

**TÜDŐKÁROSODÁS VIZSGÁLATA
GYOMORTARTALOM
ASPIRÁCIÓJÁT KÖVETŐEN A
KÖZVETLEN AKTIVÁCIÓS ÉS A
KÖZVETETT NEUROENDOKRIN
BRONCHOKONSTRIKCIÓS
MECHANIZMUSOK SZEPARÁLT
MÉRÉSÉVEL**

Szerző: Fodor Gergely

Témavezető: Dr. habil. Peták Ferenc

egyetemi docens

SZTE ÁOK

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

2013

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
I. Bevezetés	3
I.1. Bronchoaspiráció fogalma, előfordulása	3
I.2. Prediszponáló tényezők	5
I.3. Pathomechanizmus	5
I.4. Klinikai tünetek	8
I.5. Kényszerített oszcilláció	8
II. Célkitűzés	11
III. Módszer.....	12
III.1. Kísérleti elrendezés	12
III.2. Lélegeztetési paraméterek	12
III.3. Légúti mechanikai paraméterek mérése.....	12
III.4. Kísérleti protokoll	13
III.5. Hemodinamikai monitorozás	13
III.6. Adatelemzés, statisztikai analízis.....	14
IV. Eredmények	15
IV.1. Légúti mechanikai paraméterek.....	15
IV.2. Hemodinamikai paraméterek	21
V. Megbeszélés	25
VI. Összefoglalás	28
VII. Rövidítések jegyzéke.....	29
VIII. Ábrajegyzék	30
IX. Köszönetnyilvánítás.....	31
X. Irodalomjegyzék.....	32

I. Bevezetés

I.1. Bronchoaspiráció fogalma, előfordulása

A bronchoaspiráció napjainkban is jelentős aneszteziológiai szövődmény. Aspiráció alatt szilárd illetve folyékony anyagnak a hangrésen túli légutakba való jutását értjük. A bejutó anyag származhat a külvilágból (pl. lenyelt falat, gyerekjáték, stb.), de éppúgy származhat regurgitált gyomortartalomból is, melynek előfordulása főleg aneszteziológiai szövődményként lép fel.

Az aspirátum természetétől, mennyiségétől, gyakoriságától, a szervezet ellenálló-képességétől függően többféle következményes kórkép alakulhat ki. A két legfontosabb, részben egymással átfedő, mégis inkább elkülönülő kórkép az aspirációs pneumonitis és az aspirációs pneumonia. Az aspirációs pneumonitis, vagy Mendelson-szindróma, a légutak kémiai károsodásával jár, melyet a steril gyomortartalom aspirációja okoz. Előfordulása jellemzően gyakoribb eszméletvesztéssel járó állapotokban (így a műtéti altatás során is), amikor a légúti protektív reflexek gyengülnek. A másik jelentősebb kórkép az aspirációs pneumonia, melyet bakteriálisan kolonizált aspirátum tüdőbe jutása okoz. Kialakulása főleg idősebbekben, illetve ismétlődő mikroaspirációt követően figyelhető meg. Ezen kívül más kórképek kialakításában is szerepe van az aspirációnak, így például a légúti elzáródások, tüdőtályogok illetve a krónikus interstitialis fibrosis etiológiai faktorai között is szerepel az aspiráció. [1]

Dolgozatom során a továbbiakban az aspirációs pneumonitisszel, mint lehetséges aneszteziológiai szövődménnyel foglalkozok.

Az aspirációs pneumonitis bár súlyos és félt szövődmény, előfordulása (talán éppen a megfelelő elővigyázatosság miatt) napjaink anesztéziájában meglehetősen ritka. A vonatkozó szakirodalomban gyakoriságának megítélése változó, 10.000 általános anesztézia során 3-5 körüli esetszámot írnak le. Ugyanakkor, mivel a klinikai gyakorlatban és a vonatkozó irodalom egy részében a fenti két kórképet nem mindig különítik el egymástól, így a pontos incidenciát csak becsülni tudjuk. Első tudományos igényű leírása 1946-ból, Mendelontól származik [2], aki szülészeti anesztézia során vizsgálta a kórkép előfordulását. Mendelson 1932 és 1945 között 44106 telt gyomrú, endotracheális intubáció nélkül végzett narkózison átesett páciens vizsgálata során 66

esetben észlelte a gyomortartalom aspirációját (15/10.000), akik többségénél 24-36 órán belül a kritikus állapot stabilizálódását figyelte meg. Az általa vizsgált beteganyagban mindössze 2 esetben észlelt az aspirációval összefüggő halálozást (0,5/10.000).

Újabb, a modern anesztézia mellett végzett kutatások alapján a kórkép gyakorisága lecsökkent a Mendelson által észleltekhöz képest. Egy 1986-ban a stockholmi Karolinska Kórházban Olsson által végzett, 183.358 altatást feldolgozó retrospektív elemzés szerint 4,7/10.000 gyakorisággal fordul elő perioperatív aspiráció, ahol 83%-ban állt fenn legalább egy preoperatív kockázati tényező. Kutatásuk során megállapították azt is, hogy az előforduló esetek jelentős többsége éjszakai ügyeletben végzett műtétek esetében fordult elő. [3]

Dindelli és munkatársai 1991-ben szülészeti beavatozások során (általános anesztéziában végzett császármetszés) vizsgálták a fellépő szövődeményeket, mely során 6,46/10.000 gyakoriságot fedeztek fel, mely az összes aneszteziológiai szövődemény 61,5%-át adta. [4]

Egy 1998-ban publikált, USA-beli felmérés eredményei szerint gyermeksebészeti beavatkozások során aspiráció 10,2/10.000 esetben fordult elő, ahol az aspirátum gyomortartalom (4,2/10.000) vagy vér (2,6/10.000) volt, a maradék esetekben az aspirátum természete felderítetlen maradt (2,76/10.000). Eredményeik szerint tehát gyermekekben közel kétszeres volt az aspiráció előfordulási gyakorisága, mint a korábban publikált, felnőttekre vonatkozó irodalmi adatok szerint. [5]

Sakai és munkatársai által 2006-ban publikált tanulmány eredményei szerint nemszülészeti beavatkozások során USA-beli egyetemi klinikán 2001 és 2004 közötti intervallum retrospektív vizsgálata során 1,4/10.000 gyakorisággal észleltek perioperatív pulmonális aspirációt, melynek mortalitása 1/99.441-nek bizonyult. [6]

2006-ban Lienhart és kollégái által publikált felmérés szerint Franciaországban az anesztéziával összefüggő halálokok között a vezető helyet nem a bronchoaspiráció, hanem az intraoperatív hypotensio és a posztoperatív ischaemiás szövődemények foglalták el. [7]

A fenti kutatások eredményeit úgy foglalhatjuk össze, hogy a bronchoaspiráció rizikófaktor nélküli egészséges felnőtt populációban meglehetősen ritka, míg a gyakoriság emelkedését figyelhetjük meg mind gyermekekben, mind a szülészeti beavatkozások során. [8]

I.2. Prediszponáló tényezők

A fenti, incidenciát érintő kutatások eredményei is már érintették részben a rizikófaktorokat. [3, 5] Ezek között fontos helyet foglalnak el az éjszaka vagy ügyeleti időben végzett beavatkozások, illetve az inadekvát anesztézia. Gyakran összefügg az aspiráció előfordulása nehéz intubációval, és az erre alkalmazott megoldási kísérletekkel is, amelyek az anesztézia mélységének csökkenéséhez vezethetnek, ami az ismételt manipulációkkal együtt hozzájárulhat a regurgitációhoz.

Idős-, illetve kisgyermekkor szintén prediszponáló tényező aspirációra: 80 év feletieknek közel tízszeres a kockázatuk aspiráció felléptére, mint a húszéves populációnak. [9]

Legfontosabb tényező mégis a telt gyomor, illetve a gyomor lassabb ürülésével járó kórállapotok (például terhesség, trauma, koponyaűri nyomásfokozódás, gastrointestinális obstrukció). [8, 10] Amennyiben ilyenkor az aneszteziológus nem jár el kellő körültekintéssel, úgy az aspiráció előfordulási gyakorisága megnő. Sakai és munkacsoportja szerint az észlelt pulmonalis aspirációk kb. 70%-ában a szövődmény fellépése helytelen aneszteziológiai technikára volt visszavezethető. [6]

I.3. Pathomechanizmus

Bronchoaspiráció kísérletes modellezésére több elterjedt protokoll létezik. Leggyakrabban talán a gyomor pH értékének megfelelő sósav légutakba juttatása alkalmazott. Ez a gyomortartalom savkomponensének hatását vizsgálja, míg az aspiráció szövődményeinek kialakításában részt vehetnek egyéb, a savtól eltérő komponensek is. Ezek modellezésére gyomortartalmat is lehet juttatni a kísérleti alanyok légzőrendszerébe, melyben eltérést mutat az irodalmi adatok szerint, hogy egyesek ezt magasabb pH mellett, míg mások sav hozzáadásával, fiziológiás pH-megközelítő értéken adagolják. Utóbbi az aspiráció feltételezett többtalálatos patomechanizmusán alapul, ahol egyrészt maga a nem savas, darabos gyomortartalom és a sav, másrészt pedig az aspiráció és más addicionális stresszorok (hyperoxia, bakteriális tényezők vagy maga az anesztézia) külön-külön is képes elváltozások kialakítására, együtt pedig egymás hatását potenciózzák. [11-14] Az irodalmi adatok többsége megegyezik abban, hogy mind az aspirátum pH-ja, mind pedig a térfogata kritikus szerepet játszik a károsodás mértékének meghatározásában. A 2,5 alatti pH értéket tartják kritikus értéknek, mely szükséges az aspirációs pneumonitis

kialakulásához. Ugyanakkor a kísérletes adatok azt is megmutatják, hogy darabos gyomortartalom aspirációja esetén ennél, a kritikusnak tartott pH-értéknél kevésbé savas anyag is súlyos károsodás kialakulásához vezethet. [1]

Már Mendelson is foglalkozott az általa megfigyelt jelenség patomechanizmusának kutatásával, ő főleg a pH patogén hatását tartotta fontosnak. Kísérletében nyulak tüdejébe juttatott savas gyomortartalom hatását vizsgálva nem látott különbséget az azonos pH-jú, 0,1 N sósav hatásához képest, míg a közömbösített gyomortartalom hatására kialakuló elváltozás minimális volt. [2]

Sósav aspirációját követően patkánymodellben a károsodás bifázisos kialakulását figyelték meg, ahol a károsodás csúcsait 1, illetve 4 órával az aspirációt követően találták. A kialakult sérülésnek mértéke függött az instillált sav pH-jától (alacsonyabb pH növelte a károsodás mértékét), valamint a térfogattól is (nagyobb térfogat növeli a károsodást), mely azonban eredményeik szerint limitációt mutatott 1,2 ml/kg térfogat felett. A sav aspirációját követően a pulmonális kapillárisok integritásának sérülése volt megfigyelhető, melyet folyadék és fehérje légutakba és alveolusokba történő extravasációjával jellemeztek. [15]

A savas gyomortartalom aspirációja a légutak és a tüdőparenchyma kémiai égését eredményezi, melyet intenzív gyulladási válasz kísér. Elektronmikroszkópos vizsgálatok alapján pH=1,5 kémhatású sósav 1 órán belül a trachea súlyos károsodását mutatta, intenzív sejttörmelék-képződéssel, mely kb. 6 óra múlva érte el teljes mértékét. Ezt a trachea nyálkahártyájának desquamatioja, és az epithelium szinte teljes megsemmisülése jellemezte. 72 óra elteltével azonban regeneráció jelei mutatkoztak, 7 nap múlva pedig szinte teljes helyreállítódás volt látható. Ugyanakkor pH=1,5 kémhatású gyomortartalom aspirációját követően a károsodás mértéke és dinamikája bár lényegében megegyezett a sósav által kialakítottal, de 72 óránál nem voltak megfigyelhetőek a regeneráció jelei, valamint 1 hét elteltével is a regeneráció elhúzódását látták. [16]

A gyulladási választ többféle komponenssel lehet jellemezni. A sejtes komponenst a neutrophilek képviselik, melyek szerepe elsődleges a károsodás kialakításában. Ezen felül számos más mediátort mutattak ki kísérletes körülmények között mind lokálisan (bronchoalveolaris lavage során), mind pedig szisztémásan (vérből). Bronchoalveolaris lavage folyadékból kimutatták sósav, illetve darabos gyomortartalom aspirációját követően a gyulladási citokin tumor nekrosis faktor- α

(TNF- α) emelkedett koncentrációját, melyet darabos tartalom esetén a TNF- α mRNS indukált expressziója is kísért patkánymodellben. A TNF- α patogenetikai szerepét erősítette meg az is, hogy mindkét csoportban az aspirációt követően megfigyelték az oxigenáció romlását, valamint a proteinpermeabilitás emelkedését. Ezt sósav aspirációja esetén TNF- α -gátló kezelés csökkentette, ugyanakkor a darabos gyomortartalom esetén nem volt kimutatható a TNF- α -gátló eredményessége a közel azonos mértékű post-aspirációs TNF- α szint ellenére sem. [13]

Bronchoalveolaris folyadékból különböző citokinek szintjének clusteranalízise során Knight és munkatársai arra jutottak, hogy az eltérő aspirációs modellek talán különböző citokinprofilok megjelenésével járnak. Analízisük során prognosztikai faktorokat is találtak: az interleukin-10 (IL-10) és a monocyta chemotaktikus fehérje-1 (MCP-1, monocyta és neutrophil attraktáns) szintje korrelációt mutatott a klinikai súlyossággal, együttes emelkedésük súlyosabb állapotot jelzett előre. [11]

Nyúlmodellben, illetve más rágcsálókban interleukin-8 (IL-8), illetve az ezzel homológ macrophag gyulladásos fehérje-2 (MIP-2) szintjének emelkedését figyelték meg sósav aspirációját követően. IL-8 gátló kezelés sikeresen megóvta a tüdőt a károsodástól 24 órás periódust tekintve, a permeabilitás csökkentése, az alveolaris folyadék-clearance fokozása és a légúti neutrophilek számának csökkentése révén. [17-19]

Martling és munkacsoportja patkánykísérletek során megállapította, hogy az aspirációt követő akut fázisban létrejövő légúti és alveolaris ödéma és protein extravasatio capsaicin-szenzitív afferensek közvetítésével, feltehetően tachykininek hatására történik. [20]

Sav aspirációját követően leírták még olyan más mediátorok szintjének emelkedését, mint az eikozanoidok [21] vagy a komplementrendszer fehérjei [22].

Partikulált gyomortartalom aspirációja során az irodalmi adatok a többlépéses károsodás kialakulását emelik ki, mely magyarázza azt, hogy kísérletes körülmények között savas pH-jú, partikulált gyomortartalom aspirációja során súlyosabb károsodások alakulnak ki, mint csak sósav vagy csak darabos gyomortartalom esetén.

Savas, partikulált gyomortartalom aspirációja során a neutrophilek és gyulladásos citokinek száma jelentősen több sósav vagy nem savas, partikulált gyomortartalomhoz képest. [11, 13, 17, 23, 24] Ugyanakkor Knight fentebb említett

clusteranalízise azt sugallja, hogy bár a mediáló citokinek hasonlóak mint sósav esetén, ezek szintje eltér, ami különböző citokinprofilok lehetőségét veti fel.

I.4. Klinikai tünetek

A klinikai tünetek meglehetősen sokfélék lehetnek bronchoaspirációt követően. Warner és munkatársai kb. 172.000 beteg adatainak retrospektív értékelése során 67 esetben észleltek bronchoaspirációt. Ebből 42 esetben (67%) az aspiráció tünetmentesen zajlott, míg 13 esetben volt szükség gépi lélegeztetésre, közülük hárman elhaláloztak. [25] A tünetek skálája tehát széles sávban mozog a tünetmentestől a potenciálisan halálosig. A tüneteket prezentáló betegekben köhögést, sípolást, nehézlégzést, cyanosist, tüdőödémát, hypoxaemiát vagy hypotensiót láthatunk. A tünetek hamar romolhatnak egészen a légzési elégtelenség vagy ARDS kialakulásáig. [1, 26]

Diagnosztikai lehetőségként használható a hagyományos mellkasröntgen, melyen konzolidálódó területek láthatóak a dependens szegmentumokban már néhány órát követően, ezen területek mennyisége maximumát kb 48-72 óra alatt éri el. Ezen felül használható a légutak fiberoscopos vizsgálata vagy bronchoalveolaris lavage, mint kiegészítő vizsgálatok. [27]

I.5. Kényszerített oszcilláció

A légúti mechanikai paraméterek meghatározásához a kényszerített oszcilláció módszerét (Forced Oscillation Technique, FOT) használtuk kísérletünk során. Az 1950-es években megalkotott módszer segítségével a vizsgált alany kooperációja nélkül képesek vagyunk a légúti mechanikai paraméterek vizsgálatára. [28] Jelenleg az egyik legkorszerűbb légzésfunkciós tesztként tartják számon, és tüdőbetegségek állatmodelles vizsgálatában a kényszerített oszcilláció vált a szakirodalomban elfogadott módszerré, ugyanakkor a klinikai gyakorlatban még nem terjedt el használata. [29]

A légzés a levegő mozgásán alapul, mely a légzőrendszer és a mellkasfal által kifejtett nyomások hatására következik be. A légzőrendszer ellenállása modellezésében hasonló a váltóáramú kapcsolásokban az elektromos impedanciához. A légzőrendszer mechanikai ellenállásának van egy rezisztív, egy elasztikus és egy inertív (az áramló légoszlop tehetetlenségéből fakadó) komponense, melyek meghatározott módon történő összegzése által megkapjuk a légzőrendszer impedanciáját (Z). Az impedanciát a mérés során nyert nyomás- és áramlásadatokból határozhatjuk meg. Az impedanciát a

komplex számok halmazán tudjuk leírni, rezisztív (R) és reaktív (X) komponensekkel, amelyek segítségével szétválaszthatjuk az impedancia energiavesztéssel és energiátárolással kapcsolatos komponenseit. ($Z=R+i*X$, ahol Z, R és X az oszcillációs frekvencia függvényében helyettesítendő be, és i az imaginárius szám, így a rezisztencia adja a valós, míg reaktancia a képzetes részt.) Vagyis a rezisztenciával írhatjuk le az energiavesztéssel kapcsolatos komponenseket, míg a reaktanciával az energiátárolást jellemezhetjük, melyet az elasztikus és az inertív komponensek kölcsönhatása alakít ki. [30]

A mérések az első alkalmazás során a 4-32 Hz tartományban történtek, melyről később kiderült, hogy élettanilag kevesebb relevanciával bír [31], így a további kutatások során az alacsonyabb frekvenciák (akár $\sim 0,1$ Hz alsó frekvencia) felé kezdtek nyitni. A valós rész alacsony frekvenciák mellett kezdetben monoton csökkenő tendenciát mutat, majd lényegében konstans értéket vesz fel, míg a képzetes rész végig monoton növekvő tendenciát mutat. Ezt a jelenséget az alacsony frekvencián észlelhető heterogenitások, a légutak tágulékonyasága, a parenchyma viszkoelaszticitása és a kilégzési áramlási limitáció összegződése adja. [32-35]

A módszer során a légzőrendszerbe kívülről, egy hangszóró segítségével alacsony frekvenciájú, pseudorandom oszcilláló nyomáshullámot juttatunk (innen származik a név), mely során a légzőrendszerbe iktatott pneumotachográf segítségével mérjük az áramlást (V'), valamint egy nyomásmérő alkalmazásával a légúti nyomást (P). Ennek a kettőnek a hányadosából határozható meg a tüdő, illetve a légzőrendszer bemeneti impedanciája ($Z=P/V'$). [36] A légzési frekvencia körüli frekvenciákkal végzett mérések során szükséges az éber páciens részéről a kilégzésvégi apnoe tartása, az intubált alanyt pedig néhány másodpercre le kell csatlakoztatni a respirátor légzőköréről. [37, 38]

A nyert impedanciaspektrumokból számítógépes modellillesztés során meghatározhatjuk a mechanikai paramétereket. A modell szerint az impedanciát egy légúti kompartment (melyet a légúti ellenállás (R_{aw}) és a légúti inertancia (I_{aw}) alkot) és egy szöveti kompartment alkotja (mely a szöveti csillapításból (G) és szöveti rugalmasságból (H) áll). [39-41]

R_{aw} értéke nyitott mellkasú állatoknál a légutak ellenállásának értékét adja meg, míg I_{aw} a centrális légutakban lévő levegő tehetetlenségét jellemző érték. R_{aw} és I_{aw} együtt mutatja meg a légutak impedanciáját. A szövetek impedanciáját G és H adja

meg, ahol G értéke a szövetekben fellépő energiaveszteség mértékét jellemzi, míg H a szövetek energiátároló képességére jellemző, ugyanakkor sem G, sem pedig H jellemzésére nem találtak még meg a kutatások egyértelműen az ezekért felelős strukturális egységeket.

Raw értéke a légutak átmérőjének változásával fordított arányban változik (minél kisebb az átmérő, annál nagyobb az ellenállás mértéke), tehát Raw növekedése a légutak (főleg a centrális légutak) átmérőjének csökkenését jelzi, míg csökkenése bronchodilációt jelez. G értékének emelkedése a tüdőszövet belső súrlódásából adódó energiaveszteséget jellemzi, valamint a perifériás ventilációs-perfúziós heterogenitások növekedését mutatja, míg értékének csökkenése szöveti mechanika változását és a ventilációs heterogenitások kiegyenlítését jelzi. H értéke a tüdő szövetének merevségét jellemzi: emelkedett értéke csökkenő compliance-t, míg csökkenő értéke emelkedett compliance-t tükröz, azaz H magasabb értéke esetén a tüdő egységnyi nyomásváltozásra kisebb térfogatváltozással válaszol, míg H kisebb értéke esetén ugyanerre a nyomásváltozásra nagyobb a térfogatváltozás. [29]

II. Célkitűzés

Kísérletes vizsgálatunk céljaként egyrészt a bronchoaspirációt követő tüdőkárosodást okozó különböző direkt, illetve indirekt mechanizmusok szerepének vizsgálatát a légúti mechanikai jellemzők változásán keresztül; másrészt pedig az aspirációt követő gépi lélegeztetés mellett fenntartott magasabb kilégzésvégi nyomás fenntartásának esetleges protektív hatásának feltárását tűztük ki.

III. Módszer

III.1. Kísérleti elrendezés

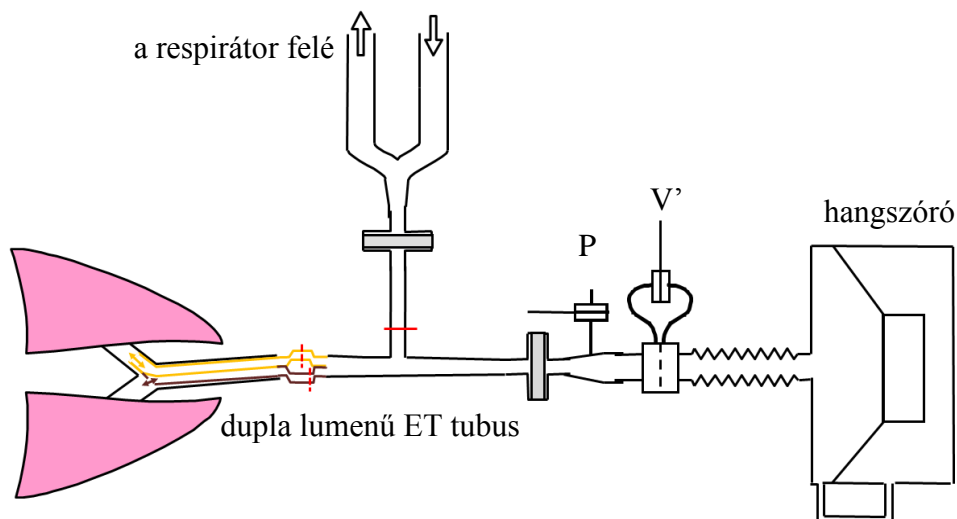
Vizsgálatainkat a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Állatkísérletes Etikai Bizottsága jóváhagyása mellett, hím törpesertéseken végeztük, melyek átlagos tömege $28,2 \pm 0,9$ kg volt (21-33 kg), a csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség. A kísérletek elvégzésére az SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézetének műtőiben került sor. A kísérleti protokollba 13 egyedet vontunk be. Ketamin (20 mg/kg) és xilazin (2 mg/kg) indukciót követően az anesztéziát folyamatos infúzióban adott 2%-os propofol emulzióval tartottuk fenn. A kísérleti protokollhoz szükséges izomrelaxációt iv. pipecuronium-bromid adagolásával értük el. Az állatok dupla lumenű endotracheális tubussal történő intubációját követően thoracotomián estek át, gépi lélegeztetés mellett (Servo 900C, Siemens-Elema AB, Solna, Svédország). Folyamatos hemodinamikai monitorozás céljából az állatokat PiCCO monitorozásnak vetettük alá (PiCCO Plus, Pulsion Medical Systems AG, München, Németország), valamint oldalirányú kapnográfia (Datex Cardiocap II, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnország) rögzítettük a kilégzett szén-dioxid szintjét.

III.2. Lélegeztetési paraméterek

Az állatokat véletlenszerűen két csoportba soroltuk be: az egyik csoportban a lélegeztetés során 4 H₂Ocm-es (n=7), míg a másik csoportban 10 H₂Ocm-es (n=6) pozitív kilégzésvégi nyomást (positive end-expiratory pressure, PEEP) tartottunk fenn, az egyéb lélegeztetési paraméterek megegyeztek a két csoportban (PEEP4 és PEEP10 csoport). A lélegeztetés során 7 ml/kg tidal volumen mellett a belélegzett oxigénkoncentrációt kezdetben 50%-on tartottuk, a frekvenciát pedig a normokapnia eléréséig (ETCO₂ 35-40 Hgmm) állítottuk (25-35/min).

III.3. Légúti mechanikai paraméterek mérése

A légúti mechanikai jellemzőket a kényszerített oszcilláció módszerével mértük mindkét tüdő esetén külön-külön, 8 másodperces kilégzésvégi szünetben a respirátorhoz, illetve az aktuálisan nem mért tüdőbe vezető tubus lefogása mellett.



1. ábra A kísérleti elrendezés.

Lélegeztetés során a hangszóró felé vezet, míg kényszerített oszcillációs mérés során a respirátor és az egyik tüdő felé vezető ág kerül elzárásra. A nyomás-, illetve áramlási adatok rögzítése az ábrán látható helyeken történik.

III.4. Kísérleti protokoll

A kísérleti protokoll a következő volt: az állatok előkészítése, intubációja, thoracotomizálása és randomizálása után a kilégzésvégi nyomás szintjét beállítottuk a csoportnak megfelelő, 4 illetve 10 H₂Ocm-es értékre, majd néhány perces stabilizációt követően kényszerített oszcilláció módszerével lemértük a légúti mechanikai paraméterek alapszinti értékeit mind a bal, mind a jobb tüdő esetén. Az aspiráció modellezésére az endotracheális tubus jobb tüdőbe vezet, endobronchiális lumenébe 0,5 ml/kg, a preparáció során az állattól nyert gyomortartalmat juttattunk, melyet leszűrtünk, és szükség esetén 0,1 N koncentrációjú sósavat adtunk hozzá a 2-es pH érték eléréséig. A gyomortartalom (későbbiekben: sav) adagolását követően az állat a kísérlet hátralevő részében 100% oxigént lélegzett be. Az adagolást követően újabb kényszerített oszcillációs méréseket végeztünk mind a savval kezelt, mind az érintetlen tüdőben az 5., 15., 30., 45., 60., 95., 105. és 120. percben.

III.5. Hemodinamikai monitorozás

A hemodinamikai paramétereket termodilúciós mérés során nyert görbe pulzuskontúr-analízisével határoztuk meg az aspiráció előtt, illetve az azt követő 20. és 110. percben. Az állatok monitorozására artériás és vénás vérgázmintákat vettünk a termodilúciós méréseket megelőzően (Cobas b 221, Roche Ltd., Basel, Svájc).

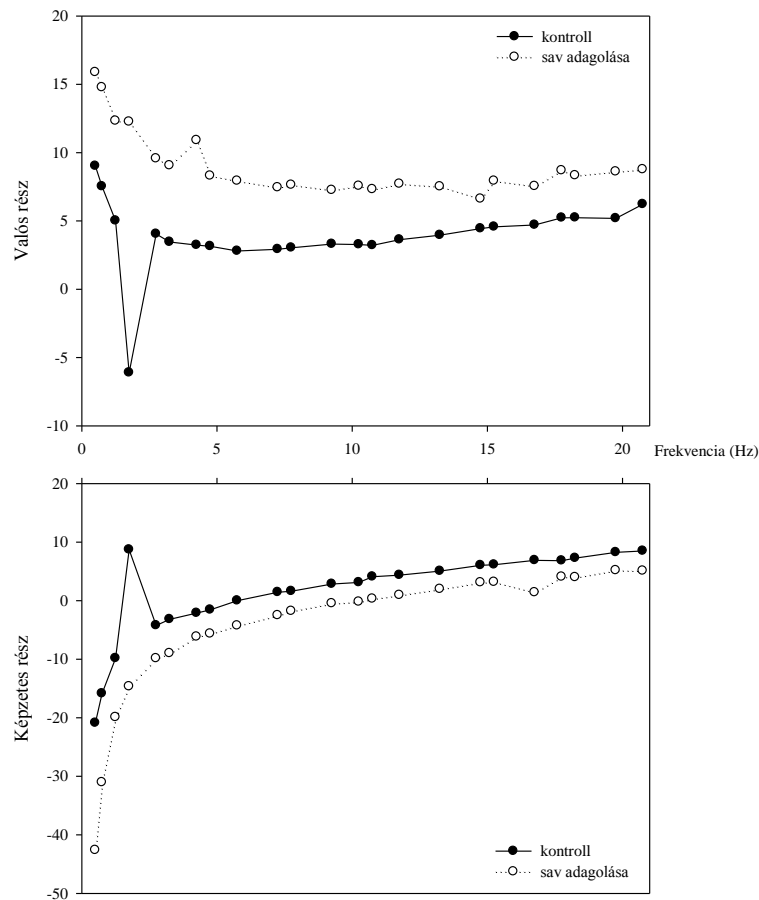
III.6. Adatelemzés, statisztikai analízis

A kísérletek befejeztével adatainkat számítógépes feldolgozásnak vetettük alá: a nyert impedanciaspektrumokból meghatároztuk modellillesztés segítségével a légúti ellenállás (Raw), légúti csillapítás (G) és légúti rugalmasság (H) értékét (WinLung 2.4). Statisztikai értékelésre Sigmaplot programot használtunk (version 11, Systat Software, Inc. Chicago, IL, USA), a mechanikai paraméterek valamint a hemodinamikai paraméterek időbeli illetve PEEP-függő változásainak összehasonlítására kétszemponos varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk $p=0,05$ szignifikanciaszinttel, szignifikánsnak mutató próba esetén Holm-Sidak-féle korrekcióval. A mechanikai paraméterek statisztikai elemzése során egyrészt ezek időbeli változását vizsgáltuk a megfelelő kontroll értékekhez képest, másrészt pedig a két csoport azonos időpontban mért értékei közötti különbséget kerestük. Az adatok közlésénél a hiba értékét mindenhol SE értéként tüntettem fel.

IV. Eredmények

IV.1. Légúti mechanikai paraméterek

Az alábbi ábrán egy reprezentatív sertés légúti impedanciaspektrumának alakulását prezentálom kontroll körülmények, illetve sav intratrachealis adagolását követően.



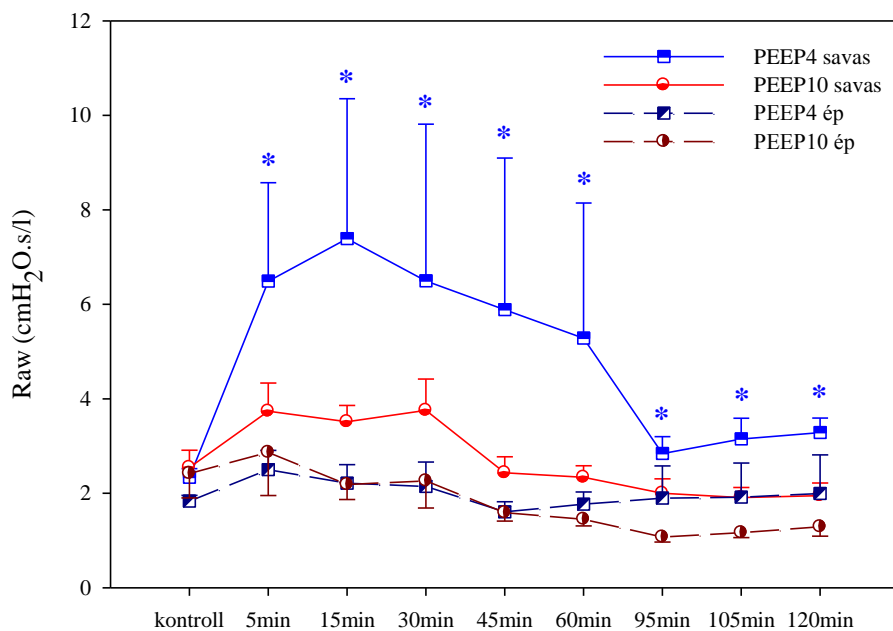
2. ábra Egy reprezentatív sertés impedanciaspektruma kontroll állapotban és sav adagolását követően.

A tüdő bemenő impedanciájának értékeit az oszcillációs frekvencia függvényében ábrázolva felül a valós, míg az alsó grafikonon a képzetes részt illusztrálom.

Az impedanciaspektrumnak két elkülöníthető része van: a valós és a képzetes rész. Az oszcillációs mérések során nyert impedanciaértékeket a frekvencia függvényében ábrázoljuk. Látható, hogy a valós rész a frekvencia emelkedésével csökkenő, míg a képzetes rész emelkedő tendenciát mutat. A trendvonalból kiugró

pontok nem a légzőrendszer, hanem a szív működés által létrehozott artefactumok, melyek a szívfrekvencia értékénél és annak felharmonikusainál észlelhetők. Ezeket a pontokat a későbbi értékelés során ki kell hagyni. A sav adagolásának hatására az impedanciaspektrum eltolódása figyelhető meg: a valós rész pozitív irányba, míg a képzetes rész negatív irányba. Az impedanciaspektrum kvalitatív vizsgálata közelítő eredményt ad a várható változásokról, míg a konkrét, kvantitatív analízist a számítógépes modellillesztést követően lehet elvégezni. A valós rész magasabb frekvenciatartománybeli emelkedése a légúti ellenállás fokozódását, alacsony frekvenciáknál megfigyelhető emelkedése pedig a szöveti csillapítás várható növekedését jelzi. A képzetes rész negatívabbá válása a tüdő rigiditásának fokozódását, azaz a tüdőszöveti rugalmasság értékének emelkedését jelzi.

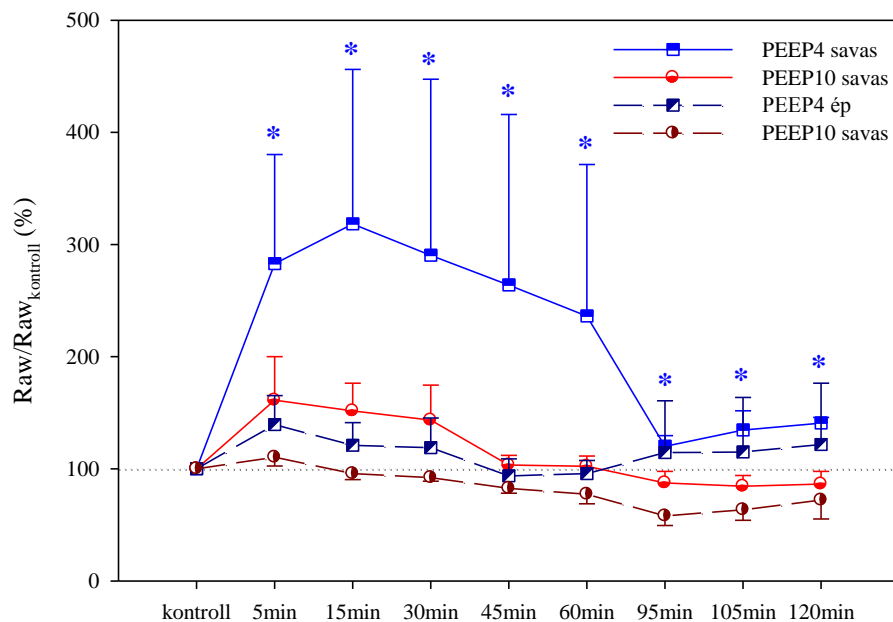
A légúti és szöveti paraméterek (Raw, G, H) változásának megítélésére vizsgáltuk az abszolút értékek változását, illetve hogy az adott időpillanatokban a kontroll érték hány százaléka volt az adott paraméter értéke. Ezeket külön vizsgáltuk mind a savval kezelt, mind pedig az intakt oldalon, és külön-külön értékeltük.



3. ábra A légúti ellenállás (Raw) abszolút értékének változása.

*: $p < 0,05$ kontroll állapothoz képest. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.

A sav adagolása után mindkét csoportban megemelkedik a légúti ellenállás értéke a kontrollhoz képest a kezelt oldalon, mely emelkedés a csúcsát az adagolást követő 5. illetve 15. percben éri el (PEEP10: $3,74 \pm 0,6$ cmH₂O.s/l, PEEP4: $7,38 \pm 2,96$ cmH₂O.s/l). Ez a változás a PEEP4 csoportban szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$), de ezzel szemben a PEEP10 csoportban a mért adatok nagyfokú variabilitása miatt a különbség bár statisztikailag nem szignifikáns, feltételezhetően mégis fennáll ($p = 0,3$). A 15. percben a két csoport között megfigyelhető egy statisztikailag éppen nem szignifikáns, ám jelen lévő különbségre utaló tendencia ($p = 0,1$). A grafikonról is megfigyelhető, hogy a PEEP4 csoportban a légúti ellenállás értéke a 120. percben is emelkedett maradt még ($p = 0,011$), míg a PEEP10 csoportban ez nem figyelhető meg.

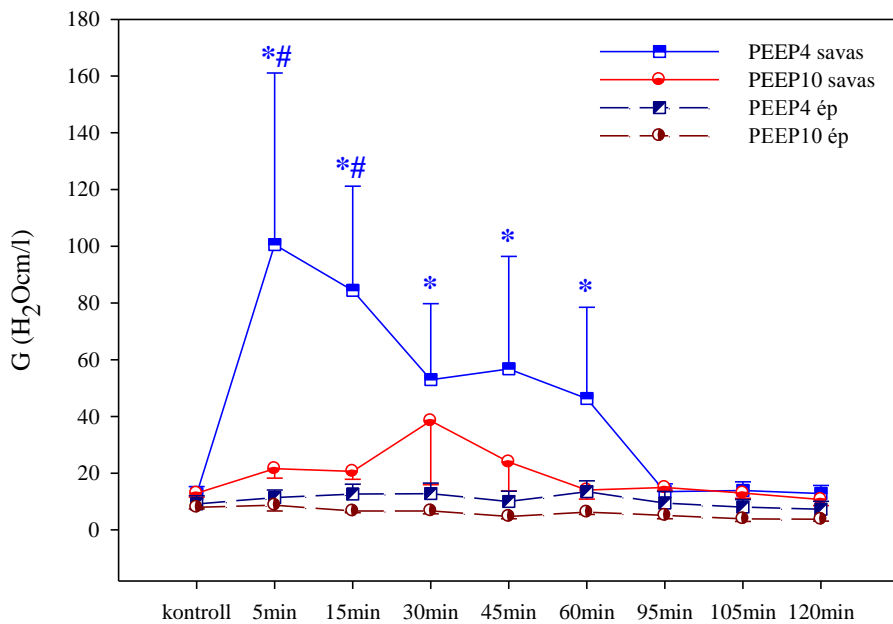


4. ábra A légúti ellenállás (R_{aw}) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.

*: $p < 0,05$ kontroll állapothoz képest. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.

Mivel az alanyok nagyfokú variabilitást mutattak már a kontroll értékek kapcsán is, megvizsgáltuk, hogy az egyes időpontokban hogyan alakult a légúti ellenállás értéke a kontroll értékhez képest, és statisztikai próbának vetettük alá. Ezek vizsgálata alapján az értékek szintén emelkednek mindkét csoportban, maximális emelkedésük pedig szintén 5 illetve 15 percnél figyelhető meg (PEEP10: $+61 \pm 39\%$, PEEP4: $+213 \pm 130\%$).

A változásokról szintén ugyanaz mondható el, mint az abszolút értékek esetében: a PEEP4 csoportban ez szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,001$), addig a PEEP10 csoportban a variabilitás miatt a különbség bár statisztikailag nem szignifikáns, feltételezhetően mégis fennáll ($p = 0,27$). Itt is megfigyelhető, hogy míg Raw értéke a magasabb PEEP-pel lélegeztetett csoportban a 120. percre alapszinti értéket ér el, addig az alacsonyabb PEEP-pel lélegeztetett csoportban ez a normalizálódás nem figyelhető meg ($+40 \pm 15\%$, $p = 0,01$).



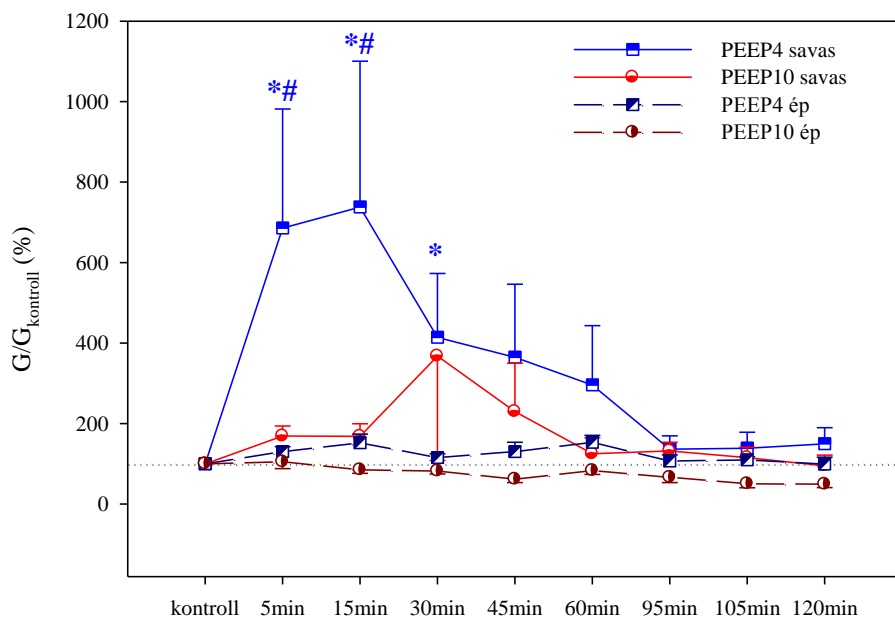
5. ábra A szöveti csillapítási tényező (G) abszolút értékének változása.

*: $p < 0,05$ kontroll állapothoz képest, #: $p < 0,05$ másik csoport azonos oldalhoz képest azonos pillanatban. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.

A szöveti csillapításban is hasonló trendeket láthatunk, mint a légúti ellenállás esetén. Sav adagolása után G értéke szintén emelkedik mindkét csoportban a kezelt oldalon, itt maximumát a 30. illetve a 15. percben éri el (PEEP10: $38,4 \pm 22$ H₂Ocm/l, PEEP4: $84,6 \pm 36,8$ H₂Ocm/l). Ez a légúti ellenálláshoz hasonlóan PEEP10 esetén statisztikailag nem szignifikáns, de feltételezhetően mégis jelen lévő változást mutat ($p = 0,2$), míg PEEP4 esetén statisztikailag is szignifikánsnak bizonyul ($p < 0,001$). Az 5. és 15. percben a két csoport között statisztikailag is megfigyelhető különbség van ($p = 0,02$, illetve $p = 0,055$). Itt is megfigyelhető a jelenség, hogy a 120. percre PEEP10

esetén normalizálódik az érték, míg PEEP4 esetén emelkedett marad, mely bár statisztikailag éppen nem szignifikáns, mégis feltehetően jelen levő különbségre utaló tendenciát mutat ($p=0,096$).

Raw-hoz hasonlóan G esetében is megvizsgáltuk a százalékos változásokat is, melyek az abszolút értékekhez hasonló trendeket követtek. A maximumokat a 30. illetve a 15. percben láthatjuk (PEEP10: $+267\pm 259\%$, PEEP4: $+638\pm 362\%$). Ezeket megfigyelve azonban már statisztikailag nem látható, hogy a PEEP4 csoportban a 120. percre emelkedett maradna G értéke ($+49\pm 40\%$, $p=0,3$), míg a PEEP10 csoport Raw-hoz hasonlóan normalizálódik.



6. ábra A szöveti csillapítás tényezőjének (G) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.

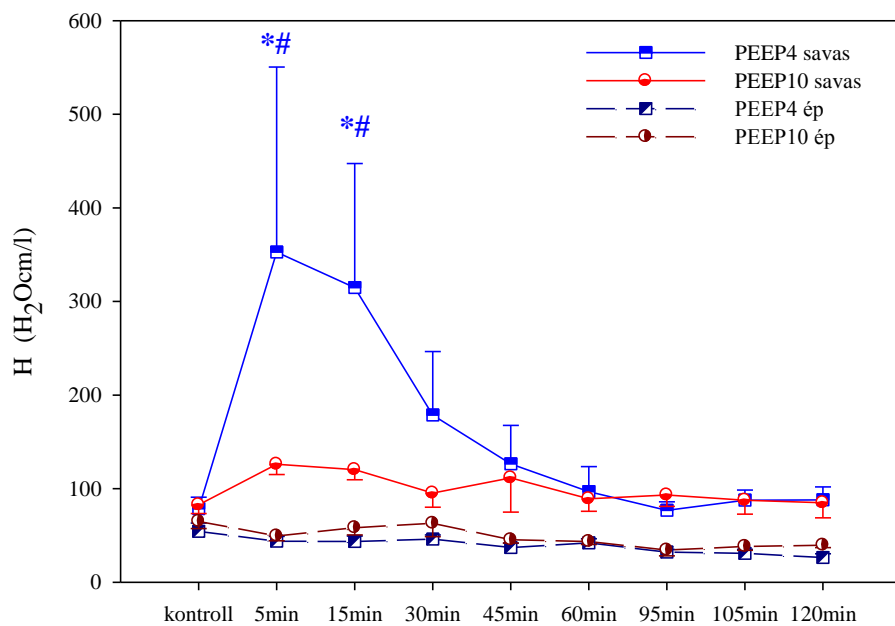
*: $p < 0,05$ kontroll állapothoz képest, #: $p < 0,05$ másik csoport azonos oldalhoz képest azonos pillanatban. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.

A szöveti rugalmasság szintén emelkedik sav adagolását követően, maximumát 15 illetve 5 perc után éri el (PEEP10: $126,1\pm 11$ H₂Ocm/l, PEEP4: $352,6\pm 197,8$ H₂Ocm/l). A maximum érték szignifikánsnak bizonyul a PEEP4 csoportban ($p < 0,001$), míg a PEEP10 csoportban egy statisztikailag nem szignifikáns, de erős különbségre utaló tendencia látszik ($p=0,13$). A két csoport között az 5. és 15. percben is

statisztikailag szignifikáns különbség figyelhető meg ($p=0,016$ illetve $p=0,036$). H esetén már nem figyelhető meg a két csoport között különbség a 120. percre, ekkor mindkettő a kiindulási értékre tér vissza.

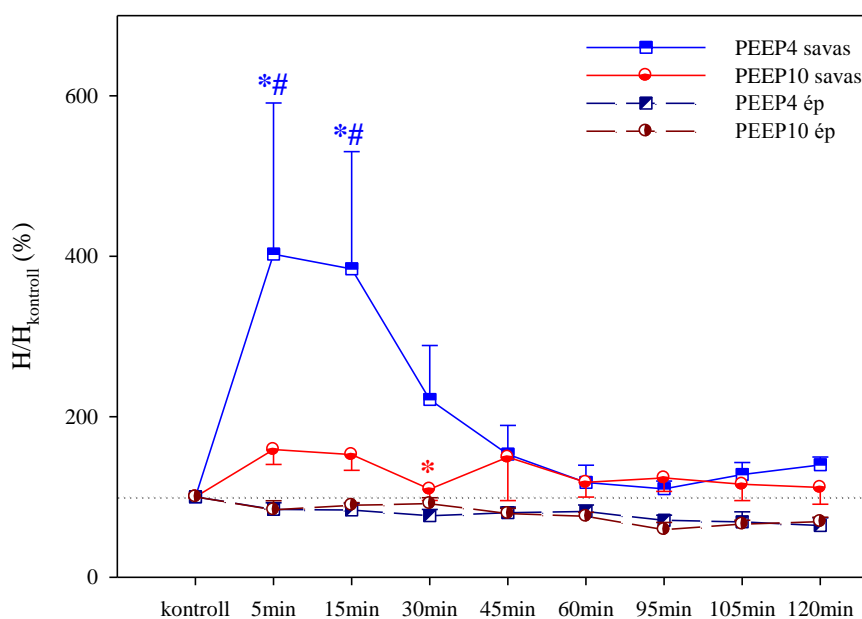
H százalékos változásait tekintve hasonló trendet láthatunk az abszolút értékekhez. Maximumát mindkét csoport 5 perc után éri el (PEEP10: $+59\pm 18\%$, PEEP4: $+302\pm 188\%$). Ugyanakkor a PEEP10 csoportban 30. percnél figyelhetünk meg szignifikáns változást ($+49\pm 50\%$, $p=0,054$), míg PEEP4 csoportban a maximumok szignifikánsnak bizonyulnak ($p<0,001$). Az abszolút értékekhez hasonlóan itt sem figyelhető meg, hogy a 120. percben eltérés van a két csoport között, mindkettő a kiindulási értékre tér vissza.

Az intakt oldalon nem találtunk eltérést a mechanikai paramétereket illetően sem a PEEP4, sem pedig a PEEP10 csoportban, illetve a két csoport között sem találtunk eltérést sem az abszolút értékek sem pedig a százalékos változások vonatkozásában.



7. ábra A szöveti rugalmassági tényező (H) abszolút értékének változása.

*: $p<0,05$ kontroll állapothoz képest, #: $p<0,05$ másik csoport azonos oldalhoz képest azonos pillanatban. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.



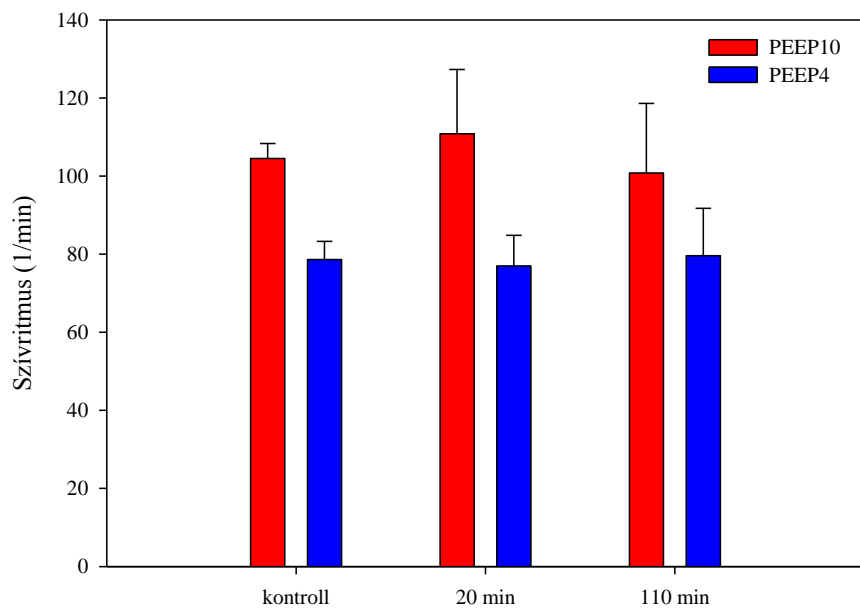
8. ábra A szöveti rugalmasság tényezőjének (H) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.

*: $p < 0,05$ kontroll állapothoz képest, #: $p < 0,05$ másik csoport azonos oldalhoz képest azonos pillanatban. A szignifikancia jelölésének színe az adott csoport és oldal görbéjének színével egyezik.

IV.2. Hemodinamikai paraméterek

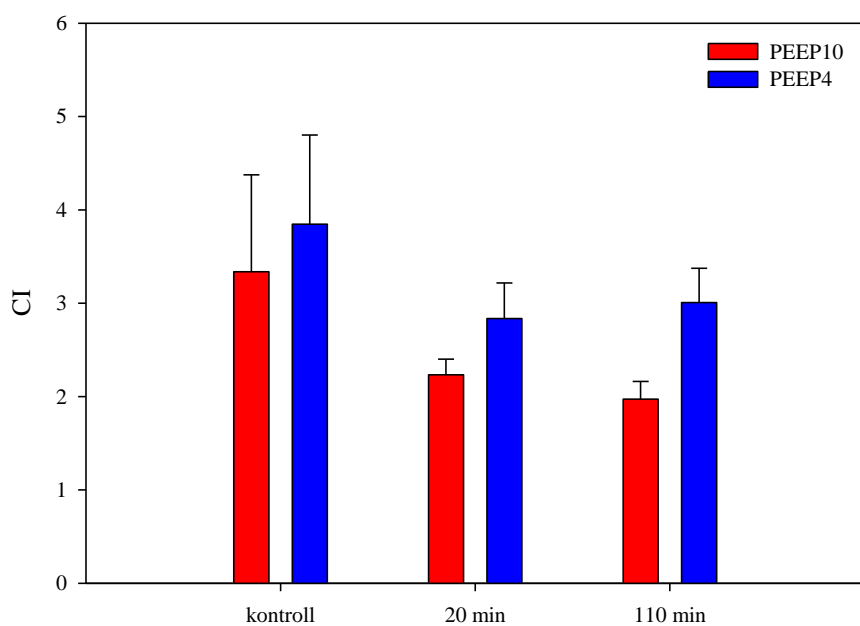
Hemodinamikai paraméterek közül a vérnyomás – ezen belül a systolés, diastolés vérnyomás, az artériás középnyomás és a pulzusnyomás –, valamint a szívritmus és a szívindex változásait vizsgáltuk.

A szívritmus változásait illetően kontroll körülmények között statisztikailag nem szignifikáns, ám mindenképpen jelentős különbséget fedeztünk fel a csoportok között (PEEP10: 104 ± 4 /min, PEEP4: 78 ± 4 /min, $p=0,16$), mely sav adagolása után 20 perccel is hasonlóan jelen volt (PEEP10: 110 ± 16 /min, PEEP4: 77 ± 8 /min, $p=0,076$). Ugyanakkor a sav adagolása után 20 illetve 110 perccel is a szívritmus mindkét csoportban a kiindulási szinten maradt.



9. ábra *A szívritmus alakulása.*

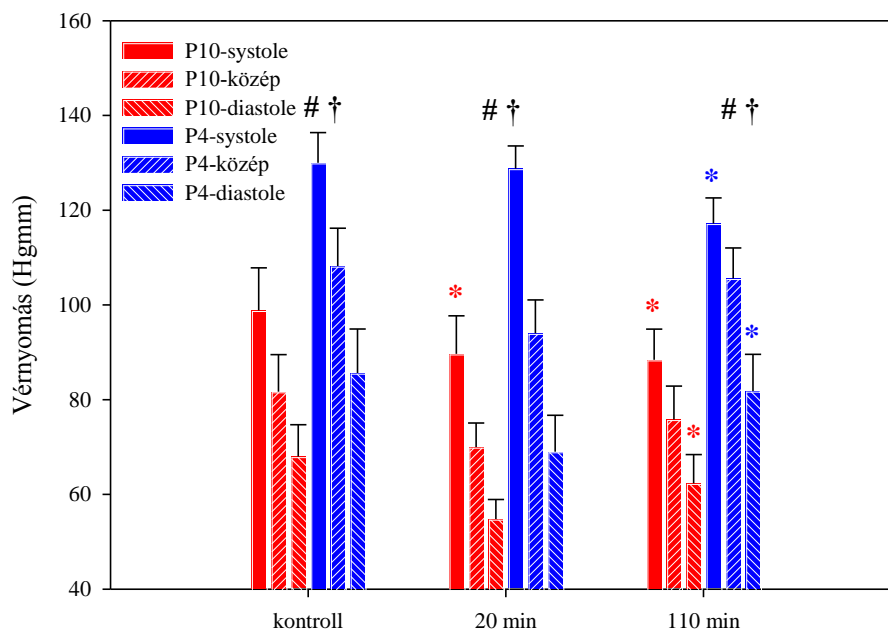
A szívindex értékeit tekintve mindössze a 110. percben láthatunk egy statisztikailag nem szignifikáns, ám különbségre utaló tendenciát a PEEP10 csoportban (kontroll: $3,33 \pm 1,03$, 110. perc: $1,972 \pm 0,18$, $p=0,089$), a többi időpillanatban és csoportban nem figyeltünk meg szignifikáns változást.



10. ábra *A szívindex alakulása.*

A systolés vérnyomást illetően szignifikáns esés figyelhető meg mindkét csoportban, mely a PEEP10 csoportban mind a 20., mind pedig a 110. percben (kontroll: 98 ± 9 Hgmm, 20. perc: 89 ± 8 Hgmm, $p=0,038$), míg a PEEP4 csoportban csak a 110. percben szignifikáns (kontroll: 130 ± 6 , 110. perc: 117 ± 5 Hgmm, $p=0,01$). A két csoport közötti különbség már a kontrollértékeknél, majd a protokoll során végig szignifikánsnak bizonyul ($p=0,002-0,016$).

A diastolés vérnyomást illetően szintén fennáll a két csoport közötti különbség már a kontroll értékek tekintetében is (PEEP10: 68 ± 6 Hgmm, PEEP4: 85 ± 9 Hgmm, $p=0,1$), mely bár statisztikailag nem szignifikáns, mégis jelentősnek tűnik. Ez a különbség a kísérlet során végig fennmarad hasonló jellemzőkkel. A csoportokon belül a kontrollhoz képest csak a 110. percben figyelhető meg szignifikáns csökkenés (PEEP10: 62 ± 6 Hgmm, $p=0,01$, PEEP4: 81 ± 7 Hgmm, $p=0,003$), a 20. percben nem találtunk szignifikáns különbséget a kontrollhoz képest egyik csoportban sem.



11. ábra A systolés, diastolés és artériás középnyomás változásainak alakulása.

*: $p < 0,05$ azonos csoport kontroll értékéhez képest, #: $p < 0,05$ azonos időpillanatban a két csoport systolés értékei között, †: $p < 0,05$ azonos időpillanatban a két csoport középnyomás értékei között.

Az artériás középnyomás értékeit tekintve a PEEP4 csoportban szignifikáns magasabb értékeket láttunk a kísérlet során végig (kontroll PEEP10: 81 ± 7 Hgmm, PEEP4: 108 ± 8 Hgmm, $p=0,02$), azonban egy csoporton belül vizsgálva nem változott szignifikáns mértékben.

A pulzusnyomás változásai az artériás középnyomásnál láthatóhoz hasonló tendenciát követ: a PEEP4 csoportban értéke magasabb, és ez végig fennmarad a kísérlet során (kontroll PEEP10: 30 ± 2 Hgmm, PEEP4: 44 ± 4 Hgmm, $p=0,027$). Egy csoporton belül itt sem találtunk szignifikáns eltérést a kontroll értékekhez képest.

V. Megbeszélés

Kísérletünk során megállapítottuk, hogy gyomortartalom unilaterális aspirációja eltérő hatásokat okoz az aspirációval érintett és az aspiráció által közvetlenül nem károsított tüdőfélben. Eredményeink szerint az aspiráció lényegében unilaterális károsodást hozott létre, mely károsodás 2 órán belül képes légzésmechanikai mérések szerint javulni. Amigoni és kutatócsoportja egérmodellben végzett kutatást unilaterális aspirációval kapcsolatban, mely szerint az aspirációt követő 12 órán belül már szövettanilag igazolható károsodás látható az érintetlen tüdőben is, azonban az hamarabb gyógyult az érintett tüdőnél. [42] Schreiber és munkatársai eredményei alapján unilaterális aspiráció makroszkóposan unilaterális károsodást hoz létre 4 órás intervallumban. Ugyanakkor 24 óra múlva a gyulladós sejtek (neutrophilek és macrophagok) számában szignifikáns emelkedés látszott az intakt oldalon is. [43] Az általunk vizsgált 120 perces időintervallumban nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést az ép tüdőben a mechanikai paraméterek tekintetében, valamint makroszkóposan nem láttunk eltérést az intakt tüdőben a kontroll állapothoz képest. Ez arra enged következtetni, hogy nem következett be lényeges eltérés az intakt tüdőfélben az unilaterális aspirációt követően. Ugyanakkor nem zárhatjuk ki, hogy olyan mikroszkópos eltérés esetleg már jelen van a 2 órás intervallumot követően az ép tüdőben, mely a funkciót még nem rontja.

A mechanikai változások kinetikájával kapcsolatban megállapíthatjuk, hogy változásuk jellemzően az aspirációt követő 15. percben éri el maximális mértékét, utána fokozatosan közelítenek a kontroll értékekhez, mely a PEEP10 csoportban eléri a kontroll szintet, míg a PEEP4 csoportban eltérőek maradnak attól. Irodalmi adatok szerint az aspiráció bifázisos károsodást okoz, az első maximummal kb. 1 óra, míg a másodikkal kb. 4 óra múlva. Ez kétlépcsős mechanizmusra utalhat, melynek első lépcsője a sav által létrehozott direkt károsodás, második lépcsője pedig a néhány (4-6) óra alatt kifejlődő neutrophil infiltráció. [15] Kísérletünkben feltehetően a rövid időintervallum miatt láttunk egyfázisos reakciót, melyet a sav direkt hatása ural.

A légúti ellenállás emelkedése arra utal, hogy a savval kezelt tüdőfélben az aspiráció hatására nagyfokú bronchokonstriktió alakul ki mind a centrális, mind pedig a perifériás légutakban. Ez a bronchokonstriktió gyorsan eléri csúcsát, majd fokozatosan oldódik a kísérleti protokoll ideje alatt. A kialakuló bronchokonstriktió mértéke negatív

PEEP-függést mutat: a fenntartott magasabb PEEP mérsékli a kialakuló légúti szűkület mértékét.

A szöveti csillapítás értékének emelkedése arra utal, hogy aspirációt követően fokozódik a perfúziós-ventilációs heterogenitás, azaz rosszul ventilált területek alakulnak ki az érintett tüdőfélben. Az, hogy G értéke magasabb az alacsonyabb PEEP-pel lélegeztetett csoportban azt mutatja, hogy ezek a rosszul ventilált területek nagyobb mértékben fordulnak elő ebben a csoportban, ami egyrészt a heterogénebb bronchokonstriktív mintázat, másrészt a kialakuló alveolaris károsodások miatt alakul ki.

A szöveti rugalmasság értékének fokozódása a sérült tüdő merevebbé válására utal, azaz egységnyi nyomásváltozásra kisebb volumenváltozással képes reagálni. Heuer és munkatársai sertésben végeztek kísérleteket pulmonalis aspirációt követően. A tüdők szövettani metszetein egyrészt fokozott volt a necrosis és alveolaris ödéma a kontroll csoporthoz képest, mely hozzájárulhat a fokozódó heterogenitás révén G emelkedéséhez. Ezen kívül az alveolaris septum megvastagodását is észlelték (interstitialis ödéma, gyulladással járó sejtes infiltráció), mely a tüdő merevebbé válását, és ezen keresztül H értékének emelkedését okozza. [44] Meers is hasonló eredményeket észlelt kutatásaiban, valamint CT vizsgálattal több konszolidálódott területet talált a savval kezelt csoportban a kontrollhoz képest, mely szintén alveolaris károsodás és interstitialis infiltráció jelenlétére utal. Az emelkedett nedves/száraz tömegarány szintén a fokozott ödémaképződésre utal gyomortartalom aspirációját követően. [45]

A hemodinamikai paraméterek tekintetében az irodalomban észleltekhöz hasonlót látunk, azaz a pulmonalis aspiráció nem befolyásolja lényegesen sem a szívritmust, sem pedig a vérnyomásértékeket. Heuer és munkatársai is hasonló eredményekre jutottak munkájuk során. Kutatásuk szerint azonban aspiráció hatására a pulmonalis artériás középnyomás és az extravascularis tüdővízindex értékében szignifikáns emelkedés figyelhető meg. [44] Ezzel szemben Schertel és munkatársai kutyákon végzett kísérletükben a szisztémás és pulmonális artériás középnyomás és a perctérfogat csökkenését figyelték meg aspirációt követően. A különbséget adhatja az eredmények között a fajok közötti különbség, valamint az is, hogy utóbbi kísérletben az állatokat atropinnal és propranolollal kezelték. [46] Heuer további eredményei a jobb kamrai ejekciós frakció értékének csökkenését mutatják, így ők eredményeikkel

kizárták, hogy az extrapulmonalis károsodásokért (szív, vese, agy) a hipoxaemia vagy a keringésromlás lenne felelős.

A PEEP változtatása szintén komoly befolyással volt a légúti mechanikai paraméterekre. Megfigyelhetjük az eredményeinknél, hogy a magasabb 10 H₂Ocm-es PEEP mellett alacsonyabb értéket ért el mind Raw, mind pedig G és H értéke. Ez alapján elmondható, hogy a magasabb PEEP hatására a centrális légutak tágassága megnő (ezért a légúti elleállás csökken). G értékét a légzőrendszeri heterogenitások befolyásolják [47], így változását a perifériás légutak tágulása, illetve az alveolusok recruitálódása magyarázhatja, melyek hatására csökkennek a légzőrendszeri heterogenitások. Ezen mechanizmusokkal a magasabb PEEP hozzájárul a ventilációs-perfúziós egyenetlenségek elkerüléséhez, mellyel a szöveti csillapítás értékének emelkedését mérsékli. H értékének csökkenését szintén a recruitment jelensége illetve a potenciálisan előforduló kevesebb ödémafolyadék magyarázhatja. [48]

Az irodalomban leírták már a mechanikai paraméterek PEEP-függését pneumoniás betegekben. Raw, G és H is negatív PEEP-függést mutatott: eredményeinkhez hasonlóan náluk is nagyobb PEEP-hez alacsonyabb értékek társultak a mechanikai paraméterek tekintetében. [49]

A hemodinamikai paramétereket is befolyásolta a PEEP értéke. A vérnyomás értéke (systolés, diastolés, szisztémás artériás középnyomás) alacsonyabb értéket vett fel magasabb PEEP hatására. Magasabb PEEP hatására bal kamrai afterload-csökkenés és jobb kamrai preload-csökkenés jön létre. [50] Ennek magyarázata a csökkenő vénás visszaáramlás, melyet a PEEP hatására bekövetkező direkt vena cava inferior kompresszió okoz. [51] Feltehetően ez az afterload- és preload-csökkenés lehet a magyarázata az észlelt alacsonyabb nyomásértékeknek.

Irodalmi adatok szerint a magasabb PEEP mind zárt, mind pedig nyitott mellkas mellett csökkenti a verőtérfogat értékét. [52] Ennek a csökkenésnek a kompenzációjára láthatjuk esetlegesen a szívritmus nem szignifikáns, mégis jelentős emelkedését a PEEP10 csoportban.

VI. Összefoglalás

Kísérleti adataink és az irodalmi adatok összesítéséből megállapíthatjuk, hogy sertésmodellben gyomortartalom unilateralis aspirációját követően a légúti funkcióromlás néhány percen belül beáll, maximumát kb. 15 perc alatt eléri. A savas gyomortartalommal károsított tüdőben komoly légzésmechanikai funkcióromlás volt megfigyelhető, mely a kényszerített oszcilláció módszerével mind a légúti ellenállás, mind a szöveti csillapítás és rugalmasság értékében észlelhető. A savval nem károsított tüdőben ugyanakkor nem figyelhető meg szignifikáns változás a légúti mechanikai paraméterek értékében az aspirációt követő 120 perc során, ami arra utal, hogy az ép tüdőben a vizsgált időintervallumban nem figyelhető meg funkcióromlás. Ezek alapján unilateralis aspiráció az aspirációt követő első 120 perben unilateralis károsodást hoz létre sertésmodellben.

Növekvő kilégzésvégi nyomás (PEEP) hatására a kialakuló károsodások mértéke csökken légzésmechanikai mérések alapján: 10 H₂Ocm PEEP alkalmazása során a maximális légzésmechanikai válaszok mérséklődnek 4 H₂Ocm PEEP alkalmazásához képest. A magasabb PEEP-pel lélegeztetett csoportban a légúti mechanikai eltérések nem csak kisebbek voltak, de azok 120 percre normalizálódtak is, míg a kisebb PEEP-pel lélegeztetett csoportban a légúti ellenállás és szöveti csillapítás értéke emelkedett maradt 120 perc múlva. A hemodinamikai paraméterekben az aspiráció nem okoz szignifikáns eltérést, ugyanakkor a magasabb PEEP hatására a keringés gátlódása figyelhető meg, melyet az alacsonyabb vérnyomásértékek és magasabb pulzus jellemez.

A megfigyelhető változások alapján az aspiráció okozta képet az általunk vizsgált időablakban a sav által kiváltott direkt, lokális hatások uralják, systemás vagy reflexes hatások csupán kisebb mértékben figyelhetők meg. Azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a kezdeti szakban a légzésfunkció romlása feltehetően nem reflexes eredetű, hanem közvetlenül a nyálkahártyát károsító hatások eredménye. Ez a megfigyelés fontos adalékként szolgálhat az aspirációt követő terápiában a későbbiekre: esetleg az agresszív lélegeztetési stratégiák alkalmazása célravezetőbb lehet az aspiráció akut szakaszában.

VII. Rövidítések jegyzéke

ETCO₂: end-tidal CO₂, kilégzésvégi CO₂

FiO₂: fraction of inspired O₂, a belégzett O₂ százalékos aránya

FOT: forced oscillation technique, kényszerített oszcilláció módszere

G: szöveti csillapítás

H: szöveti rugalmasság

I_{aw}: légúti inertancia

IL: interleukin

iv.: intravénás

MCP-1: monocyte chemotactic protein-1, monocyta chemotaktikus fehérje-1

MIP-2: macrophage inflammatory protein 2, macrophag gyulladáisos fehérje-2

P: légúti nyomásmérőn mért nyomás

PEEP: positive end-expiratory pressure, pozitív kilégzésvégi nyomás

PiCCO: pulse-induced contour cardiac output,

R: az impedancia valós része rezisztencia

Raw: légúti ellenállás

SE: standard error, standard hiba

TNF- α : tumor nekrozis faktor- α

V': a pneumotachográffal mért áramlás

X: az impedancia képzetes része, reaktancia

Z: a légzőrendszer bemenő impedanciája

VIII. Ábrajegyzék

1. ábra	A kísérleti elrendezés.....	13
2. ábra	Egy reprezentatív sertés impedanciaspektruma kontroll állapotban és sav adagolását követően.....	15
3. ábra	A légúti ellenállás (Raw) abszolút értékének változása.....	16
4. ábra	A légúti ellenállás (Raw) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.....	17
5. ábra	A szöveti csillapítási tényező (G) abszolút értékének változása.....	18
6. ábra	A szöveti csillapítás tényezőjének (G) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.....	19
7. ábra	A szöveti rugalmassági tényező (H) abszolút értékének változása.....	20
8. ábra	A szöveti rugalmasság tényezőjének (H) kontrollhoz képest történő százalékos változásának alakulása.....	21
9. ábra	A szívritmus alakulása.....	22
10. ábra	A szívindex alakulása.....	22
11. ábra	A systolés, diastolés és artériás középnyomás változásainak alakulása.....	23

IX. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet nyilvánítani témavezetőmnek, Dr. Peták Ferencnek a kísérletes munka, illetve a dolgozat elkészítése során nyújtott segítségével, illetve Dr. Babik Barnának a kísérleti protokoll kidolgozásáért. A kísérletek lebonyolításában történő segítségért az SZTE ÁOK Sebészeti Műtéttani Intézet dolgozóinak, köztük is Dr. Érces Dánielnek, Varga Gabriellának és Dr. Kaszaki Józsefnek szeretnék köszönetet mondani. Ezen felül köszönet illeti Balogh Ádám V. éves orvostanhallgatót, akivel együtt végeztük a méréseket.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

X. Irodalomjegyzék

1. Marik, P.E., *Pulmonary aspiration syndromes*. Current opinion in pulmonary medicine, 2011. **17**(3): p. 148-54.
2. Mendelson, C.L., *The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia*. American journal of obstetrics and gynecology, 1946. **52**: p. 191-205.
3. Olsson, G.L., Hallen, B., és Hambræus-Jonzon, K., *Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics*. Acta anaesthesiologica Scandinavica, 1986. **30**(1): p. 84-92.
4. Dindelli, M., La Rosa, M., Rossi, R., Di Nunno, D., Piva, L., Pagnoni, B., és Ferrari, A., *[Incidence and complications of the aspiration of gastric contents syndrome during cesarean section in general anesthesia]*. Annali di ostetricia, ginecologia, medicina perinatale, 1991. **112**(6): p. 376-84.
5. Borland, L.M., Sereika, S.M., Woelfel, S.K., Saitz, E.W., Carrillo, P.A., Lupin, J.L., és Motoyama, E.K., *Pulmonary aspiration in pediatric patients during general anesthesia: incidence and outcome*. Journal of clinical anesthesia, 1998. **10**(2): p. 95-102.
6. Sakai, T., Planinsic, R.M., Quinlan, J.J., Handley, L.J., Kim, T.Y., és Hilmi, I.A., *The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis*. Anesthesia and analgesia, 2006. **103**(4): p. 941-7.
7. Lienhart, A., Auroy, Y., Pequignot, F., Benhamou, D., Warszawski, J., Bovet, M., és Jouglu, E., *Survey of anesthesia-related mortality in France*. Anesthesiology, 2006. **105**(6): p. 1087-97.
8. Beck-Schimmer, B. és Bonvini, J.M., *Bronchoaspiration: incidence, consequences and management*. European journal of anaesthesiology, 2011. **28**(2): p. 78-84.
9. Kozlow, J.H., Berenholtz, S.M., Garrett, E., Dorman, T., és Pronovost, P.J., *Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000*. Critical care medicine, 2003. **31**(7): p. 1930-7.

10. Méray, J., *Anesztéziai szövődmények és megelőzésük*, in *Aneszteziológia és intenzív terápia*, L. Bogár, Editor. 2009, Medicina: Budapest. p. 187-98.
11. Knight, P.R., Davidson, B.A., Nader, N.D., Helinski, J.D., Marschke, C.J., Russo, T.A., Hutson, A.D., Notter, R.H., és Holm, B.A., *Progressive, severe lung injury secondary to the interaction of insults in gastric aspiration*. *Experimental lung research*, 2004. **30**(7): p. 535-57.
12. Nader-Djalal, N., Knight, P.R., Bacon, M.F., Tait, A.R., Kennedy, T.P., és Johnson, K.J., *Alterations in the course of acid-induced lung injury in rats after general anesthesia: volatile anesthetics versus ketamine*. *Anesthesia and analgesia*, 1998. **86**(1): p. 141-6.
13. Davidson, B.A., Knight, P.R., Helinski, J.D., Nader, N.D., Shanley, T.P., és Johnson, K.J., *The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of aspiration pneumonitis in rats*. *Anesthesiology*, 1999. **91**(2): p. 486-99.
14. Nader-Djalal, N., Knight, P.R., Davidson, B.A., és Johnson, K., *Hyperoxia exacerbates microvascular lung injury following acid aspiration*. *Chest*, 1997. **112**(6): p. 1607-14.
15. Kennedy, T.P., Johnson, K.J., Kunkel, R.G., Ward, P.A., Knight, P.R., és Finch, J.S., *Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis*. *Anesthesia and analgesia*, 1989. **69**(1): p. 87-92.
16. Wynne, J.W., Ramphal, R., és Hood, C.I., *Tracheal mucosal damage after aspiration. A scanning electron Microscope study*. *The American review of respiratory disease*, 1981. **124**(6): p. 728-32.
17. Shanley, T.P., Davidson, B.A., Nader, N.D., Bless, N., Vasi, N., Ward, P.A., Johnson, K.J., és Knight, P.R., *Role of macrophage inflammatory protein-2 in aspiration-induced lung injury*. *Critical care medicine*, 2000. **28**(7): p. 2437-44.
18. Folkesson, H.G., Matthay, M.A., Hebert, C.A., és Broaddus, V.C., *Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin-8-dependent mechanisms*. *The Journal of clinical investigation*, 1995. **96**(1): p. 107-16.
19. Modelska, K., Pittet, J.F., Folkesson, H.G., Courtney Broaddus, V., és Matthay, M.A., *Acid-induced lung injury. Protective effect of anti-interleukin-8*

- pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **160**(5 Pt 1): p. 1450-6.
20. Martling, C.R. és Lundberg, J.M., *Capsaicin sensitive afferents contribute to acute airway edema following tracheal instillation of hydrochloric acid or gastric juice in the rat*. Anesthesiology, 1988. **68**(3): p. 350-6.
 21. Goldman, G., Welbourn, R., Klausner, J.M., Kobzik, L., Valeri, C.R., Shepro, D., és Hechtman, H.B., *Neutrophil accumulations due to pulmonary thromboxane synthesis mediate acid aspiration injury*. Journal of applied physiology, 1991. **70**(4): p. 1511-7.
 22. Nishizawa, H., Yamada, H., Miyazaki, H., Ohara, M., Kaneko, K., Yamakawa, T., és Wiener-Kronish, J., *Soluble Complement Receptor Type 1 Inhibited the Systemic Organ Injury Caused by Acid Instillation into a Lung*. Anesthesiology, 1996. **85**(5): p. 1120-28.
 23. Raghavendran, K., Davidson, B.A., Mullan, B.A., Hutson, A.D., Russo, T.A., Manderscheid, P.A., Woytash, J.A., Holm, B.A., Notter, R.H., és Knight, P.R., *Acid and particulate-induced aspiration lung injury in mice: importance of MCP-1*. American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, 2005. **289**(1): p. L134-43.
 24. Davidson, B.A., Knight, P.R., Wang, Z., Chess, P.R., Holm, B.A., Russo, T.A., Hutson, A., és Notter, R.H., *Surfactant alterations in acute inflammatory lung injury from aspiration of acid and gastric particulates*. American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology, 2005. **288**(4): p. L699-708.
 25. Warner, M.A., Warner, M.E., és Weber, J.G., *Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period*. Anesthesiology, 1993. **78**(1): p. 56-62.
 26. Raghavendran, K., Nemzek, J., Napolitano, L.M., és Knight, P.R., *Aspiration-induced lung injury*. Critical care medicine, 2011. **39**(4): p. 818-26.
 27. Engelhardt, T. és Webster, N.R., *Pulmonary aspiration of gastric contents in anaesthesia*. British journal of anaesthesia, 1999. **83**(3): p. 453-60.

28. Dubois, A.B., Brody, A.W., Lewis, D.H., és Burgess, B.F., Jr., *Oscillation mechanics of lungs and chest in man*. Journal of applied physiology, 1956. **8**(6): p. 587-94.
29. Bates, J.H.T., Irvin, C.G., Farré, R., és Hantos, Z., *Oscillation Mechanics of the Respiratory System*, in *Comprehensive Physiology*. 2011, John Wiley & Sons, Inc.
30. Kaczka, D.W. és Dellaca, R.L., *Oscillation mechanics of the respiratory system: applications to lung disease*. Critical reviews in biomedical engineering, 2011. **39**(4): p. 337-59.
31. Lutchen, K.R., Giurdanella, C.A., és Jackson, A.C., *Inability to separate airway from tissue properties by use of human respiratory input impedance*. Journal of applied physiology, 1990. **68**(6): p. 2403-12.
32. Otis, A.B., McKerrow, C.B., Bartlett, R.A., Mead, J., McIlroy, M.B., Selverstone, N.J., és Radford, E.P., Jr., *Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation*. Journal of applied physiology, 1956. **8**(4): p. 427-43.
33. Mead, J., *Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behavior of lungs*. Journal of applied physiology, 1969. **26**(5): p. 670-3.
34. Similowski, T. és Bates, J.H., *Two-compartment modelling of respiratory system mechanics at low frequencies: gas redistribution or tissue rheology?* The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 1991. **4**(3): p. 353-8.
35. Dellaca, R.L., Santus, P., Aliverti, A., Stevenson, N., Centanni, S., Macklem, P.T., Pedotti, A., és Calverley, P.M., *Detection of expiratory flow limitation in COPD using the forced oscillation technique*. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2004. **23**(2): p. 232-40.
36. Oostveen, E., MacLeod, D., Lorino, H., Farre, R., Hantos, Z., Desager, K., Marchal, F., és ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements, *The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments*. The European respiratory journal : official journal of

- the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2003. **22**(6): p. 1026-41.
37. Hantos, Z., Daroczy, B., Suki, B., Galgoczy, G., és Csendes, T., *Forced oscillatory impedance of the respiratory system at low frequencies*. Journal of applied physiology, 1986. **60**(1): p. 123-32.
 38. Navajas, D., Farre, R., Canet, J., Rotger, M., és Sanchis, J., *Respiratory input impedance in anesthetized paralyzed patients*. Journal of applied physiology, 1990. **69**(4): p. 1372-9.
 39. Hantos, Z., Daroczy, B., Suki, B., Nagy, S., és Fredberg, J.J., *Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs*. Journal of applied physiology, 1992. **72**(1): p. 168-78.
 40. Hantos, Z., Daroczy, B., Csendes, T., Suki, B., és Nagy, S., *Modeling of low-frequency pulmonary impedance in dogs*. Journal of applied physiology, 1990. **68**(3): p. 849-60.
 41. Csendes, T., *Nonlinear parameter estimation by global optimization - efficiency and reliability*. Acta Cybern., 1989. **8**(4): p. 361-70.
 42. Amigoni, M., Bellani, G., Scanziani, M., Masson, S., Bertoli, E., Radaelli, E., Patroniti, N., Di Lelio, A., Pesenti, A., és Latini, R., *Lung injury and recovery in a murine model of unilateral acid aspiration: functional, biochemical, and morphologic characterization*. Anesthesiology, 2008. **108**(6): p. 1037-46.
 43. Schreiber, T., Hueter, L., Gaser, E., Schmidt, B., Schwarzkopf, K., Rek, H., és Karzai, W., *PEEP has beneficial effects on inflammation in the injured and no deleterious effects on the noninjured lung after unilateral lung acid instillation*. Intensive care medicine, 2006. **32**(5): p. 740-9.
 44. Heuer, J.F., Sauter, P., Pelosi, P., Herrmann, P., Bruck, W., Perske, C., Schondube, F., Crozier, T.A., Bleckmann, A., Beissbarth, T., és Quintel, M., *Effects of pulmonary acid aspiration on the lungs and extra-pulmonary organs: a randomized study in pigs*. Critical care, 2012. **16**(2): p. R35.
 45. Meers, C.M., De Wever, W., Verbeken, E., Mertens, V., Wauters, S., De Vleeschauwer, S.I., Vos, R., Vanaudenaerde, B.M., Verleden, G.M., és Van

- Raemdonck, D.E., *A porcine model of acute lung injury by instillation of gastric fluid*. The Journal of surgical research, 2011. **166**(2): p. e195-204.
46. Schertel, E.R., Pratt, J.W., Schaefer, S.L., Valentine, A.K., McCreary, M.R., és Myerowitz, P.D., *Effects of acid aspiration-induced lung injury on left ventricular function*. Surgery, 1996. **119**(1): p. 81-8.
47. Lutchen, K.R., Hantos, Z., Petak, F., Adamicza, A., és Suki, B., *Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction*. Journal of applied physiology, 1996. **80**(5): p. 1841-9.
48. Colmenero-Ruiz, M., Fernandez-Mondejar, E., Fernandez-Sacristan, M.A., Rivera-Fernandez, R., és Vazquez-Mata, G., *PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1997. **155**(3): p. 964-70.
49. Lorx, A., Suki, B., Hercsuth, M., Szabo, B., Penzes, I., Boda, K., és Hantos, Z., *Airway and tissue mechanics in ventilated patients with pneumonia*. Respiratory physiology & neurobiology, 2010. **171**(2): p. 101-9.
50. Schmidt, G.A., *Cardiopulmonary interactions in acute lung injury*. Current opinion in critical care, 2013. **19**(1): p. 51-6.
51. Fessler, H.E., Brower, R.G., Shapiro, E.P., és Permutt, S., *Effects of positive end-expiratory pressure and body position on pressure in the thoracic great veins*. The American review of respiratory disease, 1993. **148**(6 Pt 1): p. 1657-64.
52. Kubitz, J.C., Annecke, T., Kemming, G.I., Forkl, S., Kronas, N., Goetz, A.E., és Reuter, D.A., *The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions*. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 2006. **30**(1): p. 90-5.