεδομένου ότι η νέα μέθοδος απαιτεί μόνο μια μερική στιγμιαία διακοπή της ροής και η γλωττίδα παραμένει ανοιχτή, η πίεση που μετράται στο επιστόμιο αντανακλά τόσο την ελαστική πίεση επαναφοράς (P_{el}) όσο και την ωμική πίεση ροής των αεραγωγών (P_{aw}).

Τα αποτελέσματά μας συνάδουν με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που αντικατοπτρίζουν τις κύριες παθοφυσιολογικές αλλαγές στις αποφρακτικές και περιοριστικές διαταραχές^{36,37}. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι αποφρακτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αύξηση του R_{ex} , αντανακλώντας

κυρίως την αύξηση της αντίστασης στην εκπνευστική ροή των αεραγωγών (Raw). Ο Rex και ο Raw της αποφρακτικής ομάδας συσχετίστηκαν θετικά στην ανάλυσή μας.

Οι περιοριστικοί ασθενείς εμφάνισαν αυξημένο R_{in} , το οποίο αντικατοπτρίζει την πιθανή αύξηση στην ελαστική πίεση ανάκρουσης του πνευμονικού παρεγχύματος. Ωστόσο, μια τέτοια μέτρηση δεν εκτελείται τακτικά και απαιτεί ειδικά επεμβατικά όργανα και ρύθμιση για τον προσδιορισμό της διαπνευμονικής πίεσης και της ελαστικότητας των πνευμόνων (δηλ. καθετήρας οισοφαγικού μπαλονιού). Επομένως, δεν υπάρχει διαθέσιμος συγκριτικός δείκτης που να συσχετίζεται με τις μετρήσεις R_{in} .

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένου ενός περιορισμένου αριθμού θεμάτων και παρατηρήσεων. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ως προοπτική και στόχευε κυρίως στην περιγραφή της μεθοδολογίας και στη διερεύνηση της σκοπιμότητας. Η τεχνική συσκευή που εφαρμόστηκε αναπτύχθηκε και υλοποιήθηκε από την ομάδα μας και δεν έχει ακόμη τυποποιηθεί. Αυτή η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άλλες ρυθμίσεις, αν και αναγνωρίζουμε ότι αυτό μπορεί να είναι δύσκολο. Μελλοντικές μελέτες ενδέχεται να παρέχουν εκτενέστερες αποδείξεις της κλινικής αξίας αυτής της μεθόδου και να τη

συγκρίνουν με άλλες μεθόδους, όπως τα συστήματα παλμικής ταλαντωσιμετρίας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (
1. Meneely, G. R. & Kaltreider, N. L. THE VOLUME OF THE LUNG DETERMINED BY HELIUM DILUTION. DESCRIPTION OF THE METHOD AND COMPARISON WITH OTHER PROCEDURES. *Journal of Clinical Investigation* **28**, 129–139 (1949).
 2. Cotes, J. E. How the Subject Developed: Lung Volume Indices of Airway Obstruction: A Suggestion for a New Combined Index. *Proc R Soc Med* **64**, 1232–1235 (1971).
 3. Miller, M. R. *et al.* Defining the lower limit of normal for FEV1/ FVC [5]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 176 101 Preprint at <https://doi.org/10.1164/ajrccm.176.1.101> (2007).
 4. Patel, A. Correlation of spirometry with six minute walk test and grading of dyspnea. *European Respiratory Journal* **46**, PA604 (2015).
 5. Stocks, J., Godfrey, S., Beardsmore, C., Bar-Yishay, E. & Castile, R. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. *European Respiratory Journal* **17**, (2001).
 6. DuBois, A. B., Brody, A. W., Lewis, D. H. & Burgess, B. F. Oscillation Mechanics of Lungs and Chest in Man. *J Appl Physiol* **8**, 587–594 (1956).
 7. Bhattarai, P. *et al.* Clinical application of forced oscillation technique (Fot) in early detection of airway changes in smokers. *J Clin Med* **9**, 1–12 (2020).
 8. Ghafarian, P., Jamaati, H. & Hashemian, S. M. A review on human respiratory modeling. *Tanaffos* **15**, 61–69 (2016).
 9. Bates, J. H. T., Rossi, A. & Milic-Emili, J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* **58**, 1840–1848 (1985).
 10. OTIS, A. B. *et al.* Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol* **8**, 427–443 (1956).
 11. Mead, J. Mechanical Properties of Lungs. *Physiol Rev* **41**, 281–330 (1961).
 12. Campbell, D. & Brown, J. The electrical analogue of lung. *Br J Anaesth* **35**, 684–692 (1963).
 13. West, J. B. The birth of clinical body plethysmography: It was a good week. *Journal of Clinical Investigation* vol. 114 1043–1045 Preprint at <https://doi.org/10.1172/JCI200422992> (2004).
 14. Criée, C. P. *et al.* Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* vol. 105 959–971 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.02.006> (2011).
 15. Smith, H. J., Reinhold, P. & Goldman, M. D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Lung Function Testing* 72–105 (2005) doi:10.1183/1025448x.00031005.

16. Shirai, T. & Kurosawa, H. Clinical application of the forced oscillation technique. *Internal Medicine* **55**, 559–566 (2016).
17. Oostveen, E. *et al.* The forced oscillation technique in clinical practice: Methodology, recommendations and future developments. *European Respiratory Journal* **22**, 1026–1041 (2003).
18. Bickel, S., Popler, J., Lesnick, B. & Eid, N. Impulse oscillometry: Interpretation and practical applications. *Chest* **146**, 841–847 (2014).
19. Lee, J. Y. *et al.* Reference values of impulse oscillometry and its utility in the diagnosis of asthma in young Korean children. *Journal of Asthma* **49**, 811–816 (2012).
20. Klug, B. & Bisgaard, H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *European Respiratory Journal* **10**, 1599–1605 (1997).
21. de Mir Messa, I., Sardón Prado, O., Larramona, H., Salcedo Posadas, A. & Villa Asensi, J. R. Body plethysmography (i): Standardisation and quality criteria. *Anales de Pediatría (English Edition)* **83**, 136.e1-136.e7 (2015).
22. Steinbrugger, B., Fabian, J. & Zach, M. S. The influence of occlusion time on measuring respiratory resistance and compliance in infants with bronchiolitis. *Pediatr Res* **33**, 273–277 (1993).
23. Kaminsky, D. A. What does airway resistance tell us about lung function? *Respiratory Care* vol. 57 85–99 Preprint at <https://doi.org/10.4187/respcare.01411> (2012).
24. Cheung, H. J. & Cheung, L. Coaching patients during pulmonary function testing: A practical guide. *Canadian Journal of Respiratory Therapy* **51**, 65–68 (2015).
25. Bachofen, H. Physiologie und Pathophysiologie der Lungenmechanik. *Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der Lungenkrankheiten* **135**, 145–163 (1967).
26. OTIS AB, F. W. R. H. Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol* 592–607 (1950).
27. Polese, G., D'Angelo, E., Rossi, A. & Milic-Emili, J. Effect of inspiratory flow waveform on work on endotracheal tubes: a model analysis. *Intensive Care Med* **25**, 503–507 (1999).
28. Apostólico, N. *et al.* Mathematical models for measuring mechanical properties in experimental animal lung: A literature review. *Clinical and Experimental Medical Letters* vol. 56 1–9 Preprint at <https://doi.org/10.12659/MST.893173> (2015).
29. Validation and clinical application of a continuous P0.1 measurement using standard respiratory equipment - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042692/>.
30. Nithiarasu, P., Liu, C. B. & Massarotti, N. Laminar and turbulent flow calculations through a model human upper airway using unstructured meshes. *Commun Numer Methods Eng* **23**, 1057–1069 (2007).
31. Miller, M. R. *et al.* Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* vol. 26 319–338 Preprint at <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805> (2005).

32. O'Brien, C., Guest, P. J., Hill, S. L. & Stockley, R. A. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* **55**, 635–642 (2000).
33. Vestbo, J. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* vol. 187 347–365 Preprint at <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP> (2013).
34. Souza, C. A., Müller, N. L., Flint, J., Wright, J. L. & Churg, A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Spectrum of High-Resolution CT Findings. *American Journal of Roentgenology* **185**, 1531–1539 (2005).
35. Raghu, G. *et al.* Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* **198**, e44–e68 (2018).
36. Sue, D. Y. Measurement of lung volumes in patients with obstructive lung disease. *Ann Am Thorac Soc* **10**, 525–530 (2013).
37. Bertoni, M. *et al.* A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation. *Crit Care* **23**, 1–10 (2019).

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Work status

Academic fellow in University of Athens, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens EKPA, Greece

1st Respiratory Clinic, 'Sotiria' General Thoracic Hospital

Skills & Abilities

Pulmonary medicine specialist, Interventional Pulmonologist

Experience

1ST RESPIRATORY CLINIC, 'SOTIRIA' GENERAL THORACIC HOSPITAL

2013-2018

Internship in Pulmonary medicine

UNIVERSITY OF ATHENS, MEDICAL SCHOOL, NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS EKPA

2018-Today

Academic Fellowship in interventional Pulmonology with focus in Endobronchial ultrasound, medical thoracoscopy, rigid bronchoscopy

Education

GREEK – ITALIAN SCHOOL OF ATHENS

1997-2003

Elementary and Highschool

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, EKPA

2003-2009

School of Medicine

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, EKPA

PHYSIOLOGY DEPARTMENT

2010

PHD in respiratory physiology and respiratory mechanics focusing in measurement of total respiratory resistance during quiet breathing

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS, EKPA

3RD INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT

2014-2016

Master in Thoracic Oncology

Certifications

ERS EBUS Training course , ERS Thoracic Ultrasound Training course

Academic - experience

Tutor in post graduate master in ICU medicine with focus in interventional pulmonology and respiratory mechanics

Tutor – lectures on respiratory medicine for medical students

Trainer in EBUS part II and III of the ERS EBUS training program

Co – author in respiratory medicine books for medical students

References

SOTIRIA HOSPITAL
1ST PULMONOLOGY DEPARTMENT
INTERVENTIONAL PULMONOLOGY SUITE
ATHENS, GREECE
Athens, Greece

Selected Publications:

1. **Anagnostopoulos N**, Tzortzi A, Cholidou K, Evangelopoulou V, Kaltsakas G, Koukaki E, Stratakos G, Lymperi M, Behrakis P, Koutsilieris M. An alternative method for measuring total respiratory resistance during quiet breathing: a feasibility and validation study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci** 2022; 26: 6632-6641.
2. Kossyvakis V, **Anagnostopoulos N**, Kaltsakas G, Emmanouil P, Alsaïd A, Touman A, Tzavara C, Koulouris N, Stratakos G. The Value of Dyspnea and Spirometry in Detecting Relapse of Benign Tracheal Stenosis. **Respiration** 2022; 101:174-183.
3. Stratakos G, **Anagnostopoulos N**, Alsaggaf R, Koukaki E, Bakiri K, Emmanouil P, Zisis C, Vachlas K, Vourlakou C, Koutsoukou A. COVID-19 Patients Presenting with Post-Intubation Upper Airway Complications: A Parallel Epidemic? **J Clin Med** 2022; 20; 11:1719.
4. Emam W, Mostafa Y, Madkour A, Wagih K, Ezzelregal H, **Anagnostopoulos N**, Stratakos G. Bronchoscopic management as an alternative treatment in non-operable benign tracheal stenosis. **Int J Clin Pract** 2021; 75: e14058.
5. Alsaïd A, Karetsi E, **Anagnostopoulos N**, Koukaki E, Frangia-Tsivou K, Stratakos G. Pulmonary Artery Sarcoma Diagnosed by Transbronchial Endosonographic (EBUS-TBNA) Approach. March 2020; **Surgical Case Reports** DOI: 10.31487/j.SCR.2020.03.02
6. Kougias M, Vardavas CI, **Anagnostopoulos N**, Matsunaga Y, Tzwrizi A, Lymberi M, Connolly GN, Behrakis PK. The acute effect of cigarette smoking on respiratory function and FENO production among young smokers. **Exp Lung Res** 2013 Oct;39 :359-364.
7. Vardavas CI, **Anagnostopoulos N**, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Acute pulmonary effects of sidestream secondhand smoke at simulated car concentrations. **Xenobiotica**. 2013 Jun;43 :509-513.
8. Vardavas CI, Agaku I, Patelarou E, **Anagnostopoulos N**, Nakou C, Dramba V, Giourgouli G, Argyropoulou P, Antoniadis A, Gourgoulis K, Ourda D, Lazuras L, Bertic M, Lionis C, Connolly G, Behrakis P; Hellenic Air Monitoring Study Investigators. Ashtrays and signage as determinants of a smoke-free legislation's success. **PLoS One** 2013 Sep ;8: e72945.
9. Vardavas CI, **Anagnostopoulos N**, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. **Chest**. 2012 Jun; 141: 1400-1406.
10. Vardavas CI, **Anagnostopoulos N**, Patelarou E, Minas M, Nakou C, Dramba V, Giourgouli G, Bagkeris E, Gourgoulis K, Pattaka P, Antoniadis A, Lionis C, Bertic M, Dockery D, Connolly GN, Behrakis PK. Five-year trends of second-hand smoke exposure in Greece: a comparison between complete, partial, and prelegislation levels. **J Aerosol Med Pulm Drug Deliv** . 2012 Dec;25: 349-354.