

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Különböző anesztetikumok szisztémás és agyi keringésre, agyi autoregulációra és szén-dioxid reaktivitásra kifejtett hatásainak vizsgálata

Dr. Juhász Marianna Beáta

Témavezető: Dr. Molnár Csilla, PhD



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2021

**KÜLÖNBÖZŐ ANESZTETIKUMOK SZISZTÉMÁS ÉS AGYI KERINGÉSRE, AGYI
AUTOREGULÁCIÓRA ÉS
SZÉN-DIOXID REAKTIVITÁSRA KIFEJTETT HATÁSAINAK VIZSGÁLATA**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Juhász Marianna Beáta

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Dr. Molnár Csilla, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Székely Andrea, az MTA doktora
Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja (online formában): 2021. december 9. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Valikovics Attila, PhD
Dr. Drimba László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Székely Andrea, az MTA doktora
Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora
Dr. Valikovics Attila, PhD
Dr. Drimba László, PhD

Az értekezés védésének időpontja (online formában): 2021. december 9. 13:00 óra

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben részt kíván venni, úgy jelezze a juhasz.marianna@med.unideb.hu e-mail címre küldött üzenetben a vitát megelőző munkanap (2021.12.08.) 16 óráig. A határidő lejártát követően technikai okok miatt már nincs lehetőség a védéshez kapcsolódni.

BEVEZETÉS

Az általános anesztézia indukciójára és fenntartására különböző anesztetikumok állnak rendelkezésünkre attól függően, hogy teljesen inhalációs, kombinált balanszírozott vagy teljes intravénás anesztéziát tervezünk. Minden anesztetikum hatással van a teljes szervezet működésére, főleg a keringésre gyakorolnak hatást, módosítva a különböző szervek perfúzióját. Neuroanesztéziailag szempontból az agyi keringés megváltozásának kiemelt jelentősége van.

Az agyi véráramlást alapvetően három tényező határozza meg: az artériás vérnyomás, a cerebrovaszkuláris rezisztencia és az intrakraniális nyomás. E tényezők egymással szoros kölcsönhatásban állnak és dominánsan az agy más-más érterületein (artériák, arteriolák, kapillárisok, vénák) fejtik ki a hatásukat. Mindhárom tényezőt megváltoztathatnak bizonyos patológiás állapotok (ritmuszavar, szepszis, intrakraniális hipertenzió), és bizonyos, az agy ereit is érintő krónikus betegségek (pl. hipertónia, diabetes mellitus), illetve terápiás beavatkozással, gyógyszerekkel mi is módosíthatjuk.

Az agyi keringést negatív irányba módosító hatásokat az agy autoregulációja és vazomotoros reakciója ellensúlyozza, biztosítva, hogy az agy véráramlása kedvezőtlen körülmények között is egyenletes maradjon. Az artériás vérnyomást a perctérfogaton, a szívfrekvencián és a perifériás vaszkuláris rezisztencián túl a test perifériás artériás érrendszerének a rugalmassága is meghatározza. A perifériás artériák rugalmatlansága, merevségük fokozódása nem azonos a perifériás vaszkuláris rezisztencia emelkedésével. A rugalmas perifériás artériák támogatják az agy egyenletes véráramlását. A különböző gyógyszereknek artériás merevséget, stiffnest módosító hatásuk lehet, így az anesztetikumoknak is. Az idegsebészeti műtétek általános anesztéziájához választott anesztetikum akkor közelíti meg az ideális anesztetikumot, ha az agyi autoregulációt és vazomotoros reakciót nem rontja, illetve a perifériás erek rugalmasságát nem csökkenti. Az anesztetikumok cerebrális keringésre kifejtett és azzal egyidejűleg az artériás stiffnest módosító hatását eddig még nem vizsgálták.

Az agy perfúziójának szabályozása

Az agyi véráramlás szabályozását egy rendkívül összetett rendszer biztosítja, melynek elemei egymásra kölcsönös hatással vannak, ugyanakkor számos egyéb tényező is befolyásolja, pl.:

bizonyos értágító hatással bíró ágensek (szén-dioxid, dinitrogén-oxid), gyógyszerek (acetazolamid, papaverin, vérnyomáscsökkentők), stb.

Az agyi vérátáramlás legfontosabb elemei:

1. Metabolikus szabályozás: egyensúlyt biztosít az agyi anyagcsere (igény) valamint az oxigén és glükóz szállítást biztosító agyi véráramlás (kínálat) között. Hatása főként a cerebrális arteriolák szintjén valósul meg.
2. Miogén szabályozás: a cerebrális vaszkuláris simaizmok a transzmurális nyomás változására adott válaszként az erek konstriktációját vagy dilatációját eredményezi. Az agyi arteriolák átmérője szűkül, ha a vérnyomás emelkedik, és tágul, ha a vérnyomás lecsökken, vagyis a cerebrális vaszkuláris rezisztencia (CVR) változtatásával fenntart egy egyenletes cerebrális véráramlást (CBF) (Bayliss-effektus).
3. Neurogén szabályozás: a cerebrális erek kiterjedt beidegzéssel rendelkeznek, ami az agytörzsi vazomotor központok és az agyi rezisztenciaereket és kapillárisokat behálózó szimpatikus idegrostok közötti interakció útján valósul meg. Az agytörzsi vazomotor centrum elsősorban az agy globális vérátáramlásra hat. Az agytörzs biztosítja agyi hipoxiában az artéria carotis internán átfolyó vér mennyiségének jelentős megemelkedését, illetve a perifériás nagyartériák területén a perfúzió csökkenését, vagyis a test véreloszlásának a megváltoztatását. A neurális aktivitás regionális agyi vérátáramlás változást okoz az agyszövet O_2 és glükózfogyasztásával, azaz a metabolikus igényével arányosan. Ez a neurovascularis coupling, ami az agyi arteriolák és kapillárisok, valamint a környezetükben lévő idegsejtek axonjai, kollaterális rostjai közötti interakció jellemző. Bizonyos betegségekben, pl.: hipertonia, ischemias stroke, a neurovaszkuláris coupling károsodik.
4. Endotéliális szabályozás: A paraszimpatikus rostok által az excitatorikus glutaminerg impulzusok hatására felszabadított nitrogén-monoxid (NO) vaszkuláris simaizom dilatációt okoz. Az endotéliális szabályozás részei még a

neuronok, asztrociták termelte ATP, prosztaglandinok, a GABAerg interneuronok által termelt vazóaktív anyagok, az asztrociták által felszabadított perivaszkuláris kálium és kalcium ionok is, ezek szintén modulálják az értónust. Az idegsejt aktivitásra az endothelium is továbbít vazóaktív anyagokat az aktív kérgi területen. Ez a kölcsönhatás biztosítja, hogy a cerebrális vérátáramlás módosulása térben és időben korreláljon az idegsejtek aktivitásával.

A cerebrális vazoreaktivitás

Az artériás szén-dioxid (PaCO_2) emelkedése fokozza az agyi vérátáramlást azáltal, hogy mind a rugalmas arteriolákat, mind a nagy átmérőjű agyi ereket tágítja, ezzel szemben az alacsony PaCO_2 szint cerebrális vazokonstriktiót okoz. A feltételezett mechanizmus az, hogy a diffundáló CO_2 pH változást okoz az extracelluláris térben és a vaszkuláris simaizomsejtekben. Minden 1 Hgmm-es PaCO_2 változás 1-6 %-os CBF változással jár. A CO_2 változásra adott cerebrális vaszkuláris válasz rövid időn belül, 2 percen belül lép fel. A PaCO_2 akut változása hatással van az autoregulációra is. Intakt autoreguláció esetén, amennyiben a PaCO_2 nem haladja meg a 40 Hgmm-t, az agy vérátáramlása állandó. Súlyos hiperkapniában viszont, 60 Hgmm PaCO_2 fölött, a vazokonstriktió nem tud érvényesülni, mivel az autoreguláció felső tartományában az agyi erek már maximálisan dilatáltak.

Hipokapnia okozta agyi artériás vazokonstriktió az autoreguláció MAP tartományát mindkét irányba szélesíti. A CO_2 változásra adott reakciót az aktuális vérnyomás is befolyásolja. Hipotenzio mellett, a PaCO_2 szint emelkedése már csak minimális értágulatot képes kiváltani.

A cerebrális autoreguláció

Az agyi autoreguláció lényege, hogy az agyi vérátáramlás relatíve konstans marad egy széles cerebrális perfúziós nyomás (CPP) és artériás középnyomás (MAP) tartományban. Az autoreguláció tartományán kívül a szabályozó mechanizmus kimerül, cerebrális hipo- vagy hiperperfúziót okozva. A cerebrális autoregulációval kapcsolatos első közleményt

Lassen publikálta 1959-ben. Az általa vizsgált egyének különböző MAP értéken rögzített CBF értékeit ábrázolta, ennek eredményeként született meg az agyi véráramlás trifázisos görbéje, mely szerint az 50-150 Hgmm artériás középnyomás között az agyi véráramlás egyenletes és egy plató értéket mutat. Ez a klasszikus cerebrális autoregulációs görbe, ami tulajdonképpen egy inter-individuális statikus görbe, mivel egy steady-state állapotban rögzíti a CBF és a MAP értékek kapcsolatát anélkül, hogy figyelembe venné a két érték időben történő változását.

Statikus cerebrális autoreguláció

A statikus autoreguláció az agy vaszkuláris rezisztenciájának az artériás középnyomás változásaira adott „lassú válaszát” tükrözi. Fontos kiemelni, hogy a statikus módszer egy bizonyos egyensúlyi állapotban értékeli a CBF és a MAP közötti viszonyt anélkül, hogy tekintettel lenne a két paraméter időbeli változására. A statikus cerebrális autoregulációs görbéket elemezve a tanulmányok azt mutatták, hogy a szisztémás vérnyomás emelkedése hatékony cerebrális autoreguláció mellett az agyi érrendszeri rezisztencia fokozódásával társul, míg a MAP csökkenése mellett az agyi érellenállás csökkenése észlelhető. Súlyos MAP csökkenés esetén azonban már a vazodilatáció sem elegendő a megfelelő CBF fenntartásához.

A rögzített CBF és MAP értékekkel kalkulálva meghatározható az agy vaszkuláris rezisztenciája (CVR):

$$\text{CVR} = \text{MAP}/\text{CBF}$$

A vaszkuláris rezisztenciából számítható a statikus autoreguláció mértékét jellemző index (sARI). A sARI értékét a CVR százalékos változásának és az MAP százalékos változásának a hányadosa adja:

$$\text{sARI} = \% \Delta \text{CVR} / \% \text{MAP}$$

Az áramlási sebesség állandó, ha a CVR százalékos változása megegyezik a százalékos MAP változással. Ebből következik, ha a sARI értéke 1, az a tökéletes autoregulációt

jelzi, ha azonban a sARI értéke nulla, az teljes autoregulációs zavart jelent. Kóros autoregulációnak értékeljük, ha a sARI értéke kisebb, mint 0.4.

Amennyiben lehetőségünk van az intrakraniális nyomás (ICP) mérésére, az agyi perfúziós nyomás helyettesítheti az MAP értéket:

$$CPP = MAP - ICP$$

$$CVR = CPP / CBF$$

$$sARI = \% \Delta CVR / \% \Delta CPP$$

A dinamikus cerebrális autoreguláció

A dinamikus autoreguláció mérését először Aaslid végezte 1989-ben a comb- mandzsetta módszert (leg-cuff method) alkalmazva. Módszerével a MAP változására néhány másodpercen belül fellépő CBF változás sebességét tudta vizsgálni, szemben a statikus autoregulációval, ami csak a percek-órák alatt kialakuló választ képes rögzíteni. Eljárásának lényege, hogy az egyik vagy mindkét combra felhelyezett nagyméretű vérnyomásmérő mandzsettákat felfújják a szisztolés vérnyomásértéket 50 Hgmm-rel meghaladó értékre. Három perc várakozás után a mandzsettákat hirtelen leeresztik, minek hatására az artériás középnyomás kb. 20 Hgmm-rel csökken egy rövid, átlagosan 6-7 sec időtartamra. Egy validált algoritmus használatával a vérnyomáscsökkenésre adott áramlási sebesség görbe sorozat segítségével meghatározható a dinamikus agyi autoregulációs ráta (dRoR). A dRoR leírja az agyi áramlási sebesség helyreállításának sebességét (%/s) az artériás középnyomás csökkenéssel összefüggésben, vagyis a CVR helyreállításának a meredekségét. A normál dRoR értéke 20 %/s.

A szisztémás keringés és az artériás stiffness

A MAP értékét a szív és az érrendszer állapotát jellemző fő tényezők befolyásolják: a verőtér fogat (SV), a szívfrekvencia (HR) és szisztémás vaszkuláris rezisztencia (SVR). A MAP értéke relatíve változatlan az erek lefutása mentén az aortától a perifériás artériákig:

$$\text{MAP} = \text{SV} \times \text{HR} \times \text{SVR}$$

Ugyanazt a MAP értéket eltérő szisztolés és diasztolés értékek is eredményezhetik. A vérnyomás jellemzésére nem elegendő kizárólag az állandó komponens, a MAP ismerete, a pulzatis komponens is figyelembe kell venni. A pulzatis komponens a pulzusnyomás (PP) ami a vérnyomásérték MAP körüli fluktuációja, és tükrözi a nagyartériák tágulékonyágát.

Az artériák tágulékonyága egyénekenként eltérő, így lehetséges, hogy két egyforma artéria brachialis felett mért vérnyomás értéket mutató személynek az aortában mért vérnyomás értékei között jelentős különbséget találunk. Ennek hátterében az artériák eltérő merevsége, artériás stiffness (AS) áll. Az artériás stiffness egy gyűjtőfogalom, mely magába foglalja az artériás rendszer nyújthatóságát, compliance-ét, és elasztikus tényezőjét. A szisztémás AS átfogó képet ad az teljes artériás rendszer puffer képességéről, tükrözi a perifériás nagyartériák ellenállását a kamrai ejekció pulzatis hatásával szemben.

Az artériás stiffness ismerete azért is fontos, mivel a szisztémás vaszkuláris rezisztencia vizsgálata önmagában nem tükrözi hiánytalanul a szisztémás hemodinamika változását. Ha az SVR emelkedik, az emelkedést jelent a szisztolés, diasztolés és a MAP értékében is, míg emelkedett AS a változatlan MAP mellett a diasztolés érték csökkenésével és a szisztolés érték emelkedésével társul. Az AS fokozódás az aorta csökkent puffer kapacitását jelenti a verőterfoggattal szemben. Ha az aorta fala rugalmas, a szisztole alatt a bal kamra által generált nyomási energiának kevesebb, mint 40%-a továbbítódik a periféria irányába, a maradék nyomási energia az aorta falában raktározódik, ami a diasztole alatt mozgásban tartja a keringő vért az aortabillentyű becsapódását követően is.

Az aorta és a nagyartériák rugalmas felépítésükkel tompítják a bal kamra által továbbított vér okozta nyomásingadozás káros hatását a szervek mikrocirkulációjára. Bizonyos hatásokra módosulhat az erek rugalmassága pl.: stressz, gyógyszerek, így az anesztetikumok is képesek a dinamikus artériás stiffness komponensét módosítani. Amennyiben az anesztézia alatt a narkotikum az artériák merevségét fokozza, maga után vonhatja a szervek mikrocirkulációjának romlását, megváltoztathatja az agy keringését is.

Az applanációs tonometria elve

Az applanációs tonometria a "gold standard" és a leggyakrabban alkalmazott módszer az artériás stiffness meghatározására. Lényege, hogy a tonométer vizsgálófejével noninvazívan

rögzített carotis vagy radialis artériás nyomáshullám és a brachialis artéria felett mért nem invazív vérnyomás alapján egy transzfer funkciót végző számítógépes program meghatározza az aorta nyomáshullámot, az aorta ascendensben uralkodó nyomásértékeket, vagyis a centrális nyomást.

Az aorta nyomáshullám formája tükrözi legpontosabban a szisztémás AS mértékét. Ez a hullám az aortában előreterjedő és a periféria irányából visszaverődő hullámok szuperponálásából tevődik össze. A hullám formájából kalkulálni lehet az augmentációs nyomást, ami lényegében a visszaverődő hullám okozta nyomásemelkedés, amivel megemeli az előreterjedő hullám magasságát. A pulzusnyomást a szisztolés és a diasztolés értékek különbsége adja.

A szisztémás artériás stiffnest számszerűen az augmentációs index (AIx) fejezi ki, ami az augmentációs nyomás és a pulzusnyomás hányadosa. Minél merevebbek a perifériás artériák, annál hamarabb érkeznek vissza a proximális aorta szakaszba a reflektált hullámok, annál nagyobb értéket mutat a mért centrális augmentációs index.

Vizsgálatunkhoz a SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) eszközt alkalmaztuk. Minden esetben a bal arteria radialis nyomásgörbéjét rögzítettük.

A transzkranialis Doppler elve

Az ultrahang működési elve a Doppler- effektuson alapszik. Az emittált és a visszaverődő hullámok frekvencia különbsége egyenesen arányos a mozgó vörösvértestek sebességével, a véráramlás sebességével. A vizsgáló ultrahang nyaláb képes áthatolni a koponyacsonton, ahol az a legvékonyabb. Gyakori vizsgálati pont a temporalis régióban a transztemporalis akusztikus csontablak. Ebből a pontból látótérbe hozható a Willis-kört alkotó cerebrális nagyerek szakaszai: a. carotis interna, a. cerebri anterior, a. cerebri media, a. cerebri posterior. Az agyi autoregulációt az agyi vérátáramlás (CBF) változása jellemzi, azonban TCD- vel nem lehet közvetlenül meghatározni a CBF-t. A mért agyi vérátáramlás sebesség (CBFV) értéke viszont arányos a CBF-val, de csak abban az esetben, ha a vizsgált ér átmérője konstans a vizsgálat ideje alatt. A CBFV fordítottan arányos az ér keresztmetszetével. A cerebrális arteriolák reakcióját, konstriktóját a cerebri mediában mérhető pulzatilitási index (PI) és rezisztencia index (RI) emelkedett értéke és a cerebrális véráramlás csökkenése igazolja. Vizsgálatunk során a Rimed Digilite (Rimed Ltd., Israel) ultrahanggépet használtuk. A temporális csontablakon át mértük az arteria cerebri media véráramlási sebességét.

A vizsgálatainkban használt anesztetikumok jellemzői

Inhalációs anesztetikum, a szevofluran

A szevofluran a GABA receptor pozitív allosterikus módosítása és a központi idegrendszerben az excitatorikus glutamát transzmisszió csökkentése révén fejti ki a hatását.

A MAC értékének emelésével egyre nagyobb mértékben csökkenti a $CMRO_2$ -t. Kevésbé potens agyi vazodilatátor, mint a többi inhalációs anesztetikum, a javasolt terápiás adagban nem változtatja meg a CBF-t. A cerebrospinalis folyadék termelésére és resorpciójára nincs hatással.

Ez a „gyenge” agyi értágító hatás magyarázhatja, hogy a cerebrális ereknek megmarad a perfúziós nyomás változására adott reakciójuk. A kisebb mértékű intrinzik értágulat miatt bizonyítottan 1,5 MAC szevofluran narkózis mellett sem emelkedik meg szignifikánsan az intrakraniális nyomás, emiatt használata előnyös az idegsebészeti anesztéziában.

Egészséges egyéneknél alacsony MAC koncentrációval adagolt szevofluránnak nincs hatása az agyi autoregulációra, magasabb dózis mellett viszont vazodilatáció, luxusperfúzió rontja az autoregulációt.

2 MAC szevofluran narkózis hatására az autoregulációs görbe platója megrövidül, a hipotenzióra adott autoregulációs válasz romlik, ugyanakkor a betegek életkora nem befolyásolja az autoreguláció alsó és felső határát.

Az inhalációs anesztetikumok közül a szevofluránnak van a legkisebb mértékű hemodinamikai és vaszkuláris paraméterekre kifejtett hatása és a legkevésbé csökkenti a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, a dózis emelésével a vérnyomást csökkentő hatása fokozódik. Az altatás megszakításával a rövid idő alatt rendeződik a betegek vérnyomása.

1,5 MAC szevofluran mellett a preload megtartott, de az afterload csökken, ami a szív kontraktilitásának romlását jelenti. A bal kamrai stroke munka index (LVSWI) és a stroke volumen index (SVI) szignifikánsan kevésbé csökken az equivalentis dózisban adott enfluran hatásához képest.

A szevofluran a szinusz-csomó aktivitására nincs hatással, de az EKG-n a QT szakaszt megnyújthatja. A katekolaminok proarritmiás hatását nem fokozza.

Intravénás anesztetikum, a propofol

A propofol vénás anesztetikum, hatását közvetlenül a GABA receptoron fejti ki. Csökkenti az agy oxigén felhasználását, a $CMRO_2$ -t és ezáltal a CBF-t is. A cerebrális metabolizmus-áramlás reakció intakt a propofol hatás mellett.

Az alacsony dózisú propofollal fennartott narkózis okozta MAP csökkenés hatására, a cerebrovaszkuláris dinamikus autoreguláció nem tért el a fiziológiás választól.

Sem alacsony, sem magas dózisban adott propofol mellett a MAP változtatásával nem változik az a. cerebri mediában mért áramlási sebesség, vagyis a statikus autoreguláció változatlan marad. Még az igen nagy dózisban (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$) adagolt propofol sem befolyásolja a cerebrális autoregulációt.

A propofol anesztézia során gyakori a szisztémás hipotenzió. Hátterében a nitrogén-monoxid felszabadító, protein kináz C enzim aktiváló és kalcium csatorna blokkoló hatása áll, mely révén a perctérfogat és az artériás vérnyomás együttes csökkenését okozza. A kardiovaszkuláris depresszív hatása a csökkent perifériás rezisztencia, a csökkent inotrópia és a hipotenzióra adott csökkent baroreceptor válaszként fellépő bradikardia formájában nyilvánul meg.

A propofol adagolása a teljes intravénás anesztézia során perfúzorral történik.

Teljes intravénás anesztézia, cél- kontrollált infúzió

Teljes intravénás anesztézia (TIVA) alatt a beteg lélegeztetése oxigén és levegő keverékkel történik, a beteg kizárólag vénásan kapja a narkózis fenntartásához szükséges anesztetikumokat.

Az intravénás anesztetikumok farmakológiai tulajdonságainak ismerete alapján bizonyos matematikai modellek megalkotásával klinikai körülmények között egy programozható pumpával adagolhatunk vénás anesztetikumokat. Úgy kormányozhatjuk az anesztetikum infúziójának sebességét, hogy egy általunk meghatározott célkoncentráció alakuljon ki a beteg szervezetében. Ezt az adagolási módot nevezzük target-controlled infusion (TCI) technikának. A propofol TCI adagolása két modell szerint lehetséges felnőttekben, a Marsh és a Schnider-modell szerint. A Schnider- modell előnye, hogy az infúzió adagolása egy hatásterületen mért cél koncentráció (effect site) szerint történik. A propofol dózisének titrálásához a modell figyelembe veszi a beteg korát, testtömegét, magasságát, zsírtmentes testtömegét, ezzel

elkerülve az alul-, ill. túldozírozást. A célérték eléréséhez a plazmakoncentrációt úgy manipulálja, hogy az effect site koncentráció a lehető leghamarabb kialakuljon.

CÉLKITŰZÉSEK

Tanulmányaink célja, hogy meghatározzuk a klinikai gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott anesztetikumok, a propofol és a szevoflurán, szisztémás és cerebrális keringésre kifejtett hatását narkózis indukciót követően normokapnia, és a narkózis alatt meghatározott, csökkenő artériás szén-dioxid értékeken.

Első vizsgálatunkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Milyen hatással van az anesztézia indukciója alatt alkalmazott szevofluránnak a szisztémás hemodinamikai értékekre és ezzel egyidejűleg az agyi vérátáramlásra?
- A kialakuló egyensúlyi állapotban normokapnia mellett 1 MAC szevofluran megváltoztatja-e a cerebrális autoregulációt?
- 1 MAC szevofluránnak milyen hatása van a különböző mértékű, indukált hipokapnia mellett a szisztémás és cerebrális keringésre?

Második tanulmányunkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

- Meghatározott, 4 µg/ml effect site koncentrációval adagolt propofollal történő anesztézia milyen hatással bír a szisztémás és a cerebrális keringésre, a két hatás között lehet-e összefüggés?
- A propofol anesztézia egyensúlyi állapotában normokapnia esetén, 40 Hgmm kilégzésvégi szén-dioxid (EtCO₂) mellett megtartott-e az agyi autoreguláció?
- Van-e hatása a propofol anesztézia alatt indukált hipokapniának a cerebrális és a szisztémás hemodinamikai paraméterekre?

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A szevofluran hatása a szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivitásra

A vizsgálatunkba összesen 30 beteget vontunk be, akik a vizsgálatunkhoz írásos beleegyezésüket adták. Életkoruk 18-60 év volt, ASA I-II besorolást kaptak, és akiknél hernia inguinalis vagy varix miatt elektív műtétet terveztek. Kizáró tényezőként jelöltük meg a súlyos kardiovaszkuláris betegséget, súlyos karotisz szűkületet, cerebrovaszkuláris betegséget, dohányzást, diabetes mellitust, vesebetegséget, hiperlipidemiát, bal- kamra hipertrófiát és a súlyosan csökkent légzésfunkciós értékeket, mint FEV1 <70% és FEV1/FVC ≤70% a jósolt értékhez képest. Vizsgálatunk az Etikai Bizottság engedélye (DEOEC RKEB/IKEB 3584–2012) és a <http://www.clinicaltrials.gov> oldalon az NCT02054143 azonosítóval történt regisztrációt követően történt.

Study protokoll

A preoperatív méréseket fél órával a műtét előtt végeztük, miközben a beteg nyugodt és csöndes környezetben a hátán feküdt. Ezt követően a betegek premedikációként 7,5 mg-os midazolam tablettát kaptak. Az anesztézia indukciója 2 mg/kg propofollal, 2 µg/kg fentanylal történt, majd az intubáláshoz 0,6 mg/kg rocuroniumot adtunk. A narkózis alatt ismételtük a fentanylt és a rocuroniumot, ha szükséges volt. Az anesztézia fenntartása 40 % oxigén mellett adott 1 MAC szevofluránnal történt. Az alvásmélységet folyamatosan monitoroztuk, a Bispectral Index (BIS) értékét 40 és 60 közötti értéken tartottuk (Covidien, Dublin, Ireland). A neuromuscularis blokk monitorozására acceleromyográfot használtunk (TOF Watch SX, NV Organon, Oss, the Netherlands). A narkózis alatt standard monitorozást végeztünk, mely magába foglalta az öt elvezetéses EKG-t, a noninvazív vérnyomás mérést, a pulzoximetriát, a timpanikus membránon mért maghőmérséklet mérést. A normotermiát légbefúvásos melegítő takaróval biztosítottuk (Bair Hugger 750, 3 M, Eden Prairie, MN, USA).

A narkózis alatt a betegeinket térfogat vezérelt módban lélegeztettük, 5 vízcml PEEP és 2 L/perc friss gázáramlás mellett. A légzési térfogatot 6-8 ml/kg értékkel számítottuk az ideális testtömeg alapján. Az anesztézia indukciója és az intubáció után 20 percet vártunk, hogy az alkalmazott anesztetikumok hatása egy egyensúlyi állapotot érjen el, és a légzési frekvenciát úgy állítottuk be, hogy a kilégzésvégi szén-dioxid (EtCO₂) 40 Hgmm legyen (Dräger Primus, Dräger Lübeck, Germany).

Elérve az EtCO₂ 40 Hgmm-es értéket 5 percet vártunk a szén-dioxid szint stabilizálódása céljából azért, hogy biztosan 40 Hgmm EtCO₂-szinten történjen az adatok rögzítése. Ekkor

ismét méréseket végeztünk a SphygmoCorral és a transzkranialis Dopplerrel, valamint rögzítettük a lélegeztetés és a narkózis paramétereit is.

A második fázisban addig emeltük a percventillációt, míg az EtCO₂ elérte a 35 Hgmm értéket, majd 5 perc múlva, amikor az új állapot stabilizálódott, valamennyi mérést megismételtük.

A percventilláció további emelésével 30 Hgmm-re tovább csökkentettük az EtCO₂- szintet, 5 perc stabilizálódást követően megtörtént az utolsó mérések és adatrögzítések.

Minden méréskor rögzítettük az artériás oxigén szaturációt (SpO₂), a Bispectral Index értékeket (BIS), szívfrekvenciát, a perifériás erekben, valamint az aortában mért szisztolés és diasztolés vérnyomást, aorta pulzus nyomást, aorta augmentációs nyomást, augmentációs indexet, Alx@HR-t, ejekciós időtartamot, operációs indexet, az arteria cerebri mediában mért szisztolés, diasztolés és átlag véráramlási sebességet, valamint a pulzatilitási indexet. A teljes tanulmányunk és annak értelmezése követte a CONSORT irányelveket.

A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivitásra

Vizsgálatunkba írásbeli beleegyezésüket követően összesen 30 beteget vontunk be. A betegek az aneszteziológiai ambulancián ASA I-II besorolást kaptak, életkoruk 18-60 év között volt, elektív műtetre kerültek hernia inguinalis, emlődaganat vagy alsó végtagi varicositas miatt. Kizáró tényezőként jelöltük meg a súlyos kardiovaszkuláris betegséget, súlyos arteria karotis szűkületet, cerebrovaszkuláris betegséget, dohányzást, diabetes mellitust, vesebetegséget, hiperlipidemiát, balkamra hipertrofiát. Vizsgálatunk az Etikai Bizottság engedélye (DEOEC RKEB/IKEB 4100–2014), és a nemzetközi adatbázisban történő regisztrációt (<http://www.clinicaltrials.gov> NCT02203097) követően történt.

Study protokoll

A betegek a műtét előtt 60 perccel 500 ml krisztalloid infúziót, és 100 mg diclofenac tablettát kaptak.

Az első mérés az anesztézia indukciója előtt 30 perccel történt.

Indukcióhoz 2 ug/kg bólus Sufentanylt adtunk, majd target controlled infusion (TCI) módszerrel, a Schnider- modell szerint 4 µg/ml effect site koncentrációval elindítottuk a propofol perfúziót (Alaris Asena PK® Cardinal Health, Alaris Products, Basingstoke, UK). Az intubációhoz rocuroniumot adtunk 0,6 mg/ kg bólusban. Intubálást követően a beteg

kontrollált lélegeztetési paramétereit úgy állítottuk be az altatógépen (Dräger Primus, Dräger Lübeck, Germany), hogy az EtCO₂ 40 Hgmm-en stabilizálódjon, amihez 40 % FiO₂, 6-8 ml/kg légzési térfogat, 5 vízcm PEEP és 2 l/perc gázáramlás mellett a légzési frekvenciát változtattuk. A légzési térfogat meghatározásához az ideális testtömeget használtuk.

Húsz perc elteltével méréseket végeztünk az applanációs tonometerrel és a transzkranialis Dopplerrel. Ezt követően addig emeltük a percventillációt, míg az EtCO₂ értéke el nem érte a 35 Hgmm értéket, majd 5 perc múlva, az állapot stabilizálódása után, valamennyi mérést megismételtük.

Az utolsó méréseket a percventilláció további fokozása, majd 5 perces EtCO₂ 30 Hgmm-es szinten való stabilizálódása után végeztük el.

A neuromuszkuláris blokk mélységét acceleromyograffal (TOF Watch SX, NV Organon, Oss, the Netherlands), a szedáció mélységét Bispectral Index (BIS) használatával kontrolláltuk.

Minden méréskor rögzítettük az artériás oxigén szaturációt (SpO₂), a Bispectral Index értékeket (BIS), szívfrekvenciát, a perifériás erekben, valamint az aortában mért szisztolés és diasztolés vérnyomást, aorta pulzus nyomást, augmentációs nyomást, augmentációs indexet, Alx@HR-t, ejekciós időtartamot és operációs indexet, az arteria cerebri mediában mért szisztolés, diasztolés és átlag véráramlási sebességet, valamint a pulzatilitási indexet. A teljes tanulmányunk és annak értelmezése követi a CONSORT irányelveket.

Statisztikai módszerek

Első vizsgálatunknál a tanulmány előtt power analízist végeztünk, hogy megállapítsuk a vizsgálathoz szükséges esetszámot. Feltételezésünk szerint a szevofluran nincs hatással a cerebrális CO₂ reaktivitásra 1 MAC koncentrációval adagolva (elsődleges végpont). Korábbi eredményeinket is tekintetbe vettük, miszerint nem altatott betegeknél egy perces hiperventiláció a PaCO₂ szintjét 7 Hgmm-rel csökkentette, melynek hatására az artéria cerebri média véráramlási sebessége 26,7 cm/s-al csökkent. Számításaink szerint 1 Hgmm PaCO₂ csökkenés 3,84 cm/s véráramlás sebesség csökkenést eredményezhet az artéria cerebri médiában. Mivel a protokollunk szerint a PaCO₂-t két lépésben csökkentettük összesen 10 Hgmm-rel, 38,4 cm/s (30 cm/s standard deviation) sebesség-változással számoltunk power 0,9 és alfa 0,01 mellett. Számításaink szerint hipotézisünk teszteléséhez 12 beteget szükséges bevonnunk. Mivel mindkét mérési módszer erősen vizsgáló függő, az egyértelműség kedvéért 30 beteget vontunk be. Az eloszlás normalitását a Shapiro–Wilk teszttel vizsgáltuk. Az eltéréseket ismétléses ANOVA (Repeated Measures Analysis of Variance) teszttel és

Bonferroni post hoc korrekcióval elemeztük. Statisztikai szignifikancia szintnek a $p < 0,05$ fogadtuk el. Az adatok átlag és medián értékeivel értékeltük eredményeinket. Statisztikai analízisre a MedCalc Statistical Software 18.2.1. verzióját (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) használtuk.

A második vizsgálatunk előtt végzett power analízis megegyezik az első vizsgálatnál használt számításokkal, a számított 12 beteg helyett 30 beteg bevonása mellett döntöttünk. Nullhipotézisünk szerint a propofol nem változtatja meg a cerebrális autoregulációt. Az adatok normál eloszlását Shapiro–Wilk teszttel ellenőriztük. A különbségek vizsgálatát ugyancsak egyszempontos ismétléses ANOVA teszttel végeztük Bonferroni post hoc korrekcióval. Szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. Spearman analízissel értékeltük az indukció alatti MAP és az artéria cerebri mediában mért sebesség (MCAV) értékek %-os változásainak összefüggését. Az adatokat átlag \pm SD értékekben dolgoztuk fel. Az adatokat MedCalc Statistical Software version 18.2.1. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) programmal dolgoztuk fel.

EREDMÉNYEK

A szevofluran hatása a szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivitásra

Demográfiai adatok

A vizsgálatba bevont 17 nő és 12 férfi átlag életkora 37 év volt (19-58). Hét beteg hernia inguinalis miatt volt operálva, 22 betegnél varicectomia történt. 1 beteget a TCD vizsgálatához alkalmatlan csontablaka miatt ki kellett zárni.

Lélegeztetési paraméterek és az anesztézia mélysége

A kívánt EtCO₂ érték (40, 35, 30 Hgmm) eléréséhez az anesztézia alatt folyamatosan változtattuk a percventillációt. Szignifikáns különbségeket mértünk EtCO₂ 40 Hgmm légzési térfogathoz képest EtCO₂ 35 Hgmm és EtCO₂ 30 Hgmm-en is. EtCO₂ 40 Hgmm légzési térfogat 516 ± 64 ml, EtCO₂ 35 Hgmm-en 550 ± 63 ml ^{***}, és EtCO₂ 30 Hgmm-en 570 ± 88 ml ^{***}

^{***}: szignifikáns különbség EtCO₂ 40 Hgmm-en mért értékhez képest, ^{***}: $p < 0.001$.

Szignifikáns különbségeket mértünk EtCO₂ 40 Hgmm légzésszámhoz képest EtCO₂ 35 Hgmm-en és EtCO₂ 30 Hgmm-en, szignifikáns eltérés volt EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest is EtCO₂ 40 Hgmm-en és EtCO₂ 30 Hgmm-en is. Légzésszám EtCO₂ 40 Hgmm: 9 ±2/perc^{†††} EtCO₂ 35 Hgmm: 12 ± 13/perc^{†††} EtCO₂ 30 Hgmm: 15 ± 3/perc^{†††, †††}

‡: szignifikáns eltérés EtCO₂ 40 Hgmm-hez képest, †: szignifikáns eltérés EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest^{†††}, †††: p<0.001.

A BIS értékek az eljárás alatt végig megfelelő anesztéziai mélységet jeleztek (EtCO₂ 40 Hgmm: 42 ±2, EtCO₂ 35 Hgmm: 42 ±1, EtCO₂ 30 Hgmm: 42 ±2, p=0.75).

Szisztémás hemodinamikai értékek

A szívfrekvencia és a szisztolés vérnyomás értékek nem változtak szignifikánsan. A preoperatív szívfrekvencia értéke 67 ±10 /perc, EtCO₂ 40 Hgmm-en 70 ±12/perc, EtCO₂ 35 Hgmm-en 67 ±11, EtCO₂ 30 Hgmm-en 69 ±12, p=0.38. A preoperatív szisztolés vérnyomás érték 109 ±29 Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 106 ±8 Hgmm, EtCO₂ 35 Hgmm-en 108 ±9 Hgmm, EtCO₂ 30 Hgmm-en 108 ±9 Hgmm p=0.46, átlag± SD.

A diasztolés vérnyomás értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a preoperatív értékhez képest. Preoperatív diasztolés vérnyomás érték 81 ±9 Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 65 ±10 Hgmm^{***}, EtCO₂ 35 Hgmm-en 67 ±10 Hgmm^{***}, EtCO₂ 30 Hgmm-en 66 ±11 Hgmm^{***}
*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest. ***: p<0.001, átlag± SD.

Applanációs tonometria mérési eredményei

Az artériás középnyomás szignifikánsan csökkent az anesztézia bevezetésekor, majd elért egy egyensúlyi állapotot és változatlan maradt a vizsgálat ideje alatt.

Preoperatív MAP értéke 91,667 (86,667 - 95,417) Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 78 (73,667-85,583) Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 80,667 (75,833-87,333) Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 80 (74,917-89,167) Hgmm*.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, p< 0.05, medián és CI értékek.

A perifériás pulzusnyomás és a SphygmoCor által kalkulált aorta pulzusnyomás, valamint az augmentációs nyomásból képzett augmentációs index érték szignifikánsan emelkedett az indukció után a preoperatív értékekhez képest, majd a későbbi mérések során nem változtak.

Preoperatív perifériás pulzusnyomás érték 35 (30-40) Hgmm EtCO₂ 40 Hgmm-en 40 (35-46,250) Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 41 (36-44,250) Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 39 (36,750-43) Hgmm*.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, $p < 0.05$, medián és CI értékek.

Preoperatív aorta pulzusnyomás értéke 24 (21,75-29,25) Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 28 (26-35) Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 30 (27,75-32,25) Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 29 (26,75-34) Hgmm*.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, $p < 0.05$, medián és CI értékek.

Preoperatív mért augmentációs index értéke 14 (1-20,25), EtCO₂ 40 Hgmm-en 18, (5-25)*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 15 (7-21,5)*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 16 (7,25-26)*.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, $p < 0,05$, medián és CI értékek.

Transzkranialis Doppler mérési eredményei

Az artéria cerebri médiában preoperatív mért átlagos véráramlási sebességhez képest az EtCO₂ 40 Hgmm érték mellett mért érték szignifikánsan nem különbözött. Az EtCO₂ 35 és 30 Hgmm alatt mért átlagos véráramlási sebesség értékek a preoperatív értékektől, az EtCO₂ 40 Hgmm-en mért értéktől, valamint egymáshoz képest is szignifikáns különbséget mutattak.

Az artéria cerebri médiában mért sebesség preoperatív értéke 60 (56-67) cm/sec^{†††}, EtCO₂ 40 Hgmm-en 57 (47,75-62) cm/sec^{†††}, EtCO₂ 35 Hgmm-en EtCO₂ 42,000 (36,000-49,250) cm/sec^{**†††}, 30 Hgmm-en 31 (27- 36) cm/sec^{***††† †††}.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, †: eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm-hez képest, ‡: eltérés az EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ††† $p < 0.001$, †††† $p < 0.001$ medián és CI értékek.

A pulzatilitási index értéke nem változott EtCO₂ 40 Hgmm-en a preoperatív értékhez képest, de a PaCO₂ szint csökkentéssel értéke szignifikánsan emelkedett.

A pulzatilitási index preoperatív értéke 0,84 (0,78-0,925) ^{†††}, EtCO₂ 40 Hgmm-en 0,76 (0,7-0,837) ^{†††}, EtCO₂ 35 Hgmm-en 0,92 (0,79-1,0)*^{†††}, EtCO₂ 30 Hgmm-en 1,08 (0,917-1,265) ^{***††† †††}.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, †: eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm-hez képest, ‡: eltérés az EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest, ††† $p < 0.001$, †††† $p < 0.001$, medián és CI értékek.

Megvizsgáltuk az artériás középnyomás és az artéria cerebri media véráramlási sebesség változásának százalékban megadott értéke közötti kapcsolatot. Ehhez az EtCO₂ 40 Hgmm-es értéke mellett mért és a preoperatíven mért adatokat vettük alapul. Szignifikáns lineáris kapcsolatot találtunk az értékek között, ami bizonyítja, hogy a cerebrális autoreguláció a szevofluránnal végzett indukció idején normokapnia mellett nem károsodik.

A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivitásra

Demográfiai eredmények

A vizsgálatba összesen 30 beteget vontunk be. Három beteget ki kellett zárunk a vizsgálatból, mert a temporális csontablakuk hiánya miatt nem tudtuk elvégezni a TCD vizsgálatokat. A bevont 15 nő és 12 férfi életkora 38±9 év volt. Átlagos magasságuk 171,8 ±10 cm, testtömegük 74.4 ± 20 kg, BMI 24,8±5 kg/m². Az adatok átlag ± SD formában vannak megadva. Nyolc betegnél varicectomia, 9 betegnél hernia inguinalis, 10 betegnél emlő műtét történt.

Lélegeztetési paraméterek

A légzési térfogat és a légzésszám is szignifikánsan változott az indukciót követő EtCO₂ 40 Hgmm egyensúlyi állapothoz képest EtCO₂ 35 Hgmm-en és EtCO₂ 30 Hgmm-en is.

Az EtCO₂ 40 Hgmm-en mért légzési térfogat 460 ±99 ml, EtCO₂ 35 Hgmm-en 530 ±124 ml*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 505 ±95 ml*.

*: szignifikáns eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm értékhez képest, az értékek átlag ±SD értékben megadva, *: p<0.001.

A légzésszám EtCO₂ 40 Hgmm-en 8.7 ±1.1/perc, EtCO₂ 35 Hgmm-en 11.8 ±1.3/perc *, EtCO₂ 30 Hgmm-en 13.6 ±1.7/perc*.

: szignifikáns eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm értékhez képest, az értékek átlag ±SD értékben megadva: p<0.001.

Szisztémás hemodinamikai értékek

A szisztolés vérnyomás és a diasztolés vérnyomás értékek az indukciót követően szignifikánsan csökkentek. A pulzusszám csak EtCO₂ 35 és 30 Hgmm-nél mutattak szignifikáns csökkenést a preoperatív értékhez képest.

A szisztolés vérnyomás preoperatív értéke 124.8 ± 13.4 Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 99.2 ± 10.4 Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 97.7 ± 9.8 Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 99.1 ± 10.2 Hgmm*.

*: szignifikáns eltérés az preoperatív értékhez képest, az értékek átlag \pm SD értékben megadva,
* $p=0.001$

A diasztolés vérnyomás preoperatív értéke 81.2 ± 11.5 Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 57.2 ± 8.7 Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en 58.6 ± 8.9 Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 58.5 ± 9.2 Hgmm*.

*: szignifikáns eltérés az preoperatív értékhez képest, az értékek átlag \pm SD értékben megadva,
* $p < 0.001$.

A pulusszám preoperatív értéke 68 ± 9.9 /perc, EtCO₂ 40 Hgmm-en 62 ± 9.4 /perc, EtCO₂ 35 Hgmm-en 60.3 ± 9.3 /perc*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 58.7 ± 8.2 /perc*.

*: szignifikáns eltérés az preoperatív értékhez képest, az értékek átlag \pm SD értékben megadva,
* $p=0.05$.

Az applanációs tonometria mérési eredményei

Az artériás középnyomás szignifikánsan csökkent az indukció során, elért egy egyensúlyi állapotot, és stabil maradt a vizsgálat alatt. Ezzel ellentétben az aorta és a perifériás pulzusnyomás sem az indukció alatt, sem a vizsgálat alatt változtatott CO₂ szintek mellett nem változott. Az augmentációs index szignifikánsan csökkent az indukciót követően és a vizsgálat végéig nem változott.

A preoperatív artériás középnyomás értéke $96,667$ (88,75-101,083) Hgmm EtCO₂ 40 Hgmm-en $68,667$ (65,667-76,25) Hgmm*, EtCO₂ 35 Hgmm-en $71,333$ (66,333-78) Hgmm*, EtCO₂ 30 Hgmm-en 73 (66,583-77,25) Hgmm*. *: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, $p < 0.05$, medián és CI értékek.

A perifériás pulzusnyomás preoperatív értéke 46 (40,5-54,75) Hgmm EtCO₂ 40 Hgmm-en 43 (35-47,75) Hgmm, EtCO₂ 35 Hgmm-en 38 (35,25-45,75) Hgmm, EtCO₂ 30 Hgmm-en 40 (37-45) Hgmm. $p < 0.05$, medián és CI értékek.

Az aorta pulzusnyomás preoperatív értéke 32 (28,25-38,75) Hgmm, EtCO₂ 40 Hgmm-en 31 (26 -33,75) Hgmm, EtCO₂ 35 Hgmm-en 29 (24,25-32,75) Hgmm, EtCO₂ 30 Hgmm-en 30 (25,25-32) Hgmm. $p < 0.05$, medián és CI értékek.

Preoperatív mért augmentációs index értéke 11,741 (12,769-2,457), EtCO₂ 40 Hgmm-en 6,185 (10,745-2,068) *, EtCO₂ 35 Hgmm-en 5,333 (10,038-1,932) *, EtCO₂ 30 Hgmm-en 4,185 (10,525-2,026) *.

*: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, p = 0,05, medián és CI értékek.

Transzkranialis Doppler mérési eredményei

A preoperatív értékekhez képest az indukciót követően és valamennyi hipokapniás EtCO₂ szinten mért agyi véráramlási sebesség és a pulzatilitási index értéke szignifikánsan eltért. Az agyi véráramlás csökkent, míg a pulzatilitási index emelkedett. Szoros korrelációt mértünk az átlagos agyi véráramlás és az EtCO₂ között. (p < 0.001, pearson korreláció r=0.79).

Az artéria cerebri médiában mért sebesség preoperatív értéke 58,704 (11,993-2,308) cm/sec^{†††}, EtCO₂ 40 Hgmm-en 37,037 (8,088-1,557) cm/sec^{***†††}, EtCO₂ 35 Hgmm-en EtCO₂ 28,481 (6,309-1,214) cm/sec^{***†††}, 30 Hgmm-en 23,593 (4,774-0,919) cm/sec^{***†††}
^{†††} *: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, †: eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm-hez képest, ‡: eltérés az EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest, ***: p < 0.001, †††: p < 0.001, †††: p < 0.001 medián és CI értékek.

A pulzatilitási index preoperatív értéke 0,93 (0,85-1,045) ^{†††}, EtCO₂ 40 Hgmm-en 1,290 (1,135-1,5) ^{***†††}, EtCO₂ 35 Hgmm-en 1,55 (1,32-1,805)^{** †††}, EtCO₂ 30 Hgmm-en 1,81 (1,49-2,098) ^{** †† ††}. *: szignifikáns eltérés a preoperatív értékhez képest, **: p < 0.01, ***: p < 0.001, †: eltérés az EtCO₂ 40 Hgmm-hez képest, ‡: eltérés az EtCO₂ 35 Hgmm-hez képest, ††† : p < 0.001, ††: p < 0.01 ††† : p < 0.001, †† : p < 0.01, medián és CI értékek.

Összehasonlítottuk az EtCO₂ 40 Hgmm-es érték mellett és preoperatív mért artéria cerebri media sebesség értékeknek a %-ban megadott változását, a MAP értékének %-os változásával. Normokapniás állapotban szignifikánsan lineáris a kapcsolat a két érték között, ami alátámasztja, hogy a statikus cerebrális autoreguláció megőrzött.

MEGBESZÉLÉS

Az agy kiterjedt érrendszere miatt egy magas áramlású, alacsony rezisztenciájú szerv, mely folyamatosan mechanikai erőknek van kitéve a szív pulzációja miatt. Tartósan nagyon magas

aorta vagy centrális stiffness mellett gyakori eltérés az agyi artériák környezetében a lacunaris infarktusok, mikrovérzések, fehérállomány eltérések előfordulása vagy kialakulása.

Az artériás középnyomást jellemző szisztémás vaszkuláris rezisztencia és cardiac outputra kifejtett hatását sok anesztetikumnak vizsgálták. Neuroanesztéziai szempontból a pulzusnyomásban bekövetkező változás sem elhanyagolható szempont, mivel az aorta stiffness cerebrális funkcióra kifejtett hatása egyre nyilvánvalóbb. Priya Palta és társai 2019-ben közzétették eredményeiket, idősebb, 67-90 év közötti betegeket követték 20 éven át 1987-től. Az eredményeik szerint magasabb artériás stiffness és pulzutilitási index mellett nagyobb mértékű agyi strukturális változás alakult ki, alacsonyabb lett az agy volumene, a kognitív teljesítményre negatív hatással bírt. Véleményük szerint a magasabb centrális artériás stiffness kifejezett hatással van a cerebrális keringésre

Az artériás érrendszer merevségének módosulását megítélő vizsgálatot altatott betegeken egyedül Söderström és társai végeztek 2002-ben. Vizsgálták, hogyan változik az arteria radialis és az aorta augmentációs nyomása fentanillal és dinitrogén-oxiddal történő narkózis során. Eredményeik szerint a fentanil és a dinitrogén-oxid is csökkentette a MAP értéket, de az augmentációs nyomásra ellentétes hatással voltak, a fentanil csökkentette, míg a dinitrogén-oxid emelte mind az aortában, mind az arteria radialis felett. A propofolra és szevofluránra vonatkozó vizsgálatot eddig nem végeztek.

Ezért tűztük ki célul, hogy a két leggyakrabban alkalmazott anesztetikumnak- az inhalációs anesztéziában használatos szevoflurannak és a tisztán vénás anesztéziához jelenleg kizárólagosan használt propofolnak- a cerebrális és szisztémás keringésre kifejtett hatását, a két hatás kapcsolatát megvizsgáljuk.

A korábbi tanulmányok szerint a szevoflurannak egy intrinzik, dózis dependens direkt vazodilatációs hatása van az agyi erekre. A gyakorlatban általában 1 MAC koncentrációval alkalmazott szevofluran nincs hatással a szisztémás hemodinamikai paraméterekre, úgymint a kardiális kontraktilitásra, perifériás vaszkuláris rezisztenciára. Vizsgálatunk során bebizonyosodott, hogy 1 MAC koncentrációval adagolt szevofluran mellett az anesztézia bevezetésekor az artériás középnyomás szignifikánsan csökkent, majd elért egy egyensúlyi állapotot és változatlan maradt a vizsgálat ideje alatt. A perifériás pulzusnyomás, az aorta pulzusnyomás és az augmentációs nyomásból képzett augmentációs index érték szignifikánsan emelkedett az indukció után, a későbbi mérések során már nem mutattak eltérést a preoperatív értékhez képest. Vagyis az indukciót követően a szevofluran mellett emelkedett az artériás stiffness, de az későbbiekben visszatért a kiindulási értékre.

Az elfogadott szén- dioxid reaktivitás mértéke 2-5 cm/s/Hgmm. Lényeges az agy hipokapniára adott cerebrális véráramlás sebességét módosító válasza. Míg 40-ről 35 Hgmm-re csökkentettük az EtCO₂-t, a CBFV 4 cm/s-mal csökkent, a 35-ről 30 Hgmm-re csökkentés sokkal magasabb, 8 cm/s sebesség csökkenést eredményezett. A pulzatilitási index, ami a cerebrális arteriolák rezisztenciáját tükrözi, a hipokaniával párhuzamosan szignifikánsan emelkedett. Az eredményeink összhangban állnak a korábbi tanulmányok eredményével, és azt mutatják, hogy 1 MAC koncentráció szevofluran mellett a szén- dioxid reaktivitás megtartott. Vizsgálatunk eredménye viszont rávilágít arra a tényre, hogy a klinikumban az intrakraniális nyomás csökkentése céljából generált hiperventillátás során óvakodnunk kell a nagyobb mértékű hipokapniától, mert növeli az ischaemias cerebrális károsodás lehetőségét. Mivel a transzkranialis Doppler nem mér cerebrális véráramlást, csak a véráramlás sebességének változását, így csak a statikus autoregulációt tudtuk értékelni: összevetettük hogyan arányul a MAP %-os változásához a CBFV %-os változása. Lineáris összefüggést találtunk, ami a megőrzött autoreguláció mellett szól. Mind az autoreguláció, mind a vazoreaktivitás egy multifaktoriális védelmi mechanizmusa az agynak, ami optimalizálja az agy globális és lokális keringését. Az 1 MAC koncentrációval alkalmazott szevofluran anesztézia alatt bár indukciót követően emelkedik az artériás stiffnes, ami kedvezőtlen körülményt teremtene az agyi mikrocirkuláció számára, az agyi autoreguláció és vazomotoros reaktivitás, mind védő faktorok, nem módosulnak, megtartottak.

A propofol az 1980-as években történt bevezetése óta egy kedvelt anesztetikum.

A gyakorlatban való elterjedését követően rövid időn belül vizsgálni kezdték a hemodinamikai hatásait, mivel hipotenzív hatása szembetűnő volt. Kezdetben azt feltételezték, hogy a propofol keringés depresszív hatása mögött a vénás kapacitancia ereket dilatáló és enyhe negatív inotróp hatása állhat. Ugyanakkor ezek a kedvezőtlen mellékhatások mellett a miokardiális oxigén igény csökkenését is tapasztalták, ami a szív kedvező oxigén kínálat/igény arányát jelenti.

A propofol okozta hipotenzio pontos mechanizmusát tisztázó egyre több vizsgálat eredményei nemegyszer ellentmondtak egymásnak.

1989-ben izolált patkány vena hepatica porte és aorta preparátumon a propofol direkt vazodilatátor hatását igazolták. A vénás vazodilatáció alacsonyabb propofol koncentráció mellett lépett fel, mint az artériás dilatáció. Hasonló következtetésre jutott az az 1992-es vizsgálat is, mely az alkar vénás compliencét pletizmográfiaval értékelte. Az eredmény szerint a propofolnak közvetlen hatása van a vénák simaizom tónusára, venodilatatív, így csökkenti a vénás visszaáramlást. 1997-ben megjelent vizsgálati eredmény ellenben nem a közvetlen

érhatást, hanem a szimpatikus ganglionra kifejtett hatáson keresztül vélte érvényesülni a propofol hipotenzív hatását. 2011-es állatkísérlet a patkány aortát körbevevő perivaszkuláris zsírszövetet vizsgálta. Az eredményük alapján úgy vélekedtek, hogy a propofol ezen a bizonyos zsírszöveten át az endoteliumra hatva fejt ki a direkt és indirekt vazodilatatív hatását.

2015-ben szeptikus betegekben a propofol artériás középnyomást csökkentő hatását és a preload összefüggését vizsgálták. Azt találták, hogy a propofol mellett a kardialis kontraktilitás nem romlott, de a vérnyomás csökkent, mely mögött az angiosztasist és a vénás visszaáramlás csökkenését feltételezték. Ugyanakkor nem tapasztaltak csökkenést a centrális vénás nyomás értékében, a szedáció mélyítésével a preload dependencia fokozódott. A preload függő betegeknél nyilvánvaló venodilatáció fokozódás állt. Möller mérései szerint a nagy hasi műtétek alatt a propofol kb. 30-40 %-kal csökkentette a perctérfogatot, és a szisztémás vérnyomást. De Wit és társai szintén hasi műtéten átesett felnőtt betegeket vizsgáltak. Ők viszont azt bizonyították, hogy a klinikai dózisban adott propofol a perctérfogatot nem csökkentette, a vérnyomáscsökkenést véleményük szerint a stressz volumen csökkenése, vagyis a kapacitancia erek tónusának a csökkenése által alakult ki. Goodchild és Serrao szintén azt bizonyította, hogy a propofol nem bír negatív inotrop hatással, viszont fokozza a vénás kapacitást anélkül, hogy hatással lenne a perifériás artériákra, arteriolákra.

Vizsgálatunkban a perioperatív folyadék bevitel korlátozása, ezáltal fellépő volumen hiány megelőzése céljából a műtét előtt egy órával minden betegnek 500 ml krisztalloid infúziót adtunk. A szisztolés, diasztolés és MAP értékek csökkenése így is észlelhető volt az indukciót követően. Az applanációs tonometriai eredményeink szerint az aorta augmentációs index szintén szignifikánsan csökkent a preoperatív értékhez képest, ami a perifériás artériák merevségének a csökkenését igazolta. A perifériás- és az aorta pulzus nyomás, a szívfrekvencia szignifikánsan nem változott sem az indukció után, sem a narkózis ideje alatt.

A propofol dózis függően csökkenti az agy metabolikus igényét, csökkentve a cerebrális perfúziót a metabolikus coupling révén. Mindez az agyi arteriolák vazokonstrikciónak okozza. Egy egyensúly alakul ki az autoregulációs artériás vazodilatáció (a cerebrális perfúziós nyomás csökkenésének eredményeként), és az artériás vazokonstrikciónak (a csökkent CMRO₂ miatt) között. A csökkent metabolikus ráta eredménye a CO₂ termelés csökkenése, ami szintén befolyásolja az agyi keringést, lokális vazokonstrikciónak okozva.

Vizsgálatunk eredménye a 4 µg/ml effect site koncentrációval adott propofol mellett is megerősíti ezt a tényt, mivel az indukciót követően, normokapnia (EtCO₂ 40 Hgmm) mellett,

szignifikánsan csökkentette az arteria cerebri media véráramlási sebességét 2 cm/sec/ Hgmm-rel. A vazomotoros reaktivitás szintén megőrzött volt, provokált hipokapnia hatására az áramlási sebesség tovább csökkent. A cerebrális pulzatilitási index értéke valamennyi általunk meghatározott EtCO₂ szinten (EtCO₂ 40, 35 és 30 Hgmm) szignifikánsan emelkedett a preoperatív értékhez képest.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Klinikai vizsgálatunk az első olyan nem-experimentális vizsgálat, mely egyidőben vizsgálta a cerebrális autoregulációval és vazomotoros reaktivitással, a szisztémás keringést jellemző artériás merevség változását. Eredményeink szerint:

- Megállapítottuk, 1 MAC szevoflurannal altatott beteg artériás középnyomás és diasztolés vérnyomás értéke csökken, a perifériás és aorta pulzusnyomása, valamint az artériás stiffness értéke az indukciót követően szignifikánsan emelkedik a kiindulási értékhez képest és a továbbiakban nem változnak.
- 1 MAC szevofluran hatására emelkedett perifériás artériás stiffness mellett nem romlik a cerebrális autoreguláció és vazomotoros reakció.
- Megállapítottuk, hogy a Schnider- modell szerint 4 µg/ml effect site propofol koncentrációval történő általános anesztézia mellett az artériás stiffness a narkózis teljes ideje alatt alacsonyabb, mint az anesztézia előtti állapotban mért érték.
- Igazoltuk, hogy 4 µg/ml effect site propofol koncentráció mellett a javuló artériás stiffness sem az agyi autoregulációt, sem a cerebrovaszkuláris CO₂ reaktivitást nem módosítja.



Nyilvántartási szám: DEENK/375/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Juhász Marianna
Doktori Iskola: Idegudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Juhász, M.**, Páll, D., Fülesdi, B., Molnár, L., Végh, T., Molnár, C.: The effect of propofol-sufentanil intravenous anesthesia on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO2 reactivity: a case-series.
Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition). [Epub ahead of print], 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.002>
IF: 0.964 (2020)*
2. **Juhász, M.**, Molnár, L., Fülesdi, B., Végh, T., Páll, D., Molnár, C.: Effect of sevoflurane on systemic and cerebral circulation, cerebral autoregulation and CO2 reactivity.
BMC Anesthesiol. 19 (1), 109-116, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-019-0784-9>
IF: 1.695

További közlemények

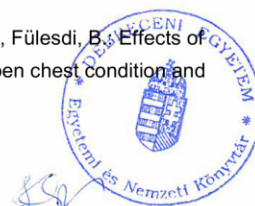
3. László, I., Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á., Berhész, M., **Juhász, M.**, Fülesdi, B.: A COVID-19-betegek kórházon belüli újraélesztésének speciális szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 710-712, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31816>
IF: 0.540
4. Végh, T., László, I., **Juhász, M.**, Berhész, M., Fábíán, Á., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: A COVID-19-fertőzött betegek anesztéziájának és perioperatív ellátásának gyakorlati szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 692-695, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31809>
IF: 0.540



*A Revista Brasileira de Anestesiologia (RBA) című folyóirat teljes jogutódlással 2021-től, mint Brazilian Journal of Anesthesiology (BJA) jelenik meg. A BJA impakt faktor értéke a 2022. évi értékelésnél fog először megjelenni, ezért az RBA folyóirat 2020-as impakt faktor értékét tüntetjük fel.



5. Fábíán, Á., László, I., **Juhász, M.**, Berhés, M., Végh, T., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.:
Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.
Orv. hetil. 161 (17), 685-688, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31812>
IF: 0.540
6. Végh, T., László, I., **Juhász, M.**, Berhés, M., Fábíán, Á., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.:
Kritikus állapotú, légzéstámogatást igénylő COVID-19-fertőzött beteg ellátásának gyakorlati szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 678-684, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31810>
IF: 0.540
7. László, I., Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á., Berhés, M., **Juhász, M.**, Fülesdi, B.:
Légútbiztosítás koronavírus-fertőzött betegekben.
Orv. hetil. 161 (17), 696-703, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31811>
IF: 0.540
8. **Juhász, M.**, Pálóczi, B., Végh, T., Bedekovics, J., Bán, M., Fülesdi, B.: Tüdőreszekciót követő tüdővérzés ritka esete.
Orv. hetil. 159 (28), 1158-1162, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31111>
IF: 0.564
9. **Juhász, M.**: Akut has kezelésének perioperatív szempontjai.
In: Perioperatív betegellátás. Szerk.: Tassonyi Edömér, Fülesdi Béla, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 276-288, 2016.
10. **Juhász, M.**: Perioperatív folyadék és volumen terápia.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 45 (3), 130-135, 2015.
11. Végh, T., **Juhász, M.**, László, I., Vaskó, A., Tassonyi, E., Fülesdi, B.: Clinical observations on reversal of rocuronium-induced residual neuromuscular blockade by sugammadex after thoracic surgery.
Romanian J Anaesth. Int. Care. 21 (1), 7-11, 2014.
12. Végh, T., **Juhász, M.**, Szatmári, S., Enyedi, Á., Sessler, D. I., Szegedi, L., Fülesdi, B.: Effects of different tidal volumes for one-lung ventilation on oxygenation with open chest condition and surgical manipulation: a randomised cross-over trial.
Minerva Anesthesiol. 79 (1), 24-32, 2013.
IF: 2.272





13. Végh, T., Szatmári, S., **Juhász, M.**, László, I., Vaskó, A., Takács, I., Szegedi, L., Fülesdi, B.:
One-lung ventilation does not result in cerebral desaturation during application of lung protective strategy if normocapnia is maintained.
Acta Physiol. Hung. 100 (2), 163-172, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.003>
IF: 0.747
14. Végh, T., **Juhász, M.**, Szatmári, S., Enyedi, A., Sessler, D. I., Szegedi, L., Fülesdi, B.: A magas és alacsony légzési térfogat hatása az artériás oxigenizációra és intrapulmonális shunt frakcióra egytűdős lélegeztetés során: randomizált crossover vizsgálat.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 42 (2), 85-89, 2012.
15. Végh, T., **Juhász, M.**, Enyedi, A., Takács, I., Kollár, J., Fülesdi, B.: Clinical experience with a new endobronchial blocker: the EZ-blocker.
J. Anesth. 26 (3), 375-380, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-011-1315-0>
IF: 0.867
16. Végh, T., **Juhász, M.**, Enyedi, A., Takács, I., Kollár, J., Fülesdi, B.: Az EZ-Blocker (R) endobronchiális blokkolóval szerzett klinikai tapasztalataink.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 41 (1), 20-26, 2011.
17. Végh, T., Szatmári, S., **Juhász, M.**, László, I., Takács, I., Szegedi, L., Fülesdi, B.: Az egytűdős lélegeztetés nem okoz agyi desaturációt tüdőprotektív, normokapniás lélegeztetés során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 39 (4), 215-219, 2009.
18. Végh, T., Béczy, K., **Juhász, M.**, Sira, G., Balogh, L., Veres, L., Fülesdi, B.: The use of pulse contour cardiac output-volumetric ejection fraction monitoring system in thoracic anaesthesia for high-risk patient: case report.
Eur. J. Anaesthesiol. 26 (12), 1085-1088, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.ObOI3e32B330Be6b>
IF: 1.859





19. Végh, T., Béczy, K., **Juhász, M.**, Sira, G., Balogh, L., Veres, L., Fülesdi, B.: Transzpulmonális termodilúciós monitor és artéria pulmonális katéter használata magas rizikójú szívbeteg mellkasebészeti műtete során = Transpulmonary thermodilution monitor and pulmonary artery catheter in thoracic anesthesia for high risk patient: Case report.
Anaesthesiol. Intenziv Ther. 39 (3), 189-194, 2009.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,668

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,659**

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

Debrecen, 2021.07.02.

