

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Az abdominális kompartmentoszindróma kialakulásának, diagnosztikájának és
terápiájának vizsgálata**

dr. Bodnár Zsolt

Témavezető: Prof. Dr. Sipka Sándor



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017

1. TARTALOMJEGYZÉK

1.	Tartalomjegyzék	2.
2.	Rövidítések jegyzéke	5.
3.	Bevezetés és irodalmi áttekintés	8.
3.1.	Történeti áttekintés	9.
3.1.1.	Nemzetközi háttér	9.
3.1.2.	Hazai háttér	11.
3.2.	Definíciók	12.
3.2.1.	A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma témakörében előforduló konszenzus definíciók	12.
3.2.2.	Egyéb definíciók	12.
3.3.	A hasüregi nyomásemelkedés stádiumbeosztása	13.
3.4.	A hasi kompartmentszindróma etiopatogenezise	14.
3.5.	Krónikusan kialakuló hasüregi nyomásemelkedés	14.
3.6.	A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma prevalenciája és incidenciája	14.
3.6.1.	A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma prevalenciája	14.
3.6.2.	A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma incidenciája	15.
3.7.	Hasüregi nyomásemelkedést előidéző rizikófaktorok	15.
3.8.	Az egyes szervrendszerek patofiziológiai változásai emelkedett hasüregi nyomás esetén	16.
3.8.1.	Kardiovaszkuláris rendszer	17.
3.8.2.	Légzőrendszer	18.
3.8.3.	Vizeletkiválasztó rendszer	18.
3.8.4.	A hasi szervek keringése	18.
3.8.5.	Hasfali keringés	19.
3.8.6.	Központi idegrendszer	19.
3.9.	Diagnosztikai módszerek	20.
3.10.	A hasüregi nyomás mérésének indikációi	21.
3.11.	A terápia lehetőségei	22.
3.11.1.	Nem sebészi kezelés	22.

3.11.2.	Sebészi kezelés	23.
3.11.2.1.	Nyitott hasi kezelés és azt követő rekonstrukció	23.
4.	Célkitűzések	27.
5.	Betegek és módszerek	28.
5.1.	A hagyományos és a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerének összehasonlító vizsgálata	28.
5.1.1.	Hasüregi nyomásmérés összehasonlító vizsgálatának beteganyaga	28.
5.1.2.	Mérési módszerek	28.
5.1.2.1.	A hasüregi nyomás mérésének hagyományos (intermittáló) módszere	28.
5.1.2.2.	A folyamatos hasüregi nyomásmérés technikája	29.
5.2.	Emelkedett szérum adenozin és interleukin-10 szintek mint a hasüregi nyomás emelkedésének új laboratóriumi markerei	32.
5.2.1.	Szérum adenozin és interleukin-10 meghatározás beteganyaga	32.
5.2.2.	Mérési módszerek	33.
5.2.2.1.	Hasüregi nyomás mérése	33.
5.2.2.2.	Szérum adenozin meghatározása	33.
5.2.2.3.	Szérum citokinek meghatározása	33.
5.2.2.4.	C-reaktív protein meghatározása	34.
5.3.	A teofillin kedvező hatásai emelkedett hasüregi nyomású betegekben	34.
5.3.1.	Teofillin hatás vizsgálatának beteganyaga	34.
5.3.2.	Betegcsoport képzési módszere	34.
5.3.3.	Kezelési protokoll	36.
5.3.3.1.	A hasüregi nyomásemelkedés konzervatív terápiája	36.
5.3.3.2.	Teofillin kezelés emelkedett hasüregi nyomású betegekben	36.
5.3.4.	A keringés, a légzés és a vesefunkció monitorozása	37.
5.3.5.	Hasüregi nyomás mérése	37.
5.3.6.	Szérum adenozin meghatározása	37.
5.3.7.	Szérum interleukin-10 meghatározása	38.
5.4.	Statisztikai módszerek	38.
5.5.	Intézetek közötti kollaboráció	39.
5.6.	Kutatási engedélyek	39.

6.	Eredmények	40.
6.1.	A hagyományos és folyamatos hasüregi nyomásmérés módszereinek összehasonlító vizsgálata	40.
6.2.	Emelkedett szérum adenozin és interleukin-10 szintek mint a hasüregi nyomás emelkedésének új laboratóriumi markerei	47.
6.3.	A teofillin kedvező hatásai emelkedett hasüregi nyomású betegekben	52.
6.4.	Az “ARIADNE” vizsgálat	58.
7.	Következtetések	60.
8.	Megbeszélés	61.
9.	Összefoglalás	69.
10.	Summary	70.
11.	Irodalomjegyzék	71.
11.1.	Hivatkozott közlemények jegyzéke	71.
11.2.	Saját közlemények jegyzéke	81.
11.3.	Az értekezéshez szorosan kapcsolódó idézhető absztraktok jegyzéke	84.
11.4.	Az értekezéshez kapcsolódó előadások és poszterek jegyzéke	85.
12.	Tárgyszavak	88.
12.1.	Tárgyszavak magyarul	88.
12.2.	Tárgyszavak angolul	88.
13.	Köszönetnyilvánítás	89.
14.	Függelék	91.
14.1.	“ARIADNE” vizsgálat összefoglalója	91.
14.2.	“ARIADNE” vizsgálat bemutató előadásának kiírása	97.
14.3.	Értekezés alapjául szolgáló közlemények	98.

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACS	“abdominal compartment syndrome”, hasi kompartmentoszindróma
ADP	adenozin difoszfát
AIDS	“acute intestinal distress syndrome”, akut intesztinális “distress” szindróma
AMP	adenozin monofoszfát
APACHE	“Acute Physiology and Chronic Health Evaluation”
APP	“abdominal perfusion pressure”, hasüregi perfúziós nyomás
ARDS	“Adult Respiratory Distress Syndrome”, felnőtt típusú respirációs “distress” szindróma
ARIADNE	„ A denosine R eceptor antagonism in the management of I ntra- A bdominal hypertension and ab D ominal compartme N t syndrom E ”
ATP	adenozin trifoszfát
BMI	“body mass index”, testtömeg index
BUN	“blood urea nitrogen”, vér urea nitrogén
CIAPM	“continuous intra-abdominal pressure monitoring”, folyamatos hasüregi nyomásmérés
Crea	kreatinin
CRP	C reaktív protein
CT	“computer tomography”, computer tomográfia
CTWG	“Clinical Trial Working Group”
CSF	cerebrospinális folyadék
DE OEC	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DE ÁOK	Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar
DIC	“Disseminant Intravascular Coagulation”, disszeminált intravaszkuláris koaguláció
DUV	“daily urine volume”, 24 óra alatt ürített vizelet mennyisége
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
ELISA	“Enzyme Linked Immunosorbent Assay”

ETT TUKEB Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság

FB	“fluid balance”, folyadék balance
FiO ₂	“fraction of inspired oxygen”, belélegzett oxygen töredéke
GCS	“Glasgow Coma Scale”, Glasgow kóma skála
GFR	“glomerular filtration rate”, glomeruláris filtrációs ráta
HABR	“Hepatic Arterial Buffer Response”
HPLC	“High Performance Liquid Chromatography”
HR	hepato-renal, hepatorenális
IAH	„intra-abdominal hypertension”, hasüregi magasnyomású állapot
IAP	„intra-abdominal pressure”, hasüregi nyomás
ICP	“intra-cranial pressure”, koponyaüregi nyomás
IFN	interferon
IL	interleukin
INR	“international normalised ratio”, nemzetközi normalizált ráta
ITP	“intra-thoracic pressure”, mellüregi nyomás
KHSZ	kapilláris hiperpermeabilitás szindróma
MAP	“mean arterial pressure”, artériás középnyomás
MOF	“multi organ failure” = sokszervi elégtelenség
mRNS	messenger RNS, messenger ribonukleinsav
PaO ₂	“partial pressure of oxygen”, parciális oxigénnyomás
PEEP	“positive end expiratory pressure”, pozitív kilégzésvégi nyomás
pH	“pondus Hydrogenii”, hidrogénion kitevő
PT	protrombin idő
PTT	parciális tromboplasztin idő
RIMM	Regionális Immunológiai Laboratórium
RR	vérnyomás Riva-Rocci módszere szerint mérve
SatO ₂	oxigén szaturáció

SD	standard deviáció, statisztikai szórás
SIRS	“Systemic Inflammatory Response Syndrome”, szisztémás gyulladásos válasz
SOFA	“Sequential Organ Failure Assessment”
ST	standard terápia
SV	szupraventrikuláris
T	teofillin
TAC	“temporary abdominal closure”, átmeneti hasfalzárás
TNF	tumor nekrosis faktor
UH	ultrahang
UTI	“urinary tract infection”, húgyúti fertőzés
VAC	“vacuum assisted closure”, vákum asszisztálta zárás
WCACS	“World Congress of Abdominal Compartment Syndrome” Hasi Kompartment Szindróma Világkonferencia
WSACS	„World Society of Abdominal Compartment Syndrome” Hasi Kompartment Szindróma Világtársaság

3. BEVEZETÉS ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS

Az emberi testet jól körülhatárolt rekeszek osztják kisebb-nagyobb egységekre. Ezen rekeszek, kompartmentek feladata a bennük elhelyezkedő szervek, szervrendszerek mechanikai védelme, egymástól történő elszeparálása. Szervezetünk egymástól jól elkülönülő terei a különböző izomrekeszek, a koponya, a gerinccsatorna, az orbita, a szívburrok, a mell- és a hasüreg [1]. A határoló falak szöveteinek rugalmassága (csont, izom, kötőszövet) erősen behatárolja a rekeszekben belül található szervek térfogat- vagy nyomásváltozásokkal szembeni toleranciáját. Tágabb értelemben véve a kompartment-szindróma azokat a változásokat definiálja, melyek az adott rekeszen belül megemelkedett (fiziológias körülmények között kisebb-nagyobb ingadozásoktól eltekintve állandó) nyomás és ezen emelkedett nyomás következtében kialakuló, lecsökkenő lokális vérkeringés kapcsán alakulnak ki. Az emelkedett nyomás káros hatásai közismertek és az orvosi irodalomban pontosan leírásra kerültek. Mindenki ismeri a koponyán belüli nyomásemelkedés következtében kialakuló beékelődéses szindrómákat, a mellüregen belüli kóros levegő- vagy folyadékfelhalmozódás okozta légmell és hemothorax klinikai képét, csakúgy, mint a perikardiális tamponád fogalmát. Bár ezirányú megközelítésük nem rutinszerű, említésük során senki sem kérdőjelezi meg, hogy valamennyi esetben egy zárt rekeszen belüli valamilyen okból megemelkedett nyomás következtében kialakuló kompartment-szindrómáról van szó. Említések azonnal a végtagi izomrekeszekre asszociálunk, holott a kompartment-szindróma egy zárt térben, az azon belül fellépő nyomásemelkedés következtében kialakuló patofiziológiai változások összessége által kialakított klinikai képet jelent, függetlenül attól, hogy a határoló rekesz maga a koponya, a mellkas, a hasüreg, vagy éppen egy izomfascia képezte-e a zárt teret. Közös jellemzőjük, hogy gyors beavatkozás hiányában az adott rekeszen belül található szervek tartós és visszafordíthatatlan károsodása alakul ki. Amennyiben életfontos szerveket érintenek, a károsodások életveszélyesek, sőt halálhoz is vezethetnek. A hasi kompartment-szindróma először traumás hasi sérülések kapcsán került leírásra, de előfordulása semmivel sem ritkább az általános sebészeti beteganyagban sem, annak ellenére, hogy az etiológia teljesen eltérő [2-4]. Történetével kapcsolatosan hasonlóságot fedezhetünk fel a medicina legtöbb vívmányának sorsával: felfedezték, elfelejtették, újra felfedezték, kételkedtek benne, majd egyre többen ismerték/ismerik fel jelentőségét. A 90-es évek végén Angliában végzett felmérés eredménye szerint az angol kórházakban dolgozó orvosok csupán 30%-a ismerte a hasi kompartment-szindróma fogalmát. Korábban csak a nemzetközi irodalomban volt fellelhető,

de az elmúlt tíz évet hazai viszonylatban is nevezhetjük a hasi kompartmentoszindróma dekádjának. Megjelentek az első magyar nyelvű közlemények [3-5], elkezdődtek a diagnosztikájához elengedhetetlen hasüregi nyomásmérések [6-10], egyetemi tankönyvek [11], szakmai protokollok [12] [13] kezdték idézni, majd önálló fejezetként helyet kapott a „Sebészet” című, a magyar sebészképzésben alapküennek számító könyvben is [14].

A kiváltó faktorok között szerepelnek a hasnyálmirigy gyulladás, a retroperitoneum gyulladásos folyamatai vagy bevérzése, a paralitikus ileusz, az aszcitesz, az extrém folyadékpótlás kiváltotta súlyos viscerális ödéma, a tompa hasi trauma, a hashártya gyulladás vagy akár a masszív transzfúzió is, azaz mindazon tényezők, amelyek a hasüregi nyomás hirtelen megemelkedéséhez, szervi vagy többszervi elégtelenséggel járó hasüregi magas nyomású állapothoz, majd beavatkozás nélkül hasi kompartmentoszindrómához vezetnek. Az ACS mortalitása a modern és gyors diagnosztika, az időben elvégzett korrekt sebészi beavatkozások ellenére is extrém magas (38-71%). Gyakorlatilag az összes életfontos szervrendszert érinti: a kardiovaszkuláris, a légző, a vizeletkiválasztó és a központi idegrendszert, valamint a zsigeri szerveket [2-4]. Az utóbbi évtizedekben kidolgozták, majd többszöri módosítást követően 2013-ban ismételten publikálták a konszenzus definíciókat [15], tökéletesítették a diagnosztikai módszert, forradalmasították és csúcstechnológiai szintre fejlesztették a terápiás lehetőségeket. Mindezek eredményeként megszázszorozódtak a témával kapcsolatos közlemények, melyek száma továbbra is évről évre növekvő tendenciát mutat. A számtalan próbálkozás, kutatás, kísérletes vizsgálat ellenére a patofiziológia teljes mélységében, tökéletes egészként való megfejtése még várat magára [16] [17]. Tudott dolog, hogy a jelenség alapja a különböző fiziológiai folyamatok emelkedett hasüregi nyomás által kiváltott, egymásra épülő láncreakciója, de a pontos mechanizmust még homály fedi.

3.1. Történeti áttekintés

3.1.1. Nemzetközi háttér

Ha rendszerezni akarjuk az elmúlt évszázadok kompartmentoszindrómához kapcsolódó történetét, három nagy korszakot különböztethetünk meg [18] [19]. Az első az ACS patofiziológiájának megértésére irányuló törekvések időszaka. Az első kompartmentoszindrómás eset leírása Hamilton nevéhez fűződik (1850). A második korszakot az IAP mérésére törekvő klinikai és kísérletes munkák jellemzik. Ez a különböző eszközöknek különböző testüregekbe történő bevezetése útján, például a húgyhólyagban,

végbélben vagy éppen a méhüregben történő nyomásmérésre tett próbálkozások időszaka. A harmadik korszak az alapvető probléma megértésének és megoldásának Sir Heneage Ogilvie munkásságával fémjelzett szakasza volt. Ő készítette az első laparosztómákat és leírta alkalmazásuk előnyeit az óriási háborús hasi sérülések ellátásában [20].

Az ACS valódi története a 19. század második felében kezdődött. 1863-ban Marey publikálta kísérleteit az emelkedett hasüregi nyomás hatásairól [21]. 1865-ben Németországban elvégezték az első végbélben keresztüli nyomásmérést [22]. 1870-től számtalan próbálkozás történt az IAP mérésére és az életfunkciókra kifejtett hatásainak vizsgálatára. Kiemelendő Bert [23], Schroeder [24], Schatz [25], Wendt [26] és Quinke [27] munkássága. 1875-ben Oderbrecht mérte meg elsőként az IAP-t hólyagkatéter segítségével [28]. 1890-ben Heinrichus állatkísérletes modelljével igazolta, hogy a 25-45 vízcmm közötti IAP halálos lehet [29]. 1911-ben Emerson publikálta a "Hasüregi nyomás" című munkáját [30]. 1940-ben Ogilvie elkészítette az első laparosztómát, sikeresen csökkentve az IAP-t [20]. Gross 1948-ban publikálta a többlépcsős hasfalzárás jelentőségét [31]. 1951-ben Baggot kimondta, hogy a feszülés alatt bezárt has halálhoz vezet [32]. 1982-ben Harman és munkatársai szoros összefüggést igazoltak a vesefunkció és az emelkedett IAP között, illetve a dekompresszió jelentőségét is bizonyították ezen esetekben [33]. Kron volt az első, aki bár magát a kifejezést még nem használta, 1984-ben leírta a kompartmentszindrómát [34]. Szintén Kron alkalmazta rutinszerűen a húgyhólyag katéteren keresztüli hasüregi nyomásmérést, ami 1989-re általánosan is elterjedt, bár alapjait Oderbrecht már 100 évvel korábban leírta [28]. Később számos kutatócsoport fejlesztette tovább a módszert (Iberti [35] [36], Sugrue [37], Malbrain [38], Balogh [39]). A hasi kompartmentszindróma mint „terminus technicus” megalkotása 1989-ben Fietsam és munkatársai nevéhez fűződik [40]. Az ACS fénykorát az 1995-ben Schein [41] és 1996-ban Burch [42] által közölt két publikáció indította el. 1997-ben Moore igazolta, hogy a 40 Hgmm feletti nyomás maradandó szervkárosodást okoz [42]. Ugyanezen évben Meldrum négy stádiumra osztotta az emelkedett hasi nyomású állapotokat [43]. 2004. december 6-8. között Ausztráliában (Noosa, Queensland) rendezték meg az első ACS világkonferenciát, ahol a WSACS megalakult [44]. A nemzetközi társaságon belül tömörülnek az emelkedett IAP problémakörével foglalkozó szakemberek. A WSACS világszinten koordinálja, gondozza a terápiás protokollokat és a kétévente megrendezett nemzetközi találkozók (Antwerpen (2007), Dublin (2009), Florida (2011), Cartagena (2013), Ghent (2015)) értékeli az elmúlt időszak történéseit.

3.1.2. Hazai háttér

A hazai viszonyok tekintetében legcélszerűbb a legfrissebb eredménnyel kezdeni: az ACS önálló alfejezetként kapott helyet a 2012-ben immár nyolcadik kiadását megért „Sebészet” című, a magyar sebészképzés tankönyvének 7. fejezetében, hangsúlyozva ezzel a téma jelentőségét és elismerve azt a tényt, hogy fontos szerepe van a medicinában, szorosabb értelemben a sebészetben belül [14]. Ebben a könyvben is olvashatjuk, hogy a kórkép létezésének elfogadása a nemzetközihez hasonlóan hazánkban is nehezen valósult meg [5] [14]. Szórványos megjelenések az elmúlt évek során is voltak. A kompartmentszindróma előfordult közleményekben [2-5] [45-47], felbukkant szakmai protokollban [12] [13], hallhattunk róla kongresszusi előadásokon [6-10] [48-50], olvashattunk róla egyetemi tankönyvekben [11], de csak nagyon csekély számban. A hazai irodalomban először 2000-ben az Orvosi Hetilapban megjelent, Kollár Lajos folyóiratreferátumában olvashattunk a kompartmentszindróma hasi változatáról [51]. Nagyon fontos megemlíteni Balogh Zsoltnak a Szegedi Egyetemen végzett, nemzetközi szinten is elismert úttörő tevékenységét, mely megalapozta a hazai hasi kompartmentszindróma kutatást [52-54], melyet a budapesti (Záborszky Zoltán és munkatársai, Honvédkórház) [4] [45-47] és a debreceni (Bodnár Zsolt és munkatársai, Kenézy Kórház) munkacsoport vitt tovább [2] [3] [6-11] [48-50]. A Honvédorvos című katonaeorvosi szakmai lap 2005-ben két közlemény kapcsán vetette fel az ACS problematikáját [4] [45], majd 2006-ban a Magyar Sebészet hasábjain újabb összefoglaló közlemény jelent meg [3]. Ettől az évtől kezdődően egyre gyakrabban találkoztunk a problémakör különböző szemszögekből történő megközelítésével orvosi konferenciák előadásai kapcsán. 2007-ben ismét a Honvédorvosban olvashattunk ezúttal az ACS megelőzésének lehetőségéről és a nyitott hasi kezelés jelentőségéről [46]. A „Gastro Update” oldalain Lázár György professzor 2007-ben, majd 2009-ben ismételtén felhívta a figyelmet a téma fontosságára [55]. 2009-ben Záborszky és munkacsoportja állatkísérletes modelljében az emelkedett hasüregi nyomású állapotok során bekövetkező patofiziológiai elváltozásokat elemezte [47]. Vizsgálták a bélperisztaltika és a bélnyálkahártya permeabilitásának változásait emelkedett IAP mellett. Munkacsoportunk 2010-ben, majd 2011-ben számolt be humán betegcsoporton az emelkedett hasi nyomású állapotokban bekövetkező laboratóriumi, patofiziológiai eltérésekről [56] [57]. 2012-ben Szentkereszty és munkatársai a Magyar Sebészetben jelentették meg az ACS és a hasnyálmirigy gyulladás összefüggéseit tárgyaló közleményüket [58]. 2014-ben az Orvosi Hetilapban jelent meg azon összefoglaló közleményünk, amely az emelkedett hasi nyomás és az ennek következtében

kialakuló IAH és ACS vizsgálata során tíz év alatt szerzett tapasztalatainkat ismerteti [59]. A közleményt a Semmelweis Egyetem Prof. Regöly-Mérei Alapítványa 2015. június 30-án különdíjjal értékelte.

2015-ben szintén az Orvosi Hetilap oldalain jelent meg a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoportnak az akut hasnyálmirigy gyulladás bizonyítékon alapuló kezelési irányelveit összefoglaló, Magyarországon a maga nemében egyedülálló, nagy jelentőségű munkája. Ezen szakmai protokoll 5.5 és 5.6 pontjai alatt a hasi kompartmentoszindróma fogalmát és kezelésének jelentőségét is ismerteti [13].

3.2. Definíciók

3.2.1. A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentoszindróma témakörében előforduló konszenzus definíciók

A kompartmentoszindróma témakörében történő tájékozódáshoz elengedhetetlen néhány alapfogalom tisztázása. A konszenzus definíciókat a 2004-ben Noosa-ban (Ausztrália) megrendezett ACS világkonferencia fogalmazta meg, majd a 2007-es antwerpeni (Belgium) 3. világkonferencia módosította [15] [19] [60] [61].

Hasüregi nyomás (IAP): A hasüregen belül fiziológiás körülmények között mérhető normál nyomás (5-10 Hgmm), mely szignifikánsan függ a BMI értékétől. Egészséges ember esetén megegyezik az atmoszférikus nyomással, belégzéskor negatív is lehet [4] [62].

Emelkedett hasüregi nyomás (IAH): Az IAP állandó vagy ismételten bekövetkező kóros mértékű, 12 Hgmm-t meghaladó megemelkedése ($IAP \geq 12$ Hgmm).

Hasi kompartmentoszindróma (ACS): Az IAP 20 Hgmm feletti tartós megemelkedése (amely 60 Hgmm-től kisebb hasüregi perfúziós nyomással társul, ahol $APP = MAP - IAP$), amennyiben életfontos szerv kóros működésével vagy elégtelenségével jár együtt.

3.2.2. Egyéb definíciók

A dolgozat pontos értelmezése érdekében fontosnak tartom a következő definíciók áttekintését is:

APACHE pontrendszer: Az eredeti APACHE pontrendszer 34 fiziológiai paraméter, az életkor és a megelőző egészségi állapot súlyozásával kapott összpontszámmal fejezi ki a betegség súlyosságát. Mivel nagyszámú paramétert használt, rövidesen modernizálták és kifejlesztették az APACHE II-t (1985). Ez a pontrendszer már csak a felvételt követő első 24 órában mért 12 fiziológiai változó legdeviánsabb értékeiből, az életkor, a krónikus betegségi állapot, valamint a felvétel típusának (operatív státusz) figyelembe vételével garantálja a pontokat. Ezen pontok és 34 intenzív osztályos felvételt indokló akut diagnóziscsoport koeficienseinek felhasználásával, egyenlettel számolja a konkrét beteg kórházi mortalitási valószínűségét. 1991-ben az APACHE II-t aktualizálták, kifejlesztették az APACHE III-t [63] [64].

SOFA pontrendszer: A szervi elégtelenség mérésére általánosan használt skála. Mivel a kórképek lefolyását nagyban befolyásolja az egyes szervek érintettségének mértéke is, kifejezetten fontos ezen pontrendszer használata, mely pontosan ezen szervi érintettségek evolúciójának jellemzésére lett kidolgozva. Használata egyszerű, alkalmazhatóságát a klinikai gyakorlatban is többszörösen bizonyították az elmúlt évek során. Intenzív terápiás javaslatra számítása a betegek felvételét követő 24 órán belül történik [65].

Prevalencia: Egy jelenség (pl. betegség) összes létező esete egy meghatározott időpontban a vizsgált populációban, függetlenül attól, hogy a jelenség mióta áll fenn. (előfordulási gyakoriság) [66]

Incidencia: Az új esetek (pl. megbetegedések) előfordulása egy meghatározott időtartam alatt a vizsgált populációban [66].

3.3. A hasüregi nyomásemelkedés stádiumbeosztása

I.	stádium:	12-15 Hgmm
II.	stádium:	16-20 Hgmm
III.	stádium:	21-25 Hgmm
IV.	stádium:	> 25 Hgmm

Az IAP mértékegységeként a félreértések elkerülése érdekében, nemzetközi konszenzus alapján a Hgmm használandó ($1 \text{ Hgmm} = 1.36 \text{ H}_2\text{Ocm} = 0.13 \text{ kPa}$) [15] [19] [60] [61].

3.4. A hasi kompartmentszindróma etiopatogenezise

A kialakulás mechanizmusa szerint beszélünk **primer** (sebészeti vagy radiológiai beavatkozást igénylő, hasüregi sérüléssel vagy fertőzéssel járó állapot, például: hasnyálmirigy gyulladás, bélelzáródás, trauma, hasüregi vérzés [2] [3] [19]), **szekunder** (nem hasüregi eredetű állapotok, melyek háttérben általában valamilyen sebészeti beavatkozás áll, pl.: feszülés alatt bezárt hasüreg, extrém nagy hasfali sérv rekonstrukciója, ileusz miatt végzett műtét [2] [3] [19]) és **recidív** (elégtelenül kivitelezett dekompresziót követően ismételt fellépő [2] [3] [19]) ACS-ről.

A kiváltó ok szerint megkülönböztetünk **spontán** (pl.: hashártya gyulladás, hasnyálmirigy gyulladás, ileusz, mezenterialis trombózis, aorta aneurizma repedése), **posztoperatív** (pl.: hasüregi tályog, vérzés, posztoperatív ileusz), **traumás** (pl.: hasüregi vagy retroperitoneális vérzések, reanimációt követő viscerális ödéma) és **iatrogén** (pl.: laparoszkópia kapcsán, feszülés alatt bezárt hasfal) eredetet [2] [3] [19].

3.5. Krónikusan kialakuló hasüregi nyomásemelkedés

A lassú és folyamatosan kialakuló hasüregi nyomásemelkedést a szervezet jól tolerálja, a has alkalmazkodik a megnőtt terheléshez, vagyis az ACS nem alakul ki ezekben az esetekben [2] [3] [19].

Például: aszcitesz, óriás ciszta, tartós peritoneális dialízis, terhesség, kóros kövérség.

3.6. A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma prevalenciája és incidenciája

3.6.1. A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma prevalenciája

Két nagy tanulmány eredményeit összehasonlítva látható, hogy az IAH/ACS valóban reális veszélyt jelent és nem csak a sebészeti, traumatológiai, hanem a belgyógyászati betegekre is. Malbrain 13 kórház intenzív osztályának 97 betegről nyert adatait dolgozta fel. Az átlagos prevalenciát IAH esetében 58,8% (sebészeti betegcsoport: 65%, belgyógyászati betegcsoport: 54,4%), ACS-re vonatkoztatva pedig 7,7%-nak (sebészeti betegcsoport: 10,5%, belgyógyászati betegcsoport: 5%) találta [67] [68]. Vidal szintén intenzív osztály 83 betegén elvégzett számításai hasonló eredményeket adott: IAH esetén 64%, ACS esetében pedig 12%

átlagos prevalenciát számítva. A prevalencia mindig nagyobb, amennyiben a betegek intenzív osztályos elhelyezést igényelnek [67].

Általánosságban elmondható, hogy a sebészeti kórképek esetében az IAH előfordulási gyakorisága 2-30% [38] [68], az ACS kapcsán ez a gyakoriság 1-16% [69].

3.6.2. A hasüregi nyomásemelkedés és kompartmentszindróma incidenciája

Az intenzív osztályos kezelést igénylő esetekben az ACS gyakran már az első 12 órában jelentkezik [39] [68]. Súlyos szepszisben, septicus shockban szenvedő betegek esetében az IAH incidenciája 82%, az ACS-é pedig 38%. Akut pancreatitis esetén az IAH incidenciája 60-80%, az ACS-é 25-56% [70].

3.7. Hasüregi nyomásemelkedést előidéző rizikófaktorok

Csökkent hasfali alkalmazkodóképesség	Kórosan megnövekedett hasüregi térfogat	Hasüregen belüli térfoglalás	Kapilláris elégtelenség Túlzott folyadékpótlás
Akut légzési elégtelenség (emelkedett mellüregi nyomás esetén, pl.: PEEP)	Gasztrointesztinális traktus tágulatai	Hemoperitoneum	Acidózis (pH < 7.2)
Hasi műtéteket követő szoros hasfalzárás	Gasztroparézis	Hasi szabad levegő	Hipotenzió
Súlyos trauma	Gyomortágulat	Aszcitesz	Hipotermia (maghőmérséklet < 33C°)
Nagy kiterjedésű égés	Volvulus	Májelégtelenség	Politranszfúzió (>10 egység/24 óra)
Hason fekvő pozíció	Bélelzáródás		Extrém folyadék visszapótlás (>5liter/24 óra)
30 fok fölé emelt ágytámla			Hasnyálmirigy gyulladás
Magas BMI			Oliguria
Centrális típusú elhízás			Szepszis
			Súlyos trauma vagy égés
			“Damage control surgery”
			Véralvadási rendellenesség (vérlemezke < 55000/mm ³ , PT > 15 sec, PTT a normál kétszerese, INR > 1.5)

1. táblázat: Hasüregi nyomásemelkedést előidéző rizikófaktorok [15] [19] [60] [61]

3.8. Az egyes szervrendszerek patofiziológiai változásai emelkedett hasüregi nyomás esetén

Az emelkedett hasüregi nyomás valamennyi szerv funkciójának súlyos károsodását okozhatja (2. táblázat). Hatékony és gyors beavatkozás (konzervatív vagy sebészi) nélkül nagyon könnyen többszervi elégtelenség okozója lehet, érintve a kardiovaszkuláris, légző és központi idegrendszert, a gasztrointesztinális rendszert, a vesefunkciót, gyakorlatilag az egész szervezetet. De Waele és munkatársai kimutatták (Inaugural World Congress ACS, Noosa, Ausztrália, 2004), hogy IAH esetén a légzőfunkció 94%-ban, a kardiovaszkuláris 94%-ban, a vesefunkció pedig 89%-ban volt érintett [2] [3] [19] [62] [68].

IAP = 0-9 Hgmm	IAP = 10-15 Hgmm	IAP = 16-25 Hgmm	IAP = 26-40 Hgmm
Citokin felszabadulás	Hasfal keringése 42%-al csökken	Szignifikánsan csökken a zsigeri keringés és a vénás visszafolyás	„Hemodinamikai kollapszus”
Kapilláris permeabilitás megnő	Egyéb hasi szervek keringése is szignifikánsan csökken	Megnő a szisztémás vaszkuláris rezisztencia, a centrális vénás nyomás és légzési csúcsnyomás	Végzetes acidózis
Nő a “harmadik tér” folyadéktartalma	Lokális acidózis	Csökken a teljes légzési és a vitálkapacitás	Hipoxia Hiperkapnia
Csökkenő vénás visszafolyás Csökkenő előterhelés	Szabadgyök felszabadulás	Hipoxia Hiperkapnia	Anuria
Korai központi idegrendszeri hatások	Baktérium transzlokáció a bélnyálkahártyán át	Bélnyálkahártya keringése 61%-kal csökken	Truncus coeliacus keringése 58%-kal csökken
		Fokozódó acidózis	Arteria mesenterica superior keringése 39%-ra csökken
		Veseelégtelenség: oliguria, anuria	Arteria renalis keringése 30%-ra csökken
		Központi idegrendszer zavara	Hasfali izomzat keringése 80%-kal csökken (fertőzés, sebgyógyulási zavar)

2. táblázat: Emelkedett hasüregi nyomás következtében kialakuló fiziológiai változások (saját ábra)

A szervi károsodásokon felül sejtszintű kórélettani folyamatok is szerepet kapnak. Egyik legfontosabb az emelkedett hasüregi nyomás következtében kialakuló oxigénhiányos állapot (2. táblázat, 1. ábra), melynek során jelentős adenzin felhalmozódás figyelhető meg [71] [72] [73] [74].

Az adenzin egy szabályozó funkciókkal rendelkező endogén nukleozid, mely fontos szerepet lát el a lokális keringés [75], a neurotranszmisszió [76], a gyulladásos folyamatok [77], a szív-, tüdő- és vesefunkciók [78-80] regulálásában. A szervezet legerősebb antiinflammatorikus hatású molekulája. A legtöbb szervben, így az agyban, a koronáriákban, a vázizomzatban, a vesékben, a bélben és a májban a vérkeringés fontos szabályozója [79-84]. Termelődése folyamatos, de hipoxia hatására extra adenzin szabadul fel [70] [72-74] [79] [80-82] [85-87]. A sejtm metabolizmus és oxigenizációs szint függvényében adenzin keletkezik az mRNS és az adenin nukleotidok (ATP, ADP, AMP) lebomlása során. A szöveti oxigenizációtól függetlenül az S-adenozil-homociszteinből is keletkezik [83-87]. Hatásait négy különböző, a szakirodalomban A₁, A_{2A}, A_{2B} és A₃ néven ismert receptorokon fejti ki [78] [88]. A mononukleáris sejtekből IL-10 -t szabadít fel [89-91].

3.8.1. Kardiovaszkuláris rendszer

A hasüregi nyomás emelkedése kraniális irányba nyomja a rekeszizmot, megemelve a mellkasban uralkodó nyomást. A jelenség „abdomino-thoracalis transmissio” néven vált ismertté az irodalomban és az esetek kb. 20-30 %-ban kialakul. Az emelkedett mellüregi nyomás szignifikánsan csökkenti a vénás visszafolyást (csökkent „preload”), csökkenti a kardiális „output”-ot, illetve a szív direkt kompressziója miatt, szintén csökkenti a kamrai „compliance”-t és a kontraktilitást. Az aorta, a szisztémás és pulmonáris erek („afterload” növekedés) direkt összenyomtatása és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja miatt megnő a szisztémás vaszkuláris rezisztencia. A folyamat progressziója esetén átmeneti növekedést követően az artériás középnyomás tartósan csökken, kompenzatorikus tachikardia, végül szívelégtelenség alakul ki. Az emelkedett IAP következtében jelentősen csökken az alsó végtagok vénás visszafolyása is. Az IAP normalizálódását követően a végtagi keringés is rendeződik, viszont gyakori a tüdőembólia és az iszkémia-reperfúziós károsodás [19] [52] [92].

3.8.2. Légzőrendszer

Az IAH a tüdők kompresszióját okozza a már említett rekeszizom elmozdulás és a hasi folyadék volumenének növekedésén keresztül. A folyamat légzési elégtelenséghez vezet, alveoláris atelektázia, tüdőkapilláris membránon keresztüli csökkent oxigén transzport, csökkent kapilláris keringés, csökkent CO₂ kibocsátás (respirációs acidózis), megnövekedett alveolaris holtter, artériás hipoxia és hiperkapnia kíséretében. Szignifikánsan nő mind a belégzési, mind a légúti középnyomás, míg a „tidal” volumen és a tüdő „compliance” csökken. Az atelektázia következtében gyakran tüdőgyulladás alakul ki. A folyamat progressziója ARDS és tüdőödéma kialakulásával fenyeget [6] [52] [92].

3.8.3. Vizeletkiválasztó rendszer

Az IAH okozta vesekárosodás oligo-anuria klinikai képében nyilvánul meg. 15-20 Hgmm IAP esetén oliguria, 30 Hgmm-nél anuria alakul ki, a kezdeti normális vesefunkció és normovolémia ellenére. Mindez a megnövekedett IAP okozta csökkent renális perfúzió, a vese állományának és a vese ereinek (artéria és véna renalis) kompressziója által kiváltott csökkent vesekéreg és glomerulus mikrocirkuláció együttes következménye. A folyamat progressziója glomeruláris és tubuláris elégtelenségen keresztül akut tubuláris nekrozishoz vezethet [52] [92] [93].

3.8.4. A hasi szervek keringése

15 Hgmm feletti IAP értékek mellett csökken a zsigeri keringés, a mezenterialis és a máj perfúzió. A keringési sokkra adott, generalizált vazokonstrikcióban megnyilvánuló gyors válasz a szimpatikus idegrendszer, a renin-angiotenzin rendszer és a vazopresszin által mediált komplex folyamat. Mindemellett a májkeringésnek van egy saját autoregulációs rendszere, a HABR szisztéma. Számos klinikai vizsgálatban igazolták, hogy a HABR mindaddig képes kompenzálni a keringési elégtelenséget, amíg a gyomor-bélrendszer keringése nem csökken egy kritikus szint alá. Kimerülése esetén visszafordíthatatlan májelégtelenség, majd májelhalás alakul ki [16] [85]. A gasztrointesztinális rendszer kifejezetten érzékeny az IAP változásaira. A generalizáltan csökkent mezenterialis perfúzió felül az egyes szervek keringésének károsodása, a mezenterialis vénák kompressziója és a

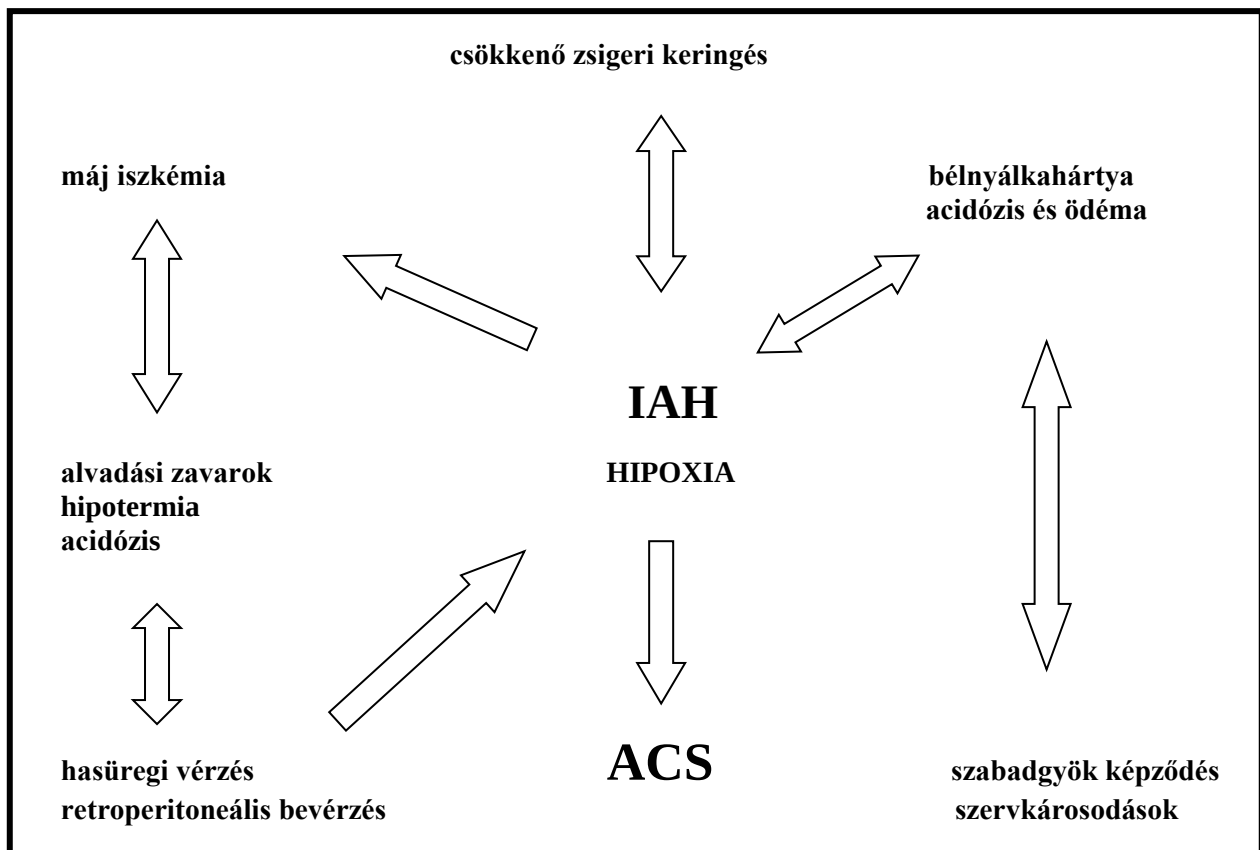
lokálisan csökkent nyálkahártya keringés azok a tényezők, melyek végül együttesen vezetnek a fokozott nyálkahártya permeabilitáshoz, a barrier funkció elvesztéséhez és a baktérium transzlokációhoz [16] [47] [70] [92] [94] [95]. Az endo- és exotoxinok mediátorok láncreakcióját indítják be, károsítva mind a kórokozó, mind az emberi szervezetet. Ezeket a - korábbi ismeretek és kezdeti tapasztalatok alapján feltételezett- részfolyamatokat foglalja össze az 1. ábra [2] [3]. A folyamat lavinaszerűen progrediálódó klinikai képként (ARDS, veseelégtelenség, DIC) torkollik sokszervi elégtelenségbe, majd hipotenzióval komplikálódva szeptikus sokkba. Amióta igazolódott, hogy ez a jelenség nemcsak fertőzés, hanem egyéb kórfolyamatok során is kialakulhat, úgymint pancreatitis, súlyos égés vagy éppen ACS, a kilencvenes években bevezették a SIRS definícióját [16] az eltérő etiológia hangsúlyozása érdekében. Az emelkedett hasüregi nyomás állapotában több vizsgálat is igazolta a vékonybél csökkent elektromos és mechanikai, motoros aktivitását. Az emelkedett IAP gátolhatja a kontraktilis funkciót és struktúrális változásokat generálhat [92]. Hazánkban Záborszky és munkatársai végeztek ezirányú vizsgálatokat [47].

3.8.5. Hasfali keringés

Az emelkedett IAP a hasfal direkt kompresszióján keresztül csökkenti a hasfali keringést, lokális iszkémiát és ödémát okozva. A csökkent hasfali keringés sebgyógyulási zavarokban, sebszétválásban és gyulladásos, fertőzőes folyamatokban nyilvánul meg [96].

3.8.6. Központi idegrendszer

A megemelkedett IAP a juguláris vénás rendszer és a mellkasi vénás szisztéma kompresszióján keresztül másodlagosan növeli az ICP-t. A „v. cava inferior” emelkedett nyomása miatt csökken az áramlás a lumbális vénás plexusban, ami a cerebrospinális folyadék csökkent visszaszívódásához vezet a lumbális ciszterna területén. Ennek következtében a CSF nyomása emelkedik és ez a nyomásemelkedés áttevődik az intracraniális térre is. Mindemellett az emelkedett ITP a „v. jugularis” nyomásemelkedését okozva gátolja a koponyaüreg felőli vénás elfolyást. A koponyán belüli csökkent vénás elfolyás rontja a cerebrális keringést, fokozza az intrakraniális folyadék volumenét, ami megnöveli az ICP-t. Az emelkedett ICP következtében csökken a cerebrális perfúziós nyomás [92] [97-99].



1. ábra.: Az emelkedett hasüregi nyomás zsigeri keringésre kifejtett hatásai [3]

3.9. Diagnosztikai módszerek

Az IAH és/vagy az ACS felismeréséhez a has fizikális vizsgálata önmagában elégtelen [19], mivel pusztán tapintással 15 Hgmm feletti nyomásértékek közötti különbségeket képtelenek vagyunk megítélni. A képalkotó eljárások szintén nem eléggé szenzitívek a diagnózis felállításához [100] [101]. Az IAH/ACS felismerése a hasüregi nyomás standardizált mérésein alapszik, mely gyakorlatilag a hasüreg minden régiójában kivitelezhető [62] [100] [102]. A módszereket két fő csoportra oszthatjuk. **Direkt mérési módszerek** közé tartoznak a hasüregbe invazív módon juttatott eszközön keresztül kivitelezett mérések. Például a laparoszkópia során laparo-inszufflátor segítségével, intraperitoneális katéterhez csatlakoztatott transzduceren keresztül, vagy manométerhez csatlakoztatott és a hasüregbe vezetett fémkanülön át (Veres tű) kivitelezett mérések. **Indirekt mérési módszerek** közé tartoznak a véna cava inferior nyomásának mérése, a nazogasztrikus szondán keresztüli nyomásmérés, a hüvelyen, végbelen és a húgyhólyagon belüli nyomás meghatározásának technikái.

Általánosan elfogadott, hogy a hasüregi nyomásmérés “gold standard”-ja a húgyhólyagon keresztüli mérés. A módszer elvi alapja az a törvényszerűség, hogy amennyiben egy túlnyomó többségében folyadékot tartalmazó kompartment felszínére nyomást gyakorolunk, akkor a gyakorlatilag összenyomhatatlan folyadékra terhelődő nyomás változatlan értékkel tevődik át a kompartment minden pontjára. Ebből következik, hogy az IAP és a húgyhólyagon belüli nyomás szigorúan megegyezik. Amennyiben a hólyagot 50 ml fiziológiás sóval feltöltjük, majd az előzetesen felhelyezett katétert lezárjuk, a húgyhólyagban uralkodó nyomás áttevődik a katéterre és azon át könnyedén mérhetővé válik egy katéterbe szúrt steril tű segítségével [103]. Az eljárás egyszerű, bár nagyon időigényes, mivel a kritikus állapotú betegeknél minimum napi négy alkalommal, kb. 7-7 percet igényel mérésenként. Intermittáló jellegéből adódóan képtelen információt adni a magas nyomású periódusok hosszáról, és magában hordozza a nyitott rendszerek minden hátrányát. Az eljárást Sugrue munkacsoportja egyszerűsítette a „T-elem” katéterbe helyezésével, melynek köszönhetően feleslegessé vált a lumen lezárása és megszúrása, jelentősen csökkentve a méréshez társuló infekciók előfordulási arányát. A gyenge pontok áthidalásaként (munkaigényes, intermittáló) Balogh és munkacsoportja kifejlesztette és validálta a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerét (CIAPM) [39]. Kivitelezéséhez csupán egy háromlumenű hólyagkatéterre és a hozzá transzducer közbeiktatásával csatlakoztatott 24 órás monitorra van szükség. Módosításuknak köszönhetően áthidalták a hólyag feltöltésének, a katéter lezárásának és tűvel történő megszúrásának procedúráját („Balogh-Sugrue technika”).

Az utóbbi években több, a fenti elvek alapján működő, előregyártott nyomásmérő szett került piaci forgalomba: AbViser AutoValve® (Wolfe Tory Medical, Inc, Salt Lake, Utah), BARD® nyomásmérő szett (Bard Medical Division, Covington, Georgia), Holtech Medical U-tube® (Charlottenlund, Denmark).

3.10. A hasüregi nyomás mérésének indikációi

Kettő vagy több rizikófaktor együttes fennállása esetén a hasüregi nyomás minden esetben monitorozandó [19] (1. táblázat).

Szepszis, SIRS, Iszkémia-Reperfúzió	Viszcerális kompresszió	Sebészi indikáció	Traumatológiai indikáció
Szeptikus állapot Szeptikus shock	Feszülés alatt bezárt hasfal	Aorta aneurizma műtete	Reanimációt igénylő sokkos állapot Iszkémia-Reperfúzió
Hasnyálmirigy gyulladás	Nagy hasi tumor	Intraoperatív folyadék egyenleg > 6 liter	“Damage control laparotomy”
Hashártya gyulladás	Súlyos aszcitesz	Szervátültetés után	Súlyos égés (> 25%)
Bélelzáródás	Gasztroszkízis Omfalokele		Extrém folyadékpótlást és/vagy transzfúziót igénylő többszörös traumás sérülés hasi traumával vagy anélkül.
Mezenterialis iszkémia Mezenterialis nekrosis	Peritoneális dialízis		
Extrém folyadékpótlás (>6 liter krisztalloid/kolloid)	Retroperitoneum vérzése		
Extrém transzfúzió (>4 egység 8 órán belül)	Hasfali vérzés		

3. táblázat: Hasüregi nyomás mérésének indikációi

3.11. A terápia lehetőségei

3.11.1. Nem sebészeti kezelések

Az ACS kezelése szinte mindig sebészi dekompressziót jelent. A prevencióban vagy egyedi, a konzervatív módszerekre jól reagáló ACS esetén nem sebészeti megoldásra is adódik lehetőség [19] [60] [61] [104]. A sikert nagymértékben befolyásolja a konkrét eset etiológiája és a beteg általános állapota. Az ún. konzervatív terápiás lehetőségeket a 4. táblázat foglalja össze. Amennyiben IAP > 20 Hgmm (és/vagy APP < 50 Hgmm) és új szervi diszfunkció jelei mutatkoznak az ACS nem reagál a konzervatív útra, a sebészi dekompresszió erősen mérlegelendő. A nem sebészi „management” során a folyamatos hasüregi nyomásmérés szigorúan fenntartandó. Nem elégséges csupán adott időpontokban nyomásértékeket rögzíteni (intermittáló mérések), látnunk kell a folyamat dinamikáját is.

Lumenen belüli tartalom kiürítése	Térfoglaló folyamat eltávolítása	Hasfali tolerancia javítása	Optimális folyadékterápia	Szisztémás és regionális keringés optimalizálása
Nazogasztrikus szonda	Perkután drenázs	Fájdalomcsillapítás	Hipertóniás sóoldatok	APP 60 Hgmm felett tartása
Rektális szonda	Paracentézis	Szedáció	Kolloidok	Hemodinamikai monitorozás
Gasztro- és koloprokinetikus szerek alkalmazása	UH vezérelt aspiráció vagy drenázs	Szorító hasi kötés eltávolítása	Kiegyensúlyozott vagy negatív balansz	Céltudatos folyadékpótlás
Enterális táplálás minimalizálása	CT vezérelt aspiráció vagy drenázs	Ágytámla 20 fokos megemelése	Diuretikumok	Vazoaktív gyógyszerek
Beöntések		Izomlazító szerek	Hemodialízis	Noradrenalin
Dekompressziós vastagbélűkrözés			Ultrafiltráció	

4. táblázat: Az emelkedett hasüregi nyomás kezelésének nem sebészeti módszerei [104]

3.11.2. Sebészi kezelések

Az IAH/ACS sebészi kezelése mindig dekompressziós laparotómiát jelent átmenti hasfalzárással vagy nyitott hasi kezeléssel. A dekompresszió elvégzése ellenére nem tekinthetjük megoldottnak a problémát, továbbra is folytatni kell a konzervatív utat (korrekt gyógyszerelés, optimális folyadékterápia). 60 Hgmm feletti APP és 12 Hgmm alatti IAP az IAH megoldódását jelenti. Amennyiben APP > 60 Hgmm és IAP > 12 Hgmm, továbbra is indokolt a konzervatív út, de APP < 60 Hgmm esetén dekompresszió vagy a korábbi dekompresszió revíziója szükséges [19] [60] [61].

3.11.2.1. Nyitott hasi kezelés és azt követő rekonstrukció

A nyitott hasi kezelésnek alapvetően két fázisa van: egyrészt a hasfal megnyitása (dekompresszió), másrészt a már megnyitott hasfal gondozása és egy későbbi rekonstrukcióra való felkészítése. Mindig kerülni kell a szövetek (aponeurosis, izom, fascia, bőr) feszítését, mérsékelni kell a sérüléseket, csökkenteni kell az oedemaképződést, továbbá kezelni kell az infekciókat. Folyamatos cél a jó vaszkularizáció fenntartása és a granuláció stimulálása.

Mindezek érdekében a hasfalat a lehetőségek adta kereteken belül fedni, részlegesen vagy teljesen (lehetőleg rövid időn belül) zárni kell, melyre lehetőségeink a következők [53] [62] [70] [105] [106-108]:

- **primer zárás:** Kizárólag, ha teljesen biztosak vagyunk benne, hogy nem fenyeget recidív ACS. Amennyiben a dekompressziót valódi ACS miatt indikáltuk, a primer zárás gyakorlatilag lehetetlen.

- **primer bőr- vagy faszciazárás:** Csupán a bőr vagy faszcialemez néhány öltéssel történő zárása lehetővé teszi a gyakran 24 órán belül szükségessé váló revíziót.

- **cseplesszel történő fedés:** Mára már elavult, kezdetleges technika. Gyakorlatilag a laparosztóma cseplesszel történő fedését jelenti másodlagos epitelizációt feltételezve.

- **programozott, többszakaszos hasfalzárás:** A hasfal rétegeinek jól megválasztott időpontokban történő lépésenkénti zárását jelenti.

- **átmeneti hasfalzárás (TAC):** A hasüreget nyitva tartjuk valamilyen szövetbarát háló, vagy átmenti fedésre alkalmas anyag, speciális hasfalzáró szisztéma visszahagyása mellett. Például: „Bogota Bag”; Wittmann patch[®]; ABRA[®] rendszer; különböző szendvics technikák; különböző hálók, hálószerű speciális foltok: „Gore-Tex” folt, biológiai foltok, bőr „graft”-ok; „vacuum pack” technika; VAC szisztémák: VAC[®], ABThera[®], V.A.C.Ult[®], V.A.C.VeraFlo[®], V.A.C.Prevena[®].

A „**Bogota Bag**” implantáció nem jelent mást, mint a dekompresszió végeztével a nyitott laparosztómába egy steril vizeletgyűjtő zsák (vagy bármilyen más steril fedésre alkalmas anyag) faszciaszélhez történő rögzítésével biztosítani a feszülésmentes zárást. A „zsák” 2-3 naponta cserélendő. Mindig fokozottan ügyeljünk a feszülésmentes implantációra, mivel a feszülés alatti fedés recidív ACS-t okoz. A „Bogota Bag” elnevezést Bogota kolumbiai városról kapta, ahol 1984-ben egy sebész rezidens, Oswaldo Borráz készítette el először a város San Juan de Dios nevű kórházában.

A **Wittmann patch[®]** egy átmeneti protézisként funkcionáló, gyárilag készített, tulajdonképpen tépőzár, melynek egyik fele az egyik, másik fele a másik faszciaszélhez rögzítendő és a tépőzárral teljesen megegyező módon működtethető. Ideális tervezett öblítések, revíziók elvégzéséhez. Nevét Dietmar H. Wittmann német sebészről kapta, aki 1987-ben Hamburgban tervezte meg az átmeneti hasfalzárás módszereként.

Az **ABRA®** szisztéma beültetésével a hasfal zárása fokozatosan végezhető. A beleket szövetbarát fóliával borítjuk, majd egy protektív vezetősín felett speciális, rugalmas zsinórokat helyezünk el hasfali perforációs nyílásokon át a két hasfalszél összekötése céljából. A zsinórok rögzítőkorongok segítségével fixálhatók a bőrhez. A kezdeti hasfali hiányt VAC®-rendszerrel hidaljuk át. A zsinórok naponta történő meghúzása a hasfali szélek fokozatos közeledését biztosítja.

A „szendvics” és „vacuum pack” technikák kivitelezése során a műtőben steril fóliák, sebészi törlők és dréncsövek különböző variációit és rétegeit helyezzük a hasfali szélek közé. A belső szervekkel kommunikáló szövetbarát fóliára sebészi törlők, majd dréncsövek, ismét törlők, majd öntapadó fólia rétegződik. A hermetikus zárást az utolsó réteggént felhelyezett öntapadó fólia biztosítja. A dréncsöveket vákuumhoz csatlakoztathatjuk. A „szendvics” feszülésmentes zárást biztosít az exszudátum folyamatos elvezetésével. Mindemellett olcsó, házilag kivitelezhető, és bármikor eltávolítható módszer.

A hálóval, szövetbarát protézissel történő ideiglenes zárást mindig sérvképződés követi, mely egy szekunder időpontban megoperálható. Manapság protektív hálók, biológiai foltok tömege áll a sebész rendelkezésére.

A VAC®-szisztémák a nyitott hasi kezelések legújabb generációs rendszerei. Amennyiben nagyon le akarjuk egyszerűsíteni a működési elvüket, mondhatjuk azt, hogy egy modern „Bogota Bag”-el állunk szemben. Az elv azonos: a dekompresszió végeztével a nyitott hasfali sebbe steril, speciális szivacsot helyezünk, teljesen lefedve azt, majd a feszülésmentes zárást öntapadó fóliával biztosítjuk. A szivacs centrális része felett perforáljuk a fóliát és rögzítjük a szintén öntapadó szívókorongot, majd az elvezető csövet a VAC®-géphez csatlakoztatjuk. A gép panelljén egyszerűen beállítható a terápiás terv: a szívóerő (75 Hgmm, 100 vagy 125 Hgmm), a terápia módja (folyamatos vagy intermittáló szívás) és a terápia intenzitása (alacsony, közepes vagy magas). A rendszer cseréjét 2-3 naponta szükséges elvégezni és lehetőség szerint egyre kisebb szivacsokat visszaültetni, ezáltal haladva a fokozatos és folyamatos hasfalzárás felé. Szükség esetén több, egymástól független szivacsot is alkalmazhatunk (többszörös sebek), melyek egymással és a szívócsővel ún. „Y-elem” segítségével csatlakoznak. A rendszer „szub-atmoszférikus” nyomás segítségével, a fentiekben ismertetett szivacsrendszeren keresztül folyamatosan távolítja el a képződő folyadékot, emellett granulációt generál, és közelíti a hasfali széleket.

Extrém nagy sebekre, traumás, roncsolt, szennyezett hasfali léziókra tervezték meg az **ABThera®** nevű speciális, variálható méretű és formájú szivacsrendszert, mely ideális a traumás etiológiájú ACS (politraumatizált sérültek), vagy az igen súlyos nekrotizáló pankreatitisz kezelésére, kontrollálására.

A VAC®-szisztémák legújabb generációs készüléke az instillációs készülék (**V.A.C. Ulta®** és **V.A.C. VeraFlo®**), amelynek működése gyakorlatilag teljesen megegyezik a fentiekben leírtakkal, azzal az egyetlen különbséggel, hogy a szívócsőként említett elvezető szár ebben az esetben osztott lumenű és a szívási periódusokat öblítési periódusokkal kombinálhatjuk. Ideális terápiás lehetőség a szennyezett, traumás sérülések, a felülfertőzött sebek, vagy a súlyos nekrotizáló pankreatitisz kezelésére (peripankreatikus zárt rendszerű öblítések).

A **V.A.C. Prevena®**-szisztéma egy öntapadó fóliával és szívócsővel speciálisan kombinált szivacsot és a hozzá csatlakozó VAC®-ot jelenti. A rendszer kiválóan alkalmas a már bezárt hasfali sebek stabilizálására, az ödéma folyamatos eltávolítására, a sebszétválás megakadályozására.

Végleges, definitív hasfalzárásra csak normál IAP mellett 24-48 órája folyamatosan fennálló, stabil általános állapot, vagy a definitív gyógyultság elérése után kerülhet sor. Nem ritka a több hét, extrém esetekben hónapok eltelte után kivitelezett rekonstrukciós műtét sem. Cél - akár hatalmas "elektív" sérvek árán is- a hasi feszülés megelőzése, elkerülése.

4. CÉLKITŰZÉSEK

1. Az előzőekben felsorolt, korábbi adatok ismeretében a munkáinkban vizsgálni kívántuk, hogy megvalósítható-e a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerének alkalmazása a napi gyakorlatban a debreceni Kenézy Kórház Általános Sebészeti Osztályán az emelkedett hasüregi nyomású állapotok, illetve az ACS diagnosztizálása érdekében. Az új technika bevezetésén túl célunk volt annak további tökéletesítése is.
2. Mélni kívántuk, hogy a hasüregi nyomás értékei mutatnak-e összefüggést a szérúm adénózin és IL-10 szintekkel.
3. Amennyiben igaznak bizonyul, hogy a magas hasüri nyomás magas szérúm adénózin és IL-10 szinttel párosul, vizsgálni terveztük, hogy teófillin infúzióval csökkenthető-e a szérúm adénózin és IL-10 szintje, valamint megfigyelhető-e javulás az emelkedett hasüregi nyomás, valamint az ACS tekintetében.
4. Következtetéseket kívántunk levonni vizsgálatainkból a kompartment-szindróma diagnosztikájának és terápiájának javítása érdekében az eddigi irodalmak áttekintése és új eredményeink összekapcsolása alapján.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkat a debreceni Kenézy Kórház Általános Sebészeti, Belgyógyászati és Intenzív osztályain végeztük.

5.1. A HAGYOMÁNYOS ÉS A FOLYAMATOS HASÜREGI NYOMÁSMÉRÉS MÓDSZEREINEK ÖSSZEHAISONLÍTÓ VIZSGÁLATA

5.1.1. Hasüregi nyomásmérés összehasonlító vizsgálatának beteganyaga

Az intermittáló (hagyományos technika) és a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszereinek összehasonlítására tervezett vizsgálatunkat 20 hasnyálmirigy gyulladás miatt felvételre került betegen végeztük el. A betegek kiválasztása véletlenszerűen történt.

5.1.2. Mérési módszer

Minden beteg esetében hat óránként mindkét eljárással meghatároztuk a hasüregi nyomás értékét. A mérési hibák elkerülése érdekében a vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a személy végezte. A mérések elkezdése előtt minden beteg beleegyezését adta hasüregi nyomásának mindkét módszerrel történő meghatározásához, melyet beleegyező nyilatkozat aláírásával tanúsítottak.

5.1.2.1. A hasüregi nyomás mérésének hagyományos (intermittáló) módszere

Vizsgálatunkat megelőzően kórházunkban soha nem történt hasüregi nyomásmérés. Hazánkban is csak egy-két klinikai központban történtek sporadikus nyomás meghatározások, de protokollizált, rutin mérésekről sehol sem beszélhettünk. A kezdeti nyomásmérések kivitelezéséhez intermittáló méréseket végeztünk a Sugrue-technika szerint. Az eljárás egyszerű, bár időigényes, a személyzet gyakorlottságától függően 5-7 perc. A mérés elvégzése minden beteg esetében minimum napi négy alkalommal kötelező, azaz egyetlen beteg esetében is kb. félórás extra munkát igényel az ellátó személyzettől. A katéter feltöltése, össze- és szétcsatlakoztatásai extra fertőzési veszély forrásai. A mérési eredmények kizárólag az előre meghatározott mérési időpontok egyedi nyomásértékeiről tájékoztatnak. A betegek

egyszerű hólyagkatétert (Foley ballon katéter, 16-20 Fr, latex vagy szilikon) viseltek. A mérés során a vizeletgyűjtő zsákot eltávolítottuk, majd a katéter lumenén keresztül 50 ml fiziológiás sóoldattal töltöttük fel a húgyhólyagot. Következő lépésként a katéter lumenét T-csap közbeiktatásával -vagy nélküle- közvetlenül a centrális vénás nyomás mérésére rendszeresített szetthez (B. BRAUN Medifix® Nyomásmérő skála) csatlakoztattuk (2. ábra). A skálás mérőszár zéró pontját a medioaxilláris vonalban, a „crista iliaca anterior superior”-nak megfelelően jelöltük ki. 1-2 perces várakozást követően, kilégzés végén az IAP értéke a skáláról H₂Ocm egységben leolvasható volt. A leolvasott értékeket Hgmm-be kellett konvertálni (1 Hgmm = 1.36 H₂Ocm). A mérés végeztével rendszerünket és a hólyagkatétert szétcsatlakoztattuk, majd utóbbit a vizeletgyűjtő zsákhoz kötöttük [11].

5.1.2.2. A folyamatos hasüregi nyomásmérés technikája

A nemzetközi irodalomból ismertük meg a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikáját [39]. Az eljárást az azt kidolgozó ausztráliai munkacsoporttal (Prof. Dr. Balogh Zsolt) történt személyes konzultációk segítségével tökéletesítettük, továbbfejlesztettük és az osztályos protokoll kidolgozása, valamint a szakdolgozóknak tartott továbbképző előadást követően -az ország egyetlen intézményeként- a napi rutinba is bevezettük. Tekintettel a hasüregi nyomás napi szinten is oszcilláló jellegére, alapvetőnek tartottuk mind a napi rutinban, mind a vizsgálatok tervezése során a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikájának alkalmazását [2] [3] [6] [7] [9-11]. Méréseinkhez 18 Fr standard háromágú hólyagkatétert használtunk (LubriSil™ All-Silicone Foley catheter, C.R. Bard, Inc., Covington, GA, U.S.A.). A katéter és a vizeletgyűjtő zsák folyamatosan összeköttetésben maradt. A nyomásmérés kivitelezéséhez a katéter ún. öblítő portját transzducer közbeiktatásával 24 órás ágy melletti monitorhoz csatlakoztattuk. *Saját módosításként az öblítő port és a transzducer csatlakozását hármas csap segítségével kivitelezttük (3. ábra), biztosítva általa a rendszer tökéletesen zárt jellegét és bármilyen típusú transzducerhez történő adaptálhatóságát (4. ábra)* [6] [7] [9] [10]. A húgyhólyag kollapszusát fiziológiás só 4 ml/h sebességű folyamatos perfúziójával akadályoztuk meg. A transzducer rögzítésének zéró pontja a hónalji középvonal és a „crista iliaca anterior superior” által meghatározott síkban történt [109] [110]. A rendszer nullázását követően a mért adatokat folyamatosan rögzítettük, melyek az ágy melletti monitoron egyszerűen leolvashatóak voltak (5. ábra). Az aktuális IAP-érték közvetlenül Hgmm-ben jelent meg, s további átváltást nem igényelt. A nyomás értékét óránként leolvastuk. A naponta

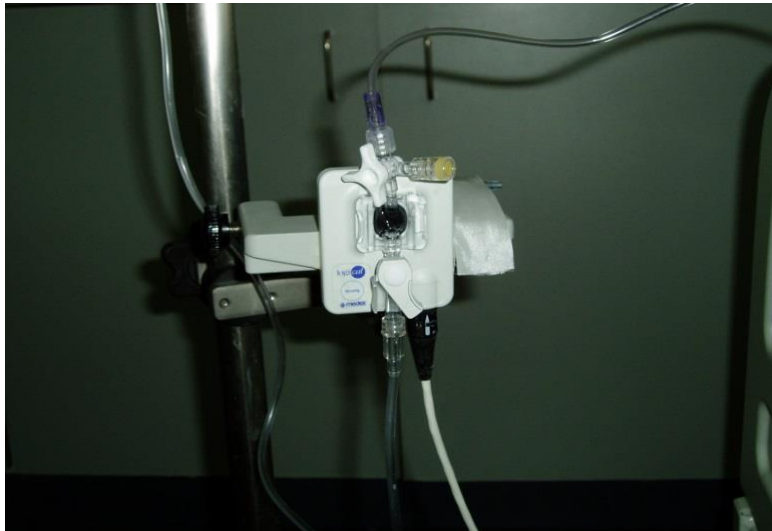
meghatározott IAP-közéértéket a 24 órán keresztül rögzített nyomásértékek átlagaként számítottuk [6] [7] [9-11] [39].



2. ábra: Intermittáló hasüregi nyomásmérés (saját fotó)



3. ábra: Folyamatos hasüregi nyomásmérés (3 lumenű katéter, saját fotó)



4. ábra: Folyamatos hasüregi nyomásmérés (transzducer, saját fotó)



5.2. EMELKEDETT SZÉRUM ADENOZIN ÉS INTERLEUKIN-10 SZINTEK MINT A HASÜREGI NYOMÁS EMELKEDÉSÉNEK ÚJ LABORATÓRIUMI MARKEREI

5.2.1. Szérum adenzin és interleukin-10 meghatározás beteganyaga

A hasüregi nyomás és a szérum adenzin szintjének változásai közötti összefüggés vizsgálatára két csoportot jelöltünk ki: a.) alacsony nyomású (IAP<12 Hgmm) és b.) magas nyomású (IAP≥12 Hgmm) csoportokat (5. táblázat). A betegek vizsgálatba történő bevonására előzetes szóbeli felvilágosítás és a beleegyező nyilatkozatok aláírását követően került sor, mely nyilatkozatok indoklás nélküli visszavonására a vizsgálat bármely időpontjában lehetőségük volt. A két csoport elkülönítésére csak az IAP értékeket vettük figyelembe.

Az osztályos felvételt indokló diagnózis betegenként eltérő lehetett, de a vizsgálatok tervezése során kiemelt fontosságot tulajdonítottunk a homogén betegcsoportok kialakításának. Mivel a betegek összes fontos paraméterének (vérnyomás, szívfrekvencia, testhőmérséklet, pH, szérum nátrium, szérum kálium, hematokrit, szérum bilirubin, GCS, PaO₂, FiO₂, stb...) feldolgozása, statisztikai kezelése és összevetése –a hatalmas mennyiségből adódóan- egy nehezen kezelhető adathalmazt eredményezett volna, nemzetközi konszenzus alapján is az APACHE II és SOFA pontrendszereket használtuk az egyes klinikai képek közötti (megjelenés és súlyossági fok) változatosságok, azoknak az egyes betegekre kifejtett hatásainak, valamint az egyes betegek közötti egyéni különbségek szemléltetésére [63] [65].

	IAP < 12 Hgmm (n=25)	IAP ≥ 12 Hgmm (n=45)
Életkor (átlag±szórás)	58±13.6	60.8±17.6
Nem (férfi/nő)	15/10	28/17
BMI (kg/m ²) (átlag±szórás)	27±5.1	28.1±5.1
Diagnózis % (n/összes)		
Bélelzáródás	36% (9/25)	17.7% (8/45)
Hasnyálmirigy gyulladás	44% (11/25)	62.2% (28/45)
-enyhe	36% (9/25)	11.11% (5/45)
-közepesen súlyos	8% (2/25)	35.55% (16/45)
-súlyos	0% (0/25)	15.55% (7/45)
Szeepszis / Hashártya gyulladás	20% (5/25)	20% (9/45)
Pontrendszerek		
APACHE II	26.22±2.4	29.8±3.1
SOFA	11.65±3.2	12.4±2.8

5. táblázat: Az adenzin mérés során vizsgált betegcsoport (n=70) demográfiai és etiológiai jellemzői

5.2.2. Mérési módszerek

5.2.2.1. Hasüregi nyomás mérése

A hasüregi nyomás mérése minden esetben a folyamatos mérési technika módszerével történt, az 5.1.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően.

5.2.2.2. Szérum adenozin meghatározása

A szérum adenozin koncentráció meghatározása Capogrossi és munkacsoportja által ismertett [111] metodika szerint, HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (Merck-Hitachi, Germany) módszerrel történt. A méréseket 254 nm-en (UV-VIS, L-4250 detektor) végeztük. Fehérjementesítést követően a mintákat LiChrospher 100RP-18 oszlopon szeparáltuk (partikulum méret 5 µm, 5 mm i.d., 125 mm hossz) „isocratic” módban, az oldószer 20 mM KH₂PO₄ volt, metanol-víz 10:90 arányú elegyében, 4.5 pH és 1.0 ml/min áramlási sebesség mellett. Az adenozin meghatározásához jól ismert belső és külső standardokat használtunk. Az adatok D-6000 HPLC-Manager software® (Merck, Germany) program segítségével dolgoztuk fel. Az adenozin deamináz és a cAMP foszfodiesteráz gátlószereként EDTA-t (2.7 mM) és dipiridamolt használtunk. A méréseket a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztük.

5.2.2.3. Szérum citokinek meghatározása

A szérum citokinek (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-10, TNFα, IFNγ) meghatározása ELISA módszerrel történt. A mérések a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában folytak.

5.2.2.4. C-reaktív protein meghatározása

A C-reaktív protein szintjét nefelometria (Dade-Behring, USA) segítségével mértük. A mérések szintén a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

5.3. A TEOFILLIN KEDVEZŐ HATÁSAI EMELKEDETT HASÜREGI NYOMÁSÚ BETEGEKBEN

5.3.1. Teofillin hatás vizsgálatának beteganyaga

Harmadik vizsgálatunkba azon 78 emelkedett hasüregi nyomású ($IAP \geq 12$ Hgmm) beteg bevonása történt, akiknél az osztályos felvétel időpontjában elvégzett fizikális vizsgálat során jelentős hasi feszülést tapasztaltunk és az elvégzett IAP mérés ≥ 12 Hgmm értéket eredményezett. Ettől az időponttól kezdve a vizsgálati alanyokat a kórházi elbocsátás napjáig, vagy maximum 30 napon át követtük. Amennyiben az IAP elérte a 20 Hgmm-es értéket, veszélyeztető kompartmentszindróma megakadályozása érdekében sebészi dekompresszió történt.

Az osztályos felvételt indokló diagnózis betegenként eltérő lehetett. A vizsgálat tervezése során kiemelt fontosságot tulajdonítottunk a homogén betegcsoportok kialakításának. Az 5.2.1. fejezetben említett megfontolások miatt ezen vizsgálatunkban is az APACHE II és SOFA pontrendszereket alkalmaztuk [63] [65].

A betegek vizsgálatba történő bevonása előzetes szóbeli felvilágosítás és a beleegyező nyilatkozatok aláírását követően történt, mely nyilatkozatok indoklás nélküli visszavonására a vizsgálat bármely időpontjában lehetőségük volt.

5.3.2. Betegcsoport képzési módszere

Vizsgálatunkat eredetileg randomizált, kontrollált, prospektív klinikai vizsgálatnak terveztük és kezdtük. Betegeinket két csoportba soroltuk: a.) ún. standard (ST) terápiában részesülők csoportjába (n=38), akik kizárólag a WSACS konzervatív terápiás protokolljának megfelelő ellátásban részesültek és b.) a standard terápián felül teofillin (T) kezelésben is részesülők csoportjába (n=40). A T csoport esetében a teofillin keringés, légzés és vesefunkciót támogató hatását kívántuk érvényesíteni az emelkedett hasüregi nyomású betegeken.

A vizsgálati adatok előzetes analízise során azonban a ténnyel szembesültünk, hogy az „ST” csoport betegeinek felét elveszítettük, míg a „T” csoport betegei között nem fordult elő halálozás. Ezen a ponton (statisztikussal történt konzultációt követően) -igen nehéz- etikai döntést is hozva, vizsgálatunkat nem randomizált, intervenciós kohorsz vizsgálatként folytattuk. A döntés meghozatalakor több fontos tény is mérlegelnünk kellett: a.) A vizsgálat idején IAH/ACS gyógyszeres kezelésére vonatkozó irodalom nem létezett, a mi munkánk volt az első ilyen jellegű tanulmány, azaz nem támaszkodhattuk más munkacsoportok tapasztalataira. b.) A teofillinnek mint adenzin antagonistá hatású szernek az IAH/ACS kezelésében történő alkalmazására vonatkozó vizsgálatokat korábban szintén nem végeztek. c.) Ismerve az ACS óriási mortalitását, etikátlannak tartottuk akár csak egyetlen betegről is megvonni a túlélés esélyét a teofillin kezelés elmaradása miatt. Irodalmi adat, hogy a korrekt –jelenleg ismert- terápia ellenére az ACS mortalitása 40-70 %, ami az „ST” csoport esetében igazolódott is. Mindezeket figyelembe véve ezen a ponton vizsgálati stratégiát váltottunk és betegeinket minden esetben teofillinnel is kezeltük („T-csoport”). Kontroll csoportként egy korábbi vizsgálatunk 38 betegét jelöltük ki („ST-csoport”), akik a teofillin kezeléstől eltekintve ugyanazt a standard terápiát kapták (6. táblázat). Vizsgálatunk nem randomizált, intervenciós kohorsz tanulmányként folytatódott (a teofillin hatásosságát vizsgáltuk IAH/ACS-ban), történelmi kontrollokkal (a vizsgálat során kezelt betegek eredményeit korábbi vizsgálat eredményeihez hasonlítva).

	Standard terápia (n=38)	Teofillin terápia (n=40)
Életkor (átlag±szórás)	58.2±17.5	60.4±18.7
Nem (férfi/nő)	22/16	20/20
BMI (kg/m ²) (átlag±szórás)	26.3±4.7	28.1±5.7
Diagnózis % (n/összes)		
Bélelzáródás	10.5% (4/38)	5% (2/40)
Hasnyálmirigy gyulladás	50% (19/38)	77.5% (31/40)
-enyhe	7.89% (3/38)	15% (6/40)
-közepesen súlyos	36.84% (14/38)	55% (22/40)
-súlyos	5.26% (2/38)	7.5% (3/40)
Szeepszis/Hashártya gyulladás	23.7% (9/38)	17.5% (7/40)
Egyéb	15.8% (6/38)	0% (0/40)
Pontrendszerek		
APACHE II	27.42±6.0	28.8±8.1
SOFA	12.95±4.0	13.4±4.8

6. táblázat: A teofillin hatásainak vizsgálatára kialakított betegcsoportok demográfiai és etiológiai jellemzői

5.3.3. Kezelési protokollok

5.3.3.1. A hasüregi nyomásemelkedés konzervatív terápiája

Az ún. standard terápia (konzervatív terápia) megegyezett a WSACS-nak az IAH/ACS ellátására vonatkozó nem sebészeti kezelési protokolljával. Az ST csoport ellátása során ezen protokoll elvei szerint jártunk el [44] [104] (4. táblázat).

Amennyiben az IAP értéke -a rizikófaktorok (1. táblázat) fennállása esetén- eléri, vagy meghaladja a 12 Hgmm értéket, a betegnek igen nagy kockázata van az IAH progressziójára. Az IAH/ACS betegek kezelése során szigorúan „proaktívnak” kell lenni, a cél mindig, minden pillanatban az IAH és/vagy ACS kialakulásának a megakadályozása. Ennek érdekében minden lehetséges és elérhető eszközt alkalmazni kell. Pontosan ebben áll az ún. „non-operative management” lényege [104] (4. táblázat). A nazogasztrikus szonda, a diuretikumok, a relaxánsok, stb. mind ugyanezt a célt szolgálják, kivétel nélkül a „non-operative management” részét képezik. A „proaktivitás” érdekében a vizsgálatba bevont betegek mindegyike részesült ebben a standard kezelésben.

Mind az ST-, mind a T-csoport esetében ($n_{ST}=4$, $n_T=5$) voltak 20 Hgmm nyomást elérő betegek, akiknél az aktuálisan ügyeletos sebész döntése alapján dekompressziós laparotómia történt “Bogota bag” beültetésével. Ezen betegek adatait kizártuk a vizsgálatból.

5.3.3.2. Teofillin kezelés emelkedett hasüregi nyomású betegekben

A teofillinnel kezelt betegek 200 mg teofillint (Novartis) kaptak intravénás formában, napi két alkalommal. A teofillint lassú infúzió formájában adagoltuk 20 percen keresztül a reggeli és esti gyógyszerelés során. Korábbi, jelen vizsgálatától független megfigyeléseink alapján a kívánt terápiás hatás eléréséhez minimum öt napon keresztül folyamatos kezelésre volt szükség. A teofillin vérszinteket 24 óránként kontrolláltuk. A normál tartomány 10-20 $\mu\text{g/ml}$ között ingadozott [81] [112-114].

A hatásos teofillin terápia időtartamának meghatározása nagyon nehéz kérdés. Az ideálisnak vélt öt napos periódus kitűzése előtt részletesen tanulmányoztuk a vonatkozó irodalmi adatokat. A T csoport esetében elsődlegesen a teofillin jól ismert keringés, légzés és vesefunkciót támogató hatását kívántuk érvényesíteni, ellensúlyozandó az emelkedett hasüregi nyomás ezen alapvető életfunkciókat károsító hatását. Természetesen tudatában voltunk annak is, hogy a teofillin ismert adenosin antagonistá hatású szer. A

kompartmentszindróma, vagy emelkedett hasüregi nyomású állapotok adenosin antagonistával történő kezelésére vonatkozó irodalmat nem találtunk, így az adenosin antagonisták egyéb kórfolyamatokban történt alkalmazásáról beszámoló közleményeket tudtuk csak figyelembe venni. Vizsgálatunk szempontjából -a veseérintettségnek központi szerepet tulajdonítva- a teofillin vesekárosodást megelőző hatását elemző tanulmányok (számuk elenyésző) voltak a legértékesebbek, bár valamennyit kellő fenntartással kell értékelni a bennük foglalt bizonytalanság miatt. Például a mai napig nincsen egységes álláspont a teofillin veseptekció szempontjából hatásos vérszintjével kapcsolatosan. Hatása valószínűleg módosul az alkalmazás időzítésének -vesekárosodás előtt (protektív) vagy után- és a vesekárosodást kiváltó faktor függvényében is [115] [116]. Az öt napos időtartamot ezen irodalmi adatok elemzése, továbbá a korábbi és jelen vizsgálatától független, teofillinnel kapcsolatos megfigyeléseink értékelése alapján határoztuk meg. Azt találtuk, hogy legkorábban az ötödik napra minden esetben megfigyelhetőek voltak a kedvező irányú, a dolgozatban részletesen ismertetett változások.

5.3.4. A keringés, a légzés és a vesefunkció monitorozása

Hemodinamikai jellemzőként az artériás középnyomást (MAP), a légzési funkció követéséhez az oxigén szaturációt (SatO_2), a vesefunkció monitorozásához pedig a vér urea nitrogén (BUN), a kreatinin (Crea), a napi ürített vizelet mennyisége (DUV) és a folyadék „balance” (FB) aktuális értékeit rögzítettük. A folyadék „balance” számításához a napi bevitt folyadék mennyiségéből kivontuk a naponta ürített vizelet mennyiségének és az „insensible loss” értékének az összegét. Az „insensible loss” számítása a Dubois formula segítségével történt [117].

5.3.5. Hasüregi nyomás mérése

A hasüregi nyomás mérése minden esetben a folyamatos mérési technika módszerével történt, az 5.1.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően.

5.3.6. Szérum adenosin meghatározása

A szérum adenosin meghatározása az 5.2.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően történt.

5.3.7. Szérum interleukin-10 meghatározása

A szérum IL-10 meghatározása az 5.2.2.3. fejezetben leírtaknak megfelelően történt.

5.4. Statisztikai módszerek

A normális eloszlású adatokat átlaguk és szórásuk megadásával jellemeztük. A mortalitási adatokat khi-négyzet-próbával elemeztük. Ezen kívül minden vizsgált kimeneteli tényező esetében többszörös lineáris regressziós modellt is illesztettünk, melyekben az életkor, a nem, a kezelési napok száma és a betegcsoport azonosítója szerepelt magyarázó változóként. A kimeneteli változók és az életkor eloszlásának normalitását megvizsgáltuk, és szükség esetén transzformációt alkalmaztunk. Az ugyanazon betegen ismételt végzett megfigyeléseket nem tekintettük egymástól függetlennek. A modellezés során az együttthatók standard hibáját az ún. robusztus számítási eljárással határoztuk meg. A modellek illeszkedését a maradéktételeknek az illesztett értékek függvényében történő ábrázolásával, a maradékok csúcsosság–ferdeség-próbájával (normalitási próba), valamint modellkapcsolati specifikációs próbával ellenőriztük. A statisztikai korreláció becslésére a Spearman-féle r együtttható értékét számítottuk ki. A becsült különbséget a 0.05-nál kisebb p -értéket mutató összehasonlítási viszonylatok mindegyikében statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Két mérési módszer közötti egyezést a Lin-féle konkordancia korrelációs együttthatóval, valamint a Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallummal fejeztük ki, mind mérési időpont szerint rétegezve, mind összevont módon. A konkordancia korrelációs együtttható a folytonos skálán két különböző módszerrel kapott mérési eredmények közötti egyezést mutatja meg. Az együtttható a precizitás és a pontosság értékét kombinálva határozza meg, hogy milyen mértékben térnek el az adatok a tökéletes konkordancia vonalától (azaz az $y=x$ egyenletű egyenestől a szóródási diagramon). Értéke annál nagyobb, minél közelebb van az adatokra illesztett egyenes a tökéletes konkordancia vonalához (azaz minél nagyobb az egyezés pontossági komponense), és minél szorosabban tömörülnek az adatpontok a rájuk illesztett egyeneshez (azaz minél nagyobb az egyezés precizitási komponense).

A Bland-Altman analízis során két mérés különbségét ábrázolva a két mérés átlagának függvényében megegyezés esetén a pontok egy vízszintes egyenes körül szóródnak, az egyezést az úgynevezett „megegyezési határok” megadásával mérik.

5.5. Intézetek közötti kollaboráció

Az IAH/ACS patofiziológiájának vizsgálatát Intézetünk és a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék RIMM között régóta fennálló jó kapcsolatra alapítottuk, amiben érvényre jutott a sebészeti klinikum, továbbá a Labor kutatási és diagnosztikai háttere. Az adenozinak az emelkedett hasüregi nyomású állapotokban és a kompartmentoszindróma során betöltött lehetséges szerepének vizsgálatához az oxigénhiányos állapotok adenzin szint emelkedést kiváltó hatásán kívül [71-74] a RIMM kutatóinak két korábbi munkája adta az ötletet [91] [118].

5.6. Kutatási engedélyek

Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok a következő engedélyek alapján jöttek létre:

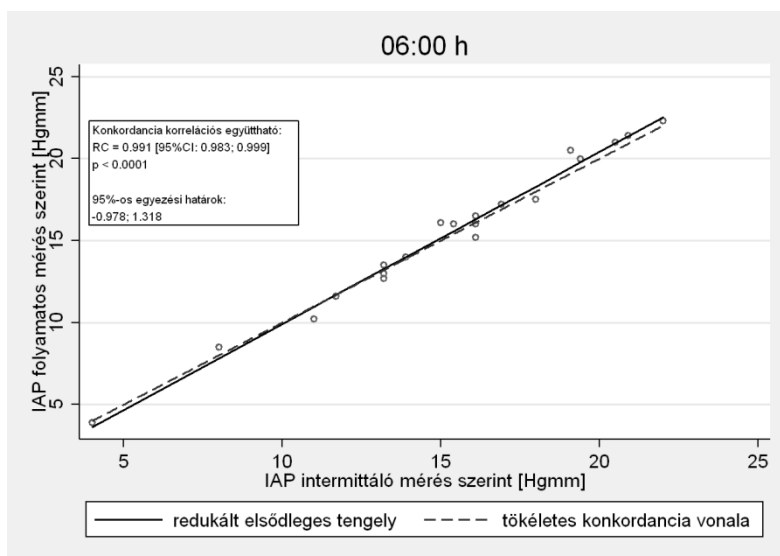
Kenézy Kórház Intézeti Etikai Bizottsága:	KFK 18/142006
Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT TUKEB):	ad. 311/KO/2006. ad. 230-117/2006-1018EKU
Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT TUKEB):	ad. 310/KO/2006. ad. 230-116/2006-1018EKU
Kenézy Kórház osztályvezető főorvosi engedélyek:	Általános Sebészeti Osztály 2005/09/13 Belgyógyászati Osztály 2005/10/18 Intenzív Terápiás Osztály 2005/10/18

6. EREDMÉNYEK

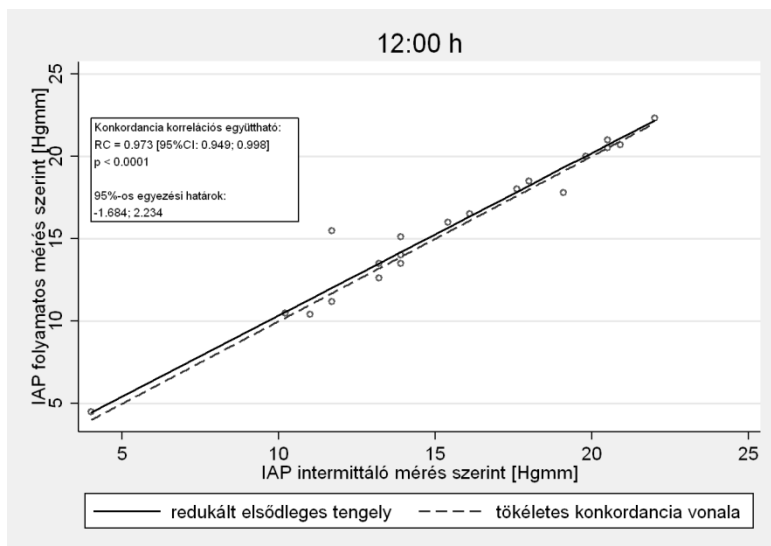
6.1. A HAGYOMÁNYOS ÉS A FOLYAMATOS HASÜREGI NYOMÁSMÉRÉS MÓDSZEREINEK ÖSSZEHAISONLÍTÓ VIZSGÁLATA

A folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerének vizsgálata céljából normál és emelkedett hasüregi nyomású betegeken elvégzett intermittáló és folyamatos mérések eredményei között szignifikáns eltérés nem mutatkozott. A statisztikai elemzés szerint nagyon magas szintű egyezés igazolódott a két mérési módszer eredményei között. Vizsgálatunkban minden együttható meghaladta a 0.97-et és erősen szignifikáns is volt, nagyon magas konkordanciát igazolva a folyamatos és az intermittáló technikák között (6-10. ábrák). A Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok határai a klinikailag nem-szignifikáns ± 2 Hgmm-es tartományon belül voltak (11-15. ábrák, 7-8. táblázat).

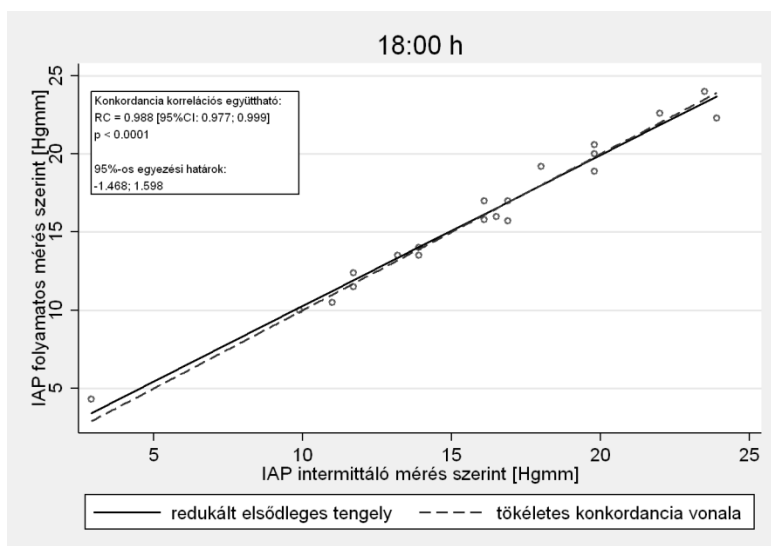
Eredményeink teljes mértékben összhangban álltak a módszert kifejlesztő ausztrál munkacsoport eredményeivel is [39].



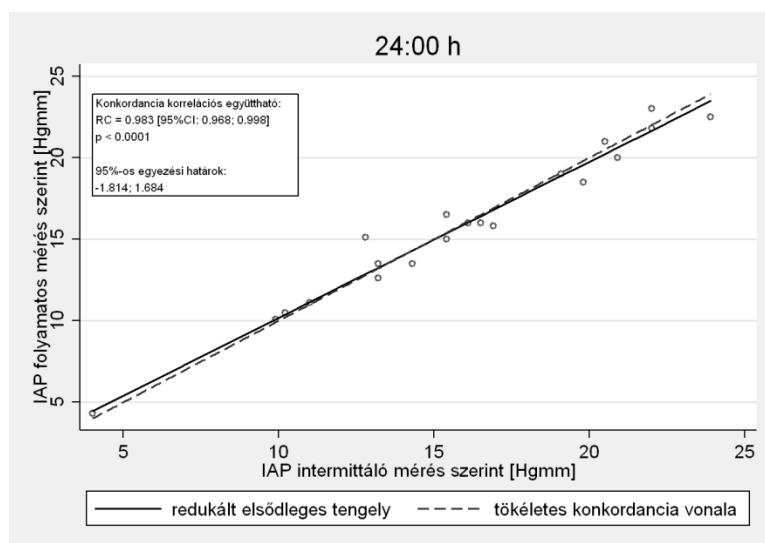
6. ábra: CIAPM és az intermittáló mérési technika közötti konkordancia a 6.00 órakor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az együttható meghaladja a 0.97-et, amely nagyon magas konkordanciát igazol a két méréstípus között.



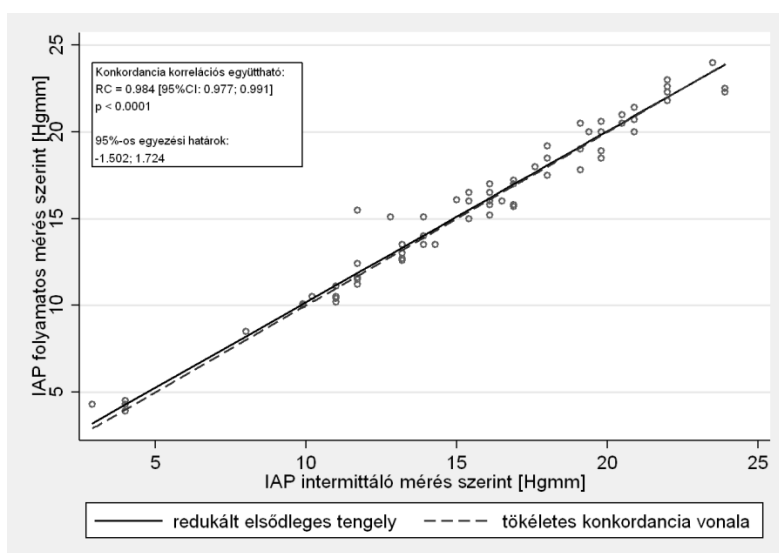
7. ábra: CIAPM és az intermittáló mérési technika közötti konkordancia a 12.00 órákor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az együttható meghaladja a 0.97-et, amely nagyon magas konkordanciát igazol a két méréstípus között.



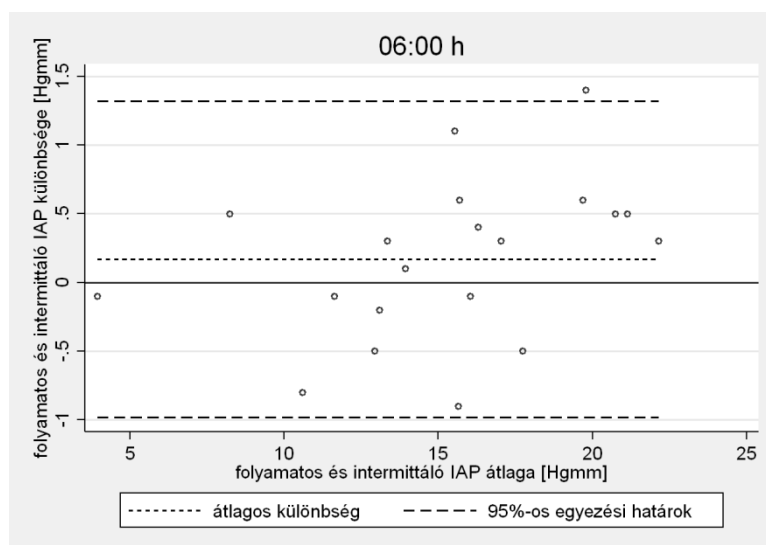
8. ábra: CIAPM és az intermittáló mérési technika közötti konkordancia a 18.00 órákor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az együttható meghaladja a 0.97-et, amely nagyon magas konkordanciát igazol a két méréstípus között.



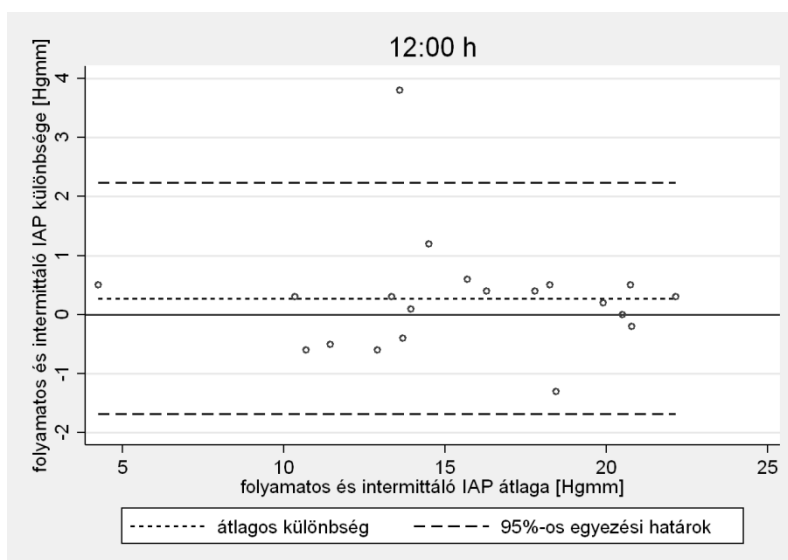
9. ábra: CIAPM és az intermittáló mérési technika közötti konkordancia a 24.00 órakor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az együttható meghaladja a 0.97-et, amely nagyon magas konkordanciát igazol a két méréstípus között.



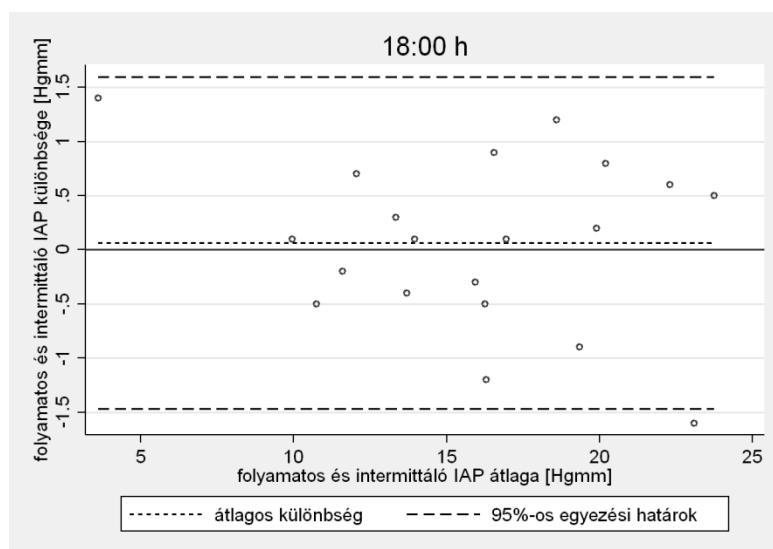
10. ábra: CIAPM és az intermittáló mérési technika közötti konkordancia az összes mérés eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az együttható meghaladja a 0.97-et, amely nagyon magas konkordanciát igazol a két méréstípus között.



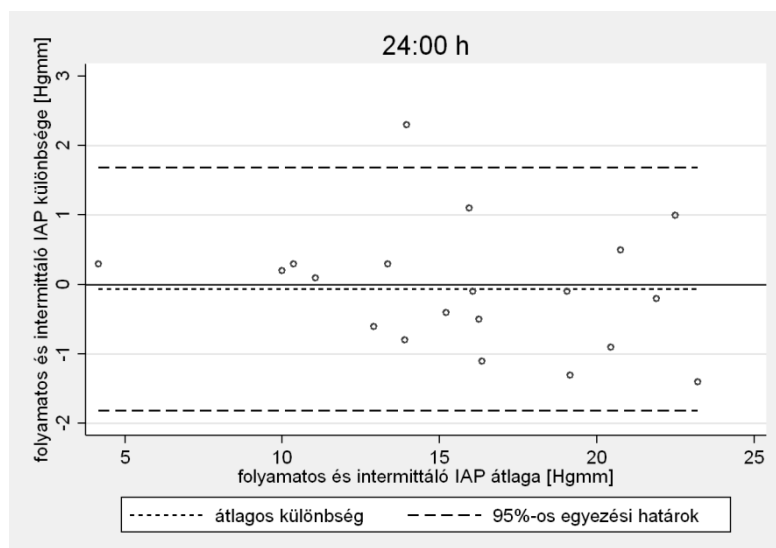
11. ábra: A két mérési módszer közötti Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok a 6.00 órakor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az egyezési intervallumok határai a ± 2 Hgmm tartományon belül vannak, ami azt igazolja, hogy a két méréstípus eredményei közötti eltérés nem szignifikáns.



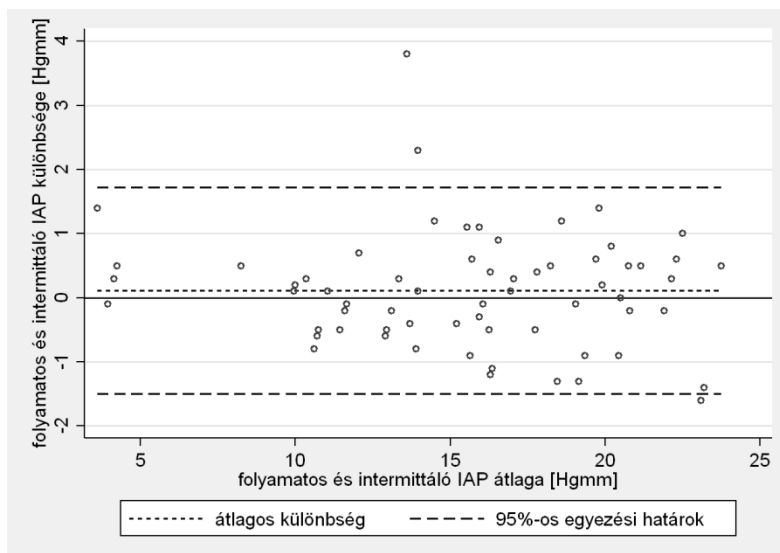
12. ábra: A két mérési módszer közötti Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok a 12.00 órakor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az egyezési intervallumok határai a ± 2 Hgmm tartományon belül vannak, ami azt igazolja, hogy a két méréstípus eredményei közötti eltérés nem szignifikáns.



13. ábra: A két mérési módszer közötti Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok a 18.00 órákor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az egyezési intervallumok határai a ± 2 Hgmm tartományon belül vannak, ami azt igazolja, hogy a két méréstípus eredményei közötti eltérés nem szignifikáns.



14. ábra: A két mérési módszer közötti Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok a 24.00 órákor végzett mérések eredményeit figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az egyezési intervallumok határai a ± 2 Hgmm tartományon belül vannak, ami azt igazolja, hogy a két méréstípus eredményei közötti eltérés nem szignifikáns.



15. ábra: A két mérési módszer közötti Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok az összes mérési eredményt figyelembe véve. Az ábrán látható, hogy az egyezési intervallumok határai a ± 2 Hgmm tartományon belül vannak, ami azt igazolja, hogy a két mérestípus eredményei közötti eltérés nem szignifikáns.

Mérési időpontok	Konkordancia korrelációs koefficiens	Konkordancia korrelációs koefficiens 95%-os konfidencia intervallumai	Konkordancia korrelációs koefficiens p érték	Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok határértékei
6.00 h	0.991	0.983; 0.999	$p < 0.0001$	-0.978; 1.318
12.00 h	0.973	0.949; 0.998	$p < 0.0001$	-1.684; 2.234
18.00 h	0.988	0.977; 0.999	$p < 0.0001$	-1.468; 1.598
24.00 h	0.983	0.968; 0.998	$p < 0.0001$	-1.814; 1.684
Átlag	0.984	0.977; 0.991	$p < 0.0001$	-1.502; 1.724

7. táblázat: A Lin-féle konkordancia korrelációs együttható és a Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok számított értékei az egyes mérési időpontokra és összegezve

n=10	Mérés időpontja	Intermittáló mérés			Folyamatos mérés		Átlagok különbsége
		H ₂ Ocm	Hgmm	Átlag (Hgmm)	Hgmm	Átlag (Hgmm)	
1.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	22.0 19.0 23.0 23.0	16.1 13.9 16.9 16.9	15.95	15.2 15.1 15.7 15.8	15.45	0.5
2.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	18.0 18.0 16.0 18.0	13.2 13.2 11.7 13.2	12.825	12.7 12.6 12.4 12.6	12.575	0.25
3.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	23.0 24.5 24.5 28.5	16.9 18.0 18.0 20.9	18.45	17.2 18.5 19.2 20.0	18.725	0.275
4.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	15.0 15.0 13.5 13.5	11.0 11.0 9.9 9.9	10.45	10.2 10.4 10.0 10.1	10.175	0.275
5.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	24.5 26.0 32.5 32.5	18.0 19.1 23.9 23.9	21.225	17.5 17.8 22.3 22.5	20.025	1.2
6.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	16.0 16.0 16.0 15.0	11.7 11.7 11.7 11.0	11.525	11.6 11.2 11.5 11.1	11.35	0.175
7.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	20.5 16.0 22.0 17.5	15.0 11.7 16.1 12.8	13.9	16.1 15.5 15.8 15.1	15.625	1.1625
8.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	5.5 5.5 4.0 5.5	4.0 4.0 2.9 4.0	3.725	3.9 4.5 4.3 4.3	4.25	0.525
9.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	28.5 28.5 27.0 27.0	20.9 20.9 19.8 19.8	20.35	21.4 20.7 18.9 18.5	19.875	0.475
10.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	30.0 30.0 30.0 30.0	22.0 22.0 22.0 22.0	22.0	22.3 22.3 22.6 21.8	22.25	0.25
11.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	18.0 19.0 19.0 19.5	13.2 13.9 13.9 14.3	13.825	13.0 13.5 13.5 13.5	13.375	0.45
12.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	22.0 24.0 22.0 21.0	16.1 17.6 16.1 15.4	16.3	16.0 18.0 17.0 16.5	16.875	0.575
13.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	11.0 14.0 15.0 14.0	8.0 10.2 11.0 10.2	9.85	8.5 10.5 10.5 10.5	10	0.15
14.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	28.0 28.0 27.0 28.0	20.5 20.5 19.8 20.5	20.325	21.0 21.0 20.6 21.0	20.9	0.575
15.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	26.0 28.0 32.0 30.0	19.1 20.5 23.5 22.0	21.275	20.5 20.5 24.0 23.0	22	0.725
16.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	21.0 21.0 22.5 22.5	15.4 15.4 16.5 16.5	15.95	16.0 16.0 16.0 16.0	16	0.05
17.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	22.0 22.0 23.0 22.0	16.1 16.1 16.9 16.1	16.3	16.5 16.5 17.0 16.0	16.5	0.2
18.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	26.5 27.0 27.0 26.0	19.4 19.8 19.8 19.1	19.525	20.0 20.0 20.0 19.0	19.75	0.225
19.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	18.0 18.0 18.0 18.0	13.2 13.2 13.2 13.2	13.2	13.5 13.5 13.5 13.5	13.5	0.3
20.	6.00 h 12.00 h 18.00 h 24.00 h	19.0 19.0 19.0 21.0	13.9 13.9 13.9 15.4	14.275	14.0 14.0 14.0 15.0	14.25	0.025

8. táblázat: Az intermittáló és a folyamatos hasüregi nyomásmérés eredményeinek összehasonlítása akut pankreatitisz miatt felvételre került betegek esetében (primer adatok)

Vizsgálati eredményeink összegzéseként biztonsággal kijelenthetjük, hogy a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikája a hasüregi nyomás monitorozásának korszerű, biztonságos és pontos eredményeket adó módszere, ami lehetőséget biztosít a nyomás aktuális értékének Hgmm-ben -átváltás szükségessége nélkül- történő, bármely pillanatban azonnal elérhető és tizedes pontosságú megadására.

6.2. EMELKEDETT SZÉRUM ADENOZIN ÉS INTERLEUKIN-10 SZINTEK MINT A HASÜREGI NYOMÁS EMELKEDÉSÉNEK ÚJ LABORATÓRIUMI MARKEREI

Hetven betegből kialakított vizsgálati csoportban elemeztük a hasüregi nyomás, a szérumban adenzin és a szérumban IL-10 szintek közötti összefüggést.

Azt találtuk, hogy a hasüregi nyomás értékének változása és a szérumban adenzin szintje között lineáris összefüggés van (16. ábra, 19. ábra, 11-13. táblázat). Ugyanezen összefüggést figyeltük meg a hasüregi nyomás és a szérumban IL-10 szintek között is (17. ábra, 20. ábra, 11-13. táblázat). Statisztikailag igazoltuk, hogy ezek az összefüggések a 12 Hgmm-nél magasabb hasi nyomású állapotokban nagyon erősen szignifikánsak is (19. ábra, 20. ábra, 13. táblázat). Szintén szignifikáns összefüggést találtunk a szérumban adenzin és az IL-10 szintek között is, mind az alacsony, mind a magas nyomású csoportokban (18. ábra, 21. ábra).

Az egyéb citokinek és gyulladásos fehérjék koncentrációjában nem mutatkozott szignifikáns változás (9-10. táblázat).

Hasüregi nyomás	IAP<12 Hgmm	IAP≥12 Hgmm	p érték
CRP (mg/l)	90 [1.2-498]	84 [2-464]	0.88
			NS

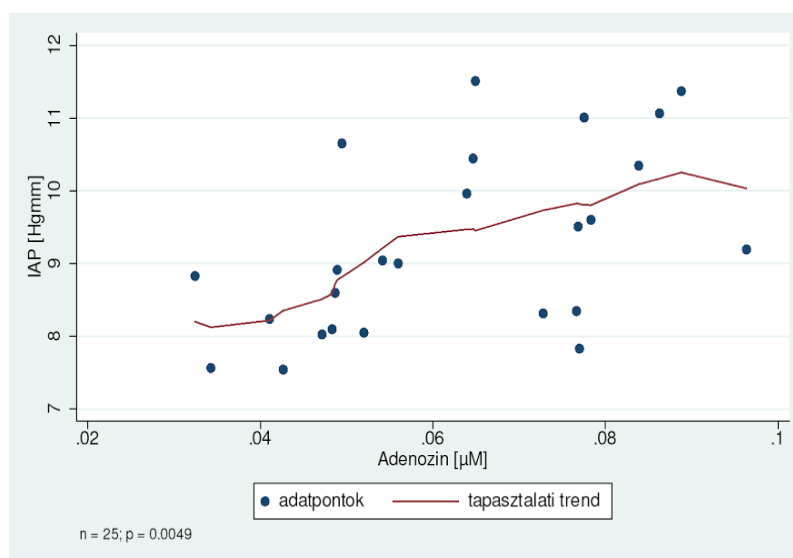
9. táblázat: C-reaktív protein mérések eredményei az alacsony (n=25) és magas hasüregi nyomású (n=45) betegek csoportjaiban (átlag és [mérési tartomány]; NS=nem szignifikáns)

Hasüregi nyomás	IAP<12 Hgmm	IAP≥12 Hgmm	p érték
IL-1β (pg/ml) (0-48.6 pg/ml)	<48.6	<48.6	NS
IL-2 (pg/ml) (0-63.0 pg/ml)	<63.0	<63.0	NS
IL-4 (pg/ml) (0-24.2 pg/ml)	<24.2	<24.2	NS
TNFα (pg/ml) (0-42.0 pg/ml)	<42.0	<42.0	NS
IFNγ (pg/ml) (0-60.3pg/ml)	<60.3	<60.3	NS

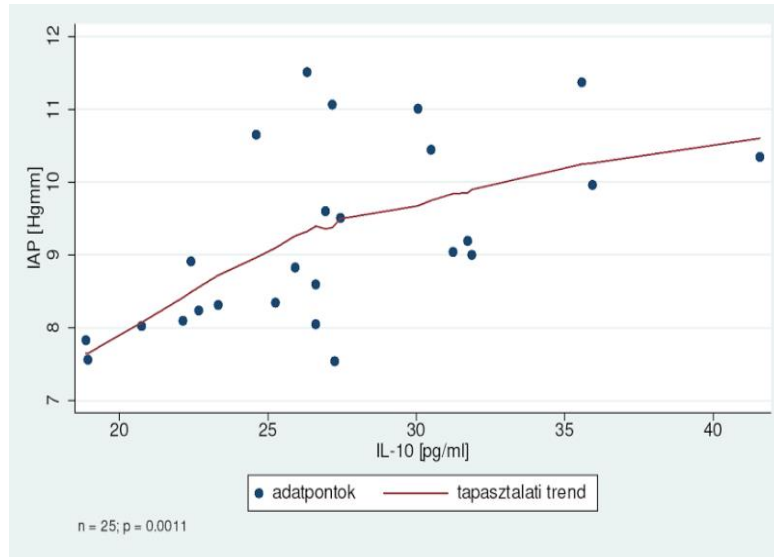
10. táblázat: Citokin mérési eredmények az alacsony (n=25) és magas hasüregi nyomású (n=45) betegek csoportjaiban (NS=nem szignifikáns)

Vizsgálati csoport	IAP (Hgmm)	Adenozin (μM)	IL-10 (pg/ml)
IAP < 12 Hgmm (n=25)	9.42±1.24	0.06±0.02	27.27±5.43
IAP ≥ 12 Hgmm (n=45)	19.76±4.01 (p<0.001)	1.61±1.52 (p<0.01)	63.23±58.41 (p<0.01)

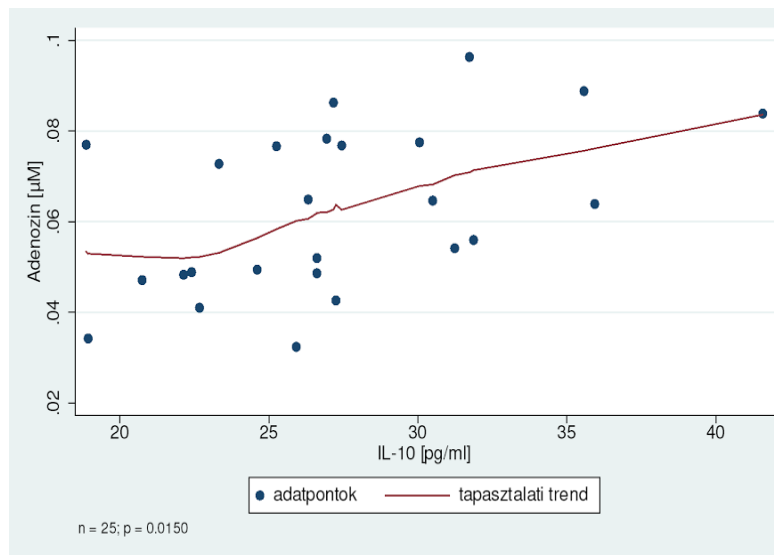
11. táblázat: Szérum adenozin és IL-10 szintek normál és emelkedett IAP esetén (adenozin normál értéke < 0.05μM; IL-10 normál értéke < 18.7 pg/ml)



16. ábra: Az IAP és a szérum adenozin közötti összefüggést jellemző görbe az alacsony nyomású csoportban (n = 25; p = 0.0049)



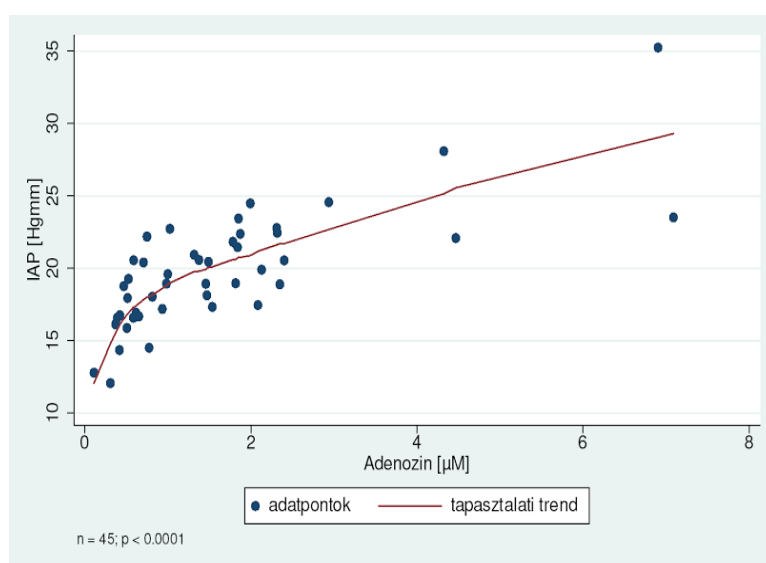
17. ábra: Az IAP és IL-10 közötti összefüggést jellemző görbe az alacsony nyomású csoportban (n = 25; p = 0.0011)



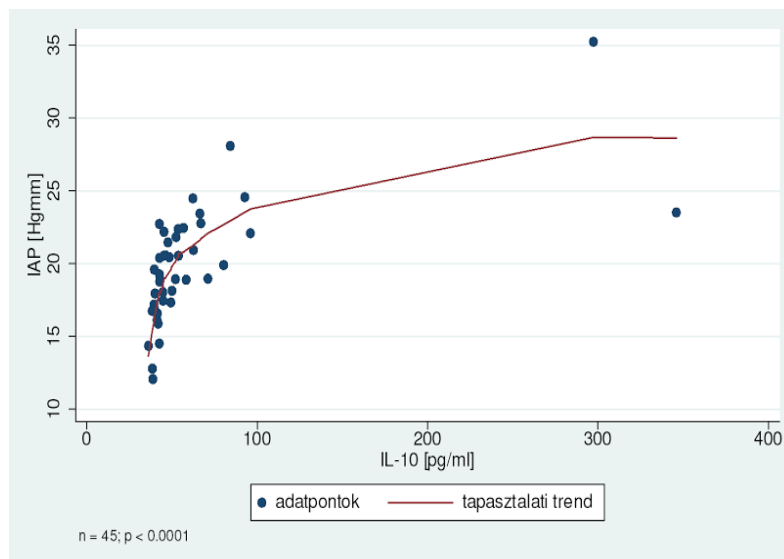
18. ábra: A szérum adenozin és IL-10 közötti összefüggést jellemző görbe az alacsony nyomású csoportban (n = 25; p = 0.015)

Vizsgált adatok (n=25)	Korrelációs koefficiens (r érték)	p érték
IAP – Adenozin	0.6123	0.0011
IAP – IL-10	0.6054	0.0013
Adenozin – IL-10	0.52	0.0077

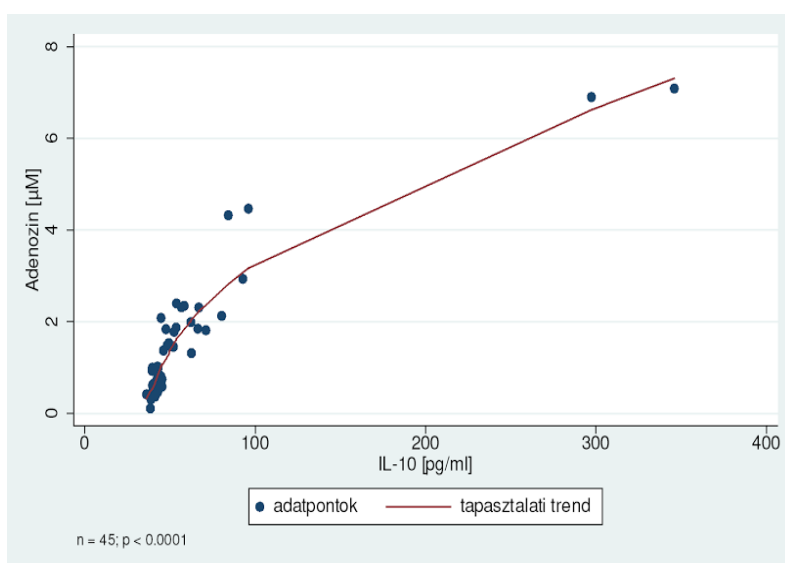
12. táblázat: A hasüregi nyomás, a szérum adenozin és az IL-10 közötti összefüggés 12 Hgmm alatti IAP esetén



19. ábra: Az IAP és a szérum adenozin közötti összefüggést jellemző görbe a magas nyomású csoportban (n = 45; p < 0.0001)



20. ábra: Az IAP és az IL-10 közötti összefüggést jellemző görbe a magas nyomású csoportban (n = 45; p < 0.0001)



21. ábra: A szérum adenozin és az IL-10 közötti összefüggést jellemző görbe a magas nyomású csoportban (n = 45; p < 0.0001)

Vizsgált adatok (n=45)	Korrelációs koefficiens (r érték)	p érték
IAP – Adenozin	0.766	< 0.001
IAP – IL-10	0.792	< 0.001
Adenozin – IL-10	0.888	< 0.001

13. táblázat: A hasüregi nyomás, a szérumban adenozin és az IL-10 szintek közötti összefüggés 12 Hgmm feletti IAP esetén

6.3. A TEOFILLIN KEDVEZŐ HATÁSAI EMELKEDETT HASÜREGI NYOMÁSÚ BETEGEKBEN

A szérumban adenozin-szint és az IAP változásai között felismert összefüggés adta az alapját azon hipotézisünknek, miszerint a teofillin A₁ és A₂ adenozin receptor antagonistája hatása is hozzájárult az IAH/ACS morbiditás és mortalitás csökkentéséhez.

78 emelkedett hasüregi nyomású beteg esetében vizsgáltuk az alkalmazott teofillin terápia hatását az IAP, a szérumban adenozin és a szérumban IL-10 értékekre.

A standard (teofillin nélküli) terápiában részesülő betegcsoport mortalitása 55% volt, míg a teofillinnel kezelt csoportban beteget nem veszítettünk el (14. táblázat). Az ST csoport 21 elhunyt betegének adatai kizárásra kerültek a további feldolgozásból. A 17 túlélő beteg primer adatsorát az 15. táblázat ismerteti.

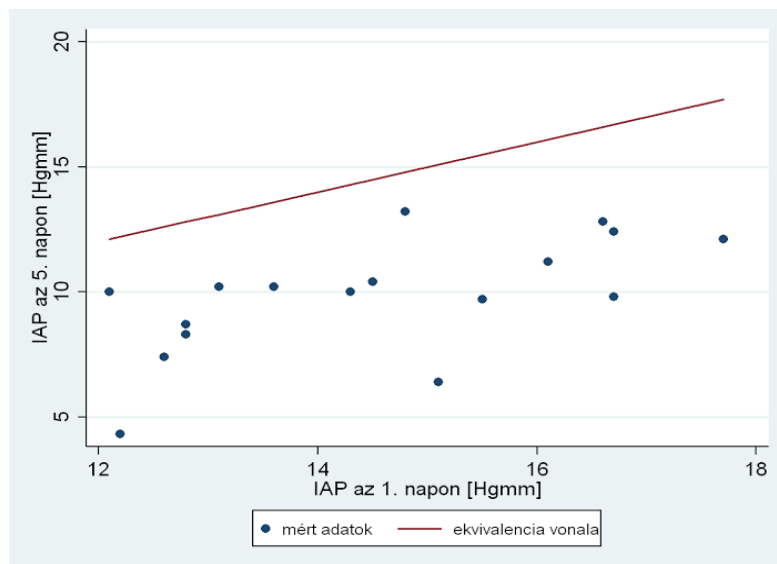
	Standard terápia	Teofillin terápia
Betegek száma (n)	38	40
Mortalitás % (halál/össz.)	55 (21/38)	0 (0/40)
p érték (vs ST)		p < 0.0001

14. táblázat: A mortalitás alakulása az eltérően kezelt csoportokban

Standard terápiás csoport (n = 17)	IAP (Hgmm) 1. nap	IAP (Hgmm) 5. nap
1.	14.5	10.4
2.	12.8	8.7
3.	16.1	11.2
4.	16.7	12.4
5.	13.1	10.2
6.	12.6	7.4
7.	12.2	4.3
8.	16.7	9.8
9.	14.3	10.0
10.	12.1	10.0
11.	17.7	12.1
12.	14.8	13.2
13.	15.5	9.7
14.	16.6	12.8
15.	13.6	10.2
16.	15.1	6.4
17.	12.8	8.3
átlag ± szórás	14.541 ± 1.795	9.829 ± 2.323
p érték	0.0003	

15. táblázat: A standard terápiás csoport túlélő betegeinek (n = 17) hasüregi nyomásai

A túlélő betegek hasüregi nyomásának öt nap alatt bekövetkezett változásait a 22. ábra szemlélteti. A csökkenés egyértelmű, de az ábrázolt pontok elhelyezkedése inkább az 1. napi értékek fele tendál. Erősen szignifikáns csökkenés esetén minden érték mélyen az ekvivalencia vonal alatt helyezkedik el.

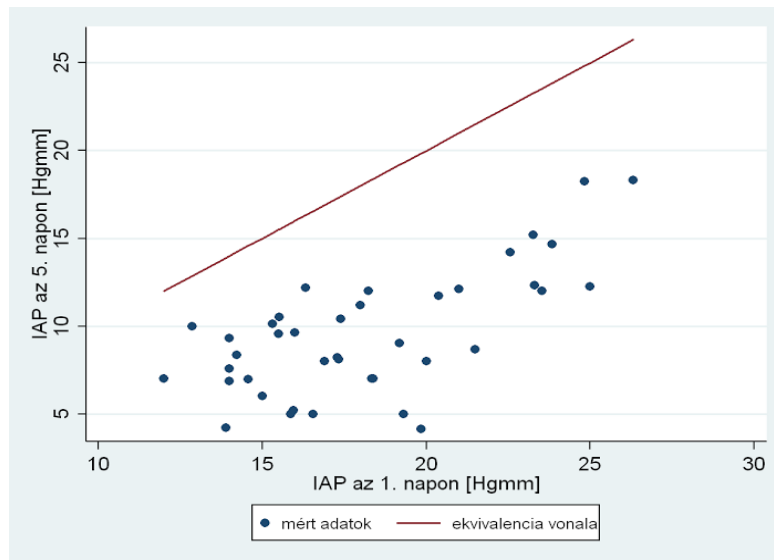


22. ábra: A standard terápiában részesült 17 túlélő beteg hasi nyomásának változása

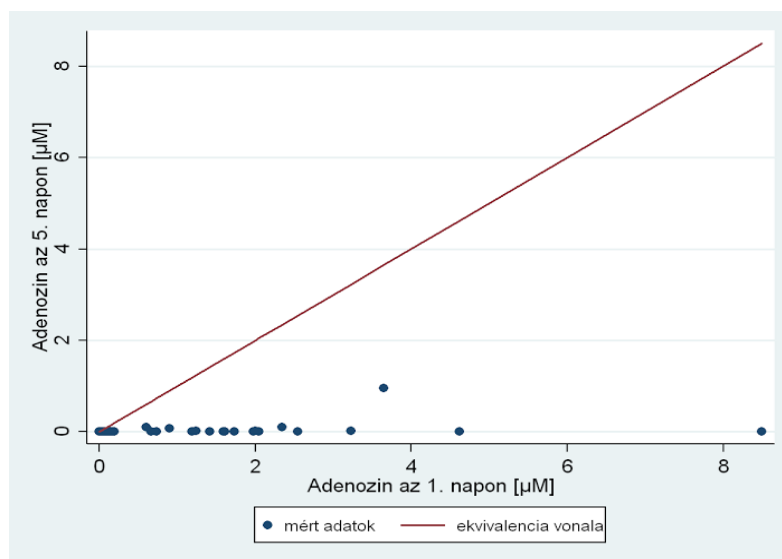
A teofillinnel kezelt csoportjában a kezelés öt napja alatt az IAP értéke, az adenosin és az IL-10 vérszintje szignifikánsan csökkent (16. táblázat, 23-25. ábra). A 23-25. ábrákon jól megfigyelhető a teofillin kezelés hatására kialakult kedvező irányú változás. Amennyiben nem lenne változás a pontok az ekvivalencia vonal körül szóródnának, vegyesen fölötté és alatta, némelyik pontosan rajta. A csökkenést egyértelműen szemlélteti, hogy gyakorlatilag minden pont mélyen a vonal (vagyis a saját 1. napi értéke) alatt van.

T kezelés napja	1. nap	5. nap
IAP (Hgmm)	18.2 (3.7)	9.5** (3.5)
Adenosin (μM)	1.1 (1.7)	0.04*** (0.15)
IL-10 (pg/ml)	48.7 (54.6)	4.9*** (8.8)

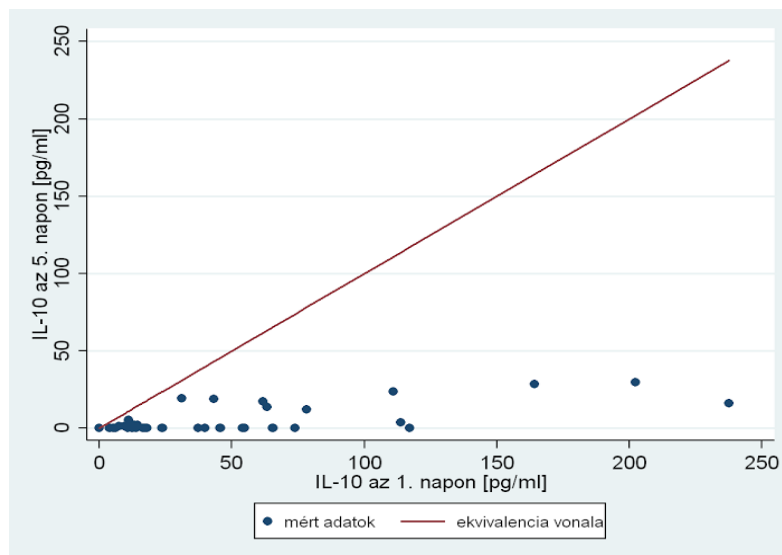
16. táblázat: A teofillin kezelés hatására az IAP, az adenosin és az IL-10 értékeiben bekövetkező változások. (átlag (SD); szignifikancia 5. vs 1. nap; *p<0.01, **p<0.001, ***p<0.0001)



23. ábra: A teofillinnel kezelt csoport (n = 40) hasüregi nyomásának változása



24. ábra: A teofillinnel kezelt csoport (n = 40) szérumban adenosin szintjének változása



25. ábra: A teofillinnel kezelt csoport (n = 40) szérum IL-10 szintjének változása

Az IAP, az adenzin és az IL-10 esetében megfigyelt és a teofillin hatásának tulajdonítható kedvező változások mellett elemeztük a légzési és keringési rendszer jellemzőiben beállt változásokat is. A fiziológiai paramétereket folyamatosan monitoroztuk a kezelés öt napja alatt. A 17. táblázatban foglaltuk össze az urea, a szérum kreatinin, a napi ürített vizelet mennyisége és a folyadék egyensúly változásait. A kezelés öt napja alatt progresszíven javult a vesefunkció: szignifikánsan csökkent az urea és a kreatinin vérszintje, miközben a 24 óra alatt ürített vizelet mennyisége szignifikánsan növekedett. Az ötödik napra szignifikáns mértékben csökkenthető volt a bevitt folyadék-volumen a teofillinnel kezelt csoportjában. A keringési és légzési paraméterekben megfigyelt szintén szignifikáns mértékű, pozitív irányú változásokat, azaz a hemodinamikai és kardiovaszkuláris stabilizálódást az artériás középnyomás és az oxigén szaturáció értékeinek emelkedése szemlélteti.

T kezelés napja	1. nap	5. nap
BUN (mmol/l)	12.3 (10.33)	5.42***** (3.39)
Crea (μmol/l)	107.83 (115.78)	51.95***** (12.74)
DUV (liter/nap)	1.544 (0.570)	2.271*** (0.359)
FB (liter/nap)	2.862 (0.725)	1.862* (0.751)
MAP (Hgmm)	92.7 (17.5)	103.9* (15.1)
SatO₂ (%)	95.1 (3.4)	97.5** (1.4)

17. táblázat: A teofillin kezelés hatására a vér urea, a kreatinin, a 24 óra alatt ürített vizelet, a folyadék "balance", az artériás középnyomás és az oxigén szaturáció értékeiben bekövetkező változások. (átlag (SD); szignifikancia 5. nap vs 1. nap; *p<0.05, **p<0.02, ***p<0.001, ****p<0.0001)

Az ötnapos kezelési periódus időtartama alatt jelentős, teofillinnek tulajdonítható mellékhatással nem találkoztunk. A teofillin legjellemzőbb mellékhatásait és azoknak a vizsgálati periódus során megfigyelt előfordulását a 18. táblázatban foglaltuk össze.

TEOFILLIN MELLÉKHATÁS	ÉRINTETT BETEGEK SZÁMA	ÉRINTETT BETEGEK %-BAN
TÜNETMENTES	24	24/40 (60%)
GASZTROINTESTINÁLIS MELLÉKHATÁS		
Hányás	0	0/0
Hasi fájdalom	0	0/0
Hasmenés	0	0/0
Vérhányás	0	0/0
METABOLIKUS/EGYÉB MELLÉKHATÁS		
Hipokalémia	0	0/0
Hiperglikémia	0	0/0
Sav/bázis háztartás zavarok	0	0/0
Rabdomiolízis	0	0/0
KARDIOVASZKULÁRIS MELLÉKHATÁS		
Színusz tachikardia	12	12/40 (30%)
Egyéb SV tachikardia	3	3/40 (7.5%)
Korai kamrai ütés	1	1/40 (2.5%)
Pitvarfibrilláció/flutter	0	0/0
Multifokális pitvari tachikardia	0	0/0
Malignus kamrai ritmuszavar	0	0/0
Hipotenzió/sokk	0	0/0
IDEGRENDSZERI MELLÉKHATÁS		
Idegesség	0	0/0
Tremor	0	0/0
Zavartság	0	0/0
Sztrók	0	0/0
HALÁL	0	0/0

18. táblázat: A vizsgálat öt napja alatt észlelt teofillin mellékhatások és azok százalékos előfordulása

6.4. Az „ARIADNE” vizsgálat

A vizsgálataink során a szérum adenozin és az IAP között igazolt összefüggés, valamint a teofillinnek -az adenozin receptor antagonizmuson alapuló- az emelkedett hasüregi nyomású betegeken kifejtett, és az IAP csökkenésében megnyilvánuló hatásának nagy betegszámon történő igazolása adta az ötletet az „ARIADNE” („Adenosine Receptor antagonism in the management of Intra-Abdominal hypertension and abDominal compartmeNt syndromE”) vizsgálat megtervezéséhez és elindításához (Függelék 2-3).

Dolgozatomban több helyen is említettem, hogy annak ellenére, hogy statisztikailag sikeresen alátámasztottuk ezen új megfigyeléseket -széleskörű alkalmazásukat megelőzően- igazolásuk multicentrikus, nagy betegszámon kivitelezett vizsgálat elvégzését igényli. Ezen vizsgálat szükségességét nemcsak új megfigyeléseink klinikai jelentősége, de az országonként eltérő beteganyagból adódó variabilitás is megkívánja.

Nemzetközi konferenciákon a nyugati társadalmak sebész kollégái sokszor kételkedve fogadják azokat a beszámolókat melyekben a Magyarországra is jellemző nagyszámú hasnyálmirigy gyulladást, annak is azon fulmináns lefolyású, nagy mortalitású csoportját mutatják be, ami számunkra sajnos nem ismeretlen. Figyelemfelkeltő az a megfigyelés, amit a debreceni Kenézy Kórház és jelenlegi munkahelyem, a Torrevieja-i Egyetemi Oktatókórház beteganyagával kapcsolatosan tettem. Az ellátási területen élő lakosság számát illetően a két kórház között nincsen nagy különbség. 2007-es statisztikai adatok szerint a Kenézy Kórház ellátási területén 264628 beteg, a torrevieja-i kórházén pedig 199714 beteg volt nyilvántartva. Figyelembe véve azt a tényt, hogy a júniustól októberig tartó ún. „nyári szezonban” a torrevieja-ban tartózkodók száma a túrizmusból adódóan 600000 és 1000000 között mozog, a következő adatok még érdekesebbek. 2008. január 01. és 2015. április 10. közötti időszakban vizsgáltuk a két kórházban elvégzett sürgős, ügyleti műtétek számát, ezeken belül is az akut nekrotizáló pancreatitis miatt indikált sürgős laparotomiák számát. (Az feldolgozott adatokat orvos-igazgatói engedéllyel, az érintett kórházak informatikai osztályainak segítségével szereztük be.) A következőket találtuk: a megvizsgált hét év alatt a spanyol kórházban 8174 akut műtét történt, a debreceni megyei kórházban pedig 3464. A 8174 spanyolországi műtétből 14-et indikáltak akut nekrotizáló pancreatitis miatt. A 14 betegből 3 spanyol, a többi külföldi állampolgár volt. A 3 spanyol betegből 2 esetében epekövesség, egy esetben pedig alkoholfogyasztás igazolódott etiológiai faktorként. A Kenézy Kórház 3464 akut műtétéből 12-öt indikáltak akut nekrotizáló pancreatitis miatt. Az operált betegek kivétel nélkül magyar

állampolgárok voltak. Az etiológiai faktor minden esetben alkoholfogyasztás volt. Fentieket összegezve, gyakorlatilag azonos méretű ellátott lakosság mellett, a spanyol kórházban akut indikációval elvégzett műtétek száma jelentősen túllépte a debreceni megyei kórházban -ugyanezen időintervallumban- elvégzett akut műtétek számának a kétszeresét. Az akut beavatkozások jelentősen eltérő száma ellenére, a súlyos nekrotizáló hasnyálmirigy gyulladás miatt elvégzett operációk száma közel megegyezett. Míg a spanyol kórházban a 14 operált pancreatitiszes betegből csupán 3 volt spanyol (11 külföldi turista), a debrecenben operált 12 beteg mindegyike magyar állampolgár volt. A spanyol betegek közül egyetlen esetben, míg Magyarországon mind a 12 esetben alkohol volt a kiváltó tényező.

A jelentős eltérés hátterében a két ország eltérő étkezési és alkoholfogyasztási szokásai állhatnak. A fenti adatok elemzéséből is kitűnik a mediterrán diéta igen kedvező, valamint a hazánkban régóta ismert alkoholfogyasztási probléma nagyon káros hatása.

Az „ARIADNE” vizsgálatot a szérum adenozin szint és az IAP között megfigyelt erősen szignifikáns összefüggés, valamint a teofillinnek az adenozin receptor antagonizmuson keresztül kiváltott, a hasüregi nyomást mérséklő hatásának igazolására dolgoztuk ki. 15-20 centrum, 270-300 betegének bevonásával tervezett, multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős vak kontrollált, a WSACS által támogatott és a CTWG által befogadott nemzetközi study. A vizsgálatot bemutató előadást 2015. május 30-án Ghentben, a hetedik nemzetközi ACS konferencia (7th WCACS) keretén belül, a CWTG tudományos ülésén tartottam meg [119] (Függelék 3).

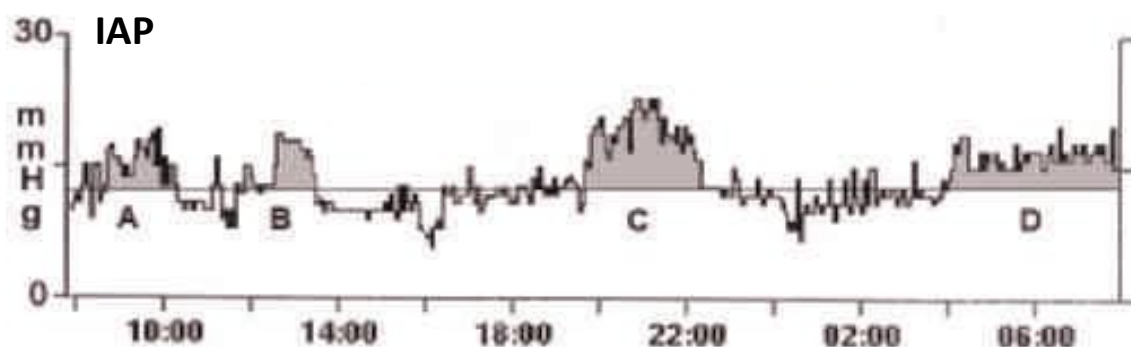
A vizsgálati centrumok bevonása és az etikai bizottságok engedélyeinek beszerzése folyamatban van.

7. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az IAP monitorozására a hólyagkatéteren keresztüli nyomásmérés, annak is a folyamatos változata hasznosan alkalmazható módszer a napi klinikai rutinban.
2. Az IAP és a szérum adenozin szint között igazolt erősen szignifikáns összefüggés nem csak az ACS patofiziológiájának megértéséhez szolgáltat új adatokat, de új terápiás lehetőséget is mutat.
3. A teofillinnek mint kompetitív adenozin antagonistának az emelkedett hasüregi nyomású állapotokban történő terápiás alkalmazása a magas adenozin szint és IAP csökkentés érdekében, valamint a keringés, a légzés és a vizelet kiválasztásának javítása érdekében megfontolásra ajánlott.
4. IAP > 12 Hgmm esetén elkezdett 5 nap időtartamú teofillin infúziók jelentős védő hatást fejtenek ki, ezért alkalmazásuk az IAH állapotában kifejezetten javasolt. A teofillin kezelésnek az IAH nem sebészi kezelési protokolljába történő bevezetése indokoltnak, javasolhatónak látszik.
5. Amennyiben a teofillin terápia ellenére az IAP eléri a 20 Hgmm értéket, vagy teofillin infúzióra nincs lehetőség, IAP = 20 Hgmm esetén fenyegető ACS miatt sebészi dekompresszióra van szükség.

8. MEGBESZÉLÉS

Az IAP (legyen az a normál tartományon belül, vagy emelkedett) soha nem egy konstans érték, hanem 24 óra alatt is oszcilláló jellege van (26. ábra). A szeptikus sokk miatt monitorozott beteg 24 órás regiszterén megfigyelhető, hogy négy egymástól független időpontban is vannak normál tartományú időszakok, összesen 11 óra időtartamban. Ez a 24 órának 45,8 %-a, azaz a betegnek a nap felében volt normál és felében 12-25 Hgmm közötti hasi nyomása. Amennyiben méréseinket előre meghatározott időpontokban végezzük (intermittáló mérések) és ezek az időpontok éppen a normál tartományú szakaszba esnek, hamisan feltételezhetjük, hogy a magas nyomású állapot már megszűnt, hibás képet kapunk a folyamat, a beteg evolúciójáról, holott 1-2 óra múlva az IAP ismét extrém értékeket vehet fel.



26. ábra: Az IAP 24 óra alatt megfigyelhető ingadozása a normál és az emelkedett tartomány között szeptikus sokk esetén (A+B+C+D összegeként megkapjuk a 12 Hgmm feletti hasi nyomás állapotában töltött időtartamot; A vízszintes vonal a 12 Hgmm IAP-t jelöli) [121]

Ezen hiba elkerülése érdekében a CIAPM alkalmazása alapvető, ezért vizsgálatainkhoz minden esetben ezt a módszert használtuk [39] [120] [121]. A CIAPM rendszere egyszeri összeállítást követően a következő hólyagkatéter csere időpontjáig (7-10 nap) megszakítás nélkül működik, kiküszöbölve az intermittáló méréseknél fenyegető infekció veszélyét, az extra munka- és eszközigényt.

A legtöbb intenzív osztályos protokoll (nemzetközi szinten) 4-12 h közötti intervallumban határozza meg a nyomásmérések szükségességét [122]. Praktikus okokból ezen méréseket a nővéri turnusok váltásának időpontjához szokták igazítani, más egyéb vitális paraméter kontrolljához hasonlóan. Ez azt jelenti, hogy nagyon ideális esetben is -4 óránkénti mérést feltételezve- 24 óra alatt 6 db mérési eredményt rögzítenek. Több tanulmány is igazolta, hogy az intenzív osztályos ellátást igénylő, hasüregi nyomás emelkedésének kockázatával kezelt

betegek esetében az ACS a felvételt követő 6-8 órán belül alakul ki [52]. Mindez arra enged következtetni, hogy az IAP szignifikáns változásai nagyon könnyen kerülhetnek az egyes mérési időpontok közé. Amikor az IAP eléri a 20 Hgmm-t, a has pontosan a tűrőképességének határához jutott, azaz a hasüregen belüli minimális volumen növekedés is az IAP óriási növekedését váltja ki, ami az intermittáló technikával sokszor csak nagyon későn kerül felismerésre már súlyos következményekkel. A folyamatos mérési módszerrel ez a diagnosztikus kérés teljesen kiküszöbölhető és a nyomás változása esetén azonnali lehetőséget biztosít a megfelelő terápiás beavatkozásra vagy annak pontosabb időzítésére. Nemcsak az intenzív osztályos kezelés hatékonyságát tudjuk ezáltal fokozni, de a sebészi munkát is nagyban segíti amikor rövidebb-hosszabb nyitott hasi kezelést követően a hasfal végleges zárását tervezzük. A folyamatos mérés segítségével a hasfal zárásának pillanataiban is állandó információnk van az IAP változásáról és fenyegető, recidív ACS esetén azonnal, még a műtőben dönthetünk a hasfal ismételt kinyitása mellett.

A folyamatos mérési technika további előnye a zárt rendszer jellegéből adódik. Az irodalomban több közlemény is fellelhető, mely igazolja az intermittáló mérések következtében kialakuló húgyúti infekciók veszélyét és létezését [100] [123]. Az UTI veszélye az intermittáló mérés nyitott rendszer jellegéből adódik. A katéter szét- és összecsatlakoztatásai, annak túvel történő megszúrása (klasszikus Kron technika), vagy a fiziológiás sóoldat befecskendezése (Cheatham technika) egyaránt lehetnek infekció forrásai. Elméletileg a steril körülmények között, steril fiziológiás sóoldattal kivitelezett mérésnél nem volna szabad infekciónak előfordulni, mégis van. Származhat ez a nem megfelelő eszköz és/vagy személyi sterilitásból, vagy a rendszer nyitása kapcsán fellépő környezeti kontaminációból. Desie és munkatársai 2012-ben közzétett munkájukban, részletesen elemezték az egyes mérési módszereket és a hozzájuk társuló UTI előfordulását [124]. Közleményük végkonklúziója, hogy a húgyhólyagon keresztüli hasüregi nyomásmérések zárt mérési rendszert alkalmazva (folyamatos hasüregi nyomásmérés) nem járnak együtt UTI veszélyével. 2006-ban Cheatham, majd 2008-ban Ejike is ugyanezen következtetést vont le: az UTI elkerülése érdekében zárt mérési rendszert kell alkalmazni, mely biztonságos és alkalmazása során a húgyúti fertőződés kockázata elhanyagolható [125] [126].

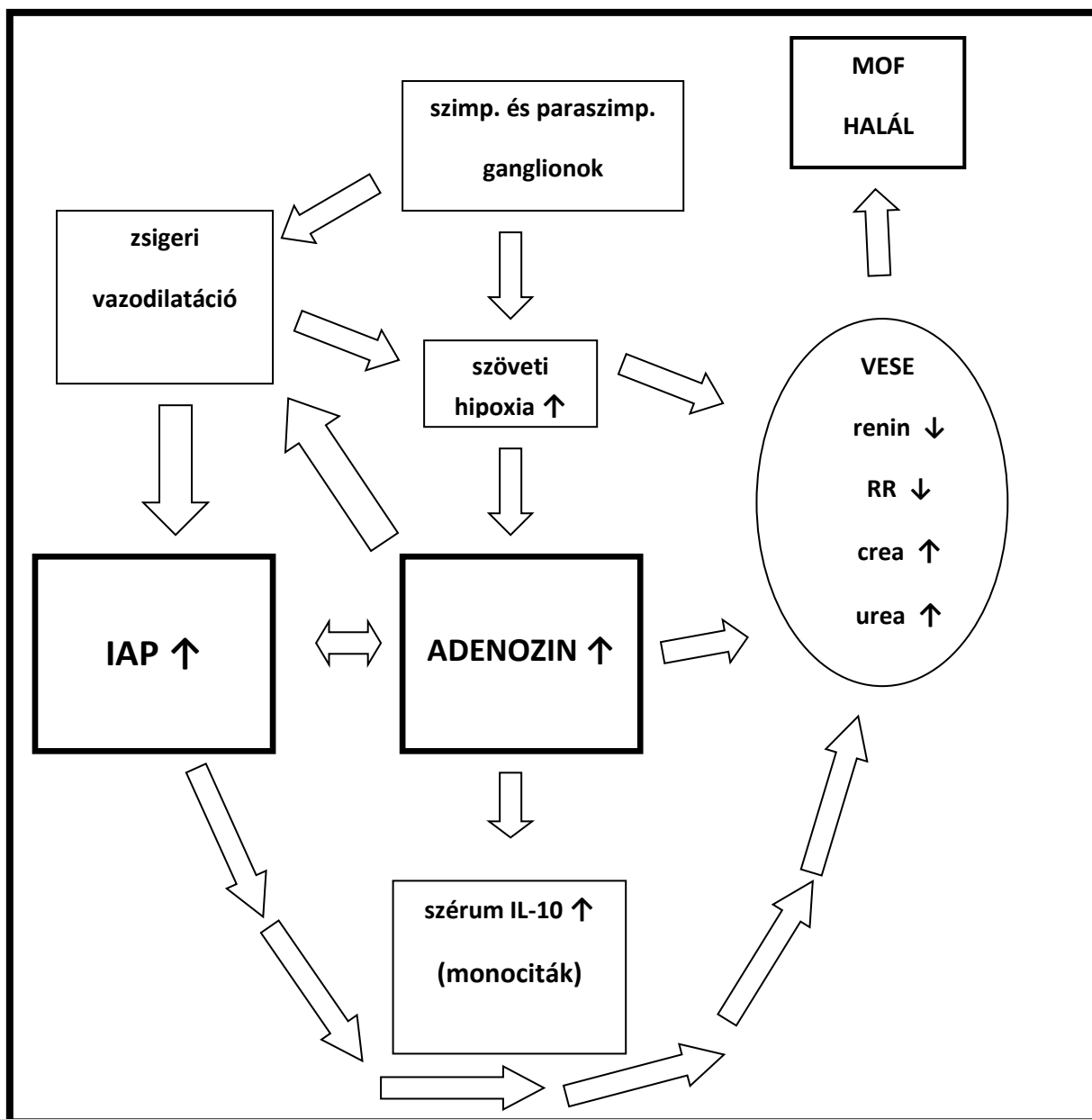
A hasüregi nyomás emelkedésével járó állapotokban a szervek szintjén kialakuló károsodásokon felül kardinális szerepe van a sejtszintű kórélettani folyamatoknak is. Legfontosabb az emelkedett nyomás következtében kialakuló oxigénhiányos állapot és az általa generált jelentős adenosin szint emelkedés (2. táblázat, 1. ábra) [72-74]. Az adenosin

kiemelkedő élettani szerepét Szent-Györgyi Albert professzor írta le először [71]. Munkássága révén az adenzin az orvosi, élettani kutatások homlokterébe került. Az utóbbi évek során is számtalan tanulmány igazolta, hogy hipoxia, gyulladás, trauma során adenzin felhalmozódás figyelhető meg [72-74]. Mindezeken felül munkacsoportunk adenzinnal kapcsolatos korábbi tapasztalatai [91] [118] adták az ötletet a jelentős hasüregi nyomásemelkedéssel járó állapotokban az adenzin és egyéb citokinek viselkedésének megfigyelésére.

A hasüregi nyomás értékei és a szérumbenzin szint közötti összefüggés vizsgálatához 70 beteg esetében folyamatosan monitoroztuk az IAP változásait, miközben protokollizáltan vérmintákat vettünk a szérumbenzin és a szérumbcitokinek meghatározásához. Megvizsgáltuk az összefüggést a szérumbenzin szint, a CRP, a különböző citokinek (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10), a TNF α , az IFN γ és az IAP között emelkedett, valamint normál hasüregi nyomású sebészeti betegek esetében. Feltételezésünket alátámasztani látszott az állatkísérletes modell, melyben igazolták, hogy az emelkedett hasüregi nyomás a gyomornyálkahártya pH csökkenését (szöveti acidózis) [127] és IL-1 β , IL-6, TNF α , valamint CRP-szintek emelkedését okozta [128]. Ennek ellenére meglepetésként tapasztaltuk, hogy a citokinek szintje és az IAP között állatkísérletes modellekben szignifikáns összefüggés lehet [128], saját humán populáción végzett vizsgálataink során ezt az összefüggést nem sikerült igazolni. Ellenben teljesen új megfigyelésként erősen szignifikáns relációt igazoltunk az adenzin vérszintje és az IAP változása között [56] [129]. Ugyanezen szignifikáns összefüggést igazoltuk az IL-10 szérumb szintje és az IAP értékei között is [56] [129]. Mindebből arra következtettünk, hogy humán beteganyagban az adenzin és az IL-10 vérszintjei a hasüregi nyomás ingadozásainak igen érzékeny indikátorai.

Az ACS kialakulásában központi szerepet tulajdonítottunk az emelkedett hasüregi nyomás okozta direkt kompresszió által kiváltott szöveti és szervi hipoxiának, mely extra adenzin termelődést generál az oxigénhiányos szövetekben (27. ábra) [85] [130] [131]. Az adenzin általános vazodilatációs aktivitásán kívül egy egyedi hatására kell felhívunk a figyelmet. Az artéria renalisben adenzin hatására nem dilatáció, hanem vazokonstrikció jön létre [112] [113]. Az „a. renalis” vazokonstrikció és az adenzin direkt vese hatásai következtében (renin szekréció gátlása, Na- és folyadékretenció, csökkenő GFR) akut veseelégtelenség és vérnyomásesés alakul ki [80]. A vese keringésének drasztikus csökkenése következményes veseelégtelenséghez vezet a renin szekréció és a vérnyomás szabályozás súlyos károsodásával, magas urea és kreatinin koncentrációk kíséretében. A vérnyomás esése, a v. portae áramlásának csökkenése aktiválja a HABR-t (v. portae és a. hepatica-ban zajló áramlás

egyensúlyának fenntartásáért, a máj keringésének szabályozásáért felelős, külső beidegzésről függetlenül működő rendszert) [85], mely biztosítja, hogy az a. hepatica képes legyen módosítani a benne zajló keringést a v. portae-ban végbemenő áramlásváltozások függvényében [85-87] [132]. Ezen kompenzáló mechanizmus csak egy bizonyos határig működik, a mezenterialis keringés drasztikus csökkenését nem képes ellensúlyozni [83-87]. Mivel minimális mértékű IAP emelkedés hatására már jelentősen csökken a mezenterialis perfúzió (IAP=20 Hgmm esetén a csökkenés mértéke 40%, 40 Hgmm IAP esetén pedig 70% [67]), a HABR elégtelensége miatt további jelentős adenzin felhalmozódás alakul ki a májban. A májelégtelenség progressziójával arányosan fokozódik a vesefunkció zavara is, mely további nátrium és víz visszatartásban (csökkent renális output), súlyosan csökkent glomeruláris filtrációban és fenyegető vesekeringés összeomlásban nyilvánul meg (hepatorenalis szindróma) [85] [133]. A folyamat progressziója kezdetben még morfológiai elváltozások nélkül, de végül akut tubuláris nekrozisba torkollik [70]. A gasztrointesztinális rendszer szintén kifejezetten érzékeny az IAP változásaira, sérül a nyálkahártya barrier működése és a bélmotilitás [47] [70] [92]. A károsodott perfúzió következtében bélnyálkahártya-, majd bélal-ödéma, iszkémia és lokális acidózis kiváltotta áteresztés fokozódás, baktérium transzlokáció alakul ki [134]. Ezen változások súlyos IAH és ACS esetén IAH indukálta iszkémia-reperfúziós károsodáson keresztül, mintegy második ütésként („second hit”) jutnak kifejeződésre a MOF “two-hit” modelljének megfelelően [92]. Az első csapás vagy ütés maga az IAH/ACS kiváltó oka, mely többszervi érintettségen keresztül, a folyamatos szöveti hipoxia, majd a kialakuló iszkémia-reperfúzió következtében a bélnyálkahártya és bélal gyulladását, ödémáját, permeabilitásának fokozódását váltja ki. Az ödéma tovább rontja a már amúgy is meglevő hipoperfúziót és egy fokozott gyulladásos választ aktivál, mely eléggé súlyos körülmények között egy generalizált kapilláris áteresztéshez vezet. A folyamat a tüdőben akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS), a vesékben akut tubuláris nekrozis, a belekben pedig az ún. akut intesztinális distressz szindrómaként (AIDS) jelenik meg [70]. A morfológiai változásokon felül meg kell említenünk egy fokozott lokális immunválasz kialakulását is. A bélcsatorna mediátorok tömegét kezdi produkálni, melyek a nyirokutakon keresztül eljutnak a szervezet minden pontjára, és aktiválják a Kapilláris Hiperpermeabilitás Szindróma (KHSZ), a mitokondrium károsodás, az apoptózis és a sejthalál kialakulásáért felelős folyamatokat [135-137]. A jelenség generalizálódásában főszerepet játszanak a szabadgyökök, a nitrogén-oxid származékai és a citokinek.



27. ábra: Az adenosin szerepe az ACS kialakulásának feltételezett modelljében [56]

Mindezen mediátorok, az aktivált polimorfonukleáris leukocitákkal együtt a nyirokutakon át elhagyják a bélrendszert, és a mucosában gazdag szervekbe jutva (tüdő, máj, vese) endothel sérülést kiváltva megnövelik a kapilláris permeabilitást, létrehozzák a multiorgan diszfunkció szindrómát, mint az ACS utolsó fázisát. A fenti folyamatokat súlyosítja a generalizált hipoxia aktiválta, endothel általi adenosin termelődés [82], továbbá a „second hit” kapcsán termelődő, makrofág eredetű adenosin [89-91]. A vizsgálatunkban igazolt IL-10 szintjének emelkedése egyrészt közvetlenül az adenosin által kiváltott és a monocitákban termelődött extra IL-10-ból származik [89-91] [138], másrészt az IL-10 egyéb gyulladásos sejtek terméke

is lehet [16]. A folyamat „circulus vitiosus”-ként működve, pozitív visszacsatolásokon keresztül önmagát erősíti és a hiperdinamiás keringés néven ismert állapotot hozza létre. Ezen a ponton a szervezet szabályozó mechanizmusai már képtelenek kontrollálni a folyamatot, külső beavatkozás hiányában MOF és halál következik be (27. ábra).

Az adenzinnak a folyamatban feltételezett kulcsszerepe alapján kézenfekvőnek látszott a patofiziológiai folyamat adenzin gátláson keresztüli blokkolása. Vizsgálatunk tervezésénél figyelembe vettük, hogy a teofillin (dimetil-xantin), a klinikai forgalomban levő, közismert, bármikor könnyen hozzáférhető metilxantin szerkezetű gyógyszeranyag az A₁ és A₂ adenzin receptorok kompetitív antagonistája, az adenzin által kifejtett hatások többszörösen bizonyított, effektív gátlószere. Számos tanulmány igazolta, hogy a teofillin hatékonyan blokkolta az adenzin bármely szervben kifejtett hatásait, legyenek azok a vesén, szíven, májon, központi idegrendszeren vagy akár a makrofágokon kifejtett hatások. Shryock és Belardinelli [139] kutatásai során bizonyította, hogy a csökkent veseperfúzió, a csökkent glomeruláris filtráció, csakúgy mint a fokozott tubuláris nátrium visszaszívódás az emelkedett adenzin szintek következménye. Lucas munkacsoportja [140] állatkísérletes modellen igazolta, hogy szívelégtelenség állapotában a szérum adenzin szintje emelkedett volt, viszont az adenzin receptorok blokkolását követően növekedett a diurézis, a kreatinin „clearance” és a renin elválasztása, valamint csökkent a tüdő vaszkuláris rezisztenciája. Szintén protektív szereppel bírt az akut veseelégtelenség azon formáiban, amikor az etiológia az iszkémia volt [141] [142]. További munkacsoportok egymástól függetlenül igazolták, hogy a teofillin hatékonyan blokkolta a hipoxiás szövetekből felszabaduló adenzin hatását [143] [144]. Lautt és munkacsoportja közlemények sorozatában igazolta, hogy az adenzin mediálta hepatorenális reflex, a máj autoregulációja, az artéria hepatica és az artéria mesenterica superior szintén adenzin mediálta regulációs folyamatai hatékonyan blokkolhatók a teofillin segítségével [83-87] [133] [145]. Szintén jól ismert a hepatikus vazodilatációt csökkentő [16] és az adenzin okozta csökkent renin termelési folyamatot gátló hatása [146]. Hedqvist és Morii az adrenerg neurotranszmisszió [113] és a cerebrális keringésen kifejtett adenzin szabályozás teofillin mediálta gátlását igazolták [79]. Japán munkacsoport bizonyította a teofillin szintén adenzin receptor antagonizmuson alapuló, a neutrofilek kemotaxisát gátló hatását [114].

A teofillinhez hasonlóan a többi xantin is rendelkezik adenzin receptor blokkoló hatással, sőt a metil-xantin még hatásosabb is, viszont a vérnyomást extrém mértékben csökkenti, míg a teofillinnek nincs a vérnyomást drasztikus mértékben módosító hatása, sőt a receptorokat is tartósabban blokkolja, ezért alkalmazása előnyösebb lehet [81].

Mindezen tények ismeretében kezdtük el az ötnapos időtartamú teofillin kezeléseket emelkedett hasüregi nyomású állapot miatt osztályunkra került betegeknél a keringési, légzési és vesefunkció támogatása céljából, miközben mértük a szérumban adenosin és IL-10 szintjének változásait. A teofillin kezelésben részesült 40 betegről nyert eredményeket 38 kontrollbeteg adataival összevetve azt az eredményt kaptuk, hogy teofillin kezelésben részesült beteg nem vesztettünk el. A terápiás vérszint 10-20 µg/ml fenntartása és 24 óránkénti monitorozása mellett a kezelt csoportban nem tapasztaltunk súlyos, a teofillinnek tulajdonítható mellékhatást sem. A vitális funkciók változásainak szoros követése érdekében a vizsgálat teljes időtartama alatt kontrolláltuk a vesefunkciót, a keringési és légzési paramétereket. A korábbi vizsgálataink eredményeit alátámasztva, ismételten sikerült kimutatnunk a hasüregi nyomás, az adenosin és az IL-10 koncentráció közötti szoros szignifikáns összefüggést [56], valamint, hogy a kezelt csoportban az ötödik nap végére szignifikánsan csökkent mind az adenosin, mind az IL-10 koncentrációja [57].

IAH esetén károsodik a szívfunkció, esik az artériás közepnyomás, és a hasi perfúziós nyomás is kritikus értéket közelíthet meg [143]. Feltételezzük, hogy a korán elkezdett teofillin infúziók elsődleges adenosin receptor gátló hatása tisztán a vese artéria (a. renalis) görcsének oldásában érvényesül, aminek eredménye a veseműködés feljavulása. Ez, valamint a teofillinnek az egyes szervek szintjén (szív, tüdő, máj) kifejtett kedvező hatásai [16] [79] [83-87] [113] [133] [139-146] a keringés stabilizálódását (MAP emelkedés), az általános hipoxia csökkenését indítja el. A hipoxia csökkenése mérsékli a magas adenosin szintet. Tehát a teofillin szérumban adenosin csökkentő hatása „hasi kompartment-szindrómában” végső soron egy általános szöveti hipoxia csökkenés következménye, amit viszont olyan feljavult keringési folyamatok eredményeznek, melynek első szakasza az adenosin által kiváltott a. renalis vazokonstrikció oldása az A1 és A2 receptorok gátlása útján.

A vizsgálataink szerint feltételezhető, hogy az emelkedett IAP következtében kialakuló hipoxiás állapot generálta adenosin termelés, valamint az adenosin okozta a. renalis vazokonstrikción keresztül beindított patofiziológiai folyamatok ACS-hoz, sokszervi elégtelenséghez, majd halálhoz vezetnek, viszont az adenosin receptorok blokkolása ezen folyamat megfékezésével a betegek túlélését elősegítheti. Mindezek alapján úgy véljük, hogy az adenosin receptor blokkoló teofillinnek az IAH/ACS nem sebészi kezelésének terápiás protokolljában helye van, ami azonban csak a 12-20 Hgmm közötti IAP tartományban jöhet szóba. Ezt a tartományt meghaladó nyomásértékek, azaz definíció szerinti ACS esetén továbbra is a dekompressziós laparotómia, a hasüregi nyomás drasztikus, azonnali csökkentése az egyetlen esély.

A teofillin, valamint egyéb adenosin receptor blokkoló ágensek zsigeri keringésre kifejtett hatásainak, ezen szervekre kifejtett protektív funkciójuk bizonyításához további vizsgálatokra van szükség. Megfigyeléseink igazolása, eredményeinkből általánosítható, végleges konklúzió levonása multicentrikus, nagy esetszámú klinikai vizsgálatokat igényel a jövőben. Ezen igény adta az ötletet az „ARIADNE” vizsgálat megtervezéséhez, melyet a WSACS támogatásával indítottunk el [119] (Függelék 2-3).

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Az ACS a medicina másfél évszázada felismert, mégis egészen a kilencvenes évek végéig méltatlanul elfeledett kórképe. Más kompartmentekhez hasonlóan egy bizonyos határon túl a hasüreg is érzékenyen reagál a benne zajló nyomásváltozásokra. Amennyiben a normál körülmények között átlagosan 5 Hgmm körüli IAP bármely okból tartósan 12 Hgmm felé emelkedik (IAH), azonnal észlelhetővé válnak a vese, a máj, a gasztrointesztinális traktus, a kardiorespiratórikus és a központi idegrendszer funkcióinak zavarai. A kórkép gyorsan progrediál, hatékony beavatkozás hiányában morbiditása és mortalitása extrém nagy. Amennyiben az IAP eléri a 20 Hgmm-t, ACS-ról beszélünk, amely egyaránt előfordul a súlyos sebészeti és belgyógyászati betegek között is. A konszenzus konferenciák standardizálták az IAP mérés technikáját, megalkották a definíciókat, kidolgozták a diagnosztikai és terápiás protokollokat. Az IAH kezelésére léteznek konzervatív módszerek, míg a kialakult ACS mindig sebészeti dekompessziót követel.

Adenozinnal kapcsolatos korábbi kutatási eredményeinkre és tapasztalatainkra alapozva kutatási tervet készítettünk az adenozinnak az emelkedett hasüregi nyomás generálta folyamatokban (IAH és ACS) betöltött lehetséges szerepének vizsgálatára. Az általunk módosított CIAPM technikáját alkalmazva 70 beteg estében monitoroztuk az IAP-t, miközben vérmintákat vettünk az adenozin szintjének meghatározásához. Erősen szignifikáns összefüggést mutattunk ki az IAP és a szérum adenozin szintje között. Továbbiakban 78 beteg esetében arra kerestük a választ, hogy a teofillinnek, az adenozin receptorok kompetitív antagonistájának lehet-e terápiás értéke az IAH/ACS kezelésében. A teofillin infúziók hatására az emelkedett adenozin szintek szignifikánsan csökkentek, a klinikai kép javult. Eredményeinkkel új adatokat szolgáltatunk az ACS patomechanizmusának megértéséhez, központi szerepet tulajdonítva az adenozinnak és az általa kiváltott artéria renalis vazokonstrikciónak.

Összegezve, az IAH/ACS korrekt kezeléséhez az IAP monitorozása elengedhetetlen, a napi rutinba történő bevezetése indokolt. Az IAP és adenozin szintek között szignifikáns összefüggést ismertünk fel. IAH esetén jelentős klinikai javulást értünk el a teofillin infúziókkal, de 20 Hgmm IAP elérésekor továbbra is azonnali dekompessziót tartunk szükségesnek. Javasoljuk az ACS nem sebészi kezelési protokolljának módosítását a teofillin terápia bevonásával.

10. SUMMARY

Despite ACS has been recognized more than a century ago, it was condemned to obscurity until the late 1990's. Just like other compartments the abdomen is also sensitive to changes of pressure. As soon as the average value of IAP (5 mmHg) raises constantly above 12 mmHg resulting in IAH, in this state the dysfunction of the kidney, liver, gastrointestinal tract, cardiorespiratoric and central nervous system can be noticed. This syndrome quickly progresses and its morbidity and mortality can reach extreme measures. When IAP reaches 20 mmHg it becomes ACS which may occur in severe surgical and medical patients as well. Consensus conferences standardized the techniques of IAP measuring and developed diagnostic and therapeutic protocols. Simultaneously, there are also conservative methods treating IAH, while ACS always requires surgical decompression.

Based on results of previous research and experience on adenosine, we plotted a research plan to examine the role of adenosine in the induction of increased abdominal pressure (IAH and ACS). Using our modified technique of CIAPM on 70 patients, IAP has been continuously monitored while blood samples has been taken to determine the serum level of adenosine. A highly significant correlation has been found between IAP and the serum level of adenosine. Furthermore, 78 patients has been examined to determine whether theophylline, a competitive antagonist of adenosine receptors, could have any therapeutic effect in the treatment of IAH/ACS. The previously increased adenosine levels showed significant decreases and the general clinical state of patients improved significantly due to the effects of theophylline. Based on these findings new data were presented for the better understanding of the pathomechanism of ACS, owning a central role to adenosine related constrictive effect on the renal artery.

To sum up, introducing IAP monitoring into the daily routine of the diagnosis of IAH/ACS seems plausible and necessary. A positive significant correlation was observed between the increased IAP and serum adenosine levels. In case of IAH, a significant improvement can be reached by theophylline infusions, but reaching 20 mmHg IAP, an immediate surgical decompression is needed. All these new data suggest that some modifications are required in the non-surgical protocol of ACS involving the introduction of theophylline therapy. However, this program still need further multicentric studies.

11. IRODALOMJEGYZÉK

11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

- [1] Balogh, Zs., Butcher, N. E.: Compartment syndromes from head to toe. *Crit Care Med*, 2010, 38, 445-451.
- [2] Bodnár, Zs., Sipka, S., Hajdu, Z.: The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery. *Hepato-gastroenterol*, 2008, 55, 2033-2038.
- [3] Bodnár, Zs., Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben. *Magy. seb.*, 2006, 59 (3), 152-159.
- [4] Záborszky, Z.: Hasi kompartment tünetegyüttes. *Honvédervos*, 2005, 57 (1-2), 41-47.
- [5] Balogh, Zs., McKinley, B. A., Cox, C. S. Jr., et al.: A hasi kompartment szindróma jelentősége a sérülések patológiájában, A poszttraumás többszervi elégtelenség okozója vagy következménye? *Lege artis med.*, 2004, 14, 8-9.
- [6] Bodnár, Zs., Ary, F., Bulyovszky, I., et al.: Continuous intra-abdominal pressure measurement technique (CIAP). *Eur J Anaesth*, 2006, 23, Suppl. 37, 197.
- [7] Bodnár, Zs., Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban – két év tapasztalata. *Magy. seb.*, 2006, 59 (4), 211.
- [8] Bodnár, Zs., Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma komplex kezelése akut pancreatitis esetén. *Magy. seb.*, 2006, 59 (4), 212.
- [9] Bodnár, Zs., Sipka, S., Szentkereszty, Z., et al.: The gold standard technique for intra-abdominal pressure monitoring in septic patients: continuous intra-abdominal pressure monitoring (CIAPM). *Inflamm Res*, 2007, 56, Suppl. 2, 213-214.
- [10] Bodnár, Zs., Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma kezelésének napi gyakorlata: folyamatos hasüregi nyomásmérés és Bogota bag implantáció. *Magy. seb.*, 2007, 60 (3), 158-159.
- [11] Bodnár, Zs.: Hasüregi nyomásmérés. In: *Orvostechnika és monitorozás*. Ed.: Boros, Mihály. Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Szeged, 2007, 53.
- [12] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve a súlyos heveny hasnyálmirigygyulladás intenzív terápiás kezeléséről. *Eü. Közlöny*, 2008, 58 (3), 560-597.
- [13] Hritz, I., Czakó, L., Dubravcsik, Zs., et al.: Akut pancreatitis. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport bizonyítékon alapuló kezelési irányelvei. *Orv Hetil*, 2015, 156 (7), 244-261.
- [14] Végh, Gy.: Hasi kompartment szindróma. In: *Sebészet*. Ed.: Gaál, Csaba. Medicina Kiadó, Budapest, 2012, 135-139.

- [15] Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., De Waele, J., et al.: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intens Care Med*, 2013, 39 (7), 1190-1206.
- [16] Jakob, S. M.: Clinical review: Splanchnic ischaemia. *Crit Care*, 2002, 6 (4), 306-312.
- [17] Ivatury, R. R.: Pressure, perfusion, and compartments: Challenges for the acute care surgeon. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (6), 1341-1348.
- [18] Van Hee, R.: Historical highlights in concept and treatment of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg*, 2007, 62, 9-15.
- [19] Ivatury, R. R., Cheatham, M. L., Malbrain, M. L. N. G., et al.: Abdominal Compartment Syndrome. *Landes Bioscience*, 2006.
- [20] Ogilvie, W. H.: The late complications of abdominal war wounds. *Lancet*, 1940, 2, 253-256.
- [21] Marey, E. J.: *Physiologie médicale de la circulation du sang, basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel, avec application aux maladies de l'appareil circulatoire*. Paris: A. Delahaye, 1863.
- [22] Braune, W.: *Messungen über die Kraft der peristaltischen Bewegungen des Dickdarms und der Bauchpresse*. *Centralblatt für die medizinische Wissenschaften*, 1865, 3, 9134.
- [23] Bert, P.: *Lecons sur la physiologie comparée de la respiration*. Paris, London, Madrid: J. B. Baillières, 1870, 339.
- [24] Schroeder, C.: *Handbuch der Krankheiten der weiblichen Geschlechtsorgane*. 7th Ed. Leipzig, FCW Vogel, 1886, 151.
- [25] Schatz, F.: Beiträge zur physiologischen Geburtskunde. *Arch. Gynäk*, 1872, 3(58), 174-182.
- [26] Wendt, E. C.: Ueber den Einfluss des intraabdominalen Druckes auf die Absonderungsgeschwindigkeit des Harnes. *Arch. Heilkunde*, 1876, 17, 527-546.
- [27] Quincke, H.: Ueber de Druck in Transsudaten. *Deutsch. Arch. für klin. Med*, 1878, 21, 453-468.
- [28] Odebrecht, E.: Aus der gynäkologischen Klinik des Herrn Prof. Hegar in Freiburg i.B. Beitrag zur Lehre von intraabdominellen Druck, *Berl. klin. Wochenschr*, 1875, 12, 175-178.
- [29] Heinricius, G.: *Zschr. Für Biol*. 1890 (new series), 8, 113.
- [30] Emerson, H.: Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med*, 1911, 7, 754-784.
- [31] Gross, R. E.: A new method for surgical treatment of large omphaloceles. *Surgery*, 1948, 24, 277-292.

- [32] Baggot, M. G.: Abdominal blow-out: a concept. *Curr Res Anesth Analg*, 1951, 30, 295-298.
- [33] Harman, P. K., Kron, I. L., McLachan, D. H., et al.: Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg*, 1982, 196, 594-597.
- [34] Kron, I. L., Harman, P. K., Nolan, S. P.: The measurement of intra-abdominal pressures a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg*, 1984, 199, 28-30.
- [35] Iberti, T. J., Lieber, C. E., Benjamin, E.: Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anesthesiology*, 1989, 70, 47-50.
- [36] Iberti, T. J., Kelly, K. M., Gentili, D. R., et al.: A simple technique to accurately determine intra-abdominal pressure. *Crit Care Med*, 1987, 15, 1140-1142.
- [37] Sugrue, M.: Intra-abdominal pressure. *Clin Intensive Care*, 1995, 6, 76-79.
- [38] Malbrain, M. L. N. G.: Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance. *Intens Care Med*, 1999, 25, 1453-1458.
- [39] Balogh, Zs., Jones, F., D'Amours, S., et al.: Continuous intra-abdominal pressure measurement technique. *Am J Surg*, 2004, 188, 679-684.
- [40] Fietsam, R. Jr., Villalba, M., Glover, I. L., et al.: Intraabdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*, 1989, 55, 396-402.
- [41] Schein, M., Wittmann, D. H., Aprahamian, C. C., et al.: The abdominal compartment syndrome: the physiological and clinical consequences of elevated intra-abdominal pressure. *J Am Coll Surg*, 1995, 180, 745-753.
- [42] Burch, I. M., Moore, E. E., Moore, F. A., et al.: The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am*, 1996, 76, 833-842.
- [43] Meldrum, D. R., Moore, F. A., Moore, E. E., et al.: Prospective characterization and selective management of the abdominal compartment syndrome. *Am J Surg*, 1997, 174, 667-673.
- [44] <http://www.wsacs.org>
- [45] Záborszky, Z., Bakity, B.: A hasi compartment szindróma problematikája és kezelése. *Honvédrovos*, 2005, 57 (3-4), 225-226.
- [46] Záborszky, Z., Bakity, B., Fekete, L., et al.: Hogyan befolyásolható a hasi compartment szindróma kialakulása? *Honvédrovos*, 2007, 59 (3-4), 135-142.
- [47] Záborszky, Z.: Hasi compartment szindróma patológiájának vizsgálata állatkísérletben. *Honvédrovos*, 2009, 61 (3-4), 149-156.

- [48] Bodnár, Zs., Szentkereszty, Z., Sipka, S., et al.: The epidemiology of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill general surgical patients. *Acta Clin Belg*, 2007, 62, 250.
- [49] Bodnár, Zs., Szentkereszty, Z., Keresztes, T., et al.: A teofillin mortalitást csökkentő hatása hasi kompartment szindróma esetén. *Magy immunol*, 2007, 6 (4), 14-15.
- [50] Bodnár, Zs., Sipka, S., Hajdu, Z., et al.: A hasi kompartment szindróma pathomechanizmusának feltételezett modellje. Az adenosin szerepe. *Magy Seb*, 2008, 61 (3), 151-152.
- [51] Kollár, L.: A hasi kompartment szindróma megelőzése (Kommentár). *Orv Hetil*, 2000, 141 (9).
- [52] Balogh, Zs., McKinley, B. A., Holcomb, J. B., et al.: Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multi organ failure. *J Trauma*, 2003, 54 (5), 848-859.
- [53] Balogh, Zs., McKinley, B. A., Cocanour, C. S., et al.: Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*, 2003, 138 (6), 637-642.
- [54] Balogh, Zs., McKinley, B. A., Cocanour, C. S., et al.: Secondary abdominal compartment syndrome is an elusive early complication of traumatic shock resuscitation. *Am J Surg*, 2002, 184 (6), 538-543.
- [55] Lázár, Gy.: Hasi katasztrófa. *Gastro Update*, 2007, 584-590.
- [56] Bodnár, Zs., Keresztes, T., Kovács, I., et al.: Increased serum adenosine and interleukin 10 levels as new laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. *Langenbeck Arch Surg*, 2010, 395, 969-972.
- [57] Bodnár, Zs., Szentkereszty, Z., Hajdu, Z., et al.: Beneficial effects of theophylline infusions in surgical patients with intra-abdominal hypertension. *Langenbeck Arch Surg*, 2011, 396, 793-800.
- [58] Szentkereszty, Zs., Csiszkó, A.: Abdominalis compartment-syndroma súlyos akut pancreatitisben – irodalmi áttekintés. *Magy Seb*, 2012, 65 (1), 9-13.
- [59] Bodnár, Zs., Sipka, S., Tidrenczel E., et al.: Tíz év tapasztalata a hasi kompartment szindróma kutatásában (2004-2014). *Orv Hetil*, 2014, 155 (44), 1761-1770.
- [60] Malbrain, M. L. N. G., Cheatham, M. L., Kirkpatrick, A., et al.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intens Care Med*, 2006, 32, 1722-1732.
- [61] Cheatham, M. L., Malbrain, M. L. N. G., Kirkpatrick, A., et al.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intens Care Med*, 2007, 33, 951-962.

- [62] Ivatury, R. R., Diebel, L., Porter, I. M., et al.: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am*, 1997, 77, 783-800.
- [63] Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., et al.: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, 13 (10), 818-829.
- [64] Whizar-Lugo, V. M.: APACHE II y III en pacientes mexicanos. *Anestesia en México*, 2005, 17 (3), 94-95.
- [65] Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., et al.: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*, 1996, 22, 707-710.
- [66] Ádány, R.: Az epidemiológiai jelenségek mérése egy adott populációban. In: *Megelőző orvostan és népegészségtan*. Ed.: Ádány, Róza. Debreceni Egyetem, Debrecen, 2011, 73-85.
- [67] Rosemary, K. L.: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a comprehensive overview. *Crit Care Nurse*, 2012, 32 (1), 19-31.
- [68] Malbrain, M. N. L. G., Chiumello, D., Pelosi, P., et al.: Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med*, 2005, 33, 315-322.
- [69] Tóns, Ch., Schachtrupp, A., Rau, M., et al.: Abdominelles Kompartiment Syndrom: Vermeidung und Behandlung. *Chirurg*, 2000, 71, 918-926.
- [70] Sánchez-Miralles, A., Castellanos, G., Badenes, R., et al.: Síndrome compartimental abdominal y síndrome de distrés intestinal agudo. *Med Intensiva*, 2013, 37 (2), 99-109.
- [71] Drury, A. N., Szent-Györgyi, A.: The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol*, 1929, 68, 213-237.
- [72] Colgan, S. P., Eltzschig, H. K.: Adenosine and hypoxia-inducible factor signaling in intestinal injury and recovery. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74, 153-175.
- [73] Eltzschig, H. K.: Adenosine: an old drug newly discovered. *Anesthesiology*, 2009, 111: 904-915.
- [74] Görlach, A.: Control of adenosine transport by hypoxia. *Circ Res*, 2005, 97, 1-3.
- [75] Berne, R. M., Knabb, R. M., Ely, S. W., et al.: Adenosine in the local regulation of blood flow: a brief review. *Fed Proc*, 1983, 42, 3136-3142.
- [76] Sebastiano, A. M., Ribeiro, J. A.: Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 193, 471-534.
- [77] McCallion, K., Harkin, D. W., Gardiner, K. R.: Role of adenosine in immunomodulation: review of the literature. *Crit Care Med*, 2004, 32, 273-277.

- [78] Daly, I. W., Ukena, D., Jacobson, K. A.: Analogues of adenosine, theophylline and caffeine: selective interactions with A₁ and A₂ adenosine receptors. In: Gerlach, E., Becker, B. F.: Topics and perspectives in adenosine research. Springer, Berlin, 1987, 23-36.
- [79] Morii, S., Ngai, A. C., Ko, K. R., et al.: Role of adenosine in regulation of cerebral blood flow: effects of theophylline during normoxia and hypoxia. *Am J Physiol*, 1987, 253, 165-175.
- [80] Vallon, V., Mühlbauer, B., Osswald, H.: Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*, 2006, 86, 901-940.
- [81] Mathie, R. T., Alexander, B.: The role of adenosine in the hyperaemic response of the hepatic artery to portal vein occlusion (the 'buffer response'). *Br J Pharmacol*, 1990, 100, 626-630.
- [82] Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al.: Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1997, 95, 1363-1365.
- [83] Lutt, W. W.: The 1995 Ciba-Geigy award lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharm*, 1996, 74 (3), 223-233.
- [84] Lutt, W. W., Legare, D. J., d'Almeida, M. S.: Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol*, 1985, 248 (3 Pt 2), H331-338.
- [85] Lutt, W. W.: Hepatic Circulation. Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.
- [86] Lutt, W. W., Legare, D. J.: The use of 8-phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Can J Physiol Pharmacol*, 1985, 63 (6): 717-722.
- [87] Ezzat, W. R., Lutt, W. W.: Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. *Am J Physiol*, 1987, 252 (4 Pt 2): H836-845.
- [88] Olah, M. E., Stiles, G. L.: Adenosine receptor subtypes: characterization and therapeutic regulation. *Annu Rev Pharmacol*, 1995, 35, 581-606.
- [89] Moine, O., Stordeur, P., Schandené, L., et al.: Adenosine enhances IL-10 secretion by human monocytes. *J. Immunol*, 1996, 156(11), 4408-4414.
- [90] Ramakers, B. P., Riksen, N. P., Rongen, G. A., et al.: The effect of adenosine receptor agonists on cytokine release by human mononuclear cells depends on the specific Toll-like receptor subtype used for stimulation. *Cytokine*, 2006, 35, 95-99.
- [91] Sipka, S., Kovács, I., Szántó, S., et al.: Adenosine inhibits the release of interleukine-1 β in activated human peripheral mononuclear cells. *Cytokine*, 2005, 31, 258-263.
- [92] Theodossis, S. P., Athanasios, D. M., Ioannis, P., et al.: Abdominal compartment syndrome – Intra-abdominal hypertension: defining, diagnosing and managing. *J Emerg Trauma Shock*, 2011, 4 (2), 279-291.

- [93] Sugrue, M., Balogh, Zs., Malbrain, M. N. L. G.: Intra-abdominal hypertension and renal failure. *ANZ J Surg*, 2004, 74 (1-2), 78.
- [94] Diebel, L. N., Dulchavsky, S. A., Brown, W. J.: Splanchnic ischaemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma*, 1997, 43, 852-855.
- [95] Diebel, L. N., Dulchavsky, S. A., Willson, R. F.: Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma*, 1992, 33, 45-49.
- [96] Diebel, L. N., Saxe, J., Dulchavsky, S. A.: Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg*, 1992, 58 (9), 573-575.
- [97] Bloomfield, G. L., Ridings, P. C., Blocher, C. R., et al.: A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure. *Crit Care Med*, 1997, 25, 496-503.
- [98] Scalea, T. M., Grant, B. V., Habashi, N., et al.: Increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure after severe brain injury: multiple compartment syndrome. *J Trauma*, 2007, 62 (3), 647-656.
- [99] Ropper, A. H., Samuels, M. A.: Disturbances of cerebrospinal fluid and its circulation including hydrocephalus, pseudotumor cerebri, and low-pressure syndromes. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2009, 529-545.
- [100] Malbrain, M. L. N. G.: Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intens Care Med*, 2004, 30, 357-371.
- [101] Kirkpatrick, A. W., Colistro, R., Laupland, K. B., et al.: Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med*, 2007, 35, 207-213.
- [102] Lacey, S. R., Bruce, J., Brooks, S. P., et al.: The relative merits of various methods of indirect measurement of intraabdominal pressure as a guide to closure of abdominal wall defects. *J Pediatr Surg*, 1987, 22, 1207-1211.
- [103] Cheatham, M. L., De Waele, J. J., De Laet, I., et al.: The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis. *Crit Care Med*, 2009, 37 (7), 2187-2190.
- [104] Cheatham, M. L.: Nonoperative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *World J Surg*, 2009, 33, 1116-1122.
- [105] Howdiesholl, T. R., Proctor, C. D., Sternberg, E., et al.: Temporary abdominal closure followed by definitive abdominal wall reconstruction of the open abdomen. *Am J Surg*, 2004, 188, 301-306.
- [106] Vargo, D.: Component separation in the management of the difficult abdominal wall. *Am J Surg*, 2004, 188, 633-637.

- [107] Barker, D. E., Kaufman, H. J., Smith, L. A., et al.: Vacuum Pack Technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. *J Trauma*, 2000, 4, 8 (2), 201-207.
- [108] Wilde, J. M., London, M. A.: Modified Opsite® sandwich for temporary abdominal closure: a non traumatic experience. *Ann R Coll Surg Engl*, 2007, 89 (1), 57-61.
- [109] De Waele, J. J., De Laet, I., De Keulenaer, B., et al.: The effect of different references transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis. *Intens Care Med*, 2008, 34 (7), 1299-1303.
- [110] De Keulenaer, B. L., Regli, A., Dabrowski, W., et al.: Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement? A multicenter observational trial. *Intens Care Med*, 2011, 37 (10), 1620-1627.
- [111] Capogrossi, M. C., Holdiness, M. R., Israili, Z. H.: Determination of adenosine in normal human plasma and serum by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, 1982, 227, 168-173.
- [112] Oßwald, H.: Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline in dogs. *N-S Arch Pharmacol*, 1975, 288, 79-86.
- [113] Hedqvist, P., Fredholm, B. B., Ölundh, S.: Antagonistic effects of theophylline and adenosine on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit kidney. *Circ Res*, 1978, 43, 592-598.
- [114] Yasui, K., Agematsu, K., Shinozaki, K., et al.: Effects of theophylline on human eosinophil functions: comparative study with neutrophil functions. *J Leukocyte Biol*, 2000, 68, 194-200.
- [115] Parker, M. R. J., Willatts, S. M.: A pilot study to investigate the effects of an infusion of aminophylline on renal function following major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2001, 56, 670-689.
- [116] Ix, J. H., McCulloch, C. E., Chertow, G. M.: Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19, 2747-2753.
- [117] Cox, P.: Insensible water loss and its assessment in adult patients. A review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987, 31, 771-776.
- [118] Sipka, S., Seres, T., Dinya, Z., et al.: Tumour necrosis factor- α and adenosine in endotoxin shock-related cardiovascular symptoms. *Mediat Inflamm*, 1995, 4, 454-455.
- [119] Bodnar, Zs.: ARIADNE Study (Adenosine receptor antagonism). *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47, (Suppl 1), 26.
- [120] Balogh, J. Zs., Leppäniemi, A.: The neglected (abdominal) compartment: what is now at the beginning of the 21st century? *World J Surg*, 2009, 33, 1109.

- [121] De Waele, J. J., De Laet, I., Malbrain, M. N. L. G.: Rational intraabdominal pressure monitoring: how to do it? *Acta Clin Belg*, 2007, 62-Suppl. 1, 16-25.
- [122] Sugrue, M.: Intra-abdominal pressure: time for clinical practice guidelines? *Intensive Care Med*, 2002, 28, 389-391.
- [123] Van Stappen, J., Pigozzi, C., Tepaske, R., et al.: Validation of a novel method for measuring intra-abdominal pressure and gastric residual volume in critically ill patients. *Anesthesiol Intensive Ther*, 2014, 46 (4), 245-254.
- [124] Desie, N., Willems, A., De Laet, I., et al.: Intra-abdominal pressure measurement using the Foley Manometer does not increase the risk for urinary tract infection in critically ill patients. *Ann Intensive Care*, 2012, 2 (Suppl 1), S10.
- [125] Cheatham, M. L., Sagraves, S. G., Johnson, J. L., et al.: Intravesicular pressure monitoring does not cause urinary tract infection. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (10), 1640-1643.
- [126] Ejike, J. C., Bahjri, K., Mathur, M.: What is the normal intra-abdominal pressure in critically ill children and how should we measure it? *Crit Care Med*, 2008, 36 (7), 2157-2162.
- [127] Antonsson, J. B., Engström, L., Rasmussen, I., et al.: Changes in gut intramucosal pH and gut oxygen extraction ratio in a porcine model of peritonitis and hemorrhage. *Crit Care Med*, 1995, 23(11), 1872-1881.
- [128] Ozmen, M. M., Zulfikarogly, B., Col, C., et al.: Effect of increased abdominal pressure on cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α), C-reactive protein (CRP), free radicals (NO, NDA) and histology. *Surg Laparo Endo Per*, 2009, 19, 142-147.
- [129] Bodnar, Zs.: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients: Special findings in severe acute pancreatitis. In: *Pancreatitis: Treatment and Complications*. Ed.: Luis Rodrigo Saez, InTech, Croatia, 2012, 163-180.
- [130] Berne, R. M., Gidday, J. M., Hill, H. E., et al.: Adenosine in the local regulation of blood flow: some controversies. In: Gerlach, E., Becker, B. F.: *Topics and perspectives in adenosine research*. Springer, Berlin, 1987, 395-405.
- [131] Ralevic, V.: Hypoxic vasodilatation: is an adenosine-prostaglandins-NO signalling cascade involved? *J Physiol*, 2002, 544 (1), 2.
- [132] Ming, Z., Lutt, W. W.: Caffeine-induced natriuresis and diuresis via blockade of hepatic adenosine-mediated sensory nerves and a hepatorenal reflex. *Can J Physiol Pharm*, 2010, 88, 1115.
- [133] Ming, Z., Fan, Y-J., Yang, X., et al.: Contribution of hepatic adenosine A1 receptors to renal dysfunction associated with acute liver injury in rats. *Hepatology*, 2006, 44, 813-822.
- [134] Nemes, B., Gelley, F., Dabasi, E., et al.: Bacterial infection after orthotopic liver transplantation. *Orv Hetil*, 2015, 156(34), 1366-1382.

- [135] Shimizu, K., Ogura, H., Goto, M., et al.: Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*, 2006, 60, 126-133.
- [136] Soeters, P. B., Luyer, M. D., Greve, J., et al.: The significance of bowel permeability. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10, 632-638.
- [137] Leaphart, C. L., Tepas III, J. J.: The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery*, 2007, 141, 563-569.
- [138] Le Moine, O., Stordeur, P., Schanane, L., et al.: Adenosine enhances IL-10 secretion by human monocytes. *J Immunol*, 1996, 156, 4408-4414.
- [139] Shryock, J. C., Belardinelli, L.: Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology and pharmacology. *Am J Cardiol*, 1997, 79, 2-10.
- [140] Lucas Jr, D. G., Hendrick, J. W., Sample, J. A., et al.: Cardiorenal effects of adenosine subtype 1 (A1) receptor inhibition in an experimental model of heart failure. *J Am Coll Surg*, 2002, 194, 603-609.
- [141] Bidani, A. K., Churchill, P. C.: Glycerol-induced acute renal failure in rats. *Can J Physiol Pharm*, 1983, 61, 567-571.
- [142] Bowmer, C. J., Collis, M. G., Yates, M. S.: Effect of the adenosine antagonist 8-phenyltheophylline on glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Br J Pharmacol*, 1986, 88, 205-212.
- [143] Evans, D. B., Schenden, J. A., Bristol, J. A.: Adenosine receptors mediating cardiac depression. *Life Sci*, 1982, 31, 2425-2432.
- [144] Eltzschig, H. K., Thompson, L. F., Karhausen, J., et al.: Endogenous adenosine produced during hypoxia attenuates neutrophil accumulation: coordination by extracellular nucleotide metabolism. *Blood*, 2004, 104, 3986-3992.
- [145] Lutt, W. W.: Autoregulation of superior mesenteric artery is blocked by adenosine antagonism. *Can J Physiol Pharm*, 1986, 64, 1291-1295.
- [146] Spielman, W. S.: Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced decreased in renin release. *Am J Physiol-Renal*, 1984, 247, 246-251.

11.2. A DE Kenézy Élettudományi Könyvtára által hitelesített publikációs lista



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/125/2015.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodnár Zsolt
Neptun kód: EGCEQZ
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bodnár, Z.**, Szentkereszty, Z., Hajdú, Z., Boissonneault, G.A., Sipka, S.: Beneficial effects of theophylline infusions in surgical patients with intra-abdominal hypertension.
Langenbecks Arch. Surg. 396 (6), 793-800, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-011-0808-5>
IF:1.807
2. **Bodnár, Z.**, Keresztes, T., Kovács, I., Hajdú, Z., Boissonneault, G.A., Sipka, S.: Increased serum adenosine and interleukin 10 levels as new laboratory markers of increased intra-abdominal pressure.
Langenbecks Arch. Surg. 395 (7), 969-972, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-009-0583-8>
IF:1.951
3. **Bodnár, Z.**, Sipka, S., Hajdú, Z.: The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery.
Hepatogastroenterology. 55 (88), 2033-2038, 2008.
IF:0.68



Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 39. □ Tel.: (52) 410-443
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: www.lib.unideb.hu



További Közlemények

4. **Bodnár Z.**, Sipka S., Tidrenczel E., Amador Marchante M.: Tíz év tapasztalata a hasi kompartmentoszindróma kutatásában (2004-2014).
Orv. Hetil. 155 (44), 1748-1757, 2014.
5. **Bodnár, Z.**: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients:(special findings in severe acute pancreatitis).
In: Pancreatitis : treatment and complications. Ed.: by Luis Rodrigo Saez, InTech, Croatia, 163-180, 2012.
6. De Keulenaer, B.L., Regli, A., Dabrowski, W., Kaloiani, V., **Bodnár, Z.**, Cea, J.I., Litvin, A.A., Davis, W.A., Palermo, A., De Waele, J.J., Malbrain, M.L.L.N.G.: Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement?: A multicenter observational trial.
Intensive Care Med. 37 (10), 1620-1627, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2298-x>
IF:5.399
7. Cheatham, M.L., De Waele, J.J., De Laet, I., De Keulenaer, B., Widder, S., Kirkpatrick, A.W., Cresswell, A.B., Malbrain, M., **Bodnár, Z.**, Mejia-Mantilla, J.H., Reis, R., Parr, M., Schulze, R., Puig, S.: The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis.
Crit. Care Med. 37 (7), 2187-2190, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a021fa>
IF:6.373
8. De Waele, J.J., De laet, I., De Keulenaer, B., Widder, S., Kirkpatrick, A.W., Cresswell, A.B., Malbrain, M., **Bodnár, Z.**, Mejia-Mantilla, J.H., Reis, R., Parr, M., Schulze, R., Compagno, S., Cheatham, M.: The effect of different reference transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis.
Intensive Care Med. 34 (7), 1299-1303, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1098-4>
IF:5.055
9. **Bodnár Z.**: Hasüregi nyomásmérés.
In: Orvostechnika és monitorozás. Szerk.: Boros Mihály, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged, 53, 2007.



10. **Bodnár Z.**, Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Hajdú Z.: Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben = The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery.
Magyar Seb. 59 (3), 152-159, 2006.
11. Hajdú Z., **Bodnár Z.**, Tóth D.: Óriás rekeszsérvek laparoszkoós műtétei során szerzett tapasztalataink (1993-2004) = Our experiences during laparoscopic giant paraesophageal hernia repair (1993-2004).
Magyar Seb. 58 (2), 100-105, 2005.
12. **Bodnár Z.**, Hajdú Z., Tóth D., Kathy S.: A polycystás máj kezelésének nehézségei = Difficulties in the treatment of polycystic liver.
Magyar Seb. 57 (2), 76-80, 2004.
13. Szentkereszty Z., Kerekes L., Hallay J., Kovács G., **Bodnár Z.**, Sápy P.: Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésének összehasonlító vizsgálata.
Orv. Hetil. 142 (19), 993-996, 2001.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,265

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,438

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2015.06.09.



11.3. Az értekezéshez szorosan kapcsolódó idézhető absztraktok jegyzéke

- [1] **Bodnár, Zs.**, Ary, F., Bulyovszky, I., et al.: Continuous intra-abdominal pressure measurement technique (CIAP). Eur J Anaesth, 2006, 23, Suppl. 37, 197.
- [2] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban – két év tapasztalata. Magy Seb, 2006, 59 (4), 211.
- [3] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma komplex kezelése akut pancreatitis esetén. Magy Seb, 2006, 59 (4), 212.
- [4] **Bodnár, Zs.**, Sipka, S., Szentkereszty, Z., et al.: The gold standard technique for intra-abdominal pressure monitoring in septic patients: continuous intra-abdominal pressure monitoring (CIAPM). Inflamm Res, 2007, 56, Suppl. 2, 213-214.
- [5] Balogh, Zs., **Bodnár, Zs.**, Moore, F.: Abdominal Compartment Syndrome complicating infection. Inflamm Res, 2007, 56, Suppl. 2, 240.
- [16] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma kezelésének napi gyakorlata: folyamatos hasüregi nyomásmérés és Bogota bag implantáció. Magy Seb, 2007, 60 (3), 158-159.
- [7] **Bodnár, Zs.**, Szentkereszty, Z., Sipka, S., et al.: The epidemiology of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill general surgical patients. Acta Clin Belg, 2007, 62, 250.
- [8] **Bodnár, Zs.**, Szentkereszty, Z., Keresztes, T., et al.: A teofillin mortalitást csökkentő hatása hasi kompartment szindróma esetén. Magy Immunol., 2007, 6 (4), 14-15.
- [9] **Bodnár, Zs.**, Sipka, S., Hajdu, Z., et al.: A hasi kompartment szindróma pathomechanizmusának feltételezett modellje. Az adenosin szerepe. Magy Seb, 2008, 61 (3), 151-152.
- [10] **Bodnár, Zs.**, Tidrenczel, E., Sipka, S.: New laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47 (Suppl. 1), 14.
- [11] **Bodnár, Zs.**, Gonzalez D. Y., Martínez, C. I., et al.: Polycompartment syndrome after elective surgery. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47 (Suppl. 1), 38.
- [12] Tidrenczel, E., Medina, J. C., **Bodnar, Zs.**: Conservative management of IAH in the emergency department. Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47 (Suppl. 1), 39.
- [13] **Bodnár, Zs.**: ARIADNE Study (Adenosine receptor antagonism). Anaesthesiol Intensive Ther, 2015, 47, (Suppl 1), 26.

11.4. Az értekezéshez kapcsolódó előadások, poszterek jegyzéke

- [1] **Bodnár Zs.:** Abdominális kompartment szindróma (továbbképző előadás kórházi szakdolgozók részére). Kenézy Gyula Kórház Általános Sebészeti Osztály, Debrecen, 2005. március 11.
- [2] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Hajdu Z.: Hasüregi nyomás (IAP) mérésére szolgáló módszerek összehasonlító vizsgálata. MST Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2005. szeptember 8-10.
- [3] **Bodnár Zs.:** Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2006. január 26.
- [4] **Bodnár Zsolt:** Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2006. január 26.
- [5] **Zs. Bodnár,** F. Ary, I. Bulyovszky, D. Tóth, S. Kathy, Z. Szegedi, Z. Hajdu: Continuous Intra-Abdominal Pressure Measurement Technique (CIAP). Euroanaesthesia 2006. Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spanyolország, 2006. június 3-6.
- [6] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szegedi Z., Hajdu Z.: Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban, Magyar Sebész Társaság 58. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember 6-9.
- [7] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szegedi Z., Hajdu Z.: Abdominális kompartment szindróma komplex kezelése akut pancreatitis esetén. Magyar Sebész Társaság 58. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember 6-9.
- [8] **Bodnár Zs.:** Új terápiás lehetőség az ACS kezelésében: a módosított Bogota Bag. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2007. január 23.
- [9] **Zs. Bodnár,** S. Sipka, Z. Szentkereszty, Z. Hajdu, Zs. Balogh: Abdominal compartment syndrome and sepsis (poster). 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.
- [10] **Zs. Bodnár,** S. Sipka, Z. Szentkereszty, Z. Hajdu, Zs. Balogh: The gold standard technique for intra-abdominal pressure monitoring in septic patients: Continuous intra-abdominal pressure monitoring (oral poster). 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.
- [11] **Zs. Balogh, Zs. Bodnar,** F. Moore: Abdominal Compartment Syndrome complicating infection. 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.
- [12] **Zs. Bodnár,** Z. Szentkereszty, S. Sipka, Z. Hajdu, Zs. Balogh: The epidemiology of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill general surgical patients. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.

- [13] Cheatham M. L., DeWaele J., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A., Cresswell B., Malbrain M., **Bodnar Zs.**, Meija J., Reis R., Parr M., Schulze R., Comano S. and the WSACS Clinical Trials Group: The effect of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.
- [14] DeWaele J., Cheatham M. L., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A., Cresswell B., Malbrain M., **Bodnar Zs.**, Meija J., Reis R., Parr M., Schulze R., Comano S. and the WSACS Clinical Trials Group: The optimal zero reference transducer position for intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.
- [15] **Bodnár Zs.**, Hajdu Z., Kathy S., Tóth D., Szegedi Z.: Az abdominális kompartment szindróma és a kritikus állapotú sebészeti beteg. Magyar Sebész Társaság Északkelet Magyarországi Csoportjának Ülése, Miskolc, 2007. május 18.
- [16] **Bodnár Zs.**, Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szentkereszty Z., Hajdu Z., Szegedi Z.: Abdominalis Kompartment Szindróma kezelésének napi gyakorlata: folyamatos hasüregi nyomásmérés és Bogota Bag implantáció. Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Pécs, 2007. május 31-június 2.
- [17] **Bodnár Zs.**: Abdominalis Kompartment Szindróma (egyetemi előadás sebész rezidensek részére). DE OEC Sebészeti Intézet, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen, 2007. június
- [18] **Zs. Bodnár**, S. Sipka, Z. Hajdu, Zs. Balogh: Abdominal Compartment Syndrome and the general surgical septic patients. Sepsis 2007-International Sepsis Forum, Párizs, Franciaország, 2007. szeptember 26-29.
- [19] **Bodnár Zs.**, Szentkereszty Z., Keresztes T., Hajdu Z., Szentmiklósi J., Sipka S.: A teofillin mortalitást csökkentő hatása hasi kompartment szindróma esetén. Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. október 17-19.
- [20] **Bodnár Zs.**, Sipka S., Hajdu Z., Szentkereszty Z., Kincses Zs.: A hasi kompartment szindróma pathomechanizmusának feltételezett modellje. Az adenzin szerepe. Magyar Sebész Társaság (MST) 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. június 18-20.
- [21] **Zs. Bodnár**, S. Sipka, Zs. Kincses: Liver dysfunction caused by abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients. Falk Symposium (Liver under constant attack), Mainz, Németország, 2008. szeptember 20-21.
- [22] **Zs. Bodnár**, Zs. Kincses, S. Sipka: Liver dysfunction caused by abdominal compartment syndrome in septic surgical patients. Sepsis 2008. International symposium, Granada, Spanyolország, 2008. november 19-22.
- [23] **Bodnár Zs.**: Manejo quirúrgico de abdomen abierto. Jornada Terapia VAC: un enfoque multidisciplinar, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Spanyolország, 2012. április 26.

[24] **Bodnár, Zs.**, Tidrenczel, E., Sipka, S.: New laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[25] **Bodnár, Zs.**, Gonzalez D. Y., Martínez, C. I., et al.: Polycompartment syndrome after elective surgery (poszter), 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[26] Tidrenczel, E., Medina, J. C., **Bodnar, Zs.**: Conservative management of IAH in the emergency department (poszter), 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[27] **Bodnár, Zs.**: ARIADNE Study (Adenosine receptor antagonism). 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

12. TÁRGYSZAVAK

12.1. Tárgyszavak magyarul

hasüregi nyomás = intra-abdominális nyomás

hasüregi hipertónia = intra-abdominális hipertónia = emelkedett hasüregi nyomás

abdominális kompartment szindróma = hasi kompartment szindróma

hasüregi nyomásmérés

folyamatos hasüregi nyomásmérés

adenozin

interleukin-10

teofillin

12.2. Tárgyszavak angolul

intra-abdominal pressure

intra-abdominal hypertension

abdominal compartment syndrome

intra-abdominal pressure measurement

continuous intra-abdominal pressure measurement

adenosine

interleukin-10

theophylline

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Dr. Sipka Sándornak, témavezetőmnek, aki elvállalta tudományos tevékenységem irányítását és mind az elméleti, mind a gyakorlati munkámat lelkiismeretesen, időt és fáradságot nem kímélve, rendkívül segítőkészen irányította. Köszönet a sok-sok átbeszélgetett délutánért, a mindig baráti hangulatú munkamegbeszélésekért, a rengeteg szeretetért, támogatásért, biztatásért.

Köszönet a Mesternek, Prof. Dr. Hajdu Zoltánnak a sebészet alapjainak megismerésében, a kezdő sebész tétova kézmozdulatainak irányításában és az egész pályafutásomra kiható sebészi szemlélet kialakításában játszott szerepéért és külön köszönöm Neki a kompartment szindróma témakörét, mint kutatási területet.

Köszönet Prof. Dr. Furka Istvánnak és Prof. Dr. Mikó Irénnek, akik egyetemi éveim alatt tanítottak meg a kutatómunka alapjaira és szeretették meg velem a kísérletes orvostudományt. Rajtuk keresztül köszönöm a Sebészeti Műtéttani Intézet minden munkatársának támogatását és segítségét.

Köszönet Prof. Dr. Gilbert A. Boissonneaultnak, Dr. Szentkereszty Zoltánnak, Dr. Keresztes Tamásnak, Dr. Kovács Ildikónak és munkatársaiknak a közösen végzett munkákban nyújtott kimagasló segítségükért, mellyel nagymértékben hozzájárultak az értekezésben szereplő publikációk megszületéséhez is.

Köszönet Prof. Dr. Balogh János Zsoltnak a kompartment szindróma kutatásban nyújtott folyamatos és hatalmas segítségéért, a baráti beszélgetésekért és levelekért.

Ezúton köszönöm ismételtén Prof. Dr. Hajdu Zoltánnak, valamint Dr. Kincses Zsoltnak, Dr. Rafael David Costa Navarronak, volt és jelenlegi intézetvezetőimnek, hogy mindvégig lehetőséget biztosítottak a kutatómunkára és támogatták klinikai pályafutásomat.

Köszönöm minden volt és jelenlegi munkatársamnak a színvonalas, kitartó, bár sokszor nehéz és lemondásokat, kompromisszumokat igénylő klinikai munkát, valamint, hogy tudatosan vagy sem, de mindenképpen segítették munkámat, szakmai előrehaladásomat.

Mindig szeretettel gondolok egykori munkatársaimra, a Kenézy Kórház Általános Sebészeti Osztálya és a Központi Műtő dolgozóira. Köszönet az együtt töltött tíz évért.

Köszönöm a Kenézy Kórház Intenzív Osztálya minden egyes dolgozójának a folyamatos hasüregi nyomásmérés kivitelezésében és a betegek ellátásában nyújtott segítségüket!

Kiemelt köszönet a DE OEC Regionális Immunológiai Laboratórium minden egyes dolgozójának kedvességükért, a pontos és gyors mérésekért, segítő és odaadó munkájukért!

Szeretettel és hálával gondolok Szüleimre és Nagyszüleimre a jó példáért, szeretetükért, következetes nevelésükért és folyamatos támogatásukért.

Külön köszönet feleségemnek, Dr. Tidrenczel Editnek, aki nemcsak szeretetével, határtalan türelmével és a meleg családi fészek biztosításával nyújtott támaszt, hanem, aki egyben disszertációm kritikus lektora is volt.

Köszönet drága gyermekeimnek, Csengének és Petrának a felém áradó és folyamatosan erőt adó szeretetért, valamint, hogy a kutató vagy klinikai munka miatt sokszor távol maradó és hiányzó apukát mindig megértően, az együtt töltött idő hiányát tolerálva, szeretettel várták haza.

Köszönet a Betegeknek, akik nélkül ez a munka sem jöhetett volna létre.

14. FÜGGELÉK

14.1. „ARIADNE” vizsgálat összefoglalója

Role of adenosine receptor antagonism in the management of the IAH/ACS

ARIADNE study:

(**A**denosine **R**eceptor antagonism in the management of **I**ntra-**A**bdominal hypertension and ab**D**ominal compartme**N**t syndrom**E**)

-study summary-



SUMMARY OF THE STUDY

Principal investigator: Zsolt Bodnár
Torrevieja University Hospital, Spain
drbozsolt@gmail.com

Study centers and number of patients planned:

15-20 centers, 270-300 patients

Participants:

1. Torrevieja University Hospital, Torrevieja (Alicante), Spain
2. ...
3. ...
4. ...
5. ...
6. ...
7. ...
8. ...
9. ...
10. ...
11. ...
12. ...
13. ...
14. ...
15. ...
16. ...
17. ...
18. ...
19. ...
20. ...

Study period:

Enrollment of first patient: estimated October 2015

Objectives

Primary objective

To determine whether with theophylline infusion it is possible decrease the intra-abdominal pressure in patients with intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome.

Secondary objectives

To determine whether the values of intra-abdominal pressure show any kind of correlation with serum levels of adenosine and/or with serum levels of IL-10.

To determine the ICU mortality or the 30 day mortality.

To determine the length of stay in ICU and in the surgery ward.

To describe the incidence, risk factors and outcomes of ACS in patients with no ACS at baseline.

To describe the risk factors and outcome of IAH.

Study design

Multicentre, prospective, randomized, controlled, double blind study.

Patient population

Male or female patients with age more than 18 years old -at the moment of screening-, admitted to the department of general surgery, ICU or department of internal medicine with confirmed intra-abdominal hypertension ($IAP \geq 12$ mmHg).

Duration of the study period

Enrolment of at least 15 consecutive patients for each site.

Patients will be studied until discharge from the hospital.

Intra-abdominal pressure (IAP) monitoring will continue from the start of the study (day 0) until discharge from the hospital.

Endpoints

Primary endpoint

Correlation between IAP changes and theophylline treatment

Secondary endpoints

Correlation between IAP and serum adenosine (y/or IL-10) levels

Development of ACS

ICU mortality

30 day mortality

Length of stay in ICU

Length of hospital stay

Potential risk factors associated with presence or development of ACS

Potential risk factors associated with outcome in patients with IAH and/or ACS

Incidence of ACS

Statistical methods

Differences in intra-abdominal pressure between patients treated vs untreated with theophylline will be evaluated using analysis of covariance, with pressure on day 5 as the outcome, and baseline (day 1, before treatment onset) pressure as an adjustment covariate. The effect of treatment will be expressed as estimated additive difference with 95% confidence interval and p-value. Sample size calculations for the primary outcome were based on assumptions of the minimum clinically significant between-groups difference to be detected being in the range 2 to 3 mmHg, and the standard deviation of intra-abdominal pressure in the range 3.5 to 5 mmHg.

The rates of occurrence of the secondary binary outcomes of in-ICU and within-30-days death, development of abdominal compartment syndrome (in patients with no compartment syndrome at baseline), and patient discharge (from ICU and from the ward of surgery) will be evaluated using survival analysis (Cox's proportional hazards regression). The effects of treatment and potential risk factors will be expressed as estimated hazard ratios with 95% confidence intervals and p-values.

BACKGROUND

In the last few decades the consensus definitions of the IAH/ACS were elaborated, the diagnostic method was brought to perfection, the therapeutic possibilities were revolutionized and developed to a high-tech level, however, the puzzling out of the pathophysiology in its entire depth and as an integer is yet to be achieved (1-3). It is known that the basis of the

phenomenon is the co-dependent chain reaction of several physiological processes triggered by the increased intra-abdominal pressure but the exact mechanism still remains in obscurity.

The idea to study the possible role of adenosine among conditions of increased intra-abdominal pressure and during the compartment syndrome was provided by the two previous works performed by the designer's working group of the present study (4, 5) and from knowing the important role of the adenosine in the pathophysiology of hypoxic conditions (6-9). In 2010 the present study designer found a positive correlation between IAH and increased levels of serum adenosine and IL-10 concentrations (10). Based on this pilot study the authors conducted another work comparing the standard conservative management versus standard conservative medical treatment combined with theophylline (adenosine receptor antagonist) treatment (11). In the theophylline group the mean IAP and the adenosine levels significantly decreased (11).

Treatment of ACS is nearly always surgical decompression. Within the frame of prevention or in selected cases, ACS responds well to conservative methods and non-surgical solutions may also be possible. Success is greatly influenced by the etiology of the given case and by the general condition of the patient, but in the future, medical management may play an increasingly important role in the prevention and management of intra-abdominal hypertension (12-13).

RATIONALE FOR THE STUDY

Medical management of critically ill patients with raised IAP should be instigated early to prevent further organ dysfunction and to avoid progression to ACS (12, 13). Many treatment options are available and are often part of routine daily management (12).

The strongly significant correlation between the IAP and the serum level of adenosine provides new data not just for the resolution of the pathophysiology of the ACS, but indicates a novel therapeutic possibility, as well (10, 12, 14).

Therapeutic use of theophylline as competitive adenosine antagonist in conditions of increased intra-abdominal pressure could be recommended due to its proved adenosine level and IAP reducing effects, as well as its positive effects exerted on the physiological parameters (circulation, respiration) (11, 12, 14-16).

Further studies are required to demonstrate the theophylline effects exerted on the splanchnic circulation and its protective function exerted on these organs (12, 15, 16). Verification of these observations requires future multicentre clinical studies (12, 15, 16).

REFERENCES

1. Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., De Waele, J., et al.: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intens Care Med*, 2013, 39 (7), 1190-1206.
2. Malbrain, M. L. N. G., Cheatham, M. L., Kirkpatrick, A., et al.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intens Care Med*, 2006, 32, 1722-1732.
3. Cheatham, M. L., Malbrain, M. L. N. G., Kirkpatrick, A., et al.: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intens Care Med*, 2007, 33, 951-962.
4. Sipka, S., Kovács, I., Szántó, S., et al.: Adenosine inhibits the release of interleukine-1 β in activated human peripheral mononuclear cells. *Cytokine*, 2005, 31, 258-263.
5. Sipka, S., Seres, T., Dinya, Z., et al.: Tumour necrosis factor- α and adenosine in endotoxin shock-related cardiovascular symptoms. *Mediat Inflamm*, 1995, 4, 454-455.
6. Lautt, W. W., Legare, D. J.: The use of 8-phenyltheophylline as a competitive antagonist of adenosine and an inhibitor of the intrinsic regulatory mechanism of the hepatic artery. *Can J Physiol Pharmacol*, 1985, 63 (6): 717-722.
7. Ezzat, W. R., Latt, W. W.: Hepatic arterial pressure-flow autoregulation is adenosine mediated. *Am J Physiol*, 1987, 252 (4 Pt 2): H836-845.
8. Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al.: Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1997, 95, 1363-1365.
9. Latt, W. W.: *Hepatic Circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.
10. Bodnár, Zs., Keresztes, T., Kovács, I., et al.: Increased serum adenosine and interleukin 10 levels as new laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. *Langenbeck Arch Surg*, 2010, 395, 969-972.
11. Bodnár, Zs., Szentkereszty, Z., Hajdu, Z., et al.: Beneficial effects of theophylline infusions in surgical patients with intra-abdominal hypertension. *Langenbeck Arch Surg*, 2011, 396, 793-800.
12. De Keulenaer, B., Regli, A., De Iaet, I., et al.: What's new in medical management strategies for raised intra-abdominal pressure: evacuating intra-abdominal contents, improving abdominal wall compliance, pharmacotherapy, and continuous negative extra-abdominal pressure. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 2015, 47(1), 54-62.
13. Cheatham, M. L.: Nonoperative management of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *World J Surg*, 2009, 33, 1116-1122.
14. Sánchez-Miralles, A., Castellanos, G., Badenes, R., et al.: Síndrome compartimental abdominal y síndrome de distrés intestinal agudo. *Med Intensiva*, 2013, 37 (2), 99-109.
15. Parker, M.R.J., Willatts, S.M.: A pilot study to investigate the effects of an infusion of aminophylline on renal function following major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2001, 56, 670-689.
16. Ix, J.H., McCulloch, C.E., Chertow, G.M.: Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19, 2747-2753.