

# БРОНХОСКОПСКА ПРИЦЕЛНА БЕЛОДРОБНА ДЕИНЕРВАЦИЯ

**Н. Янев, В. Андреев, Ст. Станимиров, Т. Тонева, Я. Иванов**

Клиника по пневмология и фтизиатрия  
Медицински университет – Плевен

## **Резюме**

Бронхоскопската прицелна белодробна деинервация (Targeted Lung Denervation (TLD) е иновативен бронхоскопски терапевтичен метод, за лечение на пациенти с ХОББ. Парасимпатиковите нерви отделят ацетилхолин, който провокира бронхоконстрикция, чрез бронхиалната гладка мускулатура. Методът се базира на ендобронхиална аблация на парасимпатиковите нерви, инервиращи главните бронхи. Това води до подобряване на белодробната функция и намаляване на симптомите при пациенти с ХОББ.

**Ключови думи:** ХОББ, TLD

# BRONCHOSCOPIC TARGETED LUNG DENERVATION

**N. Yanev, V. Andreev, St. Stanimirov, T. Toneva, Y. Ivanov**

Clinic of Pneumology and Phtysiatry  
Medical University – Pleven

## **Abstract**

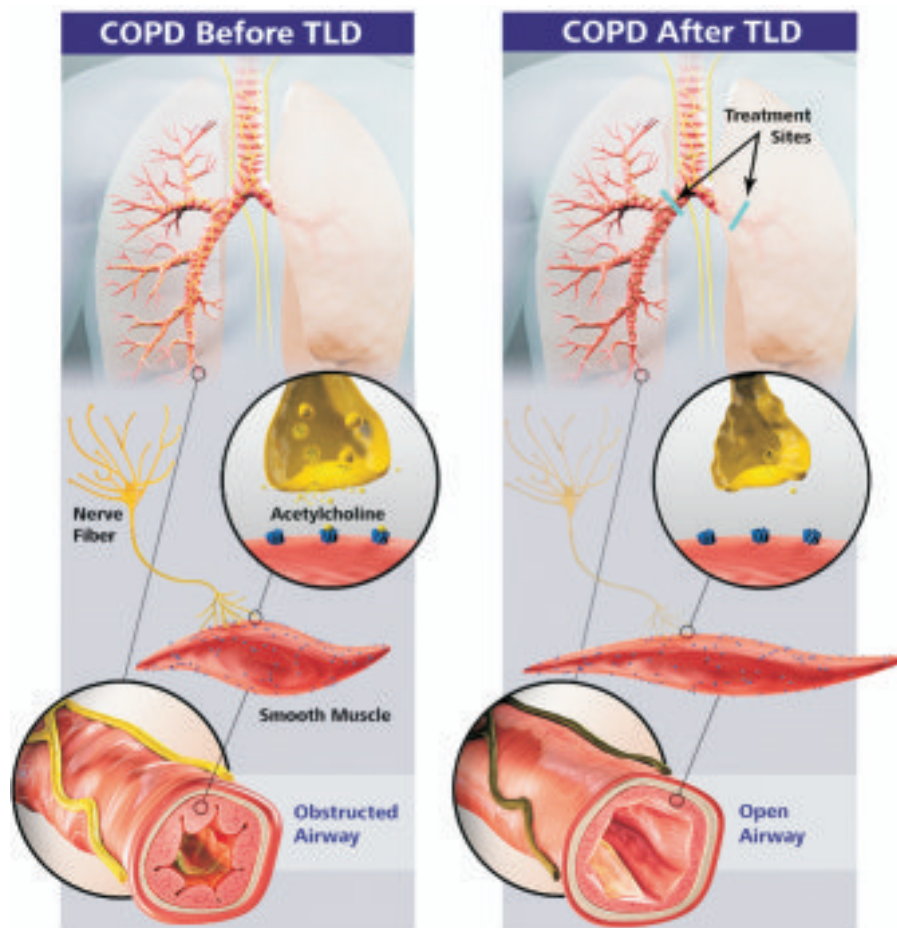
Targeted Lung Denervation (TLD) is an innovative bronchoscopic therapeutic method for treatment of patients with COPD. Parasympathetic nerves release acetylcholine, which provokes bronchoconstriction by bronchial smooth muscle. The method is based on endobronchial ablation of parasympathetic nerves innervating the main bronchi. It leads to an improvement of lung function and reduction of symptoms in patients with COPD.

**Keywords:** COPD, TLD

Бронхоскопската прицелна белодробна деинервация (Targeted Lung Denervation (TLD)) е бронхоскопски метод за ендобронхиално лечение на обструкцията при пациенти с ХОББ. Данни от клиничното приложение са представени за пръв път на ERS International Congress 2014. Целта на настоящия обзор е да представи наличната информация относно приложението и ефекта при третираните пациенти с ХОББ.

Бронхоскопската прицелна белодробна деинервация (БПБД) е нова ендоскопска техника, при която чрез катетър (2) посредством радиочестотна енергия се третират холинергичните нервни окончания в бронхиалната стена на главните бронхи. По този начин чрез еднократна процедура се осъществява аблативна дезобструкция, която редуцира бронхоспазма (фиг. 1).

**Фиг. 1.** Бронхоскопска прицелна белодробна деинервация (БПБД) при ХОББ.  
**Fig. 1.** Bronchoscopic targeted lung denervation in COPD.



Представените до момента научни съобщения са резултати от две мултицентърни проучвания проведени в Австрия, Франция, Холандия и Южна Африка.

Първото представяне на БПБД при пациенти с ХОББ пред научната среда е направено от Dirk-Jan Slebos от Университетския медицински център в Грьонинген (6). Според главния изследовател методът е практичен, безопасен и след приложение на лечението при пациентите се отчита трайно подобрене (365 дни) на белодробната функция, физическа издръжливост и качество на живот (фиг. 2).

Targeted Lung Denervation (TLD) is a bronchoscopic method for endobronchial treatment of obstruction in patients with COPD. Data from clinical application were presented for the first time at ERS International Congress 2014. The purpose of this review is to present the available information about the application and the effect in treated patients with COPD.

Bronchoscopic targeted lung denervation is a new endoscopic technique that through a catheter (2), by radio frequency (RF) energy, cholinergic nerves in the bronchial wall of the main bronchi are treated. This way by a single procedure ablative desobstruction is performed, which reduces the bronchospasm (fig. 1).

The previously submitted scientific reports are results of two multicenter studies conducted in Austria, France, Holland and South Africa.

The first presentation of BTLD in patients with COPD to the scientific environment is made by Dirk-Jan Slebos of the University Medical Center in Groningen (6). According to principal investigator the method is practical, safe and after applying the treatment in patients, lasting improvement (365 days) of the pulmonary function, physical endurance and life quality is reported (fig. 2).

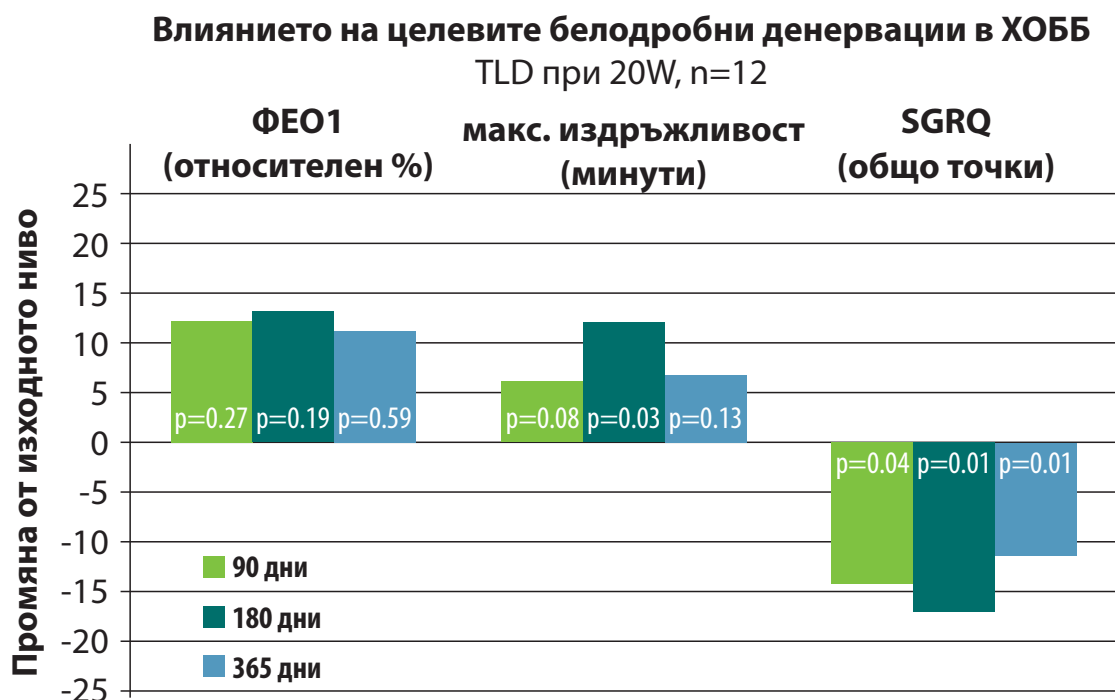
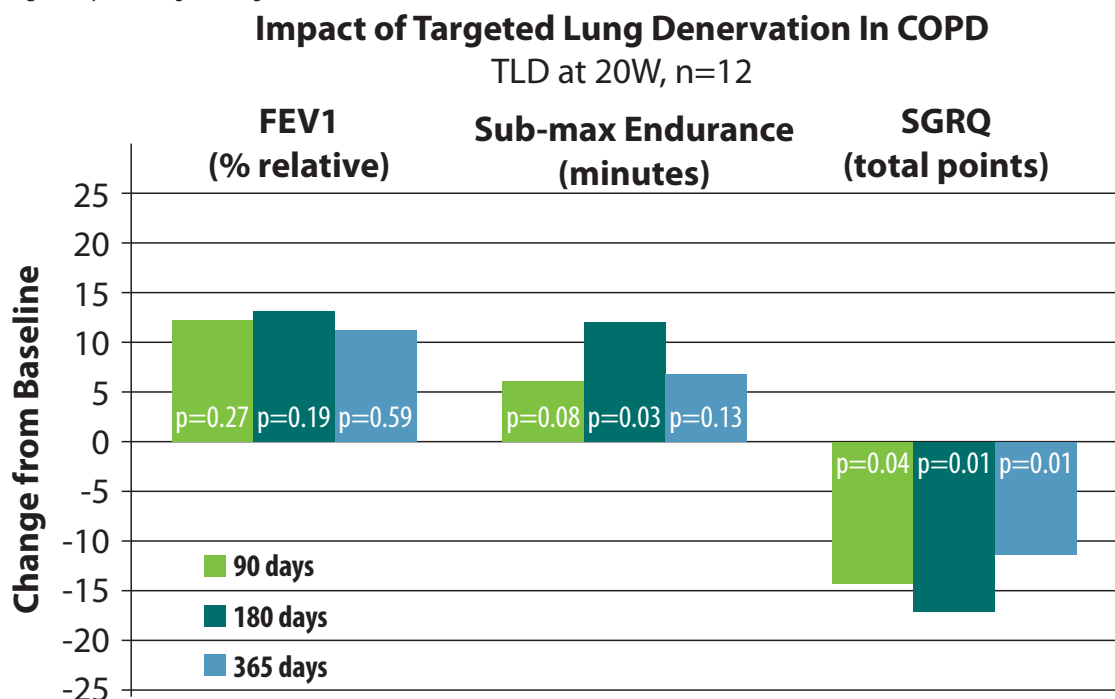


Fig. 2. Impact of targeted lung denervation In COPD.



Групата обработена с 20W честота показва значително по-голямо подобрение в изследваните параметри спрямо групата с 15W. Това вероятно се осъществява чрез подтискане на възпалителната реакция и модулиране на ацетилхолиновата инервация (6, 7).

Ацетилхолинът е главен невротрансмитер в дихателните пътища, който индуцира бронхоконстрикцията и мукозната секреция. Данни от проведени проучвания свързват участието на ацетилхолина и в патогенезата на възпалението (1).

Проведено е проучване от Loes et al. за оценка на противовъзпалителния ефект на прицелната белодробна деинервация при пациенти с тежка и много тежка степен на об-

The group treated with 20W frequency showed significantly greater improvement in the studied parameters compared to the group with 15W. This is probably accomplished by inhibition of the inflammatory reaction and modulating the acetylcholine innervation (6, 7).

Acetylcholine is a major neurotransmitter in the respiratory tract which induces bronchoconstriction and mucous secretion. Data from conducted studies associate the involvement of acetylcholine in the pathogenesis of inflammation (1).

A study was conducted by Louis et al. about evaluation of the anti-inflammatory effect of the targeted lung denervation in patients with severe and very severe obstruction. Cytological

струкция. Направени са цитологични изследвания чрез четкова биопсия и бронхоалвеоларен лаваж, тридесет дни преди и след третиране на пациентите. Установено е сигнификантно намаляване на неутрофилите в изследваните материали при 5 от 7 пациента, както и се наблюдава спад на концентрацията на CXCL8 и CCL4 (3).

Проспективно, мултицентрово проучване при пациенти с ХОББ (ФЕО1 30-60 %, >15 реверзибилност от бронходилатация с ipratropium) изпитващо ефикасността и безопасността на метода е проведено от екипа на Arschang Valipour. Главните бронхи са обработени чрез БПБД и са проследени на 30-ти и 90-ти ден след процедурата. Установено е сигнификантно покачване на ФЕО1 и физическата издръжливост измерена чрез шест минутен тест (6MWT). Тези резултати са сравними със стойностите постигнати от пациентите, чрез ежедневната инхалаторната терапия с ipratropium bromide (8).

За да се предпазят както епителния слой на бронхите, така и перибронхиалните структури е създаден катетър с двойна система за охлаждане. По този начин се оказва ефект върху инервацията като се минимизират страничните ефекти върху епитела (4).

Изследван е и непосредствения ефект на метода върху бронхиалния епител при биологични модели. След провеждане на интервенция (20W) са проследени измененията на 30, 90, 180, 365 и 640 дни. На всеки етап от проучването е проведено изследване на белодробната инервация (чрез аксонално оцветяване), целостта на бронхиалната стена (чрез хистопатологично изследване на бронхиалната стена от биопсии) и ефекта върху перибронхиалните структури на мястото на третиране в това число хрущялна тъкан, съдове, гладка мускулатура, белодробен паренхим и хранопровод. Аксоналното оцветяване е редуцирано с 60% на 30-ти ден до 75% в края на проучването (640-ти ден). При всички биологични модели е запазена целостта на бронхиалната стена и перибронхиалните структури, включително хранопровода (5).

Бронхоскопската прицелна белодробна деинервация е иновационен метод за трайна дезобструкция при пациентите с ХОББ. Вероятно резултатите от последващите изпитвания (AIRFLOW1) ще допринесат за затвърждаване на метода и ще разширят терапевтичните възможности на бронхолога.

researches were made by brush biopsy and bronchoalveolar lavage, thirty days before and after treatment of the patients. Significantly reduced levels of neutrophils in the studied materials in 5 out of 7 patients, and also a decrease in the concentration of CXCL8 and CCL4 have been found (3).

Prospective, multicenter study in patients with COPD (FEV1 30%–60 %, >15 reversibility of bronchodilation with ipratropium) investigating the efficacy and safety of the method is carried out by the team of Arschang Valipour. The main bronchi were processed by BTLTD and were followed on the 30th and 90th day after the procedure. A significant increase in FEV1 and physical endurance, measured by the six-minute walk test (6MWT) has been found. These results are comparable with the values obtained from patients, by daily inhalation therapy with ipratropium bromide (8).

To protect both the epithelial layer of the bronchi and peribronchial structures, there is a catheter with a dual cooling system. In this way there is an effect to the innervation, while minimizing adverse effects on the epithelium (4).

The immediate effect of the method on the bronchial epithelium in biological models has been researched. After conducting the intervention (20W) amendments after 30, 90, 180, 365 and 640 days were followed. At each stage of the research, there was a study of lung innervation (via axonal staining), integrity of the bronchial wall (by histopathological examination of the bronchial wall by biopsies), and the effect on peribronchial structures at the site of treatment, including cartilage tissue, vessels, smooth muscle, lung parenchyma and oesophagus. Axonal staining is reduced by 60% on day 30 to 75% at the end of the study (day 640). In all biological models the integrity of the bronchial wall and peribronchial structures including the oesophagus are preserved (5).

Bronchoscopic targeted lung denervation is an innovative method of lasting desobstruction in patients with COPD. Probably the results of subsequent tests (AIRFLOW 1) will contribute to consolidate the method and will extend therapeutic possibilities of the bronchologist.

## Книгопис:

## References:

1. Belmonte K. Cholinergic Pathways in the Lungs and Anticholinergic Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thor Soc 2005; 2: 297-305.
2. <http://holaira.com/newsroom/news/> last visited 18/11/14.
3. Kistemaker L., Dirk-Jan Slebos, Herman Meurs, Huib A.M. Kerstjens, Reinoud Gosens. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD European Respiratory Journal. Volume 44 / Supplement 58 / September 2014.
4. Mayse M., Philip Johnson, James Hummel; Importance of surface cooling during targeted lung denervation for COPD; European Respiratory Journal. Volume 44 / Supplement 58 / September 2014.
5. Mayse M., Philip Johnson, John Streeter, Mark Deem, James Hummel; Targeted lung denervation in the healthy sheep model – A potential treatment for COPD; European Respiratory Journal. Volume 44 / Supplement 58 / September 2014.
6. Slebos D., Karin Klooster, Coenraad F.N. Koegelenberg, Johan Theron, Dorothy Steyn, Martin Mayse, Chris T. Bolliger; Efficacy of targeted lung denervation on patients with moderate to severe COPD European Respiratory Journal. Volume 44 / Supplement 58 / September 2014.
7. Slebos D., Karin Klooster, Coenraad F.N. Koegelenberg, Johan Theron, Dorothy Steyn, Martin Mayse, Chris T. Bolliger; Safety and feasibility of targeted lung denervation in patients with moderate to severe COPD; European Respiratory Journal. Volume 44 Supplement 58 / September 2014.
8. Valipour A., Christophe Pison, Romain Kessler, Gaetan Deslee; Bilateral targeted lung denervation in patients with COPD in a single procedure European Respiratory Journal. Volume 44 / Supplement 58 / September 2014.

### Кореспонденция

Николай Янев  
Клиника по пневмология  
и фтизиатрия  
Медицински университет - Плевен

### Correspondence

Nikolay Yanev  
Clinic of Pneumology  
and Phtysiatry  
Medical University – Pleven

### e-mail:

dr.nikolay.yanev@gmail.com