

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Juhász Marianna Beáta

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

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

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

Dr. Juhász Marianna Beáta



Témavezető:

Dr. Molnár Csilla, PhD

DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2021

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
1. BEVEZETÉS.....	7
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	9
2.1. Az agy perfúziójánakszabályozása.....	9
2.1.1. A cerebrális vazoreaktivitás	12
2.1.2. A cerebrális autoreguláció.....	12
2.1.2.1. A statikus autoreguláció.....	13
2.1.2.2. A dinamikus autoreguláció.....	15
2.2. Az szisztémás keringés és az artériás stiffness.....	17
2.3. A vizsgálatainkban használt eszközökkel kapcsolatos ismeretek.....	21
2.3.1. Applanációs tonometria elve.....	21
2.3.2. Transzkranialis Doppler elve.....	26
2.4. A vizsgálatainkban használt anesztetikumok jellemzői.....	27
2.4.1. Az inhalációs anesztetikumok, a szevofluran.....	27
2.4.2. Az intravénás anesztetikumok, a propofol.....	30
2.4.2.1. Teljes intravénás anesztézia, cél- kontrollált infúzió	30
3. CÉLKITŰZÉSEK.....	35
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	36
4.1. A szevofluran hatása a szisztémás keringésre és agyai autoregulációra, szén-dioxid reaktivításra.....	36
4.2. A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyai autoregulációra, szén- dioxid reaktivításra	38
5. EREDMÉNYEK.....	42
5.1. A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyai autoregulációra, szén-dioxid reaktivításra.....	42
5.2. A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyai autoregulációra, szén-dioxid reaktivításra.....	46
6. MEGBESZÉLÉS.....	52
6.1. Különböző anesztetikumok szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivításra kifejtett hatásainak vizsgálata.....	52
6.2. Új megállapítások.....	60

7. ÖSSZEFOGLALÁS – SUMMARY	61-62
8. IRODALOMJEGYZÉK	63
8.1. Hivatkozások	63
8.2. Közlemények listája	72
9. TÁRGYSZAVAK - KEYWORDS	76
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	77
11. FÜGGELÉK	78

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIxHR@75: a 75/perc pulzusszámra korrigált augmentációs index
AS: artériás stiffness, artériás merevség
ASA status: American Society of Anaesthesiologists physical status
ATP: adenzin- trifoszfát
BIS: bispectral index
CA: cerebrális autoreguláció
CBF: cerebral blood flow, agyi véráramlás
CBFV: Cerebral blood flow velocity, agyi véráramlási sebesség
Ce: effect site koncentráció
CI: konfidencia intervallum
CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen
CO: Cardiac output, perctérfogat
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials
Cp: plazmakoncentráció
CPP: cerebral perfusion pressure, agyi perfúziós nyomás
CVP: central venous pressure, centrális vénás nyomás
CVR: cerebrális vaszkuláris rezisztencia
DP: diastolic pressure, diasztolés vérnyomás
dRoR: dinamikus agyi autoreguláció ráta
EDV: End diastolic velocity, diasztole végi sebesség
EKG: elektrokardiográfia
EtCO₂: end-tidal carbon- dioxid, kilégzésvégi szén-dioxid
FEV1: forced expiration volume, forszírozott kilégzésvégi térfogat
FVC: forced vital capacity, forszírozott vitál kapacitás
GABA: gamma-aminobutyric acid
HR: heart rate, szívfrekvencia
k(eo): Effect-compartment equilibrium rate constant
LR: Lindegaard arányszám
LVSWI: Left Ventricular Stroke Work Index, balkamrai munka index
MAC: minimal alveolar concentration
MAP: mean arterial pressure, arériás középnyomás
MCAV: artéria cerebri mediában mért sebesség

MRI: Magnetic Resonance Imaging
N₂O: dinitrogén-oxid
NO: nitrogén-monoxid
OI: operációs index
PaCO₂: artériás szén-dioxid nyomás
PEEP: positive end-expiratory pressure, pozitív kilégzésvégi nyomás
PI: pulzatilitási index
PSV: peak systolic velocity, csúcs szisztolés sebesség
RI: rezisztencia index
sARI: statikus autoregulációs index
SD: Standard deviation
SP: Systolic pressure, szisztolés vérnyomás
SpO₂: peripheral oxygen saturation, artériás oxigén telítettség
SV: stroke volume, verőtérfogat
SVI: stroke volume index
SVR: szisztémás vaszkuláris rezisztencia
TCD: transcranial Doppler
TCI: Target Controlled Infusion
TIVA: tisztán intravénás anesztézia
TOF: Train of Four
VMR: vazomotoros reaktivitás

1. Bevezetés

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

Az agyi véráramlást alapvetően három tényező határozza meg: az artériás vérnyomás, a cerebrovaszkuláris rezisztencia és az intrakraniális nyomás. E tényezők egymással szoros kölcsönhatásban állnak és dominánsan az agy más–más érterületein (artériák, arteriolák, kapillárisok, vénák) fejtik ki a hatásukat. Mindhárom tényezőt megváltoztathatnak bizonyos patológiás állapotok (ritmuszavar, szepszis, intrakraniális hipertenzió), és bizonyos, az agy ereit is érintő krónikus betegségek (pl. hipertonia, diabetes mellitus), illetve terápiás beavatkozással, gyógyszerekkel mi is módosíthatjuk (1. táblázat) (Donnelly és mtsai, 2016).

Az agyi keringést negatív irányba módosító hatásokat az agy autoregulációja és vazomotoros reakciója ellensúlyozza, biztosítva, hogy az agy véráramlása kedvezőtlen körülmények között is egyenletes maradjon. Az artériás vérnyomást a perctérfogaton, a szívfrekvencián és a perifériás vaszkuláris rezisztencián túl a test perifériás artériás érrendszerének a rugalmassága is meghatározza. A perifériás artériák rugalmatlansága, merevségük fokozódása nem azonos a perifériás vaszkuláris rezisztencia emelkedésével (Salvi, 2017). A rugalmas perifériás artériák támogatják az agy egyenletes véráramlását (Hughes és mtsai, 2015). A különböző gyógyszereknek artériás merevséget, stiffnest módosító hatásuk lehet, így az anesztetikumoknak is. Az idegsebészeti műtétek általános anesztéziájához választott anesztikum akkor közelíti meg az ideális anesztikumot, ha az agyi autoregulációt és vazomotoros reakciót nem rontja, ill. a perifériás erek rugalmasságát nem csökkenti. Az anesztetikumok artériás stiffnest módosító hatását eddig még nem vizsgálták.

A hatás agyi érterülete	Artériák			Arteriolák, kapillárisok		Hídvénák, sinus sagittalis		
Hatás	Artériás vérnyomás			Cerebrovaszkuláris rezisztencia		Intrakraniális nyomás		
Hatást meghatározó faktorok	Perctérfogat	Szívfrekvencia	Teljes perifériás ellenállás	Obstrukció	Értónus	Agyi térfogat	Cerebrospinalis folyadék térfogata	Szövet
Patológiás módosító tényező	Kardiogén	Ritmuszavar	Gyulladás	Sztrók	Vazospazmus metabolikus, neurális vagy miogén ok	Idiopátiás intrakraniális hipertenzió	Hydrocephalus	Ödema
Terápiás módosító tényező	Inotróp szerek	Frekvencia kontroll	Vazopresszorok	Trombolizis	Lélegeztetés, vasoaktív gyógyszerek	Lélegeztetés, fej pozicionálása	Shunt, külső ventrikuláris drén	Mannitol, hipertóniás sóoldat

1. táblázat Az agyi véráramlást meghatározó tényezők

1. Irodalmi áttekintés

1.1. Az agy perfúziójának szabályozása

Az agy oxigén és metabolikus igénye kiemelkedően magas, ugyanakkor energia raktározásra nem képes. Az egyenletes vérellátása biztosítja a folyamatos oxigén és tápanyag ellátottságát, ami a perctérfogat kb. 15- 20 %-a. Normotenzió, normotermia és normoxia mellett az agy globális vérátáramlása (CBF) 50-60 ml/100g/perc. Amennyiben a CBF 22 ml/100g/perc alá csökken, agyi ischémias károsodás alakul ki. Ugyanakkor az agynak mind globálisan, mind regionálisan - funkciótól függően- eltérő metabolikus igénye lehet, amit a szervezetünk az agyi artériás keringés gyors módosításával képes biztosítani. Az agyi vérátáramlás szabályozása bonyolult intra- és intercelluláris jelátviteli mechanizmusok eredménye.

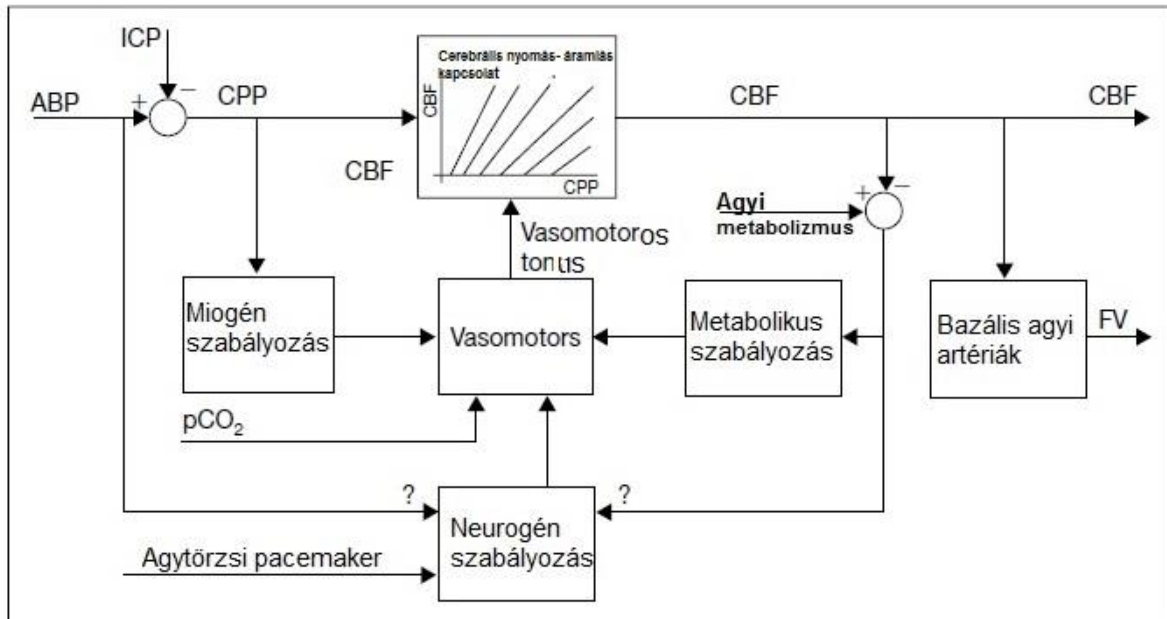
Az agyi véráramlás szabályozását egy rendkívül összetett rendszer biztosítja, melynek elemei egymásra kölcsönös hatással vannak, ugyanakkor számos egyéb tényező is befolyásolja, pl.: bizonyos értágító hatással bíró ágensek (szén-dioxid, dinitrogén-oxid), gyógyszerek (acetazolamid, papaverin, vérnyomáscsökkentők), stb.

Az agyi vérátáramlás legfontosabb elemei:

1. **Metabolikus szabályozás:** egyensúlyt biztosít az agyi anyagcsere (igény) valamint az oxigén és glükóz szállítást biztosító agyi véráramlás (kínálat) között. Hatása főként a cerebrális arteriolák szintjén valósul meg.
2. **Miogén szabályozás:** a cerebrális vaszkuláris simaizmok a transzmurális nyomás változására adott válaszként az erek konstriktióját vagy dilatációját eredményezi. Az agyi arteriolák átmérője szűkül, ha a vérnyomás emelkedik, és tágul, ha a vérnyomás lecsökken, vagyis a cerebrális vaszkuláris rezisztencia (CVR) változtatásával fenntart egy egyenletes CBF-t (Bayliss-effektus).
3. **Neurogén szabályozás:** a cerebrális erek kiterjedt beidegzéssel rendelkeznek, ami az agytörzsi vazomotor központok és az agyi rezisztenciaereket és kapillárisokat behálózó szimpatikus idegrostok közötti interakció útján valósul

meg. Az agytörzsi vazomotor centrum elsősorban az agy globális vérátáramlásra hat. Az agytörzs biztosítja agyi hipoxiában az artéria carotis internán átfolyó vér mennyiségének jelentős megemelkedését, illetve a perifériás nagyartériák területén a perfúzió csökkenését, vagyis a test véreloszlásának a megváltoztatását. A neurális aktivitás regionális agyi vérátáramlás változást okoz az agyszövet O_2 és glukózfogyasztásával, azaz a metabolikus igényével arányosan. Ez a neurovascularis coupling, ami az agyi arteriolák és kapillárisok, valamint a környezetükben lévő idegsejtek axonjai, kollaterális rostjai közötti interakció jellemző. Bizonyos betegségekben, pl.: hipertónia, ischemias stroke, a neurovaszkularis coupling károsodik (Sushmita és mtsa, 2012).

4. **Endotéliális szabályozás:** A paraszimpatikus rostok által az excitatorikus glutaminerg impulzusok hatására felszabadított nitrogén-monoxid (NO) vaszkuláris simaizom dilatációt okoz. Az endotéliális szabályozás részei még a neuronok, asztrociták termelte ATP, prosztaglandinok, a GABAerg interneuronok által termelt vazóaktív anyagok, az asztrociták által felszabadított perivaszkuláris kálium és kalcium ionok is, ezek szintén modulálják az értónust. Az idegsejt aktivitásra az endotelium is továbbít vazóaktív anyagokat az aktív kérgi területen. Ez a kölcsönhatás biztosítja, hogy a cerebrális vérátáramlás módosulása térben és időben korreláljon az idegsejtek aktivitásával.



1. ábra: Az agyi vérátáramlást befolyásoló tényezők artériás vérnyomás (ABP), cerebrális vérátáramlás (CBF), cerebrális perfúziós nyomás (CPP), a transzkraniális Dopplerrel mért áramlási sebesség (FV), intrakraniális nyomás (ICP) (Baumgartner 2006)

1.1.1. A cerebrális vazoreaktivitás

Az agyi keringésre jelentős hatással bír az artériás szén-dioxid nyomás (PaCO₂) mértéke. A CO₂ az agyi erekre az extracelluláris ATP-koncentráció, a pH, valamint a K⁺ koncentráció változtatás útján hat. A PaCO₂ emelkedése fokozza az agyi vérátáramlást azáltal, hogy mind a rugalmas arteriolákat, mind a nagy átmérőjű agyi ereket tágítja, ezzel szemben az alacsony PaCO₂ szint cerebrális vazokonstriktiót okoz. A feltételezett mechanizmus az, hogy a diffundáló CO₂ pH változást okoz az extracelluláris térben és a vaszkuláris simaizomsejtekben. Minden 1 Hgmm-es PaCO₂ változás 1-6 %-os CBF változással jár. A CO₂ változásra adott cerebrális vaszkuláris válasz rövid időn belül, 2 percen belül lép fel (Severinghaus és mtsa 1967).

A PaCO₂ akut változása hatással van az autoregulációra is. Intakt autoreguláció esetén, amennyiben a PaCO₂ nem haladja meg a 40 Hgmm-t, az agy vérátáramlása állandó. Súlyos hiperkapniában viszont, 60 Hgmm PaCO₂ fölött, a vazokonstriktió nem tud érvényesülni, mivel az autoreguláció felső tartományában az agyi erek már maximálisan dilatáltak. Így az artériás nyomás emelkedése közvetlenül tevődik át a cerebrális arteriolákra, akár veszélyes tartományba emelve az intracranialis nyomást.

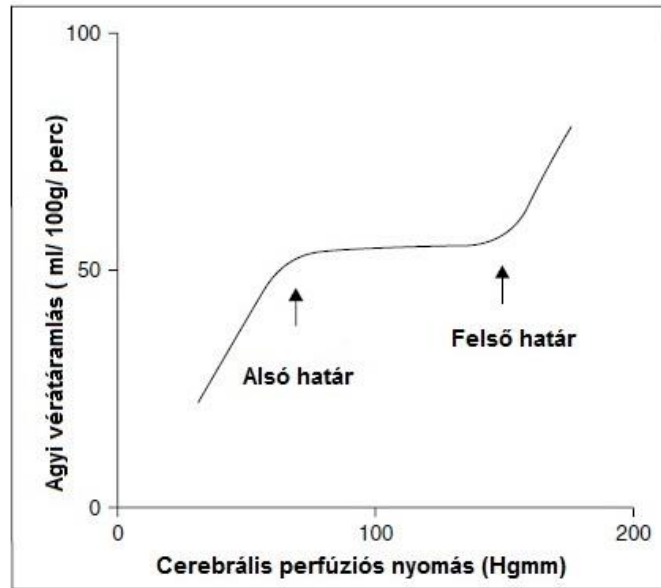
Hipokapnia okozta agyi artériás vazokonstrikció az autoreguláció MAP tartományát mindkét irányba szélesíti. A CO₂ változásra adott reakciót az aktuális vérnyomás is befolyásolja. Hipotenzio mellett, a PaCO₂ szint emelkedése már csak minimális értágulatot képes kiváltani.

Az O₂-hiányra az agyi erek kevésbé érzékenyek. Az enyhe hipoxia kismértékű agyi vérátáramlás-növekedést okoz, a súlyos hipoxia viszont már jelentős értágulatot eredményez a társuló szöveti acidózis miatt.

1.1.2. A cerebrális autoreguláció

Az agyi autoreguláció lényege, hogy az agyi vérátáramlás relatíve konstans marad egy széles cerebrális perfúziós nyomás (CPP) tartományban (2. ábra). Az autoreguláció tartományán kívül a szabályozó mechanizmus kimerül, cerebrális hipo- vagy hiperperfúziót okozva. Figyelembe véve a Poiseuille-törvényt, az autoreguláció hatékony területe a legkisebb kaliberű erek, azaz az arteriolák és a prekapilláris szfinkterek, amelyek átmérő változása a 4. hatványon befolyásolja (csökkenti, vagy fokozza) a véráramlási sebességet.

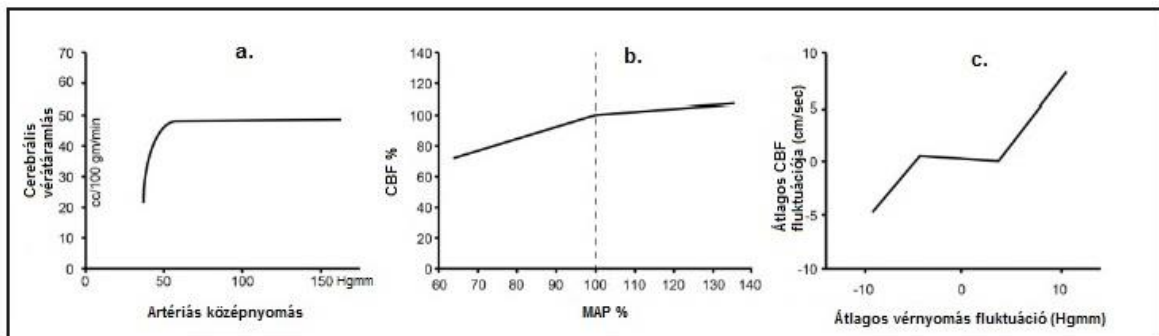
Ha a szisztémás vérnyomás az autoregulációs intervallum alatti értékre csökken, megemelkedik az ischaemiás károsodás valószínűsége. Az intervallum feletti tenzió esetén az agyi véráramlás passzív válik, hidrosztatikus filtráció jön létre, ami cerebrális oedemát és a vér-agy gát károsodását okozhatja (Sushmita és mtsa, 2012).



2. ábra: Az agyi perfúziós nyomás és az agyi vérátáramlás kapcsolata (Baumgartner, 2006)

A cerebrális autoregulációval kapcsolatos első közleményt Lassen publikálta 1959-ben. Az általa vizsgált egyének különböző MAP értéken rögzített CBF értékeit ábrázolta, ennek eredményeként született meg az agyi véráramlás trifázisos görbéje, mely szerint az 50-150 Hgmm artériás középnyomás (MAP) között az agyi véráramlás egyenletes és egy plató értéket mutat (3. ábra. a.). Ez a klasszikus cerebrális autoregulációs görbe, ami tulajdonképpen egy inter-individuális statikus görbe, mivel egy steady-state állapotban rögzíti a CBF és a MAP értékek kapcsolatát anélkül, hogy figyelembe venné a két érték időben történő változását (Lassen, 1959)

A szívfrekvenciával folyamatosan változó MAP értékekhez tartozó, real-time rögzített CBF értékek ábrázolásával az autoreguláció dinamikájáról kaphatunk képet.



3. ábra: Az artériás középnyomás (MAP) és az agyi véráramlás (CBF) kapcsolata **a)** inter-individuális statikus cerebrális autoregulációs görbe (Lassen-

görbe) **b)** intra-individuális statikus cerebrális autoregulációs görbe **c)** dinamikus cerebrális autoregulációs görbe (Slupe és mtsa, 2018)

1.1.2.1. Statikus autoreguláció

A statikus autoreguláció meghatározásának lényege, hogy egy stabil artériás középnyomás értéken mérik és rögzítik az ahhoz társuló agyi véráramlás (CBF) értéket. A mérés a már beállt egyensúlyi állapotban történik, az autoregulációs válasz befejeződése után. Ezután a MAP manipulációjával, egy emelt MAP szinten újabb mérést végeznek. Gyakorlatban használt módszer a kb. 20 Hgmm-es MAP emelkedés provokálása 0,01% -os koncentrációjú fenilefrin infúzió adagolásával. (Matta és mtsai, 2008)

Az egyes statikus cerebrális autoregulációs görbéket elemezve a tanulmányok azt mutatták, hogy a szisztémás vérnyomás emelkedése hatékony cerebrális autoreguláció (CA) mellett az agyi érrendszeri rezisztencia fokozódásával társul, míg a MAP csökkenése mellett az agyi érellenállás csökkenése észlelhető. Súlyos MAP csökkenés esetén azonban már a vazodilatáció sem elegendő a megfelelő CBF fenntartásához. (3. ábra b.)

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

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

A vaszkuláris rezisztenciából számítható a statikus autoreguláció mértékét jellemző index (sARI). A sARI értékét a CVR százalékos változásának és az MAP százalékos változásának a hányadosa adja (Armstead, 2016):

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

Az áramlási sebesség állandó, ha a CVR százalékos változása megegyezik a százalékos MAP változással. Ebből következik, ha a sARI értéke 1, az a tökéletes autoregulációt jelzi, ha azonban a sARI értéke nulla, az teljes autoregulációs zavart jelent. Kóros autoregulációnak értékeljük, ha a sARI értéke kisebb, mint 0.4.

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

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

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

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

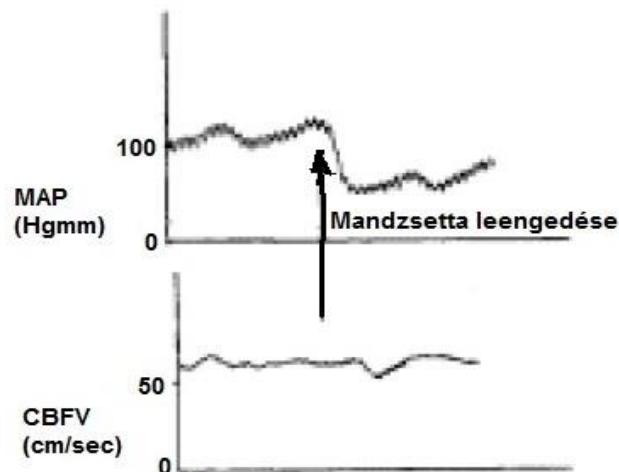
A statikus autoreguláció az agy vaszkuláris rezisztenciájának az artériás középnyomás változásaira adott „lassú választ” tükrözi. Fontos ismételtten kiemelni, hogy a statikus módszer csak egy bizonyos egyensúlyi állapotban értékeli a CBF és a MAP közötti viszonyt anélkül, hogy tekintettel lenne a két paraméter időbeli változására.

A funkcionális transzkranialis Doppler elterjedése tette lehetővé, hogy valós időben, folyamatosan mérni tudjuk az agyi véráramlás sebességének változását. Az így módon rögzített intra-individuális MAP-CBF kapcsolat ábrázolása egy keskeny platójú görbét eredményezett, ami eltért a Lassen által ábrázolttól (3. ábra. c.).

Ez adta a dinamikus autoreguláció koncepcióját (Slupe és mtsa, 2018)

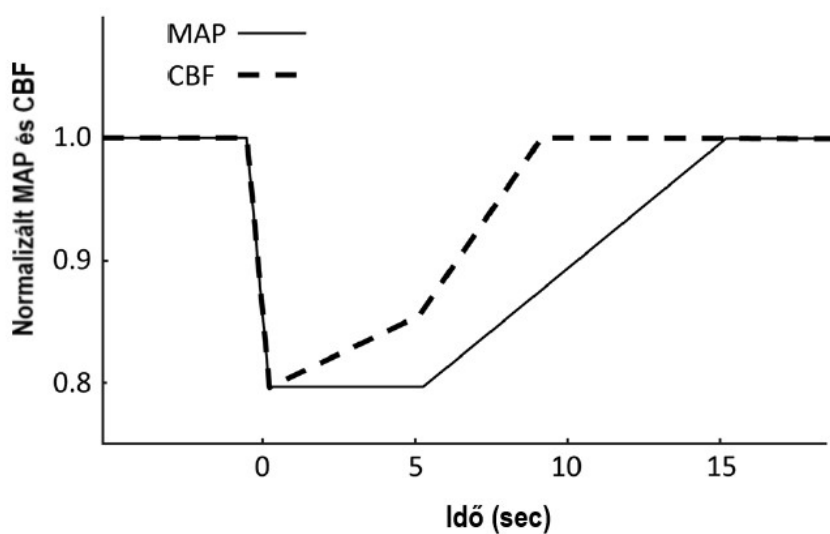
1.1.2.2. A dinamikus autoreguláció

A dinamikus autoreguláció mérését először Aaslid végezte 1989-ben a combmandzsetta módszert (leg-cuff method) alkalmazva. Módszerével a MAP változására néhány másodpercen belül fellépő CBF változás sebességét tudta vizsgálni, szemben a statikus autoregulációval, ami csak a percek-órák alatt kialakuló választ képes rögzíteni (Tzeng és mtsa, 2014). Eljárásának lényege, hogy az egyik vagy mindkét combra felhelyezett nagyméretű vérnyomásmérő mandzsettákat felfújják a szisztolés vérnyomásértéket 50 Hgmm-rel meghaladó értékre. Három perc várakozás után a mandzsettákat hirtelen leeresztik, minek hatására az artériás középnyomás kb. 20 Hgmm-rel csökken egy rövid, átlagosan 6-7 sec időtartamra (4. ábra).



4. ábra: Intakt dinamikus cerebrális autoreguláció: a combmandzsetta leengedését követően az artériás középnyomás (MAP) lecsökken. A változásra az autoreguláció válaszként a cerebrális vérátáramlás sebessége (CBFV) rövid időn belül helyreáll

Egy validált algoritmus használatával a vérnyomásesésre adott áramlási sebesség görbe sorozat segítségével meghatározható a dinamikus agyi autoregulációs ráta (dRoR). A dRoR leírja az agyi áramlási sebesség helyreállításának sebességét (%/s) az artériás középnyomás csökkenéssel összefüggésben, vagyis a CVR helyreállításának a meredekségét (5. ábra) (Strebel és mtsai, 1995).



5. **ábra:** A dinamikus autoreguláció. A MAP hirtelen csökkenését a CBF passzív csökkenése követi

A MAP értéke kb 5 s után kezd emelkedni. A cerebrális autoreguláció már hamarabb emeli a CBF-t, hogy ismét elérje a madzsetta felengedés előtti értékét. 5 s után a baroreflexnek köszönhetően a MAP is emelkedik, így a CBF normalizálódást ekkor már a cerebrális autoreguláció és a MAP változás együttesen eredményezik (5. ábra) (Fantini és mtsai, 2016).

Ez a módszer lényegében az agyi vaszkuláris rezisztencia változásának a sebességét határozza meg. A normális dRoR 20 %/s, vagyis a folyamat kb. 5 másodpercen belül befejeződik. Ez biztosítja, hogy a mért értékeket ne befolyásolja az alsó végtagokból a keringésbe kerülő CO₂ dús vér, ami vazodilatatív hatása miatt csökkenti az autoreguláció hatékonyságát.

Az autoreguláció és a vazomotoros reaktivitás között szoros összefüggés áll fenn.

Bizonyos kórállapotokban a kettő függetlenedik egymástól, a vazoreaktivitás zavart lesz, így pl: pangásos szívbetegség, karotisz sztenózis, alvási apnoe szindróma, cerebrális ischaemia esetében (Sushmita és mtsa, 2012).

1.2. A szisztémás keringés és az artériás stiffness

A szisztémás vérnyomás változása meghatározza az agy keringését.

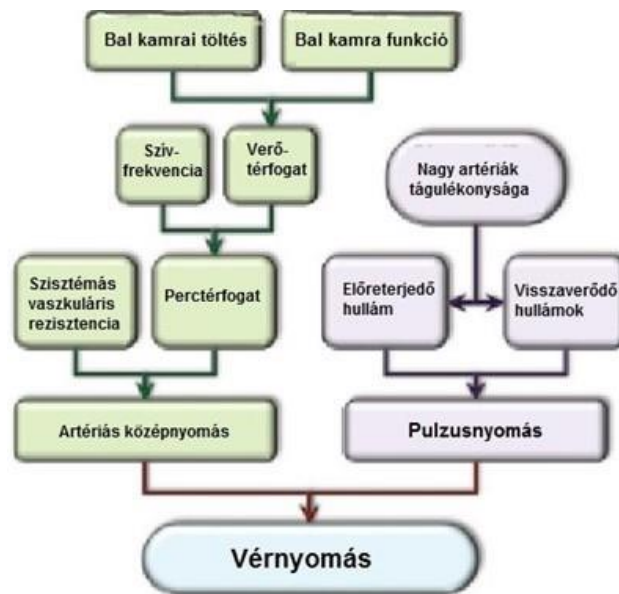
A vérnyomás értéke egy szív ciklus alatt folyamatosan változik a szisztolés (SP) és a diasztolés vérnyomás (DP) érték között. A két értékből számítható az artériás középnyomás (MAP):

$$\text{MAP} = \text{DP} + 1/3 \times (\text{SP} - \text{DP})$$

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

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

Ugyanazt a MAP értéket eltérő szisztolés és diasztolés értékek is eredményezhetik, így izolált szisztolés hipertóniás betegnek ugyanazt a MAP értéket mérhetjük, mint a normál vérnyomással élő egyénnek. Sőt megegyezhet a szívfrekvencia, verőtér fogat és szisztémás vaszkuláris rezisztencia értékük is. A vérnyomás jellemzésére nem elegendő kizárólag az állandó komponens, a MAP ismerete, a pulzatis komponens is figyelembe kell venni, melyet a pulzusnyomás (PP) jellemez. A pulzusnyomás a vérnyomásértékek MAP körüli fluktuációja, és tükrözi a nagyartériák tágulékonyságát.



6. ábra: A vérnyomás értékét a szív pumpafunkciója mellett a perifériás nagyartériák tágulékonysága határozza meg. Az artériás tágulékonyságot a pulzusnyomás értéke jellemzi (Salvi, 2017)

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

Az élettan két pont közötti nyomáskülönbség meghatározásának alapjául az Ohm törvényét veszi. A vérnyomás eltérése az érrendszer két pontja között, a törvény alapján/értelmében a $\Delta P = CO \times SVR$ képlettel számítható. A perifériás erek a kisebb átmérőjük és az oszlásuk miatt nagyobb impedancát jelentenek, megváltoztatják a

harmonikus rezonanciát, ami a systoles érték emelkedéséhez vezet, míg az artériás középnyomás nem változik. Így az artériák lefutása mentén az artériás nyomáshullám formája és a szisztolés nyomásérték annak ellenére változik, hogy az artériás középnyomás állandó. Vagyis a brachialis artéria fölött mért vérnyomás nem azonos az aortában mért értékkel. Az aortában mért szisztolés nyomás fiziológias körülmények között több, mint 20 Hgmm-rel is eltérhet a brachialis artérián mért értékhez képest (7. ábra) (Salvi, 2017).

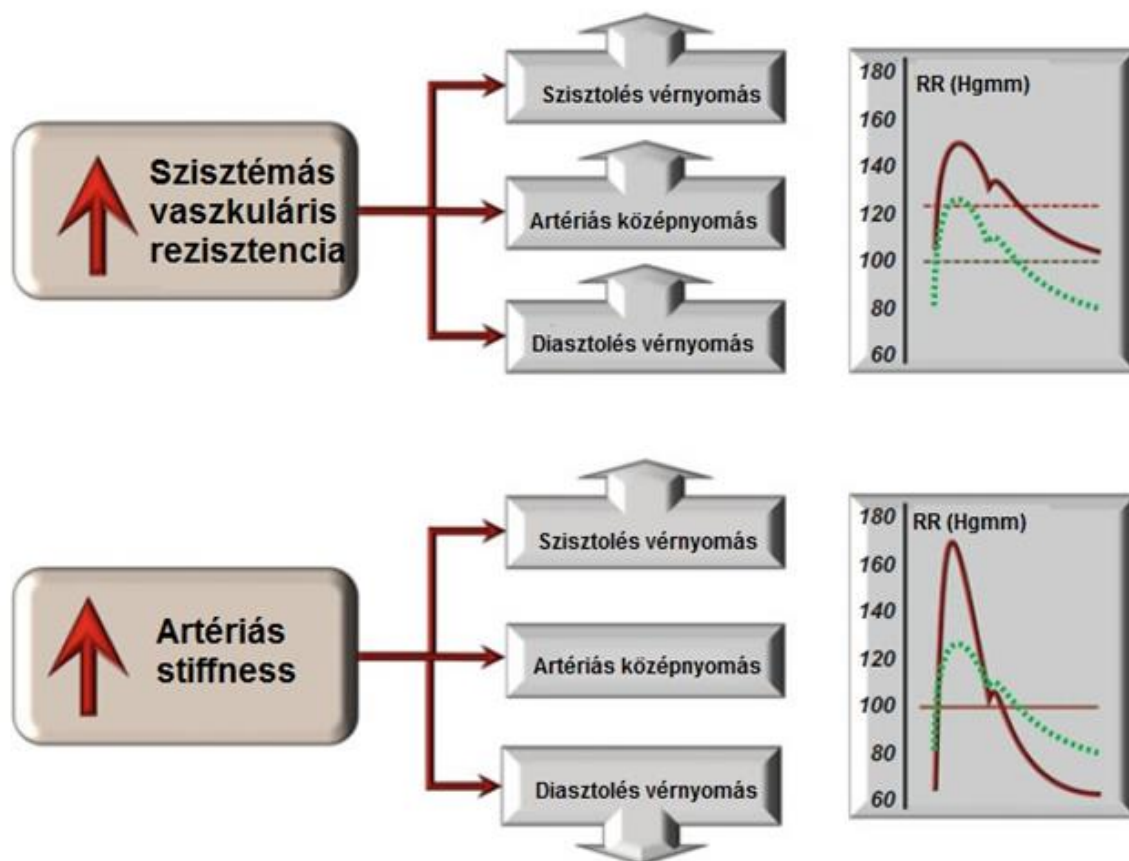


7. ábra: A vérnyomás érték változása az aortától a perifériás erek irányába

A jelenség magyarázata, hogy az artériás rendszer bármely pontján észlelhető artériás nyomásgörbe lényegében az érpályában előre terjedő és a perifériás erek irányából visszaverődő hullámok összegéből adódik. A visszaverődő hullámokat az artériás oszlási pontok generálják. A visszaverődés mértéke adja a pulzusnyomást (Salvi, 2017).

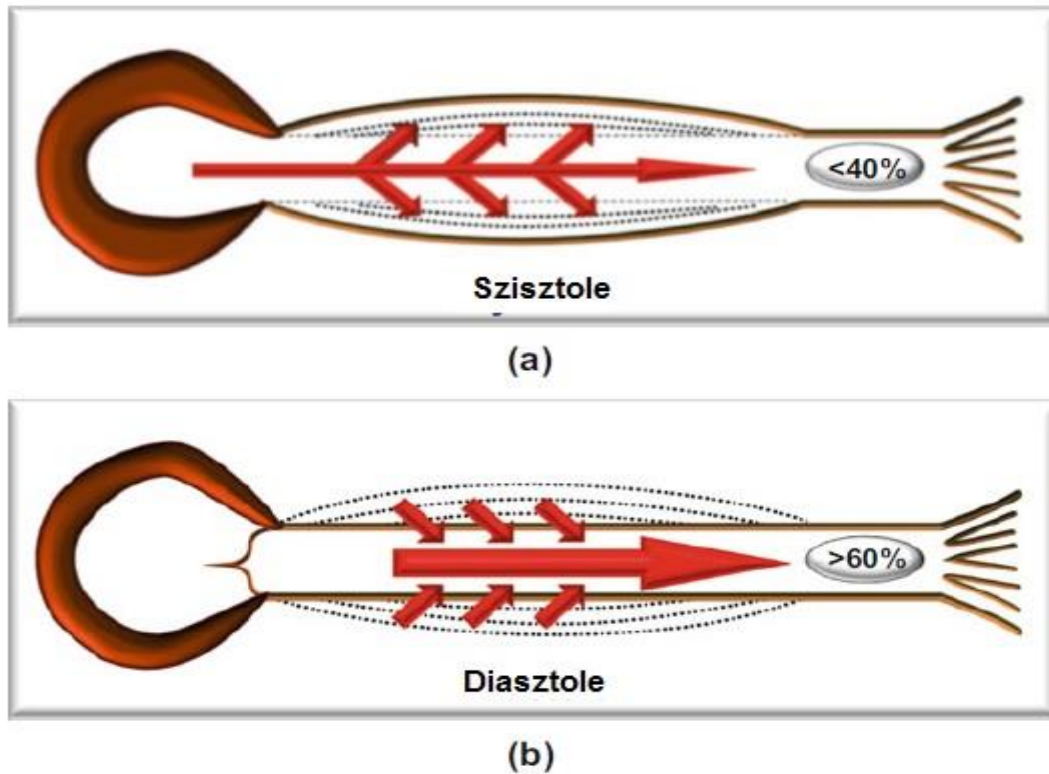
Az artériás stiffness ismerete azért is fontos, mivel a szisztémás vaszkuláris rezisztencia (SVR) vizsgálata önmagában nem tükrözi hiánytalanul a szisztémás hemodinamika változását. Ha az SVR emelkedik, az emelkedést jelent a szisztolés, diasztolés és a MAP értékében is, míg emelkedett AS a változatlan MAP mellett a diasztolés érték csökkenésével és a szisztolés érték emelkedésével társul. Az AS fokozódás az aorta csökkent puffer kapacitását jelenti a verőtér fogattal szemben (8.

ábra).



8. ábra: Az artériás stíffness fokozódása változatlan artériás középnyomás mellett szisztolés vérnyomás emelkedést és diasztolés vérnyomás csökkenést okoz (Salvi, 2017)

Az aorta és a nagyartériák rugalmas felépítésükkel tompítják a bal kamra által továbbított vér okozta nyomásingadozás káros hatását. A szisztole alatt a bal kamrából kilökött vér által generált nyomási energiának csak a 40 %-a továbbítódik a periféria irányába. Az aorta rugalmasságát biztosító viszkoelasztikus anyagok, a szisztolés nyomás energiájának nagyobb részét (kb. 60%) elnyelik. Ez az energia a diasztole alatt - amikor az aorta billentyű bezár, és a nyomás lecsökkenne - biztosítja a perifériás keringés folyamatosságát, ezáltal fenntartja a tökéletes mikrocirkulációt és koronária perfúziót. Vagyis az aorta falában tárolt energia kinetikus energiává transzformálódik. Ezt nevezzük szélkazan hatásnak (9. ábra).



9. ábra: A szélkazán elv

Szisztole alatt generált nyomási energiának kevesebb, mint 40%-a továbbítódik a periféria irányába **(a)** az aorta falában raktározódott energia a diasztole alatt tartja mozgásban a keringő vért az aortabillentyű becsapódását követően **(b)** (Salvi, 2017)

A szélkazán elv miatt a centrális szervek - vese, szív, agy – keringésére, mikrocirkulációjára az aorta nyomása, vagyis az artériás stiffness közvetlen hatással bír. Kóros állapotokban, pl.: hipertonia, már kialakul egy statikus centrális stiffness fokozódás, ami mögött az érfal szerkezetének átalakulása és az endotélium károsodása áll. Ez az érték módosulhat bizonyos hatásokra, pl.: stressz, gyógyszerek, stb., ami dinamikus stiffness változást okoz. Így az anesztetikumok is képesek a dinamikus artériás stiffness komponenst módosítani. Amennyiben az anesztézia alatt a narkotikum az artériák merevségét fokozza, maga után vonhatja a szervek mikrocirkulációjának romlását, megváltoztathatja az agy keringését is. Ezért lényeges, hogy ismerjük az általános anesztéziához klinikai dózisban alkalmazott szereknek az agyi vérátáramlásra és ezzel egyidőben a perifériás erekre kifejtett, az erek rugalmasságára kifejtett hatását. Erre vonatkozóan eddig humán vizsgálat nem történt.

1.3. A vizsgálatainkban használt eszközökkel kapcsolatos ismeretek

1.3.1. Az applanációs tonometria elve

Az artériás stiffness meghatározásának in vivo technikáit három csoportba oszthatjuk:

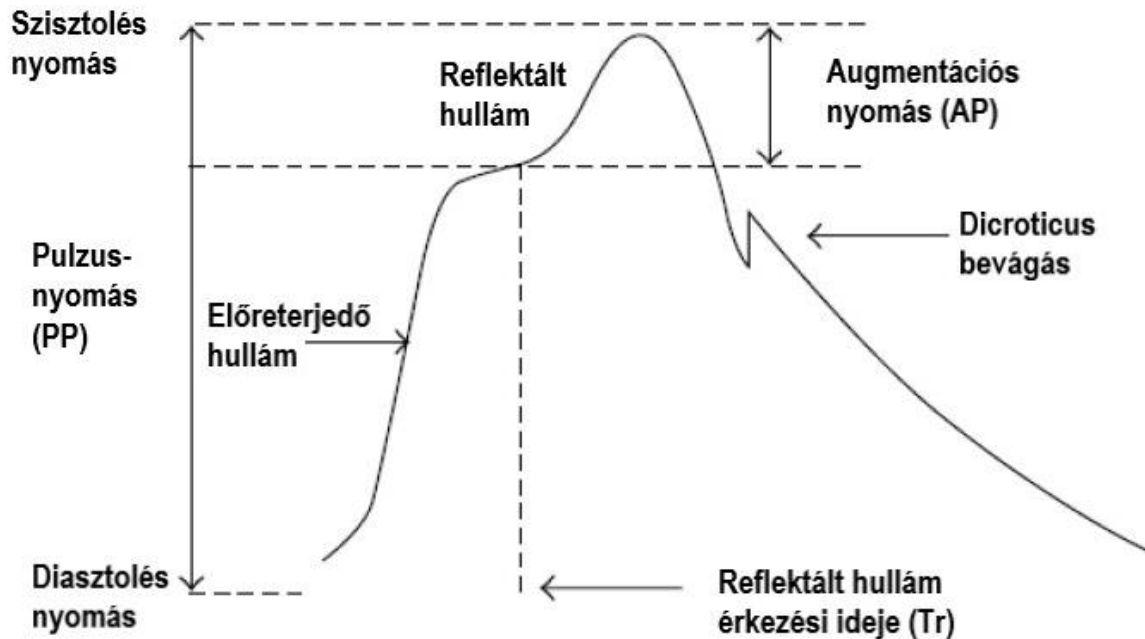
1. **Lokális artériás stiffness:** egy felületes artéria rugalmasságát mérjük ultrahanggal vagy MRI segítségével, mértékét a feszítő nyomás és keresztmetszet változás aránya adja.
2. **Regionális artériás stiffness:** a test két egymástól távolabb eső pontja közötti (pl.: carotis- arteria femoralis között) artériaszegmenten keresztül terjedő pulzushullám sebességéből határozzuk meg.
3. **Szisztémás artériás stiffnesst** az applanációs tonometriával, a carotis vagy az artéria radialis felett rögzített pulzushullám szélkázán elv alapján végzett pulzuskontúr analízise segítségével jellemezzük (Van Bortel LM és mtsai, 2002)

Ezek közül az applanációs tonometria a “gold standard” és a leggyakrabban alkalmazott módszer az AS meghatározására. Lényege, hogy a tonométer vizsgálófejével noninvazívan rögzített carotis vagy radialis artériás nyomáshullám és a brachialis artéria felett mért nem invazív vérnyomás alapján egy transzfer funkciót végző számítógépes program meghatározza az aorta nyomáshullámot, az aorta ascendensben uralkodó nyomásértékeket, vagyis a centrális nyomást (O'Rourke és mtsai 2001).

Az applanációs tonométer rendszere integrál egy pulzus- nyomáshullám elemző programot, aminek koncepciója, hogy az artériás pulzushullám alakja hemodinamikai információkat rejt, amelyek alkalmasak a hagyományosan mért vérnyomás értékek kiegészítésére. A perifériás hullám alakjából egy generalizált validált matematikai transzfer funkció leképzi az aorta nyomáshullámot (Butlin és mtsai 2017).

Az *aorta nyomáshullám* formája tükrözi legpontosabban a szisztémás AS mértékét. Ez a hullám az aortában előreterjedő és a periféria irányából visszaverődő hullámok szuperponálásából tevődik össze. A hullám formájából kalkulálni lehet az *augmentációs nyomást*, ami lényegében a visszaverődő hullám okozta

nyomásemelkedés, amivel megemeli az előreterjedő hullám magasságát. A *pulzusnyomást* a szisztolés és a diasztolés értékek különbsége adja. A *reflektált hullám érkezési ideje* az a pont, ahol a két ellentétes irányú hullám találkozik. A reflexió ideje az ejektált pulzushullám kezdetétől a reflektált hullám kezdetéig tart. A *dicroticus bevágás* az aortabillentyű záródása okozza.



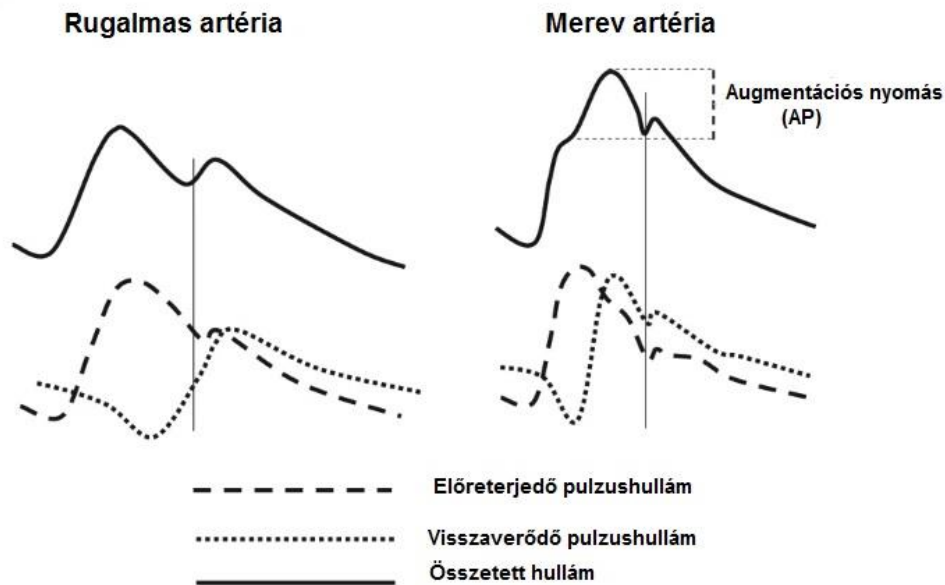
10. ábra: Az applanációs tonometerrel képzett aorta nyomáshullám és értékei

A szisztémás AS-t számszerűen az *augmentációs index (Aix)* fejezi ki, ami az augmentációs nyomás és a pulzusnyomás hányadosa:

$$Aix = AP / PP$$

Az augmentációs index értéke magasabb nőkben, mint férfiakban és emelkedik 60 éves korig (Janner és mtsai, 2010).

Minél merevebbek a perifériás artériák, annál hamarabb érkeznek vissza a proximális aorta szakaszba a reflektált hullámok, annál nagyobb értéket mutat a mért centrális augmentációs index (11. ábra).



11. ábra: Az előreterjedő és a visszaverődő pulzushullám viszonya rugalmas és merev artériában

A rigidebb erekben a hamarabb érkező visszaverődő hullám a szisztole alatt, míg a rugalmas erekben a késő szisztole vagy a diasztole alatt éri el az előreterjedő hullámot (Georgianos és mtsai, 2018).

Az augmentációs index értékét nemcsak az erek merevsége befolyásolja, hanem a szívfrekvencia is: 10/perces frekvenciafokozódás kb. 4%-kal csökkenti az Alx-et. Ezért a számítógépes program a mért értékeket a 75/perces szívfrekvenciára (Alx@HR75) normalizálja. Ezzel a módszerrel kapott értékeket már összehasonlíthatjuk, az artériás stiffness változásának irányát és mértékét követhetjük (Wilkinson és mtsai 2000).

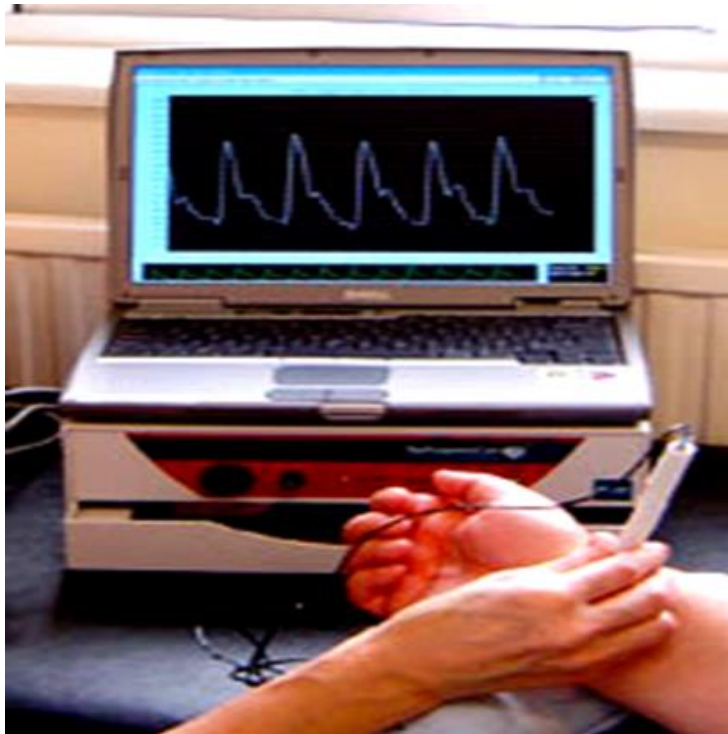
Az applanációs mérés során a vizsgálófejet az artéria radialis felé helyezzük és enyhe nyomást gyakorolva a radius irányába az artériát deformáljuk, ellapítjuk (applanáljuk). A létrejött nyomásjel közel azonos az artériában uralkodó nyomással. A hullám szisztolés és diasztolés értékét a hagyományos módon mért brachialis vérnyomás értékei adják, mivel a két artériában közel azonos a nyomás. A vizsgáló eszköz a programja segítségével a perifériás nyomáshullám mellett a kalkulált aorta nyomáshullámot is megjeleníti (Stoner és mtsai, 2012).



12. ábra: A tonométer vizsgálófejével applanáljuk az a. radialist a radius felett

Minden mérés minőségét a program által értékelt un. operátor index (OI) jellemzi. Az OI akkor maximális (100) értékű, ha a mérési idő alatt rögzített hullámok formája ütésről ütésre teljesen megegyeznek, a hullámok amplitudója maximális, a felszálló szár elég meredek, határozottan éles a dicroticus bevágás, és közel exponenciális a nyomáscsökkenés a késői diasztolében (Wilkinson és mtsai, 1998). A ritmuszavar megakadályozza az artériás stiffness mérését (O'Rourke és mtsai, 2001).

Vizsgálatunkhoz a SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) eszközt alkalmaztuk (13. ábra). Minden esetben a bal arteria radialis nyomásgörbéjét rögzítettük. Rögzítésre került az aorta és perifériás szisztolés és diasztolés nyomás, aorta pulzusnyomás, aorta augmentációs nyomás, augmentációs index és az $AIx@75HR$. A SphygmoCorral végzett méréseket betegenként ugyanaz a vizsgáló végezte, a mérést akkor fogadtuk el, ha az $OI > 90$ volt.



13. ábra A vizsgálatunkhoz alkalmazott SphygmoCor készülék

2.3.2. A transzkranialis Doppler elve

A transzkranialis Dopplert (TCD) a klinikai gyakorlatba Aaslid vezette be 1982-ben. Az ultrahang működési elve a Doppler- effektuson alapszik (Bathala és mtsai, 2013).

Az ultrahang vizsgálófejében található piezoelektromos kristály által kibocsátott 2 MHz frekvenciájú ultrahang nyaláb az intracerebrális artériákban áramló vörösvértestekről visszaverődik. Az emittált és a visszaverődő hullámok frekvencia különbsége egyenesen arányos a mozgó vörösvértestek sebességével, a véráramlás sebességével. A vizsgáló ultrahang nyaláb képes áthatolni a koponyacsonton, ahol az a legvékonyabb. Gyakori vizsgálati pont a temporalis régióban a transztemporalis akusztikus csontablak. Ebből a pontból látótérbe hozható a Willis-kört alkotó cerebrális nagyerek szakaszai: a. carotis interna, a. cerebri anterior, a. cerebri media, a. cerebri posterior. Vizsgálataink során az a. cerebri media véráramlási sebességét mértük 45-60 mm mélységben.

A TCD lehetővé teszi a folyamatos véráramlási sebesség mérést a vizsgált artériában. A mért szisztolés és diasztolés értékekből kiszámítható az agyi átlagos véráramlási sebesség:

$$\text{átlagos CBFV} = (\text{PSV} + [\text{EDV} \times 2])/3$$

A korábban részletezett agyi autoregulációt a CBF változása jellemzi, azonban TCD-vel nem lehet közvetlenül meghatározni a CBF-t. A mért CBFV-t értéke viszont arányos a CBF-val, de csak abban az esetben, ha a vizsgált ér átmérője konstans a vizsgálat ideje alatt. A CBFV fordítottan arányos az ér keresztmetszetével (Jankowich és mtsa, 2015).

A mért értékekből számítható a Gosling pulzatilitási index (PI), a Pourcelot rezisztencia index (RI) és a Lindegaard arányszám (LR):

$$PI = (PSV - EDV) / \text{mean CBFV}$$

$$RI = (PSV - EDV) / PSV$$

$$LR = V_{MCA} / V_{ICA}$$

A pulzatilitási index, és a rezisztencia index az áramlásirányú rezisztencia mértékét jellemzi, a Lindegaard arányszám segít elkülöníteni a hiperdinam keringést az agyi vazospazmustól.

A cerebrális arteriolák reakcióját, konstriktóját a cerebri mediában mérhető PI és RI emelkedett értéke és a cerebrális véráramlás csökkenése igazolja (Purkayastha és mtsa, 2012). A pulzatilitási index norm. értéke: 0,6- 1,1.

Vizsgálatunk során a Rimed Digilite (Rimed Ltd., Israel) ultrahanggépet használtuk. A temporális csontablakon át mértük az arteria cerebri media véráramlási sebességét, rögzítettük a szisztolés, diasztolés és átlag véráramlási sebességet, valamint a pulzatilitási indexet. Annak érdekében, hogy a mérések az a. cerebri media mindig ugyanazon pontján történjenek, az ultrahangfejet egy vizsgáló kerettel, un. koronával rögzítettük (14. ábra).



14. ábra Rimed Digilite ultrahanggép és a korona

1.4. A vizsgálatainkban használt anesztetikumok jellemzői

A cerebrális autoreguláció határai nem kötöttek és farmakológiailag befolyásolhatóak. Az anesztetikumok cerebrális keringésre kifejtett hatása szoros összefüggést mutat a narkózis fenntartásához alkalmazott dózisukkal.

A narkózis alatt használatos anesztetikumok és egyéb gyógyszerek cerebrális hatását több kutatás vizsgálta az elmúlt évtizedekben, eredményeiket összegezve a 15. ábra tartalmazza.

		Agyi metabolikus ráta	Agyi vérátáramlás	Intrakraniális nyomás	Autoreguláció	CO ₂ válaszkészség
Inhalációs anesztetikumok	Sevoflurane	↓	↑	↑	x 1.5 MAC felett	x
	Desflurane	↓	↑↑	↑	x	✓
	Isoflurane	↓	↑↑	↑	x 1.5 MAC felett	✓✓
	Nitrogén oxidul	↑	↑	↑	✓	x
	Xenon	↑	↓	?	✓	?
Intravénás anesztetikumok	Propofol	↓	↓	↓	✓	✓
	Tiopentál	↓	↓	↓	✓	✓
	Etomidat	↓	↓	↓	✓	✓
	Ketamin	↑	↑	↑	✓	✓
	Benzodiazepinek	↓	↓	↓	✓	✓
	Dexmedetomidin	↓	↓	↓	✓	x
Suxamethonium		~	↑	↑	✓	✓
Nem-depolarizáló izomrelaxánsok		~	~	~	✓	✓
Vazodilátorok		~	↑	↑	✓	✓
Vazopresszorok		↑	↑	↑	?	?
Mannitol		~	~	↓	✓	✓
Hipertóniás sóoldat		~	~	↓	✓	✓

↑: emelkedett; ↓: csökkent; ~: nincs hatása; x: károsodott; ✓: megtartott; ?: kérdéses

15. ábra: A különböző anesztetikumok és narkózis alatt alkalmazott gyógyszerek hatása az agyi reakciókra. (Smith és mtsai, 2016)

1.4.1. Az inhalációs anesztetikumok, a sevofluran

Az inhalációs anesztetikumok műtői körülmények között alkalmasak az általános anesztézia indukciójára és fenntartására. A gyakorlatban alkalmazott inhalációs anesztetikumok a dinitrogén-oxid (N₂O), deszflurán, sevoflurán, izoflurán, enflurán, halotán és a methoxyflurán. A N₂O kivételével az inhalációs anesztetikumok

szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotúak, adagolásuk vaporizátorral történik. A vaporizátorral pontos adagolásuk is megvalósítható a MAC érték beállításával.

Valamennyi inhalációs anesztetikumnak van egy, a hatását jellemző ún. minimális alveoláris koncentrációval (MAC) jellemezhető értéke, ami a belélegzett levegőben jelenlévő érzéstelenítő térfogatfrakcióját jelenti, amely elegendő alvásmélységet biztosít a betegek 50% -ában. Vagyis azon a MAC értéken a betegek 50 %-a nem reagál egy rendkívül fájdalmas ingerre, például a műtéti bőrmetszésre. A MAC érték fordítottan arányos az anesztetikum zsírolékony tulajdonságával. Minden inhalációs anesztetikumnak specifikus MAC értéke van, a vizsgálatunkban használt szevoflurané 2,0 % (Katoh és mtsa, 1987).

Az inhalációs anesztetikumoknak nincs analgetikus hatásuk, kivéve a dinitrogén-oxidot. Egyéb narkotikummal kombinálva hatásuk potenciózódik, alacsonyabb MAC is elegendő a megfelelő mélységű anesztézia fenntartásához.

Az inhalációs anesztetikumok növelik a cerebrális véráramlást és az ICP-t, de csökkentik az agy metabolikus igényét, vagyis az áramlás-metabolizmus kapcsolat megszakad. A CBF fokozódás mögött az ATP szenzitív kálium csatorna és az endotél eredetű NO direkt értágító hatása áll (Matta és mtsai, 1999).

A legtöbb inhalációs anesztetikum dózisának emelése egyre fokozódó agyi vazodilatációt okoz, ezzel jelentősen csökkentve az autoregulációs kapacitást. Az autoreguláció romlásának mértéke arányos, az inhalációs anesztetikumok koncentrációjával. A koncentráció emelésével a CBF egyre inkább nyomás passzív lesz, amivel lineárisan változik a cerebrális perfúziós nyomással. Ez a jelenség is igazolja az autoreguláció sérülését (Goettel és mtsai, 2016).

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

A MAC érték emelésével egyre nagyobb mértékben csökkenti a CMRO₂-t. Kevésbé potens agyi vazodilatátor, mint a többi inhalációs anesztetikum, a javasolt terápiás adagban nem változtatja meg a CBF-t. A cerebrospinalis folyadék termelésére és resorpciójára nincs hatással.

Ez a „gyenge” agyi értágító hatás magyarázhatja, hogy a cerebrális ereknek megmarad a perfúziós nyomás változására adott reakciójuk, szemben az equipotens izofluran és deszfluran anesztéziával, ahol ez a képesség megszűnik. A kisebb mértékű intrinzik értágulat miatt bizonyítottan 1,5 MAC szevofluran narkózis mellett

sem emelkedik meg szignifikánsan az intrakraniális nyomás, emiatt használata előnyös az idegsebészeti anesztéziában (Artru és mtsai, 1997).

Egészséges egyéneken alacsony MAC koncentrációval adagolt szevofluránnak nincs hatása az agyi autoregulációra, magasabb dózis mellett viszont vazodilatáció, luxusperfúzió rontja az autoregulációt (Conti és mtsai, 2006).

2 MAC szevofluran narkózis hatására az autoregulációs görbe platója megrövidül, a hipotensiora adott autoregulációs válasz romlik, ugyanakkor a betegek életkora nem befolyásolja az autoreguláció alsó és felső határát (Goettel és mtsai, 2016; Lu és mtsai, 1998).

Az inhalációs anesztetikumok eltérően befolyásolják a cerebrális vazomotoros reakciót.

Egészséges gyerekeken vizsgálták 1 MAC dózissal adagolt halotán és izoflurán cerebrális vazomotoros reakciót befolyásoló hatását. Egyik narkotikum sem rontotta a szén-dioxid változásra adott reakciót (Leon és mtsai, 1991).

A szevofluran narkózis alatt ugyanolyan mértékben módosított CO₂ szint kisebb mértékű változást okoz az agyi véráramlásban, mint az izoflurán. Ez azt jelenti, hogy ha az intrakraniális nyomás csökkentése céljából hipokapniát indukálnánk, az kevésbé lenne hatékony, mint az izofluran anesztézia alatt. Alacsony dózisú szevofluran mellett az autoreguláció csak 50 Hgmm-t meghaladó PaCO₂ szintnél romlik (Nishiyama és mtsai, 1999).

Valamennyi inhalációs anesztetikum dóziszfüggően hatással van a szív- és érrendszer működésére. Az okozott artériás középnyomás csökkenését a legtöbb inhalációs anesztetikum SVR-t csökkentő hatása váltja ki, kivéve a halotánt, ami a SVR-t nem rontja, de a perctérfogatot (CO) csökkenti, ezzel okozva hipotenziót (Torri, 2010).

A szevofluránnak van a legkisebb mértékű hemodinamikai és vaszkuláris paraméterekre kifejtett hatása (Brioni és mtsai, 2017).

Az inhalációs anesztézia mélyítésével, magasabb inhalációs anesztetikum koncentrációk mellett a perctérfogat csökkenés kompenzatorikus tachikardiával társul. A deszflurán és az izofluran hatásához képest a szevofluran még 2 MAC dózissal adagolva sem okoz jelentős szívfrekvencia emelkedést (Malan és mtsai, 1995).

Az inhalációs anesztetikumok közül a szevofluran csökkenti legkevésbé a SVR-t, a dózis emelésével a vérnyomás csökkenés fokozódik. Az altatás megszakításával a legrövidebb idő alatt rendeződik a betegek vérnyomása más inhalációs anesztetikumokhoz képest (Ebert és mtsai, 1995).

1,5 MAC szevofluran mellett a preload megtartott, de az afterload csökken, ami a szív kontraktilitásának romlását jelenti. A bal kamrai stroke munka index (LVSWI) és a stroke volumen index (SVI) szignifikánsan kevésbé csökken, az equivalens dózisban adott enfluran hatásához képest (Kikura és mtsa, 1993).

A szevofluran a szinusz-csomó aktivitására nincs hatással, de az EKG-n a QT szakaszt megnyújthatja. A katekolaminok proarritmiás hatását nem fokozza (Kleinsasser és mtsai, 2000).

1.4.2. Az intravénás anesztetikumok, a propofol

Az általános anesztéziában, különösen a neuroanesztézia területén kedvező tulajdonságokkal rendelkező anesztetikumnak bizonyul a propofol, mind az indukció, mind a tisztán intravénás anesztézia (TIVA) terén. A propofollal fenntartott TIVA mellett könnyen és gyorsan módosíthatjuk az alvásmélységet, ráadásul a szer a műtét végén gyors ébredést biztosít. A gyors ébredés miatt használata előnyös a neuroanesztéziában, mert ha szükséges, akár az idegsebészeti beavatkozás ideje alatt is meg lehet a beteg neurológiai statuszát vizsgálni, így szorosabb, pontosabb obszervációt biztosít, javul a betegség kimenetele. A posztoperatív időszakban szintén könnyebben vizsgálható a betegek neurológiai állapotának változása. A vérkoncentráció kezdeti gyors emelkedése a szer nagyon rövid gyors-eloszlási felezési idejének (1.3-4.6 perc) köszönhető. A hosszú eliminációs felezési ideje ellenére (116-834 perc), a propofol vérkoncentrációja már 15 percen belül megközelíti az egyensúlyi állapotot (Shafer és mtsai, 1988).

1.4.2.1. Teljes intravénás anesztézia, cél- kontrollált infúzió

Teljes intravénás anesztézia (TIVA) alatt a beteg lélegeztetése oxigén és levegő keverékkel történik, a beteg kizárólag vénásan kapja a narkózis fenntartásához szükséges anesztetikumokat (Puri, 2018).

Az elmúlt 20 évben egyre jobban megismertük az intravénás anesztetikumok farmakológiai tulajdonságait. Ez az ismeret alapozta meg bizonyos matematikai modellek megalkotását, amivel klinikai körülmények között egy programozható pumpával adagolhatunk vénás anesztetikumokat. Úgy kormányozhatjuk az anesztetikum infúziójának sebességét, hogy egy általunk meghatározott

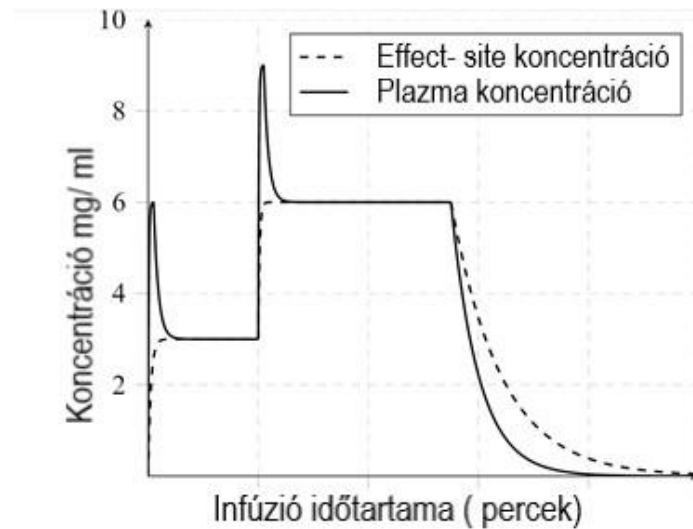
célkoncentráció alakuljon ki a beteg szervezetében. Ezt az adagolási módot nevezzük target-controlled infusion (TCI) technikának. TCI módszerrel egy cél propofol plazmakoncentrációt állíthatunk be, amit egy telítő bólus dózissal, majd a distribúciónak megfelelő fenntartó propofol adagolással biztosítja a speciális perfúzor. A propofol infúzió sebessége annak megfelelően változik, ahogyan a perifériás kompartmentekben zajlik a narkotikum metabolizmusa és exkréciója. Ezzel lehetővé válik egy egyenletes anesztéziái mélység biztosítása.

Egy bizonyos plazmakoncentráció (C_p) mellett kialakuló csúcs klinikai hatás viszont csak bizonyos idő (pár perc) után alakul ki akkor, amikor a hatás területén is kialakul az equilibrium. Az anesztetikumok hatásterülete (effect site) a központi idegrendszer. A plazma és a központi idegrendszer közötti koncentráció equilibrium egy átmeneti késést mutat.

Időegységben mérjük a plazmakoncentráció (C_p) és a hatás területén (effect site) koncentráció, (C_e) mért koncentráció közötti gradiens kiegyenlítésének sebességét. Ezt az equilibrium időt matematikailag egy konstanssal lehet jellemezni, az effect-compartment equilibrium rate konstanssal, a k_{e0} értékkel. A plazma és effect site equilibrium sebessége függ az alkalmazott gyógyszer farmakológiai tulajdonságaitól (lipidoldékonyságától, az ionizáltságtól) és fiziológiai tényezőktől (perctérfogat, agyi véráramlás). Ez az érték a hatásbeállítás mellett, a gyógyszer hatásterületről történő eliminációját is meghatározza (Absalom és mtsai, 2009). A propofol $k(e0)$ értéke 0,57/perc (Lim és mtsai, 2006).

A propofol TCI adagolása két modell szerint lehetséges felnőttekben, a Marsh és a Schnider- modell szerint. A Marsh- modellel szemben, mely egy plazmakoncentrációt céloz meg (target controlled), a Schnider- modell előnyösebb, mivel az infúzió adagolása egy hatásterületen mért cél koncentráció (effect site) szerint történik. A propofol dózisának titrálásához figyelembe veszi a beteg korát, testtömegét, magasságát, zsírtmentes testtömegét, ezzel elkerülve az alul-, ill. túl dózizálást. A célérték eléréséhez a plazmakoncentrációt úgy manipulálja, hogy az effect site koncentráció a lehető leghamarabb kialakuljon. Nagyon rövid időre a plazmakoncentrációt az optimális szint felé emeli, majd átmentileg leállítja az infúziót, hogy minél nagyobb gradienst generálva, a leggyorsabban alakuljon ki a kívánt C_e , ugyanakkor ne is emelkedjen a beállított érték felé. A Schnider- modell legnagyobb előnye, hogy a dózist és az infúzió sebességét a betegek korához is illeszti, így kisebb dózist adagol, mint a Marsh- modell, ezzel jobb hemodinamikai stabilitást és

betegbiztonságot biztosít az idős és kísérő betegségben szenvedő egyének esetében is.



16. ábra: A Schnider- modell szerint adagolt propofol farmakokinetikája

A propofol hatását közvetlenül a GABA receptoron fejt ki. Csökkenti az agy oxigén felhasználását, a CMRO₂-t és ezáltal a CBF-t is. A metabolizmus- áramlás reakció intakt a propofol hatás mellett, amit alátámaszt az a vizsgálat, mely során in vitro érpreparátumba közvetlenül fecskendezett propofol dilatatív hatást váltott ki (Robinson és mtsai, 1997).

A vazomotoros reaktivással (VMR) kapcsolatban ellentmondásos vizsgálatok születtek, a propofol hatását illetően. Ugyanolyan mélységű és BIS értéket eredményező propofol és szevofluran narkózis mellett a propofol anesztézia tompította a VMR-t a szevofluranhoz képest. Egy 2016-os vizsgálat azonban a hiperventillációval provokált hipokapnia mellett hasonló cerebrális oxigén szaturációt mért a két anesztetikummal történő altatás alatt, vagyis a vazoreaktivitást egyforma mértékűnek találták (Ishiyama és mtsai, 2016).

Egy 2000-ben történt vizsgálat a klinikailag jelentős hiperkapnia cerebrális autoregulációt módosító hatását tanulmányozta propofol és szevofluran általános anesztézia alatt. Erdményükben a két narkotikum mellett a cerebrális keringés változása jelentősen eltért. A 140 µg /kg/perc sebességgel adott propofol anesztézia során a klinikailag jelentős hiperkapnia az autoregulációt kevésbé károsította, mint a 1,5 MAC szevoflurannal fenntartott narkózis, vagyis a vizsgált dózisoknál a cerebrális autoreguláció károsodásához szükséges hiperkapnia mértéke a szevofluran mellett lényegesen alacsonyabb, mint a propofol anesztézia alatt (McCulloch és mtsai, 2000).

Egy másik vizsgálatban alacsony dózisú (1.5 µg / ml target plazma koncentráció) propofol és remifentanil kombinációval, valamint 1,5 MAC izofluránnal történő anesztézia dinamikus agyi autoregulációt befolyásoló hatását vizsgálták. Az alacsony dózisú propofollal fennartott narkózis okozta MAP csökkenés hatására, a cerebrovaszkuláris dinamikus autoreguláció nem tért el a fiziológias választól, míg a 1,5 MAC izoflurán késleltette, de nem szüntette meg az autoregulációs választ (Engelhard és mtsai, 2004).

Az első olyan komplex vizsgálat, melyben vizsgálták a propofollal (1,5 mg/kg) valamint szevofluránnal (7%) fenntartott narkózisok alatt a szisztémás keringés és a cerebrális autoreguláció kapcsolatát 2003-ban történt. A szisztémás keringésben bekövetkező változást az aortában, a billentyű magasságában mért véráramlás sebességével jellemezte, mellyel a párhuzamosan mért a. cerebri media véráramlási sebességét hasonlította össze. A propofol narkózis alatt nagyobb mértékben csökkent a cerebrális és szisztémás véráramlási sebesség aránya, mint a szevoflurán anesztézia alatt. Ez azt jelenti, hogy a propofol hatására nagyobb cerebrális véráramlási sebesség csökkenés következik be, függetlenül a szisztémás véráramlási sebességtől. Mivel a cerebrális autoreguláció mindkét anesztetikum esetében a vizsgált koncentrációk mellett megtartott, így a CBF csökkenést nem magyarázza, nem áll összefüggésben a MAP csökkenés mértékével. A propofol mellett észlelt nagyobb mértékű CBF csökkenést a szevofluránhoz képest, a propofol a cerebrális metabolikus igényt nagyobb mértékben csökkentő hatásával magyarázták (Holzer és mtsai, 2003).

Sem alacsony, sem magas dózisban adott propofol mellett a MAP változtatásával nem változik az a. cerebri mediában mért áramlási sebesség, vagyis a statikus autoreguláció változatlan marad. Még az igen nagy dózisban (200 µg /kg/perc) adagolt propofol sem befolyásolja a cerebrális autoregulációt (Strebel és mtsai, 1995).

A propofol anesztézia során gyakori a szisztémás hipotenzio. Az 1980-as évek végén végzett vizsgálatok alapján a perctérfogatot csökkentő hatását feltételezték az alacsony vérnyomás hátterében.

Későbbi vizsgálatok sejtszinten igazolták a propofol NO felszabadító, protein kináz C enzim aktiváló és kalcium csatorna blokkoló hatását (Riou és mtsai, 1992).

Mindez a perctérfogat és az artériás vérnyomás együttes csökkenését okozza. A kardiovaszkuláris depresszív hatása a csökkent perifériás rezisztencia, a csökkent inotrópia és a hipotenziora adott csökkent baroreceptor válaszként fellépő bradikardia formájában nyilvánul meg (Brüssel és mtsai 1989; Al-Khudhairi és mtsai, 1982).

A propofol okozta hipotenzió okának tisztázása céljából számtalan vizsgálat történt. Az eredmények nem egységesek, amit a vizsgálatok eltérő betegpopulációi, a premedikáció esetleges alkalmazása, egyéb, nem anesztetikum gyógyszerek használata és hatása, valamint az eltérő monitorozási technika magyarázhat. Altatott kutyákon csökkent kardiális kontraktilitást és perctérfogatot mértek változatlan perifériás rezisztencia és töltőnyomás mellett (Brüssel és mtsai, 1989).

Kling viszont az artériás vérnyomáscsökkenés okaként kizárólag a vazodilatációt igazolta, míg Gauss az afterload csökkenés mellett negatív inotróp hatást is mért a propofollal végzett anesztéziák során (Kling és mtsai, 1987; Van Aken és mtsai, 1988). A propofol indukálta szívfrekvencia változással kapcsolatosan is nagyon ellentmondásosak az eredmények: bizonyos vizsgálatok változatlan pulzust, mások tahikardiát igazoltak, míg Cullen vizsgálata szerint intakt baroreceptor reflex mellett is csökken a pulzusszám (Claeys és mtsai, 1988; Vermeyen és mtsai, 1987; Gauss és mtsai 1991).

A propofol magasabb dózisainál tapasztalt hipotenzió okát több kutató vizsgálta. Wit megvizsgálta, hogyan hat 3 és 4,5 valamint 6,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ plazma célkoncentrációval adott propofol a perctérfogatra, az intravaszkuláris volumenre és a vaszkuláris kapacitanciára. A perctérfogat valamennyi koncentráció mellett változatlan volt, viszont csökkent az erekben azok falát feszítő vértérfogat (stressed volume) és a vénás visszaáramlás rezisztencia. A vénás és a teljes perifériás rezisztencia, valamint az átlagos szisztémás töltőnyomás fordított arányban csökken a propofol dózisával. Eredménye magyarázattal szolgált, hogy a hipovolémiás betegeknél miért tapasztalunk sokkal nagyobb mértékű artériás vérnyomás csökkenést (Wit és mtsai, 2016).

Vizsgálták a propofolnak a közvetlen vénákra és artériákra kifejtett hatását is. Artéria és véna preparátumokba propofolt fecskendezve mindkét esetben értágulatot tapasztaltak. A vénákon a hatás eléréséhez szükséges propofol koncentrációk azonban szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az artéria preparátumok esetén (Bentley és mtsai, 1989).

3. CÉLKITŰZÉSEK

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

Első vizsgálatunkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

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

Második tanulmányunkban az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

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

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

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

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

Study protokoll

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

A narkózis alatt a betegeinket térfogat vezérelt módban lélegeztettük, 5 vízcmm PEEP és 2 L/perc friss gázáramlás mellett. A légzési térfogatot 6-8 ml/kg értékkel

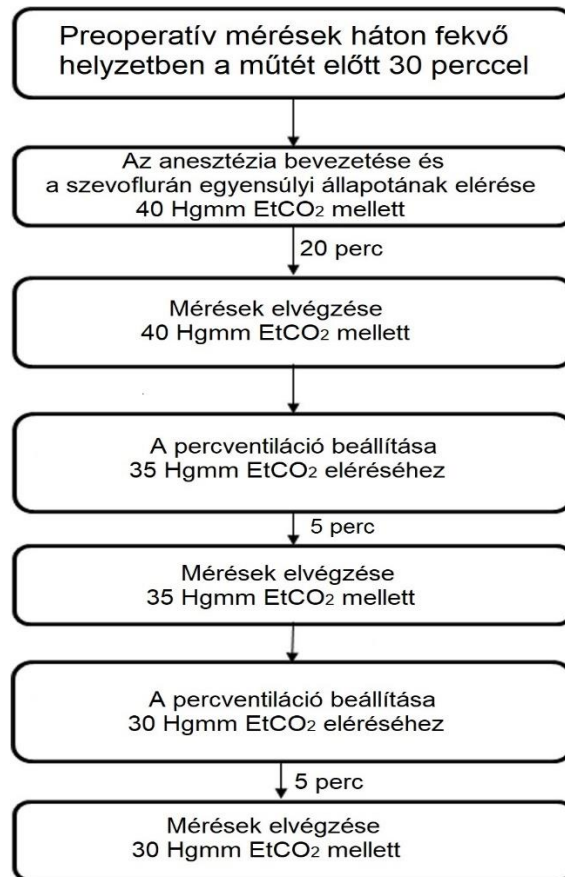
számítottuk az ideális testtömeg alapján. Az anesztézia indukciója és az intubáció után 20 percet vártunk, hogy az alkalmazott anesztetikumok hatása egy egyensúlyi állapotot érjen el, és a légzési frekvenciát úgy állítottuk be, hogy a kilégzésvégi szén-dioxid (EtCO₂) 40 Hgmm legyen (Dräger Primus, Dräger Lübeck, Germany).

Elérve az EtCO₂ 40 Hgmm-es értéket 5 percet vártunk a szén-dioxid szint stabilizálódása céljából azért, hogy biztosan 40 Hgmm EtCO₂-szinten történjen az adatok rögzítése. Ekkor ismét méréseket végeztünk a SphygmoCorral és a transzkranialis Dopplerrel, valamint rögzítettük a lélegeztetés és a narkózis paramétereit is.

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

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

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



17. ábra: A szevoflurán cerebrális és artériás hatás vizsgálatának folyamatábrája

4.2. A propofol hatása a szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivításra

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

Study protokoll

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

Az első mérés az anesztézia indukciója előtt 30 perccel történt.

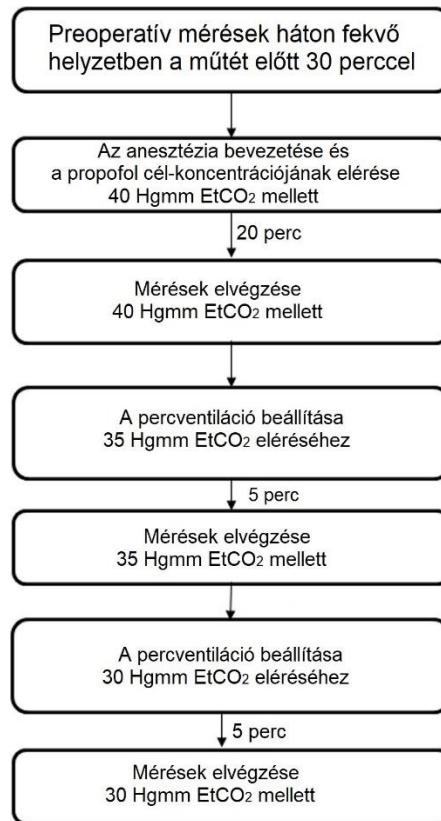
Indukcióhoz 2 ug/kg bólus Sufentanylt adtunk, majd target controlled infusion (TCI) módszerrel, a Schnider- modell szerint 4 µg/ml effect site koncentrációval elindítottuk a propofol perfúziót (Alaris Asena PK® Cardinal Health, Alaris Products, Basingstoke, UK). Az intubációhoz rocuroniumot adtunk 0,6 mg/ kg bólusban. Intubálást követően a beteg kontrollált lélegeztetési paramétereit úgy állítottuk be az altatógépen (Dräger Primus, Dräger Lübeck, Germany), hogy az EtCO₂ 40 Hgmm-en stabilizálódjon, amihez 40 % FiO₂, 6-8 ml/kg légzési térfogat, 5 vízcm PEEP és 2 l/perc gázáramlás mellett a légzési frekvenciát változtattuk. A légzési térfogat meghatározásához az ideális testtömeget használtuk.

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

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

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

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



18. ábra: A propofol cerebrális és artériás hatásvizsgálatának folyamatábrája

Statistikai módszerek

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

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

5. Eredmények

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

Demográfiai adatok

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

Lélegeztetési paraméterek és az anesztézia mélysége

A kívánt EtCO₂ érték (40, 35, 30 Hgmm) eléréséhez az anesztézia alatt folyamatosan változtattuk a percventillációt. Szignifikáns különbségeket mértünk a légzési térfogat, légzésszám értékekben, a mért BIS értékek az eljárás alatt végig megfelelő anesztéziai mélységet jeleztek (2. táblázat).

	EtCO₂ 40	EtCO₂ 35	EtCO₂ 30	p
Légzési térfogat (ml)	516 (64)	550 (63) ^{†††}	570 (88) ^{†††}	p<0.001
Légzésszám (min⁻¹)	9 (2) ^{†††}	12 (13) ^{†††}	15 (3) ^{†††, †††}	p<0.001
BIS	42 (2)	42 (1)	42 (2)	p=0.75

2.táblázat: Lélegeztetési és BIS értékek szevofluran narkózis során

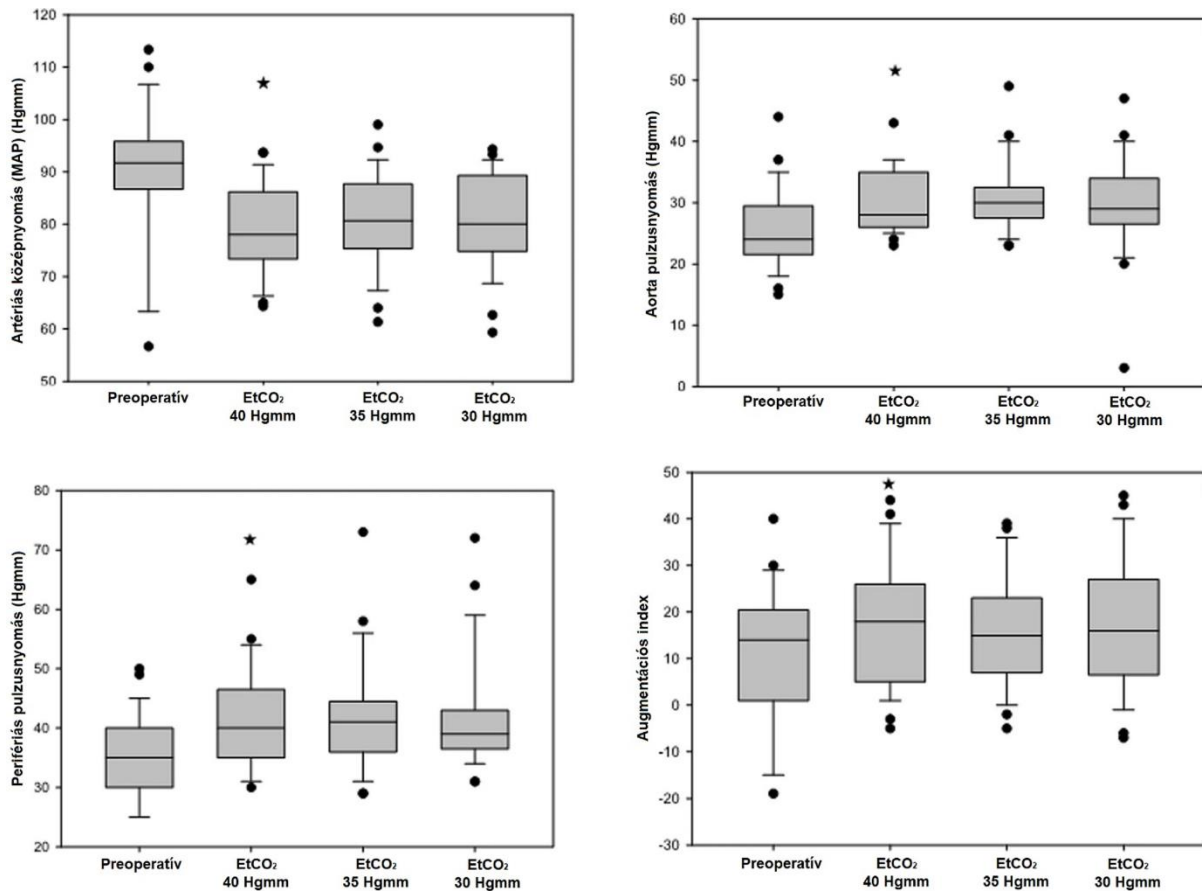
Az adatok átlag (SD) formában vannak megadva

*: Szignifikáns különbség a preoperatív értékekhez képest

‡: Szignifikáns különbség az EtCO₂ 40 Hgmm-es érték alatt mért értékekhez képest

†: Szignifikáns különbség az EtCO₂ 35 Hgmm-es érték alatt mért értékekhez képest

augmentációs nyomásból képzett augmentációs index érték szignifikánsan emelkedett az indukció után a preoperatív értékekhez képest, majd a későbbi mérések során nem változtak (19. ábra).



19. ábra: Az artériás középnyomás, az aorta pulzus nyomás, a perifériás pulzusnyomás és az aorta augmentációs index értékei a preoperatív, az indukciót követő 40, 35 és 30 Hgmm-es EtCO₂ mellett 1 MAC szevofluran hatására.

Az adatok medián és CI formában vannak megadva

*: $p < 0,05$ a kiindulási értékhez képest.

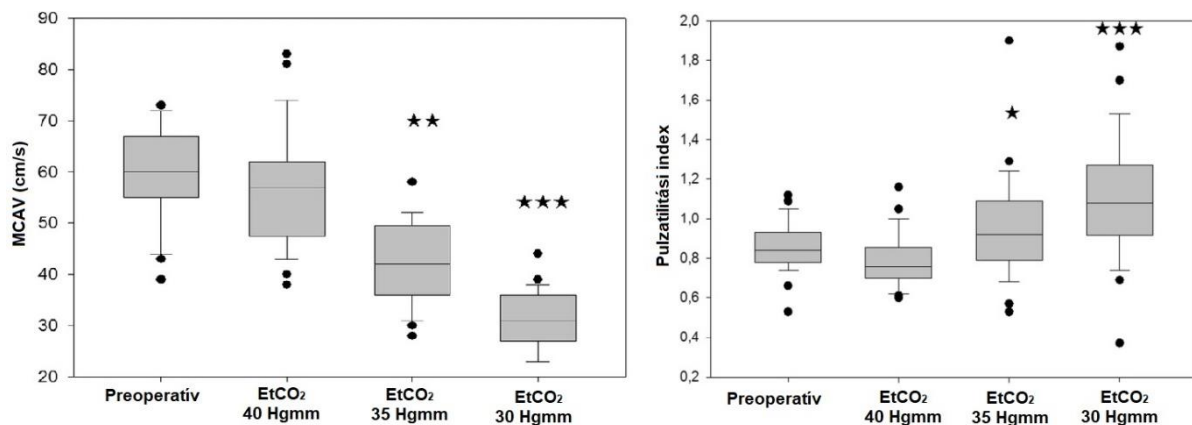
Transzkranialis Doppler mérési eredményei

Az artéria cerebri médiában preoperatívén mért átlagos véráramlási sebességhez képest az EtCO₂ 40 Hgmm érték mellett mért érték szignifikánsan nem különbözött.

Az EtCO₂ 35 és 30 Hgmm alatt mért átlagos véráramlási sebesség értékek a preoperatív értékektől, az EtCO₂ 40 Hgmm-en mért értéktől, valamint egymáshoz képest is szignifikáns különbséget mutattak (20. ábra).

A pulzatilitási index értéke nem változott EtCO₂ 40 Hgmm-en a preoperatív értékhez képest, de a PaCO₂ szint csökkentéssel értéke szignifikánsan emelkedett (20. ábra).

Az artéria cerebri mediában mért átlagos véráramlási sebesség az EtCO₂ értékekkel erős szignifikáns korrelációt mutatott ($p < 0.001$, Pearson's $r = 0.79$).

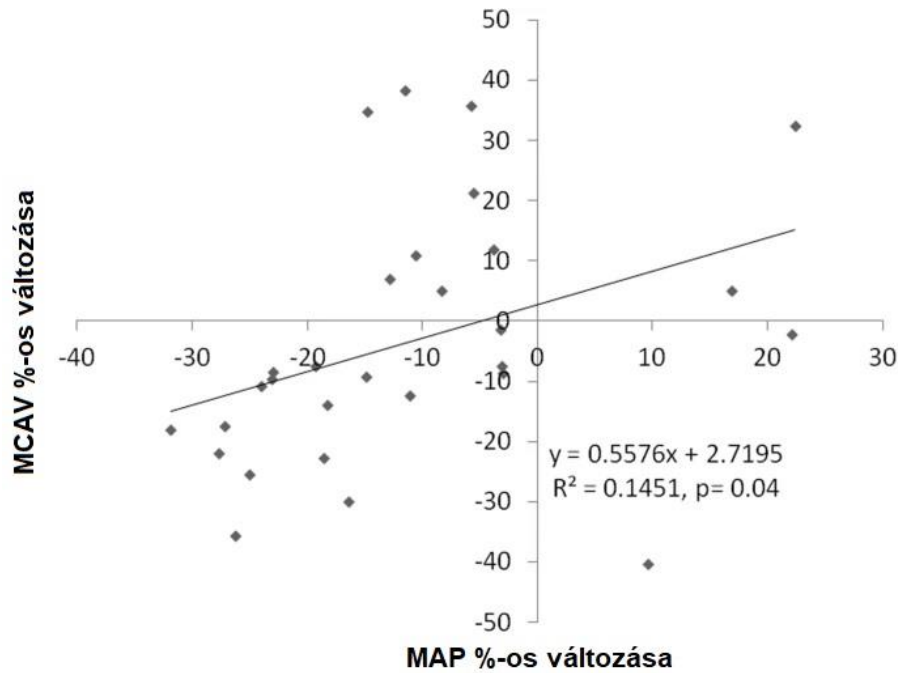


20. ábra Az arteria cerebri mediában mért áramlási sebesség és pulzatilitási index értékek különböző kilégzésvégi szén-dioxid tenziók mellett1 MAC szevofluran hatására.

Az adatok átlag \pm SD formában vannak megadva

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; *** : $p < 0.001$ a preoperatívén mért értékekhez képest

Megvizsgáltuk az artériás középnyomás és az artéria cerebri media véráramlási sebesség változásának százalékban megadott értéke közötti kapcsolatot. Ehhez az EtCO₂ 40 Hgmm-es értéke mellett mért és a preoperatívén mért adatokat vettük alapul. Szignifikáns lineáris kapcsolatot találtunk az értékek között, ami bizonyítja, hogy a cerebrális autoreguláció a szevofluránnal végzett indukció idején normokapnia mellett nem károsodik (21. ábra).



21. ábra Az artériás középnyomás és az artéria cerebri mediában mért sebesség értékek %-ban megadott változásának kapcsolata indukciót követően 1 MAC szevofluran hatására.

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

Demográfiai eredmények

A vizsgálatba bevont 15 nő és 12 férfi életkora 38 ± 9 év volt. Átlagos magasságuk $171,8 \pm 10$ cm, testtömegük $74,4 \pm 20$ kg, BMI $24,8 \pm 5$ kg/m². Az adatok (átlag \pm SD) formában vannak megadva. Nyolc betegnél varicectomia, 9 betegnél hernia inguinalis, 10 betegnél emlő műtét történt. Három beteget ki kellett zárunk a vizsgálatból, mert a temporális csontablak hiánya miatt nem tudtuk elvégezni a TCD vizsgálatokat.

Lélegeztetési paraméterek

A percventilláció fokozásával csökkentettük a kilégzésvégi szén-dioxid koncentrációt. A légzési térfogat és a légzésszám értékeit a 4. táblázat mutatja.

	Preop.	EtCO ₂ 40	EtCO ₂ 35	EtCO ₂ 30	p
Légzési térfogat (ml)	N.a.	460 (99)	505 (95)	530 (124)	p<0.001
Légzésszám (min⁻¹)	N.a.	8.7 (1.1)	11.8 (1.3)	13.6 (1.7)	p<0.001

4.táblázat: Lélegeztetési adatok propofollal altatott betegeknél

Az eltéréseket a Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA) Bonferroni post hoc correction- val vizsgáltuk. Az adatok átlag (SD) formában vannak megadva *** jelzi a szignifikáns eltérést a kiindulási értékhez képest. Preop: preoperative, EtCO₂: end-tidal CO₂ 40-35-30 mmHg mellett.

Szisztémás hemodinamikai értékek

A szisztolés és a diasztolés vérnyomás értékek az indukciót követően szignifikánsan csökkentek. A pulzusszám csak EtCO₂ 35 és 30 Hgmm-nél mutattak szignifikáns csökkenést (5. táblázat).

	Preop.	EtCO ₂ 40	EtCO ₂ 35	EtCO ₂ 30	p
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	124.8 (13.4)	99.2 (10.4) ***	97.7 (9.8)***	99.1(10.2) ***	p=0.001
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	81.2 (11.5)	57.2 (8.7) ***	58.6 (8.9) ***	58.5(9.2) ***	p<0.001

Szívfrekvencia (min ⁻¹)	68 (9.9)	62 (9.4)	60.3 (9.3) *	58.7 (8.2) *	p=0.05
-----------------------------------------------	----------	----------	--------------	--------------	--------

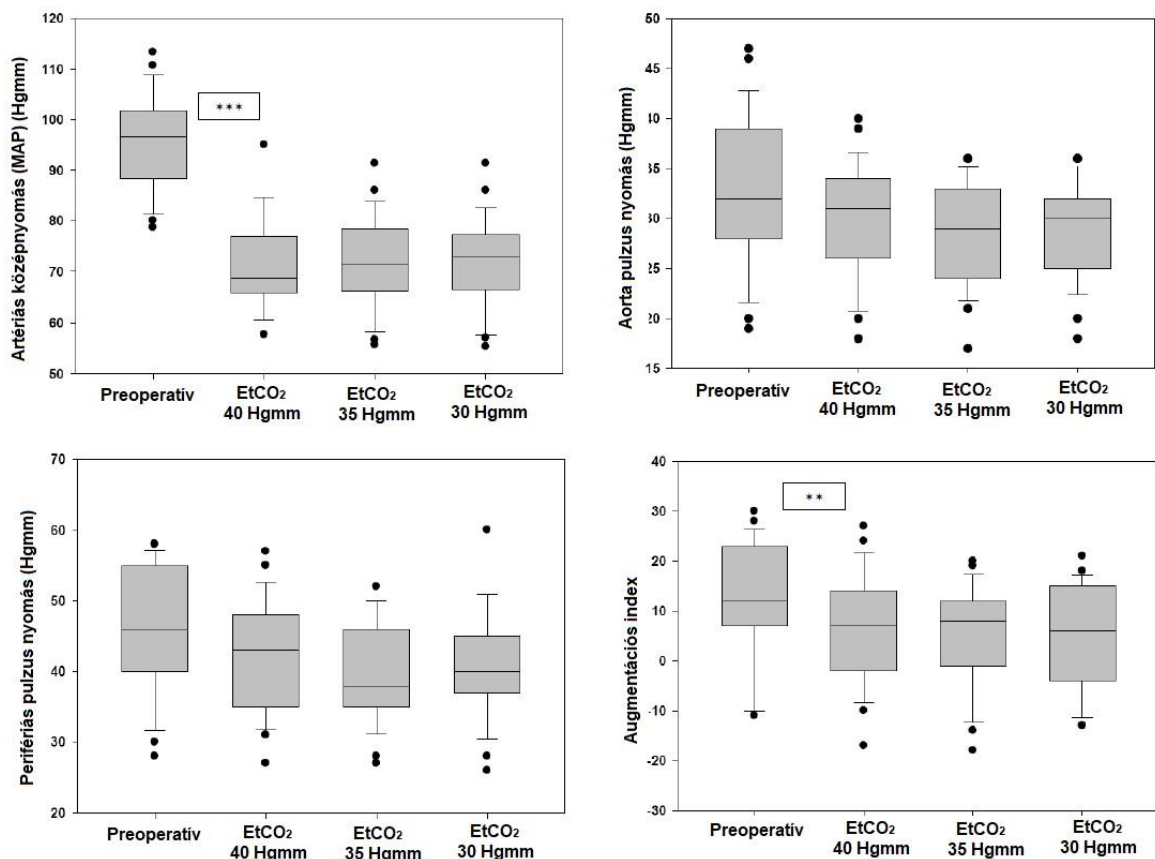
5. táblázat: Hemodinamikai eredmények propofol altatás alatt

Az eltéréseket a Repeated Measures Analysis of Variance (ANOVA) Bonferroni post hoc correction- val vizsgáltuk. Az adatok átlag (SD) formában vannak megadva

*** jelzi a szignifikáns eltérést a kiindulási értékhez képest. Preop: preoperative, EtCO₂: end-tidal CO₂ 40-35-30 mmHg mellett.

Applanációs tonometria mérési eredményei

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



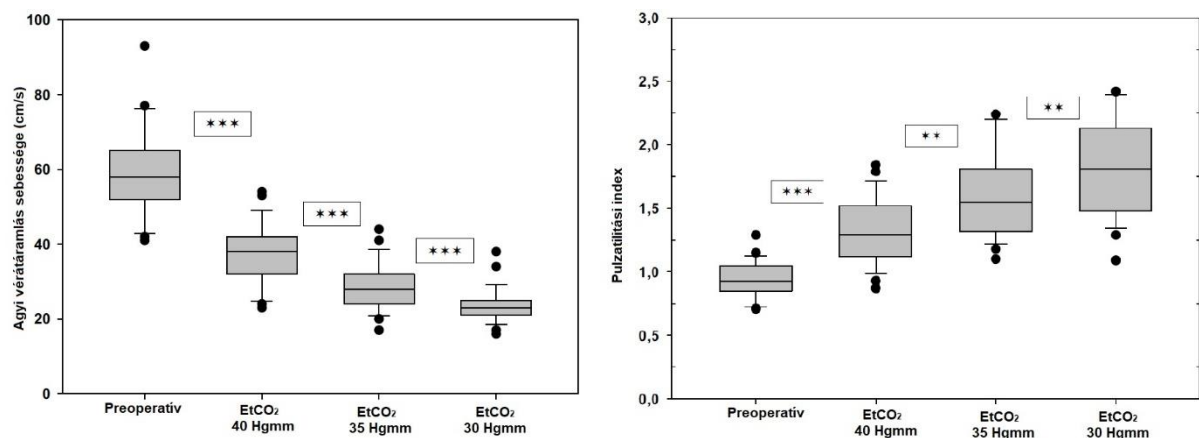
22. ábra Az artériás középnyomás, az aorta pulzusnyomás, a perifériás pulzusnyomás és az aorta augmentációs index értékei a preoperatív, az indukciót követő 40, 35 és 30 Hgmm-es EtCO₂ mellett propofol hatására.

Az adatok medián és CI formában vannak megadva

*: $p < 0,05$ ** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$ A preoperatív mért értékhez képest

Transzkranialis Doppler mérési eredményei

A preoperatív értékekhez képest az indukciót követően és valamennyi hipokapniás EtCO₂ szinten mért agyi véráramlási sebesség és a pulzatilitási index szignifikánsan eltért. Az agyi véráramlás csökkent, míg a pulzatilitási index emelkedett. Szoros korrelációt mértünk az átlagos agyi véráramlás és az EtCO₂ között. ($p < 0,001$, pearson korreláció $r = 0,79$) (23. ábra).



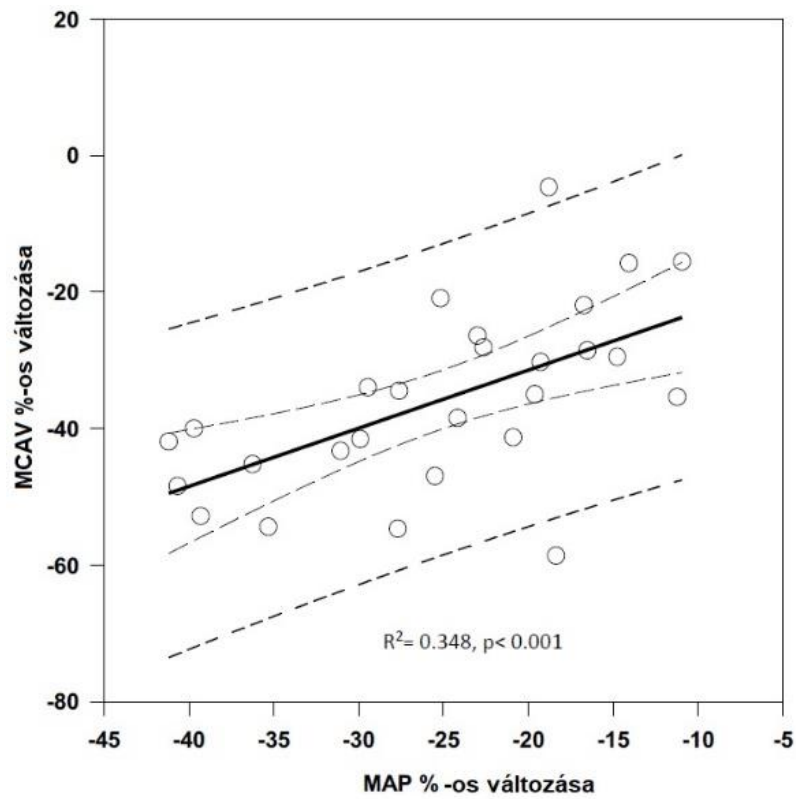
23. ábra Az arteria cerebri mediában mért agyi véráramlási sebesség és a pulzatilitási index változása propofol hatására

** : $p < 0,01$ *** : $p < 0,001$ a preoperatív mért értékekhez képest

Median és CI értékek.

Összehasonlítottuk az EtCO₂ 40 Hgmm-es érték mellett és preoperatív mért artéria cerebri media sebesség értékeknek a %-ban megadott változását, a MAP értékének %-os változásával (6. ábra). Normokapniás állapotban szignifikánsan

lineáris a kapcsolat a két érték között, ami alátámasztja, hogy a statikus cerebrális autoreguláció megőrzött (24. ábra).



24. ábra: Spearman korreláció az artériás középnyomás és az artéria cerebri mediában mért sebesség értékek %-ban megadott változása között, a kiindulási értékektől, az indukciót követően, az egyensúlyi állapot beálltáig

6. Megbeszélés

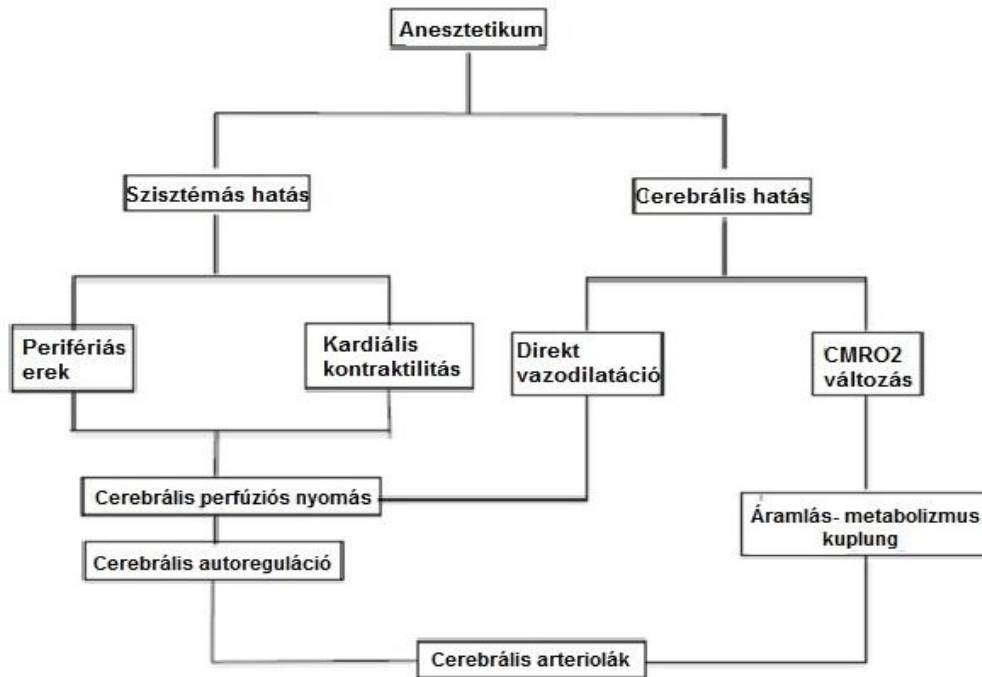
6.1. Különböző anesztetikumok szisztémás keringésre és agyi autoregulációra, szén-dioxid reaktivitásra kifejtett hatásainak vizsgálata

Az ideális anesztetikum hemodinamikai hatása elenyésző, ezzel szemben a mindennapi gyakorlatban alkalmazott valamennyi narkotikum rendelkezik bizonyos mértékű kardiovaszkuláris hatással. Az anesztetikumok dózis függően a leggyakrabban hipotenziót okoznak, mely mögött összetett okok állhatnak, így központi idegrendszeri depresszió, közvetlen hatás a szívizomra és közvetlen hatás a perifériás artériákra és vénákra. A szisztémás hemodinamikai paraméterek változása az agy keringését is megváltoztathatják, ami neuroanesztéziai szempontból kiemelt jelentőségű.

Az anesztetikumok közvetlen hatással vannak az agyi metabolizmusra is, a metabolikus igényt általában csökkentik. A metabolikus szabályozás nem minden narkotikum esetén marad változatlan, vagyis a cerebrális metabolikus ráta ($CMRO_2$). csökkentésével az agy véráramlása akár emelkedhet is. A metabolikus igény változtatásán túl, eltérő hatással lehetnek még az agy autoregulációjára és vazomotoros reakciójára is.

Azért, hogy a beteg kísérőbetegségeinek figyelembevételével a legalkalmasabb anesztetikumot válasszuk, minél alaposabban ismernünk kell az adott narkotikum globális keringésre gyakorolt hatását. A cerebrális metabolikus változás, a megváltozott cerebrális véráramlás megváltoztatja az agy perfúziós nyomását. A CPP-ra a szisztémás keringés változás is hatással van. Minden változás agyi károsodáshoz vezethet, ha az agyi arteriolák szintjén fellépő cerebrális autoreguláció és vazomotoros reakció megváltozna, károsodna.

Az anesztetikumok szisztémás és cerebrális hatását, a két hatás egymással való kölcsönhatását a 25. ábra mutatja.



25 .ábra: Az anesztetikum cerebrális és szisztémás érhatása

Az agy kiterjedt érrendszere miatt egy magas áramlású, alacsony rezisztenciájú szerv, mely folyamatosan mechanikai erőnek van kitéve a szív pulzációja miatt. Nagyon magas aorta vagy centrális stiffness mellett gyakori eltérés az agyi artériák környezetében a lacunaris infarktuszok, mikrovérzések, fehérállomány eltérések előfordulása vagy kialakulása (Jia és mtsai, 2014).

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

Vallée 2017-ben nem az anesztetikum hatását vizsgálta, hanem a narkózis alatt fellépő vérnyomás esés kezelésére alkalmazott fenilefrin és norepinefrin hatását elemezte. Több keringési paraméter mellett az artériás stiffness értékének a változását is elemezték és eltérést találtak a két gyógyszer artériás merevségre kifejtett hatásában. A norepinefrin kisebb mértékben emelte az augmentációs nyomást, ezért

alkalmasabbnak vélték az intraoperatív hipotenzió gyors kezelésére (Vallée és mtsai, 2017).

A leggyakrabban alkalmazott anesztetikum a propofol és szevofluran, artériás stiffnesst módosító hatására vonatkozó adatok vizsgálatainkig nem álltak rendelkezésre.

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

Egyre több vizsgálat megerősíti, hogy az emelkedett centrális artériás rigiditás nemcsak a kognitív funkcióra hat negatívan, hanem az Alzheimer-kór kialakulásában is szerepe lehet. A fokozott stiffness közvetlen hatással van az agyi keringésre, egyszerre eredményez hipo-és hiperperfundált területeket az agyban, ami endotheliális károsodáshoz, végső soron mikrovaszkuláris károsodásokhoz vezet (Hughes és mtsai, 2015).

Ezért tűztük ki célul, hogy a két leggyakrabban alkalmazott anesztetikum hatását megvizsgáljuk, az inhalációs anesztéziában használatos szevofluranét és a tisztán vénás anesztéziához jelenleg kizárólagosan használt propofolét.

A korábbi tanulmányok szerint a szevoflurannak egy intrinzik, dózis dependens direkt vazodilatációs hatása van az agyi erekre (Matta és mtsai, 1999).

A gyakorlatban általában 1 MAC koncentrációval alkalmazott szevofluran nincs hatással a szisztémás hemodinamikai paraméterekre, úgymint a kardiális kontraktilitásra, perifériás vaszkuláris rezisztenciára (Kadoi és mtsai, 2006).

Vizsgálatunk során bebizonyosodott, hogy 1 MAC koncentrációval adagolt szevofluran mellett az anesztézia bevezetésekor az artériás középnyomás szignifikánsan csökkent, majd elért egy egyensúlyi állapotot és változatlan maradt a vizsgálat ideje alatt. A perifériás pulzusnyomás, az aorta pulzusnyomás és az augmentációs

nyomásból képzett augmentációs index érték szignifikánsan emelkedett az indukció után, a későbbi mérések során már nem mutattak eltérést a preoperatív értékhez képest. Vagyis az indukciót követően a szevofluran mellett emelkedett az artériás stiffness, de az későbbiekben visszatért a kiindulási értékre.

Az elfogadott szén- dioxid reaktivitás mértéke 2-5 cm/s/Hgmm (Mariappan és mtsai, 2015).

Lényeges az agy hipokapniára adott cerebrális véráramlás sebességet módosító válasza. Míg 40-ről 35 Hgmm-re csökkentettük az EtCO₂-t, a CBFV 4 cm/s-mal csökkent, a 35-ről 30 Hgmm-re csökkentés sokkal magasabb, 8 cm/s sebesség csökkenést eredményezett. A pulzatilitási index, ami a cerebrális arteriolák rezisztenciáját tükrözi, a hipokaniával párhuzamosan szignifikánsan emelkedett.

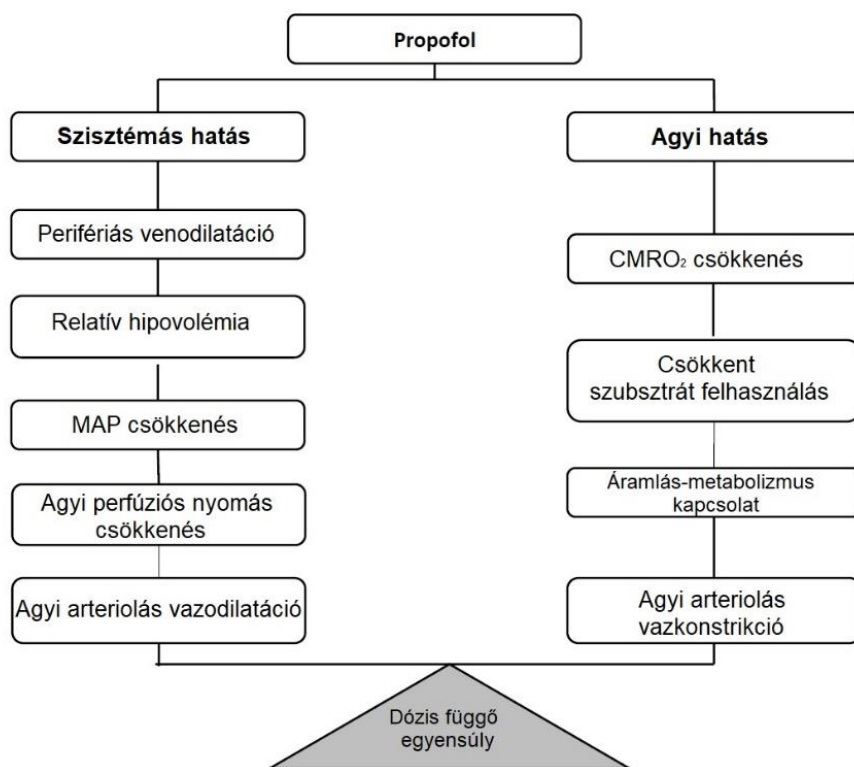
Az eredményeink összhangban állnak a korábbi tanulmányok eredményével, és azt mutatják, hogy 1 MAC koncentráció szevofluran mellett a szén- dioxid reaktivitás megtartott. Vizsgálatunk eredménye viszont rávilágít arra a tényre, hogy a klinikumban az intrakraniális nyomás csökkentése céljából generált hiperventilláltatás során óvakodnunk kell a nagyobb mértékű hipokapniától, mert növeli az ischaemias cerebrális károsodás lehetőségét.

Mivel a transzkranialis Doppler nem mér cerebrális véráramlást, csak a véráramlás sebességének változását, így csak a statikus autoregulációt tudtuk értékelni: összevetettük hogyan arányul a MAP %-os változásához a CBFV %-os változása. Lineáris összefüggést találtunk, ami a megőrzött autoreguláció mellett szól.

Mind az autoreguláció, mind a vazoreaktivitás egy multifaktoriális védelmi mechanizmusa az agynak, ami optimalizálja az agy globális és lokális keringését. Az 1 MAC koncentrációval alkalmazott szevofluran anesztézia alatt bár indukciót követően emelkedik az artériás stiffness, ami kedvezőtlen körülményt teremtene az agyi mikrocirkuláció számára, az agyi autoreguláció és vazomotoros reaktivitás, mind védő faktorok, nem módosulnak, megtartottak.

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

A gyakorlatban való elterjedését követően rövid időn belül vizsgálni kezdték a hemodinamikai hatásait, mivel hipotenzív hatása szembetűnő volt. Kezdetben azt feltételezték, hogy a propofol keringés depresszív hatása mögött a vénás kapacitancia ereket dilatáló és enyhe negatív inotróp hatása állhat. Ugyanakkor ezek a kedvezőtlen mellékhatások mellett a miokardiális oxigén igény csökkenését is tapasztalták, ami a szív kedvező oxigén kínálat/igény arányát jelenti. (Roekaerts és mtsai, 1993).



26.ábra: A propofol agyi és szisztémás keringésre kifejtett hatása

A propofol okozta hipotenzió pontos mechanizmusának tisztázására egyre több vizsgálat történt, a kapott eredmények nemegyszer ellentmondtak egymásnak.

1989-ben izolált patkány vena hepatica porte és aorta preparátumon a propofol direkt vazodilatátor hatását igazolták. A vénás vazodilatáció alacsonyabb propofol koncentráció mellett lépett fel, mint az artériás dilatáció (Bentley és mtsai, 1989). Hasonló következtetésre jutott az az 1992-es vizsgálat is, mely az alkar vénás compliencét pletizmográfal kontrollálta. Az eredménye szerint a propofolnak közvetlen hatása van a vénák simaizom tónusára, venodilatatív, így csökkenti a vénás visszaáramlást (Muzi és mtsai, 1992).

1997-ben megjelent vizsgálati eredmény ellenben nem a közvetlen érhatást, hanem a szimpatikus ganglionra kifejtett hatáson keresztül vélte érvényesülni a propofol hipotenzív hatását (Robinson és mtsai, 1997).

2011-es állatkísérlet a patkány aortát körbevevő perivaszkuláris zsírszövetet vizsgálta. Eredményeik alapján úgy vélekedtek, hogy a propofol ezen a bizonyos zsírszöveten

át fejt ki az endoteliumon keresztül a direkt és indirekt vazodilatatív hatását (Kassam és mtsai, 2011)

2015-ben septicus betegekben a propofol artériás középnyomást csökkentő hatását és a preload összefüggését vizsgálták. Azt találták, hogy a propofol mellett a kardialis kontraktilitás nem romlott, de a vérnyomás csökkent, mely mögött az angiosztasist és a vénás visszaáramlás csökkenését feltételezték. Ugyanakkor nem tapasztaltak csökkenést a centrális vénás nyomás értékében (CVP), a szedáció mélyítésével a preload dependencia fokozódott. A preload függő betegeknél nyilvánvaló venodilatáció fokozódás állt (Yu és mtsai, 2015).

Möller mérései szerint a nagy hasi műtétek alatt a propofol kb. 30-40 %-kal csökkentette a perctérfogatot, és a szisztémás vérnyomást (Möller és mtsa, 2013). De Wit és társai szintén hasi műtéten átesett felnőtt betegeket vizsgáltak. Ők viszont azt bizonyították, hogy a klinikai dózisban adott propofol a perctérfogatot nem csökkentette, a vérnyomáscsökkenést véleményük szerint a stressz volumen csökkenése, vagyis a kapacitancia erek tónusának a csökkenése által alakult ki (de Wit és mtsai, 2016). Goodchild és Serrao szintén azt bizonyította, hogy a propofol nem bír negatív inotrop hatással, viszont fokozza a vénás kapacitást anélkül, hogy hatással lenne a perifériás artériákra, arteriolákra (Goodchild és mtsa, 2015).

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

Neuroanesztéziailag szempontból a propofol kedvező anesztetikum, az agyi keringésre kifejtett hatása összetett. Egyrészt az általa okozott szisztémás vérnyomás ingadozás befolyásolhatja a cerebrális autoregulációt, ill. dózis függően csökkenti az agy metabolikus igényét, csökkentve a cerebrális perfúziót a metabolikus coupling révén. (Jansen és mtsai, 1999). Mindez az agyi arteriolák vazokonstrikciónak okozza. Egy egyensúly alakul ki az autoregulációs artériás vazodilatáció (a cerebrális perfúziós nyomás csökkenésének eredményeként), és az artériás vazokonstrikciónak (a csökkent CMRO₂ miatt) között. A csökkent metabolikus ráta eredménye a CO₂ termelés

csökkenése, ami szintén befolyásolja az agyi keringést, lokális vazokonstriktiót okozva. Elmondható, hogy a propofol alkalmazása mellett mind globálisan, mind lokálisan csökken a cerebrális véráramlás (Song, 2015), ellensúlyozva a csökkent CMRO₂-t, így megőrizve az agyszövet anyagcseréjének a biztonságosságát (Vandesteene, 1988). A kapcsolat az általános anesztézia alatt a cerebrális véráramlás és a 30-50 Hgmm PaCO₂ között exponenciális (Mariappan és mtsai, 2015). Egy korábbi, önkénteseken végzett vizsgálat eredménye szerint 60 másodperc hiperventiláció 38%-kal csökkenti az arteria cerebri media véráramlását a nyugalmi állapotban mért értékhez képest (Settakis, 2002). A CO₂ változásra adott cerebrális vazoreaktivitás normális mértéke 1-2 ml/100g/perc/1Hgmm agyi véráramlás változás, vagy 2-5 cm/s/1Hgmm cerebrális véráramlás sebességváltozás (Sárkány és mtsai 2014). Korábbi vizsgálatok szerint 4-6 ml/kg/h sebességgel adott propofol nem változtatja meg a cerebrális vazoreaktivitást (Conti és mtsai, 2006).

Vizsgálatunk eredménye a 4 µg/ml effect site koncentrációval adott propofol mellett is megerősíti ezt a tényt, mivel az indukciót követően, normokapnia (EtCO₂ 40 Hgmm) mellett, szignifikánsan csökkent az arteria cerebri media véráramlási sebessége. A vazomotoros reaktivitás szintén megőrzött volt, provokált hipokapnia hatására az áramlási sebesség tovább csökkent. A cerebrális pulzatilitási index értéke valamennyi általunk meghatározott EtCO₂ szinten (EtCO₂ 40, 35 és 30 Hgmm) szignifikánsan emelkedett a preoperatív értékhez képest.

A vizsgált plazmakoncentrációval adagolt propofol melletti autoreguláció megtartottságát az artériás középnyomás és a cerebrális véráramlási sebesség %-os változásának lineáris kapcsolata bizonyította.

Vizsgálataink limitáló tényezői között megemlítenéd, hogy a vizsgált populáció meghatározott számú, alacsony rizikójú betegeket fed le, akik kis műtéti terhelésnek voltak kitéve, így eredményeink nem általánosíthatóak a klinikai gyakorlatra.

Metodológiai korlátként meg kell említenünk a transzkranialis Dopplerrel történő mérést, ami nem a cerebrális véráramlást, hanem az áramlás sebességének a változását méri, ami arányos a cerebrális véráramlással (Grüne, 2015). Az applanációs tonometriát eddig egyetlen klinikai vizsgálatban validálták. A vizsgálat általános anesztézia alatt rögzített invazív hullámformák alapján megerősítette, hogy az applanációs tonometria alkalmas az afterload meghatározására (Leve és mtsai, 2020). A nem altatott, éber egyéneken végzett vizsgálatok eredményei jó korrelációt mutattak az invazívan és a nem invazívan mért mutatók között, az applanációs

tonometriával kapott értékek csak kis mértékben becsülték alul az afterload mértékét. Vizsgálatunk során az anesztézia előtt mért értékekkel vetettük össze az intraoperatív mérési értékeket, feltételezzük, hogy ez nem befolyásolta az eredményeinket. Mind a transzkranialis Doppler, mind az applanációs tonometria mérési pontossága a vizsgáló személytől is függ, ezért a vizsgálatokat betegenként mindig ugyanaz a személy végezte.

6.2. Új megállapítások

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

- A nemzetközi irodalomban először tanulmányoztuk, hogyan befolyásolják az általános anesztéziában leggyakrabban alkalmazott anesztetikumok az artériás stiffnesst.
- Megállapítottuk, 1 MAC szevoflurannal altatott beteg artériás stiffness értéke az indukciót követően szignifikánsan emelkedik a kiindulási értékhez képest és a továbbiakban nem változik.
- 1 MAC szevofluran hatására emelkedett perifériás artériás stiffness mellett nem romlik a cerebrális autoreguláció és vazomotoros reakció.
- Megállapítottuk, hogy a Schnider- modell szerint 4 µg/ml effect site propofol koncentrációval történő általános anesztézia mellett az artériás stiffness a narkózis teljes ideje alatt alacsonyabb, mint az anesztézia előtti állapotban mért érték.
- Igazoltuk, hogy 4 µg/ml effect site propofol koncentráció mellett a javuló artériás stiffness sem az agyi autoregulációt, sem a cerebrovaszkuláris CO₂ reaktivitást nem módosítja.

7. Összefoglalás

Mind az inhalációs, mind a vénás anesztetikum hatással lehet a szisztémás keringésre. A hemodinamikai változásokkal szemben az agyi autoreguláció biztosítja az egyenletes cerebrális véráramlást. Az agyi autoregulációt és az agyi vazoreaktivitást is módosíthatják a különböző narkotikumok.

Az első vizsgálatunkban a szevoflurán klinikai dózisban, 1 MAC koncentrációban adagolva nem fejtett ki szignifikáns szisztémás hemodinamikai hatást. Az artériás középnyomást szignifikánsan csökkentette, az indukció alatt elért egy egyensúlyi állapotot, majd a továbbiakban nem változott. Ezzel párhuzamosan az augmentációs index, valamint a perifériás és aorta pulzusnyomás az indukció alatt megemelkedett, majd változatlan maradt. Mindez nem volt befolyással a statikus cerebrális autoregulációra és a cerebrális vazoreaktivitás szintén változatlan maradt.

Második vizsgálatunkban párhuzamosan vizsgáltuk a propofol szisztémás és cerebrális keringésre gyakorolt hatását. Tudomásunk szerint tanulmányunk az első olyan humán nem-experimenális vizsgálat, amely noninazív hemodinamikai módszert alkalmazva, a leggyakrabban használt vénás anesztetikum, a propofol szisztémás keringésre, kifejtett hatását vizsgálta. Vizsgálatunk eredménye alapján a klinikai dózisban adagolt propofol mellett a centrális aortanyomás és a perifériás pulzusnyomás nem változott, ami a változatlan artériás rezisztencia mellett szól, ugyanakkor felveti a venodilatáció valószínűségét. Az augmentációs index csökkent, ami az artériák rugalmasságának az emelkedését jelenti.

A propofol indukció alatt emelkedett pulzatilitási index értéket mértünk, ami az MCA területén fellépő rezisztencia erek vazokonstrikciónak jelenti. Szignifikánsan csökkent a cerebrális véráramlási sebesség és a cerebrális perfúziós nyomás is.

Vizsgálatunk eredménye szerint propofol narkózis alatt fokozatosan kialakuló hipokapnia az artéria cerebri mediában a véráramlási sebességet 2 cm/s változtatja meg, 1 Hgmm szén-dioxid szint változás, és egy emelkedő pulzatilitási index is megfigyelhető. Ez alátámasztja, hogy a propofollal végzett anesztézia mellett a hipokapniára adott agyi vazoreaktivitás megtartott.

Summary

Both inhalational and intravenous anesthetics can affect cardiovascular and systemic hemodynamic performance. During hemodynamic alteration, the cerebral autoregulatory preserves cerebral blood flow. Both cerebral autoregulation and vasoreactivity are influenced by different anesthetics.

In our study sevoflurane at clinically administered doses did not have any significant systemic hemodynamic effect on. Mean arterial pressure significantly decreased during induction

of anesthesia, reaching a steady state and remained stable during the entire course of the study. In parallel, aortic and peripheral pulse pressures both increased during the induction phase as did the augmentation index. All parameters remained unchanged during the next phases of the study and did not influence static cerebral autoregulation. Cerebrovascular reactivity is preserved during sevoflurane anesthesia at MAC 1 concentrations.

In our second study we aimed to assess changes in cerebral circulation and peripheral systemic hemodynamic changes in parallel during induction and maintenance of anesthesia with propofol using the TIVA/TCI technique. The most novel information of the present study is that during intravenous induction with propofol, the mean arterial pressure significantly decreased, but central aortic blood pressures and peripheral pulse pressures remained unchanged. This may indicate a venodilative effect of propofol. To our best knowledge, this is the first non-experimental observation referring to this effect of propofol in humans using noninvasive hemodynamic monitoring. As it decreases cerebral perfusion pressure, cerebral blood flow velocity significantly decreased in the middle cerebral artery during induction and this phenomenon was accompanied by an increase in pulsatility index, indicating vasoconstriction of the resistance vessels at the MCA territory. During the alteration of the systemic blood pressure, we also found a significant linear relationship between changes in systemic blood pressure and mean blood flow velocity in the middle cerebral artery, indicating preserved static cerebral autoregulation. In the present study, graded hypocapnia resulted in a 2 cm/s/1mmHg CO₂ change in the cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery accompanied by an increased pulsatility index, indicating preserved hypocapnic vasoreactivity during clinically administered doses propofol anesthesia.

8. IRODALOMJEGYZÉK

8.1. Hivatkozások

Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol -defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):26-37.

Al-Khudhairi D, Gordon G, Morgan M, Whitwam JG. Acute cardiovascular changes following disoprofol. Effects in heavily sedated patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 1982;37(10):1007-10.

Armstead WM. Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin.* 2016;34(3):465-77.

Artru AA, Lam AM, Johnson JO, Sperry RJ. Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg.* 1997;85(3):587-92.

Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16(2):174-9.

Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol.* 2011;589(Pt 12):3039-3048.

Baumgartner, R. W. Handbook on neurovascular ultrasound. Basel: Karger. (2006) In: Rune Aaslid. Cerebral Autoregulation and Vasomotor Reactivity. *Front Neurol Neurosci.* Basel, Karger, 2006, vol 21, pp 216–228

Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol.* 1989;41(11):797-8.

Brioni JD, Varughese S, Ahmed R, Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics. *J Anesth.* 2017;31(5):764-778.

Brüssel T, Theissen JL, Vigfusson G, Lunkenheimer PP, Van Aken H, Lawin P. Hemodynamic and cardiodynamic effects of propofol and etomidate: negative inotropic properties of propofol. *Anesth Analg.* 1989;69(1):35-40.

Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse (Basel).* 2017;4(4):180-192.

Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth.* 1988;60(1):3-9.

Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanil or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):333-9.

de Wit F, van Vliet AL, de Wilde RB, Jansen JR, Vuyk J, Aarts LP, de Jonge E, Veelo DP, Geerts BF. The effect of propofol on haemodynamics: cardiac output, venous return, mean systemic filling pressure, and vascular resistances. *Br J Anaesth.* 2016;116(6):784-9.

Donnelly J, Budohoski KP, Smielewski P, Czosnyka M. Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care.* 2016 5;20(1):129.

Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg.* 1995;81(6 Suppl):S11-22.

Engelhard K, Werner C, Möllenberg O, Kochs E. Effects of remifentanil/propofol in comparison with isoflurane on dynamic cerebrovascular autoregulation in humans. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(8):971-6.

Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3(3):031411.

Gauss A, Heinrich H, Wilder-Smith OH. Echocardiographic assessment of the haemodynamic effects of propofol: a comparison with etomidate and thiopentone. *Anaesthesia*. 1991;46(2):99-105.

Georgianos PI, Pikilidou MI, Liakopoulos V, Balaskas EV, Zebekakis PE. Arterial stiffness in end-stage renal disease-pathogenesis, clinical epidemiology, and therapeutic potentials. *Hypertens Res*. 2018;41(5):309-319.

Goettel N, Patet C, Rossi A, Burkhart CS, Czosnyka M, Strebel SP, Steiner LA. Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(3):255-64.

Goodchild CS, Serrao JM. Propofol-induced cardiovascular depression: science and art. *Br J Anaesth*. 2015;115(4):641-2.

Grüne F, Kazmaier S, Stolker RJ, Visser GH, Weyland A. Carbon dioxide induced changes in cerebral blood flow and flow velocity: role of cerebrovascular resistance and effective cerebral perfusion pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(9):1470-7.

Holzer A, Winter W, Greher M, Reddy M, Stark J, Donner A, Zimpfer M, Illievich UM. A comparison of propofol and sevoflurane anaesthesia: effects on aortic blood flow velocity and middle cerebral artery blood flow velocity. *Anaesthesia*. 2003;58(3):217-22.

Hughes TM, Craft S, Lopez OL. Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease'. *Neurodegener Dis Manag*. 2015;5(2):121-35.

Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, Ikemoto K, Shintani N, Matsuoka T, Matsukawa T. Effects of hyperventilation on cerebral oxygen saturation estimated using near-infrared spectroscopy: A randomised comparison between propofol and sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(12):929-935.

Jankowich, M., Gartman, E. *Ultrasound in the Intensive Care Unit.* New York, NY: Springer New York :Imprint: Humana. (2015).

Janner JH, Godfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens.* 2010;23(2):180-5.

Jansen GF, van Praagh BH, Kedaria MB, Odoom JA. Jugular bulb oxygen saturation during propofol and isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 1999;89(2):358-63.

Jia Z, Mohammed W, Qiu Y, Hong X, Shi H. Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(1):e5-11.

Kadoi Y, Takahashi K, Saito S, Goto F. The comparative effects of sevoflurane versus isoflurane on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg.* 2006;103(1):168-72, table of contents.

Kassam SI, Lu C, Buckley N, Lee RM. The mechanisms of propofol-induced vascular relaxation and modulation by perivascular adipose tissue and endothelium. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1339-45.

Katoh T, Ikeda K. The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology.* 1987;66(3):301-3.

Kikura M, Ikeda K. Comparison of effects of sevoflurane/nitrous oxide and enflurane/nitrous oxide on myocardial contractility in humans. Load-independent

and noninvasive assessment with transesophageal echocardiography. *Anesthesiology*. 1993;79(2):235-43.

Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, Keller C, Hoermann C, Lindner KH, Puehringer F. Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg*. 2000;90(1):25-7.

Kling D, Bachmann B, Moosdorf R, Hempelmann G. Das hämodynamische Wirkprofil von Propofol im Vergleich zu Midazolam. Eine Studie bei koronarchirurgischen Patienten [Hemodynamic action profile of propofol in comparison with midazolam. A study in coronary surgical patients]. *Anaesthesist*. 1987;36(11):640-5. German.

Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183-238.

Leon JE, Bissonnette B. Cerebrovascular responses to carbon dioxide in children anaesthetized with halothane and isoflurane. *Can J Anaesth*. 1991;38(7):817-25.

Leve C, Hong A, Millasseau S, Joachim J, Touchard C, Mateo J, Serrano J, Mebazaa A, Gayat E, Vallee F. Influence of noninvasive central blood pressure devices for afterload monitoring with aortic velocity-pressure Loop in anesthetized patients. *Blood Press Monit*. 2020;25(4):184-194.

Lim TA, Wong WH, Lim KY. Effect-compartment equilibrium rate constant (k_{e0}) for propofol during induction of anesthesia with a target-controlled infusion device. *J Anesth*. 2006;20(2):153-5.

Lu H, Werner C, Engelhard K, Scholz M, Kochs E. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg*. 1998;87(4):854-8.

Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ, Frink EJ Jr, Goldberg M, Fenster PE, Brown EA, Depa R, Hammond LC, Mata H. Cardiovascular effects of sevoflurane

compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*. 1995;83(5):918-28.

Mariappan R, Mehta J, Chui J, Manninen P, Venkatraghavan L. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide under anesthesia: a qualitative systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015;27(2):123-35.

Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999;91(3):677-80.

Matta, B. F., Menon, D. K., Turner, J. M. Textbook of neuroanaesthesia and critical care. (2008). London: Greenwich Medical Media. In: Mayesh P, Basil FM. Transcranial Doppler Ultrasonography.p. 113-131.

McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93(5):1205-9.

Möller Petrun A, Kamenik M. Bispectral index-guided induction of general anaesthesia in patients undergoing major abdominal surgery using propofol or etomidate: a double-blind, randomized, clinical trial. *Br J Anaesth*. 2013;110(3):388-96.

Muzi M, Berens RA, Kampine JP, Ebert TJ. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg*. 1992;74(6):877-83.

Nishiyama T, Matsukawa T, Yokoyama T, Hanaoka K. Cerebrovascular carbon dioxide reactivity during general anesthesia: a comparison between sevoflurane and isoflurane. *Anesth Analg*. 1999;89(6):1437-41.

O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(6):507-22.

Palta P, Sharrett AR, Wei J, Meyer ML, Kucharska-Newton A, Power MC, Deal JA, Jack CR, Knopman D, Wright J, Griswold M, Tanaka H, Mosley TH, Heiss G. Central

Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 22;8(2):e011045.

Puri GD. Target controlled infusion total intravenous anaesthesia and Indian patients: Do we need our own data? *Indian J Anaesth.* 2018;62(4):245-248.

Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol.* 2012;32(4):411-20.

Riou B, Besse S, Lecarpentier Y, Viars P. In vitro effects of propofol on rat myocardium. *Anesthesiology.* 1992;76(4):609-16.

Roekaerts PM, Huygen FJ, de Lange S. Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993;7(2):142-7.

Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans. Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology.* 1997;86(1):64-72.

Salvi P PULSE WAVES: How vascular hemodynamics affects blood pressure. Place of publication not identified: Springer International Pu (2017).

Sárkány P, Lengyel S, Nemes R, Orosz L, Páll D, Molnár C, Fülesdi B. Non-invasive pulse wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO₂ pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy--a prospective case-series study. *BMC Anesthesiol.* 2014;31;14:98.

Settakis G, Lengyel A, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging.* 2002;12(3):252-8.

Severinghaus JW, Lassen N. Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO₂ in the regulation of cerebral blood flow. *Circ Res.* 1967;20(2):272-8.

Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1988;69(3):348-56.

Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2192-2208.

Smith M, Citerio G, Kofke W. A. *Oxford textbook of neurocritical care*. 2016.

Song XX, Yu BW. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J Anesth*. 2015;29(2):279-88.

Söderström S, Sellgren J, Aneman A, Pontén J. Interpretation of radial pulse contour during fentanyl/nitrous oxide anesthesia and mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):866-74.

Stoner L, Young JM, Fryer S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:903107.

Strebel S, Lam AM, Matta B, Mayberg TS, Aaslid R, Newell DW. Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;83(1):66-76.

Torri G. Inhalation anesthetics: a review. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(3):215-28.

Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(3):545-59.

Vallée F, Passouant O, Le Gall A, Joachim J, Mateo J, Mebazaa A, Gayat E. Norepinephrine reduces arterial compliance less than phenylephrine when treating general anesthesia-induced arterial hypotension. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61(6):590-600.

Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brüssel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N₂O in humans. *Anesthesiology*. 1988;68(1):157-63.

Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, Kaiser DR, Thuillez C. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: jankowi recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.

Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, de Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia*. 1988;43 Suppl:42-3.

Vermeyen KM, Erpels FA, Janssen LA, Beeckman CP, Hanegreefs GH. Propofol-fentanyl anaesthesia for coronary bypass surgery in patients with good left ventricular function. *Br J Anaesth*. 1987;59(9):1115-20.

Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):2079-84.

Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;15;525 Pt 1(Pt 1):263-70.

Yu T, Peng X, Liu L, Li Q, Huang Y, Guo F, Yang Y, Qiu H. Propofol increases preload dependency in septic shock patients. *J Surg Res*. 2015;193(2):849-55.

8.2. Közlemények listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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

Jelölt: Juhász Marianna
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

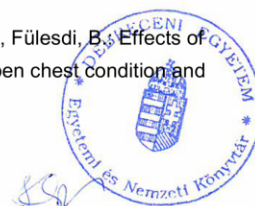
3. László, I., Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábán, Á., Berhész, M., **Juhász, M.**, Fülesdi, B.: A COVID-19-betegek kórházon belüli újraélesztésének speciális szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 710-712, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31816>
IF: 0.540
4. Végh, T., László, I., **Juhász,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



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



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





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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,668

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

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

Debrecen, 2021.07.02.



9. TÁRGYSZAVAK – KEYWORDS

Szevofluran, propofol, cerebrális véráramlás, cerebrális autoreguláció, szén-dioxid reaktivitás, transzkraniális Doppler, applanációs tonometria

Sevoflurane, propofol, cerebral blood flow, cerebral autoregulation, CO₂-reactivity, transcranial Doppler, applanation tonometry

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Molnár Csilla tanárnőnek, hogy lehetővé tette a klinikai tapasztalataim bővítése mellett a tudomány világának megismerését. Segített a vizsgálatok megtervezésében, tanácsaival iránymutatást nyújtott a vizsgálatok kivitelezésben.

Hálás köszönettel tartozom Dr. Fülesdi Béla Professzor Úrnak a tudományos munkámban, és a közlemények megírásában nyújtott nagyszerű segítségéért.

Köszönöm Dr. Molnár Leventének a vizsgálatokhoz nyújtott szorgalmas és fáradhatatlan segítségét.

Köszönöm a betegeknek a tudományos kutatásunkban történő részvételt, és szintén köszönettel tartozom a betegeink kezelésében résztvevő orvosoknak, nővéreknek, asszisztenseknek a vizsgálatunkhoz nyújtott segítségükért, támogatásukért, türelmükért.

Köszönet a mindenkori kollégáimnak, hogy támogató hozzáállásukkal segítettek a mindennapi munkámban.

Végül őszinte hálával tartozom családomért/ családomnak. Férjemnek, aki értékes szakmai tudását, szemléletét megosztva építő tanácsokkal segített. A szakmai támogatás mellett a stabil lelki háttérrel ő és gyermekeim adták őszinte szeretetükkel, humorukkal. Köszönet érte!

11. FÜGGELÉK

A függelék az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények különlenyomatait tartalmazza.