

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Szepszishez társuló encefalopátiás betegek
agyi vérkeringésének vizsgálata**

Dr. Szatmári Szilárd Attila

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2012

Szepszishez társuló enkefalopátiás betegek agyi vérkeringésének vizsgálata

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében a
klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Szatmári Szilárd Attila

Készült a Debreceni Egyetem
Idegtudományi doktori iskolájában

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora

Dr. Oláh László, PhD

A doktori szigorlat időpontja: 2012. december 3.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Darvas Katalin, kandidátus

Dr. Novák László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Antal Miklós, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Darvas Katalin, kandidátus

Dr. Novák László, PhD

Prof. Dr. Bogár Lajos, az MTA doktora

Dr. Oláh László, PhD

Az értekezés védésének időpontja: 2012. december 3.

1. BEVEZETÉS

A szisztémás szepszis és annak súlyos szövődményei (pl. szeptikus sokk, többszervi elégtelenség) az intenzív osztályos halálozás leggyakoribb okai. Egyes statisztikai adatok szerint a szeptikus mortalitás kockázata 10 és 50% közöttire tehető. Korábbi vizsgálatok során az is igazolódott, hogy amennyiben a szepsziszhez tudatzavar is társul, a mortalitás szignifikánsan magasabb.

A szepsziszhez társuló enkefalopátia a leggyakoribb enkefalopátia típus a klinikai intenzív osztályokon, és feltételezhetően aluldiagnosztizált. 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: szeptikus enkefalopátia (septic encephalopathy), szepszis-indukálta enkefalopátia (sepsis-induced encephalopathy), szepszis indukálta agyi diszfunkció (sepsis-induced brain dysfunction), szepszishez társuló delírium (sepsis-associated delirium) vagy szepszishez társuló metabolikus enkefalopátia (sepsis-associated metabolic encephalopathy). 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 gyulladáshoz vezető válasza által kiváltott, diffúz agyi működészavarral járó állapotot, melynek során a gyulladáshoz vezető 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. A szeptikus enkefalopátia kifejezés azért félrevezető, mert számos szerző a

központi idegrendszer direkt fertőzéses állapotait is ide sorolja. A még nem egységes nomenklaturának a jelenleg is kutatások tárgyát képező, csak részben tisztázott patomechanizmus lehet az oka.

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%.

A klinikai tünetek nem jellegzetesek, a zavartságtól, agitált állapottól a szomnolencián és szoporon át a kómáig bármilyen súlyosságú tudatzavar előfordulhat. 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 septicus betegek ellátásához sokszor nélkülözhetetlen a szedáció, amely nemcsak a tudatzavarok felismerését korlátozza, hanem azok objektív megítélését is nehezíti.

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 septicus állapot egyik legkorábbi figyelmeztető tünete. Sajnos az a klinikai tapasztalat, hogy a septicus 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.

A szepsziszhez társuló enkefalopátia pontos kórélettani háttere mindmáig vizsgálatok tárgyát képezi. Azt azonban elmondhatjuk, hogy biztosan multifaktoriálisan meghatározott állapot, amelyben vaszkuláris, gyulladáso, toxikus és koagulációs folyamatok bonyolult, és nem minden részletében tisztázott kombinációja játszik szerepet. Mi ezek közül a vaszkuláris komponens vizsgálatát tűztük ki célul.

2. CÉLKITŰZÉS

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 vizsgálat sorozat kapcsán a szepszisz korai, egyéb szerv szövödményeitől mentes fázisában vizsgáltunk meg szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegeket. A második vizsgálat sorozat kapcsán ugyancsak szepsziszhez társuló enkefalopátiás betegeket vizsgáltunk meg, de a szepszisz 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.

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

A második vizsgálat sorozat 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 góccaként 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 szepszishez társuló enkefalopátiát 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 szérumszintű 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 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 szervszövődménynek 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 vízcmm 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 vizsgálatsorozat kapcsán két pontrendszert alkalmaztunk: a Richmond Agitation - Sedation Skálát (RASS), illetve a Ramsay skálát.

3.2 Kontroll csoport

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

b) Transzkraniális Doppler ultrahangos mérések

A transzkraniális 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 legtisztábban 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 percben 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.

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.

A transzkraniális Doppler UH vizsgáló eljárás csak közepes átmérőjű agyi artériák (vizsgálataink 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 bevalogatott 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 mérésű 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 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 szepszishez társuló delíriumban vagy szomnolens állapotban voltak a betegek. 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 PaO₂ és PaCO₂ értékei kis mértékben növekedtek.

A transzkraniális Doppler UH vizsgálat eredményei kapcsán meg kell jegyezni, hogy a szepszishez társuló enkefalopátiás 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) eredményei kapcsán elmondható, 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 összehasonlítva a két csoport kapcsán, 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 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. 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 PaCO₂ értékek alacsonyabbak, a PaO₂ 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. 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) illetően elmondhatjuk, hogy a szeptikus és kontroll csoportok esetén 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 egyéneknél, jelezve, hogy a két csoport maximális vazodilatációs kapacitása hasonló.

5. MEGBESZÉLÉS

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 szepsziszhez 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 vulnérabilisabbak lehetnek. Mindezek alapján indokoltnak tartottuk vizsgálataink folytatását a szepszis késői fázisában lévő SAE betegek kapcsán. Azt találtuk, hogy az acetazolamid hatására a súlyos széptikus betegek agyi érhálózatának válaszkészsége az egészségesekéhez hasonló. E két acetazolamid teszt eredményét logikai sorrendbe téve azt mondhatjuk, hogy az agyi vazoreaktivitás a széptikus folyamat korai fázisában károsodott, míg súlyos szepszisben megtartott lehet.

Ez az eredmény összhangban lehet a szepszis azon kórélettani koncepciójával, miszerint korai fázisában a folyamat dominánsan perfúzió mediált, míg a késői fázisban a mitokondriális diszfunkció és az energetikai zavar a meghatározó.

Bebizonyosodott, hogy heterogén mikrocirkulációs zavarok a <150 µm átmérőjű erek szintjében már a széptikus folyamatok kezdetekor megjelennek. 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. A széptikus folyamatra jellemző hipotenzió és vazodilatáció hatására következményesen az agyi arteriolák endothel sejtjeiben található nitrogén-oxid-szintetáz (NOS)

enzim fokozza az NO termelődést. 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 PaCO₂) az endoteliális NOS enzim aktiválásán keresztül fejtik ki hatásukat, és ezáltal eredményezik az NO termelődést, illetve következményesen az agyi arteriolák kitágulását. Amand és munkatársai az acetazolamid NOS-ra kifejtett hasonló hatását már korábban kimutatták. 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 reperfúzió 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. Így a szepszis ezen késői fázisában a sejtek mitokondriális légzésének gátlása lesz a meghatározó, 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. Így, ha az agyszövet metabolizmusa csökken, a csökkent mitokondriális légzés következtében, az agyi perfúzió is csökken. Ebben az esetben azonban az agyi arteriolák reaktivitása (pl. az értágító stimulus hatására az agyi véráramlás százalékos növekedése) normális lehet.

A korábbi tanulmányok, melyek a szeptikus betegek agyi vazoreaktivitását vizsgálták, ellentmondásos

eredményekkel végződtek. Matta és Stow úgy találta, hogy a CO₂ indukálta agyi vazoreaktivitás nem károsodott szepszisben, és más kutatók is hasonló eredményekről számoltak be. A vizsgálatok egy másik csoportja alapján úgy tűnt, hogy a szeptikus betegekben a CO₂ reaktivitás károsodott. 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, addig Smith és munkatársai csakúgy, mint Pfister és munkatársai a szepszishez társuló enkefalopátiában az autoregulációs válaszkészség zavarát mutatták ki. Szeptikus sokkban Taccone és munkatársai károsodott agyi autoregulációs válaszról számoltak be, amelyet a hiperkapnia is befolyásolhatott.

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 PaCO₂ értéke lehetett. A magyarázathoz meg kell említsük hogy, hogy a 16 betegből 14 gépi lélegeztetésben részesült. Vizsgálatunk kapcsán azonban további PaCO₂ 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. A fentebb említettek alapján a széndioxid szint emelkedett, míg a pulzatilitási index csökkent a súlyos szeptikus csoportban az acetazolamid alkalmazása után, jelezve, hogy a készítmény további PaCO₂ emelkedést és következményes agyi értágulatot eredményezett.

Eredményeinket összefoglalva megállapíthatjuk, hogy:

1. A sepszis 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 sepszis 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 enkefalopátia patomechanizmusának pontosabb megismeréséhez, ami elengedhetetlen a későbbi terápiás lehetőségek kutatásához.

Iktatószám: DEENKÉTK/9/1/2012.
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.jccr.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., Siró 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., Fülep, Z., Sárkány, P., Antek, C., Síró, P., Molnár, C., Fülecsi, 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., Fülecsi, 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., Fülecsi, 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., Fülecsi, 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., Fülecsi, 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., Fülecsi B.: A normokapniás és a permisszív hiperkapniás tüdőprotectív 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., Fülecsi B.: Az egytűdős lélegeztetés nem okoz agyi deszaturációt tüdőprotectív, normokapniás lélegeztetés során.
Aneszt. Int. Ter. 39 (4), 215-219, 2009.



Összesített impakt faktor: 6.672

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjából 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

