

# **A KAPNOGRÁFIA DIAGNOSZTIKUS ÉRTÉKÉNEK KITERJESZTÉSE LÉLEGEZTETETT BETEGEKBEN**

Dr. Balogh Ádám László

PhD értekezés tézisei

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Babik Barna

Szeged

2017

**Az értekezésbe foglalt közlemények:**

- I. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Tolnai J, Csorba Z, Babik B. Capnogram slope and ventilation dead space parameters: comparison of mainstream and sidestream techniques. *Br J Anaesth* 2016; **117**: 109–17.
- II. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Sudy R, Babik B. Sevoflurane Relieves Lung Function Deterioration After Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; (*Epub ahead of print*)

**Az értekezéshez kapcsolódó közlemény:**

- III. Csorba Z, Petak F, Nevery K, Tolnai J, Balogh AL, Rarosi F, Fodor GH, Babik B.: Capnographic Parameters in Ventilated Patients: Correspondence with Airway and Lung Tissue Mechanics. *Anaesth Analg.* 2016; **122**: 1412–20.

## 1. Bevezetés

### 1.1 A kapnográfia jelenlegi alkalmazásai

A kapnográfia a kilégzett szén-dioxid ( $\text{CO}_2$ ) parciális nyomásának neminvaszív, folyamatos elemzése, a betegbiztonság növelésének kulcsfontosságú eszköze az aneszteziológiában és intenzív terápiában. Bár a kapnogram alaktényezőinek vizsgálata nem része a standard betegmonitorozásnak, ígéretes eszköznek tűnik a tüdőventiláció, mint például a légúti átmérő és a tüdő rugalmasságának vizsgálatára. A kapnográfia a kilégzett gáztérfogat mérésével kombinálva vizsgálhatjuk a ventilációs-perfúziós viszonyt, valamint a szervezet metabolikus állapotát.

A klinikai gyakorlatban két technika különíthető el a  $\text{CO}_2$  mérésének helyétől függően. A főáramú kapnográfia a beteghez közel, az endotrachealis tubus és az Y-rész között elhelyezkedő infravörös szenzort használ, mely lehetővé teszi a kilégzett  $\text{CO}_2$ -tenzió gyors és pontos elemzését. A küvetta melegítése és az érzékelő súlya okozta kellemetlenség miatt ezt a módszert főleg intenzív osztályokon használják. Ennek alternatívájaként műtőkben gyakran használják a mellékáramú kapnográfia, mivel megkönnyíti a légzőkör kezelését, és lehetővé teszi más kilégzett gázok monitorozását. A mellékáramú eszközök a kilégzett gázból vett mintát a betegtől távol elemzik, ezért hátrányuk a hosszabb válaszidő, az elszívócsőben létrejövő tengelyirányú keveredés, valamint a változó szívási sebesség. Mindezen folyamatok az idő alapú és volumetriás  $\text{CO}_2$ -tenziógörbe dinamikus torzulásához, következésképp a belőle számított paraméterek hibás becsléséhez vezethetnek.

Korábban tettek már kísérletet a mellékáramú és főáramú módszerrel meghatározott kapnográfias paraméterek összehasonlítására, azonban az így született közlemények gyártók oktatási anyagai, csak a kilégzésvégi  $\text{CO}_2$ -parciálisnyomás ( $P_{\text{ETCO}_2}$ ) értékre szorítkoztak kísérletes és klinikai körülmények között, vagy csak újszülöttek kis csoportjára korlátozódtak. Főáramú és mellékáramú módszerrel meghatározott alaktényezőket, légzésiholttér-paramétereket, valamint kilégzett  $\text{CO}_2$ -térfogatokat ( $V_{\text{CO}_2}$ ) azonban eddig még nem hasonlítottak össze.

## 1.2 A szevoflurán légzőrendszeri hatásai

A párolgó anesztetikumok exogén konstriktorok által megemelt légúti tónusra gyakorolt bronchodilátor hatását kísérletes és klinikai vizsgálatok egyaránt igazolták. A perioperatív bronchokonstriktó további fontos triggere a nyitott szívűműtétek során alkalmazott kardiopulmonális bypass (CPB). Ennek a technikának az alkalmazása jól leírt, káros pulmonális változások kombinációját idézi elő, többek között intersticiális ödémával és bronchokonstriktióval.

A szevoflurán tüdőfunkcióra gyakorolt hatását behatóan tanulmányozták humán és állatmodelleken egyaránt. Ezekben a tanulmányokban azonban egyszerű légúti provokációkat alkalmaztak, többnyire kolinerg vagy hisztaminerg bronchokonstriktiót. Bár a szevoflurán CPB-t követő kedvező pulmonális hatását sejteni lehet, az ezen komplex stimulus után általa okozott tüdőfunkciós változásokat – különös tekintettel az intersticiális ödémára és ventilációs heterogenitásra – meg nem vizsgálták.

## 2. Célok és hipotézisek

Jelen dolgozatban foglalt tanulmányok a kapnográfia diagnosztikus értékének kiterjesztésére irányultak. Ebből a célból vizsgáltuk a könnyebben hozzáférhető, elterjedtebb mellékáramú technikával történő kapnográfias paramétermeghatározás pontosságát. Annak érdekében, hogy a kapnográfia kvalitatív monitorozásra való alkalmasságát egy hirtelen kialakuló légzőrendszeri mechanikai és funkcionális romlást klinikai modellen vizsgáljuk értékét klinikai környezetben is vizsgáljuk, nagy elemszámú betegcsoporton, műtét közben, egyidejűleg vizsgáltuk a légzésmechánikát, az oxigenizációt és a ventiláció heterogenitását. A konkrét vizsgálati céljaink a következők voltak:

- validálni a mellékáramú kapnográfia azon képességét, hogy megfelelő kvantitatív ágymelletti információt nyújt az egyenetlen alveolusürülésről és a ventilációs-perfúziós egyenetlenségről;
- meghatározni, mely kapnogramparaméterek (alaktényezők, légzési holtterek) határozhatók meg megbízhatóan mellékáramú kapnográfiaival, azáltal hogy a mellékáramú mérési eredményeket a főáramúakhoz mint referenciához hasonlíjuk;
- értékelni a légzőrendszeri compliance-nek a mellékáramú mérések pontosságára gyakorolt hatását;

- megvizsgálni a mintavételi áramlás és a mintavételi cső hosszának a mellékáramú paraméterbecslésre gyakorolt hatását;
- felmérni a CPB okozta, légúti és tüdőszöveti mechanikát, ventilációs heterogenitást, ventilációs-perfúziós illeszkedést és gázcserét érintő kedvezőtlen változásokat, és megbecsülni a szevoflurán azon képességét, hogy ezeket a káros hatásokat visszafordítja.

Hipotézisünk szerint a mellékáramú kapnográfia alkalmas a kapnogram kvázistatikus fázisából származtatott paraméterek mérésére, míg a hirtelen CO<sub>2</sub> tenzió változásokat magukba foglaló fázist leíró paraméterek mérési hibával terheltek lehetnek. Feltételeztük továbbá, hogy a CPB hatására létrejövő, tüdőt érintő kóros változásokat a szevoflurán javítja, ami bronchodilatáción és a tüdőszöveti viszkoelaszticitás javulásán, és a ventilációs heterogenitások csökkenésén alapul; ezen folyamatok az oxigenizáció javulásához vezethetnek.

### **3. Módszerek**

#### **3.1 Betegek**

A vizsgálati protokollt a Szegedi Tudományegyetem Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (WHO 2788). Elektív nyitott szívműtetre kerülő betegeket vontunk be a vizsgálatokba. Minden betegről írásos beleegyező nyilatkozatot szereztünk. Súlyos kardiopulmonális betegségben szenvedő (mellkasi folyadékgyülem >300 ml, ejekciós frakció <30%, endocarditis, BMI >35 kg/m<sup>2</sup>), és intraoperatív akut asztmaexacerbációt mutató betegek kizárásra kerültek.

Az I. vizsgálatba huszonkilenc beteget (nő/férfi: 13/16, 71 (57–85) év) vontunk be prospektív, konzekutív módon.

A II. vizsgálatban randomizált módon soroltuk a betegeket a szevoflurán (SEV) vagy kontroll (CTRL) csoportokba. Az elemzés során százkilencvenkilenc beteg (SEV: n=99, CTRL: n=91; 107 férfi, 83 nő, 63 év (32–85 év)) adatait értékeltük ki.

#### **3.2 Anesztézia és műtét**

Az anesztézia indukciójához intravénás midazolamot (30 µg/kg), szufentanilt (0,4-0,5 µg/kg) és propofolt (0,3-0,5 mg/kg) használtunk, a fenntartás pedig intravénás propofol infúzióval (50 mg/kg/perc) történt. Az izomrelaxációt intravénás rokurónium bólusokkal (0,2 mg/kg 30 percenként) értük el.

A 7, 8 vagy 9 mm-es belső átmérőjű tubussal történő endotrachealis intubációt követően a betegeket térfogatvezérelt módban, csökkenő belégzési áramlással (Dräger Zeus, Lübeck, Németország), 7 ml/kg-os légvételi térfogattal, 9-14/perces frekvenciával, 4 H<sub>2</sub>Ocm-es PEEP-pel lélegeztettük. A belégzett oxigénfrakció (F<sub>IO<sub>2</sub></sub>) CPB előtt 0,5 utána pedig 0,8 volt.

### 3.3 A kapnogram rögzítése és elemzése

A mellékáramú kapnográf mintavevő portját a főáramú szenzor mellé, azaz az endotracheális tubus és az Y-rész közé csatlakoztattuk. Ugyanezen a ponton egy szítás pneumotachográfal mértük a légzési áramlást. Az főáramú és mellékáramú módszerrel egyidejűleg mért 15 másodperces CO<sub>2</sub>-jelet és a légzési áramlást digitalizáltuk (102,4 Hz-es mintavételi frekvencia), majd egy egyedi szoftverrel elemeztük. Az időkapnogramokból és a térfogatjellel integrált áramlásjelből volumetriás kapnogramokat készítettünk. Hogy kompenzáljuk a CO<sub>2</sub>-jelnek az áramlásjelhez képest meglévő, szívásból adódó késését, a mellékáramú időkapnogramokat - 1,65 másodperccel eltoltuk. Ezt az értéket az lépcsőzetes CO<sub>2</sub>-tenzió emelés mellett mért főáramú és mellékáramú kapnogramok közti időeltérés alapján számítottuk, hasonlóan egy korábbi megközelítéshez. Az idő- és volumetriás kapnogramok második- (S<sub>II,T,SS</sub> és S<sub>II,V,SS</sub>) és harmadikfázis-meredekségét (S<sub>III,T,MS</sub> and S<sub>III,V,MS</sub>) lineáris regresszióval határoztuk meg.

A konduktív légutak térfogatát tükröző Fowler-holtteret a főáramú és mellékáramó volumetriás kapnogramok második fázisának inflexiós pontjáig kilégzett térfogatként határoztuk meg (V<sub>DF,MS</sub> és V<sub>DF,SS</sub>). A Bohr-féle élettani holtter (V<sub>DB,MS</sub> és V<sub>DB,SS</sub>) a csökkent vagy hiányzó keringéssel rendelkező térfogatot adja meg, számítása a MS és SS kapnogramok esetén:  $V_{DB,MS}/V_T = (P_{ACO_2,MS} - P_{ECO_2,MS})/P_{ACO_2,MS}$  és  $V_{DB,SS}/V_T = (P_{ACO_2,SS} - P_{ECO_2,SS})/P_{ACO_2,SS}$ , ahol P<sub>ACO<sub>2</sub>,MS</sub> és P<sub>ACO<sub>2</sub>,SS</sub> a főáramú és mellékáramú módszerekkel a harmadik fázis középpontjaként meghatározott átlagos alveoláris CO<sub>2</sub> parciális nyomások. P<sub>ECO<sub>2</sub>,MS</sub> és P<sub>ECO<sub>2</sub>,SS</sub> a teljes kilégzés alatti átlagos CO<sub>2</sub> parciális nyomások.

Enghoff megközelítése a P<sub>ACO<sub>2</sub></sub> helyett az artériás CO<sub>2</sub> parciális nyomáson (P<sub>aCO<sub>2</sub></sub>) alapul, ezáltal figyelembe veszi a teljes ventilációs-perfúziós egyenetlenséget, tehát V<sub>DB</sub>-n felül magában foglalja az intrapulmonáris söntöt, azaz megtartott keringésű, de csökkent vagy akár hiányzó ventilációjú alveoláris térfogatot is.

$$V_{DE,MS} / V_T = (P_{aCO_2,MS} - P_{\bar{E}CO_2,MS}) / P_{aCO_2,MS} \text{ és } V_{DE,SS} / V_T = (P_{aCO_2,SS} - P_{\bar{E}CO_2,SS}) / P_{aCO_2,SS}.$$

Meghatároztuk a MS és SS módszerrel mért  $V_{DE}$  és  $V_{DB}$  normalizált különbségét ( $V_{s,MS}/V_T = [V_{DE,MS} - V_{DB,MS}] / V_T$ , illetve  $V_{s,SS}/V_T = [V_{DE,SS} - V_{DB,SS}] / V_T$ ), mely paraméter tükrözi az artériás rendszerbe belépő kevert vénás vér mennyiségét. Ez a vérmennyiség a Thebesius vénákból, a bronchiális vénák egy részéből és intrapulmonális söntből, azaz a csökkent vagy hiányzó ventilációjú alveolusoktól származik. Az egyes kilégzések alatt kilégtett  $CO_2$ -mennyiséget a MS ( $V_{CO_2,MS}$ ) és SS ( $V_{CO_2,SS}$ ) módszerrel nyert volumetriás kapnogramok alatti területként számítottuk.

### 3.4 Kényszerített oszcillációs mérések

A légúti és szöveti mechanikai paraméterek CPB és szevoflurán okozta változását a tüdők alacsony frekvenciás kényszerített oszcillációs bemenő impedanciájának mérésével vizsgáltuk. Röviden, egy két lefogható szárral rendelkező T-darab rögzítettünk az endotrachealis tubus disztális végéhez. Az egyik szár a respirátorhoz, a másik egy hangszóróhoz csatlakozott.

A mérések során 15 mp-es apnoés szünetekben a hangszóró által generált álvéletlen nyomásjeleket juttattunk a tracheába. A nyomásjel a 0,4 Hz-es alapfrekvencia 15 egész számú többszörösét tartalmazta 0,4 és 6 Hz között. A tracheaáramlást egy nyomásátalakítóhoz kapcsolt 28 mm-es belső átmérőjű szítás pneumotachográfal mértük. Egy azonos típusú nyomásátalakítóval mértük a nyomást a légúti bemenetben. A tüdő bemenő impedanciáját a légúti bemeneti nyomás és a tracheaáramlás teljesítményspektrumából számítottuk, az egyes méréseket állapotonként átlagoltuk.

Az átlagolt tüdőimpedancia-adatokra egy jól validált 4 paraméteres modellt illesztettünk, mely tartalmazza a frekvenciafüggetlen légúti ellenállás ( $R_{aw}$ ) és inertancia ( $I_{aw}$ ), valamint a konstans fázisú szöveti kompartmentet jellemző szöveti csillapítást ( $G$ ) és rugalmasságot ( $H$ ). A modellillesztés a mért és modellezett impedanciértékek közötti különbségek négyzetösszegeinek minimalizálásával történt.

A tüdőszöveti hisztereszivitást az  $\eta = G/H$  egyenlettel számítottuk. Az  $R_{aw}$  a bronchusfa áramlási ellenállását tükrözi, az  $I_{aw}$  pedig a légutakban mozgó gáz tömegével kapcsolatos. A szöveti paraméterek a prechyma rezisztív ( $G$ ) és elasztikus ( $H$ ) tulajdonságait jellemzik, míg az  $\eta$  a kettő kapcsolatát írja le.

### 3.5 Vérgázanalízis

Az artériás vér parciális oxigéntenzióját a  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arányhoz és az artériás-end-tidal  $CO_2$  grádiens ( $P_{a-ETCO_2}$ ) számításához artériás vérgázmintából vettük.

$Q_s/Q_t = (C_{cO_2} - C_{aO_2}) / (C_{cO_2} - C_{vO_2})$ , ahol  $C_{cO_2}$ ,  $C_{aO_2}$  and  $C_{vO_2}$  a pulmonális kapilláris, artériás és centrális vénás vér oxigéntartalma, rendre.  $C_{cO_2}$  értékét az alveoláris gázegyenlet alapján számítottuk, feltételezve a pulmonális kapilláris vér 100%-os oxigénszaturációját:

$C_{cO_2} = 1,34 \text{ ml/g} \cdot Hb + Sol \cdot (F_{iO_2} \cdot 713 \text{ Hgmm} - P_{aCO_2}/0,8)$ , ahol 1.34 ml/g a Hüfner-szám, Hb a hemoglobin-koncentráció grammban, a Sol 0,0031 ml/100 ml/Hgmm, 713 Hgmm a száraz gáznyomás,  $P_{aCO_2}$  az artériás vér parciális  $CO_2$ -tenziója, a 0,8 a respirációs kvóciens.

### 3.6 Mérési protokoll

#### 3.6.1 Az I. vizsgálat mérési protokollja

Betegenként nyolc 15 mp-es jelet rögzítettünk (kb. 20 pár kilégzést). A  $P_{aCO_2}$  vizsgálatához artériás vérgázmintát vettünk minden állapotban, a respirátor által kijelzett rezisztenciát (R) és compliance-t (C) szintén rögzítettük.

#### 3.6.2 A II. vizsgálat mérési protokollja

Sternotomiát követően stabil hemodinamikai és légzőrendszeri mechanikai állapot elérésekor alapvonal méréseket végeztünk a CPB előtt 5 perccel. Négy 15 mp-es kapnogramjelet, artériás és centrális vénás vérgázeredményt, a respirátor által kijelzett compliance-t (C), valamint négy impedanciajelet rögzítettünk.

Ugyanezeket az adatokat rögzítettük 5 perccel a CPB-ről való leállás után, stabil hemodinamikai és lélegeztetési paraméterek mellett. Ezt követően a SEV csoportban szevofluránt adagoltunk 1 életkorra korrigált minimális alveoláris koncentrációban (MAC) 5 percig. A CTRL csoportban a ventiláció változtatás nélkül folytatódott azonos időtartamig. A harmadik adatgyűjtési szakasz a korábban leírtaknak megfelelően zajlott mindkét csoportban.



## 4. Eredmények

### 4.1 A főáramú és mellékáramú kapnográfia összehasonlítása

A főáramú és mellékáramú  $P_{ETCO_2}$  értékek közötti különbség kis mértékű volt, bár a főáramú módszer statisztikailag szignifikánsan ( $p < 0,001$ ) magasabb értéket eredményezett (ábrán nem szereplő adat). A jó korreláció ( $R^2=0,91$ ,  $p < 0,0001$ ) ellenére a mellékáramú módszer szisztematikusan alábecsülte a  $V_{CO_2}$ -t ( $p < 0,0001$ ). Szoros korreláció ( $R^2=0,92$ ,  $p < 0,0001$ ) és jó egyezés volt megfigyelhető az  $S_{III,T,MS}$  és az  $S_{III,T,SS}$  között, bár a mellékáramú módszer kis mértékben, de szignifikánsan felülbecsülte az  $S_{III,T}$  értékét ( $p < 0,0001$ ). Erős korrelációt és jó egyezést találtunk a térfogati-kapnográfiaival nyert  $S_{III}$  paraméterek között is ( $R^2=0,93$ ,  $p < 0,0001$ ), bár az  $S_{III,V,SS}$  szisztematikusan túlbecsülte az  $S_{III,V,MS}$  értékét ( $p < 0,0001$ ).

Bár a  $S_{II,T,SS}$  és a  $S_{II,T,MS}$  között szignifikáns korreláció állt fenn ( $R^2=0,58$ ,  $p < 0,0001$ ), egyezésről mégsem beszélhetünk, mert a mellékáramú alacsonyabbnak jelezte ezt a meredekséget ( $p < 0,0001$ ). Meglehetősen gyenge korreláció és az egyezés hiánya volt megfigyelhető a volumetrikus kapnogram másodikfázis-meredekségei között is ( $R^2=0,02$ ,  $p < 0,002$ ), mely paramétert a mellékáramú hasonlóan alulbecsülte ( $p < 0,0001$ ). Szignifikáns korreláció, ellenben gyenge egyezés látszódott a kétfajta  $\alpha$  szög között ( $R^2=0,89$ ,  $p < 0,0001$ ). Az  $\alpha_{SS}$  minimálisan, de szisztematikusan nagyobb volt, mint az  $\alpha_{MS}$  ( $1,04 \pm 0,001$ ,  $p < 0,0001$ ). Bár  $V_{DF,MS}$  és  $V_{DF,SS}$  mérsékelten korrelált ( $R^2=0,56$ ,  $p < 0,0001$ ), az egyezés igen rossz volt, és az mellékáramú módszer túlbecsülte a főáramú értéket ( $p < 0,0001$ ).

A normalizált Bohr-féle holtterek között közepes, de szignifikáns mértékű korrelációt találtunk ( $R^2=0,37$ ,  $p < 0,0001$ ), és a főáramúhoz viszonyítva magasabb volt a mellékáramú érték ( $p < 0,0001$ ). Az Enghoff-holtter mérésében a kétfajta technika eredményei jól korreláltak ( $R^2=0,61$ ,  $p < 0,0001$ ), a mellékáramú kapnográf enyhén magasabb értékeket mért ( $p < 0,0001$ ). Mivel a  $P_{ACO_2}$  meghatározásában kitűnő egyezést mutat a két módszer ( $R^2=0,95$ ,  $p < 0,0001$ ), az élettani holtterparaméterekben megfigyelhető eltérések a  $P_{ECO_2}$  eltéréséből fakadnak ( $R^2=0,77$ ,  $p < 0,0001$ ). A  $V_{DE}$  és  $V_{DB}$  paraméterek mellékáramú technika általi együttes felülbecslése a különbségük (tehát a söntölt keringésű alveoláris térfogat) jó korrelációval történő meghatározását eredményezte ( $R^2=0,92$ ,  $p < 0,0001$   $V_{s,SS}/V_T$  és  $V_{s,MS}/V_T$  között).

#### 4.2 A szevoflurán légzésmechanikára és gázcserére kifejtett hatása CPB után

A vizsgálati csoportok életkor, testmagasság, testtömeg, nemek eloszlása, műtét típusok megoszlása vagy légzőrendszeri társbetegségek tekintetében nem különböztek szignifikánsan. A CPB okozta változások egyik vizsgált paraméterben sem különböztek a csoportok között. A CPB mindkét csoportban szignifikáns változást okozott minden mechanikai paraméterben, a legkifejezettebben Raw nőtt, Iaw csökkent, míg H és  $\eta$  csökkenései kisebbek voltak. A szevoflurán jelentős csökkenést idézett elő Raw-ban, emelkedést Iaw-ban ( $p < 0,001$ ), és kisebb csökkenést G-ben, H-ban és  $\eta$ -ban ( $p < 0,02$ ). Ugyanezen időtartam alatt a CTRL csoportban egyik paraméter sem változott szignifikánsan.

A kapnogram harmadikfázis-mereksége szignifikáns emelkedést mutatott CPB után mindkét csoportban ( $p < 0,0001$ ). Szevoflurán alkalmazása után  $S_{III}$  csökkent ( $p < 0,02$ ), míg a CTRL csoportban nem változott.  $S_{II}$  értékében a csoportok között egyik állapotban sem volt különbség ( $p > 0,13$ ). A másodikfázis-merekség jelentősen csökkent CPB után ( $p < 0,0001$ ), majd enyhén nőtt mindkét csoportban ( $p < 0,02$ ). A  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arányban, C-ben,  $Q_s/Q_t$ -ben és  $P_{a-ETCO_2}$ -ben CPB hatásra történt változások nem különböztek a csoportokban. A  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arány és C szignifikánsan csökkent CPB után, míg  $Q_s/Q_t$  és  $P_{a-ETCO_2}$  nvekedtek ( $p < 0,0001$  mindre). A szevoflurán visszafordította a  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arány és C csökkenését ( $p < 0,0001$ ), valamint mérsékelte a  $Q_s/Q_t$ -t és  $P_{a-ETCO_2}$ -t ( $p < 0,03$ ). A CTRL csoportban azonos stádiumban történt változások nem voltak szignifikánsak.

A szevoflurán egy beteg kivételével csökkentette az Raw-t, míg az  $S_{III}$ -ben történt változások közel sem voltak ennyire egységesek; a szevoflurán adagolása 99-ből 36 esetben növelte  $S_{III}$  értékét. Ezzel ellentétben a CTRL csoportban Raw 91-ből 28 betegben,  $S_{III}$  pedig 5 betegben nőtt a megfelelő intervallumban. A  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arány és szevoflurán hatására bekövetkezett változása között nem volt szignifikáns korreláció ( $R^2=0,05$ ), míg erős negatív korrelációt találtunk  $P_{a-ETCO_2}$  és annak változása között ( $R^2=0,51$ ,  $p < 0,001$ ).

A SEV csoportot két alcsoportra bontottuk az  $S_{III}$ -ban történt változás iránya alapján (azaz növekedés:  $SEV_i$  vagy csökkenés:  $SEV_d$ ). CPB után  $S_{III}$  még mindig alacsonyabb volt a  $SEV_i$  csoportban ( $p < 0,01$ ). Az alapvonali testtömegre normalizált C alacsonyabb volt a  $SEV_i$

alcsoporthoz ( $p < 0,05$ ), míg a szevoflurán okozta növekedés itt volt nagyobb mértékű ( $p < 0,02$ ). A  $SEV_i$  csoportban  $S_{II}$  ( $p < 0,05$ ) és  $\eta$  ( $p < 0,002$ ) változása kisebb volt, mint a  $SEV_d$  alcsoportban.

## 5. Megbeszélés

### 5.1 A főáramú és mellékáramú kapnográfia összehasonlítása

Az I. vizsgálat eredményei rávilágítottak, hogy a mellékáramú kapnográfia a  $CO_2$  tenziógörbe dinamikus torzulásához vezet a főáramú technikához mint referenciához képest. Ennek megfelelően a mellékáramú technika gyors  $CO_2$  tenzióváltozással járó szakaszokból meghatározott paramétereket (azaz a másodikfázis-mereedséget, a második és harmadik fázis átmenetét, a kilégzésvégi szakaszt,  $V_{CO_2}$ -t, valamint a Fowler- és Bohr-holtteret) torzította. Azonban a mellékáramú technika jó becslést ad a kismértékű  $CO_2$ -változással járó fázisból meghatározott paraméterek (harmadikfázis-mereedségek) és az intrapulmonális sönt értékére.

A mellékáramú és főáramú technika közti különbség fizikai okokkal magyarázható. A gáznak a mintavételi csőben történő transzport miatti késése jól leírt jellemzője a mellékáramú mérőrendszernek.<sup>16</sup> A transzport egyrészt kiszámítható késést eredményez a minta detektálásában, másrészt a gáz csőben történő tengelyirányú keveredését idézi elő. A transzport során térben és időben történő tengelyirányú keveredés mértéke a  $CO_2$ -grádiénstől függ, a folyamat elfedi a magas és alacsony  $CO_2$ -tartalmú szakaszok közti eredetileg élesebb átmeneteket. Elméletileg a mintavételi cső rövidítésével és/vagy a mintavételi áramlás növelésével a torzítás mértéke csökkenthető. Ezt igazolva a mintavételi cső 3 m-ről 1,5 m-re való csökkentésével 5 további betegben közel arányos javulást mértünk a mellékáramú módszerrel történő paramétermeghatározásban a főáramú módszerhez képest ( $S_{II,T,SS}/S_{II,T,MS}$  37,4 vs. 60,2%;  $V_{DF,SS}/V_{DF,MS}$  of 154,2 vs. 128,5% a hosszabb és rövidebb mintavételi csővel mérve, rendre). A mintavételi áramlás hasonló módon csökkentette a mellékáramú és főáramú értékek közötti különbséget ( $S_{II,T,SS}/S_{II,T,MS}$ : 47 vs. 76%;  $S_{III,T,SS}/S_{III,T,MS}$ : 146 vs. 99% 100 és 350 ml/perces mintavételi áramlás mellett mérve, rendre). Ezek az eredmények előrevetítik annak a lehetőségét, hogy a kapnogramparamétereket a mellékáramú módszerrel pontosabban meghatározhatóak legyenek.

Egy további torzító faktor a mellékáramú módszer esetén a lélegeztetés okozta nyomásváltozásokból fakadó változó mintavételi áramlás. Mivel a jelenség a belégzési és kilégzési fázisok határán jelentkezik, elsősorban a kapnogram fel- és leszálló szárát érinti.

A fent leírt fizikai folyamatok kisebb jelentőséggel bírnak a kapnogram harmadik fázisának vizsgálata során. A jó korreláció és egyezés hátterében az ebben a fázisban uralkodó közel állandó  $\text{CO}_2$ -tenzió és mintavételi áramlás áll. Az egyetlen előző tanulmány, amely a főáramú és mellékáramú harmadikfázis-meredekségeket vizsgálta, jelentősen nagyobb különbségeket talált újszülöttekben, ami a magasabb légzési frekvenciának ( $\sim 32$ /perc) tulajdonítható.

A kapnogram kezdeti fázisában gyorsan változik a  $\text{CO}_2$ -koncentráció, a légzőkörben létrejövő hirtelen nyomásváltozások pedig változó áramlást eredményeznek a mintavételi csőben. Következésképp a korábbi, újszülötteken mért eredményekkel összehangban a mellékáramú technikával mért másodikfázis-meredekség alacsonyabb, mint a főáramú módszerrel mért. Az  $S_{II,T,SS}$  ezen alulbecslése szükségszerűen magával vonja az Fowler-holtter, valamint az  $\alpha$  szög mellékáramú módszerrel való pontatlan meghatározását.

A ventilációs-perfúziós illeszkedési zavar két kiváltó faktora a holtterventiláció és söntkeringés. Meglehetősen gyenge korrelációt találtunk mind a Bohr-, mind az Enghoff-holtterfrakciók főáramú és mellékáramú variánsai között. Az eltérések hátterében a  $P_{\text{ECO}_2}$  értékek rossz egyezése áll, ami a mellékáramú kapnogram dinamikus torzulásából ered. A két holtterparaméter különbségét véve az eltérés csökken, ami magyarázza a  $V_{s,MS}$  és  $V_{s,SS}$  közti kitűnő korrelációt és jó egyezést. A  $V_{s,MS}$  és  $V_{s,SS}$  közti különbség a compliance-től függ, a legnagyobb eltérés az alacsony compliance-ű betegnél figyelhető meg. A lélegeztetési frekvencia körül a légzőrendszeri impedanciát túlnyomórészt az elasztikus erők határozzák meg. Mivel az alacsony compliance magasabb légúti nyomásokat eredményez, a mintavételi áramlás ingadozásai várhatóan felerősödnek merevebb tüdő esetén. Ez arra utal, hogy a holtterparaméterek mellékáramú kapnográfiaival való becslése hamis eredményhez vezet. Ezzel szemben az intrapulmonális söntöt tükröző paraméter mellékáramú becslése a főáramú értékhez hasonló eredményt ad, bár alacsony compliance esetén enyhe alulbecsléssel lehet számolni.

Méréseink rámutatnak, hogy a leggyakrabban használt kapnogramparamétert, a  $P_{\text{ETCO}_2}$ -t klinikailag elhanyagolható mértékben ( $0,2$  Hgmm-rel) becsüli alul a mellékáramú módszer, ez összehangban van a korábbi tanulmányok következtetéseivel.

## **5.2 A szevoflurán légzésmechanikára és gázcserére kifejtett hatása CPB után**

A II. vizsgálat egy nagyszámú szívűtetre kerülő betegen rámutatott, hogy a szevoflurán képes visszafordítani az extrakorporális keringés által kiváltott, tüdőfunkciót érintő káros változásokat. A szevoflurán adása egységesen jelentős bronchodilatációt okozott, mely az oxigenizáció javulását eredményezte. Ezzel szemben a ventiláció heterogenitását tükröző kapnogramparaméter ( $S_{III}$ ) egymással teljesen ellentétes változásokat mutatott. Míg a szevoflurán adása után átlagosan minden mért paraméter javult, a CTRL csoportban egyik sem mutatott szignifikáns változást az intervenciónak megfelelő intervallumban.

### **5.2.1 Légúti és szöveti mechanika**

A szevoflurán jelentős javulást eredményezett a CPB által károsított légúti és szöveti mechanikában. Ez az eredmény összhangban van korábbi eredményekkel, melyek a szevoflurán kedvező hatását mutatták külső vagy belső konstriktor stimulusokkal szemben. Mivel az  $R_{aw}$  főleg a centrális vezető légutak áramlási ellenállását tükrözi, a paraméterben bekövetkezett kifejezett csökkenés a proximális légutak számottevő tágulására utalnak. A szöveti paraméterek javulásának lehetséges mechanizmusa a bronchodilatáció okozta alveoláris toborzás és ventilációhomogenizáció. Ennek megfelelően a G csökkenése mögött a heterogén kislégút-konstriktióból eredően eltérő időállandójú alveolusok egységesülése állhat. Tekintve, hogy a szevoflurán nagyobb csökkenést okozott G-ben, mint H-ban, az arányuk, az  $\eta$  csökkent, mely támogatja a tüdőhomogenizáció elképzelését. A szevoflurántól való javult légtartóságra utal a rutinszerűen vizsgált, együttes szöveti merevséget tükröző paraméter (C) növekedése is.

### **5.2.2 Ventiláció és oxigenizáció**

A kapnogram harmadikfázis-merevedését elsősorban a tüdők ventilációja határozza meg. Ennek megfelelően a jelen vizsgálatban tapasztalt átlagos  $S_{III}$ -csökkenés a szevoflurán általi ventilációsheterogenitás-csökkenésre utal. Ez az eredmény összhangban van a fent leírt kedvező légzésmechanikai változásokkal.

A szevofluránnak köszönhető ventilációjavulás jobb ventilációs-perfúziós illeszkedést eredményezett, melyet a  $Q_s/Q_t$  és egy hozzá kapcsolódó, könnyebben hozzáférhető paraméter, a  $P_{a-ETCO_2}$  csökkenése is jelzett. Jelen vizsgálatban a szevoflurán okozta jelentős bronchodilatáció megtartott perfúziójú, sőtölt alveoláris régiókat nyitott ki mindkét tüdőben.

A ventilációs-perfúziós illeszkedés következményes javulása minden bizonnyal felülmúlta az esetlegesen elvesztett protektív hipoxiás pulmonális vazokonstriktiót, ahogy azt a csökkent  $Q_s/Q_t$  és  $P_{a-ETCO_2}$  is jelezte. Ezek a kedvező változások végül jobb oxigenizációt eredményeztek, amit a megnövekedett  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  arány is tükröz. Egy további említésre méltó megfigyelés, hogy minél magasabb volt a  $P_{a-ETCO_2}$  CPB után, annál nagyobb mértékben javult szevoflurán hatására. Bár ez az összefüggés kevésbé nyilvánvaló a  $P_{a-ETCO_2}$  változó esetén, a jelenség nagy fontossággal bír rossz CPB utáni oxigenizáció esetén. Ezen eredmények alapján a szevoflurán különösen kedvező hat súlyosan károsodott gázcsere esetén.

### **5.2.3 A szevoflurán ventilációs heterogenitásra kifejtett hatása**

A légúti átmérő és az  $S_{III}$  között fennálló kapcsolat ellenére a sz  $S_{III}$  -ban tapasztalt csökkenés mértéke nem felelt meg az  $R_{aw}$ -ban tapasztaltnak. Míg az  $R_{aw}$  a CTRL csoport kb. kétharmadában spontán csökkent CPB után, a SEV csoportban egy kivétellel minden betegen bronchodilatáció volt mérhető. Az  $R_{aw}$  utóbbi csoportban mutatott egységes csökkenése ellenére  $S_{III}$  különböző változásokat mutatott; a betegek egyharmadában növekedést. Ez arra utal, hogy ezekben az esetekben a bronchodilatáció heterogénebb alveolusürülést eredményezett. Említésre méltó, hogy az oxigenizáció mindkét alcsoportban egyformán javult.

Feltételezhető, hogy a SEV<sub>i</sub> alcsoportban levő betegek tüdejében eredetileg elkülönültek zárt, dependens és homogéneen nyitott, alacsonyabb compliance-ű területek CPB után. Ezekben a betegeknél a szevoflurán adása bronchodilatációt okozott, megnyitva egyes alveoláris egységeket, és ezáltal növelve a C-t és a  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ -t. Mindazonáltal ezekben a betegeknél az alveolusnyílás növelte a ventiláció heterogenitását, ahogy azt az  $S_{III}$  emelkedése is jelzi, azaz ciklikusan nyíló és záródó alveolusokat hozott létre. Következésképp, az  $S_{III}$  változásának monitorozása lehetőséget nyújt a légzéscikluson belüli alveoláris recruitment felismerésére.

## **6. Következtetés**

Összegezve, igazoltuk, hogy a  $P_{ETCO_2}$ , az idő és volumetriás harmadikfázis-meredekség és az intrapulmonális söntöt tükröző holttérparaméter megbízhatóan becsülhető mellékáramú kapnográfiaival. Következésképp, a mellékáramú kapnográfia alkalmas a ventilációs heterogenitás és a ventilációs-perfúziós illeszkedési zavar számszerű meghatározására. A másodfázis-meredekség, valamint az anatómiai és élettani holtterek és a kilégzett  $CO_2$

megbízható vizsgálatához azonban főáramú volumetriás kapnográfia és kifinomult informatikai megoldások együttes használata szükséges.

Megmutattuk továbbá, hogy a CPB által kiváltott bronchokonstrikció és következményes atelektázis és intrapulmonális sőnt hatékonyan csökkenthető a szevoflurán alkalmazásával. Ez a kedvező hatás különösen előnyös lehet fennálló légúti hiperreaktivitással rendelkező betegeknél, akiknél a CPB-t követő súlyos bronchokonstrikció nagy valószínűséggel kialakul. Ilyen esetekben javasolható a teljes intravénás anesztézia helyett az inhalációs technika használata. A szevoflurán adását követő esetleges ventilációheterogenitás-növekedés szükségessé teheti a PEEP és/vagy alveolustoborzó manőverek használatát.

## 7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Babik Barnának, hogy bevezetett a klinikai kutatásba, és iránymutatásával végig segített. Hálás vagyok folyamatos mentorálásáért és belém vetett bizalmáért.

Köszönöm Peták Ferenc professzor úrnak, hogy megosztotta velem széleskörű szaktudását és kutatómódszertani ismereteit, és hogy PhD-hallgatóként bármikor tanácsért fordulhattam hozzá.

Nagyra értékelem az általuk nyújtott lehetőségeket.

Hálás vagyok Bari Ferenc professzor úrnak, hogy az Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet laboratóriumában kutatómunkát végezhettem és az oktatási tapasztalataimat is szélesíthettem. Köszönöm Molnár Zsolt professzor úrnak, hogy lehetővé tette, hogy Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetben és az együttműködő társintézményekben végezhettem kutatásaimat.

Hálás vagyok Tolnai Józsefnek az adatelemző szoftver létrehozásáért. Köszönöm Fodor Gergelynek, hogy kutatói tapasztalatainak folyamatos megosztásával munkámat nagyban megkönnyítette, továbbá Südy Robertának, hogy az adatelemzésben töretlen lelkesedéssel segítségemre volt.

Köszönettel tartozom Bogáts Gábornak, a Szegedi Tudományegyetem Szívsebészeti Osztály vezetőjének és a műtő összes dolgozójának a mérések kivitelezésében nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok szüleimnek és nagyszüleimnek folyamatos bátorításukért, valamint az általuk nyújtott támogatásért és stabilitásért, mely lehetővé tette, hogy PhD-tanulmányokat folytassak.