

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr.Vaskó Attila

**A közeli infravörös spektroszkópia alkalmazása különböző
klinikai körülmények között**

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A közeli infravörös spektroszkópia alkalmazása különböző
klinikai körülmények között**

Dr. Vaskó Attila

Témavezető: Dr. Molnár Csilla PhD



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
Bevezetés	5
Irodalmi összefoglaló	6
A közeli infravörös spektroszkópia (NIRS)	6
A NIRS története	6
A NIRS technikai alapjai	8
A NIRS típusai	10
A NIRS korlátai és azok megoldása	12
A NIRS klinikai alkalmazási területei	16
Célkitűzések	20
Betegek, módszerek	21
Első vizsgálat: Az agyszövet oxigénszaturációjának tanulmányozása szeptikus encephalopathiában acetazolamid provokáció során	21
Második vizsgálat: A szisztémás és agyi oxigén szaturáció vizsgálata diagnosztikus bronchoszkópia során	23
Eredmények	26
Az agyszövet oxigénszaturációjának vizsgálata szeptikus encephalopathiában szenvedő betegekben	26
A szisztémás és agyi oxigén szaturáció vizsgálata diagnosztikus bronchoszkópia során	30
Megbeszélés	36
Összefoglalás	41
Megállapítások	43
Irodalomjegyzék	44
Tárgyszavak	60
Köszönetnyilvánítás	61
Függelék	62

Rövidítések jegyzéke

NIRS: közeli infravörös spektroszkópia

CW NIRS: folytonos hullámú NIRS

SRS: térbeli felbontású spektrométer

MCW NIRS: többcsatornás folytonos hullámú NIRS

TD NIRS: idő tartománybeli NIRS

FD NIRS: frekvencia tartománybeli NIRS

TCD: Transzkraniális Doppler Ultrahang

ACCP/SCCM: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine

PaO₂: artériás parciális oxigén nyomás

PaCO₂: artériás parciális széndioxid nyomás

FiO₂: belélegzett levegő oxigén koncentrációja

GPT: glutamát piruvát transzamináz

γ-GT: gamma-glutamiltranszferáz

AP: alkalikus foszfatáz

LDH: laktát-dehidrogenáz

RASS: Richmond Agitation and Sedation Score

rSO₂: regionális szöveti oxigén szaturáció

AZ: acetazolamid

CBF: agyi véráramlás

CBV: agyi vértérfogat

CMRO₂: cerebrális metabolikus ráta

Bevezetés

Az orvostudomány fejlődése a technika előretörésével ugrásszerűen halad és egyre több problémát old meg, valamint újabbakat fedez fel. A mindinkább komplikáltabbá váló műszerezettség lehetővé teszi az emberi test működésének egyre aprólékosabb vizsgálatát.

A korábbi századok alap kutatásai mára olyan modern vizsgáló módszerek alkalmazását teszik lehetővé, melyekről korábban nem is álmodhattunk, ez pedig lehetőséget teremt a betegségek okának tisztázására, majd pedig azok gyógyítására.

Az utóbbi évtizedekben az agy vérellátásának, oxigén ellátottságának és metabolizmusának vizsgálatában a módszerek egyre szélesebb tárházát vezették be. A funkcionális képalkotó eljárások, elektrofiziológiai módszerek és ultrahang vizsgálatok mellett az ágy mellett végezhető, non-invazív módszerek egyre nagyobb jelentőséget kapnak. Kritikus állapotokban és potenciálisan agyi perfúziós és oxigén ellátási zavart okozó diagnosztikus, vagy terápiás beavatkozások során egyre nagyobb jelentősége van, hogy az agy vérátáramlásáról, az agyszövet oxigén szaturációjáról rendszeres információt nyerjünk.

Napjainkban az agyi oxigénellátottság noninvazív vizsgálómódszereinek egyik meghatározó szereplője a közeli-infravörös spektroszkópia (near-infrared spectroscopy, NIRS). Noha a NIRS alkalmazásának számos korlátja van, ezt ellensúlyozza könnyű hozzáférhetősége, olcsósága, hordozhatósága, a valós idejű mérés lehetővé tétele, illetve az, hogy nem követel speciális jártasságot felhasználójától. Vizsgálataink célja NIRS alkalmazásának vizsgálata volt néhány, a mindennapos klinikai gyakorlat során előforduló és eddig az irodalomban nem vizsgált szituációban. Értekezésemet úgy építettem fel, hogy először bemutatom a NIRS módszer fizikai alapjait, a módszer alkalmazásának korlátjait, majd összefoglalom az eddigi klinikai alkalmazás során szerzett tapasztalatokat. Az értekezés második felét a módszer segítségével végzett saját vizsgálataink eredményeinek bemutatása és megbeszélése képezi.

Irodalmi összefoglaló

A NIRS

A NIRS (near infrared spectroscopy – közel-infravörös spektroszkópia) az orvostudományban egy olyan noninvazív, az optikai spektrofotometria elvén alapuló vizsgáló módszer, mely az elektromágneses hullámtartomány közeli infravörös spektrumának (700-950 nm) felhasználásával képes adatokat nyerni a szövetekből.

Felbecsülhetetlen értékű információt nyújthat a relatív vagy abszolút globális szöveti oxigenizáció meghatározására főleg azokban a vizsgálatokban, ahol ismétlődő mérési sorozatokra van szükség, illetve olyan betegeknél, ahol az invazív tesztelési lehetőségek (a szöveti rendelkezésre álló oxigén mennyiség direkt mérése) korlátozottak.

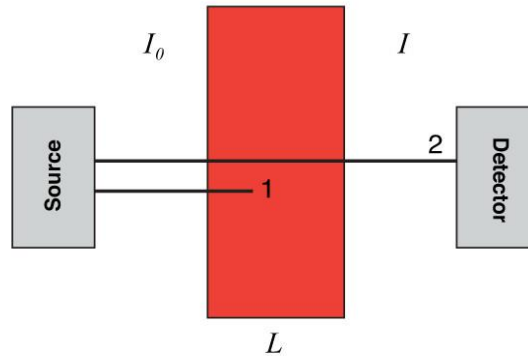
A NIRS története

Az infravörös közeli sugárzás felfedezése a 19. században William Herschel nevéhez fűződik. Akkoriban egyidejűleg több kutató végzett ekkor vizsgálatokat a különböző szerveken történő fényátbocsátást elemezve és meghatározták az oxy- és deoxy-hemoglobin spektrumát is (1). Hosszabb kihagyás után az 1930-as és 40-es években végeztek újra a szöveti oxigenizációt vizsgáló spektroszkópos méréseket (1).

A vizsgálat matematikai-fizikai alapjait a Beer – Lambert-törvény felfedezése alapozta meg (1). A Beer-Lambert törvény kimondja, hogy az adott koncentrációjú és vastagságú oldat fényelnyelése megegyezik a feleakkora koncentrációjú, de kétszer olyan vastag oldatével, tehát azonos rétegvastagság mellett az abszorpció a koncentrációtól függ. A törvény szerint az abszorpció egyenesen arányos három változóval: a kromofor koncentrációval, az úttal, melyet a fény a fényforrás és a detektor között megtesz, valamint a kromofor abszorpciós együtthatójával, mely utóbbi egy adott hullámhosszon a kromofor abszorpciós tulajdonságát jellemzi. Mivel ez a szabályszerűség csak nem szóródó közegekben érvényes, így nem volt alkalmazható a biológiai szövetekre. Ennek módosítását a brit Delpy dolgozta ki 1988-ban, figyelembe véve a fényszórást (2). Azóta is ezt a módszert használják fel számos eszközben (1. ábra). További fontos lépés volt a diffúziós egyenlet analitikai megoldása (3, 4), mely a szöveti fénytranszport kvantitatív leírására irányult.

A BEER-LAMBERT LAW

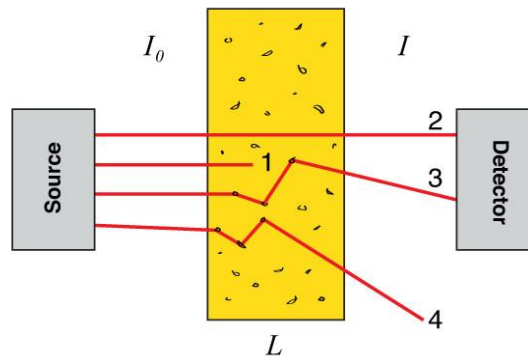
Non-Scattering Medium



$$A (\text{OD}) = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon [c] L$$

B MODIFIED BEER-LAMBERT LAW

Scattering Medium



$$A (\text{OD}) = \text{Log} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \epsilon [c] L \cdot \text{DPF} + G$$

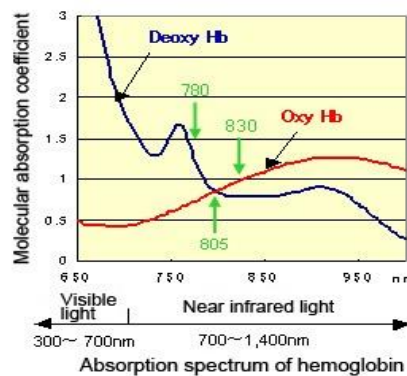
1.ábra: A Lambert-Beer és módosított Lambert-Beer törvény sematikus ábrázolása (5)

A NIRS története végül Francis Jöbsis nevéhez köthető, aki 1977-ben az infravörös közeli sugárzás lehetőségeit vizsgálta (6, 7). Jöbsis az eljárását élő szerveken alkalmazva megfigyelte, hogy a 760 nm-es fénysugár egy részét a deoxy-hemoglobin molekula elnyelte, míg az oxy-hemoglobin nem. Kutatása alapján felvetette az oxigénellátottság NIRS-szel történő vizsgálatának lehetőségét (8). Később mások humán kísérletek alapján validálták a NIRS használatát (9). Kato 1991-ben módosította az eredeti NIRS működési elvét, azóta is ezt a verziót alkalmazzák (8).

A NIRS technikai alapjai

Fontos megemlítenünk, hogy a látható fényt (kb. 400-700 nm) az élő szövetek gyakorlatilag elnyelik, míg a közeli infravörös hullámhosszúságú sugárzás könnyen behatol az élő szervezetbe, mintegy ablakot képezve a vizsgáló számára. A NIRS alapja, hogy a vizsgáló eszközből kibocsátott fotonok könnyen áthatolnak a szöveteken, egy elliptikus pályát írnak le, ahol a kromoforok (oxi-, valamint deoxihemoglobin, és mioglobin) elnyelik, vagy visszaverődnek, illetve szétszóródnak a szövetben. A pulzoximéterrel ellentétben itt nem a szöveteken áthaladó, hanem a visszavert fényt mérjük a kibocsátott és visszavert fény intenzitás különbsége alapján. A fényintenzitás csökkenés arányos a fényelnyelő anyag mennyiségével, míg a behatolás mélysége arányos a transzmitter és az érzékelő detektor távolságával.

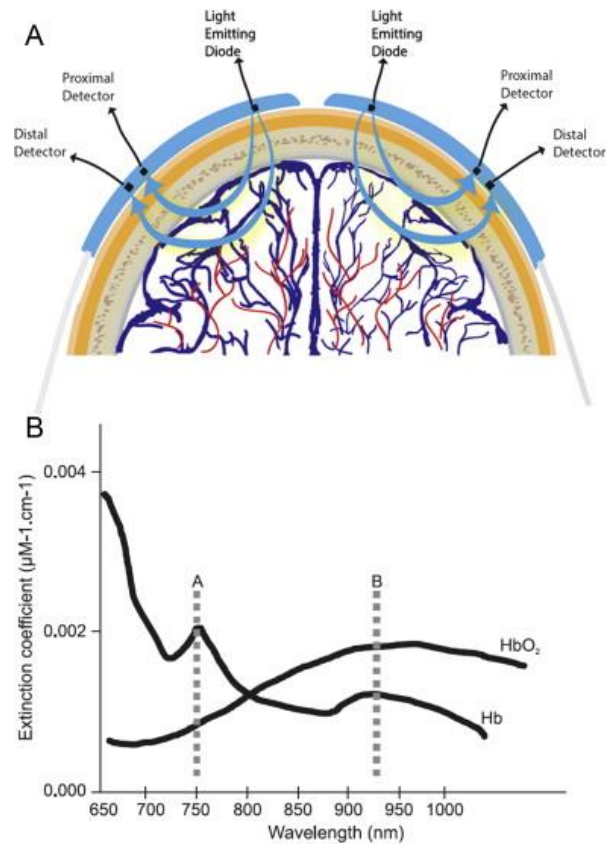
Bár a fény elnyelését az infravörös közeli hullámhossz tartományban főleg az oxigenált és deoxigenált hemoglobin okozza, mindkettőnek eltérő abszorpciós spektruma van, az izobesztikus pont 805nm közelében található (2. ábra). A deoxigenált hemoglobin abszorpciós csúcsa 758 nm, míg az oxigenált hemoglobiné 929 nm. Ha ismert az oxigenált és deoxigenált hemoglobin molekuláris abszorpciós együtthatója, úgy kiszámolható az oxigenált és deoxigenált hemoglobin koncentrációjának változása a fényelnyelés változásának mérésével.



2.ábra: a hemoglobin abszorpciós spektruma (9)

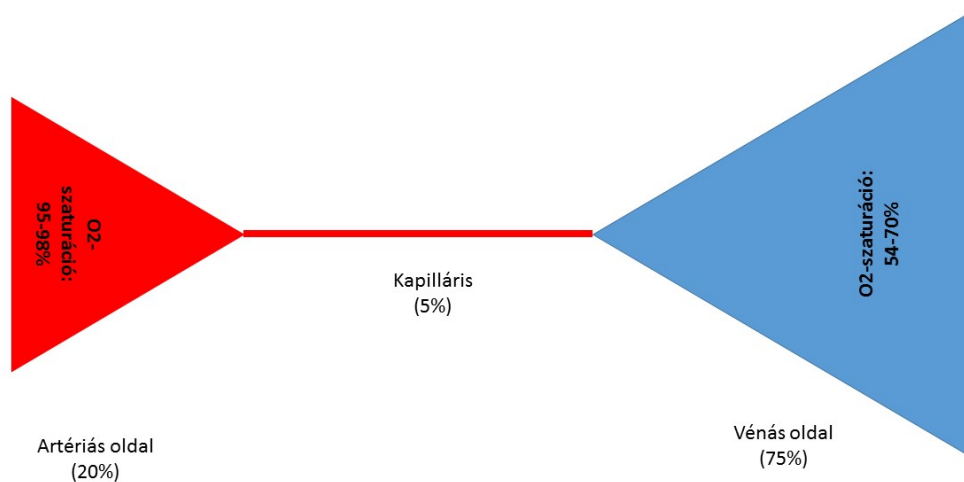
A vizsgálat során a betegre felhelyezhető eszköz egy fényforrásból illetve egy közeli és távoli érzékelőből épül fel. A kibocsátott fény javarésze néhány centiméteres mélységben behatol a szövetekbe, majd az innen visszavert hullámokat fogják fel a detektorok. A két detektor

alkalmazásának célja az, hogy a nem a vizsgálati szervből származó abszorpciókat ki lehessen szűrni.



3. ábra A NIRS működési elvének vázlatos rajza a fény kibocsátó diódával és a közeli, valamint távoli érzékelővel.

A leggyakrabban vizsgált szerv az agy, ahol a jel 85%-a az agykéregből, míg 15%-a a fölötté lévő szövetekből származik. Itt az abszorbeált spektrum a mintatér fogatot tartalmazó vénás, kapilláris és artériás vér hemoglobintelítettségét tükrözi. Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy az agykéregben az átlagos szöveti hemoglobin kb.70% vénás, kb. 25% artériás és 5% capillaris arányban oszlik meg (11). Vagyis a NIRS során meghatározott agyi oxigén szaturáció alapvetően vénás jellegű és leginkább a vena jugularis interna oxigén szaturációjával korrelál.



4. ábra Az abszorbeált NIRS spektrum %-os összetételének megoszlása az artériás oldal, a kapilláris rendszer és a vénás oldal között (saját szerkesztésű ábra).

A mérési eredményeket befolyásolhatja az agyödema, sub-epidularis és felszínhez közeli hematoma, a sinus frontális vastagsága, mozgási artefaktumok, a hajban lévő melanin, icterus, a hemoglobin koncentráció, neuralis excitáció, az artériás vérnyomás, a CO₂-szint illetve esetlegesen a CO jelenléte.

A NIRS leginkább trend monitorként használható, ahol a mért abszolút értékek fenntartással kezelendők. Az alapértékek variabilitása 60-75% közötti (10%-os a variabilitási koefficiens). Az irodalmi hivatkozások egy részében 60%-os határértéket használnak, mint normál értéket, mások azonban inkább kiindulási tartományhoz képest 20%-ot meghaladó csökkenést tartanak kórosnak (12).

A NIRS típusai

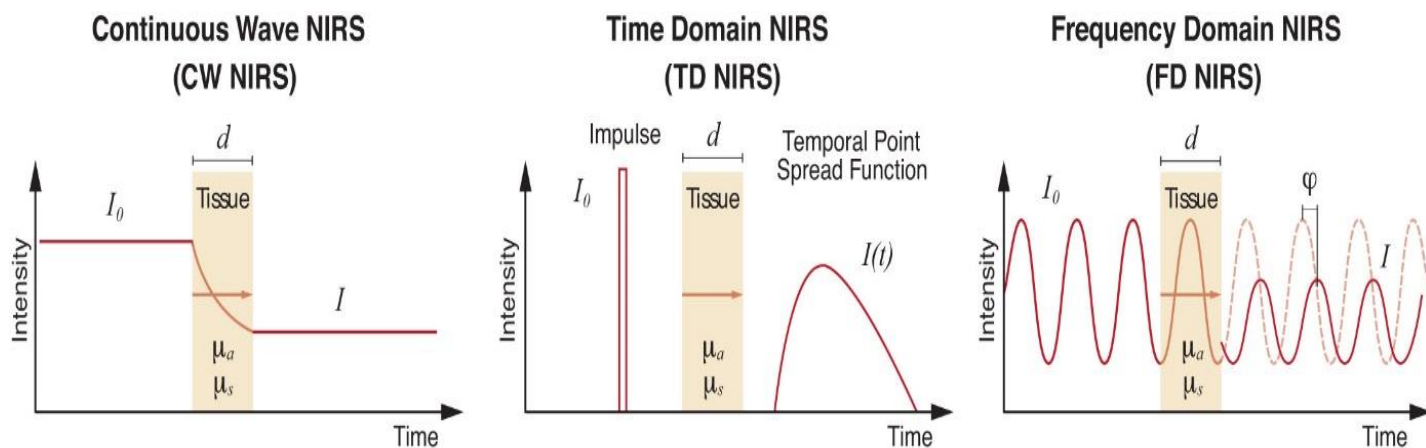
Minden NIRS technika az abszorpció és a szóródás okozta fényveszteség mérésén alapul, ennek alapján a vizsgált szöveten áthaladó infravörös közeli fény elnyelődése meghatározható. A mért elnyelésből abszolút módszerrel kiszámolható például az oxi- és a deoxihemoglobin átlagos szöveti koncentrációja, míg a relatív módszerrel annak megváltozására lehet következtetni.

A folytonos hullámú NIRS (CW NIRS) egy olyan eszköz, mely azt feltételezi a vizsgálat során, hogy a szövet fényszórása a mérés közben nem változik és kizárólag fényintenzitás-mérésen alapul (5. ábra). A műszer állandó intenzitással bocsát ki fényt, mely során közeli infravörös fény kerül a szövetbe, és az újra felbukkanó (azaz diffúzan visszaverődő) fény intenzitását mérik meg. A módszer hátránya, hogy nem tudják teljes mértékben meghatározni a szövet optikai tulajdonságait (azaz a fényszóródást és az abszorpciók együtthatót), ezért az oxy-hemoglobin és deoxy-hemoglobin szintje nem mérhető meg abszolút mértékben. Emiatt az ezen elven működő műszerek eleinte trend figyelők voltak.

E módszernek egy továbbfejlesztett verziója a térbeli felbontású spektrométer (SRS), ahol a fotonokat a forráshoz képest eltérő távolságokban detektáljuk, ezzel javítva a mérés hatékonyságát. Az SRS rendszer felépítése következtében a NIRS szignálban növekszik a mélyebben lévő szövetek hozzájárulása és a felszíneseké (pl. bőrszövet, zsírszövet) csökken. Az SRS rendszerek alkalmasak a szövetek oxigén ellátásának kvantitatív mérésére is. Fontos hangsúlyozni, hogy a folytonos hullámú NIRS, beleértve az SRS rendszereket is, nem képes meghatározni az abszolút kromofor koncentrációt, mivel a szöveteken áthaladó fény útjának hossza ismeretlen (13, 14).

Egy másik speciális formája ennek a módszernek a többcsatornás folytonos hullámú NIRS (Multichannel Continuous Wave NIRS). Míg a hagyományos mérésnél a NIRS viszonylag kis területen érzékeli a vizsgált szövet oxigén ellátását (például a frontális agyterületen), addig itt többcsatornás topográfiai analízis segítségével nyerhetünk adatokat az agy kiterjedtebb területéről, regionális hemodinamikai és oxigén szaturációs adatokhoz jutva (14).

Az idő- (TD NIRS) illetve frekvencia tartománybeli NIRS (FD NIRS) során az intenzitás mérések mellett a hullám áthaladási idejét is mérik, vagyis azt az időt, amely alatt a fény a szöveten keresztül hatol (5. ábra). A frekvencia tartomány technológia modulálja a kibocsátott fényintenzitást, majd méri a detektált fény intenzitását, valamint a fáziseltolódást, amely megfelel az áthaladás idejének. Az időtartomány-technológia rendkívül rövid fényimpulzusokat bocsát ki a szövetbe, és méri a szövetből kikerülő fotonok érkezési idejét. Ez a technológia szolgáltatja a legnagyobb mennyiségű információt, ugyanakkor egyben ez a legösszetettebb is (13, 14).



5. ábra: NIRS típusok (13)

A NIRS korlátai és azok megoldása

Optikai úthossz

Az optikai úthosszúság a NIRS fény útjának becslése, amikor az a szöveteken áthalad. Szóró közegben azonban problémát jelent, hogy nincs egyedi optikai úthosszúság, hanem azt a szövettípus, a fény hullámhossza, az optód geometria és a vér térfogatának változása is befolyásolja (15). Tehát a fény szóródása ismeretlen mértékben növeli az optikai útvonal hosszát (16). Mivel a módosított Beer-Lambert törvény értelmében az optikai út hosszának állandónak kell lennie, eltérés adódhat a valós és a NIRS által mért értékek között. Amíg nem kezelhető megfelelően ez a probléma, addig a NIRS csak a szövetek relatív oxigenizáció változásainak mérésére alkalmas. Ezen probléma megoldására idő- és frekvencia tartománybeli NIRS alkalmazását vizsgálták, de ezen monitorok túl nagyok, költségesek és további vizsgálatok szükségesek ezek megfelelő validációjához.

Extracerebrális szignálszennyezés

Az agyi és extracerebrális szövetek (fejbőr, izom, koponyacsont, frontális sinus, cerebrospinalis folyadék, dura mater) NIRS szignáljainak elkülönítése nehézkes (17, 18, 19, 20, 21, 22), így nehéz differenciáltan és izoláltan csak az agyszövet oxigén szaturációját mérni. Az SRS rendszerek képesek csökkenteni az extracerebrális jelszennyezést, mivel egy szonda 4-5 cm

távolságban több érzékelőt tartalmaz és ezzel kiszűrhető a mélyebb szövetekből jövő információ (23, 24). Lézeres Doppler áramlásmérő, transcranialis Doppler (TCD) NIRS-sel történő együttes használata segíthet az extracranialis véráramlás megbecslésében és így az extracerebrális információ szennyezés kiszűrésében (25, 26).

Az adatok és eredmények összehasonlíthatósága különböző készülékek esetén

Különböző vizsgálatok eredményei alapján eltérő NIRS eszközökkel eltérő eredmények nyerhetők, hiszen az eszközöknél különböznek a használt algoritmusok, eltérő a fénykibocsátó forrás, a hullámhossz illetve a fényszórás értékelése, az optikai út hosszának becslése, és mivel a szöveti oxigenizációra nincs valódi referencia érték, nem megállapítható, mely eszközzel mért érték tekinthető validnak. Mivel sajnos nem rendelkezünk gold standard referenciával, a mindennapi gyakorlatban a megoldást konzekvensen egy típusú NIRS eszköz használata jelentheti (27, 28, 29, 30).

Az arteriális és vénás vérkompartment arányának hatása

Az agyi és egyéb szöveti arteriális-vénás vér arányának változásai befolyásolhatják a mérési eredményeket. Ebben akár jelentősebb szórások is tapasztalhatók, eközben a NIRS készülékek fix arteriális/vénás aránnyal számolnak, hiszen az agyi arteriális és vénás vértérfogat a fej helyzetének alakulásával is változik. Az interpretációt segítheti, ha megbecsüljük az átlagos arteriális és vénás szaturációt például az arteriális vérből vett és a bulbus juguli szaturáció meghatározásával (31, 73).

A zsírszövet vastagságának hatása

Az általunk végzett cerebrális NIRS vizsgálatok szempontjából ennek nincs különösebb jelentősége, csak a teljesség igényével jegyezzük meg. Elsősorban a vázizomzat oxigén ellátottságának vizsgálata során jelent problémát a fedő zsírszövet vastagságának nagy variabilitása, ez pedig jelentősen befolyásolja a NIRS eredményeit. A vastag bőr illetve zsírréteg csökkenti az izomszöveten áthaladó fény mennyiségét illetve a vékony zsírszövetnek nagyobb az optikai denzitása. Emellett a zsírszövet és izomszövet optikai tulajdonságai is eltérnek. Megoldás lehet a zsírszövet vastagságának megmérése hordozható ultrahanggal, valamint az SRS rendszerek használata (32, 33, 34, 35, 36).

A bőr véráramlás változásának hatása a NIRS szignálra

A bőr véráramlás változásának a NIRS eredményeire kifejtett hatása nem egyértelmű, de egyes vizsgálatokban összefüggést találtak a szöveti oxigén ellátottság és a bőr véráramlása között (37). Több vizsgálat eredményei alapján a bőr oxigenizációja mintegy 30%-ban hozzájárulhat a NIRS jelhez, elsősorban végtagokon alkalmazott vizsgálatok esetén (38). Megoldás lehet a bőr hőmérsékletének vagy véráramlásának folyamatos mérése lézer Dopplerrel vagy új algoritmusok kidolgozása ezen információ szennyezés kiszűrésére (38).

Az icterus hatása

Korábbi vizsgálatok alapján a magas szérumbilirubin szint tévesen alacsony szöveti oxigénszaturáció értéket eredményez, mivel a bilirubin elnyeli a közeli infravörös fényt, ezzel szemben nem befolyásolja az agyi véráramlást és oxigén felvételt (39, 40, 41).

Máj-, vagy hematológiai betegség, illetve sárgaság esetén javasolt NIRS vizsgálat előtt a szérumbilirubin szint ellenőrzése. Emellett ezen betegek vizsgálatánál sokkal fontosabb az oxigén szaturációk változási trendjeinek megfigyelése, mintsem önmagában az alapérték (73).

A myoglobin hatása a NIRS jelre

A myoglobin és a hemoglobin hasonló optikai tulajdonságokkal rendelkezik. Mivel azonban a myoglobin oxigén affinitása sokkal erősebb a hemoglobinhoz képest, a myoglobin még szöveti hypoperfúzió és hypooxigenizáció esetén is viszonylag magas oxigén szaturációt mutat. Emiatt nem megfelelő szignálszétválasztás esetén a hemoglobin oxigén szaturációja túlértékelhető, sőt egyes becslések szerint a myoglobin a NIRS jel esetén az abszorpció 50-70%-áért is felelős lehet (42, 43). A myoglobin hatásának értékelése további vizsgálatokat és matematikai modellezést igényel (44). A jelenségnek saját cerebrális NIRS vizsgálatunk szempontjából nincs jelentősége.

A cerebrális NIRS és a bulbus jugularis oxigén szaturáció összehasonlítása

Bár mindkét módszer bizonyos szempontból az agyi oxigenizáció viszonyait tükrözi, valójában egymással nem helyettesíthetők. Míg a bulbus jugularis szaturáció az agy -illetve leginkább annak adott féltékéjének- globalis oxigenizációját tükrözi, addig a NIRS inkább lokális viszonyokat mutat. Alapvető különbség az is, hogy -mint fentebb leírtuk- a NIRS vizsgálat

egy döntően vénás, de jelentős mértékben az artériás rendszerből származó szaturáció értéket mérünk, ezzel szemben a bulbos juguli oximetria kizárólag a vénás oxigén szaturációról tájékoztat (45, 46, 47, 48, 49, 50).

A NIRS normálérték problematikája

A szöveti oxigenizációra vonatkozóan NIRS normálértékevel kapcsolatosan továbbra sem áll rendelkezésre gold standard, az egyes egészséges vizsgált személyek alapértékei akár jelentősen is eltérhetnek egymástól (51). Ezen kívül a különböző fizikai alapokon NIRS eszközök, azok jelfeldolgozása és adatelemzése nem standardizált (51). Ettől függetlenül több vizsgálat talált összefüggést az általában önkényesen definiált „alacsony préoperatív NIRS értékek” és a posztoperatív mortalitás, illetve delírium kialakulása között (52, 53). Az adatok elemzése és a baseline értékek meghatározása során lényeges a fontos a vizsgált személy neurológiai statusának, ventilációjának, vesefunkciójának, hemoglobin szintjének ismerete, szükség esetén agyi képalkotó vizsgálat is végezhető.

Cadaverekre, illetve nem metabolizáló szövetekre vonatkozó vizsgálatok

A NIRS során számos anyag fényelnyelése észlelhető, így a módszer használatos a mezőgazdaságban, a vegyiparban és a gyógyszeriparban is. A halottak vizsgálata során ugyanúgy tapasztalható fény abszorpció, hiszen a kromoforok sokáig változatlanul jelen vannak. Ennek ismerete főleg a cardiopulmonalis resuscitatio után végzett vizsgálatok során fontos, hiszen előfordulhat, hogy paradox módon a NIRS mérés olyan esetekben is kivitelezhető, amikor az agy keringése, vagy metabolikus aktivitása nem állt helyre. Ezen potenciális hibák kiküszöbölésére a NIRS-el párhuzamosan TCD illetve EEG használata javasolt (54, 55, 56, 57, 58, 59, 60).

Bár a NIRS alkalmazása hasznos lehet az agyi hypoxia és hemodinamika megfigyelésére, széles körű elterjedését számos korlátja gátolja. Ilyenek a mérések standardizációjának hiánya, a mérésben rejlő bizonytalanság (a mérést számos metabolikus és nem metabolikus tényező befolyásolhatja), problémás lehet a kalibráció, az algoritmusok hiányosságai, az adatok nehéz reprodukálhatósága. Több kérdést is meg kell még válaszolnia a tudománynak a módszer megfelelő felhasználásához.

Mi az a mérési küszöb, mely jelzi illetve előre jelzi az agyi hypoxiát? Van-e előnye a NIRS-nek az agyi hypoxia vizsgálatában a többi módszerhez képest? A NIRS során nyert adatok alapján prognosztizálható-e a cerebralis ischaemia és a következményes komplikációk? A NIRS-en alapuló kezelési stratégiák hogyan befolyásolják a kimenetelt?

A NIRS klinikai alkalmazási területei

Mivel a NIRS egy non-invazív eljárás, a műszer méretéből és felépítéséből adódóan könnyen hordozható, ezen előnyös tulajdonságai miatt az utóbbi évtizedben egyre szélesebb körben terjed el a klinikai gyakorlatban.

A fejre rögzített elhelyezett fényforrás és érzékelők lehetővé teszik, hogy mozgó páciensen is használjuk, emellett csecsemők és fekvőbetegek esetében sem jelent gondot a mérés. Az orvostudományban a neurológia, kardiológia, pszichológia és különböző műtéti eljárások aneszteziológiai vonatkozásában is hasznos lehet. Noha potenciálisan több módszer is rendelkezésre állhat altatott beteg esetében az agyi oxigén szaturáció követésére, az esetek 10%-ban a transcraniális Doppler ultrahang nem kivitelezhető a temporális csontablak hiánya miatt, míg az EEG-t és a szomatoszenzoros kiváltott potenciált befolyásolják az anesztetikumok, ráadásul e módszerek intraoperatív alkalmazása technikailag is nehezen kivitelezhető. Az alábbiakban összefoglaljuk a klinikai alkalmazások leggyakoribb területeit.

A *carotis endarterectomia* önmagában több mint 2% stroke kockázatot jelent a beavatkozás kapcsán (61). A műtét alatti potenciálisan fellépő agyi ischaemia kivédésére alkalmazható a shunt beültetés, az indukált hypertonia és a kiegészítő oxigén terápia. Számos módszer alkalmazható annak érdekében, hogy a műtéti beavatkozás alatt kialakuló agyi hypoxiát időben észleljük. Ha regionális érzéstelenítésben történik a műtét, a beteg mentális állapotának változása a legjobb jelzőmódszer számunkra (62). Ugyanakkor általános anesztézia esetén nehezebb dolgunk van, ez esetben az agyi ischaemia veszélyének kimutatására alkalmazható például az EEG, a TCD, vagy a szomatoszenzoros kiváltott potenciál értékelése (63, 64, 65), de a már korábban említett nehézségek miatt adja magát a NIRS felhasználásának lehetősége is (66). Számos kutatást végeztek a NIRS lehetőségeit vizsgálva, ezek alapján a NIRS nem tűnik számottevően jobbnak a többi módszerhez képest az agyi ischaemia kimutatásában. Ennek oka elsősorban a NIRS során alkalmazott küszöbérték változékonysága. Ugyanakkor a klinikai alkalmazhatóság szempontjából a NIRS könnyen kezelhető, jó az időbeli felbontása és használata nem operátorfüggő. Kétoldali regisztráció esetén a kirekesztési fázisban egyszerűen

összehasonlítható a két oldal agyi oxigén szaturációjának változása. Általában a kirekesztést követően az érintett oldalon a 20%-ot meghaladó oxigén szaturáció csökkenésnek tulajdonítanak jelentőséget. Számos vizsgálat kísérletet tett arra, hogy a kétoldali szaturációs értékek összehasonlítása alapján definiáljanak egy a shunt-behelyezést indikáló oxigén szaturációs határértéket, de a vizsgálatok eredményei erre vonatkozóan nem egybehangzóak (67, 68, 69).

A *szívműtétek* során nagy problémát jelent, hogy a betegek 1-3%-nál alakul ki perioperatív stroke, de ennél is aggasztóbb, hogy a betegek több mint 50%-ban a posztoperatív időszakban kognitív diszfunkció jelentkezik (70). Ezen problémák kiváltó oka lehet az embolizáció és az agyi hipoperfúzió lehetnek. Különböző protokollokat fejlesztettek ki ezek minimalizálásának érdekében, ide tartoznak a NIRS vezérelt agyi oxigén szállítást optimalizáló eljárások is (71, 72). Bár a vizsgálati adatok ezidáig itt sem elég meggyőzőek, a NIRS költséghatékonysága és a noninvasivitásból adódó kockázatok hiánya miatt mégis egyre többen használják (72, 73). Emellett bizonyos eredmények azt sugallják, hogy a szívsebészeti beavatkozások után jelentkező neurokognitív hanyatlás hátterében nem csak a műtéti beavatkozás állhat, de szerepet játszanak benne a komorbiditások is (74).

A *mellkassebészeti anesztéziában* alkalmazott NIRS irodalma napjainkban még kevésbé részletes. E betegpopulációnál is számolni kell az agyi deszaturáció lehetőségével, hiszen különösen egytüdős lélegeztetés során ez nagyobb számban fordulhat elő, mint a szívsebészetben (75, 76). Egy Kazan és munkatársai által végzett tanulmányban 50 mellkassebészeti műtéten átesett beteg esetét vizsgálták és azt találták, hogy a betegek 87%-ánál az agyi oxigén szaturáció a kiindulási értékhez képest több mint 15%-ot esett (77). A műtét során kialakuló agyi hypoxiának itt több oka is lehet: az egytüdős lélegeztetés miatt jelentkező szisztémás deszaturáció, az oldalfekvő pozícióból adódó mediastinális áttolódás illetve csökkent szív pumpa funkció, a pulmonalis arteriovenosus shunt, a megnövekedett centralis vénás nyomás és a lecsökkent cerebralis perfúziós nyomás (78). Normocapnia vezérelte tüdőprotektív egytüdős lélegeztetés alkalmazásával azonban ez a deszaturáció elkerülhető (79). A műtét utáni kognitív diszfunkció és a műtét alatti agyi hypoxia összefüggéseinek azonban további vizsgálata szükséges.

Egyéb intraoperatív alkalmazások és a NIRS alkalmazása: A thyreoidectomia alatt a hátraszegett fejtartás miatt csökkenő arteria carotis véráramlás önmagában ronthatja az agyi

oxigén szaturációt (80). A prostatectomia során a haemodilutio és a hypotensio ugyanezt okozhatja (81). Hasi műtétek során a betegek 26%-ban figyeltek meg agyi deszaturációt (82). Spinal aneszteziában a hypotensio szintén kiválthat agyi oxigén szint csökkenést (83). E vizsgálatok inkább szórványos megfigyelések és arra általában nem terjedtek ki, hogy milyen módon előzhető meg, vagy ekezelhető az intraoperatív szakban jelentkező agyi oxigén szaturáció csökkenés.

Intenzív terápia: Noha az intenzív terápia folyamatos fejlődése sok területen a halálozás jelentős csökkenését eredményezte, a kritikus állapotú betegek 25-75%-ban észlelhető kognitív zavar (84). A delíriumban szenvedő betegek esetén tartósan károsodik a memória, valamint verbális zavarok alakulnak ki (85). NIRS felhasználásával végzett tanulmányok azt igazolták, hogy az alacsony agyi oxigén szaturáció a delírium kialakulásában független kockázati tényező (86, 87). Az intenzív terápiában egy igen nagy tömeget képviselnek a szeptikus betegek. A szepszishez kapcsolódó encephalopathia egy multifaktoriális folyamat, melynek hátterében a vér-agy gát károsodása, illetve agyi makro-és mikrocirkulációs, valamint metabolikus zavarok állhatnak. Ezen beteganyag esetében is fontos információkat nyújthat a NIRS (88, 89, 90). Akut agykárosodásban a patofiziológiai folyamatok kulcsfontosságú eleme a cellularis ischaemia, mely másodlagos károsodásokhoz vezethet, a NIRS itt is jó választás lehet (91). Problémát jelent azonban, hogy kevés olyan vizsgálat volt ebben a témában, mely a betegségek kimenetelét vizsgálta NIRS ellenőrzése mellett, illetve nincs egyértelműen meghatározva az ischaemias küszöbérték az agyban, így nem hozható létre megfelelő és összehasonlítható terápiás algoritmus (92). További gondot jelenthet, hogy az intracranialis hematoma, a subarachnoidealis vér és az agyödema jelenléte befolyásolhatja a NIRS algoritmusok alapjául szolgáló feltételezéseinket (93, 94).

Egyéb alkalmazások: Az agyi ischaemia tanulmányozásán kívül a NIRS alkalmas az agyi metabolikus és hemodinamikai változások észlelésére egyéb kórképekben is, így információ nyerhető a neuronális funkciókról és diszfunkciókról (95). Például Alzheimer kórban a NIRS segítségével megfigyelhető a funkcionális aktivációra adott hiányos vagy kóros hemodinamikai válasz (96, 97). Az epilepszia sebészetben preoperative lokalizálható a beszédközpont, az epilepsziás gócpont illetve a görcsroham típusa (98, 99, 100). Emellett a különféle NIRS technikák révén bepillantást nyerhetünk a stroke után zajló pathofiziológiai folyamatokba és perfúzió változásokba (101).

A fentiek után még megemlítendő, hogy a NIRS alkalmazható a kísérletes aneszteziológiában különböző lélegeztetési módok és altatószerek tesztelésére (102), valamint a repülő- és űrorvostanban is (103, 104).

Célkitűzések

Dolgozatomban a NIRS különböző felhasználási területein végzett saját vizsgálati eredményeimet szeretném bemutatni. Elsősorban olyan alkalmazási területeket választottunk, amelyekre vonatkozóan eddig nem álltak rendelkezésre irodalmi adatok, de amelyek klinikai jelentőséggel is bírnak.

1. Az első vizsgálat során célunk az agyi vazoreaktivitás tanulmányozása volt szeptikus betegpopulációban. Arra kerestük a választ, hogy a szeptikus encephalopathiában szenvedő betegek agyi vazoreaktivitása különbözik-e az egészséges személyekkel összehasonlítva.
2. Második vizsgálatunkban azt tanulmányoztuk, hogy a diagnosztikus brochosopia során hogyan változik a szisztémás és a cerebrális oxigén szaturáció különböző mértékű oxigén szupplementáció mellett. A vizsgálatunk másodlagos végpontjai a beavatkozás során jelentkező deszaturációs epizódusok száma és időtartama, valamint annak rizikófaktorai voltak.

Betegek, módszerek

Első vizsgálat: Az agyszövet oxigénszaturációjának tanulmányozása szeptikus encephalopathiában acetazolamid provokáció során

Betegek

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján a perioperatív intenzív osztályon kezelt, súlyos szepszisben szenvedő betegeket vontuk be a vizsgálatba. A beválogatás elsődleges szempontja az volt, hogy megfeleljenek az American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) Consensus Conference Committee guideline súlyos szepszis klinikai kritériumainak (106). Ennek alapján a súlyos szepszist úgy definiáltuk, mint legalább egy szervrendszernek a generalizált gyulladásos immunválasz következtében létrejött hypoperfúzióját vagy diszfunkcióját. A vizsgálatainkba csak azokat a betegeket választottuk be, akiknek legalább két, a szeptikus folyamathoz kapcsolódó szervi manifesztációja volt. A tüdő érintettségét akkor vettük figyelembe, ha az artériás vérben mért oxigén parciális nyomása (PaO_2) és a belélegzett levegő oxigén koncentráció (FiO_2) hányadosa 200 alatt volt. A vese érintettségét akkor tartottuk igazoltnak, ha a napi diurézis <500 ml volt és egyidejűleg megnövekedett kreatinin szint. A máj érintettsége akkor volt kimondható, ha a szérum bilirubin és a májenzimek (GPT = glutamát piruvát transzamináz; γ -GT = gamma-glutamiltranszferáz; AP = alkalikus foszfatáz; LDH = laktát-dehidrogenáz) koncentrációja megemelkedett.

A szepsziszhez kapcsolódó enkefalopátiát a következők kombinációjaként definiáltuk: a betegeknek meg kellett felelniük a klinikai szepszis kritériumainak és tudatzavart vagy bármilyen súlyosságú éberségi zavart kellett mutatniuk. Egy neurológus részletes ideggyógyászati vizsgálatot végzett minden páciens esetében annak érdekében, hogy kizárja a központi idegrendszer közvetlen fertőző betegségét (például agyhártyagyulladás vagy agyvelőgyulladás). Szedatív hatású gyógyszereket a betegek a neurológiai vizsgálat előtt nem kaptak. A tudatzavart a Richmond Agitation and Sedation Score (RASS) szerint pontoztuk.

Agyi vazoreaktivitás teszt

Az agyi vazoreaktivitás értékeléséhez intravénásán 15 mg /testtömegkg acetazolamidot (Diamox, Lederle Pharmaceuticals, Carolina, Puerto Rico, USA) adtunk be. Az acetazolamid

teszt megkezdése előtt agyi oximetriás szondát helyeztünk mind a betegek, mind az egészséges alanyok homlokának mindkét oldalára. Az agyi oxigénszaturáció változását INVOS 5100C agyi oximéterrel (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA) monitoroztuk. Az agyi oxigénszaturációját nyugalmi állapotban és 5, 10, 15, illetve 20 perc elteltével regisztráltuk az acetazolamid injektálása után, ami megfelel a korábbi vazoreaktivitás tesztekben javasolt módszertannak. Az agyi oxigénszaturáció mérésével párhuzamosan artériás vért vettünk a szeptikus betegeknél egy artériás kanülből vérgázelemzés céljából. Mivel úgy ítéltük meg, hogy az artériás katéter elhelyezése egészséges személyekben etikátlan, a kontrollok vérgázelemzését elhagytuk.

Statisztikai elemzés

Az adatelemzés előtt normalitás vizsgálatot végeztünk. A mért értékek átlagértékeit és szórását vizsgáltuk, amennyiben a minták nem normális eloszlásúak voltak, az adatelemzés során medián és 95%-os konfidencia intervallumok kerültek alkalmazásra, az összehasonlítás során pedig non-parametrikus tesztek alkalmaztunk. Az acetazolamid adása utáni agyi oxigén szaturáció változás megállapítására ismételt méréses variancia analízist használtunk. Mann-Whitney féle U próba segítségével is elvégeztük a két csoport páronkénti összehasonlítását. A különbségeket 0.05 alatti P érték esetén tekintettük szignifikánsnak.

Etikai szempontok

A tanulmányt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ helyi Orvosi Etikai Bizottsága hagyta jóvá. A betegek legközelebbi hozzátartozói minden esetben írásos tájékozott beleegyezést adtak. A kontroll alanyok tájékozott beleegyezést adtak.

Második vizsgálat: A szisztémás és agyi oxigén szaturáció vizsgálata diagnosztikus bronchoszkópia során

A 2018 januárjától június 30-ig tartó időszakban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Tüdőgyógyászati Klinikájának Bronchológiai Laboratóriumába flexibilis bronchoszkópiára felvett betegeket kértünk fel a vizsgálatban való részvételre.

A flexibilis bronchoszkópia indikációja minden esetben a kórtörténet, a fizikális vizsgálat, a mellkas röntgen- és / vagy mellkasi CT-vizsgálat, a légzésfunkciós teszt és a laboratóriumi vizsgálatok, köztük a hemoglobín-koncentráció és a véralvadási paraméterek, valamint a vérgázelemzés eredményein alapult. A bronchoszkópiát minden esetben tüdőrák gyanúja esetén végeztük citológiai vagy szövettani mintavétel céljából.

A bronchoszkópiát PENTAX EB-1975K (Pentax Medical, Hamburg, Németország) készülékkel végeztük legalább 4 órás éhgyomorral. Az eljárást fekvő helyzetben, 2% lidokain oldattal történt helyi érzéstelenítés után hajtottuk végre. A rutin monitorozás EKG-ból, nem invazív vérnyomásmérésből és pulzus-oximetriából (ujjszonda) állt. Emellett egy közeli infravörös agyi oximéter szenzorát helyeztük fel a betegek homlokára a domináns féltekén az agyi oxigénszaturáció ellenőrzésére. Az INVOS 5100C agyi oximétert (Covidien LLC, 15 Hampshire Street, Mansfield, MA 02048, USA) alkalmaztuk az agy közeli infravörös spektroszkópiás mérésére.

A betegek csoportosítása: A bronchoszkópián átesett betegeket véletlenszerűen (előzetes boríték randomizálás) osztottuk három különböző csoportba az alábbiak szerint:

- A csoport (N = 31 beteg): a csoportba tartozó betegek az eljárás során nem kaptak oxigénpótlást. Csak akkor kaptak orrkanülön keresztül kiegészítő oxigént, ha a bronchoszkópia során klinikailag jelentős deszaturáció alakult ki (rescue O₂). Szignifikánsnak akkor tartottuk a deszaturációt, ha a szisztémás oxigén szaturáció a pulzoximetriás mérés során 90% alá esett, vagy több mint 4%-ot csökkent, és ez legalább 1 percre tartott. Az agyi deszaturáció definíció szerint a NIRS-el mért kiindulási értékhez képest több mint 20%-os rSO₂ csökkenés volt.
- B csoport (N = 31 beteg): kiegészítő oxigént biztosítottunk a betegek számára orrkanülön keresztül 2 liter/perc áramlási sebességgel a bronchoskopia során.
- C csoport (N = 30 beteg): kiegészítő oxigént adtunk orrkanülön keresztül 4 liter/perc áramlási sebességgel a bronchoskopia során.

A következő adatokat rögzítettük a későbbi analízis céljából a bronchoszkópia előtt minden beteg esetében:

- hemoglobinkoncentráció (g / L),
- FVC% (forszírozott vitálkapacitás %),
- FEV1% (forszírozott expirációs volumen az 1. másodpercben%),
- FEV1/FVC (Tiffeneau-index).

A bronchoszkópia során a következő adatokat mértük és rögzítettük:

- pulzusszám,
- szisztémás oxigénszaturáció ujjszonda pulzoximetriával,
- az agyi oxigénszaturáció (NIRS).

Vizsgálati végpontok

- Az elsődleges végpontok a szisztémás és az agyi deszaturáció előfordulási gyakorisága a három betegcsoportban.
- A másodlagos végpontok a szisztémás és az agyi deszaturációt befolyásoló tényezők vizsgálata.

Statistikai analízis

Power analízis: Első lépésként a minta méretének meghatározását végeztük el. Tíz beteg körében végzett pilot vizsgálatunk alapján $3,1 \pm 1,2$ csökkenést figyeltünk meg a szisztémás oxigénszaturációban bronchoszkópia során oxigén beadása nélkül. Ez alapján feltételeztük, hogy ha orrszondán keresztül 4 liter/perc oxigén szupplemenntációt végzünk, ez a szisztémás oxigénszaturáció kevesebb mint 1% -os csökkenését eredményezi. 0,05 alfa és 90% erő mellett a szükséges bevonandó betegek számát csoportonként 30-nak számítottuk. Egy további „Apriori” power analízissel kiszámítottuk a szükséges mintaméretet a szisztémás oxigén ANOVA elemzéséhez a 3 vizsgálati csoporton belül. A hatás nagyságát (ES) ebben a tanulmányban Cohen kritériumai alapján nagynak tekintettük (107). Alfa = 0,05, erő = 0,9 és ES = 0,4 esetén az előrejelzett mintanagyság csoportonként megközelítőleg $N = 27,39$ volt az Ausztrália és Új-Zéland Melanoma Trial Group power kalkulátorával (108). Így a 3 csoportra alkalmazott 92-es teljes mintaméretünk (csoportonként 30+ beteg) megfelelőnek tekinthető tanulmányunk fő céljaihoz. Ezenkívül elvégeztünk egy „sensitivity” power analízist is a 92

beteges mintára, ahol az átlagos „szisztémás O₂” értéke 97,23 és ennek relatív szórása 2,6% volt. Elemzésünk során nagyon nagy tényleges hatásnagyságot kaptunk, ahol ES = 0,506.

*A statisztikai elemzés megkezdése előtt valamennyi csoportban a paramétereket a Kolmogorov – Smirnov-próbával ellenőriztük a normalitás szempontjából. A normál eloszlású adatokhoz a *t*-tesztet használtuk, míg nem normális eloszlás esetén az ANOVA tesztet. Pearson-korrelációt alkalmaztunk a szisztémás és az agyi oxigénszaturáció kapcsolatának tesztelésére. A bronchoszkópia során a szisztémás és az agyi oxigénszaturáció változásának ellenőrzésére Hurst exponenst alkalmaztunk, amely a deszaturáció valószínűségét jelzi az egész eljárás során. Minél inkább meghaladja a Hurst-kitevő a 0,5-öt, annál kisebb a deszaturáció valószínűsége a bronchoscopy során. Ezenkívül a Hurst-kitevő magasabb értékei az oxigénszaturáció stabil trendjére utalnak (109). A szisztémás és az agyi deszaturáció kockázati tényezőinek értékelésére a többváltozós Cox proporcionális veszélyességi modellt használtuk. A következő paramétereket tekintettük folytonos változóknak: nem, dohányzás, hemoglobin-koncentráció, FVC%, FEV1% és az átlagos szisztémás oxigén szaturáció. Az A-C csoportok kategorikus változóként szerepeltek a multiparametrikus modellben.*

Etikai szempontok

A vizsgálatot a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Orvosi Etikai Bizottsága hagyta jóvá (nyilvántartási szám: 4989-2018), és a ClinicalTrials-on regisztráltuk az NCT04002609 szám alatt. Minden beteg a részletes felvilágosítás után írásos tájékozott beleegyezést adott.

Eredmények

Az agyszövet oxigénszaturációjának vizsgálata szeptikus encephalopathiában szenvedő betegekben

Tizenöt, súlyos sepszisben szenvedő beteg és 10 életkor és nem szerint hasonló kontroll személy vett részt a vizsgálatban. A szeptikus betegek legfontosabb klinikai adatait az 1. táblázat foglalja össze. A vizsgált 15 szeptikus személyből 9-en hunytak el az intenzív osztályos kezelés későbbi fázisában.

1. táblázat A vizsgálatba bevont szeptikus betegek legfontosabb klinikai jellemzői

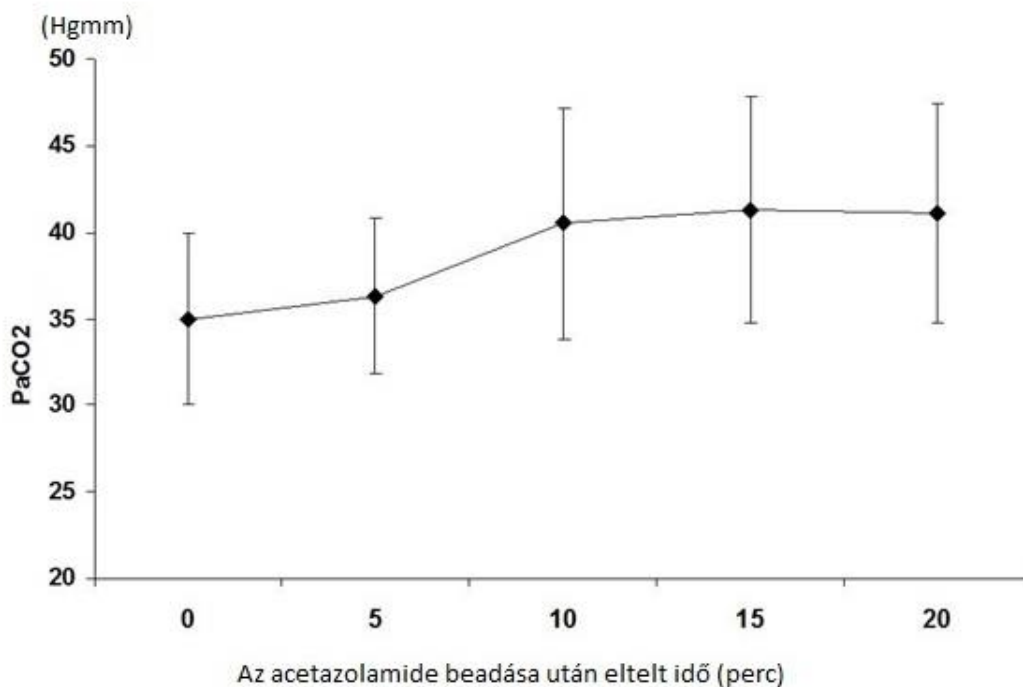
Beteg Nr.	Életkor	Nem	Testhő (°C)	FVS (G/l)	CRP (mg/L)	PCT (µg/L)	PaO ₂ / FiO ₂	Kreatinin (µmol/L)	Bilirubin (µmol/L)	GPT (U/L)	Gamma-GT (U/L)	AP (U/L)	LDH (U/L)
1	66	N	37.2	16.4	228.2	73.5	162	167.0	20.6	12.0	76.0	287.0	452
2	65	F	37.9	10.6	28.3	42.8	405	226.0	20.1	5.0	255.0	602.0	536
3	77	N	37.5	18.0	199.6	124.2	387	53.0	8.6	42.0	399.0	277.0	677
4	51	N	37	13.3	101.2	23.8	355	473.0	10.0	11.0	63.0	353.0	480
5	78	F	37.7	15.0	306.5	2.5	217	99.0	32.0	82.0	154.0	408.0	540
6	62	F	37.7	10.2	262.8	9.2	163	143.0	39.0	75.0	63.0	197.0	459
7	88	F	38.6	4.2	173.7	11.7	437	80.0	11.0	32.0	48.0	178.0	410
8	65	F	37.8	13.0	391.6	62.8	178	143.0	16.0	21.0	27.0	121.0	367
9	86	N	38.1	3.4	245.5	13.3	265	106.0	43.3	68.0	151.0	492.0	388
10	63	F	36.9	22.4	223.0	21.9	380	129.0	7.8	93.0	71.0	254.0	1018
11	70	N	37.0	16.1	121.3	2.3	217	75.0	10.0	21.0	29.0	171.0	502
12	79	N	37.1	15.9	338.2	6.38	215	134.0	15.6	13.0	45.0	285.0	499
13	78	N	38	16.0	312.8	19.7	263	88.0	6.0	38.0	14.0	286.0	903
14	79	F	38.9	18.8	196.8	89.5	202	224.0	24.0	12.0	84.0	136.0	354
15	56	F	37.9	15.3	120.3	0.45	237	62.0	12.3	24.0	26.0	90.0	308

A fenti adatokból látható, hogy valamennyi szeptikus betegnek legalább egy szervi manifesztációja volt az agy érintettsége mellett. A tudatzavar súlyosságának jellemzésére

alkalmazott RASS pontszámok a következőképpen alakultak a szeptikus betegek között: RASS -1 = 4 eset, RASS -2 = 7 eset, RASS -3 = 4 eset.

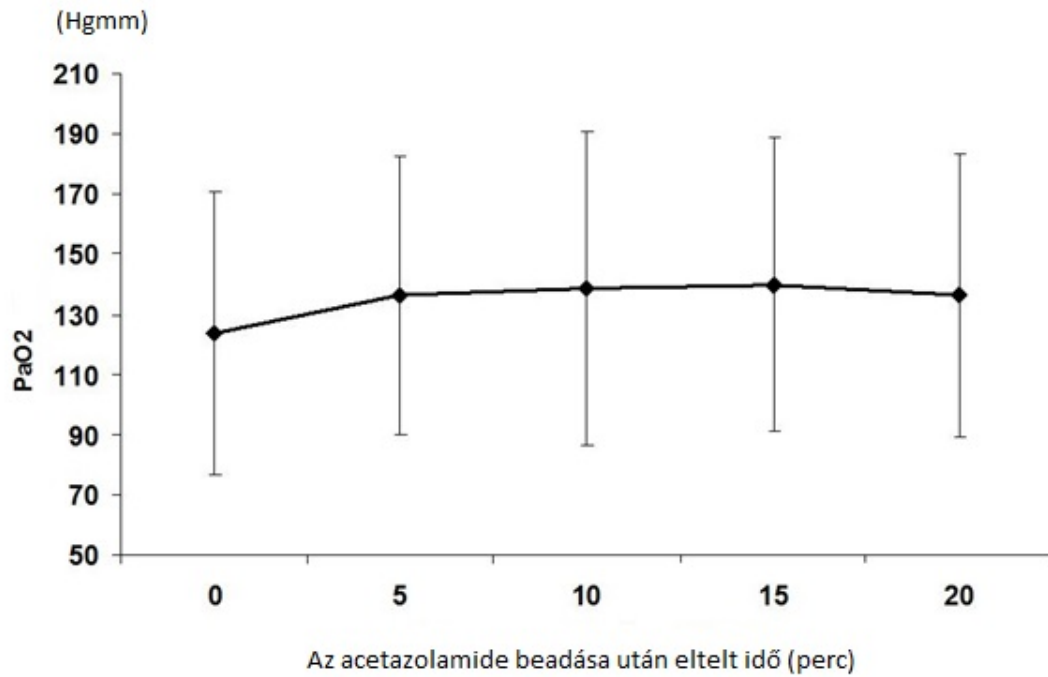
Az acetazolamid hatása a PaO₂-re és a PaCO₂-re:

A szeptikus betegeknél a szer beadása előtt és az acetazolamid beadása után artériás vérgáz analízist végeztünk a szén-dioxid és az oxigén parciális nyomás változásainak értékelésére. Az eredményeket a 6. és a 7. ábrán foglaltuk össze. Látható, hogy az acetazolamid beadása a PaCO₂ növekedését eredményezte, és ez 10 perc alatt érte el a platót, majd a vizsgálati periódus (20 perc) végéig állandó maradt (6. ábra).



6. ábra Az artériás CO₂-szint változása az acetazolamid intravénás injekcióját követően (átlagértékek és SD)

Ezzel ellentétben, bár a PaO₂ kezdetben az acetazolamid beadása után nőtt, a vizsgálat folyamán az oxigén parciális nyomásában csak szerény változás volt kimutatható (7. ábra).

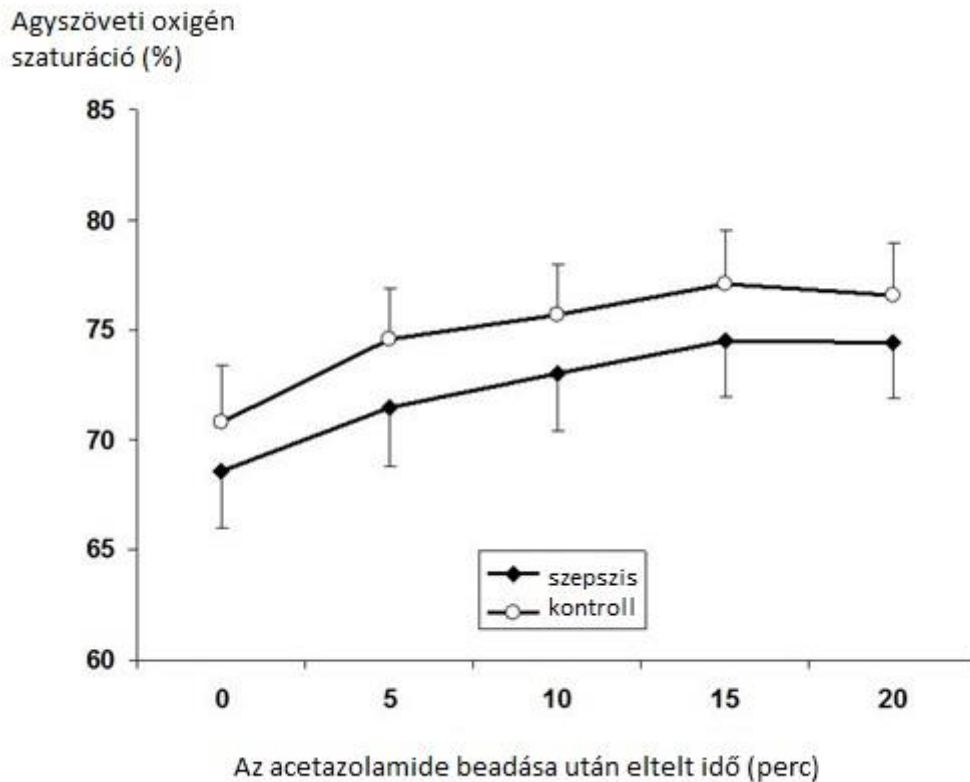


7. ábra Az artériás O_2 -szint változása az acetazolamid intravénás injekcióját követően (átlagértékek és SD)

Ennek megfelelően a vizsgálat során a $PaCO_2$ vonatkozásában az ismételt mérések varianciaanalízis segítségével szignifikáns idő-főhatást sikerült igazolni, ami arra utal, hogy az acetazolamid jelentős változásokat indukál a $PaCO_2$ -ben. Ez a PaO_2 esetében nem volt megfigyelhető.

Az agyi oxigénszaturáció összehasonlítása a szeptikus és a kontroll személyek között az acetazolamid tesz során:

Az acetazolamid beadása abszolút értékben hasonló %-os változásokat indukált az agyi szaturációban mindkét csoportban (8.9±6.5% szeptikus betegekben és 9.2±4.6% kontrollokban). Amint azt a 8. ábra mutatja, az acetazolamid görbe lefutása és alakja mindkét csoportban hasonló, ami azt jelenti, hogy a vazoreaktivitásban nincs különbség.



8. ábra Az agyi oxigén szaturáció változása szeptikus és egészséges személyekben.

A szisztémás és agyi oxigén szaturáció vizsgálata diagnosztikus bronchoszkópia során

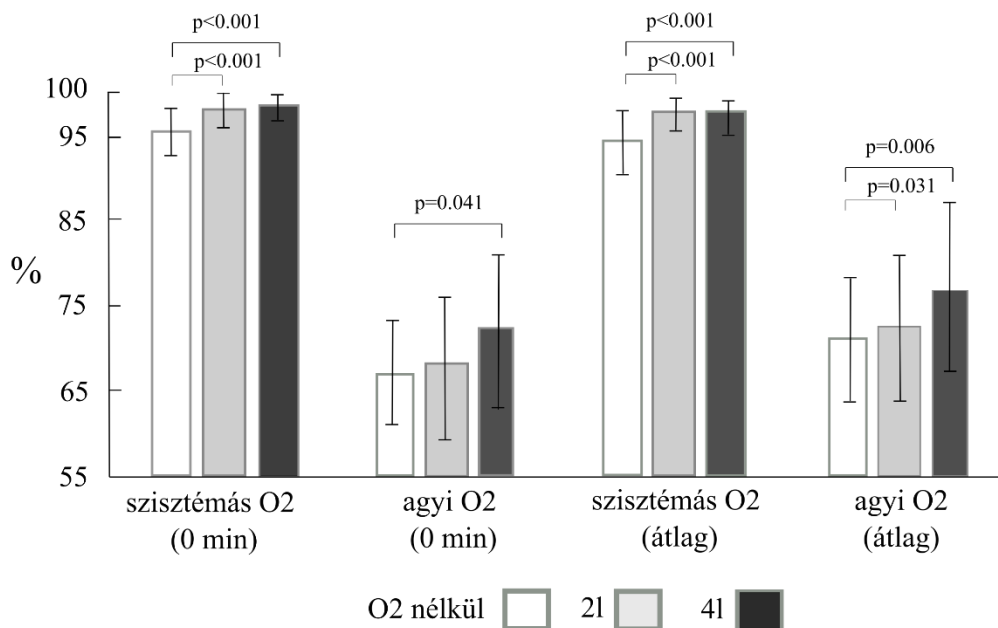
A vizsgált személyek demográfiai paramétereit a 2. táblázat alapján tekinthetjük át. A teljes vizsgált beteganyag átlagéletkora $61,9 \pm 12,7$ év volt, míg a női-férfi arány 40: 60%. Nem volt érdemi különbség a dohányosok és a nemdohányzók számában a nők és a férfiak között. A nők esetén azonban szignifikánsan magasabb FVC% és FEV1% értékeket észleltünk.

2. táblázat A vizsgált populáció legfontosabb paramétereit a beavatkozás előtt (átlagérték és standard deviáció, NS: nem szignifikáns)

	Teljes csoport	Férfiak	Nők	p-érték
Életkor (év)	61.9 (12.7)	62.8 (11.3)	60.5 (14.5)	NS
Dohányzás igen/nem (%)	48.9/51.1	48.1/51.9	50/50	NS
FVC%	85.52 (23.13)	79.70 (21.26)	93.79 (23.44)	0.003
FEV1%	76.34 (25.21)	71.00 (23.97)	83.92 (25.29)	0.015

Elsődleges végpontok

A bronchoszkópia előtt és közben mért szisztémás és agyi oxigén szaturációértékeit a 9. ábrán mutatjuk be. Az egyes oszlopok színek jelölik az alkalmazott O₂ mennyiséget (fehér: nem történt O₂ alkalmazás, szürke: 2 liter/perc O₂, fekete: 4 liter/perc O₂ nasalis szondán át).



9. ábra A szisztémás és agyi oxigén szaturáció értékei a bronchoscopos beavatkozás előtt és közben.

Az ábra alapján egyértelmű, hogy a 2 liter/perc vagy 4 liter/perc kiegészítő oxigén adása egyaránt jelentős javulást eredményez mind a szisztémás, mind az agyi oxigén szaturációban. Az oxigénszaturáció értékekben azonban nem volt különbség a 2 liter/perc és a 4 liter/perc kiegészítő oxigént kapó csoportok között.

Vizsgálatunkban a betegek 18,5% -ánál fordult elő szisztémás deszaturáció (n = 17), mely 5 beteg (16%) volt a kiegészítő oxigént nem kapó csoportban, 6 beteg (19%) a 2 liter/perc kiegészítő oxigént kapó csoportban a szintén 6 beteg (20%) a 4 liter/perc kiegészítő oxigént kapó csoportban. A deszaturációk száma a vizsgált csoportokban nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét (chi-négyzet: 0,17; p=0,91). Kiemelendő, hogy a statisztikai elemzés alapján a kiegészítő oxigén kezelést nem kapó csoport esetén 41,7-szer nagyobb volt a szisztémás deszaturáció bekövetkezésének valószínűsége, mint a 2 liter/perc kiegészítő oxigént kapó csoportban (p=0.014), míg a 2 liter/perc és 4 liter/perc kiegészítő oxigén kezelést kapó

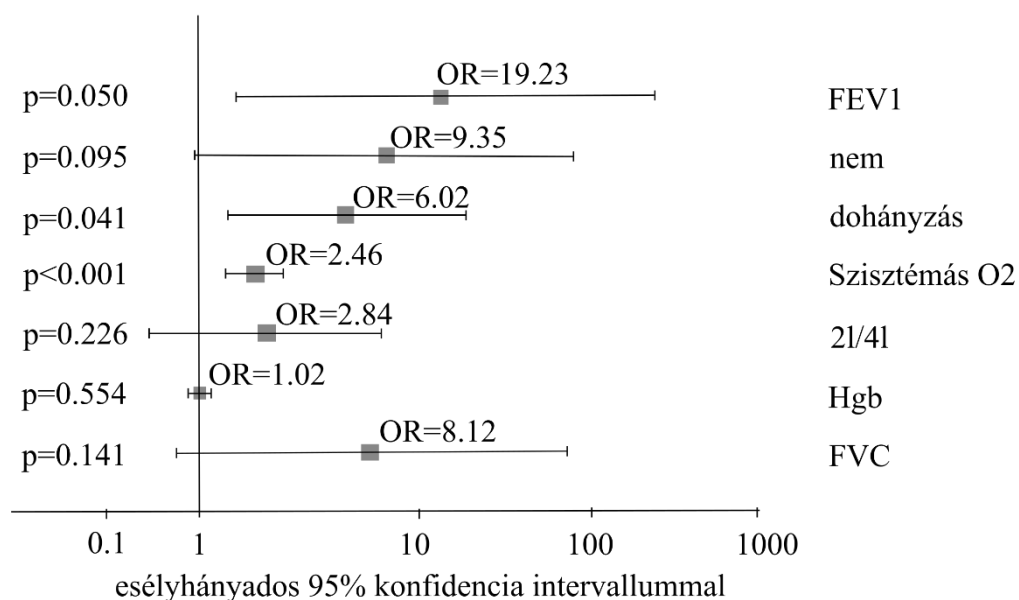
csoporthoz között nem volt különbség a szisztémás deszaturáció kialakulásának valószínűségében ($p=0.22$).

A bronchosopia során a három csoportból egyetlen betegnél sem észleltünk agyi deszaturációt (az rSO_2 több mint 20% -os csökkenése a kiindulási ponthoz képest). A közeli infravörös spektroszkópia biztosította adatok alapján nem volt szignifikáns összefüggés a szisztémás deszaturáció és az agyi oxigénszaturáció között a vizsgált betegeknél (Pearson-korrelációs koefficiens: $-0,07$).

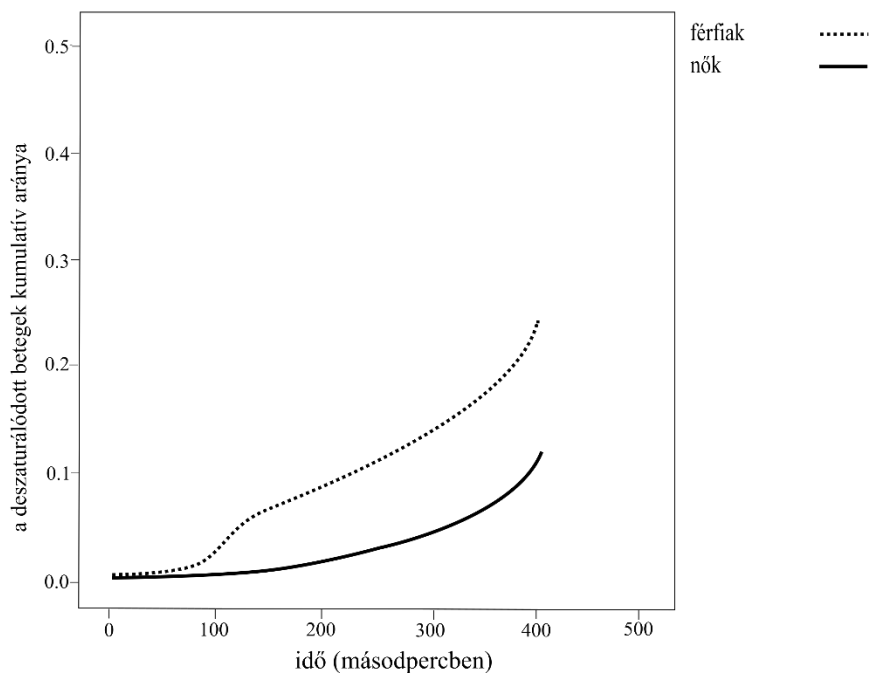
Másodlagos végpontok

A nem hatása

Szisztémás deszaturáció a férfiak 22,2% -ában, míg a nők 13,2% -ában fordult elő. Méréseink alapján férfiaknál 9,3-szor nagyobb eséllyel alakulhat ki szisztémás deszaturáció a bronchosopia során, mint a nőknél, attól függetlenül, hogy kaptak-e kiegészítő oxigén kezelést vagy nem (10.ábra).



10. ábra A szisztémás deszaturáció legfontosabb rizikótényezőinek elemzése.



11. ábra A szisztémás deszaturáció kialakulásának dinamikája a két nemből a vizsgálat elejétől eltelt idő függvényében.

A bronchoszkópia kezdetétől a deszaturációig eltelt idő a férfiaknál 207 ± 111 mp volt, míg a nőknél $226 \pm 138,3$ mp ($p < 0,01$). A 11. ábra a szisztémás deszaturációk kumulatív arányát mutatja be a női és a férfi betegeknél.

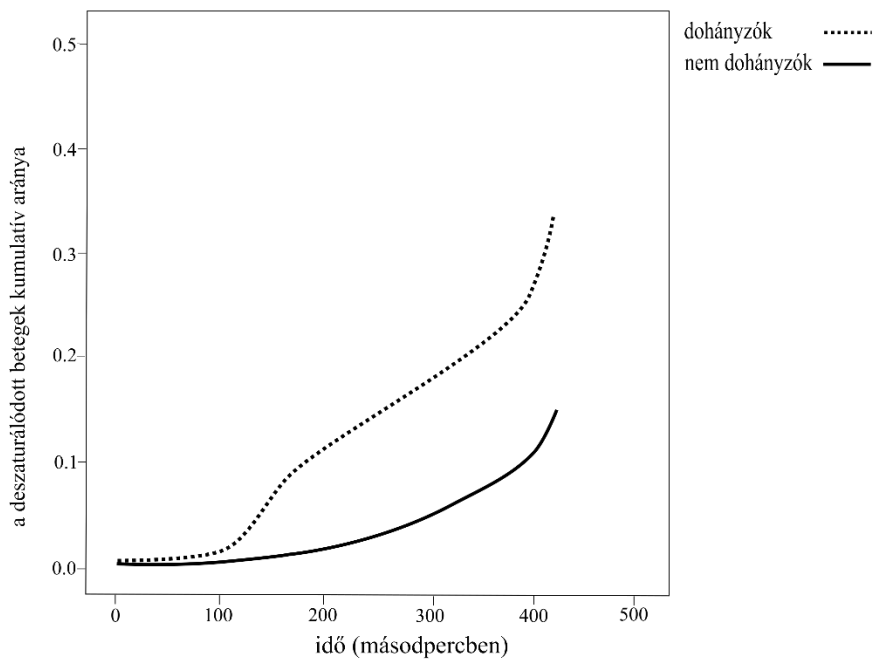
A statisztikai elemzésünk alapján a nőknél a szisztémás oxigénszaturáció csak akkor volt stabil a bronchoskopia során, ha 4 liter/perc kiegészítő oxigént kaptak (Hurst-exponens 0,5 alatt), míg férfiaknál 2 liter/perc kiegészítő oxigén kezelés mellett is stabil volt a szisztémás oxigénszaturáció (3. táblázat).

3. táblázat A szisztémás O₂ szaturáció értékeinek összehasonlítása férfiakban és nőkben, különböző szupplementális O₂ adagok mellett.

	Vizsgálati csoport			Páronkénti összehasonlítás			ANOVA F statisztika	
	O ₂ (-)	2l/p	4l/p	O ₂ (-) vs. 2l/perc	O ₂ (-) vs. 4l/perc	2l/perc vs. 4l/perc		
Férfi								
0 sec syst.O ₂ %	95.20	97.79	98.25	-2.59*	-3.05**	-0.46	9.52***	
Syst.O ₂ átlag %	93.93	96.92	97.05	-	2.99**	-3.12**	-0.13	5.22***
Hurst exp.syst. O ₂	0.48	0.59	0.75	-0.11	-0.27**	-0.16*	9.01***	
Nő								
0 sec syst. O ₂ %	95.69	98.33	98.30	-	2.65**	-2.61**	0.03	6.09**
Syst.O ₂ átlag %	94.63	98.36	97.24	-	3.73**	-2.61*	1.12	5.68*
Hurst exp. syst.O ₂	0.42	0.49	0.70	-0.06	-0.27**	-0.21**	7.10**	

Dohányzás

A dohányzók körülbelül 20% -ánál fordult elő szisztémás deszaturáció, míg a nem dohányzók esetében csak 14% -nál észleltük ezt. A bronchosopia során a deszaturációs kockázat bármely időpillanatban 6-szor magasabb volt a dohányzókban, mint a nemdohányzók esetén (10. ábra). A deszaturáció a dohányosoknál $194 \pm 114,6$ másodpercnél, a nemdohányzóknál $240 \pm 120,8$ másodperc után következett be. A 12. ábra a szisztémás deszaturációk kumulatív arányát mutatja dohányosokban és nemdohányzóknál.



12. ábra a szisztémás deszaturációk kumulatív aránya dohányosokban és nem dohányzóknban, a vizsgálati idő függvényében.

Egyéb tényezők

Vizsgálataink alapján a szisztémás deszaturációt a betegek hemoglobin koncentrációja nem befolyásolta, míg a FEV1%-nak szignifikáns hatása volt a deszaturáció megjelenésére (10. ábra). Méréseink alapján a FEV1 minden 100 ml-es javulása 50%-al csökkentette a szisztémás deszaturáció kockázatát a bronchoszkópia során. Ezzel szemben az FVC% -nak nem volt szignifikáns hatása a szisztémás deszaturációra. A szisztémás deszaturáció az életkortól is független volt: a deszaturációt mutató betegek életkora $60,4 \pm 15,5$ év volt, míg a nem deszaturált betegeké $62,2 \pm 12,1$ év ($p=0,591$).

Megbeszélés

Az utóbbi évtizedek ugrásszerű technikai fejlődésének köszönhetően egyre hangsúlyosabb szerepet kapnak az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban a non-invazív vizsgálati technikák. Az ultrahang diagnosztika széles körű elterjedésének lehetünk tanúi az intenzív osztályon, amely a korábbi időszakban szinte kizárólagosan alkalmazott echocardiographia mellett napjainkban már kiterjed a tüdő elváltozásainak és az agyi keringés agy melletti diagnosztikájának területére is. Az új technológiát képviselő hemodinamikai monitorok technikai fejlesztésével ezek egyre megbízhatóbban és non-invazívan jelzik a keringési paraméterek változását. A koponyüregben elhelyezkedő agyszövet oxigen ellátottságára vonatkozó információk az agy mellett, illetve műtői körülmények között kizárólag a NIRS technológiával nyerhetők. Amint azt az irodalmi összefoglalóban leírtuk, a technológia még jelenleg is fejlődésben van. Tisztázásra szorul, hogy milyen határértékek szolgálnak terápiás beavatkozást is indikáló információt, valamint egyre szélesebb a klinikai alkalmazás palettája is. A klinikai döntéshozatal mellett a módszert az elmúlt 10 esztendőben az agyi oxigenizációnak a különböző állapotok során létrejövő patofiziológiai változásainak tanulmányozására is használják. A jelen dolgozatban két, eddig a NIRS technológiával nem vizsgált területet, a szeptikus encephalopathiában mérhető vazoreaktivitás és a diagnosztikus bronchoscopy során jelentkező esetleges agyszöveti deszaturáció mérése volt a célunk.

Az agyszövet oxigén szaturációjának értékelése szeptikus betegeknél az acetazolamid provokáció során: Vizsgálatunkban összehasonlítottuk az acetazolamid stimulációra bekövetkező agyszöveti oxigénszaturáció változásokat a súlyos szepszisben szenvedő betegek és az egészséges kontrollok között. Megállapítottuk, hogy a karboanhidráz gátló hatására az agyi oxigénszaturáció hasonlóan változott a két csoportban.

Az acetazolamid (AZ) olyan gyógyszer, amelyet az elmúlt évtizedekben gyakran használtak a cerebrális mikrovaskuláris funkció feltérképezésére (110, 111, 112). Ez az eritrociták felszínén található karboanhidráz enzim reverzibilis inhibitora. Az enzim a következő reakciót katalizálja:



Ha a karboanhidráz enzimet az AZ blokkolja, szén-dioxid felhalmozódás alakul ki, ami enyhe és átmeneti hyperkarbiát és metabolikus acidózist eredményez (113). A PaCO₂ ezen növekedését a jelen tanulmányunk is bizonyította. A hyperkarbia az agyi arteriolák szintjén az

egyik legfontosabb értágító inger. A PaCO_2 emelkedése az agy rezisztencia artériáinak dilatációjához vezet, ami az agyi véráramlás (CBF) és az agyi vértérfogat (CBV) növekedését eredményezi (114, 115). Ezt használják fel a különböző vazoreaktivitás tesztek során: légzésvisszatartásos teszt, CO_2 -inhaláció, vagy acetazolamid provokációs teszt. A CBF és CBV ezen változásait különböző módszerekkel, például egy SPECT-tel, pozitronemissziós tomográfiával és transzkranális Doppler-ultrahanggal pontosan bemutatták. Nemrégiben azt is felvetették, hogy az acetazolamid indukálta CBF és CBV változások tükrözik a NIRS-el mért agyi oxigén szaturáció változásait (116, 117, 118).

Mint korábban említettük, a NIRS alapja, hogy az eszköz által kibocsájtott fotonok elliptikus pályán haladnak keresztül az agyszöveten és az elnyelt spektrum határozza meg a mintatérfogat vénás, a kapilláris és az arteriális vérben a hemoglobin oxigenációját. Korábbi tanulmányok arra következtettek, hogy az agykéregben az átlagos szöveti hemoglobin $\sim 70\%$ vénás és $\sim 30\%$ arteriális arányban oszlik meg (11). Az acetazolamid alkalmazásával bebizonyosodott, hogy pozitív kapcsolat van az agyi véráramlás és az agyszövet oxigénszaturációjának változásai között. Az AZ adása utáni CBF és CBV növekedés emelkedett agyszöveti oxigén szaturációt eredményez, ami átlagosan $5,4 \pm 3,2\%$ -nak felel meg (116). Megjegyzendő, hogy vizsgálatunkban az agyi oxigén szaturáció maximális emelkedése egészséges embereknél $9,2 \pm 4,6\%$, szепtikus betegeknél pedig $8,9 \pm 6,5\%$ volt. Másrészt a kortikális oxigén szaturáció 9% -os növekedése az acetazolamid agyi arteriolákra gyakorolt hatásának tudható be. Ha az agy kortikális vér térfogat 70% a vénás oldalon és 30% az arteriális oldalon, akkor az acetazolamid hatására bekövetkező $1/3$ arteriális vérvolumen növekedés egy $10/115 = 8,7\%$ -os relatív emelkedést eredményezne a kortikális vértérfogat arteriális részében. Így a kortikális oxigénszaturáció növekedése egyszerűen annak következménye lehet, hogy a szövetmintában nagyobb arányban van oxigenált arterioláris vér. A kapillárisok szintjén a gyorsabb vérátáramlás (a teljes intrakapilláris volumen változása nélkül) ugyancsak alacsonyabb szöveti oxigén felvételt eredményezhet a rövidebb tranzit idő miatt, mely szintén magyarázza a megnövekedett agyi oxigén szaturációt. Vizsgálatunk alapján az agyszövet metabolikus változásai tehát nem feltétlenül vesznek részt a szöveti oxigenizációs változásokban.

Bár úgy tűnik, hogy eredményeink kissé eltérnek a Kaminogo és mtsai (116) eredményeitől, megjegyzendő, hogy $15 \text{ mg} / \text{tkg}$ acetazolemid dózist használtunk, mivel a korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy ez az adag felel meg az agyi hemodinamikai vizsgálatok szupramaximális dózisának (112).

Tanulmányunk eredményei arra utalnak, hogy az acetazolamide kiváltotta vazomotor reaktivitás hasonló súlyos szepszisben és az egészséges kontrollokban. Ezen megfigyeléseink összhangban vannak a korábban szepszisben végzett CO₂ reaktivitás és autoregulációs teszt eredményeivel (113, 119, 120), de vannak beszámolók, melyek a vazoreaktivitás károsodásáról szólnak (121, 122). A szepsziszről szóló jelenlegi ismereteink alapján egyértelmű, hogy a szeptikus folyamatnak van egy kezdeti vazogén fázisa, amelyet az egész testben általános értágulat jellemez. A második, későbbi fázisban azonban a mitokondriális diszfunkció és az energiatermelés károsodása lesz domináns (123, 124, 125). Ez a koncepció magyarázatot adhat arra, hogy a súlyos szepszisben szenvedő betegek miért nem mutattak károsodott agyi vazoreaktivitást a különféle vizsgálatok során, és miért volt kimutatható a korai szepszisben más súlyos szervi diszfunkció nélkül a károsodott agyi vazomotoros válasz (90).

Mivel a NIRS az oxigenált hemoglobin mennyiségét tükrözi az agyszövetben, jelen tanulmány eredményei megmutatják, hogy az acetazolamiddal történő stimuláció után a hyperkarbia értágulatot indított el, és ez hasonló mértékű CBF és CBV növekedéshez vezetett, ami hasonló mértékű oxyhemoglobin növekedést okozott mindkét csoportban. Sajnos nincs információnk az oxigénnel kapcsolatos cerebrális metabolikus rátáról (CMRO₂) a két csoportban, ami limitáló tényezője lehet a vizsgálatunknak. Elméletileg lehetséges, hogy a szeptikus betegekben a károsodott mitokondriális energetikai folyamatok csökkent CMRO₂-t eredményeznek, következményesen magasabb oxigénszaturációhoz vezetve a vénás oldalon. Ha azonban ez így lenne, akkor a lokális CO₂ termelés csökkenne, aminek helyi vazokonstrikció lenne a következménye alacsonyabb CBF-el és CBV-vel.

Ezzel szemben az acetazolamid arterialis hypercarbiat váltott ki a szeptikus betegekben, ami megnövekedett cerebrális oxigén szaturációval társult. Ez azt mutathatja, hogy a súlyos szeptikus betegekben az agyi arteriolák vasodilatációja megtartott függetlenül az agyi parenchyma energetikai állapotától.

A szisztémás és agyi oxigén szaturáció vizsgálata diagnosztikus bronchoszkópia során:

Vizsgálatunkban a kiegészítő oxigén terápia ellenére betegek 18,5%-nál tapasztaltunk szisztémás deszaturációt. A bronchoskopia során alkalmazott kiegészítő oxigén kezelés mind a szisztémás, mind az agyi oxigén szaturációt javította, és azoknál a betegeknél, akik nem kaptak oxigénpótlást, 41,7-szer nagyobb volt a szisztémás deszaturáció kockázata. Emellett tanulmányunk másik fő megállapítása, hogy a szisztémás deszaturáció nem érezte hatását az agyszövetben, agyi deszaturációt nem észleltünk.

A bronchoszkópia alatt jelentkező szisztémás deszaturációt már jóval korábban is leírták (126). Még ha a bronchoskopia alatt nem is alkalmazunk szedációt, előfordulása a definíciótól (SpO_2 küszöbérték és a deszaturáció időtartama) függően 2,5 és 69% között változik (127, 128). Egy vizsgálatban a szisztémás deszaturáció (az oxigén szaturáció 90% alá csökkenése) 69% -ban fordult elő a bronchoszkópia alatt és 72%-ban a vizsgálat után (127). Egy másik tanulmányban az esetek 24%-ban észleltek szisztémás deszaturációt ($SpO_2 < 90\%$), de 14,4%-ban ez csak 20-30 másodpercig tartott (129). Egy következő vizsgálat során csak azoknak a betegeknek adtak kiegészítő oxigén kezelést, akiknél a szisztémás szaturáció 90% alá csökkent, erre az esetek 5,5% -ában volt szükség (130). Egy nemrégiben végzett tanulmányban kimutatták, hogy felületes midazolám-fentanil szedáció alatt végzett bronchoszkópiák során megközelítőleg 90%-ban alakult ki szisztémás deszaturáció (131). A mi vizsgálatunk során a szisztémás deszaturáció ($SpO_2 < 90\%$ és / vagy $> 4\%$ csökkenés, ami több mint 60 másodpercig tart) a követett betegcsoportokban közel egyforma mértékben fordult elő attól függetlenül, hogy kaptak-e kiegészítő oxigén kezelést vagy nem és ha igen akkor mennyit (2 vagy 4 liter/perc). Megfigyeléseink alapján az oxigén pótlásban nem részesülő betegcsoportban hamarabb jelentkezett szisztémás deszaturáció és ennek rendeződése is tovább tartott.

Eredményeink alapján a férfi nem, a dohányzás, a kiindulási szisztémás oxigénszaturáció és a FEV₁% voltak azok a tényezők, amelyek befolyásolták a bronchoszkópia alatt fellépő szisztémás deszaturáció megjelenését. Fang és mtsai. azonban nem tudták bizonyítani a férfi nem meghatározó szerepét a szisztémás deszaturációban (132). Megfigyeléseink alapján egyértelműen kimutatható volt, hogy a bronchoszkópia során jelentkező szisztémás deszaturáció nemcsak gyakoribb volt férfiaknál a nőkhöz képest, de a kiegészítő oxigénadagolás ellenére korábban is jelentkezett. A dohányzó betegeknél a deszaturációs epizódok kockázata hatszor nagyobb volt a nemdohányzókhöz képest, és a deszaturáció itt is hamarabb volt észlelhető. Bár nem találtunk korábbi, ezeket a megfigyeléseinket alátámasztó tanulmányokat, az obstruktív légzésfunkció deszaturáció hajlamot okozó hatása ismert (127, 119, 130, 133), valamint a dohányzás és az obstruktív tüdőbetegség közötti kapcsolat szintén (134, 135, 136). A beavatkozás előtt végzett légzésfunkción észlelt FEV₁ meghatározó szerepét több tanulmány is kimutatta a szisztémás deszaturáció kialakulásában (127, 130, 132, 133).

Tudomásunk szerint ez volt az első olyan vizsgálat, amely a szisztémás és az agyi oxigénszaturációt párhuzamosan vizsgálta a bronchoszkópia elvégzése során. Alapvető célunk az oxigénszaturáció alakulásának megfigyelése volt a hypoxémiára leginkább érzékeny

szervben, különösen a szisztémás deszaturációs epizódok során. Korábbi vizsgálatokban már hatékonyan alkalmazták a közeli infravörös spektroszkópiát az agyszövet oxigén szaturációjának megítélésére mellkasi műtétek során (77, 79). Tanulmányunkban a bronchoszkópia során a szisztémás deszaturációk ellenére sem észleltünk jelentős agyi deszaturációt. Valószínű, hogy a rövid ideig tartó szisztémás deszaturációkat ellensúlyozza az agyszövet áramlás-anyagcsere szabályozása, megvédve az agyszövetet a szisztémás oxigénszaturáció rövid távú romlása során (137).

A klinikailag hasznosítható információ az, hogy a bronchoszkópia során alkalmazott kiegészítő oxigén kezelés nem akadályozza meg a szisztémás deszaturáció kialakulását, de hozzájárulhat a deszaturációs epizódok rövidüléséhez és az oxigénszaturáció gyorsabb rendeződéséhez. Eredményeink alapján a bronchosopia során 2 liter/perc kiegészítő oxigént kezelést érdemes alkalmazni az ezen vizsgálaton áteső betegeknél.

Összefoglalás

A NIRS egy fejlődőben lévő, non-invazív technológia, mely már most számos klinikai területen kerül alkalmazásra. A dolgozatomban két olyan területtel kapcsolatos vizsgálatot mutattam be, amelyeknek nem volt előzménye, de amelyek egyszersmind segítik a kórfolyamatok patofiziológiai megértését szeptikus encephalopathiában, valamint hozzájárulhatnak a betegbiztonság javulásához diagnosztikus bronchosopia során.

A szeptikus encephalopathiával kapcsolatos vizsgálataink eredményei döntően patofiziológiai jelentőségűek. Az a tény, hogy az agyi vazoreaktivitás szeptikus encephalopathiában nem károsodott, arra mutat rá, hogy az agy érintettségének súlyos szepszisben elsősorban nem vaszkuláris, hanem minden bizonnyal inkább metabolikus okai lehetnek.

A diagnosztikus bronchosopia során végzett NIRS vizsgálataink már közvetlen klinikai jelentőséggel is bírnak: a beavatkozás során a bizonyos betegekben kifejezett szisztémás deszaturáció ellenére sem kell tartani az agyszövet deszaturációjától. Ugyanakkor szisztémás deszaturáció szempontjából klinikailag is jelentősége van a kiegészítő O₂ terápiának, a vizsgálataink szerint 2 liter/perc oxigén adása szükséges a deszaturáció megelőzéséhez. Klinikai jelentőséggel bír az a tény is, hogy férfiakban, dohányos személyekben és alacsony FEV1%-al rendelkező betegekben már a beavatkozás előtt számolnunk kell egy korábban megjelenő és tartósabban fennálló deszaturáció jelentkezésével.

Summary

NIRS is an evolving non-invasive technology that is already being used in many clinical areas. In my thesis, I presented two studies that had no precedents, but which help in the pathophysiological understanding of disease processes in septic encephalopathy and may contribute to the improvement of patient safety during diagnostic bronchoscopy.

The results of the NIRS septic encephalopathy study are mainly of pathophysiological value. The fact that we could not demonstrate an altered cerebral vasoreactivity in patients with severe septic encephalopathy points on the determining role of other factors than vascular in the development of septic encephalopathy, presumably metabolic factors.

Our study in patients undergoing diagnostic bronchoscopy have direct clinically useful informations: We observed that –despite a significant systemic desaturation in certain patients- cerebral desaturation does not occur during the procedure. Additionally, we were able to show that administering supplemental O₂ during diagnostic bronchoscopy is of clinical importance to avoid systemic desaturation. It seems that a supplemental O₂ dose of 2 l/minutes is sufficient to prevent systemic desaturation in the majority of the cases. Another clinically important observation is that patients with male gender, smokers and those with reduced FEV₁% values are the individuals at high risk to develop systemic desaturation.

Megállapítások:

1. A nemzetközi irodalomban először alkalmaztuk a szeptikus encephalopathia patofiziológiai hátterének tanulmányozására az acetazolamid-provokációt követően létrejövő vazoreaktivitás vizsgálatában a NIRS módszert. Megállapítottuk, hogy súlyos szepszisben szenvedők agyi vazorekativitása nem különbözik a kontroll személyekétől.
2. Megállapítottuk, hogy diagnosztikus bronchosopia során a betegek 16-20%-ában jön létre szisztémás deszaturáció.
3. A nemzetközi irodalomban először állapítottuk meg, hogy a szisztémás deszaturáció ellenére az agyszövet deszaturációja nem jön létre.
4. Megállapítottuk, hogy bronchosopia alatt a szisztémás deszaturáció 2 liter/perc dózisban alkalmazott nasalis O₂ alkalmazásával csökkenthető, valamint azt is, hogy e dózis 4 liter/percre történő emelése nem rendelkezik további kedvező hatással.
5. Megállapítottuk, hogy a bronchosopia közben előforduló szisztémás deszaturáció leggyakoribb tényezői a férfi nem, a dohányzás az anamnézisben, és a csökkent FEV1% érték a légzésfunkciós tesztek során.

Irodalomjegyzék (hivatkozások, saját közlemények listája)

1. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, Zimmermann R, Pavia JM, Wolf U, Wolf M. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *NeuroImage* 85: 6–27, 2014
2. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wraj S, Wyatt S. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement *Phys. Med. Biol.*, 33, (12), pp. 1433-1442, 1988
3. Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis *Phys. Med. Biol.*, 37 (7), pp. 1531-1560, 1992
4. Patterson MS, Chance B, Wilson BC. Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties *Appl. Opt.*, 28 (12), pp. 2331-2336, 1989
5. Barstow TJ. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol* 126: 1360–1376, 2019
6. Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198: 1264–1267, 1977
7. Jöbsis FF. Discovery of the near-infrared window into the body and the early development of near-infrared spectroscopy. *J. Biomed. Opt.* 4: 392–396, 1999
8. Kato T. Principle and technique of NIRS-Imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. *International Congress Series.* 1270, 85-90, 2004
9. <https://www.shimadzu.eu.com/about-nirs-principle-operation-and-how-it-works>
10. Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol* 77(6): 2740-7, 1994
11. Murkin JM: Cerebral autoregulation: the role of CO₂ in metabolic homeostasis. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 11, 269–273, 2007
12. Fülesdi B, Tassonyi E, Molnár Cs. Neuroanestézia és neurointenzív ellátás. *Medicina*, 2013.
13. Barstow TJ. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research. *J Appl Physiol* 126: 1360–1376, 2019
14. Shaaban-Ali M, Momeni M, Denault A. Clinical and Technical Limitations of Cerebral and Somatic Near-Infrared Spectroscopy as an Oxygenation Monitor. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 00: 1-17, 2020

15. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Fallon P, Tyszczuk L, Cope M, Delpy DT. Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 39:889–94, 1996
16. Hiraoka M, Firbank M, Essenpreis M, Cope M, Arridge SR, van der Zee P, Delpy DT. A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol* 38:1859–76, 199.
17. Germon TJ, Kane NM, Manara AR, Nelson RJ. Near-infrared spectroscopy in adults: effects of extracranial ischaemia and intracranial hypoxia on estimation of cerebral oxygenation. *Br J Anaesth* 73:503–6, 1994
18. Ferrari M, Quaresima V. Review: Near infrared brain and muscle oximetry: from the discovery to current applications. *J Near Infrared Spectroscopy* 20:1–14, 2012
19. Pisano A, Galdieri N, Iovino TP, Angelone M, Corcione A. Direct comparison between cerebral oximetry by INVOS(TM) and EQUANOX(TM) during cardiac surgery: a pilot study. *Heart Lung Vessels* 6:197–203, 2014
20. Davie SN, Grocott HP. Impact of extracranial contamination on regional cerebral oxygen saturation: a comparison of three cerebral oximetry technologies. *Anesthesiology* 116:834–40, 2012
21. Greenberg S, Murphy G, Shear T, Patel A, Simpson A, Szokol J, Avram MJ, Vender J. Extracranial contamination in the INVOS 5100C versus the FORE-SIGHT ELITE cerebral oximeter: a prospective observational crossover study in volunteers. *Can J Anesth* 63:24–30, 2016
22. Greenberg S, Shear T, Murphy G. Extracranial Contamination of Near-Infrared Spectroscopy Devices. *Anesth Analg* 124:356–8, 2017
23. Valipour A, McGown AD, Makker H, O’Sullivan C, Spiro SG. Some factors affecting cerebral tissue saturation during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 20:444–50, 2002
24. Choi J, Wolf M, Toronov V, Wolf U, Polzonetti C, Hueber D, Safonova LP, Gupta R, Michalos A, Mantulin W, Gratton E.. Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: near-infrared spectroscopy approach. *J Biomed Opt* 9:221–9, 2004
25. Lam JM, Smielewski P, al-Rawi P, Griffiths P, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Internal and external carotid contributions to near-infrared spectroscopy during carotid endarterectomy. *Stroke* 28:906–11, 1997
26. Lam J, Neirotti RA, Hardjowijono R, et al. Transesophageal echocardiography with the use of a four-millimeter probe. *J Am Soc Echocardiogr* 10:499–504, 1997

27. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near- Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia* 57:999–1006, 2002
28. Bickler PE, Feiner JR, Rollins MD. Factors affecting the performance of 5 cerebral oximeters during hypoxia in healthy volunteers. *Anesth Analg* 117:813–23, 2013
29. Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PMA.. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res* 74:557–63, 2013
30. Hessel TW, Hyttel-Sorensen S, Greisen G. Cerebral oxygenation after birth - a comparison of INVOS((R)) and FORE-SIGHT near-infrared spectroscopy oximeters. *Acta Paediatr* 103:488–93, 2014
31. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology* 93:947–53, 2000
32. Cournoyer A, Cossette S, Paquet J, Daoust R, Marquis M, Notebaert É, Iseppon M, Chauny JM, Denault A. Association Between the Quantity of Subcutaneous Fat and the Inter-Device Agreement of 2 Tissue Oximeters. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 33:2989–94, 2019
33. Homma S, Fukunaga T, Kagaya A. Influence of adipose tissue thickness on near infrared spectroscopic signal in the measurement of human muscle. *J Biomed Opt* 1:418–24, 1996
34. Yamamoto K. Influence of subcutaneous fat layer on muscle oxygenation measurement using NIRS. In: In: Proceedings of the Conference Influence of subcutaneous fat layer on muscle oxygenation measurement using NIRS; p. 37–45, 1996
35. van Beekvelt MC, Borghuis MS, van Engelen BG, Wevers RA, Colier WN. Adipose tissue thickness affects in vivo quantitative near-IR spectroscopy in human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)* 101:21–8, 2001
36. Katari Y, Srinivasan R, Arvind P, Hiremathada S. Point-of-Care Ultrasound to Evaluate Thickness of Rectus Femoris, Vastus Intermedius Muscle, and Fat as an Indicator of Muscle and Fat Wasting in Critically Ill Patients in a Multidisciplinary Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 22:781–8, 2018
37. Davis SL, Fadel PJ, Cui J, Thomas GD, Crandall CG. Skin blood flow influences near-infrared spectroscopy-derived measurements of tissue oxygenation during heat stress. *J Appl Physiol* 100:221–4;(1985), 2006

38. Sorensen H, Secher NH, Siebenmann C, Nielsen HB, Kohl-Bareis M, Lundby C, Rasmussen P. Cutaneous vasoconstriction affects near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygen saturation during administration of norepinephrine. *Anesthesiology* 117:263–70, 2012
39. Madsen PL, Skak C, Rasmussen A, Secher NH. Interference of cerebral near-infrared oximetry in patients with icterus. *Anesth Analg* 90:489–93, 2000
40. Murphy N, Frohlich S, Kong T, Boylan JF, Conlon N. Utility of near infrared light to determine tissue oxygenation during hepato-biliary surgery. *J Clin Monit Comput* 29:613–9, 2015
41. Song JG, Jeong SM, Shin WJ, Jun IG, Shin K, Huh IY, Kim YK, Hwang GS. Laboratory variables associated with low near-infrared cerebral oxygen saturation in icteric patients before liver transplantation surgery. *Anesth Analg* 112:1347–52, 2011
42. Schenkman KA, Marble DR, Burns DH, Feigl EO. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. *J Appl Physiol* 1997;82:86–92; 1985
43. Davis ML, Barstow TJ. Estimated contribution of hemoglobin and myoglobin to near infrared spectroscopy. *Respir Physiol Neurobiol* 186:180–7, 2013
44. Spires J, Lai N, Zhou H, Saidel GM. Hemoglobin and myoglobin contributions to skeletal muscle oxygenation in response to exercise. *Adv Exp Med Biol* 701:347–52, 2011
45. Knirsch W, Stutz K, Kretschmar O, Tomaske M, Balmer C, Schmitz A, Berger F, Bauersfeld U, Weiss M. Regional cerebral oxygenation by NIRS does not correlate with central or jugular venous oxygen saturation during interventional catheterisation in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:1370–4, 2008
46. Nagdyman N, Ewert P, Peters B, Miera O, Fleck T, Berger F. Comparison of different near-infrared spectroscopic cerebral oxygenation indices with central venous and jugular venous oxygenation saturation in children. *Paediatr Anaesth* 18:160–6, 2008
47. Brown R, Wright G, Royston D. A comparison of two systems for assessing cerebral venous oxyhaemoglobin saturation during cardiopulmonary bypass in humans. *Anaesthesia* 48:697–700, 1993
48. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE. A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 53:13–9, 1998

49. Ali MS, Harmer M, Vaughan RS, Dunne JA, Latto IP. Spatially resolved spectroscopy (NIRO-300) does not agree with jugular bulb oxygen saturation in patients undergoing warm bypass surgery. *Can J Anesth* 48:497–501, 2001
50. Ikeda K, MacLeod DB, Grocott HP, Moretti EW, Ames W, Vacchiano C. The accuracy of a near-infrared spectroscopy cerebral oximetry device and its potential value for estimating jugular venous oxygen saturation. *Anesth Analg* 119:1381–92, 2014
51. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 114:58–69, 2011
52. Schoen J, Meyerrose J, Paarmann H, Heringlake M, Hueppe M, Berger KU. Preoperative regional cerebral oxygen saturation is a predictor of postoperative delirium in on-pump cardiac surgery patients: a prospective observational trial. *Crit Care* 15:R218, 2011
53. Benkreira A, Beaubien-Souliny W, Mailhot T, Bouabdallaoui N, Robillard P, Desjardins G, Lamarche Y, Cossette S, Denault A. Portal Hypertension Is Associated With Congestive Encephalopathy and Delirium After Cardiac Surgery. *Can J Cardiol* 35:1134–41, 2019
54. Schwarz G, Litscher G, Kleinert R, Jobstmann R. Cerebral oximetry in dead subjects. *J Neurosurg Anesthesiol* 8:189–93, 1996
55. Maeda H, Fukita K, Oritani S, Ishida K, Zhu BL. Evaluation of post-mortem oxymetry with reference to the causes of death. *Forensic Sci Int* 87:201–10, 1997
56. Maillard J, Sologashvili T, Diaper J, Licker MJ, Keli BARcelos G. A Case of Persistence of Normal Tissue Oxygenation Monitored by Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) Values Despite Prolonged Perioperative Cardiac Arrest. *Am J Case Reports* 20:21–5, 2019
57. Cournoyer A, Iseppon M, Chauny JM, Denault A, Cossette S, Notebaert É. Near-infrared Spectroscopy Monitoring During Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 23:851–62, 2016
58. Parnia S, Yang J, Nguyen R, Ahn A, Zhu J, Inigo-Santiago L, Nasir A, Golder K, Ravishankar S, Bartlett P, Xu J, Pogson D, Cooke S, Walker C, Spearpoint K, Kitson D, Melody T, Chilwan M, Schoenfeld E, Richman P, Mills B, Wichtendahl N, Nolan J, Singer A, Brett S, Perkins GD, Deakin CD. Cerebral Oximetry During

Cardiac Arrest: A Multicenter Study of Neurologic Outcomes and Survival. *Crit Care Med* 44:1663–74, 2016

59. Drury PP, Gunn AJ, Bennet L, Ganeshalingham A, Finucane K, Buckley D, Beca J. Deep hypothermic circulatory arrest during the arterial switch operation is associated with reduction in cerebral oxygen extraction but no increase in white matter injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146:1327–33, 2013
60. Busch DR, Rusin CG, Miller-Hance W, Kibler K, Baker WB, Heinle JS, Fraser CD, Yodh AG, Licht DJ, Brady KM. Continuous cerebral hemodynamic measurement during deep hypothermic circulatory arrest. *Biomedical Optics Express* 7:3461–70, 2016
61. Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF, CREST Investigators Brott. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363:11–23, 2010
62. Evans WE, Hayes JP, Waltke EA, Vermilion BD. Optimal cerebral monitoring during carotid endarterectomy: neurologic response under local anesthesia. *J Vasc Surg* 2:775–7, 1985
63. Friedell ML, Clark JM, Graham DA, Isley MR, Zhang XF. Cerebral oximetry does not correlate with electroencephalography and somatosensory evoked potentials in determining the need for shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 48:601–6, 2008
64. Grubhofer G, Plöchl W, Skolka M, Czerny M, Ehrlich M, Lassnigg A. Comparing Doppler ultrasonography and cerebral oximetry as indicators for shunting in carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 91:1339–44, 2000
65. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* 107:563–9, 2007
66. Pennekamp CW, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Borst GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38:539–45, 2009

67. Giustiniano E, Alfano A, Battistini GM, GAvazzeni V, Spoto MR, Cancellieri F. Cerebral oximetry during carotid clamping: is blood pressure raising necessary? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 11:522–8, 2010
68. Picton P, Chambers J, Shanks A, Dorje P. The influence of inspired oxygen fraction and end-tidal carbon dioxide on post-cross-clamp cerebral oxygenation during carotid endarterectomy under general anesthesia. *Anesth Analg* 110:581–7, 2010
69. Stoneham MD, Lodi O, de Beer TCD, Sear JW. Increased oxygen administration improves cerebral oxygenation in patients undergoing awake carotid surgery. *Anesth Analg* 107:1670–5, 2008
70. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 368:694–703, 2006
71. Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 23: 89–94, 2010
72. Vohra HA, Modi A, Ohri SK. Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 9:318–22, 2009
73. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth* 103 Suppl 1:i3–13, 2009
74. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 366:250–7, 2012
75. Fülesdi B, Végh T. Near-infrared spectroscopy (NIRS) in one-lung ventilation, are really useful? *Appl Cardiopul Pthophys* 17(2):84-85, 2013
76. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 104:51–58, 2007
77. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 103, no. 6, pp. 811–816, 2009
78. Mahal I, Davie SN, Grocott HP. Cerebral oximetry and thoracic surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 27:21–27, 2014
79. 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 Physiologica Hungarica*, vol. 100, no. 2, pp. 163–172, 2013.
80. Yaman F, Pehlivanli F, Aydin G. Effects of Semi-Fowler Position on Cerebral Oxygenation During Thyroidectomy. *Osmangazi Journal of Medicine* 42(6):645-651, 2020
 81. Nielsen HB. Systematic review of near-infrared spectroscopy determined cerebral oxygenation during non-cardiac surgery. *Front. Physiol.*5:93, 2014
 82. Casati, A Fanelli G, Pietropaoli P, Proietti R, Tufano R, Montanini S, Collaborative Italian Study Group on Anaesthesia in Elderly Patients; Danelli G, Nuzzi M, Mentegazzi F, Torri G, Martani C, Spreafico E, Fierro G, Pugliese F, De Cosmo G, Aceto P, Servillo G, Monaco F. Monitoring cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing general abdominal surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 24:59–65, 2007
 83. Kuska A, Demir G, Cukurova Z, Eren G, Hergunsel O. Monitorization of the effects of spinal anaesthesia on cerebral oxygen saturation in elder patients using near-infrared spectroscopy. *Rev Bras Anesthesiol.* 64(4):241-246, 2014
 84. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med* 5:90–2, 2017
 85. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geervarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, BRAIN-ICU Study Investigators. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 369:1306–16, 2013
 86. Wood M, Song A, Maslove D, Ferri C, Howes D, Muscedere J, Boyd JG. Brain tissue oxygenation in patients with septic shock: a feasibility study. *Can J Neurol Sci* 43:65–73.16, 2016
 87. Wood MD, Maslove DM, Muscedere JG, Day AG, Boyd JG. Low brain tissue oxygenation contributes to the development of delirium in critically ill patients: a prospective observational study. *J Crit Care* 41:289–95, 2017
 88. Vaskó A, Síró P, László I, Szatmári Sz, Molnár L, Fülesdi B, Molnár Cs. Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - a near infrared spectroscopy study. *Acta Phys Hung* 101(1):32-9, 2014

89. Fülesdi B, Szatmári Sz, Antek Cs, Fülep Z, Sárkány P, Csiba L, Molnár Cs. Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis. *Journal of Critical Care* 27:337–343, 2012
90. Szatmári Sz, Végh T, Csomós Á, Hallay J, Takács I, Molnár Cs, Fülesdi B. Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Critical Care* 14:R50, 2010
91. Tisdall MM, Smith M. Multimodal monitoring in traumatic brain injury: current status and future directions. *Br J Anaesth* 99:61–7, 2007
92. Smith M, Elwell C. Near-infrared spectroscopy: shedding light on the injured brain. *Anesth Analg* 108:1055–7, 2009
93. Robertson CS, Gopinath SP, Chance B. A new application for near-infrared spectroscopy: detection of delayed intracranial hematomas after head injury. *J Neurotrauma* 12:591–600, 1995
94. Gill AS, Rajneesh KF, Owen CM, Yeh J, Hsu M, Binder DK. Early optical detection of cerebral edema in vivo. *J Neurosurg* 114:470–7, 2011
95. Hoshi Y. Functional near-infrared spectroscopy: current status and future prospects. *J Biomed Opt* 12:062106, 2007
96. Fladby T, Bryhn G, Halvorsen O, Rosé I, Wahlund M, Wiig P, Wetterberg L. Olfactory response in the temporal cortex of the elderly measured with near-infrared spectroscopy: a preliminary feasibility study. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:677–80, 2004
97. Zeller JB, Herrmann MJ, Ehliis AC, Polak T, Fallgatter AJ. Altered parietal brain oxygenation in Alzheimer's disease as assessed with near-infrared spectroscopy. *Am J Geriatr Psychiatry* 18:433–41, 2010
98. Sokol DK, Markand ON, Daly EC, Luerssen TG, Malkoff MD. Near infrared spectroscopy (NIRS) distinguishes seizure types. *Seizure* 9:323–7, 2000
99. Watanabe E, Nagahori Y, Mayanagi Y. Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia* 43 Suppl 9:50–5, 2002
100. Watson NF, Dodrill C, Farrell D, Holmes MD, Miller JW. Determination of language dominance with near-infrared spectroscopy: comparison with the intracarotid amobarbital procedure. *Seizure* 13:399–402, 2004
101. Obrig H, Steinbrink J. Non-invasive optical imaging of stroke. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 369:4470–94, 2011
102. Schwarz G, Kaltenböck F, Nemetz W, Schöpfer A, Hoyer R, Litscher G. Transcranial Monitoring of Cerebral Oxygen Saturation under Different Anesthetic

- Drugs and Ventilation Patterns: Observations in an Animal Model. *The Internet Journal of Neuromonitoring*. 6:1, 2008
103. Kikukawa A, Kobayashi A, Miyamoto Y. Monitoring of prefrontal oxygen status in helicopter pilots using near-infrared spectrophotometers. *Dynamic Medicine* 7:10, 2008
 104. Ryoo HC, Hrebien L, Shender BS. Noninvasive monitoring of human consciousness by near-infrared spectroscopy (NIRS) during high +G_z. *Biomed Sci Instrum* 38:1-7, 2002
 105. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 26:279–287, 2012
 106. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 31, 1250–1256, 2003
 107. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Academic Press, New York, NY, USA, 1969.
 108. <https://www.anzmtg.org/stats/PowerCalculator>.
 109. Hurst HE. “The problem of long-term storage in reservoirs”. *International Association of Scientific Hydrology. Bulletin*, vol. 1, no. 3, pp. 13–27, 1956.
 110. Csépany T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L: Cerebral systemic lupus erythematosus. *Lancet* 343, 1103, 1994
 111. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RP, Neuwirth G, Legemate D, Valikovics A, Csiba L: Impairment of cerebrovascular reactivity in long term type 1 diabetes. *Diabetes* 46, 1840–1845, 1997
 112. Settakis G, Molnár C, Kerényi L, Kollár J, Legemate D, Csiba L, Fülesdi B: Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur. J. Neurol.* 10, 609–620, 2003
 113. Matta BF, Stow PJ: Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br. J. Anaesth.* 76, 790–794, 1996
 114. Bereczki D, Wei L, Otsuka T, Hans FJ, Acuff V, Patlak C, Fenstermacher J: Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels. *Am. J. Physiol.* 264, H1360–H1369, 1993

115. Murkin JM, Arango M: Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br. J. Anaesth.* 103 (Suppl. 1.), i3–i13, 2009
116. Kaminogo M, Ichikura A, Shibata S, Toba T, Yonekura M: Effect of acetazolamide on regional cerebral oxygen saturation and regional cerebral blood flow. *Stroke* 26, 2358–2360, 2005
117. Tachtsidis I, Tisdall M, Delpy DT, Smith M, Elwell CE: Measurement of cerebral tissue oxygenation in young healthy volunteers during acetazolamide provocation: a transcranial Doppler and near infrared spectroscopy investigation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 614, 389–396, 2008
118. Tichauer KM, Hadway JA, Lee T-Y, Lawrence KS: Measurement of cerebral oxidative metabolism with near-infrared spectroscopy: a validation study. *J. Cereb. Blood Flow & Metab.* 26, 722–730, 2006
119. Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA: Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit. Care Med.* 17, 399–403, 1989
120. Thees C, Kaiser M, Scholz M, Semmler A, Heneka MT, Baumgarten G, Hoeft A, Putensen C: Cerebral haemodynamics and carbon dioxide reactivity during sepsis syndrome. *Crit. Care* 11, R123, 2007
121. Bowie RA, O'Connor PJ, Mahajan RP: Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in sepsis syndrome. *Anaesthesia* 58, 261–265, 2003
122. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Röther J: Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 27, 1231–1234, 2001
123. Balestra GM, Legrand M, Ince C: Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 22, 184–190, 2009
124. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W: Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364, 545–548, 2004
125. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM: Microcirculatory alterations in resuscitation and shock investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann. Emerg. Med.* 49, 88–98, 2007

126. Albertini RE, Harrell JH, Kurihara N, Moser KM. Arterial hypoxemia induced by fiberoptic bronchoscopy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, vol. 230, no. 12, pp. 1666-1667, 1974
127. Golpe R, Mateos A. Supplemental oxygen during flexible bronchoscopy. *Chest*, vol. 121, no. 2, pp. 663-664, 2002
128. Milman N, Faurschou P, Grode G, Jørgensen A. Pulse oximetry during fiberoptic bronchoscopy in local anaesthesia: frequency of hypoxaemia and effect of oxygen supplementation. *Respiration*, vol. 61, no. 6, pp. 342-347, 1994
129. Jones AM, O'Driscoll R. Do all patients require supplemental oxygen during flexible bronchoscopy?. *Chest*, vol. 119, pp. 1906-1909, 2002
130. Alijanpour E, Nikbakhsh N, Bijani A, Baleghi M. Evaluation of oxygen requirement in patients during fiberoptic bronchoscopy. *Caspian Journal of Internal Medicine*, vol. 1, no. 4, pp. 141-144, 2010
131. Pertzov B, Brachfeld E, Unterman A, Gershman E, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Significant delay in the detection of desaturation between finger transmittance and earlobe reflectance oximetry probes during fiberoptic bronchoscopy: analysis of 104 cases. *Lung*, vol. 197, no. 1, pp. 67-72, 2019
132. Fang WF, Chen YC, Chung YH, Woon WT, Tseng CC, Chang HW, Lin MC. Predictors of oxygen desaturation in patients undergoing diagnostic bronchoscopy. *Chang Gung medical Journal*, vol. 29, pp. 306-312, 2006
133. Kristensen MS, Milman N, Jarnvig IL. Pulse oximetry at fibre-optic bronchoscopy in local anaesthesia: indication for postbronchoscopy oxygen supplementation? *Respiratory Medicine*, vol. 92, no. 3, pp. 432-437, 1998
134. Numata T, Nakayama K, Fujii S, Yumino Y, Saizo N, Yoshida M, Kurita Y, Kobayashi K, Ito S, Utsuma H, Yanagisawa H, Hashimoto M, Wakui H, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Araya J, Kaneko Y, Kuwano K. Risk factors of postoperative pulmonary complications in patients with asthma and COPD. *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 9, no. 18, p. 4, 2018
135. Bluman LG, Mosca L, Newman N, Simon DG. Preoperative smoking habits and postoperative pulmonary complications. *Chest*, vol. 113, no. 4, pp. 883-889, 1998
136. Nakagawa M, Tanaka H, Tsukuma H, Kishi Y. Relationship between the duration of the preoperative smoke-free period and the incidence of postoperative pulmonary complications after pulmonary surgery. *Chest*, vol. 120, no. 3, pp. 705-710, 2001

137. Fülesdi B, Siró P, Molnár Cs. Neuromonitoring using transcranial Doppler under critical care conditions. in Manual of Neurosonology, Csiba-Baracchini, Ed.,Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2016



Nyilvántartási szám: DEENK/163/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Vaskó Attila
Doktori Iskola: Idegudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Vaskó, A.**, Kovács, S., Fülesdi, B., Molnár, C.: Assessment of Systemic and Cerebral Oxygen Saturation during Diagnostic Bronchoscopy: a Prospective, Randomized Study. *Emergency Medicine International*. 2020, 1-6, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8540350>
IF: 0.841 (2019)
2. **Vaskó, A.**, Siró, P., László, I., Szatmári, S., Molnár, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - A near infrared spectroscopy study. *Acta Physiol. Hung.* 101 (1), 32-39, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.1.4>
IF: 0.734

További közlemények

3. **Vaskó, A.**, Bittner, N.: A D-vitamin és a COPD exacerbációja. *Orvostovábbk. Szle.* 26 (12), 47-50, 2020.
4. **Vaskó, A.**: Fix hármas kombinációs inhalációs terápia COPD-ben. *Med. Thorac.* 73 (5), 331-333, 2020.
5. **Vaskó, A.**, Mikáczó, A., Bittner, N.: Milyen mértékű középsúlyos, súlyos exacerbáció-csökkentés érhető el COPD-ben extrafinom fix hármas kombinációs kezeléssel?: gondolatok a TRINITY vizsgálat margójára. *Med. Thorac.* 73 (4), 286-292, 2020.
6. 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.





7. 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
8. **Vaskó, A.**, Végh, T., László, I., Takács, I., Szilasi, M., Fülesdi, B.: Reexpansziós tüdőödéma.
Orv. Hetil. 151 (41), 1708-1711, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28949>
9. Végh, T., Sira, G., Béczy, K., **Vaskó, A.**, Kiss, S. S., Fülesdi, B.: Kétlumenű endobronchialis tubus és a Coopdech endobronchialis blokkoló tubus egyidejű használata mellkasebészeti műtétek során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 1, 41-47, 2009.
10. Végh, T., Sira, G., Béczy, K., **Vaskó, A.**, Kiss, S. S., Fülesdi, B.: Kétlumenű endobronchialis tubus és a Coopdech endobronchialis blokkoló tubus egyidejű használata mellkasebészeti műtétek során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 39 (1), 41-45, 2009.
11. Csányk, E., Rühl, R., Scholtz, B., **Vaskó, A.**, Takács, L., Hempel, W.: Lipid metabolite levels of prostaglandin D2 and eicosapentaenoic acid recovered from bronchoalveolar lavage fluid correlate with lung function of chronic obstructive pulmonary disease patients controls.
Electrophoresis. 30 (7), 1228-1234, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/elps.200800722>
IF: 3.077
12. Csányk, E., **Vaskó, A.**: Az idiopathiás tüdőfibrosis kivizsgálása és kezelése.
Tüdőgyógyászat 2 (7), 34-42, 2008.
13. Csányk, E., Asztalos, L., **Vaskó, A.**, Szűcs, I., Dévényi, K., Szilasi, M., Balla, J.: Sikeres vesetranszplantáció tüdőátültetés után: az első magyarországi eset ismertetése.
Orv. Hetil. 148 (45), 2147-2151, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2007.28129>
14. Csányk, E., Asztalos, L., **Vaskó, A.**, Szűcs, I., Dévényi, K., Szilasi, M., Balla, J.: Successful renal transplantation following lung transplantation: a survey of the first hungarian case.
Hung. Med. J. 1 (4), 509-515, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/HMJ.1.2007.28129>
15. **Vaskó, A.**, Kiss, S. S., Dévényi, K., Ördög, C., Szilasi, M., Csányk, E.: A volumenredukciós műtét, mint kezelési lehetőség a korai stádiumú krónikus obstruktív tüdőbetegség terápiajában.
Orv. Hetil. 147 (43), 2091-2096, 2006.





16. **Vaskó, A.**, Kovács, J., Fodor, A., Szilasi, M., Árkosy, P., Csánky, E.: A tüdőben perifériás kerekárnyék formájában jelentkező cysticus adenomatoid malformatio.
Orv. Hetil. 146 (17), 803-806, 2005.
17. Csánky, E., Szabó, P., **Vaskó, A.**, Szilasi, M., Lang, G., Klepetko, W.: Végstádiumú tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelése: áttekintés a tüdőtranszplantációról négy eset kapcsán.
Orv. Hetil. 144 (15), 691-699, 2003.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 5,399

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
1,575**

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, 2021.04.07.



Tárgyszavak

közeli infravörös spektroszkópia, szepszis, szepszishez kapcsolódó enkefalopátia, cerebrális vazoreaktivitás, acetazolamide, bronchoscopy

near infrared spectroscopy, sepsis, sepsis-associated encephalopathy, cerebral vasoreactivity, acetazolamid, bronchoscopy

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom elsősorban Dr. Molnár Csilla tanárnőnek és Fülesdi Béla professzor úrnak, akik a vizsgálatok megtervezésében, kivitelezésében és az eredmények interpretálásában segítséget nyújtottak.

Emellett számosan segítettek munkámat, a közlemények megszületését, így köszönöm Dr. Kovács Sándor és Dr. Szatmári Szilárd munkáját és segítségét.

Külön köszönöm Klinika igazgatómnak, Dr. Bittner Nórának támogatását.

Hálás vagyok a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Tanszék valamint a Tüdőgyógyászati Klinika munkatársainak, akik mellettem álltak és lehetővé tették munkám elvégzését.

És végül, de nem utolsó sorban köszönöm Családom kitartását és támogatását.

Disszertációm Családomnak és kollegáimnak ajánlom.

Függelék