

GASZTROINTESZTINÁLIS MUKÓZÁLIS PERFÚZIÓ  
MONITORIZÁLÁS SZÖVETI KAPNOMETRIÁVAL  
ANESZTEZIOLÓGIÁBAN ÉS INTENZÍV TERÁPIÁBAN

PhD értekezés tézis

Dr. Palágyi Péter

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

& Sebészeti Műtéttani Intézet

Szegedi Tudományegyetem

Szeged

2016

## 1. BEVEZETÉS

Egyre több bizonyíték támasztja alá a regionális perfúzió monitorizálás szükségességét kritikus állapotú betegekben, mivel szöveti hipoperfúzió a globális oxigén szállítás normál értékei mellett sem zárható ki. Az elhúzódó szöveti hipoperfúzió celluláris hipoxiás károsodást és metabolikus diszfunkciót okoz a különböző betegcsoportokban, végső soron szervi elégtelenséghez és halálhoz vezethet. Az inadekvát regionális perfúzió súlyos következményekkel járhat nagy sebészeti beavatkozások során is, ezért ezen eltérések gyors korrekciója fontos tényező a posztoperatív komplikációk megelőzésében. Hemodinamikai instabilitás esetén a keringés redisztribúciója a vért a szplanknikus régióból az életfontos szervek felé tereli, melynek következtében a makro-hemodinamikai paraméterek normalizálódhatnak. Ez az úgynevezett kompenzált sokk fázis, amelyben különböző neurohumerális folyamatok biztosítják az organizmus túlélését a perifériás szövetek perfúziójának rovására. Amíg azonban a szisztémás hemodinamikai paraméterek normál tartományban maradnak a fel nem ismert és elhúzódó iszkémia kifejti káros hatását. A szervkárosodások megelőzéséhez a csökkent regionális oxigén szállítás minél korábbi diagnózisára és kezelésére van szükség.

A gasztrointesztinális mukózális vérátáramlás monitorozás klinikai jelentősége speciális tényezőkre vezethető vissza. A gyomor-bél traktus

nagyon érzékeny a sokkhoz társuló szimpatikus és endokrin változásokra, ezért hemodinamikai stressz szituációkban vérellátása korán csökken lehetővé téve a korai sokk diagnózist. A kompenzatórikus vazokonstrikció okozta iszkémiás károsodás azonban hozzájárul a több szervi elégtelenség kialakulásához. Az anatómiai jellegzetességek továbbá könnyen elérhetővé teszik a szájüregben, a gyomorban vagy speciális esetekben a bélben történő monitorizálást a nagy rizikójú betegekben. A szöveti kapnometria segítségével a regionális véráramlást indirekt módon vizsgálhatjuk. A módszer alapja, hogy a szöveti szén-dioxid ( $\text{CO}_2$ ) koncentráció emelkedése általános jelenség hipoperfúzió során. A mukózális kapnometria elnevezés a monitorizálásra használt szenzorok vagy szondák lokalizációjára utal. A szén-dioxid a sejtlégzés fontos végterméke, mely a Krebs-ciklusban keletkezik az oxidatív anyagcsere során. Aerob körülmények között a  $\text{CO}_2$  molekula nagy mennyiségben termelődik a mitokondriumokban. A  $\text{CO}_2$  termelés mértéke függ a metabolizált szubsztrátok energia tartalmától és azok respiratórikus kvóciensétől is. Hipoxiás állapotokban amikor az oxigén szállítás kritikus szint alá csökken, a szövetek  $\text{CO}_2$  tartalma szintén emelkedhet.

A gasztrointesztinális traktus különböző pontjain végezhetünk szöveti kapnometriás monitorizálást a mukózális véráramlás megítélésére. Gasztrikus tonometria során a gyomor nyálkahártya  $\text{PCO}_2$  értékét monitorozzuk, míg a szublingvális és a bukkális kapnometria a a

proximális gyomor-bél traktus  $\text{PCO}_2$  értékét méri. Bár a mukózális kapnometria különféle változatai ígéretesnek bizonyultak a keringési elégtelenség diagnózisában és kezelésében, több információra van szükség az anesztéziái ellátásban és a kritikus állapotú betegek monitorizálásában és kezelésében betöltött szerepük meghatározásához. Az ágymelletti monitorizálásra alkalmas készülékek hiánya miatt kevés klinikai bizonyíték áll rendelkezésre, ezért van szükség a klinikumban használható, praktikus, minimál invazív és költség hatékony módszerek kifejlesztésére.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

- I. Egy új gasztrikus tonometriás szonda  $\text{CO}_2$  felvételének mérése a referencia módszerrel összehasonlítva szimultán in vitro és in vivo, önkénteseken és altatott, nagy műtéten átesett beteganyagban.
- II. Szublingvális  $\text{PCO}_2$  változások monitorizálása egy új kapnometriás eszközzel különböző súlyosságú vérzés során; a kapnometriás értékek korrelációjának vizsgálata mikrocirkulációs és globális oxigenizációs paraméterekkel kísérletes körülmények között.

- III. A mukózális perfúzió zavarok gyomor ürülésre gyakorolt hatásának meghatározása korai enterális táplálás során kritikus állapotú betegekben.
- IV. Az új típusú gasztrikus tonometriás eszközzel detektált mukózális perfúzió zavarok szondatáplálás hatékonyságára gyakorolt hatásának vizsgálata kritikus állapotú betegek korai táplálása közben.

### **3. MÓDSZEREK**

#### **3.1. Új típusú kapilláris szondával végzett in vitro és in vivo gasztrikus tonometriás mérések**

Új fejlesztésű, ballonmentes, teljes egészében szilikon gasztrikus tonometriás szondákat alkalmaztunk ezen tanulmányban, melyet állatkísérletes vizsgálatban és a korábbi humán, csecsemőkön és kisgyerekeken végzett vizsgálatokban már bemutattunk. Az új szonda és a tonometriás katéter in vitro CO<sub>2</sub> felvételének összehasonlításához equilibrium kamrát használtunk különböző CO<sub>2</sub> koncentrációkkal. Az első humán felnőtt alkalmazás során a levezetést és a mérést egészséges önkénteseken végeztük. Éhgyomri és posztprandiális tonometriás méréseket végeztünk két egymást követő napon, mindkét napon új szondát vezettünk le. A klinikai vizsgálatok során idegsebészeti, ortopédiai, traumatológiai és szívsebészeti beavatkozásra váró betegeket

válogattunk be intraoperatív mukózális kapnometriás monitorizálás céljából. Ezen betegek egy alcsoportjában párhuzamos méréseket végeztünk tonometriás katéter és szonda egyidejű levezetésével, amelyben a katéter referenciaként szolgált az in vitro mérésekhez hasonlóan.

### 3.2. Szublingvális tonometriás monitorizálás vérzéses sokkban állatkísérletes modellben

Egy új típusú szublingvális mukózális kapnometriás szondát teszteltünk vérzéses sokkban, állatkísérletben. A kísérleti protokoll lehetővé tette a különböző makro- és mikrokeringési paraméterek, valamint a szublingvális kapnometria vizsgálatát két jól elkülönülő periódusban: vérzéses sokkban és mérsékelt hipovolémiában. A kiindulási méréseket követően az altatott állatokat a nyaki ütőéren keresztül egy heparin tartalmú edénybe véreztettük. Az artériás középnyomás (MAP) célértéke 40 Hgmm volt, melyet 10-15 perc alatt elértünk, és ismételt véreztetéssel fenntartottunk a kísérlet 60. percéig. A 60. percben volumen reszuszcitációt kezdtünk kolloid oldattal azért, hogy a kiindulási MAP érték 75 %-át 10-15 perc alatt elérjük. A malacok tehát részleges reszuszcitációban részesültek és hipovolémiások maradtak a következő szakaszban a 60. és a 180. perc között. A hemodinamikai, artériás- és centrális vénás vérgáz méréseket, szöveti kapnometriát 30 percenként ismételtük 3 órán át. Intravitális videomikroszkópiát

végeztünk a 0., 60. és 180. percben. A kontroll csoportba tartozó állatokat véreztetésben nem részesítettük, de ugyanazt a műtétet, instrumentációt és monitorizációt kapták. Ez a csoport 10 ml/kg/h 0.9% NaCl infúzióban részesült a kísérlet során. Hemodinamikai, vérgáz és mikrocirkulációs vizsgálatok ugyanazon időpontokban történtek. Tanulmányoztuk a korrelációt a szublingvális kapnometriás adatok és az intravitális mikroszkópiával (IVM) nyert paraméterek között, továbbá vizsgáltuk a kapnometriás adatoknak a globális hemodinamika indikátoraihoz viszonyított kapcsolatát vérzés és reszuszcitáció közben.

### 3.3. Gasztrikus tonometriás vizsgálatok kritikus állapotú betegek korai enterális táplálása során

Kritikus állapotú, mesterségesen lélegeztetett betegeket vontunk be ebbe a prospektív obszervációs vizsgálatba. A kezelés első 24 órájában hagyományos nazogasztrikus tápszondát és egy szilikon gasztrikus tonometriás szondát vezettünk be mukozális PCO<sub>2</sub> mérés céljából. Kardiopulmonális stabilizációt követően standard enterális tápszer adagolását kezdtük el a tápszondán keresztül. A gyomor retenció mennyiségét (RGV) 8 óránként mértük és dokumentáltuk. Naponta kétszer átfogó artériás és centrális vénás vérgáz analízist, gasztrikus tonometriás méréseket végeztünk, mely előtt a szondatáplálást 2 órán át szüneteltettük. A fő klinikai végpontok a RGV 8 órára vonatkozó átlagos mennyisége, valamint a 24 órára vonatkozó enterális

kalóriabevitel (aktuális energia= $E_a$ ) és a kalkulált optimális napi kalória bevitel (totál energia= $E_t$ ) hányadosa voltak. Az  $E_a/E_t$  hányadost minden nap minden betegnél kiszámítottuk, mely érték tükrözte az enterális táplálás napi helyzetét a teljes szükséglethez képest. Rögzítettük a táplálási intolerancia és a szövődmények előfordulását pl. aspiráció, regurgitáció, hányás, bél disztenzió és hasmenés. Post hoc alcsoportokat képeztünk a medián  $P_{ga}CO_2$  érték alapján és a betegeket „alacsony” (LG) és “magas” (HG)  $P_{ga}CO_2$  csoportokba soroltuk, ezen csoportok RGV és  $E_a/E_t$  értékeit hasonlítottuk össze.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **4.1. Az in vitro és in vivo validációs vizsgálatok eredményei**

Az ekvilibrációs kamrában 3 különböző  $CO_2$  koncentráción (35, 55 és 80 Hgmm-es  $PCO_2$ ) végzett in vitro párhuzamos tonometriás mérések eredményei szerint a katéter esetében az ekvilibráció 16, 6, és 4 esetben volt teljes, míg a szonda esetében 18, 11 és 15 esetben észleltünk komplett ekvilibrációt a megfelelő koncentrációkon. Bár a két tonometriás eszközzel mért értékek átlaga 55 és 80 Hgmm-en is szignifikáns különbséget mutatott jelezve a szonda nagyobb pontosságát, ezek a különbségek elhanyagolhatók voltak mindkét módszer esetében. A klinikumban a szonda könnyen alkalmazhatónak bizonyult. Használata jól tolerálható és bevezetése nem okoz több kellemetlenséget mint egy egyszerű tápláló szonda esetében. Az 50



műtött betegben végzett tonometriás vizsgálat közben kevés technikai problémával találkoztunk. Véleményünk szerint ezen nehézségek nagyrésze a kezdeti tapasztalatlanságnak tudható be, mert főként a vizsgálatok korai fázisában jelentkeztek. A nagy műtéten átesett altatott betegekben végzett gasztrikus tonometriás vizsgálatok a  $P_g\text{CO}_2$  és  $P_{ga}\text{CO}_2$  gap emelkedését mutatták a betegek általános állapotának súlyosságával párhuzamosan, mivel a magasabb ASA besorolás magasabb gasztrikus tonometriás értékekkel járt együtt. Az intraoperatív vizsgálatok eredményei szerint a gasztrikus mukózális  $\text{PCO}_2$  paraméterek szignifikánsan alacsonyabbak voltak az alacsony rizikójú kategóriákban. A szondával és katéterrel végzett szimultán in vivo tonometriás mérések túlnyomórészt magasabb mukózális  $\text{PCO}_2$  értékeket mutattak az új szonda alkalmazásával.

#### 4.2. Szublingvális $\text{PCO}_2$ monitorizálás egy új kapilláris tonometriás szondával különböző súlyosságú vérzéses sokkban

A vérzéses sokk modellben komplex makro-hemodinamikai monitorizációt és mikrocirkulációs vizsgálatokat végeztünk súlyos vérzésben és mérsékelt hipovolémiában. A sokk fázisban a szublingvális kapnometriás paraméterek szignifikáns emelkedését észleltünk mind a  $P_{\text{SL}}\text{CO}_2$  mind a  $P_{\text{SL}}\text{CO}_2$  gap vonatkozásában; míg részleges reszuszcitáció közben ezen értékek szignifikáns javulást mutattak, mégis emelkedettek maradtak a kiindulási értékekhez képest. A  $P_{\text{SL}}\text{CO}_2$  nem változott szignifikánsan az álműtött csoportban. Az

intravitális videomikroszkópiával meghatározott szublingvális posztkapilláris vörösvértest sebesség ( $RBCV_{SL}$ ) és a szublingvális kapilláris perfúziós ráta ( $CPR_{SL}$ ) szignifikánsan csökkent súlyos sokkban. Részleges reszuszcitáció közben mind a  $RBCV_{SL}$  és a  $CPR_{SL}$  növekedett, mégis alacsonyabbak maradtak a kiindulási értékekhez képest. A 180. percben nem volt különbség az  $RBCV_{SL}$  értékekben a sokkos és az álműtött csoport között, de a  $CPR_{SL}$  szignifikánsan alacsonyabb volt a sokk csoportban az álműtött csoporthoz képest. A centrális vénás vérgáz paraméterek is jellegzetes változásokat mutattak. Az oxigén extrakciós ráta szignifikáns emelkedésének megfelelően csökkent a centrális vénás oxigén szaturáció ( $S_{cv}O_2$ ) a véreztetés során, miközben a centrális vénás-artériás  $PCO_2$  különbség ( $P_{cva}CO_2$ ) nőtt. Ezek a változások szignifikánsnak bizonyultak a 60. percben a kiindulási értékekhez és az álműtött állatok megfelelő értékeihez képest egyaránt. A folyadék reszuszcitáció eredményeképp a  $P_{cva}CO_2$  szignifikánsan csökkent. A  $ScvO_2$  szignifikánsan emelkedett a reszuszcitációt követően, de szignifikánsan alacsonyabb maradt a kiindulási értékeknél és az álműtött csoport értékeihez képest is. Az oxigén extrakciós ráta esetében szignifikáns különbségeket detektáltunk az álműtött és a sokkos csoport állatai között. A szublingvális kapnometria és a direkt mikrocirkulációs paraméterek közötti korreláció vizsgálata statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott a  $P_{SL}CO_2$  gap és a  $RBCV_{SL}$  ( $r = -0.648$ ;  $p < 0.0001$ ), valamint a  $P_{SL}CO_2$  gap and

CPR<sub>SL</sub> ( $r = -0.644$ ;  $p < 0.0001$ ) között. A P<sub>SL</sub>CO<sub>2</sub> gap korrelált a ScvO<sub>2</sub>-val ( $r = -0.504$  and  $p < 0.0001$ ) és a PcvaCO<sub>2</sub>-al ( $r = 0.623$   $p < 0.0001$ ).

#### 4.3. Az abnormális mukózális perfúzió hatása a gyomor ürülésre korai enterális táplálás során

A betegek 50%-ában az átlagos P<sub>ga</sub>CO<sub>2</sub> alacsonyabb, míg a másik 50%-ában magasabb volt 29 Hgmm-nél. E medián érték segítségével osztottuk fel a betegeket alacsony és magas P<sub>ga</sub>CO<sub>2</sub> csoportokra (LG és HG). A RGV mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt a LG csoportban a HG csoporthoz képest: 0 (0-50) szemben az 50 (30-200) ml-el ( $p < 0.001$ ). Ebben az előtanulmányban nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az enterális táplálás sebességében és felépítésében a két csoportban. Az átlagos Ea/Et arány 0.47 volt mindkét csoportban. Ez azt jelenti, hogy az intenzív osztályos tartózkodás 3-5. napjára a tápláló pumpák sebességének fokozatos emelésével a teljes kalória szükséglet 50%-át tudtuk bevinni nazogasztrikus szondatáplálás formájában. Korai enterális táplálással összefüggésbe hozható szövődeményeket ritkán észleltünk az alkalmazott protokoll mellett.

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

I. Felnőtt beteganyagon elsőként validáltuk az intézetünkben kifejlesztett új ballonmentes szondával végzett gasztrikus mukózális kapnometriás módszert.

II. Vérzéses sokkban, állatkísérletes modellben kimutattuk, hogy az új szublingvális mukózális kapnometriás szondával mért értékek jól tükrözik a mikrocirkulációs változásokat, és korrelálnak a globális hemodinamikai státuszt leíró paraméterekkel. Eredményeink alapján a szublingvális kapnometria hasznos kiegészítő módszer lehet a hipovolémia és a vérzéses sokk diagnosztikájában.

III. Kritikus állapotú, korai enterális táplálásban részesülő betegekben szignifikáns különbséget találtunk a gyomorürülésben a magasabb mukózális-artériás CO<sub>2</sub> gap értékkel bíró betegekben. A mukózális kapnometriát az első vizsgálatunkban bemutatott ballonmentes levegő tonometriás szondával végeztünk. Ezen eredményeink azt sugallják, hogy hasonló méréseket nagyobb, válogatott intenzív osztályos beteganyagon is érdemes lenne elvégezni.

## AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ TELJES KÖZLEMÉNYEK:

- I.** Palágyi P, Vimláci L, Boda K, Tálosi G, Boda D. Practical experiences and in vitro and in vivo validation studies with a new gastric tonometric probe in human adult patients.  
J Crit Care. 2010; 25(3):541.e9-15 **IF: 2.077**
- II.** Palágyi P, Kaszaki J, Rostás A, Érces D, Németh M, Boros M, Molnár Z. Monitoring Microcirculatory Blood Flow with a New Sublingual Tonometer in a Porcine Model of Hemorrhagic Shock.  
Biomed Res Int. 2015; 2015:847152 **IF: 1.579**
- III.** Palágyi P, Barna S, Csábi P, Lorencz P, László I, Molnár Z. Recent Advances Of Mucosal Capnometry And The Perspectives Of Gastrointestinal Monitoring In The Critically Ill. A Pilot Study The Journal of Critical Care Medicine 2016; 2(1):30-37

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK TELJES LISTÁJA:

1. Wittmann T, Róka R, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Continuous enteral feeding has an attenuating effect on the exocrine pancreas in rats. Pancreas 2001; 23(3):329-34. IF: 2.121

2. Róka R, Wittmann T, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban. *Orv Hetil.* 2001; 142(33):1805-8.
3. Palágyi P, Vimpláti L, Boda K, Tálosi G, Boda D. Practical experiences and in vitro and in vivo validation studies with a new gastric tonometric probe in human adult patients. *J Crit Care* 2010; 25(3):541.e9-15 IF: 2.077
4. Komáromi É, Kohári M, Simon J, Palágyi P, Sággy L, Bogáts G, Babik B. Kardiális reszinkronizációs terápia prompt keringési hatásának vizsgálata a szív szisztolés funkciójára. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2012; 42(1): 21-27.
5. Kohári M, Komáromi É, Simon J, Palágyi P, Babik B Sággy L. Kardiális reszinkronizációs kezelés – vénaszúrástól a sebészi megnyitásig. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2012; 42(1): 44-47.
6. Palágyi P, Kaszaki J, Rostás A, Érces D, Németh M, Boros M, Molnár Z. Monitoring Microcirculatory Blood Flow with a New Sublingual Tonometer in a Porcine Model of Hemorrhagic Shock. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:847152. IF: 1.579

7. Tánczos K, Németh M, Trásy D, László I, Palágyi P, Szabó Z, Varga G, Kaszaki J. Goal-Directed Resuscitation Aiming Cardiac Index Masks Residual Hypovolemia: An Animal Experiment. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:160979 IF: 1.579
8. Palágyi P, Barna S, Csábi P, Lorencz P, László I, Molnár Z. Recent Advances Of Mucosal Capnometry And The Perspectives Of Gastrointestinal Monitoring In The Critically Ill. A Pilot Study. *The Journal of Critical Care Medicine.* 2016; 2(1):30-37.
9. Fülöp B, Bella Zs, Palágyi P; Barzó P. Tuberculom sellae meningeoma endoszkópos eltávolítása endonasalis transspenoidalis feltárásból. *Ideggyógyászati Szemle.* 2016; 69(3-4). IF: 0.386

#### ABSTRACTS

10. Peres Bota D, Hajdu E, Palágyi P, Hortobágyi A. Are Infections with Multiresistant Strain Worsening the Outcome of Surgical ICU Patients? *Anesthesiology* 2003; 99: A458. IF: 3.5
11. Palágyi P, Kaszaki J, Molnár Z. Monitoring microcirculatory blood flow with a new sublingual tonometer in a porcine model of haemorrhagic shock. *Crit Care.* 2013; 17: P210. IF: 5.0

## **Köszönetnyilvánítás**

Mély hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek, Molnár Zsolt Professzor Úrnak, aki magas szintű kutatói tevékenységet folytat Intézetében. Nemcsak engedélyezte, hanem felkarolta vizsgálatainkat, és hatalmas segítséget nyújtott a publikációs folyamatban is. Köszönöm bátorítását, folyamatos irányítását és értékes tanácsait, melyek nélkül ez a munka nem készült volna el.

Hálás vagyok Wittmann Tibor Professzor Úrnak is, aki megkedveltette velem a kutatást, akinél tudományos diákköri munkát végezhettem és önzetlenül támogatott medikus éveimben.

Nagyon sokkal tartozom Boda Domokos Professzor Úrnak (†), aki bevezetett a tonometriás kutatások világába, valamint bemutatta a mukózális kapnometriás módszerek elméleti és gyakorlati hátterét. Nagyon sokat tanultam tőle mint tudóstól, tanártól, orvostól és nagyszerű embertől. Fáradhatatlan érdeklődése, munkabírása és segítőkészsége motivációt nyújtott a vizsgálatok során. Ő igazi példakép számomra.

Különösen hálás vagyok Kaszaki József Tanár Úrnak, másik témavezetőmnek, tanáromnak és szerzőtársamnak, aki az állatkísérletek során irányította a csapatot. Szeretnék köszönetet mondani Boros



Mihály Professor Úrnak, aki lehetőséget és támogatást nyújtott az állatkísérletes vizsgálatokhoz.

Őszinte hálával tartozom Boda Krisztinának a statisztikai elemzésekhez nyújtott nélkülözhetetlen segítségéért.

Szeretném megragadni az alkalmat, hogy megköszönjem a segítséget az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet valamennyi munkatársának, kollégáimnak.

Végezetül családomnak, Klárinak, Máriónak és Kírának ajánlom ezt a munkát. Ők tudják miért...