

Doktori (PhD) Értekezés Tézisei

Innovatív monitorozási eljárások hatékonyságának vizsgálata az anesztézia biztonsága szempontjából

Dr. Sárkány Péter

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora



DEBRECENI EGYETEM

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2019.

**Innovatív monitorozási eljárások hatékonyságának vizsgálata az
anestézia biztonsága szempontjából**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Sárkány Péter okleveles aneszteziológiai és intenzív terápiás
szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori Iskolája keretében

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

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

tagok: Prof. Dr. Bognár László, az MTA doktora

Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

A doktori szigorlat időpontja és helye: 2019. 05. 08. 11.00 óra

Debreceni Egyetem, ÁOK, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék
könyvtár

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

Dr. Bártai István, PhD

A bírálóbizottság:

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

tagok: Prof. Dr. Bognár László, az MTA doktora

Prof. Dr. Darvas Katalin, PhD

Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

Dr. Bártai István, PhD

Az értekezés védésének időpontja és helye: 2019. 05. 08. 13.00 óra

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterem

I. Bevezetés

Az aneszteziológiai tevékenység során alkalmazott modern monitorozási módszerek vizsgálata számtalan tudományos publikáció témája, mely nemcsak a műtőben végzett betegmegfigyelés szakmai protokolljait, de az orvostechnológiai fejlesztések főbb irányait is meghatározza. Bár az ismeretlen eszközök használatával kapcsolatos bizonytalanság, a képzettség és tapasztalat hiánya gyakran akadályozzák egy új vizsgálati módszer elterjedését, az elmúlt évtizedekben a megbízhatóság folyamatos növelésének, az aneszteziológiai „balesetek” elkerülésének igénye szükségszerűen együtt járt az intraoperatív betegszellés eszközeinek folyamatos technológiai fejlődésével is. Míg az általános anesztéziával összefüggő halálozás gyakorisága az elmúlt évtizedekben jelentősen csökkent, magas rizikójú betegeknél és nagy kockázatú műtéti beavatkozásoknál továbbra is magas incidenciával fordulhat elő súlyos szövődmény. Ezek hátterében mortalitási vizsgálatok alapján gyakran áll olyan emberi mulasztás, vagy hibás döntés, melyben jelentős szerepet játszik a monitorozás során nyert adatok, riasztások figyelmen kívül hagyása, illetve hibás értelmezése. Utóbbi tényezők részben összefüggésbe hozhatók a munkavégzés során a műtő légterébe kerülő párolgó anesztetikumok toxikus

maradványaival, melyek a hosszú expozíciós idő miatt az egészségügyi személyzet vonatkozásában számos potenciális veszélyt hordoznak. A minél magasabb technikai színvonalú, több paramétert párhuzamosan észlelni képes monitorozási eljárások folyamatos fejlesztése ezért csak akkor tudja az aneszteziológiai tevékenység egészségügyi kockázatát tovább csökkenteni, ha a perioperatív ellátás mindkét pillérének - maguk a betegek, ill. a kezelésükért felelős személyzet - biztonságát egyaránt szolgálja.

II. Irodalmi áttekintés

Az izomrelaxáció mélységének alternatív monitorozása a stapediális reflex-küszöb változása alapján

A reziduális neuromuszkuláris blokk jelentősége, morbiditásra kifejtett hatása

Az izomrelaxánsok narkózis során való gyakorlati felhasználása csak az endotracheális intubáció bevezetése után terjedt el világszerte. Bár a modern sebészeti és aneszteziológiai eljárások fejlődése ezt követően együtt járt a különböző típusú, perifériás támadáspontú izomrelaxánsok egyre szélesebb körű alkalmazásával, azonban továbbra is jelentős aneszteziológiai probléma maradt az ébresztés fázisában észlelhető ún.

„posztoperatív reziduális neuromuszkuláris blokk” (PRNB) kivédése. Ez a műtétek végén, a tubus eltávolítása után még fennálló, maradék izomrelaxáns hatást jelenti, mely a beteg izomerejét különböző mértékben csökkenti és súlyos szövődmények forrása. A jelenség előfordulási gyakorisága az alkalmazott készítménytől és aneszteziológiai módszertől egyaránt függ, de a mai, modern aneszteziológiai eljárások mellett is igen magas arányban mutatható ki (átlagosan 20-40 %-ban). Ennek fő oka, hogy az izomrelaxánsok hatástartamát számos tényező befolyásolja annak típusától függetlenül, így a relaxáns hatás megszűnésére a narcosis végén még gyógyszeres felfüggesztés mellett sem számíthatunk teljes biztonsággal a klinikai gyakorlatban.

Az extubálást követően még esetleg fennálló neuromuszkuláris blokk szignifikáns diszfunkciót okozhat a garat-, gége-, nyelőső-, és rekesz harántcsíkolt izomzatában, a manifesztálódó nyelési koordinációs-, és légút védelmi reflexek csökkenése pedig aspirációhoz, posztoperatív pneumóniához vezethet. A felső légút nyitva tartására szolgáló izmok működészavara ezen kívül obstrukciót, a vér oxigén szaturáltságának csökkenését okozhatják, melyek bizonyos alapbetegségek mellett (obezitás, COPD, alvási apnoe) különösen hátrányosak. A reziduális relaxáns hatásához társuló

izomerő csökkenést kellemetlen tünetek formájában (általános gyengeség, fulladásérzés, látás-, beszéd-, nyelés-, és köhögészavar) az ébredő betegek a fokozatosan javuló tudatszint mértékétől függően szubjektíven is megélik. Összességében a maradék izomrelaxáció következtében kialakuló káros hatások a posztoperatív légzési elégtelenség kialakulásának független rizikófaktorai.

Az izomrelaxáció mértékének objektív megítélése az aneszteziológiai gyakorlatban

A neuromuszkuláris blokkolók farmakológiai hatásának lényege, hogy a motoros véglemezen történő ingerületátvitel gátlásával a vázizomzat bénulását okozzák. A nem depolarizáló izomrelaxánsok antagonistaként kötődnek ugyan a fiziológiás transzmitter receptorához, de izomösszehúzódnak nem alakul ki, kompetitív módon gátolják az acetilkolin kapcsolódását.

Az anesztézia során alkalmazott izomlazítók csak az acetilkolin receptorok több mint 75%-ának blokkolásával tudják az izomerőt észrevehetően csökkenteni, a műtétekhez szükséges mértékű, klinikailag hatásos izomrelaxációhoz pedig a receptorok 90%-ának együttes gátlása szükséges. Sajnos a klinikumban jelenleg rutinszerűen alkalmazott monitorozási eljárások csak az acetilkolin receptorok 75%-os blokkjánál,

vagy e felett képesek kimutatni izomrelaxáns hatást, ennél felületesebb gátlás esetén (0-75%-os receptor lefedettségénél) azonban a betegek még nem biztos, hogy megfelelő biztonsági tartalékkal rendelkeznek. Az esetleg még fennálló „látens blokk” veszélye miatt a kvantitatív monitorozás számos lehetőségét vizsgálják a receptor lefedettség mértékének minél pontosabb meghatározása céljából.

A posztoperatív izomgyengeség felismerése, a biztonságosnak tartott izomerő visszatérése műtét végén klinikai kritériumok és műszeres vizsgálatok értékelése alapján történhet. Csupán a klinikai jelek alapján meghatározott kritériumok egyike sem ideális, megbízhatóságuk bizonytalan, mert az altatás végén, még extubáció előtt igénylik a beteg teljes ébrenlétét és kooperációját. Az izomrelaxáció mértékének objektív meghatározása céljából kvalitatív és kvantitatív monitorozási eljárások is rendelkezésre állnak az anesztézia során. Ezekkel a módszerekkel a neuromuszkuláris junkcióhoz érkező motoros ideg „szupramaximális” ingerlésével kiváltható izomösszehúzódás nagysága alapján becsülhető meg az izomrelaxáció aktuális mélysége. Méréstechnikai okokból a nervus ulnaris stimulációjával a m. adductor pollicisen kiváltható izomrángás erősségének mérése (hüvelykujj oppozíciója) terjedt el általánosan elfogadott módszerként. A

legegyszerűbben használható módszer, az akceleromiográfia elterjedésével a reziduális relaxánshatás előfordulásának gyakorisága szignifikánsan csökkent.

Az akusztikus (stapedius) reflex vizsgálat

Az akusztikus-, vagy stapedius reflex kiváltása intenzív, impulzus jellegű hangingerrel történik, melyre a dobhártya és a hallócsont láncolat reflexes megfeszülése jelentősen csökkenti a középfül hangvezetési képességét. A reflex élettani értelme az erős, főleg alacsony frekvenciájú hangok ellen védeni a belső fül integritását. A hallóidegen keresztül bejutó ingerület átkapcsolódva a nervus facialisra, a musculus stapedius-, és musculus tensor tympani kontrakcióját okozza. Ezek a szervezet legkisebb harántcsíkolt izmai, összehúzódásukkal (a dobhártya megfeszítésével, illetve a kengyel talpának ovális ablakból való kiemelésével) a hangvezető rendszer ellenállását megerősítve a hanghullám belső fülbe terjedésének mértékét csökkentik. A mérés elve a dobhártyára bocsájtott teszthang elnyelődésének, illetve visszaverődésének meghatározása különböző hallójárat nyomások mellett. A reflexfolyamat tympanometriával jól követhető és mérhető, a reflexküszöbnek megfelelő hangosságú inger esetén a dobhártya-, és hallócsont láncolati compliance hirtelen lecsökken. A reflexet kiváltani

képes legkisebb hangerő (normálisan 70 dB) jelenti a stapedius reflex küszöbét (akusztikus reflexküszöb).

Laparoszkópos kolecisztektómia során alkalmazott CO₂-insuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-invazív monitorozása perifériás pulzushullám analízissel.

A CO₂-pneumoperitoneum patofiziológiai hatásai, a komorbiditás jelentősége

Megfelelő laparoszkópos műtéti feltételek valamilyen gáz halmazállapotú anyag hasüregi, vagy extraperitoneális insufflációjával alakíthatók ki, azonban a módszer számos előnye mellett tanulmányok egyaránt igazolták a CO₂-pneumoperitoneum alkalmazásának lehetséges veszélyeit is. A kardiovaszkuláris-, neuroendokrin-, és renális funkcióváltozások elsősorban az emelkedett intraabdominális nyomás (IAP), a testhelyzet és az abszorbeálódó CO₂ gáz következtében kialakuló szignifikáns hemodinamikai folyamatok következményeként jelentkeznek és különösen nagy kockázatú betegcsoportban precíz aneszteziológiai rizikóbecslést és kiterjesztett, multiparametriás intraoperatív monitorozást indokolnak. A kardiovaszkuláris mellékhatások a hagyományos, non-invazív betegészlelés paramétereivel (vérnyomás, pulzus, EKG) nem mindig korrelálnak

megfelelően, így az esetleges kóros folyamatokat csak invazív hemodinamikai monitorozás alkalmazásával lehet részleteiben is pontosan követni. Utóbbi azonban kockázata miatt nem indikált minden betegnél, különösen, ha figyelembe vesszük a műtét relatíve rövid időtartamát és sebészi szempontból alacsony rizikóját.

A laparoszkópos műtétek kezdeti szakaszának legjellegzetesebb reakciója a keringési perctérfogat különböző mértékű csökkenése, hipotenzio kialakulása, mely az alkalmazott anesztetikumok mellékhatásával-, valamint a beteg pozicionálása miatt a hasúri szervek felől a szív felé irányuló vénás visszaáramlás (kardiális „preload”) csökkenésével egyaránt magyarázható. A has felfújását követő második szakaszban a pneumoperitoneum okozta hasúri nyomásemelkedés és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása miatt a perifériás szisztémás-, és pulmonális vaszkuláris rezisztencia (kardiális „afterload”) növekedése figyelhető meg, mellyel párhuzamosan az artériás középnyomás fokozatosan, tartósan megemelkedik. Az inszuffláció után kb. 10-15 perccel részleges regeneráció figyelhető meg, a perifériás vaszkuláris rezisztencia lassú ütemben csökkenni kezd, de a szívindex teljes mértékben csak a laparoszkópos beavatkozás végén, a hasi nyomás megszűnésével párhuzamosan

normalizálódik. A betegek műtét alatti típusos-, és a beavatkozás fázisainak megfelelően változó pozicionálása (ún. „head-up”, ill. Trendelenburg) és az alkalmazott anesztetikumok mellékhatásai tovább módosíthatják a keringési rendszerben kialakuló kórélettani történéseket.

A komorbiditásnak laparoszkópos cholecystectomy során elsősorban az inszuffláció fázisában van kiemelt jelentősége. Normális kardiovaszkuláris funkció mellett a betegek általában jól tolerálják a „preload” és „afterload” előbbieken részletezett változásait, magasabb kategóriákba sorolt betegek (ASA III-IV) azonban az alacsony töltőnyomást, a szimultán megnövekedett artériás középvérnyomást és a csökkent oxigénszállító kapacitást már nem képesek kompenzálni.

Az artériás pulzushullám non-invazív monitorozásának lehetőségei

Szakmai ajánlások alapján a centrális pulzushullám analízise céljából (PWV_{ao} , Aix_{ao} , centrális vérnyomás meghatározás) valamelyik centrális verőéren (arteria carotis, aorta ascendens)-, vagy egy perifériás artérián (arteria radialis, arteria femoralis) felvett nyomásgörbe egyaránt alkalmazható. A perifériás pulzushullám ún. „szekvenciális transzformációja” során ugyanis, kontúr analízis segítségével az adott pulzushullámból

centrális nyomáshullám generálható, így a perifériás visszaverődés mértéke-, és a kialakuló centrális nyomásemelkedés egyaránt leírható és elemezhető.

A vizsgálatainkban alkalmazott SphygmoCor készülék a pulzushullám non-invazív monitorozására egyértelműen alkalmas. A műszer a kontakt (applanációs) tonometria elvén működik, egy hagyományos, felkarra helyezhető mandzsetta és egy nyomásérzékelő (Millar transducer) segítségével képes a centrális aorta és a perifériás artériák működését egyaránt jellemezni. A vizsgálat során a csontos alap (radius) felett elhelyezkedő arteria radialist finoman összenyomva, „applanálva” a nyomásérzékelő vizsgáló fejjel regisztrálhatóak a pulzusnyomás változásai.

A centrális (aorta) vérnyomás-, és pulzushullám vizsgálatához a készülék a kalibrációhoz hagyományos NIBP mérést és EKG vizsgálatot alkalmaz, a perifériás pulzushullám alakját frekvenciakomponensekre bontva elemzi (a. radialis) és annak különböző helyeken (a. carotis, a. femoralis) mért terjedési sebességének különbségéből, általános érvényű átviteli függvény segítségével határozza meg a felszálló aorta kalibrált nyomásgörbéjét, a visszavert hullám okozta nyomásváltozásból pedig a centrális (aorta) vérnyomás amplitúdóját a teljes szív ciklusra vonatkozóan. A vizsgálati eljárás validációját

invazív nyomásmérésekkel nyert referenciaértékekhez való összehasonlítással végezték.

Az aneszteziológust érő szevoflurán expozíció meghatározása a műtő különböző légáramlási mintázatait modellező ülő-, illetve álló pozícióban, kraniektómiás műtétek során

A párolgó anesztetikumok munkahelyi, krónikus expozíciójával összefüggő egészségkárosító hatások.

Bár a belégzés során a tüdőbe kerülő párolgó anesztetikumok legnagyobb része a kilégzés során változatlan formában távozik is szervezetünkől, a készítmények toxicitásával összefüggő potenciális veszély mégsem elhanyagolható. A hatalmas légzőfelszínen keresztül gyorsan abszorbeálódó anesztetikus gázok ugyanis a hepatikus anyagcsere folyamatokat megkerülve, közvetlenül a keringésbe jutnak. Bár az egészségügyi személyzet a műtő zárt légterébe elkerülhetetlenül bekerülő inhalációs narkotikumokat az altatott páciensekhez képest jóval kisebb koncentrációban lélegzi be, a készítmények ismert mellékhatásai a hosszú expozíciós idő miatt kumulálódhatnak és speciális egészségkárosodás formájában is megjelenhetnek.

A műtő levegőjébe szennyeződésként bekerülő párolgó anesztetikumok mutagén, genotoxikus hatásának lehetőségét számos kutatás felveti. A pontos mechanizmus nem tisztázott, de tartós expozíció során az oxidatív stressz növekedése, az antioxidáns kapacitás csökkenése különböző kromoszóma károsodás kialakulását segítheti elő.

Számos epidemiológiai tanulmány a krónikus altatógáz expozíció hatását fertilitási zavarok-, magzati fejlődési rendellenességek-, koraszülöttség-, és spontán abortuszok társulásával kapcsolatban vizsgálta, de a következtetések megalapozottsága tudományos szempontból jelenleg nem bizonyító erejű.

Több vizsgálatban is igazolódott, hogy magas koncentrációban a műtői levegőbe jutó altatógáz szennyeződés már rövid idő alatt központi idegrendszeri tünetek (fejfájás, szédülés, hányinger, fáradékonyság, memória-, koordináció-, figyelemzavar, irritabilitás) átmeneti kialakulását segíti elő, melyek a munkaterület elhagyását követően általában hamar megszűnnek.

A műtő légtérében detektálható altatógáz szennyeződés koncentrációjára vonatkozó határértékek, az expozíció leggyakoribb forrásai, csökkentésének lehetőségei.

A párologó anesztetikumok maradványainak légtérbe kerülő mennyisége és a munkahelyi egészségkárosodásra utaló tünetek között egyértelműen kimutatható pozitív korreláció. Az Európai Unióban az egyes altatógázokra vonatkozó, még elfogadható koncentráció küszöbértékére vonatkozó egységes hatósági előírás nem készült, az egyes rendelkezéseket csak ajánlásként fogalmazzák meg és a műtők légtérében nem kötelező rutinszerűen meghatározni az inhalációs narkotikumok okozta szennyeződés mértékét.

A párologó anesztetikumok maradványai több forrásból kerülhetnek a műtők, ébredőhelyiségek, vagy az intenzív osztály munkaterületeinek légtérébe. A szivárgás egyaránt származhat az anesztézia légzőköréből, az altatógépből, az elszívó-, és légcserélő rendszerekből, vagy a beteg légutaiból. A levegő anesztetikum koncentrációjában észlelt különbségek hátterében az alkalmazott altatógáz típusa, koncentrációja, az expozíció időtartama és a helyiség légcseréje, a műtői team elhelyezkedése egyaránt fontos szerepet játszik. A közlemények alapján a légszennyezés legfőbb forrásának a beteg légzőzónája tekinthető és ahol ennek tömítettségét, izolációját nem sikerül megfelelően biztosítani a külvilág felé, ott a pollúció mértéke is jelentősebb. Ebből következően az egészségügyi dolgozók között általában az aneszteziológus

orvos-, és asszisztens expozíciós terhelése a legkifejezettebb, de a munkaterület térbeli megváltoztatásával, a személyzet pozícionálásával és a műtéti izoláció megfelelő kialakításával a különböző légtér zónák párolgó anesztetikum koncentrációja jelentősen befolyásolható, különböző stratégiákkal hatékonyan csökkenthető.

III. Célkitűzések

1. Az izomrelaxáció mélységének alternatív monitorozása a stapedius reflex-küszöb változása alapján

A neuromuszkuláris blokkolók hatásának monitorozására eddig ebből a célból még nem alkalmazott stapedius reflex-küszöb meghatározást végeztünk sebészeti műtétek során.

Vizsgálatunk céljai és megválaszolandó kérdései:

1. Befolyásolja-e kimutatható mértékben az izomrelaxáció a stapedius reflexválaszt?
2. A stapedius reflex változásának folyamatos detektálása alkalmas módszer-e a neuromuszkuláris funkció intraoperatív monitorozása céljából?
3. A stapedius ingerlés optimális frekvenciájának meghatározása.

4. A stapedius reflex vizsgálat-, és az izomrelaxáció monitorozására használt hagyományos akceleromiográfias eljárás (TOF-stimuláció és 1 Hz-es „single twitch” ingerlés) eredményeinek összehasonlítása.

2. Laparoskopos kolecisztektómia során alkalmazott CO₂-inszuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-invazív monitorozása perifériás pulzushullám analízissel

A CO₂ inszuffláció hemodinamikai hatásainak monitorozása céljából non-invazív pulzushullám analízist alkalmaztunk. laparoskopos kolecisztektómia során. A vizsgált paraméterek meghatározása SphygmoCor készülékkel történt, melyet korábban az aneszteziológiai gyakorlatban ebből a célból még nem használtak.

Vizsgálatunk céljai és megválaszolendő kérdései:

1. A perifériás pulzushullám analízis módszere alkalmas-e intraoperatív körülmények között is kardiovaszkuláris paraméterek monitorozására?
2. Laparoskopos kolecisztektómia során a CO₂-inszuffláció miatt kialakuló, SphygmoCor készülékkel detektált hemodinamikai változások korrelálnak-e a

szakirodalomban közölt, invazív monitorozással nyert adatokkal?

3. Az aneszteziológust érő szevoflurán expozíció meghatározása a műtő különböző légáramlási mintázatait modellező ülő-, illetve álló pozícióban, kraniektómiás műtétek során

Fix mintavételi pontokban (álló pozíciót modellező lamináris áramlási zónában és ülő pozíciót modellező turbulens áramlási zónában) szevoflurán koncentráció meghatározást végeztünk idegsebészeti műtétek során. A levegőminták analízise gázkromatográfias módszerrel történt.

Vizsgálatunk céljai és megválaszolendő kérdései:

1. A műtő légtérében mérhető szevofluran koncentráció meghaladja-e a biztonságosnak ítélt határértéket?
2. Az aktív elszívó-, légcserélő rendszer keltette lamináris áramlási zónában, illetve az izolációs betegtakaró által generált turbulens áramlási zónában különbözik-e a levegő szevoflurán koncentrációja?
3. Befolyásolható-e az aneszteziológus altatógáz expozíciója a munkaterület megváltoztatásával?

IV. Metodikák

1. Az izomrelaxáció mélységének alternatív monitorozása a stapedius reflex-küszöb változása alapján

Vizsgálati alanyok

Prospektív eset-sorozat vizsgálatunkba 20 olyan beteget (11 férfi, 9 nő, átlagéletkor $43,7 \pm 5,8$ év) vontunk be, akik elektív laparoszkópos kolecisztektómián estek át.

Intraoperatív monitorozás

A neuromuszkuláris funkció intraoperatív monitorozását TOF Watch SX akceleromiográf (Organon, Oss, Holland) segítségével végeztük.

A stapedius reflex-küszöb vizsgálatokhoz MT 10 Handheld Impedance Tympanometert (Interacoustics, Assens, Denmark) használtunk. A módszer akusztikus reflexküszöbként minden esetben azt a legkisebb hangerőt regisztrálja, mely a stapedius reflexet már képes kiváltani. A maximális hangenergia (110 dB) kibocsátását követően is hiányzó stapedius reflexet a musculus stapedius teljes neuromuszkuláris blokkjaként értékeltük. Feltételezésünk szerint a relaxáns hatás megszűnésével egy adott időpillanatban a stapedius reflex kiváltásához szükséges (az alap értéktől eltérő) legalacsonyabb hangenergia arányos a

stapedius izom funkciójával. Ennek megfelelően az izomrelaxációból való visszatérés során a stapedius izom működésére utaló reflex-küszöb-, és az aktuális „twitch height” % értékeit hasonlítottuk össze az anesztézia egyes fázisainak megfelelő mérési pontokban. A vizsgálat során az alábbi mérési pontokban nyert „twitch height” % és stapedius reflex-küszöb értékeket vetettük össze:

- A prémedikáció után, az anesztézia indukciója előtt.
- Az anesztézia indukciója után, az izomrelaxáns alkalmazása előtt.
- Az izomrelaxáns beadását követően, amikor az akceleromiográfia során az egyes ingerlés értéke < 5%-ra csökkent.
- A sebészi anesztézia fenntartásának fázisában.
- A sebészi anesztézia visszatérési fázisában, amikor az akceleromiográfia során az egyes ingerlés értéke elérte a 10%-ot a trapezius reflex teljes visszatéréséig.

Elsődleges végpontként azt a „twitch height”, ill. TOF% értéket tekintettük, amelynél a stapedius reflex teljesen visszatért. A vizsgálat másodlagos végpontjaként a stapedius reflex-küszöb és az akceleromiográfias értékeket hasonlítottuk össze az anesztézia egyes fázisainak megfelelően, különös tekintettel a neuromuszkuláris blokkból való visszatérés idejére.

2. Laparoszópos kolecisztektómia során alkalmazott CO₂-insuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-invazív monitorozása perifériás pulzushullám analízissel

Vizsgálati alanyok

Prospektív eset-sorozat vizsgálatunkba 41 olyan beteget (33 nő, 8 férfi, átlagéletkor $52,3 \pm 15,4$ év) vontunk be, akik elektív laparoszópos kolecisztektómián estek át.

Intraoperatív monitorozás

A kardiovaszkuláris rendszer monitorozására az applanációs tonometria elvén alapuló SphygmoCor pulzushullám analízis készüléket (AtCor Medical Pty Ltd, Australia) használtuk. A műtét különböző fázisaiban szisztémás-, és centrális (aorta) vérnyomást, augmentációs nyomást, augmentációs indexet, és szubendokardiális viabilitási arányt (Buckberg-index) mértünk:

- Az anesztézia indukciója előtt.
- Az anesztézia indukcióját követően 5 perccel.
- A peritoneum insufflációját követően 5 perccel, majd 10 percenként az insufflált állapotban.
- A hasüreg leengedését követően 5 perccel.

3. Az aneszteziológust érő szevoflurán expozíció meghatározása a műtő különböző légáramlási mintázatait modellező ülő-, illetve álló pozícióban, kraniektómiás műtétek során

Vizsgálati alanyok

Prospektív eset-sorozat vizsgálatunkba 27 olyan beteget (12 nő, 15 férfi, átlagéletkor $50,1 \pm 16,8$ év) vontunk be, akik intracerebrális tumor miatt elektív kraniotómián estek át.

Intraoperatív monitorozás

A kilégzett szevoflurán mennyiségének elnyeletésére portábilis légmintavevő pumpát (224-51 TX Air Sampling Pump SKC, Dorset, England), ahhoz csatlakoztatott csőrendszert és egy, az utóbbi közepén elhelyezett abszorbert használtunk. A légmintavevő pumpa folyamatos átáramlást biztosított a rendszeren keresztül, mely így biztosította a műtő levegőjéből vett gázkeverék mintából a szevoflurán megkötését az abszorber ampullájában. A műtét végén a légmintavevőben összegyűlt szevoflurán mennyiségét gázkromatográfias elemzésnek vetettük alá. A mintagyűjtési folyamat a bőrmetszés kezdeti időpontjától durazárásig tartott.

Vizsgálati kérdésünk megválaszolásához három légmintavevőt helyeztünk el a műtő különböző helyein.

- A beteg oldalánál felállított infúziós állványon 175 cm magasságban, a lamináris áramlási zónában (álló helyzet modellezése).
- A beteg oldalánál felállított infúziós állványon 100 cm magasságban, a turbulens áramlási zónában (ülő helyzet modellezése).
- A műtő indifferens sarkában („háttér” szevoflurán koncentráció mérése).

V. Eredmények

1. Az izomrelaxáció mélységének alternatív monitorozása a stapedius reflex-küszöb változása alapján

Eredményeinkkel igazoltuk, hogy az anesztézia egyes fázisaiban, a különböző hangmagasságon végzett stapedius ingerlések eredményei sem abszolút értékükben, sem a narcosis során mért %-os változásukban nem különböznek. Mivel az alkalmazott teszthang frekvenciája nem befolyásolta a reflex változását, 1 kHz magasságú hangingert alkalmaztunk.

A rocuronium neuromuscularis blokkoló hatása a stapedius reflex-küszöbre

A korábbi tanulmányokkal egyezően a benzodiazepin premedikáció-, és az anesztézia indukció hatása a stapedius

reflexküszöb értékeire statisztikailag elhanyagolható volt és a nemek között sem találtunk különbséget a teszt eredményeiben.

A neuromuszkuláris blokkoló alkalmazását követően ugyanakkor, amikor a „twitch height” elérte az 5%-os értéket (ami klinikailag effektív izomrelaxáns hatást tükröz), a stapediális reflexet már a tympanometriás készülék maximumát jelentő 110 dB-es energiájú stimuláló hangerővel sem lehetett kiváltani, így ez klinikailag a stapediális reflex teljes gátlásaként volt értékelhető. A reflex az intraoperatív mély izomrelaxáció teljes ideje alatt kiválthatatlan maradt. Ismételt méréses variancia-analízissel a stapediális reflex hiánya és a neuromuszkuláris blokk fennállása között szignifikáns összefüggés igazolódott. A visszatérési fázisban, az izomrelaxáns hatás eltűnése során a stapediális reflex kiváltásához szükséges hangenergia-értékek fokozatosan csökkentek (azaz a stapediális izom működése fokozatosan visszatért).

A neuromuszkuláris funkció és a stapediális reflex összefüggése az izomrelaxáció visszatérési fázisában.

Az izomrelaxáció visszatérési fázisában a reflex kiváltásához szükséges hangenergia értékek jelentős variabilitást mutattak. A stapediális reflex-küszöb számos esetben visszatért az

izomrelaxáns alkalmazása előtti szintre, miközben az akceleromigráfias vizsgálattal még jelentős reziduális blokk volt kimutatható. Az akceleromiográfias méréshez viszonyítva a stapedi reflex mérések szenzitivitása 10,5%-nak bizonyult, de az egyértelműen igazolódott, hogy a neuromuszkuláris blokk megszűnésekor, a biztonságosnak tartott 100%-os TOF érték mellett a stapedi-reflex is már minden esetben kiváltható volt.

2. Laparoszko pos kolecisztektómia során alkalmazott CO₂-insuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-invazív monitorozása perifériás pulzushullám analízissel

Az anesztézia indukciójának hatása a hemodinamikai paraméterekre

Az anesztézia indukciója után mind a perifériás, mind a centrális (aorta) nyomásértékek szignifikánsan csökkentek, melyet az augmentációs nyomás, illetve az augmentációs index csökkenése kísért.

A peritoneális insuffláció hatása a hemodinamikai paraméterekre

A hasüreg felfújásakor a pneumoperitoneum hatására a perifériás nyomásértékekben - a szisztolés vérnyomás enyhe

növekedését kivéve - nem következett be szignifikáns változás. Ezzel szemben a centrális (aorta) nyomásértékek statisztikailag is jelentős mértékben emelkedtek. Ehhez a növekedéshez magasabb augmentációs nyomás-, és augmentációs index társult, amely a perifériás érrendszer merevségének, rezisztenciájának fokozódására utalt.

A peritoneális inszuffláció megszüntetésének hatása a hemodinamikai paraméterekre

A hasüreg leengedését követően mind a perifériás-, mind pedig a centrális (aorta) nyomásértékek visszacsökkentek arra a szintre, amelyet az anesztézia indukcióját követően megfigyeltünk.

3. Az aneszteziológust érő szevoflurán expozíció meghatározása a műtő különböző légáramlási mintázatait modellező ülő-, illetve álló pozícióban, kraniektómiás műtétek során

Az ülő helyzetnek megfelelő magasságban elhelyezett detektor által begyűjtött szevoflurán mennyisége valamennyivel magasabb volt, mint az álló helyzetnek megfelelő szevoflurán koncentráció, de a különbség mértéke nem volt statisztikailag szignifikáns.

A műtő legtávolabbi sarkában elhelyezett mintagyűjtő elemzése azt mutatta, hogy a munkaterület indifferens pontjában mért szevoflurán koncentráció szignifikánsan alacsonyabb, mint a műtőasztal környezetében (0,14; 0,058 - 0,36 ppm, $p < 0.001$).

VI. Megállapítások

A neuromuszkuláris blokk mélységének tudományos igényű monitorozására stapedius reflex vonatkozásában korábban nem került sor. Eredményeink alapján igazolódott, hogy a reflexválasz küszöbértékének meghatározása a neuromuszkuláris blokkoló hatásának kvantitatív monitorozására nem használható, mert a módszer szenzitivitása az akceleromiográfias méréshez viszonyítva alacsony.

Elsőként igazoltuk, hogy a nem depolarizáló izomrelaxánsok a m. stapediuson is ugyanúgy kifejtik hatásukat, mint a szervezet bármely más harántcsíkolt izmán. Eredményeinknek fontos következményei lehetnek mind a fül-orr-gégészeti-, mind az aneszteziológiai szakterületek vonatkozásában. Egyrészt a klinikai gyakorlatban végzett, elektrofiziológiai monitorozással is kiegészített műtéti beavatkozások esetén az izomrelaxánsok hatását figyelembe kell venni. Másrészt a m. stapedius működésének gyógyszeres blokkolásával a környezet

hangingerei felerősödhetnek és ennek különösen a narkózis bevezető és visszatérési szakaszában, valamint az intenzív osztályon tartósan lélegeztetett és izomrelaxációban részesülő betegek esetén lehet jelentősége.

A laparoszkópos kolecisztektómia során jelentkező kardiovaszkuláris változások tanulmányozása pulzushullám-analízisen alapuló, aneszteziológiai felhasználását tekintve új eszközzel történt. A SphygmoCor készülékkel eddig már számos, a perifériás érrendszert érintő szisztémás kórképet (hypertónia, diabétesz, szisztolés szívelégtelenség, préeklampszia) tanulmányoztak, de az eljárást az intraoperatív szak hemodinamikai monitorozására még nem használták.

Az anesztézia indukciója után szignifikánsan csökkenő augmentációs index igazolta, hogy a perifériás artériák rezisztenciája az anesztézia bevezetésekor használt szerek hatására statisztikailag jelentős mértékben csökken. A beavatkozás következő fázisában, a hasüreg felfújását követően a perifériás vaszkuláris rezisztencia emelkedése az augmentációs index markáns növekedésével járt együtt. Vizsgálatainkban ezzel a módszerrel is megerősítettük, hogy a peritoneum inszufflációja a laparoszkópiás műtétek legveszélyesebb periódusa.

Eredményeink alapján olyan műtéti típusokban, ahol a non-invazív módszerek és az intermittáló mérések elegendő információt nyújtanak a keringési változások követésére, a módszer megfelelő gyakorlattal alkalmas intraoperatív felhasználásra is.

Napjainkra jelentősen csökkent a műtői légkör párolgó anesztetikum szennyeződésének lehetősége, de az inhalációs anesztetikumok krónikus expozíciójával összefüggő egészségkárosodás kockázata továbbra sem zárható ki egyértelmű bizonyítékok alapján. A foglalkozási ártalom kialakulásának megelőzése céljából fel kell deríteni a szennyeződés lehetséges forrásait és a munkakörnyezetből származó tényezők hatását, hogy minimalizálni lehessen a műtőszemélyzet kontaminálódásának lehetőségét.

Klinikánk munkacsoportjának további vizsgálatait folytatva tanulmányozni szeretnénk volna, hogy az intrakraniális műtétek esetén legelterjedtebb, a beteg oldala mellett kialakított aneszteziológiai munkaterületen van-e olyan speciális elhelyezkedési lehetőség, melynél az ott dolgozókat érő gáz-expozíció a legalacsonyabb. A levegőmintákból származó mérések alapján az igazolódott, hogy amennyiben a narkózis idején a műtőasztal oldala felé izolált aneszteziológus álló helyzetben van (lamináris áramlási zóna), a műtét ideje alatt őt

érő, párologó anesztetikumok kumulatív mennyisége tendenciájában kisebb, mint az ülő helyzetben (turbulens áramlási zóna) detektált légtérkoncentráció.

Eddigi eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy a műtők technikai kialakításakor figyelembe kell venni a különböző munkaterületek funkcionális sajátosságait.

Saját eredmények, új megállapítások

1. Nem depolarizáló izomrelaxáns alkalmazásával a m. stapedius működése felfüggeszthető.
2. A stapedius-reflex vizsgálat a neuromuszkuláris blokk mértékének intraoperatív felmérésére szevoflurán anesztéziánál nem alkalmas.
3. Tympanometria és stapedius reflexvizsgálat intraoperatív alkalmazásakor, illetve a különböző anesztetikumok reflexválaszt befolyásoló hatásának vizsgálatakor az izomrelaxáció aktuális mértékét figyelembe kell venni.
4. SphygmoCor vizsgálattal a laparoszkópos műtétek során kialakuló hemodinamikai változások non-invazív módon tanulmányozhatók.
5. Az aneszteziológiai team-et érő inhalációs anesztetikum expozíció mértéke egyebek közt a munkaterület elrendezésétől, a dolgozók testhelyzetétől és a légcserélő/elszívó rendszer jellegzetességeitől függ.
6. A munkakörnyezet technikai kialakításakor figyelembe kell venni a műtő funkcionális, adott szakterületre jellemző, expozíciót befolyásoló sajátosságait.



Nyilvántartási szám: DEENK/38/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Sárkány Péter
Neptun kód: KHG7SP
Doktori Iskola: Ideg tudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Sárkány, P.,** Tankó, B., Simon, É., Gál, J., Fülesdi, B., Molnár, C.: Does standing or sitting position of the anesthesiologist in the operating theatre influence sevoflurane exposure during craniotomies?
BMC Anesthesiol. 16 (1), 120-125, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-016-0284-0>
IF: 1.525
- Sárkány, P.,** Lengyel, S., Nemes, R., Orosz, L., Páll, D., Molnár, C., Fülesdi, B.: Non-invasive pulse wave analysis for monitoring the cardiovascular effects of CO2 pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy- a prospective case-series study.
BMC Anesthesiol. 14 (98), 1-7, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-98>
IF: 1.375
- Sárkány, P.,** Tassonyi, E., Nemes, R., Timkó, A., Pongrácz, A., Fülesdi, B.: Testing rocuronium-induced neuromuscular blockade at the stapedius muscle using stapedius reflex measurements.
Acta Physiol. Hung. 98 (4), 472-479, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.98.2011.4.11>
IF: 0.821





További közlemények

4. **Sárkány, P.**: Reanimáció egészségügyi létesítményekben.
In: Újraélesztés. Szerk.: László I., Szabó Z., Fülesei B, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 358-368, 2018.
5. Nemes, R., Berhes, M., **Sárkány, P.**: Carotis-endarterektómia miatt kialakuló stroke.
In: Anesztéziai szövődmények megelőzése és kezelése. Szerk.: Bogár L, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 373-379, 2016.
6. **Sárkány, P.**: Perioperatív fájdalomcsillapítás.
In: Perioperatív betegellátás. Szerk.: Tassonyi Edömér, Fülesei Béla, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 85-91, 2016.
7. Nemes, R., Fülepi, Z., László, I., **Sárkány, P.**, Fekete, K., Mechler, F., Fülesei, B.: Assessment of severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective observational study.
Idéggogy. Szle. 68 (1-2), 30-36, 2015.
IF: 0.376
8. **Sárkány, P.**: Érzéstelenítés a carotisok műtéti és intervenciós radiológiai beavatkozásai során.
In: Neuroanesztézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesei Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 183-189, 2014.
9. **Sárkány, P.**: Hypophysisműtétek anesztéziája és perioperatív ellátása.
In: Neuroanesztézia és neurointenzív ellátás. Szerk.: Fülesei Béla, Tassonyi Edömér, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 145-150, 2014.
10. **Sárkány, P.**, Lengyel, S., Nemes, R., Orosz, L., Páll, D., Molnár, C., Fülesei, B.: Laparoszkópos cholecystectomy során alkalmazott CO₂-insuffláció kardiovaszkuláris hatásainak non-invazív monitorozása pulzushullám analízissel.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 44 (4), 162-168, 2014.
11. Reusz, G. S., **Sárkány, P.**, Gál, J., Csomos, A.: Needle-related ultrasound artifacts and their importance in anaesthetic practice.
Br. J. Anesth. 112 (5), 794-802, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/ae585>
IF: 4.853
12. Reusz, G., Langer, C., Müller, M., Kovács, S., Varga, R., **Sárkány, P.**, Csomos, A.: Az első 1000 ultrahang-vezérelt beavatkozás tapasztalatai osztályunkon.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 43 (2), 66-71, 2013.





13. Fülesdi, B., Szatmári, S., Antek, C., Fülep, Z., **Sárkány, P.**, Csiba, L., Molnár, C.: Cerebral vasoreactivity to acetazolamide is not impaired in patients with severe sepsis.
J. Crit. Care. 27 (4), 337-343, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.002>
IF: 2.498
14. Reusz, G., Jakab, L., Langer, C., Varga, R., Kovács, S., **Sárkány, P.**: Műtermékek az ultrahangos képképzésben - a fizika visszavág.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 41 (4), 175-181, 2011.
15. Langer, C., Reusz, G., Varga, R., Kovács, S., Egervári, G., **Sárkány, P.**: Ultrahang-vezérelt atipikus vénakanulálások trombotizált vénákkal rendelkező hemodializált beteg intenzív kezelése során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 41 (4), 182-186, 2011.
16. Nemes, R., **Sárkány, P.**, Berhész, M., Varga, Z., Fülesdi, B.: Regionális és általános anesztézia carotis endarterectomia során: tapasztalatok és a magyar betegpopuláció sajátosságai a GALA tanulmány tükrében.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 40 (3), 137-145, 2010.
17. **Sárkány, P.**, Tassonyi, E., Fülep, Z., Tölgyesi, D., Tóth, T., Nagy, K., Fülesdi, B.: A stapedius-reflex alkalmazása a neuromusculáris blokkolók hatásának elemzésében.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 37 (3), 121-126, 2007.
18. Molnár, C., Settakis, G., **Sárkány, P.**, Kálmán, S., Szabó, S., Fülesdi, B.: Effect of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebrovascular resistance at surgical level of anaesthesia: a transcranial Doppler study.
Eur. J. Anaesth. 24 (2), 179-184, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0265021506001335>
IF: 1.435
19. Molnár, C., Kovács, Z., Tankó, B., Fülep, Z., Vítális, E., **Sárkány, P.**, Fülesdi, B.: Különböző eleven működő anesztézia mélység mérő monitorok klinikai alkalmazásának összehasonlítása idegsebészeti beavatkozások során = Comparison of two different indices used in anaesthesia depth monitors during neurosurgical operations.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 37 (3), 115-120, 2007.
20. Molnár, C., **Sárkány, P.**, Fülep, Z., Horváth, J., Bogádi, Z., Fülesdi, B.: "Ezek mind azóta vannak amióta felébredtem műtét közben?" - az anesztézia közbeni ébrenlétről egy eset kapcsán.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 36 (2), 37-39, 2006.





21. Molnár, C., Rózsa, L., **Sárkány, P.**, Horváth, J., Fülecsi, B., Szabó, S.: A transcranialis Doppler vizsgálat szerepe az agyhalál diagnózisában (gyakorlati kérdések).
Orv. Hetil. 147 (8), 357-362, 2006.
22. Molnár, C., Bogádi, Z., **Sárkány, P.**, Fülecsi, Z., Horváth, J., Hallay, J., Szabó, S., Fülecsi, B.: Az anesztézia mélység monitor irányítása mellett, valamint a klinikai jelek alapján vezetett anesztéziák összehasonlítása: randomizált, kontrollált, vakosított klinikai vizsgálat.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 36 (2), 13-18, 2006.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,883

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
3,721**

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

Debrecen, 2019.02.20.

