

**Invazív hemodinamikai monitorozás szerepe és jelentősége a
szeptikus sokkban és ARDS-es betegeknél**

PhD értekezés

Szerző: Dr. Tóth Ildikó

Doktori Iskola Vezető: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Zsolt

Pécsi Tudományegyetem

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

2014.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések	5
1. Bevezetés	7
1.1. A keringés és légzés intenzív terápiás vonatkozásai	8
1.1.1. Élettani háttér - a szív	8
1.1.2. Élettani háttér - az artériás és vénás érrendszer közti különbség	8
1.1.3. Élettani háttér – vénás kapacitás	9
1.1.4. Élettani háttér - vénás visszaáramlás	9
1. 2. Hemodinamikai változások intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés során	12
1. 2.1. Intrathoracalis nyomás	12
1.2.2. Pulsus paradoxus és Valsalva manőver	12
1.2.3. A lélegeztetés hatása a vénás visszaáramlásra	13
1.2.4. Tüdőnyitás hatása csökkenő PEEP titrációval ARDS-es betegekben.	15
1.3. Sokk kialakulása és fiziológiai háttér	16
1.3.1. Szervi és regionális perfúzió	16
1.3.2. Regionális perfúzió	16
1.3.3. Sokk	16
1.3.4. Keringési redisztribúció sokkban	17
1.3.5. A sokk terápiája	18
1.3.6. Noradrenalin és dobutamin együttes alkalmazása sokkos betegeknél	19
1.4. A makro – és mikrocirkuláció közti kapcsolat – oxigénellátás szintjén	19
1.4.1. Az oxigénellátást leíró paraméterek: DO_2 és VO_2	20
1.4.2. Oxigén deficit és oxigénadósság	21
1.5. $ScvO_2$ –centrális vénás oxigén szaturáció	22
1.6. Invazív hemodinamikai monitorozás	23
1.6.1. Artériás vérnyomás mérés és PiCCO (<i>Pulse indicator continuous cardiac output</i>)	23
1.6.2. Centrális vénás nyomás (CVP)	25
1.6.3. CeVOX	25
1.6.4. LiMON – Non-invazív, az indocyanin zöld eliminációján alapuló májfunkciós monitor	26
1.6.5. Az NAC protektív hatásának mérése májrezekció során ICG-vel	26

2. Célkitűzések	28
3. Betegek és módszerek	29
3.1. Tüdőnyitás hatása a hemodinamikai funkciókra	29
3.1.1. <i>Betegek</i>	29
3.1.2. <i>Módszerek – Tüdőnyitás és PEEP titrálás</i>	30
3.1.3. <i>Mérések és adatgyűjtés</i>	31
3.2. Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelés szeptikus sokkban	32
3.2.1. <i>Betegek és módszerek</i>	32
3.2.2. <i>Beavatkozások</i>	32
3.3. A NAC protektív hatása a májrezekció során bekövetkező ischémia reperfúzióra	33
3.3.1. <i>Betegek</i>	33
3.3.2. <i>Mérések</i>	33
3.4. ScvO ₂ mérése CeVOX monitor segítségével	34
3.4.1. <i>Betegek</i>	34
4. Statisztika	35
5. Eredmények	37
5.1. Tüdőnyitás hatása a hemodinamikai funkciókra	37
5.1.1. <i>Demográfia</i>	37
5.1.2. <i>Lélegeztetési jellemzők</i>	38
5.1.3. <i>Hemodinamikai változók</i>	39
5.2. Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelés szeptikus sokkban	42
5.2.1. <i>Demográfiai adatok</i>	42
5.2.2. <i>Hemodinamikai paraméterek</i>	42
5.2.3. <i>ICG-PDR</i>	42
5.2.4. <i>Laborértékek</i>	46
5.3. NAC hatása májrezekció során	47
5.3.1. <i>Demográfia</i>	47
5.3.2. <i>Intraoperatív mérések</i>	48
5.3.3. <i>Rutin májfunkciós tesztek</i>	49
5.3.4. <i>Dinamikus májfunkciós tesztek</i>	52
5.4. ScvO ₂ mérése CeVOX készülékkel	53
5.4.1. <i>Betegek és demográfia</i>	53
6. Megbeszélés	58

6.1. Tüdőnyitás ARDS-es betegekben	58
6.1.1. <i>PaO₂, EVLW és PEEP</i>	58
6.1.2. <i>Hemodinamikai változások</i>	59
6.1.3. <i>Következtetések</i>	61
6.2. Dobutamin és noradrenalin kombinált kezelése	61
6.2.1. <i>Vazoaktív szerek hatása a hemodinamikai és metabolikus paraméterekre</i>	61
6.2.2. <i>ICG-PDR és noradrenalin-dobutamin kombináció</i>	63
6.2.3. <i>A vizsgálat hiányosságai</i>	64
6.3. NAC profilaxis májrezekcióban	64
6.3.1. <i>A maradék májfunkció tartalékának preoperatív megítélése ICG-PDR Segítségével</i>	64
6.3.2. <i>Sebészi technika</i>	65
6.3.3. <i>Ischémia/reperfúzió és antioxidáns terápia</i>	66
6.3.4. <i>Klinikai kezelés NAC-el</i>	66
6.3.5. <i>A májfunkció perioperatív értékelése és a posztoperatív májelégtelenség</i>	67
6.3.6. <i>Következtetés</i>	69
6.4. Folyamatos centrális vénás szaturáció mérése	69
7. Befejező gondolatok – új eredmények	72
8. Irodalom	75
9. Köszönetnyilvánítás	84
10. A szerző közleményei	85

Rövidítések

MODS	multiple organ dysfunction syndrom, többszervi elégtelenség
CO	cardiac output, perctérfogat
CI	cardiac index, perctérfogat index
SV	stroke volume, verőtérfogat
HR	heart rate, szívfrekvencia
MSFP	mean systemic filling pressure, átlagos szisztémás töltőnyomás
ITP	intrathoracalis nyomás
PEEP	pozitív kilégzésvégi nyomás
Q_{RV}	vénás visszaáramlás
VR	venous return, vénás visszaáramlás
RAP	right atrial pressure, jobb pitvari nyomás
R_v	vénás rezisztencia
FRC	funkcionális reziduális kapacitás
MAP	mean arterial pressure, átlagos artériás középnyomás
SvO_2	vénás oxigénszaturáció
$ScvO_2$	centrális vénás oxigénszaturáció
VO_2	oxigén-fogyasztás
DO_2	oxigén-szállítás
SIRS	systemic inflammatory response syndroma, szisztémás inflammatórikus válasz szindróma
SaO_2	artériás oxigén szaturáció
Hgb	hemoglobin
LD	letális dózis
MOF	multiple organ failure, többszervi elégtelenség
ICG	indocyanin zöld
ICG – PDR	indocyanin zöld plazma eltűnési ráta
CRP	C reaktív protein
PCT	prokalcitonin
SAPS	Simplified acute physiology score
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
FiO_2	belélegzett O_2 frakció
PaO_2	artériás vér O_2 tenziója

ARDS	akut respiratoricus distress szindróma
PiCCO	pulse indicator continous cardiac output
GEDV	globális végdiasztolés térfogat
ITBV	intrathoracalis vértérfogat
EVLW	extravaszkuláris tüdővíz
PWP	pulmonális éknyomás, pulmonal wedge pressure
CVP	centrális vénás nyomás
NAC	N-acetil-cisztein

1. Bevezetés

A sejtek alapvető igénye a megfelelő oxigénellátás, kritikus állapotban azonban ez nem teljesül. Az intenzív terápia elsődleges betegválasztási kritériuma, hogy a kezelendő betegnél a fellépő szervi elégtelenség a megfelelő terápiával megszüntethető legyen. Az intenzív terápia során jellemzően a károsodott szervi funkciót helyettesítjük vagy támogatjuk az intenzív osztályon, például a tüdő károsodása esetén gépi lélegeztetést alkalmazunk. A terápiához hozzátartozik a szervrendszerek intenzív, sokszor invazív monitorozása, melynek mind az elméleti, mind a technikai háttere folyamatosan fejlődik. A legtöbb új technológia hatékonysága még ma is vizsgálat tárgyát képezi. A monitorozás hatékonyságát úgy értékelhetjük igazán, ha terápiához kapcsolatosan a monitorozás során kimenetel javulását tapasztaljuk.

Általánosságban elmondható, hogy az intenzív terápia az egészségügy legköltségesebb területe, ezért minden kutatási és technikai fejlesztés elsődleges célja a betegek túlélésének a javítása. A leggyakrabban idézett adatok a szepszis és a többszervi elégtelenség okozta halálozási adatok. Habár a többszervi elégtelenség (MODS, multiple organ dysfunction syndrome) teljes incidenciája csökkent az elmúlt évtizedekben, a MODS továbbra is vezető oka, például trauma esetén a morbiditásnak és a mortalitási arány továbbra is magas (50 – 80%) maradt (1). Az USA-ban a szepszis a tizedik leggyakoribb halálok (2) a mortalitási aránya közel 29% (3). A túlélés az intenzív osztályon nagyon nehezen jósolható meg, ezért számos fontos kutatás középpontjában állnak azok a rizikófaktorok, melyek előrejelezhetnék a túlélést, mint végpontot. A mortalitás csökkentésére jó példa a Surviving Sepsis Campaign, melynek hatására a kórházi mortalitás 37 %-ról 30,8 %-ra esett vissza 2 éven belül. Ahogyan arra a tanulmány következtetett, a kampány hosszú távú hatása a szepszis terápia minőségi javulása volt. A szerzők arra is rámutattak, hogy „a tanulmány vívmányai ösztönzőleg hathatnak a hasonló, túlélést javító törekvésekre” (4).

A kritikus állapotú betegek ellátásában a hemodinamikai monitorozás kulcsfontosságú, segítségével optimalizálni tudjuk a kardiovaszkuláris funkciókat, biztosítjuk a megfelelő perctérfogatot és a keringő vérvolument. A hemodinamikai monitorozásnak három szintje van: először azonosítjuk az instabil állapotot, másodszer azonosítjuk az etiológiát és végül a terápiához kötötten javítjuk a kimenetelt. Az utóbbit a klinikai tanulmányok segítségével tudjuk alátámasztani, melyek alapján bizonyítékokon alapuló ajánlásokat tudunk tenni.

1. A keringés és légzés intenzív terápiás vonatkozásai

1.1. Élettani háttér

1.1.1. Élettani háttér - a szív

A szív egy speciális helyzetű szerv, mely önmaga is nyomáskamra egy másik nyomáskamrán, a mellkason belül. A fossa cardiaca területén a diaphragmához rögzített pericardiumban helyezkedik el, beékelve a jobb és bal tüdőlebens közé. Funkcióját a zárt, csak korlátozottan rugalmas pericardiális térben működő és egy közös szeptummal elválasztott jobb és bal szívfél folyamatos működése alkotja. A két szívfél egymáshoz képest sorba kapcsoltn működik, a jobb kamra fala elasztikusabb, vékonyabb; míg a bal kamra fala izmosabb, körkörös. A kamrák működése egymással szoros kölcsönhatásban van a közös pericardiumzsaák és a septumfal miatt, ez a jelenség az interventrikuláris dependencia (5). A jobb kamra által kilökött vér mennyisége a tüdőereken keresztül gyorsan megjelenik a bal kamrában. Az egyik szívfélben mérhető töltőnyomások és ejekciós volumenek változásai kihatással vannak a másik szívfél működésére.

1.1.2. Élettani háttér - az artériás és vénás érrendszer közti különbség

Az érrendszer egyik fontos tulajdonsága a tágíthatóság. Az artériás ereknél ez teszi lehetővé, hogy az erek a szív által pulzatilisen kidobott vér tágító hatásának megfeleljenek. Egy érszakasz tároló képességét a Hgmm-kénti nyomásváltozásra jutó térfogatváltozás határozza meg:

$$\text{Vasculáris compliance} = \Delta \text{ térfogat} / \Delta \text{ nyomás}$$

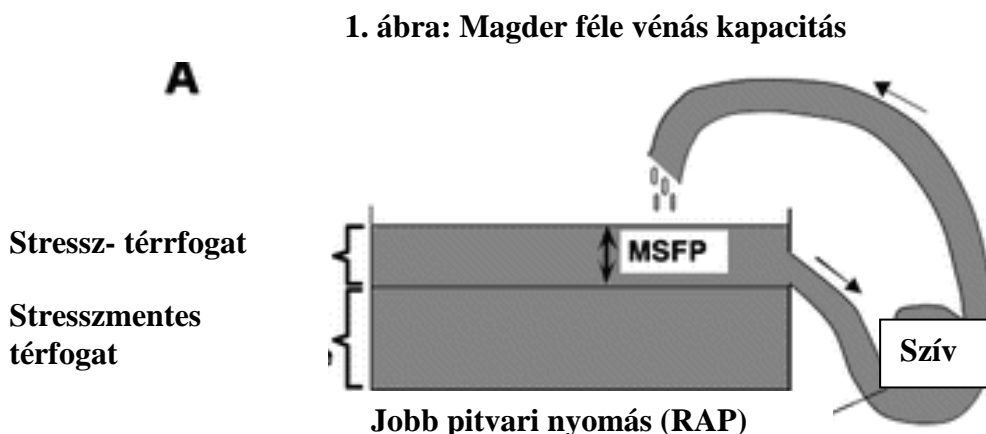
Az érrendszeren belül az artériás oldalon a vér mindig a nagyobb nyomású területekről áramlik az alacsonyabb nyomású felé. Ellenállás az artériás rendszerben a kis artériákban és arteriolákban, az ún. rezisztenciaerekben alakul ki. A vénás rendszer ezzel szemben egy nagy, alacsony nyomású rezervoár, mely a vértérfogat 75%-át tartalmazza (6). A vénás erek a nagy vértérfogatot közel nulla transzmurális nyomás mellett képesek magukba foglalni. Az alacsony nyomású rezervoárt alkotó vénás ereket kapacitás ereknek nevezzük.

Míg az artériás erekben a nyomás a folyadék térfogatával arányosan nő, addig a vénás erekben a nyomás mindaddig nem emelkedik, míg nagyon nagy mennyiségű folyadékot nem juttatunk beléjük. A vénás compliance 28-szorosa az artériás compliance-nek. Az artériás rendszer felnőttben 100 Hgmm-en 750 ml vérrel telített. Ha a vértérfogat 500 ml-rel csökken az artériás részben a vérnyomás közel 0-ra csökken le. Ugyanakkor a vénás rendszerben közel 2500-3500 ml vér van, itt kifejezettebb volumenváltozások sem vezetnek a vénás

középnomás nagy változásához (7), akár 25%-os vérvesztés is tolerálható hemodinamikailag.

1.1.3. Élettani háttér – vénás kapacitás

A vénás érrendszer nagy tároló képességét vénás kapacitásnak nevezzük. Magder a vénás kapacitást úgy ábrázolta, mint egy kádát, melynek a nyílása az oldalán van és nem alul (1. ábra) (8). A nyílás alatti folyadékot nevezzük stresszmentes térfogatnak (unstressed volume), ez a rendszerben nulla transzmurális nyomás mellett tárolódik és a rendszerből nem tud eltűnni, a teljes vértérfogat 70 %-a. A stresszmentes térfogat az a vérmennyiség, mely mobilizálható a keringésbe, amikor az szükségessé válik. A nyílás feletti térfogat, a stressz-térfogat (stressed volume), melynek a vénás érrendszerre jellemző átlagos szisztémás töltőnyomás (MSFP, mean systemic filling pressure, átlagos szisztémás töltőnyomás) kialakításában van szerepe, a teljes vértérfogat kb. 30 %-a. A stressz térfogat közvetlenül hat a vénás visszaáramlásra és a perctérfogatra. A MSFP statikus nyomás, pontosan csak teljes keringés leálláskor határozható meg, normálisan 8-10 Hgmm-es tartományban mozog. Úgy vélik, hogy az az érszakasz, ahol az érben lévő nyomás dinamikus körülmények között is egyenlő a MSFP-vel, a posztkapilláris venulákban van. A MSFP elsődleges meghatározói az erek tónusa, az elasztikus rugalmasság és a vérvolumen, tehát a kapacitás függ a stresszmentes térfogattól és az érrendszer compliance-től.



1.1.4. Élettani háttér - vénás visszaáramlás

A szív teljesítményét a szív funkciójának és a vénás keringésnek az interakciója határozza meg (2. ábra). Egyensúlyban a szív teljesítménye megegyezik a szív ejekciós

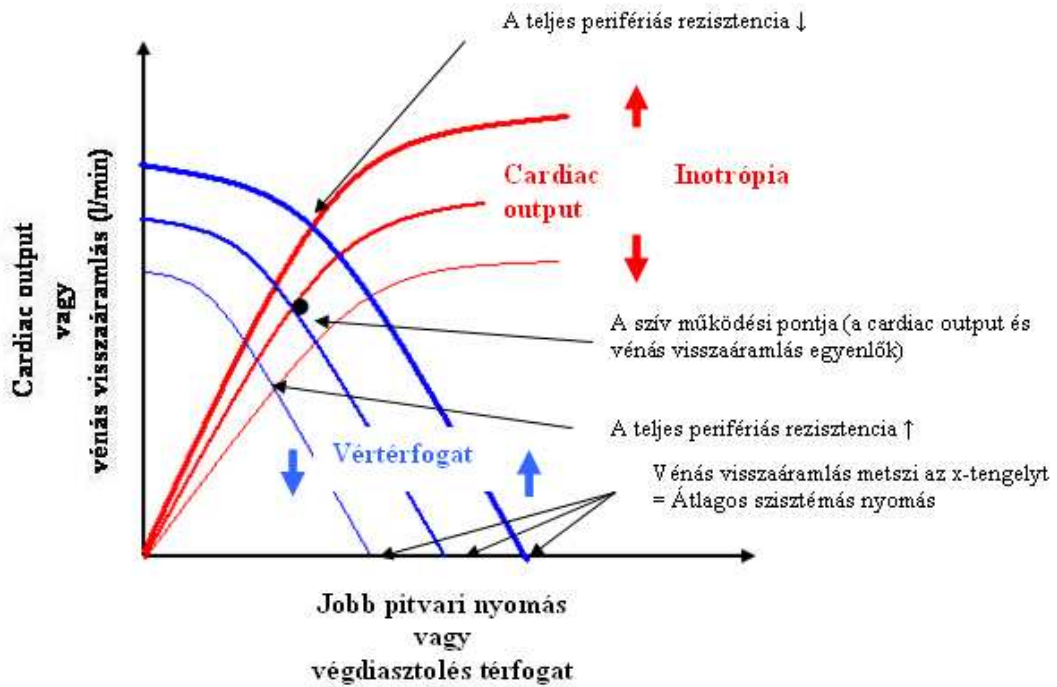
munkájával és a vér visszafolyásával a szívhez. A vénás visszaáramlás (Q_{RV}) a következő egyenlet alapján valósul meg:

$$Q_{RV} = (MSFP - RAP) / R_V$$

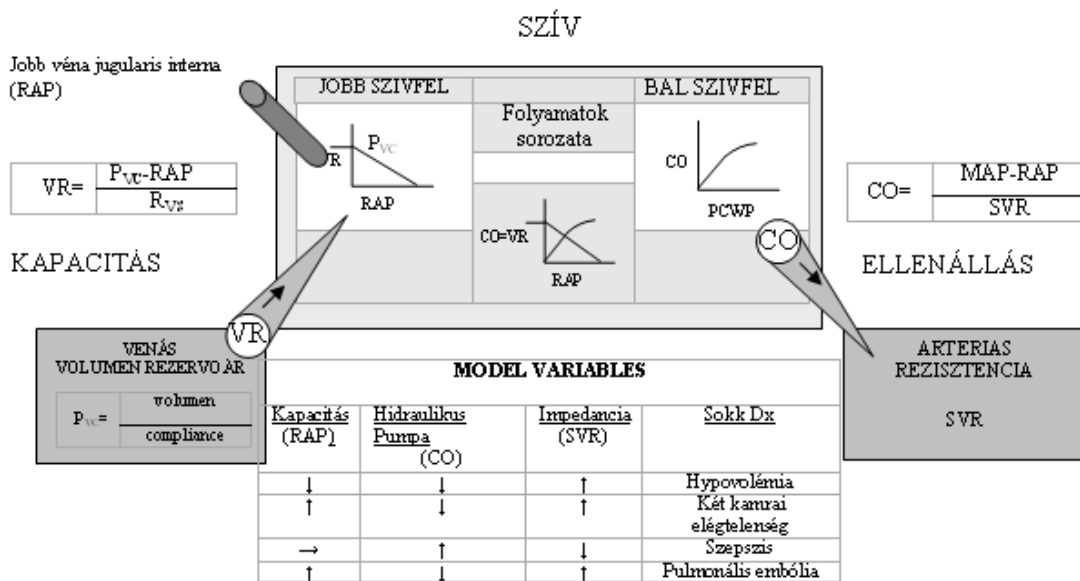
Ahol a MSFP és a RAP (right atrial pressure, jobb pitvari nyomás) az atmoszférikus nyomáshoz viszonyítottak, és az R_V a vénás visszaáramlás rezisztenciája. Így a képlet számlálója az a nyomás gradiens, ami a vénás visszaáramlást hajtja. Azaz, ha a MSFP és az R_V konstans, akkor a Q_{RV} -nek növekednie kell, ha a RAP csökken. A vénás visszaáramlás akkor éri el a maximumát, ha a RAP nulla, és növekszik, ha a stressz-térfogat nő, a vénás compliance csökken, az R_V illetve a RAP csökken. Ha a jobb pitvari nyomás egy kritikus érték alá csökken (P_{crit}), akkor az atmoszférikus nyomáshoz közel, a nagyvénák transzmurális nyomása a mellkasi bemenetben negatívvá válik és kollabálnak. Ez megakadályozza, hogy a Q_{RV} -ben további növekedés jöhessen létre, ez az áramlás-korlát. Állandó MSFP mellett a Q_{RV} és a RAP kapcsolata egy görbével írható le, melyet Guyton vénás visszaáramlási görbe néven alkotott meg (9). Megállapította, hogy a vénás visszaáramlás kis „negatív” jobb pitvari nyomásoknál éri el a maximumát, valamint, hogy a jobb pitvari nyomás növekedésével a vénás visszaáramlás lecsökken, majd egy ponton a visszaáramlás megszűnik. Az a nyomás, ahol a görbe a vízszintes tengelyt metszi, a MSFP-nek megfelelő nyomás. A görbe a volumenstátusznak megfelelően jobbra (pl. volumenterhelés) vagy balra (pl. hypovolémia) tolódhat el. A keringés artériás oldalára jellemző teljesítményt, a verőtérfogat és a preload összefüggését, a Frank-Starling- vagy más néven szívfunkciós görbe írja le (10). A szív funkciós görbéje egy meredeken felszálló ág után éri el a platóját. A kamrai funkciós görbe platófázisán az előterhelés növekedése nem vezet további perctérfogat növekedéshez, míg a meredeken felszálló ág preload szenzitív. A plató azért jön létre, mivel a szív üregei korlátozott diasztolés töltőtérfogattal rendelkeznek, a pericardium és a szív izomfala miatt.

Guyton érdeme az a felismerés, hogy a vénás visszaáramlási görbe és a Frank-Starling görbe, mint ugyanannak az érmének a két oldala egy tengelyen belül egymásra fektethetők. Az így kapott „összetett funkciós ábra” a keringés teljes egészére vonatkozik, megmutatja a kapcsolatot a szív artériás és vénás oldala között és magában foglalja a szív mindkét felét plusz a pulmonális keringést is (11). Mivel egyensúlyi állapotban a vénás visszaáramlásnak meg kell felelnie a perctérfogatnak, az a pont, ahol a rendszer egyensúlyban van, grafikusán, mint a kardiális funkciós görbe (Frank-Starling görbe) és a vénás visszaáramlási görbe metszete ábrázolható. Ugyanígy minden Frank-Starling és VR- görbe párból csak egy RAP és CO kombináció létezik, ami az egyensúlyi feltételeket teljesíti (3. ábra).

2. ábra: A vénás visszaáramlás és a szív funkció közti interakció.



3. ábra: A keringési rendszer teljes modelje



VR= Vénás Visszafolyás P_{VC} = Vénás nyomás kapacitás RAP= Jobb pitvari nyomás RVS= Vénás rendszer rezisztencia
 MAP= Artériás Középnomás CO= Percérfogat SVR= Szisztémás Vasculáris Rezisztencia LV= Bal Kamra

Forrás: <http://crashingpatient.com/resuscitation/shock-vasoactives.htm/>

1. 2. Hemodinamikai változások intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés során

1.2.1. Intrathoracalis nyomás

Az intrathoracalis nyomás (ITP) kifejezés, ahogyan Scharf leírja, nem egy nyomást ír le, mivel az a gyakorlatban mérhetetlen (12). Sokkal inkább arra kell gondolnunk, hogy melyik mérhető nyomást használjuk, amikor az intrathorakális nyomást próbáljuk meghatározni, például nyelőcsőnyomás, pleurális nyomás, a fossa cardiacara vagy a szív felszínére gyakorolt nyomás. A felsoroltak közül a legkönnyebben az intraoesophageális nyomás mérhető, hiszen a nyelőcső egy tágulékony, könnyen hozzáférhető szerv a mellkason belül, melyre az intrathorakális nyomás biztosan áttevődik. Kérdéses, hogy egy kívülről alkalmazott légúti nyomás (PEEP, pozitív kilégzésvégi nyomás) mekkora része tevődik át a mellkasban elhelyezkedő szintén nyomásokkal működő struktúrákra (pl. szív). Az intenzív terápiában alkalmazott centrális vénás nyomás mérése szintén tükrözi az intrathorakális nyomás változásait, azonban a légvétellel változik.

1.2.2. Pulsus paradoxus és Valsalva manőver

Egészséges, spontán légző egyénben a szisztolés vérnyomás enyhén (kevesebb, mint 10 Hgmm-t) esik belégzésben. Kussmaul eredeti leírása szerint a pulsus paradoxus a radiális pulzus eltűnése tuberkulózis miatt pericarditisben szenvedő betegeknél (13). A pulsus paradoxus jelenlegi definíciója a szisztolés vérnyomás abnormálisan nagy esését jelenti spontán belégzésnél. A jelenséget szívtamponádban illetve akut súlyos asztmás rohamban írták le. Az első esetben a kamrák egy feszes, nyomás alatt lévő pericardiumzsákban helyezkednek el (14), míg a második esetben a tüdő nagyfokú felfúvódása megnöveli a jobb kamra afterloadját és így kevesebb vért tud kilökni. A bal kamra csökkent preloadja miatt csökken a perctérfogat (15). Azonban mind a két esetben az interventriculáris dependencia jellemző folyamatainak felerősödéséről van szó.

A Valsalva manőverben hasonlóak a kilégzéskor történő folyamatok, amikor a prérelés időtartamától és a cardiális funkciótól függenek a keringési hatások. A Valsalva manőver során ép keringési viszonyok mellett az ITP kezdeti emelkedése direkt módon áttevődik az intrathoracalis aortára, így az artériás nyomás az ITP-vel egyező mértékben emelkedik (1. fázis). Tartós manőver esetén a vénás visszaáramlás csökkenni kezd és az artériás nyomás, valamint a pulzusnyomás (verőtérfogat) a kiindulási érték alá csökken (2. fázis). A prérelés abbahagyásakor csökken a thoracalis aorta középnyomása (3. fázis). A hypotonia következtében a szimpatikus tónus fokozódik, ami fokozza a vénás visszaáramlást

és a perctérfogatot, amit a jelentősen megemelkedő artériás vérnyomás is jelez (4. fázis). A Valsalva manőver által leírt hemodinamikai hatások egészséges szívfunkciót és megfelelő intravascularis volumen státuszt feltételeznek.

1.2.3. A lélegeztetés hatása a vénás visszaáramlásra

Évtizedekig tartotta magát az a felfogás, hogy a PEEP által megnövelt intrathorakális nyomás áttevődése a jobb pitvarra csökkenti a CO-t (16). A megnövekedett tüdőtérfogat emeli a pulmonális vasculáris rezisztenciát és a szívvet mechanikailag összenyomja. Azonban a tanulmányok szerint a folyamat ennél sokkal összetettebb.

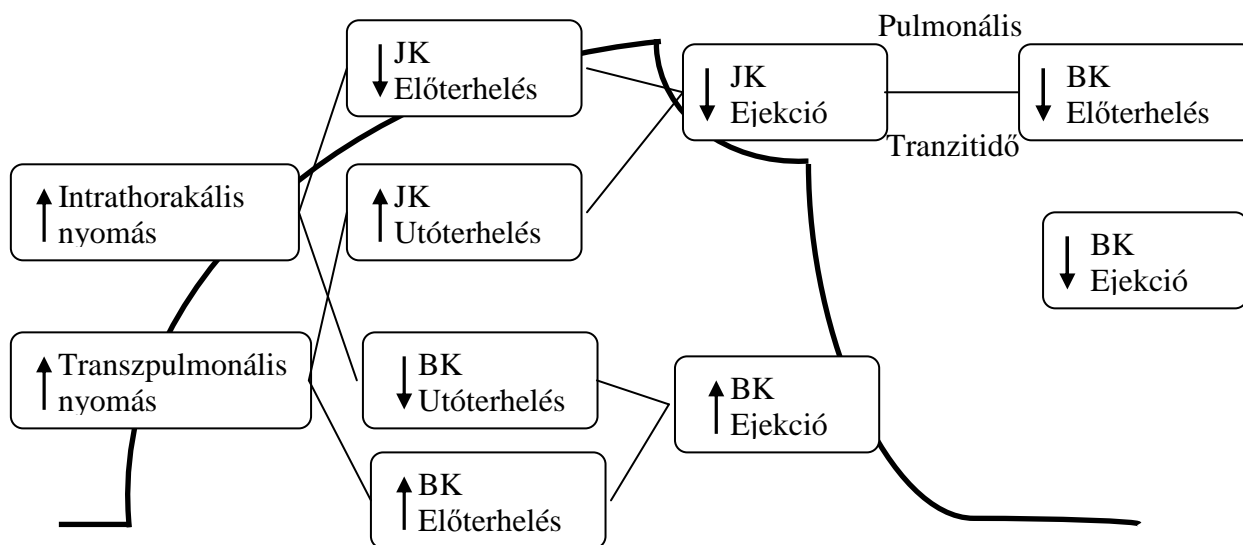
A nagy compliance-ű jobb pitvar tükrözi az intrathorakális nyomásban bekövetkező változásokat. PEEP hatására emelkedik a jobb pitvari nyomás, ennek következtében a MSFP-RAP csökken és a nyomás gradiens által fenntartott vénás visszaáramlásnak is csökkennie kellene. Azonban Scharf leírása alapján a MSFP is megnövekszik, olyan mértékben, ami megfelel a RAP emelkedésének (17), így maga a nyomás gradiens változatlan maradt. A MSFP emelkedésének hátterében a stressz térfogat megnövekedése vagy a szimpatoadrenerg rendszer aktiválódása állhat (18), melyek fiziológias kompenzatórikus mechanizmushoz vezetnek.

Miközben a nyomásgradiens változatlan marad, a vénás visszaáramlás és a CO mégis csökken, mely a vénás keringésben az ellenállás megnövekedésére vezethető vissza. Fessler és mtsai szerint a PEEP csökkenti a vénák átmérőjét vagy a vénák egy szakaszában olyan nyomásemelkedéshez vezet, a vena cava inferior közvetlen kompressziójával a rekesz szintjében, ami meghaladja a jobb pitvari nyomást. Azaz a PEEP módosítja a vénás visszaáramlást befolyásoló vénás rezisztenciát (R_v) vagy a kritikus nyomást (P_{CRIT} : az a nyomás, melynél az ér teljesen kollabál vagy összenyomódik) (19). Ha a jobb pitvari nyomás a vénák elzáródási nyomása alá csökken (P_{CRIT}), akkor a felfelé hajtó erő már nem a jobb pitvari nyomás lesz, hanem a P_{CRIT} . Így a vénás rendszer bizonyos részein csökken a vénás visszaáramlás effektív nyomás gradiense, és a vénás visszaáramlás csökkenése nem tud kompenzálódni a MSFP fiziológias emelkedésével. A jelenséget vasculáris vízesésnek nevezik, és folyadéktöltéssel tudjuk ellensúlyozni, mellyel a MSFP-t emeljük meg.

Magas nyomású lélegeztetés során a jobb kamra preloadja csökken, míg az afterloadja növekszik (4. ábra). A megnövekedett pulmonális artériás nyomás megakadályozhatja a jobb kamra ürülését, ezáltal megnöveli a végdiasztolés térfogatot és az akut cor pulmonale képén át egészen a kardiovasculáris rendszer összeomlásáig vezethet (20). Azonban a PEEP és a gépi lélegeztetés hatásai a következő mechanizmusokkal módosíthatóak. Amennyiben a PEEP által

az összeesett alveolusokat nyitjuk meg, ezzel növelve a regionális alveoláris pO_2 -t, csökkenthetjük a hypoxia-pulmonális vazokonstriktió talaján kialakult megnövekedett ellenállást a vazomotortónus csökkentésével (21). A lélegeztetés és PEEP a tüdőterfoggal is befolyásolják a pulmonális vasculáris ellenállást (PVR). A PVR a funkcionális reziduális kapacitás (FRC) közeli tüdőterfogatoknál mutatja a legkisebb értéket. Ha a reziduális kapacitásról a terfogat az FRC közelébe emelkedik, a PVR lecsökken, a vasculáris kapacitás emelkedik. Míg ha a teljes tüdőkapacitásig emelkedik, a terfogat a PVR emelkedik és a vasculáris kapacitás csökken. Ezért a masszív transzpulmonális nyomásemelkedés pl. egy recruitment manőver során akut jobb szívfél terheléshez vezethet, a pulmonális keringés derekruitment-jéhez. Mindazok ellenére, hogy a magas PEEP nivónak nem feltétlenül kell a jobb kamra elégtelenséghez vezetniük, Jardin és mtsai echokardiográfiával 75 ARDS-es, tüdőprotektíven lélegeztetett betegnél 25%-ban mutatták ki az akut cor pulmonale megjelenését (22).

4. ábra: A gépi lélegeztetés hemodinamikai hatásai – összefoglaló ábra



Forrás: Kuhlen R: Der Anaesthesist, 2007

Lélegeztetés és PEEP alkalmazása során a bal kamra előterhelése növekszik. A lélegeztetési manőver során a bal kamra terfogatváltozásait korlátozottan lehet mérni, ez megnehezíti a szív-tüdő interakciónak a magyarázatát (23). Az előterhelés tulajdonképpen a végdiasztolés terfogatot jelenti, azonban betegágy mellett a töltőnyomások könnyebben mérhetőek. A lélegeztetés során a BK utóterhelése csökken, az intrathorakális nyomás

növekedése csökkenti azt az erőt, ami szükséges a vér kidobásához a keringésbe. A PEEP indikálta utóterhelés csökkenés oka lehet a bal kamra végszisztolés transzmurális nyomásának csökkenése vagy az artériás középnyomás csökkenése. A PEEP alkalmazása előnyös olyan betegeknek, akik akut pulmonális tüdőödémában vagy szívelégtelenségben szenvednek.

1.2.4. Tüdőnyitás hatása csökkenő PEEP titrációval ARDS-es betegekben.

Az akut tüdőkárosodás kezelésének egyik alternatívája ARDS-es betegeknek a „tüdőprotektív lélegeztetés” és a „nyitott tüdő koncepció” (24). A „nyitott tüdő koncepció” célja, hogy a nyitási folyamat során magas légúti nyomásokkal alveolusokat toborozzunk („tüdőnyitás”) és olyan megfelelő pozitív végkilégzési nyomást (PEEP) tartunk fent, amivel az alveolusokat nyitva tartjuk. Nem könnyű azonban meghatározni azt az optimális PEEP értéket, ami nem feszíti túl a jól lélegeztetett alveolusokat, de elég magas ahhoz, hogy az atelektáziás alveolusokat nyitva tartsa. Mivel az optimális PEEP egy folyamatosan változó célérték, amit minden betegnél egyedileg kell titrálnunk és a tüdő állapotának megváltozásakor újra és újra meg kell határoznunk. A tüdőnyitás során ideiglenesen alkalmazott magas intrathorakális nyomások és a PEEP titrálása hemodinamikai instabilitást okozhat (25).

A magas PEEP javíthatja a gázcserét, de csökkentheti is a vénás visszaáramlást és így a szívindexet (cardiac index, CI), ezért javasolt a hemodinamikai állapot folyamatos monitorozása. Az elmúlt években megjelent tanulmányok szerint ezeknél a betegeknek az intratoracalis térfogat (ITBV) jó paraméternek bizonyult a keringő vérmennyiség észlelésében (26). Jelenleg azonban nincs általánosan elfogadott ajánlás arra, hogyan monitorozzuk a hemodinamikai változásokat tüdőnyitás során. Humán és kísérletes modellek gyakran számolnak be az extravascularis tüdővíz (EVLW) megnövekedéséről ARDS-ben (27). Nem tisztázott azonban, hogy mi történik az EVLW-el tüdőnyitás során, amikor az oxigenizáció javul és milyen kapcsolat áll fenn az EVLW és a PEEP között.

1.3. Sokk kialakulása és a fiziológiai háttere

1.3.1. Szervi és regionális perfúzió

De Jager és Krogh szerint a szervek közötti véráram megoszlásának fontos szerepe van abban, hogy mekkora térfogat áll rendelkezésre ahhoz, hogy a szív megtöltsen (28, 29). Néhány szerv engedékenyebb a szükséges vérmennyiséggel szemben, mint a többi. A splanchnikus régió vagy a bőr érrendszerében lévő véráramból a vér passzívan elmozdítható a centrális keringésbe. Fordítva azonban, ezekben a régiókban az áramlás növekedése szekvesztrálja a térfogatot a periférián és így csökkenti a centrális vértérfogatot.

A szervi perfúziót a megfelelő nyomás gradiens és a vasculáris rezisztencia szabályozza. Nyugalomban az érrendszernek csak kis hányada van nyitva. Fontos, hogy az életfontosságú szervek vérellátása folyamatos legyen és ne a perfúziós nyomásnak megfelelően változzon. Ezt biztosítja az autoreguláció, mely a szövetek azon képessége, hogy a saját véráramlásukat szabályozni tudják (30). A perifériás szervi perfúzió két fő kategóriára osztható: szervek hatékony autoregulációs rendszerrel illetve szervek korlátozott véráram regulációval. Erősen autoregulált szervek például: a vese, az agy és ide sorolható a szív is, melyek a leghatékonyabb védelmet igénylik, mivel a funkciójuk kulcsfontosságú.

1.3.2. Regionális perfúzió

A regionális perfúzió úgy értelmezhető, mint az a véráram, ami a szerv energetikai szükségleteit fedezni képes. Felette áll a szisztémás keringésnek, hiszen elsősorban helyi faktorok befolyásolják, melyek közül a legfontosabbak a metabolikus szükségletek. Úgy is tekinthető, mint mikrocirkulációs szintű szöveti áramlás. A metabolikus szükséglet lehet krónikusan magas, például a nagy energiaigényű vesében, illetve lehet alacsony is, mint például nyugalomban a vázizomban. Ugyanakkor egy szervben belül területről-területre is változhat az áramlás, például az agyban a helyi tevékenységeknek megfelelően lesz heterogén. A globális szervi véráram nem nyújt információt a sejtszintű szöveti perfúzióról, melynek fontos szerepe lehet olyan patológiás kórállapotban, mint például a septicus sokk.

1.3.3. Sokk

A sokk egy komplex klinikai szindróma, melyben a csökkent véráramlás miatt, a hypoxia következtében először sejtszintű károsodás, majd következményesen szervi elégtelenség alakulhat ki. A keringési elégtelenségben a szövetek oxigénigénye (VO_2) és

ellátása (DO₂) közötti egyensúly felborul. Kevesebb oxigén szállítódik a szövetekhez, mint ami szükséges lenne és oxigén-adósság lép fel a szervezet szöveteivel, sejtjeivel szemben. A sokk kiváltotta reakciók kezdetben reverzibilisek, azonban hosszabb fennállás esetén az egyes szervek irreverzibilis strukturális károsodása jön létre.

A keringési elégtelenség okait négy csoportba sorolhatjuk, melyek közös nevezője, hogy akut hemodinamikai zavar keletkezik. A négy ok a következő: hypovolémiás sokk (az intravascularis volumen csökken, vér vagy folyadék veszteség miatt), kardiogén sokk (a szív pumpafunkciója csökken), disztributív/ szeptikus sokk (a csökkent artériás tónus illetve az áramlás aránytalan disztribúciója miatt a vér elkerüli a kapilláris ágyat), obstruktív sokk (a véráramban nagyfokú obstrukció alakul ki például pulmonális embólia miatt). A sokk négy patofiziológiai kategóriáját különböző specifikus hemodinamikai változók jellemzik, melyekre különböző autonóm válaszok lépnek fel. A keringés monitorozása segíthet a keringési sokk etiológiájának a meghatározásában. Az egyes sokktípusokra jellemző keringési paraméter-változásokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A keringési eltérések hatása az érrendszeri térfogatokra és nyomásokra

	CVP	Centrális vérvolumen	MSFP	Stresszmentes térfogat
Hemorrhágia	↓	↓	↓	↓
Myokardiális funkció csökkenés	↑	↑	↑	↓
Obstruktív sokk	↑	↓	↑	↓
Szepszis	↓	↓	↓	↑

1.3.4. Keringési redisztribúció sokkban

A keringés alkalmazkodása a perctérfogat (szív pumpaműködése), a perifériás ellenállás (az ellenállás erek, elsősorban az arteriolák átmérőjének) módosítása, illetve a kapacitás erekben tárolt vérmennyiség megváltoztatása útján valósulhat meg. A változások a vasculáris kapacitásban és rezisztenciában centrális szerepet játszanak a sokk patogenezisében. Az elsődleges mechanizmusok, melyek a vérmegoszlást szabályozzák: a baroreflexek (31) és a szimpatikus aktivitás.

Ha betegség miatt a CO és a DO₂ csökken, következményesen a MAP is csökkenni fog. A szív töltőnyomásainak csökkenését elsősorban az alacsony nyomású mechano-receptorok

érzik a jobb pitvarban és a pulmonális artériában. Míg a szív preloadjának nagyobb mértékű csökkenése esetén a magas nyomású baroreceptorok az aortaívben és a sinus carotisban stimulálódnak. Fokozzák a szimpatikus aktivációt, tachycardiát okoznak, fokozzák a myocardialis kontraktilitást illetve megváltoztatják a vazomotor tónust, és elsősorban a splanchnikus régióban okoznak vazokonstriktiót. A cél, hogy a cerebrális perfúziót fenntartsák (azaz MAP > 65 Hgmm legyen). A MAP normál értéke a stresszmentes térfogat csökkentésével és a megnövekedett artériás vazomotor tónussal áll helyre.

1.3.5 A sokk terápiaja

A klinikus részére a betegágy mellett jelenleg csak korlátozott vizsgálatok állnak rendelkezésre az akut perfúziós elégtelenség diagnózisához. A sokk klinikai kórjelzői a következők: átlagos artériás középnyomás csökkenése, lecsökkent óradiurézis, mentális állapot megváltozása, kapilláris újratelődés, bőr perfúzió csökkenése /izzadás, hideg végtagok, vér szérum laktát szintjének emelkedése, artériás pH, BE és HCO₃ eltérések, ScVO₂ csökkenés, szöveti pCO₂, vázizom szöveti oxigenizációjának csökkenése.

A keringési elégtelenség állapotát az artériás vérnyomás, szívfrekvencia, kapilláris újratelődés, mentális állapot, óradiurézis, %-os vérveszteség alapján négy súlyossági fokba tudjuk beosztani (2. táblázat).

2. táblázat: A keringési sokk súlyosságának megítélését szolgáló klinikai paraméterek

Fok	Pa	HR	CR (2 min)	Vizelet (ml/h)	Mentális állapot	% -os veszteség
1	Normál	Normál	<2	> 39	Normás vagy nyugtalan	< 15
2	↓	> 100	> 2	20	Nyugtalan	> 20
3	↓	> 120	> 2	5-15	Zavart	> 30
4	↓	> 140	> 2	0 – 5	Letargikus	> 40

Pa: artériás nyomás, HR: szívfrekvencia, CR: Kapilláris újratelődés

Sokk esetén a terápia három mechanizmust követhet: intravénás folyadék adása, mely által a stressz térfogatot növeljük, az értónust farmakológiai úton moduláljuk (inotróp adása), illetve a perifériás véráram igényt csökkenthetjük.

1.3.6. Noradrenalin és dobutamin együttes alkalmazása sokkos betegeknél

Amennyiben az agresszív folyadékpótlással a hypotenziót visszafordítani nem tudjuk, a vérnyomás emelésére szóba kerül vazopresszor szer alkalmazása, vagy vazopresszor és inotróp gyógyszer együttes adása. Ezek a gyógyszerek rövid féléletidejük miatt könnyen titrálhatóak és specifikus aktivitásuk dózis dependens. A leggyakrabban alkalmazott vazopresszor szer a noradrenalin, ami potens α -agonista kis β -adrenerg tulajdonsággal (32). Az artériás vazokonstrikció mellett a noradrenalin több fontos hemodinamikai hatást is kifejt. A vénák α_1 -adrenerg receptorait stimulálva, a szisztémás vasculáris rezisztencia emelésével növeli a centrális vérvolumen mennyiségét, fokozza a vénás visszaáramlást és így javítja a szív preloadját (33). Hamzaoui és mtsai eredményei szerint a szepszis korai szakában a noradrenalin adása emelte a perctérfogatot (CI) és a verőtérfogatot (SVI) is (34).

Ugyanakkor a noradrenalin alkalmazása egyedüli szerként ellentmondásos, mivel a hatására bekövetkező vazokonstrikció ronthatja a hepato-splanchnikus rendszerben a mikrocirkulációs keringést (35). A növekvő splanchnikus ischémia károsítja a bélfal mucosájának integritását és többszervi elégtelenség kialakulásához vezet. Számos tanulmány vizsgálta a noradrenalin (nyomás emelése) és dobutamin (áramlás javítása) kombinációjának hatását. A dobutamin adrenerg agonista, ami a β_1 és β_2 -receptorokat stimulálja. Amennyiben a CI-t, a kontraktilitást azaz végső soron az oxigénszállító kapacitást (DO_2) akarjuk növelni, úgy elméletileg a dobutamin az elsőként választandó szer, mely egyben megvédi az intestinális arteriolákat a vazokonstrikciótól és megőrzi, vagy éppenséggel növeli a mucosális véráramlást (36). A klinikai gyakorlatban egyelőre nem lehet a portális véna keringését izoláltan vizsgálni, hanem a teljes hepato-splanchnikus területről lehet csak adatokat nyerni. Ilyen módszerek például a gyomor mucosális pH-nak és pCO_2 - gapnek a mérése, vagy a vena hepatica katéterezése és folyamatos indocyanin zöld (ICG) infúzióval az áramlás becslése. A hasi vérkeringés egyik legkönnyebben alkalmazható non-invazív vizsgálati módja az ICG eltűnési rátájának (PDR) mérése, mely a májfunkcióról ad képet. A PDR függ a májsejtek működésétől, valamint a máj vérkeringésétől, érzékeny paramétere a májfunkciós zavarnak (37). Hasznos lehet mind a folyadékterápia, mind pedig a gyógyszeres keringéstámogatás vezetésében.

1.4. Makro- és mikrocirkuláció közti kapcsolat – az oxigénellátás szintjén

Sokkos betegeknél első teendőinkkel mindenképpen a makrocirkulációs perfúziót rendezzük, azonban ez nem elegendő, vizsgálnunk kell a mikrocirkulációt is. Kimutatták,

hogy a rendezett makrocirkulációs paraméterek csak kis mértékben korrelálnak a specifikus szöveti perfúzióval (38). A szövetek oxigénigényét a VO_2 írja le, melyet a későbbiekben részletesen ismertettek. Egy nagy betegpopulációt vizsgáló tanulmányban, melyben a sok változatos formáit tanulmányozták, kimutatták, hogy az elvártnál kisebb mértékű VO_2 szorosan korrelált a mortalitással (39). A hosszú ideig fennálló VO_2 csökkenés oxigénadóssághoz vezet, melynek a megszüntetése képezi a sok kezelésének az élettani alapját: 1) a további oxigénadósság halmozódásának megelőzése, 2) az oxigénadósság rendezése és 3) az oxigénadósság minimális idő alatti megszüntetése. Sokkban a fő terápiás célnak kell tekintenünk, hogy a VO_2 -t a lehető legkorábban a szöveti igényekhez igazítsuk (40).

1.4.1. Az oxigénellátást leíró paraméterek: DO_2 és VO_2

A globális oxigénkínálatot a keringési perctérfogat és az artériás oxigéntartalom határozza meg:

$$DO_2 = CO \cdot CaO_2 = CO \cdot SaO_2 \cdot Hgb \cdot 13,6 \quad (1)$$

ahol a CO – cardiac output, CaO_2 – az artériás vér, SaO_2 – az artériás vér oxigénszaturációja. A DO_2 a betegágy mellett könnyen javítható, amennyiben növeljük a szív CO-ját (41), javítunk a vér Hgb koncentrációján (42), illetve emeljük az alacsony SaO_2 -t (43). A szervezet oxigénfogyasztását a VO_2 írja le, mely a „beáramlás” és a „kiáramlás” közötti különbségeként írható le. Teljes test tekintetében a „beáramlást” az artériás oxigénszállítás, míg a „kiáramlást” a vénás oxigénszállítás jelenti. A VO_2 képlettel kifejezve a következő:

$$VO_2 = CO \cdot (CaO_2 - CvO_2) = CO \cdot (SaO_2 \cdot Hgb \cdot 13,6 - SvO_2 \cdot Hgb \cdot 13,6) \quad (2)$$

Egészséges fiatal férfiban a nyugalmi VO_2 átlagos értéke: 140 ml/min/m².

Ha az oxigénfogyasztás (VO_2) egy kritikus szint alá csökken, akkor fordítottan arányossá válik a sejtdiszfunkció rizikójával, a bekövetkező nekrozissal és a sok súlyosságával. A különböző értékelhető hemodinamikai változók közül a kívánt szint alatti VO_2 korrelál a legjobban a mortalitással (39). Ezért a keringést korán a metabolikus paraméterek által jelzett VO_2 igénynek megfelelően kellene szabályoznunk. Azonban ennek a betegágy melletti kivitelezése az elméleti és gyakorlati korlátai miatt kihívásokkal teli (44), hiszen befolyásolja a nem, életkor, az anyagcsere mértéke, pl. a szepszis növeli a metabolikus igényeket.

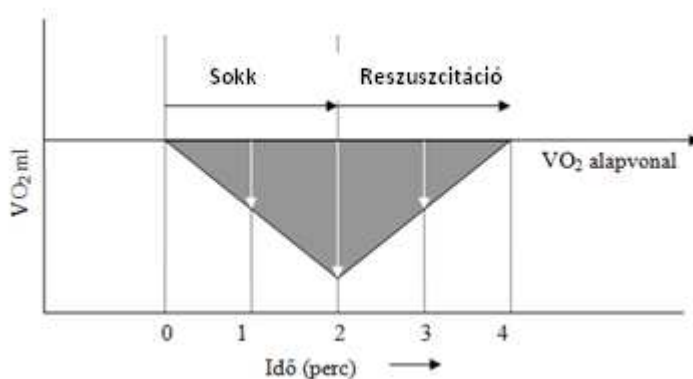
A következő összefüggések azonban segíthetik a munkánkat. Ha a DO_2 növelésével a VO_2 is növekszik, akkor a szöveti oxigénellátás nem volt megfelelő. A DO_2 növekedés ellenére is változatlan VO_2 érték azt sugallja, hogy az oxigénellátás az igényeknek megfelelő

volt, különösen ha ez csökkenő laktát szinttel társul (45), vagy a VO_2 növekedését valamilyen más mechanizmus akadályozza, ha a klinikai képben növekvő laktát szint mutatható ki (46).

1.4.2. Oxigén deficit és oxigénadósság

Sokk periódusában az oxigén deficitet úgy határozhatjuk meg, mint a normál alaphelyzetben mért VO_2 és a sokk adott időpontjában mért VO_2 közti különbséget (40). Azonban a sokkot nem lehet egyedül a pillanatnyi perfúziós állapot oxigén deficitjével értékelni. Sokk állapotban számolnunk kell a sérülés felléptének kezdete óta akkumulálódott deficit mennyiségével is. Az idő során felhalmozódott oxigén deficit az oxigén adósság. Ez úgy számolható, hogy ha az alap $VO_{2,0} = 200$ ml/min körülbelül egy harmadával csökken, akkor a $VO_{2,t} = 134$ ml/min lesz. Az oxigén deficit pedig 66 ml/min. Ha ez a deficit egy óra hosszat fennáll, az eredményezett oxigénadósság az idő és az oxigéndeficit szorzatával írható le. Azaz az oxigénadósság = $66 \text{ ml/min} \times 60 \text{ min} = 3,96 \text{ l}$ (47) (5. ábra).

5. ábra. Az oxigén deficit és oxigén adósság közti sematikus ábra



Barbee RW: SHOCK, 2010, 33:113-122

Régóta ismert, hogy a kapcsolat az oxigénadósság és az akut halál között mennyiségileg is meghatározható. Crowell és Smith voltak az elsők, akik leírták az oxigénadósság hatását a letális dózisban (LD) kifejezve (48). A kritikus állapotú betegek terápiájának tehát a legfőbb célja kell legyen, hogy a VO_2 -t a beteg által igényelt VO_2 -höz igazítsuk. Ehhez csökkentenünk kell az oxigénszükségleteket, majd amennyiben lehetséges javítani a DO_2 -t. Az adekvát VO_2 biztosításához a legtöbb esetben elegendő, ha a klinikai képben javulás áll be: például csökken a laktát szint, vagy a következő paraméterekben CO ,

SaO₂ vagy SvO₂ (vagy mindegyikben együttesen) egy előre megállapított optimális értéket tudunk elérni.

1.5. ScvO₂ –centrális vénás oxigén szaturáció

A bonyolultsága miatt nem lehet a VO₂-t folyamatosan monitorozni. Megfelelő kompromisszumot jelenthet, ha olyan a VO₂-höz kapcsolt változót, mint például a perctérfogatot (cardiac output) és / vagy a kevert vénás oxigénszaturációt (SvO₂) monitorozzuk. A következő egyenlet bemutatja, miért alkalmas az SvO₂ az oxigén fogyasztás megítélésére.

$$\text{Hb} \cdot 1,36 \cdot \text{SvO}_2 \approx (\text{Hb} \cdot 1,36 \cdot \text{SaO}_2) - \text{VO}_2 / \text{CO} \leftrightarrow \text{SvO}_2 \sim \text{VO}_2 / \text{CO}$$

Az egyenletből látható, hogy az SvO₂ tükrözi a teljes test oxigénfogyasztás és a CO közti kapcsolatot. Kimutatták azt is, hogy az SvO₂ jól korrelál az oxigén ellátás és oxigén igény közti aránnyal (49). Normál nyugalmi helyzetben az oxigénkivonás kb. 25%, tehát, ha az artériás oxigénszaturáció 100% volt, a kevert vénás oxigénszaturáció 75% körüli lesz. Ha az SvO₂ normál tartományban van, nagy valószínűséggel megfelelő az oxigénkínálat. Alacsony SvO₂ arra utal, hogy az igény meghaladja a kínálatot, tehát vagy az oxigénigény fokozódott vagy az oxigénellátás csökkent, esetleg mindkettő. A normálisnál magasabb SvO₂ azt jelzi, hogy a szervezet metabolikus igénye csökkent (pl. hypothermia, gépi lélegeztetés, szedálás mellett), vagy azt, hogy a szövetek oxigén kivonási képességével van valami baj (mikrocirkuláció szintjén). A kevert vénás vér az artéria pulmonalis vért jelenti, melyben már keveredik az alsó és felső testfélből jövő, valamint a sinus coronarius vére. Az SvO₂ méréséhez szükséges a pulmonális artériás katéter behelyezése, annak minden rizikójával és előnyével, ezért az utóbbi időben a szerepe a veszélyei miatt lecsökkent (50).

A centrális vénás oxigénszaturáció (ScvO₂) ellenben gyorsan és könnyen hozzáférhető, hiszen a centrális vénás kanül szinte minden intenzív osztályon kezelt betegnél rutinszerűen behelyezésre kerül. Elviekben az ScvO₂ a felső testfél és az agy oxigén kivonásának a mértékét jelzi. Mérése történhet a vénás vérvétellel és Co-oximetriával, vagy folyamatos méréssel fiberoptikus katéter segítségével (CeVOX). Számos tanulmány vizsgálta már a két érték közötti korrelációt. Szepszisben és septicus sokkban különbözik a két érték, az ScvO₂ 8 %-kal meghaladja az SvO₂-t (51). Anesztéziában az ScvO₂ meghaladhatja az SvO₂-t 6 %-kal, hiszen az inhalációs anesztetikumok növelik a cerebrális oxigén extrakciót. Jó korreláció volt a két paraméter között nem sokkos állapotban, sokkos állapotban azonban az ScvO₂ nem tükrözi az SvO₂-t, azonban a két paraméter a bizonyítékok alapján parallel változik. Tahvanainen szerint az ScvO₂ és SvO₂ ekvivalens értékű a klinikai döntéshozásban,

amíg nem az abszolút értékre van szükségünk (52). A klinikai döntés azonban nem alapulhat egyedül az ScvO₂ egyszeri mérésén, fontos, hogy más paraméterekkel együttesen vegyük figyelembe illetve a trendet kövessük nyomon. A jelen állat és klinikai tanulmányok szerint az ScvO₂ segíti a hemodinamikai instabilitás korai felfedezését és jobb paramétere a szív perctérfogat változásának, mint a szívfrekvencia illetve a vérnyomás. További vizsgálandó kérdés, hogy a folyamatos ScvO₂ mérés nagyobb hatékonyságú-e az időközönkénti centrális vénás oxigén szaturáció ellenőrzésénél.

1.6. Invazív hemodinamikai monitorozás

Valamennyi olyan kórkép esetében, melyben szervi-, szöveti perfúziós zavar lép fel következményes hypoxiával, elsődleges célunk, hogy javítsuk a szervek, szövetek oxigénigényét és így rendezzük a beteg állapotát. Kritikus állapotú betegek esetében fontos tudnunk, hogy kardiovaszkuláris szempontból mikor válnak instabillá, hogy azt korrigálni tudjuk. Ehhez a rendelkezésre álló eszközeink segítségével a hemodinamikai paramétereket kell folyamatosan monitoroznunk és korrigálnunk. Az első történelmi vizsgálatok óta számos új módszer áll rendelkezésünkre, melyek segítségével olyan paramétereket is mérni tudunk, amik a legfinomabb eltéréseket is megmutatják.

1.6.1. Artériás vérnyomásmérés és PiCCO (*Pulse indicator continuous cardiac output*)

Az intenzív terápiában az invazív artériás vérnyomásmérés elengedhetetlen és számos előnyt biztosít részünkre. A vérnyomás esetében elsősorban olyan középnyomást kell meghatározni, mely a megfelelő vizeletkiválasztást fenntartja, illetve csökkenti a metabolikus acidózist (MAP: kb. 60 Hgmm). Az artériás vérnyomás mérése mára nem tartozik a legpontosabban előrejelző paraméterek közé. Megbízhatatlan markere a CO-nak, mivel azt a szisztémás vasculáris rezisztencia (SVR) befolyásolja. A kritikus állapotú betegek pedig nagyon különböző SVR-rel rendelkezhetnek, a nagyon alacsonytól (szeptikus sokkban) a nagyon magasig (hypovolémiás sokkban). Kutatók egy kis csoportja kimutatta, hogy az artériás hullámgörbéből messze több minden leolvasható, mint csak az artériás középnyomás (53). Ebből fejlődött ki a ma már széles körben használt két kereskedelmi technológia: a PiCCO és a LiDCO. A PiCCO a transzpulmonáris termodilúciót alkalmazza, míg a LiDCO a lítium dilúcióval méri a nyomásgörbe alatti területet. Ezek a technológiák új dimenziót adtak a vérnyomásméréshez.

A PiCCO monitor számos keringési paraméter meghatározására alkalmas. Előnye a pulmonális artériás katéterrel szemben, hogy kevésbé invazív (centrális vénás kanül),

valamint a mérések légzéstől függetlenek. A PiCCO készülék kétféle mechanizmus alapján működik, a transzpulmonális termodilúciót és az artériás nyomáshullám folyamatos pulzuskontúr analízisének kombinációját alkalmazza. A termodilúciós módszer során adott térfogatú hőindikátort fecskendezünk a keringésbe, és a készülék egy megoszlási görbét generál, melyből a Stewart-Hamilton egyenletet alkalmazva kiszámolja a cardiac outputot (54).

A termodilúciós mérés (melyet kalibrálásnak is nevezünk) meghatározza a CO-ot, ami alapjául szolgál a továbbiakban a pulzus kontúr analízisnek is. Gödje és mtsai egy új mérési módszert dolgoztak ki a PiCCO készülékhez, melyben nem csak a nyomásgörbe alatti területet vették figyelembe, hanem a görbe alakját is elemezték, valamint beépítették az aorta compliance-t is egyenletükbe (55). Egyszerűsítetten a módszer a következőképpen írható le. A CO meghatározható az úgynevezett pulzuszögörbe alatti terület (A), a szívfrekvencia (P) és az aorta rugalmassági együtthatójának (C) szorzataként: $CO = A \cdot P \cdot C$. Ha a termodilúciós mérésekből kiszámoltuk a CO-ot, a készülék méri a pulzuszögörbe alatti területet (A) és a pulzusszámot (P), így az egyetlen ismeretlen az aortára jellemző rugalmassági állandó (C), amit a készülék a fenti egyenletből kiszámol. Mivel a C állandó, a PiCCO ütésről-ütésre méri az A-t és a P-t, ezt megszorozva C-vel tulajdonképpen „ütésről-ütésre” újra kiszámolja a beteg CO-ját. A CO folyamatos észlelése elengedhetetlen a kritikus állapotú betegeknél.

A mérésekből származtatható specifikus átviteli időket a perctérfogattal megszorozva további térfogatértékek nyerhetők. Ilyen mérhető térfogatértékek a preload paraméterek: a globális enddiasztolés térfogat (GEDV) és az intrathorakális vértérfogat (ITBV), valamint az extravaszkuláris tüdővíz (EVLW). Bindels és mtsai eredményei alapján az ITBV sokkal megbízhatóbb és éppen ezért fontosabb indikátora a szív preloadjának, mint a pulmonális artériás éknyomás (pulmonális wedge pressure, PWP) (56). Lichtwark-Ascoff és mtsai pedig kimutatták, hogy az ITBV reflektálja a legjobban a keringő vérvolumen státuszt a gépi lélegeztetett betegeknél (57). Bizonyított tehát, hogy a volumetriás módszer megbízhatóbb, mint a nyomásmérésen alapuló preload-meghatározás.

A tüdő sejtjeiben lévő folyadék kb. 40%-át adja az EVLW-nek. Az EVLW az egyetlen ágy mellett meghatározható paraméter, amivel a tüdő státusz, különösen a pulmonális permeabilitás károsodása mérhető. Az EVLW értéke az állapot súlyosságának indikátora is lehet, Sturm és mtsai azt találták, hogy ARDS-es betegeknél kapcsolat van a mortalitás és az EVLW értéke között (58). A 10 ml/ttkg érték feletti EVLW már szignifikánsan, 75%-ra növelte a mortalitást.

1.6.2. Centrális vénás nyomás (CVP)

A vér a teljes vénás rendszerből a vena cava superioron és a vena cava inferioron keresztül a jobb pitvarba folyik, ezért a nyomást a jobb pitvarban centrális vénás nyomásnak is nevezzük. A centrális vénás nyomás mérését az invazív hemodinamikai monitorozás bevezetése óta rendszeresen végezzük. A CVP érték nem más, mint a vena cava superiorban uralkodó középnyomás. A klinikusi célarány a perctérfogat optimalizálásához 5-10 Hgmm, míg súlyos szepszisben az American College of Critical Care Medicine ajánlása szerint, ha csak a CVP-mérés áll rendelkezésre 8-12 Hgmm értéket kell megcélózni (59).

Ha a szív funkciók görbáját és a vénás visszaáramlás görbáját vizsgáljuk, akkor mind a kettőben közös a jobb pitvari nyomás. A két görbe egy adott pontban metszi egymást, egyensúlyban ezért egy adott CVP-hez csak egy lehetséges CO tartozhat, ha a többi paraméter változatlan. Az alacsony CVP lehet volumenhiány következménye, vagy normális perctérfogat mellett a csökkent vénás visszaáramlásnak. Magasabb CVP lehet a következménye normális szívfunkciónál a magasabb vénás visszaáramlásnak vagy a túlzottan megnövelt vérvolumennek, illetve adekvát vénás visszaáramlás mellett a csökkent szívfunkciónak. A CVP-t tehát nem lehet izoláltan, hanem csak a perctérfogattal összhangban vizsgálni (60). A tanulmányok alapján a CVP értékei nem korrelálnak a mért keringő vértérfogattal vagy a folyadékterápia hatásával (61). Azonban a CVP időbeli változása értékes információkat adhat a volumenállapotról, a jobb kamrai előterhelésről és a compliance-ről. Ha tisztán észrevehető csökkenést látunk a CVP-ben, az legjobban a hypovolémiát tükrözi, azaz 10-12% vérvesztéséget vagy vénás dilatációt, pl. a vér a stressz térfogatból a stresszmentes térfogatba kerül, azaz a vér szekvesztrálódik a splanchnicus véráramban.

1.6.3. CeVOX

A hemodinamikai monitorozás egyre többet vizsgált és egyre nagyobb jelentőséget elnyerő két fő komponense a vénás és kevert vénás oxigénszaturáció. A centrális vénás oxigénszaturáció (ScvO₂) mérése napjainkban az SvO₂-meghatározás széles körben elfogadott alternatívájává vált (62). A kérdés egyre inkább az, hogy a folyamatos mérésnek van-e előnye a terápia szempontjából vagy sem. A folyamatos vénás oxigénszaturáció (ScvO₂) monitorozás hatékonyságát Rivers és mtsai mutatták meg (64). A kutatók a SIRS kritériumainak megfelelő betegeknél mérték és optimalizálták az ScvO₂-t. Amint az ScvO₂ 70 % alá esett korai, agresszív célvezérelt terápiát kezdtek el, melynek következtében a kezelt csoportban a mortalitás csökkent, rövidült a kórházi tartózkodási idő és csökkent a kezelési költségük.

A CeVOX-monitor egy újonnan kifejlesztett eszköz, mely az ScvO₂ folyamatos monitorozását teszi lehetővé, mérési elve pedig száloptikás technológián alapul. Alkalmazásának legfőbb indikációi: szepszis korai célirányos terápiája (early-goal directed therapy, EGD_T), lélegeztetési módok optimalizálása, sürgősségi ellátásban a beteg állapotának a felmérése és a perioperatív monitorozás.

1.6.4. LiMON – Non-invazív, az indocyanin zöld eliminációján alapuló májfunkciós monitor

Az indocyanin zöld festéket (anionikus anyag, tricarbo-cyanin) már 40 éve alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. Ez egy erős, infravörös fényt elnyelő és fluoreszkáló anyag, aminek az abszorpció maximuma 805 nm-nél van. Intravénásan beadva azonnal teljes mértékben kötődik a plazma fehérjékhez, extrahepatikusan nem metabolizálódik vagy eliminálódik, kizárólag a máj bontja le és nem vesz részt az entero-hepatikus recirkulációban. Elviekben mind az ICG clearance meghatározása, mind a ICG-PDR (perifériás eltűnési ráta) alkalmas a májfunkció és a splanchnikus keringés megítélésére. Indikációs területek: kritikus állapotú betegek túlélési prognózisa, gyógyszerek hatása a máj keringésére, krónikus hepatitis és májcirrózis, májrezekció, májtranszplantáció. Az ICG olyan indikátora a májműködésnek, mint a vesének a kreatinin.

1.6.5. Az NAC protektív hatásának mérése májrezekció során ICG-vel

A májrezekció egyre biztonságosabb, köszönhetően a javuló képalkotó diagnosztikának, a javuló anesztéziai módszereknek, a jobb sebészeti eszközöknek és technikának, a maradék máj funkcionális megítélésének és a normál máj regenerációs képességének (64). Három évtizeddel ezelőtt a nagyobb májrezekciós műtétek még 20%-os mortalitással jártak és a leggyakoribb intraoperatív ok az uralhatatlan vérzés volt (65), míg a posztoperatív időszak legfélelmetesebb szövödménye az akut májelégtelenség kialakulása volt az elégtelen maradék máj működése miatt (66). Jelenleg a mortalitás már kevesebb, mint 3 %. Mivel a betegek intrinsic májtartalékait jobban meg tudjuk ítélni, a vérvesztés is csökkent és kisebb az igény az intraoperatív transzfúzióra, ezért a perioperatív kimenetel is javult (67). Azonban a nagy vérvesztés továbbra is kockázatot jelenthet. A májrezekció biztonságossá tételéhez a kezdeti időszakban a tanulmányok a különböző kirekesztési technikákat és eszközöket vizsgálták, melyek egyike a Pringle manőver. Tanulmányunk ideje alatt (1994 – 1997) a Sebészeti Intézetünkben az alkalmazott eljárás a vérzés csökkentésére a Pringle manőver, az intermittáló leszorítás volt (68). A Pringle manővert a májrezekciós

műtét során hagyományosan a vérvesztés csökkentésére használják, azonban az eljárás időleges ischémiás / reperfúziós károsodást okozhat a májban. Tanulmányunkban vizsgáltuk az antioxidáns N-acetylcisztein (NAC) hatását, ami kedvezően befolyásolhatja az ischémiás / reperfúziós károsodás okozta molekuláris és biológiai folyamatokat és ezért a májtranszplantáció során rutinszerűen alkalmazzák (69).

A máj működését befolyásoló káros események különböző időpontokban és különböző súlyossággal következhetnek be, ami a máj összetett metabolikus és szintetikus funkciójával magyarázható. Ezért a rutin májfunkciós paraméterek, mint a bilirubin (Bi), prothrombin idő (PTI), albumin, GOT, GPT nem megbízhatóak és a diszfunkciót későn jelezhetik. Alternatív út lehet a dinamikus májfunkció monitorozása, melynek során az indocyanin-zöld festék (ICG) clearancét (PDR – perifériás eltűnési ráta) mérjük. A mérés előnye, hogy csak 8 percig tart és a betegágy mellett is könnyen elvégezhető. Az intravénásan adott ICG-t kizárólagosan a máj eliminálja az epébe, és sem a vese, sem a perifériás szöveteknek nincs szerepük a kiválasztásában. A clearance két tényezőtől függ: a máj perfúziójától és a májsejtek funkciójától, azaz a membrántranszporttól és a szekretórikus kapacitástól. Az NAC az oxidatív stressz szabályozásában vesz részt, mivel fontos cystein precursor, a sejtekbe diffundálva L-cysteinné hidrolizál és így segíti a GSH szint visszapótlását (70). Eddig a leggyakrabban alkalmazott terápiás területe a paracetamol mérgezés, májsejt védő funkcióját májrezekcióban még alig vizsgálták.

2. Célkitűzések

1. Az ARDS intenzív osztályos kezelésének egyik módszere a tüdőnyitás. Tanulmányunkban csökkenő PEEP titrálással végzett tüdőnyitás során vizsgáltuk a kapcsolatot a PEEP, PaO₂ és az EVLW között és megfigyeltük, hogy a hagyományosan folyamatosan mért hemodinamikai paraméterek, mint a MAP, szívfrekvencia és CVP hogyan változnak az ITBV-vel és a CI-el összehasonlítva.
2. A noradrenalinnal szemben az egyik terápiás fenntartás, hogy a vazokonstriktor hatásával nem csak a hypotenziót szünteti meg, hanem a splanchnikus keringést is rontja. A tanulmányunk célja annak megállapítása volt, hogy szeptikus sokkos betegekben a noradrenalinnal stabilizált keringés esetén fennálló alacsony (< 18%) indocyanin zöld kiválasztás (PDR) és ezáltal a splanchnikus keringés javítható-e kombinált alacsony dóziséű dobutamin kezeléssel egy óra időtartam alatt.
3. A májfunkció vizsgálatának egyik módszere az indocyanin zöld kiválasztásának mérése LiMON monitorral. Az NAC oxidatív stresszt kivédő hatását számos tanulmányban bizonyították. Tanulmányunk során a dinamikus (ICG-PDR) és hagyományos májfunkciós tesztek segítségével hasonlítottuk össze az NAC májsejt védő funkcióját májrezekciós műtéteknél a posztoperatív időszakban.
4. A CeVOX monitort a centrális vénás szaturáció folyamatos monitorozására fejlesztették ki (Pulsion Medical Systems, Munich Germany), melynek in vivo validálásában munkacsoportunk is részt vehetett. A multicentrikus tanulmányban (Technical University of Munich; Tel-Aviv University, Sheba Medical Center; Klinikum Oldenburg GmbH; Medical Center Colonge-Merheim; HELIOS Klinikum Erfurt GmbH; Pécsi Tudományegyetem) összehasonlítottuk a fiberoptikus ScvO₂ méréseket a rutin módon vett centrális vénás vérminták laboratóriumi analízisének eredményével.

3. Betegek és módszerek

3.1. Tüdőnyitás hatása a hemodinamikai funkciókra

3.1.1. Betegek

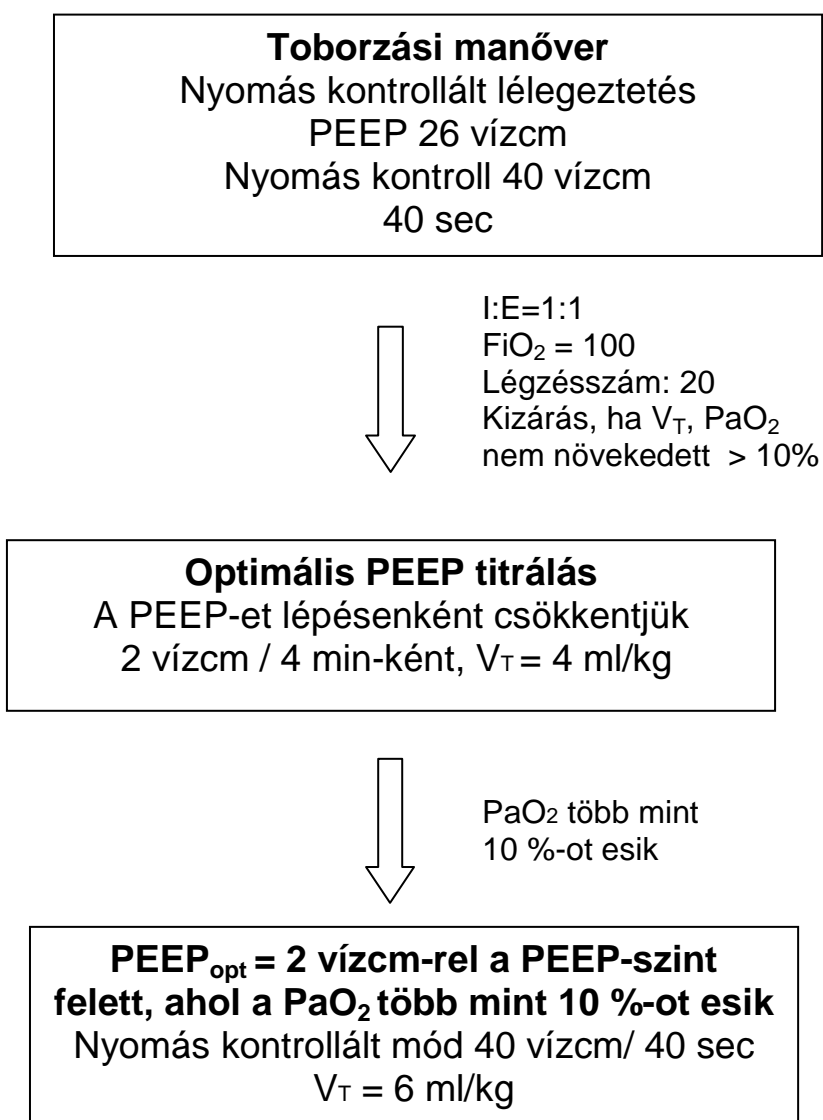
Az Etikai Bizottság engedélyét követően a betegek hozzátartozóitól beleegyező nyilatkozatot kértünk. A tanulmányba bevontunk minden gépi lélegeztetett beteget, akinél akut (< 24 ó) ARDS („lung injury score”, LIS $\geq 2,5$) lépett fel. Kizárási kritériumok a következők voltak: 18 év alatti életkor, terhesség, immunszuppresszió, súlyos krónikus szervi elégtelenség, zárt koponyatrauma, aorta aneurizma, pivarfibrilláció/flutter, BMI > 35 kg/m², 24 órás túlélés nem várható. A beavatkozás megkezdése előtt a betegeknek hemodinamikailag stabilnak kellett lenniük (következőkben részletezem). A betegek szedációját propofollal és igény szerint morfinnal végeztük. A standard lélegeztetési módszer az osztályunkon a következő: ha a PaO₂ ≤ 80 Hgmm vagy az artériás oxigénszaturáció $\leq 94\%$ és a FiO₂ $\leq 0,5$, a PEEP-et 2,5 vízcm-enként emeljük 15 vízcm-ig. Ha ez nem elegendő, a FiO₂-t emeljük 80%-ig 10%-konként. Ha a PaO₂ még mindig ≤ 80 Hgmm, a PEEP-et felemeljük 20-25 vízcm-ig 2,5 vízcm-enként. Ha az oxigenizáció még mindig nem elegendő, a FiO₂-t emeljük 100%-ig. A cardiovascularis támogatás koncepciója, hogy ha a MAP ≤ 60 Hgmm akkor noradrenalin-t indítottunk, és ha a CI $\leq 2,5$ L/min/m² dobutamint kezdünk.

A tanulmányba történő bevonáskor, már minden beteg rendelkezett egy háromlumenű centrális vénás katéterrel (a subclavia vagy jugularis vénában) és egy artéria radialis kanüllel. Ha még nem volt a betegnek, akkor valamelyik oldali femoralis artériába egy termodilúciós kanült helyeztünk be. A hemodinamikai mérésekhez Pulse Contour Cardiac Output monitort (PiCCO, Pulsion, Medical Systems, Munich, Germany) használtunk. A hemodinamikai stabilitást a következőképpen definiáltuk: CI $\geq 2,5$ L/min/m², $750 < ITBVI < 950$ mL/m², (a határokat alacsonyabb szinten határoztuk meg, mint a normál: 800-1000 mL/m²) az ARDS protokollunknak megfelelően, amiben a betegeket a „száraz” oldalon próbáljuk tartani), MAP ≥ 65 Hgmm, és a szívfrekvencia < 140 /min. A vitális szervdiszfunkciókat a multiple organ dysfunction score (MODS) segítségével értékeltük (71).

3.1.2. Módszerek - Tüdőnyitás és PEEP titrálás

A beavatkozás megkezdése előtt a beteget propofollal (60-80 mg bólust követett 7-8 ml/kg/ó folyamatos infúzió) és morfinnal (2 mg bólus, majd 2 mg/ó folyamatos infúzió) elaltattuk, majd atracuriummal (0,5 mg/ttkg bólus és 10 mg ismétlés minden 20-30. percben szükség szerint) a vizsgálat idejére izomrelaxációt biztosítottunk. A gépi lélegeztetést nyomás kontrollált módban végeztük 100%-os FiO_2 -vel, 20-as légzési frekvenciával, és a belégzési és kilégzési arány: 1:1 volt. 4 perces stabilizációt követően az alapméréseket megismételtük és feljegyeztük a kiindulási értékeket (T_0), majd megkezdtuk a tüdőnyitást és PEEP titrálást. A tüdőnyitást a folyamatábrán látható módon végeztük (6. ábra).

6. ábra: Tüdőnyitás és optimális PEEP titrálás



A PEEP-et 26 vízcsm-re állítottuk és 40 vízcsm-es nyomáskontrollt alkalmaztunk 40 másodpercig (40/40 manőver). Ha a légzési térfogat (tidal volume, TV) vagy a parciális artériás oxigéntenzió (PaO_2) nem javult, a betegeket ezzel a tüdőnyitási manőverrel nem nyitható tüdejűnek tekintettük és a tanulmányból kizártuk. A nyitási művelet után, a nyomás kontrollt úgy csökkentettük, hogy a légzési térfogat 4 ml/ttkg legyen, kizárva ezzel a térfogati toborzást („tidal recruitment”); ennél fogva csak a PEEP volt felelős az alveolusok nyitvatartásáért. Megengedett volt az átmeneti hypercapnia pH 7,15-ös értékig. Az optimális PEEP-et úgy határoztuk meg, hogy a PEEP értéket 26 vízcsm-ről lépésenként csökkentettük – minden 4. percben 2 vízcsm-rel. Minden 4. perc végén artériás vérmintát vettünk vérgáz analízishez. Az optimális PEEP az a PEEP érték, mely 2 vízcsm-rel több azon PEEP értéknél, ahol a PaO_2 több mint 10%-al esett. Miután a PEEP értéket az optimális értékre beállítottuk a 40/40-es manővert alkalmaztuk ismét és a légzési térfogatot 6ml/ttkg-ra állítottuk. A körülményeket standardizáltuk, a FiO_2 -t 100%-on hagytuk minden betegnél egészen az egy óras megfigyelési periódus végéig.

3.1.3. Mérések és adatgyűjtés

A légzési és hemodinamikai paramétereket a következő időpontokban rögzítettük: a kiinduláskor (T_0) és 4 perccel a nyitási manővert követően, amikor V_T -t már 4 ml/ttkg-ra csökkentettük (T_{26R}). A PEEP titrálás során minden 4. percben végeztünk artériás vérgázanalízist, miközben a PEEP-et 26 vízcsm-ről csökkentettük (T_{24} , T_{22} , stb.) amíg az optimális PEEP-et meg nem határoztuk és 4 perccel azután hogy az optimális PEEP-et alkalmaztuk és a tüdőt újra felnyitottuk, a légzési térfogatot V_T -t pedig 6 ml/ttkg-ra állítottuk ($T_{VÉG}$). A méréseket 30 (T_{30}) illetve 60 (T_{60}) perc múlva megismételtük, és a lélegeztetőgép beállításain nem változtattunk.

A hemodinamikai mérésekhez 20 ml bólus 0,9%-os jéghideg Salsol oldatot adtunk be a centrális vénás kanülön keresztül. 3 egymást követő mérés adatainak átlagát jegyeztük fel. Az adatokat a T_0 és T_{26R} időpontban, majd azt követően a beavatkozás minden 8. percében, valamint a T_{30} és T_{60} időpontban gyűjtöttük. A következő paramétereket rögzítettük: CI, verőtérfogat index (stroke volume index, SVI), ITBVI, EVLWI, centrális vénás nyomás és MAP.

3.2. Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelés szeptikus sokkban

3.2.1. Betegek és módszerek

Prospektív autokontroll tanulmányunkba az Etikai Bizottság engedélyét követően minden olyan – 18. életévét betöltött – beteget bevontunk, akinél érvényesült a noradrenalinnal stabilizálható szeptikus sokk alábbi feltételeinek mindegyike:

- Szisztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy több mint 30 Hgmm-rel csökken
- Az artériás vér laktátszintje >1,8 mmol/l
- Bakteriemia vagy a szélesspektrumú antibiotikum-terápiában részesülő betegek esetében meghatározható az infekció forrása
- Testhőmérséklet >38,0°C vagy <36,5°C

A betegek hozzátartozójától írásos beleegyező nyilatkozatot kaptunk a felvilágosítást követően. A tanulmányban való részvétel kizáró okának számított a krónikus hypoxia, hypercapnia, a krónikus dialízis, biopsziával igazolt cirrhosis, portális hypertensio, dokumentált krónikus májbetegség, gyógyszer intoxikáció, terhesség, továbbá az akut májelégtelenség (alkoholos vagy vírus eredetű icterus, májkóma), valamint az ICG-allergia.

A noradrenalin kezelés végpontjának az adekvát preload (intratorakális vértérfogot, ITBVI > 850 ml/m²), az artériás középnyomás (MAP > 70 Hgmm), valamint a 3 L/m² feletti CI és / vagy 65-70%-nál nagyobb centrális vénás szaturáció (ScvO₂) elérését tekintettük. A dobutamin kezelés megkezdésének indikációja a 18% alatti ICG-PDR érték volt.

3.2.2. Beavatkozások

A betegek rutin intenzív terápiában és megfigyelésben részesültek, 8 Hgmm-nél kisebb CVP esetén minden beteg folyadékpótlást kapott. A folyadékkal nem stabilizálható betegeknél (MAP < 70 Hgmm maradt) noradrenalin (NA) kezelést indítottunk és invazív hemodinamikai monitorozást kezdtünk. A szisztémás vérnyomás emeléséhez a noradrenalint addig emeltük, amíg a MAP 70 Hgmm fölé nem emelkedett. Amennyiben PiCCO méréssel a beteg preloadja (ITBVI > 850ml/m²) megfelelő volt, meghatároztuk az ICG-PDR-t (T₀). A PDR méréséhez a betegeknél 0,25 mg/kg ICG-t adtunk. Amennyiben az érték ≤ 18 % volt, a betegnél 5 µg/kg/p dobutamin (Dob) infúziót indítottunk (72). A kezelést 60 percig folytattuk, majd ismételt hemodinamikai és PDR-mérést végeztünk (T₁). A következő hemodinamikai paramétereket regisztráltuk T₀ és T₁ időpontokban: pulzus, MAP, CVP, CI, SVI, ITBVI, EVLWI, dP/dt.

A tanulmányba bevonáskor a noradrenalinval végzett keringésstabilizálás után (t_0) minden betegnél meghatároztuk a következő laborparamétereket: vérkép, vérgáz, máj- és vesefunkció, PCT, CRP. Az egy órás dobutamin kezelést követően (T_1) ismételt vérgáz- és laktát mérésre került sor.

Betegeink ellátását a tanulmány vizsgálatai nem befolyásolták. A szérumban kreatinin-, bilirubin- és vérkép vizsgálat, valamint a fiziológiai paraméterek monitorozása a betegek ápolási rutinjának szerves része. A betegek állapotának súlyosságát az APACHE II pontszám segítségével határoztuk meg.

3.3. A NAC protektív hatása a májrezekciós kirekesztés során bekövetkező ischémiareperfüzióra

3.3.1. Betegek

A tanulmányt a helyi Etikai Bizottság engedélyezte. 2004 novemberétől 2006 decemberéig 61 beteget, akiknek a tumorát a sebész rezekálni akarta, vontunk be a prospektív, random, placebo kontrollált klinikai tanulmányunkba, miután a beleegyező nyilatkozatot aláírták. A betegeknél a sebész kiterjesztett (több mint egy lebeny) rezekciót tervezett primér májtumor, májmetasztázis vagy hemangioma miatt. A 18 év alatti, terhes, végstádiumú krónikus szervi elégtelenségben szenvedő betegek, akut májelégtelenséggel (alkohol, vírusos icterus vagy májkómával), ICG- allergiával, gyógyszermérgezéssel a betegeket kizártuk a tanulmányból.

A betegeket három csoportba randomizáltuk. A NAC csoportban a betegek 150 mg bólus NAC injekciót követően a műtét alatt folyamatos 12 mg/kg/h NAC infúzióban részesültek. A betegek a placebo csoportban (P) azonos mennyiségű dextróz infúziót kaptak. Ebben a két csoportban a Pringle manővert alkalmazta a sebész és a hepatoduodenális ligamentumot 20 percre fogta le, majd minimum 5 percre felengedte. A kontroll csoportban (K) a betegek rutin májrezekciós műtéten estek át NAC és lefogás nélkül.

3.3.2. Mérések

A betegek rutin aneszteziológiai ellátásban és monitorozásban részesültek a műtét során. Az indukció propofollal és fentanylal történt, atracurium segítségével történt az izomlazítás az intubációhoz; az altatógáz isoflurane (ami nem metabolizálódik a májban) volt és a fájdalomcsillapítás további fentanyl dózissal történt. A műtét során a cél az volt, hogy a centrál vénás nyomást (CVP) alacsonyan tartsuk (átlag érték: 9 ± 3 Hgmm). A betegek

fájdalmát a posztoperatív időszakban a epidurális analgészia segítségével csillapítottuk. Az indukciót követően minden betegnél centrális vénás kanült helyeztünk be a juguláris vénába és az artériás vérnyomást az artéria radialisban invazívan mértük. A posztoperatív időszakban a betegek általános intenzív osztályos megfigyelést és terápiát kaptak.

A májfunkciós méréseket a műtét során végeztük, az anesztézia indukcióját követően (T_0), a műtét végén (T_{end}) és az első posztoperatív napon 24 órával a műtétet követően (T_{24}). Az ICG-t bólus injekcióként (0.25 mg/kg) a centrális vénás kanülon keresztül adtuk be és a LiMON készülékkel mértük az ICG clearancét non-invazív transzkután pulzus densitometriával. Az ICG plazma eltűnési ráta (Plasma Disappearance Rate, PDR) egy eliminációs görbe alapján kerül meghatározásra körülbelül a 8. percnél, míg az ICG retenciósráta (Retention Rate, ICG R15) 15 percre lett extrapolálva. Mindezek mellett a rutin májfunkciós paramétereket is meghatároztuk a fent említett időpontokban, így a B_i , PTI, albumin, GOT, GPT paramétereket. Légzési és keringési paramétereket a műtét során minden órában feljegyeztük és ugyanezekben az időpontokban artériás és vénás vérgázanalízist is végeztünk.

3.4. ScvO₂ mérése CeVOX monitor segítségével

3.4.1. Betegek

A tanulmány non-invazív természete miatt az Etikai Bizottságok egyik központban sem tartották szükségesnek a beleegyező nyilatkozatot. A tanulmányba minden olyan intenzív osztályos beteget bevontunk, akik hemodinamikai monitorzást igényeltek a következő okok valamelyike miatt: inotróp /vazopresszor támogatás, gépi lélegzetetés, a megfelelő folyadéktöltés ellenére is inadekvát óradiurézis. Kizárásra kerültek azok, akikben a véna juguláris interna vagy a subclavia véna katéterezése kontraindikált volt, azok, akiknél sejtető volt, hogy kevesebb, mint 24 órás intenzív kezelésre van szükségük illetve nem volt valószínű a 24 órás túlélés.

A tanulmány befejeződött, amikor a centrális véna kanült eltávolítottuk, kanülszepszis gyanúja miatt, a beteg állapotának javulása miatt többé nem volt szükség centrális vénás kanültre, a beteg elhunyt vagy a megfigyelési idő meghaladta a tervezett 5 napot (120 órát).

A CeVOX szondát (PV2022-37; Pulsion Medical Systems, München, Németország) a készülék használati utasításának megfelelően a centrális vénás kanül disztális lumenébe illesztettük az Y- csatlakozónál. A szonda helyzetét a véna cava superiorban mellkas röntgennel ellenőriztük, majd a rendszert in-vivo kalibráltuk a laboratóriumi co-oximéteres

ScvO₂ mérések alapján. 8 óránként ugyanebből a lumenből vettük le a standard 1,5 ml-es térfogatú vérmintát a katéter Y-adapterén keresztül. A vérmintából az ScvO₂ mellett a hematokrit és a haemoglobin értékeket is jegyeztük. A következő co-oximétereket használtuk: Radiometer Copenhagen ABL 700 (három centrum), Radiometer Copenhagen ABL 555 (egy centrum), GEM Premier 3000 (egy centrum).

4. Statisztika

A statisztikai analízist SPSS for Windows (Statistical Program for Social Sciences, SPSS version 11.5) segítségével végeztük. Az adatok normál eloszlásának vizsgálatára a Kolgomorov-Smirnov Lilliefors szerinti módosítását használtuk. A statisztikai szignifikancia szintet minden esetben $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Amennyiben az adatok eloszlása normális eloszlást mutatott, az adatokat mint átlag \pm SD szerepeltettük a táblázatokban. Nem normális eloszlás esetén a medián értékeket adtuk meg. Az ábrákon az adatok box-plotként szerepelnek. Az egyes időpontok közötti statisztikai különbség vizsgálatát a páros t-tesztel végeztük. Amennyiben a megfigyelt változók közötti kapcsolatára voltunk kíváncsiak, a vizsgálatához a Pearson's korrelációt alkalmaztuk. Tüdőnyitásos tanulmányunkban a betegek száma az alacsonyabb PEEP értékek felé kevesebb volt, mint 10. Ezért ha a mintaméret 10 alá esett a Wilcoxon tesztet alkalmaztunk a páros t-teszt helyett. A májrezekciós tanulmányunkban a statisztikai analízisünk elsődleges végpontjának a 24. órában mért PDR-t tekintettük. Ahhoz, hogy vizsgálatunknak 80 %-os ereje legyen az előzetes PDR méréseink alapján és a különbség legalább 5 %-os legyen a csoportok között, ha a $p < 0,05$ körülbelül 20 beteget kellene bevonnunk csoportonként. Pénzügyi korlátok miatt nem tudtunk elég beteget bevonni, így a tanulmányunk csak előtanulmánynak tekinthető. A CeVOX készülékkel végzett tanulmányunkban a vérgáz géppel mért ScvO₂ értékek retrospektív elemzésének segítségével számoltuk ki a méret mintát. Ahhoz, hogy a tanulmányunk ereje 80% legyen $p \leq 0,05$ mellett és a lehető legkisebb különbséget ± 5 % is ki tudjuk mutatni a CeVOX és a vérgáz analizáló készülékkel mért értékek között, 750 adatpárt gyűjtöttünk körülbelül 50 betegről. A CeVOX katéter és a vérgázgép által mért értékek átlagait kétmintás t-tesztel hasonlítottuk össze. A két mérésmód közötti megegyezést a szisztémás error (bias) számolásával teszteltük, ami a különbségek átlaga és a megegyezés 95%-os határa ± 2 SD, ahogyan ezt Bland és Altman leírta (73). Mivel betegenként páratlan számú méréseket kaptunk, ezért számoltuk a minták közötti és mintákon belüli korrelációt is az ScvO₂

(CeVOX) és ScvO₂ (oximetriás) között (74, 75). A korábbi, súlyozott korrelációt számoltunk minden módszernél az egyes személyeknél és a referencia táblázat p-értékét használtuk. Az utóbbi a variancia analízisen (kovariancia) alapul.

5. Eredmények

5.1. Tüdőnyitás hatása a hemodinamikai funkciókra

5.1.1. Demográfia

A bevételi kritériumoknak megfelelően a tanulmányba 20 beteget vontunk be a prospektív autokontrollos klinikai vizsgálatunkba a másfél éves vizsgálati periódus során. Két beteget kizártunk, mivel a tüdejük nem volt nyitható, amint azt az Anyagok és Módszerek részben definiáltuk. A fennmaradó 18 beteg demográfiai adatait a 3. táblázatban foglaltuk össze. A MODS átlagos értéke alapján a betegek három vagy több szerv elégtelenségét mutatták. A 18 betegből 12 igényelt inotróp támogatást a tanulmány előtt illetve annak során. Szövődmények, mint barotrauma és pneumothorax, nem fordultak elő.

3. táblázat Demográfiai adatok

Kor (év)	54 ± 16
Nem	11 férfi/7 nő
SAPS II	29 ± 10
MODS	9 ± 3
CRP (mg/l)	245 ± 93
PCT (ng/ml)	14 ± 11
Ápolási nap (nap)	18 ± 13
Kórok (n)	
Akut pancreatitis	2
Nyelőcsőtumor rezekció	3
Peritonitis	1
Akut balkamra elégtelenség	1
Pneumonia	3
Non Hodgkin lymphoma	2
Mediastinitis	1
Szepszis (ismeretlen eredet)	4
AML	1

S: Simplified Acute Physiology Score; MODS: Multiple Organ Dysfunction Score;
CRP: C-reaktív protein; PCT: Procalcitonin; AML, akut myeloid leukemia

5.1.2. Lélegeztetési jellemzők

A tüdőnyitást követően (T_{26R}) az oxigenizáció szignifikánsan javult összehasonlítva a kiindulási értékekkel (T_0) és szignifikánsan magasabb maradt ≥ 30 percig (T_{30}) (4. táblázat). Idővel szignifikáns respiratórikus acidózis alakult ki (minél hosszabb volt a PEEP titrálás, annál rosszabbá vált az acidózis; T_{12} -nél $pH=7,158 \pm 0,06$, $PaCO_2=68 \pm 14$ Hgmm, $p \leq 0,001$, $n=14$), de ezek az értékek a T_{30} időpontra normalizálódtak. A kiindulási PEEP érték (17 ± 3 vízcm) és az optimális PEEP (15 ± 4 vízcm) nem különböztek szignifikánsan.

4. táblázat Respiratórikus és hemodinamikai változások

	T_0	T_{26R}	$T_{VÉG}$	T_{30}	T_{60}
pH	$7.27 \pm .07$	$7.22 \pm .06^{\#}$	$7.22 \pm .06^{\#}$	$7.27 \pm .06^*$	$7.39 \pm .06^*$
$PaCO_2$ (Hgmm)	49.8 ± 13	$57 \pm 14^{\#}$	$56 \pm 11^{\#}$	$49.5 \pm 11^*$	$47 \pm 9.2^*$
PaO_2 (Hgmm)	203 ± 108	$328 \pm 132^{\#}$	$322 \pm 101^{\#}$	$266 \pm 121^{\#}$	254 ± 118
PIP (vízcm)	36 ± 5	$43 \pm 8^{\#}$	$33 \pm 7^{\#}$	$34 \pm 8^*$	$34 \pm 9^*$
PEEP (vízcm)	17 ± 3	$26 \pm 0^{\#}$	$15 \pm 4^*$	$15 \pm 4^*$	$15 \pm 4^*$
V_T (mL)	523 ± 214	$342 \pm 63^{\#}$	$479 \pm 118^*$	$506 \pm 110^*$	$502 \pm 106^*$
Szívfrekvencia (/min)	109 ± 19	109 ± 25	113 ± 19	107 ± 18	106 ± 19
MAP (Hgmm)	77 ± 13	83 ± 11	$73 \pm 11^*$	$76 \pm 14^*$	78 ± 12
CVP (Hgmm)	20 ± 5	$24 \pm 6^{\#}$	$19 \pm 5^*$	$20 \pm 6^*$	$20 \pm 6^*$
CI (L/min/ m^2)	3.90 ± 1.04	$3.62 \pm 0.91^{\#}$	$4.21 \pm 1.11^*$	3.85 ± 1.12	3.88 ± 1.03
SVI (ml/ m^2)	37 ± 9	$32 \pm 8^{\#}$	$36 \pm 9^*$	$36 \pm 10^*$	36 ± 9
ITBVI (ml/ m^2)	832 ± 205	$795 \pm 188^{\#}$	814 ± 257	$878 \pm 245^*$	852 ± 212
EVLWI (ml/kg)	15 ± 8	15 ± 9	15 ± 8	14 ± 5	15 ± 7

Az adatokat mint átlag \pm standard deviáció mutatjuk be.

$^{\#} p < 0,05$ a T_0 időponthoz képest; $^* p < 0,05$ a T_{26R} időponthoz képest.

Csúcs belégzési nyomás - PIP, peak inspiratory pressure; pozitív végkilégzési nyomás -

PEEP, positive end expiratory pressure; légzési térfogat - V_T , tidal volume; artériás

középnomás - MAP, mean arterial pressure; centrális vénás nyomás - CVP, central venous

pressure; szívindex - CI, cardiac index; verőtérfogat index - SVI, stroke volume index;

intratorakális vérvolumen - ITBVI, intrathoracic blood volume index; extravasculáris tüdővíz

- EVLWI, extravascular lung water index.

A belégzési csúcshozam folyamatosan csökkent T_{26R} -tól hogy a PEEP titrálás során a $V_T \sim 4$ mL/ ttkg-ot fenntartsa és a $T_{VÉG}$ időpontban szignifikánsan alacsonyabb szintet ért el összehasonlítva a T_0 időponttal. A beavatkozás során nem volt szignifikáns változás az EVLW-ben (4. táblázat és 7. ábra). Nem találtunk korrelációt a PEEP és az EVLW ($r = 0,42$, $p = 0,48$) valamint a PaO_2 és EVLW ($r = 0,168$, $p = 0,057$) között (8. ábra).

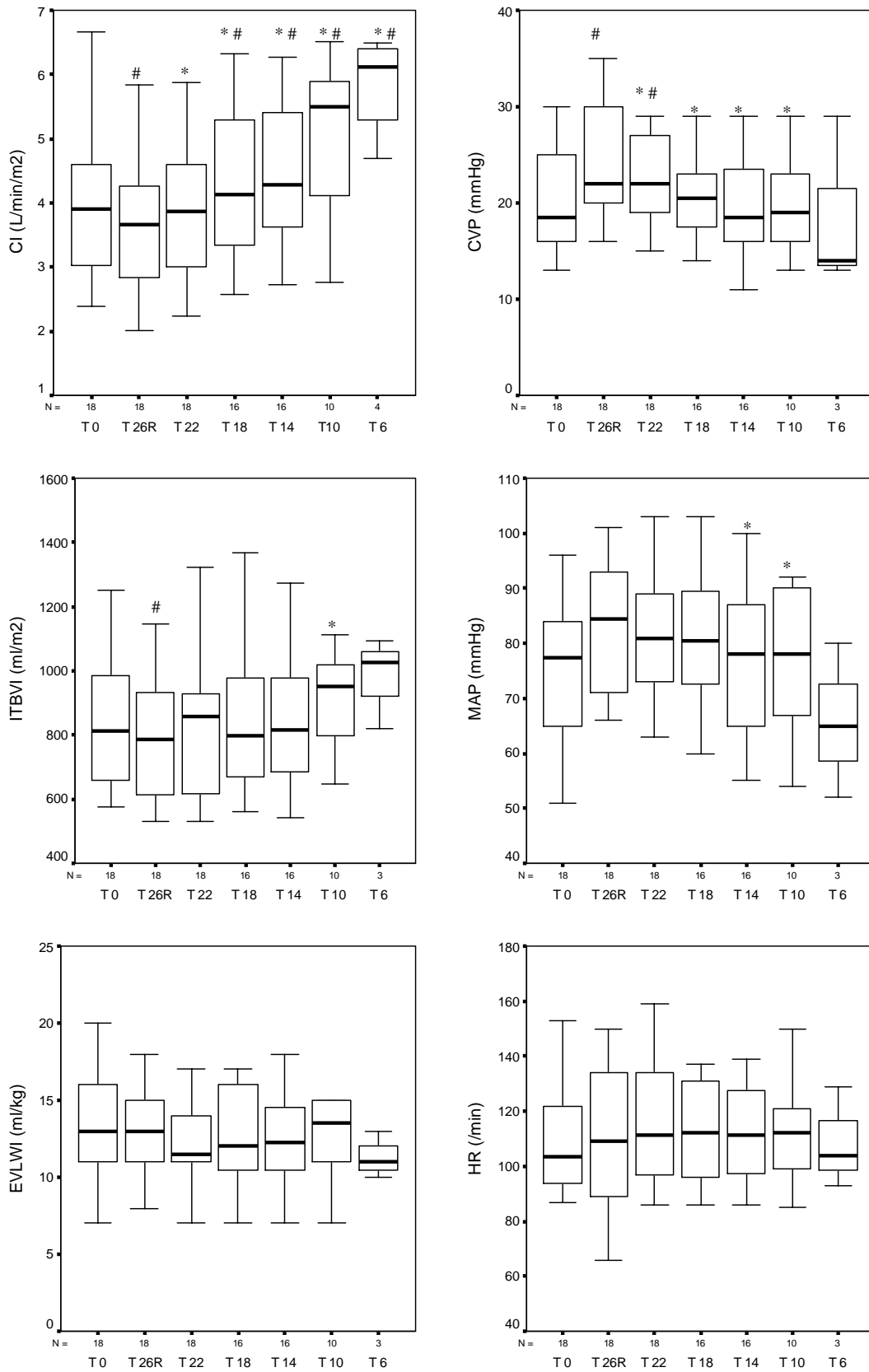
5.1.3. Hemodinamikai változók

A tanulmány kezdetekor a betegek hemodinamikailag stabilak voltak (4. táblázat). Két betegnél szükséges volt az inotróp támogatást emelni a tüdőnyitás során, mivel a CI lecsökkent $2,5$ L/min/m² alá, de összességében a betegek hemodinamikailag stabilak maradtak (4. táblázat) és senki sem igényelt plusz folyadékpótlást (az adatokat nem írtam ki).

A szívfrekvencia majdnem változatlan maradt a vizsgálat során. Az artériás középnyomás emelkedett a T_{26R} -ig de utána szignifikánsan alacsonyabb maradt, mint T_{26R} de T_0 -hoz képest nem változott szignifikánsan. A nyitási eljárást követően CI szignifikánsan lecsökkent (T_{26R} .) majd szignifikánsan és folyamatosan növekedett miközben a PEEP-et a $T_{VÉG}$ időpontig csökkentettük (7. ábra). Annak ellenére, hogy szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a CI és szívfrekvencia között (8. ábra), mivel az utóbbi nem változott a PEEP titrálása során, ezért a CI-ben megfigyelt változás inkább a verőtér fogat változásának köszönhető, mint a szívfrekvencia változásának, amint azt a 7. ábra mutatja. A CI-nél egy átmeneti „visszacsapó” növekedés volt megfigyelhető a $T_{VÉG}$ időpontban összehasonlítva a kiindulási értékkel, de ezután a T_{30} és T_{60} időpontban visszatért a toborzási manőver előtti értékre.

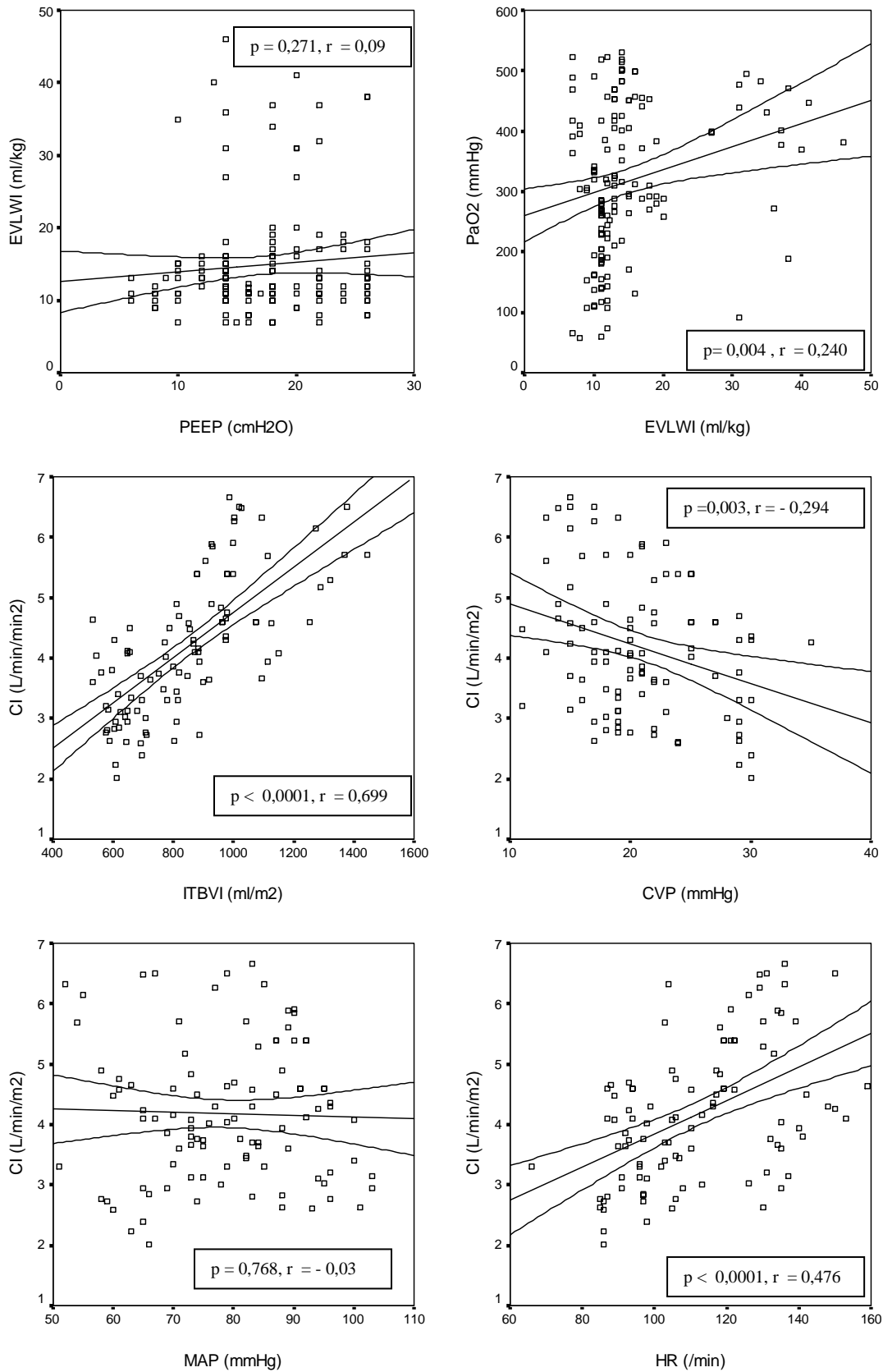
A beavatkozás során a preload jelzői, mint a centrális vénás nyomás és az ITBVI fordítottan viselkedtek. A CI és az ITBVI között közepes pozitív korrelációt találtunk, szignifikáns negatív korrelációt a CI és CVP között, és nem volt szignifikáns korreláció a CI és MAP között (8. ábra).

7. ábra Hemodinamikai paraméterek változása a tüdőnyitás és optimális PEEP titrálás során



Az adatokat, mint box-plot ábráztuk (minimum, maximum és átlag). CI: szívindex; CVP: centrális vénás nyomás; ITBVI: intratorakális térfogatindex; MAP: artériás középnyomás; EVLWI: extravaszkuláris tüdővíz index; HR: szívfrekvencia. # $p < 0,05$ T₀-hoz képest; * $p < 0,05$ T_{26R}-hez képest

8. ábra :Korrelációk az EWLVI, PEEP, PaO₂ és CI, ITBVI, CVP, MAP, szívfrekvencia között



Korrelációk a) extravascularis tüdővíz index (EVLWI) és a pozitív végkilégzési nyomás (PEEP), b) PaO₂ és extravascularis tüdővíz index (EVLWI), c) szívindex (CI) és intratorakális vérvolumen index (ITBVI), d) szívindex (CI) és centrális vénás nyomás (CVP), e) szívindex (CI) és artériás középnyomás (MAP), f) szívindex (CI) és szívfrekvencia (HR). $p < 0,05$

5.2. Noradrenalin és dobutamin kombinált kezelés szeptikus sokkban

5.2.1. Demográfiai adatok

A tanulmányba 10 beteget vontunk be, akiknél az átlag APACHE II. pontszám 16 ± 7 volt. A betegek átlag életkora: 55 ± 16 év, kilenc férfi és egy nő került be a vizsgálatunkba. Mindannyian belgyógyászati, illetve sebészeti kórok miatt kerültek intenzív osztályra: a fertőzés forrásaként 5 esetben hasi (pancreatitis, peritonitis), míg 5 esetben mellkasi (pneumonia, mediastinitis) eredetet valószínűsítettünk, vagy igazolódott. Minden betegnél szedációra és gépi lélegeztetésre volt szükség, a PEEP érték: $11,5 \pm 6,5$ vízcm, a FiO_2 : 70% volt. A lélegeztetési paramétereken a tanulmány során nem kellett változtatnunk. A betegek átlagosan $0,125 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (min: $0,05 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, max: $0,35 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) noradrenalint kaptak.

5.2.2. Hemodinamikai paraméterek

Egyetlen hemodinamikai paraméterben sem találtunk szignifikáns különbséget a két mérési időpontban (5. táblázat), és mindegyik paraméter mindvégig a normál tartományban maradt. A dobutamin adását követően nem növekedett szignifikánsan sem a szívindex, sem a szívfrekvencia. Az eseteket egyenként vizsgálva (9. ábra) 5 betegnél a CI növekedett ($3,8 \pm 0,98$ -ról $4,5 \pm 1$ -re), 5-nél csökkent ($4,2 \pm 0,8$ -ról $3,6 \pm 0,5$ -re), de összességében – tekintettel az alacsony betegszámra – nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Pozitív korrelációt találtunk mind a CI és a CVP, valamint a CI és az $ScvO_2$ között, nem volt összefüggés kimutatható a CI és ITBVI, valamint a CI és az ICG-PDR között (11. ábra).

5.2.3. ICG-PDR

Az ICG-PDR enyhe mértékben emelkedett, de nem ért el szignifikáns különbséget a két időpontban (T_0 : $13,4 \pm 4,3$ vs. T_1 : $14,78 \pm 6$ %, $p=0,22$) (12. ábra).

A betegeknél T_0 és T_1 időben mért ICG-PDR értékeket a 9. ábrához hasonlóan betegenként ábrázolva látható (10. ábra), hogy a CI növekedését illetve csökkenését az adott betegeknél nem követte a PDR megfelelő irányú változása. A CI növekedése nem járt együtt az ICG-PDR növekedésével.

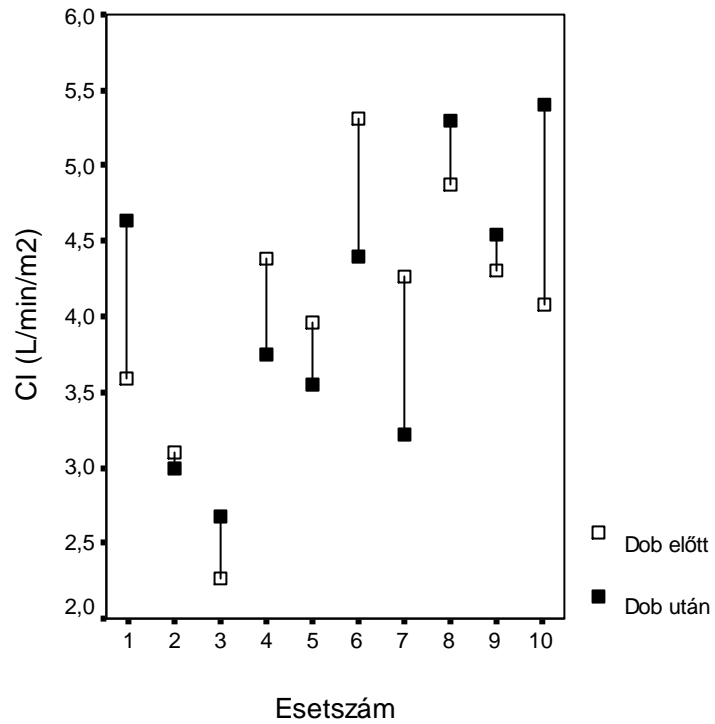
5. táblázat - Hemodinamikai paraméterek a T₀ és T₁ időpontokban

	T ₀	T ₁	p
Szívfrekvencia (/min)	102 ± 15	108 ± 25	0,95
MAP (Hgmm)	83 ± 11	79 ± 11	0,291
Szívindex (L/min/m ²)	4.0 ± 0.9	4.0 ± 0.9	0,91
SVI (ml/m ²)	40 ± 9	37 ± 9	0,144
ScvO ₂ (%)	76 ± 9	77 ± 10	0,37
CVP (Hgmm)	13 ± 5	11 ± 5	0,117
ITBVI (ml/m ²)	913 ± 125	868 ± 126	0,215
EVLWI (ml/kg)	8,2 ± 4	7,6 ± 3	0,228
dP/dt	1506 ± 469	1653 ± 570	0,281

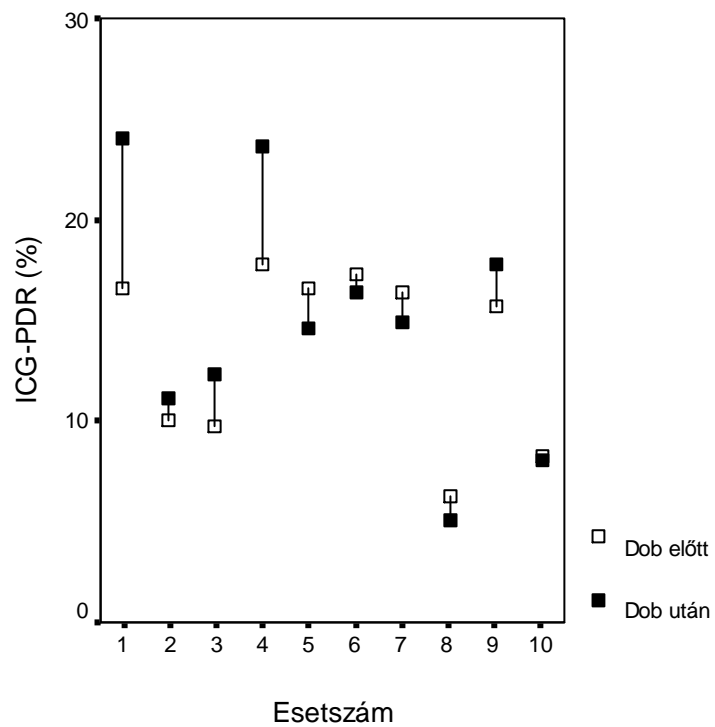
1. táblázat: Az adatokat mint átlag ± standard deviáció mutatjuk be.

Artériás középnyomás - MAP, mean arterial pressure; centrális vénás nyomás - CVP, central venous pressure; szívindex - CI, cardiac index; verőtér fogat index - SVI, stroke volume index; ScvO₂ – centrális vénás oxigén szaturáció; intratorakális vérvolumen - ITBVI, intrathoracic blood volume index; extravascularis tüdővíz - EVLWI, extravascular lung water index, dP/dt - kontraktilitás.

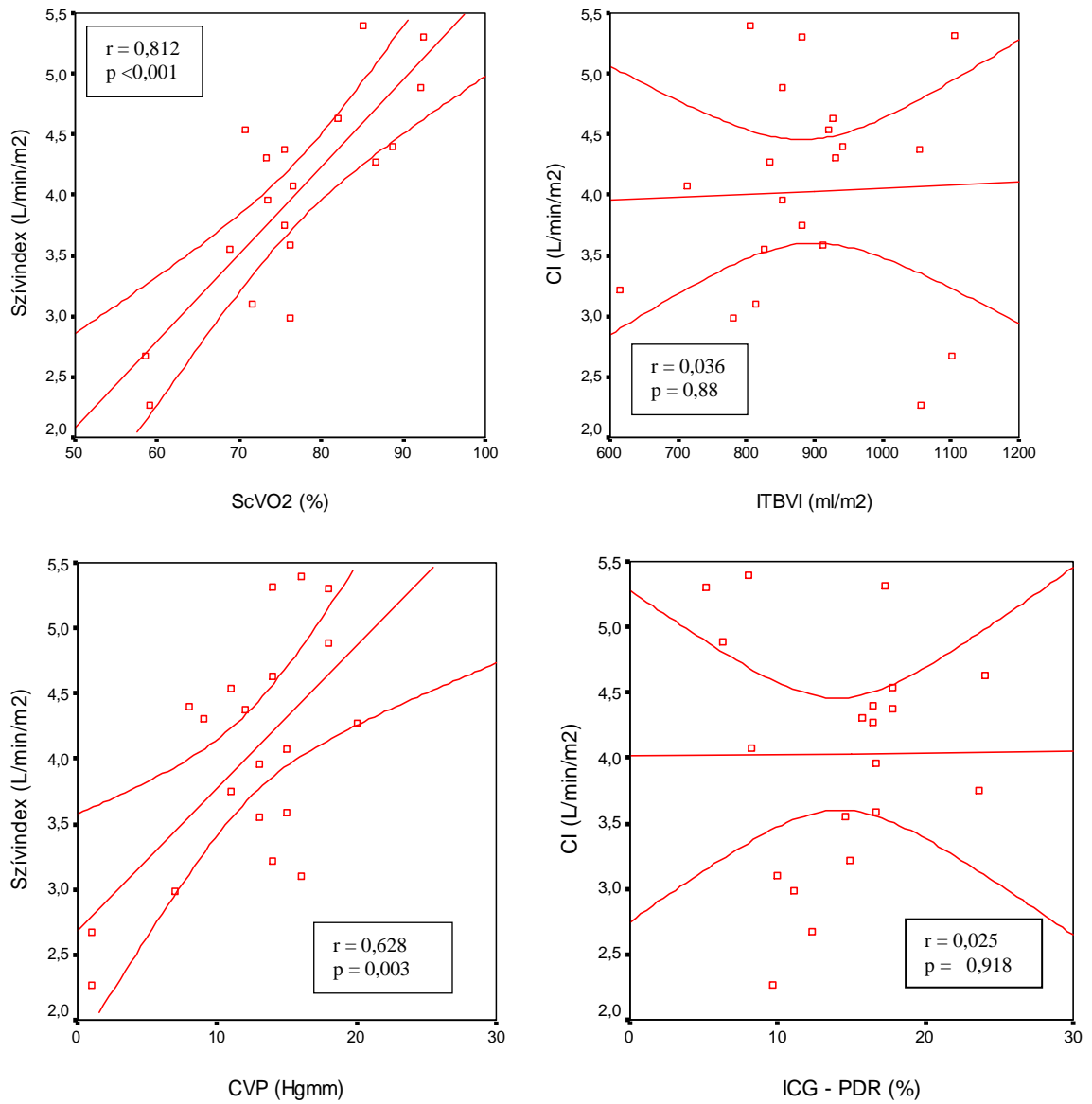
9. ábra: A szívindex változása betegenként a T₀ és T₁ időpontok között



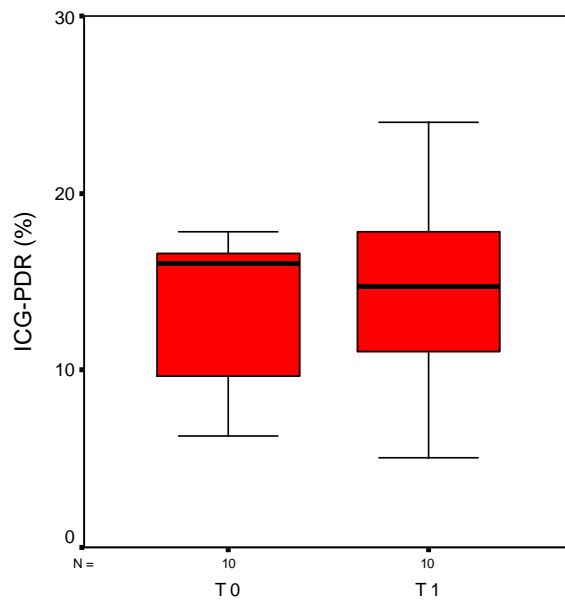
10. ábra: Az ICG - PDR változása betegenként a T₀ és T₁ időpontok között



11. ábra: Korrelációk a CI és ScvO₂, ITBVI, CVP és ICG-PDR között



12. ábra: Az ICG-PDR változása



Az adatokat mint box-plot ábráztuk (minimum, maximum és átlag) a T₀ és T₁ időpontokban.

5.2.4. Laborértékek

Szeptikus betegeinknél a kiinduláskor mért PCT átlagos értéke: 5,8 ng/ml (1,75; 11,72); CRP: 204 ± 97 mg/l volt. Az átlagos bilirubinszint 16 ± 10 µmol/L volt, a normál tartományon belül, egyik betegnél sem lépett fel akut májelégtelenség a betegsége során, mely az ICG-PDR méréseket befolyásolta volna. Az egy órás kezelésünk során nem változott szignifikánsan a laktátszint, és nem találtunk szignifikáns változást a vérgáz-paraméterekben sem, ami az oxigenizáció javulására utalna (2. táblázat). A pH és a bikarbonát mindvégig normál tartományban maradt.

6. táblázat: A vérgáz értékek és a laktátszint változása

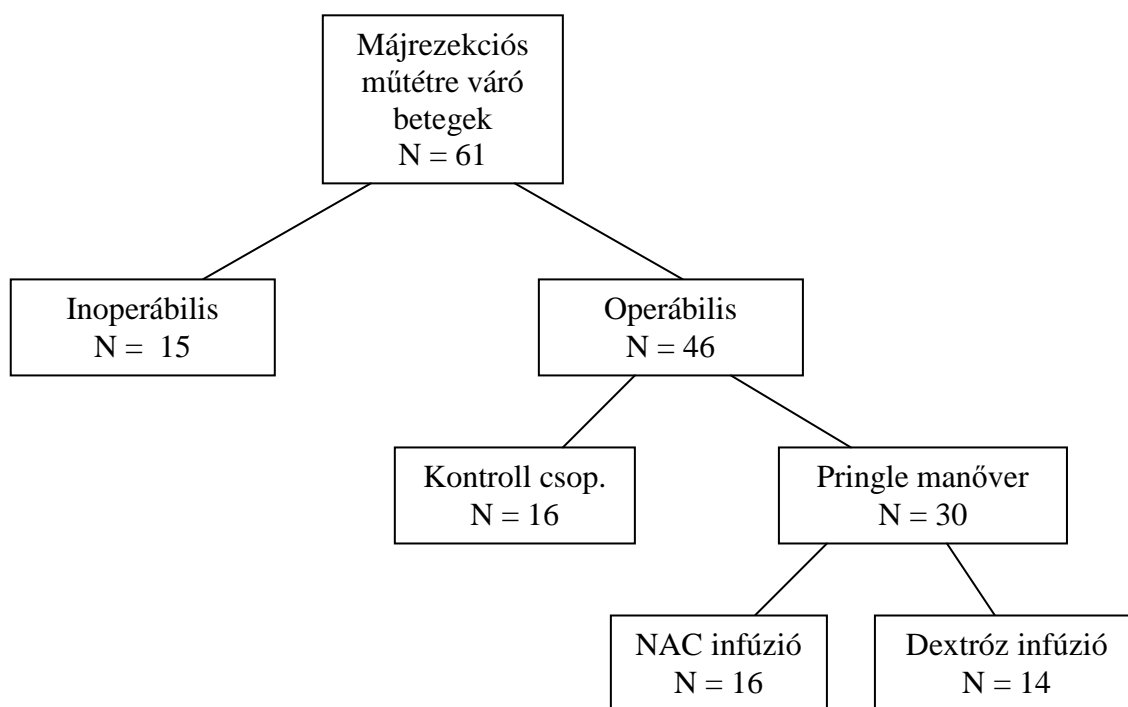
	T ₀	T ₁	P
PaO ₂ /FiO ₂	233 ± 92	256 ± 109	0,366
Ph	7,35 ± 0,08	7,36 ± 0,08	0,114
act. Bic. (mmol/l)	21,8 ± 2,4	21,9 ± 2,6	0,89
Laktát (mmol/l)	2,33 ± 1,4	2,22 ± 1,59	0,364

Az adatokat, mint átlag ± SD ábráztuk, p ≤ 0,05

5.3. NAC hatása májrezekció során

61 beteget randomizáltunk a 3 csoportba (13. ábra), ebből 14 betegnél a sebész a műtét megkezdése után megállapította, hogy a daganat inoperábilis, egy betegünk pedig az uralkodó vérzés miatt műtét közben elhunyt. A végső analízisre 46 beteg adatai kerültek, akiknél a sebészek sikeres májrezekciót végeztek. A májrezekció primér okának megoszlása a következő volt: 45 esetben májmetasztázis, 11 esetben primér májtumor és 4 esetben hemangioma. A betegek életkorát, a nemi arány megoszlását, az átlagos operációs idő és az átlagos kirekesztési idő tekintetében nem volt különbség a csoportok között, a randomizáció sikeres volt (1. táblázat). A műtéteket ugyanaz a sebész végezte ugyanazzal a technikával és ő döntött az operábilis kérdésében is. Egy betegünkönél sem fordult elő posztoperatív szövődmény, mint például ascites, májelégtelenség, encephalopathia, sárgaság, hypoalbuminémia vagy vérzés. Az intenzív osztályos megfigyelést követően minden betegünket stabil állapotban a Sebészeti Osztályra vissza tudtuk helyezni.

13. ábra: Randomizációs csoportok (N: esetszám)



7. táblázat: Demográfiai adatok a NAC, Placebo és Kontrol csoportokban

	NAC	Placebo	Kontrol	Inoperábilis
Esetszám	16	14	16	14
Férfi/nő arány	6 / 10	7 / 7	10 / 6	7 / 7
Életkor (év)	56 ± 14	60 ± 12	59 ± 14	66 ± 7
SAPS II	20 ± 10	29 ± 10	30 ± 7	
Operációs idő (min.)	216 ± 88	230 ± 65	193 ± 59	
Teljes kirekesztési idő (min.)	36 ± 37	55 ± 23	0	

Az adatokat, mint átlag ± SD ábrázoljuk
SAPS II.: Simplified Acute Physiology Score II.

5.3.2. Intraoperatív mérések

Az NAC csoportban az átlagos artériás nyomás a műtét negyedik órájára szignifikánsan csökkent és szignifikánsan alacsonyabb maradt az 5. órában is a placebo és kontroll csoportéhoz és az alapmérésekhez képest (14. ábra). A többi hemodinamikai paraméterben, mint a szív frekvencia, CVP és centrális vénás szaturáció (ScVO₂), nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között (adatokat nem ábrázoltam). A CVP és ScvO₂ nem változott a kiindulási értékekhez képest szignifikánsan az egyes mérési pontokban.

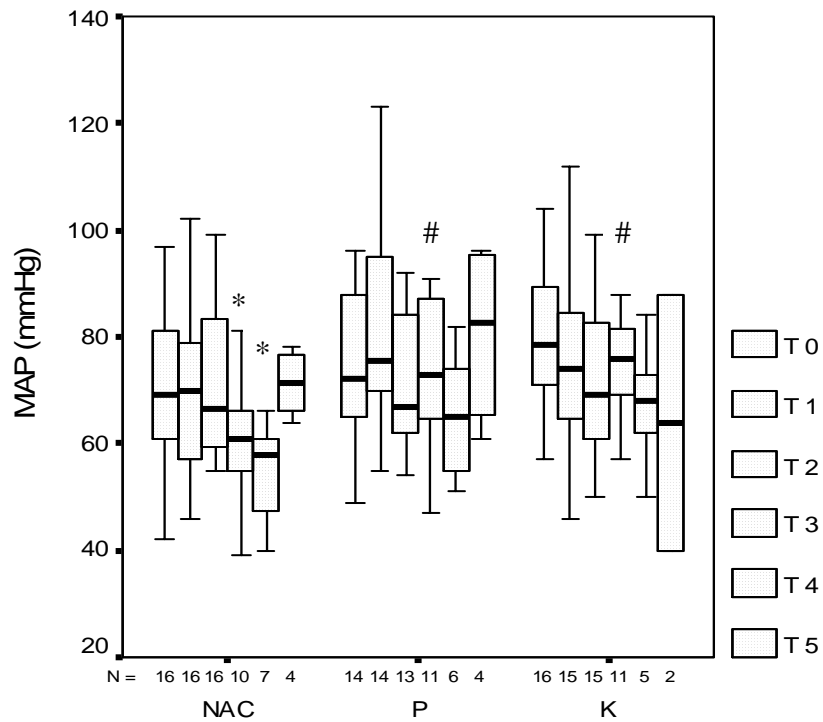
Nem monitorizáltuk közvetlenül a vérveszteség mennyiségét a műtét során, melynek kivitelezésére a szakirodalomban is csak pontatlan módszerek léteznek, azonban minden órában néztük a hemoglobin értékét az artériás vérgáz elemzésekor. Nem volt különbség a csoportok között az óránként mért értékekben, illetve a betegek számában, akik választott vvt koncentrátumot kaptak (7. táblázat). Jegyeztük az intraoperatív adott folyadék mennyiségét, melyben szintén nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok közt. A folyadékmegszorítás elvét követtük a rezekció ideje alatt (9. táblázat).

8. táblázat: Intraoperatív hemoglobin változások (g/l)

	NAC	P	K
T₀	142 ± 17	125 ± 15	140 ± 12
T₁	141 ± 18	121 ± 17	137 ± 15
T₂	142 ± 17	125 ± 13	134 ± 21
T₃	115 ± 18	116 ± 14	123 ± 28
T₄	108 ± 8	96 ± 14	111 ± 26
T₅	99 ± 30	104 ± 5	112 ± 13

Adatok: átlag ± SD, * : p<0.05 vs T₀

14. ábra: Intraoperatív hemodinamikai változások



MAP, Átlagos artériás nyomás, T₀ – kezdő alap mérések, T₁: majd az óránkénti mérések.
Az adatokat, mint medián, minimum, maximum és interkvartilis tartomány ábrázoltuk.

* , p < 0.05 vs T₀, # : p < 0.05 csoportok között

9. táblázat: Folyadékpótlás a műtét során

	NAC	P	K
Krisztalloid (ml/h)	744 ± 342	653 ± 265	640 ± 289
Kolloid (ml/h)	202 ± 59	283 ± 248	247 ± 88
Transzfúzió (U)	4 (3,6)	3 (2,4)	3 (2,3)

Adatok: átlag ± SD, * : p<0.05 vs T0

5.3.3. Rutin májfunkciós tesztek

Egyik paraméter sem mutatott szignifikáns különbséget az operábilis és inoperábilis betegek között. A hagyományos májfunkciós paraméterek hasonló kinetikával változtak a három tanulmányozott csoportban. A GOT, GPT szignifikánsan és patológiásan növekedtek meg a műtétet követően illetve a posztoperatív első napon. A GOT, GPT alacsonyabb értéket mutattak a műtétet követően a kontroll csoportban az NAC-kezelt csoporthoz képest, de a különbség alapvetően nem volt szignifikáns. A bilirubin szintje emelkedett azonban a normális tartományon belül maradt (10. táblázat). A prothrombin idő és albumin szignifikánsan csökkent az első alpméréshez képest, de a három csoport között nem volt különbség (11. táblázat).

9. táblázat: Bilirubin és máj transzaminázok (AST, ALT)

Szérum GOT (mmol/l)

	NAC	P	K
T₀	23 (13,84)	18 (11,39)	20 (8,130)
T end	179* (43,744)	213* (97,1325)	125* (28,474)
T 24	215* (65,3460)	204* (124,986)	148* (81,692)

Adatok, mint medián, min., max., * : p<0.05 vs T0

Szérum GPT (mmol/l)

	NAC	P	K
T₀	29 (10,87)	18 (9,38)	19 (9,88)
T end	137* (50,893)	239* (78,677)	88* (26,371)
T 24	271* (69,2374)	343* (129,1084)	165* (71,643)

Adatok, mint medián, min., max., * : p<0.05 vs T₀

Szérum Bilirubin (μmol/l)

	NAC	P	K
T₀	10 ± 5	14 ± 10	10 ± 3
T end	12 ± 6	14 ± 5	12 ± 4*
T 24	15 ± 6*	24 ± 17*	16 ± 5*

Adatok, mint átlag ± SD, * : p<0.05 vs T₀

11. táblázat: Prothrombin idő és albumin

Prothrombin idő (%)

	NAC	P	K
T₀	81 ± 10	83 ± 12	77 ± 8
T end	58 ± 14#	69 ± 14#	66 ± 11#
T 24	57 ± 13#	63 ± 13#	63 ± 5#

Adatok, mint átlag ± SD; #: p<0.05 vs T₀

Szérum albumin (g/l)

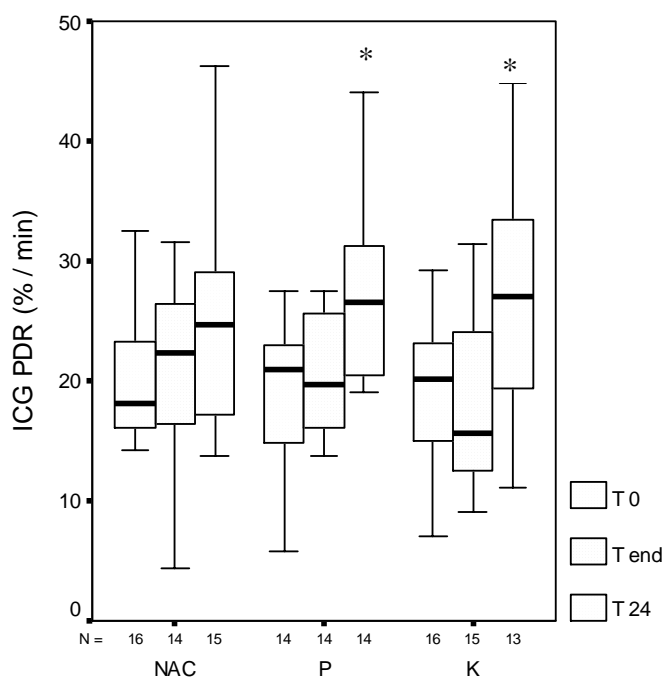
	NAC	P	K
T₀	38 ± 5	39 ± 3	35 ± 8
T end	28 ± 7#	31 ± 5#	27 ± 5#
T 24	27 ± 6#	31 ± 4#	31 ± 4

Adatok, mint átlag ± SD; #: p<0.05 vs T₀

5.3.4. Dinamikus májfunkciós teszt

A T_0 időpontban ICG – PDR érték nem volt összhangban a sebész döntésével a beteg operálhatóságát illetően. Sikeres májrezekció esetén három időpontban mértük az ICG-PDR-t. Az értéke egyedül az NAC csoportban javult a műtét végére, azonban nem találtunk különbséget sem a kiindulási időpontban mért értékhez, sem a P és K csoport eredményeihez képest. Mind a három csoportban a PDR javulást mutatott a T_{24} -ben, azonban ez szignifikáns csak a kontroll és placebo csoportban volt (15. ábra). A betegek klinikai állapota teljes megfigyelésünk ideje alatt stabil maradt, szövődmény nem lépett fel.

15. ábra: ICG PDR és ICG R-15 a három csoportban a műtét kezdetekor (T_0), a végén (T_{end}) és 24 órával a műtét után (T_{24})



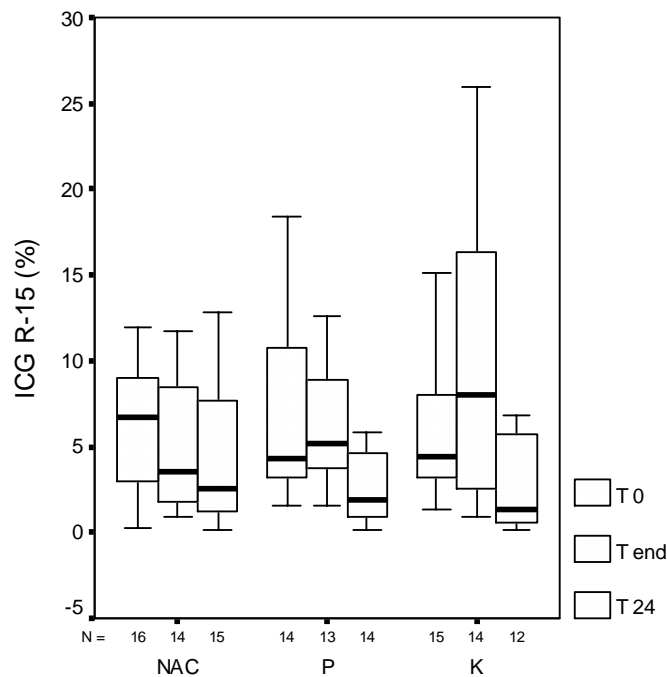
Adatokat, mint medián, minimum, maximum és interkvartilis tartomány ábrázoltuk.

ICG PDR: indocyanin zöld plazma eltűnési ráta

ICG R-15: indocyanin zöld retenciós ráta 15 min-el a beadás után

*, $p < 0.05$ vs T_0

ICG R-15



5.4. ScvO₂ mérése CEVOX-készülékkel

5.4.1. Betegek és demográfia

Az öt résztvevő centrumban 59 beteget vontunk be a tanulmányba. 2 betegnél lehetetlen volt vért visszaszívni a centrál vénás kanülből és 2 betegnél nem jelzett a monitor (ismeretlen okokból). A fennmaradó 53 betegtől 526 adatpárt tudtunk nyerni (mérések betegenként: median = 11, tartomány = 1-16/ beteg). 2 betegben kanül szepszis alakult ki, mely nem állt kapcsolatban a CeVOX szondával. A demográfiai jellemzőket az 1. táblázat mutatja be. Az átlagos monitorozási idő 80 ± 34 óra volt.

Nem volt szignifikáns különbség a CeVOX katéter által mért ScvO₂ érték és a laboratóriumi értékek között ($72,2 \pm 9,9$ vs $71,9 \pm 9,6$ %, $p = 0,440$, 95% konfidencia intervallum: alsó = -0,33 és felső = 0,77). Az átlagos különbség az ScvO₂ értékek (vérgázgép és CeVOX által mért) között $-0,33 \pm 6,42$ %. Szignifikáns korrelációt találtunk a CeVOX által mért ScvO₂ és a hagyományos vérgázgép által meghatározott értékek között (16. ábra). A Bland és Altman plot alapján az átlagok közötti átlagos különbség (bias) -0,3 volt. A megegyezés alsó és felső határa a következők voltak: -13,2 és 12,5 (16. ábra).

12. táblázat Az 56 beteg demográfiai adata

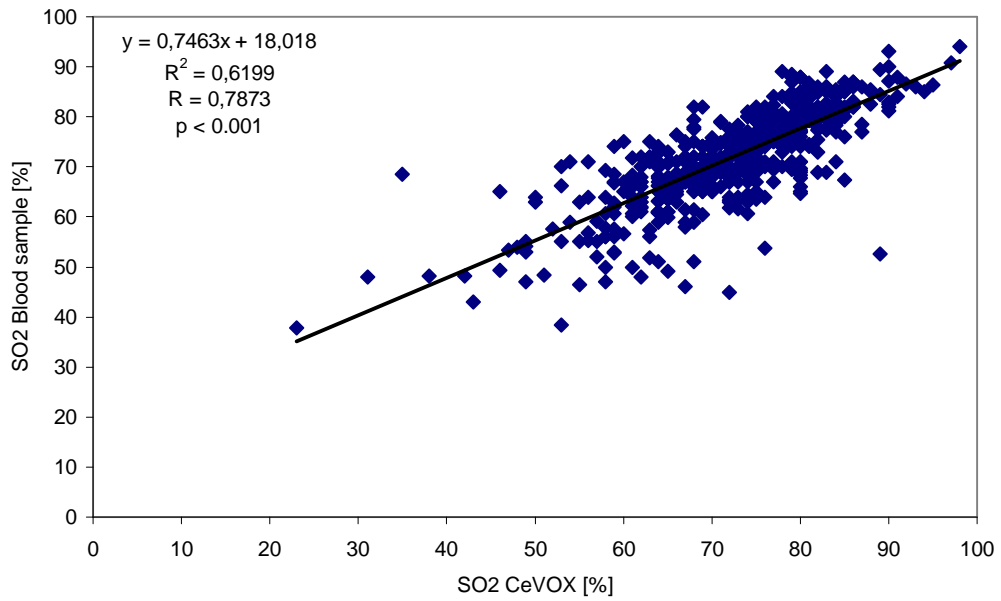
Kor (év)	65 (24 - 94)
Nem (Férfi/Nő)	34 / 22
Magasság (cm)	171 (150-187)
Testsúly (kg)	80 (44-150)
SAPS II	52 (35 – 94)
Hemoglobin (g /l)	9,6 (3,4 – 17,0)
Hematokrit (%)	31 (18-55)
Intenzív terápia oka	
Szepszis	30
Sebészet	7
Bal kamra elégtelenség	5
ARDS	6
Neurológiai	3
Trauma	5
Minták száma	
Összes	526
Betegenként	11(1-16)

Az adatokat, mint átlag (tartomány) ábrázoltuk.

A százalékos hiba (az egyezés határai osztva az átlagos ScvO₂-vel) 35,5% volt (95% CI 35-36%). Az első időpont adatait (n = 53) elemezve összehasonlítható korrelációt (r = 0,79, p<0,001) és egyezést találtunk (átlagos hiba -0,6 %, az egyezés határai -13,6 és 12,4) (17. ábra). Továbbá, a minták közötti korrelációra a súlyozott korrelációs koefficiens r = 0,96 (p < 0,001) volt. A mintákon belüli korrelációt illetően, szintén szignifikáns, de kevésbé kifejezett korrelációt (r = 0,56, p < 0,001) találtunk. Amikor a két technika változásait hasonlítottuk össze (n = 50 betegnél több, mint egy szimultán méréssel) azt találtuk, hogy r = 0,58 (p < 0,0001).

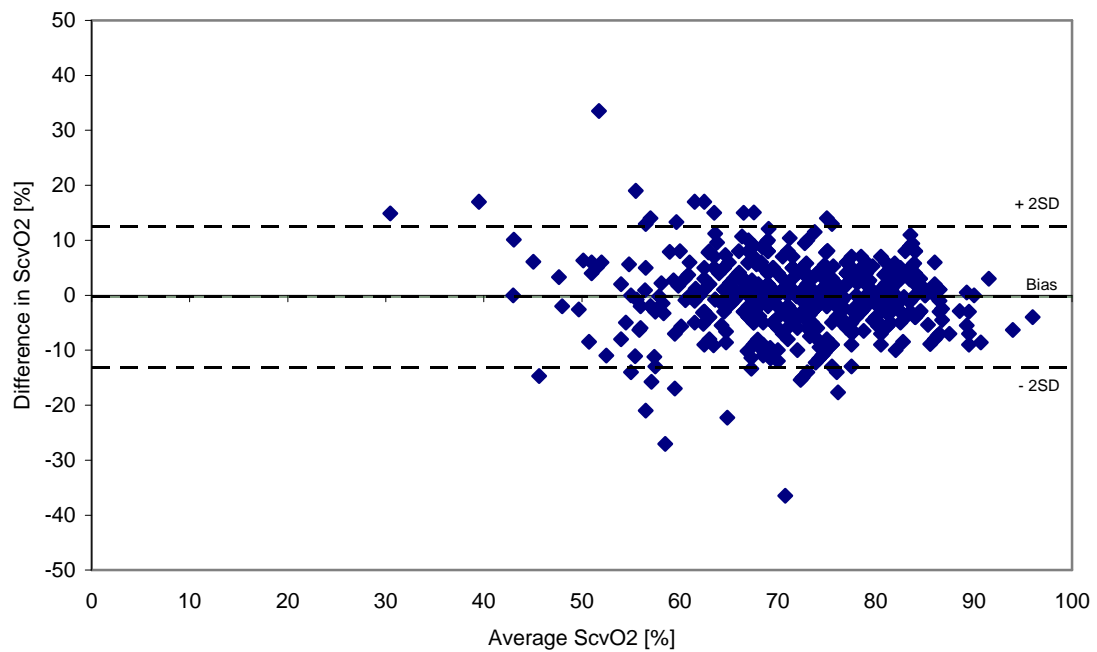
A betegek többsége (n = 41) „jó illeszkedést” mutatott < 10 %-kal. 12 esetben „rossz illeszkedést” találtunk (18. ábra), azaz a különbség > 10 % volt minden mérési időpontban a CeVOX és a co-oximetriásan meghatározott értékek között (19. ábra)

16. ábra: A CeVOX és vérgáz oxymetria által mért ScvO₂ Scatter plotja



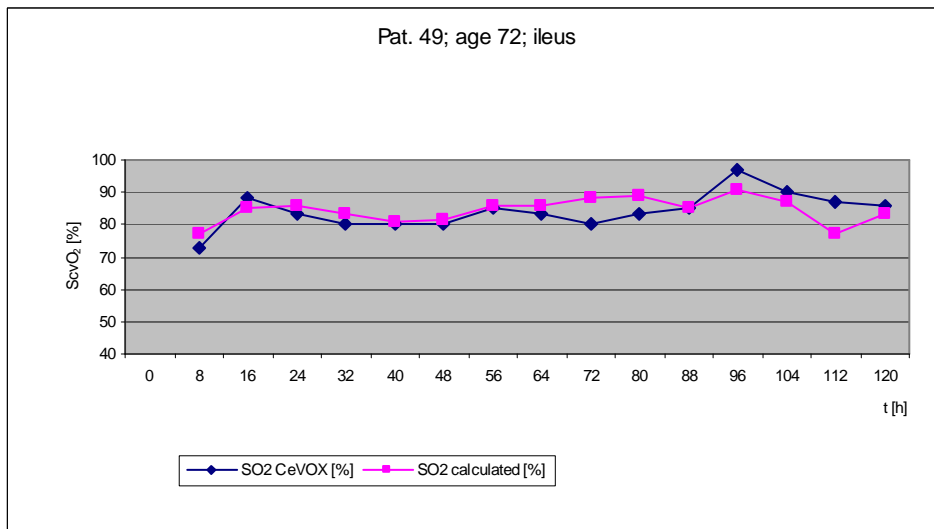
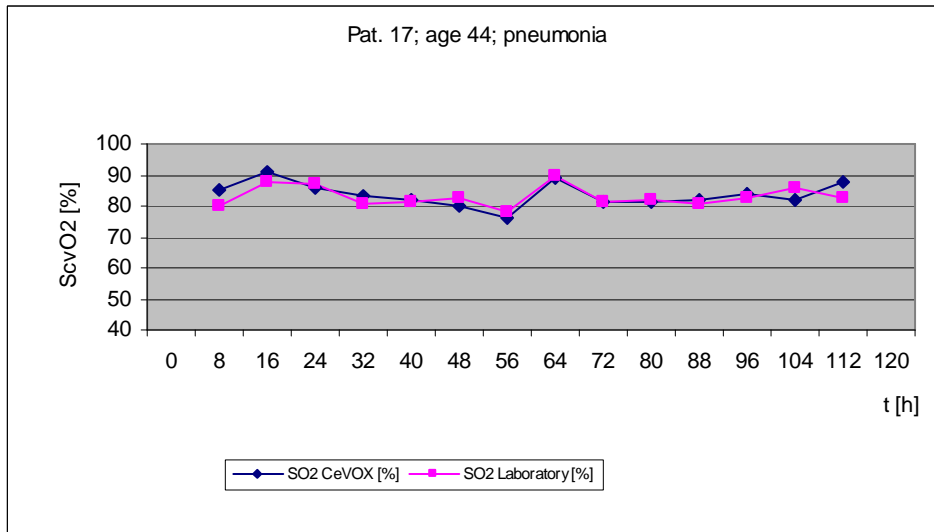
Lineáris regressziós analízis (a pontozott vonalak a 95%-os konfidencia intervallum)

17. ábra: A CeVOX és vérgáz oxymetria mérési különbségeinek a Bland-Altman plotja

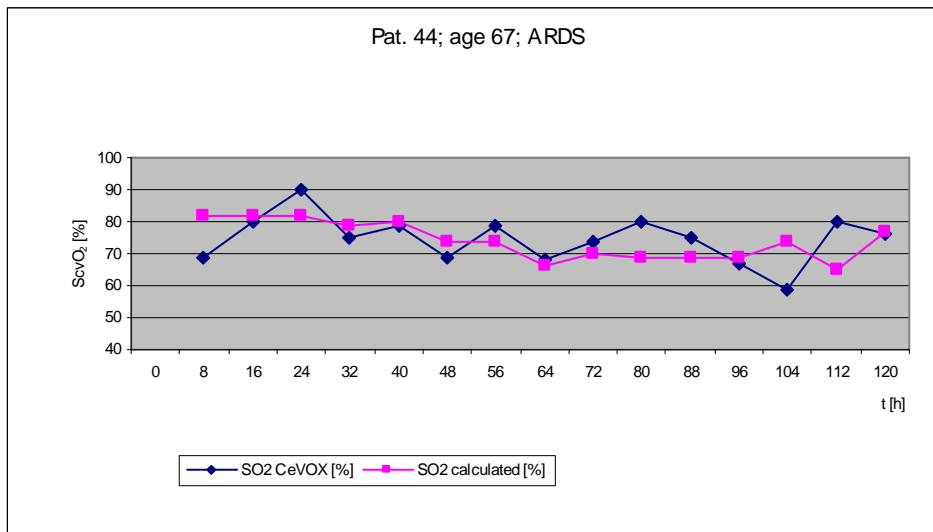
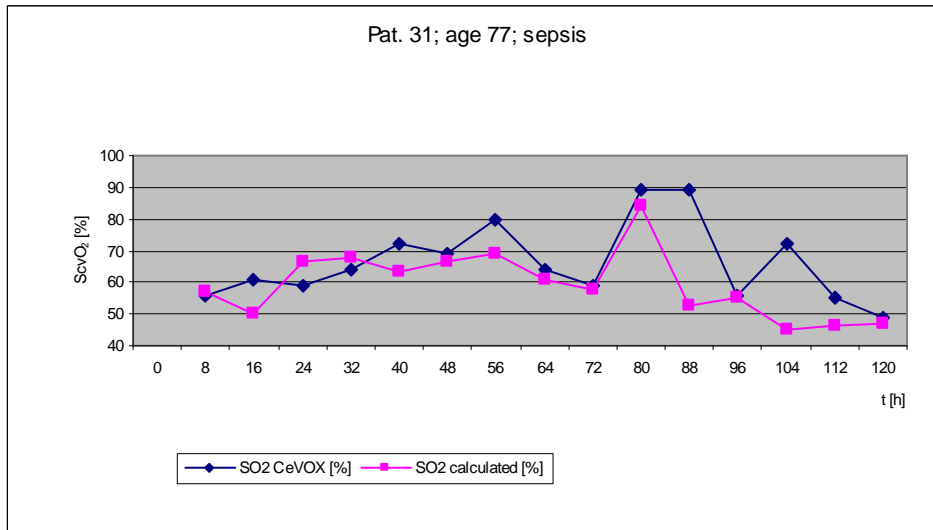


A módszerek közötti különbségek Bland és Altman szerint.

18. ábra: Két példa “jól megegyező” CeVOX és co-oxymetriás értékekre



19. ábra Két példa a ‘nem megegyező’ CeVOX és co-oxymetriás értékekre



6. Megbeszélés

6.1. Tüdőnyitás ARDS-es betegekben

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy az alkalmazott tüdőnyitási technika és a csökkenő PEEP titrálás szignifikánsan javította a PaO_2 -t, amit nem követett az EVLW csökkenése. A másik fő észrevételünk, hogy a manőver során a CI az intrathoracalis nyomásoknak megfelelően szignifikánsan változik, de sem a CVP, sem a MAP vagy a szívfrekvencia nem tükrözte ezeket a változásokat.

6.1.1. PaO_2 , EVLW és PEEP

Egy az ARDS-ről nemrégén megjelent összefoglaló tanulmány négy mechanizmust írt le, melyek magyarázhatják a PEEP hatására bekövetkező gázcsere javulást: a megnövekedett funkcionális reziduális kapacitást, az alveolus toborzást, a tüdővíz újra eloszlását és a javuló ventilációs-perfúziós megfelelést (76).

EVLW és PaO_2

A kapcsolat az EVLW és az oxigenizáció között vitatott (77-80). Korábbi klinikai vizsgálatokban az oxigenizáció és az EVLW között csekély a korrelációt észleltek (77, 78). Egy jelen állatkísérletes tanulmányban, a PEEP 10-ről 15 vízcsm-re növelésével az oxigenizáció az EVLW csökkenése nélkül növekedett (79). Jelen tanulmányunk eredményei ezzel összhangban vannak. A PEEP és a belégzési nyomás növelésével a PaO_2 szignifikánsan növekedett, amit nem követett az EVLW változása. Kifogásolható, hogy a jelen protokollban az 1 óra ($T_{\text{VÉG}} - T_{60}$) túl rövid ahhoz, hogy bármilyen változást megfigyelhessünk az EVLW-ben. Vannak azonban adatok, amik támogatják, hogy ez az időtartam elegendő az EVLW szignifikáns megváltozásához (81, 82). Mindazonáltal eredményeink további bizonyítékot szolgáltatnak ahhoz, hogy az oxigenizáció javulása az alveolus toborzás során bekövetkezett atelektázia csökkenésének az eredménye és nem az intersticiális ödéma, azaz az EVLW csökkenéséé.

PEEP és EVLW

A kapcsolat a PEEP és az EVLW között bizonyos mértékig a „tyúk és a tojás” problémájához hasonló. Néhány tanulmányban azt találták, hogy a PEEP növekedéséhez magasabb EVLW

társult (82). Luecke és mtsai. (83) a növekvő PEEP hatását vizsgálták (0, 7, 14 és 21 vízcmm) és azt találták, hogy a PEEP hatékonyan csökkentette az EVLW-t és szignifikánsan korrelált a csökkenő légtartalom nélküli tüdőtérfogattal. Arról is beszámoltak már, hogy a PEEP korai alkalmazása csökkenti a pulmonális ödémát és védő hatását a EVLW növekedésével szemben (84-86). Habár eredményeink sem az egyiket, sem a másikat nem bizonyítják, az a felismerés, hogy a PEEP drasztikus megváltoztatását (17 ± 2 vízcmm-ről 26 vízcmm-re és azután 2 vízcmm-es tartományokkal vissza 15 ± 4 vízcmm-re 4 perces időtartamokban) nem követte az EVLW bármilyen szintű megváltozása, nem támogatja azt a teóriát, hogy a megnövekedett PEEP az EVLW-ben növekedést okoz. Valójában, ennek az ellenkezője is igaz lehet, hogy a megnövekedett EVLW hajlamosítja az alveolusokat az atelektáziára, amit a magasabb PEEP-el kell kompenzálnunk. Hogy van-e bármilyen kapcsolat az EVLW és az optimális PEEP között jelenleg nem tudjuk megválaszolni tekintettel a kis esetszámmra (csak 18 mérési adat); ehhez a tanulmány folytatása szükséges.

Az optimális PEEP egy frakcióval volt kisebb, mint a kiindulási PEEP érték. Ezt magyarázhatja a lélegeztetési protokollunk, amiben igen magas PEEP-et használunk összehasonlítva az ARDS Network vizsgálatában alkalmazott protokolléval. Habár nincs általánosan elfogadott tüdőnyitási manőver, módszerünket számos kritika érheti. Megkérdőjelezhető a PEEP titrálási stratégiánkban, hogy a 4 perces stabilizálási időközök túl rövidek lehetnek, bár van némi bizonyíték arra, hogy az alveolusoknak 40 másodperc alatt fel kell nyílniuk, ha a nyomás megfelelő; ezért elméletileg a 4 percnél is elegendőnek kell lennie (87, 88). Az az eredmény, hogy a PaO_2 a T_{60} időpontra lecsökken összhangban van Brower és mtsai (89) eredményével. Ők is azt találták, hogy az oxigenizáció javulása csak átmeneti volt a tüdőnyitási manővert követően. A jelen esetünkben ezt okozhatta abszorpciós atelektázia, mivel a $T_{V\acute{E}G}$ után ugyanazokat a lélegeztetési beállításokat 100%-os FiO_2 mellett alkalmaztuk a 60 perces megfigyelési idő alatt.

6.1.2. Hemodinamikai változások

A perctérfogat változása

A megnövekedett intratoracalis nyomások veszélyeztethetik a szív funkcióját azáltal, hogy rontják a vénás visszaáramlást és nyomást gyakorolnak a kamrákra és a vena cavakra (90-93). Egy jelen állatkísérletben azt találták, hogy a PEEP növelése 14 vízcmm-re nem nyomta el a bal kamra végdiasztolés térfogatát és az ejekciós frakciót, de a 21 vízcmm-es PEEP esetében a bal kamrai preload és a verőtérfogat szignifikánsan csökkent (94). Egy másik klinikai

tanulmányban a CI szignifikánsan csökkent, amikor a PEEP-et 10 vízcmm-ről 15-re emelték (95). Tanulmányunkban hasonló eredményeket kaptunk, habár a PEEP értékek (15 ± 4-től 26 vízcmm-es tartományban) számottevően magasabbak voltak a mérések során. Mindazonáltal a PEEP csökkentését 26 vízcmm-ről a CI folyamatos növekedése követte. Ez a növekedés szignifikánsan magasabb CI értékeket eredményezett a PEEP titrálás vége felé a kiindulási időponthoz képest, ami azzal magyarázható, hogy a mélyülő respiratórikus acidózis katekolamin felszabadulást indukált, amiről mások is beszámoltak (96).

A szívfrekvencia és a MAP változásai

A CI csökkenésének megfelelően azt várnánk, hogy a MAP is csökken, és tachycardia lép fel. Ezzel ellenkezőleg azt találtuk, hogy a MAP növekedett T_{26R}-ig a nyitási folyamat során és azután szignifikánsan csökkent a T_{VÉG} időpontig. A szívfrekvenciában nem volt szignifikáns változás a beavatkozás során. Egy nemrégiben megjelent klinikai tanulmányban Nielsen és mtsai (97) csökkent szívfrekvenciát észleltek szívsebészeti betegeknél a műtétet követő tüdőnyitáskor. Ezt két mechanizmussal magyarázták: reflexválasz a tüdőszövetben bekövetkezett feszülés hatására, ami ingerli a vagus ideget, vagy a manőver maga a Valsalva manőverhez hasonló intratorakális nyomásokat hoz létre így okozva bradycardiát (98, 99). Úgy gondolják, ez is egy fontos oka lehet a perctérfogat csökkenésének. Tanulmányunkban, a CI csökkenését nem követte lassú szívfrekvencia, inkább tachycardia. Néhány állatkísérletben azt találták, hogy a MAP csökkent a magas intrathoracalis nyomásoknak megfelelően. Lim és mtsai (100) megnövekedett vérnyomásról, valamint szívfrekvenciáról számoltak be, ami a tüdőnyitás előtti szintre csökkent vissza 15 perc múlva. Eredményeik feltehetőleg a hosszabban alkalmazott nyitási manőverre adott szimpatikus választ tükrözték. Medoff és mtsai (101) és Villagra és mtsai (102) arról számoltak be, hogy a vérnyomás és szívfrekvencia stabil maradt a nyitási manőver során. Ezek az eredmények összhangban vannak a mi megállapításainkkal, hogy a szívfrekvencia és a vérnyomás változásai nem tükrözik a nyitási manőver valós hatását a szív perctérfogatára.

Centrális vénás nyomás és CI

Állítások szerint a preload volumetriás mérése felette áll a centrális vénás nyomás mérésének a szív preloadjának a megítélésében, különösen kritikus állapotú betegeknél (103). Tanulmányunk eredményei ezzel összhangban vannak, mivel a centrális vénás nyomás szignifikáns negatív korrelációt mutatott a CI-el. Más szóval, a CVP növekedett, míg a CI csökkent és ezért nem ajánlható preload észlelésének jelzőjeként a tüdőnyitás során. A CVP emelkedése nem a preload változásával, hanem az intrathoracalis nyomásnak az intravasculáris kompartmentre történő áttevődésével magyarázható.

ITBV és CI

Gépi lélegeztetett betegekben, különösen a magas intrathorakális nyomások esetén, az ITBV jobbnak bizonyult a preload észlelésében, mint a szív töltőnyomásai (94). Tanulmányunk eredményei is ezt a megállapítást támogatják. Az ITBV monitorozás hátránya, hogy nem mérhető folyamatosan a tüdőnyitás során. Tanulmányunk folytatásaként, egy 10 beteges előtanulmányban azt találtuk, hogy a centrális vénás szaturáció szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a CI-el ($r = 0,432$, $p = 0,002$) (104). Ezek az előzetes adatok az sugallják, hogy a folyamatos centrális vénás szaturáció mérése az invazív CO mérésnek egy alternatívája lehet a tüdőnyitás során vészhelyzetben.

6.1.3. Következtetések

A tüdőnyitás és a csökkenő optimális PEEP titrálás hasznos terápiás beavatkozás lehet ALI/ARDS- es betegekben. A jelen tanulmány további bizonyítékokat nyújt arra, hogy a tüdőnyitást követően az oxigenizáció javulhat anélkül, hogy az EVLW csökkenne vagy újra eloszlan, és a PEEP rövid időtartamon belül végzett nagymértékű változtatása nem hat az EVLW-re. A hemodinamikai monitorozást illetően a tüdőnyitás és PEEP titrálás során, a perctérfogat szignifikánsan megváltozik, de ezek a változások nem monitorizálhatóak megbízhatóan a folyamatos artériás és centrális vénás nyomás vagy a szívfrekvencia mérésével. Ezért a perctérfogat folyamatos monitorozása elengedhetetlen feltétele a tüdőnyitás biztonságos kivitelezéséhez.

6.2. Dobutamin és Noradrenalin kombinált kezelésben

Az előtanulmányunkban folyadékkal megfelelően töltött szeptikus sokkos betegeket kezeltünk noradrenalin és dobutamin infúzió kombinációjával. Dobutamin hozzáadása a vazopresszor kezeléshez nem okozott szignifikáns különbséget sem a hemodinamikai paraméterekben, sem az indocyanin zöld kiválasztásában a dobutamin 1 órás infúzióját követően.

6.2.1. Vazoaktív szerek hatása a hemodinamikai és metabolikus paraméterekre

A 2012-es Surviving Sepsis Campaign irányelvei szerint a sepszis terápiáját krisztalloid folyadékterápiával kezdjük (105), míg a dinamikus (SVV, pulzus nyomás változás - PPV) illetve a statikus (szívfrekvencia, vérnyomás) hemodinamikai paraméterekben javulás

nem tapasztalható. A továbbra is fennálló hypotenzió kezelésében az elsődlegesen választandó vasoaktív szer a noradrenalin, a cél a 65 Hgmm-es artériás középnyomás elérése. Myocardiális diszfunkció, amit alacsony CO vagy emelkedett szív töltőnyomások jellemeznek, vagy továbbra is fennálló hypoperfúziós jelek esetén, amennyiben a megfelelő vasculáris töltöttséget és MAP-ot elértük, dobutamin infúziót lehet indítani (max. dózis: 20 µg/kg/min) önmagában vagy vazopresszor mellé. Azonban a CI emelése szupranormális értékek fölé már káros hatásúnak bizonyult.

A noradrenalinnal szemben az egyik leggyakoribb kifogás, hogy a vazokonstriktív hatásával ronthatja a hepato-splanchnikus keringést (106, 107). Martin és kollégái egy 97 beteggel végzett tanulmányukban azt a következtetést vonták le, hogy a noradrenalin alkalmazása a szeptikus sokkos betegek hemodinamikai kezelésében a kimenetelre kedvező hatással lehet (108). Következtetésük: a betegeknél szignifikánsan csökkent a mortalitás, tehát a noradrenalin nem okozza a szervek hypoperfúzióját és ezzel a többszervi elégtelenség rosszabbodását. A legtöbb tanulmány a noradrenalin és dobutamin kombinációját vizsgálja más szerekkel szemben a szeptikus sokk kezelésében. Kombinációjuk lehetővé teszi, hogy perfúziós arányuk változtatásával kihasználjuk mind a vasculáris, mind a kardiális hatásukat.

Azok a tanulmányok, melyek a dobutamin szív funkciójára kifejtett hatását vizsgálják szeptikus, illetve szeptikus sokkos betegeknél, nagy többséggel a CI növekedését észlelték, melyet a verőtér fogat és a szívfrekvencia növekedése okozott (109). Előtanulmányunkban a noradrenalin mellé adott dobutamin hatására érdemben nem következett be változás sem a szívfrekvenciában, sem a perctér fogatban. Eredményeinkhez hasonlókról számoltak be egy francia multicentrikus tanulmányban, melybe 330 beteget randomizáltak (110). Nem találtak különbséget szeptikus betegek noradrenalin-dobutamin kezelése és adrenalin kezelése között, sem a hemodinamikai paraméterek, sem a túlélés tekintetében. Az adrenalin átmenetileg növelte a laktát szintet, azonban ez a tanulmány végére rendeződött. Szintén a noradrenalin és dobutamin kombinációját hasonlították az adrenalinéhoz egy 1997-es vizsgálatban, melyet 30 intenzív betegnél végeztek, akik rezisztens hypotenzióval válaszoltak a dopamin-dobutrex kombinációra (111). A betegek kiindulási szívindexe alacsony volt, a MAP pedig a volumenpótlás után elérte a 60 Hgmm-t. A méréseket 1, 6, 12 és 24 óra múlva végezték. A szisztémás hemodinamikai mérésekben nem találtak különbséget, míg az adrenalin infúzió növelte a laktátacidózis szintjét, magasabb szívfrekvenciát okozott és három esetben új keletű arrhythmia jelentkezett a betegeknél. Összességében azt találták, hogy a két kezelésnek hasonló volt a hatása a globális hemodinamikai paraméterekre, míg a noradrenalin - dobutamin terápiát jobbnak találták mind a metabolikus, mind a splanchnikus keringésre kifejtett

hatásában szeptikus sokkos betegeknél. Az emelkedett laktát szint okát többféleképpen magyarázzák a tanulmányok. Egyes tanulmányok a hypoperfúzió okozta anaerob metabolizmus másodlagos következményének tartják. Számos tanulmány tovább ment ennél, és feltételezték, hogy a laktát szint növekedése inkább a sejtek rossz metabolikus funkciójának a következménye, mint a globális hypoperfúzióé. Ugyanakkor a májon keresztül is kevesebb laktát választódhat ki, hiszen a szeptikus sokkos betegeknél gyakran súlyos májelégtelenség lép fel. Számos tanulmányban a noradrenalin – dobutamin terápia hatására a laktát szint szignifikánsan csökkent (112). Előtanulmányunkban a laktát szint nem csökkent a kezelés hatására, melynek oka lehetett, hogy az egy órás időtartam nem volt elegendő a hatás kifejtéséhez, ahogyan ezt Hannemann és mtsai is leírják (113).

Betegeink cardiac indexe már a T_0 időpontban is a normál tartományban mozgott. A noradrenalin mellé kombinált dobutamin infúzió során a betegek felénél ($n = 5$) a CI tovább növekedett, míg másoknál csökkent ($n = 5$). Ezt támasztja alá, hogy a szeptikus sokkos betegek egy része a CI és DO_2I növekedését mutathatja a dobutamin kezelésére, míg mások nem, és az előbbi paraméter változások akár prognosztikai faktorai lehetnek a túlélésnek. Jellema és mtsai tanulmányukban növekvő dózisban adták a dobutamint. 19 betegük közül hétnél nem figyeltek meg növekedést a szívfrekvenciában a dobutamin hatására (114). Betegeiket két csoportra osztották aszerint, hogy a szívfrekvencia 10%-kal csökkent vagy növekedett. A növekvő frekvenciával összhangban a betegekénél a CI és a DO_2I is változott, míg azon betegeknél, ahol a $\Delta HR < 10\%$, ezek a paraméterek nem változtak. Következtetésük alapján a pozitív kronotróp választ mutató betegeknél a kiindulási szívfrekvencia alacsonyabb volt, ugyanakkor a kronotróp válasz előre jelezte a CI és a DO_2I növekedését is. A tanulmányunk további folytatására lenne szükség ahhoz, hogy megállapíthassuk vannak-e olyan betegek, akik a dobutamin kezelésre esetleges non-responderek.

6.2.2. ICG – PDR és noradrenalin – dobutamin kombináció

A betegeinknél nem tudtuk kimutatni az ICG-PDR javulását a noradrenalin-dobutamin kombinált adásával. Az ICG-PDR segítségével képet kaphatunk a máj funkcionális állapotáról és olyan májsejtes működési zavarokat is kimutat, melyek más vizsgálattal rejtve maradnának. Joly és munkatársai tanulmányában, csakúgy, mint a jelen vizsgálatban nem volt a dobutaminnak kimutatható szignifikáns hatása a májsejtek ICG kiválasztására, annak ellenére, hogy az ő tanulmányukban a szisztémás hemodinamika javult (115). Az ICG kiválasztását a máj perfúziójának vizsgálatára használták, mely azon a feltételezésen alapult, hogy az ICG eliminációja áramlásfüggő. Nem találtak szignifikáns különbséget 7,5

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -es egy órás dobutamin infúziót követően az ICG kiválasztásában. Ők a következőkkel magyarázták az eredményüket: a dobutamin nem növeli a máj teljes vérellátását, illetve a dobutamin lehet, hogy képes növelni a máj vérátáramlását, de a sejtek a megváltozott metabolizmusuk miatt képtelenek azt felvenni. Egy másik tanulmányban De Backer és kollégái szeptikus betegekben vizsgálták a máj hemodinamikáját és metabolizmusát (107). Tapasztalatuk szerint, az alacsony $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ -es dózisban alkalmazott dobutamin hatására kismértékű javulás lépett fel az ICG kiválasztásában, míg nagyobb dózisoknál ez már nem volt kimutatható. Adataik alapján a dobutaminnak nincsen kimutatható hatása a májsejtek kiválasztására. Egy állattanulmányban, ahol súlyos szepszist modelleztek, dobutamin hatására a CO és a máj vérátáramlása növekedett, míg a sejtek az ICG-felvétele csökkent. Wang és munkatársainak másik tanulmányában pedig a folyadék reszuszcitációt követően megnövekedett májvéráramlás ellenére sem állt helyre a májsejtek kiválasztása (116). Más tanulmányok leírták, hogy hosszabb ideig tartó katekolamin-kezelés hatására javulást tapasztaltak a splanchnikus perfúzióban, így lehet, hogy az egy órás kezelés hatása túl kevés ahhoz, hogy változást észlelhessünk. Rendelkezésünkre álló adatok alapján nem mondható ki, hogy a noradrenalin-dobutamin infúzió javítja az ICG kiválasztást, ezzel igazolva a splanchnikus keringés javulását.

5.5. A vizsgálat hiányosságai

Előtanulmányunkban nem követtük a betegeket hosszabb távon, mindössze 60 percig, és nem vizsgáltunk távolabbi végpontokat. Betegeink nagyon súlyos állapotúak voltak, és bár a vizsgálat napját minden beteg túlélte, az intenzív osztályos és a kórházi halálozás együtt 100% volt. Ez felveti akár annak a lehetőségét is, hogy más eredményt kaptunk volna, ha lettek volna hosszú távú túlélők is a vizsgálatban.

6.3. NAC profilaxis májrezekcióban

6.3.1. A maradék májfunkció tartalékának preoperatív megítélése ICG—PDR segítségével

A májrezekció a nagyműtétek közé tartozik, mivel a máj speciális anatómiája bonyolítja a kivitelezését és nagy a vérzés veszélye. Egy egészséges májnak a 75%-át lehet eltávolítani. A nem megfelelő tartalék parenchyma esetén a májfunkció fokozatosan csökken, az egészséges máj képtelen regenerálódni, és májelégtelenség következik be. Fontos, pontosan megítélni, hogy kik azok a betegek, akik műthetőek. Számtalan tanulmány született egy olyan döntési fa

megalkotására, mely segítene megválasztani a helyes sebészeti technikát ahhoz, hogy elég parenchymát tartsunk meg. Az ICG eliminációját szinte mindegyik tartalmazza. Az 1980-as és 1990-es években számos kutató hangsúlyozta, hogy az ICG R-15-nek prediktív szerepe van a rezekció utáni mortalitás és morbiditás kialakulásában (117,118). Imamura és mtsai létrehoztak egy három változón alapuló döntési protokollt, hogy a májrezekció biztonságos rezekciós limitjét meg lehessen állapítani, ezek pedig a következők: ascites jelenléte, a szérum összbilirubin szintje és az ICG retenciós ráta 15 percnél (119). Ha az ICG R-15 érték 20-29 % közötti a májparenchyma közel egy hatoda távolítható el a krónikus májbetegségben szenvedőknél. Betegeinknél a műtét kezdetén mért normális ICG-PDR érték ellenére is 13 esetben a sebész úgy döntött, hogy a betegek nem operálhatóak meg. Az ICG-PDR nem volt segítségünkre annak eldöntésében, hogy a beteg műthető-e. Eredményeinket támasztja alá Fazakas, aki az előbb felsorolt paraméterek mellé további paramétereket, így a CT-volumetriát, a Child-pugh pontszámot is fontosnak tartja a döntési paraméterekhez (120).

6.3.2. A sebészi technika

A posztoperatív morbiditás kialakulásának egyik rizikófaktora az intraoperatív vérvesztés (121, 122). Az új technikai eszközök ellenére továbbra is fontos a máj véráramlásának szabályozása kirekesztéssel a műtétek során. Ezek során a máj keringését kirekesztik a szisztémás keringésből, azonban hemodinamikai instabilitáshoz vezethet. Tanulmányunkban a Pringle manővert vizsgáltuk, mely során a sebész a portális triászt rekeszti ki maximum 90 percig. Belghiti és mtsai. összehasonlították a portális triász lefogását és a máj teljes vaszkuláris kirekesztését (123). Azt találták, hogy a MAP növekedése, a szisztémás vaszkuláris rezisztencia növekedése és a CI csökkenése szignifikánsan magasabbak voltak abban a csoportban, ahol a máj teljes vaszkuláris kizárása történt. A portális triász lefogása nem járt együtt hemodinamikai instabilitással, ahogyan a mi tanulmányunkban sem igazoltunk különbséget a kontrol csoport (Pringle manőver nélkül) és a placebo csoport közt. A Pringle manőver szerepe vitatott. Man és mtsai egy prospektív randomizált tanulmány során leírták, hogy a módszer számos előnnyel járt: kisebb volt az intraoperatív vérzés és a posztoperatív májfunkciós eltérés sem volt kifejezett (124). Manőver alkalmazásával csökkent a rezekciós idő is. A tanulmányunkban nem volt különbség a csoportok között az operációs időben. Habár nem mértük közvetlenül a vérvesztésget, de egyik csoportban sem igényeltek a betegek szignifikánsan több transzfúziót a műtét során, és a hemoglobin szintek is hasonlóan változtak az egy órás mérési időpontokban.

6.3.3. Ischémia /reperfúzió és antioxidáns terápia

Az érelzárás következményeként a májban meleg ischémia alakul ki, ami sejtsérüléshez vezethet. A folyamat során szabad oxigéngyökök keletkeznek és oxidatív stressz állapota alakul ki (125). A sejt antioxidáns rendszere képtelen pufferelni a megnövekedett szabadgyök mennyiségét és eltolódás lép fel a szabadgyökök keletkezése és az endogén rendszerek általi neutralizációjában. Az antioxidáns depléción befolyásolható, ha kívülről adunk exogén antioxidánst, mint például az N-acetylciszteint. Az NAC két mechanizmus által védi a májsejteket az oxidatív károsodással szemben: mint direkt antioxidáns scavengeli a ROS és RNS szabadgyököket (126) és növeli a glutation tartalékát, ami tiol-csoport prekuzorként szolgál (127).

6.3.4. Klinikai kezelés NAC-el

Az állatmodell kísérletekben tapasztalt ígéretes hatásai miatt az NAC antioxidáns hatását a klinikusok humán betegségekben is elkezdték vizsgálni. Mindezek ellenére az NAC egyedül a paracetamol mérgezés antidótumaként bizonyult hatásosnak. Más klinikai kórképekben, mint a szepszis, ARDS a hatékonysága kétséges. Rank és mtsai egy szeptikus sokkos betegeknél végzett tanulmányukban emelkedett szívperctérfogatot észleltek NAC kezelést követően, melyet a májperfüzió javulása is követett (128). Eredményeik alapján feltételezték, hogy az NAC-nek kedvező hatása lehet a korai szeptikus sokk kezelésében. Ezzel ellentétben Molnár és mtsai kritikus állapotú betegeknél nem találtak javulást a szervi diszfunkcióban és a mortalitásban profilaktikus NAC kezelést követően (129). Szeptikus betegeknél a szérumbilirubin szint csökkent az NAC kezelés hatására a placebo csoporthoz képest. Tanulmányunkban nem figyeltük meg a bilirubin szint csökkenését, aminek az oka lehet, hogy szepszisben a májra ható toxikus hatások napokig tartanak, míg májrezekcióban az ischémia csak 30-40 perces, és a műtétet követően a bilirubin más dinamikát mutat, mint szepszisben. Korábbi tanulmányaink eredményei alapján, nagy hasi műtéteknél adott NAC nem befolyásolta a posztoperatív májfunkciót az NAC és placebo csoportban (130,131). Az eredmények nem támasztják alá az NAC profilaktikus alkalmazását hasi műtéteknél.

Az antioxidáns profilja mellett az NAC májfunkciót a hemodinamikus paraméterekre kifejtett hatásával is javíthatja. Az 1990-es években számos tanulmányban leírták, hogy az NAC javította a szisztémás és regionális hemodinamikát és az oxigénszállítást a különböző etiológiájú akut májelégtelenségekben. Mostanáig csak feltételezések állnak rendelkezésünkre a patofiziológiai háttérével kapcsolatban és az eredményességének a

bizonyítéka is kétséges. Devlin és mtsai az NAC-t a tanulmányunkéhoz hasonló dózisban alkalmazták gépi lélegeztetett betegeknél, akiknél máj diszfunkció is jelentkezett már (132). Eredményeik alapján az NAC növelte az oxigénfogyasztást és javította az ICG clearancet. Magyarázatuk szerint az NAC hepato-splanchnikus hemodinamikára kifejtett lokális, szignifikáns hatása okozta a javulást. Tanulmányunk placebo és kontrol csoportjában az ICG clearance csökkent a T_{end} időpontra, míg az NAC csoport betegeinél az érték mérsékelt javulást mutatott, azonban nem bizonyult szignifikánsnak. Ugyanakkor lejegyeztük, hogy a MAP szignifikánsan csökkent a műtét negyedik órájára az NAC kezelt csoportban, és ami az ötödik órában is megfigyelhető maradt. Azonban ezt nem követte a centrális vénás oxigenizáció csökkenése, vagy a szívfrekvencia emelkedése. A másik két csoport betegei a műtét során mindvégig stabilak voltak hemodinamikailag. Santhalingam és mtsai egy 19 tanulmányt elemző összefoglaló cikkükben azt találták, hogy az NAC elsősorban az alacsonyabb transzamináz szinttel, az oxidatív stressz csökkentésével és a kisebb bakteriális transzlokációval okoz jobb kimenetelt a betegeknél. Lényeges azonban, hogy az NAC-t az ischémia/reperfúziós károsodást megelőzően kapják a betegek (133). Ugyanakkor cikkükben utalnak arra, hogy csak egyetlen randomizált tanulmányt írtak le, melyben 31 májrezekciós műtéten átesett betegekből 15-nek adtak NAC-t 150 mg/ttkg telítő dózisban, majd azt követően 50 mg/ttkg dózisban (134). A kutatók szignifikáns redukción találtak a transzamináz szintekben és a szolubilis intercelluláris adhéziós molekula (ICAM-1) szintje is csökkent. Azonban a cikk kis esetszáma miatt megkérdőjelezhető, mivel a végleges erőpróbát nem határozták meg.

6.3.5. A májfunkció perioperatív értékelése és a posztoperatív májelégtelenség

A perioperatív időszakban monitoroznunk kell a májfunkciókat ahhoz, hogy elkerüljük a szövődeményeket a posztoperatív időszakban. Két lehetőség áll rendelkezésünkre a májfunkció nyomonkövetésére: statikus paraaméterek (rutin laboratóriumi mérések) és a dinamikus májfunkciós tesztek (ICG PDR).

A hagyományosan mért laboratóriumi paraméterek, mint a bilirubin, a májenzimek (GOT, GPT) és a fehérjék (prothrombin, albumin) amiket a máj szintetizál, nem képesek elég gyorsan követni a májfunkcióban bekövetkező változásokat, mivel időkéséssel követik a változásokat. Egy kiugró eredmény nem lesz prediktív értékű számunkra, hanem a változások folyamatát kell figyelniük és ez sok időbe telik.

A májfunkció dinamikus mérése egy olyan funkció vizsgálatával zajlik, amit csak a máj végez, mint különböző anyagok (pl. indocyanin zöld, ICG) kiválasztása. Ezzel a módszerrel a máj funkcionális állapotát ítélni lehet meg az adott időpontban és felfedheti a különböző rejtett hepatocelluláris diszfunkciókat is (135, 136). Az ICG clearance a legszélesebb körben alkalmazott dinamikus teszt számos előnnyel. Hashimoto és mtsai CT vizsgálattal igazolták, hogy az ICG-PDR arányos volt a CT-vel kimutatott máj parenchimas sejt térfogatához (137). Az ICG eliminációja jól korrelált transzplantációt követően a májban mikroszkóposan leírt károsodás mértékével (138). Egy másik tanulmányban az ICG – PDR jobbnak bizonyult a bilirubinnál a kimenetel előrejelzésében és korábban jelezte a májelégtelenséget (139).

Számos tanulmány bizonyította, hogy a statikus tesztek nem megfelelőek a májfunkció értékelésében (136, 140). Mindezek ellenére Imamura azt állítja, hogy a napi rendszerességgel ellenőrzött hagyományos tesztek és a dinamikus tesztek kombinációja vezet a legjobb globális májfunkció értékeléshez, mivel a dinamikus teszt a máj integritásának csak egy részét veszi figyelembe (119). Tanulmányunk során mind a hagyományos (Bi, PTR, Albumin, GOT, GPT) és a dinamikus tesztet (ICG-PDR) együttesen vizsgáltuk.

Jelenleg nem áll rendelkezésünkre a laboratóriumi paraméterekkel meghatározható pontos definíciója a májelégtelenségnek, így nehéz meghatározni melyek a korai figyelmeztető laboratóriumi jelek. Az általános tanulmányok a májenzimek kinetikáját vizsgálják, a posztoperatív protrombint és bilirubin szintet. Balzan és mtsai tanulmányukban leírják a laboratóriumi méréseik kinetikáját (141). A prothrombin szint az első posztoperatív napon a legalacsonyabb és a preoperatív szintjét a posztoperatív ötödik napon éri el. A bilirubin a harmadik napig emelkedik és ezután a hetedik napig csökken. Egy másik tanulmányban a májenzimek a posztoperatív első és második napon érték el maximumukat és a hetedik napig normalizálódtak a szintjük. Az emelkedés foka az ischemia hosszától és a máj alapbetegségétől függött. Balzan a posztoperatív májelégtelenség előrejelzőjét az 50-50 kritériumként határozta meg, ami a protrombin < 50% vagy a szérumbilirubin > 50 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) az ötödik posztoperatív napon.

A tanulmányunkba bevont egyik betegünkönél sem alakult ki májelégtelenség a kórházi tartózkodásuk során. A GOT, GPT szignifikáns és patológiás növekedést mutattak a műtétet követően, habár ennek a legvalószínűbb magyarázata a rezekció okozta szövetségi sérülés. Kérdéses, hogy milyen klinikai jelentősége van az emelkedésnek, hiszen a betegek klinikai állapotában ennek semmi jele nem mutatkozott. A prothrombin és albumin szintje csökkent, de nem lépett fel sem vérzés, sem ödéma nem alakult ki betegeinknél. A bilirubin enyhén

emelkedett, de a normál tartományban mozgott. A PDR növekedett a T₂₄ időpontig mind a három csoportban, de szignifikáns különbséget csak a placebo és a kontroll csoportban tudunk kimutatni. Ez ellentétes azzal a megállapítással, hogy a csökkentett májtérfogat csökkenti a PDR szintjét (137). Eredményeinket Tashler és kollégái munkája magyarázhatja (142). A nagy májműtéteket követően a hemodinamikai változásokat vizsgálták. A májrezekciós csoportban az ICG kiválasztása csökkent az intraoperatív időszakban, azonban a preoperatív értékre emelkedett a műtét végére. A májrezekciót követően a májfunkció gyors normalizálódását figyelték meg (ICG kiválasztással), amit a maradék parenchymában megnövekedett véráramlással magyaráztak. Mindezt a kialakult hyperdinám keringéssel, a megnövekedett CI-el és a változatlan MAP értékek jelezték. Bizonyíték van arra, hogy a maradék máj a műtét után gyors regeneratív válaszreakciót mutat (143). Thaslerék tanulmányában a dinamikus májfunkció 24 órán belül emelkedett a megnövekedett perfúzió és a maradék parenchyma regenerációs aktivitása következtében.

Előtanulmányunk eredményei alapján úgy tűnik, hogy egyedül a bilirubinnal és a PDR-rel lehet a májfunkció élettani változásait májrezekciót követően monitorozni. Mindez összhangban van egy jelen tanulmány eredményeivel (141).

6.3.6. Következtetés

Az ischémia/reperfúziós károsodás csökkentésben az NAC profilaxis nem bizonyult hatékonynak májrezekciós műtéteknél a jelen tanulmányunk alapján. Az intraoperatív adott NAC hemodinamikai instabilitást okozott a betegeinknél, míg a posztoperatív májfunkciót nem befolyásolta jelentősen. Ezért az NAC rutin alkalmazását májrezekcióban az eredményeink nem támasztják alá. A rutin laboratóriumi paramétereiből egyedül a bilirubin és a dinamikus ICG-PDR teszt bizonyult jónak a májfunkció monitorozásában.

6.4. Folyamatos centrális vénás szaturáció mérése

A jelen multicentrikus klinikai tanulmányban a CeVOX monitor által in vivo fiberoptikus ScvO₂ méréseket hasonlítottuk össze a laboratóriumi co-oxymetriás ScvO₂-vel. Azt találtuk, hogy a CeVOX fiberoptikus katéterrel mért értékek jó korrelációt mutattak a laboratóriumi értékekkel. A Bland és Altmann-féle plot mérsékelt egyezést mutatott a laboratóriumban mért értékkel.

Bizonyos esetekben a szöveti hypoxia normális globális hemodinamikai paraméterek mellett is fennáll. Egyre több bizonyíték szól az mellett, hogy az ScvO₂ mérése egyszerű alternatívája tud lenni az SvO₂ -nek, mint a szöveti oxigenizáció közvetett indexének (144,

145). Jelen tanulmányok szerint az ScVO₂ lehetővé teszi a hemodinamikai instabilitás korai felfedezését (144, 146, 147). Összehasonlítva a laktát szint emelkedését és a metabolikus acidózis mértékét, az ScvO₂ még korábban is jelezheti az inadekvát oxigénszállítást (148, 149). Az ScvO₂ mérésére a co-oximetriás módszer a standard eljárás. Azonban, az ScvO₂ Folyamatos mérése indikált lehet olyan akut betegségben szenvedő betegeknél, akiknél fennáll a veszély, hogy hirtelen hemodinamikai instabilitás és alacsony perctérfogat alakul ki náluk. Amennyiben ezt megállapítottuk, a perctérfogat és a preload mérése ajánlott (150, 151).

Jelenleg két technológia áll a rendelkezésünkre, melyek a fiberoptikus katétert alkalmazva teszik lehetővé az ScvO₂ folyamatos mérését: a PreSep (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) és a CeVOX monitor. A laboratóriumi körülmények között mutatott kiváló pontossága ellenére eddig semmilyen tanulmány sem vizsgálta a klinikai alkalmazását intenzív osztályos körülmények között.

Eredményeink a CeVOX készülékkel mért értékek pontossága klinikai körülmények között összehasonlíthatóak a korábbi hasonló tanulmányok eredményeivel (152 - 154). A jelen vizsgálatban a CeVOX által mért ScvO₂ jó korrelációt mutatott a laboratóriumi értékekkel. Egy nemrégiben publikált kis klinikai, műtői tanulmányban, mely 10 beteget vizsgált meg nyílt mellkasi coronaria bypass műtét során, az ScvO₂ (CeVOX) és a co-oximetriás vérgáz értékek között a műtét során a következő korrelációs koefficienszt találták: $r = 0,89$ (155). Eredményeink egy számottevően nagyobb heterogén intenzív betegcsoportnál hasonló korrelációt $r = 0,79$ mutattak a teljes populációra és az első méréseknél hasonlóan (16. ábra, 17. ábra). A jelen tanulmányban a Bland és Altman plot azt mutatja, hogy a szóródás növekszik, amikor az ScVO₂ 65% alá csökken. Hasonló megfigyeléseket tettek Huber és a mtsai. (152). Azt találták, hogy a CeVOX-al mért eredményeik pontosabbak voltak a 70 % - os kalibrációs pont közelében és az alacsonyabb értékeket felül, míg a magasabb értékeket alulbecsülte a készülék. A szóródás hasonló eloszlása jelen tanulmányunkban legalább egy részben megmagyarázza, hogy a 35%-os hiba miért haladja meg a <30%-os „Critchley kritériumot” (156). A hibák az időszakos mérésekben is előfordulhatnak, éppúgy, mint a folyamatosban, amik a megegyezést befolyásolják. Továbbá, a katéter által mért értékek is elcsúszhatnak, mint ahogyan korábban leírtuk (152); ezért ajánlott legalább 8 óránként kalibrálni a készüléket, mint a mi protokollunkban. Legvégül, nem kizárható az emberi hiba sem a mintavételnél, ami felelős lehet a kiugró értékekért.

Következtetésképpen, multicentrikus tanulmányunknak az eredményei ebben a heterogén kritikus állapotú betegcsoportban azt mutatják, hogy a folyamatos ScvO₂ mérés a

CeVOX technológiával jól korrelál a laboratóriumi co-oxymetriával. A CeVOX használata feleslegessé teszi a szükségtelenül gyakori vérvételeket az ScvO₂ meghatározáshoz, különösen, ha az ScvO₂ normális, de az ismételt kalibrálás ajánlott, ha az ScvO₂ értékben hirtelen esés következik be.

7. Befejező gondolatok – új eredmények

A tudónytudományos tanulmányunk elvégzése óta eltelt időszakban (2007-2013) átírták az ARDS definícióját és további terápiás kutatásokat végeztek. Az ARDS magas mortalitású kórkép, és az újítások ellenére sem a patofiziológiája, sem a terápiája nem tisztázott teljesen.

Az ARDS-t 1994-ben egy Amerikai-Európai Konszenzus Konferencián (American – European Consensus Conference, AECC) fogalmazták meg először (157). A definíciót már több tanulmányban kritizálták (158), mígnem egy konszenzus eljárási metódust alkalmazva a szakértők 2011-ben újrafogalmazták az ARDS kórkép meghatározását Berlin definíció néven, melyben a megvalósíthatóságra, megbízhatóságra és objektivitásra törekedtek. A definíció három súlyossági fokát határozza meg az ARDS-nek a hypoxia fokozatain alapulón: enyhe (200 Hgmm , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ Hgmm}$), mérsékelt (100 Hgmm , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ Hgmm}$), és súlyos (200 Hgmm , $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ Hgmm}$). A kiegészítő tényezők pedig a következők voltak: a röntgenkép súlyossági foka, a légzőrendszer compliance ($\leq 40 \text{ ml/ vízcm}$), PEEP ($\geq 10 \text{ vízcm}$) és a korrigált kilégzett percventilláció ($\geq 10 \text{ l/min}$). A tanulmány körülbelül 4500 ARDS-es beteg adatait elemezte több központból. Az AECC definícióval összehasonlítva a Berlin definíció prediktívebb a mortalitásra, az empirikus adatokon alapuló kidolgozása pedig pontosabb, bizonyítékokon alapuló, kritikus állapot szindróma definíciója.

Diaz és mtsai szerint az életet veszélyeztető hypoxémia kezelésében a második lépés a tudónytudományi manőver és/ vagy a PEEP alkalmazása (159). Tudónytudományi protokollunkkal mindössze átmeneti javulást tudtunk elérni betegeinknél a lélegeztethetőségben és az oxigenizációban. A mortalitásunk 100% volt. Jelen tudásunk alapján az ARDS kialakulásában több tényező is szerepet játszik: kapillárisfal sérülés, diffúz alveoláris károsodás, magas PEEP okozta akut cor pulmonale. Úgy tűnik az EVLWI és a pulmonális vasculáris permeabilitás független előrejelzői a mortalitásnak (160). A magas nyomású lélegeztetés egyre inkább bizonyítottan jobb kamra elégtelenséget tud okozni, melyet monitoroznunk kell, és az elvárt módszer az echokardiográfia lesz. Azonban továbbra is hiányzik a végleges és jó megoldás a tudónytudományi módszerére, mellyel betegeink túlélését javíthatjuk.

Tanulmányunkban azt találtuk, hogy az alkalmazott tudónytudományi technika és a csökkenő PEEP titrálás szignifikánsan javította a PaO_2 -t, amit nem követett az EVLW csökkenése. A másik fő észrevételünk, hogy a manőver során a CI az intrathoracalis nyomásoknak megfelelően szignifikánsan változik, de sem a CVP, sem a MAP vagy a szívfrekvencia nem tükrözte ezeket a változásokat. A beavatkozás során a preload jelzői, mint

a centrális vénás nyomás és az ITBVI fordítottan viselkedtek. A CI és az ITBVI között közepes pozitív korrelációt találtunk, szignifikáns negatív korrelációt a CI és CVP között, és nem volt szignifikáns korreláció a CI és MAP között. Az ITBVI jobb preload mutatónak bizonyult, mint a CVP.

A tanulmányok alapján a noradrenalinnak nem egyértelmű, hogy van-e káros hatása a szervek perfúziójára. Olyan esetekben, azonban ahol a szív perctérfogatát módunkban áll monitorozni, alacsony érték esetén kombinálhatjuk a noradrenalint dobutaminnal. A kombináció splanchnikus keringésre kifejtett hatása nem egyértelműen meghatározható indocyanin zöld PDR meghatározással, mivel nem elkülöníthető, hogy a festék kiválasztását a keringési paraméterek vagy inkább a májsejtek kiválasztó képessége befolyásolja-e jobban. Előtanulmányunkban nem követtük a betegeket hosszabb távon, mindössze 60 percig, és nem vizsgáltunk távolabbi végpontokat. Betegeink nagyon súlyos állapotúak voltak, és bár a vizsgálat napját minden beteg túlélte, az intenzív osztályos és a kórházi halálozás együtt 100% volt. Ez felveti akár annak a lehetőségét is, hogy más eredményt kaptunk volna, ha lettek volna hosszú távú túlélők is a vizsgálatban. A tanulmány egyik gyenge pontja a kis esetszám, összesen 10 beteget sikerült a tanulmányba bevonni. A noradrenalinhoz kombinált dobutamin mellett a CI mindösszesen a betegek felében növekedett, azonban ezt nem követte az ICG-PDR emelkedése. ICG kiválasztás segítségével nem tudtuk bizonyítani, hogy a dobutamin növelné noradrenalin mellé kombinálva a splanchnikus keringést.

A rezekciós májsebészetben egyre kevesebb az evidencia, mely az N-acetilcisztein alkalmazását támogatná. Annak ellenére, hogy a Pringle manőver széles körben alkalmazott módszer a parenchimális transzekció során a vérvesztés csökkentésére és a vér beáramlásának átmeneti megszüntetésével az ischémia – reperfúzió egy formáját hozza létre. Az ischémia/reperfúziós károsodás csökkentésben az NAC profilaxis nem bizonyult hatékonynak májrezekciós műtéteknél a jelen tanulmányunkban az általunk vizsgált paraméterek alapján. Az intraoperatív adott NAC hemodinamikai instabilitást okozott a betegeinknél, míg a posztoperatív májfunkciót nem befolyásolta jelentősen. Ezért az NAC rutin alkalmazását májrezekcióban az eredményeink nem támasztják alá. A rutin laboratóriumi paraméterekből egyedül a bilirubin és a dinamikus ICG-PDR teszt bizonyult jónak a májfunkció monitorozásában.

A CeVOX készülékkel a centrális vénás szaturációt tudjuk folyamatosan monitorozni. A készülék alkalmazása egyszerű, mivel szeptikus illetve szeptikus sokkos betegnek szinte minden esetben biztosítunk centrális vénás kanült. Multicentrikus tanulmányunkban nem találtunk különbséget a co-oximetriásan és a CeVOX-készülékkel mért centrális vénás szaturáció között. Egy öt éve megjelent közlemény azonban megkérdőjelezi az eszköz alkalmasságát a centrális vénás szaturáció mérésében. Baulig és mtsai azt találták, hogy a CeVOX különösen a szaturáció magasabb és alacsonyabb tartományaiban pontatlanul mér, pont azokban a tartományokban, ahol a terápia fontos lenne (161). Azonban az is kérdéses, hogy mely kórképeknél kellene az eszközt alkalmaznunk, ahhoz, hogy értékes, a terápiánkat segítő információt szerezhessük belőle. Eddig úgy tűnik a legjobban az elsődleges sürgősségi betegellátásban alkalmazható. Az égett betegeknél, akiknél a kezdeti agresszív folyadékterápia fontos, a 2008-as nemzetközi felmérések alapján az égési sérülteknél a hemodinamikai monitorozásban az elsődleges paraméter a CVP (35%), amit a PiCCO követ (23%), és a legutolsó a centrális vénás szaturáció (10%) (162).

Következtetésképpen, multicentrikus tanulmányunknak az eredményei ebben a heterogén kritikus állapotú betegcsoportban azt mutatják, hogy a folyamatos ScvO₂ mérés a CeVOX technológiával jól korrelál a laboratóriumi co-oxymetriával. A CeVOX használata feleslegessé teszi a szükségtelenül gyakori vérvételeket az ScvO₂ meghatározáshoz, különösen, ha az ScvO₂ normális, de az ismételt kalibrálás ajánlott, ha az ScvO₂ értékben hirtelen esés következik be.

8. Irodalom

1. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006, 60: S3-S11.
2. Hoyert DL, Arias E, Smith BL, Murphy SL, Kochanek KD: National Vital Statistics Reports. 2001, (http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr49/nvsr49_08.pdf)
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1303-1310.
4. Levy, Mitchell M. MD; Dellinger, R Phillip MD; Townsend, Sean R. MD et al.: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis *. *Crit Care Med*, 2010, 38: 367-374
5. Janicki JS, Weber KT: Factors influencing the diastolic pressure-volume relation of the cardiac ventricles. *Fed Proc*, 1980, 39:133-140
6. Rothe CF: Venous system: physiology of the capacitance vessels. In: Shepherd JT, Abboud FM (eds) *Handbook of physiology: the cardiovascular system vol. 3: peripheral circulation and organ blood flow, Part 1*. American Physiology Society, Bethesda, 1983, pp 397-452
7. Guyton AC, Hall JE: Vascular distensibility, and functions of the arterial and venous system. In: Guyton AC, Hall JE (eds) *Textbook of medical physiology*. Saunders, Philadelphia, 2000, pp. 152-161
8. Magder S: Point: the classical Guyton view that mean systemic pressure, right atrial pressure, and venous resistance govern venous return is/is not correct. *J Appl Physiol*, 2006, 101: 1523 – 1525
9. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Langston JB: Mechanism of increased venous return and cardiac output caused by epinephrine. *Am J Physiol*, 1985, 192: 126-130.
10. Zimmer H.G: Who Discovered the Frank-Starling Mechanism? *News Physiol Sci*, 2002, 17: 181 -184.
11. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG: Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol*, 1954, 179: 261-267.
12. Scharf SM: Cardiopulmonary interactions. In: Scharf SM (ed) *Cardiopulmonary physiology in critical care*. Marcel Dekker, New York, 1992, 333-355.
13. Fessler HE: Heart-lung interactions: applications in the critically ill (review) *Eur Respir J*, 1997, 10: 226-237.
14. Dornhorst AC, Howard P, Leathart GL: Pulsus paradoxus. *Lancet*, 1952, 1: 746-748.
15. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Prost JF, Gueret P, Bourdarias JP: Mechanism of paradoxical pulse in bronchial asthma. *Circulation*, 1982, 66: 887-894.
16. Quist J, Pontoppidan H, Wilson RS, Lowenstein E, Laver MB: Hemodynamic response to mechanical ventilation with PEEP: the effect of hypervolemia. *Anesthesiology*, 1975, 42: 45-55.
17. Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr : Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *J Appl Physiol*, 1977, 232: 35 – 43.
18. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W et al.: Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol*, 2000, 88: 926 – 932.
19. Fessler HE, Brower RG, Wise RA et al.: Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143: 19-24.
20. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K et al.: Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res*, 1979, 44: 309-315.

21. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F et al.: Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Intensive Care Med*, 1994, 20: 379-389.
22. Jardin F: Acute leftward septal shift by lung recruitment maneuver. *Intensive Care Med*, 2005, 31: 1148-1149.
23. Viellard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R et al.: Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1551-1555.
24. Lachmann B. Open up the lung and keep it open. *Intensive Care Medicine*, 1992, 18: 319-321.
25. Luecke T, Roth H, Hermann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 119-126.
26. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm H, Mair H, Reichart B. Central venous pressure pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998, 13 : 533-539.
27. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care*, 2004 , 8: R451-458.
28. De Jager S: Experiments and considerations on hemodynamics. *J Physiol*, 1886, 7: 130-215.
29. Krogh A: Regulation of the supply of blood to the right heart (with a description of a new circulation model). *Scand Arch Physiol*, 1912, 27: 227-248.
30. D. M. Payen: Determining Effectiveness of Regional Perfusion In.: *Functional Hemodynamic Monitoring* Eds.: Pinsky MR, Payen D., 2005, 33.
31. Mark AL, Mancina G: Cardiopulmonary baroreflexes in humans. In: *Handbook of Physiology. The cardiovascular system: circulation*. Am Physiol Soc, Bethesda, 1983, Md. Sect 2, Vol III: 795-813.
32. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004, 32(11 Suppl) S455-S 465.
33. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med*, 2011, 39: 689-694.
34. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care*, 2010, 14 : 1736-1740.
35. Sheperd AP, Pawlik W, Mailman D, Burks TF, Jacobson ED. Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol*, 1976, 230: 298-305.
36. Nevière R, Chagnon JL, Vallet B, Lebleu N, Marechal X, Mathieu D, Wattel F, Dupuis BA. Dobutamine improves gastrointestinal mucosal blood flow in a porcine model of endotoxic shock. *Crit Care Med* 1997; 25 (8):1371–1377.
37. Sakka SG, Reinhart K, Meier Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurement of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 2000; 26(10) 1553-1556.
38. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW: Endpoints of resuscitation for the victim of trauma. *J Intensive Care Med*, 2001, 16: 55 – 75.
39. Squara P, Journois D, Formela F, Dhainaut J, Sollet JP, Bleichner G: Value of elementary, calculated and modeled hemodynamic variables. *J Crit Care* 1994, 9: 223-235.

40. Barbee RW, Reynold PS, Ward KR: Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*, 2010, 33: 113-122.
41. De Backer D, Berre J, Moraine JJ, Melot C, Vanfraechem J, Vincent JL: Effects of dobutamine on the relationship between oxygen consumption and delivery in healthy volunteers: comparison with sodium nitropusside. *Clin Sci (Lond)*, 1996, 90: 105-111.
42. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, Wiggs B, Fenwick JC, Russell JA: Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143: 1267-1273.
43. Ziegler DW, Wright JG, Choban PS, Flanchbaum L: A prospective randomized trial of preoperative „optimization” of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery. *Surgery*, 1997, 122: 584-592.
44. Hanique G, Dugernier T, Laterre PF, Dougnac A, Roeseler J, Reyneart MS: Significance of pathologic oxygen supply dependency in critically ill patients: comparison between measured and calculated methods. *Intensive Care Med* 1994, 20: 12-18.
45. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW: Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis*, 1985, 131: 912 – 916.
46. Ronco JJ, Fenwick JC, iggs BR, Phang PT, Russel JA, Tweeddale MG: Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147: 25 – 31.
47. De Backer D, Berre J, Moraine JJ, Melot C, Vanfraechem J, Vincent JL: Effects of dobutamine ont he relationship between oxygen consumption and delivery in healthy volunteers: comparison with sodium nitropusside. *Clin Sci (Lond)*, 1996, 90: 105-111.
48. Caille V, Squara P: Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow. *Critical Care*, 2006, 10 (Suppl 3):S4.
49. Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1964, 206: 313-316.
50. Reinhart K, Schäfer M, Rudolph T, Sprecht M: Mixed venous oxygen saturation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol*, 1989, 2: 315 – 325.
51. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): randomised, controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472- 477
52. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in critically ill. *Intensive care Med*, 2004, 30: 1572-1578.
53. Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P: Can central venous blood replace mixed venous blood samples? *Crit Care Med*, 1982, 10: 758-761.
54. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C et al.: Cardiac output monitoring aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with istandard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth*, 2003, 50: 707-711.
55. Fegler G: Measurement of cardiac output in anesthetised animals by a thermodilution method. *Quart J. Exper. Physiol.* 1954, 39: 153 – 164.
56. Gödje O, Höke K, Goetz AE et al.: Reliability of a new algorithym for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med*, 2002; 30 (1): 52-58.
57. Bindels AJGH, Van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE 2000 Relationship between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Critical Care* 4: 193–199

58. Lichtwarck-Ascoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ 1992 Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine* 18: 142–147
59. Sturm JA: Development and significance of lung water measurement in clinical and experimental practice. In: Lewis FR, Pfeiffer UJ (eds) *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, New York, 1990, 129–139.
60. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*, 2004, 32: 1928-1948.
61. Magder S: How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care*, 2005, 11: 264-270.
62. Wiesenack C, Felegl C, Keyser A, Prasser C, Keryl C: Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesth*, 2005, 22: 658-665.
63. Kisson N, Spenceley N, Krahn G, Milner R: Continuous central venous oxygen saturation monitoring under varying physiological conditions in an animal model. *Anaesth Intensive Care*, 2010; 38: 883-889.
64. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al: Early goal-directed therapy in the treatment of sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1368-1377.
65. Aragon RJ, Solomon NL. Techniques of hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*, 2012, 3:28-40.
66. Terblanche J, Krige JE, Bornman PC. Simplified hepatic resection with the use of prolonged vascular inflow occlusion. *Arch Surg*, 1991, 126: 298-301.
67. Shirabe K, Shimada M, Tomonobu F et al. Postoperative liver failure after Major Hepatic resection for Hepatocellular Carcinoma in the Modern Era with Special Reference to Remnant Liver Volume. *J Am Coll Surg*, 1999, 188: 304-309.
68. Poon RT. Current techniques of liver transection. *HPB (Oxford)*, 2007, 9: 166-173.
69. Pringle JH: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg*, 1908, 48: 541-549.
70. Steib A, Freys G, Collin F, Launoy A, Mark G, Boudjema K. Does N-acetylcysteine improve hemodynamics and graft function in liver transplantation? *Liver Transpl Surg*. 1998, 4: 152-157.
71. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60: 6 -20.
72. Marshall J.C., Cook D.J., Christou N.V., Bernard G.R., Sprung C.L., Sibbald W.J. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*, 1995, 23: 1638-1652.
73. Brander L, Jakob SM, Knuesel R, Savolainen H, Widmer MK, Schmidli J, Takala J. Effects of low abdominal blood flow and dobutamine on blood flow distribution and on the hepatic arterial buffer response in anaesthetized pigs. *Shock*, 2006, 25: 402-413.
74. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986, 1:307–310.
75. Bland JM, Altman DG: Calculating correlation coefficients with repeated observations. 2. Correlation between subjects. *Br Med J*, 1995, 11:310–633.
76. Bland JM, Altman DG: Calculating correlation coefficients with repeated observations. 1. Correlation within subjects. *Br Med J*, 1995, 18:310–446.
77. Villar J. The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*, 2005, 71: 265-272.
78. Laggner A, Kleinberger G, Haller J, Lenz K, Sommer G, Druml W. Bedside estimation of extravascular lung water in critically ill patients: comparison of chest radiograph and thermal-dye technique. *Intensive Care Med*, 1984, 10: 309-313.

79. Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC, Lewis FR. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery*, 1984, 96: 395-403.
80. Hirakawa A, Sakamoto H, Shimizu R. Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water and cardiopulmonary function in dogs with experimental severe hydrostatic pulmonary edema. *J Vet Med Sci*, 1996, 58: 349-354.
81. Szakmány T, Heigl P, Molnár Zs. Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis? *Anaesth Intensive Care*, 2004, 32: 196-201.
82. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care*, 2004, 8: R451-458.
83. Blomquist H, Frostell C, Pieper R, Hedenstierna G. Measurement of dynamic lung fluid balance in the mechanically ventilated dog: theory and results. *Acta Anesthesiol Scand*, 1990, 34: 370-376.
84. Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. PEEP decreases atelectasis and extravascular lung water but not lung tissue volume in surfactant washout lung injury. *Int. Care Med*, 2003, 29: 2026-2033.
85. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator induced lung injury. Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157: 294-330.
86. Colmenero-Ruiz M, Fernandez-Mondejar E, Fernandez-Sacristan MA, Rivera-Fernandez R, Vazquez-Mata G. PEEP and low tidal volumes reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155: 964-970.
87. Ruiz-Bailen M, Fernandez-Mondejar E, Hurtado-Ruiz B, Colmenero-Ruiz M, Rivera-Fernandez R, Guerrero-Lopez F, Vazquez-Mata G. Immediate application of positive-end expiratory pressure is more effective than delayed positive-end expiratory pressure to reduce extravascular lung water. *Crit Care Med*, 1999, 27: 380-384.
88. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, de Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338: 347-354.
89. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, Losappio S, Gattinoni L, Marini JJ. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 122-130.
90. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, Clemmer T, Lanken PN, Schoenfeld D, ARDS Clinical Trial Network: Effects of recruitment maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*, 2003, 31: 2592-2597.
91. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving study. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 493-503.
92. Marini JJ, Culver BH, Butler J. Mechanical effect of lung distension with positive pressure in cardiac function. *Am Rev Respir Dis*, 1981, 124: 382-386.
93. Auler JO Jr, Carmona MJ, Barbas CV, Saldiva PH, Malbouisson LM. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory system mechanics and hemodynamics in postoperative cardiac surgery patients. *Braz J Med Biol Res*, 2000, 33: 31-42.
94. Takeuchi M, Imanaka K, Tachibana K, Ogino H, Ando M, Nishimura M. Recruitment maneuver and high positive end-expiratory pressure improve hypoxemia in patients with after pulmonary thrombendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Crit Care Med*, 2005, 33 : 2010-2014.

95. Luecke T, Roth H, Hermann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*, 2004, 30: 119-126.
96. van den Berg PC, Jansen JR, Pinsky MR. Effect of positive pressure on venous return in volume-loaded cardiac surgical patients. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 1223-1231.
97. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munhoz C, Kaufmann M, Ferreira M, Amato MB: Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156:1458-1466.
98. Nielsen J, Ostergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygard E, Larsson A. Lung recruitment maneuver depresses central haemodynamics in patients following cardiac surgery. *Int Care Med*, 2005, 31: 1189-1194.
99. Miranda DR, Klompe L, Mekel J, Struijs A, van Bommel J, Lachmann B, Bogers AJ, Gommers D: Open lung ventilation does not increase right ventricular outflow impedance: An echo-Doppler study. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2555-2560.
100. Odenstedt H, Aneman A, Karason S, Stenquist O, Lundin S. Acute hemodynamic changes during lung recruitment in lavage and endotoxin-induced ALI. *Int Care Med*, 2005, 31: 112-120.
101. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2378-2384.
102. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 2000, 28: 1210-1216.
103. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fernandez M, Lopez Aguilar J, Fernandez R, Blanch L. Recruitment Maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med*, 2002, 165: 165-170.
104. Mikor A, Toth I, Leiner T, Szakmany T, Molnar Z. Haemodynamic monitoring during lung recruitment: ScvO₂ or CO₂? *Eur J Anaesth*, 2005, S1: A=669.
105. Cheatham ML, Nelson LD, Chang MC, Safcsak K. Right ventricular end diastolic volume index as a predictor of preload status in patients with positive end diastolic pressure. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1801-1806.
106. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis or septic shock: 2012. *Critical Care Med*, 2013, 41: 580-637.
107. Zhang H, Smail N, Cabral A, Rogiers P, Vincent JL. Effects of norepinephrine on regional blood flow and oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155:1965–1971.
108. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*, 2003, 31: 1659-1667.
109. Martin C, Viviand X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med*, 2000, 28: 2758-2765.
110. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ: Dobutamine administration in septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med*, 1990, 18: 689-693.
111. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Richard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azolay E, Bellissant E, CATS Study Group. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*, 2007, 370: 676-684.

112. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 282-287.
113. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, Huang YZ, Yang Y, Zheng RQ. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23: 654-658.
114. Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*, 1995, 23:1962–1970.
115. Jellema WT, Groeneveld AB, Wesseling KH, Thijs LG, Westerhof N, van Lieshout JJ. Heterogeneity and prediction of hemodynamic responses to dobutamine in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 2006, 34: 2392 – 2398.
116. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, Dhainaut JF. Effects of Dobutamine on Gastric Mucosal Perfusion and Hepatic Metabolism in Patients with Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1983-1986.
117. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 1991; 50 (4) 219-224.
118. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR et al. Indocyanine green clearance test as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg*, 1992, 163: 515-518.
119. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg*, 1997, 84: 1255-1259.
120. Imamura H, Sano K, Sugawara Y et al.: Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005, 12: 16-22.
121. Fazakas J, Mandli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Fule B, Nemeth E, Toth S, Jaray J. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc*, 2006, 38: 798-800.
122. Yang T, Zhang J, Lu JH, Yang GS, Wu MC, Yu WF.: Risk factors influencing postoperative outcomes of major hepatic resection of hepatocellular carcinoma for patients with underlying liver diseases. *World J Surg*, 2011, Jun 9.
123. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J.: Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg*, 2003, 90: 33-41.
124. Belghiti J., Noun R., Zante E., Balett T., and Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular occlusion for major liver resection. A controlled study. *Annals of Surgery*, 1996, 224:155-61.
125. Man K, Fan ST, Ng IO et al. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg*, 1997, 226: 704-713.
126. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanism of inflammatory liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15: 718-724.
127. Cotgreave IA. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv Pharmacol*, 1997, 38: 205-227.
128. Dunne B, Davenport M, Williams R, Terdger M. evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischemia in the isolated perfused rat liver. *Transplantation*, 1994, 57: 1161-1168.
129. Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock

- patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med*, 2000, 28: 3799-3807.
130. Molnar Z, Shearer E, Lowe D. N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med*, 1999, 27:1100-1104.
 131. Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Intensive Care Med*, 2003, 29 :749-755.
 132. Szakmany T, Marton S, Molnar Z. Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *Anaesth Intensive Care*, 2003, 31:267-271.
 133. Devlin J, Ellis AE, McPeake J et al. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med*, 1997, 25: 236-242.
 134. Santhalingam J, Siriwardena K: Experimental and clinical evidence for modification of hepatic ischaemia-reperfusion injury by N-acetylcysteine during major liver surgery. *HPB*, 2011, 13: 71 – 78.
 135. Sheth H, Glantzounis G, Hafez T, Quaglia A, Duncan J, Davidson BR. Does perioperative N-acetylcysteine prevent ischemia reperfusion injury during liver resection? *Gut*, 2005, 54: 148.
 136. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M et al. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med*, 2001, 29: 1159-1163.
 137. Paxian M, Bauer I, Rensing H et al.: Recovery of hepatocellular ATP and "pericentral apoptosis" after hemorrhage and resuscitation. *FASEB J*, 2003, 17: 993-1002.
 138. Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res*, 2000, 92: 222-227.
 139. Von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G et al. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist*, 2002, 51: 359-366.
 140. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002, 122: 1715-1720.
 141. Eguchi H, Umeshita K, sakon M et al. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1383-1388.
 142. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*, 2005, 242:824-828.
 143. Thasler WE, Bein T, Jauch KW. Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. *Langenbecks Arch Surg*, 2002, 387: 271-275.
 144. Shimizu H, Miyazaki M, Yoshioka S et al. Changes in hepatic venous oxygen saturation related to the extent of regeneration after partial hepatectomy in rats. *Am J Surg* 1999; 178: 428-431.
 145. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A: Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med*, 2007, 33:575–590.

146. Reinhart K, Bloos F: The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*, 2005, 11:259–263.
147. Osthaus WA, Huber D, Beck C, Roehler A, Marx G, Hecker H, Sumpelmann R: Cardiac output: correlation with central venous oxygen saturation, mean arterial pressure and heart rate in piglets. *Paediatr Anaesth*, 2006, 16:944–947.
148. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V: Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*, 2006, 32:1336–1343.
149. Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJ, Fuortes M, Shaftan GW: Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma*, 1990, 30:1539–1543.
150. Bannon MP, O'Neill CM, Martin M, Ilstrup DM, Fish NM, Barrett J: Central venous oxygen saturation, arterial base deficit, and lactate concentration in trauma patients. *Am Surg*, 1995, 61:738–745.
151. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, Costigan MD, Dawson J, Nettleman MD, Wenzel RP: Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset in hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*, 1998, 26:1020–1024.
152. Lefrant JY, Muller L, Bruelle P, Pandolfi JL, L'Hermite J, Peray P, Saissy G, de La Coussaye JE, Eledjam JJ: Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2000, 28:355–359.
153. Huber D, Osthaus WA, Optenhöfel J, Breymann T, Marx G, Piepenbrock S, Sumpelmann R: Continuous monitoring of central venous oxygen saturation in neonates and small infants: in vitro evaluation of two different oximetry catheters. *Pediatr Anesth*, 2006, 16:1257–1261
154. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*, 2005, 103:249–257.
155. Hofer C, Ganter M, Fodor P, Tavakoli R, Genoni M, Yollinger A: Continuous central venous oxygenation measurement by CeVOX in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Crit Care*, 2006, 10 [Suppl]:P40.
156. Scharf SM, Caldini P, Ingram RH Jr : Cardiovascular effects of increasing airway pressure in the dog. *J Appl Physiol*, 1977, 232: 35 – 43.
157. Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 1999, 15:85–91.
158. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 2012, 307: 2526 – 33.
159. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med*. 1999, 25:930-935.
160. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA.: Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med*, 2010, 38: 1644 – 1650.
161. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman , Richard C, Teboul JL, Monnet X.: Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory syndrome. *Crit Care Med* 2013, 41: 472 -480.
162. Baulig W, Dullenkopf A, Hasenclever P, Schmid ER, Weiss M: In vitro evaluation of the CeVOX continuous central venous oxygenation monitoring system. *Anaesthesia*, 2008, 63, 412 – 417.
163. Boldt J, Papsdorf M: Fluid management in burn patients: results from a European survey-more questions than answers. *Burns*, 2008, 34: 328 – 338.

9. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani programvezetőmnek, Prof. Dr. Molnár Zsoltnak, amiért bevezetett a kutatás világába és tudományos fejlődésemet segítette, és megmutatta a gyógyítás humánus oldalát is. Dr. Szakmány Tamásnak, PhD-s elődömnek, aki önzetlenül adta át tudását és segített elindulnom. Dr. Leiner Tamásnak, Dr. Mikor Andrásnak és Dr. Tánczos Krisztiánnak, akik bármikor önzetlenül nyújtottak segítséget, és akikkel dilemmáimat megvitathattam. Köszönöm Prof. Dr. Bogár Lajosnak, hogy az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetben végezhettem a tudományos munkámat.

Dr. Kőszegi Tamásnak és Orosz Ibolyának a laboratóriumi mérésekben nyújtott segítségükért. Az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet minden orvosának, akik mint kezdő kollégát támogattak, tanítottak és segítettek.

Nem utolsósorban szeretném köszönetemet kifejezni az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet valamennyi nővérének és asszisztensnőjének, különösképpen Gubányi Juditnak, akik a napi áldozatos munkájuk mellett is segítettek a tanulmányok kivitelezésében.

10. A szerző közleményei

Teljes közlemények:

Idegen nyelvű:

SZAKMANY T, TOTH I, KOVACS Z, LEINER T, MIKOR A, KOSZEGI T, MOLNAR Z.: Effects of volumetric vs. pressure guided fluid therapy on postoperative inflammatory response. A prospective, randomized clinical trial. Intensive Care Medicine. 2005 May; 31 (5): 656-63.

Impakt faktor (2012): 5,39

TOTH I, LEINER T, MIKOR A, SZAKMANY T, MOLNAR Z.: Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Medicine 2007 March; 35 (3): 787-93

Impakt faktor (2012): 6,33

MOLNAR Z, UMGELTER A, TOTH I, LIVINGSTONE D, WEYLAND A, SAKKA SG, MEIER-HELLMANN A.: Continuous monitoring of ScvO₂ by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study. Intensive Care Med 2007 Oct; 33(10): 1767-70

Impakt faktor (2012): 5,39

TOTH I, MIKOR A, LEINER T, MOLNAR Z, BOGAR L, SZAKMANY T: Effects of IgM-enriched immunoglobulin therapy in septic shock induced multiple organ failure: pilot study. Journal of Anesthesia, 2013 Aug; 27(4):618-22

Impakt faktor (2012): 0,831

MIKOR A, LEINER T, TANCZOS K, TOTH I, MOLNAR Z: Central venous oxygen saturation of 70 % can not be used as a target of intraoperative hemodynamic management in major abdominal surgery. Under publ. In Minerva Anesthesiologica

Kumulatív impakt faktor: 17,941

Magyar nyelvű:

DR. SZAKMÁNY TAMÁS, DR. MOLNÁR ZSOLT, DR. MÁRTON SÁNDOR, TÓTH ILDIKÓ: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. Focus medicinae, 2002, IV. évfolyam, 4.szám

DR. SZAKMÁNY TAMÁS, TÓTH ILDIKÓ, DR. MÁRTON SÁNDOR, DR. MOLNÁR ZSOLT: Profilaktikus N-acetylcysteine kezelés hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és gyulladásos markerek szintjére kiterjesztett hasi tumorsebészeti beavatkozások után. Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai tanulmány. Magyar Sebészet. 2002 Dec; 55 (6): 369-374

TÓTH ILDIKÓ, MOLNÁR ZSOLT: Hemodinamikai változások és monitorozásuk tudónyítás során. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2006; 36. (3): 127-133

RÓTH ARANKA, MIKOR ANDRÁS, LEINER TAMÁS, TÓTH ILDIKÓ, MOLNÁR ZSOLT: A megfelelő nővérlétszám életet ment, a nem megfelelő...(Egy 5 éves retrospektív felmérés eredményei), Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2006; 36. (4): 180-186

DR. TÓTH ILDIKÓ, DR. LEINER TAMÁS, DR. MIKOR ANDRÁS, DR. TÁNCZOS KRISZTIÁN, PROF. DR. MOLNÁR ZSOLT: Noradrenalin és dobutamin együttes alkalmazásának hatása a máj indocyanin zöld kiválasztására. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2013, megjelenés alatt

Poszterek:

I. Toth, T. Szakmány, A. Mikor, Z. Molnár: Extravascular lung water does not change during alveolar recruitment in ARDS. Critical Care, Vol. 8, Suppl. 1, 2004
Brussel, Belgium – 24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine - 2004

I. Toth, T. Leiner, A. Mikor, T. Szakmany, Z. Molnar: CVP does not reflect changes in preload when optimal PEEP is determined. Critical Care, Vol. 9, Suppl. 1: P53, 2005
Brussel, Belgium – 25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine - 2005

T. Leiner, I. Toth, A. Mikor, Z. Molnar: Can liver perfusion improve by adding dobutamine to norepinephrine in septic shock? European Journal of Anesthesiology, Vol. 22, Suppl. 34, 2005

Euroanaesthesia 2005, Vienna, Austria - 2005

A. Mikor, I. Toth, T. Leiner, T. Szakmany, Z. Molnar: Haemodynamic monitoring during lung recruitment: ScVO₂ or CO? European Journal of Anesthesiology, Vol. 22, Suppl. 34, 2005

Euroanaesthesia 2005, Vienna, Austria - 2005

Szakmany T, Toth I, Molnar Z, Leiner T, Mikor A, Bogar L: Effects of polyclonal IgM in septic shock accompanied by severe respiratory failure: a randomized trial. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006

European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Toth I, Heigl P, Kauth Z, Szarka D, Kalmar Nagy K, Molnar Z: Conventional versus dynamic liver function tests following liver resection. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006

European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Juhasz V, Márton S, Tóth I, Bogár L, Papp A, Cseke L, Kőszegi T: Examination of postoperative mortality in tumour patients after oesophagectomy. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006

European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Márton S, Juhasz V, Tóth I, Bogár L, Papp A, Cseke L, Kőszegi T: Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. Intensive Care Medicine, Vol. 32, Suppl. 1, 2006

European Society of Intensive Care Medicine 19th Annual Congress Barcelona, Spain, 2006

Előadások:

Magyar Aneszteziológus és Intenzív Terápiás Társaság (MAITT) 31. Kongresszus – Siófok, 2002. május

Címe: N-Acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladásoos reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után (második időközi analízis)

Magyar Aneszteziológus és Intenzív Terápiás Társaság (MAITT) Dél-Dunántúli Szekciójának VI: Tudományos Ülése, 2003. nov. 7-8., Keszthely

Címe: Poliklonális immunglobulin terápia hatása súlyos szepszisben szenvedő betegeknél

Magyar Aneszteziológus és Intenzív Terápiás Társaság (MAITT) 32. Kongresszus – Eger, 2004. május

Címe: Intraoperatív folyadékpótlás monitorizálása: CVP vagy ITBV?

CROPBSA-CEEPUS Summer University on Tumors, Multidisciplinary approach, Zadar, Horvátország, 2004. július 21-28.

Title: Fluid resuscitation in tumor patients during major surgery

A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXIV. Kongresszusa, Szeged, 2006. május 18-21.:

Tóth Ildikó, Szarka Dániel, Heigl Péter, Kauth Zoltán, Kalmár Nagy Károly, Molnár Zsolt:
Az N-acetylcystein (NAC) profilaxis hatásának vizsgálata a máj indocyanin-zöld clearancere.

A PhD téziszhez nem kapcsolódó közlemények:

Tóth I, Bán I, Füzesi Z, Kesztyüs M, Nagy L. : Első évfolyamos orvostanhallgatók attitűdjei az orvosi kommunikáció oktatásával kapcsolatban. Orv Hetil. 2011 Sep 18;152(38):1535-43.

Tóth I, Rinfel J, Oberling J, Prugberger L, Nagy L.: Orvostanhallgatók viszonyulása a dohányzáshoz és a dohányzással kapcsolatos rendelkezésekhez. Orv Hetil. 2011 May 22;152(21):828-33.

Rinfel J, Oberling J, Tóth I, Prugberger L, Nagy L.: Az I. és V. évfolyamos orvostanhallgatók dohányzási szokásai és a leszoktatással kapcsolatos attitűdjei. Orv Hetil. 2011 Mar 20;152(12):469-74.

A PhD téziszhez nem kapcsolódó előadások és poszter:

CSAKOSZ V. Kongresszus, Pécs, 2006. feb. 24-25.:

Dr. Tóth Ildikó, Dr. Rinfel József: Dohányzási felmérés pályakezdő orvosoknál
(Előtanulmány)

CSAKOSZ X. Kongresszus, Hajdúszoboszló, 2011. feb. 25-26.:

Dr. Tóth Ildikó, Dr. Végh Mária, Prof. Dr. Nagy Lajos: A kommunikációs készségek attitűd skála validálása I. éves orvostanhallgatók körében.

Tóth I, Bán I, Füzesi Zs, Kesztyüs M, Kékesi Sz, Hambuch Kőhalmi A, Nagy L: Do we need different approach in teaching medical communication skills for students of different nations? In: International Journal Volume 19, September 1, September 2012
International Congress of Behavioral Medicine, Budapest, 2012