

Járt utat a járatlanért: protokollok helyett egyénre szabott szeepsziskezelés

A 2016-os év során a szeepszis volt az egyik legköltségesebb és a legmagasabb kórházi halálozást mutató betegség az Egyesült Államokban. A jelenleg érvényben lévő ajánlások értelmében a szeepszis kezelése szigorúan protokollizált, ám a protokollok gyakran figyelmen kívül hagyják a betegek jelentős egyéni patofiziológiai különbségeit.

A szeepszis diagnózisának felállítása és a kezelés is önkényesen megállapított, makrohodinamikai mutatók alapján történik. A majd negyed évszázados, ún. SIRS- (systemic inflammatory response syndrome) alapú megközelítést a közelmúltban felváltotta egy új, SOFA/qSOFA (sequential organ failure assessment) alapú módszer, de ennek alkalmazásával sem sikerült érdemi változást elérni a halálozási, a kórházi tartózkodási vagy egyéb, betegcentrikus morbiditási mutatók tekintetében.

Néha érdemes letérni a járt útról, mint ahogy a szeepszis kezelésében is érdemes lenne megvizsgálni más, a bevált gyakorlattól eltérő megközelítést is.

A sürgősségi ellátásban szükség lenne egy olyan gyors, nem invazív, reprodukálható módszerre, amely alkalmas a fenyegető sokszervi diszfunkció valós időben történő felmérésére.

A lehetséges alternatívák egyike lehet a sötét látóterés mikroszkópok betegágy melletti alkalmazása. Ez a módszer képes a súlyos betegek mikrocirkulációjában beálló dinamikus változások felismerésére és kategorizálására, ezáltal elvi lehetőség adódik személyre szabott, célzott resuscitációra, a szöveti perfúzió korai helyreállítására. Ugyanakkor ez a módszer sem panacea. Egyrészt az ultrahanghoz hasonlóan e diagnosztikus eszköz is operátorfüggő. Másrészt a módszer nem képes pontos előrejelzést adni a sokszervi elégtelenség bekövetkeztének idejét illetően, mert a mikroszkóppal mért paraméterek egy része szemikvantitatív, valamint jelenleg nincs olyan validált összefüggés, amely pontosan leírja az életfontosságú szervek és a sublingualis nyálkahártya mikrocirkulációs sérülései közötti összefüggést.

Annak ellenére, hogy a sötét látóterés mikroszkópokat több mint egy évtizede alkalmazzák kiegészítő vizsgálómódszerként a szeptikus sokk kezelésében, sajnos csak csekély sürgősségi/belosztályos irodalmi adat érhető el a témában. Ígéretes azonban, hogy a sötét látóterés mikroszkópia nemrégiben sikeresen debütált vérzéses

sokk resuscitációjában. Reménykeltő továbbá az is, hogy egyre több, nagy klinikai központ lát fantáziát a módszerben: a ClinicalTrials.gov adatbázisa jelenleg 26, sötét látóterés mikroszkópos vizsgálatot tart nyilván világszerte.

A szeepszisben szenvedő betegek száma minden erőfeszítés ellenére világszerte egyre nő. A jelenség hátterében több tényező is állhat, mint például az antibiotikumrezisztencia, az öregedő népesség, valamint a szeepszisre fordított fokozott figyelem is (a pontosabb felismerés és kódolás miatt) [1]. A kórkép mortalitása ugyanakkor látszólag nem csökkent jelentősen, bár a valós mortalitást az irodalmi heterogenitás miatt nagyon nehéz megítélni. Több mint negyed évszázada próbáljuk önkényes időbeli és fiziológiai paraméterek köré rendezni az optimális szöveti perfúziót/oxigenizációt antibiotikumok, intravénás folyadékok és vazopresszorok triádjának segítségével [2]. Egyre több bizonyíték szól azonban mellett, hogy a dogmatikus paraméterek jellemezte protokollok nem hatékonyabbak, mint a józan ész vezérelte betegcentrikus orvoslás. Magas szintű evidencia mutatja, hogy a 20–30 ml/kg folyadékbolusok nem hatékonyabbak az ún. folyadékspóroló újraélesztésnél [3], és az 1 órán belül beadott antibiotikumok sem csökkentik szignifikánsan a felnőtt szeepszis-mortalitást [4]. Alapkutatási adatok egyértelműen rámutattak arra is, hogy a szeptikus betegek hasonló klinikai jellemzők mellett is jelentős patofiziológiai eltéréseket mutathatnak, ezért az egyenméretű, protokollalapú kezelés helyett az egyéni megközelítés valószínűleg sok esetben jóval célravezetőbb lenne [5].

A jelenlegi napi klinikai gyakorlatban a szeepszises betegek újraélesztését (azaz a vitális szervek perfúziójának/mikrocirkulációjának helyreállítását) olyan önkényesen meghatározott, közvetett paraméterek vezérlik, mint a laktátszint-meghatározás, a vér- és pulzusnyomás-ingadozás stb. Mindazonáltal egyre több bizonyíték van arra, hogy ezen paraméterek klinikai jelentőségét érdemes lenne újraértékelni. Klinikai vizsgálatok mutatják, hogy a szeepszisben mért laktát- és vérnyomásértékeket számos, korábban fennálló kóroki tényező befolyásolhatja, mint például szívelégtelenség, májbetegség, elhízás stb. [6]. Mindezeket egybevetve elmondhatjuk, hogy mindeddig sem az elavultnak ítélt SIRS-, sem az újabb SOFA/qSOFA alapú megközelítés nem hozta meg a kívánt áttörést a felnőtt szeepszis kezelésében [7].

A mikrocirkulációs változások jelentősége szeepszisben

A mikrokeringés, a szervezet kapillárisainak hálózata teszi lehetővé szöveti szinten az oxigén, valamint a tápanyagok szállítását és felvételét. Kritikus állapotú betegek esetében egyértelmű összefüggés van a mikrocirkuláció változásai és a vitális szervek diszfunkciója között. Az is igazolható, hogy a szeepszisben tapasztalt gyulladáso, véralvadási és endothelváltozások jelentősen befolyásolják a mikrocirkulációt. Ezen paraméterek változása a kutatási adatok szerint azonban megelőzi a klasszikus, a betegek állapotromlását jelző értékek (mint például a vérnyomás és a pulzus- vagy légzésszám) változását. Humánvizsgálatok és állatkísérletek tanúsága szerint szeepszisben a microvascularis véráramlás csökkenése egyenesen arányos az állapot súlyosságával, illetve a kísérő sokszervi elégtelenséggel [8]. A mikro- és makrokeringési jellemzők közötti különbséget „hemodinamikai koherencia” elvesztéseként definiálja az irodalom. Klinikai vizsgálatok ugyanakkor arra engednek következtetni, hogy a károsodott mikrocirkuláció nem feltétlenül állítható helyre olyan hagyományos beavatkozásokkal, mint például oxigénadagolás vagy gyors krisztalloidbolusok infúziója. Ez a megfigyelés magyarázhatja az agresszív folyadékresuscitatio kudarcát. Jelen cikkünk egyik alapfelvetése, hogy vajon érdemes-e letérni a kitaposott útról a szeepszis kezelésében és megvizsgálni más, a bevált gyakorlatól eltérő megközelítést is.

A mikrocirkulációs paraméterek betegágy melletti mérése és értékelése

A mikrocirkulációs paraméterek betegágy melletti, noninvazív, valós idejű mérése ad lehetőséget a sublingualis sötét látóterés mikroszkópia (SMC). Ez a módszer nemcsak a legfontosabb kapilláris paramétereket, de a vörösvértestek sebességét is képes mérni.

A sötét látóterés mikroszkópok 525 nm-es zöld fényel világítják meg a vizsgált nyálkahártya felületét, és mivel ezt a hullámhosszat csak a hemoglobin nyeli el, a mozgó vörösvértestek közvetlenül láthatók/mérhetők. Maga a készülék golyóstoll formájú és méretű, kezelése néhány óra alatt elsajátítható. Az ultrahanghoz hasonlóan a mikroszkóp kamerája mobil monitoron jelenik meg. A felhasználó azonnali visszajelzést kap a kapillárisokban történő áramlás sebességéről és minőségéről, a perfundált kapillárisok számáról és a vörösvértestek sebességéről. A leletezés történhet a

betegség mellett, de lehetőség van többparaméteres, számítógépes elemzésre is.

Annak ellenére, hogy a technológia már több mint egy évtizede elérhető, az SMC egyelőre leginkább csak intenzív osztályokon került használatra. A sürgősségi gyakorlatba valószínűleg azért nem került még be, mert a leletezés – ismét csak az ultrahanghoz hasonlóan – operátorfüggő, az eredmény szemikvantitatív, és egyelőre nincs a tárgykörben közölt elegendő számú, multicentrikus tanulmány. A klinikai gyakorlatot az is hátráltathatja, hogy még nincs egyenletes összefüggés a sublingualis és a vitális szervek mikrokeringési változásai között: azaz a sublingualis elváltozások nem feleltethetők meg közvetlenül például a szív, a máj vagy a vese mikrocirkulációs sérüléseinek.

A szerzők azonban remélik, hogy ez a közeljövőben változni fog. Friss eredmények világosan igazolták, hogy a készüléket mintegy 10 órás tanfolyam után sürgősségi és intenzív gyakorlatban is jól lehetett alkalmazni; mind a képminőség, mind a leletezés megfelelt az irodalmi sztenderdeknek [9]. Másrészt a szemikvantitatív leletezés problémáját is megoldani látszik egy Birminghamben kifejlesztett klinikai score-rendszer segítségével, amely 5 jellemzővel értékeli a kapilláris heterogenitást (igen/nem), a mikrocirkuláció minőségét (eltérő áramlás: igen/nem), illetve az erythrocyták sebességét (normál, csökkent, kritikusan csökkent). Ezzel a validált módszerrel a leletezés gyorsabbá vált, és a független leletezők közötti véleménykülönbség minimálisra csökkent [10]. Amennyiben sikerül időbeli összefüggést igazolni a vitális szervek és a sublingualis mikrocirkulációs elégtelenség között, akkor az SMC létfontosságú információt adhat a resuscitációnak: előre jelezheti, hogy egy adott betegnek több folyadékra, korai vazopresszorra, vagy ellenkezőleg, venodilatatorra van szüksége, illetve segíthet az esetleges transzfúziós igény megállapításában is.

Patofiziológiai szempontból egyértelmű, hogy a veszélyeztetett mikrocirkuláció a sokszervi elégtelenség előszobája. A sepszisben bekövetkező halál nagy valószínűséggel a vitális szervek visszafordíthatatlan perfúziós sérüléseinek következménye.

A resuscitációs válasz hiánya, tehát az átmenetileg javuló keringési paraméterek (pulzus- és légzésszám, vér- és pulzusnyomás) mellett észlelt állapotromlás felveti a mikrocirkulációs paraméterek észlelésének fontosságát az újraélesztés során. Mikrocirkulációs monitorozás hiányában a sepsztikus betegek gyakran jelentenek klinikai talányt – ezen paraméterek valós időben történő gyors, reprodukálható észlelése nélkül a kezelőteam gyakorlatilag az ösztönre hagyatkozva választ a protokoll egyes lépései közül.

Habár multicentrikus mikrocirkulációs paramétereken alapuló tanulmány sürgősségi sepszisresuscitatio tárgykörében még nem került publikálásra, a sublingualis sötét látóteret mikroszkópiát már sikeresen tesztelték vérzéses sokk újraélesztése során. Három sürgősségi centrumban végzett, megfigyelésen alapuló klinikai vizsgálat (MICROSHOCK) eredményei alapján kijelenthető, hogy a módszer biztonságosan kivitelezhető, és hasznos kiegészítője a transzfúziós resuscitációnak vérzéses sokk polgári és katonai áldozatainak kezelése során [11].

Következtetések

A közel három évtizedes sepszis kutatás dacára a kórképmortalitás továbbra sem csökken jelentősen, ami jól jelzi egy paradigmaváltás szükségességét. A szerzők véleménye szerint a hagyományos makrohemodinamikai paraméterek észlelése mellett érdemes lenne a mikrocirkuláció minőségét is figyelembe venni a sepsztikus sokk kezelésében. Azt gondoljuk, hogy ez a fájdalomtalan, noninvazív módszer hasznos támogatója lehet a sürgősségi sepszis kezelésnek, és lehetővé teszi az egyenméretű protokolloktól való eltérést, azaz az egyénre szabott újraélesztést. Véleményünket alátámasztani látszik, hogy egyre több vezető központ lát klinikai lehetőségeket a mikrocirkuláció ágy melletti értékelésében: a ClinicalTrials.gov adatbázis 26 tanulmányt regisztrált az elmúlt 2 évben.

Irodalom

[1] Rhee C, Klompas M. Sepsis trends: increasing incidence and decreasing mortality, or changing denominator? *J Thor Dis.* 2020; 12(Suppl 1): S89–S100.

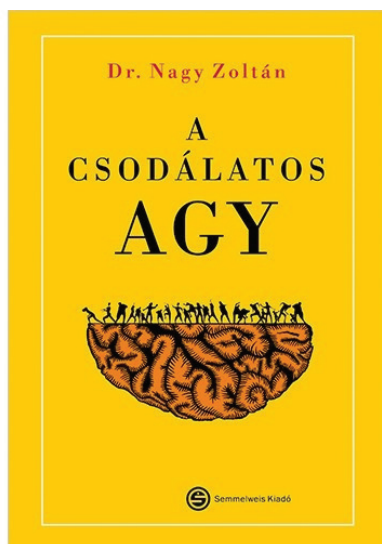
- [2] Levy MM, Rhodes M, Phillips GS, et al. Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015; 43: 3–12.
- [3] Macdonald SP, Keijzers G, Taylor DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2018; 44: 2070–2078.
- [4] Xantus G, Allen P, Norman S, et al. Antibiotics administered within 1 hour to adult emergency department patients screened positive for sepsis: a systematic review. *Eur J Emerg Med.* 2020; 27: 260–267.
- [5] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alteration in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013; 41: 791–799.
- [6] Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019; 45: 82–85.
- [7] Singer M, Deutchman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810.
- [8] Ince C, Guerci P. Why and when the microcirculation becomes disassociated from the macrocirculation. *Intensive Care Med.* 2016; 42: 1645–1646.
- [9] Tanaka S, Harrois A, Nicolai C, et al. Qualitative real-time analysis by nurses of sublingual microcirculation in intensive care unit: the MICRONURSE study. *Crit Care* 2015; 19: 338.
- [10] Hutchings S, Naumann DN, Harris T, et al. Observational study of the effects of traumatic injury, haemorrhagic shock and resuscitation on the microcirculation: a protocol for the MICROSHOCK study. *BMJ Open* 2016; 6: e010893.
- [11] Aberegg SK, O'Brien JM Jr. The normalization heuristic: an untested hypothesis that may misguide medical decisions. *Med Hypotheses* 2009; 72: 745–748.

Xantus Gábor dr.
és Kanizsai Péter László dr.
e-mail: gabor.xantus@gmail.com

Nagy Zoltán

A csodálatos agy – gondolatok az agy működéséről

Semmelweis Kiadó,
Budapest, 2019



A szerző a neurobiológia és tudományelmélet, a neurobiológia és esztétika kapcsolatát 11 fejezetben esszékötetében foglalja össze. A könyv ajánlható azoknak, akik kíváncsiak a kutató és gyógyító orvos gondolkodására, művészi, érzelmi adottságaira, és ilyen élményekkel kívánnak gazdagodni.

Az I. fejezetben a szerző az agy szerkezetét és működésének alapjait mutatja be, az agy kialakulásának folyamatában az egyedfejlődés során. Az idegsejtek, a szinapszisok működésének, a sejtmembránnak és az ionszarnaknak a bemutatásával és illusztrációjával vezet el a hálózatok működési elvének feltárásához.

A következő fejezetben az agykutatás új irányát mutatja be az újabb funkcionális képalkotó lehetőségekkel a hálózati kapcsolatok vizsgálatával. Az agykutatás egyik alapműködésének, az elektroencefalográfiának (EEG) a használata igazi interdiszciplináris terület. Ugyancsak utal a kutatás tárgyára, a hatékony jelfeldolgozásra. Ezen-

kívül bemutatja a bioelektromos képalkotás agyi funkcionális módszereit.

A szerző a vér–agy gát működéséről részletesebben ír, és demonstrálja színes illusztrációkkal.

Nagy Zoltán 1980-tól a hazai stroke-ellátás vezető kutatója és klinikusa. A stroke-ellátásban kiemelten hangsúlyozza az elsődleges megelőzés lehetőségeit: a dohányzás visszaszorításának, az egészséges életmódnak, a magasvérnyomás-betegségnek a szerepét, majd utal a másodlagos megelőzés fontosságára, és a nagy valószínűséggel előforduló újabb stroke megjelenésére.

A korszerű stroke-betegellátás, a Nemzeti Stroke Program nemzetközi érdeklődésre is számot tartó szervezési munkássága a Semmelweis Egyetemen, majd az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben (OPNI), az Agyérbetegségek Országos Központjában, kiterjedt kutató- és klinikai munkája során valósult meg.

A következő két fejezetben a szerző bemutatja, hogy miben különbözik a két félteke, mit jelent a kezesség. Majd „Az agyunk is öregszik?” fejezetben utal az idegsejtek öregedésére, pusztulására, ami genetikai, epigenetikai, valamint környezeti tényezőkre vezethető vissza.

Bemutatja az idősödés és az ezzel járó szellemi hanyatlás folyamatát klinikai és tesztvizsgálatokkal. Kiemeli azt a súlyosabb állapotot, amely a stroke-ot követi.

A könyv egyik legfontosabb fejezete a neuroesztétika, a festmények befogadásának neurobiológiája. E téma vizsgálatát és bemutatását a képzőművészetben való személyes elkötelezettsége motiválta. A neuroesztétika a művészeti alkotás befogadásában, értékének megítélésében, a tetszés folyamatában meghatározó neurobiológiai, kognitív pszichológiai folyamatokat vizsgálja. Pszichológiailag a szépség a jó élmények előhívását, ismétlődését várja a befogadó részéről. A mágnesesrezonancia-vizsgálatok, a funkcionális képalkotás teszi lehetővé az agyi struktúrák és funkciók kutatását. Ezt kiegészíti többek között a tetszési kérdőív. Összefüggést kívánnak feltárni a mű stílusa, esztétikai értékváltozása és a betegség alakulása között. Így lehetővé vált nagy művészek patográfiai megközelítése.

Az elmúlt 15 évben jelentős vizsgálatok történtek a műtárgyak, a festmények szem-

lélésénél feltételezett agyi centrumok aktivitásáról és az aktivitás mértékéről.

Összefüggést találtak a pusztán vizuális élmény és a szociokulturális konszenzusok, a kognitív és érzelmi feldolgozás között. Ezenkívül jelentős agyi aktivitási különbségeket igazoltak az eredeti művek és a másolatok szemlélésénél. Vizsgálhatóvá váltak a művészeti alkotások stílusában bekövetkező, a művész betegséggel összefüggésbe hozható változások, amelyeket esetismertetésekkel is demonstrál a szerző.

A könyv másik rendkívüli és újszerű fejezetében a tudat értelmezésére irányuló kísérletekről, a kvantum-neurobiológiai területről olvashatunk. A tudat kutatása során kezdetben filozófiai, ismeretelméleti, pszichológiai, pszichiátriai, neurológiai megközelítések voltak jellemzőek. Később elméleti fizikusok és neurobiológusok is foglalkoztak a felmerülő kérdésekkel. A kvantumfizika, az elemi részecskék fizikája a kémiai folyamatok értelmezésén keresztül ma már az ideghálózatok megértéséig, értelmezéséig terjed. Kezdetben a fizikusok méréselméleti kérdésekként vetették fel a kvantumfizika és az agykutatás kapcsolatának problémáját. A klinikai neurológiában a kóros és megváltozott tudatállapottal foglalkoznak. Felosztják a tudat energetikai és integritási zavarait. Megállapítják: a tudat tartalmát a beáramló információ és az emléktároló aktualizálása együttesen képezi, vagyis a tudat éberségét az agytörzsi reticularis formáció, az ébresztőrendszer, a thalamoreticularis magjai és a thalamocorticalis kapcsolat határozza meg. Az olvasó tájékozódhat a tudat neurobiológiai értelmezéséről, valamint a tudat működéséért felelős agyi rendszerekről. Újszerű és informatív az emberi tudat kvantumbiológiai értelmezése. A vizsgálatok beszámolnak az elméleti fizika és a matematika legkiválóbbjainak kutatási és megfigyelési eredményeiről.

A könyv a szerző széles körű interdiszciplináris, a szerkezetkutatástól a klinikai kutatásig terjedő óriási tapasztalatát az olvasó érdeklődésére számítva mutatja be, és kiemelten felhívja a figyelmet a neuroesztetikának és a kvantum-neurobiológiának az újszerű, érdekes, a kutatásban és a klinikumban való hasznosítására.

Ostorharics-Horváth György dr.