PERIOPERATÍV ANESZTEZIOLÓGIAI SZÖVŐDMÉNYEK LÉGZŐRENDSZERI KÖVETKEZMÉNYEI

Dr. Fodor Gergely

PhD értekezés tézisei

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar
Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet
Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Peták Ferenc

Szeged
2016

Az értekezésben foglalt közlemények listája:

I. Fodor G.H., Peták F., Érces D., Balogh Á. L., Babik B.: Lung mechanical changes following bronchoaspiration in a porcine model: differentiation of direct and indirect mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol. 2014;199:41-49.*

II. Fodor G.H., Babik B., Czövek D., Doras C., Balogh Á.L., Bayat S., Habre W., Peták F.: Effects of fluid replacement on respiratory function: comparison of whole blood with colloid and crystalloid. *Eur J Anaesthesiol. 2016; 33:34-41*

Egyéb, kapcsolódó, az értekezésben nem foglalt közlemények listája:

III. Filep Á., Fodor G.H., Kun Szabó F., Tiszlavicz L., Rázga Z., Bozsó G. Bozóki Z.: Szabó G., Peták F.: Exposure to urban PM1 in rats: development of bronchial inflammation and airway hyperresponsiveness. *Respir Res. 2016; 17:26*

IV. Csorba Z., Peták F., Névery K., Tolnai J., Balogh Á.L., Rárosi F., Fodor G.H., Babik B.: Capnographic Parameters in Ventilated Patients: Correspondence with Airway and Lung Tissue Mechanics. *Anaesth Analg. (közlésre elfogadva)*

1. Bevezetés

1.1. Perioperatív légzőrendszeri szövődmények

Morton első, 1846-ban végzett bemutatója óta az általános anesztézia széles körben elterjedt. Becslések szerint évente több mint 230 millió sebészeti beavatkozást végeznek általános anesztézia mellett. A perioperatív komplikációk közül a légzőrendszert érintők fordulnak elő második legnagyobb gyakorisággal, korábbi tanulmányok szerint 2,0–7,9% között, nagyban hozzájárulva a posztoperatív morbiditáshoz és mortalitáshoz, valamint megnyújtva a hospitalizációt. A légzőrendszeri szövődmények különböző kórállapotokban manifesztálódhatnak: a legfontosabbakként légzési elégtelenségben, bronchospasmusban, aspirációs pneumonitisben és különböző fertőzésekben. Míg ezen kórállapotok némelyikét rendkívüli részletességgel feltárták, a légzőrendszer mechanikai tulajdonságainak változásait még nem írták le eddig. Ugyanakkor ezek fontosságát támasztja alá a tény, hogy a megváltozott mechanikai állapot a gázcsere romlásához és végül az életkilátások romlásához vezet.

1.2. Az aspiráció, mint a légzőrendszeri morbiditás forrása

Az anesztéziához és intenzív ellátáshoz köthető légzőrendszeri szövődmények közül a bronchoaspiráció állítja az egészségügyi szakembereket a legnagyobb kihívások elé. Ennek a szövődménynek igen magas, akár 90%-ot is elérő morbiditását és mortalitását írták eddig le, mely leginkább az érintett tüdőrégióktól függ. A gyomortartalom alsó légutakba jutása különböző tünetekkel járhat, melyeket Mendelson leírásából ismerhetünk, többek között a sav által kiváltott kémiai égés okozta akut aspirációs pneumonitisszel és patogén baktériumok által kiváltott aspirációs pneumoniával.

Az aspirációt követő légzőrendszeri funkcióromlásért felelős mechanizmusokat még nem tisztázták teljesen. Az eddigi eredmények a direkt, fizikai-kémiai hatások érintettségét emelik ki, melyek a mucosa sérüléséhez vezetnek, valamint a pepszin citotoxikus hátását, mely a bronchialis epithelium károsodásáért felel. A funkcióromlásért ezen felül a kialakuló surfactant diszfunkció is felelős lehet. Ezen direkt mechanizmusok mellett több indirekt mechanizmust is megfigyeltek a kórállapotok kialakulásában, melyeket a kapszaicin-szenzitív vagalis szenzoros afferens idegrostok mediálnak. További indirekt útként a szisztémás gyulladásos válaszok aktiválódása játszik szerepet. Ezek a válaszok az érintett tüdőrégiókból

indulnak ki, ahol a neutrofilek mediátorkibocsátása, az alveoláris makrofágok és a komplementrendszer aktiválódása az erek permeabilitásának növekedéséhez és ödémaképződéshez vezet. Bár a hatékony prevenció és kezelés a különböző hatások szerepének tisztázását igényelné, mégis a bronchoaspirációt kísérő direkt és indirekt folyamatok identifikálását az akut funkcióromlás folyamatában korábban egy tanulmány sem végezte el.

A tüdőkárosodás mértékét és a bronchoaspiráció végkimenetelét az emelt pozitív végkilégzési nyomás (PEEP) használata befolyásolhatja. Bár alapvetően az emelt PEEP előnyös a tüdőrégiók megnyitásában és nyitva tartásában a gépi lélegeztetés során, komoly negatív hatása lehet a PEEP emelésének a keringési rendszerre.

1.3. A vérvesztés és folyadékpótlás kardiopulmonális hatásai

A perioperatív morbiditás másik jelentős befolyásoló faktora a sebészeti beavatkozás során jelentkező vérvesztés, melynek nem csak szisztémás, de légzőrendszeri hatásai is lehetnek. Az ennek kezelésére használt folyadékpótlási stratégiák ugyanakkor a jelenkori anesztézia legvitatottabb területei közé tartoznak, az orvosok naponta szembesülnek a választással a vérkészítmények illetve különböző fajtájú kolloidok, krisztalloidok közül a vérzés kezelésére. A közelmúltban megjelent metaanalízisek eredményeképpen a hidroxietil-keményítő (HES) biztonságosságával szemben kételyek merültek fel, limitálva annak terápiás alkalmazhatóságát, főleg a fokozott kapilláris permeabilitással járó állapotokban. Ezen kívül is több limitáló tényezővel szembesülnek az orvosok: nem csak a HES használatával összefüggő vesekárosodással, hanem az albuminkészítmények magas árával, vagy a gelatinkészítményekhez köthető véralvadási zavarokkal is. A krisztalloidok viszont továbbra is használható opcióként állnak rendelkezésre, ugyanakkor a gyakorló orvosok mégis vonakodva használják ezeket az oldatokat, főleg a gyors extravazációjukról szóló elterjedt információk miatt, azonban ezek az információk forrása néhány régebbi, kevés bizonyítékon alapuló közlemény.

Korábban már feltárásra került, hogy az akut hipovolémiás sokk és az autológ vérrel végzett folyadékreszuszcitáció befolyásolja a légzőrendszeri mechanikai paramétereket. Bár a mérsékeltebb, sokkal nem járó vérvesztés is igényli a folyadékpótlást, az ehhez kapcsolódó légzőrendszeri hatásokat nem tárták fel még teljes mértékben. A vérkészítmények használata számít a gold standard terápiás eljárásnak ebben a klinikai helyzetben az oxigén

transzportkapacitás megtartása céljából. Ugyanakkor nem áll rendelkezésre olyan bizonyítékon alapuló eredmény, mely összehasonlítaná a légzőrendszeri funkció változását a standard, vérkészítménnyel történő terápia és a célvezérelt, kolloid vagy krisztalloid alapú kezelés között.

2. Célkitűzések

Az értekezésben foglalt tanulmányok fő célja a különböző anesztéziával összefüggő légzőrendszeri szövődmények felderítése volt, ezen belül a bronchoaspiráció és a vérvesztés valamint folyadékpótlás légzőrendszeri mechanikai paraméterekre kifejtett hatásának vizsgálata volt. Az értekezés specifikus céljai az alábbiak voltak:

- Egy olyan állatmodell kidolgozása, mely lehetővé teszi a jobb és bal tüdő mechanikai paramétereinek külön vizsgálatát.
- A gyomorsav aspirációját követő funkcióromlásban részt vevő direkt és indirekt hatások elkülönítése.
- A különböző szintű PEEP légzőrendszeri és keringési hatásainak vizsgálata aspirációt követően.
- Egy olyan állatmodell kidolgozása, mely modellezi a rejtett sebészi vérzést és az elvesztett vér pótlását.
- A vér, kolloid- és krisztalloidoldat hatásának vizsgálata a légutak áramlási ellenállására és a légzőrendszeri szövetek viszkoelasztikus tulajdonságaira, valamint ezen hatások összevetése a tüdőödémát jelző paraméterekkel.

3. Módszerek

Mindkét tanulmányhoz szükséges etikai engedélyeket jóváhagyta a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatetikai Bizottsága valamint a Csongrád Megyei Mezőgazdasági, Szakigazgatási Hivatal Élemiszerlánc-Biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága.

Az állatmodellek kiválasztási szempontjai a sertésmodellben a két tüdő külön intubálásának lehetősége, a patkánymodellben pedig eredményeink korábbi modellekkel való összehasonlíthatósága voltak.

3.1. A bronchoaspiráció hatásainak vizsgálata

A tanulmány során altatott hím vietnami törpesertéseket használtunk (n = 13; 28,2 ± 0,9 kg). A tracheába egy dupla lumenű endotrachealis tubust juttattunk a két tüdő külön-külön vizsgálatára. A sertéseket volumen-kontrollált üzemmódban lélegeztettük (tidal volumen: 7-8 ml/kg, frekvencia: ~20/min). Az izomrelaxációt félóránként iv. adagolt pipecuronium segítségével értük el. A mellkast hosszanti medián thoracotomiával megnyitottuk és a bordákat szélesen terpesztettük.

Egy, a gyomorba vezetett szondán keresztül 10-20 ml gyomornedvet nyertünk, melyet szűrőpapíron átszűrtünk a darabos alkotórészek eltávolítására. Az így megmaradt folyadék kémhatását meghatároztuk, majd a 2-es pH eléréséhez szükség szerint sósavat adagoltunk.

A PEEP szintjét 4 (P4 csoport) vagy 10 H_2Ocm (P10 csoport) értékre állítottuk be, majd meghatároztuk a tüdő alapvonali bemenő impedanciáját ($Z_{L,s}$) külön-külön a két tüdőből, valamint kapnogramgörbéket rögzítettünk. Az unilaterális aspiráció kiváltásához a sósavval kevert gyomornedvet a tubus endobronchialis lumenjébe juttattuk (0,5 ml/kg), míg a másik tüdőt érintetlenül hagytuk. A kellő gázcsere megtartásához és a valódi klinikai helyzethez való legnagyobb hasonlóság biztosításához a lélegeztetést 100% O_2-nel folytattuk. Az aspirációt követően impedancia és kapnogram felvételeket rögzítettünk az érintett és érintetlen tüdőből felváltva. 60 perc múlva a két csoportban alkalmazott PEEP értékét felcseréltük (10-ről 4 H_2Ocm-re és 4-ről 10 H_2Ocm-re) és további felvételeket rögzítettünk, majd a PEEP-et visszaállítottuk a kezdeti szintre és folytattuk a felvételek rögzítését. A protokoll során több alkalommal vérgázmintát vettünk és termodilúciós elven alapuló hemodinamikai méréseket végeztünk.

3.2. A vérvesztés és folyadékpótlás vizsgálata

Altatott, intubált Sprague-Dawley patkányokat (n = 25; 330 ± 38 g) használtunk a kísérlet során, melyeket szobalevegővel gépileg lélegeztettünk (tidal volumen 7 ml/kg, frekvencia: 70/min). Az izomrelaxációt félóránként ismételt iv. pipecuronium injekciókkal értük el.

Az állatokat véletlenszerűen osztottuk be a kísérleti csoportokba: a B-csoport állatai mindig autológ, heparinizált vért kaptak, a CO-csoportban a folyadékpótlás kolloid oldattal történt (HES 6% 130/0.4), a CR-csoportban pedig krisztalloid oldattal (NaCl 0,9%). Az alapvonali légzőrendszeri mechanikai paraméterek meghatározásához 3-4 reprodukálható bemenő impedancia (Zrs) felvételt rögzítettünk. A vérvesztés modellezéséhez az a. femoralison át az

állatok vértérfogatának 5%-át bocsátottuk le. A lebocsátást követően 3 perc múlva újabb impedanciaadatokat rögzítettünk 1 perces időközönként, majd még egyszer megismételtük a vérlebocsátást és a követő méréseket. A két vérvesztési lépcsőt követően folyadékpótlást kezdtünk, a csoportbeosztásnak megfelelően: a v. femoralison át az állat vértérfogatának 5%-ának megfelelő volumenű folyadékkal. A pótlási manővert követően 3 perccel további impedanciaadatokat rögzítettünk. A vérlebocsátást és folyadékpótlást még további 4-szer megismételtük, minden alkalommal újabb impedanciaadatokat rögzítve. Az 1., 4. és 6. alkalommal lebocsátott vérmintákból vérgázméréseket végeztünk. A teljes protokoll így kb. 90 percig tartott, minden lépés kb. 7-8 percet vett igénybe. A protokoll végén az állatok tüdejét feldolgoztuk a tüdőödéma mértékének meghatározására.

3.3. Légzőrendszeri mechanikai paraméterek mérése

3.3.1. A sertésmodellben végzett kényszerített oszcillációs mérések

A sertésekben a két tüdő mechanikai paramétereinek külön-külön meghatározására alkalmas mérőrendszer az egész tüdőre használt rendszerhez hasonlít. A gépi lélegeztetést kilégzés végén megállítottuk és elzártuk, az endotrachealis tubus mért tüdőbe vezető lumenét egy hangszórós nyomásgenerátorhoz csatlakoztattuk, a másik lument pedig egy Péan-fogóval elzártuk. Az így összeállított mérőrendszerrel 8 másodperces apnoéban a gerjesztő mérőjel kizárólag az egyik tüdőbe jutott be. A hangszóró egy előre összeállított, kisamplitúdójú gerjesztő nyomásjelet állított elő, és az így létrejövő áramlásjelet ($\dot{V}$) egy pneumotachográffal mértük meg, a tubus végén mérhető nyomást ($P_{L,s}$) pedig egy nyomásmérő segítségével rögzítettük.

A rögzített nyomás- és áramlásjelek Fast Fourier transzformáltjával határozuk meg az unilaterális $Z_{L,s}$ spektrumokat:

$$Z_{L,s} = P_{L,s}/\dot{V}$$

3.3.2. A patkánymodellben végzett kényszerített oszcillációs mérések

Mivel a légáramlás a patkányokban alkalmazott kisméretű csőrendszerben nem mérhető megbízhatóan, így a pontosabb hullámcsöves technikát alkalmaztuk a patkányokban. Rövid, 6 másodperces kilégzésvégi apnoéban rögzítettük a légzőrendszer bemenő impedanciáját (Zrs). A lélegeztetőgépet kilégzés végén megállítottuk és a trachealis tubusba egy háromágú csap átállításával a mérőjelet juttattuk be, melyet egy hangszórós nyomásgenerátor állított elő. Ez a

kisamplitúdójú, meghatározott komponensekből felépített jel egy 100 cm hosszú, 2 mm belső átmérőjű polietilén csövön keresztül jutott a hangszóróból a tracheatubusba. A polietilén cső hangszóró felőli (P_1) és trachea felőli (P_2) végén laterális nyomást mértünk. a felvételekből Fast Fourier transzformációval meghatároztuk a hullámcső transzferfüggvényét (P_1/P_2), majd a hullámcső terhelő impedanciájaként meghatároztuk a légzőrendszer bemenő impedanciáját:

$$Z_{rs} = Z_0 \cdot \sinh(\gamma L) / \frac{P_1}{P_2} - \cosh(\gamma L)\,,$$

ahol P_1/P_2 a hullámcső transzferfüggvénye, Z_0 a hullámcső és az azt kitöltő közeg (levegő) geometriai, mechanikai és termodinamikai tulajdonságaiból számítható karakterisztikus impedancia, L a hullámcső hossza, γ pedig a komplex hullámpropagációs szám.

3.3.3. A mechanikai tulajdonságok meghatározása az impedanciaspektrumokból

A trachealis tubus és a csatlakozó csővezetékek impedanciáját meghatároztuk és levontuk a légzőrendszer bemenő impedanciájából mindkét tanulmány során.

Az individuális tüdők (sertésmodell) vagy a teljes légzőrendszer (patkánymodell) légúti és szöveti mechanikai tulajdonságait számítógépes modellillesztés segítségével határoztuk meg. A használt modell magában foglal egy légúti kompartmentet, mely a légúti ellenállásból (Raw) és inertanciából (Iaw) áll. A légúti kompartmenten kívül tartalmaz egy konstans fázisú szöveti kompartmentet is, melyet a szöveti csillapítás (G) és szöveti elasztancia (H) segítségével jellemezhetünk:

$$Z = Raw(1 + \beta\omega^2) + j\omega Iaw + \frac{(G - jH)}{\omega^\alpha}\,,$$

ahol j az imaginárius szám, ω a körfrekvencia (2πf), α egyenlő (2/π) arctan (H/G)-vel és β egy empirikus paraméter, mely lehetővé teszi az olyan impedanciaspektrumok modellillesztését is, ahol a magasfrekvenciájú komponensek valós része enyhén emelkedő tendenciát mutat. Ilyen spektrumokat csak a sertésmodellben észleltünk, a patkánymodellel végzett mérésekben pedig β értékét 0-ként fixáltuk, mivel nem láttunk emelkedő tendenciát.

3.4. További mérések

A sertésekben a kilégzett levegőből meghatároztuk a CO_2 parciális nyomásának változását egy kalibrált oldaláramú kapnográf segítségével. A rögzített görbékből azonosítottuk a kapnogram III. fázisát, majd ezekből lineáris regresszióval meghatároztuk a kapnogram III. fázisának meredekségét (S_{III}). S_{III} értékét a kilégzésvégi CO_2 szinttel normalizáltuk (S_{nIII}).

A sertések hemodinamikai paramétereit egy transzpulmonális termodilúcis rendszer segítségével monitoroztuk, mely rendszer meghatározta a szívindexet (CI), az artériás középnyomást (MAP) és a szívfrekvenciát (HR). A patkányokban egy adatgyűjtő rendszerrel rögzítettük az elektrokardiogramot (EKG), HR és MAP értékét.

A kísérleti protokoll végén a patkányok jobb tüdejét formalinos fixálást követően feldolgoztunk szövettani elemzéshez, míg a bal tüdőket a tüdő nedves-száraz tömeg arányának meghatározásához használtuk fel, mely paraméter a tüdő víztartalmának indikátora.

4. Eredmények

4.1. A bronchoaspiráció légzőrendszeri következményei: a sertésmodellben nyert eredmények

Az aspirációt követő mechanikai változások a P4 csoportban nagyobbnak mutatkoztak a P10 csoportban megfigyelteknél. Az alapvonali körülmények között a mechanikai paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a két tüdőfél között egyik csoportban sem. Ugyanakkor a gyomornedv aspirációját követően szignifikáns különbség fejlődött ki a két tüdőfél között, mind Raw ($p < 0,018$ és $p < 0,032$ a P4 és P10 csoportban), mind G ($p < 0,05$ és $p <0,05$) mind pedig H ($p < 0,05$ és $p < 0,036$) tekintetében. A mechanikai paraméterek romlásának csúcsa a károsodott tüdőfélben az aspirációt követően 5-15 perc múlva jelentkezett, majd 60 perc múlva szignifikáns javulás volt tapasztalható a paraméterekben. Az érintetlen oldalon a légúti és szöveti mechanikai paraméterekben nem észleltünk szignifikáns romlást a kísérlet során, sőt a P10 csoportban az aspirációt követő 120. percben G és H értéke a kezdeti szint alá csökkent ($p = 0,021$ és $p = 0,022$). A PEEP csökkentése a P10 csoportban H értékének szignifikáns csökkenését eredményezte ($p = 0,002$) az érintetlen tüdőben, míg a PEEP emelése a P4 csoportban nem befolyásolta a mechanikai paramétereket.

A kísérlet során az érintetlen tüdőkből meghatározott S_{nIII} nem változott, míg a károsodott tüdőből nyert értékek szignifikánsak megemelkedtek mindkét csoportban már 5 perccel az aspirációt követően ($p = 0,021$ és $p = 0,001$ a P10 és P4 csoportban). A PEEP megváltoztatása a P10 csoportban megemelte a károsodott oldali S_{nIII} értékeket ($p = 0,007$), míg az érintetlen oldalt nem befolyásolta. A P4 csoportban a PEEP változtatása nem befolyásolta S_{nIII} értékét.

4.2. A vérvesztés és folyadékpótlás légzőrendszeri következményei: a patkánymodellben nyert eredmények

A B csoportban a hematokrit nem változott szignifikánsan a kísérlet során, míg a kolloid (CO csoport) és krisztalloid oldattal (CR csoport) történt pótlás lecsökkentette a hematokritot ($p < 0,001$ és $p = 0,010$). A CO csoportban hematokrit változásai kifejezettebbek voltak, mint a CR csoportban ($p = 0,032$). PaO_2 és pH változásaiban nem találtunk a CR és CO csoport között különbségeket.

A vérlebocsátás Raw csökkenéséhez vezetett minden csoportban. A kolloiddal történő folyadékpótlás hatására Raw a kezdeti értékére állt vissza, míg az autológ vér visszaadására Raw továbbra is alacsonyabb maradt ($p = 0,005$). A krisztalloiddal történő folyadékpótlás hatására Raw értékében köztes változások voltak megfigyelhetőek ($p < 0,038$), melyek a harmadik pótlási manővertől egyre kevésbé voltak kifejezettek. G értékének monoton emelkedését figyeltük meg a protokoll során ($p < 0,001$), de a csoportok között szignifikáns különbséget nem észleltünk. H értéke minden csoportban emelkedett, a CR csoportban és a CO csoportban ez a B csoportban észleltnél szignifikánsan magasabb volt ($p = 0,005$ és $p = 0,012$).

A vérlebocsátások hatására MAP értéke szignifikánsan lecsökkent, melyet a folyadékpótlási manőverek a korábbi szintre állítottak vissza, az alkalmazott folyadéktól függetlenül. HR értéke minden csoportban fokozatos emelkedést mutatott.

A CR és CO csoport állataiban szignifikánsan magasabb nedves-száraz tüdőtömeg arányt figyeltünk meg (mindkét csoportban $p < 0,001$), mely a perivascularis ödémaindexben is megmutatkozott ($p < 0,005$ mindkét csoportban). A 3 csoportból nyert adatok összesítése során szignifikáns korrelációt fedeztünk fel a durva ödémaindex (nedves-száraz tömegarány) és a légzőrendszeri szövetek merevsége (H) között ($R = 0,55$; $p < 0,01$).

5. Megbeszélés

5.1. A bronchoaspiráció hatásai a légzőrendszeri funkcióra

Markáns válaszokat figyeltünk meg a károsodott tüdő légúti és szöveti mechanikai paramétereiben, míg az érintetlen tüdőben ilyen változásokat nem észleltünk. Az érintett tüdőkben kialakuló egyenetlen ventiláció a kapnogram normalizált III. fázis meredekségének emelkedésében mutatkozott meg. Ilyen változásokat viszont a mechanikai paraméterekhez

hasonlóan az érintetlen tüdőkben nem észleltünk. A PEEP emelése megakadályozta a kapnogram III. fázis meredekségének romlását, míg kisebb hatással volt a mechanikai illetve más ventilációs vagy oxigenizációs indexekre.

A tüdő mechanikai állapotának akut romlása a megnövekedett vaszkuláris permeabilitás miatt kialakuló tüdőödémára, surfactant-diszfunkcióra és gyulladásra vezethető vissza. Mivel ezen folyamatok mindegyike atelectasisok kialakulásához, így az aktív tüdőtérfogat csökkenéséhez vezet, G és H emelkedése magyarázható ezzel a jelenséggel. Raw jelentős emelkedése az átmeneti légúti simaizomtónus-növekedést jelzi a károsodott tüdőben. Bár az ezért felelős mechanizmusokat még nem tárták fel teljesen, több tényezővel magyarázható: az epithelkárosodás direkt simaizomfunkciót befolyásoló hatásával vagy a kapszaicin-szenzitív neuronokból bronchoaktív mediátorok, mint például a tachykinin vagy a bradykinin, lokális felszabadulásával.

Eredményeink feltárják ennek a károsodásnak az átmeneti voltát is, mivel a ventilációs egyenetlenségek többsége 60 perc múlva eltűnt. Ez az időbeli mintázat azt sugallja, hogy ideális terápiás ablakként az első 1 óra áll rendelkezésre, amikor az aspiráció hatására kialakuló tüdőperifériát érintő károsodásokat a PEEP emelésével kompenzálhatjuk, ahogy azt S_{III} emelkedésének hiánya is mutatja.

A tanulmány talán legfontosabb eredménye annak kísérletes bemutatása, hogy az unilaterális aspirációt követően lényeges károsodás csak az érintett tüdőfélben jön létre, az érintetlen oldalon markánsan kisebb hatások mérhetőek. Ez az eredmény a direkt és indirekt mechanizmusok közötti kapcsolatot mutatja: a néhány esetben az intakt oldalon is megfigyelt bronchokonstrikció csak olyan esetekben jelentkezett, amikor a károsodott oldalon is súlyos fokú tónusfokozódást észleltünk. Összességében az érintetlen tüdőben észlelhető kisfokú változások azt demonstrálják, hogy az indirekt, szisztémás eredetű mechanizmusok az első 2 óra folyamán elhanyagolható szerepet játszanak a károsodás kialakításában.

Összefoglalásként, kifejlesztettünk egy állatmodellt a bronchoaspiráció lokális és szisztémás hatásainak elkülönített vizsgálatára. Tanulmányunk kísérletes bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a gyomortartalom unilaterális aspirációja az első 2 órában kizárólag az érintett oldalon vezet a légúti és szöveti mechanikai paraméterek és a kapnogram III. fázis meredekségének átmeneti emelkedéséhez. Ezek alapján az akut fázisban (az első 2 órában) a fő hangsúlyt az aspiráció lokális szövődményeinek kezelésére kell fordítani a szisztémás hatásokkal szemben.

Mérsékelten magasabb PEEP alkalmazása megelőzte a kapnogram III. fázis meredekségének romlását, ezzel a ventilációs heterogenitások csökkenését demonstrálva. Ez az előnyös hatás ugyanakkor nem járt együtt a mechanikai, kardiovaszkuláris vagy oxigenizációs indexek változásával, ami azt mutatja, hogy a mérsékeltem magas PEEP előnyös lehet a bronchoaspiráció akut kezelésében.

5.2. A vérvesztés és folyadékpótlás légzőrendszeri hatásai

Az értekezés második tanulmányában a vérlebocsátás hatására lecsökkent légúti ellenállás alacsony maradt autológ vérrel való pótlást követően, míg folyadékvesztést megelőző szintre tért vissza kolloidterápia és köztes szintre krisztalloiddal történő kezelés hatására. A légzőrendszeri szövetek merevsége jobban fokozódott a kolloiddal vagy krisztalloiddal kezelt állatokban, e két oldat között viszont különbséget nem találtunk. A káros szöveti mechanikai változásokhoz hasonló romlás volt megfigyelhető a tüdőödéma mértékében is mind a nedves-száraz tüdőtömeg arányának vizsgálata, mind pedig a szövettani elemzés során.

A vérrel történő folyadékpótlást követő alacsonyan maradó Raw értéke a lebocsátott és tárolt vérben emelkedett koncentrációban jelen lévő bronchoaktív mediátoroknak, főleg az adrenalinnak és noradrenalinnak lehet tulajdonítható. Ezzel ellentétben a kolloid oldattal történő pótlás hatására a vérvesztés indukált bronchodilatáció teljes megszűnését észleltük. Ez a keringő volumen és a légúti mechanikai paraméterek közötti kapcsolat meglétére utal: a keringő volumen helyreállítását követően a légúti geometria is a megelőző szintre áll vissza. Emögött a kolloidterápia hatására létrejövő Raw-emelkedés mögött a bronchialis submucosa ereinek feszülése és/vagy ödémaformáció hatására jelentkező légúti falvastagodás, valamint a légúti lumenbe történő exsudatio állhat. Hasonló elmélet alkalmazható a krisztalloidkezelés kezdeti eredményeire is, ahol az első pótlási manőver során, amíg a pótolt folyadék még teljes mennyiségében az érpályában tartózkodott, teljesen visszaállította Raw értékét. A megemelkedő intravaszkuláris térfogat hatásait a vérrel kezelt állatokban az autológ vérben visszadott katekolaminok ellensúlyozhatták.

A vérpótlás hatására a szöveti viszkoelasztikus paraméterekben szolid, fokozatos emelkedéseket figyeltünk meg, melyek az anesztézia és háton történő gépi lélegeztetés hatására kialakuló atelectasisok és tüdőtérfogat-vesztés hatásának tulajdoníthatók. Ezt igazolja PaO_2 csökkenése is, a gázcserére rendelkezésre álló alveoláris felület csökkenését mutatva. A jelen tanulmány fontos eredménye a viszkoelasztikus paraméterek jelentősebb emelkedése

kolloiddal és krisztalloiddal kezelt állatokban. Ennek a különbségnek forrása lehet az alkalmazott folyadékok némileg eltérő reológiai tulajdonsága, mely befolyásolhatja a légzőrendszer mechanikai viselkedését is, illetve forrása lehet a kolloidozmotikus nyomás hemodilúció hatására létrejövő változása is. Ezek a jelenségek mind hozzájárulhatnak az ödémaképződéshez is, mely közvetlenül befolyásolja a szöveti viszkoelaszticitást. Mivel a mechanikai paraméterekhez hasonló romlások voltak megfigyelhetőek az ödémaindexekben is, így a felszaporodó ödémafolyadék légzőrendszeri szöveti merevséget fokozó hatása jelentős lehet. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy nem találtunk különbséget a kolloiddal és krisztalloiddal kezelt csoportok között sem a szöveti mechanikai paraméterek, sem pedig az ödémaindexek tekintetében. Ez az egyezőség figyelhető meg a vér oxigenizációjában észlelhető szignifikáns különbségek hiányában is a kétféle kezelési módszer között. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy következtetéseink csak a kísérleti protokollunk viszonylagosan rövid időtartama alatt (kb. 90 perc) észleltekből fakadnak, és a hosszabb távú hatások pontos felmérése további vizsgálatokat igényel.

Összefoglalásként, eredményeink kísérletes bizonyítékot szolgáltatnak a légúti és légzőrendszeri szöveti mechanikai paraméterek eltérő válaszaira a sebészi beavatkozásokhoz hasonló vérvesztés és annak autológ vérrel, kolloiddal vagy krisztalloiddal történő pótlása közben. A vérvesztés és folyadékpótlás légzőrendszeri mechanikai, szövettani és gázcserében jelentkező hatásaiban a kolloiddal és krisztalloiddal történő kezelés között nem észleltünk szignifikáns különbséget. A két oldat hasonló módon befolyásolta a légzőrendszeri szöveti viszkoelaszticitást az enyhe perivascularis ödémaképződés révén. Eredményeink megmutatják a különbséget a vérrel, kolloiddal és krisztalloiddal történő folyadékpótlás légzőrendszeri hatásai között: autológ vér adagolására elnyújtott bronchodilatáció várható a légzőrendszeri szövetek jelentő eltérése nélkül, míg a kolloid és krisztalloid oldatokkal végzett folyadékpótlás hatására a korábbi légúti tónus visszaállítása várható, a tüdő szöveti viszkoelaszticitás hasonló fokú romlása árán.

6. Következtetések

A gyomortartalom aspirációja és a vérvesztés, illetve folyadékpótlás légzőrendszeri hatásaik révén fontos befolyásoló faktorai a perioperatív morbiditásnak.

Jelen értekezésben foglalt tanulmányainkban létrehoztunk egy állatmodellt a jobb- és bal tüdő mechanikai tulajdonságainak elkülönített vizsgálatára. A dupla lumenű endotrachealis tubus

alkalmazása lehetővé teszi a gerjesztő mérőjel individuális alkalmazását az egyik, illetve a másik tüdőre, így téve lehetővé a két tüdő mechanikai paramétereinek külön történő vizsgálatát. Megmutattuk, hogy a bronchoaspiráció hatására létrejövő kezdeti változásokat főleg a direkt hatások váltják ki, mivel az érintetlen tüdőben nem észleltük a légzőrendszeri mechanikai paraméterek változását, valamint azt, hogy a mérsékelten magas PEEP alkalmazása előnyös a bronchoaspiráció kezelésében.

Adaptáltunk továbbá egy irodalmilag megalapozott állatmodellt az akut vérvesztés vizsgálatára, de továbbfejlesztettük azt különböző fajtájú folyadékokkal történő reszuszcitáció hatásainak vizsgálatára. A fokozatos vérlebocsátás és folyadékpótlás a folyamatos, de rejtett sebészi vérzést és annak pótlását modellezte. Eredményeink alapján nem találtunk különbséget a kolloid- és krisztalloidterápia között sem ödémaképzési, sem pedig légzőrendszeri szöveti károsító hatásait tekintve.

Eredményeink hozzájárulnak ezen anesztéziához köthető kórfolyamatok mechanizmusainak jobb megértéséhez, a bronchoaspiráció és az akut vérvesztés, illetve folyadékpótlás eddig le nem írt légzőrendszeri mechanikai hatásainak feltárása révén. Feltételezve, hogy ezen mechanizmusok egy része emberekben is megtalálható, eredményeink hozzájárulhatnak ezen perioperatív szövődmények hatékonyabb kezeléséhez és a morbiditásuk csökkentéséhez.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálámat kifejezni témavezetőmnek, Peták Ferencnek, aki 2009-ben, orvostanhallgatóként meghívott kutatócsoportjába, hogy segített a tudományos munka nehézségein átjutni. Nagyra értékelem mentorálását és belém vetett bizalmát.

Szeretném kifejezni köszönetemet Babik Barnának kiváló tanácsaival és felbecsülhetetlen meglátásaival való támogatásáért, mellyel nagyban befolyásolt.

Hálás vagyok Walid Habre-nak támogatásáért és a számos lehetőségért, amelyek révén tudományos munkát folytathattam laboratóriumában.

Szeretném kifejezni köszönetem Bari Ferenc professzor úrnak, amiért lehetővé tette, hogy tudományos munkámat az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetben végezhetem.

Ezúton szeretném megköszönni az értekezésben foglalt tanulmányok társszerzőinek segítségüket. Hálás vagyok a Sebészeti Műtéttani Intézet munkatársainak a sertésmodellben végzett munkában való közreműködésükért és Ivánkovitsné Kiss Orsolyának nélkülözhetetlen technikai segítségéért a patkánymodellben történő mérésekben. Köszönettel tartozok Balogh Ádámnak a mérések során és az értekezés átolvasásában végzett segítségéért. Emellett szeretném kifejezni köszönetemet munkatársaim felé az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetben, akik biztosították számomra a kellemes baráti légkört a mindennapokban.

Hálás vagyok Juditnak és a családomnak végtelen szeretetükért és folyamatos támogatásukért.

A jelen kísérletekben folyó munka az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA K81179) támogatásával zajlott. A kutatások a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretében zajlottak, az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával. A kutatások finanszírozásában a TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 program is részt vett.