

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**Szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegek  
agyi vérkeringésének vizsgálata**

**Dr. Szatmári Szilárd Attila**



**Témavezető:**

**Prof. Dr. Fülesdi Béla**

**DEBRECENI EGYETEM  
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2012**

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	4
<b>1. BEVEZETÉS</b> .....	6
1.1. Nómenklatúra és definíció .....	6
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS ÉS CÉLKITŰZÉS</b> .....	7
2.1. Előfordulási gyakoriság és klinikai megjelenési formák .....	7
2.2. Kórbonctan és kórszövettan .....	10
2.3. Kóréletteni háttér .....	11
a) Vér-agy gát transzport .....	12
b) Az excitotoxicitás és az oxidatív stressz szerepe .....	12
c) Mikrovaszkuláris diszfunkció és cerebrális perfúzió zavar .....	13
d) Aminosav és neurotranszmitter egyensúlyzavar .....	15
e) A citokinek hatásai .....	16
f) Iatrogén okok .....	16
2.4. Diagnosztika .....	17
2.5. Terápia .....	20
2.6. Prognózis .....	20
2.7. Célkitűzések .....	22
<b>3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK</b> .....	23
3.1. Betegek beválogatása .....	23
3.2. Kontroll csoport .....	25

3.3. Transzkraniális Doppler – acetazolamid teszt .....	25
a) Acetazolamid .....	25
b) Transzkraniális Doppler ultrahangos mérések .....	26
3.4. Vérgáz analízis .....	28
3.5. Statisztikai analízis .....	29
<b>4. EREDMÉNYEK</b> .....	<b>30</b>
4.1. A szepszis korai fázisában lévő SAE betegek eredményei .....	30
4.2. A szepszis késői fázisában lévő SAE betegek eredményei .....	31
<b>5. MEGBESZÉLÉS</b> .....	<b>42</b>
5.1. Új megállapítások .....	46
<b>6. ÖSSZEFOGLALÁS - SUMMARY</b> .....	<b>48-49</b>
<b>7. IRODALOMJEGYZÉK</b> .....	<b>50</b>
7.1. Hivatkozások .....	50
7.2. Közlemények listája .....	58
<b>8. TÁRGYSZAVAK - KEYWORDS</b> .....	<b>61</b>
<b>9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	<b>62</b>
<b>10. FÜGGELÉK</b> .....	<b>63</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE.....	Angiotensin Converting Enzyme
ACZ.....	Acetazolamid
ANOVA .....	Analysis of variance
APACHE II.....	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
AF .....	Alkalikus Foszfátáz
APC.....	Aktivált Protein C
APTI.....	Aktivált Parciális Tromboplasztin Idő
AT.....	Angiotenzin
ATP .....	Adenozin-trifoszfát
BiPAP.....	Bilevel Positive Airway Pressure
CBF .....	Cerebral Blood Flow
CBV.....	Cerebral Blood Volume
CIP.....	Critical Illness Polyneuropathy
CPAP.....	Continuos Positive Airway Pressure
CPP.....	Cerebral Perfusion Pressure
CRC.....	Cerebrovascular Reserve Capacity
CRP .....	C-Reaktív Protein
CVR.....	Cerebrovascular Reactivity
EEG .....	Elektroencephalogram
eNOS .....	Endotheliális NO-szintáz
FiO <sub>2</sub> .....	Fraction of inspired Oxygen
FVS.....	Fehér Vérsejt
GABA.....	Gamma Aminobutyric Acids
GCS.....	Glasgow Coma Scale
GGT.....	Gamma Glutamiltranszferáz

GPT .....	Glutamát-Piruvát Transzamináz
ICP.....	Intracranial Pressure
IFN .....	Interferon
IL .....	Interleukin
INR .....	International Normalised Ratio
iNOS.....	Indukálható NO-szintáz
LDH.....	Laktát Dehidrogenáz
LPS .....	Lipopoliszacharid
MAP .....	Mean Arterial Pressure
MCAV.....	Middle Cerebral Artery mean blood flow Velocity
NA .....	Nincs Adat
NIRS.....	Near Infrared Spectroscopy
NMDA.....	N-methyl-D-aspartic acid
NO .....	Nitrogén-monoxid
PaCO <sub>2</sub> .....	Parciális artériás CO <sub>2</sub> nyomás
PaO <sub>2</sub> .....	Parciális artériás O <sub>2</sub> nyomás
PCT.....	Procalcitonin
PGE 2 .....	Prostaglandin E2
RASS.....	Richmond Agitation Sedation Scale
SAE .....	Sepsis Associated Encephalopathy
SAPS II.....	Simplified Acute Physiology Score II
SD.....	Standard Deviation
TNF .....	Tumor Necrosis Factor
VNy.....	Vérnyomás

# 1. BEVEZETÉS

## 1. Nómenklatúra és definíció

A szisztémás szepszis és annak súlyos szövődményei (széptikus sokk, többszervi elégtelenség) az intenzív osztályos halálozás leggyakoribb okai. Egyes statisztikai adatok szerint a széptikus mortalitás kockázata 10 és 50% közöttire tehető (Tran és mtsai, 1990; Pine és mtsai, 1983; Parillo és mtsai, 1990). Korábbi vizsgálatok során az is igazolódott, hogy amennyiben a szepsziszhez tudatzavar is társul, a mortalitás szignifikánsan magasabb (Jeppsson és mtsai, 1981; Sprung és mtsai, 1990).

A szepsziszhez társuló enkefalopátia a leggyakoribb enkefalopátia típus a klinikai intenzív osztályokon, és feltételezhetően aluldiagnosztizált (Bleck és mtsai, 1993). Mai ismereteink szerint nem önálló kórkép, hanem a szisztémás szepszis szindróma részeként jelentkező súlyos szervi manifesztáció, melyet korai szervszövődményként kell értékelni. Pontos definíciója és nomenklatúrája nem teljesen tisztázott. Egyes szerzők más-más elnevezéssel utalnak ugyanarra az állapotra: széptikus enkefalopátia (septic encephalopathy), szepszis-indukált enkefalopátia (sepsis-induced encephalopathy), szepszis indukált agyi diszfunkció (sepsis-induced brain dysfunction), szepsziszhez társuló delírium (sepsis associated delirium) vagy szepsziszhez társuló metabolikus enkefalopátia (sepsis associated metabolic encephalopathy) (Nguyen és mtsai, 2006; Ebersoldt és mtsai, 2007). Ezen kifejezések közös, vezető tünete a szepsziszhez társuló valamilyen súlyosságú tudatzavar.

Mindezek alapján a szepsziszhez társuló enkefalopátiát a legszélesebb körben elfogadott módon úgy definiálhatjuk, mint a szervezet fertőzésre adott gyulladáson válasz által kiváltott, diffúz agyi működészavarral járó állapotot, melynek során a gyulladáson folyamat direkt módon nem érinti a központi idegrendszert. Wilson és Young e témában írt közleménye óta a nemzetközi irodalomban a szepsziszhez asszociált enkefalopátia (sepsis-associated encephalopathy - SAE) elnevezés vált a leginkább elfogadottá (Wilson és mtsai, 2003). A széptikus enkefalopátia kifejezés azért félrevezető, mert számos szerző a központi idegrendszer direkt fertőzőes állapotait is ide sorolja. A még nem egységes nomenklaturának a jelenleg is kutatások tárgyát képező, csak részben tisztázott patomechanizmus lehet az oka.

## 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

### 2.1 Előfordulási gyakoriság és klinikai megjelenési formák

Tekintettel a definíció nem egységes voltára, a SAE prevalenciája is nehezen határozható meg az irodalmi adatok alapján. Súlyos szepszisben szenvedő betegek esetén az előfordulási gyakoriság szerzőnként igen tág határok között mozog: 9-71% (Tran és mtsai, 1990; Pine és mtsai, 1983; Sprung és mtsai, 1990; Young és mtsai, 1992; Eidelman és mtsai, 1996; Zauner és mtsai, 2000; Zauner és mtsai, 2002).

A klinikai tünetek nem jellegzetesek, a zavartságtól, agított állapottól a szomnolencián és szoporon át a kómáig bármilyen súlyosságú tudatzavar előfordulhat (Eidelman és mtsai, 1996). A diagnózist sokszor nehezíti, hogy a tudatzavar valamilyen műtétet követően, esetleg idős betegekben jelentkezik, amely megfelelhet a posztoperatív állapotban egyébként is gyakran megfigyelhető posztoperatív deliriumnak is.

Éppen ezért a tudatzavarok enyhe formáját a betegellátást végzők gyakran nem tekintik a szepszis szindróma részjelenségének. A közepesen súlyos tudatzavarban az éberségi szint fluktuációja jellemző, ami szintén nehezíti a felismerést. Ráadásul a súlyosan szeptikus betegek ellátásához sokszor nélkülözhetetlen a szedáció, amely nemcsak a tudatzavarok felismerését korlátozza, hanem azok objektív megítélését is nehezíti (Orlikowski és mtsai, 2003).

A súlyosabb enkefalopátiás állapotokra már inkább a delírium, vagy a kóma a jellemző. Hangsúlyozni kell, hogy a szepszishez társuló enkefalopátia legfőbb jelentősége éppen abban áll, hogy a szeptikus állapot egyik legkorábbi figyelmeztető tünete (Bolton és mtsa, 1993). Sajnos az a klinikai tapasztalat, hogy a szeptikus betegek az intenzív osztályra már súlyos, többszervi elégtelenséggel jellemezhető állapotban kerülnek be, így már kritikus állapotban vannak és életkilátásaik eleve rosszabbak.

Éppen ezért nem lehet eléggé hangsúlyozni, hogy a szepszis tünetegyüttesét már az általános klinikai osztályon fel kell ismerni. Emlékeztetőül az **1. számú táblázatban** összefoglaljuk a szepszis klinikai definícióját. Tehát, amennyiben az arra veszélyeztetett

betegekben tudatzavar (mint korai figyelmeztető tünet) jelentkezik, célszerű a szepszis definíció-szerű tüneteit a betegség mellett felismerni és még ebben a korai, szervszövődeményekkel nem terhelt állapotban megkezdeni a szepszis elleni küzdelmet.

---

**Dokumentált vagy feltételezett infekció és 2 vagy több az alábbiakból:**

---

- **Általános tünetek:**
    - Láz ( $> 38,3$  °C)
    - Hipotermia (mag hő  $< 36$  °C)
    - Szívfrekvencia  $> 90$ /perc
    - Tachypnoe
    - Megváltozott mentális státusz
    - Ödéma vagy pozitív folyadék egyensúly ( $>20$  ml/kg/ 24h)
    - Hipoglikémia
  - **Gyulladásos paraméterek eltérése:**
    - Leukocitózis (Fvs szám  $> 12000/\mu\text{L}$ )
    - Leukopénia (Fvs szám  $< 4000/\mu\text{L}$ )
    - normál Fvs szám, de 10% feletti éretlen alakok
    - plazma CRP  $> 2$  SD-vel a normál érték felett
    - plazma PCT  $> 2$  SD-vel a normál érték felett
  - **Hemodinamikai eltérés:**
    - Hipotenzió (szisztole  $< 90$ Hgmm, MAP  $< 70$ Hgmm vagy a szisztole  $> 40$ Hgmm-t csökkent)
  - **Szervi diszfunkcióra utaló tünetek:**
    - artériás hipoxémia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ )
    - akut oliguria (óra diurézis  $< 0,5$  mL/kg)
    - emelkedett kreatinin ( $>44,2$   $\mu\text{mol/L}$ -rel a normál érték felett)
    - koagulációs zavarok (INR  $> 1,5$  vagy APTI  $> 60$ mp)
    - ileus (bélhangok hiánya)
    - trombocitopénia (vérlemezke szám  $< 100000/\mu\text{L}$ )
    - hiperbilirubinémia (total bilirubin  $> 70\mu\text{mol/L}$ )
  - **Szöveti hipoperfúzió tünetei:**
    - hiperlaktátémia
    - megnyúlt kapilláris telődési idő
- 

**1. számú táblázat** A szisztémás szepszis diagnosztikai kritériumai.

(forrás: Dellinger és mtsai: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Int. Care Med. 2008; 34(1):17-60)



A szeptikus enkefalopátia összetett tünetcsoport, melynek különböző megjelenési formái lehetnek (**2. számú táblázat**). Vannak olyan jelei, amelyek a súlyos infekció szeptiszisé történő átalakulásakor észlelhetőek (szomnolencia vagy motoros nyugtalanság), tehát korai jelek, amelyek bizonyos esetekben időben megelőzik az egyéb szervi elégtelenség tüneteit. Más jelek (pl. tartós metabolikus agykárosodás, critical illness polyneuropatia - CIP, stb.) pedig a több napon vagy heteken keresztül visszatérően ismétlődő, szeptikus subok következményei. A két megjelenési formát (korai, tehát jósló, illetve a késői, sok esetben irreverzibilis agykárosodással járó, komplex metabolikus enkefalopátia) fontos elkülöníteni.

Emlékeztetnünk kell arra is, hogy a szeptiszishez társuló enkefalopátiában tapasztalt tudatzavar a szeptikus folyamat progressziójában fontos tünet. Eidelman és mtsai vizsgálatai szerint a tudatzavar mértéke korrelál a szisztémás szeptiszis súlyosságának APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) pontokban kifejezett mértékével (Eidelman és mtsai, 1996). Mindezekből következik, hogy a tudatállapot rendszeres monitorozása a szeptiszis kórlefolyása során nélkülözhetetlen.

A pontos diagnózis felállítását gyakran az is nehezíti, hogy az észlelt tudatzavar (zavartság, szomnolencia, szopor, kóma vagy delírium) hátterében a súlyos, többszervi elégtelenségben szenvedő szeptikus betegben metabolikus háttér is feltételezhető. Többnyire májelégtelenség (pl. hepatikus enkefalopátia), veseelégtelenség (urémiás enkefalopátia), hipovagy hiperglikémia illetve hipoxémia jön szóba. Az elkülönítést ilyenkor segíti, ha a metabolikus háttérrel a laboratóriumi vizsgálatok, illetve a klinikai tünetek nem támasztják alá.

Az organikus neurológiai kórjelek kialakulása típusos esetben ritka. Izgalmi tünetként esetenként jelentkezhet asterixis, mioklónus és generalizált görcsroham (Young és mtsai, 1990). Jellemző a SAE-ra a paratónusos rigiditás, illetve az úgynevezett „Gegenhalten” (a sebesség függő passzív ellenállás a végtagok mozgásával szemben). Az agyidegek érintettsége és a féloldali tünetek, mint például hemiparézis szinte soha nem fordulnak elő. Ezzel szemben a perifériás polineuropátia, nevezetesen a critical illness polyneuropathia (CIP) az esetek 70%-ban tapasztalható, ami súlyos formában megnehezítheti a lélegeztető gépről való leszoktatást is (Wilson és mtsai, 2003).

<b>Gyakori tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Megváltozott mentális állapot</li> <li>▪ Fluktuáló zavartság</li> <li>▪ Inadekvát viselkedés</li> <li>▪ Figyelemzavar</li> <li>▪ Agitatio</li> <li>▪ Delírium</li> <li>▪ Reakcióhiány</li> <li>▪ Kóma</li> <li>▪ Paratóniás rigiditás</li> <li>▪ Perifériás ideg diszfunkció</li> </ul>
<b>Ritka tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Asterixis</li> <li>▪ Myoclonus</li> <li>▪ Tremor</li> <li>▪ Rohamok</li> </ul>
<b>Kivételesen ritka tünetek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Agyidegek károsodása</li> <li>▪ Féloldali tünetek</li> </ul>

**2. számú táblázat** A sepszishez társuló enkefalopátia tünetei.  
(forrás: Chelazzi és mtsai: Sepsis associated encephalopathy. Current Anaesthesia & Critical Care. 2008, 19, 15-21.)

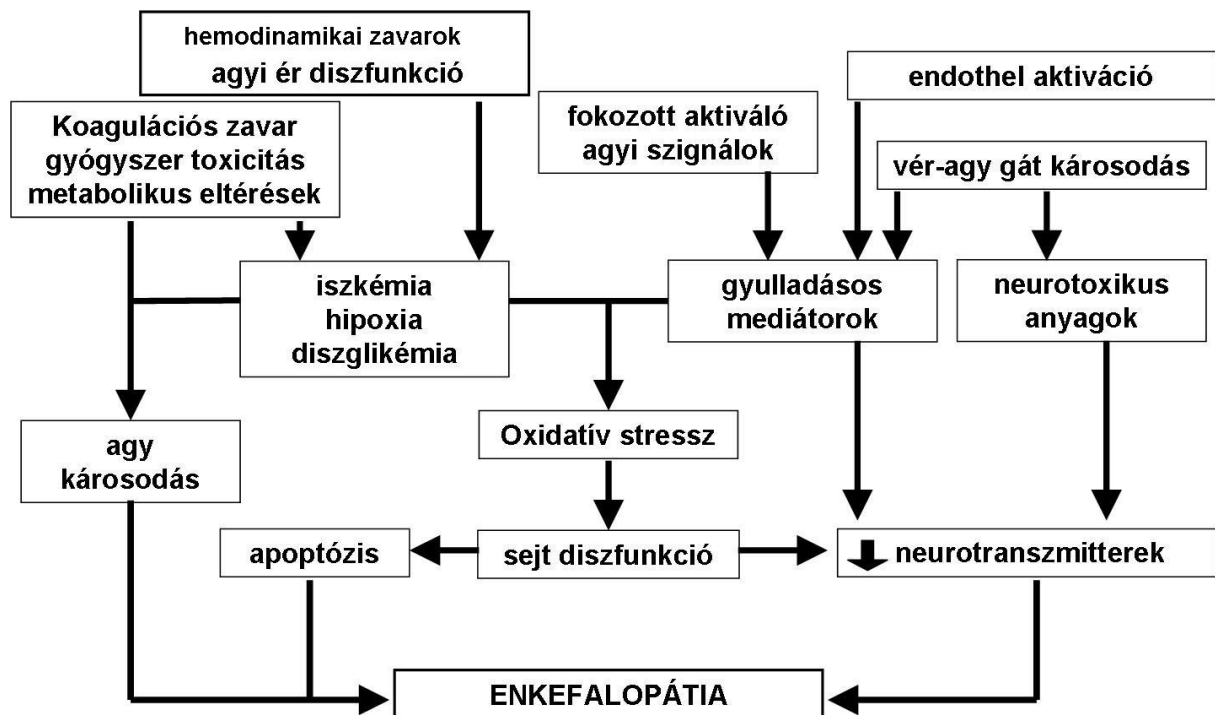
## 2.2 Kórbonctan és kórszövettan

Jackson és munkatársainak retrospektív tanulmányában az elhunyt betegek kétharmadának boncolása során az agyszövetben disszeminált mikroabcesszusok voltak kimutathatók annak ellenére, hogy az agyállományt érintő infekció a klinikai vizsgálatok alapján kizárható volt (Jackson és mtsai, 1985). Elsősorban a kéregállomány érintettsége a jellemző, a mélyebb struktúrák, illetve a gerincvelő ritkán érintett. A leggyakoribb morfológiai eltérések az isémiás léziók, illetve az autonóm idegrendszer magjainak a károsodása (pl. a locus coeruleus). A szeptikus betegek agyának boncolási eredményein bár ritkábban, de fellelhetőek még egyéb mikroszkópos abnormalitások is: disszeminált mikroinfarktuszok, perimikrovaszkuláris ödéma, purpurák, centrális pontin mielinolízis és multifokális nekrotizáló leukoencefalopátia, ezekről azonban nem tisztázott, hogy a sepszis, vagy a kísérő metabolikus változások részjelenségei-e. (Wilson és mtsa, 2003).

Az eddigi morfológiai vizsgálatok azt valószínűsítik, hogy a teljes mértékben reverzibilis formákban az agyszövetben makroszkópos strukturális változás nem alakul ki. Más a helyzet a súlyos, többszervi elégtelenségben szenvedő betegeknél, de ezekben az esetekben az agyállományban kialakuló morfológiai károsodás már minden bizonnyal inkább multifaktoriális eredetű és létrejöttében egyéb (metabolikus és keringési) faktoroknak is szerepe lehet.

### 2.3 Kórélettani háttér

A sepszishez társuló encefalopátia pontos kórélettani háttére mindmáig vizsgálatok tárgyát képezi. Azt azonban elmondhatjuk, hogy biztosan multifaktoriálisan meghatározott állapot, ahogyan azt az *1. számú ábrán* is bemutatjuk.



**1. számú ábra** A sepszishez társuló encefalopátia kórélettani háttére.  
(forrás: Iacobone és mtsai: Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. Crit. Care Med. 2009, 37(10):S331-S336)

### **a) Vér-agy gát transzport**

A vér-agy gát érintettsége a sepszishez társuló enkefalopátiában már Young és munkatársainak 1992-es vizsgálata óta felvetődött. Ők a betegek cerebrospinális folyadékában emelkedett protein szintet tapasztaltak (Young és mtsai, 1992). Clawson és mtsai, illetve Papadopoulos és mtsai a vér-agy gát vizsgálata során szeptikus állatmodelleken először a perimikrovaszkuláris ödéma jelenségét figyelték meg (Papadopoulos és mtsai, 2000; Davies, 2002). Ennek lényege, hogy szeptikus állapotban az agyi kapillárisok endothel sejtjét körülvevő astrocita lábnyúlványok megduzzadtak, rupturáltak és eltávolodtak a mikrovaszkuláris faltól. Ezáltal az oxigén-, a metabolit- és a tápanyag transzport károsodott (Norenberg, 1994). Később bizonyosodott be, hogy ez a vér-agy gát sérülés hisztopatológiai háttere (du Moulin és mtsai, 1995). Állatkísérletes modelleket vizsgálva kiderült, hogy már a szeptikémia első pár órájában átperesztővé válik a vér-agy gát (Sprung és mtsai, 1991). Például az aromás aminosavak sokkal könnyebben jutnak át a vérből az agyba, mint az elágazó láncú aminosavak, és ennek szintén szerepet tulajdonítanak a SAE kialakulásában (Wilson és mtsai, 2003).

### **b) Az excitotoxicitás és az oxidatív stressz szerepe**

A szeptikus folyamat során a széteső baktériumokból felszabaduló endotoxinok (pl. *Escherichia coli* lipopoliszacharid – LPS), bár az intakt vér-agy gáton nem tudnak átjutni, stimulálják az agyban a gyulladós folyamatokat. A lipopoliszacharid bizonyítottan emeli a proinflammatorikus citokinek (pl. az interferon- $\gamma$  – IFN- $\gamma$ ) agyi koncentrációját. Az LPS és az IFN- $\gamma$  az asztrociták indukálható nitrogén-oxid-szintáz (iNOS) enzimét aktiválják, mely enzim a nitrogén-monoxid (NO) termelés melléktermékeként szuperoxidokat is termel, ami fokozza az oxidatív stresszt és ezáltal károsítja a központi idegrendszer sejtjeit is. A felhalmozódott NO károsítja a mitokondriális sejtlégzés folyamatát és ezáltal csökken a sejt adenosin-trifoszfát- (ATP) koncentrációja (Wilson és mtsai, 2003). A sepszis során az agyi intersticiális folyadékban emelkedik a glutamát koncentrációja is, amely fokozza az excitotoxicitást. Az extracelluláris glutamát aktiválja az excitátoros NMDA-típusú (N-metil-D-aszpartát - NMDA) glutamát receptorokat, és ezáltal stimulálja vagy károsítja az érintett idegsejteket, és hozzájárulhat az NMDA-típusú glutamát receptorok down-regulációjához is. Állatkísérletekben NMDA receptor antagonistát alkalmazva csökkenteni lehetett az LPS

kolinerg sejteken okozott káros hatását (Willard és mtsai, 2000). A megnövekedett extracelluláris glutamát koncentráció hatására a szinaptikus rés  $\text{Na}^+$ -dependens glutamát clearance-e is gátlódik, és ezáltal a sejt ATP-koncentrációja csökken, minek következtében a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáz gátlást szenved és a sejt megduzzad (Wilson és mtsa, 2003).

A gyulladásszerű folyamat ellen ható endogén antioxidánsok (pl. az aszkorbinsav) hatása, mely képes lenne védeni az oxidatív stressztől, kiesik. Ennek háttere az, hogy az endogén antioxidánsok koncentrációja hamar lecsökken, mivel rövid idő alatt elhasználódnak és az agyban nincs de novo szintézisük (Wilson, 1997).

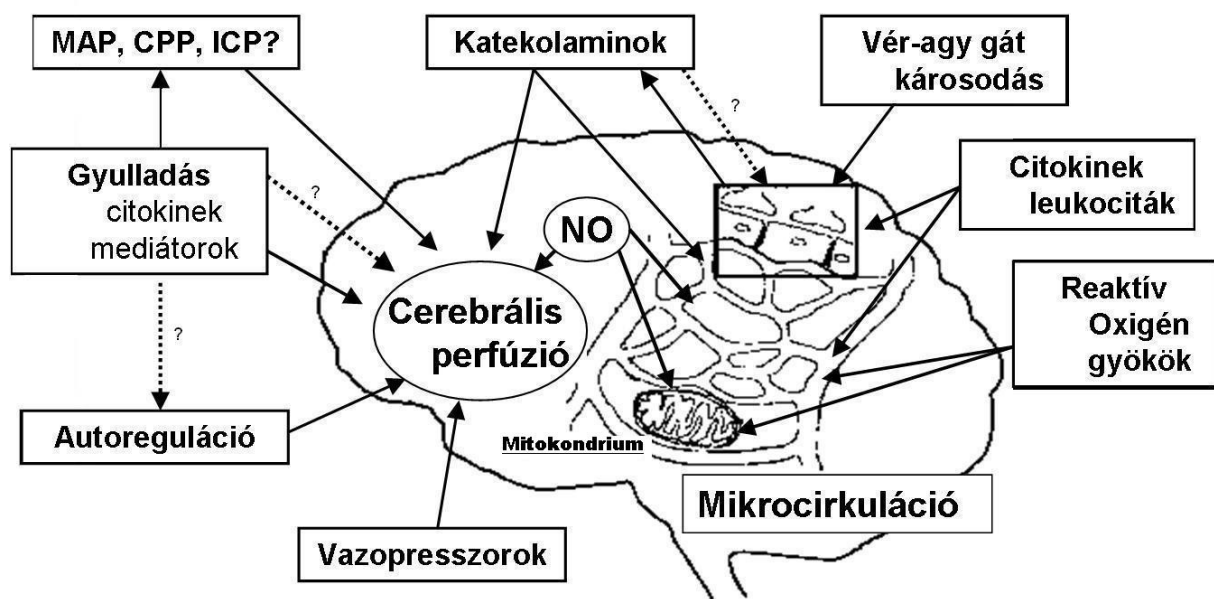
### **c) Mikrovaszkuláris diszfunkció és cerebrális perfúzió zavar**

A szepszishez társuló enkefalopátia létrejöttében a megváltozott agyi perfúzióknak is szerepe lehet. Az agyi perfúziót befolyásoló tényezőket a **2. számú ábrán** foglaltuk össze. A cerebrális perfúziós nyomást (cerebral perfusion pressure – CPP) az artériás középnyomás (mean arterial pressure – MAP) és az intrakraniális nyomás (intracranial pressure – ICP) határozza meg az alábbi módon:

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

Az intrakraniális nyomás értékét azonban az agyi vérátáramlás (cerebral blood flow – CBF) és az agyi vér volumen (cerebral blood volume – CBV) befolyásolja. Ezek szabályozása a  $<150 \mu\text{m}$  átmérőjű agyi arteriolák szintjén történik: vazodilatáció esetén az endotheliális nitrogén-oxid-szintáz (eNOS) enzim indukcióján keresztül, míg vazokonstriktió esetén az endotelin felszabadulásán keresztül. A szepszis során tapasztalható szisztémás hipotenzio hatására a cerebrális perfúzió csökkenés agyi hipoxiához vezethet. Ennek hatására az eNOS enzim által lokális NO túltermelés alakulhat ki. Így az agyi arteriolákban a széndioxid parciális nyomás ( $\text{PaCO}_2$ ) emelkedése az eNOS enzimet már csökkent mértékben képes csak aktiválni. Így a SAE betegek agyi auto- és metabolikus regulációja (a  $<150 \mu\text{m}$  átmérőjű arteriolák beszűkült vazodilatációs képessége miatt) károsodott lehet. Következésképpen a szisztémás vérnyomás csökkenésre is csak korlátozottan képes reagálni.

A korábbi tanulmányok, melyek a szeptikus betegek agyi vazoreaktivitását vizsgálták, ellentmondásos eredményekkel végződtek. Matta és Stow (Matta és mtsai, 1996) úgy találta, hogy a CO<sub>2</sub> indukálta agyi vazoreaktivitás nem károsodott szeptiszisben, és más kutatók is hasonló eredményekről számoltak be (Thees és mtsai, 2007; Bowton és mtsai, 1989). A vizsgálatok egy másik csoportja alapján úgy tűnt, hogy a szeptikus betegekben a CO<sub>2</sub> reaktivitás károsodott (Terborg és mtsai, 2001; Bowie és mtsai, 2003). Hasonló diszkrepancia tapasztalható a szeptikus betegeknél végzett agyi autoregulációs vizsgálatok esetében is. Míg Matta és Stow nem tudott semmiféle autoregulációs károsodást kimutatni a szeptikus betegek agyi keringésében (Matta és mtsai, 1996), addig Smith és munkatársai csakúgy, mint Pfister és munkatársai a szeptiszishez társuló enkefalopátiában az autoregulációs válaszkészség zavarát mutatták ki (Smith és mtsai, 1998; Pfister és mtsai, 2008). Szeptikus sokkban Taccone és munkatársai károsodott agyi autoregulációs válaszról számoltak be, amelyet a hiperkapnia is befolyásolhatott (Taccone és mtsai, 2010).



**2. számú ábra** Az agyi perfúziót és mikrocirkulációt befolyásoló tényezők.  
(forrás: Burkhart és mtsai: Cerebral perfusion in sepsis. Crit. Care 2010, 14:215)

Az agy és egyéb szervek mikrocirkulációs zavarának egyik oka lehet, hogy a citokinek (tumor nekrosis faktor- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , és az interleukinok – IL-1 ill. IL-8) hatására az NO-nak az eNOS általi képződése gátolt, így vazokonstrikció alakul ki, ami rontja a véráramlást.

A másik ok, hogy az öngerjesztővé váló gyulladási folyamatok hatására kialakuló „citokin vihar” felborítja a pro-/antitrombotikus rendszer egyensúlyát és lecsökken a protein C koncentrációja, így az aktivált protein C (APC) szintje is csökken. Ráadásul ehhez még az endotheliális sejtek diszfunkciója is hozzájárul. Ezáltal a rendszer a prokoaguláció irányába tolódik el és mikrotrombusok alakulnak ki, ami szöveti hipoperfúzióhoz, majd szervelégtelenséghez vezet (Vincent, 2001).

#### **d) Aminosav és neurotranszmitter egyensúlyzavar**

Szeptikus humán vizsgálatokban és állatmodelleken is bizonyítást nyert, hogy a plazma és az agy aminosav- és neurotranszmitter szintje is szignifikánsan eltér az egészséges kontroll mintáktól.

Sprung és mtsai kimutatták, hogy az aromás aminosav-szint emelkedettebb, az elágazó láncú aminosav szint pedig csökkent volt szeptikus betegek plazmájában (Sprung és mtsai, 1991). Az aromás aminosavak a neurotranszmitterek prekursorai és könnyebben jutnak a plazmából az agyba, mint az elágazó láncú aminosavak. Több munkacsoport igazolt pozitív összefüggést az emelkedett aromás aminosav-koncentráció és az APACHE II-score, valamint mortalitási ráta között (Sprung és mtsai, 1991, Basler és mtsai, 2002). Freund és mtsai egyenesen független mortalitási prediktornak tekintették a plazma emelkedett aromás aminosav szintjét szeptikus betegekben (Freund és mtsai, 1985). Az aminosav egyensúly háttérében olyan szeptikus katabolikus folyamatok állnak, mint például az inzulin rezisztencia, a károsodott glükóz- és lipid anyagcsere és az izmok proteolízise. Az izmok proteolízise során a keringésbe jutó aminosavak többsége nem elágazó láncú, mert az elágazó láncúak még a sejtekben degradálódnak (Freund és mtsai, 1978).

Freund és mtsai szeptikus patkányok agyában a dopamin, a noradrenalin és a szerotonin metabolitok szintjének csökkenését igazolták, ugyanakkor elágazó láncú aminosavak adagolásával ez a felborult egyensúly helyreállítható volt (Freund és mtsai, 1985). Az elágazó láncú aminosavak humán vizsgálatáról nem áll rendelkezésre klinikai adat. Winder és mtsai vizsgálták az inhibitoros neurotranszmitter (gamma amino vajsav – GABA) szerepét, mely során emelkedett plazma GABA szintet és nem szignifikánsan emelkedett agyi GABA koncentrációt tapasztaltak a szeptikus egér állatmodellben. Ebből azt a következtetést

vonták le, hogy valószínűtlen, hogy a GABA szerepet játszik a szépszishez társuló enkefalopátia kórélettanában (Winder és mtsai, 1988).

### **e) A citokinek hatásai**

A pro-inflammatorikus citokinek (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 és TNF- $\alpha$ ) az aktivált neutrofilekből és monocitákból szabadulnak fel. Az IL-1 a nervus vagus afferentáció izgatásával az agytörzsre, a limbikus rendszerre és a hipotalamusra hatva a „beteges viselkedés” állapotát hozza létre: étvágytalanság, kognitív zavar és hangulati nyomottság. Az IL-1 stimulálja az agyi endothel sejtek prostaglandin-E-2 (PGE-2) termelését és ez láz kialakulásához, valamint a hipotalamus – hipofízis – mellékvese tengelyen keresztül fokozott kortizol termeléshez vezet. Egyik alcsoportja, az IL-1 $\beta$  közvetlenül ingerli a vér-agy gát által nem védett agyi struktúrákat, mint például az area postrema és plexus choroideus. Ezen struktúrák aktiválása az amigdala és hipotalamusz befolyásolása útján a limbikus funkciókra hatva okoz depressziót és anorexiát. A TNF- $\alpha$  a triptofán agyi metabolizmusát befolyásolva a kinurenin (a triptofán metabolizmus egyik közti terméke) termelését fokozza, a szerotoninét pedig csökkenti, és így szintén hozzájárulhat a depresszió kialakulásához.

Ezek alapján feltételezik, hogy a tudatzavarok és pszichés elváltozások egy részének kialakulásában a gyulladással eredetű citokinek is szerepet játszhatnak (Wilson és mtsa, 2003).

### **f) Iatrogén okok**

Az elhúzódo gyógyszer metabolizmus, a megváltozott clearance és a gyógyszerek akkumulációja igen gyakori szeptikus állapotban. E tekintetben külön kiemelendők a benzodiazepin típusú szedatívumok. Némely gyógyszer, mint például a penicillin (veseelégtelenségben), az imipenem vagy az aminophillin görcsrohamot is okozhat. A volumen-, elektrolit- és ozmotikus eltéréssel járó vízháztartásbeli zavarok, a táplálási zavarok és a nem megfelelő folyadék terápia is vezethet megváltozott agyi működéshez szeptikus állapotban. Egyes kardiopulmonáris bypass beavatkozások vagy szervátültetések kapcsán is ismert a metabolikus eredetű enkefalopátiák gyakoribb előfordulása (Wilson és mtsa, 2003).



## 2.4 Diagnosztika

A szepsziszhez társuló enkefalopátia diagnosztikájának alapját a klinikai tünetek jelentik. A tünetek objektív értékelésére a Ramsay skála és a Richmond agitation – sedation skála (RASS) használható, melyeket a **3. illetve a 4. számú táblázatban** foglaltunk össze. Fel kívánjuk hívni a figyelmet, hogy ezek a pontozó skálák általában az intenzív osztályon előforduló tudatzavarok súlyossági jellemzésére alkalmasak és nem specifikusak a szepsziszhez társuló enkefalopátiára.

Szedációs skála	Leírás
1	Nyugtalan, agitált
2	Kooperál, nyugodt, orientált
3	Felszólításra reagál, utasítást végrehajt
4	A glabella enyhe ütögetésére vagy hangos felszólításra a beteg élénken reagál
5	A glabella enyhe ütögetésére vagy hangos felszólításra a beteg renyhén reagál
6	Nem reagál

**3. számú táblázat** Ramsay szedációs skála.

Pontszám	Meghatározás	Jellemzés
+4	Nyíltan támadó	Támadó, erőszakos, veszélyes a személyzetre
+3	Nagyon nyugtalan	Kihúzza, eltávolítja a tubust/katétert; agresszív
+2	Nyugtalan	Gyakori, céltalan mozgás, küzd a lélegeztető gép ellen
+1	Nyughatatlan	Nyugtalan, nem agresszív
0	Éber, nyugodt	
-1	Álmos	Hangingerre ébreszthető (szemnyitás/szemkontaktus) >10 mp
-2	Enyhén szedált	Rövid ideig ébreszthető hangingerre (szemnyitás) <10 mp
-3	Közepesen szedált	Szemmozgás/szemnyitás szemkontaktus nélkül
-4	Mélyen szedált	Hangingerre nem, de fizikai stimulusra szemmozgással/szemnyitással reagál
-5	Ébreszthetetlen	Nem reagál hangingerre, fizikai stimulusra

#### 4. számú táblázat Richmond agitációs - szedációs skála (RASS).

(forrás: Ely és mtsai: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA 2003, 289(22):2983-91.

Az elektroencefalogram (EEG) a legszenzitívebb műszeres vizsgálómódszer a szepszishez társuló enkefalopátiában. Normál neurológiai státusz mellett maximum enyhe meglassultságot lehet tapasztalni az EEG-n, ami reverzibilis eltérés. Később az enkefalopátia súlyosbodásával párhuzamosan a theta- (4 - 8Hz) hullámok, majd a delta- (4Hz) hullámok dominanciája jellemző. Még később a trifázisos hullámok generalizálódnak, majd legvégül a „burst-suppression” mintázat jelenik meg. A normál EEG-lelettel rendelkező septicus betegek becsült halálozása 0%, a theta-hullámokkal rendelkezőké 19%, a delta-hullámokkal rendelkezőké 36%, a trifázisú hullámokkal 50% és a „burst-suppression” mintázatú EEG-eredménnyel rendelkezőké 67% (Wilson és mtsa, 2003).

A CT- és MRI-felvételek többnyire eltérés nélküliek, hiszen strukturális elváltozást nem várunk, főleg az enkefalopátia korai fázisában. A késői fázisban a vazogén ödéma különböző mértékben megjelenhet az MRI-felvételen (Wilson és mtsa, 2003).

A cerebrospinális folyadék vizsgálata enyhe fehérje koncentráció emelkedést mutathat, de nem minden esetben. A sejtszám és az liquor cukor koncentráció normális (Wilson és mtsa, 2003). Az agy-gerincvelői folyadék eltérések tehát nem jellegzetesek.

A labor vizsgálatok során a szérum urea, kreatinin, bilirubin és az alkalikus foszfatáz követésének van elsősorban differenciál diagnosztikai jelentősége (**5. számú táblázat**), illetve a szervérintettség monitorozása szempontjából. (Wilson és mtsa, 2003)

---

### Differenciál diagnózis

---

- Agyi infekció
  - Gyógyszer mellékhatás/túladagolás
  - Gyógyszer megvonás (pl. benzodiazepinek, opiátok)
  - Alkohol megvonás
  - Máj elégtelenség
  - Vese elégtelenség
  - Elektrolit zavarok ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )  
diszglykémia; endokrin zavarok (pajzsmirigy, mellékvese krízis)
- 

**5. számú táblázat** SAE differenciál diagnosztikája során kizárandó esetek.

## 2.5 Terápia

A szepszishez társuló enkefalopátia specifikus kezelése nem ismert, így terápiája semmiben nem tér el a szisztémás szepszisnél alkalmazottól. Ritka tünet lehet a görcsroham, melyet standard antiepileptikummal kezelünk. A betegek többsége a súlyos szisztémás szepszisben kialakuló többszervi elégtelenség következtében hal meg. A sikeresen kezelt súlyos szepszist, szeptikus többszervi elégtelenséget átvészelő betegeknél az agyi funkciók helyreállása általában maradéktalanul bekövetkezik.

## 2.6 Prognózis

A SAE többnyire reverzibilis diszfunkció, melynek prognózisa függ a szisztémás betegségtől és a többszervi elégtelenség súlyossági fokától. A betegek még a rossz prognózisú „burst-suppression” mintával is teljesen, maradványtünet nélkül gyógyulhatnak. Növeli a gyógyulás esélyét, ha makroszkópos lézió nem alakul ki. A fellépő tünetek súlyosságuk mértékével arányosan rontják a prognózist és korrelálnak a központi idegrendszeri betegséggel. A súlyos esetek letalitása 50% körüli, míg enkefalopátia nélküli szepszisben ez maximum 26-30% (Tran és mtsai, 1990; Pine és mtsai, 1983; Parillo és mtsai, 1990).

Eidelman és munkatársainak vizsgálatai szerint: a) a tudatzavar mértéke korrelál a szisztémás szepszis súlyosságának APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) pontokban kifejezett mértékével (**6. számú táblázat**), b) kapcsolat van a mortalitás és a GCS (Glasgow Kóma Skála – **7. számú táblázat**) között. A 15 GCS-sel 16%, 13-14-gyel 20%, 9-12 között 50%, 3-8 körül 63% a halálozás. A tudatzavar foka korrelál a rossz prognózissal. Még nem tisztázott, hogy a magas letalitás az enkefalopátia vagy a súlyos szeptikus állapot következménye vagy mindkettő (Eidelman és mtsai, 1996). Sokadszor is fontos kiemelni, hogy szeptikus állapotban az enkefalopátia jelei sokszor hamarabb jelentkezhetnek, mint egyéb szervi elégtelenség tünetei. Ezért fontos, hogy azon betegeknél, akik a szepszis jeleit mutatják és zavart tudatállapotban vannak, gondos és szoros neurológiai vizsgálat történjen.

<b>Glasgow Kóma Skála</b>	<b>n</b>	<b>APACHE II</b>	<b>Incidencia</b>	<b>Mortalitás</b>
15	19	17.2	38%	16%
13-14	15	20.1	30%	20%
9-12	8	23.1	16%	50%
3-8	8	34.4	16%	63%

**6. számú táblázat** Összefüggések a GCS illetve az APACHE II és a mortalitás között.  
(forrás: Eidelman és mtsai: The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA. 1996, 14, 470-473.)

<b>Szemnyitás</b>	<b>Verbális válasz</b>
<b>4</b> Spontán	<b>5</b> Orientált
<b>3</b> Felszólításra	<b>4</b> Zavart
<b>2</b> Fájdalomra	<b>3</b> Értelmetlen szavak használata
<b>1</b> Nem nyitja a szemét	<b>2</b> Összefüggéstelen hangadás
	<b>1</b> Nem ad ki hangot

#### **Motoros válasz**

- 6** Végrehajtja az utasításokat
- 5** Lokalizálja a fájdalmat, elhárítja
- 4** Fájdalomra végtagját elhúzza
- 3** Dekortikált tartás – abnormális flexiós válasz
- 2** Decerebrált tartás – extenziós válasz
- 1** A beteg semmilyen motoros válaszra nem képes

**7. számú táblázat** Glasgow Kóma Skála (GCS).

## 2.7 Célkitűzések

Figyelembe véve azt, hogy a szepsziszhez társuló enkefalopátia létrejöttében az agyi keringés megváltozott mikrovaszkuláris funkcióját is feltételezik, jelen munkánkban az alábbi konkrét kérdésre kerestük a választ:

Károsodott-e az agyi vazomotor reaktivitás a szepszisz korai illetve késői fázisában?

### 3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálat tematikailag és kivitelezés szempontjából 2 részre bontható. Az első vizsgálatosorozat kapcsán a szepszis korai, egyéb szerv szövődményeitől mentes fázisában vizsgáltunk meg szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegeket. A második vizsgálatosorozat kapcsán ugyancsak szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegeket vizsgáltunk meg, de a szepszis késői, többszervi elégtelenséggel járó fázisában. A vizsgálat 2009.06.01. és 2011.06.01. között történt.

#### 3.1 Betegek beválogatása

A prospektív vizsgálatot a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Sebészeti Intézet 18 ágyas perioperatív intenzív osztályán végeztük. A vizsgálat a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt. A vizsgálat természetéről a legközelebbi hozzátartozókat részletesen tájékoztattuk és írásos beleegyezésüket kértük annak elvégzéséhez. A szepszis korai, egyéb szervszövődményeket nem mutató fázisában 14, a késői, többszervi elégtelenségben szenvedő szeptikus betegek közül 16 beteget vizsgáltunk meg. A vizsgálatba bevont betegek mindegyike teljesítette a szepszis ACCP/SCCM Konszenzus Konferencia Bizottság (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee) irányelvei alapján meghatározott kritériumokat (Committee, 1992).

Az első vizsgálatosorozat kapcsán (szepszis korai fázisában lévő betegek) beválogatásra került tizennégy (5 nő és 9 férfi) szepsziszhez társuló enkefalopátiás beteg életkora 60-86 év volt, átlagosan  $72 \pm 9,7$  év. A SAE betegek primer gócaként 8 esetben peritonitis, 5 esetben pneumonia és 1 esetben femoralis lokalizációjú abszcessus állt.

A második vizsgálatosorozat kapcsán (a szepszis késői fázisában lévő betegek) beválogatásra került tizenhat (7 nő és 9 férfi) súlyos szeptikus beteg életkora 37-88 év volt, átlagosan  $70 \pm 14,1$  év. A súlyos szeptikus betegek primer gócaként 11 esetben peritonitis, 2 esetben alsó végtagi gangréna, 1 esetben traumás eredetű mediastinitis, 1 esetben nyelőcső perforáció miatt kialakult mellkasi empyema és 1 esetben retroperitoneális tályog szerepelt.

A szepszis korai fázisában lévő SAE betegek beválogatása és vizsgálata a szepszis diagnózisának felállítását követő első 24 órában minden esetben megtörtént. A szepsziszhez társuló encefalopátiát a következők kombinációjaként definiáltuk: a betegeknek teljesíteniük kellett a klinikai szepszis kritériumait és emellett a tudatzavar valamilyen fokú jeleit is mutatniuk kellett. A tudatzavar egyéb okait (hipoxémia, hipo- és hiperglikémia vagy emelkedett szérum urea, kreatinin és ammónia szintek) kizártuk. Ebben a betegcsoportban kizárásra kerültek ezen kívül a haemodinamikailag instabil betegek, a haemodinamikai támogatásban részesülők és a különböző szervi hipoperfúzió jeleit mutató betegek. A beválogatott személyek nem részesültek a vizsgálatot megelőzően vagy az alatt gépi lélegeztetésben, illetve szedatív hatású készítményeket nem alkalmaztunk.

A szepszis késői fázisában lévő betegek beválogatása és vizsgálata a súlyos szepszis diagnózisának felállítását követő első 24 órában minden esetben megtörtént. Az így beválogatásra került betegek esetén a súlyos szepszist az elfogadott nemzetközi ajánlás (Levy és mtsai, 2003) alapján úgy definiáltuk, hogy a beteg legalább egy szervrendszere a hipoperfúzió vagy működészavar jeleit mutatja. Mi azonban csak olyan betegeket vontunk be jelen vizsgálatunkba, akiknek legalább két, szepszissel összefüggő szervi érintettsége volt az agyi szervszövődmények számító SAE mellett. Tizennégy beteg a tizenhatból gépi lélegeztetett volt, azonban ezek mindegyike csak asszisztált módú lélegeztetést igényelt (szükség szerint continuous positive airway pressure - CPAP vagy bilevel positive airway pressure - BiPAP mód + 5-10 vízcm PEEP a megfelelő oxigenizáció biztosításához). A BiPAP lélegeztetés mellett a BiPAP frekvencia 4-6/perc értéken volt tartva a betegek saját légzési kezdeményezésének megtartása érdekében. Kontrollált lélegeztetési módot egyik beteg kapcsán sem alkalmaztunk. A beválogatott betegek transzkraniális Doppler vizsgálata során szedatív hatású készítményeket nem alkalmaztunk, illetve azt megelőzően leállítottuk. A neurológiai vizsgálatot és az acetazolamid tesztet úgy időzítettük, hogy az egybe essen a gépi lélegeztetett betegek rutin leszoktatási protokolljának részét képező szedáció felfüggesztésével.

Ideggyógyász szakorvos minden betegen részletes neurológiai vizsgálatot végzett a direkt központi idegrendszeri fertőzés (mint például agyhártyagyulladás, agyvelőgyulladás) kizárásának érdekében. A neurológiai vizsgálat előtt szedatív hatású készítményeket nem alkalmaztunk. A tudatzavar fokának megállapítására mindkét vizsgálatosorozat kapcsán két



pontrendszert alkalmaztunk: a Richmond Agitation - Sedation Skálát (RASS), illetve a Ramsay skálát (**3. és 4. számú táblázat**).

### **3.2 Kontroll csoport**

Transzkraniális Doppler UH vizsgálatot végeztünk (az első vizsgálsorozat kapcsán 20, illetve a második vizsgálsorozat során 16) kor és nem szempontjából hasonló személyen, akiknek nem volt szepszise, cukorbetegsége, magasvérnyomás-betegsége és nem volt szignifikáns agyérzsűkülete sem, mely állapotok befolyásolhatták volna a vazoreaktivitás tesztek eredményeit. Az így nyert adatok szolgáltak kontrollként a vizsgálatunkhoz.

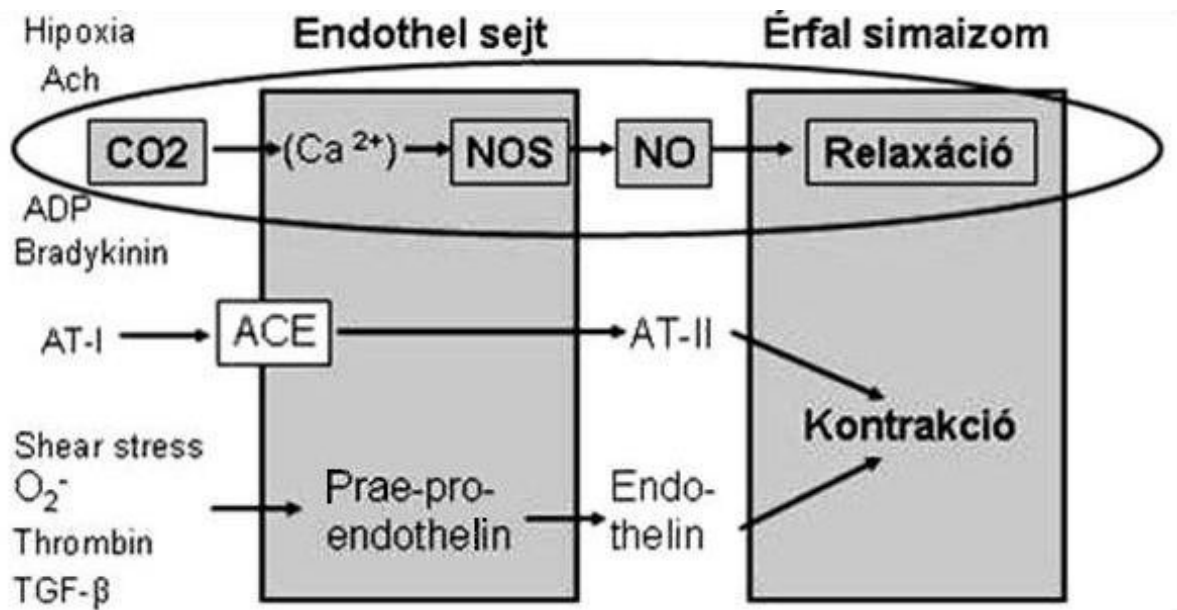
### **3.3 Transzkraniális Doppler-acetazolamid teszt**

#### **a) Acetazolamid**

Az acetazolamid (Diamox, Lederle Pharmaceuticals, Carolina, Puerto Rico, USA) a karboanhidráz enzim reverzibilis inhibitora, amely enzim az eritrociták felszínén található. Az enzim az alábbi reakciót katalizálja:



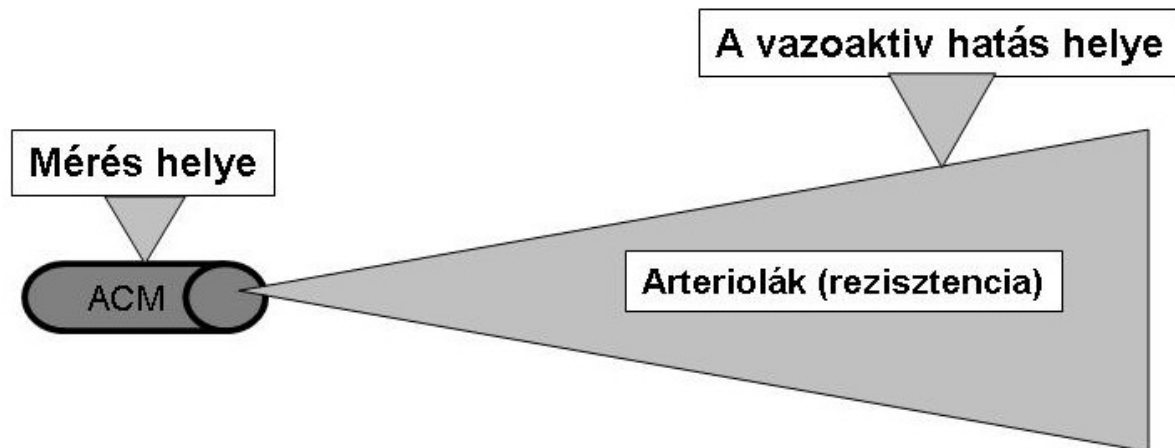
Az acetazolamid által gátolt széndioxid – szénsav átalakulás hatására enyhe mértékű, hozzávetőleg 20 percig tartó, átmeneti hiperkapnia jön létre, ami az agyi artériák vazodilatációjához vezet, minden bizonnyal a nitrogén-oxid-szintáz enzim indukciója által, mint ahogy azt a **3. számú ábrán** láthatjuk (Settakis és mtsai, 2003).



**3. számú ábra** Az acetazolamid indukált hiperkapnia hatása az agyi arteriolákon.

#### b) Transzkranialis Doppler ultrahangos mérések

A transzkranialis Doppler UH méréseket háton fekvő alanyokon, Rimed Digilite Transcranial Doppler (Rimed Ltd, Raanana, Izrael) ultrahang készülékkel végeztük. Az inszonációhoz 2 MHz-es szondát alkalmaztunk. A vizsgálat során a minta térfogatát, valamint a gain és a power beállításokat állandó értékeken tartottuk. Az inszonáció a temporális ablakon keresztül történt, a transzducereket LMY-2 típusú szondatartóval rögzítettük. A készülék az artéria cerebri médiáról a leg tisztábban kapható jelet 45-55 mm-es mélységben biztosította. Feljegyeztük a szisztolés, diasztolés és átlagos véráramlási sebesség értékeit. A pulzatilitási indexet a készülék kalkulálta. A nyugalmi véráramlás mérését követően 15 mg/ttkg acetazolamidot adtunk be intravénásan. A véráramlási sebesség értékeit a vazodilatátor készítmény beadását követő 20 percen folyamatosan rögzítettük. Az adatok feldolgozása és az eredmények csoportok közötti összehasonlítása során csak az 5-ik, 10-ik, 15-ik és 20-ik időpontban mért értékeket használtuk fel.



1. Arteriola-dilatáció → a rezisztencia csökken →  
A sebesség értéke a mérés helyén nő
2. Arteriola-konstriktió → a rezisztencia nő →  
A sebesség értéke a mérés helyén csökken

**4. számú ábra:** A transzkraniális Doppler UH-al végzett agyi vazomotor reaktivitás teszt elvi alapja és háttere sematikusán ábrázolva.

A cerebrovaszkuláris reaktivitást (CVR) az acetazolamid beadását követően az artéria cerebri média átlagos véráramlási sebességének százalékos emelkedéseként definiáltuk, a következő képlet segítségével:

$$CVR = (MCAV_{ACZ} - MCAV_{REST}) / MCAV_{REST}$$

ahol az  $MCAV_{ACZ}$  az artéria cerebri média átlag véráramlási sebessége 5, 10, 15, és 20 perccel az acetazolamid beadása után, az  $MCAV_{REST}$  pedig az artéria cerebri média átlag véráramlási sebessége nyugalomban.

Ezen kívül a vazodilatátor válasz maximális százalékos változását: a cerebrovaszkuláris rezerv kapacitást (CRC) is kiszámoltuk az alábbi formula alapján:

$$CRC=(MCAV_{ACZmax}-MCAV_{rest})/MCAV_{rest}$$

ahol az  $MCAV_{ACZmax}$  az artéria cerebri médiában, acetazolamid alkalmazása utáni 20 perc során mért legmagasabb átlag véráramlási sebesség.

Amint azt a **4. számú ábra** mutatja, a transzkraniális Doppler UH vizsgáló eljárás csak közepes átmérőjű agyi artériák (vizsgálatain során minden esetben artéria cerebri media) szintjén végezhető, az agyi arteriolák közvetlenül nem vizsgálhatóak. Viszont ha a vizsgálati pont után elhelyezkedő arteriolák dilatálnak, a megfelelő artériás terület cerebrovaszkuláris rezisztenciája (CVR) csökken és az artéria cerebri médiában az áramlási sebesség (CBFV) növekedését eredményezi. Tehát még ha az agyi arteriolák funkciója közvetlenül nem is tanulmányozható, de a közepes méretű artériákban mért áramlási sebesség értékek változásaiból közvetve következtethetünk a megfelelő érterület arterioláinak funkciójára.

### 3.4 Vérgáz analízis

A agyi vazomotor reaktivitás vizsgálat során vizsgálatba vont betegeknél vérgáz analízist végeztünk az acetazolamid hatására létrejövő átmeneti hiperkapnia követése céljából. A kontroll csoportnál csak a vizsgálat előtti állapot dokumentálása céljából vettünk vérmintát.

A szeptikus betegek kezelése során rutinszerűen alkalmazott artériás katétert használtuk a szükséges vérminta vételéhez a beválogatott betegek kapcsán. A transzkraniális Doppler ultrahangos méréssel párhuzamosan, tehát a vazodilatátor készítmény alkalmazása előtt közvetlenül, illetve azt követően a vizsgálat 5-ik, 10-ik, 15-ik és 20-ik percében vettünk artériás vérmintát vérgáz analízis céljából. A levett mintákat point-of-care készülék segítségével (GEM Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, USA) elemeztük és az így nyert eredményeket munkalapon dokumentáltuk

A kontroll személyektől csak a vizsgálat elején vettünk artériás vérmintát vérgáz analízis céljából, ugyanis az artériás katéter behelyezését, illetve a sorozatos mintavételt etikátlannak tartottuk.

### 3.5 Statisztikai analízis

Minden érték esetében átlagot és szórást (SD) számoltunk. Az adatok feldolgozása előtt megvizsgáltuk, hogy az adathalmaz normál eloszlású-e. A normál eloszlást mutató paramétereket független kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Ismételt mérések varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk az MCAV és a CVR acetazolamid adást követő értékeinek statisztikai elemzéséhez. Amikor szignifikáns különbséget tapasztaltunk, akkor a csoportok között Mann-Whitney U-próbát alkalmaztunk. A különbséget statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha a p-érték  $<0.05$  volt.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1 A szepszis korai fázisában lévő SAE betegek eredményei

Tizennégy SAE beteget és húsz kontroll személyt vizsgáltunk. A beválogatott egyének legfontosabb klinikai és laboratóriumi paramétereiket az **8. számú táblázatban** foglaltuk össze. A szeptikus betegek Ramsay skála megoszlása az alábbi módon alakult: Ramsay 1: 6 eset, Ramsay 3: 4 eset, Ramsay 4: 4 eset. Hat esetben RASS +1, a további nyolc esetben -1 RASS volt a betegek tudatzavarának besorolása. Így minden esetben vagy szepsziszhez társuló delíriumban vagy szomnolens állapotban voltak a betegek. A táblázatban feltüntetett adatokból látható, hogy a két csoport nyugalomban mért vérgáz és vérnyomás értékei nem különböztek. Az acetazolamid teszt során a szeptikus betegek pH-ja kis mértékben csökkent, míg a PaO<sub>2</sub> és PaCO<sub>2</sub> értékei kis mértékben növekedtek.

A *transzkraniális Doppler UH* vizsgálat eredményeit a **9. számú táblázatban** foglaltuk össze. Meg kell jegyezni, hogy a szepsziszhez társuló encefalopátiás betegek pulzatilitási index értékei már nyugalomban is magasabbak voltak, és ez a különbség nem változott az acetazolamid beadása után sem. Az áramlási sebesség abszolút értékei magasabbak voltak a kontroll csoportban a vazodilatátor gyógyszer adagolása után, mint a szeptikus betegek csoportjában.

A *cerebrovaszkuláris reaktivitás* (az artéria cerebri médiában különböző időpontokban mért átlagos véráramlási sebesség százalékos változása az acetazolamid alkalmazása után) eredményeit az **5. számú ábrán** tüntettük fel. Az ábrán látható, hogy a SAE betegek lassabban reagáltak a vazodilatátor stimulusra, mint a kontroll csoport.

A *cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás* (az acetazolamid alkalmazását követően az artéria cerebri médiában mért átlagos véráramlási sebesség maximális százalékos változása) eredményét a **6. számú ábrán** mutatjuk be. Ahogy az ábrán is látható, összehasonlítva a két csoport eredményét, azt találtuk, hogy a SAE betegekben az értágulat maximális mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt.

## 4.2 A szepszis késői fázisában lévő SAE betegek eredményei

Tizenhat súlyos szeptikus beteget, valamint 16 kontroll egyént vontunk be vizsgálatunkba. A súlyos szeptikus betegek legfontosabb klinikai és labor paramétereit az **10. számú táblázat** foglalja össze. A RASS pontszámok megoszlása a súlyos szeptikus csoportban a következőképpen alakult: RASS -1 = 5 esetben, RASS -2 = 7 esetben és RASS -3 = 4 esetben. Így a klinikai neurológiai vizsgálatoknak megfelelően 7 esetben szomnolens és 9 esetben szoporózus állapotban voltak a betegek. A **11. számú táblázatban** feltüntetett adatokból látható, hogy az acetazolamid teszt megkezdése előtt a súlyos szeptikus betegek szisztolés vérnyomás értékei némileg magasabbak, diasztolés értékei pedig alacsonyabbak voltak. Az artériás középnyomás viszont nem különbözött a csoportok között. A szeptikus és kontroll egyének vizsgálat előtti pH értékei között nem volt szignifikáns különbség. Ezzel ellentétben a PaCO<sub>2</sub> értékek alacsonyabbak, a PaO<sub>2</sub> értékek pedig magasabbak a szeptikus betegek esetén az acetazolamid alkalmazása előtt.

*A transzkraniális Doppler teszt eredményei:* A súlyos szeptikus és kontroll egyének eredményei kapcsán általánosságban elmondható, hogy az artéria cerebri médiában mért szisztolés, diasztolés és átlagos véráramlási sebesség értékek között nyugalomban, valamint az acetazolamid alkalmazása után nem volt különbség. Érdekes azonban megjegyezni, hogy a szeptikus betegek pulzatilitási index értékei már az acetazolamid stimulációt megelőzően is magasabbak voltak, és ezen különbség a vazodilatációs teszt 20 perce során mindvégig megfigyelhető volt, ahogyan azt a **12. számú táblázatban** is feltüntettük. Az eredményekből tisztán kitűnik, hogy az acetazolamid az agyi véráramlás (CBF) sebességének növekedéséhez és a pulzatilitási index csökkenéséhez vezetett mind a szeptikus, mind pedig az egészséges kontrollok esetén, jelezvén ezzel az agyi arteriolák vazodilatációját és a következményes CBF emelkedést.

*A cerebrovaszkuláris reaktivitás eredményeit* (az artéria cerebri médiában különböző időpontokban mért átlagos véráramlási sebesség százalékos változása az acetazolamid alkalmazása után) a szeptikus és kontroll csoportok esetén az **7. számú ábrán** tüntettük fel. Az MCAV százalékos változása az acetazolamid adása után hasonló volt a két csoportban az acetazolamid teszt első 15 percében, bár az egészségeseknél ez hamarabb csökkent.

A *cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás* (az acetazolamid alkalmazását követően az artéria cerebri médiában mért átlagos véráramlási sebesség maximális százalékos változása) hasonló volt a szeptikus és az egészséges egyénekből, jelezve, hogy a két csoport maximális vazodilatációs kapacitása hasonló (**8. számú ábra**).



	<b>Korai szepszis</b> (n=14)	<b>Kontroll</b> (n=20)	<b>p-érték</b>
<b>Szisztolés VNy (mmHg)</b>	117.9 ± 10.3	113.5 ± 8.7	0.20
<b>Diasztolés VNy (mmHg)</b>	69.7 ± 5.9	75.0 ± 5.4	0.01
<b>MAP (mmHg)</b>	84.7 ± 7.6	87.8 ± 5.3	0.21
<b>Artériás pH</b>			
0. perc	7.39 ± 0.04	7.40 ± 0.03	0.48
5. perc	7.38 ± 0.04	NA	-
10. perc	7.37 ± 0.03	NA	-
15. perc	7.37 ± 0.04	NA	-
20. perc	7.37 ± 0.04	NA	-
<b>PaCO<sub>2</sub></b>			
0. perc	36.8 ± 3.4	38.9 ± 1.96	0.11
5. perc	38.2 ± 3.5	NA	-
10. perc	41.0 ± 4.4	NA	-
15. perc	40.8 ± 3.9	NA	-
20. perc	41.3 ± 4.9	NA	-
<b>PaO<sub>2</sub></b>			
0. perc	87.0 ± 9.7	83.7 ± 3.46	0.07
5. perc	91.5 ± 11.2	NA	-
10. perc	91.5 ± 9.3	NA	-
15. perc	91.2 ± 8.9	NA	-
20. perc	90.0 ± 9.0	NA	-
<b>FVS szám</b>	15.1 ± 6.4	5.93 ± 1.84	< 0.001
<b>PCT</b>	8.89 ± 8.7	NA	-

**8. számú táblázat** A szepszis korai fázisában lévő szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegek és a kontroll egyének legfontosabb klinikai- és labor paraméterei a vizsgálat kapcsán.

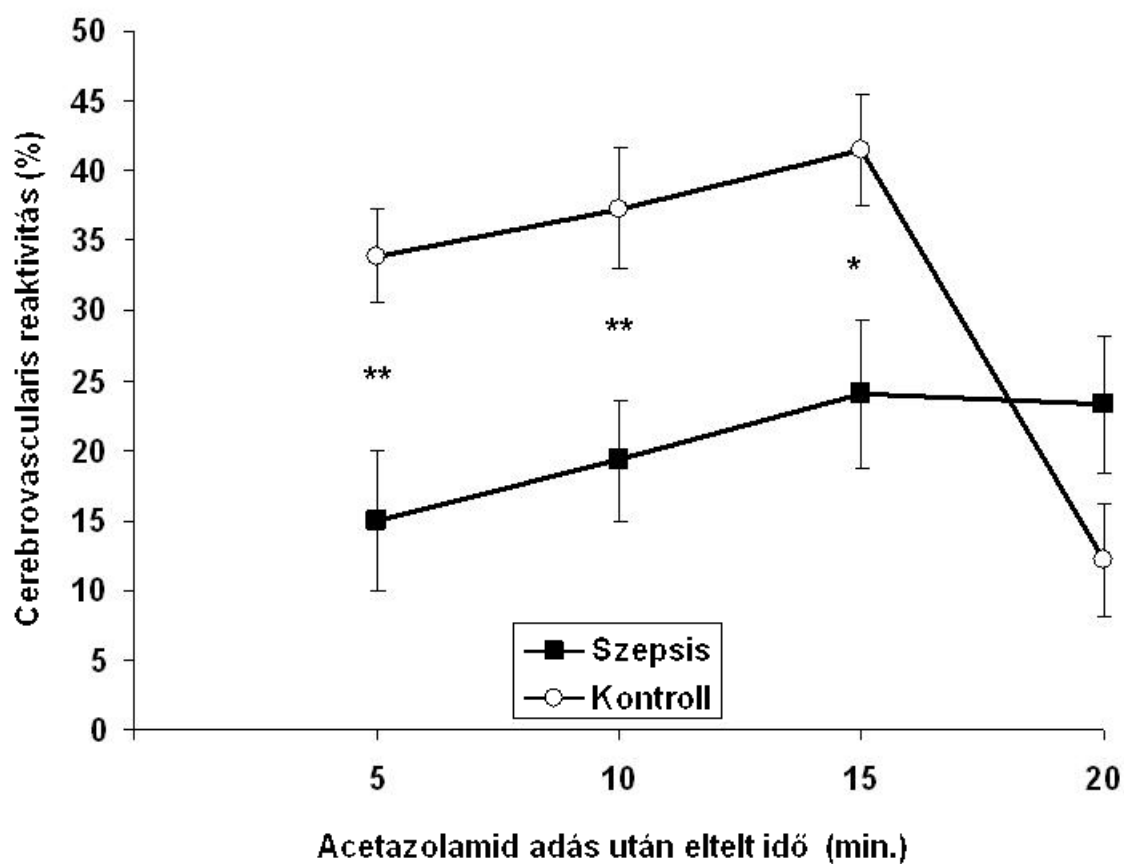
Átlagok és standard deviációk feltüntetve.

VNy vérnyomás; MAP artériás középnyomás; PaCO<sub>2</sub> artériás széndioxid parciális nyomás;

PaO<sub>2</sub> artériás oxigén parciális nyomás; NA nincs adat, FVS fehérvérsejt; PCT procalcitonin

Acetazolamid adása után eltelt idő	Korai szepszis (n=14)	Kontroll (n=20)	p-érték
<b>Szisztolés véráramlási sebesség</b>			
0. perc	85.4 ± 20.7	85.9 ± 13.7	0.94
5. perc	99.6 ± 31.6	114.1 ± 20.5	0.15
10. perc	96.5 ± 24.2	118.5 ± 19.5	< 0.05
15. perc	101.9 ± 27.1	124.4 ± 17.5	< 0.05
20. perc	102.0 ± 27.7	121.9 ± 17.4	< 0.05
<b>Diasztolés véráramlási sebesség</b>			
0. perc	32.5 ± 12.3	45.6 ± 8.8	< 0.01
5. perc	35.9 ± 12.5	61.9 ± 12.6	< 0.001
10. perc	40.1 ± 13.3	64.2 ± 13.9	< 0.001
15. perc	43.2 ± 17.4	64.4 ± 11.7	< 0.001
20. perc	40.0 ± 12.6	80.4 ± 14.3	< 0.001
<b>Átlagos véráramlási sebesség</b>			
0. perc	47.9 ± 14.5	58.2 ± 12.0	< 0.05
5. perc	55.4 ± 18.2	77.8 ± 17.1	< 0.01
10. perc	56.4 ± 16.0	79.3 ± 16.6	< 0.001
15. perc	59.4 ± 19.4	64.4 ± 11.7	< 0.01
20. perc	58.7 ± 17.5	80.4 ± 14.3	< 0.001
<b>Pulzatilitási index</b>			
0. perc	1.15 ± 0.35	0.85 ± 0.20	< 0.01
5. perc	1.21 ± 0.26	0.80 ± 0.16	< 0.001
10. perc	1.01 ± 0.32	0.70 ± 0.16	< 0.01
15. perc	0.98 ± 0.34	0.76 ± 0.15	< 0.05
20. perc	1.06 ± 0.24	0.74 ± 0.14	< 0.01

**9. számú táblázat** Szisztolés, diasztolés, átlagos véráramlási sebesség és pulzatilitási index értékek acetazolamid adása előtt és után kontroll egyéneknél és szepszis asszociált encefalopátiás betegeknél. Átlagok és standard deviációk feltüntetve.

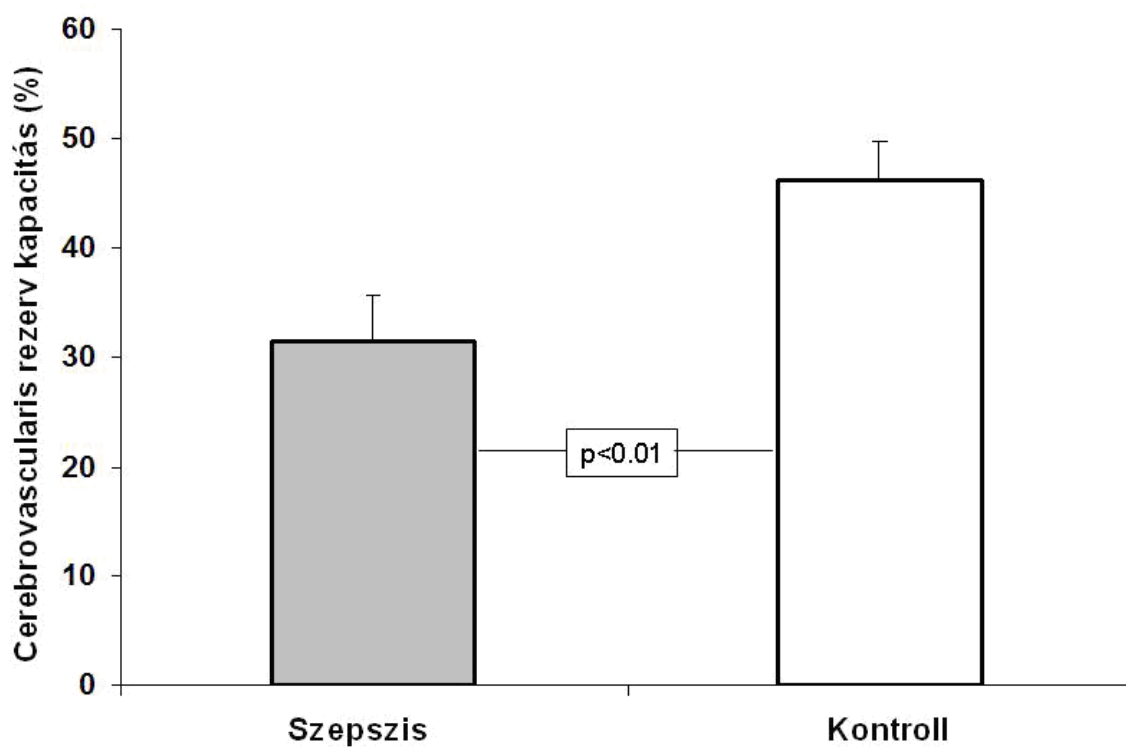


**5. számú ábra** Artéria cerebri media átlagos véráramlási sebesség növekedése százalékban kifejezve szepsziszhez társuló encefalopátiás betegeknél és a kontroll egyéneknél acetazolamid injekció beadása után 5, 10, 15, és 20 perccel.

Átlagok és standard deviációk jelölve.

\* p-érték <0,05

\*\* p-érték <0,01



**6. számú ábra** Artéria cerebri media 20 perc során mért legmagasabb átlagos véráramlási sebesség növekedése százalékban kifejezve acetazolamid injekció beadása után szepszishez asszociált encefalopátiás betegeknél és a kontroll egyéneknél. Átlag és standard deviációk jelölve.

<b>№.</b>	<b>kor</b>	<b>nem</b>	<b>PaO<sub>2</sub>/</b> <b>FiO<sub>2</sub></b>	<b>laktát</b> <b>(mmol/L)</b>	<b>hőm.</b> <b>(°C)</b>	<b>FVS</b> <b>(Giga/L)</b>	<b>CRP</b> <b>(mg/L)</b>	<b>PCT</b> <b>(µg/L)</b>	<b>kreat.</b> <b>(µmol/L)</b>	<b>bilirubin</b> <b>(µmol/L)</b>	<b>GPT</b> <b>(U/L)</b>	<b>γ-GT</b> <b>(U/L)</b>	<b>AF</b> <b>(U/L)</b>	<b>LDH</b> <b>(U/L)</b>	<b>SAPS</b> <b>II</b>
1.	86	N	162	0.7	37.2	16.4	228.2	73.5	167.0	20.6	12.0	76.0	287.0	452	57
2.	65	F	405	0.9	37.9	10.6	28.3	42.8	226.0	20.1	5.0	255.0	602.0	536	43
3.	77	N	387	1.1	37.5	18.0	199.6	124.2	53.0	8.6	42.0	399.0	277.0	677	46
4.	51	N	355	0.9	37	13.3	101.2	23.8	473.0	10.0	11.0	63.0	353.0	483	43
5.	78	F	217	1.4	37.7	15.0	306.5	2.5	99.0	32.0	82.0	154.0	408.0	547	44
6.	62	F	163	1.7	37.7	10.2	262.8	9.2	143.0	39.0	75.0	63.0	197.0	459	53
7.	88	F	437	0.8	38.6	4.2	173.7	11.7	80.0	11.0	32.0	48.0	178.0	410	57
8.	65	F	178	1.7	37.8	13.0	391.6	62.8	143.0	16.0	21.0	27.0	121.0	367	43
9.	86	N	265	0.9	38.1	3.4	245.5	13.3	106.0	43.3	68.0	151.0	492.0	388	55
10.	63	F	380	1.1	36.9	22.4	223.0	21.9	129.0	7.8	93.0	71.0	254.0	1018	62
11.	70	N	217	0.8	37.0	16.1	121.3	2.3	75.0	10.0	21.0	29.0	171.0	502	42
12.	79	N	215	3.7	37.1	15.9	338.2	6.38	134.0	15.6	13.0	45.0	285.0	499	44
13.	78	N	263	5.3	38	16.0	312.8	19.7	88.0	6.0	38.0	14.0	286.0	903	50
14.	79	F	202	3.4	38.9	18.8	196.8	89.5	224.0	24.0	12.0	84.0	136.0	354	49
15.	56	F	237	1.2	37.9	15.3	120.3	0.45	62.0	12.3	24.0	26.0	90.0	308	28
16.	37	F	220	1.5	37.9	34.1	175.5	16.5	709.0	12.3	34.0	81.0	118.0	438	47
<b>Átlag</b> <b>(SD)</b>	70 (±14)		269.2 (±92)	1.7 (±1.3)	37.7 (±0.6)	15.2 (±7.1)	214.1 (±95.6)	32.5 (±36.4)	181.9 (±173)	18.0 (±11.3)	36.4 (±28.1)	99.1 (±100.1)	265.9 (±142.7)	521 (±194)	47.7 (±8.1)

**10. számú táblázat** A súlyos szeptikus betegek legfontosabb klinikai és labor paramétereit.

*№.* sorszám; *F* férfi; *N* nő; *PaO<sub>2</sub>* artériás oxigén parciális nyomás; *FiO<sub>2</sub>* belégzési oxigén frakció; *hőm.* hőmérséklet; *FVS* fehér vérsajt szám; *CRP* c-reaktív protein; *PCT* procalcitonin; *Kreat.* kreatinin; *U* unit; *GPT* glutamát-piruvát transzamináz; *γ-GT* γ-glutamiltranszferáz; *AF* alkalikus foszfatáz; *LDH* laktát dehidrogenáz; *SAPS II* Simplified Acute Physiology Score II; *SD* standard deviáció;

	<b>Súlyos szepszis (n=16)</b>	<b>Kontroll (n=16)</b>	<b>p-érték</b>
<b>Szisztolés VNy (mmHg)</b>	134.0 ± 21,3	113.7 ± 9.6	0.004
<b>Diasztolés VNy (mmHg)</b>	58.5 ± 8.0	75.0 ± 5.5	< 0.001
<b>MAP (mmHg)</b>	83.6 ± 10.8	87.9 ± 5.5	0.19
<b>Artériás pH</b>			
0. perc	7.42 ± 0.06	7.41 ± 0.03	0.96
5. perc	7.39 ± 0.07	NA	-
10. perc	7.37 ± 0.07	NA	-
15. perc	7.36 ± 0.07	NA	-
20. perc	7.36 ± 0.07	NA	-
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
0. perc	35.1 ± 4.7	39.0 ± 2.14	0.005
5. perc	36.5 ± 4.5	NA	-
10. perc	40.5 ± 6.5	NA	-
15. perc	41.3 ± 6.3	NA	-
20. perc	41.2 ± 5.9	NA	-
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			
0. perc	122.1 ± 45.9	83.8 ± 3.55	0.004
5. perc	134.9 ± 45.2	NA	-
10. perc	136.8 ± 51.0	NA	-
15. perc	138.2 ± 48.3	NA	-
20. perc	134.5 ± 46.1	NA	-

**11. számú táblázat** A súlyos szepszisű betegek és a kontroll egyének vérnyomás és vérgáz paramétereinek az acetazolamid alkalmazása előtt és alatt.

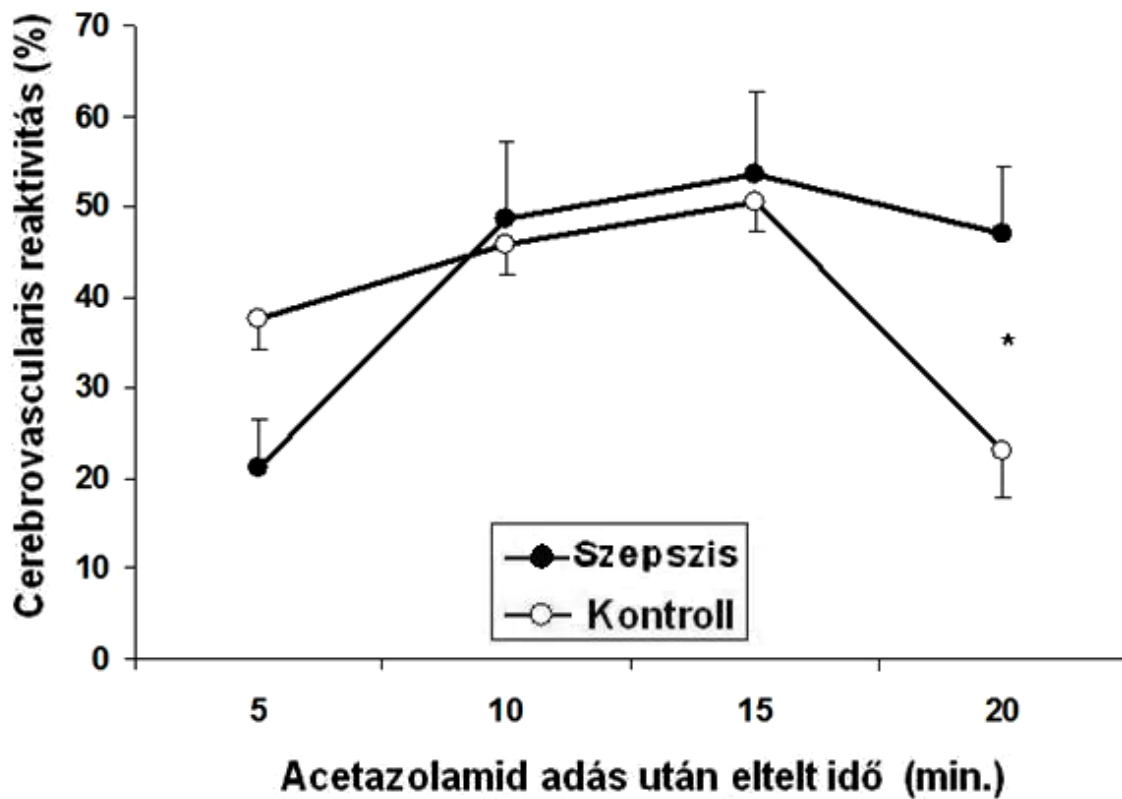
Átlagok és standard deviációk feltüntetve.

VNy vérnyomás; MAP artériás közepnyomás; PaCO<sub>2</sub> artériás széndioxid parciális nyomás; PaO<sub>2</sub> artériás oxigén parciális nyomás; NA nincs adat

Acetazolamid adása után eltelt idő	Súlyos szepszis (n=16)	Kontroll (n=16)	p-érték
<b>Szisztolés véráramlási sebesség (cm/s)</b>			
0. perc	94.0 ± 42.2	85.4 ± 13.7	0.44
5. perc	109.1 ± 37.8	113.6 ± 21.2	0.68
10. perc	128.8 ± 49.3	120.6 ± 19.7	0.56
15. perc	129.4 ± 45.6	125.4 ± 16.4	0.74
20. perc	122.3 ± 36.6	123.5 ± 17.2	0.91
<b>Diasztolés véráramlási sebesség (cm/s)</b>			
0. perc	34.8 ± 23.4	45.2 ± 8.2	0.11
5. perc	42.1 ± 17.7	62.1 ± 13.2	0.001
10. perc	53.6 ± 27.9	66.7 ± 13.7	0,10
15. perc	54.6 ± 25.9	65.0 ± 11.3	0.16
20. perc	53.0 ± 21.3	67.2 ± 14.1	0.03
<b>Átlagos véráramlási sebesség (cm/s)</b>			
0. perc	52.9 ± 29.4	56.6 ± 10.7	0.64
5. perc	61.7 ± 23.1	78.1 ± 17.2	0.03
10. perc	77.1 ± 35.3	82.2 ± 15.4	0.60
15. perc	78.3 ± 32.6	84.3 ± 12.7	0.54
20. perc	74.4 ± 26.1	83.2 ± 12.3	0.23
<b>Pulzatilitási index</b>			
0. perc	1.16 ± 0.24	0.84 ± 0.21	< 0.001
5. perc	1.10 ± 0.25	0.79 ± 0.17	< 0.001
10. perc	1.00 ± 0.23	0.67 ± 0.14	< 0.001
15. perc	0.98 ± 0.24	0.77 ± 0.16	< 0.01
20. perc	0.97 ± 0.29	0.71 ± 0.14	< 0.01

**12. számú táblázat** Szisztolés, diasztolés, átlagos véráramlási sebesség és pulzatilitási index értékek acetazolamid alkalmazása előtt és alatt kontroll egyéneknél és súlyos szepsztikus betegeknél.

Átlagok és standard deviációk feltüntetve.

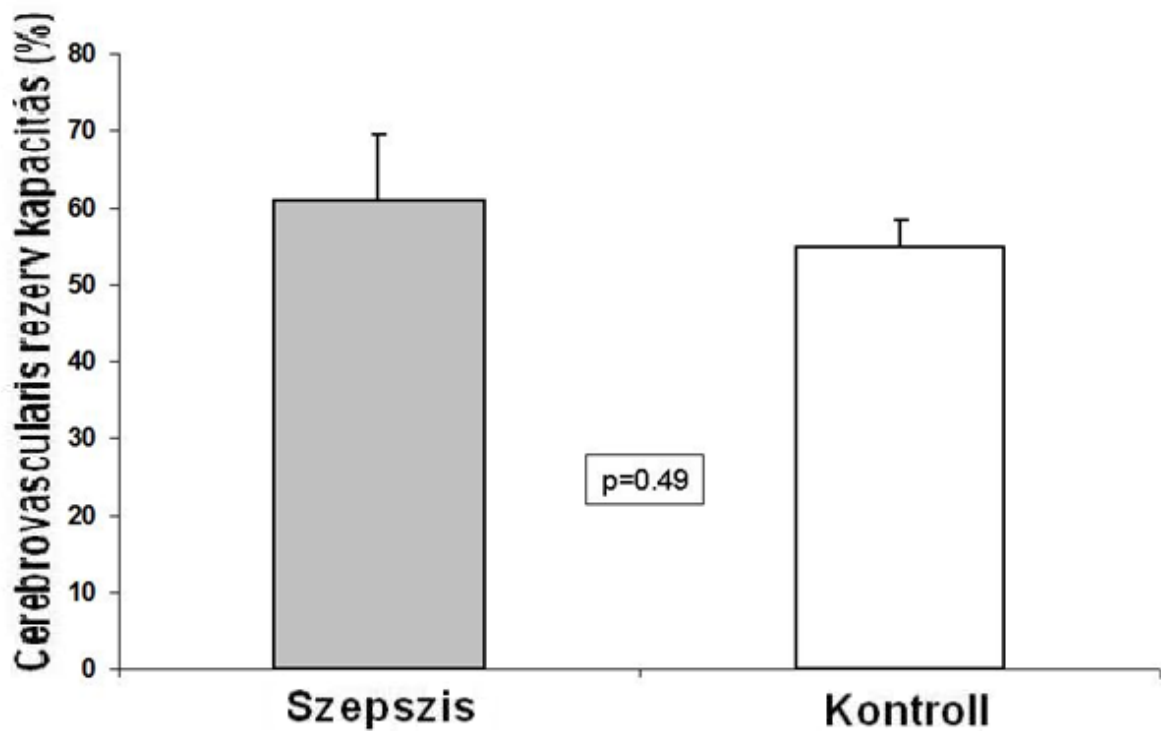


**7. számú ábra** Artéria cerebri mediában mért átlagos véráramlási sebesség százalékos változása súlyos szeptikus betegeknél és a kontroll egyéneknél acetazolamid injekció alkalmazása után 5, 10, 15, és 20 perccel.

Átlagok és standard deviációk jelölve.

\* p-érték <0,05





**8. számú ábra** Az artéria cerebri médiában mért átlagos véráramlási sebesség maximális százalékos változása a súlyos szeptikus betegekben és a kontrollokban acetazolamid alkalmazását követően. Átlagok és standard deviációk jelölve.

## 5. MEGBESZÉLÉS

A 21. század elején is kihívásokkal teli a szisztémás szepszis és szövődményeinek kezelése a kritikus állapotú betegek ellátói számára. A szepszis szindróma klinikai tünetei igen változatosak lehetnek, ami a máig kutatások tárgyát képező és teljes mértékben még most sem tisztázott multifaktoriális kórélettani folyamatoknak köszönhető. Így mind a szeptikus -, mind a súlyos szeptikus -, majd a szeptikus sokkos - betegek sikeres kezelése a kor elvárásainak megfelelően csak multidiszciplináris (pl. sebész-, infektológus-, radiológus-, nefrológus-, neurológus-, belgyógyász-, tüdőgyógyász- és intenzív terápia- szakorvosi) team munka eredménye lehet. A változatos klinikai megjelenési formák egyike és bizonyosan alulértékelt tünete a tudatzavar. Tovább nehezíti az ellátást végző személyzet dolgát, hogy a tudatzavar gyakran megelőzi a szindróma egyéb klinikai tüneteit. Bár a tudatzavar megjelenési formája (pl. szomnolencia, szopor, kóma) igen változatos lehet és háttérben számos klinikai állapot állhat, mégis fontos hangsúlyozni, hogy a differenciál diagnosztikának része kell, hogy legyen a kezdődő szepszis lehetőségének számba vétele. Az mára már világossá vált, hogy az agy igen érzékeny a szisztémás szepszis hatásaira és a vér-agy gát nem jelent elégséges védelmet az agy számára. Az is bizonyított továbbá hogy, ha a szepsziszhez tudatzavar is társul, a mortalitás szignifikánsan rosszabb. Ez esetben a tudatzavar tulajdonképpen a szepszis szindróma részeként jelentkező korai szervszövődmény tüneteként fogható fel, ahol a szerv az agy, és a szervelégtelenség megnyilvánulási formája a tudatzavar. A szepsziszhez társuló enkefalopátia, mint fogalom azért került ilyen formában megalkotásra 2003-ban John X. Wilson és G. Bryan Young kanadai neurológusok által, hogy a diffúz agyi működészavarral járó egyéb állapotoktól (pl. hepatikus-, metabolikus- vagy Wernicke-enkefalopátia) és különösen a közvetlen agyi infekciótól (úm. szeptikus enkefalopátia) megkülönböztetést nyerjen és felhívja a szakemberek figyelmét, hogy bár a vezető klinikai tünet ez esetben is a tudatzavar, de a háttérben meghúzódó patomechanizmus egészen eltérő. A szepsziszhez társuló enkefalopátia kórélettani háttérének tisztázása napjainkban is zajlik, ugyanis bizonyosan multifaktoriális meghatározott állapot. A szepsziszhez társuló enkefalopátia feltételezett kórélettani háttérének egyike a megváltozott agyi érfunkció (lásd 1. számú ábra). Vizsgálatunk során ezen feltételezett megváltozott agyi érfunkciót kívántuk vizsgálni a szeptikus betegek kapcsán.

Az agyi érfunkció jelentőségét az adja, hogy meghatározó szerepet tölt be az agyi keringés lokális és globális szabályozásában. A korábbi klinikai vizsgálatokból valamint az állatkísérletekből egyértelműen látszik, hogy az agyi keringés regulációjában a  $<150 \mu\text{m}$  átmérőjű agyi arteriolák megfelelő endothel és simaizom funkciója játszik főszerepet. E szabályozó folyamatokat 2 fő tényező triggereli: a változó vérnyomás és a vér változó összetétele. Az előbbi folyamatot autoregulációnak, az utóbbit metabolikus regulációnak nevezzük. E folyamatok párhuzamosan és azonos szinten történnek. Az agyi autoreguláció legfontosabb funkciója az, hogy a szisztémás vérnyomás változásai során állandó agyi véráramlást biztosítson. A metabolikus reguláció funkciója az agy metabolikus igényeihez igazodó lokális keringés biztosítása. Így tehát az agyi autoregulációs és metabolikus tesztek célja az, hogy megvizsgáljuk, hogy az agyi keringés képes-e alkalmazkodni: a) a hirtelen és kritikus mértékű vérnyomásváltozáshoz (autoreguláció) illetve b) a metabolikus igényekhez (metabolikus reguláció). Bármelyik tesztet is választjuk képet kapunk az agyi arteriolák funkciójának állapotáról.

Az agyi metabolikus reguláció triggerelésére a szakirodalomban számos kidolgozott módszert találunk, ilyen például a légzésvisszatartási teszt vagy az acetazolamid intravénás alkalmazását követő vérátáramlás változások tanulmányozása is.

A trigger hatására megváltozott agyi vérátáramlás detektálására is számos példát találunk a szakirodalomban. A CBF-t objektíven mérni képes módszerek többsége azonban a kritikus állapotú betegek ágya mellett nem elérhető, ráadásul igen költségesek. Az agyi arteriolák funkciójáról azonban nem a CBF, hanem a trigger hatására létrejövő CBF változás ( $\Delta\text{CBF}$ ) hordoz információt. A CBF változásának mértéke egyenesen arányos az agyi véráramlás sebességének (cerebral blood flow velocity – CBFV) változásával, ha a mérési pont és az ér átmérője nem változik.

A CBFV mérésére validált, elérhető és betegágy mellé transzportálható módszer a standardizált körülmények között végzett transzkranialis Doppler (trancranialis Doppler - TCD) UH-os mérés. Mi ezt a módszert alkalmaztuk az agyi arteriolák válaszkészségének vizsgálatához.

A trigger hatására létrejövő agyi keringés változás mérésére választott TCD UH-os módszer esetén az agyi arteriolák válaszkészségének számszerű jellemzésére alapvetően két

származtatott paramétert alkalmaznak: a maximális vazodilatációs kapacitást (cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás - CRC) és a reakció időbeni lefolyását, azaz a különböző időpontokban mért százalékos vérátáramlás változást (cerebrovaszkuláris reaktivitás - CVR) (Settakis és mtsai, 2003).

Vizsgálatsorozataink kapcsán mi az agyi arteriolák funkciójának vizsgálatára intravénás acetazolamidot használtunk a keringést moduláló trigger gyanánt.

Eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy a szepszis korai fázisában lévő, SAE-ban szenvedő betegekben az agyi arteriolák lassabban és kisebb mértékben reagáltak a vazodilatátor stimulusra. Tehát az agyi arteriolák válaszkészsége csökkent, más szóval károsodott volt. Tekintettel arra, hogy a súlyos szepszishoz társuló sokkos állapot és a hirtelen agyi perfúziós nyomás csökkenés heves autoregulációs választ vált ki, a már eleve csökkent vazodilatációs kapacitás limitálja az agyi arteriolák autoregulációs válaszkészségét. Könnyű belátni, hogy a szepszis késői fázisában a hemodinamikai zavarok jelentkezése idején az eleve károsodott arteriola funkció miatt az agyi autoreguláció védőmechanizmusai vulnerábilisabbak lehetnek. Mindezek alapján indokoltnak tartottuk vizsgálataink folytatását a szepszis késői fázisában lévő SAE betegek kapcsán. Azt találtuk, hogy az acetazolamid hatására a súlyos szeptikus betegek agyi érhálózatának válaszkészsége az egészségesekéhez hasonló. E két acetazolamid teszt eredményét logikai sorrendbe téve azt mondhatjuk, hogy az agyi vazoreaktivitás a szeptikus folyamat korai fázisában károsodott, míg súlyos szepszisben megtartott lehet.

Ez az eredmény összhangban lehet a szepszis azon kóréletteni koncepciójával, miszerint korai fázisában a folyamat dominánsan perfúzió mediált (Rivers és mtsai, 2001), míg a késői fázisban a mitokondriális diszfunkció és az energetikai zavar a meghatározó (Singer és mtsai, 2004; Trzeciak és mtsai, 2007; Balestra és mtsai, 2009).

Bebizonyosodott, hogy heterogén mikrocirkulációs zavarok a <150  $\mu\text{m}$  átmérőjű erek szintjében már a szeptikus folyamatok kezdetekor megjelennek (Sharshar és mtsai, 2010). Két fő folyamat felelős ezen heterogén perifériás keringésért:

a.) a leukociták, vörösvértestek, fibrin rögök, valamint endotélsejt duzzadás következtében kialakuló kapilláris ér elzáródás,

b.) a másik pedig a kapilláris szivárgás (perivaszkuláris ödéma).

E folyamatok kombinációjának következtében romlik az agyi perfúzió (Balestra és mtsai, 2009). A szeptikus folyamatra jellemző hipotenzió és vazodilatáció hatására következményesen az agyi arteriolák endothel sejtjeiben található nitrogén-oxid-szintetáz (NOS) enzim fokozza az NO termelődést (Balestra és mtsai, 2009). Így a szeptikus folyamat e korai, perfúzió mediált fázisában lokális endoteliális NO túltermelődése alakul ki. Meg kell jegyezni, hogy az előbbi megfigyelés szerint az agyi értágító stimulusok (úm. hipotenzió, emelkedett PaCO<sub>2</sub>) az endoteliális NOS enzim aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat, és ezáltal eredményezik az NO termelődést, illetve következményesen az agyi arteriolák kitágulását (Szabó, 1996; Settakis és mtsai, 2003). Aamand és munkatársai az acetazolamid NOS-ra kifejtett hasonló hatását már korábban kimutatták (Aamand és mtsai, 2009). Elképzelhető, hogy ha a szepszis korai fázisában a helyi endotheliális NO túltermelődés hatására létrejövő vazodilatáció megelőzi a vazoreaktivitási tesztet, akkor a külső értágító stimulusok nem képesek olyan mértékben fokozni az agyi véráramlást, mint ami egy egészséges agyi keringés esetében megfigyelhető lenne.

A szepszis késői fázisában azonban, a lokális NO túltermelődés mellett az ischémia és reperfüzió hatására emelkedhet a reaktív oxigén-fajták (reactive oxygen species – ROS) keletkezése, mint például a peroxinitrit, melynek hatására a sejten belüli membrán károsító folyamatok válnak dominánsá. Ezen folyamat részeként a mitokondriális membrán struktúrák is károsodnak (Burkhart és mtsai, 2010). Így a szepszis ezen késői fázisában a sejtek mitokondriális légzésének gátlása lesz a meghatározó (**2. számú ábra**), aminek következtében egy hibernáció-szerű állapot alakul ki, illetve fokozódnak az apoptotikus és nekrotikus folyamatok. Az áramlás-metabolizmus kuplung koncepciója alapján pedig az agyi véráramlás az agyszövet metabolikus szükségletéhez igazodik (Murkin, 2007). Így, ha az agyszövet metabolizmusa csökken, a csökkent mitokondriális légzés következtében, az agyi perfúzió is csökken (Semmler és mtsai, 2008). Ebben az esetben azonban az agyi arteriolák reaktivitása (pl. az értágító stimulus hatására az agyi véráramlás százalékos növekedése) normális lehet.

Eredményeinket kritikusan értékelve meg kell jegyezzük még, hogy a szeptikus betegek szisztolés vérnyomása magasabb, diasztolés vérnyomása pedig alacsonyabb, míg artériás középnyomása pedig hasonló volt a kontroll személyekéhez. A különbséget az magyarázza, hogy a szeptikus csoport minden súlyos állapotú betegének artériás vérnyomását noradrenalinral normalizáltuk. Ennek ellenére a diasztolés vérnyomás alacsonyan maradt, jelezve a kapacitás erek perifériás vazodilatációját. Úgy véljük, hogy ez nem befolyásolta eredményeinket, hiszen az agyi perfúziós nyomás az artériás középnyomással arányos, ez utóbbi pedig szeptikus és nem szeptikus egyének esetében is hasonló volt. Az eredményeinket befolyásoló másik tényező az a szeptikus betegek egészségesekhez viszonyított alacsonyabb PaCO<sub>2</sub> értéke lehetett. A magyarázathoz meg kell említsük, hogy a 16 betegből 14 gépi lélegeztetésben részesült. Vizsgálatunk kapcsán azonban további PaCO<sub>2</sub> emelkedést indukáltunk a karboanhidráz enzim gátló acetazolamid alkalmazásával és az értágító stimulust követően az agyi véráramlás százalékos emelkedését vettük figyelembe. Így ezen vizsgálatok során a kiindulási értékeket hasonlítottuk össze a stressz-teszt eredményeivel, fejeztük ki a különbséget százalékos értékben, majd egyeztettük a nyugalmi értékekkel. Azért döntöttünk úgy, hogy ezt a módszert használjuk eredményeink kiértékeléséhez, mert korábbi, a transzkraniális Dopplert az agyi véráramlás mérésével összehasonlító vizsgálatok azt igazolták, hogy nem a véráramlás sebességének abszolút értéke, hanem sokkal inkább annak az acetazolamid tesztet követő százalékos változása tükrözi az agyi véráramlás változását a vazoreaktivitás tesztek során (Dahl és mtsai, 1995; Schreiber és mtsai, 2000). Ahogy az a **11. és 12. számú táblázatból** látszik, mind a széndioxid, mind pedig a pulzatilitási index csökkent a súlyos szeptikus csoportban az acetazolamid alkalmazása után, jelezve, hogy a készítmény további PaCO<sub>2</sub> emelkedést és következményes agyi értágulatot eredményezett.

## **5.1 Új megállapítások**

- 1.** A szeptikus kezdeti szakaszában a hemodinamikai elégtelenség hiánya esetén, illetve a hemodinamikai támogatás igénye nélküli állapotban, az agyi rezisztencia arteriolák dilatációs képessége csökkent.
- 2.** A szeptikus folyamat későbbi progressziója során az agyi erek vazoreaktivitásának normalizálódása következik be.

**3.** Vizsgálatunk alátámasztja azon korábbi kísérletes eredményeken alapuló hipotézist, miszerint a szepszis korai fázisában a perfúzió mediálta változások zajlanak, míg súlyosabb állapotokban az energetikai zavar mediálta változások fordulnak elő és mindezek valószínűleg az agyra is érvényesek.

A téma időszerűsége és az irodalomban tapasztalható ellentmondások miatt fontosnak tartjuk további, nagyobb esetszámú vizsgálatok végzését az itt bemutatott koncepció igazolására vagy elvetésére. Mindenesetre e vizsgálatok hozzájárulnak a szepsziszhez társuló encefalopátia patomechanizmusának pontosabb megismeréséhez, ami elengedhetetlen a későbbi terápiás lehetőségek kutatásához.

## 6. Összefoglalás

Korábbi klinikai megfigyelések azt mutatják, hogy szepszisben az agy az elsőként érintett szerv, megelőzve ezzel egyéb szervek klinikai tüneteinek megjelenését. A szepsziszhez társuló enkefalopátia (sepsis associated encephalopathy - SAE) kórélettana nem teljesen ismert, de az egyik feltételezhető mechanizmus az agyi kapilláris erek megváltozott funkciója lehet. Jelen tanulmányunk azt kutatja, hogy: Hogyan változik az agyi vazoreaktivitás a szepszis különböző súlyossági formáiban?

Az első vizsgálat sorozat kapcsán vizsgált betegek teljes mértékben megfeleltek a szepszis kritériumainak és valamilyen súlyosságú tudatzavar jeleit mutatták. A második vizsgálat sorozat kapcsán bevonásra került betegek is teljes mértékben megfeleltek a szepszis kritériumainak, de legalább két egyéb szerv érintettségük is volt. Kontroll csoportként az agyi vazoreaktivitást befolyásoló korábbi betegségtől mentes, nem szepikus, önkéntes felnőttek adatai szolgáltak. Transzkraniális Dopplerrel a vér áramlási sebességét mértük nyugalomban, illetve 5, 10, 15 és 20 perccel a 15mg/ttkg-os dózisú acetazolamid beadása után. Az agyi véráramlási sebességének acetazolamidra adott változásának időbeli lefolyását (cerebrovaszkuláris reaktivitás CVR), illetve a reakció maximális mértékét (cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás CRC) hasonlítottuk össze a két csoport között mindkét esetben.

A kontroll egyének vazodilatátor alkalmazása utáni véráramlási sebesség abszolút értékei magasabbak voltak, mint a SAE betegeké. A második vizsgálat sorozat kapcsán azt tapasztaltuk, hogy a kontroll csoport és a súlyos szepikus csoport betegeiben a vazodilatátor alkalmazása után, a véráramlási sebesség abszolút értékei nem különböztek. A vazomotor teszt során - acetazolamid hatására - az agyi arteriolák maximális vazodilatációs képességét vizsgálva az első vizsgálat sorozat kapcsán azt találtuk, hogy a SAE betegek kisebb mértékben reagáltak a stimulusra, mint a kontroll csoport egyénei (CRC kontroll:  $46.2 \pm 15.9\%$ , CRC SAE:  $31.5 \pm 15.8\%$ ,  $p < 0.01$ ), míg a második vizsgálat sorozat kapcsán azt tapasztaltuk, hogy nincs különbség a súlyos szepikus betegek és az egészséges egyének vazodilatációs képessége között (CRC kontroll csoport:  $54.8 \pm 11.1\%$ , CRC súlyos szepikus:  $61.1 \pm 34.4\%$   $p = 0.49$ ).

Arra a következtetésre jutottunk, hogy SAE-ban az agyi erek reaktivitása károsodott, míg a súlyos szepszisben nem. Eredményeink azt jelzik, hogy az agyi vazoreaktivitás a szepikus folyamat különböző súlyossági fokozataiban különböző mértékben lehet érintett.



## Summary

Previous clinical observations have shown that the brain is often the first organ affected by sepsis, preceding the clinical symptoms of other organ manifestations. The pathophysiology of sepsis-associated encephalopathy (SAE) is not entirely clear, but one of the possible underlying mechanisms is the alteration of the cerebral microvascular function. The aim of the present work was to test whether: 1) cerebral vasomotor reactivity is impaired in patients with SAE; 2) cerebral vasomotor reactivity is impaired in patients suffering from severe sepsis.

In the first scenario patients (n=14) fulfilling the criteria of clinical sepsis and showing disturbance of consciousness of any severity were included. In the second scenario patients (n=16) also fulfilling the criteria of clinical sepsis, but showing at least two organ manifestations were included. Non-septic persons without previous diseases affecting cerebral vasoreactivity served as controls in both scenario (n=20; n=16). Transcranial Doppler blood flow velocities were measured at rest and 5, 10, 15 and 20 minutes after intravenous administration of 15mg/kgBW acetazolamide. The time course of the drug effect on cerebral blood flow velocity (cerebrovascular reactivity, CVR) and the maximal vasodilatory effect of acetazolamide (cerebrovascular reserve capacity, CRC) were compared among the groups both cases.

Absolute blood flow velocities after administration of the vasodilator drug were higher among control subjects than in SAE, however in case of second scenario the absolute blood flow velocities did not differ between control and severe septic patients. When assessing the maximal vasodilatory ability of the cerebral arterioles to acetazolamide during vasomotor testing, in the first scenario we found that patients with SAE reacted lesser extent to the drug than control subjects, but in second scenario the severe septic patients reacted to a similar extent than the controls (1. CRC controls: 46.2±15.9%, CRC SAE: 31.5±15.8%, p<0.01; 2. CRC controls: 54.8±11.1%, CRC severe septic: 61.1±34.4%, p=0.49).

We conclude that cerebrovascular reactivity is impaired in SAE, but is not impaired in patients with severe sepsis. Our results indicate that cerebral vasoreactivity may be differently involved at different severity stages of the septic process.

## 7. Irodalomjegyzék

### 7.1 Hivatkozások

**Aamand** R, Dalsgaard T, Jensen FB, Simonsen U, Roepstorff A, Fago A, . Generation of nitric oxide from nitrite by carbonic anhydrase: a possible link between metabolic activity and vasodilation. . Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009; 297:H2068-H74.

**Balestra** GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. . Curr Opin Anaesthesiol 2009; 22:184-90.

**Basler** T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. Intensive Care Med és mtsai 2002; 28: 293-298

**Bleck** TP, Smith MC, Pierre-Louise SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurological complications of critical medical illnesses. Crit Care Med 1993; 21: 98-103

**Bolton** CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. Ann Neurol 1993; 33: 94-100

**Bowie** RA, O'Connor PJ, Mahajan RP. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in sepsis syndrome. Anaesthesia 2003; 58:261-5.

**Bowton** DL, Bertels NH, Prough DS, Stump DA. Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. . Crit Care Med 1989; 17:399-403.

**Burkhart** CS, Siegemund M, Steiner LA. Cerebral perfusion in sepsis. Crit Care 2010; 14: 215.

**Clawson** CC, Hartmann JF, Vernier RL. Electron microscopy of the effect of gram-negative endotoxin on the blood-brain barrier. J Comp Neurol 1966; 127: 183-198

**Committee:** TASCC. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovation therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.

**Consales G, De Gaudio R.** Sepsis associated encephalopathy. . *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:39-52.

**Csépány T, Valikovics A, Fülesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L.** Cerebral systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1994; 343: :1512.

**Dahl A, Russell D, Rootwelt K, Nyberg-Hansen R, Kerty E.** Cerebral vasoreactivity assessed with transcranial Doppler and regional cerebral blood flow measurements. Dose, serum concentration, and time course of the response to acetazolamide. . *Stroke* 1995; 26:2302-6.

**Davies DC.** Blood-brain barrier breakdown in septic encephalopathy and brain tumors. *J Anat* 2002; 200: 639-646

**du Moulin GC, Paterson D, Hedley-White J, Broitman SA.** E. coli peritonitis and bacteremia cause increased blood-brain barrier permeability. *Brain Res* 1995; 340: 261-268

**Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D.** Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med* 2007; 33:941-950.

**Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL.** The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 14: 470-473

**Ficzere A, Valikovics A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L.** Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:383-389.

**Freund HR, Muggia-Sullam M, Peiser J, Melamed E.** Brain neurotransmitter profile is deranged during sepsis and septic encephalopathy in the rat. *J Surg Res* 1985; 38: 267-271

**Freund HR, Ryan JA, Fischer JE.** Amino acid derangements in patients with sepsis: treatment with branched chain amino acid rich infusions. *Ann Surg* 1978; 188: 423-430

**Fülesdi B**, Limburg M, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. . J Diabetes Complications 1999; 13:191-199.

**Fülesdi B**, Limburg M, Bereczki D, et al. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes. . Diabetes 1997; 46:1840-1845.

**Grinnell Bw**, Joyce D. Recombinant human activated protein C: a system modulator of vascular function for treatment of severe sepsis. Crit Care Med 2001; 29: S53-S60

**Iacobone E**, Bailly-Salin J, Polito A, Friedman D, Stevens RD, Sharshar T. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. Crit Care Med 2009; 37(10 Suppl):S331-6.

**Jackson AC**, Gilbert JJ, Young GB, Bolton CF. The encephalopathy of sepsis. Can J Neurol Sci 1985; 12: 303-307

**Jeppsson B**, Freund HR, Gimmon Z, James JH, von Meyenfeldt MF, Fischer JE. Blood-brain barrier derangement in sepsis: cause of septic encephalopathy? Am J Surg 1981; 141: 136-142

**Levy MM**, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250-6.

**MacKenzie ET**, McCulloch J, O'Keane M, Pickard JD, Harper AM. Cerebral circulation and norepinephrine: relevance of the blood-brain barrier. Am J Physiol 1976; 231:483- 488.

**Maekawa T**, Fuji Y, Sadamitsu D. Cerebral circulation and metabolism in patients with septic encephalopathy. Am J Emerg Med 1981; 9:239-245.

**Matta BF**, Stow PJ. Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. Br J Anaesth 1996; 76:790-4.

- Murkin JM.** Cerebral autoregulation: the role of CO<sub>2</sub> in metabolic homeostasis *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 11:269-73.
- Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, Huyghens L.** Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1967-74
- Norenberg MD.** Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 213-220
- Orlikowski D, Sharshar T, Annane D.** The brain in sepsis. *Advances in sepsis* 2003, vol 3 (1): 8-14
- Orosz L, Fülesdi B, Hoksbergen A, et al.** Assessment of cerebrovascular reserve capacity in asymptomatic and symptomatic hemodynamically significant carotid stenoses and occlusions. *Surg Neurol* 2002; 57:333-339.
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED.** Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019-3024
- Parillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP.** Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242
- Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Rüegg S, Strebel SP, Marsch SC, Pargger H, Steiner LA.** Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care* 2008; 12:R63.
- Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES.** Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983; 118: 242-249

- Rivers E**, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. . *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
- Rosengarten B**, Hecht M, Auch D, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:140-147.
- Rudinski BF**, Lozon M, Bell A, Higgs R, Meadow WL. Group B streptococcal sepsis impairs cerebral vascular reactivity to acute hypercarbia in piglets. *Pediatr Res* 1996; 39:55-62.
- Schreiber SJ**, Gottschalk S, Weih M, Villringer A, Valdueza JM. Assessment of blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during the acetazolamide provocation test by use of transcranial Doppler sonography and MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000 21:1207-11.
- Semmler A**, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, Schäfers M, Kummer MP, Klockgether T, Heneka MT. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation* 2008; 5:38.
- Sessler CN**, Grap MJ, Ramsay MAE. Evaluating and monitoring analgesia and sedation in the intensive care unit. . *Critical Care* 2008; 12(Suppl 3):S2
- Settakis G**, Molnár C, Kerényi L, Kollár J, Legemate D, Csiba L, Fülesdi B. Acetazolamide as a vasodilatory stimulus in cerebrovascular diseases and in conditions affecting the cerebral vasculature. *Eur J Neurol* 2003; 10:609-20.
- Sharma VK**, Tsivgoulis G, Lao AZ, Malkoff MD, Alexandrow AV. Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke* 2007; 38:3175-3181.
- Sharshar T**, Polito A, Checinski A, Stevens RD. Septic-associated encephalopathy - everything starts at a microlevel. *Crit Care* 2010; 14:199.

**Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W.** Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364:545-8.

**Smith SM, Padayachee S, Modaresi KB, Smithies MN, Bihari DJ.** Cerebral blood flow is proportional to cardiac index in patients with septic shock. *J Crit Care* 1998; 13:104-9.

**Sprung CL, Cerra FB, Freund HR, et al.** Amino acid alterations and encephalopathy in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1991; 19:753-757

**Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, Schein RM, Wilson MF, Sheagren JN, Hinshaw LB.** Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *Crit Care Med* 1990; 18: 801-806

**Szabó C.** Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41:131-41.

**Szatmári S, Végh T, Csomós A, Hallay J, Takács I, Molnár C, Fülesdi B.** Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test. *Crit Care* 2010; 14:R50.

**Szatmári Sz, Végh T, Kovács E, Molnár Cs, Antek Cs, Takács I, Fülesdi B.** Az agyi arteriolák funkciója szepsziszhez asszociált enkefalopátiában károsodott. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009, 39(4): 220-226

**Taccone FS, Zapatero DC, Peres-Bota D, Vincent J-L, Berre J, Melot C.** Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care* 2010; 12:35-42.

**Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Röther J.** Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:1231-4.

**The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovation therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.

**Thees C, Kaiser M, Scholz M, Semmler A, Heneka MT, Baumgarten G, Hoeft A, Putensen C.** Cerebral haemodynamics and carbon dioxide reactivity during sepsis syndrome. *Crit Care* 2007; 11:R123.

**Tran DD, Groeneveld AB, van der Meulen J, Nauta JJ, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG.** Age, chronic disease, sepsis, organ system failure, and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18: 474-479

**Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM.** Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98.

**Vincent JL.** Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care* 2001; 5:S1-S5.

**Willard LB, Hauss-Wegrzyniak B, Danysz W, Wenk GL.** The cytotoxicity of chronic neuroinflammation upon basal forebrain cholinergic neurons of rats can be attenuated by glutamatergic antagonism or cyclooxygenase-2 inhibition. *Exp Brain Res* 2000; 134: 58-65

**Wilson JX, Young GB.** Sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003; 30:98-105.

**Wilson JX.** Antioxidant defense of the brain: a role for astrocytes. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 1149-1163

**Winder TR, Minuk GY, Sargeant EJ, Seland TP.** gamma-Aminobutyric acid (GABA) and sepsis-related encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 1988, 15: 23-25



**Young** GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The elektroencephalogram in SAE. J Clin Neurophysiol 1992; 9: 145-152

**Young** GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. Clin Invest Med 1990; 13:297-304.

**Zauner** C, Gendo A, Kramer L, Funk GC, Bauer E, Schenk P, Ratheiser K, Madl C. Impaired subcortical and cortical sensory evoked potential pathway in septic patients. Crit Care Med 2002; 30: 1136-1139

## 7.2 Közlemények listája



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR  
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK /91/2012.  
Tételszám:  
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Szatmári Szilárd

Neptun kód: TLW1YM

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

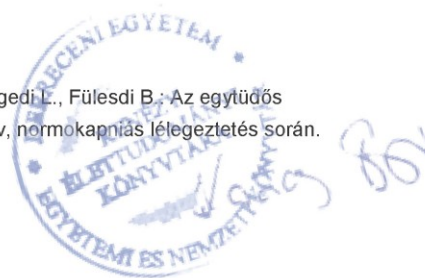
### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Fülesdi, B., **Szatmári, S.**, Antek, C., Füle, Z., Sárkány, P., Csiba, L., Molnár, C.: Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis.  
*J. Crit. Care. Epub ahead of print (2012)*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.002>  
IF:2.077 (2010)
2. **Szatmári, S.**, Végh, T., Csomós, Á., Hallay, J., Takács, I., Molnár, C., Fülesdi, B.: Impaired cerebrovascular reactivity in sepsis-associated encephalopathy studied by acetazolamide test.  
*Crit. Care. 14 (2), R50, 2010.*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc8939>  
IF:4.595
3. **Szatmári S.**, Végh T., Antek C., Takács I., Síró P., Fülesdi B.: A szepszishez társuló encephalopathia.  
*Orvosi Hetilap. 151 (33), 1340-1346, 2010.*  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28932>
4. **Szatmári S.**, Végh T., Kovács E., Molnár C., Antek C., Takács I., Fülesdi B.: Az agyi arteriolák funkciója szepszishez asszociált enkefalopátiában károsodott.  
*Aneszt. Int. Ter. 39 (4), 220-226, 2009.*



További Közlemények

5. Szatmári, S., Füle, Z., Sárkány, P., Antek, C., Síró, P., Molnár, C., Füle, B.: Cerebral vasoreactivity is not impaired in patients with severe sepsis.  
*Crit. Care.* 15 (Suppl 1), S114, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9739>
6. Végh, T., Juhász, M., Szatmári, S., Enyedi, A., Szegedi, L.L., Füle, B.: Effects of high and low tidal volumes on oxygenation during one-lung ventilation: Is less more?  
*J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25 (Suppl. 3), 21-22, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.03.063>
7. Végh, T., Szabó-Maák, Z., Szatmári, S., Hallay, J., László, I., Takács, I., Füle, B.: Impact of normocapnic and permissive hypercapnic one-lung ventilation on arterial oxygenation.  
*Crit. Care.* 15 (Suppl.1.), S62, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc9595>
8. Szatmári, S., Végh, T., Molnár, C., Antek, C., Füle, B.: Acetazolamide-induced cerebrovascular reactivity is impaired in sepsis-associated encephalopathy.  
*Crit. Care.* 14 (Suppl.1.), S113, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc8567>
9. Végh, T., Szatmári, S., Juhász, M., László, I., Takács, I., Füle, B.: Cerebral oxygen saturation and cerebral blood flow are relatively stable during single-lung ventilation, if normocapnia is maintained.  
*Crit. Care.* 14 (Suppl.1.), 118, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc8581>
10. Végh T., Szabó-Maák Z., Szatmári S., Hallay J., László I., Takács I., Füle B.: A normokapniás és a permisszív hiperkapniás tüdőprotektív egytűdős lélegeztetés hatása az artériás oxigén tenzióra.  
*Aneszt. Int. Ter.* 40 (4), 194-200, 2010.
11. Végh T., Szatmári S., Juhász M., László I., Takács I., Szegedi L., Füle B.: Az egytűdős lélegeztetés nem okoz agyi deszaturációt tüdőprotektív, normokapniás lélegeztetés során.  
*Aneszt. Int. Ter.* 39 (4), 215-219, 2009.



**Összesített impakt faktor: 6.672**

**Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 6.672**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2012.03.14



## **8. TÁRGYSZAVAK - KEYWORDS**

Szepszis, Szepszishez társuló enkefalopátia, Transzkraniális Doppler, Vazomotor reaktivitás, Cerebrovaszkuláris reaktivitás, Cerebrovaszkuláris rezerv kapacitás, Acetazolamid teszt

Sepsis, Sepsis associated encephalopathy; Transcranial Doppler, Vasomotor reactivity, Cerebrovascular reactivity, Cerebrovascular reserv capacity, Acetazolamide test

## 9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kitűnő tisztelettel és hálával tartozom mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Füleddi Béla professzornak, akiben egy nagyszerű embert is megismerhettem mindamellett, hogy idejét nem kímélve kísérte figyelemmel munkámat és számos elméleti és gyakorlati tapasztalatot osztott meg velem.

Hálás vagyok mindazok munkájáért, akik segítettek a közlemények megszületését, így Dr. Végh Tamásnak, akivel az elmúlt három év alatt a legtöbb közös munkában vettem részt, továbbá a mindenkori intenzív terápia osztály vezetőinek: Dr. Antek Csabának, Dr. Sárkány Péternek, Dr. Fülepp Zoltánnak és Dr. László Istvánnak hathatós segítségükért és gyakorlati tanácsaikért.

Külön hálás vagyok azért, hogy a vizsgálatok tervezésétől a közlemények megjelenéséig mindvégig számíthattam Dr. Molnár Csilla és Dr. Hallay Judit építő tanácsaira.

Külön köszönetet érdemel Dr. Síró Péter, aki a transzkraniális Doppler UH technika mélyebb megismerését tette lehetővé számomra, hogy idejét nem sajnálva segítette munkámat.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék valamennyi munkatársának, akik néha már végtelen türelemmel viseltettek irántam.

Köszönetem szeretném kifejezni a társszakmák képviselőinek: orvosoknak, asszisztenseknek, nővéreknek és beteghordóknak, hogy akár csak türelmükkel is, de segítettek munkámat.

Külön köszönöm a lehetőséget biztosítóknak, hogy alkalmam volt részt venni, előadni számos hazai és nemzetközi kongresszusokon.

És szívből köszönöm édesanyámnak és menyasszonyomnak támogató szeretetüket.

*„Szóljak bár az angyalok nyelvén, ha szeretetem nincsen, olyanná lettem, mint a zengő érc, vagy mint a pengő cimbalom. És legyen bár prófétáló tehetségem, és ismerjem bár az összes titkokat és minden tudományt, és legyen bár oly teljes hitem, hogy a hegyeket áthelyezzem: ha szeretetem nincsen, semmi sem vagyok. És osszam el bár egész vagyonomat a szegények táplálására, és adjam bár át testemet, úgy hogy elégjek: ha szeretetem nincsen, semmit sem használ nekem!” (1 Kor 13)*

## 10. FÜGGELÉK