

Szegedi Tudományegyetem  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

**AZ ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA ÉS TÜDŐEMBÓLIA  
LÉGZŐRENDSZERI HATÁSAI RÁGCSÁLÓ MODELLBEN**

PhD értekezés

Dr. Ballók Bence

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

Témavezetők:

Prof. Dr. Peták Ferenc PhD DSc

Dr. Fodor Gergely PhD



Szeged,  
2024

## **A tézisbe foglalt tudományos publikációk listája:**

### **I. Comparison of the respiratory effects of commonly utilized general anesthesia regimes in male Sprague-Dawley rats**

Bence Ballók, Álmos Schranc, Ibolya Tóth, Petra Somogyi, József Tolnai, Ferenc Peták, Gergely H Fodor

Frontiers in Physiology, 2023; 14: 1249127 IF: 3.2 SJR ranking: Q2

### **II. Changes in lung mechanics and ventilation-perfusion match: comparison of pulmonary air- and thromboembolism in rats**

József Tolnai, Bence Ballók, Roberta Südy, Álmos Schranc, Gabriella Varga, Barna Babik, Gergely H Fodor, Ferenc Peták

BMC Pulmonary Medicine, 2024; 24(1):27 IF: 2.6 SJR ranking: Q2

## **A tézis témájához kapcsolódó egyéb tudományos közlemény:**

### **III. Lung and chest wall mechanical properties in metformin-treated and untreated models of type 2 diabetes**

Álmos Schranc, Gergely H. Fodor, Roberta Südy, Bence Ballók, Richard Kulcsár, József Tolnai, Barna Babik, Ferenc Peták

Journal of Applied Physiology, 2022; 132(5):1115-1124 IF: 3,3 SJR ranking: Q1

## **1. Bevezetés**

### **1.1. Anesztézia**

Az általános anesztézia számos orvosi beavatkozáshoz elengedhetetlen, megteremtve az optimális körülményeket a sebészeti beavatkozásokhoz és az intenzív terápiához. Ennek megfelelően az aneszteziológiához kapcsolódó kutatások fontos területét képezik az orvostudománynak. Ismert, hogy az általános anesztéziában használt beavatkozások és szerek befolyásolják a légzőrendszert, mely légzésmechanikai és gázcsere változásokban is megnyilvánul. Ennek következtében csökkenhet a funkcionális reziduális kapacitás, hipoxia, hiperkapnia és fokozott intrapulmonális sőnt alakulhat ki. Míg egyes anesztetikumok légzőrendszeri hatásai jól ismertek, a szerek egymáshoz viszonyított légzőrendszeri hatásai még nem tisztázottak.

### **1.2. Légzésmonitorozás: kapnográfia**

A kapnográfia fontos betegmonitorozási eszköz, különösen a lélegeztetett betegek esetében. Ez a nem invazív módszer a kilélegzett szén-dioxidról folyamatos információt nyújt, amelyet számszerű adatok formájában és grafikusán is megjelenít.

A kapnogramot tipikusan három fázisra osztható. Az 1. fázis a kilégzés kezdetével indul, a vezető légutak gáztartalmának ürülését mutatja. A 2. fázis az átmeneti zónát jellemzi, ahol az alveolusokból és a vezető légutakból származó gázkompartmentek keveredése zajlik. A 3. fázis tisztán az alveoláris gázkeverék CO<sub>2</sub> tartalmát tükrözi. A 3. fázis végeztével kezdődik a belégzés, és a kapnogram visszatér az alapvonalra.

### **1.3. Tüdőembólia**

Az embólia egy életveszélyes kardiovaszkuláris szövődmény, amely a harmadik helyen szerepel a világon a kardiovaszkuláris halálozási okok között, a stroke és a szívinfarktus után. A tüdőembólia diagnosztizálása kihívást jelenthet a rendkívül változatos klinikai tünetek miatt, amelyek közül a leggyakoribbak a mellkasi fájdalom, nyugalmi légszomj, szapora légzés, tachycardia és hypoxia. A laboratóriumi vizsgálatok (különösen a D-dimer), ultrahang, mellkasi CT, valamint a kilégzési vég CO<sub>2</sub>-szint és a kapnogram elemzése segíthetnek a diagnózis felállításában. Emellett különböző klinikai irányelvek, mint például a Wells-pontrendszer segíthet a kórkép diagnosztikájában.

Létrejötté alapján az embólia több okra vezethető vissza. A zsíremlólia, amely tipikusan hosszú csontok töréseit követően alakul ki, zsírcseppek által okozott elzáródást jelent. A folyadék embólia, egy olyan ritka típus, ami leginkább szülések során fordul elő, amikor magzatvíz kerül a véráramba. A két leggyakoribb típus a tromboembólia, amikor a tüdő

artériákban vérrög reked meg, valamint a levegő/gáz embólia, ahol egy légbuborék gátolja a keringést.

Bár mind a gázembólia, mind a tromboembólia gátolja a tüdő véráramlását, jelentős különbségek figyelhetők meg, különösen a tüdő perfúziós károsodásainak regionális eloszlásában. A vénás vérben lévő gázbuborékok a turbulens áramlás miatt eloszlának a jobb kamrában, ami elsősorban a gravitáció dependens, diffúz tüdő hipoperfúzióhoz vezet. Ezzel szemben a tromboembólia térbeli eloszlása inkább fokális, elsősorban a tüdő meghatározott területeit érinti. Ezek a tüdő perfúziót érintő, térbeli eloszlásban jelentkező alapvető különbségek befolyásolhatják a légzőrendszeri mechanikát, a gázcserét és a ventilációs-perfúziós hányadost.

A tüdőembólia kezelése az állapot súlyosságától függően változhat. Az elsődleges terápiák közé tartozik az antikoaguláció, a trombolízis vagy a trombektómia, de minden esetben javasolt a beteg szoros megfigyelése.

## **2. Célkitűzések**

A dolgozatba foglalt tanulmányok elsődleges célja az volt, hogy jobban megértsük a különböző altatószerek és a tüdő légembóliája, illetve tromboembóliája légzőrendszerre gyakorolt hatásait. Az első tanulmányban célunk az volt, hogy felmérjük a gyakran használt általános anesztetikumok légzőrendszerre gyakorolt hatásait, különös tekintettel az alábbi kutatási témákra:

- I. Öt széles körben használt altatószer légzőszervi hatásainak vizsgálata egy általános rágcsálómodellben, különböző pozitív végkilégzési nyomás szinteken;
- II. A légzőrendszer reaktivitásának vizsgálata különböző altatószerek hatására;
- III. A mechanikai tulajdonságok és a légúti válaszkészség összehasonlítása a különböző altatószerek esetén.

A második tanulmányban célunk az volt, hogy összehasonlítsuk a légutak és a tüdőszövet mechanikájában, a gázcserében és a kapnográfias paraméterekben bekövetkező változásokat lég- és tromboembólia esetén. A tanulmány célkitűzései a következők:

- IV. A légzésmechanikában és gázcserében és kapnográfias paraméterekben történő változások mérése diffúz légembólia és fokális thromboembólia alatt;
- V. A mért paraméterek tekintetében a kapott eredmények összehasonlítása a vizsgált két embólia típus esetében.

### **3. Anyagok és módszerek**

#### **3.1. Etikai engedély**

Mindkét kísérleti protokollt a Csongrád Megyei Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatóság hagyta jóvá, a XXXII./2110/2019 számú engedéllyel 2019. december 16-án, valamint a XXXII./2096/2018 számú engedéllyel 2018. szeptember 24-én.

#### **3.2. A kilégzés végi tüdőterfogató mérés (EELV)**

A kilégzésvégi tüdőterfogatót teljes test-pletizmográf segítségével mértük. A mérésekhez az állatokat egy zárt plexidobozba helyeztük. A mérések során a tracheát és a dobozt kilégzés végén 10-15 másodpercre lezártuk, és az állat spontán légzési kísérletei alatt a dobozban és a tracheában mértük nyomásváltozásokat. A méréseket különböző pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) értékeken végeztük, és az EELV-t az egyidejűleg mért nyomásjelekből, a Boyle–Mariotte törvény alkalmazásával számítottuk ki. Az állatok közötti testtömegbeli különbségek kompenzálása érdekében az EELV értékeket a testtömegre normalizáltuk.

#### **3.3. A légzőrendszeri mechanika mérés kényszerített oszcillációval**

Mindkét tanulmányban a légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai paramétereit a légzőrendszer bemenő impedanciájának (Zrs) mérésével határoztuk meg, a kényszerített oszcilláció módszerével. A módszer lényege, hogy egy rövid (8 másodperces) kilégzésvégi apnoében a tracheakanült egy háromutas csap elfordításával egy hangszóróhoz csatlakoztattuk. A hangszóró egy kis amplitúdójú pseudorandom nyomásjelet juttat a légzőrendszerbe egy hullámcsövön keresztül. A hullámcső két végén a nyomásváltozásokat két identikus differenciális nyomásmérővel mértük. A nyomásátviteli függvényeket minden felvételtől gyors Fourier-transzformációval számoltuk ki. A Zrs-t a hullámcső terhelési impedanciájaként számoltuk ki a felvételekből. Az endotracheális tubus és a csatlakozások impedanciáját előzőleg meghatároztuk, és ezeket később kivontuk minden Zrs spektrumból.

A Zrs spektrumra egy már korábban validált matematikai modellt illesztettünk. A modell része a légúti ellenállás (Raw) és a légúti inertancia (Iaw), melyet egy konstans-fázisú szöveti kompartmenttel sorosan kapcsolunk, amely a disszipatív tulajdonságokat (csillapítás és ellenállás) leíró szöveti csillapításból (G) és szöveti (tüdő és mellkasfal) rugalmasságot leíró szöveti elasztanciából (H) állt. Az Raw és az Iaw főként a vezető légutak áramlási ellenállását és tehetetlenségét írják le.

#### **3.4. Végáz mérések**

Az artériás végáz elemzésekhez 0,15 ml artériás vérmintákat vettünk, amelyekből az oxigén (PaO<sub>2</sub>) és szén-dioxid (PaCO<sub>2</sub>) artériás parciális nyomását határoztuk meg.

### **3.5. Volumetriás kapnogram mérése és elemzése**

A kilélegzett gáz szén-dioxid parciális nyomását és a légáramlást ( $V'$ ) egyidejűleg rögzítettük mellékáramú volumetriás kapnográf segítségével. A volumetriás kapnogram görbéket minden kilégzési ciklusra a  $\text{CO}_2$  és a térfogatjelek kombinálásával hoztuk létre. Meghatároztuk a fázishatárokat, és az alaktényezőket a korábban lefektetett elvek alapján számítottuk ki. A 2. fázis inflexió pontja, amely a kapnográf görbe első deriváltjának maximuma, meghatározza a 2. fázis meredekségét ( $S2V$ ), míg a 3. fázis meredekségét ( $S3V$ ) a 3. fázis középső harmadának lineáris regressziójával számítottuk ki. A normalizált 2. ( $Sn2V$ ) és 3. ( $Sn3V$ ) fázis meredekségeket az  $S2V$  és  $S3V$  értékek, valamint  $\text{ETCO}_2$  hányadosaként kapjuk. Ez lehetővé tette a kapnogram alakváltozásainak összehasonlítását, az embóliák miatt kialakuló  $\text{ETCO}_2$  eltérések jelenlétében is.

A volumetriás kapnográfia lehetővé teszi a Fowler-féle anatómiai holttér (VDF), valamint a Bohr- (VDB) és Enghoff-féle (VDE) élettani holttér kiszámítását is. A VDE magában foglalja az intrapulmonális söntöt is.

### **3.6. Kísérleti protokollok**

#### ***3.6.1. Altatószereket érintő tanulmány kísérleti protokollja***

Az állatok altatását és preparációját követően az EELV-t teljes test pletizmográfiaval mértük, emelkedő PEEP értékek, 0, 3 és 6  $\text{H}_2\text{Ocm}$  mellett. Ezt követően az állatokat kivettük a pletizmográf dobozból, és neuromuszkuláris blokádot indítottunk. A légzőrendszer mechanikai paramétereit kényszerített oszcillációval határoztuk meg, miközben a PEEP szinteket megegyezően tartottuk az EELV méréseknél használt értékekkel. Minden PEEP értéken artériás vérmintákat elemeztünk. Végezetül alapvonali méréseket végeztünk a légzőrendszer reakcióképességére egy exogén hörgőszűkítő hatásra, majd folyamatos intravénás metakolin (MCh) infúzió adagolása mellett, növekvő dózissal (4, 8, 16 és 32  $\mu\text{g/kg/perc}$ ), miközben a PEEP-et 3  $\text{H}_2\text{Ocm}$  értéken tartottuk. Minden mérést a csoportok szerinti besorolásnak megfelelően fenntartott altatás alatt végeztünk. Az állatokat a kísérlet végén 200  $\text{mg/kg}$  nátrium-pentobarbitál intravénás (iv.) bolus adásával termináltuk.

#### ***3.6.2. Csoportelosztás az alkalmazott altatószerek megfelelően***

Az altatószerek légzőrendszeri mechanikára gyakorolt hatásaival foglalkozó kísérlet során, méréseinket negyven hím Sprague-Dawley patkányon végeztük el. Az állatokat véletlenszerűen öt kísérleti csoportba osztottuk ( $n=8$ ). A csoportok az alkalmazott altatószer szerint kerültek beosztásra: a PB csoport intraperitoneális (ip.) nátrium-pentobarbitál bolust kapott, a KX csoport ip. ketamin és xylazin injekcióban részesült, az U csoport ip. uretán injekciót kapott, míg a PF (propofol-fentanyl) és az S csoport inhalációs szevofluránt kapott. Az állatok sebészeti

preparációját követően, az altatás a csoportbesorolásnak megfelelően történt. A PB csoportban az altatást ismételt intravénás (iv.) nátrium-pentobarbitál bolusokkal, a KX csoportban ismételt ip. ketamin és xylazin bolusokkal, a PF csoportban folyamatos iv. propofol és fentanyl infúzióval, az S csoportban pedig folyamatos szevoflurán inhalációval tartottuk fenn, amelyet tracheosztómián keresztül, lélegeztetőgép segítségével alkalmaztunk. Az U csoport esetében további altatási fenntartásra az indukciót követően nem volt szükség.

### **3.6.3. Embóliát érintő tanulmány kísérleti protokollja**

Az állatok altatását és preparációját követően a patkányokat a vizsgálat során végig 5 H<sub>2</sub>Ocm PEEP értéken lélegeztettük. Az alapvonali mérések kapnográf görbék, kényszerített oszcillációs adatok, valamint artériás vérgázminták vételével és elemzésével történt. Légembóliát előidézéséhez, 0,1 ml levegőt 0,9 ml fiziológiás sóoldattal együtt a femorális vénába juttattunk, miközben folyamatosan figyeltük a szisztémás hemodinamikai és a kapnogram változásokat. Amikor az ETCO<sub>2</sub> csúcserkének csökkenését észleltük légembólia során, újabb méréseket végeztünk. A légembólia szisztémás hemodinamikára és gázcsereére gyakorolt hatása körülbelül 2-4 percig tartott, majd körülbelül 5 perc elteltével visszatért a normál tartományba, amit az életjelek folyamatos monitorozásával igazoltunk. Egy 10–15 perces stabilizációs periódust követően a bal oldali pulmonális artériát egy kis méretű sebészeti klip segítségével leszorítottuk, és ismét méréseket végeztünk, amely tartalmazta a kapnogram görbét, az oszcillációs méréseket és a vérgáz elemzéseket a bal oldali pulmonális artéria elzáródása alatt.

## **3.7. Statisztika**

### **3.7.1. Altatószereket érintő tanulmány statisztikai elemzése**

Az eredményeket átlag  $\pm$  SD formában adtuk meg a normál eloszlású változók esetében. A normális eloszlást Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük. Kétirányú ismételt méréses varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk Holm-Šidák post hoc teszttel annak érdekében, hogy értékeljük a különböző altatószerek hatásait. A légzőrendszer válaszképességének vizsgálatához egymintás ANOVA-t használtunk. Az elemszámbecslés alapja a légúti ellenállás (Raw) volt.

### **3.7.2. Embóliát érintő tanulmány statisztikai elemzése**

Az eredményeket mediánként, interkvartilis tartományokkal ábrázoltuk minden dobozdiagramon. A Shapiro–Wilk tesztet használtuk az adatok normális eloszlásának vizsgálatára. A vizsgált paraméterek esetében egymintás ismételt méréses ANOVA-t alkalmaztunk Holm-Šidák post hoc teszttel. A statisztikai elemzéseket a SigmaPlot szoftvercsomaggal végeztük. Az elemszámbecslés alapját a H változó adta.

## 4. Eredmények

### 4.1. Altatószereket érintő tanulmány eredményei

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség a testtömegekben ( $p=0,92$ ). Szignifikáns EELV növekedést figyeltünk meg magasabb PEEP szinteken minden csoportban ( $p<0,001$  minden esetben), ugyanakkor a csoportok között nem volt különbség ( $p>0,10$ ).

Az Raw szignifikánsan csökkent az emelkedő PEEP hatására ( $p<0,001$  minden esetben), míg a csoportok között nem volt különbség ( $p=0,54$ ). Hasonló trendek voltak megfigyelhetők a G és H szöveti paramétereknél is, PEEP tekintetében ( $p<0,001$  minden esetben), a csoportok között nem volt különbség ( $p=0,36$  a G esetben és  $p=0,33$  a H esetben).

A  $PaO_2$  értékekben nem volt szignifikáns különbség a csoportok között ( $p=0,27$ ); azonban negatív irányú tendencia volt megfigyelhető PEEP változásra ( $p<0,001$ ). A megnövekedett PEEP minden csoportban szignifikánsan növelte a  $PaCO_2$ -t ( $p<0,05$  mindegyik esetben), míg a csoportok között nem volt különbség ( $p=0,52$ ). A PEEP növekedése nem befolyásolta az artériás pH-t ( $p=0,63$ ), továbbá az artériás pH értékekben nem volt csoportok közti különbség ( $p=0,84$ ). A vércukorszintet a PEEP nem befolyásolta, és a PB és PF csoportokban a normál tartományon belül maradt ( $p>0,05$  mindegyik csoportban). Bár a PEEP nem gyakorolt szignifikáns hatást a S csoport vércukorszintjére ( $p>0,50$ ), 0  $H_2O$ cm PEEP-nél szignifikánsan magasabb vércukorszintet figyeltünk meg az S csoportban, mint a PB és PF csoportokban ( $p=0,03$  és  $p=0,02$ ). Hasonló tendencia mutatkozott 3  $H_2O$ cm PEEP esetén is ( $p=0,06$  a PB,  $p=0,15$  a PF csoportban), míg a 6  $H_2O$ cm PEEP esetén az S csoport vércukorszintje nem különbözött a PB és PF csoportokétól ( $p=0,41$  és  $p=0,61$ ). Fontos megjegyezni, hogy az S csoportban a vércukorszint a legtöbb állatnál a normál tartományon belül maradt. Ezzel szemben a KX és U csoportokban jelentősen megemelkedett vércukorszinteket figyeltünk meg, amelyek meghaladták a normál tartományt, és szignifikánsan magasabbak voltak, mint az összes többi csoportban ( $p<0,001$ ). A PEEP-nek nem volt hatása a vércukorszintre az U csoportban ( $p>0,05$ ), viszont a KX csoportban a PEEP növekedésével szignifikáns vércukorszint emelkedést figyeltünk meg ( $p<0,02$ ).

A szívfrekvencia minden csoportban stabil maradt ( $p=0,57$ ) a PEEP szintjétől függetlenül, és nem volt szignifikáns különbség a csoportok között ( $p=0,18$ ). Az artériás középnyomás csökkent a PEEP emelkedésére minden csoportban ( $p<0,01$ ). Az S és U csoportokban szignifikánsan alacsonyabb artériás középnyomás értékeket figyeltünk meg a többi három csoporthoz képest ( $p<0,01$ ).

Az iv. MCh provokáció alatt az Raw értéke jelentősen emelkedett a KX csoportban a többi csoporthoz képest 8 és 16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  dózisonál. Ennek megfelelően a legnagyobb Raw



növekedéseket a KX csoportban figyeltük meg a többi csoporthoz képest ( $p < 0,001$ ). A súlyos hörgőszűkület ( $535\% \pm 223\%$  növekedés az alapvonalai értékhez képest) miatt az MCh provokációt a KX csoport minden állatánál  $16 \mu\text{g/kg/perc}$  dózisonál megszakítottuk, míg a többi csoportban  $32 \mu\text{g/kg/perc}$  volt a maximális dózis. A többi csoportban szignifikáns Raw növekedéseket figyeltünk meg  $16$  és  $32 \mu\text{g/kg/perc}$  MCh esetében az alapvonalai értékekhez képest.

A G értéke jelentősen emelkedett a KX csoportban  $4 \mu\text{g/kg/perc}$  és annál magasabb MCh dózisoknál az alapvonalai értékhez képest ( $p < 0,001$ ). A többi csoport között nem volt különbség a G-ben ( $p > 0,29$ ), de szignifikánsan magasabb G értékeket figyeltünk meg  $16$  és  $32 \mu\text{g/kg/perc}$  MCh dózisok mellett ( $p < 0,001$ ). A H esetében nem volt szignifikáns eltérés a csoportok között ( $p = 0,80$ ), de jelentős növekedéseket figyeltünk meg  $4 \mu\text{g/kg/perc}$  és annál magasabb MCh dózisoknál ( $p < 0,001$ ).

A MCh a legtöbb csoportban nem gyakorolt hatást a  $\text{PaO}_2$ -re, azonban alacsonyabb  $\text{PaO}_2$  értékeket figyeltünk meg az S csoportban ( $p < 0,01$ ). Hasonló trendeket figyeltünk meg a  $\text{PaCO}_2$  értékeiben is, az U csoportban csökkent  $\text{PaCO}_2$ -t mértünk a két legmagasabb MCh dózisonál ( $p < 0,04$ ). Az artériás pH értékekben szignifikáns különbségek voltak megfigyelhetők a legmagasabb MCh dózisonál az alapvonalai értékhez képest minden csoportban ( $p < 0,04$ ), az U csoportot kivéve ( $p = 0,7$ ). A különbségek ellenére nem volt szignifikáns csoportok közötti eltérés egyik MCh dózis esetében sem.

#### **4.2. Embóliát érintő tanulmány eredményei**

A légembólia után nem figyeltünk meg szignifikáns változásokat a mechanikai paraméterekben. Ezzel szemben a bal oldali pulmonális artéria leszorítását követően Raw-ben, G-ben és H-ban szignifikáns növekedést figyeltünk meg az alapvonalai értékekhez képest ( $p < 0,05$  minden esetben). Szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a Raw és G értékében a két embólia között ( $p < 0,05$  minden esetben), míg a H tekintetében közel szignifikáns tendencia volt megfigyelhető ( $p = 0,1$ ).

Kísérletünkben a két embólia közti gázcseré eltérések és a kilélegzett  $\text{CO}_2$  koncentráció összehasonlítását tekintve a szignifikáns  $\text{ETCO}_2$  csökkenések nem különböztek a két modell közt ( $p < 0,001$  az alapvonalai értékhez képest mindkét esetben). Továbbá hasonló mértékű  $\text{PaO}_2$ - $\text{ETCO}_2$  gradiens növekedést figyeltünk meg mindkét modellben ( $p < 0,05$  az alapvonalai értékhez képest mindkét esetben). Szignifikáns  $\text{PaO}_2$  csökkenést és  $\text{PaCO}_2$  növekedést figyeltünk meg a légembólia után ( $p < 0,001$  mindkét esetben). Ezeket a paramétereket azonban a bal oldali arteria pulmonalis okklúziója nem befolyásolta, így szignifikáns különbségeket tapasztaltunk a  $\text{PaO}_2$  és  $\text{PaCO}_2$  értékekben a két modell közt ( $p < 0,001$  mindkét esetben). Az

artériás laktát szint növekedése erős tendenciát mutatott, az alapvonal értékhez ( $2,6 \pm 0,8$  mmol/l) képest  $3,6 \pm 1,3$  és  $4,3 \pm 1,8$  mmol/l-re nőtt légembólia és bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után ( $p=0,056$ ).

Nem figyeltünk meg szignifikáns változást a Sn2V-ben egyik embólia modellt követően sem. Ezzel szemben Sn3V értékében szignifikáns növekedéseket figyeltünk meg bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után az alapvonal értékhez, valamint légembóliát követően is ( $P < 0,05$  mindkettő esetben).

A VDF vagy VDB értékekben nem történt szignifikáns változás egyik embólia után sem. Ugyanakkor szignifikáns növekedést tapasztaltunk a VDE értékében légembóliát és bal oldali arteria pulmonalis okklúziót követően ( $P=0,003$  és  $P < 0,05$ ).

A légembólia és a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió szignifikáns átmeneti csökkenéseket idéztek elő az artériás középnyomás és szívfrekvencia értékében ( $p < 0,001$  mindkét esetben). Légembóliát követően az artériás középnyomás és szívfrekvencia teljes mértékben helyreállt, és nem volt szignifikáns különbség a beavatkozások előtti értékekhez képest.

## **5. Megbeszélés**

A dolgozatba foglalt vizsgálatok eredményei két különböző transzlációs állatmodellben mutatják be a légzőrendszeri mechanika változásait.

A légutak és a szövetek mechanikai tulajdonságai alapvető fontosságúak a gázcsereben. A légzőrendszer mechanikáját számos tüdőt érintő megbetegedés (pl. COPD, asztma, tüdőembólia) és orvosi beavatkozás (pl. különböző gyógyszerek, gépi lélegeztetés, altatás) befolyásolja. Bár a különböző altatószerek farmakológiai hatásait széleskörűen vizsgálták, ismereteink nem teljesen arról, hogyan befolyásolják a légzőrendszeri mechanikát. Ezért az első vizsgálatunkban azt kutattuk, hogy a nátrium-pentobarbitál, ketamin-xylozin, propofol-fentanyl, szevoflurán és uretán altatószerek hogyan hatnak a különböző légzőrendszeri tulajdonságokra, és a légzőrendszer válaszkészségére bronchoprovokáció hatására.

A pulmonális embólia egy gyakori és potenciálisan életveszélyes állapot. Gyors és pontos diagnosztikai eszközei közé tartozik a kapnogram vizsgálata. Típusától függően a kapnogramon és a légzőrendszeri mechanikában különböző eltérések figyelhetők meg, ha a tüdő iszkémiáját légbuborék vagy trombus okozza. Ezért második vizsgálatunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk ezeket a változásokat a légembólia és a tromboembólia modelljeiben.

### **5.1. Altatószereket légzőrendszeri hatásainak összehasonlítása**

Ebben a vizsgálatban célunk az volt, hogy meghatározzuk gyakran használt altatószerek légzésmechanikai hatásait patkányokban, mely altatószerek az iv. nátrium-pentobarbitál, iv.

propofol-fentanyl, ip. ketamin-xylazin, inhalációs szevoflurán és ip. uretán. Nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket a tüdőterefogatban, az alapvonalis légzőrendszeri mechanikai paraméterekben, sem a vérgáz értékekben az altatási módok között három különböző PEEP szinten. Ezzel szemben szignifikáns bronchiális hiperreaktivitás volt megfigyelhető az emelkedő dózisú iv. MCh adásakor a KX csoport patkányainál. Az összes csoportban mért légzőrendszeri paraméterek egyeztek a korábban általunk mért adatokkal, melyeket egészséges, hasonló tömegű állatokon és pentobarbitál altatás alatt mértünk.

### **5.1.1. Általános anesztézia hatásai az alapvonalis légzőrendszeri mechanikára**

A tanulmányban az alapvonalis légzőrendszeri mechanikai paraméterek közti különbségek hiánya több tényező. Az altatás során használt altatószerek különböző mértékben légzésdeprimálóak, amely hatások különösen a pentobarbitál és a propofol használata esetén szembetűnőek. Azonban ebben a tanulmányban minden állatot géppel lélegeztettünk, ami megelőzte a tüdőterefogat csökkenését, és ez hozzájárult a kísérleti csoportok közti hasonló EELV értékekhez. A tanulmány ezen sajátossága, valamint a fiziológiásan alacsony légúti simaizomtónus adhat magyarázatot a szevoflurán és a propofol korábban leírt hörgőtágító hatásának hiányára. Míg a szevoflurán hörgőtágító hatását megfigyelték fokozott hörgőtónusú betegeknel (pl. asztma, krónikus obstruktív tüdőbetegség és kardiopulmonális bypass után), egészséges egyének esetében a szevoflurán hörgőtágító hatása továbbra is vitatott. Hasonlóan az eredményeinkhez, egy korábbi tanulmány sem mutatta ki a propofol vagy a szevoflurán bronchoaktív tulajdonságait alapvonalis esetben, valamint megállapították, hogy a propofol nem rendelkezik bronchoprotektív hatással a hörgőszűkítő agonistákkal szemben.

### **5.1.2. Általános anesztézia hatásai a légzőrendszer válaszkészségére**

Ellentétben az alapvonalis mérések során megfigyelt eredményekkel, az altatási módok szignifikánsan befolyásolhatják a légzőrendszer működését MCh által kiváltott hörgőszűkület esetén. A KX csoport altatása során megfigyelt szignifikáns Raw növekedés nagy mértékű túlérzékenységet jelez a többi altatási protokollhoz képest. Ennek a mechanizmusa még nem tisztázott. A ketamin kolinerg bronchokonstriktió ellen hat izolált emberi és tengerimalac hörgőkben, valamint szenzitizált patkányokban és juhokban *in vivo*. A xylazin hörgőkre gyakorolt hatásairól kevés az irodalmi adat, de szinte mindegyik a xylazin hörgőtágító hatásáról számol be a hörgők alfa-2 receptorainak aktiválása révén. A két altatószer korábban leírt bronchiális hatásait és a mi eredményeink közti eltérést figyelembe véve, amikor a ketamint és a xylazint együtt alkalmaztuk, arra utal, hogy ezek kombinációja fokozott légúti reaktivitást eredményezhet. A megnövekedett Raw-hoz megnövekedett G és csökkent artériás pH is társult. Míg az Raw a központi vezető légutak áramlási ellenállásának mértékét jelzi, a G-t több tényező

is befolyásolja. A G emelkedése legfőképp a ventilációs heterogenitást jelez, mely az inhomogén kis légúti szűkület és/vagy elzáródása következményeként áll be. Mivel a ketamin növeli a tüdő perifériájának kollapszushajlamát, a ventilációs heterogenitás növekedése magyarázhatja a G emelkedését.

Bár az illékony altatószerek (beleértve a szevofluránt is) védő hatása a kolinerg bronchokonstriktóval szemben jól ismert, vizsgálatunkban nem tudtuk kimutatni a szevoflurán védő hatását bronchokonstriktó ellen. Ez valószínűleg annak tudható be, hogy a bronchokonstriktó tartós volt, és a szevofluránt hosszú ideig adagoltuk a vizsgálataink során. Korábban kimutatták, hogy a szevoflurán csak átmenetileg, rövid időre (körülbelül 5 percre) képes visszafordítani a kolinerg bronchokonstriktót.

### ***5.1.3. Vércukor értékek***

Az alkalmazott altatószerek légzőrendszerre gyakorolt hatásai mellett érdemes megemlíteni azok alkalmazhatóságát és egyéb vitális paraméterekre gyakorolt hatásait is. A vércukorszint értékei a normál tartományon belül maradtak a PB, PF vagy S csoportok állataiban. Ugyanakkor a magas vércukorszintet mértünk U és KX csoportokban. Az uretán által kiváltott hiperglikémiát a vélhetően az alfa-2 receptorokon keresztül történő fokozott szimpatikus aktiváció okozza. A KX csoportban megfigyelt hiperglikémiát korábbi tanulmányokban is leírták, amelyek során a ketamint vagy xylazint külön-külön, illetve kombinációban alkalmazták. Ez vélhetően szintén az alfa-2 receptorok közvetítette válaszra vezethető vissza, amely az inzulinszekréció gátlását eredményezi.

### ***5.1.4. Artériás középnyomás értékek***

Normális artériás középnyomás és szívfrekvencia értékeket mértünk minden csoportban, a legalacsonyabb artériás középnyomás értékek (kb. 60 Hgmm) az S és U csoport állataiban voltak tapasztalhatóak. Ez az eredmény összhangban van a korábbi tanulmányokkal, amelyek ezen altatószerek hemodinamikai hatásait írják le.

### ***5.1.5. Más szervrendszerekre gyakorolt hatás***

Eredményeink az altatószerek légzőrendszerre gyakorolt hatásairól értelmezhetők abban a kontextusban is, hogy ezek az ágensek általánosságban hogyan befolyásolhatják más szervrendszerek működését. A volatilis altatószereknek, mint a szevoflurán, neuroprotektív hatását figyelték meg patkányokban az idegi sérülések esetén, csakúgy mint a barbiturátok esetében, mint a pentobarbitál, a propofol és a ketamin. Ezzel szemben az uretán idegrendszeri hatásai eltérnek más altatószerektől, mivel nem fejt ki jelentős hatást a perifériás idegrendszerre és különböző szubkortikális területekre, lehetővé téve így különböző perifériás reflexek kiváltását vagy az agyi folyamatok, például a természetes alvás jellemzését. Az uretán

ezen tulajdonsága kisebb mértékű légzési depresszióhoz vezet spontán légző állapotokban, és nem idéz elő apnoés periódusokat, mint más altatószerek.

A rövid ideig tartó altatás májra gyakorolt hatásaival kapcsolatban több tanulmány is leírta a dóziszfüggő vagy idioszinkratikus hepatotoxicitást szevoflurán vagy propofol alkalmazása után, szemben a legtöbb nyugtatásra vagy altatásra használt barbiturát vagy ketamin esetében. Ezek a hepatotoxikus hatások azonban hosszabb időt igényelnek a kialakuláshoz. Fontos megjegyezni az uretánról leírt karcinogén hatásokat, amelyek benignus és malignus tumorok kialakulásához vezethetnek a különböző szervekben, különösen ismételt injekciók után. Ezért az uretán használata nem javasolt túlélő állatok esetében.

#### **5.1.6. Anesztézia mélysége**

Az altatás mélységét illetően egyik kísérleti csoportban sem figyeltünk meg az elégtelen altatás jeleit vagy az altatás mélységének változását, amit a szívfrekvencia és a vérnyomás stabilitása is megerősített hasonló kísérleti körülmények között, valamint a bolusok beadása előtt és után. Az altatás mélysége a különböző kísérleti csoportok között is összehasonlítható volt, mivel az állatok vitális paraméterei összehasonlíthatók voltak, és a különbségek az eltérő altatószerek ismert hatásaival magyarázhatók. Kiemelendő, hogy a megfelelő alvási mélység kialakulása rendkívül hosszú volt az U csoportban (kb. egy óra), és bár az adagolás korábbi tanulmányok és publikált elvek alapján történt, az állatok felénél (N=4) további injekcióra volt szükség, ami az előző dózis körülbelül 50%-ának felelt meg, mielőtt az alapvonali mérések megkezdődtek.

#### **5.2. Tüdőembólia légzőrendszeri szövődeményeinek vizsgálata**

Ez a tanulmány alapvető különbségeket mutatott ki a tüdőembólia modelljei között, bár mind a lég-, mind a tromboembóliás modellek hasonló csökkenéseket okoztak a kilélegzett szén-dioxid koncentrációban. Az egyoldali pulmonális artéria elzáródás jelentős emelkedéseket eredményezett a hörgőtónusban és rontotta a tüdőszövet mechanikai tulajdonságait, míg a légembólia nem befolyásolta a tüdő mechanikai paramétereit. A tüdő mechanikai paramétereinek változásaival szemben, a légembólia volt az egyetlen beavatkozás, amely szignifikánsan rontotta az artériás vérgáz paramétereket, míg az oxigén és a szén-dioxid artériás parciális nyomása változatlan maradt a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió során. A jól ventilált, de rosszul perfundált tüdőterületekre utaló VDF vagy VDB értékekben nem figyeltünk meg változásokat egyik embóliás modellben sem. Ezzel szemben mind a légembólia, mind a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió megnövekedett alveoláris holtter értékeket eredményezett, amelyek intrapulmonális söntöt jeleznek (VDE).

##### **5.2.1. Légzőrendszeri mechanika változásai**

A tanulmány fő eredménye, hogy a légzőrendszeri mechanikai változások eltérően alakultak ki a különböző embólia modellek esetében, annak ellenére, hogy az  $\text{ETCO}_2$  szintek hasonló mértékben romlottak. Míg a légembólia után nem történt változás a légzőrendszeri mechanikában, addig a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió hörgőszűkületet okozott. Ez azzal magyarázható, hogy a tüdőben lévő levegő  $\text{CO}_2$  tartalma képes befolyásolni a légúti simaizmok tónusát, ami súlyos hörgőgörcsöt eredményez egy körülbelül 10 Hgmm-es  $\text{CO}_2$  parciális nyomású küszöbérték alatt. Az iszkémiás bal tüdőben a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió során elért küszöb alatti  $\text{CO}_2$  koncentráció magyarázza a  $R_{aw}$  növekedését. A  $R_{aw}$  általános növekedésének mértékét enyhítette az ép jobb tüdő, amely vélhetően kissé túlfúvódott. Ezzel szemben a légembólia után kialakult diffúz tüdőhipoperfúzió valószínűleg mérsékelt és viszonylag egyenletesen eloszló hipokapniát okozott a bronchoalveoláris rendszerben, ahol a hörgők simaizmának összehúzódásához szükséges küszöbértéket nem érték el.

### **5.2.2. Légúti reaktivitás**

A légembólia és a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió között megfigyelt eltérő légúti válaszok eltérő változásokkal jártak a kényszerített oszcillációs paraméterekben, amelyek a G-t és H-t tükrözik. A G növekedése a H-hoz képest a ventilációs heterogenitások kialakulását jelzi. Mivel ez a változási minta csak a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után volt megfigyelhető, a tüdőszövet mechanikájának romlása arra utal, hogy jelentős ventilációs egyenetlenség alakult ki a bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után, amelyet a bal tüdő térfogatvesztése és a jobb tüdő túlfeszülésének együttes hatása okozott. A ventilációs heterogenitás mivoltát a légzőrendszeri mechanikai és kapnográfiai paraméterek (G/H arány és  $\text{Sn3V}$ ) emelkedése is megerősítette.

### **5.2.3. Véggáz értékek**

A véggázparaméterek változásai jelentősen különböztek a két embólia modell között, mivel szignifikáns romlást a véggázparaméterekben csak a légembólia által okozott diffúz tüdőperfúziós zavar után figyeltünk meg. A korábbi eredményekkel összhangban, az akut légembólia hipoxiához és hiperkapniához vezetett. A gázcsere eltérések az alveoláris-végkilégzési  $\text{CO}_2$  gradiensben, valamint a jelzett VDE emelkedésében tükröződtek. Ennek hátterében az állhat, hogy a VDE a rossz ventilációval bíró, de perfundált alveolusokat is magában foglalja, amelyek alacsony ventilációs-perfúziós aránnyal rendelkeznek, ezáltal a fokozott intrapulmonális sönt a perfúzió redistribúcióját okozza.

Bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után a véggázparaméterek változatlanok maradtak, annak ellenére, hogy emelkedtek a légutak és a tüdőszövet mechanikai paraméterei, valamint a kapnográfiai paraméterek, amelyek az intrapulmonális, alacsony ventilációs-perfúziós arányú

területeket és söntöt tükrözik ( $\text{PaCO}_2\text{-ETCO}_2$ , VDE). A  $\text{PaO}_2$  változásának hiánya bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után összhangban van korábbi eredményekkel, amelyek azt mutatják, hogy az oxigenáció normális maradhat akut pulmonális tromboembóliát követően. Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy az ép jobb tüdő képes a normál tartományban tartani a vérgázparamétereket a megnövekedett VT következtében, válaszként a bal tüdő iszkémiás állapotában kialakuló hipokapniás bronchokonstrikcióra.

#### **5.2.4. Anatómiai holttér**

A VDF értékében nem figyeltünk meg változást a levegővel kiváltott tüdőembólia vagy az egyoldali pulmonális vaszkuláris iszkémia után. Mivel a VDF a vezető légutakban lévő levegő mennyiségét tükrözi, ez a megfigyelés azt mutatja, hogy egyik beavatkozás sem járt együtt az anatómiai holttér változásával. Bár a hipokapniás bal tüdőfélben kialakuló súlyos bronchokonstrikció egyoldali csökkenését okozhatja az anatómiai holttérnek, VT redisztribúciója a jobb tüdőbe, annak túlfúvódását eredményezheti, ezáltal kiegyenlítve az anatómiai holttér változásait.

#### **5.2.5. Fiziológias holttér**

A VDB értékeiben nem tapasztaltunk változást egyik embólia sem. A pulmonális artéria egyoldali elzáródása esetén várható, hogy nem perfundált, de jól ventilált tüdőterületek alakulnak ki. Továbbá ventilációs-perfúziós aránytalanság kialakulása is várható, miután levegőt juttatunk a pulmonális vérkeringésbe. Ennek megfelelően, mindkét modellben VDB emelkedésére lehetne számítani a Riley-féle három kompartmentes tüdőmodell alapján, ahol a VDB a jól ventilált, de alulperfundált alveoláris kompartmentek mennyiségét tükrözi. Ez az ellentmondásosnak tűnő eredmény azonban komplex patofiziológiai folyamatokkal magyarázható, amit az embólia utáni jelentős ventilációs-perfúziós aránytalanság vált ki.

A bal oldali arteria pulmonalis okklúzió után kialakuló súlyos bronchokonstrikció a hipokapniás bal tüdőfélben olyan mértéket érhet el, hogy a levegő áramlásának redisztribúciója a bal tüdőfélből a jobb tüdőfélbe a VDB értékeinek állandósulásához vezethet. Ezt a bal oldali arteria pulmonalis okklúziót követő légzésmechanikai problémát a kényszerített oszcillációs méréseink is megerősítették, amelyek  $R_{aw}$  emelkedést mutattak. Légembólia után a VDB változatlansága annak tulajdonítható, hogy a pulmonális keringésbe viszonylag kis mennyiségű levegő jutott (a teljes intrapulmonális vérmennyiség 6–8%-a), ami vélhetően nem okozott jelentős perfúziós zavarokat.

## 6. Összefoglalás

Jelen értekezésben összehasonlítottuk a különböző, gyakran használt anesztetikumok légzőrendszerre gyakorolt hatásait különböző PEEP szinteken, valamint a tüdő exogén konstriktor ingerekre adott válaszát.

Összefoglalva a különböző altatószerek patkányok légzőrendszeri mechanikájára gyakorolt hatásait, eredményeink az alábbi következtetésekhez vezettek:

- I. Nem figyelhető meg különbség az alapvonalai légzőrendszeri paraméterekben a különböző altatószerek között különböző PEEP szinteken.
- II. Bár a kiindulási légzésmechanikai paraméterek konzisztensek voltak, bronchiális hiperraktivitás alakult ki ketamin-xyzilazin anesztézia alatt.
- III. A lélegeztetett patkányok alapvonalai légzőrendszeri mechanikáját nem befolyásolják a gyakran használt altatószerek általánosan alkalmazott dózisa, ami lehetővé teszi a különböző altatószerek alkalmazása mellett a kísérleti állatok összehasonlítását. Ugyanakkor, a ketamin-xyzilazinnal történő anesztézia alkalmazása külön figyelmet igényel az olyan vizsgálatoknál, ahol a bronchiális reaktivitás kritikus tényező (pl. szenzitizációs vizsgálatok).

A második tanulmány eredményei információt nyújtanak a diffúz tüdőszűrésről, amelyet intravénás levegő injekcióval modelleztünk, továbbá a bal tüdőartéria leztorításával okozott fokális tromboembólia közötti különbségekről. A pulmonális lég- és tromboembólia légzőrendszeri mechanikára és ventilációs-perfúziós hányadosra gyakorolt hatásait illetően patkányokban, eredményeink a következő következtetésekhez vezettek:

- IV. A tüdőmechanika romlása, amely a heterogén bronchokonstriktió kialakulását tükrözi, megfigyelhető volt a pulmonális perfúziót érintő fokális iszkémia után. A hipokapnia súlyossága nem érte el azt a küszöbértéket, amely bármely tüdőterület bronchiális tónust megváltoztatná, légembóliát követő diffúz pulmonális perfúziós zavar után.
- V. A légzésmechanikai paraméterekkel ellentétben, az artériás vérgáz paraméterek romlottak légembóliát követő diffúz pulmonális perfúziós zavar után, míg a fokális perfúziós zavarok, amelyek pulmonális érelzáródás következtében alakultak ki, kompenzációs légzésmechanikai választ váltottak ki. Ez a légáramlás átrendeződéséhez vezetett azokba a tüdőterületekbe, amelyeknél a perfúzió megmaradt, ezáltal fenntartva a normál oxigenizációt és CO<sub>2</sub> eltávolítást. A lég- és tromboembólia eltérő hatásai a légzőrendszeri mechanikára és a gázcsere fontosnak bizonyulhat a légzéstámogatás személyre szabásában.



## **7. Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt szeretném kifejezni legmélyebb köszönetemet és hálámat témavezetőimnek. Különösen hálás vagyok Peták Ferenc professzor úrnak, amiért 2017-ben hallgatóként befogadott a kardiopulmonális kutatócsoportba. Szeretném megköszönni neki és Fodor Gergelynek a türelmüket és a mérhetetlen támogatásukat, amelyet az évek során nyújtottak nekem. Hatalmas tudásuk, szakértelmük és elkötelezettségük a tudomány iránt kezdetektől fogva motivált kutatói pályafutásom során. Hálás vagyok Tolnai Józsefnek is, amiért bevezetett a kutatócsoportba, és segítséget nyújtott az adatelemzésben és a mérések elvégzésében. Köszönetemet fejezem ki Ivánkovitsné Kiss Orsolyának, aki nélkülözhetetlen technikai segítséget nyújtott valamennyi kísérlet során. Köszönetet szeretnék mondani Babik Barna professzor úrnak a kutatási és publikációs folyamatok során nyújtott szakmai támogatásáért. Szeretném köszönetemet kifejezni Schranc Álmosnak és Südy Robertának a mérések során nyújtott segítségükért és útmutatásukért. Köszönettel tartozom Somogyi Petrának, Tóth Ibolyának, Kun-Szabó Fruzsínának, Kulcsár Richárdnak és Varga Gabriellának is a kísérletek elvégzésében nyújtott segítségükért. Nagyra értékelem az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet valamennyi tagjának a barátságos és támogató környezet megteremtését. Végül, legmélyebb hálámat szeretném kifejezni barátaimnak és családomnak a szüntelen támogatásukért.