

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Dr.Vaskó Attila

Témavezető: Dr. Molnár Csilla PhD



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2021

A közeli infravörös spektroszkópia alkalmazása különböző klinikai körülmények között

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

Írta: Dr. Vaskó Attila

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolájában

Témavezető: Dr. Molnár Csilla PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Dr. Bátai István, PhD
Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Tüdőgyógyászati Klinika
könyvtár, 2021.06.09. 11 óra.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora
Dr. Urbán László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora
Dr. Urbán László, PhD
Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora
Dr. Bátai István, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Tüdőgyógyászati Klinika
tanterem, 2021.06.09. 13 óra.

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 közel-infravörös spektroszkópia (near-infrared spectroscopy, NIRS). Noha a NIRS alkalmazásának számos limitációja van, ezt ellensúlyozza könnyű hozzáférhetősége, olcsósága, hordozhatósága, a valós idejű mérés lehetővé tétele, illetve az, hogy nem követel speciális jártasságot felhasználójától. Vizsgálataink célja a 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 limitációit, majd összefoglalom az eddigi klinikai alkalmazás során szerzett tapasztalatokat. Az értekezés második felét a módszer segítségével végzett saját vizsgálataink eredményeinek bemutatása és megbeszélése képezi.

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 rögzítve 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. 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. Ugyanakkor általános anesztézia esetén nehezebb dolgunk van, ez esetben az agyi ischaemia veszélyének kimutatására alkalmazható például az EEG, a transcraniális Doppler ultrahang (TCD), vagy a szomatoszenzoros kiváltott potenciál értékelése, de a már korábban említett nehézségek miatt adja magát a NIRS felhasználásának lehetősége is. 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 két oldali szaturációs értékek összehasonlítása alapján definiáljanak egy a shunt-behelyezést indikáló oxigén szaturációs határértéket, de a vizsgálatok eredményei erre vonatkozóan nem egybehangzóak.

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 (68). Ezen problémák kiváltó oka lehet az embolizáció és az agyi hipoperfúzió. Különböző protokollokat fejlesztettek ki ezek minimalizálásának érdekében, ide tartoznak a NIRS vezérelt agyi oxigén szállítást optimalizáló eljárások is. Bár a vizsgálati adatok ezidáig itt sem elég meggyőzőek, a NIRS költséghatékonysága és a noninvazivitásból adódó kockázatok hiánya miatt mégis egyre többen használják. 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.

A mellkassebészeti anesztéziában alkalmazott NIRS irodalma napjainkban még kevésbé részletes. E betegpopulációnál is számolni kell az agyi deszaturáció lehetőségével, hiszen különösen egytűdő lélegeztetés során ez nagyobb számban fordulhat elő, mint a szívsebészetben. 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. A műtét során kialakuló agyi hypoxiának itt több oka is lehet: az egytűdős 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 cerebrális perfúziós nyomás. Normocapnia vezérelte tüdőprotektív egytűdős lélegeztetés alkalmazásával azonban ez a deszaturáció elkerülhető. 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. A prostatectomia során a haemodilutio és a hypotensio ugyanezt okozhatja. Hasi műtétek során a betegek 26%-ban figyeltek meg agyi deszaturációt. Spinalis anesztéziában a hypotensio szintén kiválthat agyi oxigén szint csökkenést. E vizsgálatok inkább szórványos megfigyelések és arra általában nem terjedtek ki, hogy milyen módon előzhető meg, vagy kezelhető 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. A delíriumban szenvedő betegek esetén tartósan károsodik a memória, valamint verbális zavarok alakulnak ki. NIRS felhasználásával végzett tanulmányok azt igazolták, hogy az alacsony agyi oxigén szaturáció a delírium kialakulásában független kockázati tényező. 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. Akut agykárosodásban a patofiziológiai folyamatok kulcsfontosságú eleme a cellularis ischaemia, mely másodlagos károsodásokhoz vezethet, a NIRS itt is jó választás lehet. 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. További gondot jelenthet, hogy az intracranialis hematoma, a subarachnoidealis vér és az agyödema jelenléte befolyásolhatja a NIRS algoritmusok alapjául szolgáló feltételezéseinket.

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. Például Alzheimer kórban a NIRS segítségével megfigyelhető a funkcionális aktivációra adott hiányos vagy kóros hemodinamikai válasz. Az epilepszia sebészetben preoperative lokalizálható a beszédközpont, az epilepsziás gócpont illetve a görcsroham típusa. Emellett a különféle NIRS technikák révén bepillantást nyerhetünk a stroke után zajló pathofiziológiai folyamatokba és perfúzió változásokba.

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

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 (104). 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 szepszishoz 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 alkalmazását. 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 hemoglobin-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 féltéken 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 percig 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 bronchoszkópia során.
- C csoport (N = 30 beteg): kiegészítő oxigént adtunk orrkanülön keresztül 4 liter/perc áramlási sebességgel a bronchoszkópia során.

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

- hemoglobin-koncentráció (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.

Statisztikai 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 (105). 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 (106). 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 (107). 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 tanulmányozása szeptikus encephalopathiában acetazolamid provokáció során

Tizenöt, súlyos szepszisben 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

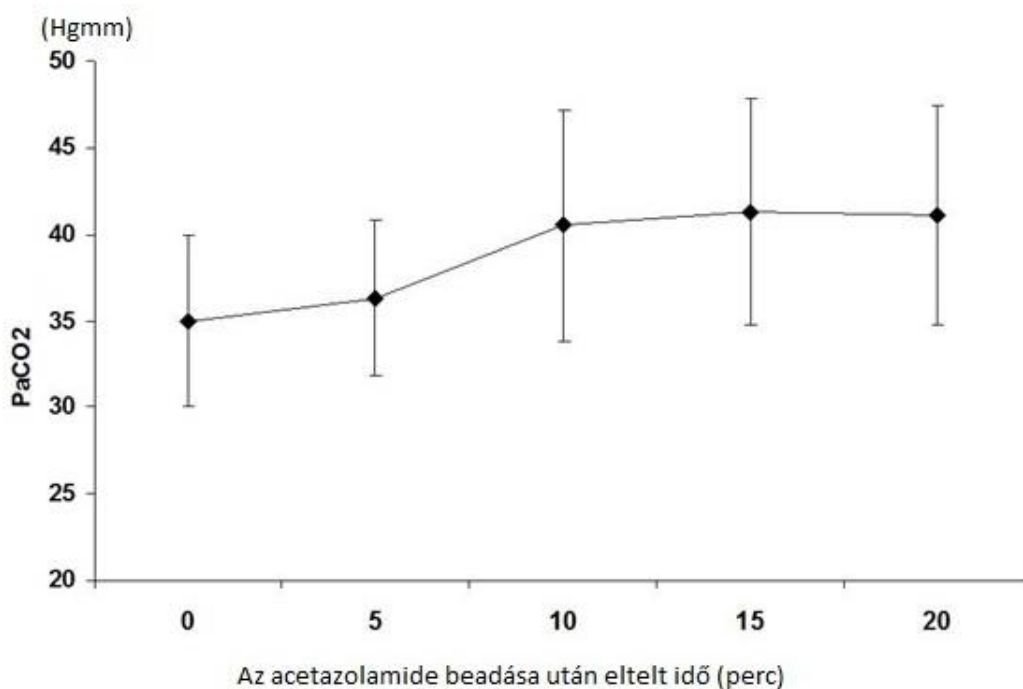
Beteg Nr.	Életkor	Nem	Testhő (°C)	FVS (G/l)	CRP (mg/L)	PCT (µg/L)	PaO ₂ / FiO ₂	Kreatinin (µmol/L)	Bilirubin (µmol/L)	GPT (U/L)	Gamma- GT (U/L)	AP (U/L)	LDH (U/L)
1	66	N	37.2	16.4	228.2	73.5	162	167.0	20.6	12.0	76.0	287.0	452
2	65	F	37.9	10.6	28.3	42.8	405	226.0	20.1	5.0	255.0	602.0	536
3	77	N	37.5	18.0	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 septicus betegek között: RASS -1 = 4 eset, RASS -2 = 7 eset, RASS -3 = 4 eset.

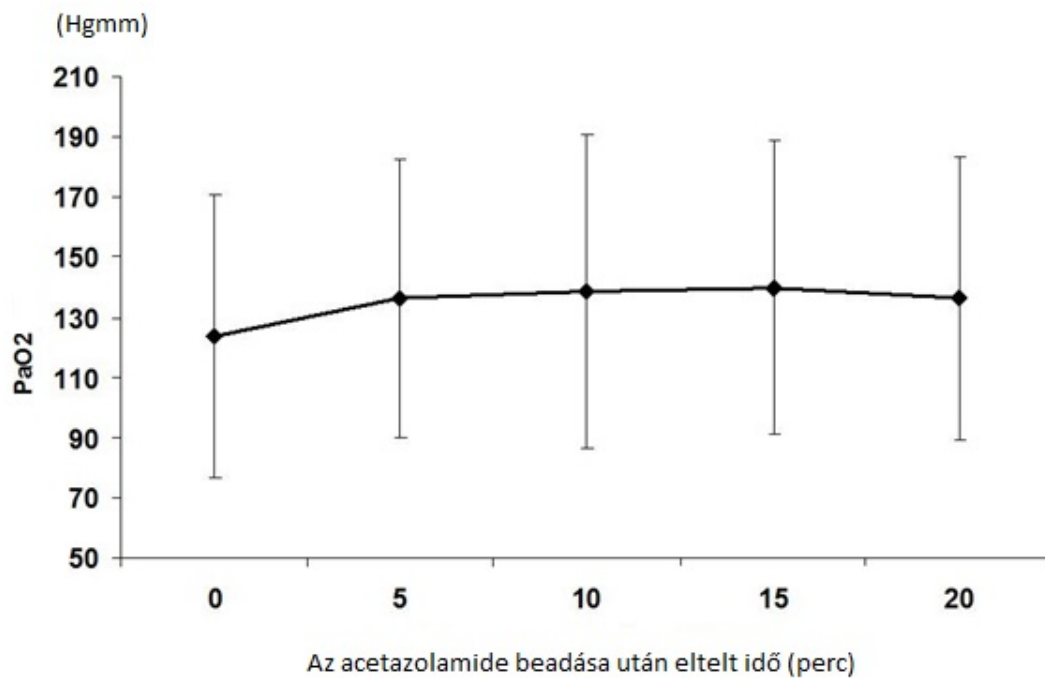
Az acetazolamid hatása a PaO_2 -re és a $PaCO_2$ -re:

A septicus 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 $PaCO_2$ 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 CO_2 -szint változása az acetazolamid intravénás injekcióját követően (átlagértékek és SD)

Ezzel ellentétben, bár a PaO_2 kezdetben az acetazolamid beadása után nőtt, a vizsgálat folyamán az oxigén parciális nyomásában csak szerény változás volt kimutatható (7. ábra).

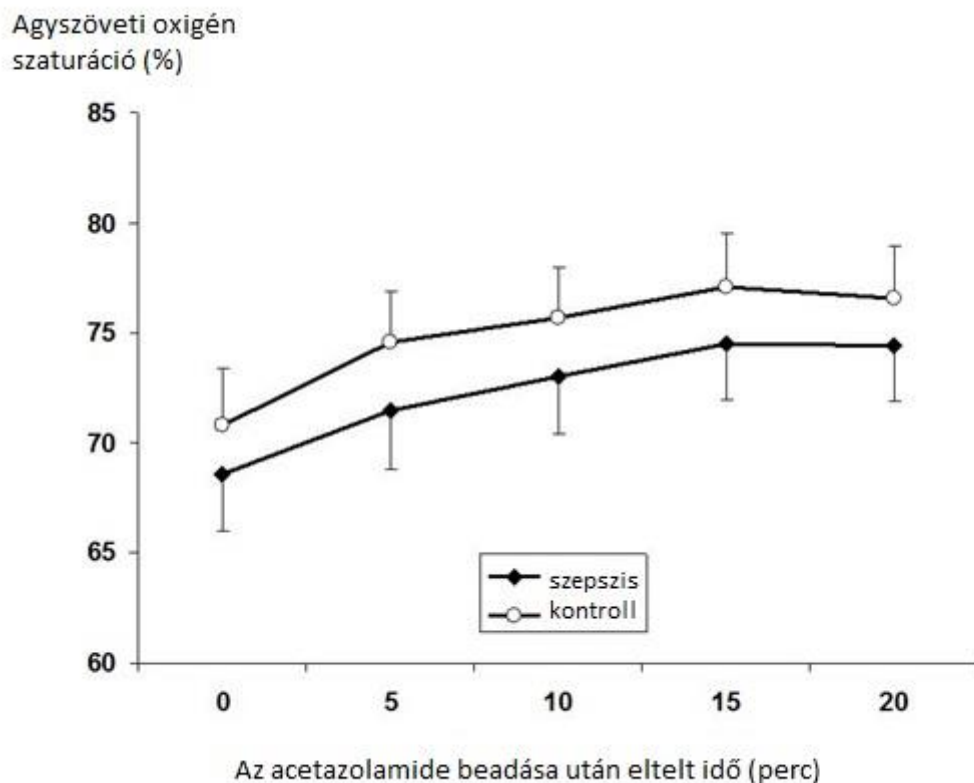


7. ábra Az artériás O₂-szint változása az acetazolamid intravénás injekcióját követően (átlagértékek és SD)

Ennek megfelelően a vizsgálat során a PaCO₂ vonatkozásában az ismételt mérések varianciaanalízis segítségével szignifikáns idő-főhatást sikerült igazolni, ami arra utal, hogy az acetazolamid jelentős változásokat indukál a PaCO₂-ben. Ez a PaO₂ 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

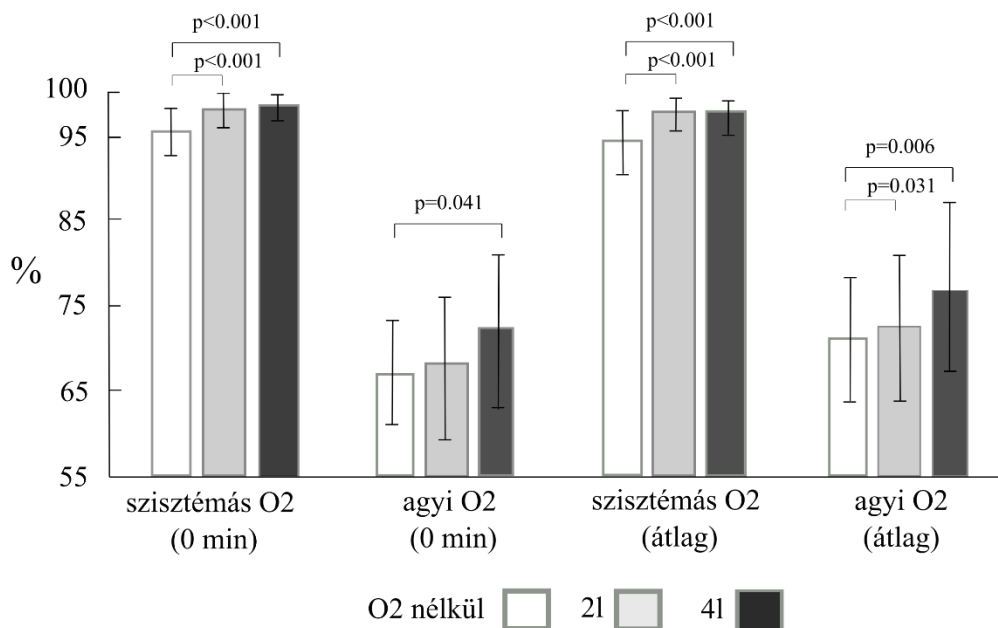
A vizsgált személyek demográfiai paramétereit a 2. táblázat alapján tekinthetjük át. A teljes vizsgált beteganyag átlagéletkora $61,9 \pm 12,7$ év volt, míg a női-férfi arány 40: 60%. Nem volt érdemi különbség a dohányosok és a nemdohányzók számában a nők és a férfiak között. A nők esetén azonban szignifikánsan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

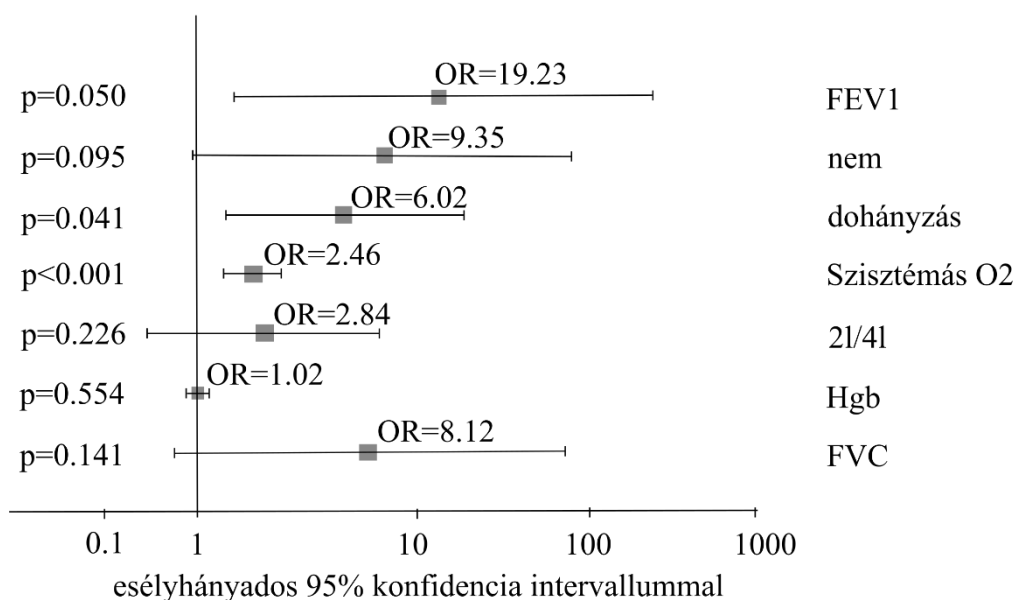
csoportok között nem volt különbség a szisztémás deszaturáció kialakulásának valószínűségében ($p=0.22$).

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: $-0,07$).

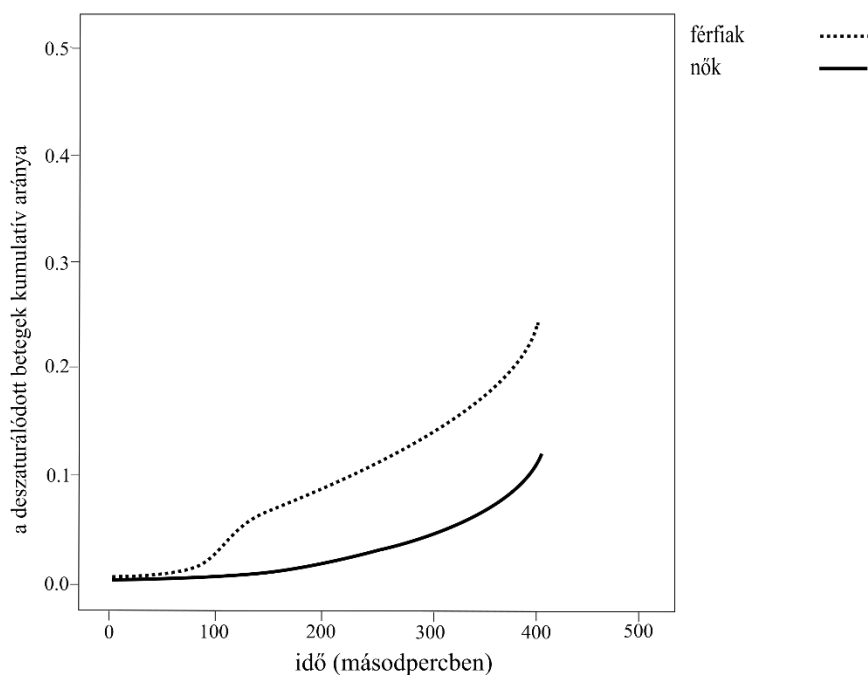
Másodlagos végpontok

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 deszturáció kialakulásának dinamikája a két nemben a vizsgálat elejétől eltelt idő függvényében.

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

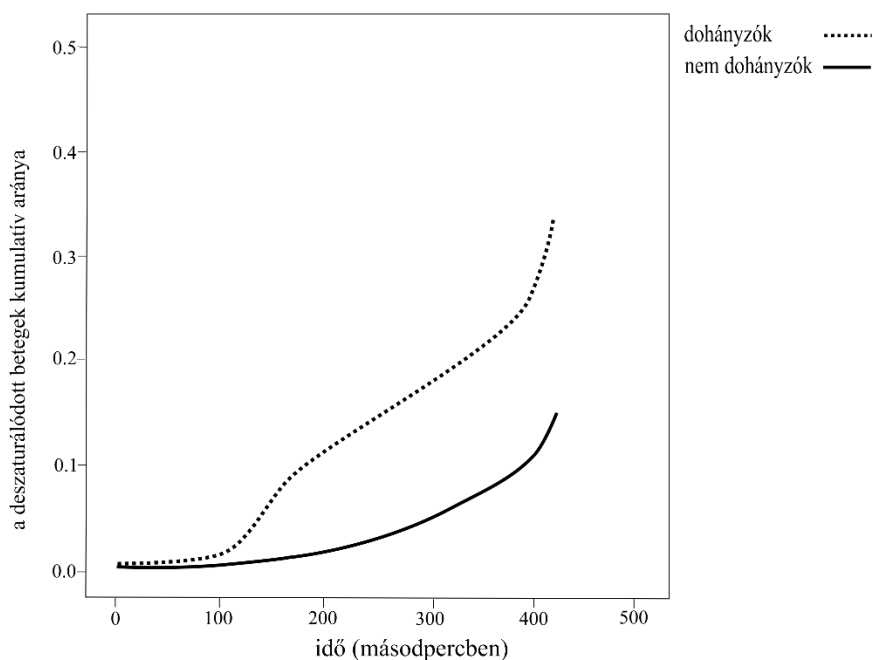
A statisztikai elemzésünk alapján a nőknél a szisztémás oxigénszaturáció csak akkor volt stabil a bronhoscopia során, ha 4 liter/perc kiegészítő oxigént kaptak (Hurst-exponens 0,5 alatt), míg férfiaknál 2 liter/perc kiegészítő oxigén kezelés mellett is stabil volt a szisztémás oxigénszaturáció (3. táblázat).

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**	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**	6.09**
Syst.O ₂ átlag %	94.63	98.36	97.24	-	3.73**	-2.61*	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 dohányzóknál, a vizsgálati idő függvényében.

Egyéb tényezők

Vizsgálataink alapján a szisztémás deszaturációt a betegek hemoglobín 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 tanulmányoztunk, a szeptikus encephalopathiában mérhető vazoreaktivitás és a diagnosztikus bronchosopia 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 cereberalis mikrovaszkuláris funkció feltérképezésére. Ez az eritrociták felszínén található karbonanhidráz 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. A PaCO_2 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. 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.

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. 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. Megjegyzendő, hogy vizsgálatunkban az agyi oxigén szaturáció maximális emelkedése egészséges embereknél $9,2 \pm 4,6\%$, szeptikus 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 (114) eredményeitől, megjegyzendő, hogy 15 mg / ttkg acetazolemid dózist használtunk, mivel a korábbi vizsgálatok

azt mutatták, hogy ez az adag felel meg az agyi hemodinamikai vizsgálatok szupramaximális dózisának.

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, de vannak beszámolók, melyek a vazoreaktivitás károsodásáról szólnak. 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. 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.

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 hypercarbiát 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 betegeink 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. Még ha a bronchoszkópia alatt nem is alkalmazunk szedációt, előfordulása a definíciótól (SpO_2 küszöbérték és a deszaturáció időtartama) függően 2,5 és 69% között változik. Egy vizsgálatban a szisztémás deszaturáció (az oxigén szaturáció 90% alá csökkenése) 69%-ban fordult elő a bronchoszkópia alatt és 72%-ban a vizsgálat után. Egy másik tanulmányban az esetek 24%-ban észleltek szisztémás deszaturációt ($\text{SpO}_2 < 90\%$), de 14,4%-ban ez csak 20-30 másodpercig tartott. 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. Egy nemrégiben végzett tanulmányban kimutatták, hogy felületes midazolám-fentanil szedáció alatt végzett bronchoszkópiák során megközelítőleg 90%-ban alakult ki szisztémás deszaturáció. A mi vizsgálatunk során a szisztémás deszaturáció ($\text{SpO}_2 < 90\%$ 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. 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 nemdohányzókhoz 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, valamint a dohányzás és az obstruktív tüdőbetegség közötti kapcsolat szintén. A beavatkozás előtt végzett légzésfunkción észlelt FEV₁ meghatározó szerepét több tanulmány is kimutatta a szisztémás deszaturáció kialakulásában.

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. 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.

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 bronchoscopy 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.

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 vazoreaktivitása 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.

Tárgyszavak

közeli infravörös spektroszkópia, szepszis, szepszishez kapcsolódó enkefalopátia, cereberalis 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 igazgatónak, 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.

Disszertációmat Családomnak és kollegáimnak ajánlom.



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

Jelölt: Vaskó Attila
Doktori Iskola: Idegtudományi 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.: Reexpansiós 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 mellkassebészeti 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 mellkassebészeti műtétek során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 39 (1), 41-45, 2009.
11. Csányi, 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. Csányi, E., **Vaskó, A.**: Az idiopathiás tüdőfibrosis kivizsgálása és kezelése.
Tüdőgyógyászat 2 (7), 34-42, 2008.
13. Csányi, 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. Csányi, 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., Csányi, E.: A volumenredukciós műtét, mint kezelési lehetőség a korai stádiumú krónikus obstruktív tüdőbetegség terápiájában.
Orv. Hetil. 147 (43), 2091-2096, 2006.





16. **Vaskó, A.**, Kovács, J., Fodor, A., Szilasi, M., Árkosy, P., Csányi, E.: A tüdőben perifériás kerekárnyék formájában jelentkező cysticus adenomatoid malformatio.
Orv. Hetil. 146 (17), 803-806, 2005.
17. Csányi, 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 tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.04.07.

