

AGATA PENCONEK
ARKADIUSZ MOSKAŁ

Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Warszawska, Warszawa

Modelowanie wpływu dynamiki mięśni gładkich na przebieg wydechu u astmatyków

Wprowadzenie

Astma to przewlekła zapalna choroba dróg oddechowych, w której biorą udział liczne komórki i substancje przez nie wydzielane. Przewlekłe zapalenie prowadzi do nadreaktywności oskrzeli. Jako jedną z przyczyn rozwoju choroby podaje się teorię cywilizacyjną, mówiącą o tym, że im region jest bardziej rozwinięty gospodarczo i cywilizacyjnie, tym częstość zachorowań na astmę jest większa, niż w regionach słabo rozwiniętych. Dla przykładu w dużych miastach Australii blisko 30% dzieci choruje na astmę, podczas gdy wśród rdzennych mieszkańców odsetek ten wynosi zaledwie 2%. [1]. Występują predyspozycje genetyczne do zachorowania: dziecko dwóch astmatyków w 100% zapadnie na chorobę, zaś w przypadku, gdy astmatykiem jest tylko jedno z rodziców, prawdopodobieństwo to zmniejsza się do 27%. Jednak i wówczas, jak potwierdzają badania [2], istotny będzie wpływ czynników środowiska – nie tylko infekcje dróg oddechowych, ale i zanieczyszczenia atmosfery oraz ekspozycja na alergeny, zarówno te naturalne jak i sztuczne.

Należy szczególnie podkreślić, że astma to choroba zaburzająca proces wydechu. Nadreaktywność oskrzeli, zmieniona struktura tkanki łącznej, nadmierny rozrost miocytów oraz ich wielokrotna ilość, w połączeniu z nadmiernym wydzielaniem gęstego śluzu powodują, że chory ma problemy z usunięciem powietrza z płuc, przy zaburzonym przepływie wydechowym.

Najsukuczniejszą metodą leczenia obturacyjnych chorób układu oddechowego, do których m. in. zalicza się astmę, jest aerozoloterapia. Leki podawane są z wykorzystaniem inhalatorów różnego typu (nebulizatorów, inhalatorów z dozownikiem pMDI lub inhalatorów suchego proszku DPI). Cząstki aerozolu wprowadzane wziewnie do układu oddechowego deponują się w różnych jego odcinkach, a następnie wchłaniane są do komórek organizmu. Optymalnym miejscem wchłonięcia byłby obszar strefy przewodzącej oskrzeli (generacje 0–16), gdzie nie ma pęcherzyków płucnych i lek dotarłby bezpośrednio do miejsca stanu zapalnego, a nie został wprowadzony z pęcherzyków płucnych do krwi.

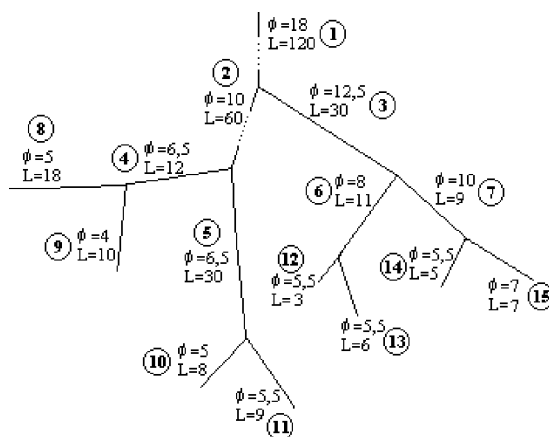
O ile można uzyskać aerozol o odpowiednim rozkładzie średnic tak, aby najwięcej leku dotarło w obszar optymalny dla działania, to nie można wyeliminować efektu wydechu, który powoduje oczyszczanie oskrzeli z zanieczyszczeń, w tym z niezaadsorbowanych lub słabo zaadsorbowanych cząstek leku.

Niniejsza praca bada wpływ zmian patologicznych zachodzących w układzie oddechowym przy astmie, które upośledzają proces wydechu, odsłaniając fragment istotnego zagadnienia w aerozoloterapii.

Metodyka

Stworzono rozgałęziony dychotomicznie model pierwszych 3 generacji drzewa oskrzelowego zakończonych pęcherzykami płucnymi. Dobierając długości i średnice poszczególnych oskrzeli wykorzystano wyniki badań morfometrycznych oskrzeli przeprowadzone przez *Weibla* [3]. Wielkości dopasowano kierując się anatomicznymi informacjami o budowie oskrzeli, ich podziałach oraz wynikami obserwacji *Weibla*.

W modelu zakładane było jednakowe ciśnienie panujące we wszystkich pęcherzykach płucnych, wartość przepływu objętościowego mierzona na wyjściu z 0 generacji oraz wielkości współczynników oporów miejscowych dla prawych i lewych odgałęzień drzewa oskrzelowego. Zakładano burzliwy charakter przepływu we wszystkich generacjach, bo jedynie taki charakter przepływu umożliwił fizyczny wypływ powietrza z dróg oddechowych. Dla laminarnego charakteru przepływu, w standardowych warunkach, które obrazowały zdrowe drogi oddechowe, wypływ powietrza był zatrzymywany między oskrzelami.



Rys. 1. Model drzewa oskrzelowego, ϕ – średnica oskrzela [mm], L – długość oskrzela [mm]

W modelu korzystano z zależności przedstawiającej ciśnienie panujące w świetle oskrzela w funkcji jego powierzchni [4] oraz z równania *Bernoulliego* dla obliczania spadków ciśnienia na drodze przepływu.

Całkowite ciśnienie w drogach oddechowych wynika z bilansu ciśnień:

$$P = P_{el} + P_{int} + P_m \quad (1)$$

– P_{el} to ciśnienie wywierane przez odkształcaną w czasie oddechania tkankę łączną ściany oskrzela:

Tablica 1

Zmiany natężenia przepływów przy zmienionej dynamice oskrzela w generacji 3

Dynamika mięśni gładkich, F_o/r_o	Zmiana natężenia przepływu, %					
	Oskrzelce o zmienionej dynamice mięśni gładkich	Oskrzelce siostrzane (3 generacja)	Oskrzelce macierzyste (2 generacja)	Oskrzelce główne lewe	Oskrzelce główne prawe	Pozostałe oskrzela
60	-9,49	7,50	-0,99	-0,23	0,23	0,23–0,52
114	-29,19	22,78	-3,20	-0,76	0,76	0,76–1,68

Tablica 2

Zmiany natężenia przepływów przy zmienionej dynamice oskrzela w generacji 2

Dynamika mięśni gładkich, F_o/r_o	Zmiana natężenia przepływu, %					
	Oskrzelce o zmienionej dynamice mięśni gładkich	Oskrzelce siostrzane (2 generacja)	Oskrzelce potomne	Oskrzelce główne lewe=oskrzelce macierzyste	Oskrzelce główne prawe	Pozostałe oskrzela
60	-5,89	3,08	-5,89	-1,40	1,40	1,40–3,08
114	-17,45	9,05	-17,45	-4,20	4,20	4,20–9,05

$$A = A_{\max} \alpha_o \left(1 - \frac{P_{el}}{P_1} \right)^{-n_1}; \quad P_{el} \leq 0 \quad (2)$$

$$A = A_{\max} \left[1 - (1 - \alpha_o) \left(1 - \frac{P_{el}}{P_2} \right)^{-n_2} \right]; \quad P_{el} \geq 0 \quad (3)$$

gdzie A – powierzchnia światła oskrzela (16% grubości ściany oskrzeli stanowi warstwa tkanki łącznej). A_{\max} , α_o , n_1 , n_2 to parametry charakterystyczne dla danej generacji:

$$A = \Pi(r_m^2 - 0,16r_o^2) \quad (4)$$

$$P_1 = \alpha_o \frac{n_1}{\alpha_o} \quad (5)$$

$$P_2 = \frac{n_2(\alpha_o - 1)}{\alpha_o} \quad (6)$$

gdzie α_o' – parametr charakterystyczny dla danej generacji;
 $-P_{int}$ jest napięciem wywoływanym przez odkształcanie w czasie oddechów miąższ płuc:

$$P_{int} = -P_L \left\{ 1,4 \left[1 - \left(\frac{r_m}{r_o} \right) / v^{1/3} \right] + 2,1 \left[1 - \left(\frac{r_m}{r_o} \right) / v^{1/3} \right]^2 \right\} \quad (7)$$

gdzie r_m – zewnętrzny promień, r_o – maksymalna wartość promienia dla A_{\max} , v – stosunek objętość płuc do całkowitej objętości płuc ($v = LV/TLC$), ponadto $v = 0,2 + 0,04P_{alv}$ [5];

$-P_m$ to ciśnienie wywierane przez warstwę mięśni gładkich oskrzeli z uwzględnieniem dynamiki mięśni gładkich oddechowych [4]:

$$P_m = \frac{F_o}{r_o} f \left[1,25 \left(\frac{r_m}{r_o} \right) - 0,25 \right] \quad (8)$$

gdzie F_o/r_o oznacza ilość mięśni gładkich w drogach oddechowych oraz ich stopień aktywacji.

Obliczane były spadki ciśnienia na końcach oskrzeli we wszystkich generacjach w czasie wydechu, rozpoczynając od spadku ciśnienia między nieruchomym gazem w pęcherzykach płucnych, a końcem oskrzeli w 3 generacji. Model

uwzględniał nierównomierny podział strumieni w kolejnych rozgałęzieniach.

Wyniki uzyskane dla zaprezentowanego modelu porównywane były z wynikami uzyskanymi w analogicznym modelu, w którym średnice i długości oskrzeli w generacji były równe i odpowiadały wartościom z symetrycznego modelu drzewa oskrzelowego [3].

Wyniki obliczeń i ich analiza

Stworzony asymetryczny model rozgałęzionego drzewa oskrzelowego pozwolił na zaobserwowanie, że blisko 66% przepływu wydechowego pochodzi z prawego rozgałęzienia tchawicy, podczas gdy w symetrycznym modelu przepływ ten równy jest 50%. Jednocześnie należy podkreślić, że w tych samych warunkach, procent zwężenia światła oskrzeli w obu modelach jest niemalże równy.

Drugą istotną informacją możliwą do zaobserwowania dzięki modelowi asymetrycznemu, było zatrzymanie przepływu wydechowego przy zwiększeniu grubości tkanki łącznej do 25% ściany oskrzela (grubości standardowo przyjmowanej w stanach astmatycznych). Do zatrzymania dochodziło na odcinku prawe odgałęzienie tchawicy – tchawica. Możliwe jest zwiększenie grubości tkanki jedynie do 17,2% ściany oskrzeli. W celu zobrazowania zmian patologicznych, jakie pojawiają się w astmie zmieniano również poziom aktywacji mięśni gładkich oraz ich grubość dla astmy przewlekłej oraz śmiertelnej dla danej generacji ($F_o/r_o = 60$ i 114 odpowiednio). Zmianom tym poddawano jedno oskrzele z trzeciej generacji, jako drugi rozpatrywany przypadek, jedno oskrzele z drugiej generacji. Dla dopełnienia obrazu patologii astmy, grubość tkanki łącznej ustalono na 25% i posłużono się modelem symetrycznym jako, że przeprowadzona symulacja miała charakter czysto poglądowy. Dzięki niej zaobserwowano, że zmieniona dynamika mięśni jednego oskrzela znacząco zmienia profil przepływów w całym drzewie oskrzelowym. Zmiany te przedstawiono w tablicach 1 i 2.

Podsumowanie

Przedstawiony w pracy model rzuca światło na zachowanie się poszczególnych oskrzeli w czasie wydechu przy prawidłowej budowie układu oddechowego, jak i w przypadku patologicznych zmian astmatycznych. Powszechnie używa-

nym modelem dolnych dróg oddechowych jest szereg gładkich, nierozgałęzionych rurek ściśle ze sobą połączonych. Model rozgałęziony asymetryczny, będąc swojego rodzaju nowością, pozwolił na uzyskanie wyników poprawnych fizycznie z właściwą tendencją, zgodną z danymi literaturowymi. Uzyskane dzięki modelowi wyniki dają również możliwość zdefiniowania warunków brzegowych podczas symulacji przepływu powietrza przez drzewo oskrzelowe człowieka z wykorzystaniem CFD, które jest również szeroko stosowane do modelowania depozycji wdychanych cząstek w badaniach nad aeroterapią.

Problem wzrastającego wpływu zanieczyszczenia środowiska na skłonności do zachorowań na astmę pozostaje w kwe-

stii badań medycznych, jednak zaproponowane badania i symulacje inżynierskie mogą w znacznym stopniu ułatwić zrozumienie efektu i pomóc w udoskonaleniu leczenia.

L I T E R A T U R A

1. Raport GINA – Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy, Kraków, WMP, 2002.
2. *L.R. Lépor*: Astma oskrzelowa i POChP, Warszawa, PZWL, 2007.
3. *E.R. Weibel*: Morphometry of the Human Lung, Zürich, Springer-Verlag, 1963.
4. *R.K. Lambert, T. A. Wilson*: Journal of Applied Physiology **99**, 1885 (2005).
5. *R.C. Anafi, T. A. Wilson*: Journal of Applied Physiology **92**, 455 (2002).