

Kiterjedt hasi sebészeti beavatkozások hemodinamikai optimalizációja

Doktori (PhD) értekezés

Szerző: Dr. Mikor András

Doktori iskolavezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Zsolt

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

2016.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések.....	4
1. Bevezetés	6
1.1 Posztoperatív morbiditás, mortalitás	6
1.2 Az oxigénszállító kapacitás	7
1.3 Intraoperatív monitorozás	9
1.3.1 „Hagyományos” paraméterek – artériás nyomás, pulzusszám.....	10
1.3.2 Centrális vénás nyomás	11
1.3.3 Hemodinamikai monitorozás – intraoperatív célvezérelt terápia.....	13
1.4 Perctérfogat meghatározás a PiCCO készülékkel.....	14
1.5 A kevert vénás és a centrális vénás szaturáció	16
2. Volumetrikus és nyomás vezérelt intraoperatív folyadékterápia	17
2.1 Bevezetés	17
2.2 Betegek és módszerek.....	18
2.2.1 Betegek.....	18
2.2.2 Intervenciók, protokoll	19
2.2.3 Anesztézia és monitorozás	19
2.2.4 Mérések	19
2.2.5 Statisztika	20
2.3 Eredmények	21
2.4 Megbeszélés.....	27
2.4.1 Hemodinamika	28
2.4.2 Gyulladásos válaszreakció	28
3. Folyamatos centrális vénás szaturáció méréssel asszisztált intraoperatív hemodinamikai terápia	31
3.1 Bevezetés	31
3.2 Betegek és módszerek.....	32

3.2.1	Betegek.....	32
3.2.2	Anesztézia és monitorozás	32
3.2.3	A centrális vénás oxigén szaturáció mérése	33
3.2.4	Intervenciók, protokoll	33
3.2.5	Statisztika	35
3.2.6	Etikai engedély	36
3.3	Eredmények	36
3.4	Megbeszélés.....	42
3.4.1	A centrális vénás szaturáció szerepe az intraoperatív hemodinamikai kezelésben	42
3.4.2	Folyadékbevitel és a kimenetel	44
3.4.3	CVP és ScvO ₂ mint terápiás végpontok	45
3.4.4	Limitációk	47
4.	Összegzés – új megállapítások.....	48
4.1	Volumetrikus és nyomás vezérelt intraoperatív folyadékterápia.....	48
4.2	Folyamatos centrális vénás szaturáció méréssel asszisztált intraoperatív hemodinamikai terápia.....	48
5.	Irodalomjegyzék.....	50
6.	Köszönetnyilvánítás	58
7.	A szerző közleményei	59
7.1	A PhD tézis alapjául szolgáló nemzetközi közlemények	59
7.2	A PhD tézis alapjául szolgáló kongresszusi előadások	59
7.3	A PhD tézishoz nem kapcsolódó nemzetközi közlemények.....	60
7.4	A PhD tézishoz nem kapcsolódó magyar nyelvű közlemények	61
7.5	A PhD tézishoz nem kapcsolódó előadások, poszterek	62

Rövidítések

ARDS – akut légzési diszstressz szindróma (acute respiratory distress syndrome)

APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ASA – American Society of Anaesthesia

CI – perctérfogat index (cardiac index)

CO – perctérfogat (cardiac output)

CRP – C-reaktív protein

CVP – centrális vénás nyomás (central venous pressure)

DO₂ – oxigénszállító kapacitás (delivery of oxygen)

EVLW – extravaszkuláris tüdővíz (extravascular lung water)

EVLWI – extravaszkuláris tüdővíz index (extravascular lung water index)

GDT – célvezérelt terápia (goal directed therapy)

FiO₂ – belélegzett oxigén koncentráció (fraction of inspired oxygen)

GEDV – globális végdiasztolés térfogat (global end-diastolic volume)

Hb – hemoglobin

HR – szívfrekvencia (heart rate)

ITBV – intratorakális vértérfogat (intrathoracic blood volume)

ITBVI – intratorakális vértérfogat index (intrathoracic blood volume index)

ITTV – intratorakális termális térfogat (intrathoracic thermal volume)

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcome

MAC – minimális alveoláris koncentráció (minimal alveolar concentration)

MAP – artériás középnyomás (mean arterial pressure)

MODS – Multiple Organ Dysfunction Score

MOF – többszervi elégtelenség (multiorgan failure)

PaO₂ – artériás oxigén tenzió

PaCO₂ – artériás szén-dioxid tenzió

PCT – prokalcitonin

PiCCO – pulse contour cardiac output

PPV – pulzusnyomás variabilitás (pulse pressure variation)

PTV – pulmonalis termális térfogat (pulmonary thermal volume)

SaO₂ – artériás hemoglobin oxigén szaturáció

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

ScvO₂ – centrális vénás oxigén szaturáció

SIRS – szisztémás gyulladásos válasz szindróma (systemic inflammatory response syndrome)

SvO₂ – kevert vénás oxigén szaturáció

SV – verőtérfogat (stroke volume)

SVI – verőtérfogat index (stroke volume index)

SVRI – szisztémás vaszkuláris rezisztencia index (systemic vascular resistance index)

SVV – verőtérfogat variabilitás (stroke volume variation)

TNF- α – tumor nekrosis faktor (-alfa)

VO₂ – oxigén felhasználás (volume of oxygen)

1. Bevezetés

1.1 Posztoperatív morbiditás, mortalitás

A nagy sebészeti beavatkozások emelkedett mortalitási és morbiditási kockázatot jelentenek, különösen az idős, vagy súlyos társbetegségekkel küzdő betegek esetén. Egy 2008-as becslés alapján évente nagyjából 234 millió sebészeti beavatkozás történik világszerte [1]. Az anesztéziához kapcsolódó mortalitás és morbiditás jelentősen csökkent az előző évezred utolsó évtizedeiben, köszönhetően nagyrészt a biztonsági standardok bevezetése okán a betegbiztonság általános növekedésének, csakúgy, mint a jobb rizikóbecslésnek és menedzsmentnek. A perioperatív komplikációk és a posztoperatív mortalitás becslése meglehetősen bonyolult, ezek aránya az összes beavatkozás nagyjából 3 és 17%-a közé tehető [2, 3]. Egy 2011-ben, 28 európai országban végzett 7 napos kohort felmérés során észlelt, nagy sebészeti beavatkozásokhoz társuló 4%-os mortalitás magasabb volt a vártnál [4]. Azt is tudjuk ugyanakkor, hogy a magas kockázatú sebészeti betegek az összes beavatkozás 12,5%-át képviselik, ugyanakkor az összmortalitás mintegy 80%-a ebből a betegcsoportból kerül ki [5]. Nehéz egyértelműen meghatározni, mely betegek vagy beavatkozások minősülnek magas kockázatúnak. Példaként egy lehetséges, ám bár meglehetősen régi kritériumrendszer [6]:

- súlyos szív- vagy légzőrendszeri betegség, mely a teljesítőképességet súlyosan korlátozza (szívinfarktus, koronária betegség, dilatatív kardiomiopátia, ejekciós frakció <40%)
- kiterjedt, bél anasztomózt magában foglaló műtét karcinóma miatt
- akut, masszív vérvesztés (>2.5 l)
- 70 év feletti életkor egy vagy több szervrendszer moderáltan korlátozott teljesítőképességével
- septicémia (pozitív hemokultúra vagy fertőzésforrás jelenléte)
- légzési elégtelenség ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 285 \text{ Hgmm}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ Hgmm}$, $\text{FEV1} < 60\%$)
- akut hasi katasztrófa (pl. pancreatitis, perforáció, gasztrointesztinális vérzés)
- akut veseelégtelenség (urea > 45 mg/dl, kreatinin > 250 mcmmol/l)
- cukorbetegség (preoperatív vércukorszint > 8.3 mmol/l)
- krónikus májelégtelenség (Child B vagy C stádium)
- hasi aorta aneurizma műtét

Nagyon nehéz megtalálni azokat a perioperatív tényezőket, amik a posztoperatív kimenetelt befolyásolják. A 90-es években végzett kohort tanulmányok azonosítani tudtak néhány preoperatív faktort melyek hatással vannak a műtétet követő mortalitásra és morbiditásra, ilyen faktorok például a szérum albumin szintje, a betegek az American Society of Anaesthesia (ASA) alapján történő klasszifikációja, vagy a sürgősséggel végzett beavatkozás ténye [7, 8]. Ismert az a tény is, hogy a posztoperatív szövődmények, mint a veseelégtelenség, szívinfarktus, tüdőembólia ugyancsak befolyásolják a nagy sebészeti beavatkozásokon áteső betegek 30 napos és hosszú távú túlélését [9].

Felmerül a kérdés, milyen eszközök állhatnak rendelkezésünkre a betegek posztoperatív kimenetelének javítása érdekében. A preoperatív tényezők, mint az ASA beosztás, vagy az albumin szint nem befolyásolható paraméterek. A posztoperatív szövődmények elhárításával, kivédésével, megfelelő perioperatív stratégiával pozitív eredményeket érhetünk el. Ennek természetesen számtalan lehetősége van, mind a sebészi, mind az anesztéziai oldalon. Utóbbi esetében számos közlemény foglalkozik a betegek intraoperatív hemodinamikai monitorozásával és a hemodinamika cél-orientált optimalizálásával. Egy 2011-ben megjelent meta-analízis olyan tanulmányok eredményét vizsgálta, melyek során a perioperatív periódusban proaktív jelleggel használtak hemodinamikai monitorozást és terápiát, ide értve a folyadékterápiát és a kiegészítő inotrop kezelést. A preemptív hemodinamikai monitorozás és a hozzá kapcsolódó terápia jelentősen csökkentette a posztoperatív mortalitást és morbiditást, beleértve még a sebészi komplikációkat is [10]. Ugyanakkor annak ellenére, hogy az előnyei jól ismertek a szakemberek számára, a hemodinamikai monitorozás alkalmazásának gyakorisága jelentősen elmarad a lehetőségekhez képest [11].

Ahhoz, hogy megértsük, mi vezet a posztoperatív kimenetel javulásához és mi okozza az aránytalanul alacsony használatát, érdemes áttekinteni, mit jelent a hemodinamikai monitorozás, optimalizálás és miben különbözik a keringési státusz „hagyományos” paraméterek segítségével történő ellenőrzésétől.

1.2 Az oxigénszállító kapacitás

Az anesztézia során végzett beavatkozások, ideértve a monitorozást is, a beteg megfelelő mélységű narkózisa mellett a homeosztázis fenntartását is szolgálják. A homeosztázis egyik, igen fontos összetevője a sejtek oxigénigényének kielégítése, a megfelelő oxigénkínálat biztosítása. Szívünk egy nap alatt mintegy 8000 liter, oxigénben dús vért juttat el testünk sejtjeihez. Az így eljuttatott oxigén mennyiségét a keringő vér mennyisége,

valamint annak oxigén tartalma határozza meg. Az oxigénszállító kapacitás (delivery of oxygen, DO_2) egy percre levetítve a perctérfogat (cardiac output, CO) és az artériás vér oxigén tartalmának szorzata:

$$\text{DO}_2 = \text{CO} \times [(1.39 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0.03)]$$

ahol Hb a hemoglobin koncentrációja (g/l), SaO_2 az artériás vér hemoglobin oxigén szaturációja, PaO_2 az artériás vér oxigén tenziója. A szorzat második tagja, az artériás vér oxigén tartalma könnyen megállapítható egyszerű mérésekkel: a SaO_2 -t akár pulzoximéterrel is mérhetjük, amely a rutin monitorozás egyik alapvető eleme (n.b. pontossága csak a normál tartományban, illetve valamivel alatta, kb. 85%-os oxigén szaturáltságig elfogadható). Mint az egyenletből is látható, élettani körülmények között a vérben fizikailag oldott oxigén, melynek mennyisége a PaO_2 -val jellemezhető, elhanyagolható mennyiségű. Mind a SaO_2 , mind a PaO_2 egyszerűen meghatározható artériás vérgáz analízissel, mely során a hemoglobin koncentrációját is jó pontossággal megmérhetjük. Így a vér oxigéntartalma ismeretében a perctérfogatot meghatározva kiszámolhatjuk az oxigénszállító kapacitást. Mivel a perctérfogatra igaz, hogy

$$\text{CO} = \text{HR} \times \text{SV}$$

tehát a pulzusszám (HR) és a verőtérfogat (SV) szorzata, a hemodinamikai mérések során vagy közvetlenül megmérhetjük a perctérfogatot, vagy a verőtérfogatot meghatározva a pulzusszám segítségével számolhatjuk ki azt. A pulzusszám mérése szintén az alapvető monitorozás része.

Amennyiben a szorzat bármelyik tagját illetően probléma lép fel, azaz akár az artériás vér oxigén tartalma, akár a perctérfogat csökken, a sejtekhez szállított oxigén mennyisége csökkenni fog. Ha az artériás vér oxigéntartalma normális, de a DO_2 mégis alacsony, a probléma az alacsony perctérfogat. Az ilyen esetek döntő többségében normál, vagy éppen magas pulzusszám mellett alacsony verőtérfogat áll az alacsony perctérfogat hátterében. Ennek oka lehet miokardium diszfunkció, a szívizom károsodásából adódóan (pl. szívinfarktus, kardiomiopátiák) vagy gyakrabban hipovolémia, mely a Frank-Starling összefüggés értelmében, preload csökkenés útján vezet alacsony verőtérfogathoz. Normálisan, nyugalomban egy felnőtt ember DO_2 -e körülbelül 450-600 ml/perc/m²

oxigénnek felel meg (perctérfogat index, a hemodinamikai paramétereket testfelületre, ritkábban testtömegre indexálva szokás megadni, kiküszöbölve a testméretből következő eltérést). Ebből, szintén nyugalomban, a szervezet percenként nagyjából 125-175 ml/m² oxigént használ fel (VO₂I). Normálisan az oxigénszállító kapacitás jócskán meghaladja tehát a nyugalmi igényeket, az extra mennyiségű oxigén egyfajta tartalékként lehetővé teszi, hogy emelkedő felhasználás esetén is elegendő oxigén álljon rendelkezésre. Hasonlóan, csökkenő oxigén ellátás esetén az extra oxigén felhasználható: egy egészséges felnőtt ember nagyjából 14 ml/kg/perc oxigénszállító kapacitása könnyedén csökkenthető 7 ml/kg/perc értékre anélkül, hogy az elégtelen oxigénellátás jeleit látnánk [12]. Ha azonban az oxigén kínálat tovább csökken, az diszoxiához vezet, ekkor oxigén hiányában az anyagcsere anaerob irányba tolódik el, így nem képződik megfelelő mennyiségű ATP, ami a sejtek és így a különböző szervek elégtelen működéséhez vezet [13, 14]. A hemodinamikai monitorozás során, bármilyen módon végezzük is, az oxigén kínálatról, illetve a kínálat és az igény viszonyáról igyekszünk információt szerezni.

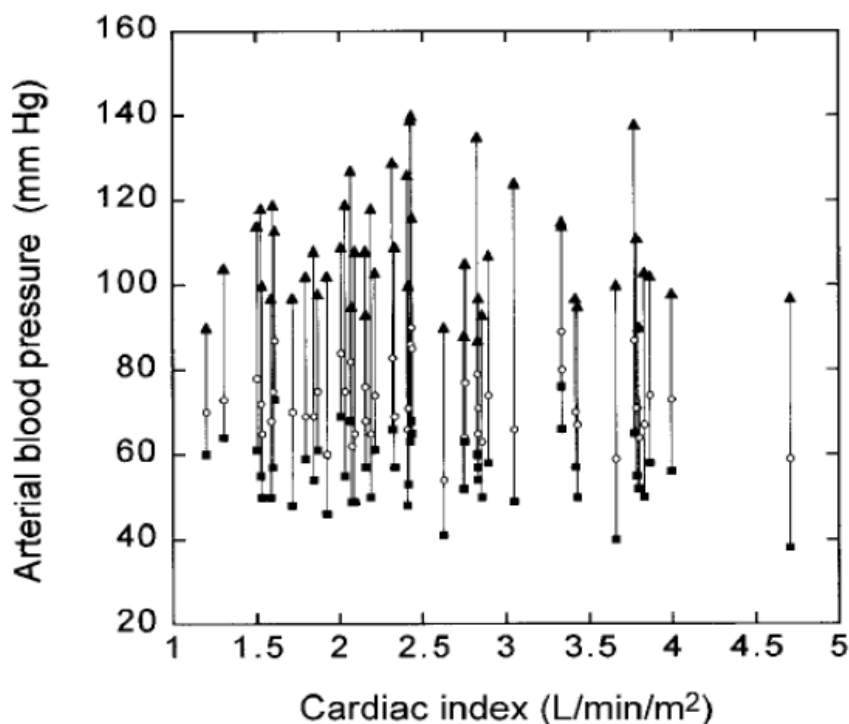
1.3 Intraoperatív monitorozás

Az anesztézia során, részben az alkalmazott gyógyszerek mellékhatása, részben bizonyos alapvető szabályozó funkciók (pl. hőháztartás) elvesztése miatt a szervezet belső homeosztázisa igen sérülékennyé válik. Az aneszteziológus feladata, hogy a lehetőségekhez mérten a homeosztázist egyensúlyban tartsa. Ennek része a vitális paraméterek monitorozása, garantálva azok normál értéken tartását. Ez biztosítja, hogy a szervezet sejtjei a beavatkozás teljes időtartama alatt megfelelő mennyiségű oxigénhez, tápanyaghoz jussanak. Rutinszerűen, minden műtéti beavatkozás során monitorozzuk, és ha kell, korrigáljuk a szívfrekvenciát, a vérnyomást, pulzoximetriás módszerrel folyamatosan mérjük a beteg szaturációját. Ezek a paraméterek részét képezik a már korábban említett biztonsági standardoknak, az elmúlt évtizedekben hozzájárultak az anesztéziával kapcsolatos szövődmények előfordulásának csökkenéséhez. Nem rutinszerűen, de bizonyos beavatkozások során elterjedten használt a centrális vénás nyomás (central venous pressure, CVP) monitorozása [11]. Ezen paraméterekre a továbbiakban „hagyományos” paraméterekként fogunk utalni, szemben azokkal a mérésekkel, melyek segítségével sokkal pontosabb képet tudunk alkotni a szervezet hemodinamikai státuszáról, még konkrétan az oxigénszállító kapacitásról, így a szervezet oxigén igényének és kínálatának egyensúlyáról.

1.3.1 „Hagyományos” paraméterek – artériás nyomás, pulzusszám

A pulzusszám mérése több módszerrel is történhet. Egyrészt, a mellkasra helyezett EKG elektródák segítségével a szív elektromos tevékenységét detektáljuk, mely élettani körülmények között, pulzusdeficit hiányában megegyezik a pulzusszámmal. Pulzusdeficit esetén, amikor a valódi pulzusszám alacsonyabb, mint az EKG-val detektálható elektromos tevékenység, utóbbi értéke a keringés szempontjából irreleváns. A pulzusszám meghatározható továbbá a perifériás pulzust detektáló pulzoximéter segítségével, valamint invazív vérnyomásmérés esetén az artériás nyomásgörbe használatával. Ezek a módszerek a valódi pulzusszámot mérik. A tradicionális végpontok, vagyis a vizeletprodukció és a tudatállapot mellett a pulzusszám és az artériás vérnyomás alkalmasak bár az inadekvát perfúzió korai felismerésére, de a zajló, kompenzált sokk azonosításában a szerepük limitált [15].

Az artériás vérnyomás mérése történhet non-invazív módszerrel, leggyakrabban a felkarra helyezett mandzsetta segítségével. A mandzsetta levegővel való felfújása addig történik, amíg a benne mért nyomásban észlelt oszcilláció eltűnik. Ezt követően a mandzsetta nyomása lépésről-lépésre csökken, a közben visszatérő oszcilláció segítségével kerülnek meghatározásra a szisztolés, diasztolés és az artériás középnyomás (mean arterial pressure, MAP) értékei. Ez a módszer használható, ha csak intermittálóan szeretnénk nyomást monitorozni. Ha ütésről ütésre óhajtjuk meghatározni a vérnyomás aktuális mértékét, azt egy artéria lumenébe helyezett katéter segítségével, piezoelektromos módszerrel invazívan tudjuk végezni. A pulzushullám 6-10 m/s sebességgel távolodik az aortabillentyűtől, eközben a szisztolés érték folyamatosan emelkedik, a diasztolés csökken, ezt pulzusamplifikációnak hívjuk. Ennek értelmében a diasztolés és szisztolés nyomás értéke függ a mérés helyétől is. A középnyomás értéke kevésbé függ a mérés helyétől vagy módjától, kevésbé befolyásolják a mérőrendszer fizikai tulajdonságaiból adódó pontatlanságok, valamint a MAP határozza meg az autoreguláción keresztül az egyes szervek szöveti perfúzióját (kivéve a bal kamrát, melyben az áramlás a diasztolés nyomás függvénye). Több adat áll azonban rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az artériás nyomás értéke és a perctérfogat között nincs igazi összefüggés, a nyomásértékekből nem lehet következtetni a perctérfogat értékére, ahogy azt már egy 1981-es tanulmányban is demonstrálták [16]. Még szembetűnőbb a korreláció hiánya, ha egy hasonló vizsgálat eredményeit bemutató ábrára tekintünk, mely során szívműtéten átesett betegek esetében vizsgálták a két paraméter közötti összefüggést:



1. ábra: az artériás középnyomás és a perctérfogat közötti összefüggés [17]

Egy súlyos traumás sérülteket illetve kritikus állapotú betegeket vizsgáló tanulmány szintén arra a következtetésre jutott, hogy az artériás középnyomás és a perctérfogat korrelációja nem extrapolálható a sokk minden fázisára. A kezdeti perfúzió romlás stresszt indukál, ami fenntartja a középnyomást. Ahogy az elhúzódó hipovolémia ezt a mechanizmust kimeríti, úgy fog a perctérfogattal a középnyomás is csökkenni. Ebből adódóan a perfúzió romlására a nyomás- és pulzusértékekből csak extrém hipovolémia esetén lehet következtetni [18].

Mindezek ellenére a rutin, alacsony kockázatú betegek és beavatkozások esetében ezek az amúgy szövődmenymentes monitorozási eljárások megfelelő biztonsággal alkalmazhatók.

1.3.2 Centrális vénás nyomás

A magas kockázatú sebészeti beavatkozások során az aneszteziológusok több mint 90%-a használ invazív artériás nyomásmérést. A CVP mérésének aránya ennél valamivel kevesebb: Észak-Amerikában 73%, Európában 84% egy 2011-ben megjelent felmérés alapján [11]. A centrális vénás nyomás mérése egy, a vena cava superiorba helyezett katéter segítségével történik, az invazív artériás nyomáshoz hasonlóan piezoelektromos módszerrel. A kanül behelyezése történhet a vena jugularis interna vagy a vena subclavia felől, a szövődmenyek (elsősorban a légmell és a nem kívánt artéria punkció vagy

kanulálás) gyakoribbak ugyan, mint az előzőekben tárgyalt módszereknél, de így sem számottevőek. A CVP mérése mind a perioperatív időszakban, mind a kritikus állapotú betegek körében igen elterjedt (olyannyira, hogy az érvényben lévő nemzetközi szepszis ellátási protokollban is kiemelt szerepet kap [19]). Ugyanakkor egyre több adatunk van arra vonatkozóan, hogy 1959-ben megfogalmazott eredeti céljára, vagyis a szervezet folyadéktöltöttségének megítélésére és menedzselésére [20] nem használható. A feltételezés alapja, hogy a CVP a jobb kamrai végdiasztolés volumen és így a preload, vagyis a szívizom előterhelésének indikátora. A preload, tehát a szívizom rost hossza a diasztolé végén in vivo nem meghatározható. Hipovolémiában a végdiasztolés volumen alacsony, a Frank-Starling összefüggésnek megfelelően ebben a helyzetben a folyadéktöltés jobb preloadot és így jobb pumpafunkciót eredményez. Valójában a jobb kamrai nyomás és térfogat között gyenge korreláció van, melyet tovább árnyal a diasztolés diszfunkció és a kritikus állapotban megváltozó kamrai compliance. Magas CVP éppúgy kialakulhat normál szívfunkció mellett folyadék túltöltöttség miatt, mint normovolémiában, csökkent szívfunkció következményeként. Szintén a Frank-Starling törvény alapján a végdiasztolés térfogat emelése egy bizonyos határon túl már nem javítja a szívfunkciót, ugyanakkor a folyadéktúltöltés ebben a helyzetben már inkább veszélyeket rejt magában. Ezen tényekkel egybehangzóan egy összefoglaló tanulmány, mely a CVP és a folyadékra adott válaszkészség (vagyis folyadék bólusra bekövetkező perctérfogat vagy verőtérfogat emelkedés) kapcsolatával foglalkozó vizsgálatokat összegezte, arra a következtetésre jutott, hogy a CVP nem használható a folyadékreszuszcitáció irányítására [21].

A hemodinamikai terápia során célunk a szervezet oxigénszállító kapacitásának fenntartása valamint a megfelelő perfúzió biztosítása. Ennek eszközei a folyadékterápia, hiszen hipovolémia esetén ezzel rendezhető a verő- és perctérfogat, így nő az oxigénszállító kapacitás, javul az egyes szervek perfúziója. Normovolémiában, alacsony perctérfogat esetén inotróp szerek használata jön szóba, alacsony vérnyomás esetén vazopresszorokat használhatunk. A fentiek értelmében, mivel a tradicionális paraméterek a folyadéktöltöttség, perctérfogat vagy a perfúzió megítélésére nem, vagy csak korlátozottan használhatók, magas kockázatú beavatkozások esetén alternatívaként olyan monitorozási módszerek jönnek szóba, amelyek alkalmasak ezen paraméterek meghatározására, továbbá különbséget tudnak tenni a szívizom eredetű vagy hipovolémia által okozott perctérfogat csökkenés között.

1.3.3 Hemodinamikai monitorozás – intraoperatív célvezérelt terápia

A hemodinamikai monitorozás és terápia célja tehát az oxigénszállító kapacitás és így a szervek perfúziójának biztosítása. A nemzetközi szakirodalom intraoperatív célvezérelt terápiának (goal directed therapy, GDT) nevezi azt az eljárást, melynek során a perctérfogat, az oxigénszállító kapacitás vagy a kevert/centrális vénás szaturáció mint végpontok szerepelnek a folyadék, vérkészítmény és vazoaktív gyógyszerek használata során. Mint azt a következőkben tárgyaljuk, ezen paraméterek monitorozása és normalizálása számos vizsgálat alapján jobb kimenetelhez vezet a perioperatív időszakban.

A perctérfogat vagy a verőtérfogat meghatározás módszereinek rövid áttekintése után bővebben foglalkozunk a PiCCO készülékkel és a centrális vénás szaturációval, melyek szerepét az intraoperatív monitorozásban a jelen dolgozat alapjául szolgáló tanulmányokban vizsgáltuk.

A perctérfogat meghatározásának arany standard módszere hosszú ideig a pulmonalis artériás katéter (Swan-Ganz katéter) volt. A leggyakrabban a vena jugularis interna felől, a jobb szívfélen keresztül a tüdőartériába helyezett katéter segítségével, termodilúciós módszerrel történik a perctérfogat mérése. A módszert Franek és Ganz írta le az 1950-es évek végén: az érbe helyezett katéteren keresztül ismert térfogatú hideg (18-22 C fok) izotóniás só- vagy cukoroldat kerül beadásra. Az ugyanazon a katéteren, az áramlás irányának megfelelően elhelyezett termisztor által mért hőmérséklet változásból az áramlás meghatározható [22]. Ezt a tüdőartériában végezve a perctérfogatot tudjuk mérni. Az elmúlt évtizedekben azonban a pulmonalis artériás katéter használata visszaszorult. Ennek oka részben az, hogy a katéter behelyezése komoly invazivitást igényel, számos következményes komplikációval szövődhet (fertőzés, ritmuszavarok, pulmonalis artéria vagy billentyű sérülése, tüdőinfarktus), másrészt egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a katéter használata nem csökkenti a mortalitást [23].

A nyelőcső Doppler elterjedt, kevésbé invazív módszer a perctérfogat meghatározására. Az eljárás során a nyelőcsőbe helyezett ultrahang fej segítségével közvetlenül mérhető az aorta áramlása, így kalkulálható a verőtérfogat és a perctérfogat. A módszert 1971-ben írták le először, 1989-ben finomították klinikai használatra, azóta terjedt el mind az intenzív terápiában, mind az anesztéziában. Mivel maga a vizsgálat nehezen tolerálható, használata jószerével altatott betegekre korlátozódik [24, 25]. Politraumatizált betegek esetében

használata alacsonyabb laktát értéket, kevesebb fertőzőes komplikációt, rövidebb intenzív osztályos és kórházi tartózkodást eredményezett [26]. Vastag- és végbél rezekciók során a nyelőcső Doppler mérésekkel vezérelt folyadékterápia másfél nappal rövidítette a posztoperatív kórházi tartózkodás időtartamát, a bél funkciójának gyorsabb rendeződését eredményezte és szignifikánsan csökkentette a gyomor-bélrendszeri és általános morbiditást [27]. A proximális combcsonttörés műtéti megoldása során használt, nyelőcső Doppler segítségével történő, optimális SV-t célzó folyadékterápia szintén gyorsabb posztoperatív felépülést és rövidebb kórházi tartózkodást eredményezett [28]. Ismert az is, hogy a verőtérfogat a légzéssel összefüggésben változik, a változás mértékét a verőtérfogat-variabilitás (stroke volume variation, SVV) jellemzi, amely az adott idő (például egy légzési ciklus) alatt mért legnagyobb és legalacsonyabb SV különbsége osztva az átlagos SV értékével: $(SV_{\max} - SV_{\min}) / SV_{\text{átl}}$. Mind a verőtérfogat-variabilitást, mind a hasonló elven meghatározott és a klinikai gyakorlatban elterjedten használt pulzusnyomás-variabilitást (pulse pressure variation, PPV) mint dinamikus paramétereket használhatjuk a folyadékterápia irányítására lélegeztetett betegek esetében. Hipovolémiában mind a SVV, mind a PPV kifejezettebbé válik, értékük az intravaszkuláris volumen helyreállításával csökken. Mindkét paraméter megbízhatónak bizonyul a perctérfogat változásainak megítélése szempontjából [29]. A SVV-t a folyadékra adott válaszkészség jó előrejelzőjének találták. [30]. A PPV mérése nem jelent további költséget vagy kockázatot az invazív artériás nyomásméréshez képest, mely bevett gyakorlat a magas kockázatú sebészeti betegek esetében. A lélegeztetés következtében létrejövő artériás pulzusnyomás változás a folyadéktöltésre adott válaszkészség jó prediktora [31, 32], az optimális érték 12% körüli [33, 34]. A SVV-hoz hasonlóan használható paraméter. [35]. Monitorozása és folyadéktöltés árán történő 10%-os érték alatt tartása jobb kimenetelt, rövidebb kórházi tartózkodást eredményezett magas kockázatú sebészi beavatkozások során [36, 37]. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy az ezen tanulmányokba bevont betegeknek nem voltak szignifikáns szívritmuszavarai; ritmuszavar (extraszisztolék, pitvarfibrilláció) esetén a SVV és a PPV értéke nem megbízható, ilyen esetben használatuk nem lehetséges.

1.4 Perctérfogat meghatározás a PiCCO készülékkel

A pulmonalis artériás katéter segítségével történő perctérfogat meghatározás visszaszorulásának másik oka, hogy egyéb, kevésbé invazív technikák állnak rendelkezésre a perctérfogat mérésére. Ezen módszerek indikátor dilúciót használnak, melynek alapelvét

Henriques írta le, majd a módszert Hamilton és munkatársai fejlesztették tovább (Stewart-Hamilton formula) [38]. A módszer eredetileg indocianin-zöld festék használatát és a kihígulás mérésére többszöri vérmintavételt tett szükségessé. Ezt tovább egyszerűsítette a transzpulmonalis indikátor dilúciós technika használata, ennek során a két leginkább elterjedt módszer lítium- (LiDCO, LiDCO Group plc, London, UK) illetve hőhígulás (PiCCO, Pulsion Medical Systems SE, Munich, Germany) segítségével méri a perctérfogatot. Az elv mindkét készülék esetében hasonló: a vénás rendszerbe juttatott indikátor hígulását méri transzpulmonalis transzportot követően az artériás oldalon [39]. Az alábbiakban a transzpulmonalis termodilúciós technikát használó PiCCO készülék működési elvét ismertetjük.

A készülék neve a „Pulse Contour Cardiac Output” rövidítése (az 'i' betű a könnyebb kiejthetőség érdekében került a névbe), ez az egyik, általa használt mérési módszerre utal: az artériás pulzusgörbe alakjának és méretének analizálásával számolja ki folyamatosan, ütésről-ütésre a verő- és így a perctérfogatot, valamint néhány további, származtatott paramétert. Ilyen paraméter például a már korábban ismertetett SVV, vagy a szívizom kontrakció erősségére utaló $dP/dT_{\max}$ (az egységnyi idő alatt bekövetkező maximális nyomásváltozás). Ahhoz, hogy ez megbízható adatokat szolgáltatson, a készüléket kalibrálni kell, ami a termodilúciós méréssel történik [40]. Ennek során vena jugularis interna vagy vena subclavia pozíciójú centrális vénás kanülon keresztül 0.9%-os hideg sóoldat kerül beadásra a vena cava superiorba, hasonlóan a pulmonalis artériás katéterrel történő méréshez. A centrális kanülre helyezett hőmérő lehetővé teszi, hogy a beadott folyadéknak nem csak a térfogata, hanem a hőmérséklete is pontosan ismert legyen. A hideg folyadék a szívbe visszatérő vér hőmérsékletének csökkenését okozza. A pulmonalis artériás katétertől eltérően, a kisvérköri keringés után a szívbe, majd a nagyvérkörbe visszakerülő hidegebb vér által okozott hőmérsékletváltozást egy, a femoralis artériába (vagy ritkábban az axillaris, esetleg a brachialis vagy radialis artériába) helyezett, hőmérővel (termisztorral) ellátott speciális artériás kanül érzékeli. A beadott folyadék térfogatának, hőmérsékletének, valamint az észlelt artériás hőmérséklet időbeni változásának ismeretében, a Stewart-Hamilton elv segítségével meghatározható a perctérfogot. A transzpulmonalis termodilúciós görbén a hőmérséklet csökkenése később jelentkezik, kisebb mértékű és elnyújtottabb a pulmonalis artériás katéterrel detektált görbéhez képest. A készülék emellett számos egyéb paraméter meghatározására alkalmas: a teljes mellkasi termális térfogatot (intrathoracic thermal volume, ITTV) mérve és a

pulmonalis termális térfogatot (pulmonary thermal volume, PTV) számolva meghatározza a végdiasztolés térfogatot (global end-diastolic volume, GEDV=ITTV-PTV) és az intratorakális vérvolumet (intrathoracic blood volume, ITBV=1.25×GEDV) melyek a teljes mellkasi folyadéktartalom keringésben résztvevő kompartmentjei (és így értékeik szoros kapcsolatban vannak egymással) [40]. Ezek a paraméterek a preload volumetrikus jellemzői és számos tanulmány utal arra, hogy a mellkasi nyomásoknál pontosabban jellemzik a preloadot kritikus állapotú betegekben, csökkent szívfunkció, pancreatitis, subarachnoidealis vérzés vagy szeptikus sokk esetében [41-46]. A SV, dP/dT_{max} és a volumetrikus változók ismeretében már pontosabban differenciálható az alacsony perctérfogat mögött álló esetleges szívizom-diszfunkció vagy hipovolémia. Szintén a mellkasi termális térfogat része, de a keringésben nem vesz részt az extravaszkuláris tüdővíz (extravascular lung water, EVLW=ITTV-ITBV). Ennek meghatározása korábban kettős indikátor technikával történt, a PiCCO azonban a hőhígulás elvével tudja mérni az értékét, mely jól korrelál akár a kettős indikátor technikával mért értékkel, akár a post mortem súlymérés eredményével [47, 48]. Az EVLW értéke jól mutatja a tüdőszérülés, ARDS (acute respiratory distress syndrome) súlyosságát és a szeptikus sokk indukálta légzési elégtelenség kimenetelének jó prediktora [49, 50].

1.5 A kevert vénás és a centrális vénás szaturáció

A fentiekben alkalmazott monitorozási lehetőségek során, az artériás vér oxigéntartalmának ismeretében a perctérfogatot mérve következtethetünk az oxigénszállító kapacitásra és így az oxigén igény és kínálat közötti aránytalanságra. Létezik azonban egy másik megközelítés, amikor a visszatérő vénás vér oxigéntartalmának ismeretében, normális artériás oxigéntartalmat és oxigén felhasználást feltételezve következtethetünk az oxigénkínálat mértékére. Az oxigénszállító kapacitás normálisan 450-600 ml/perc/m² értékű, nyugalomban a szervezet oxigén felhasználása 125-175 ml/m² körül mozog. Az oxigénkínálat tehát a nyugalmi felhasználás 4-szerese, normál artériás oxigéntartalom (SaO₂~100%) mellett a visszatérő vénás vér oxigéntartalma 75% körüli. Ennek, vagyis a kevert vénás vér oxigén szaturációjának (SvO₂) mérése a pulmonalis artériás katéter segítségével lehetséges. Alacsony értéke utal az oxigén kínálat és igény közötti aránytalanságra és így változatlan oxigén felhasználás mellett indirekt módon a csökkent oxigénszállító kapacitásra. Mindezek ellenére, a SvO₂ mérése és használata mint célparaméter nem befolyásolja a mortalitást, hasonlóan a pulmonalis artériás katéter használatához [23, 51, 52]. Habár a kevert vénás oxigén szaturációt tekintik a globális

oxigén kínálat és felhasználás közötti egyensúly legpontosabb indikátorának, a vena cava superiorból vett vénás vér oxigén szaturációja, vagyis a centrális vénás szaturáció (ScvO₂) megbízható alternatívájának bizonyult a kritikus állapotú betegek terápiája során [53]. Ehhez nincs másra szükség, mint egy, a vena cava superiorban végződő centrális vénás kanülre, mely a kritikus állapotú, vagy nagy kockázatú sebészi beavatkozásokon áteső betegek ellátása során rutinszerűen behelyezésre kerül. Rivers és munkatársai 2001-ben közzétették eredményeiket súlyos septicus, septicus sokkos betegek korai célvezérelt hemodinamikai terápiáját illetően. A ScvO₂-vezérelte reszuszcitáció jobb túlélést eredményezett a kontroll csoporthoz képest [54]. Ez a tanulmány szolgál alapjául a legfrissebb nemzetközi sepszis kezelési ajánlásnak, melyben a ScvO₂ 70%-os értéke az egyik célparaméter [19]. A ScvO₂ folyamatos mérésére is van lehetőség egy standard centrális vénás kanülbe helyezett száloptikás eszköz segítségével, az így mért értékek jó korrelációt mutatnak a vérgázgép által meghatározott értékekkel [55].

A továbbiakban két tanulmányunk eredményeit ismertetjük, melyek során egyrészt a PiCCO készülékkel mért töltöttségi paraméterek, másrészt folyamatos centrális vénás szaturáció mérés segítségével végzett intraoperatív célvezérelt hemodinamikai terápiát hasonlítottuk össze a centrális vénás nyomás alapján végzett terápiával.

2. Volumetrikus és nyomás vezérelt intraoperatív folyadékterápia

2.1 Bevezetés

Az elektív, nagy hasi műtétekhez társuló perioperatív mortalitás és morbiditás vezető oka az intraoperatív hipoperfúzió és hipovolémia [56]. Évtizedek óta ismert tény, hogy a traumás sérülésekhez hasonlóan az elektív, nagy volumenű sebészi beavatkozások esetében észlelt, több szerv funkciózavarával járó kórkép (multi organ failure, MOF) kialakulása nem áll szoros összefüggésben a sérülés vagy a műtéti beavatkozás helyével vagy kiterjedtségével. A szervi elégtelenség hátterében a hipoperfúzió, szöveti hipoxia által indukált és generalizálódó gyulladásos válasz (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) áll [57, 58]. A volumenstátusz rendezésével nem csak a hemodinamika, és így az oxigén ellátás-felhasználás egyensúlya javul, de a gyulladásos válasz mértéke is befolyásolható [59]. A megfelelő preload és így a szív funkciójának maximalizálása kiemelt jelentőségű tehát a perioperatív szövődmények minimalizálása érdekében.

Ugyanakkor, mint azt a bevezetőben tárgyaltuk, a preload közvetlenül nem mérhető, egyéb paraméterek mérésével tudunk rá következtetni. Tanulmányunk tervezésekor a preload monitorozásának legideálisabb módszerét illetően az adatok ellentmondásosak voltak, habár már álltak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy az intratorakális vérvolumen testfelületre indexált értéke (intrathoracic blood volume index, ITBVI) használható legpontosabban kritikus állapotú betegek esetében [43, 46]. Egy munkacsoport máj- és tüdőtranszplantációk során a PiCCO segítségével mért ITBVI-et a preload megbízhatóbb indikátorának találta a pulmonalis artériás katéterrel mért éknyomáshoz képest [60, 61]. Nem állt rendelkezésre adat arra vonatkozóan, milyen hatással van a transzpulmonalis termofilúziós mérésekkel vezérelt intraoperatív folyadékterápia a posztoperatív gyulladásos válaszra és szervi diszfunkcióra. A tanulmány célja a hagyományos, CVP által vezérelt intraoperatív folyadékterápia összehasonlítása volt az ITBVI vezérelt hemodinamikai stratégiával.

2.2 Betegek és módszerek

2.2.1 Betegek

A Pécsi Tudományegyetem regionális etikai bizottságának engedélyével, írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően 2002 októbere és 2003 októbere között minden olyan beteget bevontunk a tanulmányba, akik tumor miatt végzett elektív nyelőcső eltávolításon, teljes gyomoreltávolításon vagy hasnyálmirigy fej eltávolításon (Whipple műtét) estek át. A betegek a műtétet követően felvételre kerültek a Pécsi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetének intenzív osztályára. Kizártuk azokat a betegeket, akik valamely szervrendszer krónikus problémájával küzdöttek: New York Heart Association IV-es stádiumában lévő kardiovaszkuláris elégtelen betegek, transztorakális szívultrahanggal igazolt 50%-nál alacsonyabb ejekciós frakció, krónikus légzőrendszeri elégtelenség (krónikus hipoxia és/vagy hiperkapnia), művesekezést igénylő krónikus veseelégtelenség, krónikus májelégtelenség (biopsziával igazolt májcirózis vagy portális hipertenzió), cukorbetegség, ismert aorta aneurizma. Ugyancsak kizárásra kerültek azon betegek, akik tumora a műtét során inoperábilisnek bizonyult, akik masszív transzfúziót igényeltek a műtét alatt (>10 egység vörösvértest koncentrátum), illetve akik 24 órán belül reoperációra kerültek.

2.2.2 Intervenciók, protokoll

A CVP csoportban a folyadékterápia célja a CVP 8-12 Hgmm közötti értéken tartása volt, amely egy általánosan elfogadott és rutinszerűen használt célérték [54]. Az ITBV csoportban az ITBV testfelületre indexált értékét tartottuk 850 és 950 ml/m² között az operáció ideje alatt. Fenntartó infúzió céljából minden beteg 10 ml/kg/h mennyiségű Ringer-laktát oldatot kapott. Hogy a hemodinamikai végpontokat elérjük, mindkét csoportban 6%-os hidroxietil-keményítő (200 kDa átlagos molekulaméret, 0.6 szubsztitúciós arány, 60 gr/1000 ml; Haes-Steril 6%, Fresenius-Kabi, Budapest, Hungary) vagy 4%-os szukcinilált zselatin oldatot (35 kDa átlagos molekulaméret, Gelofusin, B.Braun Medical, Budapest, Hungary) alkalmaztunk bólusokban, amíg a meghatározott céltartományt elértük. A CVP csoportban a beteg altatásáért felelős aneszteziológus csak a CVP értékét ismerte, az ITBVI és a többi hemodinamikai paraméter értékéről nem volt tudomása. Az ITBV csoportban az aneszteziológus számára a CVP volt ismeretlen, valamint az ITBVI kivételével az összes többi hemodinamikai paraméter. A folyadékterápia vezérléséért egy, a tanulmányban részt vevő munkatárs volt felelős. Mind a betegek, mind az intenzív osztály személyzete számára a randomizáció eredménye ismeretlen volt.

2.2.3 Anesztézia és monitorozás

Az összes beteg rutin anesztéziai ellátásban és monitorozásban részesült az alábbiak szerint: a premedikáció benzodiazepinnel történt, a narkózis indukciója 1-2 mg/kg propofollal. Izomrelaxációra atracuriumot használtunk 0.4-0.6 mg/kg induló dózissal, majd szükség szerint ismételtük. Az indukcióhoz fentanylt adtunk 0.7-1 mcg/kg dózisban. Intubációt követően intermittáló pozitív nyomással lélegeztettük a betegeket, 50% belélegzett oxigén koncentrációval, 8-10 ml/kg légzési térfogattal, 5 vízcm kilégzés végi pozitív nyomással. A kilégzés végi CO₂ szintet monitoroztuk, a percventilációt ez alapján állítottuk be. Az anesztéziát 0.7-1.5% közötti koncentrációban alkalmazott isoflurane-nal és folyamatos epidurális érzéstelenítéssel (ropivacain 2%, fentanyllal kombinálva) tartottuk fenn. A testhőmérsékletet mértük, a hipotermiát melegítő takaróval és melegített infúzió adásával előztük meg.

2.2.4 Mérések

A hemodinamikai paramétereket transzpulmonalis termodilúciós méréssel határoztuk meg, ehhez az indukciót követően centrális vénás kanült és a femoralis artériába egy integrált termisztorral ellátott artériás kanült (PiCCO, Pulsioath 4F, PV 2024L, Pulsion Medical

Systems, Munich, Germany) helyeztünk be. Az ITBV és az EVLW értékeinek meghatározása érdekében 20 ml, 10 C foknál hidegebb 0.9%-os NaCl oldatot fecskendeztünk a centrális vénás kanülbe. Három egymást követő mérés eredményét átlagolva határoztuk meg a hemodinamikai paramétereket. Az egyénenkénti különbségeket kiküszöbölendő az ITBV és az EVLW értékeit testfelületre (ITBVI, normál érték: 850-1000 ml/m²) és testtömegre (EVLWI, normál érték: 5-7 ml/kg) indexálva adtuk meg. A perctérfogot index (cardiac index, CI), verőtérfogot index (stroke volume index, SVI), a szív kontraktilitását jellemző dP/dt_{max} hányados valamint a szisztémás rezisztencia index (systemic vascular resistance index, SVRI) szintén meghatározásra kerültek. A hemodinamikai méréseket 30 percenként végeztük. ΔCVP és ΔITBV értékeket számoltunk úgy, hogy az aktuális mérési eredményből kivontuk a megelőző mérés eredményét. Minden hemodinamikai méréssel párhuzamosan artériás vérgáz elemzést is végeztünk, mely magában foglalta a hemoglobin szint meghatározását is (ABL 700, Radiometer, Copenhagen, Denmark). A műtét alatti vérvesztés mértékét óránként jegyeztük fel.

Az anesztézia bevezetése előtt (t₀), a műtét alatt óránként, az intenzív osztályra való felvételnélkor (t_{ICU}), valamint 24, 48 és 72 órával a felvétel után (t₂₄, t₄₈, t₇₂) vérmintákat vettünk szérum szeparátoros csőbe, melyek alvadás után azonnal centrifugálásra kerültek. A szérumból meghatározásra került a C-reaktív protein (CRP) és a prokalcitonin (PCT) értéke, majd a szérumot -70 C fokon fagyasztva tároltuk, későbbi időpontban tumor nekrosis faktor (TNF-α) meghatározás történt belőlük.

A műtétet követően minden betegünk legalább két napot töltött az intenzív osztályon, ahol rutin klinikai megfigyelés és laborvizsgálatok történtek. A kiadási kritériumok a következők voltak: legalább 95%-os oxigén szaturáció Venturi maszkon adott 35% belélegzett oxigénkoncentráció mellett; megfelelő expektoráció, biztonságos enterális táplálás, adekvát fájdalomcsillapítás. Emellett a többszervi elégtelenséget jellemző MODS pontszám (multiple organ dysfunction score [62]) 2 vagy annál alacsonyabb értéke is a kiadás feltétele volt. Ezt a pontszámot az ITO felvételnélkor, majd naponta a 3. posztoperatív napig határoztuk meg, hogy a terápia szervfunkciókra gyakorolt hatását elemezhessük.

2.2.5 Statisztika

A tanulmányt úgy terveztük, hogy a transzpulmonális termodilúciós mérések által vezérelt folyadékterápiának egyrészt az intra- és posztoperatív gyulladásos válaszra, másrészt a szervi diszfunkciókra gyakorolt hatását tudjuk vizsgálni. A tanulmány tervezésekor erőanalízist végeztünk, hogy megállapítsuk, hány beteget szükséges bevonnunk

csoportonként. Ehhez egy korábbi tanulmány eredményeit használtuk fel, melyben a posztoperatív 24-ik órában a PCT értéke 4.6 ± 4.3 ng/ml-nek adódott. Egy korábbi leíró tanulmány a 2.8 ng/ml fölötti PCT értéket 84%-os szenzitivitással találta a mortalitás prediktorának [63]. A legkisebb, klinikailag releváns különbséget 3.5 ng/ml-nek határoztuk meg (pl. 4.6 a PCT és 1.1 ng/ml az ITBV csoportban). Az első fajú hibát illetően $\alpha=0.05$ -tel kalkulálva, 80%-os erővel úgy számoltuk, hogy 20-20 beteget kell bevonnunk csoportonként. Az adatokat, mint $\text{átlag} \pm \text{standard deviáció}$ vagy $\text{átlag} \pm \text{átlag szórása}$ közöltük. Az adatok eloszlásának vizsgálatához a Kolgomorov-Smirnov tesztet használtuk. Varianciaanalízist (ANOVA) használtunk a két csoport eredményeinek és a csoporton belüli mérések összehasonlítása céljából. A mért változók közötti összefüggést Spearman-féle korrelációs vizsgálattal határoztuk meg. Statisztikai analízisre a Statistical Package for Social Sciences (SPSS version 10.0) szoftverét használtuk. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ -nek határoztuk meg.

2.3 Eredmények

A tanulmány tartama alatt negyvenöt beteg került bevonásra, őket borítékos randomizáció (négyes blokkokban) során a CVP vagy az ITBV csoportba soroltuk. 5 beteg került kizárássra, mindannyian inoperábilis tumor miatt (három beteg a CVP, kettő az ITBV csoportból). Így 20-20 beteg adatait elemeztük. A két csoport betegei között nem volt szignifikáns különbség a demográfiai és klinikai paramétereket, valamint a sebészi beavatkozást illetően, mint azt az alábbi táblázatban is láthatjuk:

	CVP (n=20)	ITBV (n=20)
Életkor (évek)	59 $\pm$ 9	61 $\pm$ 11
Nemek (F/N)	10/10	8/12
Műtét hossza (percek)	220 $\pm$ 89	230 $\pm$ 94
SAPS II pont	16 $\pm$ 5	14 $\pm$ 5
Műtét típusa:		
Nyelőcsőexstirpáció	10	9
Gyomoreltávolítás	5	8
Hasnyálmirigy rezekció	5	3

1. táblázat: Demográfiai mutatók; SAPS: simplified acute physiology score

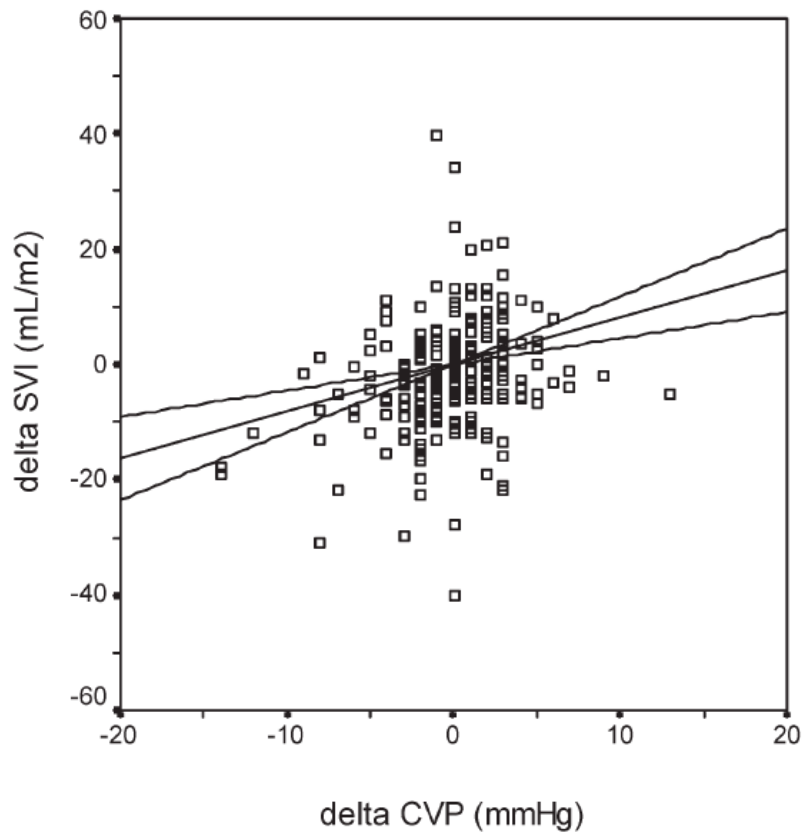
A megcélzott hemodinamikai végpontokat mindkét csoportban sikerrel elértük. A két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget a CVP, ITBVI, perctérfogat index, verőtérfogat index, kontraktilitás, pulzusszám vagy az artériás középnyomás tekintetében. Folyadék túltöltésre utaló jel nem volt, az extravaszkuláris tüdővíz normál tartományban mozgott, mint azt az alábbi táblázatban is láthatjuk:

	CVP (n=20)	ITBV (n=20)
CVP (Hgmm)		
t₀	10±4	12±4
t₃₀	13±4	15±4
t₆₀	12±3	14±4
t₁₂₀	11±3	14±5
t₂₄₀	12±4	16±6
ITBVI (ml/m²)		
t₀	875±204	969±308
t₃₀	942±210	997±210
t₆₀	912±136	1009±289
t₁₂₀	921±136	1038±346
t₂₄₀	997±270	919±193
CI (l/m/m²)		
t₀	2.57±0.60	2.96±0.64
t₃₀	3.64±0.87	3.67±0.93
t₆₀	3.39±0.58	3.51±0.91
t₁₂₀	3.50±0.65	3.43±0.84
t₂₄₀	3.78±1.13	4.01±0.99
SVI (ml/m²)		
t₀	36±11	44±12
t₃₀	45±10	49±12
t₆₀	42±9	49±12
t₁₂₀	47±14	50±13
t₂₄₀	49±9	42±8

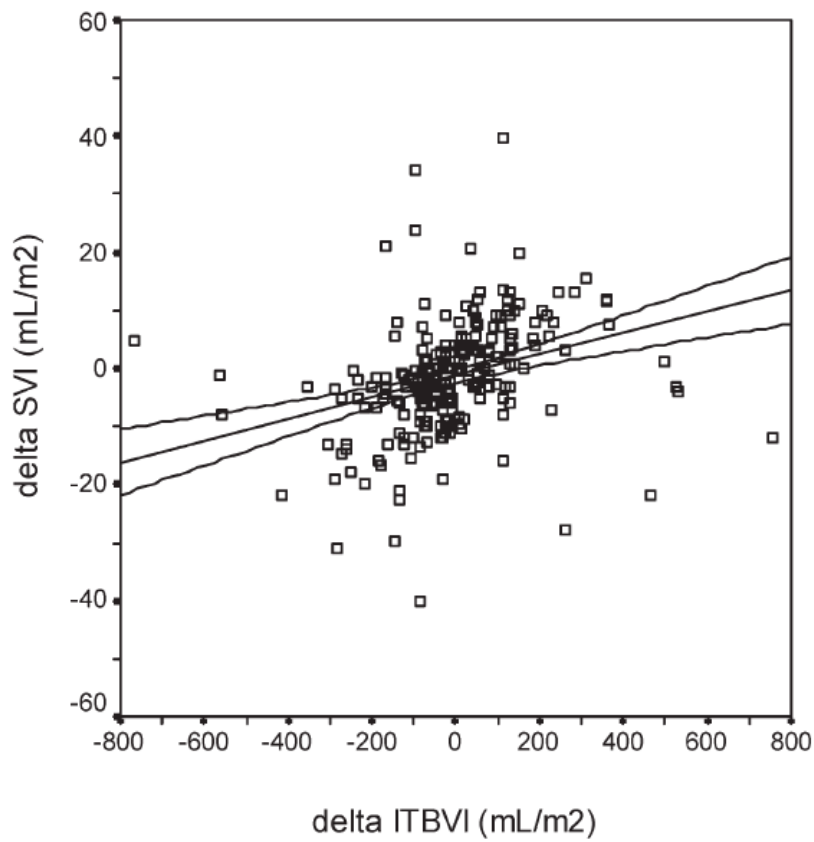
dP/dt_{max} (Hgmm/s)		
t₀	688±227	769±261
t₃₀	788±294	793±362
t₆₀	739±176	852±413
t₁₂₀	775±223	887±258
t₂₄₀	772±336	747±243
EWLVI (ml/kg)		
t₀	8±3	9±4
t₃₀	8±3	9±3
t₆₀	8±3	9±4
t₁₂₀	8±3	9±4
t₂₄₀	10±4	9±4
Pulzusszám (/min)		
t₀	73±17	70±15
t₃₀	80±11	71±15
t₆₀	81±14	75±16
t₁₂₀	76±13	73±16
t₂₄₀	76±14	90±25
MAP (Hgmm)		
t₀	87±26	87±21
t₃₀	86±16	83±20
t₆₀	87±12	83±15
t₁₂₀	78±13	76±13
t₂₄₀	71±8	74±12

2. táblázat: intraoperatív hemodinamikai paraméterek

Az összes adatot tekintve a verőtér fogat változása szignifikáns korrelációt mutatott mind a CVP-vel, mint az ITBVI-vel, habár a korreláció különösen a CVP esetében meglehetősen gyengének mutatkozott (CVP: $r=0.288$, $p<0.001$; ITBVI $r=0.508$, $p<0.001$).



2. ábra: a CVP és a SVI változása közötti kapcsolat



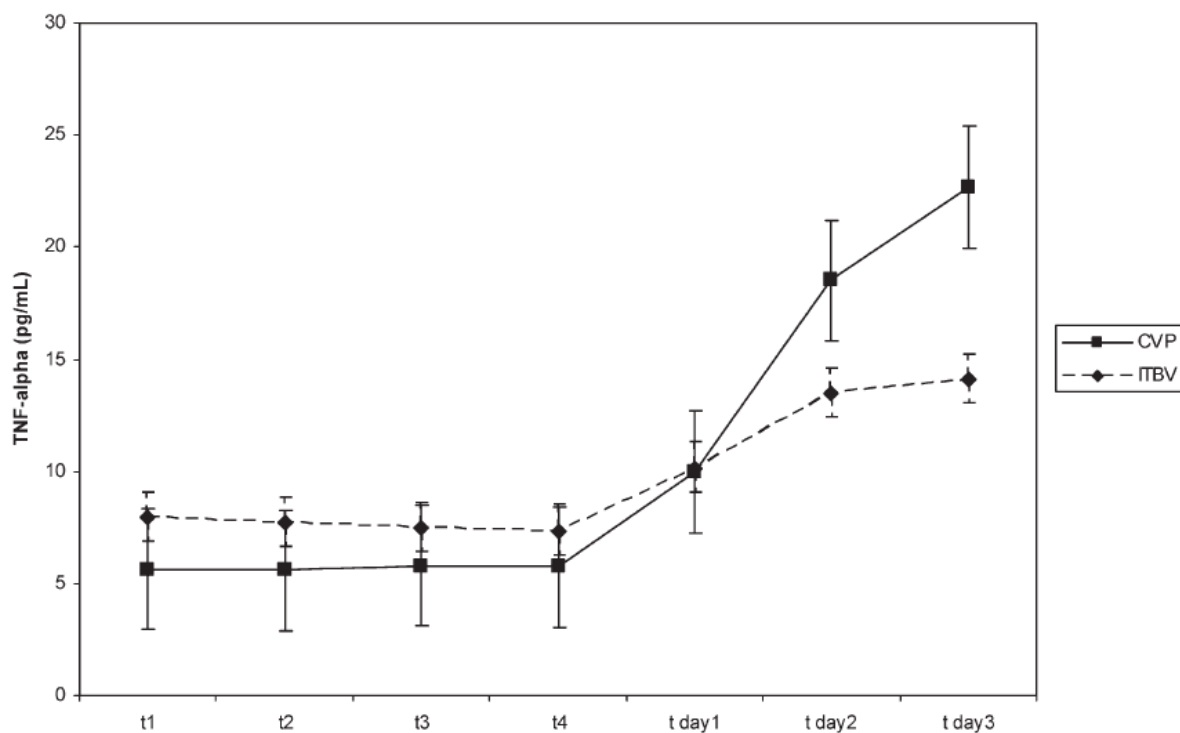
3. ábra: az ITBVI és a SVI változása közötti kapcsolat

A két csoport betegei hasonló mennyiségű krisztalloid, kolloid oldatot és vérkészítményeket kaptak, a vizeletprodukció hasonló volt a két csoportban. A hemoglobin szintje egyik csoportban sem változott szignifikáns mértékben, az adatokat az alábbi táblázatban közöljük:

	CVP (n=20)	ITBV (n=20)
Folyadékterápia		
krisztalloid (ml)	4043±1191	4047±1841
kolloid (ml)	1255±971	1411±1040
Vörösvértest cc (egység)	2±1.5	2.5±1.0
Friss fagy. plazma (egység)	2.5±1.0	2.8±1.5
Intraoperatív vizeletmennyiség (ml)	755±528	757±533
Hemoglobin (g/l)		
t ₀	108±13	107±13
t ₃₀	102±11	106±15
t ₆₀	103±16	100±22
t ₁₂₀	99±17	93±14
t ₂₄₀	105±9	103±12
MODS		
t _{ICU}	2±1	2±2
t ₂₄	2±2	2±1
t ₄₈	2±2	2±2
t ₇₂	2±1	2±2
ITO napok	7±5	7±5
lélegeztetett napok	3±1	3±1
Túlélő/nem túlélő	19/1	18/2

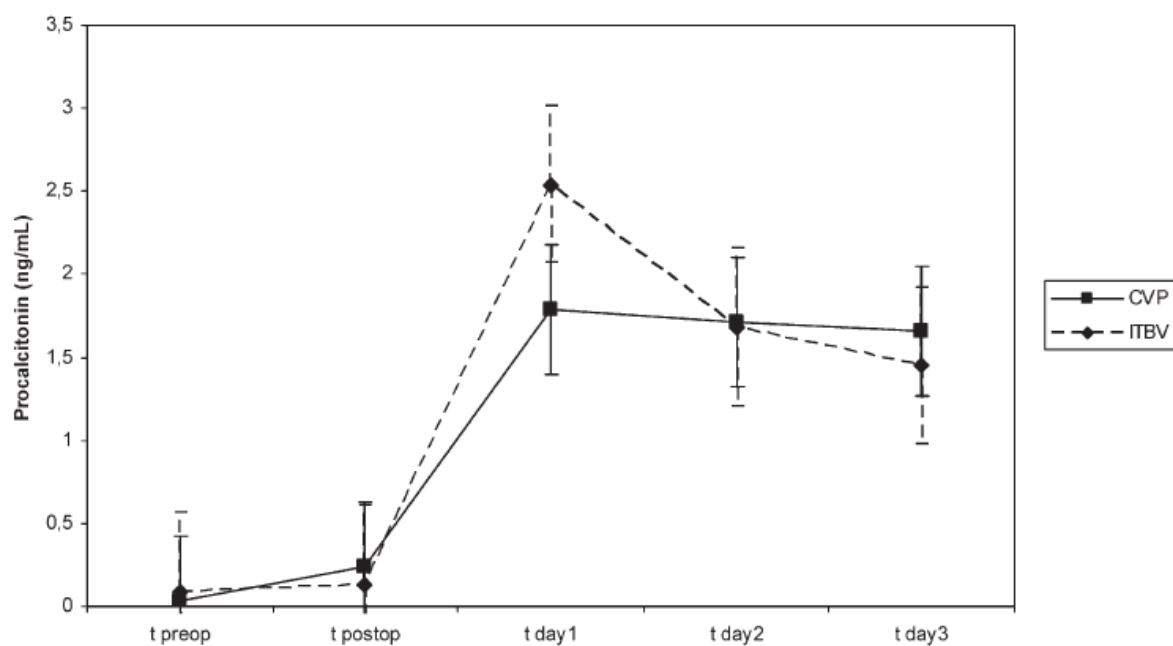
3. táblázat: intraoperatív folyadékegyenleg, posztoperatív adatok

A TNF- α normál tartományban maradt a műtét alatt, mindkét csoportban enyhén, de nem szignifikánsan emelkedett az első három posztoperatív napban.



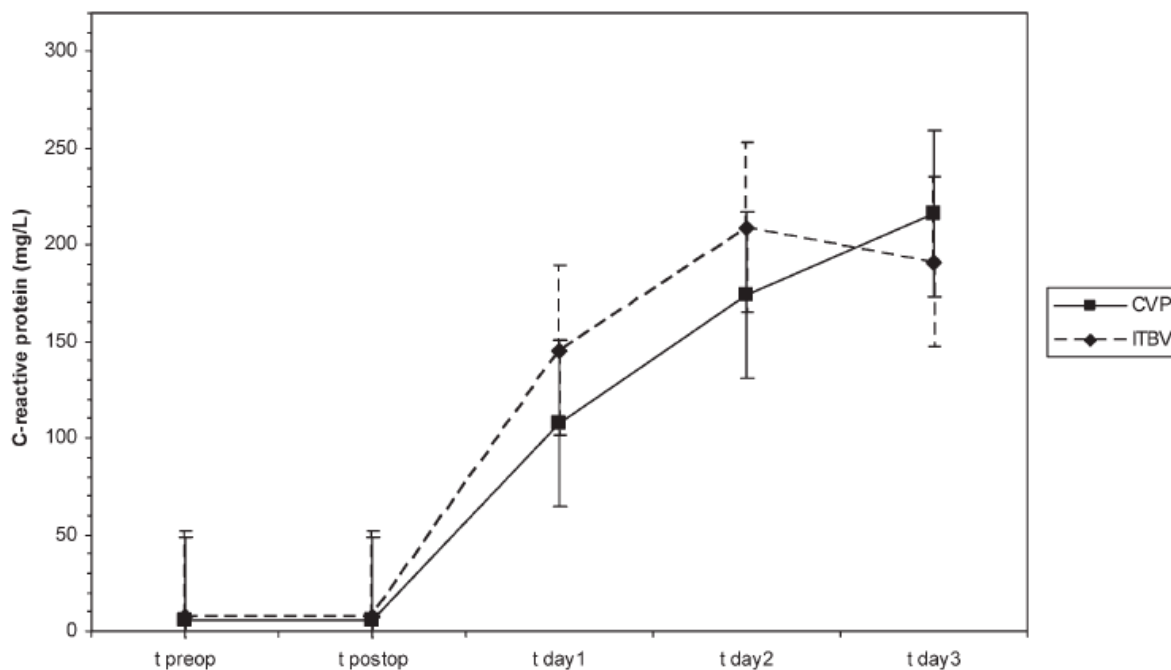
4. ábra: a TNF- α szintjének változása a műtét alatt és a posztoperatív periódusban

A PCT szérumszintje mindkét csoportban a normál értéken belül mozgott a műtét előtt és az ITO felvétel idejében, de az első 24 óra alatt szignifikánsan megemelkedett és magas maradt a következő két napban is. A legmagasabb értékeket 24 órával a műtét után észleltük. A két csoport között ugyanakkor nem találtunk szignifikáns különbséget.



5. ábra: a PCT szintjének változása a műtét alatt és a posztoperatív periódusban

A CRP szérumszintje hasonló kinetikát követett: normál értékeket találtunk a műtét előtt és az ITO felvételkor, majd a következő három mérési pontban szignifikánsan magasabbnak mutatkozott. A csúcsot a PCT-vel szemben a műtét után két nappal érte el. A két csoport között szintén nem találtunk szignifikáns eltérést.



6. ábra: a CRP szintjének változása a műtét alatt és a posztoperatív periódusban

A szervi elégtelenséget jellemző MODS pontszámában nem találtunk eltérést a két csoport között. Az intenzív osztályos ápolás hossza és a gépi lélegeztetés időtartama hasonlóan alakult a két csoportban. A túlélésben szintén nem találtunk különbséget (3. táblázat).

2.4 Megbeszélés

Mint azt a dolgozat bevezetésében taglaltuk, az intraoperatív célvezérelt terápia javítja a nagy kockázatú sebészi beavatkozásokat követő kimenetelt. A PiCCO készülékkel végzett invazív hemodinamikai monitorozás a preload megítélésének megbízható módszere, széles körben használatos az intenzív terápiában [64]. Ugyanakkor, tanulmányunk kivitelezéséig nem hasonlították össze az ITBV és a CVP vezérelte intraoperatív folyadékterápia posztoperatív gyulladásos válaszra gyakorolt hatását. Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunkban nem találtunk különbséget a két módszer között az intra- és a korai posztoperatív gyulladásos válaszból vagy szervi diszfunkcióban.

2.4.1 Hemodinamika

A CVP 8-12 Hgmm közötti értéke, mint hemodinamikai cél szerepel a kritikus állapotú, septicus betegek ellátási protokolljában [19]. Mivel ez az intervallum egy széles körben használt cél a folyadékterápia bármilyen területen történő alkalmazása esetén, ezt a célértéket határoztuk meg a kontroll csoport betegei esetében. Az ITBV csoportban a PiCCO készülék gyártója által megszabott normál értéket vettük irányadónak. Érdekes módon, szemben számos eredménnyel, melyek a volumetrikus paramétereket a preload megbízhatóbb indikátorának találták a szív töltőnyomásaival szemben [41-46], a mi adataink szignifikáns, ámde igen gyenge korrelációt mutattak mind a CVP, mind az ITBVI változása és a SVI változása között. Habár az előbb említett eredmények és következtetések, szemben a jelen tanulmánnyal, kritikus állapotú betegek vizsgálatai során keletkeztek, a mi eredményeink ellentmondanak kiterjedt műtéti beavatkozások [60, 61], sőt, egészséges önkéntesek [65] vizsgálata során szerzett tapasztalatoknak, melyek a szív töltőnyomásait nem találták a preload megbízható indikátorának. Ugyanakkor, szemben az említett tanulmányokkal, a mi vizsgálatunknak nem volt célja a CVP és az ITBVI összehasonlítása a szív preloadjának megítélése szempontjából: sem a protokoll, sem az esetszám tervezése esetén nem volt szempont ezen összefüggések vizsgálata. Habár a korreláció szignifikáns volt mindkét paraméter esetében, a korrelációs együttható különösen a CVP esetében igen alacsony. Ennek fényében az általunk talált eredmény nem interpretálható úgy, hogy a CVP és az ITBVI egyenrangú lenne a preload megítélése szempontjából nagy hasi sebészeti beavatkozások esetében.

2.4.2 Gyulladásos válaszreakció

Korábbi vizsgálatok, beleértve egy, a saját munkacsoportunk által végzett tanulmányt igazolták, hogy nagy hasi műtétek gyulladásos válaszreakciót indítanak be. Ez a gyulladásos válasz különböző, változatos akut fázis fehérjék szintjének emelkedésével igazolható [63, 66-68]. A procalcitonin, mint infekció által indukált fehérje egyike a sepszis korai, igen specifikus és szenzitív biomarkereinek [69]. Számos szerző és tanulmány igazolta, hogy a PCT produkció fő stimulusa a bakteriális endotoxin jelenléte. [69, 70]. A tanulmányunkba bevont összes beteg kapott profilaktikus antibiotikumot, egyikőjük esetében sem volt jele infekciónak a tanulmány során vizsgált időintervallumban. Ismert tény az is, hogy a fertőzőes eredet mellett emelkedett PCT szint mérhető trauma vagy különböző sebészeti beavatkozások után, de még újraélesztést követően is, mikrobiológiailag igazolt bakteriális infekció hiányában. Feltételezik, hogy a szöveti

hipoperfúzió is képes PCT termelést indukálni [63, 71-73]. Továbbá, Meisner és munkatársai azt találták, hogy a nagy sebészeti beavatkozás során kialakuló hipovolémia mértéke korrelált a posztoperatív periódus emelkedett PCT értékeivel [71]. Habár a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget a PCT posztoperatív kinetikájában, a szintjét ebben a tanulmányban alacsonyabbnak találtuk, mint munkacsoportunk korábban említett, hasonló betegeket vizsgáló megelőző vizsgálata során [66]. Ugyancsak alacsonyabb értékeket mértünk a még korábban publikált referenciatartományokhoz képest is [68]. Egy lehetséges magyarázat erre az, hogy jelen tanulmányunkban a betegeket sikeresen folyadékreszuscitáltuk az előzőleg meghatározott célértékekre, így csökkent a hipoperfúzió által kiváltott szöveti sérülés, ami önmagában vezethetett a gyulladásos válasz mérsékléséhez. Ez a célvezérelt folyadékterápia nem volt része a megelőző tanulmánynak, amely során az N-acetilcisztein nem csökkentette a posztoperatív gyulladásos válaszreakciót nagy hasi műtétek követően. Azon vizsgálat során a betegek átlagos CVP értéke 8 ± 4 Hgmm volt az intenzív osztályra való felvételkor, míg jelen tanulmányunkban ez az érték 13 ± 5 Hgmm volt az összes beteg adatát tekintve ($p=0.002$). Az artériás középnyomásban és a pulzusszámban nem találtunk különbséget. A teljes folyadékpótlás mennyisége (beleértve a vérkészítményeket is) 4230 ± 1270 ml volt abban a tanulmányban, míg a célvezérelt folyadékterápia 5610 ± 2954 ml folyadék adásához vezetett ($p=0.043$) [66]. Nagyon valószínű, hogy a folyadékterápiában észlelt különbség vezetett a kevésbé kifejezett gyulladásos válaszhoz.

Ezt a hipotézist tovább erősíti a TNF- α kinetikája, nevezetesen hogy a TNF- α szint nem emelkedett a műtét alatt és a műtétet követően is csak kismértékű, nem szignifikáns emelkedést észleltünk mindkét csoportban. A TNF- α produkció fő stimulusa szintén a bakteriális endotoxin jelenléte [74]. Korábbi állatkísérletek során vérzéses sokkban TNF- α emelkedést tudtak kiváltani, az emelkedés mértéke és a mortalitás alacsonyabb volt bakteriális lipopoliszachariddal előkezelt, endotoxin-toleráns patkányokban [75]. Ez tehát azt jelenti, a hipovolémia TNF- α emelkedést tud indukálni, melynek mértéke nem független az endotoxinra adott potenciális választól. Egy klinikai vizsgálatban elektív, nagy hasi műtéten átesett betegek esetében alacsony intraoperatív TNF- α értékeket találtak, míg hasúri infekció miatt operált betegek esetében a TNF- α szintje már a műtét közben jelentős emelkedést mutatott [76]. Buttenschoen és munkatársai megfigyelése szerint nagy hasi műtétek során tranziens endotoxinémia következik be, és a plazma endotoxin inaktivációs kapacitása is csökken átmenetileg [67]. Valószínű, hogy tanulmányunk során a mindkét

csoportban elért adekvát folyadéktöltés csökkentette a szöveti hipoperfúziót, különös tekintettel a belek keringésére. Ez kivédhette a hipoperfúzió közvetlen hatásait, valamint csökkenthette az esetleges bakteriális transzlokációt és a következményes endotoxinémiát. Ez magyarázhatja az általunk mért alacsony intra- és posztoperatív TNF- α szinteket infekcióval nem komplikált, nagy hasi műtétek során.

A C-reaktív protein egy nagyjából 24 óra alatt reagáló akut fázis fehérje, melyet a májsejtek állítanak elő bakteriális infekció, sokk vagy szöveti sérülés esetén [77, 78]. Szerepe a kritikus állapotú betegek kezelésében ellentmondásos [77, 79]. Műtéti beavatkozások esetében az akut fázis válasz és a CRP termelődésének mértéke arányban áll a szöveti sérüléssel [72, 80]. Kimutatták, hogy az endovaszkuláris úton végzett aorta aneurizma műtétek kapcsán a CRP szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a hagyományosan, nyitott műtéttel ellátott esetekben. Utóbbi eljárás során a betegek több folyadékot és vérkészítményt kapnak a műtét során, ami intraoperatív hipovolémiára utal [80]. A mi vizsgálatunk során a CRP értékei szignifikáns emelkedést mutattak a műtétet követően, a legmagasabb értéket a műtétet követő második napon mértük, a csoportok között szignifikáns különbség nem volt. Ezt a kinetikát észlelték más korábbi vizsgálatok során is, beleértve az intézetünkben végzett korábbi tanulmányt is [66, 68, 71]. Másrésről, jelen tanulmányunkban alacsonyabb értékeket mértünk mint a megelőzően publikált referencia tartomány nagy hasi műtétek esetében [68] és mint munkacsoportunk korábbi, hasonló betegeket vizsgáló tanulmánya [66]. A magyarázat ismételten a jelen tanulmányban alkalmazott célvezérelt folyadékterápia volt, az így fenntartott megfelelő intravaszkuláris volumen önmagában lehetett felelős a gyulladásos válasz mérsékléséért mindkét csoportban.

Az egyéb kimeneteli paraméterek, úgy is mint az intenzív osztályon töltött napok, lélegeztetett napok száma vagy a mortalitás szempontjából a betegszám túl alacsony volt ahhoz, hogy bármilyen következtetést tudjunk levonni, hiszen a mintaméret tervezésekor ezen paraméterek vizsgálata nem szerepelt a céljaink között.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy nagy hasi műtéten áteső, posztoperatív szervi elégtelenségek kialakulása szempontjából magas kockázatú betegek esetében a PiCCO által irányított intraoperatív folyadékterápia nem vezetett a gyulladásos válasz csökkenéséhez a CVP segítségével történő hemodinamikai kezeléssel összehasonlítva. Ugyanakkor mindkét csoportban kisebb mértékű gyulladásos választ észleltünk korábbi, hasonló betegpopuláción végzett tanulmányokkal összehasonlítva. Lényeges különbség, hogy ezen

tanulmányunk protokollja jól meghatározott hemodinamikai célértékeket jelölt meg mindkét csoportban, amely célokat az intraoperatív folyadékterápiával sikeresen el is értük. Ez összhangban áll a bevezetőben tárgyalt felismeréssel, miszerint az intraoperatív célvezérelt hemodinamikai terápia javítja a nagy sebészi beavatkozásokat követő kimenetelt.

3. Folyamatos centrális vénás szaturáció méréssel asszisztált intraoperatív hemodinamikai terápia

3.1 Bevezetés

Mint azt a bevezetésben írtuk, a nagy kockázatú sebészi beavatkozások alatt végzett hemodinamikai monitorozás továbbra sem terjedt el rutinszerűen az anesztéziában. Az ilyen műtétek alatt használt monitorozás döntően továbbra is az invazív artériás nyomás és a centrális vénás nyomás mérésében merül ki, az esetek nagyjából 80%-ában [11]. Ennek oka részben az lehet, hogy a perctérfogat, SVV vagy a PPV mérése a rutinhoz képest további instrumentációt igényel.

A hemodinamikai stabilitás fontos része az oxigén igény és kínálat közötti egyensúly. A DO_2/VO_2 arány részletes meghatározása nehezen lenne kivitelezhető minden, magas kockázattal járó műtéti beavatkozáson áteső beteg esetében, tekintettel az extra műszerigényre és így a járulékos költségre. A két paraméter közötti egyensúly egyszerűbben vizsgálható a centrális vénás szaturáció mérésével, mely az erre a célra leggyakrabban használt ágy melletti paraméter. Tekintettel arra, hogy gyakorlatilag minden, nagy kockázatú sebészi beavatkozáson áteső beteg esetében már a műtétet megelőzően centrális vénás kanül kerül behelyezésre, az $ScvO_2$ meghatározása nem jelent többlet terhelést a betegnek és nem igényel további eszközöket sem. Mindamellett, mint azt korábban említettük, akár folyamatos mérésére is lehetőség van, a centrális kanülbe helyezett száloptikás eszköz segítségével, melynek mérési eredményei jól korrelálnak a laboratóriumi, vérgázgéppel meghatározott $ScvO_2$ értékekkel [55]. A centrális vénás szaturáció jelzi a DO_2/VO_2 változásait, mérése hasznosnak bizonyult nagy kockázatú sebészi beavatkozások során, alacsony értékei magasabb posztoperatív szövődmenyrátát jelezhetnek [81, 82]. Mindezek ellenére a centrális vénás szaturáció csak ezen műtétek 12-30%-ában kerül meghatározásra [11].

Az alábbiakban ismertetésre kerülő tanulmányunk célja a centrális vénás szaturáció asszisztálta intraoperatív hemodinamikai terápia posztoperatív szövődményekre gyakorolt hatásainak összehasonlítása volt a rutinszerűen használt artériás és centrális vénás nyomás által irányított kezeléssel.

3.2 Betegek és módszerek

3.2.1 Betegek

A Szegedi Tudományegyetem regionális etikai bizottságának engedélyét követően minden elektív, nagy hasi műtéten áteső beteget bevontunk prospektív, randomizált tanulmányunkba, a betegek felvilágosítását és írásos beleegyezését követően. A műtéti típusok nyelőcső eltávolítás, teljes gyomoreltávolítás, radikális húgyhólyag eltávolítás, aorto-bifemorális áthidalás és elektív, hasi aorta aneurizma miatt végzett nyitott operáció voltak. A műtétet követően minden beteg a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Részlegének intenzív osztályára került felvételre. Kizárási kritériumokat az Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II pontrendszer által definiált krónikus szervelégtelenségek voltak, vagyis New York Heart Association IV-es stádiumú szívelégtelenség, krónikus hipoxia vagy hiperkapnia, művesekezelést igénylő krónikus veseelégtelenség, szövettani mintavétellel igazolt májcirózis vagy portális hipertenzió és az immunhiányos állapot [83]. Ezen kívül kizártuk az alvadási zavarral élő betegeket és azokat, akik krónikusan szteroidot vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert szedtek. Ha a műtét indikációját képező malignus tumor a műtét közben inoperábilisnek mutatkozott, a beteget szintén kizártuk a tanulmányból. A betegek a bevonást követően borítékos randomizációt (tízes blokkokban) követően kontroll vagy ScvO₂ csoportba kerültek.

3.2.2 Anesztézia és monitorozás

Minden beteg rutin anesztéziában részesült az alábbiak szerint: premedikáció orális benzodiazepinnel. Intravénás indukció történt propofollal (1-2 mg/kg), az izomrelaxáció 0.6 mg/kg rocuroniummal történt, melyet szükség szerint ismételtünk, a fájdalomcsillapítást 0.7-1 mcg/kg fentanyl bólusokkal biztosítottuk. Amennyiben epiduralis kanül is behelyezésre került, azt 60 mg lidocainnal teszteltük, a műtét alatt azonban fájdalomcsillapításra nem használtuk, hogy így elkerüljük az esetlegesen emiatt fellépő hipotenziót. Az anesztéziát sevoflurannal tartottuk fenn (minimális alveolaris koncentráció, MAC:1.0-1.2). Az intubációt követően artériás és jugularis interna centrális vénás

kanülöket helyeztünk be. A műtét alatt a hagyományos keringési paraméterek (pulzusszám, invazív vérnyomás, CVP), pulzoximéterrel mért oxigén szaturáció, kilégzés végi széndioxid tenzió és altatógáz koncentráció, vizeletprodukció voltak folyamatosan monitorozva. A lélegeztetés során a kilégzés végi pozitív nyomás 4 vízcmm volt, a belélegzett oxigénkoncentráció 40-50% közötti, a légzési térfogat 6-8 ml/kg úgy, hogy a SaO_2 értékét 94% fölött, az EtCO_2 értékét 35-40 Hgmm között tartottuk. Az alap folyadékpótlás Ringer-laktát infúzió volt, 10-15 ml/kg/óra mennyiségben. Artériás és centrális vénás vérmintákat óránként vettünk vérgázanalízis céljából. A beadott krisztalloid és kolloid infúziók mennyisége, vazopresszor vagy inotróp gyógyszer igénye és annak dózisa valamint a beadott vérkészítmények mennyisége szintén rögzítésre került a műtétek alatt.

3.2.3 A centrális vénás oxigén szaturáció mérése

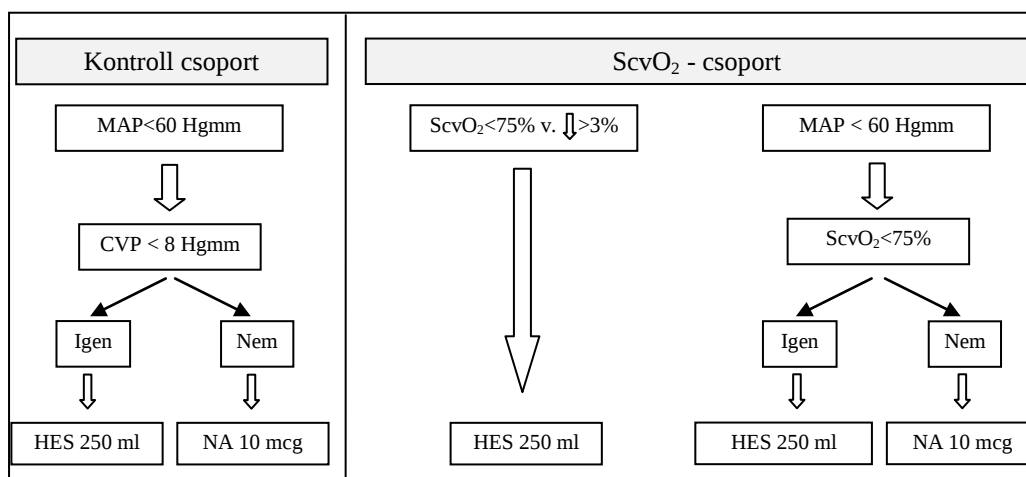
Az ScvO_2 csoportban a centrális vénás szaturációt folyamatosan monitoroztuk a CeVOX készülék (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) segítségével. A CeVOX száloptikás mérőkatéterét (PV2022-37; Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) a gyártó ajánlása szerint helyeztük a centrális vénás kanülön keresztül a vena cava superiorba. A centrális vénás kanül megfelelő pozícióját a műtéteket követő mellkas röntgen vizsgálat során minden betegünkönél igazolni tudtuk. A készüléket *in vivo* kalibráltuk párhuzamosan vett centrális vénás vérminta vérgázgéppel (Cobas b 221, Roche Ltd, Basel, Switzerland) történő analízise segítségével. Amennyiben szükséges volt, a készüléket akár óránként újrakalibráltuk a műtét alatt. A kontroll csoportban folyamatos mérés nem történt, az ScvO_2 minden órában, vérgázanalízis segítségével került meghatározásra.

3.2.4 Intervenciók, protokoll

A beteg altatásáért felelős aneszteziológus a kontroll csoport esetében nem ismerte a centrális vénás szaturáció értékét, míg az ScvO_2 csoportban a CVP értékét. Amennyiben hipovolémia gyanúja állt fenn (lásd a protokollt alább), 250 ml hidroxietil-keményítő oldatot adtunk 15 perc alatt, mint folyadékbólust (HES, 6% hidroxietil-keményítő 130/0.4 0.9% sóoldatban; Voluven, Fresenius Kabi, Germany). Ha hipovolémiára utaló jel nélkül észleltünk hipotenziót, vazopresszort alkalmaztunk (noradrenalin, 10 mcg bólus vagy folyamatos infúzió szükség szerint).

A hipotenziót, mint 60 Hgmm alatti MAP definiáltuk. A kontroll csoportban, amennyiben a CVP aktuális értéke 8 Hgmm-nél alacsonyabb volt, hipovolémiát véleményeztünk az

alacsony vérnyomás hátterében és folyadékbólust alkalmaztunk. 8 Hgmm vagy annál magasabb CVP esetén a beteg vazopresszort kapott. Ezek a célértékek számos protokollban szerepelnek (habár ezek nem intraoperatív protokollok) [54, 84]. Az ScvO₂ csoportban a 60 Hgmm alatti MAP értéket hipovolémia következményének értékeltük, amennyiben a centrális vénás szaturáció értéke 75%-nál alacsonyabb volt, hasonlóan a kontroll csoporthoz, ebben az esetben folyadékbólust adtunk. Amennyiben hipotenzió mellett a centrális vénás szaturáció 75% vagy annál magasabb volt, az okot vazodilatációnak ítéltük, így noradrenalint adtunk. Ebben a csoportban az alacsony MAP mellett kiegészítő indikáció is volt: ha az ScvO₂ értéke 75% alá csökkent vagy hirtelen több mint 3%-kal esett, a MAP-től függetlenül folyadékbólust adtunk. Alábbiakban a protokoll döntési algoritmusát mutatjuk be.



7. ábra: az intervenciók döntési algoritmus

A beadott folyadékbólus hatását 15 perc után ismét ellenőriztük. Fontos megjegyeznünk, hogy perzisztáló alacsony vérnyomás esetén, amelyet a tanulmány protokollja alapján folyadékbólusokkal kezeltünk, az aneszteziológus a protokollt felülbírálv mindkét csoportban adhatott noradrenalin bólusokat, amelyet feljegyeztünk, és a műtét során a protokoll alapján adott vazopresszor dózishoz hozzászámoltuk. Intraoperatív transzfúziót a vérgázokban mért hemoglobin 80 g/l értéke alatt alkalmaztunk. Intraoperatív vérmentés és vérvisszaadás nem került alkalmazásra.

A műtét alatt óránként vettünk vérmintát artériás és centrális vénás vérgázanalízis céljából. Laborvizsgálatok a műtét megkezdése előtt, az ITO-ra való felvételkor, majd 24 és 48 órával később (t₀, t₂₄, t₄₈) készültek máj- és vesefunkció irányában, valamint a vérkép és a

gyulladásos paraméterek (PCT, CRP) kerültek analízisre. Ezekben az időpontokban artériás és vénás vérgázanalízis is történt.

3.2.5 Statisztika

Az adatokat mint átlag $\pm$ standard deviáció vagy mint medián (interkvartilis tartomány) ábráztuk az adateloszlás függvényében, melyet a Shapiro-Wilk teszt segítségével állapítottuk meg. Független mintás T-tesztet vagy Mann-Whitney féle U tesztet használtunk a két csoport adatainak összehasonlítására, szintén az adateloszlás függvényében. A mért paraméterek csoporton belüli, időbeni változását két utas varianciaanalízis (ANOVA) segítségével vizsgáltuk. A kategorikus változók esetében Pearson-féle khi-négyzet próbát alkalmaztunk.

A vizsgált fő kimeneteli paraméter a posztoperatív szövődmények előfordulása volt a műtétet követő első és második napon. Megállapítottuk azon betegek számát, akiknek keringési, légzőrendszeri, hasi, vese-, fertőzőes vagy sebészi szövődménye volt. Azt, hogy mit tekintettünk posztoperatív szövődménynek, egy korábbi vizsgálat alapján határoztuk meg [85]. A tanulmány lezárása és az adatelemzés megkezdése előtt a légzőrendszeri és az akut vesefunkciós szövődményeket post hoc részletesebben elemeztük. A betegek oxigenizációját az artériás oxigéntenzio és a belélegzett oxigén arányának (fraction of inspired oxygen, FiO_2) hányadosával (PaO_2/FiO_2) jellemeztük, az akut légzési diszstressz szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS) berlini definíciójának stádiumbeosztása alapján [86]. A vesefunkció károsodás súlyosságának objektivizálása érdekében a “Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)” beosztását használtuk [87]. Másodlagos végpontok a műtét során használt folyadék mennyisége és a vazopresszor összdózisa volt. Egy korábbi, hasonló betegpopulációt vizsgáló tanulmány [85] során a kontroll csoportban a szervi diszfunkció incidenciája 50% volt, míg a célorientáltan kezelt betegek között mindössze 20%, vagyis a különbség 30%. Ahhoz, hogy ugyanezzel a különbséggel számolva 80%-os erőt érjünk el $p < 0.05$ szignifikanciaszint mellett (Person-féle khi-négyzet próbával) előzetes kalkulációnk alapján csoportonként minimum 40 beteg bevonását terveztük. Statisztikai analízishez a “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS version 20, IBM Corporation, Armonk, NY, United States) szoftver Windows operációs rendszer alatt futó verzióját használtuk. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0.05$ -nek határoztuk meg.

3.2.6 Etikai engedély

Az etikai engedélyt a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának Etikai Bizottsága adta ki 2010-ben (2618 – 2/2010.).

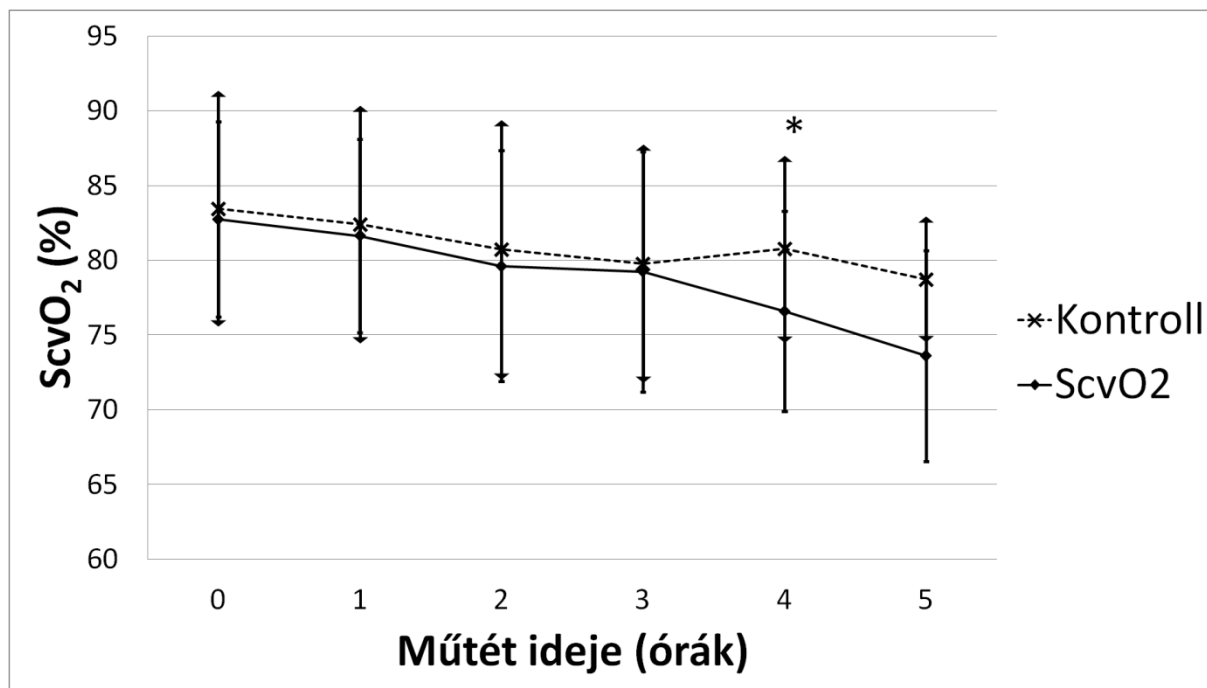
3.3 Eredmények

2011 és 2013 között 85 beteget vontunk be a tanulmányba. Egy beteget krónikus veseelégtelenség miatt ki kellett zárunk. Mindkét csoportba 42 beteget randomizáltunk, az ScvO₂ csoportban 4, a kontroll csoportban 1 beteg tumora bizonyult inoperábilisnak, így őket a rövid műtéti idő miatt kizártuk az adatelemzésből. A betegek között nem volt különbség a demográfiai és a klinikai paramétereket illetően. A kontroll csoportban öt beteget nem tudtunk a műtét végén azonnal extubálni, közülük négy beteget az első posztoperatív napon extubáltunk, egy beteg 11 napig volt lélegeztetve. Az ScvO₂ csoportban két beteg az első posztoperatív napon került extubálásra, egy beteg 3 napig volt lélegeztetve, a többi beteg extubálva került az intenzív osztályra. Extubációt követően minden beteg 28%-os vagy 40%-os Venturi arcmaszkon kapott kiegészítő oxigént, hogy a szaturációjuk 95% fölött legyen. A kontroll csoport két betege hunyt el az intenzív osztályon a posztoperatív időszakban, a 28 napos halálozás szintén szignifikánsan magasabb volt ebben a csoportban (1 vs. 8, p=0.018):

	ScvO ₂ (n=38)	kontroll (n=41)	p
Életkor (évek)	62 ± 8	62 ± 8	0.95
Nemek (F/N)	28/10	29/12	0.77
APACHE II	12 ± 4	11 ± 5	0.37
ITO tartózkodás (napok)	3 (2)	3 (2)	0.663
Műtét hossza (perc)	247 ± 82	254 ± 45	0.76
Műtét típusa (betegszám)			
Nyelőcsőeltávolítás	4	2	
Gyomoreltávolítás	3	0	
Húgyhólyag eltávolítás	22	29	
Aortobifemorális áthidalás	5	7	
Aorta aneurizma	4	3	
ITO túlélés (I/N)	38/0	39/2	0.17
28 napos túlélés (I/N)	37/1	33/8	0.018*

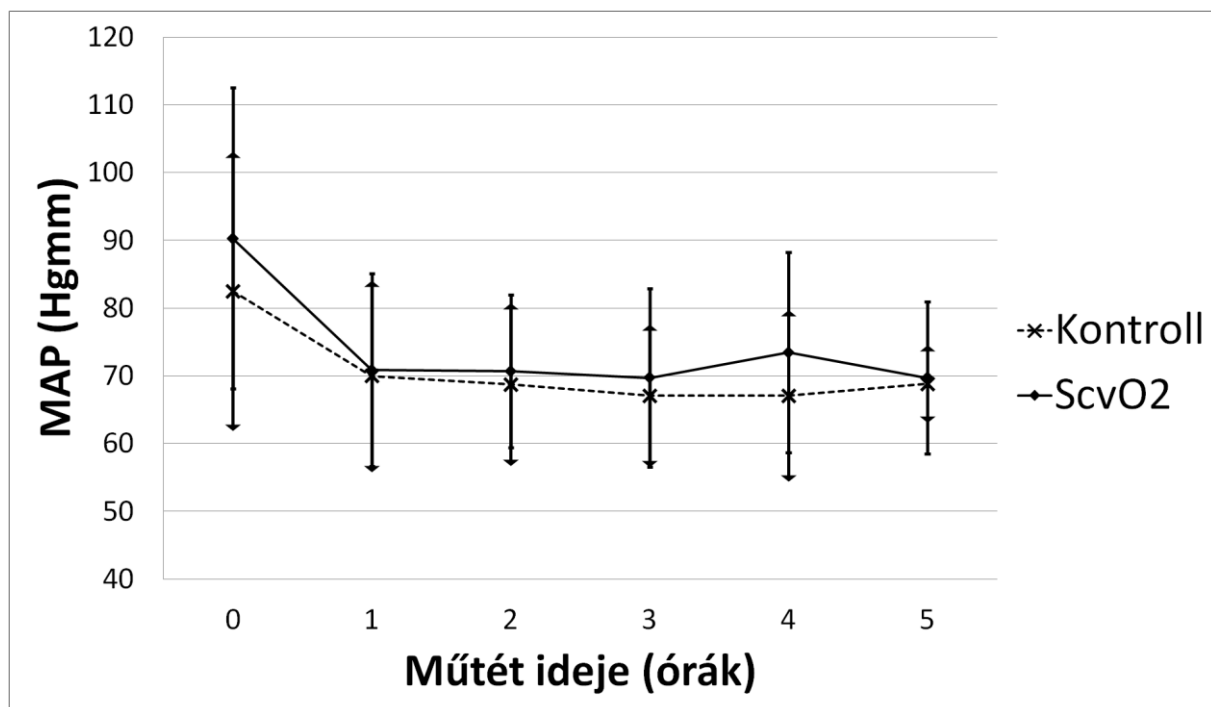
4. táblázat: demográfiai adatok

A kiindulási időpontban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az ScvO₂ értékében. A műtét során a kontroll csoportban a centrális vénás szaturáció értéke érdemben nem változott, míg az ScvO₂ csoportban fokozatos csökkenést tapasztaltunk, a műtét kezdete után négy órával így már szignifikáns eltérést mértünk a két csoport között.

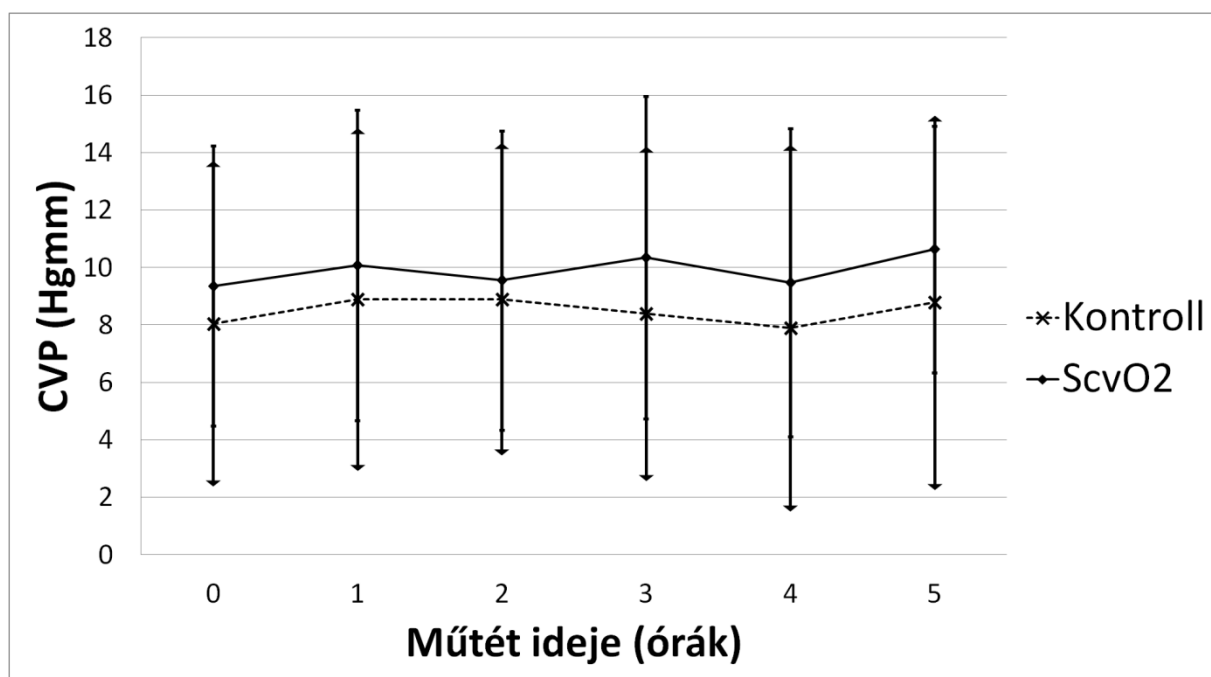


8. ábra: a centrális vénás szaturáció változása a műtét alatt

Az artériás középnyomás célértékét mindkét csoportban a legtöbb esetben tartani tudtuk az operáció alatt, a két csoport között szignifikáns eltérés e tekintetben nem volt. A CVP-t illetően szintén nem találtunk különbséget a két csoport között.



9. ábra: az artériás középnyomás változása a műtét alatt



10. ábra: a centrális vénás nyomás változása a műtét alatt

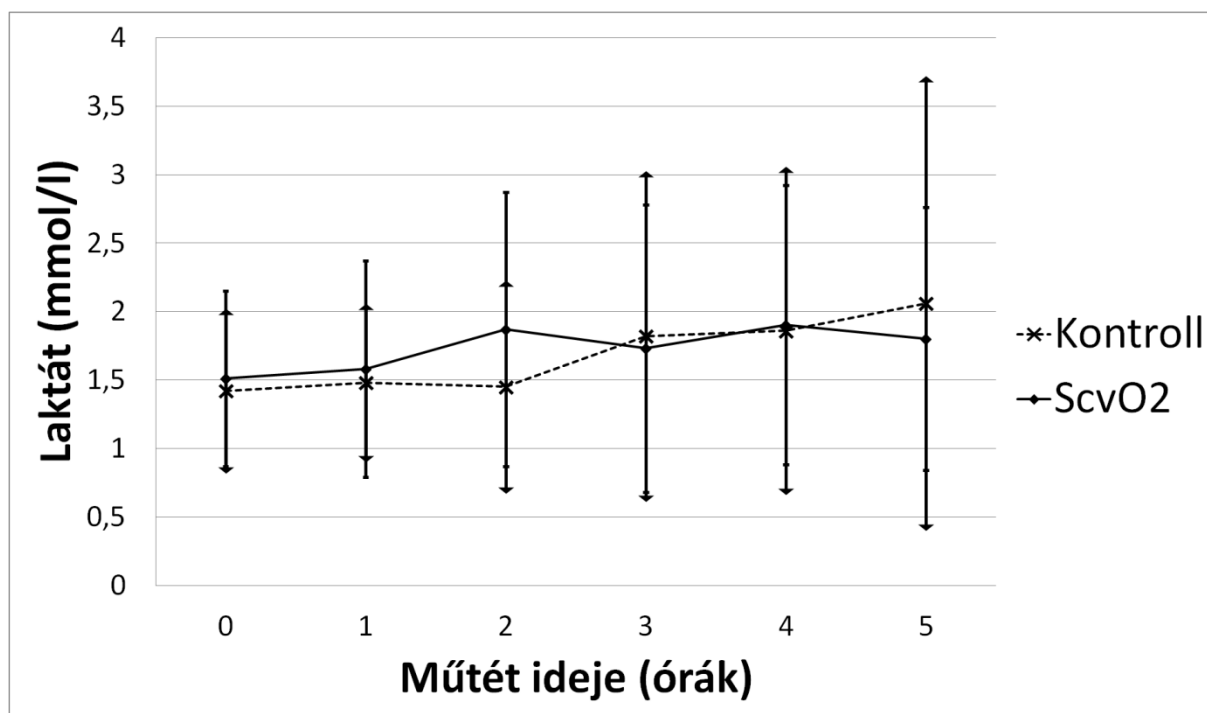
Az intraoperatív vizeletprodukció mérése 33, radikális húgyhólyag eltávolításon áteső betegünk esetében komplikált volt, nem tudtuk pontosan mérni az ürített vizelet

mennyiségét. A többi húgyhólyag eltávolítás, valamint egyéb műtéttípusok esetében pontosan meg tudtuk határozni az intraoperatív vizeletprodukción, amely szignifikáns eltérést mutatott a két csoport között: az ScvO₂ csoport esetében (n=23) 165 ± 98 ml volt óránként, míg a kontroll csoport betegei (n=23) kevesebb vizeletet ürítettek, 109 ± 92 ml-t óránként, p=0.023. Habár az ScvO₂ csoportban kevesebb betegnek volt legalább egy hipotenzív epizódja a műtét alatt (17 vs. 25 a kontroll csoportban), ez a különbség nem volt szignifikáns (p=0.18). Az ScvO₂ csoport betegei ugyanannyi fenntartó krisztalloid infúzió mellett több kolloid infúziót kaptak a kontroll csoport betegeivel összehasonlítva. A vazopresszor igény és az alkalmazott dózis tekintetében nem volt különbség a két csoport között. A műtét alatt vértranszfúziót kapott betegek aránya szinten magasabb volt az ScvO₂ csoportban annak ellenére, hogy az intraoperatív vérvesztésben nem volt különbség a két csoport között, emellett az induló és a záró hemoglobin koncentráció sem különbözött (ScvO₂ csoport: 108 ± 19 g/l vs. kontroll: 109 ± 22 g/l a műtét kezdetekor, ScvO₂ csoport: 94 ± 14 g/l vs. kontroll: 97 ± 17 g/l a műtét befejezésekor mérve). Az intraoperatív intervenciókkal kapcsolatos adatokat az alábbi táblázat tartalmazza:

	ScvO ₂ (n=38)	Kontroll (n=41)	p
Krisztalloid infúzió (ml/h)	1126 ± 471	1049 ± 431	0.46
Kolloid infúzió (ml/h)	279 (161)	107 (250)	<0.001*
Vazopresszor igény (betegszám)	11	15	0.47
Vazopresszor dózisa (mcg/h)	37 (107)	18 (73)	0.84
Transzfúzió igény (betegszám)	24	15	0.02*
Intraoperatív vérvesztés (ml)	973 ± 473	983 ± 574	0.99

5. táblázat: intraoperatív intervenciók

A laktát szint mindkét csoportban normál tartományban mozgott, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között a műtét alatt:



11. ábra: a laktát szint változása a műtét alatt

Az egyes komplikációtípusok esetében nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. A kontroll csoportban több beteg esetében tapasztaltunk legalább egy posztoperatív komplikációt az ScvO₂ csoporthoz képest, de ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Ugyanakkor a PaO₂/FiO₂ aránnyal jellemzett légzőszervi komplikáció esetében szignifikánsan gyengébb oxigenizációt tapasztaltunk a kontroll csoport betegei között a posztoperatív első és második napon. A posztoperatív szövődmények előfordulását az alábbi táblázatban közöljük:

		ScvO ₂ (n=38)	Kontroll (n=41)	p
	Légúti	0	1	0.33
Fertőzések	Hasúri	2	2	0.94
szövődmények	Húgyúti	0	1	0.33
	Seb	0	0	-
>24 óra lélegeztetés		1	5	0.11
	Dekompenzáció	0	0	-
Kardiovaszkuláris szövődmények	Aritmia	1	4	0.19
	Vazopresszor igény	9	14	0.31
	Akut szívinfarktus	0	0	-
	Stroke	0	0	-
Hasi szövődmények	Székrekedés	2	3	0.71
	Felső GIT vérzés	0	1	0.33
	Reoperáció	1	2	0.60
Vizelet <500 ml/24 óra vagy művesekezelés		1	3	0.34
Posztoperatív sebészi vérzés		1	1	0.96
Perioperatív halál		0	1	0.33
Szövődménnyel járó esetek száma		10	19	0.07
	> 300 Hgmm	4	3	0.62
PaO ₂ /FiO ₂	200-300 Hgmm	24	15	0.02*
	100-200 Hgmm	10	22	0.01*
	< 100 Hgmm	0	1	0.52
	nincs károsodás	27	29	0.59
Akut vesefunkció károsodás	KDIGO 1	7	10	0.36
	KDIGO 2	3	1	0.28
	KDIGO 3	1	1	0.73

6. táblázat: posztoperatív szövődmények

A műtét alatt használt fentanyl dózisában nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között (ScvO₂: 179 [70] mcg/óra vs. Kontroll: 167 [77] mcg/óra, p=0.06). A sevoflurane MAC értéke mindkét csoportban 1.0 és 1.2 közötti tartományban mozgott a teljes műtéti idő alatt, ebben sem volt különbség a két csoport között.

A vizsgált gyulladásos paramétereket (PCT, CRP, fehérvérsejt szám, láz előfordulása, microalbuminuria) illetően szintén nem találtunk különbséget a két csoport között. A

prokalcitonin kinetikája és értékei majdnem teljesen megegyeztek a két csoport esetében a kiinduló pontban valamint az első és második posztoperatív napon (ScvO₂: 0.06 [0.00] - 0.66 [1.21] - 0.45 [0.98]; kontroll: 0.06 [0.01] - 0.53 [1.4] - 0.42 [1.03] ng/ml).

3.4 Megbeszélés

Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunk során az ScvO₂ és MAP értékei alapján vezérelt intraoperatív hemodinamikai kezelés több intraoperatív intervenciót, magasabb intraoperatív vizeletprodukciót és jobb posztoperatív oxigenizációt eredményezett a CVP és MAP alapján végzett terápiához képest, habár összességében a posztoperatív szövődmények előfordulásában szignifikáns különbség nem volt detektálható.

3.4.1 A centrális vénás szaturáció szerepe az intraoperatív hemodinamikai kezelésben

Kritikus állapotú betegek kezelése során az ScvO₂ megbízható paraméternek bizonyul az oxigén kínálat és igény egyensúlyának megítélésében [53, 54, 88]. Az ScvO₂ értékelése továbbra sem mentes az ellentmondásoktól, de általánosan elfogadott, hogy alacsony értékei globális oxigénadósságra, vagyis az igény és a kínálat arányának felborulására utalnak [88]. Ebből kifolyólag egy szakértőkből álló nemzetközi kutatócsoport néhány éve kívánatosnak tartotta az ScvO₂ mint hemodinamikai célparaméter klinikai vizsgálatát magas kockázatú sebészi beavatkozások során [82].

Az egyik első tanulmány, mely a témával foglalkozott, összefüggést talált a posztoperatív időszakban mért alacsonyabb ScvO₂ értékek és a posztoperatív szövődmények magasabb aránya között. Az optimális cut-off értéket, mely előre jelezte a posztoperatív komplikációkat 64.4%-nak találták a korai posztoperatív időszakban. A komplikációtól mentes betegek átlagos ScvO₂ értékét 75%-nak találták [81]. Ugyanakkor a centrális vénás szaturáció intraoperatív “cél-“ vagy “normál” értékét illetően továbbra is nagy a bizonytalanság. Teoretikusan a centrális vénás szaturációnak magasabbnak kell lennie műtét alatt az éber állapotban mért fiziológiás vagy az intenzív osztályon talált értékekhez képest, a generál anesztézia által okozott csökkent agyi oxigén felhasználás okán. Egy multicentrikus (két finn és egy svájci egyetemi klinikán folytatott) tanulmány során az intraoperatív időszakban, majd a műtétet követő 12 órában két óránként határozták meg a centrális vénás szaturáció értékét nagy kockázatú hasi műtétek esetében. Ők a komplikációk előrejelzésére a 73%-os cut-off értéket találták optimálisnak, a szövődménymentes esetek posztoperatív átlagos ScvO₂-ja 74% volt. Ezek alapján az

optimális célértéket 70-75%-nak ajánlották [82]. Az érték egybecseng Donati és munkatársai eredményével, mely szerint az oxigén extrakciós arány (vagyis az artériás és centrális vénás szaturáció közötti különbséget) 27% alatti értéken tartása kevesebb szervfunkciós zavart és rövidebb kórházi tartózkodást eredményezett [89]. Egy újabb, leíró tanulmányban még magasabb intraoperatív értékeket találtak ($84.7 \pm 8.3\%$), melyek szignifikánsan magasabbak voltak a preoperatív, illetve a műtét utáni értékeknél ($74.1 \pm 7.6\%$ illetve $76.0 \pm 10.5\%$) [90]. A jelen dolgozat alapjául szolgáló vizsgálatot megelőzően, 2006-2007-ben a Pécsi Tudományegyetemen egy előtanulmánynak is felfogható klinikai vizsgálatot folytattunk szintén Molnár Zsolt professzor úr vezetésével. A vizsgálat célja ugyancsak a centrális vénás szaturáció és a CVP vezérelte folyadékterápia során használt folyadék, vazopresszor mennyiség és a posztoperatív gyulladásos válasz vizsgálata volt. A ScvO₂ célértékét a kritikus állapotú betegek ellátása során is használt 70%-os értéknek jelöltük meg. Az előre meghatározott végpontokat illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a két stratégia között, de két fontos megfigyelést így is tettünk: a fentiekkel egybecsengően a vártnál magasabb, $81.7 \pm 7.8\%$ -os átlagos centrális vénás szaturációt találtunk a teljes mintában. Másrészt abban a csoportban, ahol az ScvO₂ vezérelte terápiát alkalmaztuk, a műtét végére a betegek laktát szintje (3.59 ± 2.29 mmol/l) szignifikánsan megemelkedett mind a kiindulási értékhez képest (1.37 ± 0.48 mmol/l), mind a CVP vezérelte csoport betegeinél talált záró értékhez (2.20 ± 1.17 mmol/l) képest. A CVP csoportban a laktát szignifikánsan nem változott. Ezek alapján arra következtettünk, hogy a kritikus állapotú betegek kezelésekor elfogadott 70%-os célérték az intraoperatív periódusban az ideálisnál alacsonyabb, ennek az értéknek, mint hemodinamikai célnak a használata a szöveti perfúzió romlásához vezetett feltehetően hipovolémia okán. Eredményeinkből közlemény nem született, de azokat 2008-ban az európai intenzív társaság éves kongresszusán bemutattuk [91]. A műtéti körülmények között, altatott betegekben észlelt magasabb centrális vénás szaturációt megmagyarázza az altatás következtében alacsonyabb oxigén igény, relatíve állandó felvétel és kínálat mellett. A fentiek miatt jelen tanulmányunk tervezésekor a centrális vénás szaturáció célértékét 75%-nak határoztuk meg az ScvO₂ csoportban, emellett a 3%-nál nagyobb csökkenés szintén terápiás beavatkozást indikált. Ebben a csoportban több intervenciót végeztünk, mint a MAP és CVP alapján vezérelt kontroll csoport betegei esetében: több kolloid infúzió került beadásra és a betegek nagyobb hányada kapott vörösvértest transzfúziót. Feltételezésünk szerint az ScvO₂ követésének segítségével a DO₂ változásait korábban észleltük, mint a

CVP mérésével, ez vezethetett a gyakoribb intervencióhoz, hasonlóan Rivers és munkatársai vizsgálatához, amely során (ugyan szeptikus betegek esetében) a korai célvezérelt terápiával kezelt betegek szintén több folyadékot, transzfúziót és vazopresszort kaptak a kontroll csoport betegeivel összehasonlítva [54]. Minthogy nem volt különbség a két csoport között az induló és a záró hemoglobin értékében, valamint az intraoperatív vérvesztés is nagyon hasonlóan alakult a két csoportban, az ScvO₂ csoportban adott nagyobb mennyiségű folyadék dilúciós anémiához vezethetett, ezzel magyarázva a magasabb arányú transzfúziót. Ugyanakkor ezek a beavatkozások magasabb oxigénszállító kapacitást és jobb szöveti perfúziót eredményezhettek, amit a kontroll csoporthoz képest nagyobb intraoperatív vizeletprodukció is jelez. Ez vezethetett az ScvO₂ csoport jobb posztoperatív kimeneteléhez.

3.4.2 Folyadékbevitel és a kimenetel

Az ScvO₂ csoport betegei több kolloid bólust kaptak. Ez az eredmény összhangban áll Goepfert és munkatársai tanulmányának eredményével, miszerint szív műtéten áteső betegek esetében a verőtérfogat variabilitás és az optimalizált végdiasztolés térfogat index segítségével irányított célvezérelt terápia szignifikánsan több kolloid infúziót adását eredményezte mind a műtét alatt, mind az intenzív osztályon, emellett jobb kimenetelt eredményezett [92]. Tanulmányunkban kevesebb betegnél észleltünk posztoperatív szövődményt a magasabb kolloid mennyiséget kapott ScvO₂ csoport esetében, habár ez a különbség nem volt szignifikáns. A magasabb folyadékbevitel ellenére a PaO₂/FiO₂ hányadossal jellemzett posztoperatív oxigenizáció még jobb is volt az ScvO₂ csoport betegei között. A magasabb kolloidbevitellel összefüggésben nem találtunk vesefunkciós eltérést. Habár a 28 napos túlélés szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest, a tanulmány elemszámának tervezésekor a posztoperatív mortalitás vizsgálata nem volt cél, így a mintaméret túl kicsi ahhoz, hogy valóban megalapozott következtetéseket tudjunk levonni a műtéteket követő halálozásban észlelt különbséget illetően.

Az intraoperatív folyadékterápiát illetően tekintélyes mennyiségű adat támogatja a felismerést, hogy a “restriktív” stratégia jobb eredményekkel jár, mint a “liberális” protokollok nagy sebészi beavatkozások esetében [93, 94]. Ez feltétlenül igaz azokra az esetekre, amikor csak a hagyományos monitorozási módszereket használjuk, mint a vérnyomás, a pulzusszám vagy a vizeletürítés. Ugyanakkor, a hemodinamikai monitorozás használatával lehetőség nyílik arra, hogy a folyadék (és természetesen a keringéstámogató) terápiát személyre szabjuk, vagyis a beteg valódi igényeihez illesszük ahelyett, hogy

protokollok által meghatározott célértékeket követnénk, mint a MAP vagy a CVP. Utóbbi stratégia előnyös a legtöbb beteg esetében, de egyes esetekben kockázatos, akár káros is lehet [95]. Egyre több bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a dinamikus paraméterek, mint a SVV vagy a PPV használata előnyösebb a hagyományos monitorozással összehasonlítva nagy kockázatú sebészi beavatkozások esetében [92, 96].

3.4.3 CVP és ScvO₂ mint terápiás végpontok

Bizonyított, hogy a statikus preload paraméterek (beleértve a CVP-t is) korlátozottan alkalmasak a hemodinamikai támogatás irányítására, akár még a folyadékra adott válaszkészség megítélését is ideértve [97]. Azt is felismerték, hogy a kamrai töltőnyomás és a kamrai térfogat közötti összefüggés gyenge, a kettő közötti kapcsolatot tovább torzíthatja a diasztolés diszfunkció és a megváltozott kamrai compliance [21]. Mindezek ellenére a CVP monitorozása műtéti körülmények között továbbra is szélesebb körben elterjedt, mint a centrális vénás szaturáció mérése [11]. Tanulmányunkban nem találtunk szignifikáns eltérést a CVP értékeiben sem a két csoport között az egyes mérési pontokban, sem a csoportokon belül az egymást követő méréseket illetően. Ugyanakkor a centrális vénás szaturáció értéke időben változott és szignifikáns különbséget ért el a két csoport között. Az anesztézia alatt a szervezet oxigén felhasználása alacsonyabb az ébrenléti állapothoz képest, mind az oxigén igény nagyjából változatlan az altatás során. Mindkét csoport esetében egy nem szignifikáns, de folyamatos csökkenést észleltünk a centrális vénás szaturáció értékében a műtét végéhez közeledve, az ScvO₂ csoportban le is csökkent a célértékként meghatározott 75%-ra. A kiindulási pontban nem volt különbség a két csoport között, azonban négy óra elteltével az ScvO₂ szignifikánsan magasabb marad a kontroll csoportban. Általánosan elfogadott, hogy az alacsony centrális vénás szaturáció fontos indikátora az elégtelen oxigénszállító kapacitásnak [98], a túl magas értékeket azonban nehezebb megbízhatóan értékelni. A magasabb értékek jelezhetik a csökkent oxigén igényt, de elégtelen szöveti oxigénfelvételt is utalhatnak [99]. Perz és munkatársai szív-műtetre kerülő betegek esetében vizsgálták az alacsony és az általuk „szupranormálisnak” értékelt 77.4% vagy annál magasabb ScvO₂ valamint a szöveti hipoperfúzió és a műtéteket követő kimenetel kapcsolatát. A betegek közel harmada esetében észleltek szupranormális centrális vénás szaturáció értéket a műtét alatt, ezen betegek esetében a laktát szint és a posztoperatív mortalitás is magasabb volt azokkal összehasonlítva, akiknél normál ScvO₂ értékeket találtak a műtétek alatt [100]. Alacsony perctérfogattal járó állapotok, mint a kardiogén sokk vagy az akut vérvesztés az arteriolák átmérőjének progresszív csökkenéséhez

vezetnek [101], ami a funkcionáló kapillárisok sűrűségének csökkenését és heterogenitását eredményezi [102]. A kapillárisok ezen heterogén eloszlását szépszisben vizsgálva megállapították, hogy a perfúzió heterogenitása az oxigén diffúziós távolság heterogenitásával és összességében a növekedésével jár együtt, ami az oxigén extrakció csökkenéséhez és így a kevert vénás oxigén szaturáció emelkedéséhez vezet [103-105]. Vizsgálatunkban sem kardiogén, sem vérzéses sokkról nem beszélhetünk, ám egy hasonlóan nagy hasi műtéteken áteső betegeket vizsgáló tanulmány során ezen betegek esetében is észleltek mikrocirkulációs abnormalitást a műtétet megelőzően és a műtét követően 8 órával egyaránt, sőt, ezek az abnormalitások gyakoribbak voltak a későbbiekben posztoperatív szövődménnyel járó esetekben. Mindemellett az oxigénszállító kapacitás nem mutatott különbséget a szövődményes és a szövődménymentes eseteket összehasonlítva [106]. Mivel az oxigén igény megfelelő narkózismélység és fájdalomcsillapítás mellett gyakorlatilag változatlan, ebből következően az ScvO₂ változása nagyrészt a perctérfogat és az oxigén kínálat változásait tükrözi, emellett a fentiek alapján az oxigén felvételének zavara szintén befolyásolja, emelheti annak értékét. Habár bizonyítani nem tudjuk, mert a mikrocirkulációt nem vizsgáltuk, de azt feltételezzük, hogy a kezdetben mindkét csoportban észlelt magasabb, 80-85% körüli ScvO₂ érték utalhatott a műtétet megelőző karencia miatt kialakult mikrocirkulációs elégtelenségre és így a következményes csökkent oxigén extrakcióra. A műtét alatt az ScvO₂ csoportban a centrális vénás szaturáció 3%-ot meghaladó hirtelen esése is intervenciót, folyadékadást vont maga után. Azt feltételezzük, hogy míg a kontroll csoportban csak a MAP-ot és CVP-t monitorozva a mikrocirkulációs elégtelenség következtében fellépő enyhe szöveti oxigénextrakciós zavar nem vált nyilvánvalóvá, az ScvO₂ csoportban a centrális vénás szaturáció és annak hirtelen változásai jelezheték a szöveti szintű oxigénellátás problémáját, így a betegek több folyadékot kaptak. Az ScvO₂ 75%-os értékre való csökkenése valójában az oxigénextrakció normalizálódását jelzi, szemben a CVP csoporttal, ahol a centrális vénás szaturáció mindvégig 80% körül mozgott. Állításunkat mindenesetre alátámaszthatja a két csoport között a posztoperatív oxigenizációban talált különbség: paradox módon a kevesebb folyadékot kapott betegek esetében találtunk rosszabb gázcserét a műtétet követő első és második napon, így a gázcsere zavarát a folyadéktúltöltéssel nem tudjuk magyarázni. Állatkísérletes modellekben véreztetés, vérzéses sokk állapotában a gyulladásos válaszban részt vevő citokinek (IL-1b, IL-6, IL10) emelkedett szintjét találták. Ezt a gyulladásos választ adekvát folyadékterápiával csökkenteni lehetett, hasonlóan a tüdőben észlelt

apoptózishoz [107, 108]. A műtéti megterhelés okozta gyulladásos válasz és a posztoperatív gázcsere zavar között szintén kimutatható összefüggés van [109]. Mindezek alapján úgy gondoljuk, éppen a több folyadék és a következményes mérsékeltbb gyulladásos válasz reakció vezethetett a jobb posztoperatív gázcseréhez az ScvO₂ csoportban. Ez a megfigyelés összecseng a dolgozat alapját adó másik tanulmányban tapasztalt eredményekkel. A PCT-n és CRP-n kívül más, talán érzékenyebb gyulladásos citokin szintjét nem mértük, így magyarázatunk szintén feltételezés marad.

3.4.4 Limitációk

A mintaméret meghatározása céljából végzett előzetes erőanalízis ellenére vizsgálatunk egy viszonylag alacsony mintaméretű, egyetlen centrumban végzett klinikai tanulmány. Ebből következően betegeink jelentős hányadát a radikális hólyageltávolításon átesett betegek adják, ez befolyásolhatja, mennyire vetíthetők ki eredményeink minden nagy kockázatú hasi műtéti eljárásra. Az anesztézia mélységét szintén nem monitoroztuk például bispektrál index analízissel, eltérő narkózismélység befolyásolhatta az eredményeinket. Mivel az alkalmazott volatilis altatószer MAC értékében, valamint a fájdalomcsillapításra használt opioid dózisában nem találtunk különbséget a két csoport között, úgy gondoljuk, a narkózis maga nem befolyásolta eredményeinket. Sem perctérfogatot, sem pulzusnyomás vagy verőtérfogot variabilitást nem mértünk, a még pontosabb hemodinamikai monitorozás érdekében. Ezen paraméterek mérése nem része a rutin hemodinamikai monitorozásnak, extra instrumentációt igényelnek, míg centrális vénás katéter minden nagy kockázatú sebészi beavatkozás esetén behelyezésre kerül. Tanulmányunk célja éppen az volt, hogy a centrális vénás szaturáció, mint egyszerűen mérhető paraméter szerepét vizsgáljuk nagy kockázatú műtétek hemodinamikai terápiájában. Az általunk használt folyamatos mérés ugyancsak extra instrumentációt igényel, de a műtét alatt alkalomszerűen meghatározott centrális vénás szaturáció értéke is hasznos információt nyújt a hemodinamikai státuszról, esetleges intervenció (folyadékbólus, vazoaktív szer, transzfúzió) szükségességéről, hasonlóan ahhoz a szerephez, ahogy az intenzív terápiában használjuk.

4. Összegzés – új megállapítások

4.1 Volumetrikus és nyomás vezérelt intraoperatív folyadékterápia

1. Nem találtunk különbséget az ITBV és a CVP vezérelte intraoperatív folyadékterápia perioperatív gyulladásos válaszra gyakorolt hatásaiban nagy kockázatú hasi sebészeti beavatkozások során.

2. A gyulladásos választ a teljes mintaméretet illetően kisebb mértékűnek találtuk korábbi eredményekkel összehasonlítva. Ennek okát abban látjuk, hogy mindkét csoportban előre meghatározott hemodinamikai célokat jelöltünk ki és értünk el, csökkentve ez által az intraoperatív hipovolémiát és hipoperfúziót, mely a gyulladásos válaszreakció mérsékléséhez vezetett.

3. Mind a CVP, mind az ITBVI változása összefüggést mutatott a SVI változásával, ugyanakkor a korreláció mindkét esetben igen gyenge volt, ráadásul tanulmányunk tervezésénél ennek az összefüggésnek a vizsgálatát nem tűztük ki célul. Így nem jelenthetjük ki, hogy a két paraméter akár csak a mi vizsgálatunk körülményei között egyenrangúnak volna tekinthető a preload megítélése szempontjából.

4.2 Folyamatos centrális vénás szaturáció méréssel asszisztált intraoperatív hemodinamikai terápia

1. Hasonlóan a megelőző vizsgálatokhoz, az intraoperatív körülmények között mért centrális vénás szaturáció értékét magasabbnak találtuk az intenzív terápiában elfogadott normál értékkel összehasonlítva.

2. Az ScvO₂ vezérelte intraoperatív hemodinamikai terápia több folyadék és vörösvértest transzfúzió adásához vezetett a CVP vezérelte stratégiához képest, emellett nagyobb mennyiségű intraoperatív vizeletprodukciónak eredményezett.

3. Az ScvO₂ csoportban a centrális vénás szaturáció kezdeti magasabb értékről az előzetesen célértéknek meghatározott szintre való csökkenését a mikrocirkuláció magasabb folyadékbevitellel történő javítása okozhatta, szemben a CVP csoporttal, ahol ez a csökkenés elmaradt.

4. A posztoperatív szövődmények ritkábban fordultak elő a centrális vénás szaturáció vezérelte csoport betegei között. Szignifikáns különbség csak a posztoperatív oxigenizációban mutatkozott, mely jobb volt a magasabb folyadékbevitelben részesülő csoport betegei között. A jelenség magyarázatát szintén a kedvezőbb hemodinamika és a következményes csökkent gyulladásos válaszreakció adhatja.

5. Mindezek alapján az ScvO₂ intraoperatív körülmények között is a CVP legalább egyenrangú alternatívája, rutinszerű mérésével javulhat a posztoperatív kimenetel.

5. Irodalomjegyzék

1. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: **An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data.** *Lancet* 2008, **372**(9633):139-144.
2. Kable AK, Gibberd RW, Spigelman AD: **Adverse events in surgical patients in Australia.** *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua* 2002, **14**(4):269-276.
3. Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, Brennan TA: **The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992.** *Surgery* 1999, **126**(1):66-75.
4. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A *et al*: **Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study.** *Lancet* 2012, **380**(9847):1059-1065.
5. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom.** *Critical care* 2006, **10**(3):R81.
6. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: **Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients.** *Chest* 1988, **94**(6):1176-1186.
7. Daley J, Khuri SF, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G, Demakis J, Irvin G, 3rd, Stremple JF, Grover F *et al*: **Risk adjustment of the postoperative morbidity rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study.** *Journal of the American College of Surgeons* 1997, **185**(4):328-340.
8. Khuri SF, Daley J, Henderson W, Hur K, Gibbs JO, Barbour G, Demakis J, Irvin G, 3rd, Stremple JF, Grover F *et al*: **Risk adjustment of the postoperative mortality rate for the comparative assessment of the quality of surgical care: results of the National Veterans Affairs Surgical Risk Study.** *Journal of the American College of Surgeons* 1997, **185**(4):315-327.
9. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, Participants in the VANSQIP: **Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications.** *Annals of surgery* 2005, **242**(3):326-341; discussion 341-323.
10. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: **A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients.** *Anesthesia and analgesia* 2011, **112**(6):1392-1402.
11. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A: **Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists.** *Critical care* 2011, **15**(4):R197.
12. Liberman M, Mulder D, Sampalis J: **Advanced or basic life support for trauma: meta-analysis and critical review of the literature.** *The Journal of trauma* 2000, **49**(4):584-599.
13. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: **Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients.** *Chest* 1992, **102**(1):208-215.

14. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: **Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure.** *Critical care medicine* 1988, **16**(11):1117-1120.
15. Goodrich C: **Endpoints of resuscitation: what should we be monitoring?** *AACN advanced critical care* 2006, **17**(3):306-316.
16. Kohanna FH, Cunningham JN, Jr., Catinella FP, Adams PX, Nathan IM, Pasternack BS: **Cardiac output determination after cardiac operation. Lack of correlation between direct measurements and indirect estimates.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1981, **82**(6):904-908.
17. Linton RA, Linton NW, Kelly F: **Is clinical assessment of the circulation reliable in postoperative cardiac surgical patients?** *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2002, **16**(1):4-7.
18. Wo CC, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E: **Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness.** *Critical care medicine* 1993, **21**(2):218-223.
19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.** *Intensive care medicine* 2013, **39**(2):165-228.
20. Hughes RE, Magovern GJ: **The relationship between right atrial pressure and blood volume.** *AMA archives of surgery* 1959, **79**(2):238-243.
21. Marik PE, Cavallazzi R: **Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense.** *Critical care medicine* 2013, **41**(7):1774-1781.
22. Fronek A, Ganz V: **Measurement of Flow in Single Blood Vessels Including Cardiac Output by Local Thermodilution.** *Circulation Research* 1960, **8**(1):175-182.
23. Wiener RS, Welch HG: **Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004.** *Jama* 2007, **298**(4):423-429.
24. Side CD, Gosling RG: **Non-surgical assessment of cardiac function.** *Nature* 1971, **232**(5309):335-336.
25. Singer M, Clarke J, Bennett ED: **Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler.** *Critical care medicine* 1989, **17**(5):447-452.
26. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnar P, Kasal E, Zidkova A: **Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial.** *Critical care* 2007, **11**(1):R24.
27. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC: **Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery.** *British journal of anaesthesia* 2005, **95**(5):634-642.
28. Sinclair S, James S, Singer M: **Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.** *Bmj* 1997, **315**(7113):909-912.
29. H L, M K, Z L, N F: **The comparison of stroke volume variation and arterial pressure based cardiac output with standard hemodynamic measurements during cardiac surgery.** *The Internet J Anesthesiol* 2010, **22**:1-20.

30. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL: **Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock.** *Chest* 2001, **119**(3):867-873.
31. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: **Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure.** *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000, **162**(1):134-138.
32. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A: **Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery.** *Chest* 2004, **126**(5):1563-1568.
33. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, Lebuffe G, Decoene C, Pruvot FR, Vallet B: **Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery.** *British journal of anaesthesia* 2006, **97**(6):808-816.
34. Michard F: **Changes in arterial pressure during mechanical ventilation.** *Anesthesiology* 2005, **103**(2):419-428; quiz 449-415.
35. Qiao H, Zhang J, Liang WM: **Validity of pulse pressure and systolic blood pressure variation data obtained from a Datex Ohmeda S/5 monitor for predicting fluid responsiveness during surgery.** *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2010, **22**(4):316-322.
36. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F: **Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial.** *Critical care* 2007, **11**(5):R100.
37. Zhang J, Qiao H, He Z, Wang Y, Che X, Liang W: **Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive.** *Clinics* 2012, **67**(10):1149-1155.
38. WF H, JW M, JM K, RG S: **Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.** *AmJ Physiol* 1932, **99**:534-551.
39. A H: **Transpulmonary Indicator Dilution: An Alternative Approach for Hemodynamic Monitoring.** *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1995, **Volume 1995**:593-605.
40. Sakka SG, Reuter DA, Perel A: **The transpulmonary thermodilution technique.** *Journal of clinical monitoring and computing* 2012, **26**(5):347-353.
41. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H: **Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery.** *Anesthesiology* 1994, **81**(1):76-86.
42. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE: **Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function.** *Critical care medicine* 2003, **31**(5):1399-1404.
43. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ: **Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.** *Intensive care medicine* 1992, **18**(3):142-147.
44. Huber W, Umgelter A, Reindl W, Franzen M, Schmidt C, von Delius S, Geisler F, Eckel F, Fritsch R, Siveke J *et al*: **Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous**

- pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index. *Critical care medicine* 2008, **36**(8):2348-2354.
45. Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, Terasaka S: **Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage.** *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009, **40**(7):2368-2374.
 46. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock.** *Journal of critical care* 1999, **14**(2):78-83.
 47. Hofmann D, Klein M, Wegscheider K, Sakka SG: **[Extended hemodynamic monitoring using transpulmonary thermodilution Influence of various factors on the accuracy of the estimation of intrathoracic blood volume and extravascular lung water in critically ill patients].** *Der Anaesthetist* 2005, **54**(4):319-326.
 48. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, Oyama R, Kawaguchi T, Masuno T, Hirama H *et al*: **Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study.** *Critical care* 2010, **14**(5):R162.
 49. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients.** *Chest* 2002, **122**(6):2080-2086.
 50. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, Bjertnaes LJ: **Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury.** *Critical care medicine* 2006, **34**(6):1647-1653.
 51. Reinhart K, Bloos F: **The value of venous oximetry.** *Current opinion in critical care* 2005, **11**(3):259-263.
 52. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: **A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group.** *The New England journal of medicine* 1995, **333**(16):1025-1032.
 53. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL: **Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill.** *Intensive care medicine* 2004, **30**(8):1572-1578.
 54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative G: **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *The New England journal of medicine* 2001, **345**(19):1368-1377.
 55. Molnar Z, Umgelter A, Toth I, Livingstone D, Weyland A, Sakka SG, Meier-Hellmann A: **Continuous monitoring of ScvO(2) by a new fibre-optic technology compared with blood gas oximetry in critically ill patients: a multicentre study.** *Intensive care medicine* 2007, **33**(10):1767-1770.
 56. Tandon S, Batchelor A, Bullock R, Gascoigne A, Griffin M, Hayes N, Hing J, Shaw I, Warnell I, Baudouin SV: **Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy.** *British journal of anaesthesia* 2001, **86**(5):633-638.
 57. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, Phillips-Bute BG, Newman MF, Mythen MG: **The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery.** *Anesthesia and analgesia* 1999, **89**(2):514-519.

58. DeCamp MM, Demling RH: **Posttraumatic multisystem organ failure.** *Jama* 1988, **260**(4):530-534.
59. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG: **Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients.** *Critical care medicine* 1996, **24**(3):385-391.
60. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Pietropaoli P: **Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques.** *European journal of anaesthesiology* 2002, **19**(12):868-875.
61. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P: **Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation.** *Anesthesia and analgesia* 2002, **95**(4):835-843, table of contents.
62. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: **Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome.** *Critical care medicine* 1995, **23**(10):1638-1652.
63. Szakmany T, Molnar Z: **Procalcitonin levels do not predict mortality following major abdominal surgery.** *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2003, **50**(10):1082-1083.
64. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.** *Intensive care medicine* 2000, **26**(2):180-187.
65. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C *et al*: **Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects.** *Critical care medicine* 2004, **32**(3):691-699.
66. 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 medicine* 2003, **29**(5):749-755.
67. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, Seidelmann M, Beger HG: **Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery.** *American journal of surgery* 2001, **181**(1):36-43.
68. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, Bjerre KS: **Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery.** *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2002, **62**(3):189-194.
69. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: **High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection.** *Lancet* 1993, **341**(8844):515-518.
70. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: **Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, **79**(6):1605-1608.

71. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: **Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery.** *Intensive care medicine* 1998, **24**(7):680-684.
72. Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K: **Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome.** *Intensive care medicine* 1998, **24**(2):185-188.
73. Fries M, Kunz D, Gressner AM, Rossaint R, Kuhlen R: **Procalcitonin serum levels after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2003, **59**(1):105-109.
74. Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A: **Cachectin: a hormone that triggers acute shock and chronic cachexia.** *The Journal of infectious diseases* 1988, **157**(3):413-420.
75. Ackermann M, Reuter M, Flohe S, Bahrami S, Redl H, Schade FU: **Cytokine synthesis in the liver of endotoxin-tolerant and normal rats during hemorrhagic shock.** *Journal of endotoxin research* 2001, **7**(2):105-112.
76. Tang GJ, Kuo CD, Yen TC, Kuo HS, Chan KH, Yien HW, Lee TY: **Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients.** *Critical care medicine* 1996, **24**(3):423-428.
77. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y: **Potential clinical applications of C-reactive protein.** *Journal of clinical laboratory analysis* 1990, **4**(3):231-235.
78. Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT: **The value of acute phase protein measurements in clinical practice.** *Annals of clinical biochemistry* 1992, **29** (Pt 2):123-131.
79. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I: **Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis.** *Critical care medicine* 2002, **30**(2):271-275.
80. Odegard A, Lundbom J, Myhre HO, Hatlinghus S, Bergh K, Waage A, Bjerve KS, Mollnes TE, Aadahl P, Lie TA *et al*: **The inflammatory response following treatment of abdominal aortic aneurysms: a comparison between open surgery and endovascular repair.** *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery* 2000, **19**(5):536-544.
81. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome.** *Critical care* 2005, **9**(6):R694-699.
82. Collaborative Study Group on Perioperative Scv OM: **Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients.** *Critical care* 2006, **10**(6):R158.
83. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Critical care medicine* 1985, **13**(10):818-829.
84. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.** *Critical care medicine* 2013, **41**(2):580-637.
85. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Rohm KD, Suttner S: **Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial.** *Critical care* 2010, **14**(1):R18.
86. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L *et al*: **The Berlin definition of ARDS: an**

- expanded rationale, justification, and supplementary material.** *Intensive care medicine* 2012, **38**(10):1573-1582.
87. Khwaja A: **KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury.** *Nephron Clinical practice* 2012, **120**(4):c179-184.
 88. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T *et al*: **Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006.** *Intensive care medicine* 2007, **33**(4):575-590.
 89. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P: **Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients.** *Chest* 2007, **132**(6):1817-1824.
 90. Silva JM, Jr., Oliveira AM, de Moraes SZ, de Araujo LS, Victoria LG, Marubayashi LY: **Influence of central venous oxygen saturation on in-hospital mortality of surgical patients.** *Revista brasileira de anestesiologia* 2010, **60**(6):593-602, 329-534.
 91. Tanczos K, Mikor A, Leiner T, Toth I, Molnar Z: **Goal directed intraoperative fluid management: Central venous pressure (CVP) vs central venous saturation (ScvO2) [abstract].** *Intensive Care Med* 2008, **Suppl 1**:0251.
 92. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, von Sandersleben A, Diedrichs S, Reichensperner H, Goetz AE *et al*: **Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial.** *Anesthesiology* 2013, **119**(4):824-836.
 93. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L, Iversen LH *et al*: **Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial.** *Annals of surgery* 2003, **238**(5):641-648.
 94. Nisanevich V, Felsenstein I, Almog G, Weissman C, Einav S, Matot I: **Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery.** *Anesthesiology* 2005, **103**(1):25-32.
 95. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z: **Perioperative haemodynamic therapy.** *Current opinion in critical care* 2010, **16**(4):384-392.
 96. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG *et al*: **Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study.** *Critical care* 2013, **17**(5):R191.
 97. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: **Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge.** *Critical care medicine* 2007, **35**(1):64-68.
 98. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M: **Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle.** *Critical care* 2011, **15**(5):232.
 99. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL: **Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches.** *Intensive care medicine* 2010, **36**(11):1813-1825.

100. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, Kortgen A: **Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study.** *Intensive care medicine* 2011, **37**(1):52-59.
101. Borgstrom P, Bruttig SP, Lindbom L, Intaglietta M, Arfors KE: **Microvascular responses in rabbit skeletal muscle after fixed volume hemorrhage.** *The American journal of physiology* 1990, **259**(1 Pt 2):H190-196.
102. Kerger H, Waschke KF, Ackern KV, Tsai AG, Intaglietta M: **Systemic and microcirculatory effects of autologous whole blood resuscitation in severe hemorrhagic shock.** *The American journal of physiology* 1999, **276**(6 Pt 2):H2035-2043.
103. Goldman D, Bateman RM, Ellis CG: **Effect of decreased O₂ supply on skeletal muscle oxygenation and O₂ consumption during sepsis: role of heterogeneous capillary spacing and blood flow.** *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2006, **290**(6):H2277-2285.
104. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ: **Decreased capillary density in vivo in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis.** *The Journal of surgical research* 1996, **61**(1):190-196.
105. Bateman RM, Tokunaga C, Kareco T, Dorscheid DR, Walley KR: **Myocardial hypoxia-inducible HIF-1 α , VEGF, and GLUT1 gene expression is associated with microvascular and ICAM-1 heterogeneity during endotoxemia.** *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2007, **293**(1):H448-456.
106. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM: **Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications.** *Intensive care medicine* 2009, **35**(4):671-677.
107. Subeq YM, Peng TC, Hsu BG, Lin NT, Chao YF, Hu TM, Lee RP: **Effects of different fluid resuscitation speeds on blood glucose and interleukin-1 beta in hemorrhagic shock.** *The Journal of trauma* 2009, **66**(3):683-692.
108. Boomer L, Jones W, Davis B, Williams S, Barber A: **Optimal fluid resuscitation: timing and composition of intravenous fluids.** *Surgical infections* 2009, **10**(5):379-387.
109. Takahata R, Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Kimura A, Kinoshita M, Miyazaki H, Saitoh D, Hase K: **Postoperative serum concentrations of high mobility group box chromosomal protein-1 correlates to the duration of SIRS and pulmonary dysfunction following gastrointestinal surgery.** *The Journal of surgical research* 2011, **170**(1):e135-140.

6. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, mentoromnak, Molnár Zsolt Professzor Úrnak, aki az elmúlt több mint egy évtized alatt megismertetett a kutatás és a tudomány világával, emellett az intenzív terápiával, az anesztéziával és a szigorúan betegközpontú orvoslással.

Köszönettel tartozom PhD hallgató elődeimnek Pécsen, Dr Szakmány Tamásnak és Dr Tóth Ildikónak valamint PhD hallgató utódaimnak Szegeden, Dr Kocsi Szilviának, Dr Németh Mártonnak és Dr Trásy Domonkosnak, akikhez mindig fordulhattam kérdéseimmel, kéréseimmel és akik segítséget nyújtottak a tanulmányok tervezésében, kivitelezésében.

Köszönet illeti a pécsi és a szegedi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet minden ápolóját és orvosát, kiemelve Bogár Lajos Professzor Urat, akik mindvégig támogattak tanulásum, munkám során és nélkülözhetetlenek voltak a tanulmányok kivitelezéséhez.

Külön köszönettel tartozom PhD hallgató társamnak, Dr Leiner Tamás barátomnak, akivel orvostanhallgató korunktól évekig szinte elválaszthatatlanul jártuk a tudomány és a szakma útját.

A legnagyobb köszönet családomat illeti, Margot, aki állandó támogatása nélkül nem juthattam volna el a dolgozat elkészítéséig és Izabellát, aki többnyire hagyott esténként dolgozni, de az általa a dolgozathoz hozzáírt kiegészítéseket végül nem tartottam meg.

7. A szerző közleményei

7.1 A PhD tézis alapjául szolgáló nemzetközi közlemények

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 Med 2005;31(5):656-63.

IF: 3.724

Mikor A, Trásy D, Németh MF, Osztróluczki A, Kocsi S, Kovács I, Demeter G, Molnár Z.

Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: a randomized, controlled trial.

BMC Anesthesiol. 2015 Jun 4;15:82.

IF: 1.375

7.2 A PhD tézis alapjául szolgáló kongresszusi előadások

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 32. Kongresszus – Eger, 2004.

Tóth I, Leiner T, **Mikor A**, Molnár Zs, Szakmány T.

Intraoperatív folyadékpótlás monitorozása: CVP vagy ITBV?

Aneszt Int Ter 2004; 34(S2): 41

European Society of Intensive Care Medicine 21st Annual Congress, Lisbon 2008.

K Tanczos, **A Mikor**, T Leiner, I Toth, Z Molnar

Goal directed intraoperative fluid management: Central venous pressure (CVP) vs central venous saturation (ScvO₂)

Intensive Care Med. 2008 34(S1): p. S67.

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XLII. kongresszusa, Siófok, 2014.

Trásy D., **Mikor A**., Németh M.F., Kovács I., Demeter G., Molnár Z.

Centrális vénás oxygen-szaturáció vezérelt intraoperatív folyadék terápia nagy hasűri műtétéknél

Aneszt Int Ter 2014; 44(S1)

Euroanaesthesia 2014. Stockholm

Trásy D., **Mikor A.**, Németh M.F., Kovács I., Demeter G., Molnár Z

Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery improves outcome

European J of Anaesth. 2014;31(S52):4AP4-6

7.3 A PhD tézishez nem kapcsolódó nemzetközi közlemények

Molnar Z, **Mikor A.** Leiner T, Szakmany T.

Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock.

Intensive Care Med 2004;30(7):1356-60.

IF: 3.034

Toth I, Leiner T, **Mikor A.** Szakmany T, Bogar L, 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 Med 2007;35(3):787-93.

IF: 6.283

Rózsa Cs, **Mikor A.** Kasa K, Illes Zs, Komoly S

Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis.

European Journal of Neurology 2009;16(7):796-800.

IF: 2.510

Toth I, **Mikor A.** Leiner A, 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;27(4):618-622.

IF: 1.117

Németh M, Tócsos K, Demeter G, Erces D, Kaszaki J, **Mikor A**, Molnár Z.

Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock.

Acta Anaesthesiol Scand. 2014 May;58(5):611-9.

IF: 2.322

Trásy D, Tócsos K, Németh M, Hankovszky P, Lovas A, **Mikor A**, László I, Hajdú E, Osztróluczki A, Fazakas J, Molnár Z; EProK study group.

Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study.

J Crit Care. 2016 Aug;34:50-5.

aktuális IF: 2.000

Kumulatív IF: 22.365

7.4 A PhD tézishez nem kapcsolódó magyar nyelvű közlemények

Róth A, **Mikor A**, Leiner T, Tóth I, Molnár Zs.

A megfelelő nővérlétszám életet ment, a nem megfelelő... (Egy 5 éves retrospektív felmérés eredményei).

Aneszt Int Ter 2006; 36(4):180-86.

Tóth I, Leiner T, **Mikor A**, Szakmány T, Bogár L, Molnár Zs.

Hemodinamikai és respiratorikus változások tüdőnyitás és a csökkenő optimális pozitív végkilégzési nyomás (PEEP) titrálás során akut respiratorikus distressz szindrómában (ARDS) szenvedő betegekben.

Aneszt Int Ter 2007; 37(4):178-187.

Tóth I, Leiner T, **Mikor A**, Tócsos K., Molnár Zs.

Noradrenalin és dobutamin együttes alkalmazásának hatása a máj indocyanin zöld kiválasztására.

Aneszt Int ter 2013; 43(2):78-83.

7.5 A PhD tézishoz nem kapcsolódó előadások, poszterek

Fiatal Magyar Aneszteziológusok VI. Kongresszusa, Pécs, 2003.

Mikor A., Leiner T, Szakmány T, Molnár Zs

Hidroxy-etil-keményítő (HES) és zselatin (Gel) oldatokkal végzett folyadék-reszuszcitáció szeptikus sokkban – a kongresszus kiemelt díjazásában részesült

Aneszt Int Ter 2003; 33(S1):30

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság Dél-Dunántúli Szekciójának VI. Tudományos Ülése Keszthely, 2003.

Mikor A., Leiner T, Szakmány T, Molnár Zs

Hidroxy-etil-keményítő (HES) és zselatin (Gel) oldatokkal végzett folyadék-reszuszcitáció szeptikus sokkban

24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels 2004.

Szakmany T, **Mikor A.**, Leiner T, Molnar Z.

Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock.

Crit Care 2004; 8(S1): p. P130

Toth I, Szakmany T, **Mikor A.**, Molnar Z

Extravascular lung water (EVLW) does not change during alveolar recruitment in acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Crit Care 2004; 8(S1): p. S 15.

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXII. Kongresszusa, Eger, 2004.

Mikor A., Leiner T, Szakmány T, Molnár Zs.

Hidroxy-etil-keményítő (HES) és gelofusine (Gel) oldatokkal végzett folyadék-reszuszcitáció szeptikus sokkban.

Volume Therapy Forum, Warszawa 2004.

Molnar Zs., **Mikor A.**, Leiner T., Szakmany T.

Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock.

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXIII. Kongresszusa és V. Duna szimpózium, Budapest, 2005.

Mikor A, Leiner T, Tóth I, Molnár Zs.

ARDS-es betegek haemodinamikai monitorozása alveolus-toborzás során.

Aneszt Int Ter 2005; 35(S2):E07

Euroanaesthesia 2005. Vienna

Leiner T, Toth I, **Mikor A**, Molnar Z

Can liver perfusion improve by adding dobutamine to norepinephrine in septic shock?

European Journal of Anaesthesiology 2005; 22:(S34) p. 176.

Mikor A, Toth I, Leiner T, Szakmany T, Molnar Z

Haemodynamic monitoring during lung recruitment: ScvO₂ or CO?

European Journal of Anaesthesiology 2005; 22:(S34) p. 174.

25th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels 2005.

Tóth I, Leiner T, **Mikor A**, Szakmany T, Molnár Z

CVP does not reflect changes in preload when optimal PEEP is determined

Crit Care 2005; 9:(S1) p. S 21.

28th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels 2008.

A Mikor, T Leiner, I Toth, A Roth, J Sandor, Z Molnar

Influence of the number of nurses on survival in multiple system organ failure

Crit Care 2008; 12:(S2) p. 423.

Leiner T, **Mikor A**, Heil Z, Molnar Z

Relationship between central venous oxygen saturation measured in the inferior and superior vena cava

Crit Care 2008; 12:(S2) p. 73.

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXVII. Kongresszusa
Balatonfüred, 2009.

Mikor A. Leiner T, Lunde OK, Molnár Zs

A negatív belégzési erő (negative inspiratory force, NIF) prediktív értéke lélegeztetőgépről
való leszoktatás során

(Boros Mihály Ösztöndíj)

29th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels 2009.

Leiner T, **Mikor A.** Csomos A, Vegh T, Fulesdi B, Nemeth M, Molnar Z

Hungarian perioperative selenium survey in patients with oesophageal cancer

Crit Care 2009; 13:(S1) p. S 61.