

LCI/FRC – metoda wyptukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu w praktyce klinicznej

Evaluation of nitrogen washout measurements using multiple-breath testing (LCI/FRC) in clinical practice

SUMMARY

This paper describes the theoretical background and practical aspects of nitrogen washout measurements performed using a multiple-breath test (N₂-MBW), evaluated in terms of the lung clearance index (LCI) and functional residual capacity (FRC). This method assesses the distribution of the ventilation measurements and their inhomogeneity. It is applicable to all age groups because only normal tidal breathing is required, without entailing any forced respiratory manoeuvres. Ventilation inhomogeneity manifests as an early symptom of various diseases of the lower respiratory tract, even when routine spirometry remains normal. This paper also aims to present the significance of this method for the diagnosis of respiratory diseases and the basis for its interpretation in clinical practice.

W pracy przedstawiono teoretyczne podstawy oraz praktyczny opis techniki badania wyptukiwania azotu z użyciem testu wielooddechowego (N₂-MBW) z oceną wartości indeksu klirensu płuc (LCI) oraz wartości czynnościowej pojemności zalegającej (FRC). Badanie to ocenia dystrybucję wentylacji i jej niehomogenność, wymagając od pacjenta tylko spokojnego oddychania, bez forsownych manewrów oddechowych. Z tych powodów może być stosowane w każdej grupie wiekowej. Zaburzenia homogenności wentylacji pojawiają się jako wczesny objaw w różnych stanach patologicznych dolnych dróg oddechowych, w czasie gdy nie można jeszcze wykryć nieprawidłowości w rutynowym badaniu spirometrycznym. Celem pracy jest przedstawienie także znaczenia tego badania w diagnostyce chorób układu oddechowego oraz podstaw jego interpretacji w praktyce klinicznej.

Dymek A.: LCI/FRC – metoda wyptukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu w praktyce klinicznej. *Alergia*, 2016, 4: 23-26

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy o indeksie klirensu płucnego (Lung Clearance Index – LCI) obliczanego w teście wielooddechowego wyptukiwania azotu (Multiple Breath Washout – MBW).

Jest to pierwsza praca poglądowa na ten temat w piśmiennictwie polskim. Ze względu na terminologię przyjętą w elektronicznych bazach danych autorzy niniejszego opracowania rezygnują w dalszej części tekstu z powtarzania polskich prób tłumaczeń określeń LCI, MBW.

Podstawy metody MBW są proste i pierwszy raz zostały opisane przez Becklake w 1952 roku (1). Metoda ta przez wiele lat była stosowana tylko w badaniach naukowych. Do praktyki klinicznej została stopniowo wprowadzana od 2013 roku, po publikacji stanowiska ERS/ATS (2) oraz wydania rekomendacji ECFS-CTN (European Cystic Fibrosis Society- Clinical Trial Network).

Opis badania

Badanie jest poprzedzone kalibracją przepływów (uwzględniającą przestrzeń martwą aparatu) oraz kalibracją stężenia gazów. Do badania używamy w głównej mierze dwóch gazów – powietrza oraz 100% tlenu. Możliwe jest wykorzystanie innego gazu znacznikowego (ang. tracer gas) jak np. SF₆ (sześćsiotlenek siarki) w przypadku badań noworodków.

W czasie badania pacjent siedzący z klipsem na nosie oddycha spokojnie przez ustnik lub maskę nie wykonując żadnych złożonych i forsownych wysiłków oddechowych (fot1).

W pierwszej fazie badania pacjent oddycha powietrzem. Po ustabilizowaniu oddechu następuje automatyczne przełączenie na podaż 100% tlenu medycznego. Tym samym podaż azotu (N₂) zostaje zatrzymana.

Zarówno proces przełączania jak i zmiany składu mieszanki pozostają niezauważalne dla pacjenta. Obie mieszanki pobierane są pod neutralnym ciśnieniem wykorzystując jako źródło tzw. blok ze stałym przepływem gazu wdechowego, pacjent nie odczuwa zmian ciśnienia w układzie pomiarowym podczas wdechu czy wydechu. Powyższe rozwiązanie sprawia, że normalne oddychanie jest naturalne i nie wymaga adaptacji. W przebiegu badania następuje wyptukiwanie azotu z układu oddechowego, które jest zależne od sprawności i homogenności wentylacji (Ryc 1). Badanie jest zakończone gdy w powietrzu wydechowym zostaje osiągnięta 1/40 stężenia wyjściowego azotu.

W stanach patologicznych w układzie oddechowym dochodzi do zapalenia objawiającego się między innymi obrzękiem, nadprodukcją i zaleganiem śluzu oraz przebudową ścian oskrzeli. Stany te powodują zaburzenia dystrybucji wentylacji i jej nierównomierność – heterogenność.



Dr n. med.
Andrzej Dymek¹

Lek med.
Tomasz Dymek¹

Dr n. med
Lucyna Dymek¹

Lek med
Liwia Starczewska-
Dymek¹

Dr hab. n med.
Zbigniew Doniec²

¹Centrum Medyczne
Lucyna Andrzej Dymek
Strzelce Opolskie
ul.Parafialna 1

²IGiCHP Oddział Terenowy
w Rabce-Zdrój

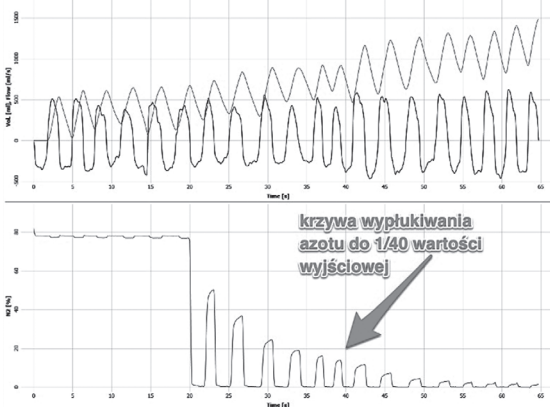
Słowa kluczowe:
wyptukiwanie azotu
(N₂-MBW), indeks
klirensu płuc (LCI),
niehomogenność
wentylacji

Key words:
nitrogen multiple-breath
washout (N₂-MBW),
lung clearance index
(LCI), ventilation
inhomogeneity

Upraszczając, w chorobach układu oddechowego czas wyflukiwania azotu (lub innego obojętnego gazu znacznikowego) jest dłuższy i potrzebna jest większa objętość gazu wdechowego oraz ilość oddechów do jego eliminacji.

1
RYC.

Typowy wykres wyflukiwania azotu u zdrowego dziecka – dane własne



Parametry obliczane w teście wielooddechowego wyflukiwania azotu – FRC i LCI

FRC (Functional Residual Capacity) – czynnościowa pojemność zalegająca – jest to ilość powietrza, która pozostaje w płucach po wykonaniu spokojnego wydechu.

Na ten parameter składa się ERV (Expiratory Reserve Volume) – wdechowej objętości zapasowej i RV (Residual

Volume) – objętości zalegającej. FRC jest wyliczana wg wzoru: $FRC = V(N_2) / (C_{init} - C_{end})$, gdzie $V(N_2)$ to całkowita objętość azotu wydychanego w czasie wyflukiwania, C_{init} to stężenie azotu na początku wyflukiwania, C_{end} to stężenie azotu pod koniec tego procesu.

Kluczowym parametrem jest LCI, który jest obliczany wg wzoru: $LCI = CEV / FRC$, gdzie CEV – Cumulative Expired Volume- skumulowana objętość wydechowa, będąca sumą wydychanych objętości oddechowych.

LCI mówi nam ile razy objętość gazu w płucach na starcie wyflukiwania (FRC) musi być wymieniona (ang. TO – turn over), aby doprowadzić do wyeliminowania azotu z płuc do 1/40 (2,5%) stężenia wyjściowego.

Wartość LCI jest powtarzalna, będąc niezależną od wzrostu, wagi i płci pacjenta, wykazując jedynie zależność od jego wieku (3,4) Ryc2

W przeciwieństwie do spirometrii, która jest znacząco uzależniona od powyższych zmiennych, wartość LCI może być kandydatem na czynnościowego biomarkera wczesnych zaburzeń dystrybucji wentylacji w czasie całego życia.

Dokładność każdego czynnościowego badania płuc, tym samym jego wiarygodność jest zależna od jego powtarzalności w czasie jednej wizyty. Współczynnik zmienności w kolejnych pomiarach dla wartości LCI mierzonej aparatem EXHALYSER D szwajcarskiej firmy ECO MEDICS mieści się w granicach 4% zarówno dla chorych i zdrowych (2,4).

Tak wysoka powtarzalność jest bardzo satysfakcjonującą dla wykonującego i interpretującego to badanie.

ERS/ATS (2) opracowały kryteria akceptowalności badania MBW.

Znaczenie metody LCI/FRC w diagnostyce czynnościowej układu oddechowego

Czuła i przyjazna metoda pozwalająca na bezinwazyjną ocenę obwodowych dróg oddechowych jest potrzebna i była poszukiwana od dawna. Korzystając ze standardowych badań czynnościowych nie jesteśmy w stanie ocenić stanu obwodowych dróg oddechowych określanych tzw „niemą strefą płuc”. Wg Maclema całkowita obturacja 50% małych dróg oddechowych powoduje jedynie 10% wzrost wartości całkowitego oporu dróg oddechowych (5).

Wprowadzenie w XXI wieku do modułu pomiarowego szybkich analizatorów, zmniejszenie przestrzeni martwej, poprawa technologii analitycznej oraz jakości oprogramowania doprowadziło do rozwoju w badaniach nad zastosowaniem metody MBW głównie w mukowiscydozie (CF-Cystic Fibrosis). Gustafsson i wsp (6) stwierdzili podwyższone wartości LCI w grupie 43 chorych dzieci z CF w porównaniu z grupą zdrowych. U 33 chorych spirometria była prawidłowa. Wartość LCI jest bardziej czułą metodą oceny zaburzeń dystrybucji wentylacji u pacjentów z CF w porównaniu ze złotym standardem diagnostycznym jakim jest spirometria (6,7). Co więcej, jest praca wykazująca, iż wartość LCI jest bardziej czuła w rozpoznawaniu wczesnych dysfunkcji wentylacji w porównaniu z tomografią komputerową (CT) i prawidłowa wartość LCI prawie wyklucza zmiany strukturalne w CT u pacjentów z CF (8).

Ilość danych z piśmiennictwa dotyczącego znaczenia pomiaru LCI/FRC u pacjentów z astmą jest znacząco mniejsza. W jednej z prac porównujących wartości wentylacyjne u dzieci z CF i astmą stwierdzono brak różnic w badaniu spirometrycznym pomiędzy tymi grupami, przy statystycznie istotnie większej wartości LCI u dzieci z CF. Po nebulizacji z betamimetikiem wartość LCI obniżyła się u tylko u dzieci z astmą (9).

Interpretacja badania

W monitorowaniu dysfunkcji wentylacji dużą wartość ma badanie dynamiki zmian parametru LCI u tego samego chorego w różnych okresach jego życia. Wartość liczbowa LCI u zdrowych mieści się w zależności od wieku w przedziale 5.5- 8 i może być także przedstawiana także jako % wartości należnej (Ryc 2). W obwodowych zaburzeniach wentylacji, które występują między innymi w mukowiscydozie, POCHP i astmie wartość LCI jest podwyższona.

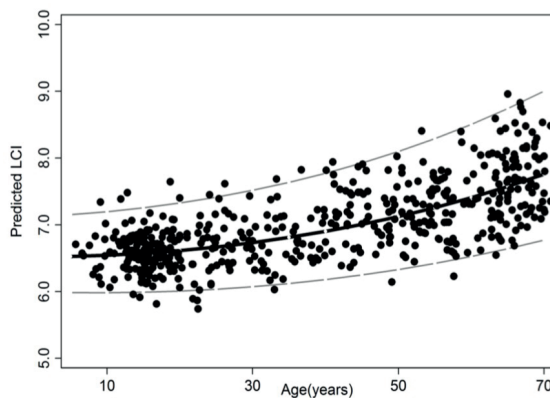
W celu precyzyjnej lokalizacji zaburzeń homogenności wentylacji posługujemy się parametrami:

- Scond (phase III slope index of conductive ventilation inhomogeneity) – wskaźnik zaburzeń w strefie przewodzącej proksymalnej do oskrzelików końcowych
- Sacin (phase III slope index of acinar ventilation inhomogeneity)
- SnIII (normalized phase III slope) – wskaźniki dysfunkcji wentylacji w najbardziej obwodowych częściach płuc.

Ryc 3 i 4 przedstawiają odpowiednio raporty badania N2-MBW u osoby zdrowej i chorej na POCHP (dane własne). W interpretacji badań należy ocenić głównie: kształt i długość krzywej wyflukiwania azotu, wartość LCI i kształt krzywej fazy pęcherzykowej (SnIII). Ramy tego artykułu umożliwiają analizę wszystkich badanych parametrów.

2
RYC.

Houltz, Skovde niepublikowane dane 2014 – za zgodą autorów



Doświadczenia własne.

W Polsce obecnie zainstalowanych jest pięć systemów diagnostycznych LCI/FRC – EXHALYSER D szwajcarskiej firmy ECO MEDICS (aparaty rekomendowane przez ECFS-CTN) w następujących ośrodkach: Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc Oddział Terenowy w Rabce-Zdrój, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Centrum Medyczne Karpacz S.A, Centrum Medyczne Lucyna Andrzej Dymek,

W ośrodku autorów, w Strzelcach Opolskich prowadzone są badania zmienności LCI/ FRC w okresie remisji i zaostżeń obturacyjnych chorób płuc u pacjentów w każdej grupie wiekowej (od drugiego roku życia). W najbliższym czasie będzie oceniona przydatność tej metody w praktyce alergologiczno-pulmonologicznej.

W klinice w Rabce będą prowadzone długoterminowe badania zmienności LCI/FRC u tych samych dzieci w różnych okresach życia w przebiegu chorób dolnych dróg oddechowych.

Podsumowanie

Przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych prowadzą stopniowo do patologicznych zmian strukturalnych (w astmie jest to remodeling oskrzeli), które wykrywamy

w obrazowaniu za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Pojawienie się tych zmian świadczy o nieodwracalnym zaawansowaniu choroby.

Przez lata trwały poszukiwania badań czynnościowych układu oddechowego, które mogłyby na wczesnym etapie wykryć zaburzenia dystrybucji wentylacji, wtedy gdy konwencjonalna spirometria jest prawidłowa.

Metoda wypłukiwania azotu z użyciem testu wielokrotnego oddechu jest badaniem prostym do wykonania przez pacjenta i operatora w każdej grupie wiekowej. Wartość LCI obliczana z tego badania jest wysoce powtarzalna w czasie jednej wizyty, jest niezależna od płci, wzrostu, nieznacznie zależna od wieku.

Wartość LCI jest wysoce czułym wskaźnikiem zaburzeń dystrybucji wentylacji.

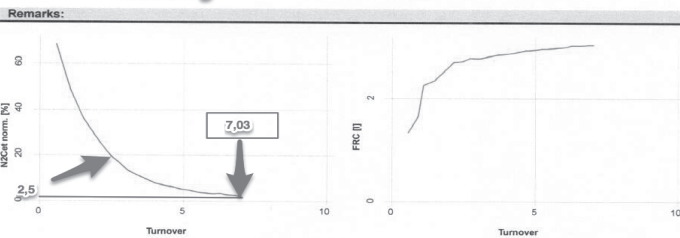
W opisywanej metodzie możemy precyzyjnie zlokalizować niehomogenność wentylacji płuc. Zasluguje na podkreślenie fakt, iż metoda ta nie jest na etapie eksperymentalnym. Jest zwalidowana i zaakceptowana przez międzynarodowe organizacje oraz używana przez czołowe placówki w rutynowej praktyce klinicznej. Umieszczenie jak i progresja zaburzeń dystrybucji wentylacji umożliwia wczesną diagnozę, monitorowanie przebiegu i dobór adekwatnego leczenia w chorobach dolnych dróg oddechowych, zwłaszcza w ich najbardziej obwodowej lokalizacji.

Pracę nadesłano
2016.12.20
Zaakceptowano
do druku 2016.12.21
Wkład pracy:
według kolejności autorów.
Konflikt interesów nie występuje.

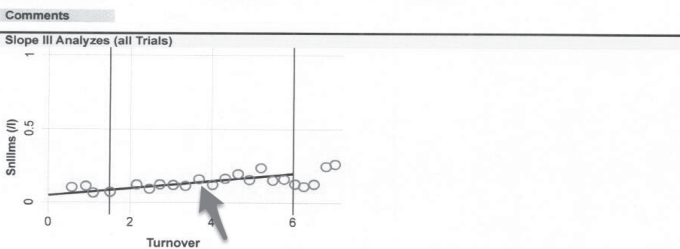
3 RYC. Raport badania N2-MBW u osoby zdrowej – dane własne

Name:	SPIROWARE Version: 3.1.6		
ID:	Operator:	Last First	
BirthDay:	Test Date/Time:	07.12.2016	18:36:03
Height: [cm] 166	Temperature: [°C]	22.8	
Weight: [kg] 65	Baro. Pressure: [hPa]	1028	
Gender:	BTPS: (insp/exp)	1.116/1.063	
	Pre/PostcapVd: [ml]	24/22	
	Cal. Status Flow:	Ok	
	Cal. Status O2/CO2:	Ok	

Zdrowy



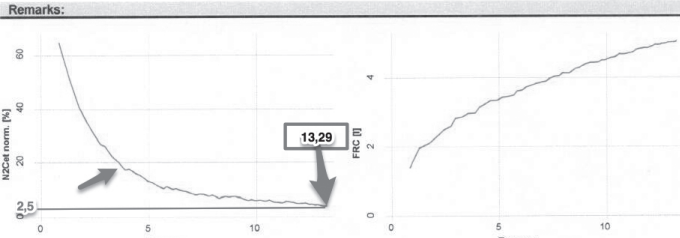
N2-Multiple Breath Washout		*Houtz and Gustafsson 2014 (preliminary data)			
	Pred.*	Results	%Pred.	CV%	Trial #
FRC [l]		3.03		0	1
LCI 2.5% norm.	6.68	7.03	105	0	7.03
LCI 5% norm.	4.95	6.2	105	0	5.2
M1/M0	1.48	1.6	108	0	1.6
M2/M0	4.29	5.07	118	0	5.07
Scand*VT	0.018	0.025	140	0	0.025
Sacin*VT	0.054	0.093	171	0	0.093
RQ	0.7-1.2	0.98		0	0.98
VT/FRC:		0.314		0	0.314
VTmean: [ml]		952		0	971
VdCO2: [ml]		156		0	156
CEV: [l]		22.36		0	22.36



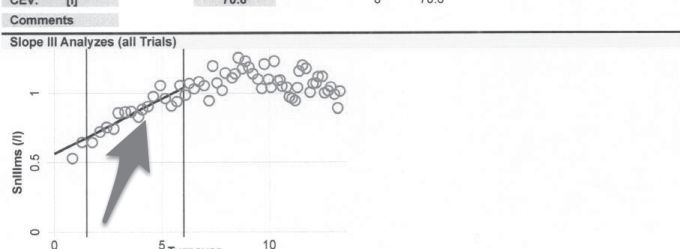
4 RYC. Raport badania N2-MBW u osoby chorej na POCHP – dane własne

Name:	SPIROWARE Version: 3.1.6		
ID:	Operator:	Last First	
BirthDay:	Test Date/Time:	24.11.2016	11:43:32
Height: [cm] 179	Temperature: [°C]	23	
Weight: [kg] 87	Baro. Pressure: [hPa]	1018	
Gender: Male	BTPS: (insp/exp)	1.116/1.063	
	Pre/PostcapVd: [ml]	24/22	
	Cal. Status Flow:	Ok	
	Cal. Status O2/CO2:	Ok	

COPD



N2-Multiple Breath Washout		*Houtz and Gustafsson 2014 (preliminary data)			
	Pred.*	Results	%Pred.	CV%	Trial #
FRC [l]		5.094		0	5.094
LCI 2.5% norm.	7.72	13.29	172	0	13.29
LCI 5% norm.	5.5	11.9	216	0	11.9
M1/M0	1.69	3.24	191	0	3.24
M2/M0	5.81	21.47	370	0	21.47
Scand*VT	0.021	0.079	366	0	0.079
Sacin*VT	0.084	0.466	554	0	0.466
RQ	0.7-1.2	0.73		0	0.73
VT/FRC:		0.226		0	0.226
VTmean: [ml]		1152		0	1121
VdCO2: [ml]		244		0	244
CEV: [l]		70.6		0	70.6



Piśmiennictwo: 1. Becklake MR. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. Thorax 1952;7(1):111e6. 2. Paul D. Robinson, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple – and single – breath tests. Eur Respir J 2013; 4: 507-522. 3. Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. Respir Physiol Neurobiol 2005;148(1e2):125-39. 4. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod K, Saunders CJ, Greening AP, Porteous D, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax 2008;63:135-40. 5. Peter T. Macklem. The Physiology of Small Airways: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine: Vol 157, No 5. 6. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2003;22(6):972-9. 7. Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(4):371-8. 8. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiplebreath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. Thorax 2008;63(2):129-34. 9. Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol 2007;42(2):168-76.